Nervenarzt
DOI 10.1007/s00115-015-0021-9
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

S. Breit · G. Hasler
Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Universität Bern, Bern, Schweiz

Chancen und Kontroversen von Depotantipsychotika in der Behandlung von Patienten mit Schizophrenie

Die Schizophrenie manifestiert sich typischerweise erstmalig im jungen Erwachsenenalter und ist durch mehrfache Rezidive charakterisiert. Der Zeitpunkt der Erstmanifestation fällt häufig in eine entscheidende Lebensphase, in der die Weichen für ein selbstbestimmtes Leben gestellt werden. Die Erkrankung kann daher die individuelle Lebensplanung schwerwiegend beeinträchtigen. Nach heutigen Erkenntnissen wirkt sich ein frühzeitiger Therapiebeginn günstig auf die Prognose aus [22]. Studien haben gezeigt, dass die Dauer der unbehandelten Psychose einen starken prädiktiven Faktor für die Krankheitsprognose darstellt [29, 26].

Die Behandlung der Schizophrenie basiert im Wesentlichen auf drei Säulen:

- Medikation,
- Psychotherapie und
- Soziotherapie.

Orale Antipsychotika sind entsprechend den Leitlinien Therapie der ersten Wahl bei akuten Psychosen. Depotantipsychotika werden vorzugsweise in der Langzeittherapie der Schizophrenie eingesetzt [8].

Dieser Übersichtsartikel basiert auf einer qualitativen Literaturrecherche mit Auswahl und Bewertung durch die Autoren. Die Recherche berücksichtige anerkannte Therapieleitlinien wie die der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN), des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) und der World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP).

Rückfallverhütung und Complianceförderung

Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis haben eine hohe Rückfallrate. Innerhalb der ersten 5 Jahre nach Remission beträgt die Rezidivgefahr für nicht medizierte Patienten bis zu 80 % [30]. Nach Abbruch der antipsychotischen Medikation hatten Patienten mit einer Erstepisode einer Schizophrenie ein fast 5-fach erhöhtes Rezidivrisiko [30]. Häufige Rückfälle sind für jeden Betroffenen belastend und können das Ansprechen auf Antipsychotika verschlechtern [10]. Zudem sind sie mit zunehmenden funktionellen und kognitiven Einschränkungen verbunden [22].

Gründe für das Absetzen der Medikation sind unter anderem ein fehlendes Krankheitsbewusstsein, unerwünschte Nebenwirkungen, eine schlechte Symptomkontrolle und eine geringe Unterstützung im sozialen Umfeld [25].

Eine aktuelle retrospektive Studie, welche die Medikamentencompliance von 4325 ambulanten Patienten mit einer Schizophrenie untersuchte, ergab, dass das Auslassen der Medikation an einem von zehn Tagen während einer Zeitspanne von einem Jahr das Hospitalisierungsrisiko verdoppelte [34]. Studien ergaben Hinweise darauf, dass eine mangelnde Therapietreue einen Anstieg von Kriminalität, Substanzmissbrauch, Gewalttätigkeit und polizeilichen Festnahmen [3] sowie eine Erhöhung der Suizidrate [15] fördern kann. Die Überlegenheit einer Depotbehandlung hinsichtlich Complianceförderung ist nachgewiesen. Die Therapiecompliance der Patienten unter oralen Antipsychotika liegt bei 59 %, unter einer Depotmedikation dagegen bei 89 % [35].

Grundvoraussetzungen für eine gute Compliance sind die Entstigmatisierung der Erkrankung sowie eine tragfähige Arzt-Patienten-Beziehung.

Stigmatisierungspotenzial

Als problematisch ist das Stigmatisierungspotenzial zu erachten, das insbesondere mit einer Depotmedikation in der Psychiatrie verbunden ist. Depotantipsychotika werden von vielen als „chemische Zwangsjacke" angesehen. Ein Grund dafür könnte die fehlerhafte Assoziation mit Zwangsbehandlungen sein.

Die Depotbehandlung bleibt einer Minderheit von Patienten vorbehalten, die durch mehrfache stationäre Vorbehandlungen, eine lange Krankheitsdauer, zusätzliche Komorbiditäten sowie Gewaltdelikte gekennzeichnet ist [32]. Dies kann zusätzlich zu einer Stigmatisierung der Depotmedikation führen, da Patienten sich nicht mit dieser Gruppe identifizieren möchten.

Eine aktuelle kanadische Studie untersuchte schizophrene Patienten und Psychiater bezüglich ihrer Einstellung zu Depotantipsychotika. Einem Viertel der Patienten war die Depotform unbekannt. Die meisten anderen brachten sie mit Zwangsmedikationen, hohen medizinischen Kosten und Schmerzen in Verbindung [17]. Die Psychiater verordneten überwiegend orale Antipsychotika

Published online: 23 November 2015

source: https://doi.org/10.7892/boris.74433 | downloaded: 20.9.2024

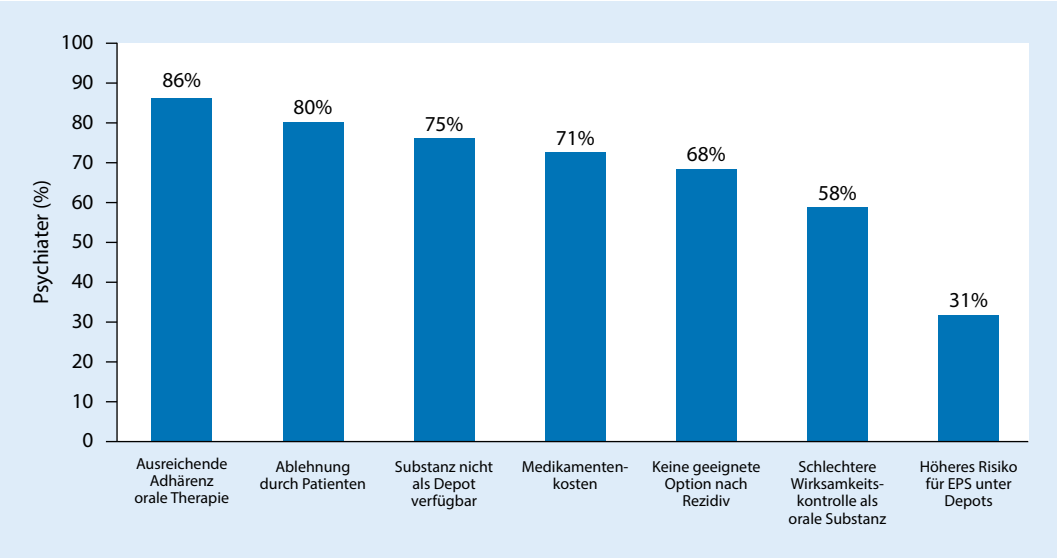

Abb. 1 ◄ Gründe, die Psychiater nennen, warum sie keine atypischen Depotantipsychotika verschreiben. (Modifiziert nach [16]) *EPS* extrapyramidale Symptome

und hatten kaum Erfahrungen mit der Anwendung der Depotform [18].

Eine aktuelle Studie gab Hinweise darauf, dass insbesondere die Empfehlung der Psychiater Einfluss auf das Entscheidungsverhalten der Patienten nimmt und dass vor allem Patienten, die Erfahrung mit Depotantipsychotika aufwiesen, eine gute Einstellung dazu hatten [6].

Abb. 1 stellt die Gründe dar, warum Psychiater die Anwendung von atypischen Depotantipsychotika ablehnen [16]. Als Hauptgründe nennen sie eine ausreichende Adhärenz für orale Antipsychotika, eine ablehnende Haltung der Patienten sowie eine mangelnde Verfügbarkeit und hohe Kosten. Die Einschätzung der Psychiater bezüglich der Adhärenz ihrer Patienten ist nicht realistisch. Studien zu Folge nehmen nur etwa 45 % aller Patienten nach Erstmanifestation einer Schizophrenie ihre initial verordneten Antipsychotika länger als 30 Tage ein [33]. Die negative Haltung der Patienten könnte durch eine bessere Aufklärung verändert werden. Eine Studie, welche 213 Patientenfälle bezüglich der Verschreibung von Depotantipsychotika in deutschen psychiatrischen Kliniken untersuchte, ergab, dass 50 % der Patienten offen für eine Depotbehandlung waren [14]. 30 % der Patienten wurden mit einer Depotmedikation entlassen. Die hohe Anzahl an Patienten, die keine Depotbehandlung erhielt, war vor allem durch die mangelnde Aufklärung von Seiten der behandelnden Psychiater bedingt.

Selbstbestimmung vs. Kontrollverlust

Selbstbestimmung kann nur gefördert werden, indem Patienten eigene Entscheidungen treffen können und kein Druck von professioneller Seite her ausgeübt wird. Gemäß eigener Erfahrung ist ein vertrauensvoller Arzt-Patienten-Kontakt mit genauer Aufklärung über die unterschiedlichen Behandlungsmöglichkeiten unerlässlich.

Unter dem Blickwinkel der Selbsthilfeförderung scheinen Depotantipsychotika eher hinderlich zu sein. Dadurch bleibt den Patienten über eine längere Zeit die Möglichkeit verwehrt, auf die Dosierung Einfluss zu nehmen.

Mit den zur Applikation verbundenen Arztterminen ist eine Einschränkung der Unabhängigkeit anzunehmen. Allerdings besteht diese Einschränkung aufgrund von regelmäßigen Arztkontakten für Verschreibung und Laborkontrollen auch bei oralen Antipsychotika.

Durch eine Reduktion der Rückfallrate im Rahmen einer Depotbehandlung besteht die Chance, die Patienten langfristig zu stabilisieren und dem eigentlichen Ziel, einer selbstständigen Lebensführung mit einer Reintegration in das gesellschaftliche Umfeld näher zu kommen.

Allgemeine Aspekte von Depotantipsychotika

Gemäß Leitlinien sind Depotantipsychotika vor allem dann zu empfehlen, wenn eine regelmäßige orale Einnahme nicht gesichert ist und eine schwere Eigen- oder Fremdgefährdung im Rezidiv droht [8]. Hauptzielgruppe für eine Depotmedikation sind Patienten mit einer partiellen oder fehlenden Therapiecompliance sowie Patienten mit einer nicht intentionalen Noncompliance, die z. B. unter einer kognitiven Störung leiden. Eine Depotbehandlung ist insbesondere bei Patientenpräferenz indiziert [24]. Eine Verabreichung gegen den Willen des Patienten ist grundsätzlich nicht möglich.

Depotantipsychotika werden mit Injektionsintervallen von 1 bis 4 Wochen intramuskulär appliziert, erfordern eine sorgfältige individuelle Dosisanpassung sowie regelmäßige Routineuntersuchungen und Blutentnahmen.

Eine aktuelle Metaanalyse mit Daten von 13 randomisierten kontrollierten Studien (6313 Patienten) zeigte, dass die Wirkung atypischer Depotpräparate Placebo überlegen und mit der Wirkung oraler Präparate vergleichbar ist [12]. Depotantipsychotika ermöglichen es, die Therapieadhärenz genau zu kontrollieren und von schlechtem Ansprechen zu unterscheiden [1].

Vor- und Nachteile der Anwendung von Depotantipsychotika sind in **Tab. 1** aufgeführt.

In Tab. 2 sind die Depotantipsychotika mit ihren pharmakokinetischen Eigenschaften dargestellt.

Nebenwirkungen und Besonderheiten von Depotantipsychotika

Beide Applikationsformen weisen ein vergleichbares Nebenwirkungsprofil auf. Die Depotform birgt jedoch ein höheres Risiko für die Entwicklung extrapyramidalmotorischer Störungen (EPS; [12]) sowie für lokale Nebenwirkungen an der Injektionsstelle, die von Postinjektionsschmerzen über Muskelgranulome und Nervenverletzungen bis hin zum Abszess reichen [21].

Studien ergaben für Zuclopenthixoldecanoat eine geringere Rezidivrate, obwohl dieses Präparat mit einem höheren Nebenwirkungsprofil vergesellschaftet ist [5, 31].

Eine randomisierte klinische Studie, welche die Anwendung von Paliperidonpalmitat und Haldoldecanoat untersuchte, ergab eine vergleichbare Wirksamkeit, jedoch Unterschiede im Nebenwirkungsprofil [23]. Paliperidonpalmitat bewirkte eine Gewichtszunahme und eine Prolaktinerhöhung, während Haldoldecanoat die Entwicklung von EPS förderte (insbesondere Akathisie). Für Paliperidonpalmitat wurde ein sofortiger Wirkungseintritt nachgewiesen. Es kann alle vier Wochen verabreicht werden, braucht keine Vorkühlung und ist in verschiedenen Dosierungen und Stärken erhältlich [4]. Eine doppelblinde Studie ergab Hinweise darauf, dass die Wirksamkeit von Paliperidonpalmitat der von Risperidon LAI nicht unterlegen ist und dass beide Präparate ein vergleichbares Nebenwirkungsprofil aufweisen [27].

Eine randomisierte kontrollierte Studie, welche Patienten mit Erstmanifestation einer Schizophrenie untersuchte, ergab für Risperidon LAI eine gute Verträglichkeit sowie eine Verbesserung der Compliance im Vergleich zum oralen Präparat [35]. Eine Open-Label-Studie zeigte, dass 64 % der Patienten unter Risperidon LAI voll remittierten und 97 % davon innerhalb der nächsten zwei Jahre keinen Rückfall erlitten [9].

Zusammenfassung · Abstract

Nervenarzt DOI 10.1007/s00115-015-0021-9
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

S. Breit · G. Hasler

Chancen und Kontroversen von Depotantipsychotika in der Behandlung von Patienten mit Schizophrenie

Zusammenfassung

Hintergrund. Dieses Review soll einen Überblick über Vor- und Nachteile der Anwendung von Depotantipsychotika in der Therapie der Schizophrenie geben. Es erfolgt ein Vergleich zur oralen Anwendungsform, wobei der Fokus auf Wirksamkeit, Verträglichkeit, Rückfallverhütung und Patientenzufriedenheit liegt.
Material und Methoden. Wir führten eine Literaturrecherche in medizinischen Datenbanken durch. Dabei wurden Ergebnisse von Metaanalysen, randomisierten kontrollierten Studien und systematischen Reviews aus den Jahren 1999 bis 2014 miteinbezogen.
Ergebnisse und Diskussion. Depotantipsychotika ermöglichen die Aufrechterhaltung eines stabilen Medikamentenplasmaspiegels und tragen zur Sicherung der therapeutischen Wirkung bei. Sie führen zu einer Verbesserung der Compliance und senken dadurch die Rückfall- und Hospitalisierungsrate. Auf diese Weise wirken sich Depotantipsychotika nicht nur positiv auf den persönlichen Verlauf aus, sondern tragen auch dazu bei, die Gesundheitskosten zu senken.

Schlüsselwörter
Schizophrenie · Verträglichkeit · Compliance · Rückfallverhütung · Gesundheitskosten

Advantages and controversies of depot antipsychotics in the treatment of patients with schizophrenia

Abstract

Background. The objective of this article is to give an overview of the advantages and disadvantages of the use of depot antipsychotics in the treatment of schizophrenia. The focus is on efficacy, tolerability, relapse prevention, patient compliance and satisfaction compared to oral administration forms.
Material and methods. A literature search was conducted in medical databases. The results of meta-analyses, randomized controlled trials and systematic reviews from the years 1999–2014 were included.
Results and discussion. Depot antipsychotics ensure maintenance of constant blood levels and a continuous medication delivery. The efficacy and tolerability of depot antipsychotics are comparable to oral administration forms. Due to an improved medication compliance a reduction of relapse and hospitalization rates can be achieved. This is a key focus for improving outcomes and reducing costs in the treatment of schizophrenia.

Keywords
Schizophrenia · Tolerability · Compliance · Relapse · Health costs

Eine mögliche Nebenwirkung von Olanzapinpamoat ist das Postinjektionssyndrom, welches durch eine Überdosierung oder eine versehentliche intravasale Injektion hervorgerufen werden kann [7]. Zu den Symptomen gehören Sedierung, Schwindel, Desorientiertheit, Verwirrtheit, unklare Sprache und Agitation.

Eine randomisierte kontrollierte Studie, welche die Sicherheit und Verträglichkeit von Aripiprazol Depot in der Langzeittherapie der Schizophrenie testete, ergab keine wesentlichen Unterschiede bezüglich der Ausprägung von Nebenwirkungen wie Schlafstörungen, Kopfschmerzen und Akathisie zwischen oraler und Depotgabe [11]. Eine aktuelle randomisierte kontrollierte Studie ergab für Aripiprazol Depot eine Rezidivrate von 10 % gegenüber 39,6 % in der Placebogruppe [19]. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen (> 5 %) waren Kopfschmerzen, Schlafstörungen und Tremor [19]. Die Umstellung von oralem Aripiprazolpräparat auf eine Depotmedikation reduzierte die Rehospitalisierungsrate deutlich [20]. Darüber hinaus belegten Umfragen, dass Patienten unter Aripiprazol Depot zufrieden mit ihrer Behandlung waren [19].

Tab. 1 Vor- und Nachteile der Anwendung antipsychotischer Depotformen

Vorteile	Nachteile
– Gute Bioverfügbarkeit und geringe Metabolisierungsraten – Vermeidung eines „First-pass"-Effektes – Weniger Nebenwirkungen und Interaktionen – Geringes Risiko für Überdosierungen und Intoxikationen – Bessere Symptom- und Compliancekontrolle – Stabile Medikamentenplasmaspiegel – Langfristige Stabilisierung durch niedrigere Dosierungen – Einnahmefehler sind ausgeschlossen	– Schmerzen durch die Injektion – Gefahr für intravasale Injektionen – Bei Auftreten von Nebenwirkungen ist kein rascher Plasmaspiegelabfall möglich – Erhöhtes Risiko für lokale Gewebereaktionen und Infektionen

Tab. 2 Charakteristika langwirksamer Depotantipsychotika

Wirkstoff und Dosisbereich	Handelsname Injektionsintervall	Steady State	Nebenwirkungen	Besonderheiten
Haloperidol 25–200 mg (0,5–4 ml)	Haldol® Decanoat alle 4 Wochen	Nach 2–4 Injektionen	Hohes Risiko für EPS in Form von Akathisie und Spätdyskinesien	Rauchen senkt Plasmaspiegel
Zuclopentixol-decanoat 25–100 mg (0,5–2 ml)	Clopixol Depot® alle 1–2 Wochen	Nach 2–3 Monaten	Hohes Risiko für EPS in Form von Akathisi Prolaktinerhöhung Starke Sedierung	Starke antiaggressive Wirkung
Fluphenazin 12,5–100 mg (0,5–4 ml)	Dapotum® D 12,5 Depot alle 2–3 Wochen	Abfall nach dem 2. Tag	Hohes Risiko für EPS in Form von Akathisie Prolaktinerhöhung	Max. nach wenigen Stunden Rauchen senkt Plasmaspiegel
Flupentixol 10–400 mg (0,5–4 ml)	Fluanxol® Depot alle 2–4 Wochen	Nach 2–3 Monaten	Hohes Risiko für EPS in Form von Akathisie Prolaktinerhöhung	Injektion an 2 Stellen Rauchen senkt Plasmaspiegel
Olanzapin-pamoat 100–300 mg	Zypadhera® 2–4 Wochen	Kontinuierlich nach der 1. Injektion	Postinjektionssyndrom Erhöhte Gewichtszunahme Glukose- und Lipidstörungen	Sofortiger Wirkungseintritt, 3 h Überwachung nach jeder Injektion
Aripiprazol 400 mg	Abilify Maintena® alle 4 Wochen	Nach 4 Injektionen	Geringes Risiko für Akathisie, leichte Gewichtszunahme, Schlafstörungen	Eine Dosisanpassung ist nicht nötig
Paliperidon-palmitat 75 mg	Xeplion® monatlich	Kontinuierlich nach der 1. Injektion	Prolaktinerhöhung Leichte Gewichtszunahme	Sofortiger Wirkungseintritt, geringes Interaktionspotenzial, renale Elimination, deltoidale Injektion möglich
Risperidon LAI 20–50 mg	Risperdal Consta® alle 2 Wochen	Nach 4 Injektionen	Prolaktinerhöhung Leichte Gewichtszunahme	Gekühlt aufbewahren, 1 h vor Injektion aus Kühlschrank nehmen, deltoidale Injektion möglich, orale Supplementierung nötig

EPS extrapyramidal motorische Störungen.

Pharmaökonomie

Die jährlichen Kosten im Gesundheitswesen sind für Patienten nach Rezidiv etwa zwei- bis dreimal höher [2]. Trotz der höheren Preise für Depotpräparate stellt die Depotbehandlung aus gesundheitsökonomischer Sicht eine kosteneffektive Therapieform dar. Vergleichsstudien mit oralen Anwendungsformen belegten, dass sich sämtliche Parameter wie Rückfall- und Hospitalisierungsraten sowie Kosten und Aufenthaltsdauer unter einer Depotmedikation als rückläufig erwiesen. Eine finnische Studie, die 2588 schizophrene Patienten für eine Zeitdauer von sieben Jahren untersuchte, zeigte, dass das Rezidivrisiko unter einer Depotbehandlung um das Dreifache gesunken ist [33]. Eine weitere Studie belegte, dass die Hospitalisierungsrate unter einer Depotmedikation nach sechs Monaten von 49,7 % auf 22,4 % gesenkt werden konnte [28]. Die Verhinderung von Rückfällen senkt neben den direkten auch die indirekten Behandlungskosten. Da die indirekten Kosten ca. zwei Drittel der Gesamtkosten ausmachen [13], kann man davon ausgehen, dass das Potenzial für eine Kostenreduktion durch die Anwendung von Depotantipsychotika beträchtlich ist.

Schlussfolgerung

Depotantipsychotika stellen eine wirksame Alternative zur oralen Medikation in der Therapie der Schizophrenie dar. Für die Anwendung nach Erstmanifestation sprechen eine hohe Rückfallgefahr und die Neigung zur Chronifizierung.

Depotantipsychotika tragen durch ihre besondere Pharmakokinetik zur Sicherung der therapeutischen Wirkung bei. Durch konstante Plasmaspiegel erlauben sie es, mit einer relativ niedrigen effektiven Dosis eine langfristige Stabilisierung zu erreichen. Durch eine Verbesserung der Compliance sinken Rückfall-

und Rehospitalisierungsraten. Betroffene können besser stabilisiert und in ihr soziales Umfeld reintegriert werden, sodass Depotantipsychotika langfristig die Patientenautonomie fördern und zu einer Verbesserung der Lebensqualität führen. Insbesondere Patienten in frühen Krankheitsstadien können von einer Depotbehandlung profitieren. Es bedarf weiterer Studien, welche die Anwendung von Depotantipsychotika bei Erstmanifestation einer Schizophrenie untersuchen, um zu prüfen, ob in Zukunft die Indikation für eine Erstlinientherapie gestellt werden kann.

Fazit für die Praxis

- **Depotantipsychotika ermöglichen konstante Plasmaspiegel und eine Sicherung der therapeutischen Wirkung.**
- **Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Depotantipsychotika ist insgesamt vergleichbar mit oralen Präparaten.**
- **Depotpräparate zeigen eine Überlegenheit gegenüber oralen Antipsychotika hinsichtlich Compliance, Rückfallprophylaxe und Hospitalisierungsraten.**
- **Durch eine langfristige Stabilisierung fördern Depotantipsychotika die Patientenautonomie und können individuell zu einer Verbesserung der Lebensqualität führen.**
- **Aufgrund der besseren Therapiecompliance und Rückfallprävention sollten Depotantipsychotika bereits in frühen Krankheitsstadien zum Einsatz kommen und nicht als Ultima Ratio betrachtet werden.**

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. G. Hasler
Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Universität Bern
Bolligenstr. 111, 3000 Bern, Schweiz
g.hasler@bluewin.ch

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. S. Breit und G. Hasler geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Agid O et al (2010) Long acting injectable antipsychotics in the treatment of schizophrenia: their role in relapse prevention. Expert Opin Pharmacother 11(14):2301–2317
2. Ascher-Savanum H et al (2010) The cost of relapse and the predictors of relapse in the treatment of schizophrenia. BMC Psychiatry 10:2
3. Ascher-Svanum H et al (2006) Medication adherence and long-term functional outcomes in the treatment of schizophrenia in usual care. J Clin Psychiatry 67(3):453–460
4. Citrome L (2010) Paliperidone palmitate – review of the efficacy, safety and cost of a new second-generation depot antipsychotic medication. Int J Clin Pract 64(2):216–239
5. Coutinho E, Fenton M, Quraishi S (2000) Zuclopenthixol decanoate for schizophrenia and other serious mental illnesses. Cochrane Database Syst Rev 2:CD001164
6. Das AK et al (2014) A qualitative study of the attitudes of patients in an early intervention service towards antipsychotic long-acting injections. Ther Adv Psychopharmacol 4(5):179–185
7. Detke HC et al (2010) Post-injection delirium/sedation syndrome in patients with schizophrenia treated with olanzapine long-acting injection, I: analysis of cases. BMC Psychiatry 10(10):43
8. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie (2006) Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN), S3 Behandlungsleitlinie Schizophrenie. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Berlin
9. Emsley R et al (2008) Remission in patients with first-episode schizophrenia receiving assured antipsychotic medication: a study with risperidone long-acting injection. Int Clin Psychopharmacol 23(6):325–331
10. Emsley R et al (2012) Treatment response after relapse in a placebo-controlled maintenance trial in schizophrenia. Schizophr Res 138(1):29–34
11. Fleischhacker WW et al (2013) Long-term safety and tolerability of aripiprazole once-monthly in maintenance treatment of patients with schizophrenia. Int Clin Psychopharmacol 28(4):171–176
12. Fusar-Poli P, Kempton MJ, Rosenheck RA (2013) Efficacy and safety of second-generation long-acting injections in schizophrenia: a meta-analysis of randomized-controlled trials. Int Clin Psychopharmacol 28(2):57–66
13. Gustavsson A et al (2011) Cost of disorders of the brain in Europe 2010. Eur Neuropsychopharmacol 21(10):718–779
14. Hamann J et al (2014) Checking the plausibility of psychiatrists' arguments for not prescribing depot medication. Eur Neuropsychopharmacol 24(9):1506–1510
15. Hawton K et al (2005) Schizophrenia and suicide: systematic review of risk factors. Br J Psychiatry 187(1):9–20
16. Heres S et al (2006) Attitudes of psychiatrists toward antipsychotic depot medication. J Clin Psychiatry 67(12):1948–1953
17. Iyer S et al (2013) A qualitative study of experiences with and perceptions regarding long-acting injectable antipsychotics: part I-patient perspectives. Can J Psychiatry 58(5 Suppl 1):14S–22S
18. Iyer S et al (2013) A qualitative study of experiences with and perceptions regarding long-acting injectable antipsychotics: part II-physician perspectives. Can J Psychiatry 58(5 Suppl 1):23S–29S
19. Kane JM et al (2012) Aripiprazole intramuscular depot as maintenance treatment in patients with schizophrenia: a 52-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Clin Psychiatry 73(5):617–624
20. Kane JM et al (2013) Hospitalisation rates in patients switched from oral anti-psychotics to aripiprazole once-monthly for the management of schizophrenia. J Med Econ 16(7):917–925
21. Kohler S, Heinz A, Sterzer P (2013) Long-acting injectable antipsychotics : overview and advice for daily routine care. Nervenarzt 85(9):1067–1074
22. Lieberman JA et al (2001) The early stages of schizophrenia: speculations on pathogenesis, pathophysiology and therapeutic approaches. Biol Psychiatry 50(11):884–897
23. McEvoy JP et al (2014) Effectiveness of paliperidone palmitate vs. haloperidol decanoate for maintenance treatment of schizophrenia: a randomized clinical trial. JAMA 311(19):1978–1987
24. National Institute for Health and Care Excellence (2014) Psychosis and Schizophrenia in Adults: Treatment and Management. Clinical guideline CG178. National Institute for Health and Care Excellence, London
25. Oehl M, Hummer M, Fleischhacker WW (2000) Compliance with antipsychotic treatment. Acta Psychiatr Scand Suppl 407:83–86
26. Owens DC et al (2010) Duration of untreated illness and outcome in schizophrenia: test of predictions in relation to relapse risk. Br J Psychiatry 196(4):296–301
27. Pandina G et al (2011) A double-blind study of paliperidone palmitate and risperidone long-acting injectable in adults with schizophrenia. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 35(1):218–226
28. Peng X et al (2011) Decline in hospitalization risk and health care cost after initiation of depot antipsychotics in the treatment of schizophrenia. Clinicoecon Outcomes Res 3:9–14
29. Primavera D et al (2012) Does duration of untreated psychosis predict very long term outcome of schizophrenic disorders? Results of a retrospective study. Ann Gen Psychiatry 11(1):21
30. Robinson D et al (1999) Predictors of treatment response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. Arch Gen Psychiatry 56(3):241–247
31. Shajahan P, Taylor M (2010) The uses and outcomes of quetiapine in depressive and bipolar mood disorders in clinical practice. J Psychopharmacol 24(4):565–572
32. Shi L et al (2007) Characteristics and use patterns of patients taking first generation depot antipsychotics or oral antipsychotics for schizophrenia. Psychiatr Serv 58(4):482–488
33. Tiihonen J et al (2011) A nationwide cohort study of oral and depot antipsychotics after first hospitalization for schizophrenia. Am J Psychiatry 168(6):603–609
34. Weiden PJ et al (2014) A trial evaluating gradual- or immediate-switch strategies from risperidone, olanzapine, or aripiprazole to iloperidone in patients with schizophrenia. Schizophr Res 153(1-3):160–168
35. Weiden PJ et al (2009) A randomized controlled trial of long-acting injectable risperidone vs continuation on oral atypical antipsychotics for first-episode schizophrenia patients: initial adherence outcome. J Clin Psychiatry 70(10):1397–1406