

Depot-Antipsychotika/ -Neuroleptika

Konsensus-Statement – State of the art 2014

Editorial Board: Prim. Priv.-Doz. Dr. Andreas Erfurth,
Prim. Univ.-Doz. Dr. Christian Geretsegger, Prim. Univ.-Prof. Dr. Christian Haring,
Univ.-Prof. Dr. Armand Hausmann, Assoz.-Prof. PD Dr. Alex Hofer,
O. Univ.-Prof. DDr. Hans-Peter Kapfhammer, Prim. Dr. Adelheid Kastner,
Dir. Prim. Univ.-Prof. DDr. Michael Lehofer, Prim. Univ.-Prof. Dr. Josef Marksteiner,
Univ.-Prof. Dr. Angela Naderi-Heiden, Prim. Mag. Dr. Herwig Oberlerchner, MAS,
Univ.-Prof. Dr. Nicole Praschak-Rieder, Univ.-Prof. DDr. Gabriele-Maria Sachs,
Prim. Dr. Robert Stetter, Dr. Evelyn Walter

Vorsitz: O. Univ.-Prof. Dr. h.c. mult. Dr. Siegfried Kasper
Chefarzt Dr. Georg Psota

Unter der Patronanz:



Österreichische
Gesellschaft für
Neuropsychophar-
makologie und Biolo-
gische Psychiatrie

Vorwort



O. Univ.-Prof. Dr. h.c. mult. Dr.
Siegfried Kasper
Univ.-Klinik für Psychiatrie und
Psychotherapie, Wien



Chefarzt Dr. Georg Psota
Psychosoziale Dienste in Wien



Österreichische
Gesellschaft für
Neuropsychophar-
makologie und Biolo-
gische Psychiatrie

Die Akut- und Langzeittherapie schizophrener Erkrankungen wurde in den vergangenen Jahren durch die Verfügbarkeit von neueren Medikamenten entscheidend verbessert. Nebenwirkungen, die früher im Vordergrund standen und die Patienten zusätzlich zu ihrer Erkrankung stigmatisierten, finden sich erfreulicherweise nur mehr sehr selten. Dadurch hat sich die Adhärenz verändert, und Patienten diskutieren mit ihrem Behandlungsteam die verschiedenen medikamentösen, aber auch psychotherapeutischen und soziotherapeutischen Hilfestellungen.

In den vergangenen Jahren wurden neuere Depot-Antipsychotika eingeführt, die eine wertvolle Bereicherung der Therapie schizophrener Patienten darstellen und insbesondere für die Langzeittherapie erfolgversprechend sind. Bereits bei der stationären Behandlung werden die Vor- und Nachteile den Patienten und deren Angehörigen mitgeteilt, so dass die Depotmedikation häufig als Mittel der Wahl angesehen wird.

Die Weiterentwicklungen und Neuzulassungen von Depot-Antipsychotika waren nun Anlass für die Österreichische Gesellschaft für Neuropsychopharmakologie und Biologische Psychiatrie (ÖGPB), das bereits im Jahr 2006 erstmals publizierte Konsensus-Statement einer weiteren Überarbeitung zu unterziehen. Dies geschah sowohl in persönlicher Diskussion als auch im schriftlichen Austausch.

Wir hoffen, dass es uns wieder gelungen ist, Ihnen eine wertvolle Unterstützung für eine effektive und praxisnahe Therapie in der täglichen Praxis zu geben, und wir würden uns auch sehr freuen, wenn politische Gremien nicht nur die festgehaltenen Diagnose- und Therapiecharakteristika als Ausgangspunkt für einen effektiven Umgang mit schizophrenen Erkrankten heranziehen würden, sondern auch die pharmakoökonomischen Berechnungen in ihre Überlegungen einbeziehen könnten.

O. Univ.-Prof. Dr. h.c. mult. Dr. Siegfried Kasper

Chefarzt Dr. Georg Psota

Zitierung der Arbeit wie folgt:

Kasper S, Psota G, Erfurth A, Geretsegger C, Haring C, Hausmann A, Hofer A, Kapfhammer HP, Kastner A, Lehofer M, Marksteiner J, Naderi-Heiden A, Oberlerchner H, Praschak-Rieder N, Sachs GM, Stetter R, Walter E. Depot-Antipsychotika/Neuroleptika. Konsensus-Statement – State of the art 2014. *CliniCum neuropsy Sonderausgabe* September 2014.



Liebe Leserin, lieber Leser! Aus Gründen der besseren Lesbarkeit verzichten wir auf das Binnen-I und auf die gesonderte weibliche und männliche Form.

Depot-Antipsychotika/-Neuroleptika

1. Einleitung

Zwei Drittel aller Erkrankungen des schizophrenen Formenkreises erweisen sich im Krankheitsverlauf als chronisch-rezidivierend. Damit verbunden sind Einschränkungen für die betroffenen Patienten und deren betreuende Angehörige. Eine kontinuierliche medikamentöse Behandlung mit Antipsychotika kann das Rezidivrisiko senken, die Lebensqualität der Betroffenen erhöhen und die Angehörigen entlasten. Die Behandlung sowohl der akuten als auch der chronifizierten Schizophrenie stellt das therapeutische Team auch heute noch vor eine ganze Reihe von Herausforderungen.

Noch vor wenigen Jahrzehnten galt – bei chronischer Schizophrenie – die Therapie mit Depot-Neuroleptika häufig als Mittel der Wahl. Antipsychotische Medikamente der ersten Generation (typische Neuroleptika) wiesen allerdings erhebliche Nebenwirkungen auf. Besonders zu erwähnen sind hier extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen, insbesondere Spätdyskinesien sowie das maligne neuroleptische Syndrom.

Mit der Entwicklung der Antipsychotika der zweiten Generation (atypische Antipsychotika), die lange Zeit ausschließlich in oraler Form zur Verfügung standen, geriet die Behandlung mit Depot-Neuroleptika etwas in den Hintergrund, wenn man von der forensischen Psychiatrie und einigen ambulanten Zentren absieht. Depot-Neuroleptika galten zunehmend als Therapie der zweiten oder gar dritten Wahl.

Es ist bemerkenswert, dass der Gebrauch von Depotmedikation in der Therapie der Schizophrenie in diversen europäischen Ländern unterschiedlich ausgeprägt ist. Die Verschreibungsraten sind in

Frankreich mit 23,4 Prozent (Fourrier et al. 2000) und in Großbritannien mit 29 Prozent (Barnes et al. 2009) deutlich höher als in den übrigen europäischen Ländern.

Seit einiger Zeit kommen mehrere atypische Depot-Antipsychotika zur Anwendung. Von neuen Depot-Antipsychotika kann eine Optimierung der Adhärenz erwartet werden. Einerseits haben diese die Vorteile der Wirksamkeit und Verträglichkeit von atypischen Antipsychotika (Kasper et al. 2003), andererseits können diese zu einer stabilen und kontinuierlichen Behandlung beitragen.

2. Depot- versus Oralmedikation: Pro und Contra

Die Vorteile einer Therapie mit Depot-Neuroleptika sind u.a. die lang anhaltende Wirkung, die Sicherung therapeutischer Wirkspiegel und die bessere Therapieadhärenz als unter oraler antipsychotischer Therapie. Eine Übersicht der Vor- und Nachteile einer Behandlung der chronischen Schizophrenie mit Depotpräparaten finden Sie in Tabelle 1.

3. Compliance – Adhärenz

Der Begriff „Compliance“ entstand in den 70er Jahren des 20. Jahrhunderts und kann mit dem Wort „Therapietreue“ übersetzt werden. Der Patient befolgt die ärztlichen Behandlungsvorschläge, er nimmt also etwa eine bestimmte Medikation über eine bestimmte Dauer ein, um eine Krankheit zu heilen oder die Symp-

Tabelle 1

Vor- und Nachteile von Depot-Antipsychotika

Vorteile

- zuverlässige Freisetzung eines antipsychotischen Wirkstoffes über eine längere Zeitspanne, damit günstigere Symptomkontrolle
- bessere Kontrolle der Einnahme
- besserer Outcome

Pharmakologisch:

- bessere Bioverfügbarkeit als p.o.
- kein „First pass effect“, daher niedrigere Dosierungen erforderlich
- konstantere Plasmaspiegel, dadurch
 - weniger Nebenwirkungen
 - keine Wechselwirkungen mit Kaffee, Tee, Antazida (Komplexbildung, geringere gastrointestinale Motilität)
- kein Risiko einer zufälligen Dosierung oder Überdosierung in suizidaler Absicht durch den Patienten
- häufigere Kontakte: psycho- und soziotherapeutische Ansätze stützen sich auf zuverlässige Grundmedikation

Nachteile

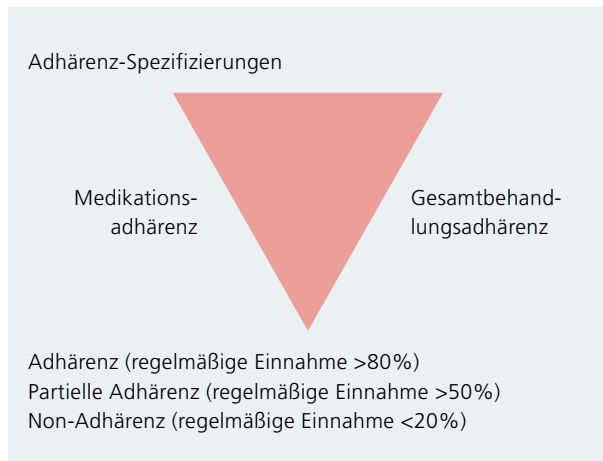
- schlechtere Steuerbarkeit
- Scheu vor Injektion
- geringe Auswahl an Substanzen
- geringere ärztliche Flexibilität durch konstante Plasmaspiegel bzw. anhaltende biologische Aktivität nach Absetzen: problematisch bei zu hoch gewählten Depotdosierungen, bei Unterdosierung ist aber eine rasche Dosisanpassung oder passagere Kombination mit oraler Medikation möglich
- Nebenwirkungen analog zu den oralen Muttersubstanzen: bei typischen Depot-Neuroleptika Bedenken hinsichtlich Risiken für Spätdyskinesie, malignes neuroleptisches Syndrom
- nach individuellem Empfinden der Patienten mitunter reduziertes Gefühl der Autonomie und höhere Stigmatisierung

Quelle: adaptiert nach Konsensus-Statement „Einsatz von Depot-Antipsychotikal-Neuroleptika“ Medizin Medien Austria 2011

tome zumindest zu verbessern. Für den Arzt bedeutet „Compliance“, im Zuge der Therapie auf die Wünsche und persönlichen Lebensumstände des Patienten so weit wie möglich einzugehen. Vor einigen Jahren wurde der Begriff „Compliance“ zunehmend durch „Adhärenz“ ersetzt. Adhärenz basiert stärker auf einer symmetrischen Arzt-Patienten-Beziehung und bezieht nicht nur die Therapietreue des Patienten mit ein, sondern auch eine aktive Mitgestaltung des Erkrankten im Rahmen der Therapie (siehe Abbildung 1).

Abbildung 1
Definition von Adhärenz

Adhärenz: Der Patient handelt entsprechend den Vereinbarungen, die gemeinsam zwischen Patient und Arzt getroffen werden



- Der adhärenste Patient versteht Therapieentscheidungen besser und ist besser informiert.
- Der Begriff Adhärenz ersetzt zunehmend den Begriff Compliance, der die Bereitschaft des Patienten bezeichnet, ärztliche Anweisungen konsequent zu befolgen.

Quelle: WHO, 2003, Robinson et al. 2002, Weiden et al. 2009, Velligan et al. 2009

Bei dem Begriff Adhärenz steht die aktive Zusammenarbeit von Arzt und Patient im Sinne einer gemeinsamen Entscheidungsfindung und Therapiezielvereinbarung im Vordergrund. Entsprechend hat die Weltgesundheitsorganisation (2003) „Adhärenz“ definiert als „das Ausmaß, in dem das Verhalten einer Person, wie die Medikamenteneinnahme mit der mit dem Therapeuten vereinbarten Empfehlung übereinstimmt“. Adhärenz beeinflussende Faktoren sind vielfältig und umfassen die Patienten, die Erkrankung, die Therapie, sozioökonomische Faktoren, das Behandlungsteam und das Gesundheitssystem (WHO 2003).

Editorial Board



Prim. Priv.-Doz. Dr. Andreas Erfurth
SMZ Baumgartner Höhe
OWS, Wien



Prim. Univ.-Doz. Dr. Christian Geretsegger
Univ.-Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie I, Salzburg



Prim. Univ.-Prof. Dr. Christian Haring
Landeskrankenhaus Hall
in Tirol



Univ.-Prof. Dr. Armand Hausmann
Univ.-Klinik für Psychiatrie, Innsbruck



Assoz.-Prof. PD Dr. Alex Hofer
Univ.-Klinik für Psychiatrie, Innsbruck



O. Univ.-Prof. DDr. Hans-Peter Kapfhammer
Univ.-Klinik für Psychiatrie, Graz

4. Vorteile für eine Depotbehandlung in der Schizophrenietherapie

4.1. Förderung der Adhärenz durch Depot-Antipsychotika

Durch die entweder zweiwöchentliche oder einmal im Monat erfolgende Verabreichung einer Depotmedikation ist ein regelmäßiger Kontakt mit therapeutischen Einrichtungen gesichert. Die medikamentöse Therapiekontrolle ist unter Depotmedikation meistens leichter möglich. Durch konstante Plasmaspiegel wird die Tolerabilität der Medikation und infolgedessen auch die Adhärenz erhöht (Keith et al. 2009; Eerdeken et al. 2004).

Im Zusammenhang mit einer Depotbehandlung wurden sowohl Patienten- als auch Arzteinrichtungen untersucht: Die Gabe einer Depotmedikation kann durchaus als entlastend empfunden werden, da die tägliche Medikamenteneinnahme wegfällt. Andererseits erleben Patienten die Therapie mit Depot-Neuroleptika auch nachteilig, da sie weniger Eigenkontrolle haben. Patienten, die bereits eine Depotmedikation erhalten haben, sprechen sich mehrheitlich für die Fortsetzung dieser Darreichungsform aus. Patienten, die noch nie ein Depot erhalten haben, lehnen diese Form der Behandlung dagegen eher ab. Hier ist auch Überzeugungsarbeit durch die behandelnden Ärzte gefragt. Studien zufolge lehnen allerdings 80 Prozent der Psychiater eine Depotmedikation ab, weil sie der Ansicht sind, ihre Patienten nicht von den Vorteilen dieser Darreichungsform überzeugen zu können. Dies gilt insbesondere für Depot-Neuroleptika der ersten Generation.

Studiendaten zeigen, dass die Adhärenz der Patienten unter oraler Medikation bei 59 Prozent liegt, unter Depotmedikation dagegen bei 89 Prozent (Weiden et al. 2009).

4.2. Rückfallsprophylaxe durch Depot-Antipsychotika

Besonderes Augenmerk in der medikamentösen antipsychotischen Behandlung der Schizophrenie muss auf die Rückfallsprophylaxe gelegt werden. Studiendaten von Robinson et al. 1999 konnten zeigen, dass das Risiko für einen Rückfall nach Unterbrechung der antipsychotischen Therapie fünfmal höher liegt als bei kontinuierlicher Medikamenteneinnahme. Mehr als zwei Drittel aller schizophrenen Patienten nehmen ihre Medikation bereits drei Monate nach Therapiebeginn nicht mehr regelmäßig ein, was die Rückfallsraten stark erhöht (Maples et al. 2003).

Eine eingeschränkte Adhärenz findet sich übrigens nicht nur in der Behandlung der Schizophrenie oder anderer psychiatrischer Erkrankungen, auch in der Therapie z.B. internistischer Erkrankungen wie der arteriellen Hypertonie ist die Adhärenz problematisch: Rund 50 Prozent aller Hypertoniker hören – einer Studie zufolge – innerhalb

von sechs bis zwölf Monaten mit der Einnahme der blutdrucksenkenden Medikamente auf (Mazzaglia et al. 2009).

Die Ursachen für das Absetzen der antipsychotischen Therapie sind vielfältig: mangelnde Krankheitseinsicht, komplizierte Einnahmeschemata, schlechte Symptomkontrolle, unerwünschte Nebenwirkungen, geringe Unterstützung im sozialen Umfeld oder auch Substanzmissbrauch gehören zu den häufigsten Gründen für einen Abbruch der antipsychotischen Therapie (Oehl et al. 2000).

Die Absetzraten von oralen Antipsychotika in den USA betragen 74 Prozent (Lieberman et al. 2005). Nicht-Adhärenz trägt in 61 Prozent der Fälle zum Absetzen der Medikation bei (Valenstein et al. 2001). Es stellt sich also nicht die Frage, wann ein Depot-Antipsychotikum zum Einsatz kommen soll, sondern eher, wann nicht. In Deutschland

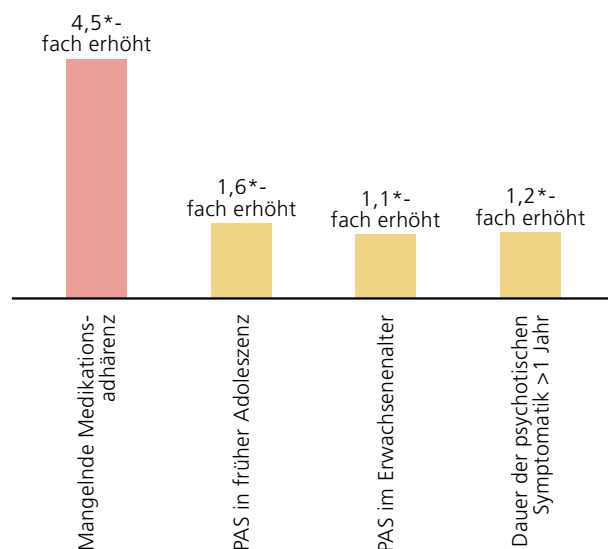
wurden allerdings nur 36 Prozent der Patienten ein Depot-Antipsychotikum überhaupt angeboten (Heres et al. 2006 und 2007).

Ein Absetzen oder eine Unterbrechung der antipsychotischen Medikation hat gravierende Folgen: Nach einer Unterbrechung der medikamentösen Therapie von einem bis zehn Tagen müssen fast zwölf Prozent der Patienten wegen eines Rückfalls hospitalisiert werden. Nach einer Unterbrechung von elf bis 30 Tagen steigt diese Zahl auf rund 16 Prozent (Kozma et al. 2003). Wird mehr als 30 Tage lang die Medikation nicht eingenommen, erreicht die Hospitalisierungsrate aufgrund eines Rückfalls rund 22 Prozent (siehe Abbildung 2).

Für die Depotmedikation in der Schizophreniebehandlung spricht der starke Rückgang der Rehospitalisierung aufgrund eines Rückfalls (siehe Tabelle 2).

Abbildung 2
Rückfallsrate nach Absetzen der antipsychotischen Medikation

Mangelnde Therapietreue erhöht die Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv



*Hazard ratio
PAS=Prämorbid Auffälligkeiten

- Die regelmäßige Medikation ist ein entscheidender Faktor für den Therapieerfolg
- Das Aussetzen oder Unterbrechen der Medikation ist der wichtigste Prädiktor für ein Rezidiv
- Eine niedrige Therapietreue erhöht das Rezidivrisiko um das Drei- bis Vierfache

Quelle: Robinson D. et al. Arch Gen Psychiatr 1999, 56 (3):241–247

Tabelle 2
Sämtliche Parameter (Hospitalisierungsrate, Kosten, Aufenthaltsdauer) gehen unter Depotmedikation deutlich zurück

n=147	sechs Monate vor Depot	sechs Monate nach Depot
Hospitalisierungsrate	49,7%	22,4%
Aufenthaltsdauer	7,3 Tage	4,7 Tage
Totale Kosten	€ 7.880,14	€ 5.591,49
Patienten hospitalisiert	79 (53,7%)	44 (29,9%)

Quelle: Peng X. et al. ClinicoEconomics and Outcomes Research 2011

Auch eine Kohortenstudie aus Finnland (Tiihonen et al. 2011) kommt zu ähnlichen Ergebnissen. Dabei wurden 2.588 Patienten mit Schizophrenie zwischen 2000 und 2007 beobachtet. Verglichen wurde eine orale mit der Depotmedikation. Es stellte sich heraus, dass das Rückfallsrisiko unter Depot nur rund ein Drittel des Risikos unter oraler Medikation beträgt.

In einer Metaanalyse untersuchten 2011 Leucht und Kollegen die Rezidivraten unter Depot-Antipsychotika versus orale Antipsychotika. Zehn Studien mit insgesamt 1.700 Patienten konnten in die Metaanalyse eingeschlossen werden. Depot-Antipsychotika reduzierten das Risiko eines Rückfalls relativ um 30 Prozent und absolut um zehn Prozent, was einen signifikanten Vorteil gegenüber einer Therapie mit oralen Antipsychotika darstellt. Zu ähnlichen Ergebnissen kam eine rezente Übersichtsarbeit von Kane et al. 2013.

4.3. Frühbehandlung mit Depot-Antipsychotika

Wesentlich für einen günstigeren Krankheitsverlauf ist aber nicht nur die regelmäßige Einnahme der antipsychotischen Medikation,



Prim. Dr. Adelheid Kastner
Landesnervenklinik
Wagner-Jauregg, Linz



Dir. Prim. Univ.-Prof. DDr. Michael Lehofer
Landesnervenklinik
Sigmund Freud, Graz



Prim. Univ.-Prof. Dr. Josef Marksteiner
Landeskrankenhaus Hall
in Tirol



Univ.-Prof. Dr. Angela Naderi-Heiden
Univ.-Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie,
Wien

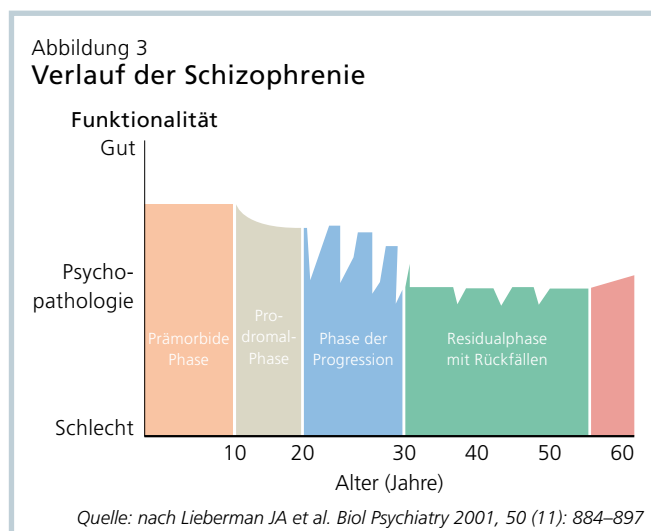


Prim. Mag. Dr. Herwig Oberlchner
Landeskrankenhaus
Klagenfurt



Univ.-Prof. Dr. Nicole Praschak-Rieder
Univ.-Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie,
Wien

sondern auch eine möglichst frühzeitige und kontinuierliche Behandlung. Abbildung 3 zeigt den Verlauf einer schizophrenen Erkrankung.



Der Zusammenhang zwischen der Dauer der unbehandelten Erkrankung (DUP) und ungünstigerem Therapieergebnis lässt sich in den meisten Fällen gut belegen (Bottlender und Möller 2003; Marshall, Lewis et al. 2005). Sehr häufig erfolgt eine Einstellung auf Depotmedikation erst, wenn sich die Erkrankung in einem chronischen Verlauf befindet. Es ist zu überlegen, diesen Zeitpunkt durchaus in ein früheres Stadium der Erkrankung vorzulegen.

Neurobiologisch zeigen sich bei chronischem Verlauf einer Schizophrenie intrakortikale Volumsabnahmen, die im Zusammenhang mit Medikations-Noncompliance interpretiert werden. In einer klinischen Studie konnte bei Patienten mit einer Ersterkrankung, die frühzeitig mit Depot-Antipsychotika behandelt wurden, eine Zunahme des intrakortikalen Myelinationsvolumens nachgewiesen werden, nicht jedoch unter oralen Medikation (Bartzokis et al. 2012). Diese Studie weist darauf hin, dass Depot-Antipsychotika aufgrund einer verbesserten Adhärenz einen neuroprotektiven Effekt haben könnten. Eine weitere Studie weist ebenfalls auf die Bedeutung der Therapieadhärenz im Zusammenhang mit Rückfallhäufigkeit bei Erstmanifestation hin. Mithilfe von Magnetresonanzuntersuchungen bei Patienten mit Ersterkrankung einer Schizophrenie wurde ein Zusammenhang zwischen Rückfallrate und Gehirnvolumenverlust gefunden. In einer Follow-up-Studie über sieben Jahre zeigte sich eine Volumenabnahme im präfrontalen Kortex, die mit der Dauer des Rückfalles assoziiert war (Andreasen et al. 2013). In mehreren Studien zur Wirksamkeit von Depots bei Ersterkrankten konnte ein reduziertes Rückfallrisiko nachgewiesen werden (Taylor et al. 2013)

Editorial Board



Univ.-Prof. DDR.
Gabriele-Maria Sachs
Univ.-Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie,
Wien



Prim. Dr. Robert Stetter
Landesklinikum Mostviertel, Mauer bei
Amstetten



Dr. Evelyn Walter
Institut für Pharmakologische Forschung,
Wien

4.4. Verbesserung der kognitiven Funktionsstörungen und Depot-Antipsychotika

Es ist nicht immer so, dass die Patienten ihre Medikation bewusst nicht einnehmen. Vielfach ist das Therapieregime bei oraler Medikation kompliziert und berücksichtigt die kognitiven Einschränkungen der Patienten nicht. Nicht selten glauben daher die Betroffenen, ihre Medikation bereits eingenommen zu haben. Patienten mit Schizophrenie haben kognitive Störungen, insbesondere in den Bereichen Konzentrationsfähigkeit und Gedächtnis. Es konnte auch ein deutlicher Zusammenhang zwischen schlechter Adhärenz und kognitiven Defiziten beschrieben werden, sodass eine Verbesserung der Adhärenz durch Depot-Antipsychotika auch zur Verbesserung der kognitiven Funktionen führen kann. Eine erste Umstellungsstudie von Haloperidol-Decanoat auf Risperidon Depot zeigte eine signifikante Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten in den Bereichen Aufmerksamkeit, Gedächtnis und exekutive Funktionen (Zuzuki et al. 2012). Die umgestellte Therapie verbesserte nach einem Jahr die klinische Symptomatik im PANSS, die mit Verbesserungen der psychosozialen Funktionen und Neurokognitionen korrelierten (Pandina et al. 2013).

5. Depot-Antipsychotika in der Schizophreniebehandlung

Fast alle Guidelines (CPA Can J Psychiatry 2005; NIMH) empfehlen Depots in der Therapie der Schizophrenie. Die in Österreich erhältlichen Depot-Neuroleptika und -Antipsychotika sind in der Tabelle im Mittelaufschlag ersichtlich.

Derzeit stehen vier atypische Depot-Antipsychotika in Österreich zur Verfügung:

- Risperidon LAI (LAI=long acting injectable)
- Olanzapin LAI
- Paliperidonpalmitat LAI
- Aripiprazol LAI

Risperidon LAI

Risperidon LAI kam 2003 als erstes atypisches Depot-Antipsychotikum auf den Markt und eröffnete neue Möglichkeiten der suffizienten Dauertherapie bei chronischer Schizophrenie.

Olanzapin LAI

Seit 2009 ist Olanzapin LAI als Therapieoption für Patienten mit chronischer Schizophrenie verfügbar. Olanzapin LAI kann in zwei- oder vierwöchentlichen Intervallen verabreicht werden. Die Umstellung von oralem Olanzapin kann aufgrund des raschen Wirkeintritts der Depotformulierung direkt, ohne orale Supplementierung, erfolgen. Die zur Verfügung stehenden Depotdosierungen entsprechen 1:1 den oralen Dosierungen von Olanzapin, die Dosierung der Depotform kann daher entsprechend flexibel und individuell auf die Bedürfnisse des Patienten abgestimmt gewählt werden. Wegen der Möglichkeit des Auftretens eines Postinjektionssyndroms mit Delir und/oder übermäßiger Sedierung ist ein dreistündiges Beobachtungsintervall unmittelbar nach Gabe von Olanzapin LAI derzeit vorgeschrieben.

Paliperidonpalmitat LAI

Paliperidonpalmitat, eine Weiterentwicklung von Risperidon LAI, steht seit 2011 zur Verfügung. Diese zusätzliche Therapieform bietet neue Möglichkeiten für eine weitere Dauerbehandlung für Patienten, die an Schizophrenie erkrankt sind. Erwähnenswert ist der Umstand, dass unter Paliperidonpalmitat die sedierende Komponente wegfällt. Es kann daher vorkommen, dass bei der Einstellung auf Paliperidon-

palmitat die Patienten anfangs agitierter sind, was oft mit einer psychotischen Exazerbation verwechselt wird. In diesem Fall sollte die Vormedikation noch eine Woche weiter gegeben werden.

Aripiprazol LAI

Ende 2013 wurde Aripiprazol LAI von der European Medicines Agency (EMA) zugelassen, seit 1.9.2014 ist es in Österreich frei verschreibbar. Das Depot-Antipsychotikum wird einmal monatlich i.m. injiziert, wobei Start- und Erhaltungsdosis vom Hersteller mit 400mg angegeben werden. Eine Titration ist nicht erforderlich. Wenn unerwünschte Wirkungen auftreten, kann die Dosierung auf 300mg reduziert werden. Empfohlen wird, nach der ersten Injektion für 14 Tage 10 bis 20mg orales Aripiprazol weiter zu dosieren, um die therapeutische Aripiprazol-Konzentration aufrechtzuerhalten. Aripiprazol LAI stellt eine interessante Option in der Depotmedikation dar, da die Substanz im Gegensatz zu den anderen drei erhältlichen Depots ein partieller Dopamin-D2-Rezeptoragonist ist.

6. Pharmakologie neuer antipsychotischer Depotformen

Die Charakteristika der in Österreich auf dem Markt befindlichen atypischen Depot-Antipsychotika finden Sie in Tabelle 3.

Die Depotpräparationen von Antipsychotika der ersten Generation wie z.B. Haloperidol-Decanoat beruhen auf einer Esterbildung zwischen einer Hydroxylgruppe des aktiven Moleküls und einer Fettsäure mit unterschiedlich langer Kohlenstoffkette und anschließender Suspension in einer öligen Lösung als Transportmedium für die Injektion. Die komplexere chemische Struktur der Antipsychotika der zweiten Generation erfordert unterschiedliche pharmakologische Ansätze für die Depotformulierung. Bei Risperidon LAI wurde die Depotwirkung durch Einbettung des aktiven Moleküls in spezielle, natürlich abbaubare polymerische Mikrosphären in wässriger Lösung realisiert, die sukzessive Freisetzung des Wirkstoffs erfolgt durch Diffusion. Paliperidonpalmitat LAI stellt eine Esterbildung des

Tabelle 3
Charakteristika der Depot-Antipsychotika

Charakteristika	Aripiprazol LAI	Olanzapin LAI	Paliperidonpalmitat	Risperidon LAI
Markteinführung	2013	2009	2011	2003
Wirkstoff	Aripiprazol	Olanzapin	9-OH-Risperidon	Risperidon und 9-OH-Risperidon
Europäische Indikationen	Erhaltungstherapie der Schizophrenie bei Erwachsenen	Erhaltungstherapie der Schizophrenie bei Erwachsenen	Erhaltungstherapie der Schizophrenie bei Erwachsenen	Erhaltungstherapie der Schizophrenie bei Erwachsenen
Injektionsfrequenz	monatlich	zwei- bis vierwöchentlich	monatlich	zweiwöchentlich
Startdosis	400mg	210mg/2 Wochen 300mg/2 Wochen 405mg/4 Wochen	150mg an Tag 1 100mg an Tag 8 Deltoidale Injektion	25mg
Erhaltungsdosis	400mg Intramuskulär (gluteal)	150mg/2 Wochen 210mg/2 Wochen 300mg/2 Wochen 300mg/4 Wochen 405mg/4 Wochen	75mg (25–150mg) Deltoidale oder gluteale Injektion	25mg (max. 50mg) Deltoidale oder gluteale Injektion
Orale Supplementierung erforderlich	Ja – 14 Tage lang	Nein	Nein	Ja – 21 Tage lang
Observierung nach der Injektion	Nein	Ja (drei Stunden)	Nein	Nein

Quelle: nach Citrome L. Int J Clin pract 2010, 64 (2):216–239 sowie diverse Fachinformationen

Tabelle 4
Äquivalenzdosen von Atypika oral versus Depot

Atypische Antipsychotika	Oral: äquivalente Zieldosis	Depotdosierung: Frequenz	Handelsname
Aripiprazol	15–30mg	400mg/monatlich	Abilify Maintena®
Olanzapin	10mg 15mg 20mg	150mg/2 Wochen oder 300mg/4 Wochen 210mg/2 Wochen oder 405mg/4 Wochen 300mg/2 Wochen	Zypadhera®
Paliperidon	6mg 9mg	75mg/monatlich 100mg/monatlich	Xeplion®
Risperidon	<3mg oral 3mg bis 5mg oral >5mg oral	25mg/zweiwöchentlich 37,5mg/zweiwöchentlich 50mg/zweiwöchentlich	Risperdal Consta®

Depot-Antipsychotika/-Neuroleptika

Substanz	Aripiprazol LAI	Flupentixol-Decanoat	Haloperidol-Decanoat
Handelsname	Abilify Maintena®	Fluanxol Depot®	Haldol Decanoat®
Wirkstoffklasse	Atypika	Tioxanthere	Butyrophenone
Trägerstoff	Keiner, verzögerte Resorption durch geringe Löslichkeit	Gemüseöl	Sesamöl
Injektionsstelle	i.m. gluteal	i.m. gluteal; >200mg: an zwei Stellen injizieren	i.m. gluteal
Observierung nach der Injektion	nein	nein	nein
Anwendungsgebiet	Erhaltungstherapie der Schizophrenie bei Erwachsenen	Erhaltungstherapie chronische Schizophrenie und andere Psychosen	Antipsychotische Erhaltungstherapie und Rezidivprophylaxe
Empfohlenes Intervall	Monatlich	2–4 Wochen	4 Wochen
t_{max}	5–7 Tage	3–7 Tage	3–9 Tage
Erhältliche Dosierungen in Österreich in mg	300, 400	12,5; 25; 50; 100	50; 100
Einstellung	400mg/Monat; 10–20mg oral zusätzlich für 14 Tage	4mg/Tag oral; äquivalent 120mg/2–4 Wochen	4mg/Tag oral; äquivalent 50mg/4 Wochen
Umstellung von Depot-Neuroleptika der 1. auf 2. Generation			
Dosierung Erhaltungstherapie	400mg/Monat	50–200mg/4 Wochen (initial); 20–40mg/2–3 Wochen (mittlere Erhaltungsdosis)	25–75mg (max. 100mg)/4 Wochen

Olanzapin-Pamoat	Paliperidonpalmitat	Risperidon LAI	Zuclopenthixol-Decanoat
Zypadhera®	Xeplion®	Risperdal Consta®	Cisordinol Depot®
Atypika	Atypika	Atypika	Thioxanthene
Pamoatsalz in wasserbasierter Suspension	Wasserbasierte Suspension	Microspheres in wasserbasierter Suspension	Gemüseöl
i.m. gluteal	i.m. deltoideal oder gluteal	i.m. deltoideal oder gluteal	i.m. gluteal
ja (3 Stunden) Cave: Postinjektionssyndrom	nein	nein	nein
Erhaltungstherapie der Schizophrenie bei Erwachsenen	Erhaltungstherapie der Schizophrenie bei Erwachsenen	Erhaltungstherapie der Schizophrenie bei Erwachsenen	Erhaltungstherapie der Schizophrenie und anderer Psychosen
2–4 Wochen	monatlich	2 Wochen	2–4 Wochen
4 Tage	13 Tage	>3 Wochen	4–7 Tage
150; 210; 300; 405	25; 50; 75; 100; 150	25; 37,5; 50	20; 40; 100
10mg/Tag oral; äquivalent 210mg/2 Wochen oder 405mg/4 Wochen; 15–20mg/Tag oral; äquivalent 300mg/2 Wochen	Tag 1: 150mg, Tag 8: 100mg, deltoideal	25mg/2 Wochen (evtl. Dosiserhöhung ab 3. Depotinjektion; parallel oral 3 Wochen, dann ausschleichen	orale Dosis/Tag x 8 = erste Depotinjektion
	Verabreichung anstelle der nächsten vorgesehenen Depotinjektion; deltoideal oder gluteal	erste und zweite 25mg zeitgleich mit klassischen Depot-Neuroleptika, wenn dieses zweiwöchig appliziert wurde (bei 3-Wochen-Intervall – nur erste Injektion 25mg)	
10mg/Tag oral; äquivalent 150mg/2 Wochen oder 300mg/4 Wochen; 15mg/Tag oral; äquivalent 210mg/2 Wochen oder 405mg/4 Wochen; 20mg/Tag oral; äquivalent 300mg/2 Wochen	75mg/monatlich (mittlere Erhaltungsdosis); deltoideal oder gluteal	25–50mg/2 Wochen (ältere Patienten: 25mg)	100–400mg (max. 750mg)/4 Wochen; ev. kürzeres Intervall

9-Hydroxy-Risperidon mit der Palmitinsäure in wässriger Suspension dar, das auf Grund einer niedrigeren Wasserlöslichkeit eine langsame Freisetzung des Wirkstoffs erlaubt. Olanzapinpamoat ist ein schwer lösliches mikrokristallines Salz von Olanzapin und Pamoasäure, das in wässriger Lösung langsam dissoziiert; die Dissoziationsgeschwindigkeit ist im Plasma im Vergleich zu den lokalen Verhältnissen im Muskelgewebe sehr viel höher. Aripiprazol LAI ist ein Monohydrat in lyophilisierter Pulverform; die unmittelbar vor der Applikation hinzugefügte wässrige Suspension rekonstituiert das aktive Molekül.

Neben der im Vergleich zu typischen Depots verbesserten Wirksamkeit, der guten Verträglichkeit und der geringeren Gefahr von Gewebeschäden an der Injektionsstelle sei an dieser Stelle noch einmal auf die signifikante Verbesserung der Rückfallsraten unter Depot-Antipsychotika verwiesen.

Wird ein Schizophreniepatient von oraler auf Depotmedikation umgestellt, so ist – bei Verwendung von Depot-Antipsychotika – bei Risperidon LAI eine Supplementierung über 21 Tage erforderlich, bei Aripiprazol LAI von 14 Tagen. In Tabelle 4 (siehe Seite 7) sehen Sie die Äquivalenzdosen von Antipsychotika bei der Umstellung von oral auf Depot.

6.1. Nebenwirkungen der Depot-Antipsychotika/-Neuroleptika

Die häufige Ablehnung einer Depotmedikation durch Patienten, aber auch durch Ärzte fußt nicht zuletzt auf den Nebenwirkungen, die vor allem unter Depot-Neuroleptika der ersten Generation auftreten. Die atypischen Depot-Antipsychotika weisen im Vergleich zu oralen Atpika deutlich weniger Nebenwirkungen wie extrapyramidale Symptome und tardive Dyskinesien auf.

- Seltener EPS, Orthostase
- Risperidon LAI: bessere Tolerabilität im Vergleich zu oral, geringerer Prolaktinanstieg (Chue et al. 2005)
- Olanzapin LAI: Achtung auf das Postinjectionssyndrom (Sedierung, delirante Symptomatik, Hypotension), sonst wurden zwischen Olanzapin oral und Olanzapin LAI keine Unterschiede festgestellt (Kane et al. 2010).

In etwa 0,07 Prozent der Fälle kommt es nach der Depotinjektion von Olanzapin LAI zum Postinjectionssyndrom. Ungefähr einmal alle 1.400 Injektionen tritt dieses Syndrom auf. Zu den Symptomen gehören Sedierung, Schwindel, generelles Schwächegefühl, Desori-

entiertheit, Verwirrtheit, unklare Sprache und Agitation. Das Auftreten des Syndroms wurde in klinischen Studien im Zusammenhang mit übermäßig hohen Olanzapin-Plasmaspiegeln beobachtet. Als Ursache dafür kommen die folgenden Ereignisse infrage: irrtümliche intravasale Injektion, Verletzung eines Blutgefäßes bei der intramuskulären Injektion (Anritzen oder Anstechen), Blutung am Injektionsort.

Zu den injektionsbedingten Nebenwirkungen von Depot-Antipsychotika zählen zum Beispiel Schmerzen an der Einstichstelle (am häufigsten fünf Minuten nach der Injektion), Blutungen, Knotenbildungen, Verhärtungen der Haut und Hautverdickungen sowie Erytheme (dies betrifft vorwiegend ältere Depot-Antipsychotika). Das Auftreten derartiger Nebenwirkungen korreliert eng mit der Anzahl der Injektionen, der Art der verwendeten Suspension und der Injektionsmenge.

Bei Paliperidon müssen die ersten beiden Injektionen in einem einwöchigem Abstand erfolgen und unbedingt deltoideal appliziert werden, da sonst der Wirkspiegel erst nach Monaten erreicht wird. Die anderen neuen Depotpräparate werden gluteal verabreicht (siehe dazu auch Abbildung 4).

6.2. Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Da bei Depot-Antipsychotika die Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt und der First-Pass-Metabolismus nahezu wegfallen, ist vor allem das CYP450-Enzymsystem in der Leber als mögliche Ursache für pharmakokinetische Wechselwirkungen zu beachten (siehe Tabelle 5).

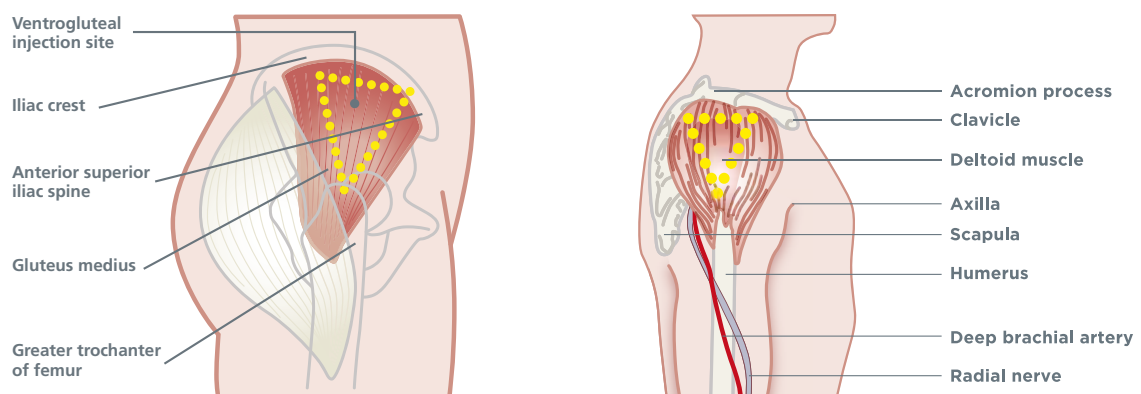
Tabelle 5
Wechselwirkungen von Depotpräparaten

Substanz	CYP450-Substrat	CYP4502D6-Inhibitor
Aripiprazol	2D6, 3A4	0
Flupentixol	2D6	0
Haloperidol	1A2, 3A3, 2D6	++
Olanzapin	1A2	0
Paliperidon	Renale Elimination	0
Risperidon	(3A4), 2D6	+
Zuclophentixol	2D6	0

Legende: 0 keine oder minimale Hemmung; + leichte Hemmung; ++ moderate Hemmung

Quelle: www.mediq.ch

Abbildung 4
Optimale deltoideale und gluteale Injektionsstellen



Aus: Kozier et al. Fundamentals of nursing concepts, process and practice (5th ed). Menlo Park, CA: Addison Wesley Longman, Inc; 1998 p 784–785

Generell ist zu sagen, dass Vorsicht geboten ist, wenn Substanzen verordnet werden, die bekanntermaßen das QTc-Intervall verlängern. Antipsychotika/Neuroleptika, die über das CYP450-System metabolisiert werden, hemmen auch andere Substanzen im Abbau, so beispielsweise bei der gemeinsamen Gabe von Risperidon mit Fluoxetin oder Paroxetin. Zigarettenrauchen induziert CYP1A2, es kann der Abbau von Haloperidol, Fluphenazin und Olanzapin beschleunigt werden.

Bei Abbau von Paliperidon spielt der hepatische Metabolismus klinisch eine geringe Rolle (minimale Beteiligung von CYP2D6, CYP3A4, keine Beteiligung von CYP1A2), die Substanz wird im Wesentlichen renal eliminiert. Bei der Verabreichung von Paliperidon sind keine hepatischen Interaktionsrisiken bekannt. Die gleichzeitige Gabe von Carbamazepin führt zu einer Senkung der Plasmakonzentrationen von Paliperidon von etwa 30 bis 40 Prozent und ist am ehesten auf die Induktion des Transportproteins p-Gp zurückzuführen.

Aripiprazol wird über verschiedene Wege, größtenteils jedoch über die Leber, unter Beteiligung von CYP2D6 und CYP3A4 metabolisiert.

6.3. Besonderheiten im Umgang mit Depot-Antipsychotika

Willigt der Patient in die Depotmedikation ein, muss mithilfe einer oralen Therapie die Verträglichkeit und das Ansprechen auf die Substanz festgestellt werden. Wird als Depotmedikation Risperidon LAI oder Aripiprazol LAI ausgewählt, muss die Behandlung mit der oralen Muttersubstanz zunächst fortgesetzt werden (siehe auch Tabelle 3).

Bei Olanzapin LAI ist eine Nachbeobachtung nach Injektion über drei Stunden in einer medizinischen Einrichtung erforderlich (wegen des Risikos eines Postinjektionssyndroms). Generell muss bei Umstellung von oral auf Depot anfangs ein engmaschiges Wirkungs- und Nebenwirkungsmonitoring durchgeführt werden.

Die Umstellung von einer oralen auf eine Depotmedikation erfordert eine umfassende Information des Patienten durch den Arzt. Dazu gehören die Erläuterung der Wirkungsweise, der Art der Applikation, der Dauer bis zum Wirkungseintritt, der notwendigen Injektionsfrequenz, der Vorteile, aber auch der Nachteile einer Depot-Antipsychotika-Gabe. Es ist eine ausreichend lange Behandlung mit dem oralen Äquivalent des gewünschten Depot-Antipsychotikums durchzuführen, um Wirksamkeit und richtige Dosierung des neuen Präparates feststellen zu können. Auch hier gilt: Wird Risperidon LAI oder Aripiprazol LAI als neue Medikation gewählt, ist zu Beginn der Behandlung mit dem Depotpräparat eine Fortsetzung der oralen Therapie notwendig. Anfangs sollten alle Patienten, die von einer Depotmedikation auf eine andere Depotmedikation umgestellt werden, engmaschig überwacht werden, um Wirkung und mögliche Nebenwirkungen festzustellen. Sollten Patienten jedoch seit Jahren auf eine bestimmte alte Depotmedikation mit guter Wirkung eingestellt sein, sollte eine Umstellung auf ein neues Präparat nur nach sehr sorgfältiger Abwägung aller Vor- und Nachteile erfolgen.

Die Umstellung von einer auf eine andere Depotmedikation gilt als schwierig und sollte nur dann erfolgen, wenn das bisherige Medikament nicht ausreichend wirksam ist, die Nebenwirkungen als zu belastend erlebt werden oder die bisherige Medikation nicht mehr verfügbar ist. Eine solche Umstellung entspricht faktisch einer Neueinstellung und erhöht das Rückfallrisiko um bis zu 30 Prozent.

Wie Depotpräparate dosiert werden und was bei der Umstellung von oral auf Depot bzw. von Depot auf ein anderes Depot zu beachten ist, sehen Sie in der Übersichtstabelle im Mittelaufschlag.

7. Depotbehandlung der bipolaren Störung

Die Literatur über Depotmedikation in der Behandlung von Patienten mit bipolarer Störung, nimmt sich im Vergleich zu derjenigen bei Patienten mit Schizophrenie sehr bescheiden aus. Weiters bezieht sich die vorhandene Literatur auf die klassischen Neuroleptika Haloperidol Depot, Fluphenazin Depot sowie Flupenthixol Depot. Eine Zulassung zur Phasenprophylaxe hat keine dieser Substanzen (Bond et al. 2007). Durch die starke D2-Blockade können klassische Neuroleptika depressive Symptome wie Anhedonie induzieren. Dementsprechend können sie zur affektiven Destabilisierung bipolarer Patienten beitragen. Derzeit liegen auch keine Daten zur phasenprophylaktischen Verhinderung depressiver Rezidive vor. Die Situation bei den neueren Antipsychotika gestaltet sich folgendermaßen: Obschon in Österreich keine Zulassung für ein Depotpräparat vorliegt, besteht klinischerseits ein großer Bedarf an Depotmedikation bei Patienten mit bipolarer Störung. Die vorliegenden wissenschaftlichen Daten beziehen sich fast exklusiv auf die Risperidon-Depot-Monotherapie (Yatham et al. 2007; Quiroz et al. 2010; Vieta et al. 2012) oder Augmentationstherapie mittels Lithium oder Valproat (McFadden et al. 2009). Eine Zusammenfassung wurde von Fagiolini et al. (Expert Opin 2010) publiziert. Aufgrund der guten wissenschaftlichen Evidenz wurde Risperidon LAI durch die amerikanische FDA in der Indikation Phasenprophylaxe bei Patienten mit bipolarer Störung I als Monotherapie oder als Augmentationstherapie mit den Stimmungsstabilisierern Lithium oder Valproat zugelassen. Abzuwarten bleibt, ob Depot-Antipsychotika auch in Österreich für die Behandlung von Patienten mit bipolarer Störung zugelassen werden.

8. Einsatz von Depot-Antipsychotika in der ambulanten Behandlung

Eine tragfähige, therapeutische Arzt-Patienten-Beziehung ist eine wesentliche Voraussetzung, um die Adhärenz zu verbessern. Jeder Rückfall kann diese Beziehung beeinträchtigen, andererseits ist es eine klinische Beobachtung, dass Rückfälle, wenn entsprechend darauf reagiert wird, in der Folge die Adhärenz erhöhen können. Im Sinne der Befähigung des Patienten (empowerment) ist es eine absolute Voraussetzung, den Patienten über die Vorteile und Nachteile einer bestimmten Therapieform zu informieren.

Zusammenfassend stellen Depot-Antipsychotika für niedergelassene Ärzte oft zusätzliche Anforderungen in der Erhaltung und Pflege einer gelingenden Arzt-Patienten-Beziehung dar, können aber vor allem bei chronisch-rezidivierenden Krankheitsverläufen die Lebensqualität der Patienten und ihrer Angehörigen deutlich erhöhen.

9. Einsatz von Depot-Antipsychotika in der Forensik

Forensische Patienten bilden eine besondere Gruppe. Zumeist handelt es sich um Patienten mit chronischen Erkrankungsverläufen, weshalb sich bei forensischen Patienten im Durchschnitt häufiger gravierende soziale und kognitive Erkrankungsfolgen finden. Gewaltdelikte schizophrene Erkrankter treten zumeist erst nach längerer Erkrankungsdauer auf, das „schizophrene Initialdelikt“ ist ein seltenes Phänomen.

Einer langfristigen Behandlung und Sicherung der Adhärenz und letztlich auch Compliance kommt daher speziell im forensischen Umfeld große Bedeutung zu, da nur dadurch die Rückfallwahrscheinlichkeit und das Risiko für neuerliche Gewalttätigkeit und Straftaten gesenkt werden kann.

Depot-Antipsychotika werden im stationären forensischen Bereich bei folgenden Indikationen angewendet:

- Schizophrene Psychosen (Schizophrenie, schizoaffektive Störung, organische Psychosen) mit Neigung zu gewalttätigem Verhalten (v.a. bei Wahnsymptomen und imperativen akustischen Halluzinationen)
- Bipolare Erkrankung mit rezidivierenden manisch-psychotischen Episoden
- Minderbegabte mit schwersten Störungen der Impulskontrolle
- Psychotische Komorbidität bei Suchterkrankungen

Erfahrungen mit Therapeutischem Drug Monitoring (TDM) zeigen, dass in seltenen Fällen bedeutsame Spiegelschwankungen möglich sind. Bei gesicherter Verabreichung und massiven Rezidiven sind daher solche Spiegelschwankungen in Betracht zu ziehen und daher sind in drei- bis sechsmonatigen Intervallen (bzw. nach Exazerbation sofort) Bestimmungen der Antipsychotika-Spiegel empfehlenswert.

In der Behandlung und Nachbehandlung forensischer Patienten mit schizophrener Erkrankung gelten eng definierte gesetzliche Voraussetzungen. Eine mögliche Entlassung aus dem Maßnahmenvollzug bzw. aus einer Anstalt für geistig abnorme Rechtsbrecher obliegt den im Folgenden dargestellten Bedingungen des Österreichischen Strafgesetzbuches:

§ 47 StGB Abs 1: *Aus einer Anstalt für geistig abnorme Rechtsbrecher sind die Eingewiesenen stets nur unter Bestimmung einer Probezeit bedingt zu entlassen ...*

Abs 2: *Die bedingte Entlassung aus einer ... Maßnahme ist zu verfügen, wenn nach der Aufführung und der Entwicklung des Angehaltenen in der Anstalt, nach seiner Person, seinem Gesundheitszustand, seinem Vorleben und nach seinen Aussichten auf ein redliches Fortkommen anzunehmen ist, dass die Gefährlichkeit, gegen die sich die vorbeugende Maßnahme richtet, nicht mehr besteht.*

Der Abbau der in der Erkrankung begründeten Gefährlichkeit stellt somit die zentrale Voraussetzung der bedingten Entlassung dar, wobei dieser Abbau anhaltend über eine kontinuierliche und mittels Weisung für mindestens fünf Jahre gerichtlich angeordnete Behandlung gesichert werden soll.

Beobachtungen an 118 betreuten Patienten im Ambulanzverbund FORAM in Linz im Beobachtungszeitraum September 1999 bis September 2006 haben gezeigt, dass es in diesem Zeitraum zu keinem einzigen Rückfall in strafrechtlich relevantes Verhalten kam. Knapp 60 Prozent dieser Patienten hatten eine dem schizophrenen Formenkreis zuordenbare Diagnose, der überwiegende Teil davon (90 Prozent) wurde mit Depot-Neuroleptika behandelt (siehe Abbildung 5). Durch eine antipsychotische/neuroleptische Depotmedikation ist die medikamentöse Behandlung, auch nach der bedingten Entlassung aus dem stationären Maßnahmenvollzug, gesichert. Reicht eine Depotmedikation in der forensischen Psychiatrie nicht aus, sind zusätzlich orale Antipsychotika der ersten oder zweiten Generation zu verordnen.

Insgesamt ermöglichen Depot-Antipsychotika eine relativ nebenwirkungsarme und effiziente Behandlungsmöglichkeit im Rahmen einer forensisch-psychiatrischen Langzeittherapie und damit eine raschere Vorbereitung auf sozialen Empfangsraum (Ausgänge) bzw. eine frühzeitigere Entlassung in die ambulante (Nach-)Betreuung.

10. Pharmaökonomie

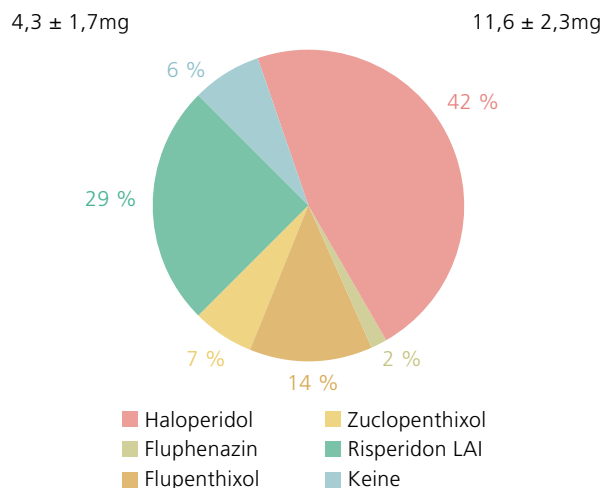
Die weltweite Lebenszeitprävalenz der Schizophrenie liegt bei etwa einem Prozent. In Österreich erleiden – legt man diese Zahlen zugrunde – also mindestens 80.000 Menschen mindestens einmal in ihrem Leben eine psychotische Episode, die die Kriterien der Schizophrenie erfüllt. Jährlich erkranken in Österreich 800 Menschen neu an Schizophrenie. Die Folgen der Krankheitslast, die die Schizophrenie hinsichtlich Lebensqualität, soziale Integration und Erwerbsfähigkeit mit sich bringt, sind beträchtlich. Als Krankheitslast bezeichnet die Weltgesundheitsorganisation die Kluft, die sich zwischen aktuellem Gesundheitszustand und idealer Situation ergibt, in der jedermann bis ins hohe Alter frei von Krankheit und Behinderung lebt. Ursächlich für diese Kluft sind vorzeitige Sterblichkeit, Behinderung und bestimmte, zu gesundheitlichen Defiziten beitragende Risikofaktoren. Diese Krankheitslast ist Verursacher von Kosten im Gesundheitssystem und der Volkswirtschaft.

Die Krankheitslast lässt sich folgendermaßen darstellen:

- Kosten (direkte und indirekte Kosten)
- Behinderungsgrad (DALY – disability-adjusted life year/behinderungsbereinigtes Lebensjahr)
- Lebensqualität (QALY – quality-adjusted life year/qualitätsadjustiertes Lebensjahr)

Der QALY ist das arithmetische Produkt von Lebenserwartung und der Qualität der verbleibenden Lebensjahre. Die Zeit, die eine Person aller Wahrscheinlichkeit nach in einem bestimmten Gesundheitszustand verbringt, wird mit einem Korrekturfaktor für die reduzierte Lebensqualität multipliziert. Je höher der QALY, desto besser die Lebensqualität (zwischen 1 „perfekte Gesundheit und „0“ für Tod). Das DALY ist ein alternatives Instrument zur Quantifizierung der Krankheitslast. DALYs summieren die durch vorzeitigen Tod verlorenen Lebensjahre und die mit Behinderung gelebten Lebensjahre. Je höher der DALY, desto höher ist die Krankheitslast.

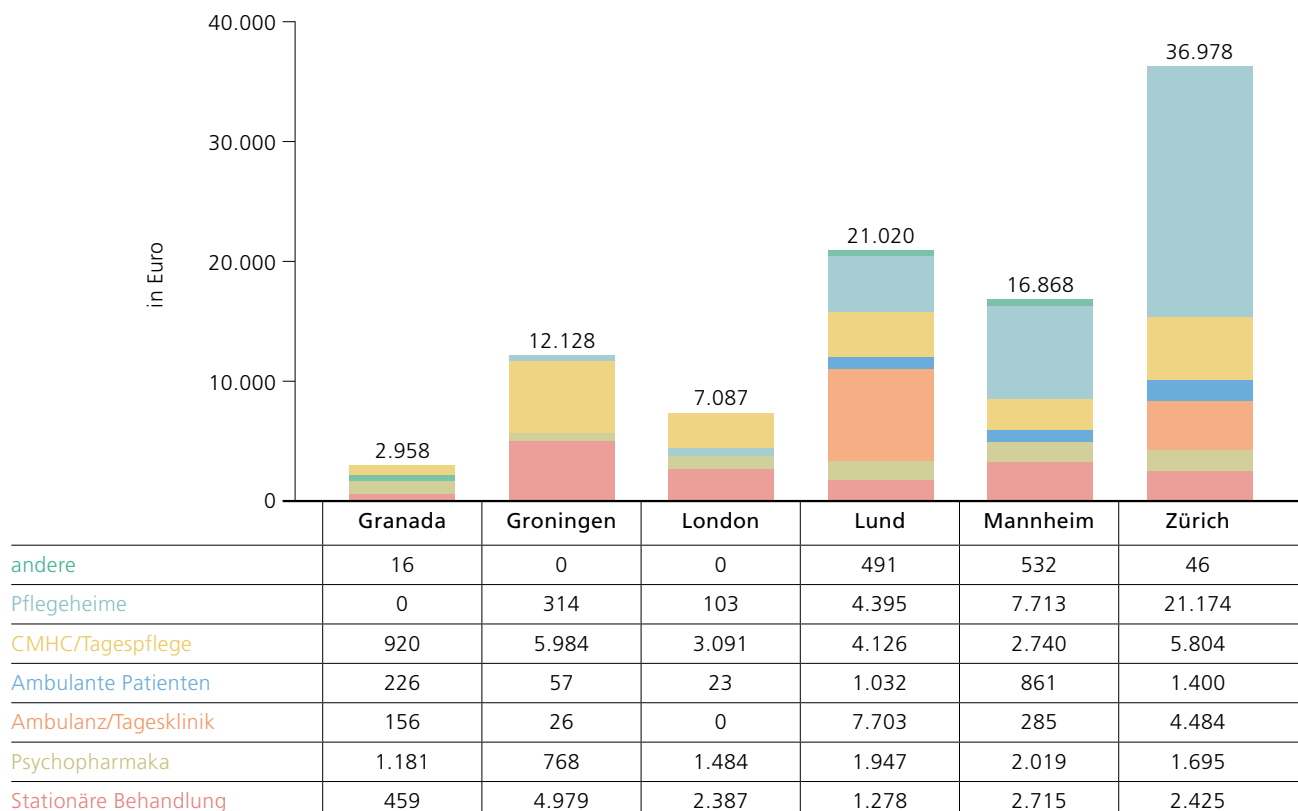
Abbildung 5
Antipsychotische Depotmedikation
in der forensischen Psychiatrie¹⁾



1) bezieht sich auf die 118 Patienten der FORAM Linz

Quelle: Thomas Stompe 2011

Abbildung 6
Jahreskosten pro Patient, der an Schizophrenie erkrankt ist (Berechnungsjahr 2004)



Quelle: Salize HJ et al. 2009

Eine Berechnung der Gesamtkosten der Schizophrenie ist in Abbildung 6 dargestellt. Ein systematischer Überblick über die Literatur zum Thema Krankheitskosten für die Schizophrenie ermittelte jährliche Kosten je nach Gesundheitssystem bis zu rund € 37.000 pro Patient, in Deutschland liegen die Kosten zwischen € 14.000 und € 18.000. Zusätzlich entstanden Privatausgaben durch Angehörige in Höhe von € 950 bis € 1.700 und Produktivitätsverluste von € 25.000 bis € 30.000 (Konopka et al. 2009).

Die durch psychische Erkrankungen verursachten Kosten in Österreich betragen drei bis vier Prozent des Bruttoinlandsprodukts, das ist ein Betrag zwischen acht und elf Milliarden Euro. Die Gesamtkosten in Österreich aufgrund von affektiven Erkrankungen im Jahr 2004 betragen € 2,46 Milliarden. In dieser Berechnung sind die indirekten Kosten mit eingeschlossen (Meise et al. 2008). Die indirekten Kosten übersteigen dabei die direkten Krankheitskosten allerdings bei Weitem. Für Deutschland wird geschätzt, dass 25 bis 37 Prozent der schizophrenen Patienten bereits in jungen Jahren erwerbsunfähig sind.

Ransmayr et al. 2014 schätzen die direkten Gesamtkosten von Schizophrenie in Österreich auf 254 Millionen Euro für das Jahr 2015. Davon entfallen rund 26 Millionen Euro auf die medikamentöse Therapie und die verbleibenden 228 Millionen Euro auf nicht medikamentöse Therapiekosten.

10.1. Lebensqualität und Schizophrenie

Qualitätsadjustierte Lebensjahre verbinden die Lebensqualität (Nutzwert/Utilities zwischen 0 und 1 innerhalb eines Jahres) mit der Lebenszeit in einem Indikator, das heißt, der Nutzenwert entspricht dem Gesundheitszustand des Patienten. Bei einem Schizophrenie-

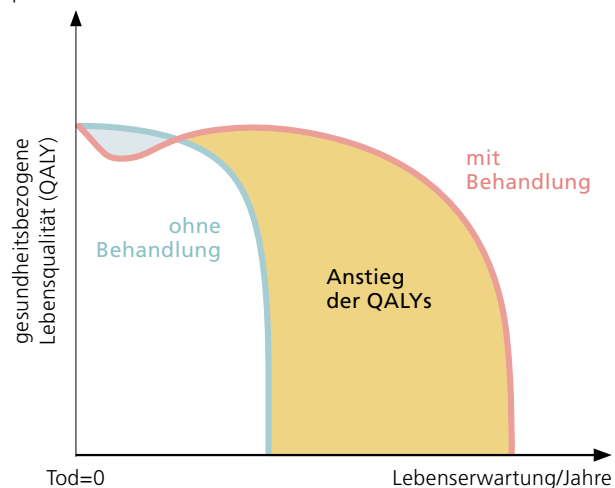
patienten heißt das z.B.: ein Jahr verbracht mit einer Lebensqualität von 0,77 (Schizophrenie ohne Rückfall) entspricht auch einer Menge von 0,77 QALYs (siehe Abbildung 7).

Abbildung 7
Qualitätsadjustiertes Lebensjahr (QALY)

QALYs verbinden die Lebensqualität mit der Lebenszeit, d.h., der Nutzenwert entspricht dem Gesundheitszustand der Patientengruppe.

- Ein Jahr verbracht mit der Lebensqualität von 0,77 entspricht auch einer Menge von 0,77 QALYs.
- Je höher die QALY, desto besser die Lebensqualität

perfekte Gesundheit=1



Quelle: Evelyn Walter nach: NHS Innovations London 2009

Für Schizophreniepatienten bedeutet etwa eine Erkrankung mit Rückfall und Spitalsaufenthalt einen QALY von 0,42 (zum Vergleich: Für Encephalitis disseminata liegt dieser Wert bei 0,55, für ischämische Herzerkrankungen bei 0,63 und für Diabetes, ohne Insulin, bei 0,76. Ein Wert von 1 entspräche völliger Gesundheit und 0 der Tod).

11. Modellrechnung für Österreich

Die vorliegende Modellrechnung untersucht die Kosteneffektivität der Behandlung der Schizophrenie mit oralen Antipsychotika (First-line mit Risperidon oder Olanzapin) im Vergleich zu einer Umstellung auf ein Depot-Antipsychotikum/-Neuroleptikum (Paliperidon LAI). Die Indikation in dieser Modellrechnung ist die Schizophrenie gemäß DSM III-R/DSM IV. Die Analyse wurde aus der Perspektive des Gesundheitswesens durchgeführt. Der Beobachtungszeitraum betrug fünf Jahre. Als Analyseform wurden Kosten-Nutzwert-Analyse (CUA) und das Markov-Modell gewählt. Berechnet wurden die direkten medizinischen Kosten. Das Ergebnis waren die qualitätsadjustierten Lebensjahre (QALY).

11.1. Markov-Modell

Markov-Modelle sind anzuwenden, wenn aus medizinischen oder ökonomischen Gründen längere Zeithorizonte bzw. unterschiedliche Gesundheitszustände zu wählen sind. Ein Markov-Modell enthält verschiedene a priori festgesetzte Gesundheitszustände (Markov-Zustände), die von einer hypothetischen Kohorte von Patienten durchlaufen werden können.

Dabei wird die Zeit in feste Zyklen (Markov-Zyklen) eingeteilt. Nach jedem Zyklus können die Patienten mit Übergangswahrscheinlichkeiten entweder in andere Gesundheitszustände übertreten, im aktuellen verweilen oder an der Krankheit sterben. Die Übergangswahrscheinlichkeiten hängen einzig und allein vom momentanen Gesundheitszustand ab.

Die klinischen Daten für diese Modellrechnung stammen aus neun randomisierten, plazebo- und vergleichsgruppenkontrollierten Studien (in erster Linie Zulassungsstudien) mit vergleichender Studienpopulation und Einschlusskriterien. Die Mortalitätsraten wurden aus der epidemiologischen Literatur recherchiert. Die Hospitalisierungsraten wurden aus klinischen und ökonomischen Analysen errechnet, Nebenkosten mithilfe der Literatur ermittelt.

Die Kosten umfassen:

- Arzneimittelkosten
- ärztliche Leistungen
- Laborkosten
- Behandlungskosten
- stationäre Kosten

Diese Kosten wurden aus offiziellen Preislisten, Tarifkatalogen und dem LKF-Katalog entnommen und entsprechen den Kosten für 2011. Kosten und Outcomes wurden mit fünf Prozent diskontiert.

Eine Gegenüberstellung von oraler versus Umstellung auf Paliperidon LAI zur Behandlung der Schizophrenie zeigt in einem Zeitraum von fünf Jahren eine geringe Kostendifferenz zuungunsten der Depotmedikation von € 1.990,71. Demgegenüber steht eine deutliche Verbesserung der QALYs bei Depotmedikation gegenüber oraler Medikation (Depot: 3,62, orale Medikation: 3,20 – siehe auch Tabelle 6).

Mithilfe des Markov-Modells kann gezeigt werden, dass in der Behandlungsgruppe, die auf ein Depot umgestellt wird, nach fünf Jahren 55 Prozent der Patienten noch auf Therapie sind, 24 Prozent ändern die Therapie, und fünf Prozent erhalten keine Therapie mehr. In der Gruppe der Patienten, die oral therapiert werden, erhalten 32 Prozent nach fünf Jahren ihre First-line-Therapie, 54 Prozent ändern diese, und sieben Prozent erhalten keine Therapie. Laut der vorliegenden Modellrechnung ist die Depotmedikation aus gesundheitsökonomischer Sicht eine kosteneffektive Therapie.

12. Zusammenfassung

Depot-Antipsychotika stellen eine wertvolle Alternative zur oralen Medikation in der Behandlung schizophrener Patienten dar und sollten besonders in der Langzeittherapie eingesetzt werden. Sie tragen zur Sicherung der therapeutischen Wirkung bei und sind besonders bei Patienten mit fehlender bzw. im Therapieverlauf schwankender Krankheits- und Therapieeinsicht sowie im Allgemeinen geringer Adhärenz eine ernst zu nehmende Option, da sie die Behandlung über einen längeren Zeitraum sichern und damit das Risiko eines Rezidivs minimieren. Dies ist im ambulanten Setting sehr wichtig, in der Forensik ist die Depotmedikation Mittel der Wahl. Auch bei Erst-erkrankten kann durch einen frühen Behandlungsbeginn mit einer Depotmedikation ein reduziertes Rückfallrisiko erwartet werden. ■

Tabelle 6

Eine Depotmedikation ist eine kostengünstige und wirksame Behandlung der Schizophrenie

Strategie	5-Jahres-Kosten in €	QALYs (5 Jahre)	ICER (5 Jahre)
Behandlung mit oralen Antipsychotika	26.338,23	3,20	
Behandlung mit Paliperidon LAI	28.328,94	3,62	4.739,79
Differenz	1.990,71	0,42	

ICER=Incremental Cost-Effectiveness Ratio

Quelle: Walter et al. Value in Health Volume 15, Issue 7, 2012

Weiterführende Literatur (in alphabetischer Reihenfolge):

- Andreasen NC, Liu D, Ziebell S, Vora A, Ho BC. Relapse duration, treatment intensity, and brain tissue loss in schizophrenia: a prospective longitudinal MRI study. *Am J Psychiatry* 2013; 170(6): 609–15.
- Bartzokis G, Lu PH, Raven EP, Amar CP, Detore NR, Couvrette AJ, Mintz J, Ventura J, Casaus LR, Luo JS, Subotnik KL, Nuechterlein KH. Impact on intracortical myelination trajectory of long acting injection versus oral risperidone in first-episode schizophrenia. *Schizophr Res* 2012; 140(1–3):122–8.
- Bottlender R, Möller H.J. The impact of duration of untreated psychosis on short- and long term outcome in schizophrenia. *Current Opinion in Psychiatry* 2003; 16 39–43.
- Chue P, Eerdeken M, Augustyns I, Lachaux B, Molcan P, Eriksson L, Pretorius H, David AS. Comparative efficacy and safety of long-acting risperidone and risperidone oral tablets. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005;15(1):111–7.
- Marshall M, Lewis S, Lockwood A, Drake R, Jones P, Croudace T. Association between duration of untreated psychosis and outcome in cohorts of first-episode patients: a systematic review. *Arch Gen Psychiatry*. 2005; 62(9):975–83.
- Citrome L. Paliperidone palmitate – review of the efficacy safety and cost of a new second – generation depot antipsychotic medication. *Int J Clin Pract* 2010; 64(2): 216–239.
- Fagiolini A, Casamassima F, Mostacciolo W, Forgione R, Goracci A, Goldstein BI. Risperidone long-acting injection as monotherapy and adjunctive therapy in the maintenance treatment of bipolar I disorder. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11(10):1727–40.
- Heres S, Hamann J, Kissling W, Leucht S. Attitudes of psychiatrists toward antipsychotic depot medication. *J Clin Psychiatry* 2006; 67(12):1948–53.
- Heres S, Schmitz FS, Leucht S, Pajonk FG. The attitude of patients towards antipsychotic depot treatment. *Int Clin Psychopharmacol* 2007; 22(5):275–82.
- Kane JM, Detke HC, Naber D, Sethuraman G, Lin DY, Bergstrom RF, McDonnell D. Olanzapine long-acting injection: a 24-week, randomized, double-blind trial of maintenance treatment in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2010; 167(2):181–9.
- Kane JM, Kishimoto T, Correll CU. Assessing the comparative effectiveness of long-acting injectable vs. oral antipsychotic medications in the prevention of relapse provides a case study in comparative effectiveness research in psychiatry. *J Clin Epidemiol* 2013; 66(8 Suppl):S37–41.
- Kasper S, Lerman MN, McQuade RD, Saha A, Carson WH, Ali M, Archibald D, Ingenito G, Marcus R, Pigott T. Efficacy and safety of aripiprazole vs. haloperidol for long-term maintenance treatment following acute relapse of schizophrenia. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2003; 6: 325–337.
- Kasper S, Papadimitriou G (ed) *Schizophrenia: Psychosocial Approaches and Current Challenges*. 2009; 2nd edition. London: Informa Healthcare.
- Keith S. Use of long-acting risperidone in psychiatric disorders: focus on efficacy, safety and cost-effectiveness. *Expert Rev Neurother* 2009; 9(1):9–31. Review.
- Konnopka A, Klingberg St., Wittorf A, König HH. Die Kosten der Schizophrenie in Deutschland: Ein systematischer Literaturüberblick. *Psychiatr Prax* 2009; 36:211–218.
- Leucht C, Heres S, Kane JM, Kissling W, Davis JM, Leucht S. Oral versus depot antipsychotic drugs for schizophrenia-A critical systematic review and meta-analysis of randomized long-term trials. *Schizophr Res*. 2011.
- Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RS, Davis SM, Davis CE, Lebowitz BD, Severe J, Hsiao JK. Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005; 353(12):1209–23.
- Maples N, Velligan D, DiCocco M, Castillo D, Lam Y, Ereshefsky L, Korell S, Archuleta D, Miller AL. Has medication adherence improved with the new-generation atypical antipsychotics? *Schizophr Res* 2003;60:325.
- Mazzaglia G, Ambrosioni E, Alacqua M, Filippi A, Sessa E, Immordino V, Borghi C, Brignoli O, Caputi AP, Cricelli C, Mantovani LG. Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients. *Circulation* 2009; 20;120:1598.
- Oehl M, Hummer M, Fleischhacker WW. Compliance with antipsychotic treatment. *Acta Psychiatr Scand* 2000;102(Suppl. 407):83–6.
- Pandina G, Bilder R, Turkoz I, Alphas L. Identification of clinically meaningful relationships among cognition, functionality, and symptoms in subjects with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Schizophr Res* 2013; 143(2–3):312–8.
- Quiroz JA, Yatham LN, Palumbo JM, Karcher K, Kushner S, Kusumakar V. Risperidone long-acting injectable monotherapy in the maintenance treatment of bipolar I disorder. *Biol Psychiatry* 2010; 68(2):156–62.
- Ransmayr S, Mehnert A, Mahlich J. Budget Impact Analyse von Paliperidon Palmitat im österreichischen Versorgungskontext. *Pharmacoecoen Ger Res Artc* 2014; DOI 10.1007/s40275-013-0003-0, published online 24 January 2014.
- Robinson DG, Woerner MG, Alvir JM, Geisler S, Koreen A, Sheitman B, Chakos M, Mayerhoff D, Bilder R, Goldman R, Lieberman. Predictors of Relapse Following Response From a First Episode of Schizophrenia or Schizoaffective Disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56:241–7.
- Robinson DG, Woerner MG, Alvir JM, Bilder RM, Hinrichsen GA, Lieberman JA. Predictors of medication discontinuation by patients with first-episode schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophr Res* 2002; 57(2–3):209–19.
- Salize HJ, McCabe R, Bullenkamp J, Hansson L, Lauber C, Martinez-Leal R, Reinhard I, Rössler W, Svensson B, Torres-Gonzalez F, van den Brink R, Wiersma D, Priebe S. Cost of Treatment in Schizophrenia in Six European Countries. *Schizophr Res* 2009;111:70–77.
- Suzuki H, Gen K. The influence of switching from haloperidol decanoate depot to risperidone long-acting injection on the clinical symptoms and cognitive function in schizophrenia. *Hum Psychopharmacol* 2012; 27(5):470–5.

- Taylor M, Ng KY. Should long-acting (depot) antipsychotics be used in early schizophrenia? A systematic review. *Aust N Z J Psychiatry* 2013; 47(7):624–30.
- Tiihonen J, Haukka J, Taylor M, Haddad PM, Patel MX, Korhonen A. Nationwide Cohort Study of Oral and Depot Antipsychotics After First Hospitalization for Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2011 Jun; 168(6):603–9.
- Valenstein M, Copeland LA, Owen R, Blow FC, Visnic S. Adherence assessments and the use of depot antipsychotics in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(7):545–51.
- Vieta E, Montgomery S, Sulaiman AH, Cordoba R, Huberlant B, Martinez L, Schreiner A. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess prevention of mood episodes with risperidone long-acting injectable in patients with bipolar I disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2012; 22(11):825–35.
- Velligan DI, Weiden PJ, Sajatovic M, Scott J, Carpenter D, Ross R, Docherty JP; Expert Consensus Panel on Adherence Problems in Serious and Persistent Mental Illness. The expert consensus guideline series: adherence problems in patients with serious and persistent mental illness. *J Clin Psychiatry* 2009; 70 Suppl 4:1–46.
- Weiden PJ, Schooler NR, Weedon JC, Elmouchtari A, Sunakawa A, Goldfinger SM. 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* 2009;(70):1397–1406.
- Yatham LN, Fallu A, Binder CE. A 6-month randomized open-label comparison of continuation of oral atypical antipsychotic therapy or switch to long acting injectable risperidone in patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2007;(434): 50–6.



Margot Holzapfel Hot Summer Acryl auf Leinwand, 120x100cm, 2014

Kurzbiografie

- Geboren am 14. November 1956 in Ybbs/Donau (Niederösterreich).
- Kaufmännische und technische Ausbildung, langjährige Praxis im Möbel- und Wohndesign sowie der Berufsbildung von Erwachsenen und Jugendlichen.
- Die Liebe zum grafischen Ausdruck begleitet sie von Kindheit an.
- Dem anfangs großteils autodidaktischen Wirken folgte ihr Kunststudium an der LEONARDO KUNSTAKADEMIE SALZBURG unter der Leitung von Prof. Hannes BAIER
- Ihre Themen sind vielfältig, und Farben bestimmen ihre Bilder, die dynamische Kompilationen von Improvisationen der Künstlerin widerspiegeln. Sie experimentiert dabei auch gerne mit Farben, Formen und Materialien.
- Hauptsächlich arbeitet sie in Acryl und Mischtechniken.
- Zahlreiche Ausstellungen im Inland. Seit 2013 auch am Kunstmarkt der USA vertreten. Darüber hinaus Gestaltung des Kunstkalenders 2010 der Firma DOKA Industrie GmbH, Amstetten.
- Ihre Werke befinden sich im öffentlichen, privaten und Firmenbesitz.

www.margotholzapfel.at

Mit freundlicher Unterstützung von:



Impressum

Verleger: Medizin Medien Austria GmbH DVR Nr.: 4007613 **Verlags- und Redaktionsadresse:** Grünbergstraße 15, 1120 Wien, Tel.: 01/546 00-0, Fax: DW 50-550, E-Mail: office@medizin-medien.at **Unternehmensgegenstand:** Herausgabe, Verlag, Druck und Vertrieb von Zeitungen und Zeitschriften sowie sonstigen periodischen Druckschriften **Blattlinie:** Fortbildungs- und Informationsmedium für alle niedergelassenen Allgemeinmediziner, Fachärzte für Psychiatrie, Neurologie, Gynäkologie, Kinderheilkunde sowie Krankenhaupsychologen und Mitglieder der ÖGPB. **Geschäftsführung:** Thomas Zembacher **Beteiligung:** Alleinige Gesellschafterin der Medizin Medien Austria GmbH ist die Süddeutscher Verlag Hüthig GmbH. Gesellschafter der Süddeutscher Verlag Hüthig GmbH sind die Süddeutscher Verlag GmbH mit 91,98%, Herr Holger Hüthig mit 7,02%, Frau Ruth Hüthig mit 0,45%, Frau Beatrice Hüthig mit 0,28% und Herr Sebastian Hüthig mit 0,28%. **Für den Inhalt verantwortlich:** O. Univ.-Prof. Dr. h. c. mult. Dr. Siegfried Kasper, Chefarzt Dr. Georg Psota (Vorsitz); Prim. Priv.-Doz. Dr. Andreas Erfurth, Prim. Univ.-Doz. Dr. Christian Geretsegger, Prim. Univ.-Prof. Dr. Christian Haring, Univ.-Prof. Dr. Armand Hausmann, Assoz.-Prof. PD Dr. Alex Hofer, O. Univ.-Prof. DDr. Hans-Peter Kapfhammer, Prim. Dr. Adelheid Kastner, Dir. Prim. Univ.-Prof. DDr. Michael Lehofer, Prim. Univ.-Prof. Dr. Josef Marksteiner, Univ.-Prof. Dr. Angela Naderi-Heiden, Prim. Mag. Dr. Herwig Oberlerchner, MAS, Univ.-Prof. Dr. Nicole Praschak-Rieder, Univ.-Prof. DDr. Gabriele-Maria Sachs, Prim. Dr. Robert Stetter, Dr. Evelyn Walter **Projektverantwortung:** Mag. Andrea Budin **Leitung Ressort Medizin Medien Print:** Denis Nößler **Titelbild:** Margot Holzapfel **Lektorat:** Karl Heinz Javorsky **Art Direction:** Karl J. Kuba **Layout und DTP:** Johannes Spandl, Karl J. Kuba **Druck:** Friedrich VDV, 4020 Linz **Auflage:** 5.300. 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 Janssen und Lundbeck.

