Ausgabe 7/2013

KBV

Wirkstoff AKTUELL

EINE INFORMATION DER KBV IM RAHMEN DES § 73 (8) SGB V IN ZUSAMMENARBEIT MIT DER ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT
ONLINE UNTER: HTTP://AIS.KBV.DE

KBV - Fortbildung CME 2 Punkte http://ais.kbv.de

Asenapin

Asenapin ist kein Mittel der ersten Wahl bei der medikamentösen Behandlung manischer Episoden einer Bipolar-I-Störung. Auf der Basis der vorliegenden Daten hat es keinen Zusatznutzen gegenüber den anderen in der Indikation zugelassenen atypischen Neuroleptika.

Indikation

Behandlung mäßiger bis schwerer manischer Episoden einer Bipolar-I-Störung bei Erwachsenen.

Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise (1–5)

- Bei einer bipolaren Störung (manisch-depressive Erkrankung) unterscheidet man zwischen einer bipolaren Störung Typ I (Manien und Depressionen) und einer bipolaren Störung Typ II (Depressionen und Hypomanien, v. a. im Anschluss an depressive Phasen). Kennzeichnend für eine manische Episode sind u. a. Antriebssteigerung, gehobene oder gereizte Stimmung, Rededrang, reduzierte soziale Hemmungen, vermindertes Schlafbedürfnis, überhöhte Selbsteinschätzung, Risikoverhalten und gesteigerte Libido. Bei hypomanischen Episoden sind die Symptome weniger stark ausgeprägt, so dass es nicht zu schweren Beeinträchtigungen kommt.

- Primäre medikamentöse Behandlungsstrategie ist die pharmakologische Monotherapie. Erst bei Nichtansprechen sollte eine Wirkstoffkombination eingesetzt werden. Die Auswahlkriterien sollten sich an den unterschiedlichen Nebenwirkungsprofilen, dem Bedarf nach einem sedierenden oder nichtsedierenden Wirkstoff und der Eignung zur Einleitung einer Phasenprophylaxe orientieren.

- Mittel der ersten Wahl zur Monotherapie manischer Episoden der Bipolar-I-Störung sind atypische Neuroleptika (v. a. Risperidon und Olanzapin) sowie die Stimmungsstabilisierer Lithium und, wenn dieses kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird, Valproinsäure.

- Wegen der Latenz des Wirkeintritts und der fehlenden Sedierung ist eine Lithium-Monotherapie vor allem für leichte und mittelschwere manische Episoden geeignet. Zu beachten sind die ausschließlich orale Verfügbarkeit, die Erfordernis von Blutkontrollen vor und während der Behandlung, sowie der enge Dosisbereich. Für eine Lithiumbehandlung spricht, dass nach Abklingen der Manie hiermit die Phasenprophylaxe durchgeführt werden kann, da Lithium das einzige ohne Einschränkungen zur Phasenprophylaxe zugelassene Pharmakon ist.

- Zugelassen zur Therapie der manischen Episoden einer Bipolar-I-Störung sind Aripiprazol, Asenapin, Lithium, Olanzapin, Quetiapin, Risperidon und Ziprasidon und mit starken Einschränkungen Valproinsäure. Eine Überlegenheit eines atypischen Neuroleptikums gegenüber einem anderen konnte bisher nicht gezeigt werden.

- Das sehr gut wirksame typische Neuroleptikum Haloperidol sollte aufgrund der hohen Rate an extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen nur in niedrigen bis mittleren Dosen und nur in der Kurzzeittherapie oder in Notfallsituationen eingesetzt werden.

- Asenapin ist zwar zur Monotherapie mäßiger bis schwerer manischer Episoden einer

Bipolar-I-Störung zugelassen, Daten zur Langzeitbehandlung liegen aber bisher nur aus einer Studie vor. Eine Empfehlung zur Verordnung kann zurzeit aufgrund des weder gegenüber Olanzapin noch gegenüber den anderen zugelassenen atypischen Neuroleptika nachgewiesenen Zusatznutzens nicht gegeben werden. Nur bei Kontraindikationen und Unverträglichkeiten anderer Wirkstoffe oder Wirkungslosigkeit dieser Substanzen sollte ein Behandlungsversuch in Erwägung gezogen werden.
Inwieweit die Applikationsform einer Sublingualtablette Vorteile bei Patienten mit Schluckstörungen mit sich bringt, ist nicht belegt. Es ist zu beachten, dass Asenapin eine sehr geringe systemische Bioverfügbarkeit von weniger als 2 % besitzt, wenn die Sublingualtablette geschluckt wird. Nur bei Beachtung der sublingualen Anwendung beträgt die systemische Bioverfügbarkeit 35 %. Da unmittelbare Nahrungsaufnahme nach erfolgter Einnahme die Bioverfügbarkeit herabsetzt, soll der Patient etwa zehn Minuten nach der Gabe weder essen noch trinken. Systematische Erkenntnisse, wie gut manische Patienten imstande sind, diese Vorgabe einzuhalten, liegen nicht vor. Wegen der unsicheren Bioverfügbarkeit und damit wirksamen Dosis wird die Therapie im ambulanten Bereich wenig steuerbar. Eine Verordnung von Asenapin erhöht die Kosten um bis zum 30-Fachen gegenüber anderen atypischen Neuroleptika.

Wirkungsweise (6;7)

Der Wirkmechanismus ist nicht geklärt. Es wird vermutet, dass die antagonistische Aktivität an den D2- und 5-HT2A-Rezeptoren der Wirkung zugrunde liegt. Aktivitäten an anderen Rezeptoren wie beispielsweise 5-HT1A-, 5-HT1B-, 5-HT2C-, 5-HT6-, 5-HT7-, D3- und α2-adrenergen Rezeptoren tragen möglicherweise ebenfalls zu den klinischen Wirkungen von Asenapin bei.

Wirksamkeit (8–11)

Für die Zulassung zur Behandlung akuter Manien wurden insgesamt drei Studien zur Monotherapie vorgelegt, darunter zwei Studien, in denen randomisiert und doppelblind sowohl gegen Placebo als auch gegen Verum kontrolliert wurde (ARES 3A, ARES 3B). Zusammengefasst konnte zwar eine Überlegenheit von Asenapin gegenüber Placebo, nicht aber gegenüber Olanzapin nachgewiesen werden.

Patienten mit einer manischen oder gemischten Episode einer Bipolar-I-Störung (DSM-IV-Kriterien) ohne Rapid Cycling in der Anamnese und ≥ 20 Punkten in der Young Mania Rating Scale (YMRS) erhielten Asenapin 5–10 mg zweimal täglich, Olanzapin 5–20 mg einmal täglich oder Placebo. Primärer Endpunkt war die mittlere Veränderung gegenüber Baseline im YMRS nach 21 Tagen oder 12 Wochen.

Tabelle 1. Primärer Endpunkt: mittlere Veränderung gegenüber Baseline im YMRS*

	n	YMRS Baseline	mittlere Veränderung YMRS Baseline zu Endpunkt	p-Wert (vs. Placebo)
Monotherapie				
ARES 3A				
Asenapin	183	29,4	–11,5 (0,8)	< 0,007
Placebo	94	28,3	–7,8 (1,1)	
Olanzapin	203	29,7	–14,6 (0,8)	< 0,0001
ARES 3B				
Asenapin	189	28,3	–10,8 (0,8)	< 0,0001
Placebo	103	29,0	5,5 (1,0)	
Olanzapin	188	28,6	–12,6 (0,8)	< 0,0001
ARES 9				
Asenapin	175	29,0	–20,1 (10,7)	nicht berichtet
Olanzapin	222	28,8	–21,3 (9,6)	

*am Tag 21 bei den Studien ARES 3A, ARES 3B sowie nach 12 Wochen bei der Studie ARES 9

In den Studien ARES 3A/3B brachen 4,1 %/6,7 % im Placeboarm, 3,4 %/4,2 % im Olanzapinarm und 9,2 %/10,3 % im Asenapinarm die Studie wegen eines (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignisses (SAE/AE) ab.
Patienten, die bis zum Ende in den Studien behandelt wurden, konnten an einer 9-wöchigen, doppelblinden, Olanzapin-kontrollierten Verlängerungsstudie (ARES 9) teilnehmen. Unter Olanzapin lag der YMRS-Summenscore nach 12 Wochen um 3,1 (95 % Konfidenzintervall: 3,6–4,7) niedriger als unter Asenapin und weniger Patienten hatten wegen SAE/AE abgebrochen.

Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen (6–8)*

Kontraindikationen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile

Warnhinweise

- nicht empfohlen bei demenzassoziierter Psychose
- Absetzen bei Symptomen des malignen neuroleptischen Syndroms
- Vorsicht bei epileptischen Anfällen, Herz-Kreislauf- und zerebrovaskulären Erkrankungen, verlängerter QT-Zeit in der Familienanamnese, Kombination mit QT-Zeit verlängernden Arzneimitteln

Wechselwirkungen

- Vorsicht bei der Anwendung des CYP1A2-Inhibitors Fluvoxamin, der zu erhöhten Asenapin-Plasmaspiegeln führt.
- Vorsicht bei der Anwendung von Paroxetin (Substrat als auch Inhibitor von CYP2D6). Bei gleichzeitiger Gabe mit Asenapin wurde der Paroxetin-Plasmaspiegel auf das Zweifache erhöht.
- Asenapin kann die Wirkungen einiger Antihypertonika verstärken und die Wirkung von Levodopa und Dopaminagonisten antagonisieren.

Nebenwirkungen	
sehr häufig (≥ 1/10)	Angst, Somnolenz
häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Appetitsteigerung, Gewichtszunahme, Dystonie, Akathisie, Dyskinesie, Parkinsonismus, Sedierung, Schwindel, Geschmacksstörung, orale Hypästhesie, erhöhte GPT, Muskelrigidität, Ermüdung
gelegentlich (≥ 1/1000, < 1/100)	Hyperglykämie, Synkope, Krampfanfall, extrapyramidale Störung, Dysarthrie, Sinusbradykardie, Schenkelblock, QT-Verlängerung, (orthostatische) Hypotonie, geschwollene Zunge, Dysphagie, Glossodynie, orale Parästhesie, sexuelle Funktionsstörung, Amenorrhö
selten (≥ 1/10.000, < 1/1000)	Neutropenie, malignes neuroleptisches Syndrom, Lungenembolie, Rhabdomyolyse, Gynäkomastie, Galaktorrhö

Hinweise zu besonderen Patientengruppen	
Ältere Patienten	Anwendung mit Vorsicht. Daten zur Wirksamkeit bei Patienten ab 65 Jahren sind nur in begrenztem Umfang verfügbar.
Kinder und Jugendliche	Nicht zugelassen.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Keine Dosisanpassung erforderlich. Stark eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 15 ml/min): Es liegen keine Erfahrungen vor.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	Leicht eingeschränkte Leberfunktion: Keine Dosisanpassung erforderlich. Mäßig eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh Klasse B): Die Möglichkeit eines erhöhten Asenapin-Plasmaspiegels kann nicht ausgeschlossen werden. Es ist Vorsicht geboten. Stark eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh Klasse C): Es wurde eine siebenfache Erhöhung der Exposition gegenüber Asenapin beobachtet. Wird bei dieser Patientengruppe nicht empfohlen.
Anwendung bei Schwangeren und Stillenden	Keine ausreichenden Erfahrungen bei Schwangeren. Darf nicht angewendet werden, es sei denn, es ist zwingend erforderlich und der mögliche Nutzen überwiegt das mögliche Risiko für das ungeborene Kind. Es ist nicht bekannt, ob Asenapin oder seine Metaboliten beim Menschen in die Muttermilch übergehen. Es wird empfohlen, während der Anwendung nicht zu stillen.

* Die Informationen zu Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen erheben keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Weitere Informationen sind der Fachinformation zu entnehmen.

Kosten

Atypische Neuroleptika				
Wirkstoff	**Präparat**	**DDD-Angaben[1] (mg)**	**Dosis (mg/Tag)[2]**	**Kosten für 4 Wochen [€][3]**
Asenapin	Sycrest® 5 mg Sublingualtabletten	20	10 – 20	190,88[4]
Aripiprazol	Abilify® 10 mg Tabletten Schmelztabletten	15	20	339,48 394,45
Olanzapin	Generikum, 15 mg Filmtabletten, Schmelztabletten	10	15	41,75
Quetiapin	Generikum, 300 mg Filmtabletten	400	600	36,05
Risperidon	Generikum, 4 mg Filmtabletten Schmelztabletten	5	4	6,86 18,74
Ziprasidon	Generikum, 60 mg Hartkapseln	80	120	96,33
Typische Antipsychotika				
Haloperidol	Generikum, 5 mg Tabletten	8	5	4,75
Antikonvulsiva				
Natrium-Valproat	Generikum, 500 mg Retardtabletten	1500	1500	13,68
Stimmungsstabilisierer				
Lithium	Quilonorm® retard[5] 450 mg[6] (12,2 mmol) Retardtabletten	24 mmol	900[6] (24,4 mmol)	13,32

Stand Lauertaxe: 15.11.2013

[1]nach (12) für orale Darreichungsformen; [2]Dosierung gemäß Fachinformation; [3]Kostenberechnung bezogen auf die Tagesdosierung der Fachinformation anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden berücksichtigt; [4]die Kosten für die berechneten Wirkstärken 10 mg und 20 mg sind gleich; [5]Import des Originalpräparates Quilonum® retard; [6]Lithiumcarbonat.

Neben den dargestellten oralen Applikationsformen stehen noch weitere orale sowie parenterale Applikationsformen zur Verfügung. Weitere Angaben zu Dosierungen sind den Fachinformationen zu entnehmen. Die Kostendarstellung erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

Literatur

1. Deutsche Gesellschaft für Bipolare Störungen und Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychsomatik und Nervenheilkunde: S3-Leitlinie: Diagnostik und Therapie Bipolarer Störungen - Langversion 1.6: http://www.leitlinie-bipolar.de/wp-content/uploads/2013/08/S3_Leitlinie-Bipolar_V1_6.pdf. Stand: Juni 2013. Zuletzt geprüft: 18. November 2013.
2. Benkert O, Hippius H: Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie. 9. Aufl., Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2013.
3. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM et al.: The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2012 on the long-term treatment of bipolar disorder. World J Biol Psychiatry 2013; 14: 154-219.
4. Scottish Medicines Consortium: Advice Asenapin (Sycrest®): http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/762_12_asenapine_Sycrest/asenapine_Sycrest. Date Advice Published: 10 February 2012. Zuletzt geprüft: 18. November 2013.
5. Cipriani A, Barbui C, Salanti G et al.: Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis. Lancet 2011; 378: 1306-1315.
6. Lundbeck GmbH und MSD Sharp & Dohme GmbH: Fachinformation "Sycrest® 5 mg Sublingualtabletten". Stand: Februar 2013.
7. Lundbeck GmbH und MSD Sharp & Dohme GmbH: Fachinformation "Sycrest® 10 mg Sublingualtabletten". Stand: Februar 2013.
8. EMA: Sycrest®: Europäischer Beurteilungsbericht (EPAR): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001177/WC500096898.pdf. Stand: 22. September 2010. Zuletzt geprüft: 18. November 2013.
9. McIntyre RS, Cohen M, Zhao J et al.: Asenapine in the treatment of acute mania in bipolar I disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Affect Disord 2010; 122: 27-38.
10. McIntyre RS, Cohen M, Zhao J et al.: A 3-week, randomized, placebo-controlled trial of asenapine in the treatment of acute mania in bipolar mania and mixed states. Bipolar Disord 2009; 11: 673-686.
11. McIntyre RS, Cohen M, Zhao J et al.: Asenapine versus olanzapine in acute mania: a double-blind extension study. Bipolar Disord 2009; 11: 815-826.
12. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO): Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (Hrsg.): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2013. Berlin: DIMDI, 2013.

Stand: 18.11.2013

© Wirkstoff AKTUELL ist eine Information der **KBV** in Kooperation mit der **ARZNEIMITTELKOMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT**