

Psychopharmakotherapie

Arzneimitteltherapie psychischer und neurologischer Erkrankungen

Herausgeber:

A. Reif
G. Laux

H.J. Möller
W. E. Müller

H. Reichmann
J. Fritze

Supplement Nr. 21 zur Psychopharmakotherapie

31. Jahrgang

Heft 6 | November/Dezember 2024

Supplement-Herausgeber: Christoph U. Correll und Stefan Leucht

Früher Einsatz von Depot-Antipsychotika bei symptomatischer Exazerbation einer Schizophrenie

Fokus auf Risperidon ISM®, einem Depot-Antipsychotikum mit raschem Wirkeintritt



Monster Zstudio/stock.adobe.com

Psychopharmakotherapie

Arzneimitteltherapie psychischer und neurologischer Erkrankungen

Supplement Nr. 21 zur Psychopharmakotherapie

31. Jahrgang Heft 6/2024

Supplement-Herausgeber:

Prof. Dr. med. C. U. Correll, Berlin, und Prof. Dr. med. S. Leucht, München

Editorial

- 1 Christoph U. Correll, Berlin, und Stefan Leucht, München
Der Einsatz von Risperidon ISM® als Depot-Antipsychotikum in der Akutbehandlung der Schizophrenie

Übersichten

- 3 Stefan Leucht, München
Evidenzlage über den Einsatz von Depot-Antipsychotika bereits in der Akutphase
- 15 Martina Hahn, Frankfurt/Main
Pharmakokinetik der Depot-Antipsychotika – Unterschiede und Gemeinsamkeiten
- 21 Thomas Wobrock, Groß-Umstadt/Göttingen, Daniel Schöttle, Hamburg, und Thomas Messer, Pfaffenhofen
Wege zum frühzeitigen Einsatz von Depot-Antipsychotika
Vorschlag eines Behandlungspfads mit Risperidon ISM®

Interviews

- 5 Hans-Jörg Assion, Charlotte Thiesmeier und Gifty Kurian, Dortmund
Für und Wider von Depot-Antipsychotika
Reflexionen aus einer oberärztlichen Perspektive
- 24 Thomas Aubel, Essen
Erfahrungsberichte einer frühzeitigen Depot-Gabe im Rahmen einer stationären Behandlung
Aus der Perspektive eines Betroffenen, Angehörigen und einer erfahrenen Pflegekraft

Klinische Fallberichte

- 7 Göran Hajak, Bamberg
Risperidon ISM® im praktischen Einsatz: Fallberichte und ihre klinische Bedeutung
- 13 Karolina Leopold, Berlin
Therapie akuter psychotischer Episoden außerhalb der stationären Behandlung
- 25 Impressum

Diese Ausgabe erscheint in Zusammenarbeit mit ROVI GmbH.

Der Einsatz von Risperidon ISM® als Depot-Antipsychotikum in der Akutbehandlung der Schizophrenie

Christoph U. Correll, Berlin, und Stefan Leucht, München

In der Behandlung von Schizophrenie hat sich die Verwendung von Depot-Antipsychotika als wertvolle Strategie zum Ausschluss einer Pseudotherapieresistenz bedingt durch unklare Nichtadhärenz sowie zur Verbesserung der Therapieadhärenz, Verringerung der Rückfall- und Hospitalisierungsraten, Verbesserung der Funktionalität und Reduktion des Mortalitätsrisikos etabliert. Eine vielversprechende Entwicklung in diesem Bereich ist die Einführung von Risperidon ISM® („In-situ-Mikropartikel“) [1], das nicht nur in der Langzeitbehandlung, sondern auch in der Akutphase der Schizophrenie eingesetzt werden kann. Diese Innovation, um die es in den sieben in dieser Ausgabe versammelten Artikeln geht, könnte die Behandlungseffizienz und Lebensqualität von Patienten mit einer Schizophrenie positiv beeinflussen.

Stefan Leucht unterstreicht mehrere Vorteile des frühzeitigen Einsatzes von Depot-Antipsychotika in der Akutphase. In einem Gesundheitssystem mit begrenzten Ressourcen kann die Umstellung auf Depot-Medikation die Zeit für aufwendige Gespräche über orale Medikation reduzieren und die Adhärenz sichern [7]. Metaanalysen sowie individuelle randomisierte Studien zeigen, dass Depot-Präparate der ersten wie der zweiten Generation, einschließlich Risperidon ISM®, in der Akutphase signifikant wirksamer als Placebo und mindestens genauso wirksam wie ihre oralen Formulierungen sind [7]. Zudem gibt es Hinweise, dass eventuell einige Nebenwirkungen weniger häufig auftreten als mit oraler Medikation, auch wenn mehr Direktvergleiche notwendig sind.

Hans-Jörg Assion und Kollegen betonen jedoch, dass trotz der evidenten Vorteile der Depotmedikation Vorbehalte hinsichtlich der Akzeptanz bei Patienten bestehen [2]. Angst vor Injektionen und der Wunsch nach Kontrolle über die Medikation sind häufige Bedenken. Dennoch zeigt die klinische Praxis, dass die Depotgabe das Vertrauen zwischen Patienten und Klinikern stärken kann, da die Frage nach der Einnahme der Medikation entfällt, was das Therapiebündnis stärken und Zeit für psychosoziale Ziele freiräumen kann [2]. Göran Hajak beschreibt Risperidon ISM® als eine signifikante Neuerung in der antipsychotischen Therapie, insbesondere aufgrund seiner dualen Wirkung in der Akut- und Langzeitbehandlung [5]. Anhand von Fallstudien wird gezeigt, dass Risperidon ISM® bei Antipsychotika-naiven Patienten und solchen mit bekannter

Risperidon-Verträglichkeit effektiv und schnell zu einer Symptomlinderung führen kann.

Karolina Leopold argumentiert, dass der Einsatz von Depot-Antipsychotika wie Risperidon ISM® in nicht-stationären Settings die Therapieadhärenz signifikant verbessern kann [6]. Sogar in der Akutphase, in der Patienten häufig Schwierigkeiten haben, ihre Medikation regelmäßig einzunehmen und es zu Auseinandersetzungen mit dem Pflegepersonal über Medikamenteneinnahme und -kontrolle kommen kann, bietet die Depot-Formulierung und insbesondere Risperidon ISM® mit seinem raschen Wirkspiegelaufbau eine wertvolle Lösung.

Martina Hahn beschreibt die unterschiedlichen pharmakologischen Eigenschaften der verschiedenen in Deutschland verfügbaren Depot-Antipsychotika [4]. Unterschiede in den Charakteristika können bei der Therapiewahl und -optimierung hilfreich sein. Dabei geht es auch um die pharmakokinetischen Vorteile von Depot-Präparaten und Risperidon ISM®, die durch eine konstante Aufrechterhaltung der Plasmaspiegel zu einer verbesserten Verträglichkeit führen. Dabei unterscheiden sich die Depot-Präparate aber erheblich in ihrer Initiation, also wie schnell und auf welche Weise therapeutische Wirkspiegel erreicht und erhalten werden. Der Einsatz von ISM-Technologie bei Risperidon ISM® ermöglicht es, mit einer einzigen Injektion innerhalb eines Tages therapeutische Wirkspiegel zu erreichen und diese ohne Spitzen und Einbrüche zu halten, was die Patientenadhärenz und -akzeptanz sowie auch potenziell das Nebenwirkungsprofil verbessern kann [4].

Thomas Wobrock und Koautoren thematisieren die Herausforderungen und Lösungen beim Beginn der Behandlung mit Depot-Antipsychotika wie Risperidon ISM® [8]. Sie betonen die Bedeutung individualisierter Behandlungspläne und -pfade sowie die Notwendigkeit, auf die Bedenken der Patienten hinsichtlich des Übergangs von oralen zu injizierbaren Formulierungen

Prof. Dr. med. Christoph U. Correll, Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, E-Mail: christoph.correll@charite.de

Prof. Dr. med. Stefan Leucht, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Klinikum rechts der Isar, Ismaninger Str. 22, 81675 München, E-Mail: stefan.leucht@tum.de

rungen einzugehen. Die Autoren diskutieren Strategien zur Verbesserung der Akzeptanz und Adhärenz von Depot-Antipsychotika, indem die Behandler die Patienten über deren Vorteile aufklären, zum Beispiel über die verbesserte Behandlungskontinuität, verringerte Rückfallraten und die Möglichkeit verbesserter Funktionalität. Zudem heben die Autoren die Notwendigkeit hervor, dass Ärzte gut über die Pharmakokinetik und die praktischen Aspekte der Verabreichung von Depot-Antipsychotika informiert sind, um Behandlungsergebnisse zu optimieren [8].

Schließlich zeigt *Thomas Aubel* anhand von Erfahrungsberichten aus Sicht eines Patienten, dessen Eltern und einer Pflegekraft die ressourcenbezogenen Auswirkungen des Einsatzes von Depot-Antipsychotika wie Risperidon ISM® bei der Behandlung von Patienten mit einer Schizophrenie auf [3].

Insgesamt unterstreichen die sieben Beiträge dieser Ausgabe das Potenzial von Risperidon ISM® als wertvolle Option in der Behandlung der Schizophrenie. Insbesondere hervorzuheben ist, dass Risperidon ISM® durch die ISM-Technologie innerhalb von 24 Stunden nach der ersten Gabe therapeutische Plasmaspiegel erreicht. Im Gegensatz zu vielen anderen Depotpräparaten ist keine zusätzliche oral überlappende Medikation, Depotinitiierung mit zwei Injektionen, höheren Dosen oder kürzeren Injektionsintervallen oder eine Booster-Injektion nach einer Woche erforderlich, was die Behandlung sowohl

für Patienten als auch für Kliniker vereinfacht. Zu betonen ist, dass der Einsatz in der Akutphase immer im Rahmen einer gemeinsamen Entscheidung zusammen mit den Patienten erfolgen muss („shared decision making“). Weitere Forschung und Beobachtung in der klinischen Praxis werden allerdings entscheidend sein, um das volle Potenzial von Risperidon ISM® zu realisieren.

Literatur

1. Assion HJ, Aubel T, Hajak G, Heres S, et al. Risperidon ISM®: innovative Depotformulierung zur Therapie der Schizophrenie. *Psychopharmakotherapie* 2023;30:72–81.
 2. Assion HJ, Thiesmeier C, Kurian G. Für und Wider von Depot-Antipsychotika. Reflexionen aus einer oberärztlichen Perspektive *Psychopharmakotherapie* 2024;Supplement 21:5–6.
 3. Aubel T. Erfahrungsberichte einer frühzeitigen Depot-Gabe im Rahmen einer stationären Behandlung aus der Perspektive eines Betroffenen, Angehörigen und einer erfahrenen Pflegekraft. *Psychopharmakotherapie* 2024;Supplement 21:24–5.
 4. Hahn M. Pharmakokinetik der LAI – Unterschiede und Gemeinsamkeiten. *Psychopharmakotherapie* 2024;Supplement 21:15–20.
 5. Hajak G. Risperidon ISM® im praktischen Einsatz. Fallberichte und ihre klinische Bedeutung. *Psychopharmakotherapie* 2024;Supplement 21:7–12.
 6. Leopold K. Therapie akuter psychotischer Episoden außerhalb der stationären Behandlung. *Psychopharmakotherapie* 2024;Supplement 21:13–4.
 7. Leucht S. Evidenzlage über den Einsatz von Depot-Antipsychotika bereits in der Akutphase; *Psychopharmakotherapie* 2024;Supplement 21:3–4.
 8. Wobrock T, Schöttle D, Messer T. Wege zum frühzeitigen Einsatz von Depot-Antipsychotika. Vorschlag eines Behandlungspfad mit Risperidon ISM®. *Psychopharmakotherapie* 2024;Supplement 21:21–3.
-

Evidenzlage über den Einsatz von Depot-Antipsychotika bereits in der Akutphase

Stefan Leucht, München

Die Wirksamkeit von Depot-Antipsychotika in der Akutphase einer Schizophrenie wurde vielfach belegt, wobei die Qualität der Studien zu Depotpräparaten der Zweitgenerations-Antipsychotika insgesamt besser ist als bei Erstgenerations-Antipsychotika. Eine konventionelle Metaanalyse und eine Netzwerk-Metaanalyse der randomisierten Doppelblindstudien zu Zweitgenerations-Antipsychotika ermöglichen einen Vergleich zwischen einzelnen Wirkstoffen.

Psychopharmakotherapie 2024;Supplement 21:3–4.

Aufgrund der Ressourcenverknappung im Gesundheitswesen und dem Ärztemangel, der sich in der Psychiatrie noch stärker auswirkt als in anderen medizinischen Bereichen, ist es eine Realität, dass Akutstationen personell häufig unterbesetzt sind. Dennoch lohnt sich der Aufwand für eine ausführliche Beratung und Aufklärung über Vor- und Nachteile der antipsychotischen Medikation mit der möglichen Entscheidungsfindung zugunsten der Depot-Medikation. Diese schafft den notwendigen Freiraum für intensivere psychotherapeutische Gespräche, um den Fokus noch mehr auf die Bedürfnisse der Betroffenen zu legen, und vermeidet die sonst oft nötigen, Zeit und Energie raubenden Motivationsgespräche über die Notwendigkeit oraler Medikation. Voraussetzung für die frühe Einstellung auf die Depot-Medikation ist – neben der genauen Aufklärung der Patienten und ihrem Einverständnis –, dass die Patienten das Medikament bereits früher vertragen haben. Wenn es hierüber keine Dokumentation gibt, muss zunächst die Verträglichkeit durch Gabe der oralen Form gesichert werden. Für wie lange dies verpflichtend notwendig ist, variiert von Medikament zu Medikament, sodass auf die Produktinformationen zu verweisen ist. Im ambulanten Bereich kommt noch dazu, dass die Patienten nach dem Termin wieder nach Hause gehen und daher eine Sicherung der Adhärenz gerade in der Akutphase durch Depotgabe sichergestellt werden kann. Die Sicherung der Adhärenz unter stationären Bedingungen ist durch den fortlaufenden Kontakt, gerade mit der Pflege, deutlich leichter.

Was die Evidenz angeht, so gibt es zahlreiche randomisierte Studien über die Wirksamkeit von Depot-Antipsychotika (auch als „LAI“ [long-acting injectables] bezeichnet) in der Akutphase. In Bezug auf die Depot-Antipsychotika der ersten

Generation soll hierbei auf systematische Cochrane-Reviews verwiesen werden [1–10]. Insgesamt ist die Qualität der randomisierten Studien über alte Medikamente schlechter als über Antipsychotika der zweiten Generation. Dennoch lässt sich sagen, dass die Wirksamkeit der Depotformen der Antipsychotika der ersten Generation für die Akutphase belegt ist, wenn man nicht nur Vergleiche mit Placebo, sondern auch Direktvergleiche zwischen Depot-Antipsychotika und oraler Medikation heranzieht.

Auch für alle Depotpräparate der Antipsychotika der zweiten Generation liegen randomisierte Doppelblindstudien im Vergleich zu Placebo in der Akutphase vor. Dies liegt auch daran, dass die Zulassungsbehörden, also die Food and Drug Administration (FDA) in den USA und die European Medicines Agency (EMA) in Europa, solche Studien für den Wirknachweis akzeptieren. Wang et al. [11, 12] haben diese Studien in einer konventionellen Metaanalyse und einer Netzwerk-Metaanalyse zusammengefasst. Insgesamt konnten sie 115 Studien mit 25 550 Teilnehmern einschließen [11]. Es fanden sich vier Studien über verschiedene Depotformulierungen von Aripiprazol, eine über Olanzapin, neun über Paliperidon und sieben über verschiedene Depotformulierungen von Risperidon. Bei den übrigen Studien ging es um orale Formulierungen, die in die Netzwerk-Metaanalyse ebenfalls einbezogen wurden. Die mediane Studiendauer betrug 13 Wochen. Alle Depotpräparate waren signifikant wirksamer als Placebo – sowohl, was die Gesamtsymptomatik gemäß PANSS-Summenscore oder BPRS-Gesamtscore als auch die Positivsymptome und die Negativsymptome anging. Die Effektstärken im Vergleich zu Placebo, angegeben als standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) mit 95%-Konfidenzintervall, waren:

- Olanzapin LAI –0,66 (–1,00 bis –0,33),
- Risperidon LAI –0,59 (–0,73 bis –0,46),
- Olanzapin oral –0,55 (–0,62 bis –0,48),
- Aripiprazol LAI –0,54 (–0,71 bis –0,37),
- Risperidon oral –0,48 (–0,55 bis –0,41),
- Paliperidon oral –0,47 (–0,58 bis –0,37),
- Paliperidon LAI –0,45 (–0,57 bis –0,33)
- Aripiprazol oral –0,40 (–0,50 bis –0,31) [12].

Prof. Dr. med. Stefan Leucht, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Klinikum rechts der Isar, Ismaninger Str. 22, 81675 München, E-Mail: stefan.leucht@tum.de

Es gab keine signifikanten Wirksamkeitsunterschiede zwischen den Substanzen [12]. Es gab auch keine signifikanten Unterschiede zwischen verschiedenen Depotpräparaten desselben Arzneistoffs [11], wobei die Effektstärken, geordnet nach der Größe, wie folgt waren:

- Risperidon ISM® – 0,74 (–0,96 bis –0,53), Risperidon Consta – 0,59 (–0,84 bis –0,34) und Risperidon subkutan (in Deutschland nicht verfügbar) – 0,52 (–0,75 bis –0,29)
- Aripiprazol Maintena – 0,73 (–0,96 bis –0,51) und Aripiprazol Lauroxil (in Deutschland nicht verfügbar) – 0,57 (–0,74 bis –0,39)

Auch die soziale Funktionsfähigkeit war unter den Depot-Antipsychotika eindeutig besser als unter Placebo. Die Nebenwirkungen entsprachen von ihrer Art her den für die oralen Medikamente bekannten. Allerdings zeigte sich für verschiedene Nebenwirkungen, dass diese unter Depot-Medikation signifikant seltener auftraten als unter oraler Medikation [11, 12]. Dies zeigte sich insbesondere für manche Maße für extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen und die Prolactin-Erhöhung, die unter Paliperidon-Depot und Risperidon-Depot geringer ausgeprägt waren als unter ihren oralen Applikationsformen. Dies diskutierten die Autoren dahingehend, dass möglicherweise die unter Depot-Medikamenten konstanteren Plasmaspiegel mit niedrigeren Spitzenspiegeln im Vergleich zu oraler Medikation zu etwas weniger Nebenwirkungen führen [11, 12]. Allerdings ist als große Einschränkung hervorzuheben, dass es in diesen Metaanalysen nur ganz wenige Direktvergleiche zwischen Depotpräparaten und oraler Medikation gegeben hat. All diese Unterschiede in den Nebenwirkungen ließen sich also nur in indirekten Vergleichen über Subgruppentests bei paarweisen Metaanalysen [12] bzw. indirekter Evidenz in Netzwerk-Metaanalysen [11] darstellen.

Zusammenfassend ist die Wirksamkeit gerade der Zweitgenerations-Depot-Antipsychotika eindeutig gesichert. Gleichzeitig mag es gewisse Vorteile hinsichtlich mancher Nebenwirkungen geben, die allerdings durch Direktvergleiche zwischen Depot- und oralen Formulierungen desselben Arzneistoffs bestätigt werden müssen.

Literatur

1. Abhijnhan A, Adams CE, David A, Ozbilen M. Depot fluspirilene for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;2007(1):CD001718.
2. Bryan EJ, Purcell MA, Kumar A. Zuclopenthixol dihydrochloride for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;11:CD005474.
3. Coutinho E, Fenton M, Quraishi S. Zuclopenthixol decanoate for schizophrenia and other serious mental illnesses. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;1999:CD001164.
4. David A, Quraishi S, Rathbone J. Depot perphenazine decanoate and enanthate for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;2005:CD001717.
5. Dinesh M, David A, Quraishi SN. Depot pipotiazine palmitate and undecylenate for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;2004:CD001720.
6. Fenton M, Coutinho ES, Campbell C. Zuclopenthixol acetate in the treatment of acute schizophrenia and similar serious mental illnesses. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;CD000525.
7. Maayan N, Quraishi SN, David A, et al. Fluphenazine decanoate (depot) and enanthate for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2015:CD000307.
8. Mahapatra J, Quraishi SN, David A, Sampson S, et al. Flupenthixol decanoate (depot) for schizophrenia or other similar psychotic disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2014:CD001470.
9. Purgato M, Adams CE. Bromperidol decanoate (depot) for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;11:CD001719.
10. Quraishi S, David A. Depot haloperidol decanoate for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;1999:CD001361.
11. Wang D, Schneider-Thoma J, Sifakis S, et al. Efficacy, acceptability and side-effects of oral versus long-acting injectables antipsychotics: Systematic review and network meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol* 2024;83:11–8.
12. Wang D, Schneider-Thoma J, Sifakis S, et al. Long-acting injectable second-generation antipsychotics vs placebo and their oral formulations in acute schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of randomized-controlled-trials. *Schizophr Bull* 2024;50:132–44.

Für und Wider von Depot-Antipsychotika

Reflexionen aus einer oberärztlichen Perspektive

Hans-Jörg Assion, Charlotte Thiesmeier und Gifty Kurian, Dortmund

Für die Behandlung der Schizophrenie und der Schizophrenie-Spektrum-Störung stehen mittlerweile auch von den Zweitgenerations-Antipsychotika (SGA [second generation antipsychotics]) mehrere Depotformulierungen (LAI [long-acting injectables]) zur Verfügung. Das pharmakologische Spektrum wurde vor etwa zwei Jahren durch Risperidon ISM® (RIS-ISM®, Okedi®) erweitert, ein vierwöchentlich intramuskulär injizierbares, langwirksames Depot-Antipsychotikum. Der Einsatz erfolgt bei nachgewiesener Verträglichkeit und Wirksamkeit von oralem Risperidon. RIS-ISM® bietet den Vorteil, dass ein wirksamer Serumspiegel bereits nach der ersten Depot-Gabe aufgebaut wird. Erreicht wird das durch eine schnelle Wirkstoff-Freisetzung aufgrund der ISM®-Technologie (in-situ forming microparticle technology; ein Patent der Firma Rovi). Somit ist keine zusätzliche überlappende orale Gabe bis zum Erreichen des therapeutischen Wirkspiegels, initial höhere Injektionsdosis oder duale Injektion („loading dose“), oder zusätzliche Injektion nach z. B. einer Woche („booster injection“) erforderlich.

Obwohl eine Auswahl von SGA-LAI mit vielen Vorteilen für die Erkrankten zur Verfügung steht, werden diese im klinischen Alltag nur in geringem Maße genutzt. Warum, was sind die Gründe?

Um eine Antwort darauf zu finden, erfolgte ein Gespräch mit der Oberärztin Frau Charlotte Thiesmeier und dem Oberarzt Gifty Kurian aus der LWL-Klinik Dortmund. Das Interview fokussierte auf das Für und Wider der Verordnung von Depot-Antipsychotika. Welche Gründe bestimmen aus oberärztlicher Perspektive das Ordnungsverhalten von LAI im klinischen Alltag?

Der erste Abschnitt beleuchtet subjektive und teils objektive Gründe für eine allgemein skeptisch-ablehnende Haltung gegenüber Depot-Antipsychotika, sowohl der 1. (FGA) als auch der 2. Generation (SGA). Der zweite Abschnitt resümiert die Vorteile der Gabe von Depot-Antipsychotika aus einer persönlichen und evidenzbasierten Sicht, es folgt ein Resümee. Der Beitrag erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit, weitere Aspekte sind sicherlich zu ergänzen.

Kontra:

Was spricht gegen eine (frühe) SGA-LAI-Gabe?

Betroffene haben Sorgen und Befürchtungen vor Injektionen. Nicht wenige Menschen haben eine „Spritzenangst“. Sie befürchteten Schmerzen, haben Sorgen vor einer Flüssigkeitsansammlung im Gefäß- oder Oberarm-Muskel, befürchteten blaue Flecken oder nachteilige Folgen. Die Vorbehalte, Sorgen und Ablehnungsgründe müssen im ärztlichen Gespräch Platz haben, sollen aufgefangen und thematisiert werden.

Betroffene schätzen es, Kontrolle über die verordneten Medikamente zu haben, was bei oralen Antipsychotika (OAP) besser gelingt als bei einer Depotgabe, auch wenn die vermeintliche Autonomie trügerisch ist: Unter SGA-LAI dürften die Freiheitsgrade wegen insgesamt besserer Kontrolle der Erkrankung größer sein.

Nicht-einwilligungsfähige Betroffene, die eine Zwangsmedikation benötigen, dürfen nicht mit SGA-LAI behandelt werden, obwohl gerade diese Patienten von einer Depot-Gabe (wegen der unmittelbaren und anhaltenden Freisetzung des Wirkstoffs) profitieren könnten.

Im üblichen Stationsablauf eines Krankenhauses ist die Gabe oraler Medikamente morgens, mittags, abends und zur Nacht eine Routine. Die Depot-Gabe hingegen ist nicht selbstverständlich in das stationäre Ablaufgeschehen integriert; es bedarf einer gesonderten Anordnung, zugleich einer vorherigen Schulung des Pflegepersonals. Somit erfolgt eine Gabe eher auf darauf spezialisierten Stationen. Allein der ablauforganisatorische Aspekt macht die LAI-Gabe – ungeachtet der guten Evidenz – zu einer Option zweiter oder dritter Wahl.

Werden OAP verordnet, gelingt es bei der stationären Behandlung kurzfristig besser, auf medikamentös bedingte Nebenwirkungen (z. B. EPS, Frühdyskinesien) zu reagieren. Die Möglichkeiten der Auf- und Abdosierung oder des Medikamentenwechsels gestalten sich flexibler. In der Ärzteschaft bestehen teils irrationale Sorgen vor einer höheren Rate un-

Psychopharmakotherapie 2024; Supplement 21:5–6.

Prof. Dr. med. Hans-Jörg Assion, Ärztlicher Direktor LWL-Klinik Dortmund, Marsbruchstr. 179, 44287 Dortmund,
E-Mail: Hans-Joerg.Assion@lwl.org

erwünschter Arzneimittelwirkungen unter Depot-Antipsychotika. Daher fällt – teils unter Zeitdruck – die Entscheidung auf ein OAP statt auf ein LAI. Es bedarf einer kontinuierlichen Schulung und Information über Depot-Antipsychotika.

Zur stationären Behandlung kommen Betroffene, die bereits seit vielen Jahren erkrankt und bereits zuvor mehrfach hospitalisiert gewesen sind. Die Personen sind teils durch ausgeprägte Negativ-Symptomatik beeinträchtigt, haben oft kaum oder keine sozialen Kontakte und sind vereinsamt. Diesen Menschen fällt es schwer, regelmäßig ambulante Termine in der Klinikambulanz oder im niedergelassenen Setting wahrzunehmen. Ambulante Dienste kümmern sich um den Personenkreis; diese sind mit der Gabe von oralen Antipsychotika vertraut und die regelmäßige Tablettengabe ist eine finanzierte Leistung. Kenntnisse über SGA-LAI fehlen häufig und gehören nicht zur Standardversorgung; die Depot-Gabe erfolgt in Facharztpraxen und Krankenhaus-Ambulanzen.

Im Vergleich zu OAP machen Depot-Antipsychotika in der in Kliniken verbreiteten Fachliteratur und der Schulung über pharmakologische Themen einen kleineren Teil aus. Fachärztinnen und Fachärzte unterliegen somit einem Bias, was Unsicherheiten bewirkt und im Ordnungsverhalten zu einem Rückgriff auf OAP statt auf Depot-Antipsychotika führt.

Schließlich hält sich in fachärztlichen Kreisen unter anderem die irrationale Vorstellung, dass Depot-Antipsychotika „Mittel der letzten Wahl“ und OAP zu bevorzugen sind. Die frühe, zulassungskonforme und indikationsgerechte Anwendung von Depot-Antipsychotika muss in Fachkreisen besser vermittelt werden. So kann erreicht werden, dass subjektiven Ansichten und irrationalen „Bauchgefühlen“ (beispielsweise, dass die Verordnung von Depot-Antipsychotika die „chronische Schizophrenie“ besiegt) entgegengetreten wird.

Pro: Welche Vorteile haben SGA-LAI?

Oberärztin Thiesmeier und Oberarzt Kurian wiesen im Gespräch darauf hin, dass Schwankungen des Serumspiegels unter SGA-LAI im Vergleich zu OAP im Allgemeinen geringer sind und mit weniger Nebenwirkungen unter LAI einhergehen [8]. Mit Verweis auf eine Netzwerk-Metaanalyse und einen Vergleich von LAI und OAP haben Depot-Antipsychotika eine hohe Evidenz für eine rückfallpräventive Wirkung [5, 6].

Die Anwendung von SGA-LAI führt aus oberärztlicher Sicht zu einer verbesserten Vertrauensbasis. So sei in Visiten eine häufig gestellte Frage, ob die Einnahme der oral verordneten Medikation auch erfolgt ist. Schon durch diese Frage werde ein Misstrauen signalisiert. Bei der Verordnung von Depot-Antipsychotika sei diese Nachfrage nicht erforderlich [4].

Die Mortalität ist bei der Schizophrenie hoch, wobei Suizide die häufigste Todesursache sind [2]. Von Schizophrenie Betroffene verlieren durchschnittlich 14 bis 16 Jahre ihres Lebens [1]. Folgt man den Ergebnissen metaanalytischer Studien, wird die Mortalitätsrate unter Depot-Antipsychotika signifikant

gesenkt. Von oberärztlicher Seite wurde darauf hingewiesen, dass durch SGA-LAI die Lebenszeit durchschnittlich verlängert wird [2].

Oberärztin und Oberarzt sahen Vorteile der SGA-LAI im Hinblick auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen und begründeten dies durch geringere Schwankungen des Serumspiegels. Aus der Betroffenenperspektive erspart die Depot-Gabe die lästige, regelmäßige und tägliche Einnahme von Tabletten. Die Gabe von SGA-LAI befreit von der täglichen Erinnerung an die Tabletteneinnahme zum Schutz vor der schweren Erkrankung. Das bringt Freiheit und führt zu einer besseren Planbarkeit des Alltags.

Die aus oberärztlicher Sicht bessere Adhärenz und weitere vorteilhafte Aspekte der SGA-LAI erklären die überlegenen Ergebnisse bei der Rückfallverhinderung mit einer geringeren Rehospitalisierung, einer besseren Lebensqualität und einem höheren sozialen Funktionsniveau [3, 7, 9].

Resümee

Oberärztin Thiesmeier und Oberarzt Kurian resümieren, dass der klinische Alltag durchaus von überkommenen Handlungs-routinen und eingeschliffenen subjektiven Auswahlkriterien geprägt ist. Zwar sprechen die Ergebnisse aus kontrollierten Studien und Metaanalysen eine eindeutige Sprache und belegen die Vorteile der Verordnung von SGA-LAI, dennoch erfolgt die Berücksichtigung von SGA-LAI im Alltag in zu geringem Maße. Auch den frühen Einsatz von schnellwirksamen Depot-Antipsychotika (z. B. Risperidon-ISM®) gilt es zu berücksichtigen.

Literatur

1. Chan JKN, et al. Life expectancy and years of potential life lost in people with mental disorders: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine* 2023;65:102294.
2. Correll CU, et al. A systematic literature review of schizophrenia clinical practice guidelines: recommendations for the acute and maintenance management with antipsychotics. *NPJ Schizophr* 2022;8:5.
3. Lin CH, et al. Time to rehospitalisation in patients with schizophrenia receiving long-acting injectable antipsychotics or oral antipsychotics. *Int J Neuropsychopharmacol* 2019;22:541–7.
4. Marcus SC, et al. Antipsychotic adherence and rehospitalization in schizophrenia patients receiving oral versus long-acting injectable antipsychotics following hospital discharge. *J Manag Care Spec Pharm* 2015;21:754–68.
5. Ostuzzi B, et al. Maintenance treatment with long-acting injectable antipsychotics for people with nonaffective psychosis: a network meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2021;178:424–36.
6. Ostuzzi G, et al. Oral and long-acting antipsychotics for relapse prevention in schizophrenia-spectrum disorders: A network meta-analysis of 92 randomized trials including 22645 participants. *World Psychiatry* 2022;21:295–307.
7. Vita G, et al. Efficacy and safety of long-acting injectables versus oral antipsychotics in the treatment of patients with early-phase schizophrenia-spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Psychopharmacol* 2024;14:20451253241257062.
8. Wei Y, et al. Association of long-acting injectable antipsychotics and oral antipsychotics with disease relapse, health care use, and adverse events among people with schizophrenia. *JAMA Network Open* 2022;5:c2224163.
9. Wolff-Menzler C, et al. Hospitalisierungen und Behandlungskosten von Schizophreniepatienten nach Umstellung auf Depot-Antipsychotika. *Gesundheitsökonomie & Qualitätsmanagement* 2021;26:302–9.

Risperidon ISM[®] im praktischen Einsatz: Fallberichte und ihre klinische Bedeutung

Göran Hajak, Bamberg

Risperidon ISM[®] kombiniert den Vorteil eines in seinen Wirkungen und Nebenwirkungen seit Jahrzehnten bekannten Zweitgenerations-Antipsychotikums mit einer neuen Wirkcharakteristik eines Depot-Antipsychotikums. Agitierte und psychotische Patienten, Patienten mit einer gewünscht schnellstmöglichen Umstellung von einer oralen auf eine Depot-Medikation und Patienten mit eingeschränkter Medikamentenadhärenz profitieren von dem sofortigen Wirkeintritt nach intramuskulärer Injektion mit einer stabil anhaltenden Wirkung über vier Wochen.

Psychopharmakotherapie 2024;Supplement 21:7–12.

Risperidon, der „Alleskönner“ der modernen Antipsychotikatherapie

Risperidon ist seit seiner Einführung in den deutschen Arzneimittelmarkt 1994 eines der am häufigsten und in sehr unterschiedlichen Indikationen eingesetzte, hochpotente, atypische Antipsychotikum. Aufgrund seiner vielseitigen Einsatzfelder beschreiben einige Psychiater Risperidon plakativ als den „Alleskönner“ der modernen Antipsychotika.

Oral einzunehmendes Risperidon ist zugelassen zur Therapie schwerer und chronischer schizophreniformer und schizoaffektiver Störungen, zur Behandlung manischer Phasen sowie zur Kurzzeitbehandlung von bis zu sechs Wochen von anhaltender Aggression bei selbst- oder fremdgefährdenden Personen mit einer Demenz vom Alzheimer-Typ und bei geistig behinderten Kindern mit einer Verhaltensstörung ab dem Alter von fünf Jahren. Es wird außerdem zur Augmentation bei therapieresistenter Depression eingesetzt, bei Zwangserkrankungen, schweren Persönlichkeitsstörungen, posttraumatischen Belastungsstörungen und Aggression im Zusammenhang mit einem Aufmerksamkeits-Hyperaktivitäts-Syndrom oder Autismus.

Langwirksame, intramuskulär zu injizierende Depot-Formulierungen (long-acting injectibles [LAI]) mit verzögerter Freisetzung von Risperidon und einer Wirkdauer von zwei Wochen bis drei Monaten gelten seit ihrer Einführung in Deutschland im Jahre 2002 als eine zuverlässige Langzeittherapie schizophrener Erkrankungen.

Zeitenwende in der Depot-Behandlung: Von „Wann immer möglich“ zu „So früh wie möglich“

Die Fragestellung des Ob und Wann der Anwendung von Depot-Antipsychotika veränderte sich in den letzten Jahren stetig. Die Gründe dafür liegen unter anderem in den im Folgenden vorgestellten Studien: Der renommierte südafrikanische Schizophrenieforscher Robin Emsley untersuchte in einer kontrollierten Studie den Einsatz von Depot-Antipsychotika bei nicht vorbehandelten schizophrenen Erst- und Früherkrankten und konnte eine stabile Symptomremission bei bemerkenswerten 70 % der Behandelten über einen Zeitraum von zwei Jahren nachweisen [10]. Emsleys resultierenden Appell zur unbedingten Frühbehandlung mit Depot-Antipsychotika [4] unterstützen Forschungsergebnisse des finnischen Wissenschaftlers Jari Tiihonen. Dessen Analysen landesweiter Patientenkohorten wiesen zum einen wiederholt und eindeutig Depot-Antipsychotika neben Clozapin als die effizienteste und zur Rückfallverhütung geeignete Therapie aus und zeigten, dass deren Effizienz im Realeinsatz die Effektivität in kontrollierten Studien noch übertrifft [3]. Zum anderen konnte er metaanalytisch feststellen, dass das Risiko zur Chronizität und Symptompersistenz einer Schizophrenie ab dem ersten und bei jedem erneuten Rückfall signifikant steigt, sodass er daher eine ausreichend hoch dosierte und täglich gesicherte Substanzapplikation fordert, wie sie nur durch Depot-Antipsychotika erbracht werden kann [11]. Durch internationale Expertengruppen erstellte Literaturübersichten und Metaanalysen unterstreichen zusätzlich, dass Depot-Antipsychotika sicher und effektiv in der Frühphase einer Schizophrenie eingesetzt werden können [7, 14] und unerwünschte Wirkungen bei Depot-Antipsychotika seltener auftreten als bei oralen Antipsychotika [16]. Die Häufigkeit unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) unter Depot-Antipsychotika sollen sich nach Ergebnissen einer Metaanalyse nicht von Placebo unterscheiden und schwerwiegende UAW sollen unter Depot-Antipsychotika sogar seltener als unter Placebo auf-

Prof. Dr. Dr. Göran Hajak, Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Sozialstiftung Bamberg, Lehrkrankenhaus der Universität Erlangen, St.-Getreu-Straße 18, 96049 Bamberg, E-Mail: goeran.hajak@sozialstiftung-bamberg.de

treten [13]. Expertengruppen geben daher grundsätzlich ein Votum für die Verwendung von Depot-Antipsychotika in der klinischen Praxis und die spezifische Empfehlung für ihren möglichst frühen Einsatz bei Ersterkrankten mit einer Schizophrenie [1].

Risperidon ISM® – Risperidon „Akut und Langzeit in einem“

Seit 2022 ist Risperidon ISM® in Deutschland als Depotpräparat zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Schizophrenie zugelassen, bei denen die Verträglichkeit und Wirksamkeit von oralem Risperidon nachgewiesen ist [5]. Es wird als intramuskuläre Injektion verabreicht. Die patentierte ISM®-Technologie sichert sowohl eine unmittelbare Wirkstofffreisetzung mit klinischer Wirkung am ersten Applikationstag als auch eine anhaltende Wirkstofffreisetzung über 28 Tage mit einem entsprechend langen Wirkfenster (Abb. 1). Eine orale Anbehandlung vor einer Risperidon-LAI-Injektion ist vor allem aus Sicherheitsgründen erforderlich, um die Verträglichkeit der Substanz bei Risperidon-naiven Patienten zu prüfen. Ein in der klinischen Verschreibung sichtbarer Trend zum Einsatz von Risperidon als Depotpräparat erwächst aktuell aus dem aus Metaanalysen erwachsenden Befund eines fehlenden Leistungsvorteils des moderneren Paliperidon-Palmitat (PP)-LAI [17] und Erfahrungen eines gelegentlich auftretenden End-of-Dose-Phänomens des PP-LAI mit einem Wirkverlust und Rückfall in die Psychose vor dem Ende der zu erwartenden Wirkungsdauer.

Die vier im Folgenden dargestellten Kasuistiken erläutern mögliche Einsatzszenarien von Risperidon ISM®. Die Daten wurden retrospektiv ausgewertet und zur optimierten Anonymisierung in Angabe von Alter, Geschlecht und sozialem Hintergrund abgeändert.

Ersteinstellung eines Antipsychotika- und Risperidon-naiven Patienten

Eine 19-jährige Schülerin wird in die psychiatrische Klinik stationär aufgenommen, die begleitende Mutter berichtet von

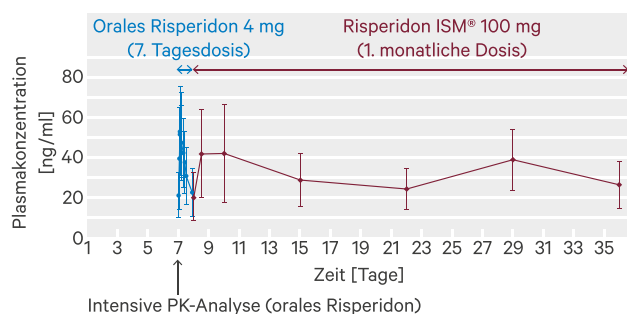


Abb. 1. Mittlere Plasmakonzentrationen ($\pm$ SD) des Risperidon-Wirkstoffs im zeitlichen Verlauf während der oralen Behandlung von Patienten mit einer Schizophrenie mit 4 mg Risperidon (7. Dosis) und nach Umstellung auf Risperidon ISM 100 mg [15]

Fallbeispiel 1

- Der Verlauf des Vorjahres ■ In der 12. Klasse wird die Patientin verhaltensauffällig, aufgrund früherer Schulprobleme entsteht der Verdacht auf das Vorliegen eines Aufmerksamkeits-/Hyperaktivitäts-Syndroms und einer Anpassungsstörung.
- Sie ist unkonzentriert und sprunghaft, zeigt eine gedrückte Stimmung und hat aggressive Ausbrüche.
- Sie bricht die Schule und Kontakte zu Freunden ab, ein nervenärztlicher Therapieversuch mit Citalopram und Methylphenidat scheitert.
- Nach einem Erregungszustand mit Bedrohung der Mutter erfolgt die fachärztliche, stationäre Einweisung in den Wachbereich einer beschützenden Station.
- Tag 1 ■ Die Patientin ist denkzerfahren, manieristisch gestikulierend, unruhig bis sehr agitiert, manchmal bedrohlich, wahnhaft misstrauisch aufgrund der ihr evidenten Manipulation ihres Gehirns durch eine höhere Macht, sie bedroht Pflegekräfte und Ärzte.
- Die Diagnose einer paranoid-halluzinatorischen Schizophrenie wird gestellt.
- Der Dienstarzt verabreicht Haloperidol 5 mg i. m.
- Risperidon 2 mg p. o./Tag und im Bedarf Lorazepam expidet s. l. bis 2 mg/Tag werden angesetzt.
- Tag 2 bis 6 ■ Die Patientin wird ruhiger.
- Die Tabletteneinnahme wird wiederholt verweigert
- Der Plasmaspiegel ist im unteren Normbereich
- Dosiserhöhung des Risperidon auf 4 mg p. o./Tag
- Tag 7 bis 14 ► Risperidon wird weitergeführt mit 4 mg p. o./Tag.
- Unerwünschte Wirkungen treten nicht auf.
- Der Wahn wird weniger prominent.
- Die Tabletteneinnahme bringt tägliche Diskussionen.
- Die Plasmaspiegelbestimmung zeigt Risperidon im mittleren therapeutischen Bereich.
- Überzeugungsarbeit durch motivational Interviewing wird intensiviert.
- Tag 14 ■ Risperidon p. o. wird abgesetzt und Risperidon ISM® 100 mg i. m. verabreicht.
- Tag 15 bis 17 ■ Die Patientin wird zunehmend kognitiv organisierter, der Wahn ist nicht mehr handlungsleitend.
- Verlegung auf eine offene Psychose-Station
- Tag 28 ■ Die Wahnsymptome sind verschwunden, der Gedankengang ist geordnet.
- Eine diskrete Extrapyramidal-symptomatik ist im Gangbild erkennbar.
- Es erfolgt die Entlassung in die Versorgung der Psychiatrischen Institutsambulanz.
- Tag 42 ► Reinjektion von Risperidon ISM® mit leicht reduzierter Dosis von 75 mg i. m.
- Tag 180 ■ Die junge Frau ist unter Risperidon ISM® mit Gabe alle 28 Tage zufrieden mit ihrem Leben,
- leicht kognitiv gehemmt, affektiv flach moduliert, Wahnsymptome bestehen nicht.
- Es sind keine unerwünschten Medikamentennebenwirkungen mehr vorhanden.
- Sie arbeitet als Pflegehilfskraft im Krankenhaus.

Applikationsformen: p. o. = peroral, i. m. = intramuskulär, s. l. = sublingual

der die gesamte Familie belastenden Vorgeschichte (Fallbeispiel 1).

Resultierende Empfehlungen für die klinische Praxis

Der Patientenfall vermittelt der Fachinformation [5] und klinischen Notwendigkeit entsprechende Empfehlungen zur Anwendung von Risperidon ISM®:

- Risperidon ISM® wird angewendet zur Behandlung von Schizophrenie bei Erwachsenen.
- In Studien wurde bereits ab Tag 8 eine signifikante Symptomreduktion im Vergleich zu Placebo erreicht, ohne dass eine „Loading-Dose“ oder eine Supplementierung mit oralem Risperidon erforderlich war [2].
- Antipsychotika- und Risperidon-naive Patienten müssen dennoch zur Prüfung der Verträglichkeit und des Ansprechens im Vorfeld mit oralem Risperidon behandelt werden. Dafür wird ein Zeitraum von 14 Tagen empfohlen; in der klinischen Praxis werden Patienten nach oraler Schnellauf-sättigung des Risperidon gelegentlich im Off-Label-Modus wenige Tage früher auf Risperidon ISM® umgestellt.
- Risperidon ISM® sollte spätestens 24 Stunden nach der letzten oralen Dosis von Risperidon verabreicht werden. Der leichte Abfall des Plasmaspiegels am Tag des Absetzens (Abb. 1) wird in der klinischen Praxis häufig durch die i. m.-Applikation am gleichen Tag der letzten oralen Dosis aufgefangen.
- Eine überlappende Gabe von oralem Risperidon ist nicht erforderlich.
- Eine orale Tagesdosis von 4 mg oder mehr Risperidon wird auf eine Dosis von 100 mg Risperidon ISM® i. m. umgestellt, bei bis zu 3 mg oralem Risperidon pro Tag ist die empfohlene Umstellungsdosierung 75 mg Risperidon ISM®.
- Die Dosis orientiert sich an der klinischen Wirkung und der zugrunde liegenden optimalen Plasmakonzentration und damit Dopamin-D₂-Rezeptor-Besetzung [12], die in der Regel mit einer oralen Dosis von 3 bis 5 mg Risperidon erreicht wird [9].
- Unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen lassen sich ggf. durch eine Dosisreduktion abfangen. Leichte unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen traten in Langzeitstudien mit Risperidon ISM® i. m. bei 26 % der Patienten auf, mittelschwere bei 12,1 %, nur 3,3 % der Studienteilnehmer brachen deshalb die Behandlung ab [6].
- Risperidon ISM® i. m. führt nicht nur zu einer Symptomlin-derung oder -remission, sondern auch zu einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität und der sozialen und persönlichen Funktionsfähigkeit [8], die auch eine Wiederauf-nahme beruflicher Tätigkeit möglich machen kann.
- Die Applikation des Risperidon ISM® alle 28 Tage, also nicht monatlich, verlangt eine aufmerksame Kalenderführung, um den Termin zur Depot-Auffrischung nicht zu versäumen.

Behandlung eines Patienten mit anamnestisch be-kanntem Ansprechen auf Risperidon, der derzeit mit einem anderen oralen Antipsychotikum behan-delt wird

Ein 32-jähriger Patient, aufgrund seiner seit fünf Jahren be-stehenden Schizophrenie erwerbslos, wird von der Polizei mit einem Unterbringungsbeschluss stationär eingewiesen, die Polizisten nennen ihn nach häufigen, aggressiven Zwi-schenfällen mit Verletzung Dritter einen „Gefährder“ (Fall-beispiel 2).

Fallbeispiel 2

Der Verlauf von 10 Jah-ren

- Rezidivierende paranoid-halluzinatorische Episo-den seit dem 27. Lebensjahr nach mehreren Jahren Cannabis-Konsum
- Vormedikation mit Haloperidol, Zuclopenthixol, Olanzapin, Aripiprazol, Risperidon, Paliperidon
- Durchgehend therapeutische „Dissonanzen“ im Sinne von Adhärenzproblemen die Einnahme der Medikation betreffend

Tag 1

- Nervenärztliche Einweisung nach psychotischer Entgleisung unter 20 mg Olanzapin p. o./Tag, deren regelmäßige Einnahme durch den Patienten ist fraglich.
- Der Patient zeigt einen Verfolgungswahn, berichtet von Stimmenhören, ist äußerst misstrauisch und angespannt,
- schlägt einen Mitpatienten, droht dem Personal, wird handgreiflich,
- verweigert die Einnahme von Tabletten.

- Eine 5-Punkt-Fixierung wird richterlich genehmigt.
- Risperidon-Lösung 4 mg p. o./Tag und Levomepro-mazin-Tropfen bis viermal 20 mg p. o./Tag werden verabreicht (Cave: relevante Interaktion möglich, Levomepromazin ist ein CYP-2D6-Inhibitor, die Se-rumspiegel von Risperidon können ansteigen).

Tag 4

- Die Risperidon-Lösung wird erhöht auf 6 mg p. o. pro Tag

Tag 6

- Die Risperidon-Lösung wird abgesetzt und Risperi-don ISM® 100 mg i. m. appliziert.
- Levomepromazin-Tropfen werden reduziert auf 20 mg p. o./Tag.
- Eine überwiegende Defixierung wird umgesetzt.

Tag 21

- Der Wahn ist verschwunden, aggressives Verhalten wird durch sozialen Rückzug abgelöst.
- Verlegung in eine offene Station
- Absetzen des Levomepromazin, weitere Applika-tion von Risperidon ISM® 100 mg alle 28 Tage

Tag 360

- Der Patient lebt in einem Wohnheim für psychisch Kranke.
- Intermittierend beklagt er leises Stimmenhören.
- Psychotische Episoden mit Positivsymptomatik traten nicht mehr auf.

Applikationsformen: p. o. = peroral, i. m. = intramuskulär

Resultierende Empfehlungen für die klinische Praxis

Der Patientenfall vermittelt der Fachinformation [5] und klinischen Notwendigkeit entsprechende Empfehlungen zur Anwendung von Risperidon ISM®:

- Risperidon ISM® kann bei einem in der Vorgeschichte mit Risperidon behandelten Patienten bereits nach sechs Tagen oraler Risperidon-Behandlung eingesetzt werden.
- Es schafft die Möglichkeit, Tabletten-inadhärente, psychotische Patienten nach wenigen Tagen suffizient zu behandeln, wenn diese einer LAI-Injektion zustimmen.
- In der klinischen Praxis werden Patienten vor allem mit kürzlich beendeter, oraler Risperidon-Einnahme, bekannt guter Verträglichkeit des Risperidon sowie hohem Aggressionspotenzial gelegentlich off Label wenige Tage früher auf Risperidon ISM® umgestellt.
- Die empfohlene orale Höchstdosis von 6 mg Risperidon wird auf eine Dosis von 100 mg Risperidon ISM® i. m. umgestellt.

Das Versäumnis der Reinjektion und seine Behandlung

Ein 27-jähriger Patient ist nach drei Episoden einer produktiv paranoid-halluzinatorischen Schizophrenie mit einer residuellen Symptomatik stabil und vergisst seinen Termin zur Injektion seines Depot-Antipsychotikums (Fallbeispiel 3).

Resultierende Empfehlungen für die klinische Praxis

Der Patientenfall vermittelt der Fachinformation [5] und klinischen Notwendigkeit entsprechende Empfehlungen zur Anwendung von Risperidon ISM®:

- Risperidon ISM® kann bei einem in der Vorgeschichte mit einem anderen Risperidon-Depotpräparat behandelten Patienten problemlos eingesetzt werden.
- Der durch die ISM®-Technologie gegebene schnellere Aufbau eines wirksamen Plasmaspiegels verkürzt die Therapiepause.
- Das längere Injektionsintervall von 28 Tagen bei Risperidon ISM® könnte der Therapieadhärenz zugutekommen.
- Bei der Umstellung von Patienten, die zuvor mit einer zweiwöchentlichen Anwendung einer lang wirksamen Risperidon-Injektion stabilisiert wurden, wird die folgende Dosis empfohlen, um eine ähnliche Wirkstoffexposition im Steady-State zu erhalten: ausgehend von 37,5 mg eine Risperidon ISM®-Injektion von 75 mg alle 28 Tage; ausgehend von 50 mg eine Risperidon ISM®-Injektion von 100 mg alle 28 Tage.
- Ein orale Eindosierung von Risperidon nach einer kurzen Depot-Pause ist für Risperidon-erfahrene Patienten nicht grundsätzlich vorgeschrieben.
- Verzögert sich eine Dosis-Gabe um eine Woche, nimmt die mediane Talkonzentration während der betreffenden

Fallbeispiel 3

Der Verlauf von 3 Jahren	■ Ausgeprägte kognitive Störungen, vor allem des Arbeitsgedächtnisses, Adynamie und eine psychomotorische Verlangsamung beschränken seine Funktionsfähigkeit auf die Tätigkeit als Lagerarbeiter. ■ Er erhält seit einem Jahr Risperidon 37,5 mg Langzeit-Depot (LAI) i. m. alle zwei Wochen. ■ Der letzte Umsetzversuch auf ein Antipsychotikum aus der Gruppe der partiellen Dopamin-Antagonisten hatte einen Rückfall verursacht.
Tag 1	■ Aufgrund einer fieberhaften Erkrankung kommt der Patient acht Tage nach dem angesetzten Termin zur Reinjektion seines LAI. ■ Seinen Spritzen-Termin hatte der Patient in der Vorgeschichte bereits einige Male vergessen. ■ Psychopathologisch finden sich außer psychomotorischer Unruhe keine vom üblichen Befund abweichenden Auffälligkeiten.
Tag 28	▶ Es wird ihm Risperidon ISM® 75 mg i. m. verabreicht. ▶ Der Patient erhält seine Erhaltungsdosis von Risperidon ISM® 75 mg i. m. ■ Die psychomotorische Unruhe des ersten Tages ist verschwunden, der Patient ist psychopathologisch sonst unverändert.

Applikationsformen: p. o. = peroral, i. m. = intramuskulär

Woche um ungefähr 50 % ab. Die klinische Relevanz davon ist nicht bekannt. Eine Reinjektion scheint in diesem Fall problemlos möglich zu sein. Falls sich die Gabe der Injektion verzögert, so die Fachinformation, sollte die nächste 28-tägige Injektion „abhängig vom Datum der letzten Injektion“ festgelegt werden [5] – eine Empfehlung, die die Frage, was dies bedeutet, offenlässt.

- Um zu vermeiden, dass eine der 28-tägigen Dosen z. B. bei einem geplanten Urlaub versäumt wird, können die Patienten die Injektion bis zu drei Tage vor dem 28-Tage-Zeitpunkt erhalten.

Der ältere, komorbid erkrankte, schizophrene Patient

Eine 68-jährige Patientin kommt nach Jahren Symptomfreiheit mit einem Rezidiv einer schizophrenen Psychose nach versehentlichem Absetzen ihres Antipsychotikums in die ambulante Behandlung (Fallbeispiel 4).

Resultierende Empfehlungen für die klinische Praxis

Der Patientenfall vermittelt der Fachinformation [5] und klinischen Notwendigkeit entsprechende Empfehlungen zur Anwendung von Risperidon ISM®:

- Auch ältere Patienten über 65 Jahren mit einer Schizophrenie profitieren von Risperidon ISM®.

Fallbeispiel 4

Der Verlauf von 35 Jahren	■ Nach einer 35-jährigen Krankheitsgeschichte mit einer 20-jährigen Residualphase wird bei der Patientin bei einem Wechsel ihrer betreuten Wohneinrichtung die Medikation von 2 mg Risperidon p. o. irrtümlich abgesetzt. ■ Sie entwickelt über mehrere Wochen langsam zunehmende, paranoide Gedanken, wird misstrauisch und stellt das Essen aufgrund von Vergiftungsängsten ein. ■ Komorbide Erkrankungen sind Übergewicht mit einem Body-Mass-Index von 27, Niereninsuffizienz (die Creatinin-Clearance liegt bei 63 ml/min) und eine arterielle Hypertonie.
Tag 1 bis 21	▶ Sie erhält Risperidon 1 mg p. o./Tag über zwei Wochen, dann 2 mg p. o./Tag. ▶ Flüssigkeit und Vitamine werden intravenös zugeführt. ■ Sie beginnt nach einer Woche wieder, ausgewählte Nahrungsmittel zu essen. ■ Vergiftungsängste bestehen weiter.
Tag 21 bis 35	▶ Risperidon wird auf 3 mg p. o./Tag erhöht. ■ Die Patientin ist nach fünf Wochen noch misstrauisch im interpersonellen Kontakt. ■ Sie verneint eine Vergiftungsgefahr durch ihr Essen und isst ausreichend. ■ Unerwünschte Arzneimittelwirkungen treten nicht auf.
Tag 36 bis auf weiteres	▶ Der ärztliche Vorschlag, die Einnahme ihrer Schizophrenietablette durch eine Spritze zu ersetzen, wird ohne Widerspruch angenommen. ▶ Sie erhält Risperidon ISM® 75 mg i. m. ■ Die Patientin lebt weiter ohne produktive Symptome in ihrem betreuten Wohnen. ■ Die aufsuchende Pflege der Psychiatrischen Institutsambulanz kommt regelmäßig zu einem therapeutischen Gespräch und appliziert Risperidon ISM® 75 mg i. m.

Applikationsformen: p. o. = peroral, i. m. = intramuskulär

- Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Risperidon ISM® wurde in dieser Patientengruppe nicht untersucht. Vor der Anwendung von Risperidon ISM® muss zuverlässig sichergestellt werden, dass eine orale Tagesdosis von mindestens 3 mg Risperidon vertragen wird. In der Fachinformation ist die empfohlene Dosis für ältere Patienten identisch mit der für erwachsene Patienten.
- Vor Einleitung einer Behandlung wird eine vorsichtige Titration mit oralem Risperidon empfohlen.
- Für Patienten mit einer leichten Nierenfunktionsstörung mit einer Creatinin-Clearance von 60–89 ml/min ist keine Anpassung der Risperidon-ISM®-Dosis erforderlich. Für Patienten mit mittlerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung mit einer Creatinin-Clearance von < 60 ml/min wird Risperidon ISM® nicht empfohlen.
- Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen kann es zu einem Anstieg der Plasmakonzentrationen der freien Fraktion von Risperidon kommen, eine zurückhaltende Dosierung ist hier zu empfehlen. Therapeutisches Drug-Monitoring.

Tab. 1. Die klinisch erprobten Pros und Cons der Gabe von Risperidon ISM®

CON	PRO
■ Es ist Risperidon – das erste der modernen, atypischen Antipsychotika und zeigt Limitationen im Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil. ■ Es ist eine Depotformulierung – die intramuskuläre Anwendung mit Langzeitwirkung wird von einigen Patienten und Ärzten abgelehnt. ■ Spritzen tut weh, Ärzte und Patienten präferieren intramuskulär zu verabreichende Depot-Formulierungen daher nicht. ■ Das Zubereiten der Risperidon ISM®-Spritze erfordert eine gewisse Fingerfertigkeit, Aufmerksamkeit und Geduld.	■ Es ist Risperidon – ein über Jahrzehnte bewährtes, hochpotentes, atypisches Antipsychotikum mit gut bekanntem und etablierten Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil. ■ Es ist eine Depotformulierung – und bietet Vorteile in der Langzeitanwendung wie geringere Rückfallraten und höhere Funktionalität. ■ Risperidon ISM® bietet ein frühes Anwendungsfenster für dissonante, ggf. wenig adhärente Patienten. ■ Es baut am ersten Tag der Gabe einen stabilen Plasmaspiegel auf, wirkt daher schnell und lang über 28 Tage aufgrund seiner patentierten ISM®-Technologie. ■ Es ist keine orale Überlappung oder Boosterung mit einer weiteren Injektion erforderlich. ■ Die orale Vorbehandlung mit Risperidon ist bei bereits früher mit Risperidon behandelten Patienten nur über 6 Tage erforderlich. ■ Die Injektionsintervalle von 28 Tagen erlauben eine i. m.-Gabe am gleichen Wochentag, was für die Injektionsroutine ein großer Vorteil ist. ■ Risperidon ISM® wirkt mindestens 28 Tage, in der klinischen Beobachtung auch einige Tage länger, daher tritt kein „End-of-Dose-Phänomen“ auf und kein Wirkungsverlust in der Woche vor erneuter Depotgabe.

ring kann genutzt werden, um auch bei älteren Patienten sicherzustellen, dass sie nicht überdosiert sind, insbesondere bei Nieren- und Leberfunktionsstörungen.

Zusammenfassende Einschätzung

Das Für und Wider des Risperidon ISM® aus dem Blickwinkel des praktisch tätigen Psychiaters ist in **Tabelle 1** dargestellt. Die Zusammenschau der Erfahrungen mit Risperidon ISM® bei der Behandlung von Patienten mit Schizophrenie lässt die Schlussfolgerung zu: Risperidon ISM® ist mehr als ein weiteres Risperidon-Präparat und mehr als einen Behandlungsversuch wert.

Literatur

1. Arango C, Fagioli A, Gorwood P, Kane JM, et al. Delphi panel to obtain clinical consensus about using long-acting injectable antipsychotics to treat first-episode and early-phase schizophrenia: treatment goals and approaches to functional recovery. *BMC Psychiatry* 2023;23:453.
2. Correll CU, Litman RE, Filts Y, Llaudo J, et al. Efficacy and safety of once-monthly Risperidone ISM® in schizophrenic patients with an acute exacerbation *NPJ Schizophr* 2020;6:37.
3. Efthimiou O, Taipale H, Radua J, Schneider-Thoma J, et al. Efficacy and effectiveness of antipsychotics in schizophrenia: network meta-analyses combining evidence from randomised controlled trials and real-world data. *Lancet Psychiatry* 2024;11:102–11.
4. Emsley R. Plenary Session I: Robin Emsley – Psychopharmacological developments and the quest for optimal outcomes in schizophrenia. *SIRS Congress*, Florence, 2024.
5. European Commission. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220214154589/anx_154589_de.pdf (Zugriff am 27.07.2024).
6. Filts Y, Litman RE, Martínez J, Anta L, et al. Long-term efficacy and safety of once-monthly Risperidone ISM® in the treatment of schizophrenia: Results from a 12-month open-label extension study. *Schizophr Res* 2022;239:83–91.
7. Lian L, Kim DD, Procyshyn RM, Honer WG, et al. Long-acting injectable antipsychotics for early psychosis: A comprehensive systematic review. *PLoS One* 2022;17:e0267808.
8. Litman R, Naber D, Anta L, Martínez J, et al. Personal and social functioning and health-related quality of life in patients with schizophrenia treated with the long-acting injectable antipsychotic risperidone ISM. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2023;19:219–32.
9. Leucht S, Bauer S, Sifas S, Hamza T, et al. Examination of dosing of antipsychotic drugs for relapse prevention in patients with stable schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 2021;78:1–11.
10. Phahladira L, Luckhoff HK, Asmal L, Kilian S, et al. Early recovery in the first 24 months of treatment in first-episode schizophrenia-spectrum disorders. *NPJ Schizophr* 2020;6:2.
11. Taipale H, Tanskanen A, Correll CU, Tiihonen J. Real-world effectiveness of antipsychotic doses for relapse prevention in patients with first-episode schizophrenia in Finland: a nationwide, register-based cohort study. *Lancet Psychiatry* 2022;9:271–79.
12. Uchida H, Takeuchi H, Graff-Guerrero A, Suzuki T, et al. Predicting dopamine D₂ receptor occupancy from plasma levels of antipsychotic drugs: a systematic review and pooled analysis. *J Clin Psychopharmacol* 2011;31:318–25.
13. Uribe ES, Mundo SEO, Garza RRM, Gonzalez-Colmenero FD, et al. Comparative safety of long-acting injectable antipsychotics: A systematic review and network meta-analysis. *Psychiatry Investig* 2023;20:1112–25.
14. Vita G, Tavella A, Ostuzzi G, Tedeschi F, et al. Efficacy and safety of long-acting injectable versus oral antipsychotics in the treatment of patients with early-phase schizophrenia-spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Psychopharmacol* 2024;14:20451253241257062.
15. Walling DP, Hassman HA, et al. The steady-state comparative bioavailability of intramuscular risperidone ISM and oral risperidone: An open-label, one-sequence study drug design, development and therapy. *Drug Des Devel Ther* 2021;15:15:4371–82.
16. Wang D, Schneider-Thoma J, Sifas S, Qin M, Wu H, Zhu Y, Davis JM, Priller J, Leucht S. *Eur Neuropsychopharmacol* 2024;83:11–8.
17. Zhao M, Qin B, Mao Y, Zhang Y, et al. Paliperidone palmitate versus risperidone long-acting injectable in patients with schizophrenia: A meta-analysis of efficacy and safety. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2023;19:749–57.

Therapie akuter psychotischer Episoden außerhalb der stationären Behandlung

Karolina Leopold, Berlin

Die Behandlung akuter psychotischer Exazerbationen kann und muss nicht immer im stationären Setting erfolgen. In der stationsäquivalenten, ambulanten oder tagesklinischen Behandlung ist jedoch die Sicherstellung der adäquaten Pharmakotherapie umso herausfordernder, da das Behandlungsteam nicht zu jeder Zeit vor Ort ist um den Patienten zu unterstützen. Depotformulierungen minimieren in diesen Fällen das Risiko für Fehleinnahmen und fehlende Adhärenz.

Psychopharmakotherapie 2024;Supplement 21:13–4.

Antipsychotische Depot-Medikation in der Behandlung von schizophrenen Erkrankungen zeigt sowohl in randomisierten kontrollierten Studien (RCTs), Kohortenstudien und Prä-Post-Studien Vorteile gegenüber oraler Medikation in Bezug auf Rehospitalisierungsraten und Rezidiven [3]. Aufgrund der zur Verfügung stehenden Präparate beschränkte sich ihr Einsatz jedoch bisher weitestgehend auf die Erhaltungstherapie nach der Akutbehandlung. Die Vorteile von langwirksamen antipsychotischen Depot-Präparaten können mit der Zulassung von Risperidon ISM® (OKEDI®) jedoch auch für die Akutbehandlung bei psychotischen Exazerbationen genutzt werden.

Häufig führt eine akute Exazerbation mit produktiv-psychotischen Symptomen zur stationären Aufnahme. Die stationäre Behandlung ist jedoch nicht in jedem Fall möglich, sinnvoll oder vom Patienten gewünscht. Alternative Settings sind eine intensivisierte ambulante Behandlung durch einen niedergelassenen Psychiater bzw. Nervenarzt, eine Psychiatrische Institutsambulanz (PIA), eine tagesklinische Behandlung oder eine stationsäquivalente Behandlung im Hometreatment (StäB). Die StäB-Behandlung wird in der S3-Leitlinie Psychosoziale Therapien bei schweren psychischen Erkrankungen [2] mit Empfehlungsgrad A beschrieben. Die Vorteile liegen auf der Hand, Patienten werden in ihrem gewohnten Umfeld multiprofessionell, bedarfsorientiert und flexibel behandelt. Dies ermöglicht den besseren Einbezug des sozialen Umfelds, eine Kontinuität der Alltagsroutine und den Erhalt von Privatsphäre und Ressourcen im häuslichen Umfeld [9]. Dies sind Vorteile, die teilweise natürlich auch auf eine tagesklinische bzw. intensivisierte ambulante Behandlung zutreffen. Die StäB-Behandlung wurde in den letzten Jahren zunehmend, wenn auch nicht flächendeckend in

Deutschland implementiert und die Begleitforschung zeigt gute Ergebnisse im Vergleich zur stationären Behandlung [5].

Trotz der vielen Vorteile ergeben sich beim nicht-stationären Setting gegenüber dem stationären Setting aber auch besondere Herausforderungen. Die kontinuierliche und korrekte Medikamenteneinnahme kann eine davon sein. Symptome wie Auffassungsstörungen, Desorganisation, Ambivalenz, formale Denkstörungen und kognitive Störungen erschweren dem Patienten die medikamentöse Compliance und können Hilfestellung erfordern, um eine korrekte Einnahme sicher zu stellen. Der Einbezug des familiären bzw. sozialen Umfelds, um die Medikamenteneinnahme zu unterstützen, kann zu Schwierigkeiten und Spannungen führen. Angehörige können sich überfordert oder in Rollenkonflikten erleben und Patienten sich kontrolliert und in ihrer Autonomie eingeschränkt fühlen. Die frühzeitige Gabe einer antipsychotischen Depot-Medikation löst dieses Problem, die medikamentöse Behandlung ist für Wochen sichergestellt, es kann weder zu versäumten Einnahmen noch zu falschen Dosierungen kommen

Fallbeispiel

Herr L. 39 Jahre alt, seit 14 Jahren unter der Diagnose einer paranoiden Schizophrenie in psychiatrischer Behandlung. Zuletzt über vier Jahre stabil unter der Medikation von Risperidon. Lebt allein in einer Wohnung, jedoch im selben Haus mit den Eltern. Berufstätig als Hausmeister bei einer Immobilienverwaltung. Hat eigenständig die Medikation in den letzten Monaten reduziert und dann abgesetzt. Vorstellung in der Rettungsstelle in Begleitung der Eltern aufgrund einer akuten psychotischen Exazerbation mit Phonemen und Beziehungserleben sowie formaler Denkstörung, es besteht keine akute Eigen- oder Fremdgefährdung. Der Patient lehnt eine stationäre Aufnahme ab, da er bei vorherigen stationären Aufenthalten Zwangsmaßnahmen erlebt hat, die ihn sehr belastet haben. Er stimmt einer StäB-Behandlung und einer erneuten medikamentösen Behandlung mit Risperidon zu. Aufgrund der Auffassungsstörung und der for-

Priv.-Doz. Dr. med. habil. Karolina Leopold, Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik, Vivantes Klinikum Am Urban, Dieffenbachstr. 1, 10967 Berlin, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden, E-Mail: Karolina.Leopold@vivantes.de.

malen Denkstörung ist der Patient im Gespräch immer wieder verwirrt über die Zieldosis und Einnahmezeit der Medikation. Einer Medikation mit OKEDI® anstelle von oralem Risperidon stimmt er nach ausführlicher Aufklärung zu. Bereits nach vier bis fünf Tagen zeigt sich eine deutliche Besserung der Symptomatik, nach drei Wochen kann die StäB-Behandlung bei weitestgehender Remission der produktiv-psychotischen Symptome beendet werden. Die weitere Behandlung erfolgt über die PIA mit Fortsetzung der Depot-Medikation, um eine erneute Exazerbation zu verhindern.

Compliance-Probleme bei der antipsychotischen Behandlung von schizophrenen Erkrankungen können auch durch eingeschränkte Krankheits- und Behandlungseinsicht entstehen. Dabei sind sowohl Krankheitskonzepte als auch Behandlungsbereitschaft komplexe Konstrukte, die vielen Einflussfaktoren unterliegen und sich im Krankheitsverlauf rasch verändern können [1, 4, 8]. In Phasen von Ambivalenz oder sich rasch ändernder Motivationslage bezüglich medikamentöser Behandlung bietet die Möglichkeit einer möglichst langanhaltenden Medikation deutliche Vorteile. Die Bereitschaft zur Medikation muss nicht jeden Tag neu verhandelt werden, kritische Phasen mit Einschränkung der Einsicht und Behandlungsbereitschaft, zum Beispiel verursacht durch zunehmende wahnhaftes Symptomatik, werden überbrückt, um die mittel- und langfristigen Therapieziele zu erreichen. Befragt nach Zielen der Behandlung, wünschen sich Patienten mit Schizophrenie, ein möglichst normales Leben führen zu können, nicht wenige Patienten wollen dabei möglichst selten an die Erkrankung erinnert werden, was bei täglicher Tabletteneinnahme nicht möglich ist [6, 7]. Ebenso sind Übergänge zwischen verschiedenen Behandlungssituationen, in denen es zu Behandlungsabbrüchen oder -lücken kommen kann. Eine vorzeitige und ungeplante Entlassung aus dem stationären Setting stellt Behandler und Patient vor die Herausforderung, die weitere medikamentöse Behandlung sicherzustellen. Im Alltag außerhalb der Klinik ist der Patient mit weniger Struktur und Unterstützung konfrontiert, selbst bei guter Behandlungsmotivation können Hürden und Ablenkungen zu Unterbrechungen der Pharmakotherapie führen. Die Gabe eines für mehrere Wochen wirksamen Depot-Antipsychotikums vereinfacht die Handhabung erheblich und schafft mehr Zeit und Ressourcen, um die Weiterbehandlung zu organisieren.

Fallbeispiel

Herr M., 24 Jahre alt, ist vor drei Jahren an einer Schizophrenie erkrankt. Zudem bestehen eine langjährige Cannabisabhängigkeit und ein sporadischer Konsum verschiedener Substanzen. Es ist immer wieder zu akuten stationären Aufnahmen gekommen, zum Teil mit Zwangsmaßnahmen bei Eigen- oder Fremdgefährdung. Bei akuter Exazerbation bestand bei den bisherigen Behandlungen in den ersten Tagen stets eine große Bereitschaft zur medikamentösen Behandlung aufgrund von quälenden Phos-

nemen und paranoiden Ängsten. Nach Besserung der akuten Symptomatik und bei zunehmendem Suchtdruck gestaltete sich die weitere Behandlung jedoch immer zunehmend schwieriger. Der Patient drängte auf Entlassung und lehnte intermittierend Medikation ab, es kam zu belastenden Auseinandersetzungen mit dem Behandlungsteam. Zum ambulanten Behandler in der PIA besteht dagegen ein vertrauensvolles Verhältnis, über ein Jahr gelang eine erfolgreiche Behandlung mit Risperidon in Depotformulierung. Nach einem längeren Aufenthalt mit der Familie im Ausland war es jedoch zu einem Absetzen der antipsychotischen Medikation gekommen und die Eltern stellen den Patienten mit akuter psychotischer Symptomatik in der Rettungsstelle vor. Aufgrund der quälenden Symptome und auf Druck der Familie lässt sich der Patient sowohl auf die stationäre Behandlung als auch auf eine erneute Medikation ein. Bereits am nächsten Tag wünscht er jedoch die Entlassung zur Weiterbehandlung in der PIA. Um die weitere Behandlung mit Risperidon zu sichern, erhält der Patient noch am selben Tag OKEDI® und einen Termin in der PIA, Patient und Familie sind entlastet, da sie sich nicht um eine tägliche Tabletteneinnahme kümmern müssen.

Fazit

Zusammenfassend sollte bei der Akuttherapie von schizophrenen Psychosen die Möglichkeit des Einsatzes eines antipsychotischen Depotpräparats in Erwägung gezogen werden. Vor allem in Situationen und Behandlungssettings, welche weniger Struktur und Hilfestellung bieten, stellen Depotformulierungen eine Entlastung von Patienten und Angehörigen dar und können Behandlungsabbrüche und -lücken verhindern.

Literatur

1. Belvederi Murri M, Amore M. The multiple dimensions of insight in schizophrenia-spectrum disorders. *Schizophr Bull* 2019;45:277–83.
2. DGPPN e. V. (Hrsg.) Leitliniengruppe: Psychosoziale Therapien bei schweren psychischen Erkrankungen. Langfassung 2019.
3. Kishimoto T, Hagi K, Kurokawa S, Kane JM, et al. Long-acting injectable versus oral antipsychotics for the maintenance treatment of schizophrenia: a systematic review and comparative meta-analysis of randomised, cohort, and pre-post studies. *Lancet Psychiatry* 2021;8:387–404.
4. Lysaker PH, Pattison ML, Leonhardt BL, Phelps S, et al. Insight in schizophrenia spectrum disorders: relationship with behavior, mood and perceived quality of life, underlying causes and emerging treatments. *World Psychiatry* 2018;17:12–23.
5. Nikolaidis K, et al. Stationsäquivalente Behandlung (StäB) im Vergleich mit vollstationärer Behandlung: 12-Monats-Follow-up Ergebnisse einer mittels Propensity-Score gematchten retrospektiven Kohortenstudie. *Psychiatr Prax* 2024;51:92–8.
6. Pungor K, Sanchez P, Pappa S, Attal J, et al. The patient, investigator, nurse, carer questionnaire (PINC-Q): a cross-sectional, retrospective, non-interventional study exploring the impact of less frequent medication administration with paliperidone palmitate 3-monthly as maintenance treatment for schizophrenia. *BMC Psychiatry* 2021;21:300.
7. Rise MB, Stølan LO, Erdner A, Hedberg B, et al. Patients' perspectives on three-monthly administration of antipsychotic treatment with paliperidone palmitate – a qualitative interview study. *Nord J Psychiatry* 2021;75:257–65.
8. Vohs JL, George S, Leonhardt BL, Lysaker PH. An integrative model of the impairments in insight in schizophrenia: emerging research on causal factors and treatments. *Expert Rev Neurother* 2016;16:1193–204.
9. Winnes MG, Borg M, Kim HS. Service users' experiences with help and support from crisis resolution teams. A literature review. *J Ment Health* 2010;19:75–87.

Pharmakokinetik der Depot-Antipsychotika – Unterschiede und Gemeinsamkeiten

Martina Hahn, Frankfurt/Main

Depot-Antipsychotika (long-acting injectables [LAI]) unterscheiden sich hinsichtlich der pharmakokinetischen Eigenschaften, vor allem aufgrund des Retardierungsprinzips der einzelnen Präparate. Unterschiede im Handling beim Ansetzen und bei Versäumen einer Dosis erfordern ein sehr individuelles Vorgehen bei jedem Depotpräparat. In-situ-Mikropartikel bieten den Vorteil, dass mit ihnen schnell und ohne überlappende orale Gabe der Steady State erreicht wird und die Dosis jederzeit ohne zusätzliche Boosterung nachgeholt werden kann.

Psychopharmakotherapie 2024;Supplement 21:15–20.

Überblick Depot-Antipsychotika

Der Einsatz von Depot-Antipsychotika ist im europäischen Vergleich in Deutschland niedrig. Nur 8 % der an Schizophrenie erkrankten Menschen erhalten in Deutschland ein Depotpräparat [1]. Im Vergleich dazu werden Depot-Antipsychotika sehr viel häufiger in Frankreich (21 %) und in Großbritannien (22 %) eingesetzt. Dabei bieten sie viele Vorteile, die man schon seit 1972 mit der Einführung des ersten Depot-Antipsychotikums zu nutzen versucht. Ein besonders wichtiger Vorteil ist, dass der Behandler genau weiß, wann Non-Adhärenz auftritt: wenn der Patient nicht zum Depottermin erscheint [6].

Pharmakokinetik der Depot-Antipsychotika

Die Kinetik der Depot-Antipsychotika unterscheidet sich stark von der oraler Darreichungsformen. Depotformulierungen unterliegen durch eine parenterale Verabreichung nicht dem First-Pass-Effekt, die Bioverfügbarkeit beträgt daher 100 %. Deshalb verändert sich die Bioverfügbarkeit durch Leberfunktionsstörungen oder Interaktionen in geringerem Ausmaß als bei oraler Gabe, zum Beispiel durch gleichzeitige Gabe von CYP(Cytochrom-P450)-Inhibitoren oder CYP-Induktoren, die bereits in den Enterozyten zu einer veränderten Resorption führt. Depot-Antipsychotika gelangen direkt von der Injektionsstelle in den Blutkreislauf. Die Freisetzung hängt von den Wirkstoffeigenschaften wie der Wasserlöslichkeit, der Oberfläche der Partikel und auch der Menge an subkutanem Fettgewebe, Körpergewicht, Gewebeschaffenheit etc. ab, was interindividuelle Unterschiede im Plasmaspiegel erklären kann.

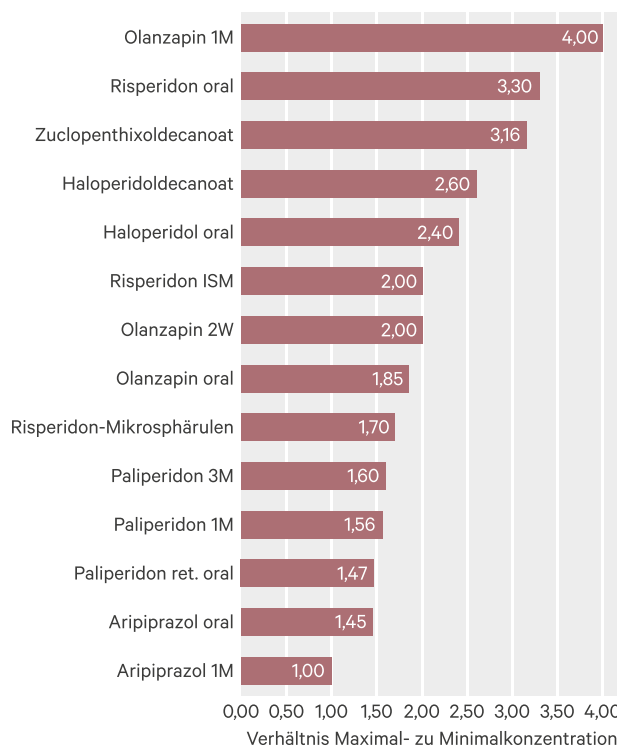


Abb. 1. Verhältnis von Maximal- zu Minimalkonzentration von oralen und Depot-Antipsychotika im Vergleich. 1M: 1-Monats-Depot; 3M: 3-Monats-Depot; 2W: 2-wöchentliches Depot; ISM: In-situ-Mikropartikel; adaptiert nach [3].

Depot-Antipsychotika unterliegen einer sogenannten „Flip-flop“-Kinetik, das heißt, die Eliminationsrate ist größer als die Absorptionsrate (Umgekehrtes gilt bei oraler Gabe). Dadurch werden bei einigen Wirkstoffen geringere Schwankungen zwischen den Spitzenkonzentrationen C_{max} und Talspiegeln C_{min} erreicht, was zu der besseren Verträglichkeit von Depot-Antipsychotika beiträgt (Abb. 1) [3, 20].

Durch galenische Entwicklungen und stetige Weiterentwicklungen wurden in den letzten Jahren Injektionsintervalle von bis zu 26 Wochen ermöglicht. Man kann grundsätzlich vier Retardierungsprinzipien unterscheiden:

Prof. Dr. Martina Hahn, varisano Klinikum Frankfurt Höchst, Gotenstraße 6–8, 65929 Frankfurt, Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Universitätsklinikums Frankfurt-Goethe Universität, E-Mail: martina.hahn@varisano.de

1. Schwerlösliche Wirkstoffe in ölgiger Lösung, die aus dem öligen Depot im Muskel langsam ins Gewebe abgegeben werden, wo sie durch Hydrolyse wasserlöslich werden, sodass der Wirkstoff in den Blutkreislauf gelangen kann (z. B. Haloperidoldecanoat).

2. Schwerlösliche (Prodrug-)Wirkstoffe in wässriger Lösung, bei denen die Hydrolyse der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist (z. B. Paliperidonpalmitat). Über die Partikelgröße kann die Freisetzungsdauer gesteuert werden.

3. Polymerbasierte Depotformulierungen, die Wirkstoffe bei Zersetzung des Polymers freisetzen (Risperidon-Mikrosphärgel z. B. in Risperdal Consta). Hier werden die Mikropartikel injiziert und das Polymer wird nach einigen Wochen zersetzt, was zu einer Freisetzung des Wirkstoffs führt.

4. In-situ-Mikropartikel, bei welchen ein Teil des Wirkstoffs in gelöster Form vorliegt und schnell anflutet und ein zweiter Teil im Gewebe („in situ“) vom Polymer umschlossen wird, das bei Zerfall den Wirkstoff verzögert freisetzt (z. B. Risperidon ISM® wie in Okedi®). Hier bilden sich die Mikropartikel erst im Gewebe. Die Zersetzung des Polymers erfolgt zeitverzögert, sodass die Freisetzung insgesamt biphasisch ist.

Die unterschiedlichen Retardierungsprinzipien führen zu einem inhomogenen Vorgehen bei Beginn und dem Vorgehen bei Vergessen/Auslassen einer Depotmedikation. Auch gibt es Unterschiede bei der Lagerung und Vorbereitung für die Injektion, der Haltbarkeit nach Aufziehen der Spritze bei Raumtemperatur, dem Applikationsort, der Zeit bis zum Erreichen des Steady States und hinsichtlich des Injektionsvolumens. Folgende Übersicht soll dies verdeutlichen (Tab. 1).

Der größte Unterschied in Bezug auf die Kinetik von Depot-Antipsychotika besteht zu Beginn der Behandlung. Einige Depot-Antipsychotika wirken schnell, weshalb eine orale Supplementation in der Regel eher nicht erfolgen muss, zum Beispiel bei Erstgenerations-Depotpräparaten, bei denen nur in Ausnahmefällen eine orale Supplementation in den ersten Wochen erfolgen muss. Unter den Zweitgenerations-Depot-Antipsychotika ist Risperidon ISM® die einzige Formulierung, die ein sofortiges Absetzen der vorangegangenen oralen Medikation ohne Boosterung ermöglicht. Für das Drittgenerations-Depot-Antipsychotikum Aripiprazol gibt es ein Dosisschema, bei dem zwei Spritzen an Tag 1 verabreicht werden, sodass eine Supplementation nicht erfolgen muss, jedoch ist dies mit hohen Kosten verbunden. Bei der Auswahl des Depot-Antipsychotikums ist daher zu überlegen:

- Verträglichkeit für orales Präparat gegeben (in Vorgeschichte)?
- Akzeptable Eintrittsdauer für eine Wirkung nach Applikation?
- Orale Supplementation oder Boosterung erforderlich und durch den Patienten einzuhalten?
- Applikationsort für den Patienten angenehm (gluteal vs. deltoidal)?

- Injektionsintervall für den Patienten angenehm/darstellbar?
- Nachbeobachtungszeit (bei Olanzapin) darstellbar/vom Patienten tolerierbar?
- Flexibilität des Injektionsintervalls bei Vergessen/Nicht-Erscheinen/Urlaub akzeptabel?
- Sind die Prozesse zur Lagerung/ Rekonstitution in der Einrichtung und durch den Patienten (z. B. Einhaltung Kühlkette) möglich?

Non-Adhärenz führt zum Spiegelabfall

90 % der schizophren erkrankten Menschen sind nicht oder nur partiell adhären [12]. Die Gründe für Non-Adhärenz sind vielfältig und reichen von kognitiver Leistungsbeeinträchtigung (z. B. Vergessen bei komplexen Dosierungsschemata), Beeinträchtigung durch Nebenwirkungen, Wahnsymptomatik (Vergiftungswahn) hin zu fehlender Krankheits- oder Behandlungseinsicht. Zwar kann eine Serumspiegelkontrolle helfen, Non-Adhärenz zu erkennen, Non-Adhärenz ist dadurch aber nicht gänzlich ausschließen, da Blutspiegelkontrollen meist angekündigt werden („nehmen Sie morgen die Tabletten bitte nicht vor der Blutentnahme ein“). Werden die Kontrollen nicht angekündigt, ist das Risiko hoch, dass es sich NICHT um Tal Spiegel handelt, was die Interpretation der Befunde erschwert, und auch in diesem Falle ist das Aufdecken von Non-Adhärenz erschwert. Bei einer unregelmäßigen Einnahme kommt es jedoch zum Absinken der Plasmaspiegel, sodass Plasmaspiegel unterhalb des wirksamen Bereichs auftreten können [4]. Die Plasmaspiegel korrelieren direkt mit der Dopamin-Rezeptor-Blockade, sodass die antipsychotische Wirkung verloren geht. Dies spiegelt sich in einem erhöhten Rückfallrisiko unter oralen Antipsychotika gegenüber Depot-Antipsychotika wider. Bereits für die erste Episode sind diese Effekte nachweisbar: Bei schlechter Adhärenz tritt zu 77 % ein Rückfall im ersten Jahr ein, nur 30 % bei guter Adhärenz [27]. Durch Sicherung der Adhärenz und damit regelmäßigen Wirkstoffzufuhr und das zuverlässige Erreichen von therapeutischen Serumkonzentrationen beim Einsatz von Depot-Antipsychotika kann eine Reduktion der Rehospitalisierungsrate um 45 % erzielt werden [24]. Zu beachten ist hier, dass es bei unzureichender Adhärenz mit oraler Medikation unter Depot-Gabe zu extrapyramidal-motorischen Störungen (EPS) kommen kann, da die Äquivalenzdosis in diesem Fall überschätzt wird. Vor Gabe eines Depot-Antipsychotikums ist es daher ratsam, den Patienten nochmals genau zu der tatsächlich eingenommenen Dosis/der Häufigkeit des Vergessens einer Dosis zu befragen, um gegebenenfalls eine niedrigere und damit korrekte Äquivalenzdosis des Depotpräparats zu wählen. Jedoch liegt die vom Patienten berichtete, von Ärzten eingeschätzte und durch unangekündigtes „Tablettenzählen“ (pill count) in der Wohnung des Patienten ermittelte Adhärenz (definiert als Einnahme von mehr als 80 % der verordneten Dosen) oft weit auseinander. Bei der Patientenbefragung wird Non-Adhärenz nur zu 16 % er-

Tab. 1. Übersicht über die Unterschiede der in Deutschland verfügbaren Depot-Antipsychotika (Reihenfolge alphabetisch). Gesamtfraction = Muttersubstanz plus aktiver Metabolit. Adaptiert nach Fachinformationen und [2, 3, 7, 10, 15, 16, 19, 26].

Parameter	Aripiprazol	Flupenthixol	Haloperidol	Olanzapin	Paliperidon	Risperidon 14 Tage	Risperidon ISM	Zuclopenthixol
Antipsychotika-Generation	3	1	1	2	2	2	2	1
Darreichungsform	Fertigspritze, Durchstechflasche	Ampulle	Ampulle	Durchstechflasche	Fertigspritze	Durchstechflasche	Fertigspritze	Ampulle
Lagerung/Transport/Entnahme aus Kühlung	Keine Kühlung bei Lagerung/Transport	Keine Kühlung bei Lagerung/Transport	Keine Kühlung bei Lagerung/Transport	Keine Kühlung bei Lagerung/Transport	Keine Kühlung bei Lagerung/Transport	Kühlkette bei Lagerung/Transport. Nur 7 Tage bei Raumtemperatur haltbar	Keine Kühlung bei Lagerung/Transport	Keine Kühlung bei Lagerung/Transport
Injektionsintervall, -volumen	28 Tage (200–400 mg); 56 Tage (720–960 mg)	14–28 Tage	14–28 Tage	14–28 Tage	28 Tage (50–150 mg); 84 Tage (175–525 mg)	14 Tage	28 Tage	14–28 Tage
Retardierungsprinzip	Schwerlösliches Lyophilisat des Wirkstoffs in Suspension auf Wasserbasis	Ester in öliger Lösung	Ester in öliger Lösung	Schwerlösliches Salz in Suspension auf Wasserbasis	Schwerlöslicher Ester in Suspension auf Wasserbasis	Mikrosphäulen in Suspension auf Wasserbasis	In-situ-Mikropartikel, biphasische Freisetzung	Ester in öliger Lösung
t _{1/2}	30 bis 47 Tage	7–10 Tage	21 Tage	30 Tage	25–49 Tage (1M); 84–139 Tage (3M)	3–6 Tage	9–11 Tage	19 Tage
t _{max}	5–7 Tage (1M), 42 Tage (2M)	4–8 Tage	3–9 Tage	4 Tage	13 Tage (1M); 33 Tage (3M)	4 Wochen	2 Tage	4–7 Tage
Zeit bis Erreichen von Steady State	4 Monate bei 1M, 8 Monate bei 2M	3 Monate	2–4 Monate	7 Monate	1M: 8–9 Monate, 3M: 15 Monate	2 Monate	4 Wochen	2 Monate
Besonderheiten bei Beginn	Weitergabe der oralen Medikation für 2 Wochen nötig, alternativ ist die Gabe von 2 Spritzen (2 x 400 mg bei 1M oder 960 mg plus 400 mg bei 2M) möglich	Weitergabe der oralen Medikation sofort möglich, orale Gabe kann nötig sein	Absetzen der oralen Medikation sofort möglich, Loading-Dose nach 14 Tagen (bei Dosierungen >10 mg oral)	Absetzen der oralen Medikation sofort möglich, Loading-Dose nach 14 Tagen (bei Dosierungen >10 mg oral)	Boosterung an Tag 8 erforderlich (100 mg), Einstellung auf 3M nur nach Einstellung auf 1M möglich	Weitergabe der oralen Medikation für 3 Wochen nötig	Absetzen der oralen Medikation sofort möglich	Absetzen der oralen Medikation sofort möglich, orale Gabe kann nötig sein

Fortsetzung auf der nächsten Seite

Tab. 1. (Fortsetzung)

Parameter	Aripiprazol	Flupenthixol	Haloperidol	Olanzapin	Paliperidon	Risperidon 14 Tage	Risperidon ISM	Zuclopenthixol
Besonderheiten bei Vergessen/Auslassen	Sehr differenziertes Vorgehen in Abhängigkeit der Anzahl erhaltener Spritzen. Orale Medikation und/oder Boosterung erforderlich	Kein Vorgehen in Fachinfo beschrieben	Kein Vorgehen in Fachinfo beschrieben	Kein Vorgehen in Fachinfo beschrieben	Unterschiedliches Vorgehen für Boosterung und 2. Injektion versus Erhaltungstherapie	Kein Vorgehen in Fachinfo beschrieben	Gabe unmittelbar möglich, keine orale Supplementation, keine Boosterung nötig. Injektionsintervall 28 Tage nach Gabe	Kein Vorgehen in Fachinfo beschrieben
Nachbeobachtung nach Injektion	Nein	Nein	Nein	Ja, 3 Stunden	Nein	Nein	Nein	Nein
Injektionsort	1M: gluteal oder deltoid; 2M gluteal	Gluteal	Gluteal	Gluteal	Deltoidal oder gluteal	Deltoidal oder gluteal	Deltoidal oder gluteal	Gluteal
Therapeutischer Bereich (Talspiegel, Steady State)	120–270 ng/ml Gesamtfraction: 180–350 ng/ml	0,5–5 ng/ml (cis-Enantiomer)	1–5 ng/ml	20–40 ng/ml	20–60 ng/ml	Gesamtfraction: 20–60 ng/ml	Gesamtfraction: 20–60 ng/ml	4–50 ng/ml
Kinetische Besonderheiten	Dosisreduktion bei CYP2D6-Poor-Metabolizern erforderlich, keine Anpassung bei Nieren- und leichten bis mittelschweren Leberfunktionsstörungen	Keine Anpassung bei Nierenfunktionsstörungen, TDM bei Leberfunktionsstörungen empfohlen	Vorsichtige Dosisreduktion oder Alternativmedikament bei CYP2D6-Poor-Metabolizern erforderlich	Niedrigere Spiegel bei Rauchern, Dosisanpassung bei Patienten mit mittelschweren Leberfunktionsstörungen, Frauen haben höhere Spiegel	Soll nicht bei Nierenfunktionsstörungen mit GFR <50 ml/min eingesetzt werden, keine Dosisanpassung bei Leberfunktionsstörungen	Vorsichtige Dosisreduktion oder Alternativmedikament bei CYP2D6-Poor-Metabolizern erforderlich	Vorsichtige Dosisreduktion oder Alternativmedikament bei CYP2D6-Poor-Metabolizern erforderlich	Dosisreduktion bei CYP2D6-Intermediären und -Poor-Metabolizern erforderlich, Vorsicht bei Leber- und Nierenfunktionsstörungen

1M: 1-Monats-Depot; 2M: 2-Monats-Depot; 3M: 3-Monats-Depot

kannt, bei Einschätzung durch den Psychiater zu 42 % und durch Zählen des Tablettenvorrats 58 % [23]. Die Adhärenz von Patienten wird also sowohl vom Betroffenen als auch vom Behandler überschätzt. EPS unter der ersten Depot-Gabe, die zuvor unter einer oralen Therapie nicht aufgetreten sind, weisen daher auf eine unzureichende Adhärenz vor Depot-Gabe, nicht eine schlechte Verträglichkeit des Depotpräparats an sich hin. Depot-Antipsychotika sind bei überlegener Wirkung genauso verträglich wie orale Antipsychotika [25].

Bei Vergessen einer Depot-Injektion ist zu beachten, dass das ursprüngliche Intervall beibehalten wird. Ein Beispiel: Wenn der Patient fünf Tage zu spät zur Depot-Injektion erscheint, ist die nächste Dosis eines 28-tägig zu verabreichenden Depots-Antipsychotikums bereits nach 23 Tagen zu verabreichen, der ursprüngliche Injektionstermin sollte also beibehalten werden. Dies ist erforderlich, da aufgrund der verzögerten Freisetzung des vorher gegebenen Depots mit einer nachlassenden Wirkung zu rechnen ist. Im nächsten Dosisintervall wäre daher vermutlich eine nachlassende Wirkung in der Woche vor der nächsten Injektion zu beobachten, wenn das Dosisintervall vom ursprünglichen Termin fünf Tage nach hinten verschoben wird. Eine Ausnahme stellt Risperidon ISM® dar, hier wird das Dosisintervall in Abhängigkeit der letzten Gabe immer auf 28 Tage festgelegt.

Therapeutisches Drug-Monitoring zum Ausschluss von Pseudo-Therapieresistenz

Um eine Pseudo-Therapieresistenz aufzudecken, kann therapeutisches Drug-Monitoring (TDM) eingesetzt werden [9]. Dadurch kann erkannt werden, ob zum Beispiel die Dosis zu niedrig ist, durch Interaktionen (Induktion) oder infolge genetischer Polymorphismen zu geringe Spiegel aufgebaut werden oder durch Non-Adhärenz zu niedrige Spiegel erreicht werden. Therapeutische Bereiche sind für alle Antipsychotika definiert [9]. Insbesondere bei den Antipsychotika korrelieren die erreichten Konzentrationen gut mit der Dopamin-D₂-Rezeptorbesetzung, sodass die therapeutischen Bereiche einen guten Hinweis auf die zu erwartende Wirkung liefern. Die Zielkonzentration sollte innerhalb des therapeutischen Bereichs liegen. Die obere Grenze des therapeutischen Bereichs definiert den Bereich, ab dem mehr als 80 % der D₂-Rezeptoren besetzt sind und damit das EPS-Risiko deutlich erhöht ist. Eine Überschreitung des therapeutischen Bereichs sollte daher mit einem Monitoring auf EPS (z. B. Rigor-Testung) einhergehen. Letztlich beurteilt man durch TDM jedoch bei oraler Einnahme immer nur die letzten Tage vor der Blutentnahme. „Tooth brush“-Effekte oder auch „Weißkittel-Adhärenz“-Effekte sind diagnoseunabhängig bekannte Phänomene, d. h., das Gesundheitsverhalten wird insbesondere kurz vor dem nächsten Arzttermin gezeigt. Dies erschwert die Einschätzung der Adhärenz durch TDM [13]. Experten empfehlen daher den Einsatz von Depotpräparaten vor der Einstellung auf Clo-

zapin, um Pseudoresistenz sicher auszuschließen [14]. Patienten unter Depotmedikation sind 89 % adhärenter – dies wirkt sich nicht nur auf die psychische Erkrankung, sondern insbesondere auch auf die somatische Komorbidität positiv aus [5, 11, 21]. So kann erklärt werden, warum die Depot-Gabe zu einer um 33 % verminderten Mortalität gegenüber einer oralen Medikation führt [22].

TDM beim Switching auf ein Depot-Antipsychotikum

Aufgrund der oralen Dosis kann die ungefähre Äquivalenzdosis für ein Depot-Antipsychotikum ermittelt werden. Durch TDM unter der oralen Gabe (im Steady State) kann der Wirkspiegel ermittelt werden, der als Anhaltspunkt für eine optimale Konzentration für den individuellen Patienten unter Depotmedikation dienen kann. Unter dem Depot-Antipsychotikum sollte ein ähnlicher Spiegel angestrebt werden, wobei zu beachten ist, dass Steady State erst nach Monaten erreicht wird, die Konzentration bis dahin also noch steigt. So kann mittels TDM unter Depotmedikation die richtige Dosis des Depot-Antipsychotikums ermittelt werden. Dabei ist zu beachten, dass das TDM am Tage der Depot-Gabe VOR der Gabe erfolgen sollte. Spezifische therapeutische Bereiche für Depot-Antipsychotika sind (noch) nicht definiert, es gelten grundsätzlich die gleichen therapeutischen Bereiche wie unter oraler Applikation. In der klinischen Beobachtung und aus einigen Studien ist bekannt, dass Depot-Antipsychotika insgesamt etwas niedrigere (meist am unteren therapeutischen Bereich), jedoch gleichmäßigere Spiegel erzeugen [8, 17, 18]. Bei unerwartet niedrigem Spiegel bei sehr adipösen Patienten ist die ausreichende Kanülenlänge zu überprüfen.

Fazit

Depot-Antipsychotika führen zu einer gesteigerten Adhärenz, was sich auf die Schizophrenie, aber auch auf somatische Komorbiditäten (z. B. Diabetes mellitus, COPD) positiv auswirkt. Die unterschiedliche Kinetik der Depots bedingt ein unterschiedliches Vorgehen beim Ansetzen und Vergessen/Auslassen bzw. der verspäteten Gabe. TDM kann genutzt werden, um die Umstellung von der oralen auf die Depotmedikation zu optimieren. Dadurch können Rückfälle und Nebenwirkungen verhindert werden.

Literatur

1. Arango C, Baeza I, Bernardo M, Canas F, et al. Long-acting injectable antipsychotics for the treatment of schizophrenia in Spain. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Engl Ed)* 2019;12:92–105.
2. Beunk L, Nijenhuis M, Soree B, de Boer-Veger NJ, et al. Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) guideline for the gene-drug interaction between CYP2D6, CYP3A4 and CYP1A2 and antipsychotics. *Eur J Hum Genet* 2024;32:278–85.
3. Correll CU, Kim E, Sliwa JK, Hamm W, et al. Pharmacokinetic characteristics of long-acting injectable antipsychotics for schizophrenia: An overview. *CNS Drugs* 2021;35:39–59.

4. Snoeck E, Laveille C, Ochoa L, Anta L, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling and simulation of dopamine D₂-receptor occupancy-time profiles comparing risperidone ism versus daily oral risperidone. ECNP Conference 2023. 2023.
5. Farley JF, Hansen RA, Yu-Isenberg KS, Maciejewski ML. Antipsychotic adherence and its correlation to health outcomes for chronic comorbid conditions. *Prim Care Companion CNS Disord* 2012;14.
6. Hahn M, Roll SC. The relevance of long-acting injectables in the treatment of schizophrenia. *Lancet Psychiatry* 2023;10:159–60.
7. Hart XM, Hiemke C, Eichentopf L, Lense XM, et al. Therapeutic reference range for aripiprazole in schizophrenia revised: a systematic review and meta-analysis. *Psychopharmacology (Berl)* 2022;239:3377–91.
8. Helland A, Spigset O. Serum concentrations of paliperidone after administration of the long-acting injectable formulation. *Ther Drug Monit* 2017;39:659–62.
9. Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, Conca A, et al. Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry* 2018;51:9–62.
10. Højlund M, Correll CU. Switching to long-acting injectable antipsychotics: pharmacological considerations and practical approaches. *Expert Opin Pharmacother* 2023;24:1463–89.
11. Lin D, Thompson-Leduc P, Ghelerter I, Nguyen H, et al. Correction to: Real-world evidence of the clinical and economic impact of long-acting injectable versus oral antipsychotics among patients with schizophrenia in the United States: A systematic review and meta-Analysis. *CNS Drugs* 2021;35:923.
12. Masand PS, Roca M, Turner MS, Kane JM. Partial adherence to antipsychotic medication impacts the course of illness in patients with schizophrenia: a review. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2009;11:147–54.
13. Mengden T, Weisser B. Monitoring of treatment for arterial hypertension-The role of office, home, and 24 h ambulatory blood pressure measurement. *Dtsch Arztebl Int* 2021;118:473–8.
14. Pandey A, Kalita KN. Treatment-resistant schizophrenia: How far have we traveled? *Front Psychiatry* 2022;13:994425.
15. Reyntjens AJ, Heykants JJ, Woestenborghs RJ, Gelders YG, et al. Pharmacokinetics of haloperidol decanoate. A 2-year follow-up. *Int Pharmacopsychiatry* 1982;17:238–46.
16. Rujescu D SG, Erfurth A, Kasper S, Amering M, et al. Schizophrenie: Medikamentöse Therapie. Konsensus-Statement – State-of-the-Art 2023. *JATROS Neurologie & Psychiatrie* 2023;Sonderheft November 2023.
17. Schoretsanitis G, Baumann P, Conca A, Dietmaier O, et al. Therapeutic drug monitoring of long-acting injectable antipsychotic drugs. *Ther Drug Monit* 2021;43:79–102.
18. Schoretsanitis G, Haen E, Piacentino D, Conca A, et al. Clinical response in patients treated with once-monthly paliperidone palmitate: analysis of a therapeutic drug monitoring (TDM) database. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2021;271:1437–43.
19. Schoretsanitis G, Meyer JM, Conca A, Hiemke C. Personalized switching from oral to long-acting injectable second-generation antipsychotics in schizophrenia treatment using pharmacokinetic considerations. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2023;19:189–202.
20. Sheehan JJ, Reilly KR, Fu DJ, Alphas L. Comparison of the peak-to-trough fluctuation in plasma concentration of long-acting injectable antipsychotics and their oral equivalents. *Innov Clin Neurosci* 2012;9:17–23.
21. Solmi M, Tiihonen J, Lahteenpää M, Tanskanen A, et al. Antipsychotics use is associated with greater adherence to cardiometabolic medications in patients with schizophrenia: results from a nationwide, within-subject design study. *Schizophr Bull* 2022;48:166–75.
22. Taipale H, Mittendorf-Rutz E, Alexanderson K, Majak M, et al. Antipsychotics and mortality in a nationwide cohort of 29,823 patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2018;197:274–80.
23. Velligan DI, Wang M, Diamond P, Glahn DC, et al. Relationships among subjective and objective measures of adherence to oral antipsychotic medications. *Psychiatr Serv* 2007;58:1187–92.
24. Vgontzas AN, Paschalidou A, Simos PG, Anastasaki M, et al. Impact of long-acting injectable antipsychotics vs. oral medication on relapses of patients with psychosis and bipolar disorder. *Psychiatry Res* 2024;332:115676.
25. Wei Y, Yan VKC, Kang W, Wong ICK, et al. Association of long-acting injectable antipsychotics and oral antipsychotics with disease relapse, health care use, and adverse events among people with schizophrenia. *JAMA Netw Open* 2022;5:e2224163.
26. Wesner K, Hiemke C, Bergemann N, Egberts KM, et al. Therapeutic reference range for olanzapine in schizophrenia: Systematic review on blood concentrations, clinical effects, and dopamine receptor occupancy. *J Clin Psychiatry* 2023;84:22r14626.
27. Zipursky RB, Menezes NM, Streiner DL. Risk of symptom recurrence with medication discontinuation in first-episode psychosis: a systematic review. *Schizophr Res* 2014;152:408–14.

Wege zum frühzeitigen Einsatz von Depot-Antipsychotika

Vorschlag eines Behandlungspfads mit Risperidon ISM®

Thomas Wobrock, Groß-Umstadt/Göttingen, Daniel Schöttle, Hamburg, und Thomas Messer, Pfaffenhofen

Depot-Antipsychotika sind neben der Rezidivprophylaxe auch bei akut erkrankten Patienten mit Schizophrenie eine in Studien gut untersuchte Behandlungsoption. Durch die ISM®-Technologie mit unmittelbarer als auch langanhaltender Wirkstofffreisetzung von Risperidon können sowohl ersterkrankte als auch mehrfach Erkrankte gerade in der Akutphase profitieren. In diesem Beitrag wird ein Behandlungsalgorithmus für beide Patientengruppen mit und ohne Risperidon-Vorerfahrung vorgeschlagen.

Psychopharmakotherapie 2024;Supplement 21:21–3.

Betroffene mit einer schizophrenen Erkrankung leiden häufig auch außerhalb akuter Krankheitsphasen unter fortbestehenden Beeinträchtigungen der Alltagsfunktionen und einer eingeschränkten Lebensqualität, wobei sowohl ein verzögerter Behandlungsbeginn als auch die Anzahl und Dauer der Rückfälle mit einem ungünstigen Krankheitsverlauf und höheren Einschränkungen verknüpft ist [3].

Deswegen ist das Behandlungsziel neben einer möglichst vollständigen Remission der Symptome im weiteren Verlauf der Behandlung die Verhinderung von Rezidiven, wozu eine von Beginn an kontinuierliche antipsychotische Medikation einen wesentlichen Beitrag leistet. Dabei ist die Therapie von Menschen mit einer Schizophrenie grundsätzlich multiprofessionell und mehrdimensional orientiert. Gerade im Hinblick auf die von den Behandlern häufig überschätzte Therapieadhärenz bei an Schizophrenie Erkrankten bieten langwirksame injizierbare Antipsychotika (LAI) oder Depot-Antipsychotika hier Vorteile.

Eine systematische Übersicht und vergleichende Metaanalyse von randomisierten, Kohorten- und Prä-Post-Studien, in der 32 randomisierte kontrollierte Studien (RCTs; 23,4%; 8577 Patienten), 65 Kohortenstudien (47,4%; 377 447 Patienten) und 40 Prä-Post-Studien (29,2%; 11 295 Patienten) analysiert wurden, kam zum Ergebnis, dass Depot-Antipsychotika in allen drei Studiendesigns mit einem geringeren Risiko für Krankenhausaufenthalte oder Rückfälle verbunden waren als orale Antipsychotika: In 29 RCTs mit 7833 Patienten ergab sich ein relatives Risiko (RR) von 0,88 (95%-Konfidenzintervall [KI] 0,79–0,99; $p=0,033$), in 44 Kohortenstudien mit 106 136 Patienten ein RR von 0,92 (95%-KI 0,88–0,98; $p=0,0044$) und in 28 Prä-Post-Stu-

dien mit 17 876 Patienten ein RR von 0,44 (95%-KI 0,39–0,51; $p<0,0001$) [4]. Im Zusammenhang mit Wirksamkeit, Effizienz, Sicherheit, Lebensqualität, kognitiver Funktion und anderen Ergebnissen waren Depot-Antipsychotika in 60 (18,3%) von 328 Vergleichen vorteilhafter als orale Antipsychotika, unterschieden sich in 252 (76,8%) Vergleichen nicht und waren in 16 (4,9%) Vergleichen weniger vorteilhaft, wenn man sie nach Studiendesign analysierte. Obwohl Studiendesigns Stärken und Schwächen aufweisen, wurde ein signifikanter Nutzen von Depot-Antipsychotika gegenüber oralen Antipsychotika bei der Verhinderung von Krankenhausaufenthalten oder Rückfällen über alle Studiendesigns festgestellt [4].

Die S3-Leitlinie Schizophrenie der DGPPN empfiehlt, dass allen von einer Schizophrenie Betroffenen die Behandlung mit Depot-Antipsychotika angeboten werden soll [3]. Depot-Antipsychotika sind nach verschiedenen Metaanalysen sowohl in der Akuttherapie [10] und Langzeittherapie [4] effektiv einsetzbar, ein Beginn mit Depot-Antipsychotika vor der Feststellung einer Non-Adhärenz oder einer erneuten klinischen Verschlechterung ist in einer neueren Studie mit dem klinisch besten Benefit assoziiert gewesen [2]. Hierzu stehen mittlerweile LAI aus acht Wirkstoffen in Deutschland zur Verfügung (vier Antipsychotika der zweiten Generation [SGA], mit Aripiprazol, Olanzapin, Risperidon und Paliperidon, und vier Antipsychotika der ersten Generation [FGA], mit Fluphenazin, Flupentixol, Haloperidol und Zuclopenthixol), die sich u. a. im Wirkungseintritt, der Applikationsart, Injektionsintervall (zwei Wochen bis drei Monate), im Loading und einer notwendigen anfänglichen oralen Begleitmedikation des Antipsychotikums unterscheiden.

Risperidon ISM® ist von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) zur Behandlung von erwachsenen Patienten

Prof. Dr. med. Thomas Wobrock, Zentrum für Seelische Gesundheit, Kreiskliniken Darmstadt-Dieburg, Groß-Umstadt, Krankenhausstraße 7, 65823 Groß-Umstadt, und Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen,
E-Mail: t.wobrock@kreiskliniken-dadi.de

Priv.-Doz. Dr. med. Daniel Schöttle, Zentrum für seelische Gesundheit, Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik, Asklepios Klinikum Harburg, Hamburg

Prof. Dr. med. Thomas Messer, Danuvius Klinik Pfaffenhofen, Pfaffenhofen

mit Schizophrenie zugelassen, bei denen Verträglichkeit und Wirksamkeit von oralem Risperidon nachgewiesen ist [6]. Die ISM®-Technologie leistet hier sowohl eine unmittelbare als auch eine langanhaltende Wirkstofffreisetzung, ohne dass eine Loading-Dose oder orale Supplementierung mit oralem Risperidon erforderlich ist. Deswegen können gerade Patienten von einer Depot-Therapie mit Risperidon ISM® profitieren, die sich noch in der Akutphase der Erkrankung befinden und bei denen sich ein passendes Zeitfenster für das Angebot dieser Behandlungsform geöffnet hat, ohne dass täglich bei hochgradiger Ambivalenz in dieser Erkrankungsphase die Entscheidung für oder gegen die orale Einnahme erneut getroffen werden muss. Ein rascher Wirkeintritt mit Verbesserung der Psychopathologie kann zusätzlich die therapeutische Beziehung verstärken und den stationären Aufenthalt verkürzen.

Im Folgenden sollen verschiedene klinische Behandlungssituationen skizziert werden, in denen sowohl die Akuttherapie mit dem Depot-Antipsychotikum Risperidon ISM® als auch der Beginn der Rezidivprophylaxe eingeleitet werden kann. Diese Möglichkeiten werden zusätzlich in einem Therapiealgorithmus bzw. Behandlungspfad (Abb. 1) veranschaulicht.

Ersterkrankte und Mehrfacherkrankte mit Anbehandlung durch orales Risperidon

Langwirksame injizierbare Antipsychotika (LAI) haben gegenüber oralen Antipsychotika (OAP) nachweislich Vorteile bei der Vorbeugung von Rückfällen und Krankenhausaufenthalten bei chronisch kranken Patienten mit Störungen aus dem schizophrenen Spektrum. In einer systematischen Übersicht [7] (33 Studien) wurden 8 RCTs, 4 Post-hoc-Analysen, 2 Fallberichte und 19 naturalistische Studien einbezogen. Die Mehrheit der Studien untersuchte Risperidon-LAI (n=14) und Paliperidonpalmitat (n=10), während die übrigen Studien Fluphenazinedecanoat (n=3), Flupentixoldecanoat (n=2) und Aripiprazol (n=1) untersuchten. In zwei Studien wurde die verwendete LAI-Formulierung nicht angegeben, und in einer Kohortenstudie wurde die Wirksamkeit mehrerer verschiedener LAI-Formulierungen verglichen. Es zeigte sich, dass LAI sicher und effektiv in der frühen Phase der Schizophrenie einzusetzen sind. Auch in einer anderen Studie bei Patienten in einer frühen Krankheitsphase ging der Einsatz von Depot-Antipsychotika mit einer reduzierten Rückfallrate [5] bei hoher Akzeptanz durch die Patienten einher und legte den möglichst frühzeitigen Einsatz dieser Therapieoption nahe. Diese Erfahrungen spiegeln sich auch in den Empfehlungen eines Delphi-Panels zum Einsatz von Depot-Antipsychotika bei Ersterkrankten/Patienten in der frühen Phase der Schizophrenie wider, in denen diese gerade bei dieser besonders vulnerablen Gruppe von Patienten empfohlen wurden [1].

Somit können Depot-Antipsychotika als eine wirksame Behandlungsstrategie für Patienten mit früher Psychose in Bezug

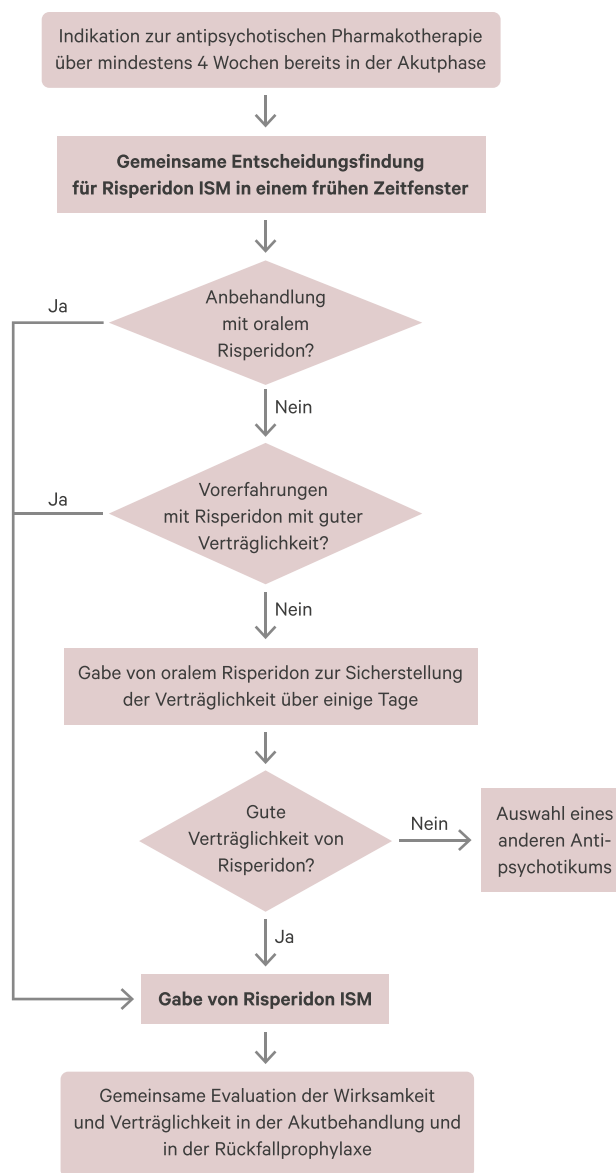


Abb. 1. Behandlungspfad zum frühen Einsatz von Risperidon ISM®

auf Adhärenz, Rückfallreduzierung und Symptomverbesserungen angesehen werden.

Auch wenn die Daten überwiegend aus naturalistischen Studien resultieren, die Risperidon-LAI oder Paliperidonpalmitat untersuchten, könnte bei bereits mit oralem Risperidon anbehandelten Patienten eine Umstellung auf die akut wirksame Depotmedikation mit Risperidon noch rascher möglich sein und bereits bei einer Ersterkrankung die sichere Verfügbarkeit eines Antipsychotikums bei den Betroffenen garantieren. Dies ist dahingehend wichtig, da Studien zeigen, dass die Wirksamkeit unterschiedlicher Dosierungen von Antipsychotika bereits beim ersten Rückfall deutlich abnimmt und Rückfälle daher früh möglichst vermieden werden sollten [8, 9].

Ersterkrankte und Mehrfacherkrankte ohne Risperidon-Vorerfahrung

Hier sollte zunächst über mehrere Tage durch die orale Gabe von Risperidon die Verträglichkeit gesichert werden. Gerade in der Anfangsphase der Erkrankung ergibt sich ein wertvolles Zeitfenster, um Betroffene für den frühzeitigen Einsatz eines Depot-Antipsychotikums zu gewinnen. Für die Vorteile dieser Behandlungsform dürften die gleichen Annahmen wie bei der zuvor genannten Patientengruppe gelten.

Mehrfacherkrankte mit Risperidon-Vorerfahrung

Depot-Antipsychotika werden zwar primär zur Rückfallprävention verwendet, in manchen Situationen können sie jedoch auch zur Akutbehandlung von Schizophrenie nützlich sein. Eine metaanalytische, systematische Überprüfung randomisierter, Placebo-kontrollierter Studien (115 RCT mit 25 550 Teilnehmern) bei erwachsenen Patienten in der akuten Phase einer Schizophrenie fokussierte auf die Antipsychotika Risperidon, Paliperidon, Aripiprazol, Olanzapin, die entweder oral oder als LAI verabreicht wurden [11]. Alle Medikamente waren signifikant wirksamer als Placebo mit den folgenden standardisierten Mittelwertunterschieden (SMD, Effektstärken bezogen auf den Gesamtscore der PANSS/BPRS) und ihren 95%-Konfidenzintervallen: Olanzapin LAI -0,66 (-1,00; -0,33), Risperidon LAI -0,59 (-0,73; -0,46), Olanzapin oral -0,55 (-0,62; -0,48), Aripiprazol LAI -0,54 (-0,71; -0,37), Risperidon oral -0,48 (-0,55; -0,41), Paliperidon oral -0,47 (-0,58; -0,37), Paliperidon LAI -0,45 (-0,57; -0,33), Aripiprazol oral -0,40 (-0,50; -0,31). Auch wenn keine signifikanten Wirksamkeitsunterschiede zwischen LAI und oralen Formulierungen festzustellen waren, traten einige Nebenwirkungen unter LAI seltener auf als unter ihren oralen Vergleichssubstanzen. Es war festzustellen, dass LAI bei akuter Schizophrenie wirksam sind und im Vergleich zu oralen Formulierungen hinsichtlich der Nebenwirkungen einige Vorteile besitzen [11].

In diesem Kontext und aus den oben genannten Gründen kann bei guter Verträglichkeit von Risperidon in der Vorgeschichte eine Depotmedikation mit Risperidon ISM® rasch und mit voraussichtlich hoher Wirksamkeit etabliert werden.

Literatur

1. Arango C, Fagiolini A, Gorwood P, Kane JM, et al. Delphi panel to obtain clinical consensus about using long-acting injectable antipsychotics to treat first-episode and early-phase schizophrenia: treatment goals and approaches to functional recovery. *BMC Psychiatry* 2023;23:453.
2. Correll CU, Benson C, Emond B, Patel C, et al. Comparison of clinical outcomes in patients with schizophrenia following different long-acting injectable event-driven initiation strategies. *Schizophrenia* (Heidelb). 2023;9:9.
3. DGPPN e. V. (Hrsg.) für die Leitliniengruppe: S3-Leitlinie Schizophrenie. Langfassung, 2019, Version 1.0, zuletzt geändert am 15. März 2019. Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/038-009.html> (Zugriff am 12.09.2024).
4. Kishimoto T, Hagi K, Kurokawa S, Kane JM, et al. Long-acting injectable versus oral antipsychotics for the maintenance treatment of schizophrenia: a systematic review and comparative meta-analysis of randomised, cohort, and pre-post studies. *Lancet Psychiatry* 2021;8:387–404.
5. Kane JM, Schooler NR, Marcy P, et al. Effect of long-acting injectable antipsychotics vs usual care on time to first hospitalization in early-phase schizophrenia. A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2020;77(12):1217–24.
6. Laboratorios Farmaceuticos ROVI SA. Fachinformation OKEDI®, Stand: Mai 2023.
7. Lian L, Kim DD, Procyshyn RM, Cázares D, et al. Long-acting injectable antipsychotics for early psychosis: A comprehensive systematic review. *PLoS One* 2022;17:e0267808.
8. Taipale H, Tanskanen A, Correll CU, Tiihonen J. Real-world effectiveness of antipsychotic doses for relapse prevention in patients with first-episode schizophrenia in Finland: a nationwide, register-based cohort study. *Lancet Psychiatry* 2022;9:271–9.
9. Takeuchi H, Siu C, Remington G, Fervaha G, et al. Does relapse contribute to treatment resistance? Antipsychotic response in first- vs. second-episode schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2019;44(6):1036–42.
10. Wang D, Schneider-Thoma J, Sifakis S, Burschinski A, et al. Long-acting injectable second-generation antipsychotics vs placebo and their oral formulations in acute schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr Bull* 2024;50:132–44.
11. Wang D, Schneider-Thoma J, Sifakis S, Qin M, et al. Efficacy, acceptability and side-effects of oral versus long-acting- injectables antipsychotics: Systematic review and network meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol* 2024;83:11–8.

Erfahrungsberichte einer frühzeitigen Depot-Gabe im Rahmen einer stationären Behandlung

Aus der Perspektive eines Betroffenen, Angehörigen und einer erfahrenen Pflegekraft

Thomas Aubel, Essen

In diesem Erfahrungsbericht wollen wir neben den medizinischen Aspekten die ressourcenbezogenen Auswirkungen des Einsatzes von Depot-Antipsychotika wie Risperidon ISM® bei der Behandlung eines unserer Patienten mit Schizophrenie aufzeigen.

Psychopharmakotherapie 2024;Supplement 21:24–5.

Herr S. erklärte sich zu einem Interview bereit, um seine Erfahrungen mit Risperidon ISM® darzustellen.

Herr S., 33 Jahre, berichtet, dass er schon länger erkrankt sei. 2022 sei dann die Diagnose einer paranoid-halluzinatorischen Schizophrenie gestellt worden.

Im Vorfeld der akuten Exazerbation habe er aber vermehrt Cannabis und auch Alkohol konsumiert. Damals sei er bei uns in stationärer Behandlung gewesen, sei auf Olanzapin 5–0–5 mg eingestellt worden. Darunter habe er dann an Gewicht zugenommen. Er habe Olanzapin nicht mehr eingenommen und die ambulante Behandlung dann nach einigen Monaten abgebrochen.

Zur erneuten aktuellen Behandlung berichtet er, dass er mit seiner Mutter einen Konflikt gehabt habe, den er wahnhaft verarbeitet habe. Er habe das Gefühl gehabt, dass er erst 17 Jahre alt sei und dass alle wie „Dracula“ aussehen würden. Er berichtet, dass er dann auf die Akutstation in unserer Klinik aufgenommen wurde und dort eine Medikation mit Risperidon oral begonnen wurde.

Das habe er dann im Gegensatz zum Olanzapin vor zwei Jahren gut vertragen, habe keine Gewichtszunahme verspürt und keine Heißhungerattacken mehr gehabt, wie unter der Vormedikation.

Im weiteren Verlauf konnte er dann auf unsere offene Psychose-Schwerpunkt-Station übernommen werden. Hier gab der Patient an, dass er sich gerne auf das Risperidon-ISM®-Depot einstellen lassen möchte, da er von einigen Mitpatienten erfahren habe, dass dies eine gut wirksame Möglichkeit wäre, dass die Erkrankung nicht wiederkomme, er stabil bleiben und vielleicht auch seine Berufstätigkeit als Grafikdesigner wieder aufnehmen könne.

Er erhielt dann die erste Depot-Injektion und gab an, dass es von der Applikation her sehr einfach gewesen sei und er auch keinen Druck oder dergleichen im Oberarm verspürt habe.

Er berichtet sehr positiv von der Behandlung und berichtet über keine Nebenwirkungen.

Im weiteren Verlauf gibt er an, dass er sich mit dem Medikament dann auch ambulant weiterbehandeln lassen möchte. Der nächste Depot-Termin zur Fortführung der Behandlung wurde in unserer psychiatrischen Institutsambulanz (PIA) vereinbart.

Interview mit der Mutter und dem Vater des Patienten

Die Mutter berichtet, dass sie große Angst gehabt habe, als der Patient sie in der wahnhaften Verknennung bedroht habe, und freut sich, dass er jetzt eine Depot-Medikation mit schnellem Wirkeintritt akzeptiert hat.

In der letzten Wochenend-Belastungserprobung habe sie gemerkt, dass der Patient deutlich geordneter gewesen sei und vor allen Dingen keinen mehr als „Dracula“ verkannt habe.

Der Vater, der als Mediziner tätig ist, gibt an, dass er, obwohl er getrennt von der Ehefrau lebt, mitbekommen habe, dass sein Sohn sich deutlich stabilisiert und insgesamt eine sehr positive Entwicklung genommen habe.

Er berichtet vor allen Dingen, dass der Patient im Vorfeld die orale Medikation immer wegen Nebenwirkungen abgesetzt habe, und er erhofft sich jetzt, dass mit der Depot-Gabe eine kontinuierliche Behandlung ermöglicht und eine dauerhafte Stabilisierung seines Sohnes erzielt wird.

Interview mit der erfahrenen Pflegekraft Frau M.

Frau M. berichtet, dass sie auf Station jetzt mittlerweile zwei Jahre Anwendungserfahrung mit Risperidon-ISM®-Depot (Okedi®) habe und dass sie keinerlei Probleme mit der Appli-

Dr. med. Thomas Aubel, Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie, Psychosomatik und Suchtmedizin, KEM – Evang. Kliniken Essen-Mitte gGmbH, Henricistraße 92, 45136 Essen, E-Mail: T.Aubel@kem-med.com

kation sowie keine Schwierigkeiten mit der Herstellung der Suspension hätte.

Sie würde es sehr gerne verabreichen, weil sie vor allen Dingen den Eindruck habe, dass so wie bei Herrn S. die Patienten schnell aus der akuten psychotischen Symptomatik herauskommen würden. Auch die tägliche Diskussion über die morgendliche Medikamenteneinnahme entfalle, was sich positiv auf die Patientenbeziehung auswirke.

Wenn man Erfahrung mit der Applikation hat, gäbe es auch keinerlei Probleme mit der Injektion.

Auch die Schmerzangabe bei den Patienten sei äußerst gering. Insgesamt würde sie es als eine innovative Entwicklung ansehen. Insbesondere dass nun eine Möglichkeit bestehe, ein Depotpräparat anzuwenden, das nicht nur langfristig wirkt, sondern auch einen sehr schnellen Wirkeintritt hat, sodass die tägliche Diskussion um die Einnahme der oralen Medikation entfällt.

Bei Herrn S. zeigte sich eine sehr positive Entwicklung, sodass er mittlerweile wieder in den Beruf zurückgekehrt ist. Auch eine eigene Wohnung ist geplant.

Psychopharmakotherapie

Arzneimitteltherapie psychischer und neurologischer Erkrankungen

Supplement-Herausgeber

Prof. Dr. Dr. Christoph U. Correll, Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin
Prof. Dr. med. Stefan Leucht, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Klinikum rechts der Isar, Ismaninger Str. 22, 81675 München

Redaktion

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk (Leitung)
Tel.: (07 11) 25 82-234, Fax: -283
E-Mail: ppt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Verlag und Sitz der Redaktion

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart
Maybachstraße 8, 70469 Stuttgart
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-0, Fax: -2 90
www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Geschäftsführung

Dr. Benjamin Wessinger, Leonie Haas-Rotta,
Thomas Koch, Nils Wörner

Anzeigen

Leitung Media: Kornelia Wind (verantwortlich), Maybachstraße 8, 70469 Stuttgart, Tel.: (07 11) 25 82-245, Fax: -252
Mediaberatung und -disposition: Susanne Baranjosch, Stuttgart, Tel. (07 11) 25 82-242, E-Mail: sbaranjosch@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Mediaberatung: Dr. Axel Sobek, Reiderstraße 34, 42566 Solingen, Tel. (02 12) 64 56 39 46, E-Mail: asobek@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 31 vom 1.1.2024

Abonnenten-Service

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-353, Fax: -390
E-Mail: aboservice@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Urheber- und Verlagsrecht

Die Zeitschrift und alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Mit Annahme des Manuskripts gehen für die Zeit bis zum Ablauf des Urheberrechts das Recht zur Veröffentlichung sowie die Rechte zur Übersetzung, zur Vergabe von Nachdruckrechten, zur elektronischen Speicherung in Datenbanken, zur Herstellung von Sonderdrucken, Fotokopien und Mikrokopien an den Verlag über. Eingeschlossen sind insbesondere auch das Recht zur Herstellung elektronischer Versionen sowie das Recht zu deren Vervielfältigung und Verbreitung online und offline ohne zusätzliche Vergütung. Jede Verwertung außerhalb der durch das Urheberrecht festgelegten Grenzen ist ohne Zustimmung des Verlags unzulässig. Mit Namen gekennzeichnete Beiträge geben nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wieder. Der Verlag haftet nicht für unverlangt eingereichte Manuskripte. Die der Redaktion angebotenen Originalbeiträge dürfen nicht gleichzeitig in anderen Publikationen veröffentlicht werden.

Gebrauchsnamen

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen und dgl. in dieser Zeitschrift berechtigt nicht zu der Annahme, dass solche Namen ohne Weiteres von jedermann benutzt werden dürfen; oft handelt es sich um gesetzlich geschützte eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie nicht als solche gekennzeichnet sind.

Hinweise

Wie jede Wissenschaft sind Medizin und Pharmazie ständigen Entwicklungen unterworfen. Soweit in dieser Zeitschrift Dosierungen, Applikationen oder Laborwerte erwähnt werden, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Herausgeber, Autoren und Redaktion sehr sorgfältig darauf geachtet haben, dass diese Angaben dem aktuellen Wissensstand entsprechen. Für Angaben über Dosierungsanweisungen, Applikationsformen und Laborwerte kann von Redaktion und Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Fachinformation der verwendeten Präparate oder gegebenenfalls durch Konsultation von Spezialisten festzustellen, ob die Empfehlung für Dosierungen und die Angaben zu Indikationen und Kontraindikationen gegenüber den Angaben in der Zeitschrift abweichen. Benutzer sollten ihnen auffallende Abweichungen der Redaktion mitteilen.

Aus Gründen der einfacheren Lesbarkeit wird in der *Psychopharmakotherapie* auf eine geschlechterspezifische Differenzierung verzichtet. Entsprechende Begriffe sind im Sinne der Gleichbehandlung generell für alle Geschlechter zu verstehen.

© 2024 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Maybachstraße 8, 70469 Stuttgart



IA-MED

Printed in Germany
ISSN 0946-5146

geprüft Facharzt-Studie 2024

Grafisches Konzept: Wessinger und Peng GmbH, Stuttgart/Zürich;

Grafik: Ruth Hammelehle, Bad Boll

Druck und buchbinderische Verarbeitung:
W. Kohlhammer Druckerei GmbH + Co. KG,
Augsburger Str. 722, 70329 Stuttgart

OKEDI 75 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension, OKEDI 100 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension. **Wirkstoff:** Risperidon. **Sonstige Bestandteile:** Fertigspritze mit Pulver: Polyglactin; Fertigspritze mit Lösungsmittel: Dimethylsulfoxid. **Anwendungsgebiet:** Behandlung von Schizophrenie bei Erwachsenen, bei denen die Verträglichkeit und Wirksamkeit von oralem Risperidon nachgewiesen ist. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen:** Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Häufig: Pneumonie, Bronchitis, Infektion der oberen Atemwege, Sinusitis, Harnwegsinfektion, Ohreninfektion, Influenza. Gelegentlich: Atemwegsinfektion, Zystitis, Augeninfektion, Tonsillitis, Onychomykose, Cellulitis, lokalisierte Infektion, Virusinfektion, Acarodermatitis. Selten: Infektion. Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Gelegentlich: Neutropenie, verringerte Leukozytenzahl, Thrombozytopenie, Anämie, Hämatokrit verringert, Eosinophilenzahl verringert. Selten: Agranulozytose. Erkrankungen des Immunsystems: Gelegentlich: Überempfindlichkeit. Selten: anaphylaktische Reaktion. Endokrine Erkrankungen: Häufig: Hyperprolaktinämie. Selten: inadäquate Sekretion des antidiuretischen Hormons, Glukosurie. Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Häufig: Gewichtszunahme, gesteigerter Appetit, verminderter Appetit. Gelegentlich: Diabetes mellitus, Hyperglykämie, Polydipsie, Gewichtsabnahme, Anorexie, Cholesterinspiegel im Blut erhöht, Triglyzeride im Blut erhöht. Selten: Wasserintoxikation, Hypoglykämie, Hyperinsulinämie. Sehr selten: diabetische Ketoazidose. Psychiatrische Erkrankungen: Sehr häufig: Schlaflosigkeit. Häufig: Schlafstörungen, Agitiertheit, Depression, Angst. Gelegentlich: Manie, Verwirrtheit, verminderte Libido, Nervosität, Alpträume. Selten: Katatonie, Schlafwandeln, schlafbezogene Essstörung, Abstumpfung, Anorgasmie. Erkrankungen des Nervensystems: Sehr häufig: Parkinsonismus, Kopfschmerz. Häufig: Sedierung/Somnolenz, Akathisie, Dys-tonie, Schwindel, Dyskinesie, Tremor. Gelegentlich: tardive Dyskinesie, zerebrale Ischämie, Bewusstlosigkeit, Konvulsion, Synkope, psychomotorische Hyperaktivität, Gleichgewichtsstörung, anomale Koordination, posturaler Schwindel, Aufmerksamkeitsstörungen, Dysarthrie, Dysgeusie, Hypoästhesie, Parästhesie. Selten: malignes neuroleptisches Syndrom, zerebrovaskuläre Störung, diabetisches Koma, Titubation des Kopfes, fehlende Reaktion auf Stimuli, verminderter Bewusstseinsgrad. Augenerkrankungen: Häufig: Verschwommenes Sehen, Konjunktivitis. Gelegentlich: Photophobie, trockenes Auge, erhöhter Tränenfluss, okuläre Hyperämie. Selten: Glaukom, Störung der Augenbewegung, Augenrollen, Verkrustung des Lidrands, Floppy-Iris-Syndrom (intraoperativ). Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths: Gelegentlich: Vertigo, Tinnitus, Ohrenschmerzen. Herzerkrankungen: Häufig: Tachykardie. Gelegentlich: Vorhofflimmern, atrioventrikulärer Block, Erregungsleitungsstörungen, QT-Verlängerung im EKG, Bradykardie, EKG-Veränderungen, Palpationen. Selten: Sinusarrhythmie. Gefäßerkrankungen: Häufig: Hypertonie. Gelegentlich: Hypotonie, orthostatische Hypotonie, Flush. Selten: Lungenembolie, Venenthrombose. Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Häufig: Dyspnoe, pharyngolaryngealer Schmerz, Husten, verstopfte Nase. Gelegentlich: Kongestion der Atemwege, Keuchen, Epistaxis. Selten: Schlafapnoesyndrom, Hyperventilation, Rasselgeräusche der Lunge, Aspirationspneumonie, Lungenstauung, Dysphonie, respiratorische Störung. Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Häufig: Bauchschmerzen, abdominale Beschwerden, Erbrechen, Übelkeit, Obstipation, Diarrhoe, Dyspepsie, Mundtrockenheit, Zahnschmerz. Gelegentlich: Stuhlinkontinenz, Faekulom, Gastroenteritis, Dysphagie, Flatulenz. Selten: Pankreatitis, Darmobstruktionen, geschwollene Zunge, Cheilitis. Sehr selten: Ileus. Leber- und Gallenerkrankungen: Gelegentlich: Transaminasen erhöht, Gamma-Glutamyltransferase erhöht, Leberenzyme erhöht. Selten: Ikterus. Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes: Häufig: Hautausschlag, Erythem. Gelegentlich: Urtikaria, Pruritus, Alopezie, Hyperkeratose, Ekzem, trockene Haut, Hautverfärbungen, Akne, seborrhoische Dermatitis, Hauterkrankung, Hautläsion. Selten: Arzneimittellexanther, Schuppen. Sehr selten: Angioödem. Nicht bekannt: Stevens-Johnson Syndrom/toxisch epidermale Nekrolyse. Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen: Häufig: Muskelspasmen, muskuloskelettale Schmerzen, Rückenschmerzen, Arthralgie. Gelegentlich: Kreatinphosphokinase im Blut erhöht, anomale Körperhaltung, Gelenksteifigkeit, Gelenkschwellungen, Muskelschwäche, Nackenschmerzen. Selten: Rhabdomyolyse. Erkrankungen der Nieren und Harnwege: Häufig: Harninkontinenz. Gelegentlich: Pollakisurie, Harnverhalt, Dysurie. Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen: Selten: Arzneimittelentzugssyndrom des Neugeborenen. Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse: Gelegentlich: erektile Dysfunktion, Ejakulationsstörung, Amenorrhoe, Menstruationsstörungen, Gynäkomastie, Galaktorrhoe, sexuelle Dysfunktion, Brustschmerzen, Brustbeschwerden, vaginaler Ausfluss. Selten: Priapismus, verspätete Menstruation, Stauungserscheinungen der Brust, Brustvergrößerung, Sekretion aus der Brustdrüse. Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Häufig: Ödem, Pyrexie, Thoraxschmerzen, Asthenie, Fatigue, Schmerzen. Gelegentlich: Gesichtssödem, Schüttelfrost, Körpertemperatur erhöht, anomaler Gang, Durst, Thoraxbeschwerden, Unwohlsein, anomales Gefühl, Unbehagen. Selten: Hypothermie, Körpertemperatur verringert, peripheres Kältegefühl, Arzneimittelentzugssyndrom, Induration. Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen: Häufig: Sturz, Schmerz an der Injektionsstelle, Schwellung an der Injektionsstelle. Gelegentlich: Schmerzen während eines Eingriffs, Beschwerden an der Injektionsstelle, Erythem an der Injektionsstelle. **Warnhinweise:** Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren. Wechselwirkungen, Dosierung und weitere Hinweise siehe Fach- und Gebrauchsinformation. **Abgabestatus:** Verschreibungspflichtig. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Laboratorios Farmacéuticos Rovi, S.A., Julián Camarillo, 35 – 28037 Madrid, Spanien. **Stand:** Mai 2023.

OKEDI 75 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension

OKEDI 100 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: OKEDI 75 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension: 1 Fertigspritze enthält 75 mg Risperidon. OKEDI 100 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension: 1 Fertigspritze enthält 100 mg Risperidon. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Fertigspritze mit Pulver: Polyglactin. Fertigspritze mit Lösungsmittel: Dimethylsulfoxid. **Anwendungsgebiete:** OKEDI wird angewendet zur Behandlung von Schizophrenie bei Erwachsenen, bei denen die Verträglichkeit und Wirksamkeit von oralem Risperidon nachgewiesen ist. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Psycholeptika, andere Antipsychotika, **ATC-Code:** N05AX08. **Inhaber der Zulassung:** Laboratorios Farmacéuticos Rovi, S.A., Julián Camarillo, 35, 28037 Madrid, Spanien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** rezept- und apothekenpflichtig. **Stand der Information:** 05/2023. **Die Informationen zu den Abschnitten Dosierung, besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie zu etwaigen Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.emea.europa.eu/> verfügbar.