

Aripiprazol I.M. im akuten psychiatrischen Setting

Einleitung

Ziele des Erstkontakts in der psychiatrischen Notfallsituation sind einerseits die Erstellung einer vorläufigen Diagnose unter Berücksichtigung relevanter Differenzialdiagnosen aufgrund von Anamnese und Befunden. Andererseits muss die Gefährlichkeit der akuten Situation für den Patienten selbst und für andere eingeschätzt werden. Bei ambulanten Patienten muss entschieden werden, ob die ambulante Behandlung fortgesetzt oder eine stationäre Aufnahme erforderlich ist. Erfolgt eine stationäre Aufnahme, muss geklärt werden, ob diese auf einer offenen oder geschlossenen Station stattfindet und ob der Patient mit dieser Maßnahme einverstanden ist oder ob er mit den entsprechenden rechtlichen Maßnahmen gegen seinen Willen aufgenommen werden muss. Hinweise auf körperliche Erkrankungen sind sorgfältig zu beachten, gegebenenfalls muss eine entsprechende Abklärung so schnell wie möglich stattfinden. Schließlich ist auch noch zu klären, ob Angehörige oder andere Bezugs- bzw. Betreuungspersonen zu verständigen sind.

Die Entscheidung über eine notwendige Psychopharmakotherapie im akuten psychiatrischen Setting muss einem vielfältigen Anforderungsprofil entsprechen. Im Rahmen eines multiprofessionellen Teams muss eine psychopharmakologische Akutintervention zum Ziel haben, dass der psychopathologische Befund des betroffenen Patienten möglichst effektiv stabilisiert wird. Erforderlich ist, dass Angst, Depression, produktiv psychotische Symptomatik, Denkstörungen, Feindseligkeit, psychomotorische Erregung sowie auto- und/oder heteroaggressive Tendenzen reduziert werden. In Hinblick auf die postakute Stabilisierungsphase in der weiteren Therapieführung spielt der Erstkontakt mit dem psychiatrischen Behandlungsteam und die getroffene Wahl hinsichtlich Akutmedikation eine wesentliche Rolle für die therapeutische Allianz zwischen Patient und Arzt, die Compliance des Patienten sowie dessen Therapieerfolg bzw. Outcome-Chancen.

In der akuten Therapie von schizophrenen Patienten oder solchen mit bipolarer affektiver Störung wird ein hochwirksames Medikament mit einem möglichst günstigen Nebenwirkungsprofil benötigt, das in der Anwendung möglichst einfach zu handhaben und auch parenteral verabreichbar ist. Für die weiterführende Langzeittherapie sollte es peroral zur Verfügung stehen, da idealerweise ein Substanzwechsel zwischen Akut- und Erhaltungstherapie vermieden werden sollte.

Bei der Auswahl des Medikaments sollte beachtet werden, dass die Sedierung nicht essenziell für den therapeutischen Wert der einzusetzenden Medikation sein soll. Moderne Antipsychotika reduzieren Symptome wie Feindseligkeit und Unruhe durch andere Mechanismen als durch Sedierung.

Aripiprazol

Aripiprazol ist ein modernes Antipsychotikum, das aufgrund des spezifischen pharmakologischen Profils nicht nur auf die Positiv-, sondern auch auf die Negativsymptomatik wirkt. Neben einer antipsychotischen Eigenschaft wirkt es anxiolytisch und positiv auf Kognition und Stimmung. Aripiprazol ist ein partieller Agonist an D₂-Rezeptoren (alle anderen Antipsychotika sind D₂-Antagonisten!), ein partieller Agonist an 5-HT_{1A}-Rezeptoren und ein Antagonist an 5-HT_{2A}-Rezeptoren. Durch den 5-HT_{1A}-Rezeptoragonismus und den 5-HT_{2A}-Rezeptorantagonismus kommt es zu einer Serotonin-stabilisierenden Wirkung, die eine günstige Beeinflussung der Negativsymptomatik mit Reduktion von Depression, Angst, Verbesserung der Kognition ermöglicht und mit direkt erregungsreduzierender Wirkung verbunden ist. Das Neue an der Wirksamkeit dieses Antipsychotikums der dritten Generation ist, dass sowohl eine Dopamin- als auch eine Serotonin-stabi-

lisierende Wirkung erfolgt. Aripiprazol wirkt vorwiegend im mesolimbischen und weniger im nigrostriatalen System, so dass das Nebenwirkungsprofil bzgl. extrapyramidalmotorische Symptome, Akathisie, Dystonie etc. im Vergleich zu anderen Substanzen günstig ist.

Unter einer Behandlung mit Aripiprazol besteht nur eine geringe Wahrscheinlichkeit für eine orthostatische Hypotonie aufgrund der geringen Affinität zu Alpha₁-adrenergen Rezeptoren und für Gewichtszunahme oder Sedierung wegen der geringen Affinität zu H₁-Rezeptoren. Kognitive Störungen sind aufgrund der fehlenden Affinität zu muskarinergen ACh-Rezeptoren nicht zu erwarten.

Da Aripiprazol ein potenter partieller Agonist an D₂-Rezeptoren ist, sind auch bei Vergleichsstudien mit anderen modernen Antipsychotika keine erhöhten Prolaktinspiegel erhoben worden.

Rezeptorprofil

- Hohe Affinität für D₂⁻, D₃⁻, 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}-Rezeptoren
- Geringe Affinität zu Alpha₁-adrenergen Rezeptoren
- Geringe Affinität zu H₁-Rezeptoren
- Keine Affinität zu muskarinergen ACh-Rezeptoren

Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Aripiprazol

- Mittlere Eliminations-HWZ: 75 Stunden
- Steady State: 14 Tage nach Beginn der Erhaltungsdosis oder Wechsel der Dosis
- Peak-Plasma-Konzentration:
 - p.o.: 3–5 Stunden, Bioverfügbarkeit: 87%
 - i.m.: 1–3 Stunden, Bioverfügbarkeit: 100%
- Gleichzeitige Nahrungsaufnahme hat keinen Einfluss

Nebenwirkungen

- Kopfschmerzen, Schwindel, Somnolenz (Inzidenz ≥7%)
- EPMS (Inzidenz <2%)
- Akathisie (Inzidenz <5,5%)
- Keine beobachteten kardiovaskulären Nebenwirkungen
- Äußerst geringes Risiko hinsichtlich eines metabolischen Syndroms (Plazebobereich)
- Bei alten dementen Patienten wurden erhöhte Todesraten in Verbindung mit kardiovaskulären und infektiösen Problemen bei oraler Aripiprazol-Therapie berichtet

Aripiprazol sollte – compliancefördernd – lediglich einmal täglich verabreicht werden. Dies kann sowohl am Morgen als auch vor dem Schlaf erfolgen, sollte bei der Umstellung von

einem sedierenden Antipsychotikum (wie z.B. Olanzapin) auf Aripiprazol vorübergehend eine Schlafstörung auftreten, kann diese mittels kurzfristig verabreichtem Lorazepam oder eines anderen Benzodiazepins günstig beeinflusst werden. Eine zweimal täglich verabreichte Aripiprazol-Dosierung ist unnötig, da die Eliminationshalbwertszeit dieser Substanz bei 75 Stunden liegt.

Aripiprazol i.m.

Intramuskulär (i.m.) appliziertes Aripiprazol wird sehr schnell resorbiert und erreicht bereits nach 30 Minuten den annähernd maximalen Wirkspiegel (78% i.m. vs. 5% bei peroraler Einnahme nach 30 Minuten)¹. Damit ist die Wirkung bei i.m. Verabreichung viel schneller als unter peroralem Aripiprazol zu erwarten. Vergleicht man also die perorale Gabe mit intramuskulärer Verabreichung von Aripiprazol, so ist kein Unterschied in der Höhe der Plasmaspitzenpiegel zu erwarten. Der entscheidende Unterschied liegt in der Geschwindigkeit, mit der der Plasmaspitzenpiegel erreicht wird – bei intramuskulärer Applikation im Wesentlichen bereits in der ersten halben Stunde.

Der rasche Eintritt der antipsychotischen Wirkung unter der intramuskulären Applikationsform von Aripiprazol wird auch aus der praktischen Erfahrung von den Experten bestätigt, die von einer Verbesserung der Kognition und des Verhaltens betroffener Patienten verbunden mit einer Beruhigung der Situation und einer besseren Erreichbarkeit der Patienten bereits nach einer halben Stunde berichten. Allerdings wird noch immer die Frage aufgeworfen, ob die beobachtete rasche klinische Wirksamkeit auf einen spezifischen antipsychotischen oder allgemein sedierenden Effekt zurückzuführen sei. Tatsächlich wurde mittels BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) für intramuskuläres Olanzapin bereits für den frühesten Messzeitpunkt – zwei Stunden – ein eindeutiger antipsychotischer Effekt belegt.²

Ist keine klinische Verbesserung nach der ersten Injektion zu beobachten, so wird die Applikation einer zweiten Injektion nach zwei Stunden empfohlen. Aus pharmakologischer Sicht wäre schon nach einer Stunde die Verabreichung der zweiten Injektion möglich. Dabei gilt: Je akuter die Situation ist, desto höher wird der Bedarf der Dosierung eines Antipsychotikums sein. Für Clozapin wurde gezeigt, dass chronisch behandelte und gut eingestellte ambulante Patienten Plasmaspiegel von im Schnitt nur 263ng/ml benötigen³, während im Akutbereich der orientierende therapeutische Bereich für Clozapin zwischen 350 und 600ng/ml liegt.^{4,5} Analog kann man deshalb

Vorsitz:

Editorial Board:



OA Dr. Regina Prunnlechner
Universitätsklinik für Psychiatrie, Innsbruck



OA Dr. Hans Blecha
Universitätsklinik für Psychiatrie, Innsbruck



Prim. Univ.-Doz. Dr. Andreas Conca
Zentralkrankenhaus Bozen



DPGKP Mathias Prokop
Universitätsklinik für Psychiatrie, Innsbruck



OA Dr. Daniela Strobl
Psychiatrisches Krankenhaus des Landes Tirol

Dosierungsanpassung aufgrund von Interaktionen

CYP2D6

Inhibitoren	Fluoxetin > Paroxetin >> Sertralin	plasmaspiegelkontrollierte Dosisreduktion
-------------	------------------------------------	---

CYP3A

Inhibitoren	Ketaconazol (in Österreich jedoch NICHT mehr für die interaktionsmäßig bedenkliche systemische Anwendung erhältlich), Itraconazol, ACHTUNG: für Voriconazol KEINE klinische relevante Interaktion beschrieben; Grapefruitsaft (250ml/d über 3d erhöhen Plasmaspiegel auf das Doppelte)	plasmaspiegelkontrollierte Dosisreduktion
Induktoren	Carbamazepin (ACHTUNG: für Oxcarbazepin DEUTLICH schwächere Interaktion beschrieben), Rifampicin, Rifabutin, Phenytoin, Phenobarbital (starker Induktor), Primidon, Efavirenz, Nevirapin, Johanniskraut	plasmakontrollierte Dosissteigerung

davon ausgehen, dass der orientierende therapeutische Bereich für Aripiprazol von 150 bis 250ng/ml⁶ im perakuten Setting durchaus überschritten werden kann.

Um einen für die Behandlung erforderlichen Plasmaspiegel aufrechterhalten und auf eine zweite Injektion verzichten zu können, müsste kurz nach der ersten Injektion die Einnahme von oralem Aripiprazol gewährleistet sein. Bei uneinsichtigen Patienten mit fehlender Compliance empfiehlt sich die Wiederholung der intramuskulären Applikation bis zu dreimal täglich.

Eine Spiegelmessung ist auch im perakuten Setting – zumindest aus forensischen Gründen⁷ – zu empfehlen, kann für die perkute Titration jedoch nicht eingesetzt werden, da die meisten Plasmaspiegelbestimmungslabors einen Umlauf von 24 Stunden und mehr haben. Einige Labors jedoch (www.plasmaspiegel.at) bestimmen auf besonderen Wunsch sofort.

Die Bioverfügbarkeit beträgt annähernd 100%. Die übrigen Verteilungsparameter sind mit denen bei oraler Applikation gut vergleichbar. Eine linear proportionale Pharmakokinetik ist bis zu einer Dosierung von 45mg nachgewiesen. Die Elimination von Aripiprazol ist sehr langsam; die Eliminationshalbwertszeit liegt zwischen 75 und 100 Stunden.

Der Einsatz von Aripiprazol i.m. wird im perakuten bzw. Krisenbereich als Monotherapie empfohlen. Bei Notfällen im Akut- und Unterbringungsbereich, bei Auto- oder Heteroaggressivität, Suizidalität und wenn eine Sedierung erwünscht ist, scheint eine Kombination mit einem Benzodiazepin (Lorazepam) sinnvoll. Aripiprazol als Monotherapie zeigt eine antiagitorische und entspannende Wirkung mit Verbesserung

der kognitiven Funktionen. Auch die affektive Komponente wird unter Aripiprazol i.m. günstig beeinflusst hinsichtlich Angstreduktion und Stimmungsstabilisierung.

Metabolismus von Aripiprazol i.m.

Aripiprazol wird über die Enzyme CYP2D6 und CYP3A4 metabolisiert. Bei der Kombination von Aripiprazol mit einem hochwirksamen CYP2D6-Inhibitor kommt es zu einer maßgeblichen Erhöhung (Verdoppelung) der AUC von Aripiprazol bei gleichbleibender C_{max} . Eine Dosisreduktion bis um die Hälfte sollte dann erwogen werden. Eine gemeinsame Verabreichung von hochwirksamen CYP3A4-Inhibitoren, wie z.B. Ketoconazol, erhöht AUC und C_{max} von Aripiprazol und seinem aktiven Metaboliten (Dehydro-Aripiprazol). Auch hier wird eine Dosisreduktion bis zur Hälfte empfohlen, wenn eine Nutzen-Risiko-Abwägung für den Patienten eine gemeinsame Gabe befürworten sollte (siehe Tabelle 1). Bei gemeinsamer Gabe von Aripiprazol mit hochwirksamen CYP3A4-Induktoren verringern sich AUC und C_{max} von Aripiprazol und seinem aktiven Metaboliten. Demnach sollte die Dosis von Aripiprazol erhöht werden. Unter einer gemeinsamen Anwendung mit Carbamazepin ist die Aripiprazol-Dosierung zu verdoppeln.

Applikation von Aripiprazol i.m.

Aripiprazol i.m. kann deltoidal oder gluteal verabreicht werden. Die Absorption ist je nach Verabreichung variabel. Da es im glutealen Bereich vermehrt Fettgewebe gibt, kann es zu Schwankungen in der Resorption und damit im Plasmaspiegel kommen. Es ist anzunehmen, dass die Verteilung von i.m. applizierten Aripiprazol im Oberarm aufgrund der gleichmäßigeren Beschaffenheit des Muskelgewebes gleichförmiger verläuft.

Indikation (Fachinformation)⁸

Aripiprazol (ABILIFY®) Injektionslösung wird zur schnellen Kontrolle von Agitiertheit und Verhaltensstörungen bei Patienten mit Schizophrenie oder bei Patienten mit manischen Episoden der Bipolar-I-Störung angewandt, wenn eine orale Therapie unmöglich ist. Sobald es angebracht ist, sollte die Behandlung mit Aripiprazol Injektionslösung beendet und mit der oralen Verabreichung von Aripiprazol begonnen werden.



OA Dr. Thomas Walch
Universitätsklinik
für Psychiatrie,
Innsbruck



Univ.-Prof. Dr.
Gerald Zernig
Universitätsklinik
für Psychiatrie,
Innsbruck

Aripiprazol i.m. zur Behandlung der akuten Schizophrenie

In der Schizophrenie liegen charakteristisches Störungsmuster verschiedener psychischer Bereiche wie Wahrnehmung, Denken, Ich-Funktionen, Affektivität, Antrieb und Psychomotorik vor. Der Verlauf ist gekennzeichnet durch episodisch auftretende akut psychotische Zustände sowie chronische Beeinträchtigungen. Im Vordergrund akuter Psychosen stehen Feindseligkeit, Mangel an Kooperation, Unruhe, mangelnde Impulskontrolle und Anspannung, die eine Raptusgefahr mit Selbst- und Fremdgefährdung in sich bergen.

Das Behandlungsziel einer „Good Clinical Practice“ ist der von Krankheitssymptomen weitgehend freie, zu selbstbestimmter Lebensführung fähige, therapeutische Maßnahmen in Kenntnis von Nutzen und Risiken abwägende Patient. Hierfür ist die Erstellung eines Gesamtbehandlungsplans unter Partizipation der Betroffenen und aller am Behandlungsprozess Beteiligten, eine Zusammenarbeit mit Angehörigen, die Koordination und Kooperation der Behandlungsinstitutionen und der Einbeziehung des nicht professionellen Hilfe- und Selbsthilfesystems notwendig. Dies bedarf Deeskalationsmaßnahmen, psychopharmakologische Intervention sowie (Psycho-)Therapien mit sozialpsychiatrischen Begleitmaßnahmen durch ein multiprofessionelles Team.

Eine Behandlung sollte möglichst schonend bezüglich der Wirkung (nicht zu langsam, nicht zu rasch) und Nebenwirkungen (Vermeidung von Sedierung, EPS, Hypotonie etc.) sein. Eine vertrauensbildende Intervention ist wünschenswert, daher gilt es abzuwägen, ob eine orale oder parenterale (i.m. oder i.v.) Therapie zum Einsatz kommt. Ein gutes Psychopharmakon sollte sich in der Folgetherapie in Bezug auf Wirkung, Nebenwirkung und Compliance als tauglich erweisen.

Aripiprazol i.m. (9,75mg/ Injektion maximal 3x täglich) wurde in einer Subgruppen-Analyse von 325 freiwillig stationär aufgenommenen erwachsenen Patienten mit agitierter Schizophrenie (PEC 15-35) im Rahmen einer doppelblinden, multizentrischen Studie mit Haloperidol i.m. (6,5mg/ Injektion maximal 3x täglich) und Plazebo i.m. im Verhältnis 2:2:1 verglichen. Ziel der Studie war die Evaluierung von Wirksamkeit und Verträglichkeit von Aripiprazol i.m. und Haloperidol i.m. und Umstellung auf eine orale Therapie.⁹

Gemessen wurde die Wirksamkeit anhand der

- PEC (Positive and Negative Syndrome Scale Excited Component): Beurteilt werden fünf die Agitation des Patienten betreffende Bereiche des PANSS-Gesamtscores: Feindseligkeit, Mangel an Kooperationsbereitschaft, Unruhe, mangelnde Impulskontrolle und Spannung.
- CGI-I – Clinical Global Impression – Improvement: Verbesserung des klinischen Gesamteindrucks.
- CGI-S – Clinical Global Impression – Severity of Illness Scale: Skala für die Schwere des klinischen Gesamteindrucks der Krankheit.
- ACES – Agitation-Calmness Evaluation Scale: Evaluierungsskala für Unruhe/ Innere Unruhe.
- CABS – Corrigan Agitated Behaviour Scale: Skala für unruhiges Verhalten.

- BPRS – PANSS-derived Brief Psychiatric Rating Scale: von der PANSS abgeleitete psychiatrische Kurzbeurteilungsskala.

Aripiprazol i.m. zeigte wie Haloperidol i.m. hinsichtlich schneller und effektiver Kontrolle der Unruhe bereits nach zwei Stunden signifikante Verbesserungen der PEC im Vergleich zu Plazebo (-8,0 vs. -8,3 vs. -5,7). Anhand von Messungen der ACES konnte eine beruhigende Wirkung für Aripiprazol i.m. gezeigt werden. Bezüglich des Nebenwirkungsprofils war Aripiprazol i.m. mit Plazebo vergleichbar, während unter Haloperidol i.m. Nebenwirkungen ca. zehnfach häufiger auftraten. Die Wirksamkeit von Aripiprazol bei akuter Agitation entspricht der Wirksamkeit von Haloperidol. Allerdings fand sich unter Aripiprazol eine bessere Verträglichkeit in Bezug auf EPS, das auf Plazeboniveau lag. Der durch i.m. Applikation erreichte Effekt konnte auch nach Umstellung auf eine orale Verabreichung von Aripiprazol nachgewiesen werden.¹⁰

Aripiprazol i.m. zur Behandlung von bipolaren Störungen

Auch für die Akuttherapie von bipolaren Störungen bleiben die Anforderungen an die medikamentöse Therapie die gleichen: Eine effiziente Wirkung soll möglichst rasch einsetzen. Das Sicherheits- und Nebenwirkungsprofil muss bekannt und das Nutzen-Risiko-Profil positiv sein. Die medikamentöse Therapie soll einen schonenden Einstieg ermöglichen, einfach in der Handhabung sein und einen komplikationslosen Übergang von parenteraler zu perorale Gabe ermöglichen, um gute Voraussetzungen für die Langzeittherapie zu gewährleisten.

In der Behandlung von bipolaren Störungen wurden bisher sowohl in der akuten Phase als auch in der Langzeittherapie Lithium und Valproinsäure als Mittel der ersten Wahl erfolgreich eingesetzt. Auch atypische Antipsychotika können in beiden Indikationen eingesetzt werden. Neue Forschungsergebnisse belegen für Aripiprazol eine antimanische Wirkung sowie eine gute Wirkung bei gemischten Episoden. Durch eine effiziente Erhaltungstherapie können Rückfälle verhindert werden.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Aripiprazol i.m. in der Behandlung von Agitation bei Vorliegen einer Bipolar-I-Störung, einer manischen oder gemischten Episode wurde in einer doppelblinden, randomisierten, prospektiven Studie an 301 Patienten untersucht.¹¹ (Aripiprazol i.m. 9,75mg vs. 15mg vs. Lorazepam i.m. 2mg vs. Plazebo i.m.). Als Hauptzielkriterium wurde die Abnahme der Agitation definiert, gemessen durch den PEC Score (PANNS Excitement Score), die sekundären Messzielkriterien wurden über folgende Skalen- CGI, CGI-I, CGI-S, ACES, CABS, YMRS (Young Mania Rating Scale) abgebildet.

In allen drei Verumarmen kam es nach zwei Stunden zu einer signifikanten Verbesserung in allen Zielkriterien im Vergleich zu Plazebo. Auch die Häufigkeit der Injektionen und die Zeit bis zur zweiten Injektion waren im Vergleich zu Plazebo signifikant geringer. Unter Lorazepam wurde hingegen im Vergleich zu beiden Aripiprazol-Armen doppelt so häufig eine Sedierung als Nebenwirkung angeführt.

Studiendaten belegen, dass Aripiprazol i.m. gut verträglich ist und zu einer Abnahme der Unruhe bei der Behandlung der Manie führt. Die Nebenwirkungsrate der i.m. Applikation ist vergleichbar mit der oralen Verabreichung. Studien, die direkte Wirkstärkenvergleiche mit anderen intramuskulär verabreichbaren atypischen Substanzen ermöglichen, sind zur Vertiefung des Wissenstands wünschenswert.

Sicherheit von Aripiprazol i.m.

Aripiprazol hat ein sehr gutes Sicherheitsprofil: keine Prolaktinveränderungen, geringe EPS (extrapyramidalmotorische Symptomatik), geringes Risiko für Gewichtszunahme oder Erhöhung der Triglyzeridspiegel und Sedierung. Obwohl die Pharmakokinetik von Aripiprazol durch eine Kombination mit Lorazepam nicht beeinflusst wird, ist die Intensität der Sedierung höher als unter Aripiprazol allein.

Zu Schwangerschaft und Stillzeit gibt es keine Daten, daher können keine Empfehlungen abgegeben werden. Prinzipiell sollten weibliche Patienten vor jedem Behandlungsbeginn nach einer möglichen Schwangerschaft befragt werden.

Bei älteren Patienten (65 J +) sollte mit Rücksicht auf die größere Empfindlichkeit dieser Patientengruppe eine niedrigere Initialdosis in Betracht gezogen werden, wenn klinische Faktoren dies rechtfertigen. Aripiprazol wurde in dieser Patientengruppe nicht geprüft.

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder mit leichter bis mäßiger Leberinsuffizienz ist in der Regel keine Dosisanpassung nötig. Im Zweifelsfall schafft eine Plasmaspiegelbestimmung Klarheit. Bei schwerer Leberinsuffizienz sollte die Maximaldosis von 30mg nur mit Vorsicht angewendet werden. Auch für Raucher ist aufgrund des Metabolismus eine Dosisanpassung nicht notwendig.

Bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahre gibt es keine Erfahrungen.

Welche Patienten profitieren von Aripiprazol i.m.?

Im ambulanten psychiatrischen Setting eignet sich Aripiprazol i.m. (unter Umständen in Kombination mit Lorazepam – Temesta® 2,5 mg Expidet) beim Akutpatienten hervorragend im Vorfeld einer geplanten Aufnahme. Während Aripiprazol i.m. wirksam wird, kann das Aufnahmemanagement getätigt werden, so dass auf der Station in weiterer Folge mit dem Patienten eine ausreichende Exploration durchgeführt werden kann.

Akut agitierte schizophrene Patienten profitieren von Aripiprazol i.m. neben der antipsychotischen Wirkung aufgrund der ausgeprägten antiagitatorischen Eigenschaft. Sowohl bei schizophrenen als auch bipolaren Patienten schafft Aripiprazol i.m. eine Verbesserung der Kognition und eröffnet damit die Möglichkeit, ein geordnetes Gespräch zu führen. Der Patient wird distanzierter, kann seine Situation besser verstehen und in die notwendige Therapie einwilligen.

33% der schizophrenen Patienten leiden unter einem zusätzlichen Substanzmissbrauch. Aufgrund des günstigen pharmakologischen Profils eignet sich Aripiprazol zur Behandlung dieser schwierigen Patientengruppe im Akutsetting.

Im ambulanten psychiatrischen Setting wurde zum Beispiel bei exazerbierten schizophrenen Patienten die Erfahrung gemacht, dass mittels Aripiprazol i.m. eine stationäre Aufnahme verhindert werden konnte. Auch bei chronifizierten und therapieresistenten depressiven Störungen ist bei einem Absetzversuch der Antidepressiva oder bei einer antidepressiven Umstellung Aripiprazol i.m. mit oder ohne Lorazepam an drei aufeinanderfolgenden Tagen als Überbrückung zu empfehlen.

Aripiprazol i.m. aus Sicht der Pflege

25 Pflegepersonen aus dem stationären Bereich der Psychiatrischen Universitätsklinik Innsbruck, die mit dem Umgang von Aripiprazol i.m. vertraut sind, gaben ihre Erfahrung und Einschätzung mittels eines Fragebogens an. Abgefragt wurden unter anderem Bewertungen zu den Produkteigenschaften, der Applikation und dem Handling im akuten Setting.

Das Verpackungsdesign wurde in Bezug auf Größe, Handling und Entsorgung als positiv bewertet. Obwohl die Ampulle an sich recht klein ist, wird die Größe sehr gut angenommen. Ein besonderer Vorteil der Ampulle ist die Plastikkappe zum Abbrechen. Im Unterschied zu anderen Ampullen, deren Abbruchkappe aus Glas ist und damit immer wieder zu kleinen Schnittverletzungen führen kann, besteht dieses Risiko bei der Aripiprazol-Ampulle nicht.

Da die Ampullen nicht im Kühlschrank gelagert werden müssen, vereinfacht das nicht nur das Handling, sondern bietet den Vorteil, dass Aripiprazol i.m. sofort ohne ein Vorwärmen verabreicht werden kann. Patienten empfinden eine Injektion von kühlen oder kalten Lösungen als unangenehm, manchmal sogar als schmerzhaft. Das kann sich auf das Vertrauensverhältnis zum Behandlungsteam und in weiterer Folge auf die Compliance negativ auswirken. Zudem ist die Lösung farbneutral, was von den Patienten besser akzeptiert wird als farbige Lösungen.

Aripiprazol i.m. ist eine wässrige Lösung, die restmengenfrei aufziehbar und bei der Applikation für den Patienten weniger unangenehm als eine ölige Lösung ist. Als großer Vorteil werden die Kompatibilität und damit die Möglichkeit der Beimengung eines Benzodiazepins bewertet, da man mit nur einer Injektion sowohl das Antipsychotikum als auch den Tranquillizer verabreichen kann. Das Volumen der Injektionslösung einer Ampulle von 1,3ml stellt kein Problem bei der Verabreichung dar und ist auch für kachektische Patienten geeignet.

Ein weiterer Vorteil von Aripiprazol i.m. ist, dass ein EKG im Vorfeld nicht notwendig und es somit im akuten Setting sofort einsetzbar ist. Aus der Bewertung des Pflegepersonals lässt sich schließen, dass dieses ohne Vorbehalt dem Aripiprazol i.m. gegenübersteht und es als positive Bereicherung des antipsychotischen Armamentariums im akuten Einsatz sieht.

Zusammenfassung

Mit einer intramuskulären Verabreichung von Aripiprazol kann aufgrund des günstigen Wirkungs-Nebenwirkungs-Profiles eine effiziente Behandlung der akuten Agitation und gestörten Kognition erwartet werden. In klinischen Studien hat sich Aripiprazol bei der Behandlung der Schizophrenie sowie der mit einer Bipolar-I-Störung assoziierten Manie sowohl kurz- als auch langfristig als wirksam und sicher erwiesen. Als wesentlicher Vorteil stellt sich die Behandlungskontinuität durch die Umstellungsmöglichkeit auf die orale Applikationsform im Anschluss an die intramuskuläre Akutbehandlung heraus. Die geringe Nebenwirkungsrate und das günstige Wirkprofil ermöglichen eine bessere Compliance und tragen zu einer Verbesserung der Arzt-Patienten-Beziehung bei. Im Vergleich zu anderen Atypika bietet Aripiprazol bei der langfristigen Behandlung aufgrund des geringen Risikos einer Sedierung, Gewichtszunahme oder Erhöhung der Prolaktin- und Triglyzeridspiegel Vorteile. Essenziell ist, dass neben den behandelnden Ärzten auch das Pflegepersonal das Wirkungs-Nebenwirkungs-Profil sowie das „Handling“ der Substanz als günstig einschätzt.

Empfehlungen der Experten

In Bezug auf die Länge der Verabreichung der i.m. Applikation einigt sich das Expertenteam auf maximal drei Injektionen täglich über maximal drei Tage. Sollte sich nach drei Tagen keine Verbesserung eingestellt haben, wird eine kritische Evaluierung des therapeutischen Vorgehens empfohlen.

Die intramuskuläre Verabreichung von Aripiprazol beim akut agitierten Patienten eignet sich als Monotherapie. Die Verabreichung kann aufgrund der geringen Menge (1,3ml) einer Ampulle in den Oberarm erfolgen. In Krisensituationen und bei Fremd- oder Selbstgefährdung ist die Kombination mit einem Benzodiazepin sinnvoll. Bevorzugterweise wird dieses

gemeinsam mit Aripiprazol intramuskulär verabreicht. Da es sich hierbei um ein größeres Volumen handelt, ist die gluteale Verabreichung vorzuziehen.

Akuität, Krise → Monotherapie → deltoideale Verabreichung
Notfall, Selbst- oder Fremdgefährdung → Kombinationstherapie mit Benzodiazepin → gluteale Verabreichung

Literaturhinweise

- ¹ Boulton DN 2008 Clin Pharmacokinet 47(7):475–485
- ² S. Kapur, T. Arenovich, O. Agid, R. Zipursky, S. Lindborg, and B. Jones. Evidence for onset of antipsychotic effects within the first 24 hours of treatment. Am J Psychiatry 162 (5):939–946, 2005
- ³ I. Gaertner, H. J. Gaertner, R. Vonthein, and K. Dietz. Therapeutic drug monitoring of clozapine in relapse prevention: a five-year prospective study. J Clin Psychopharmacol. 21 (3):305–310, 2001
- ⁴ P. Baumann, C. Hiemke, S. Ulrich, G. Eckemann, I. Gaertner, M. Gerlach, H. J. Kuss, G. Laux, B. MuellerOerlinghausen, M. L. Rao, P. Riederer, and G. Zernig. The AGNP-TDM expert group consensus guidelines: Therapeutic Drug Monitoring in Psychiatry. Pharmacopsychiatry 37:243–265, 2004
- ⁵ G. Zernig, K. Ng, C. Hiemke, and A. Saria. TDM-based clozapine dosing recommendations. Ther Drug Monit 29 (1):130–131, 2007
- ⁶ K. M. Kirschbaum, M. J. Mueller, G. Zernig, A. Saria, A. Mobascher, J. Malevani, and C. Hiemke. Therapeutic monitoring of aripiprazole using HPLC with column-switching. Clin Chem 51:1718–1721, 2005
- ⁷ G. Zernig. Empfehlungen für die gutachterliche Bewertung von Medikamentenspiegeln in der Psychiatrie im gerichtlich anhängigen Schadensfall. Psychopharmakotherapie 16 (2):57–65, 2008.
- ⁸ ABILIFY® (Aripiprazol) Fachinformation
- ⁹ R. Andrezina et al., 2006. „Intramuscular aripiprazole or haloperidol and transition to oral therapy in patients with agitation associated with schizophrenia: sub-analysis of a double blind study“
- ¹⁰ Daniel et al., Efficacy and Safety of Oral Aripiprazole Compared with Haloperidol in Patients Transitioning from Acute Treatment with Intramuscular Formulations, Journal of Psychiatric Practice: May 2007 – Vol 13 (3): 170–177
- ¹¹ Zimbhoff et al. J Clin Psychopharmacol 2007; 27:171–176

ABILIFY 1 mg/ml Lösung zum Einnehmen. Pharmakotherapeutische Gruppe: andere Antipsychotika, **ATC-Code:** N05AX12. **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Jeder ml enthält 1 mg Aripiprazol. **Sonstige Bestandteile:** 200 mg Fructose je ml 400 mg Sucrose je ml 1,8 mg Methyl-4-hydroxybenzoat (E218) je ml 0,2 mg Propyl-4-hydroxybenzoat (E216) je ml. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Natriumacetat, Fructose, Glycerol, Milchsäure, Methyl-4-hydroxybenzoat (E218), Propylenglycol, Propyl-4-hydroxybenzoat (E216), Natriumhydroxid, Sucrose, Gereinigtes Wasser, Natürliches Orangen-Creme-Aroma mit anderen natürlichen Geschmacksstoffen. **ANWENDUNGSGEBIETE:** ABILIFY ist für die Behandlung der Schizophrenie bei Erwachsenen und bei Jugendlichen ab 15 Jahre angezeigt. ABILIFY ist für die Behandlung von mäßigen bis schweren manischen Episoden der Bipolar-I-Störung und für die Prävention einer neuen manischen Episode bei Patienten angezeigt, die überwiegend manische Episoden hatten und deren manische Episoden auf die Behandlung mit Aripiprazol ansprechen. **GEGENANZEIGEN:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **INHABER DER ZULASSUNG:** Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd., Hulton House Highbridge Business Park, Oxford Road, Uxbridge - Middlesex UB8 1HU - Vereinigtes Königreich. **Kontakt in Österreich:** Bristol-Myers Squibb GesmbH, Wien, Tel. +431-60143-0. **VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT:** NR, apothekenpflichtig. **STAND DER INFORMATION:** 11/2009. **Weitere Angaben, insbesondere zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

ABILIFY 7,5 mg/ml Injektionslösung. Pharmakotherapeutische Gruppe: andere Antipsychotika, **ATC-Code:** N05AX12. **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Jeder ml enthält 7,5 mg Aripiprazol. Jede Durchstechflasche enthält 9,75 mg Aripiprazol. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Heptakis-O-(4-sulfobutyl)cyclomaltoheptaose, Heptanatriumsalz (SBECD), Weinsäure (Ph.Eur.), Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke. **ANWENDUNGSGEBIETE:** ABILIFY Injektionslösung wird zur schnellen Kontrolle von Agitiertheit und Verhaltensstörungen bei Patienten mit Schizophrenie oder bei Patienten mit manischen Episoden der Bipolar-I-Störung angewandt, wenn eine orale Therapie nicht angebracht ist. Sobald es klinisch angebracht ist, sollte die Behandlung mit Aripiprazol Injektionslösung beendet werden und mit der oralen Anwendung von Aripiprazol begonnen werden. **GEGENANZEIGEN:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **INHABER DER ZULASSUNG:** Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd., Hulton House Highbridge Business Park, Oxford Road, Uxbridge - Middlesex UB8 1HU - Vereinigtes Königreich. **Kontakt in Österreich:** Bristol-Myers Squibb GesmbH, Wien, Tel. +431-60143-0. **VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT:** NR, apothekenpflichtig. **STAND DER INFORMATION:** 11/2009. **Weitere Angaben, insbesondere zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

ABILIFY 5 mg Tabletten, ABILIFY 10 mg Tabletten, ABILIFY 15 mg Tabletten, ABILIFY 30 mg Tabletten, ABILIFY 10 mg Schmelztabletten, ABILIFY 15 mg Schmelztabletten. Pharmakotherapeutische Gruppe: andere Antipsychotika, **ATC-Code:** N05AX12. **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** ABILIFY 5 mg Tabletten: Jede Tablette enthält 5 mg Aripiprazol. **Sonstiger Bestandteil:** 67 mg Lactose je Tablette. ABILIFY 10 mg Tabletten: Jede Tablette enthält 10 mg Aripiprazol. **Sonstiger Bestandteil:** 62,18 mg Lactose je Tablette. ABILIFY 15 mg Tabletten: Jede Tablette enthält 15 mg Aripiprazol. **Sonstiger Bestandteil:** 57 mg Lactose je Tablette. ABILIFY 30 mg Tabletten: Jede Tablette enthält 30 mg Aripiprazol. **Sonstiger Bestandteil:** 186,54 mg Lactose je Tablette. ABILIFY 10 mg Schmelztabletten: Jede Schmelztablette enthält 10 mg Aripiprazol. **Sonstige Bestandteile:** 2 mg Aspartam (E951) je Schmelztablette. ABILIFY 15 mg Schmelztabletten: Jede Schmelztablette enthält 15 mg Aripiprazol. **Sonstige Bestandteile:** 3 mg Aspartam (E951) je Schmelztablette. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tabletten: Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Mikrokristalline Cellulose, Hypromellose, Magnesiumstearat. ABILIFY 5 mg Tabletten: Indigocarmin, Aluminiumsalz (E132), ABILIFY 10 mg und 30 mg Tabletten: Eisen(III)-oxid (E172), ABILIFY 15 mg Tabletten: Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172). Schmelztabletten: Calciumtrimetasilicat, Croscarmellose-Natrium, Crospovidon, Siliciumdioxid, Xylitol, Mikrokristalline Cellulose, Aspartam (E951), Acesulfam-Kalium, Vanille-Aroma künstlich (enthält Vanillin und Ethylvanillin), Weinsäure, Magnesiumstearat. ABILIFY 10 mg Schmelztabletten: Eisen(III)-oxid (E172), ABILIFY 15 mg Schmelztabletten: Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172). **ANWENDUNGSGEBIETE:** ABILIFY ist für die Behandlung der Schizophrenie bei Erwachsenen und bei Jugendlichen ab 15 Jahre angezeigt. ABILIFY ist für die Behandlung von mäßigen bis schweren manischen Episoden der Bipolar-I-Störung und für die Prävention einer neuen manischen Episode bei Patienten angezeigt, die überwiegend manische Episoden hatten und deren manische Episoden auf die Behandlung mit Aripiprazol ansprechen. **GEGENANZEIGEN:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **INHABER DER ZULASSUNG:** Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd., Hulton House Highbridge Business Park, Oxford Road, Uxbridge - Middlesex UB8 1HU - Vereinigtes Königreich. **Kontakt in Österreich:** Bristol-Myers Squibb GesmbH, Wien, Tel. +431-60143-0. **VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT:** NR, apothekenpflichtig. **STAND DER INFORMATION:** 11/2009. **Weitere Angaben, insbesondere zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

■ **Impressum** Verleger: Medizin Medien Austria GmbH DVR Nr.: 0753211 **Verlags- und Redaktionsadresse:** Wiedner Hauptstraße 120-124, 1050 Wien, Tel.: 01/546 00-0, Fax: DW 730, E-Mail: medizin@medizin-medien.at **Geschäftsführung:** Thomas Zembacher **Für den Inhalt verantwortlich:** OA Dr. Hans Blecha, Prim. Univ.-Doz. Dr. Andreas Conca, DPGKP Mathias Prokop, OA Dr. Daniela Strobl, OA Dr. Thomas Walch, Univ.-Prof. Dr. Gerald Zernig **Vorsitz:** OA Dr. Regina Prunnelechner **Projektleitung:** Claudia Lorbeer, Mag. Andrea Budin **Lektorat:** Heinz Javorsky, Eva Posch **Art Direction:** Karl J. Kuba **Layout und DTP:** Johannes Spandl **Druck:** Friedrich VDV, 4020 Linz **Auflage:** 15.500. Nachdruck, auch auszugsweise, nur mit ausdrücklicher, schriftlicher Genehmigung von Medizin Medien Austria GmbH. Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme gespeichert, verarbeitet, vervielfältigt, verwertet oder verbreitet werden.

■ **Mit freundlicher Unterstützung von BMS**