



TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Fakultät für Medizin

Eine retrospektive Untersuchung über Hospitalisierungsraten und  
Therapiekosten bei schizophrenen Patienten unter der Behandlung mit  
Risperidon in Depotform

Silvia Hörmann

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen  
Universität München zur Erlangung des akademischen Grades einer  
Doktorin der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer\*innen der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Stephan Heres
2. Prof. Dr. Josef Priller

Die Dissertation wurde am 16.11.2022 bei der Technischen Universität  
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 18.04.2023  
angenommen.

**Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
der Technischen Universität München  
Klinikum rechts der Isar**

**Eine retrospektive Untersuchung über  
Hospitalisierungsraten und Therapiekosten bei  
schizophrenen Patienten unter der Behandlung mit  
Risperidon in Depotform**

**Silvia Hörmann**

*Für meinen Vater*

# Inhaltsverzeichnis

Einführung .....	- 4 -
1. Einleitung .....	- 4 -
2. Schizophrenie .....	- 6 -
2.1. Entwicklung der medikamentösen Therapie bei Schizophrenie .....	- 6 -
2.2. Kosten der Erkrankung.....	- 7 -
2.3. Das Compliance-Problem.....	- 8 -
3. Risperidon in Depotform .....	- 11 -
3.1. Pharmakologie .....	- 11 -
3.2. Dosierung und Verabreichung.....	- 12 -
3.3. Klinische Wirksamkeit.....	- 13 -
3.4. Sicherheit und Verträglichkeit.....	- 14 -
3.5. Kosten-Nutzen Abwägung.....	- 14 -
3.6. Stellenwert in der momentanen Therapie.....	- 18 -
4. Zielsetzung und Fragestellung .....	- 20 -
Material und Methodik .....	- 21 -
1. Methoden der Datengewinnung .....	- 21 -
1.1. Auswahl der Patienten.....	- 21 -
1.2. Untersuchungsvariablen.....	- 21 -
1.3. Ein- und Ausschlusskriterien .....	- 22 -
1.4. Medikation .....	- 22 -
2. Beobachtungsparameter .....	- 24 -
2.1. Dauer der Hospitalisierung .....	- 24 -
2.2. Behandlungskosten .....	- 26 -
2.3. Anzahl der Krankenhausaufenthalte.....	- 29 -
3. Methoden statistischer Auswertung .....	- 30 -
Ergebnisse.....	- 31 -
1. Das Patientenkollektiv.....	- 31 -
2. Vormalige Medikation.....	- 33 -
3. Gründe für die Umstellung auf Risperidon in Depotform.....	- 35 -
4. Gründe für den Abbruch einer Therapie mit Risperidon in Depotform .....	- 36 -
5. Dosisfindung von Risperidon in Depotform .....	- 38 -

6. Dauer der Hospitalisierung.....	- 41 -
7. Anzahl der Krankenhausaufenthalte .....	- 44 -
8. Behandlungskosten .....	- 46 -
Diskussion .....	- 50 -
1. Interpretation der Ergebnisse in Gegenüberstellung mit der Literatur .....	- 50 -
2. Grenzen der Studie .....	- 57 -
Zusammenfassung .....	- 60 -
Literaturverzeichnis .....	- 62 -
Abbildungs- und Tabellenverzeichnis .....	- 72 -
Danksagung .....	- 74 -

# Einführung

## 1. Einleitung

Die Schizophrenie zählt in Deutschland zu einer der kostenintensivsten Erkrankungen aus dem psychiatrischen Formenkreis. Die Kosten für Schizophreniepatienten machen einen Großteil der Kosten im Gesundheitswesen aus [24, 82]. Hohe Kosten für die Behandlung der Schizophrenie entstehen durch die direkten Behandlungskosten – hier insbesondere durch Klinikaufenthalte [46, 34] -, sowie die indirekten Kosten der Erkrankung, d.h. die in Geldwert umgerechneten Folgen der Schizophrenie [79, 45, 40, 82, 72, 77].

Die Einführung der antipsychotischen Medikamente (so genannte „Neuroleptika“ oder „Antipsychotika“) in den 50er Jahren hat zu einer Reduktion der Rückfallrate geführt [57]. Insbesondere die Antipsychotika der zweiten Generation, die „atypischen“ Präparate konnten eine Verbesserung des Behandlungserfolges im Vergleich zu den Substanzen der ersten Generation, den „konventionellen“ Antipsychotika bewirken. Diese bestehen je nach Präparat in ihrer verbesserten Wirksamkeit, vor allem im Hinblick auf die Negativsymptomatik der Schizophrenie, aber auch auf die Positivsymptomatik und die Schwere der Erkrankung, sowie ihres Potentials, Rückfallraten zu reduzieren [81, 11, 56, 52, 53, 55]. Das Risiko für einen Rückfall ist umso höher, je schlechter die Compliance ist [94]. Durch die bessere Verträglichkeit und effektivere Behandlung hatte man sich eine Lösung des Compliance-Problems erhofft. Allerdings bleibt die unvollständige Compliance das Hauptproblem, auch in der Behandlung mit oralen atypischen Neuroleptika [14, 10, 88].

Depotformulierungen von konventionellen Präparaten wurden Ende der 60er Jahre auf den Markt gebracht, in erster Linie in der Hoffnung, die Compliance transparenter werden zu lassen und damit Rückfällen entgegenwirken zu können. Vorteile dieser Depotpräparate ergaben sich unter anderem durch den Wegfall der täglichen Medikamenteneinnahme und den häufigeren Kontakten der Patienten zu ihrem behandelnden Team. Durch den Gebrauch von Depotformulierungen war es möglich geworden, Rückfallraten zu senken und Krankenhausaufenthalte im Vergleich zu einer oralen konventionellen Therapie zu vermeiden [13].

Zunächst standen jedoch nur konventionelle Antipsychotika in Depotformulierung zur Verfügung. Das hat sich im Jahr 2002 geändert, als mit Risperidon in Depotform das

erste atypische Neuroleptikum in Depotformulierung in Deutschland zugelassen wurde.

Im Vorfeld dieser Zulassung konnte bereits gezeigt werden, dass Risperidon im Vergleich zu dem klassischen Neuroleptikum Haloperidol das Rückfallrisiko um fast die Hälfte senken kann [12].

Eine erfolgversprechende Strategie, Rückfälle zu vermeiden und dadurch Kosten einsparen zu können, kann eine Umstellung auf das langwirksame Risperidon in Depotform darstellen [19, 51, 67]. Es stellt sich die Frage, ob die vergleichsweise höheren Kosten der Behandlung mit Risperidon in Depotform durch Einsparungen bei den Krankenhauskosten wieder ausgeglichen werden können [50, 16, 60]. Sollte sich diese Annahme bestätigen, wäre die Verabreichung von Risperidon in Depotform trotz höherer Kosten als eine orale neuroleptische Medikation zu befürworten, da somit die Kosten im stationären Bereich gedämmt werden können. Dieser Frage wird im Rahmen der vorgelegten Arbeit nachgegangen.

## 2. Schizophrenie

### 2.1. Entwicklung der medikamentösen Therapie bei Schizophrenie

Seit der Einführung des ersten Neuroleptikums hat die Medizin hinsichtlich der zu Verfügung stehenden antipsychotischen Präparate enorme Fortschritte gemacht.

Auf der Suche nach neuen antihistaminergen Substanzen wurde Mitte des letzten Jahrhunderts durch Zufall Promethazin entdeckt. Durch systematische Strukturabwandlungen wurde daraus das Promethazinderivat Chlorpromazin hergestellt. Diese Substanz wies eine geringere antihistaminerge, dafür aber stärkere sedative Komponente als Promethazin auf. Angefangen mit der Entdeckung von Jean Delay und Pierre Deniker im Jahre 1952, dass die alleinige Verabreichung von Chlorpromazin in der Lage war, schizophrene Psychosen nachhaltig therapeutisch zu beeinflussen, erfuhr die Behandlung schizophrener Patienten einen Wandel von ausschließlich symptomatischen Therapieformen hin zur medikamentösen Therapie. 1955 schlug Delay daher den Begriff Neuroleptika für Chlorpromazin und alle wirkungsähnlichen Substanzen vor.

Für eine lange Zeit waren die trizyklischen Neuroleptika (Phenothiazin- und Thioxanthenderivate) die wichtigsten Medikamente bei der Behandlung schizophrener und manischer Psychosen.

In den darauffolgenden Jahren wurden kontinuierlich neue Präparate entwickelt, die heute immer noch zu den klassischen Neuroleptika zählen. Dazu gehören die Butyrophenone mit ihrem Hauptvertreter Haloperidol, sowie die daraus weiterentwickelten Diphenylbutylpiperidine (z.B. Fluspirilen).

Seit Ende der 60er Jahre kamen erstmals auch Neuroleptika in Depotform zum Einsatz, die damals wie auch heute noch für eine Verbesserung in der Langzeittherapie der Schizophrenie sorgen. Beispiele für solche Präparate sind Haloperidol-Decanoat, Fluphenazin-Decanoat und Flupentixol-Decanoat.

Glaubte man erstmals die Problematik der Erkrankung und die geringe Compliance mit der oralen Behandlung durch den Einsatz von Neuroleptika in Depotform weitgehend unter Kontrolle gebracht zu haben, zeigte sich schon bald, dass der zunehmende Einsatz der „konventionellen“ Neuroleptika typische unerwünschte Arzneimittelwirkungen nach sich zieht. Gerade die hochpotenten Präparate

verursachen bei einer großen Anzahl von Patienten Frühdyskinesien, Rigor, Akinese, Tremor sowie die schwer behandelbaren Spätdyskinesien [53].

Um die Belastung durch Nebenwirkungen zu reduzieren und eventuell wirksamere Substanzen zu entwickeln, wurde weiter intensiv geforscht. So wurde 1974 Clozapin als erstes „atypisches“ Neuroleptikum auf den Markt gebracht. Mitte der 90er Jahre folgten weitere Präparate wie Risperidon (1994), Olanzapin (1996), Quetiapin (2000) oder Aripiprazol (2004). Diese so genannten „atypischen“ Medikamente unterscheiden sich gegenüber den herkömmlichen klassischen Neuroleptika durch ein alternatives Rezeptorprofil, vor allem die Blockade serotonerger Synapsen, was unter anderem zu einer niedrigeren Häufigkeitsrate des Auftretens extrapyramidal-motorischer Störungen führt. Neben der Positiv-Symptomatik ist bei manchen Substanzen dieser Antipsychotikageneration auch eine Wirkung auf die Negativ-Symptome der Krankheit gezeigt worden [53, 54].

Ein weiterer Eckpunkt in der Entwicklung der medikamentösen Schizophrenietherapie stellte die Verfügbarkeit atypischer Neuroleptika in Depotform dar. Angefangen mit Risperidon in Depotform [3] folgten im Verlauf noch Olanzapin in Depotform sowie Paliperidon in Depotform und Aripiprazol Depot.

## 2.2. Kosten der Erkrankung

In Deutschland ist die Behandlung der Schizophrenie die kostenintensivste unter allen psychiatrischen Erkrankungen. Obwohl nach wie vor längst nicht alle Patienten, die unter den Symptomen einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis leiden, medizinisch behandelt werden, entstehen dennoch hohe Kosten für das Gesundheitswesen. Nach vorsichtigen Schätzungen verursachen schizophrene Erkrankungen in Deutschland eine volkswirtschaftliche Belastung bis zu einer Gesamthöhe von etwa 7,5 Milliarden € pro Jahr [45, 82, 2].

Allerdings wird in den Behandlungsleitlinien Schizophrenie der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde davon ausgegangen, dass Hochrechnungen auf die Gesamtkosten, die in Deutschland für medizinische und soziale Versorgung aller Patienten mit einer schizophrenen Erkrankung entstehen problematisch sind, da die Verteilung auf die jeweiligen Versorgungseinrichtungen unklar ist, keine guten Längsschnittstudien vorliegen und

überdies in den letzten Jahren eine starke Reduktion der Verweildauer kostenträchtiger Krankenhausaufenthalte stattfand [72].

In verschiedenen Untersuchungen wurden die direkten Gesamtkosten der Schizophrenie auf etwa 13.500 € pro Jahr berechnet [79, 45, 82, 40]. Dabei verursachten stationär versorgte Patienten um ein Vielfaches höhere Kosten bei der Behandlung als ambulant betreute Patienten. Die indirekten Kosten der Schizophrenie werden bis zu fünfmal höher als die direkten Behandlungskosten geschätzt. 30% der Gesamtkosten entstehen innerhalb des ersten Jahres [72].

Eine Studie von Salize et al. stellt die Daten zweier Kostenuntersuchungen, die im selben Versorgungsgebiet im Abstand von 15 Jahren durchgeführt wurden, gegenüber. Die ermittelten Gesamtversorgungskosten für Patienten mit Schizophrenie sind in diesem Zeitraum um knapp 78% im Vergleich zu den Ausgangswerten gestiegen [78].

### 2.3. Das Compliance-Problem

Die Compliance eines Patienten wird definiert als die Bereitschaft zur Mitarbeit bei diagnostischen oder therapeutischen Maßnahmen. Hierunter fällt insbesondere die Zuverlässigkeit, mit der therapeutische Anweisungen befolgt werden. Sie ist abhängig von Persönlichkeit, Art der Erkrankung, Krankheitsverständnis und Leidensdruck des Patienten, Arzt-Patienten-Beziehung, Anzahl und Schwierigkeit der Anweisung, Art der Therapie und eventuell erforderlichen Verhaltensänderungen seitens des Patienten [73].

Die Compliance eines Patienten kann auf verschiedene Arten gemessen werden [70, 90]. Dazu zählen zum einen subjektive Verfahren wie standardisierte Fragebögen zur Selbsteinschätzung sowie zur Einschätzung durch den behandelnden Arzt, und zum anderen objektive Beobachtungsmöglichkeiten wie die Kontrolle der Rezepteinlösungen, das Medikamentenzählen oder die Messung von charakteristischen Metaboliten des Medikamentes im Körper.

Die Non-Compliance stellt nicht nur ein Problem der Schizophrenie dar, sondern ist auch bei anderen chronischen Erkrankungen, die nicht aus dem psychiatrischen Formenkreis entstammen, weit verbreitet. So schätzt man Non-Complianceraten bei chronischen Erkrankungen wie Arthritis, Anfallsleiden oder Diabetes auf 70 bis 80% [21]. Zehn Tage nach der Verschreibung eines neuen Medikamentes versäumen

30% der Patienten entgegen ärztlichen Rates mindestens eine Einnahme [4]. In Studien über eine Behandlung mit oralen Antipsychotika wurden Non-Complianceraten von 12 bis 65% gefunden [7, 21, 96]. Eine Studie von Fenton et al. ermittelte als Gründe für die mangelnde Compliance neben der Schwere der Krankheit, fehlender Krankheitseinsicht und gleichzeitigem Suchtmittelmissbrauch medikamentenbezogene Faktoren, wie Nebenwirkungen und unerwünschte Wirkungen, soziale Faktoren sowie nicht zuletzt therapeutenbezogene Faktoren im Hinblick auf eine schlechte Arzt-Patienten-Beziehung [21]. Die Vielzahl dieser Faktoren zeigt eindrücklich die Komplexität des Compliance-Problems.

Während gute oder schlechte Compliance von mehreren Faktoren abhängt, gibt es zudem signifikante Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Non-Compliance und Rehospitalisierung [89].

Bis zu 50% der Wiederaufnahmen in eine psychiatrische Klinik werden durch Non-Compliance verursacht [93]. In einer retrospektiven Studie von Weiden et al. konnte die Non-Compliance als wesentliche Ursache für eine erneute Krankenhauseinweisung bestätigt werden. Im Vergleich zu Patienten, die ihre Medikamente zuverlässig und kontinuierlich eingenommen hatten, verdoppelte sich bei Nichteinnahme der Medikation über einen Zeitraum von lediglich ein bis zehn Tage das Risiko der Rehospitalisierung. Bei einer Therapieunterbrechung von über 30 Tagen stieg das Risiko auf das 4-fache an [94]. Ähnliche Ergebnisse wurden auch in anderen Studien berichtet. So konnte gezeigt werden, dass wenig complianten Patienten im Vergleich zu gut complianten Patienten deutlich häufiger in eine psychiatrische Klinik eingeliefert werden müssen und weiterhin, dass diese nach einer Einweisung auch länger hospitalisiert bleiben [15, 89].

Ein weiterer Grund für die häufigen Rehospitalisierungen liegt in den hohen Rezidivraten der Erkrankung. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass ein Großteil der Betroffenen nach der Entlassung aus einer psychiatrischen Klinik ein Rezidiv seiner Erkrankung erleidet und es somit erneut zur stationären Aufnahme kommen muss [25, 41, 42, 43, 83].

Als einer der entscheidenden Gründe hierfür kann die vollständige oder partielle Non-Compliance der Patienten in Bezug auf ihre medikamentöse Behandlung gesehen werden. Trotz der Einführung der atypischen Antipsychotika und der damit verbundenen verbesserten Wirksamkeit und Verträglichkeit dieser Medikamente im Vergleich zu den konventionellen Antipsychotika, bleibt die partielle Compliance ein

Hauptproblem auch bei der Behandlung mit Atypika [14, 10, 61, 88]. Obwohl es einige Patienten gibt, die absolut non-compliant sind, ist die Mehrheit der Patienten partiell non-compliant. Das bedeutet, sie verändern die Dosierung ihrer Medikamente oder nehmen diese nicht regelmäßig ein [92, 94, 23]. Diese partielle Non-Compliance ist für den Arzt oft schwieriger zu entdecken als totale Non-Compliance.

Die Schizophrenie ist demzufolge eine Erkrankung, bei der eine wirksame Rezidivprophylaxe unentbehrlich ist. Eine effektive und gut verträgliche Therapie, die gleichzeitig über einen längeren Zeitraum eine gute Compliance und eine zuverlässige Rezidivprophylaxe gewährleisten kann, muss daher sowohl aus medizinischer und sozialer Sicht als auch aufgrund ökonomischer Erwägungen das primäre Ziel bei der Behandlung schizophrener Patienten sein.

## 3. Risperidon in Depotform

### 3.1. Pharmakologie

#### Pharmakodynamik

Risperidon gehört zur Substanzklasse der selektiven monoaminergen Antagonisten und besitzt eine hohe Affinität zu Dopamin Typ 2 Rezeptoren ( $D_2$  Rezeptoren) und 5-Hydroxytryptamin Typ 2 Rezeptoren (v.a.  $5-HT_{2A}$  Rezeptoren). Risperidon bindet ebenfalls an  $\alpha_1$ -adrenerge Rezeptoren und, mit geringerer Affinität, an  $H_1$ -histaminerge und  $\alpha_2$ -adrenerge Rezeptoren. Risperidon besitzt keinerlei Affinität zu cholinergen Rezeptoren.

Obwohl der genaue Wirkmechanismus der Neuroleptika noch nicht hinreichend bekannt ist, geht man davon aus, dass die antipsychotische Wirksamkeit unter anderem auf eine Blockade der Dopamin Typ 2 Rezeptoren ( $D_2$  Rezeptoren) zurückzuführen ist. In PET-Studien konnte gezeigt werden, dass höhere Dosen von Risperidon in Depotform zu einer höheren Dichte der Rezeptorbesetzung führen [27]. Allgemein wird angenommen, dass eine Rezeptorbesetzung von etwa 65% für eine antipsychotische Wirkung notwendig ist [68, 69]. Ab einer Sättigung der Rezeptoren von mehr als 80% steigt das Risiko von unerwünschten Wirkungen, insbesondere den extrapyramidal-motorischen Störungen an [38, 68, 69, 37].

#### Pharmakokinetik

Risperidon wird im Körper hauptsächlich über das Enzym Cytochrom P 450 (CYP)2D6 zu dem aktiven Metaboliten 9-Hydroxy-Risperidon metabolisiert. Diese Substanz besitzt die gleichen pharmakologischen Eigenschaften wie Risperidon und bildet zusammen mit diesem die aktive antipsychotische Fraktion.

Nach erstmaliger Injektion von Risperidon in Depotform besteht eine kleine initiale Wirkstofffreigabe, die allerdings weniger als 1% der Dosis beträgt [27]. Danach folgt eine 3-wöchige Latenzphase, in der nur sehr wenig Wirkstoff freigesetzt wird [17]. Nach dieser Latenzphase beginnt ab der vierten Woche die hauptsächliche Wirkstofffreigabe. Diese bleibt von der vierten bis zur fünften Woche annähernd konstant und fällt ab der sechsten Woche wieder ab. Wiederholte Injektionen alle zwei Wochen gewährleisten kontinuierliche Plasmaspiegel ab der vierten Injektion. [17, 27]. Verglichen mit oralem Risperidon kann die Verabreichung von Risperidon in

Depotform bei mehrfacher, aufeinander folgender Injektion in zweiwöchigen Abständen zu einer Reduktion der Schwankungen in der medianen Plasmakonzentration beitragen [17]. Da die gemessenen täglichen Spitzenwerte der Plasmakonzentration von Risperidon bei oraler Verabreichung oft mit eventuell auftretenden Nebenwirkungen korrelieren, die wiederum einen Einfluss auf die Compliance der Patienten haben können [23], könnte die Therapietreue womöglich mit dem Gebrauch von Risperidon in Depotform verbessert werden, da dieses Medikament einen gleichmäßigeren Plasmaspiegel gewährleistet.

Risperidon wird im Körper schnell verteilt. Das Verteilungsvolumen beträgt 1 bis 2 Liter pro Kilogramm Körpergewicht. Im Plasma wird Risperidon an Albumin und saure  $\alpha_1$ -Glykoproteine gebunden. Die Bindungskapazität beträgt für Risperidon 90% und für 9-Hydroxyrisperidon 77% [33]. Die Halbwertszeit von Risperidon in Depotform beläuft sich auf vier bis sechs Tage [27]. Sechs bis sieben Wochen nach der letzten Applikation ist Risperidon in Depotform komplett aus dem Körper eliminiert. Bei Patienten, denen alle zwei Wochen während einer Langzeitbehandlung von zwölf Monaten 25 bis 50mg Risperidon in Depotform injiziert wurde, kam es zu keiner Akkumulation der Substanz [33].

### 3.2. Dosierung und Verabreichung

Risperidon in Depotform stellt eine Injektionslösung dar, die alle zwei Wochen tief intramuskulär in den Glutealmuskel injiziert wird. Sie enthält den Wirkstoff Risperidon, der in so genannte Microspheres eingekapselt ist. Diese Microspheres bestehen aus Polyglycolsäure-co-milchsäuren, die im Körper nach und nach hydrolysiert und abgebaut werden. Dabei wird der Wirkstoff Risperidon kontinuierlich freigesetzt. Starke Konzentrationsschwankungen des Wirkstoffs im Plasma werden dadurch vermieden.

Da die Lösung selbst auf wässriger Basis hergestellt ist, treten zudem bei der Injektion Schmerzen, Verhärtungen, Rötungen oder Schwellungen, wie sie durch die öligen Suspensionen der bisher erhältlichen Depotformulierungen verursacht werden können, nur selten auf [35, 22, 47, 27].

Weiterhin steigert das 14-tägige Applikationsintervall die Therapietransparenz. Mangelnde Compliance kann besser als bei oraler Gabe der Medikation erkannt

werden, im Falle versäumter Injektionstermine kann der behandelnde Arzt entsprechend reagieren [31, 39].

Risperidon in Depotform besitzt in Deutschland seit April 2002 seine Zulassung. Zur Verfügung stehen Dosen von 25mg, 37,5mg und 50mg. Für die meisten Patienten wird eine Startdosis von 25mg alle zwei Wochen empfohlen [62, 36]. Eine maximale Dosis von 50mg sollte nicht überschritten werden, da in mehreren Studien gezeigt werden konnte, dass höhere Dosen keinen Vorteil in der Behandlung erbringen [62, 33, 36, 22].

### 3.3. Klinische Wirksamkeit

Seit der Entwicklung und Einführung des ersten atypischen Depotpräparates, Risperidon in Depotform im Jahre 2002 wurden verschiedenste Studien durchgeführt, die zum Ziel hatten, die klinische Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von Risperidon in Depotform zu überprüfen. Alle diese Studien bestimmen die klinische Wirksamkeit mit Hilfe der „Positive and Negative Syndrome Scale“ (PANSS), einer Skala, die Vorhandensein und Ausprägung der typischen Symptome der Schizophrenie misst. Die Symptomatik am Studienendpunkt wird mit der Ausgangsmessung bei Studienbeginn, dem Beginn der Behandlung mit Risperidon Depot verglichen. Das klinische Ansprechen auf die Behandlung wird in den meisten Studien als Reduktion des PANSS-Summenscore um mindestens 20% definiert. Weiterhin wurde in mehreren Studien auch der klinische Gesamteindruck, „Clinical Global Impression“ (CGI) des Erkrankungsgrades ermittelt.

Die Ergebnisse einer der ersten Langzeituntersuchungen hinsichtlich der Wirksamkeit weisen darauf hin, dass symptomatisch stabile Schizophreniepatienten von einer Umstellung auf Risperidon in Depotform profitieren können. Dies ist sowohl bei einer Vorbehandlung mit oralen antipsychotischen Medikamenten als auch mit klassischen Depotneuroleptika der Fall [22]. Nachdem in den letzten Jahren verschiedene Untersuchungen über die klinische Wirksamkeit von Risperidon in Depotform durchgeführt wurden [36, 49, 47, 87, 59, 8, 48, 26, 64, 44], gilt diese zum momentanen Zeitpunkt als gesichert. Mittlerweile konnte gezeigt werden, dass auch Patienten mit der Diagnose einer schizoaffektiven Erkrankung Vorteile von einer Behandlung mit Risperidon in Depotform haben können [63].

### 3.4. Sicherheit und Verträglichkeit

Risperidon in Depotform wird im Allgemeinen gut vertragen und hat ein ähnliches Nebenwirkungsprofil wie auch orales Risperidon. Nebenwirkungen wie Gewichtszunahme, EKG-Veränderungen, Prolaktinerhöhung, Veränderungen des Glukosestoffwechsels, Schmerzen, Rötung oder Schwellung an der Injektionsstelle sind allenfalls gering [36, 22, 59, 47, 87, 26, 48, 49, 8]. Die Schwere und das Auftreten von EPMS nahmen im Verlauf der Behandlung ab [36, 59, 49, 8, 26] und wurden durch die Therapie mit Risperidon in Depotform signifikant verbessert [22, 47, 87, 48].

### 3.5. Kosten-Nutzen Abwägung

Den größten und kostenintensivsten Anteil bei der Behandlung von Schizophreniepatienten stellt wie bereits erwähnt die stationäre Behandlung dar [46]. Als Hauptursache für eine erforderliche stationäre Behandlung gelten Rückfälle, verbunden mit Rehospitalisierungen. Um die durch die Krankheit und ihre Folgen verursachten Kosten zu dämpfen, ist sowohl die Verhinderung von Rückfällen als auch die Verkürzung von stationären Aufenthalten von Bedeutung.

Durch eine Behandlung mit Risperidon in Depotform kann es möglich werden, die Notwendigkeit zur stationären psychiatrischen Behandlung zu reduzieren, wie eine offene Langzeitstudie in 29 schwedischen Krankenhäusern über 5 Jahre zeigen konnte [19]. Die Anzahl der stationären Aufenthalte konnte signifikant um 38% vermindert werden. Die Dauer der Aufenthalte reduzierte sich um 65%. Pharmakoökonomische Überlegungen ergaben, dass pro Patienten eine jährliche, durchschnittliche Kosteneinsparung von ca. 3.600 bis 6.900 \$ erzielt werden konnte [19]. Die Ergebnisse dieser Studie sind unabhängig von der Vorbehandlung, d.h., dass Patienten ungeachtet ihrer jeweiligen Vormedikation von einer Umstellung auf Risperidon in Depotform in Hinblick auf die Notwendigkeit stationärer Behandlungen profitieren [20].

Ähnliche Ergebnisse erbrachte eine Untersuchung von Leal et al. Während einer einjährigen Behandlungsphase mit Risperidon in Depotform wurden unter anderem sowohl die Anzahl als auch die Dauer von Hospitalisierungen erfasst. Dabei konnte der Anteil der Patienten, die sich in vollstationärer Behandlung befanden, signifikant von 38% zu Studienbeginn auf 12% nach zwölf Monaten gesenkt werden. Auch die

Inanspruchnahme von teilstationären Einrichtungen minimierte sich von 7% auf 3% des Patientengutes [51]. Daraus ist ersichtlich, dass die Notwendigkeit zur stationären psychiatrischen Behandlung durch den Einsatz von Risperidon in Depotform signifikant reduziert werden kann. Nach Meinung der Autoren ist es höchst wahrscheinlich, dass dadurch eine Kosteneinsparung zu erreichen ist.

Auch in einer weiteren Studie konnte ein Nutzen von Risperidon in Depotform hinsichtlich von Klinikaufhalten und Kosteneinsparungen belegt werden [67]. In einem Spiegelstudiendesign verglichen die Autoren die Gesamtzahl der in einer psychiatrischen Klinik verbrachten Tage vor und nach Umstellung auf Risperidon in Depotform bei 90 Patienten über einen Zeitraum von einem Jahr. Dabei ergab sich eine Reduktion um 29 Tage in einer Klinik pro Patienten pro Jahr. Der finanzielle Vorteil einer Therapie mit Risperidon in Depotform liegt aufgrund der Reduktion der in einer psychiatrischen Einrichtung verbrachten Tage in dieser Studie auf der Hand. Es konnten pro Patient Kosteneinsparungen von bis zu 1.172 £ erreicht werden [67]. Eine weitere Studie kam ebenfalls zu dem Ergebnis, dass durch den Einsatz von Risperidon in Depotform die Anzahl der Krankenhausaufenthalte signifikant reduziert werden kann [86]. Die Autoren untersuchten im Spiegelstudiendesign bei 100 Patienten in einem Zeitraum von 12 Monaten den Zusammenhang zwischen medikamentösem Therapieregime und der Anzahl der Krankenhausaufenthalte. Dabei konnte gezeigt werden, dass innerhalb dieses Patientengutes nach der Umstellung auf Risperidon in Depotform 40 Klinikaufenthalte weniger nötig wurden [86].

Im Gegensatz zu den bisher dargestellten überwiegend positiven Outcomes für eine Umstellung auf Risperidon in Depotform steht eine Studie von Young et al. Das Ziel dieser Studie war es, die Anzahl der in einer psychiatrischen Klinik verbrachten Tage vor und nach Umstellung auf Risperidon in Depotform zu erfassen. Die Daten von 250 Patienten wurden drei Jahre vor Umstellung und bis zu einem Jahr nach erfolgter Umstellung ausgewertet. Die Umstellung auf Risperidon in Depotform war in dieser Untersuchung mit einem signifikanten Anstieg der gesamten Krankenhaustage pro Patienten verbunden. In den drei Jahren vor der Umstellung stieg die Anzahl der Tage von 31 auf 44 und schließlich auf 90 Tage pro Patienten. Im Jahr der Behandlung mit Risperidon in Depotform wurden 141 Krankenhaustage pro Patienten erreicht. Die Zunahme der Krankenhaustage führte in dieser Studie

auch zu einer Zunahme der Kosten. Die direkten Kosten stiegen im beobachteten Zeitraum um mehr als das 4-fache [95]. Somit zeigte sich in dieser Untersuchung für die Umstellung auf Risperidon in Depotform kein Kosten- oder Nutzenvorteil, wie er in den weiter oben genannten Studien festgestellt wurde. Inwieweit dies an möglichen methodischen Unterschieden der Studien liegen könnte, ist abschließend zu diskutieren.

Eine Folgestudie über einen längeren Beobachtungszeitraum konnte bei diesem Patientenkollektiv ebenfalls kein positives Resultat hinsichtlich der Krankenhausaufenthalte und der Kosten der Behandlung nach Umstellung auf Risperidon in Depotform erbringen [85]. Die über einen Zeitraum von drei Jahren in einem Spiegelstudiendesign erhobenen Daten erbrachten eine Zunahme der in einer psychiatrischen Einrichtung verbrachten Tage (87 Tage pro Patienten vor der Umstellung auf Risperidon in Depotform vs. 192 Tage nach der Umstellung). Für Patienten, die die Behandlung mit Risperidon in Depotform über die drei Jahre hinweg weitergeführt hatten, konnten die Autoren eine Reduktion der Krankenhausaufenthalte feststellen (1,5 Aufenthalte vor Umstellung vs. 1,0 Aufenthalte nach Umstellung), wobei es allerdings hinsichtlich der insgesamt in der Klinik verbrachten Tage keinen Unterschied gab (64 Tage vor und nach Umstellung). Insgesamt kam es hierbei auch zu einer Kostenzunahme von knapp 30.000 \$ pro Patienten [85].

Zu erwähnen sind in diesem Zusammenhang zwei weitere Studien, die ebenfalls von weniger positiven Ergebnissen hinsichtlich der Wirksamkeit und Kosteneinsparung einer Risperidontherapie, allerdings in oraler Form, berichten.

Schiller et al. verglichen in ihrer Untersuchung die Wirksamkeit und die Kosten einer oralen Risperidonbehandlung bei 56 Patienten über einen Zeitraum von einem Jahr vor und nach der Umstellung, mit der Wirksamkeit und den Kosten einer vergleichbaren antipsychotischen Therapie. Die Autoren konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Wirksamkeit feststellen. Die Behandlung mit Risperidon war einer anderen antipsychotischen Behandlung vergleichbar, aber nicht besser [80]. Auch in Bezug auf die Gesamtkosten waren keine signifikanten Unterschiede in den zwei Gruppen zu beobachten. In der Risperidongruppe war sogar eine Tendenz zu höheren Gesamtkosten festzustellen, was wohl auf die höheren Medikamentenkosten zurückzuführen ist [80].

Auch die zweite Studie, die an 139 Patienten mit Schizophrenie oder schizoaffektiver Störung durchgeführt wurde, berichtet von einem 3,4%-igen Anstieg der Gesamtkosten unter einer Behandlung mit Risperidon in oraler Form verglichen mit dem Zeitraum vor der Umstellung [91].

Um die Kosten-Nutzen-Effektivität verschiedener neuroleptischer Therapieoptionen zu untersuchen, wurden in den vergangenen Jahren immer wieder Modellberechnungen durchgeführt, deren Ziel es war, den ökonomischen Nutzen einer Therapie mit Risperidon in Depotform zu evaluieren.

Die Kosteneffektivität unterschiedlicher Behandlungsszenarien wurde in einer Studie von Laux et al. für das deutsche Gesundheitssystem untersucht. Unterschieden wurde dabei zwischen einer Behandlung mit dem klassischen Depotneuroleptikum Haloperidol, einer Behandlung mit oralem Olanzapin als Vertreter der Klasse der oralen atypischen Neuroleptika und schließlich einer Behandlung mit Risperidon in Depotform. Die unterschiedlichen Behandlungsverläufe wurden über einen Zeitraum von fünf Jahren simuliert. Unter einer Therapie mit Risperidon in Depotform waren gegenüber oralem Olanzapin 0,23 Rückfälle pro Patienten und gegenüber Haloperidol Depot 0,33 Rückfälle pro Patienten vermeidbar. Auch hinsichtlich der Gesamtbehandlungskosten erwies sich der Behandlungsarm mit Risperidon in Depotform im Vergleich zu den beiden Therapiealternativen als deutlich günstiger. Zwar waren die Behandlungskosten für langwirksames Risperidon im Vergleich höher (12.339 € vs. 4.459 € / 9.044 €), unter Einbezug der direkten Kosten (zuzüglich der Kosten für Inanspruchnahme von Arztpraxen, Institutsambulanzen, Krankenhäuser, Tageskliniken, betreutes Wohnen und Pflegeheime) zeigte sich aber ein ökonomischer Vorteil. Mit dem Einsatz von Risperidon in Depotform konnte eine Gesamtkostenenkung von 2.017 € im Vergleich zu oralem Olanzapin und eine Absenkung von 6.096 € im Vergleich zu Haloperidol Depot pro Patienten erreicht werden [50].

Arbeitsgruppen aus anderen Ländern führten unter Berücksichtigung ihres nationalen Gesundheitssystems ebenfalls entsprechende Kosteneffektivitätsanalysen durch. In jedem Fall erbrachten diese Analysen ein deutliches Einsparungspotential in der Behandlung schizophrener Patienten durch den Einsatz von Risperidon in Depotform [60, 16].

In der US-amerikanischen Untersuchung von Edwards et al. wurde die Kosteneffektivität von Risperidon in Depotform mit der von Haloperidol Depot, oralem Olanzapin und oralem Risperidon über ein Jahr verglichen. Der Anteil an Patienten, die innerhalb eines Jahres einen Rückfall mit der Folge einer Hospitalisation erlitten, war für die mit Haloperidol Depot behandelte Gruppe 66%, für die mit oralem Olanzapin und oralem Risperidon behandelte Gruppe 41% und für Personen, die mit Risperidon in Depotform behandelt wurden, 26%. Ebenso sank auch die Gesamtanzahl der Tage im Krankenhaus pro Patienten von 28 Tagen pro Jahr unter einer Behandlung mit Haloperidol Depot, auf 18 Tage unter der Therapie mit oralem Olanzapin und oralem Risperidon und auf elf Tage unter einer Therapie mit Risperidon in Depotform. Umgerechnet in direkte Kosten ergibt sich durch den Einsatz von Risperidon in Depotform gegenüber den anderen Behandlungsstrategien eine Kosteneinsparung von 397 \$ pro Jahr verglichen mit oralem Risperidon, 1.742 \$ bei oralem Olanzapin und 8.328 \$ bei Haloperidol Depot [16].

### 3.6. Stellenwert in der momentanen Therapie

Mit der Einführung der atypischen Neuroleptika in der Therapie der Schizophrenie erfuhr die Behandlung und Prognose dieser Erkrankung eine erhebliche Verbesserung. Atypika weisen im Vergleich zu konventionellen Neuroleptika ein verbessertes Wirksamkeitsprofil, bessere Verträglichkeit sowie eine Verminderung der Rückfallraten auf [12, 52]. Allerdings werden die klinischen Vorteile dieser Substanzen oft durch mangelnde Compliance seitens der Patienten limitiert [14, 88]. Non-Compliance und partielle Non-Compliance sind die Hauptgründe für die hohen Rückfallraten und daraus resultierenden Rehospitalisierungen schizophrener Patienten [94]. Das öffentliche Gesundheitswesen wird aufgrund der hohen Rückfallraten und häufigen Krankenhauseinweisungen in zunehmendem Maße belastet [13, 34, 9]. Daher sollten Strategien zur Verbesserung der Compliance ein vordergründiges Ziel bei der Behandlung schizophrener Patienten sein.

Eine Möglichkeit, die Compliance zu verbessern ergibt sich durch den Einsatz von Risperidon in Depotform. In der Behandlung einer chronischen Erkrankung wie der Schizophrenie besitzen Depotpräparate einige wichtige pharmakologische Vorteile [18]. Die Verwendung des ersten atypischen Depotpräparates ist eine vielversprechende Möglichkeit die Anzahl und Dauer von Krankenhausaufenthalten

zu reduzieren [51, 19, 67] und daraus resultierend, die Gesamtkosten für die Behandlung der Schizophrenie zu senken [19, 67, 50, 60, 16] und zudem die Lebensqualität zu steigern [65].

Trotzdem nahm seit Einführung von Risperidon in Depotform im Jahr 2002 dessen Gebrauch nicht im erwarteten Ausmaß zu, was zum Teil ursächlich an den hohen Medikamentenkosten liegt [30]. Allerdings lassen sich, trotz zunächst höherer Ausgaben für die Medikamente, die Gesamtkosten der Behandlung schizophrener Erkrankungen durch den Einsatz von atypischen Präparaten senken [50, 60, 16].

Die Vorteile der atypischen Depottherapie können somit den Einsatz dieser Präparate in der klinischen Praxis rechtfertigen und stellen eine neue Möglichkeit dar, schizophrenen Patienten langfristig eine erfolgreiche Rezidivprophylaxe anzubieten.

## 4. Zielsetzung und Fragestellung

Das Ziel dieser retrospektiven über einen Zeitraum von 18 Monaten geführten Studie ist es, einen Zusammenhang zwischen einer Langzeitbehandlung mit Risperidon in Depotform und der Anzahl und Dauer der Klinikaufenthalte bei Patienten mit Schizophrenie (ICD-10 F20.x) bzw. schizoaffektiver Störung (ICD-10 F25.x) nachzuweisen. Darüber hinaus soll die Kosteneffektivität einer Langzeitbehandlung mit Risperidon in Depotform untersucht werden.

Die Frage ist hierbei, ob es möglich ist, unter einer Behandlung mit Risperidon in Depotform die Anzahl und die Dauer der Krankenhausaufenthalte sowie, damit verbunden, die Gesamtkosten pro Patienten zu senken.

Hintergrund dieser Fragestellung ist die Annahme, mit einer zunächst scheinbar kostenintensiveren Therapie mit Risperidon in Depotform letztendlich durch die Möglichkeit einer Reduktion der Anzahl und Dauer der Klinikaufenthalte Kosten einsparen zu können.

# Material und Methodik

## 1. Methoden der Datengewinnung

### 1.1. Auswahl der Patienten

Die Daten der Patienten wurden im Zeitraum von März 2005 bis November 2005 an vier psychiatrischen Zentren in der Region München erhoben. Dies waren zum einen die Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Technischen Universität München (59 Patienten), die Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians-Universität München (24 Patienten), das Bezirkskrankenhaus Augsburg (31 Patienten) sowie das Isar-Amper-Klinikum München-Ost (5 Patienten). In diesen Krankenhäusern wurden die Archive der stationären bzw. der ambulanten Versorgung nach Patienten mit den passenden Einschlusskriterien (siehe 1.3) durchsucht. Alle Patienten, die diese erfüllten, wurden in die Studie aufgenommen. Die Datenerhebung wurde anhand eines standardisierten Datenblattes durchgeführt, als Datenquelle diente die Krankenhausakte der Patienten. Der Beobachtungszeitraum wurde auf maximal 18 Monate unter einer Behandlung mit Risperidon in Depotform festgelegt. Da es sich um ein Spiegelstudiendesign (mirror-image-design) handelt, wurde als Vergleichsgruppe das identische Patientenkollektiv gewählt und hier rückblickend ein maximal 18-monatiger Zeitraum vor der erstmaligen Behandlung mit Risperidon in Depotform beobachtet.

### 1.2. Untersuchungsvariablen

Von jedem Patienten wurden demographische Daten wie Alter, Geschlecht, Erwerbstätigkeit und das Jahr der Erstdiagnose psychotischer Symptome erhoben. Außerdem wurden für jeden Patient alle Krankenhausaufenthalte aufgrund der Erkrankung und deren Dauer, sowohl vollstationärer als auch teilstationärer Art in einem 18-monatigen Zeitraum vor und nach der ersten Injektion von Risperidon in Depotform ermittelt.

Unter Berücksichtigung der zum Zeitpunkt der Umstellung auf Risperidon in Depotform vorhandenen psychotischen Symptomatik wurde der Zustand der Erkrankung als ein stabiler oder akut exazerbierter klassifiziert.

Von besonderem Interesse ist der Zeitraum genau während der Umstellungsphase auf Risperidon in Depotform. Da in dieser Zeit mit häufiger Dosisanpassung und eventueller Umstellung der Begleitmedikation zu rechnen ist, wurde diese Phase besonders ausführlich dokumentiert. Die ersten zehn Spritztermine wurden einzeln ermittelt, die genaue Dosis herausgearbeitet und die exakte Begleitmedikation zu jedem einzelnen Spritztermin aufgezeichnet.

Weitere Untersuchungsvariablen waren die Art und Dosierung der neuroleptischen Medikation vor der Umstellung auf Risperidon in Depotform, Änderungen der Dosis von Risperidon in Depotform zu Beginn der Behandlung, die antipsychotische Zusatzmedikation während der Umstellungsphase sowie die neuroleptische Zusatzmedikation nach erfolgter Umstellung.

Zudem wurden die Gründe für die Umstellung von der vorausgegangenen Therapieform auf Risperidon in Depotform erhoben. Ebenso interessierten auch die Gründe für einen Therapieabbruch unter Risperidon in Depotform.

### 1.3. Ein- und Ausschlusskriterien

In die Studie eingeschlossen wurden alle Patienten, die die folgenden Einschlusskriterien erfüllten: Diagnose einer Schizophrenie bzw. einer schizoaffektiven Störung entsprechend den Kriterien des ICD-10 (ICD-10.: F20.x bzw. F25.x), vormalige oder zum Zeitpunkt der Datenerhebung bereits für mindestens 6 Monate bestehende Behandlung mit Risperidon in Depotform, Alter ab 18 Jahre.

Ausgeschlossen wurden Patienten, die Risperidon in Depotform aufgrund einer anderen Diagnose als der als Einschlusskriterium definierten erhielten.

### 1.4. Medikation

Da die Medikation der letzten 18 Monate vor Umstellung auf Risperidon in Depotform nicht bis ins Detail nachzuvollziehen war, wurde dasjenige Therapieregime als Basis für die Kostenberechnung verwendet, welches der Patient direkt vor Umstellung erhalten hat. Diese Medikation wird nachfolgend als Vormedikation bezeichnet. Dabei ist zu beachten, dass drei Patienten aus dem beobachteten Patientengut zum Umstellungszeitpunkt keine neuroleptische Medikation erhielten, jedoch in den 18

Monaten vor Umstellung auf Risperidon in Depotform antipsychotisch behandelt worden waren.

Da der Wirkungseintritt von Risperidon in Depotform sich aufgrund der Darreichungsform um etwa drei Wochen nach der ersten Injektion verzögert, wurde der tatsächliche Wirkungsbeginn der ersten Depotspritze auf 21 Tage nach Injektion festgelegt. Mögliche Dosierungsformen sind 25mg, 37,5mg oder 50mg alle 14 Tage.

## 2. Beobachtungsparameter

### 2.1. Dauer der Hospitalisierung

Ein Zielparamester dieser Studie war der Unterschied im Bezug auf die Hospitalisierungsdauer eines jeden Patienten vor sowie in den ersten 12 bzw. 18 Monaten nach der Umstellung auf Risperidon in Depotform. Es wurden hierbei nur die Daten von Patienten berücksichtigt, die mindestens eine Behandlungsdauer von 6 Monaten mit Risperidon in Depotform aufweisen konnten.

Von besonderer Bedeutung für die Berechnung der Hospitalisierungsdauer ist dabei derjenige Aufenthalt, bei dem die Umstellung auf Risperidon in Depotform stattgefunden hat, da diese bei 79% der Patienten während eines stationären Aufenthaltes erfolgte. Um eine optimale Berechnung dieses entscheidenden Aufenthaltes zu erzielen, wurde dieser gedanklich in verschiedene Phasen geteilt.

Die erste Phase beschreibt den Zeitraum vom ersten Tag in einer psychiatrischen Klinik bis ausschließlich des Tages der ersten Injektion. In diesem Zeitraum wird der Patient noch mit der Vormedikation behandelt.

Die zweite Phase beinhaltet den Zeitraum vom Tag der Verabreichung der ersten Injektion bis zum Wirkungseintritt 21 Tage nach der ersten Injektion.

Die letzte Phase ist der Zeitraum zwischen dem Wirkungseintritt des Medikaments und dem Verlassen der psychiatrischen Klinik.

Aufgrund dieser genauen Betrachtung des Umstellungsaufenthaltes gibt es im Grunde vier verschiedene Modelle für die Berechnung der Hospitalisierungsdauer (siehe Abbildung Nr. 1), die im Folgenden erläutert werden.

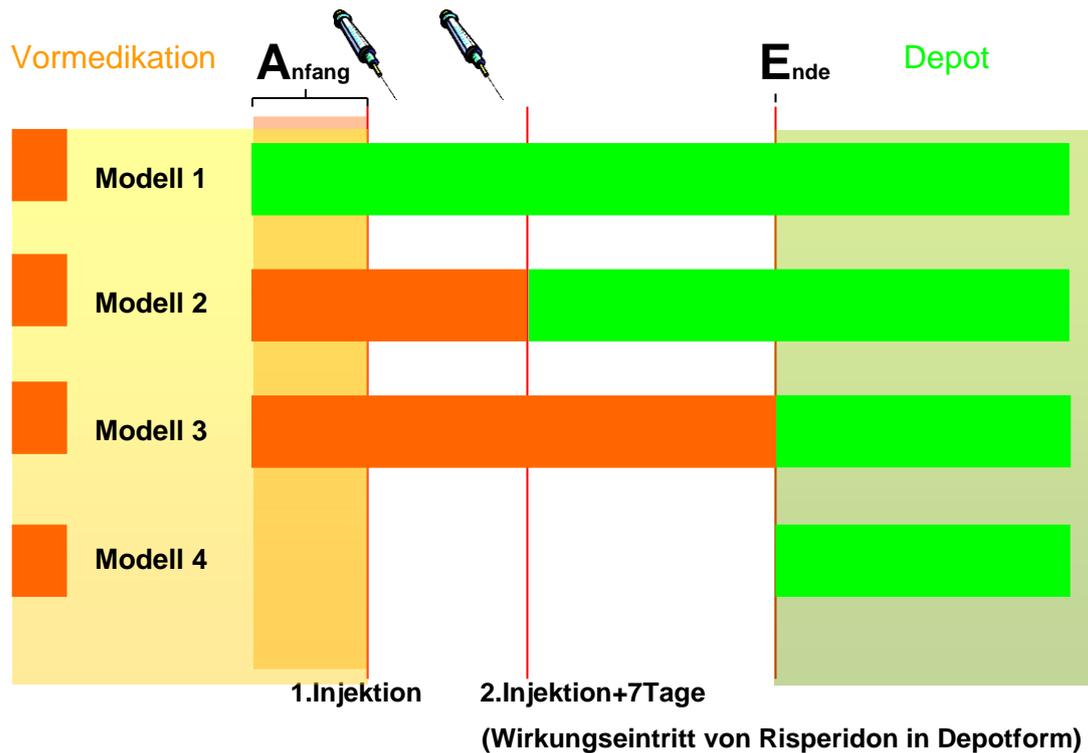


Abbildung Nr. 1: Berechnungsmodelle der Hospitalisierungsdauer im Umstellungszeitraum

### Modell 1

Im Modell 1 werden alle Phasen des Umstellungsaufenthaltes in den Zeitraum „Aufenthalte nach Umstellung“ gezählt. Das Problem, welches sich daraus offensichtlich ergibt, ist, dass die Anfangsphase, also der Zeitraum, in dem sich der Patient zwar schon in einer psychiatrischen Klinik befindet, aber noch mit der Vormedikation behandelt wird, die Aufenthaltsdauer nach Umstellung fälschlicherweise verlängern würde. Die Anfangsphase kann also nicht für den Aufenthalt nach Umstellung auf Risperidon in Depotform berechnet werden. Damit scheidet Modell 1 für die nachfolgende Berechnung aus.

### Modell 3

In diesem Modell wird davon ausgegangen, dass der komplette Umstellungsaufenthalt in die Phase der Vormedikationsbehandlung fällt. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass die Länge des Umstellungsaufenthaltes zum Teil auch davon abhängt, wie effizient Risperidon in Depotform nach der Umstellung wirkt. Eventuell liegt eine längere Verweildauer an der mangelnden oder ungenügenden Wirkung von Risperidon in Depotform, was zu Folge hat, dass dieser

Zeitraum nicht komplett zu der Behandlung vor der Umstellung gezählt werden darf, da man damit den Zusammenhang zwischen verlängerter Hospitalisierung und mangelnder Wirksamkeit nicht berücksichtigen würde. Somit scheidet Modell 3 für die bestmögliche Berechnung der Hospitalisierungsdauer ebenfalls aus.

#### **Modell 4**

Ein Studiendesign, bei dem der Umstellungszeitraum überhaupt nicht bei der Berechnung berücksichtigt wird, ist bei Studien mit einem sehr langen Beobachtungszeitraum über mehrere Jahre hinweg verwendbar, bei der vorliegenden Studie allerdings problematisch, da der Umstellungszeitraum sowohl von der vorherigen als auch von der nachfolgenden Medikation beeinflusst wird und damit auf jeden Fall in die Auswertung einfließen sollte. Damit kommt Modell 4 für die vorliegende Untersuchung ebenso nicht in Frage.

#### **Modell 2**

Wie oben erwähnt ist es problematisch den genauen Wirkungseintritt der Depotspritze festzulegen, da dieser erst nach 21 Tagen nach der ersten Injektion auftritt. Da Risperidon in Depotform in dieser Zeit keinen klinischen Effekt besitzt, können die Tage bis zum Wirkungseintritt auch noch nicht den Aufhalten nach Umstellung zugerechnet werden. Deswegen wurde der Wirkungseintritt der ersten Spritze auf eine Dauer von 21 Tagen nach der ersten Injektion definiert. Diese Tage fallen bei der Berechnung nach Modell 2 noch unter die Aufenthalte vor Umstellung auf Risperidon in Depotform.

Dieses Modell ist nach eingehender Überlegung am besten geeignet die Verhältnisse möglichst gut darzustellen und wurde daher bei der nachfolgenden Berechnung der Dauer der Hospitalisierung verwendet.

## **2.2. Behandlungskosten**

Eine zweite Untersuchungsvariable ist der Unterschied hinsichtlich der Gesamtbehandlungskosten, zum einen während einer Behandlung mit der Vormedikation und zum anderen im Vergleich dazu während einer Behandlung mit Risperidon in Depotform.

Die Behandlungskosten der Phase vor Umstellung auf das Depotregime wurden aufgrund desjenigen Therapiekonzeptes, welches unmittelbar vor der Umstellung ausgeführt wurde ermittelt. Um die Kosten für die vormalige Medikation zu berechnen, wurde – ausgehend vom Therapiekonzept zum Umstellungszeitpunkt - rückblickend eine Berechnung für den Zeitpunkt 12 Monate sowie 18 Monate vor Therapiebeginn mit Risperidon in Depotform durchgeführt. Zusätzlich dazu wurde jegliche Begleitmedikation während der ersten 21 Tage nach der Umstellung dazu berechnet. Dieses Vorgehen basiert auf der Annahme, dass sich die volle Wirksamkeit der ersten Injektion erst nach 21 Tagen entfaltet und sämtliche Begleitmedikation bei der Berechnung der Behandlungskosten demnach noch in die Phase der Vormedikation fällt (siehe Modell 2, Seite 25).

Somit wurde eine Hochrechnung der Kosten in der Phase der Vormedikation unter folgenden zwei Annahmen ermittelt:

1. Die Behandlung zum Zeitpunkt der Umstellung auf Risperidon in Depotform wird als Grundlage für das vorausgegangene Therapiekonzept angenommen.
2. Sämtliche Medikation im Zeitraum 21 Tage nach der Umstellung fällt bei der Berechnung der Behandlungskosten in die Phase der Vormedikation.

Da zu Beginn einer Therapie mit Risperidon in Depotform ein häufiger Wechsel der Spritzendosis keine Seltenheit ist, wurde bei der Berechnung der Kosten für eine Behandlung mit Risperidon in Depotform in den ersten drei Monaten der Depotphase zudem jede einzelne Dosierungsstufe einzeln berücksichtigt. Von dem vierten Monat an wurde die Dosis der zu diesem Zeitpunkt verordneten Spritze als stabil angesehen und für die weitere Berechnung der Behandlungskosten nur noch eine vierteljährliche Veränderung berücksichtigt (Kaum Dosisveränderungen ab dem vierten Monat mehr (siehe „Dosisfindung von Risperidon in Depotform“)).

Die Kosten der Begleitmedikation ab der dritten Woche (21 Tage nach der Umstellung, also bei Wirkungseintritt von Risperidon in Depotform) bis zum Ende des dritten Monats wurden ebenso einzeln und genau berücksichtigt, da in diesem Zeitraum häufig Dosisänderungen, Dosisanpassungen oder Umstellungen vorgenommen wurden. Vom vierten Monat an wurde auch die zu diesem Zeitpunkt verabreichte Begleitmedikation als stabil angesehen und anschließend nur noch vierteljährlich Änderungen erhoben und für die nachfolgende Berechnung verwendet.

Die Berechnung der Kosten für die Medikamente erfolgte auf der Grundlage der „Roten Liste“ [75] und wurde für die jeweils am günstigsten verfügbaren Medikamente auf dem deutschen Markt ermittelt.

Die Kosten für die voll- und teilstationäre Behandlung wurden für das Jahr 2006 anhand der Durchschnittsausgaben derjenigen Krankenhäuser, aus denen das Patientengut gewonnen wurde, berechnet. Dabei lagen die Durchschnittsausgaben für eine vollstationäre Behandlung bei 237.33 € pro Patienten pro Tag, die für eine teilstationäre Behandlung bei 171.67 € pro Patienten pro Tag. Im Einzelnen verteilten sich die Kosten für eine stationäre Behandlung in den einzelnen Krankenhäusern wie folgt:

	Kosten für einen teilstationären Aufenthalt	Kosten für einen vollstationären Aufenthalt
Universitätsklinik der TU München	<b>197,30 €</b>	<b>253,47 €</b>
Universitätsklinik der LMU München	<b>195,00 €</b>	<b>254,00 €</b>
Bezirkskrankenhaus Augsburg	<b>122,72 €</b>	<b>204,53 €</b>
<b>Durchschnittskosten</b>	<b>171,67 €</b>	<b>237,33 €</b>

Das Bezirkskrankenhaus Haar wurde aufgrund der geringen Fallzahlen in dieser Darstellung nicht berücksichtigt

**Tabelle Nr. 1: Kosten für stationäre Aufenthalte der beteiligten psychiatrischen Zentren pro Patienten pro Tag**

Wie bereits weiter oben erwähnt spielt die Rückfallrate in der Abwägung der Kosten-Nutzen-Effektivität einer Depotmedikation eine große Rolle. Als Hauptursache für eine wiederholt erforderliche stationäre Behandlung gilt ein Rückfall, verbunden mit einer Rehospitalisierung. In einer Studie von Hogarty et al. wurde gezeigt, dass Unterschiede hinsichtlich der Rückfallraten im Vergleich einer oralen Medikation zu einer Depotmedikation erst nach einem Zeitraum von 12 Monaten zum Tragen kommen. Die Studie zeigte, dass Rückfallraten von oralem Fluphenazin im Vergleich zur Depotformulierung im ersten Jahr annähernd gleich sind und Unterschiede erst nach einem 12-monatigen Beobachtungszeitraum auftreten [32]. Um Daten für eine Langzeitbehandlung mit Risperidon in Depotform zu erhalten, unter Berücksichtigung

dieser Untersuchung und unter der Annahme, dass neben den Kosten für die Medikation auch Kosten der Rückfälle in einer Kosten-Nutzen-Analyse berücksichtigt werden sollten, wurden in der vorliegenden Arbeit nur diejenigen Patienten in die Kostenberechnung mit einbezogen, die mindestens 12 Monate und darüber hinaus mit Risperidon in Depotform behandelt wurden.

### 2.3. Anzahl der Krankenhausaufenthalte

Neben der direkten Dauer der Hospitalisierung ist es weiterhin interessant, die tatsächlichen Krankenhausaufenthalte vor und nach der Umstellung zu beobachten. Hier geht es also um die Verteilung der in einer psychiatrischen Klinik verbrachten Tage auf die Anzahl der Krankenhausaufenthalte. Daraus kann man ermitteln, ob die Aufenthalte per se vor oder nach der Umstellung weniger bzw. mehr geworden sind oder ob sich nur die Dauer verlängert oder verkürzt hat.

### 3. Methoden statistischer Auswertung

Für jeden Beobachtungszeitpunkt (6, 9, 12, 15 und 18 Monate) wurden in einem Spiegeldesign (mirror-image-design) Vergleiche zwischen der Hospitalisierungsdauer vor der Umstellung auf Risperidon in Depotform und der Dauer nach der Umstellung vorgenommen. Dabei wurden vollstationäre und teilstationäre Aufenthalte separat ausgewertet.

Die Anzahl der Krankenhausaufenthalte wurde mittels des Kolmogorow-Smirnow-Tests auf Normalverteilung getestet.

Die Unterschiede in den Behandlungszeiträumen wurden mit dem nonparametrischen Test nach Wilcoxon analysiert.

Das Signifikanzniveau wurde definiert als  $p < 0.05$ .

Die Werte wurden ermittelt als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung.

Zur Datenauswertung wurde das Statistikprogramm SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) for Windows verwendet.

# Ergebnisse

## 1. Das Patientenkollektiv

Es konnten insgesamt 119 Patienten, die zum Zeitpunkt der Datenerhebung mit Risperidon in Depotform behandelt wurden, in die Studie eingeschlossen werden. Davon waren 64 Personen männlich und 55 Personen weiblich.

Das Durchschnittsalter der untersuchten Patienten betrug 42,7 Jahre (Standartabweichung 12,5). Der jüngste Patient hatte ein Alter von 18 Jahren entsprechend den Einschlusskriterien, der älteste Patient ein Alter von 69 Jahren.

Die durchschnittliche Dauer der Behandlung mit Risperidon in Depotform errechnete sich auf 306 Tage (Standartabweichung 197).

Die Zeitspanne von der Erstdiagnose der Erkrankung bis hin zur ersten Injektion von Risperidon in Depotform betrug durchschnittlich 12,8 Jahre (Standartabweichung 8,5).

Durchschnittsalter in Jahren	42,7 ± 12,5
Gesamtdauer der Behandlung mit Risperidon in Depotform in Tagen	306 ± 197
Dauer von Erstdiagnosestellung bis zur 1. Injektion in Jahren	12,8 ± 8,5

**Tabelle 2: Patientenkollektiv**

In dem untersuchten Patientenkollektiv befanden sich 88,2% der Patienten mit der Diagnose einer Schizophrenie (F 20.x) und 11,8% mit der Diagnose einer schizoaffektiven Störung (F 25.x).

Der Zustand der Erkrankung zum Umstellungszeitpunkt war in 73,5% der Fälle stabil, in 26,5% der Fälle lag eine akute Exazerbation der Psychose vor.

94 Patienten (79%) befanden sich zum Zeitpunkt der Umstellung in vollstationärer psychiatrischer Behandlung, zwei Patienten in einer teilstationären Einrichtung und bei 23 Patienten wurde die Umstellung nicht im klinischen Setting vorgenommen.

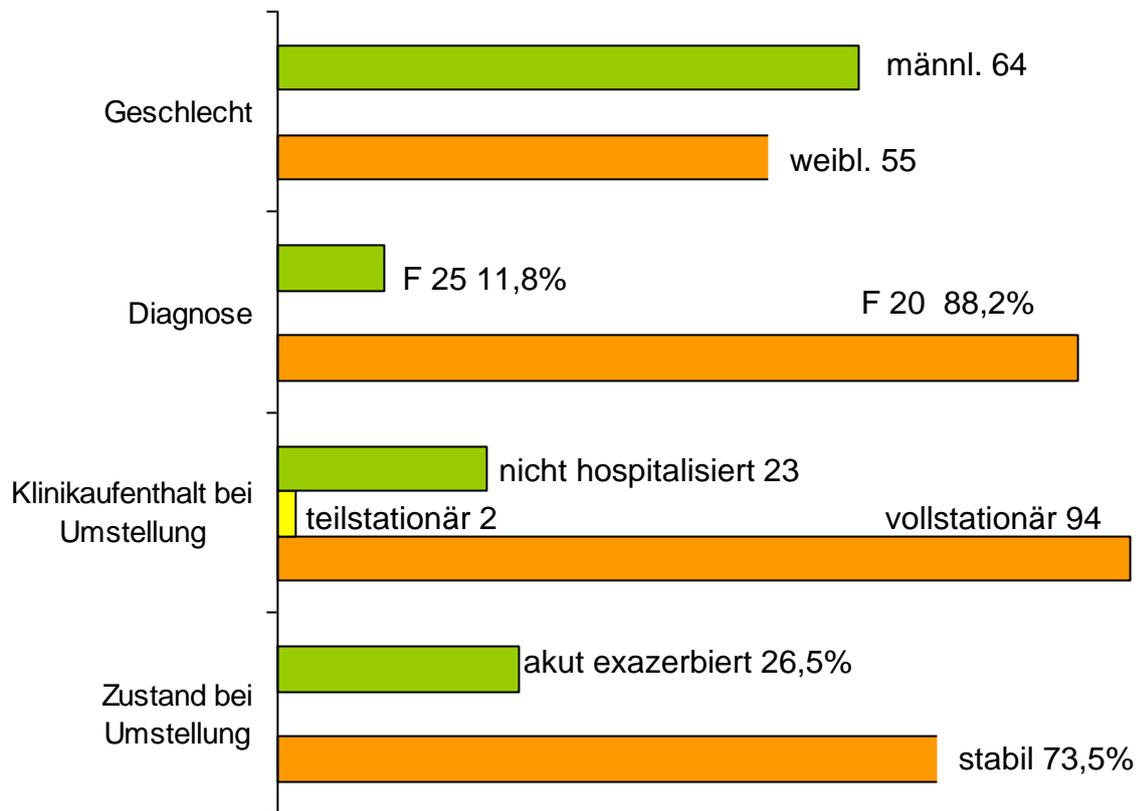


Abbildung Nr. 2: Patientenkollektiv bei Studienbeginn

## 2. Vormalige Medikation

Insgesamt konnte eine Vormedikation bei 105 Patienten ermittelt werden. Bei 14 Patienten konnten keine Angaben zur Vormedikation gemacht werden. Bis zum Umstellungszeitpunkt auf Risperidon in Depotform wurden 101 Patienten mit einer antipsychotischen Therapie behandelt, davon erhielten 69 Patienten eine antipsychotische Monotherapie (68,3%), 32 wurden mittels Polypharmazie (31,7%) behandelt. Vier Patienten erhielten vor der Umstellung keine neuroleptische Behandlung.

Von den 101 Patienten, die eine antipsychotische Therapie bekamen, wurden 67 Patienten ausschließlich mit oralen Antipsychotika behandelt (66,3%), wobei das Therapiekonzept bei 51 Patienten aus einer Monotherapie (50,5%) und bei 16 Patienten aus einer Kombination oraler Antipsychotika (15,5%) bestand. 34 Patienten erhielten ein herkömmliches Depotpräparat (33,7%), davon 18 Patienten als Monotherapie (17,8%) und 16 Patienten in Kombination mit einer oralen Medikation (15,8%).

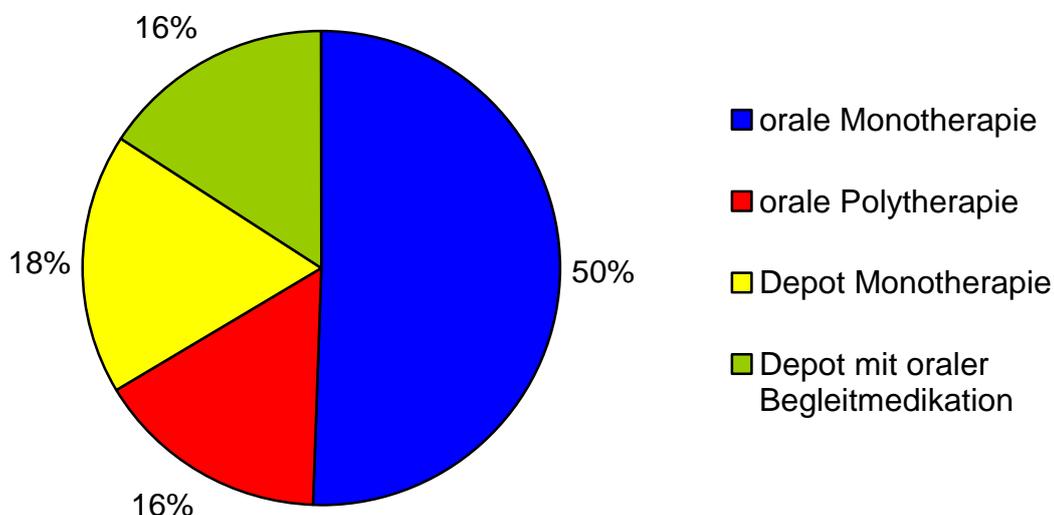


Abbildung Nr. 3: Therapiekonzepte vor Umstellung

Die orale Vormedikation bestand bei 25 Personen aus Risperidon (24,8%), bei 15 Patienten aus Olanzapin (14,9%). Acht Patienten erhielten Amisulprid (7,9%), fünf Personen Haloperidol (5,0%), sechs Personen Flupentixol (5,9%), drei Patienten wurden mit Clozapin behandelt (3,0%), zwei Personen mit Zotepin (2,0%), ebenfalls zwei Personen mit Perazin (2,0%), eine Person mit Fluphenazin (1,0%) und ein Patient mit Levomepromazin (1,0%).

Die Depotmedikation im untersuchten Patientenkollektiv bestand aus Flupentixol decanoat (n= 19; 18,8%), Haloperidol decanoat (n= 6; 5,9%), Fluspirilen (n= 5; 5,0%), Fluphenazin decanoat (n= 2; 2,0%) und Zuclopenthixol decanoat (n= 2; 2,0%).

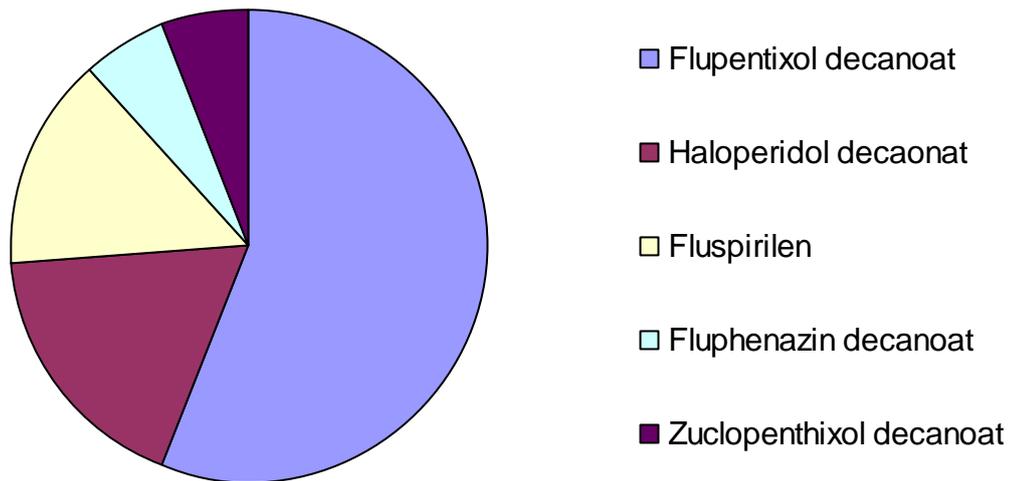


Abbildung Nr. 4: Schematische Verteilung der Depotmedikation vor Umstellung

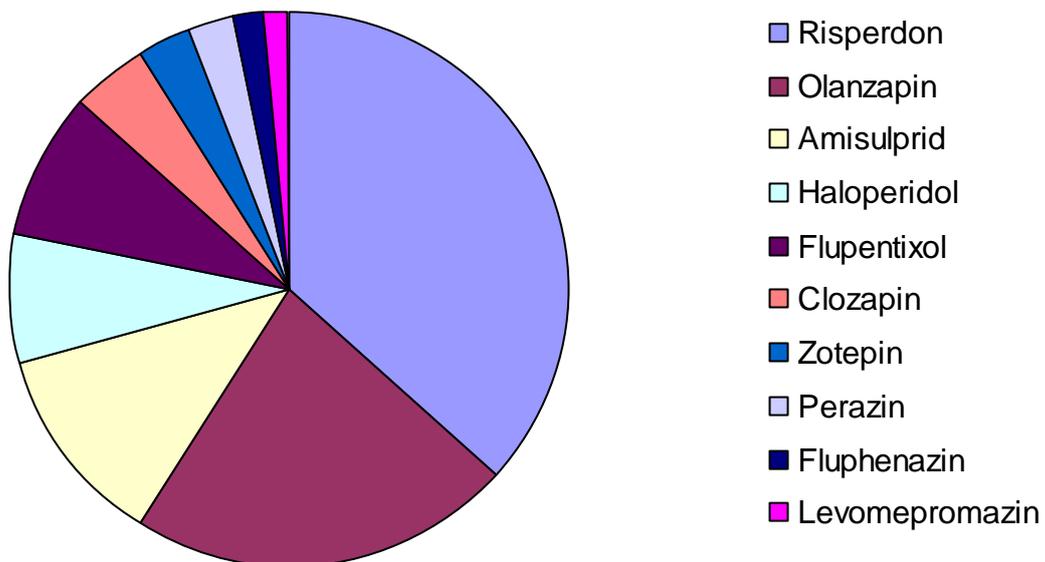


Abbildung Nr.5: Schematische Verteilung der oralen Vormedikation

### 3. Gründe für die Umstellung auf Risperidon in Depotform

Die Gründe für eine Umstellung auf Risperidon in Depotform beruhten bei 69 Patienten (57.9%) auf der Non-Compliance bei der vorherigen Medikation mit unzuverlässiger Medikamenteneinnahme oder fehlender Krankheitseinsicht und das damit verbundene Absetzen der antipsychotischen Medikation.

Bei 33 Patienten (27,7%) konnten die behandelnden Ärzte eine mangelnde Wirksamkeit des vorherigen Therapiekonzeptes, hauptsächlich im Fortbestand oder der mangelnden Verbesserung der Positiv- sowie Negativsymptomatik feststellen.

Unerwünschte Nebenwirkungen der früheren Therapie konnten bei 28 Personen (23,5%) gefunden werden (z.B. Müdigkeit, Unruhe, Tremor, extrapyramidal-motorische Störungen sowie eine Gewichtszunahme unter der Vormedikation).

16 Patienten (13,4%) gaben darüber hinaus noch andere Gründe für die Umstellung an. Zu diesen sonstigen Gründen zählten der Wunsch nach mehr Lebensqualität, der Wunsch der Patienten zu einer Verbesserung der Therapie, die Ablehnung einer oralen Medikation und generell die fehlende Krankheitseinsicht.

Es war möglich, mehrere der vorgegebenen Gründe auszuwählen.

## 4. Gründe für den Abbruch einer Therapie mit Risperidon in Depotform

Während der ersten sechs Monate brachen 39 von 119 Patienten die Therapie mit Risperidon in Depotform wieder ab. Nach zwölf Monaten wurden von den ursprünglich 119 Personen noch 51 mit Risperidon in Depotform behandelt und nach 18 Monaten waren es nur noch 37 Patienten, die die Depottherapie weiterführten. Die drop-out Raten betragen somit nach 6 Monaten 32,8%, nach 12 Monaten 57,1% und nach 18 Monaten 68,9%.

<b>drop-out Raten</b> in % nach 6, 12, 18 Monaten Therapie mit Risperidon in Depotform	
6 Monate	32,8
12 Monate	57,1
18 Monate	68,9

**Tabelle Nr. 3: drop-out Raten nach Therapiebeginn mit Risperidon in Depotform**

Gründe für einen Abbruch der Therapie mit Risperidon in Depotform wurden bei 56 Patienten dokumentiert. Die Angabe von mehreren Gründen für den Therapieabbruch war zulässig.

Der Hauptgrund für den Abbruch war der Patientenwunsch (n= 28). Entweder waren die Patienten nicht mehr bereit weitere Injektionen durchführen zu lassen, oder es fehlte ihnen an der nötigen Krankheitseinsicht.

Ein weiterer Grund für den Abbruch waren Nebenwirkungen (n= 19), v.a. in Form von Prolaktinerhöhung, sexuellen Funktionsstörungen, Leistungsabfall und Konzentrationsschwäche, Akathisie und weiteren extrapyramidal-motorischen Störungen sowie Gewichtszunahme, Haarausfall und in einem Fall auch aufgetretene Leukopenie.

Als dritter Grund wurde bei insgesamt 11 Patienten die mangelnde Wirksamkeit der Therapieform mit Risperidon in Depotform angegeben. Am häufigsten wurde hier die trotz Therapie weiter bestehenden Positiv - sowie Negativsymptomatik genannt.

Weitere Gründe für den Abbruch der Therapie waren darüber hinaus die Non-Compliance (n= 3), versuchter Suizid (n= 1), nicht ursächlich mit einer Therapie mit

Risperidon in Depotform in Zusammenhang stehender Tod (n= 2), mangelnde Krankheitseinsicht (n= 1), sowie die hohen Kosten der Behandlung (n= 2).

## 5. Dosisfindung von Risperidon in Depotform

Während der ersten Injektionen von Risperidon in Depotform zeigte sich, dass bei der anfänglichen Injektion häufig mit einer Dosis von 25mg begonnen wurde. Von den zu Beginn behandelten Patienten erhielten 90 die erste Injektion mit einer Dosis von 25mg, 18 Personen 37,5mg und bei 5 Patienten wurde mit der höchsten verfügbaren Dosierung von 50mg begonnen.

Bei der zweiten Injektion von Risperidon in Depotform verteilte sich die Dosierung auf die zu diesem Zeitpunkt nur noch 110 Patienten folgendermaßen: 54 Personen erhielten eine Injektion mit 25mg, 42 Patienten eine mit 37,5mg und 14 Patienten eine mit 50mg.

Zum Zeitpunkt der dritten Injektion bekamen 43 Personen die Injektion mit 25mg, 34 Patienten die mit 37,5mg und 28 Personen die mit 50mg. Beim dritten Spritztermin konnten demnach 105 Personen in die Berechnung eingeschlossen werden.

102 Personen erhielten eine vierte Injektion mit Risperidon in Depotform, wobei 30 Patienten mit 25mg, 36 Personen mit 37,5mg und 36 Patienten mit der Höchstdosis von 50mg behandelt wurden.

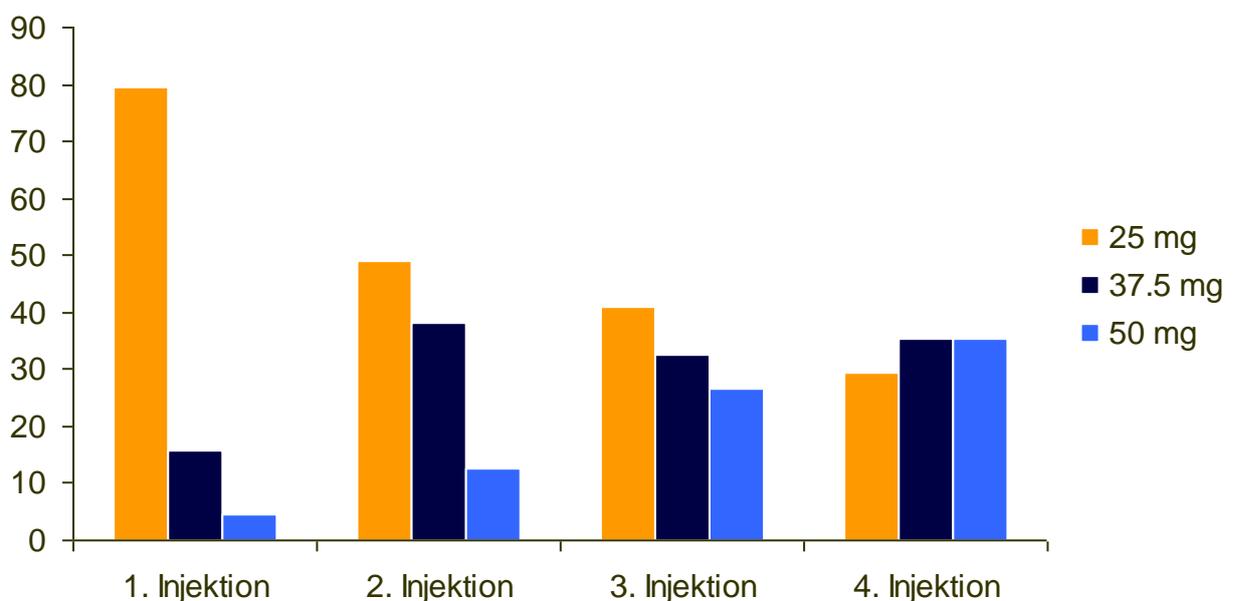


Abbildung Nr. 6: Dosisverteilung in % der ersten 4 Injektionen von Risperidon in Depotform

Ab dem vierten Spritztermin konnte man eine etwa gleichbleibende Dosisverteilung auf die jeweiligen Dosierungsstufen feststellen. Im weiteren Verlauf bis zum 6. Monat wurde die Dosierung der Risperidon Spritze nur noch geringfügig verändert. (siehe Tabelle Nr. 4).

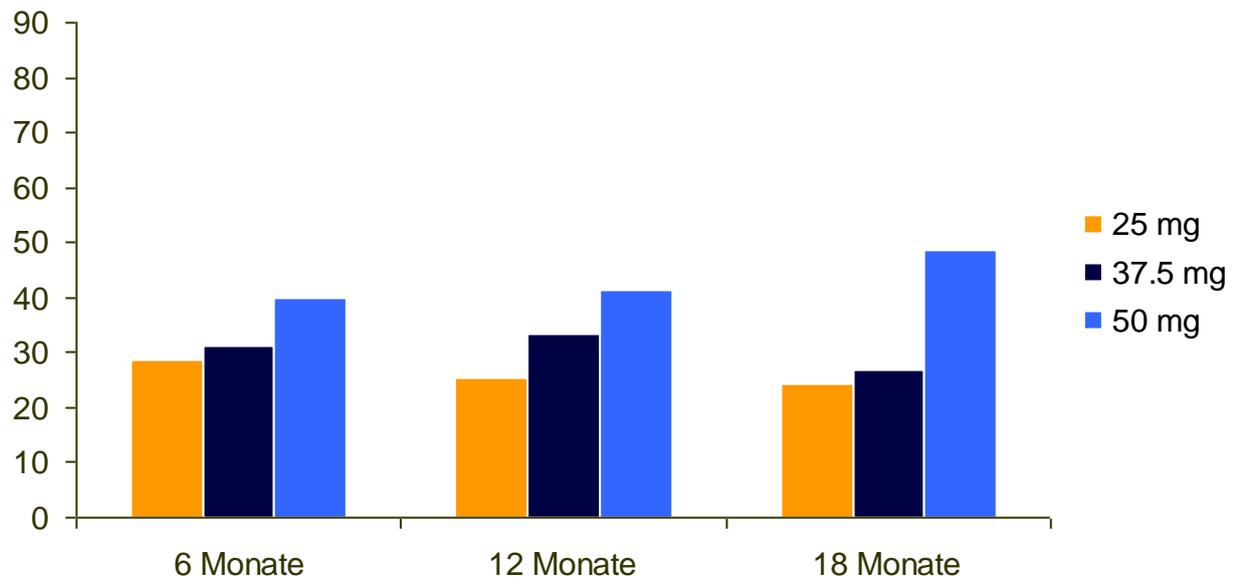
Injektionszeitpunkt	25mg	37.5mg	50mg	N
1. Injektion	79,6	15,9	4,4	113
2. Injektion	49,1	38,2	12,7	110
3. Injektion	41,0	32,4	26,7	105
4. Injektion	29,4	35,3	35,3	102
5. Injektion	27,0	37,0	36,0	100
6. Injektion	28,3	34,3	37,4	99
7. Injektion	28,6	32,7	38,8	98
8. Injektion	28,4	32,6	38,9	95
9. Injektion	28,0	32,3	39,8	93
10. Injektion	26,7	33,3	40,0	90
6 Monate	28,8	31,3	40,0	80
12 Monate	25,5	33,3	41,2	51
18 Monate	24,3	27,0	48,6	37

**Tabelle Nr. 4: Dosisverteilung in % während der ersten 10 Injektionen und zum Zeitpunkt 6, 12 und 18 Monate**

Im sechsten Monat nach Behandlungsbeginn nahmen noch 80 Personen an der Studie teil. 23 Patienten wurden mit einer Dosis von 25mg behandelt. 25 Patienten erhielten eine Dosis von 37,5mg und die höchste Dosis von 50mg bekamen 32 Personen.

Nach 12 Monaten (51 teilnehmende Personen) wurden 13 mit 25mg, 17 mit 37,5mg und 21 mit 50mg Risperidon in Depotform behandelt.

Bei Abschluss der Untersuchung nach 18 Monaten befanden sich noch 37 Personen in einer Behandlung mit Risperidon in Depotform, von denen 9 mit 25mg, 10 mit 37,5mg und 18 mit 50mg behandelt wurden.



**Abbildung Nr. 7: Dosisverteilung in % nach 6, 12 und 18 Monaten**

## 6. Dauer der Hospitalisierung

Wie bereits oben erläutert, ergeben sich für die Berechnung der Hospitalisierungsdauer je nach möglicher Zurechnung des Umstellungsaufenthaltes verschiedene Ansatzmöglichkeiten.

Die Berechnung der Dauer der Hospitalisierung erfolgt im weiteren Verlauf der vorliegenden Arbeit nach Modell 2, in welchem der Wirkungseintritt der ersten Spritze erst nach einem Zeitraum von 21 Tagen definiert wird. Somit werden diese ersten 21 Tage des Umstellungsaufenthaltes der Anzahl der Aufenthalte vor Umstellung auf Risperidon in Depotform zugerechnet (siehe Abbildung Nr. 1, Seite 25).

Im Folgenden werden die Ergebnisse für die vollstationären Klinikaufenthalte zum Zeitpunkt 6, 9, 12, 15 und 18 Monate dargestellt. Wie aus untenstehender Tabelle ersichtlich, zeigt die Hospitalisierungsdauer in Bezug auf die teilstationären Klinikaufenthalte, die in psychiatrischen Einrichtungen verbracht wurden, in der Zeit vor und nach der Umstellung auf Risperidon in Depotform zu keinem der untersuchten Zeitpunkte einen signifikanten Unterschied.

<b>Hospitalisierungsdauer in Tagen (vollstationär)</b>	<b>in 6 Monate (N=79)</b>	<b>9 Monate (N=59)</b>	<b>12 Monate (N=50)</b>	<b>15 Monate (N=40)</b>	<b>18 Monate (N=36)</b>
Vor Umstellung	51,4	53,7	61,9	70,3	74,5
Standartabweichung	40,1	44,4	48,5	49,7	52,1
Nach Umstellung	25,3	24,9	34,5	31,8	36,1
Standartabweichung	37,7	39,6	44,8	43,0	49,2
<b>Differenz</b>	<b>26,1</b>	<b>28,8</b>	<b>27,4</b>	<b>38,5</b>	<b>38,4</b>
Zu jedem Zeitpunkt $p < 0.001$ (Wilcoxon)					

**Tabelle Nr. 5: Hospitalisierungsdauer in Tagen (vollstationär) vor und nach der Umstellung**

<b>Hospitalisierungsdauer</b>	<b>in</b>	<b>6</b>	<b>9</b>	<b>12</b>	<b>15</b>	<b>18</b>
<b>Tagen</b>		Monate	Monate	Monate	Monate	Monate
<b>(teilstationär)</b>		(N=79)	(N=59)	(N=50)	(N=40)	(N=36)
Vor Umstellung		1,6	6,5	11,2	12,3	18,1
Standartabweichung		10	29,2	43,9	59,6	77,3
Nach Umstellung		2,6	3,6	5,2	6,9	7,7
Standartabweichung		14,9	17,3	19,7	25,7	27
Zu keinem Zeitpunkt signifikant (Wilcoxon)						

**Tabelle Nr. 6: Hospitalisierungsdauer in Tagen (teilstationär) vor und nach der Umstellung**

Nach dem 6-monatigen Beobachtungszeitraum wurde die erste Analyse der gesamten durchschnittlichen Tage im Krankenhaus der vollstationären Aufenthalte durchgeführt. Zu diesem Zeitpunkt befanden sich 79 Personen in vollstationärer psychiatrischer Behandlung. Vor der Umstellung auf Risperidon in Depotform beträgt die Dauer der vollstationären Tage in einer psychiatrischen Klinik pro Patient 51,4 Tage, wohingegen nach der Umstellung 25,3 Tage pro Patienten ermittelt werden können.

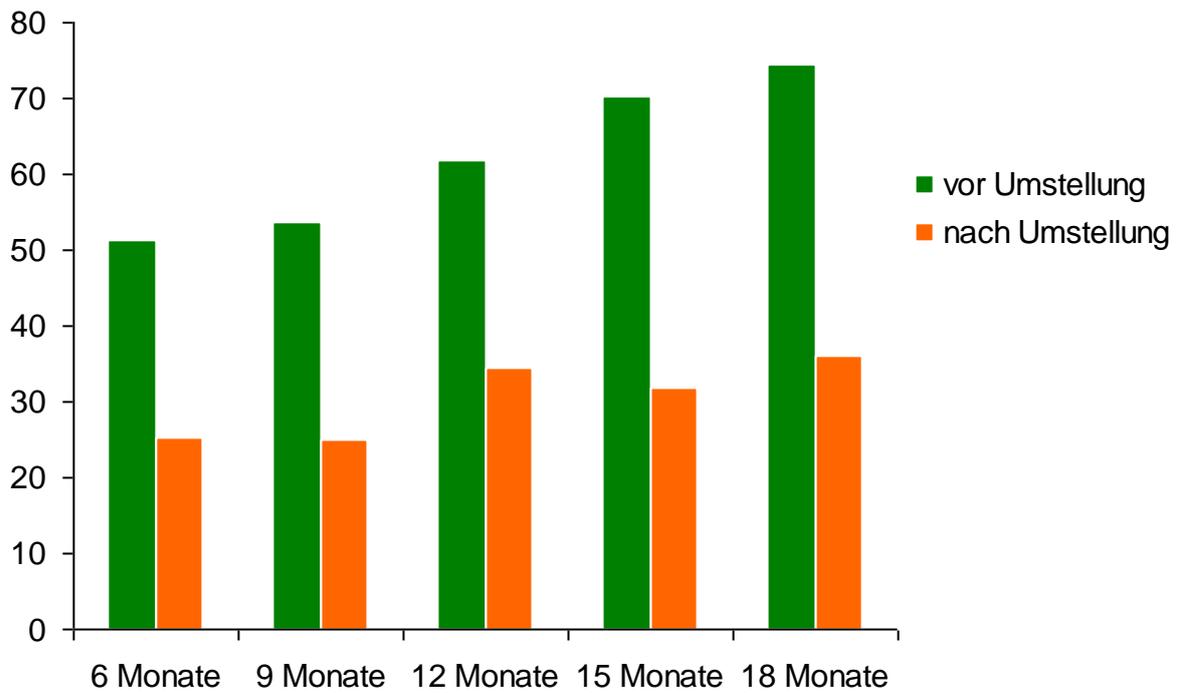
Ähnliche Ergebnisse zeigen sich auch nach dem 9-monatigen Intervall vor bzw. nach der Umstellung. Hier gehen 59 Patienten in die Berechnung ein. Zu diesem Zeitpunkt verbringt ein vollstationärer Patient vor der Umstellung durchschnittlich 53,7 Tage in einer psychiatrischen Klinik. Nach Umstellung auf Risperidon in Depotform sind es 24,9 Tage.

Bei denjenigen, die zwölf Monate lang mit Risperidon in Depotform behandelt wurden, in genauer Zahl 50, kann eine totale vollstationäre Hospitalisierungsdauer von 61,9 Tagen pro Patienten vor der Umstellung auf Risperidon in Depotform ermittelt werden. Im Vergleich dazu beträgt die durchschnittliche vollstationäre Hospitalisierungsdauer desselben Patientengutes nach der Umstellung 34,5 Tage.

Zum Zeitpunkt 15 Monate steht die Datenlage von noch 40 Personen zur Berechnung zur Verfügung. Die vollstationäre Hospitalisierungsdauer vor der Umstellung beträgt 70,3 Tage pro Patienten, nach der Umstellung 31,8 Tage.

Nach 18 Monaten Behandlungsdauer sind 36 Patienten in die Berechnung eingeschlossen. Die durchschnittliche vollstationäre Behandlungsdauer in einer

psychiatrischen Klinik beträgt für diese Patienten vor der Umstellung auf Risperidon in Depotform 74,5 Tage. Im Vergleich dazu sind es nach erfolgter Umstellung auf Risperidon in Depotform 36,1 Tage, die in vollstationärer Behandlung verbracht wurden.



**Abbildung Nr. 8: Hospitalisierungsdauer in Tagen vor und nach der Umstellung auf Risperidon in Depotform zum Zeitpunkt 6, 9, 12, 15 und 18 Monate bei Patienten in vollstationärer Behandlung**

## 7. Anzahl der Krankenhausaufenthalte

Im Vorangegangenen wurde lediglich die Dauer der Krankenhausaufenthalte in einer psychiatrischen Klinik rückblickend für die Zeit vor der Umstellung auf Risperidon in Depotform sowie nach erfolgter Umstellung ermittelt. Interessant ist aber darüber hinaus noch die absolute Anzahl der Aufenthalte in einem Krankenhaus. Bei dieser Berechnung wurde der Umstellungsaufenthalt gänzlich dem Aufenthalt vor der Umstellung zugerechnet.

Patienten, die zwölf Monate mit Risperidon in Depotform behandelt wurden, verbrachten durchschnittlich 0,53 vollstationäre Krankenhausaufenthalte unter dem Therapieregime der Depottherapie. Während der vorausgegangenen Behandlung vor der Umstellung konnten 1,51 Aufenthalte in vollstationärer psychiatrischer Behandlung pro Patienten ermittelt werden.

Bei den teilstationären Aufenthalten ergab sich keine statistische Signifikanz. Die Unterschiede betragen vor der Umstellung 0,06 Klinikaufenthalte pro Patienten und nach der Umstellung 0,14 Krankenhausaufenthalte.

Während einer 18-monatigen Behandlung mit Risperidon in Depotform ergaben sich 0,49 vollstationär psychiatrische Klinikaufenthalte im Vergleich zu der vorausgegangenen 18-monatigen Behandlung mit dem früheren Therapiekonzept, wo es zu 1,51 Klinikaufenthalten pro Patienten gekommen war.

Im teilstationären Bereich ergaben sich wiederum keine signifikanten Änderungen. Vor der Umstellung wurden 0,11 teilstationäre Klinikaufenthalte pro Patienten, nach der Umstellung 0,05 teilstationäre psychiatrische Aufenthalte pro Patienten zu verzeichnen.

<b>Anzahl der Klinikaufenthalte (vollstationär)</b>	<b>12 Monate (n=51)</b>	<b>18 Monate (n=37)</b>
Vor Umstellung	1,51	1,51
Standartabweichung	0,88	0,87
Nach Umstellung	0,53	0,49
Standartabweichung	0,58	0,59
Zu jedem Zeitpunkt $p < 0,001$ (Wilcoxon)		

**Tabelle Nr. 7: Anzahl der Klinikaufenthalte (vollstationär) vor und nach der Umstellung**

<b>Anzahl der Klinikaufenthalte (teilstationär)</b>	<b>12 Monate (n=51)</b>	<b>18 Monate (n=37)</b>
Vor Umstellung	0,14	0,11
Standartabweichung	0,35	0,31
Nach Umstellung	0,06	0,05
Standartabweichung	0,24	0,23
Zu keinem Zeitpunkt signifikant (Wilcoxon)		

**Tabelle Nr. 8: Anzahl der Klinikaufenthalte (teilstationär) vor und nach der Umstellung**

## 8. Behandlungskosten

Die Kostenberechnung einer Langzeitbehandlung mit Risperidon in Depotform erfolgte sowohl für den zwölfmonatigen als auch für den 18-monatigen Behandlungszeitraum nach der Umstellung. Die Kosten der Behandlung des vorausgegangenen Therapiekonzepts wurden retrospektiv für den gleichen Zeitraum ermittelt. Weiterhin wurden auch die Kosten für die stationäre Behandlung im vollstationären und im teilstationären Bereich erfasst. Zum Zeitpunkt 12 Monate standen für die Berechnung Daten von 50 Patienten zur Verfügung. Nach 18-monatiger Behandlung mit Risperidon in Depotform waren es 36 Patienten, bei denen alle benötigten Daten vorhanden waren.

Für Patienten die 12 Monate mit Risperidon in Depotform behandelt wurden, wurden pro Patient Gesamtkosten von bis zu 14.235 € ermittelt. Diese Zahl beinhaltet die Kosten für die Depotmedikation als solche, des Weiteren die Kosten für die antipsychotische Begleitmedikation und ferner noch die Kosten für die stationäre Behandlung in einer psychiatrischen Klinik. Für die entsprechende Zeitspanne vor der Umstellung auf Risperidon in Depotform ergaben sich Kosten von 18.047 € pro Patienten. Dies zeigt, dass verglichen mit dem neuen Depottherapiekonzept Einsparungen in Höhe von 3.812 € möglich sind, was einer Kostenreduktion um 21,1% entspricht.

	Vor Umstellung	Nach Umstellung
<b>Kosten der medikamentösen Behandlung</b>	71.659 €	257.473 €
<b>Kosten der vollstationären Behandlung (pro Tag 237,33 €)</b>	734.536 €	409.631 €
<b>Kosten der teilstationären Behandlung (pro Tag 171,67 €)</b>	96.135 €	44.634 €
<b>Gesamtkosten</b>	902.330 €	711.738 €
<b>Patientenkosten</b>	18.047 €	14.235 €
<b>Einsparungen in %</b>		-21,1 %

Tabelle Nr. 9: Kostenanalyse nach 12 Monaten

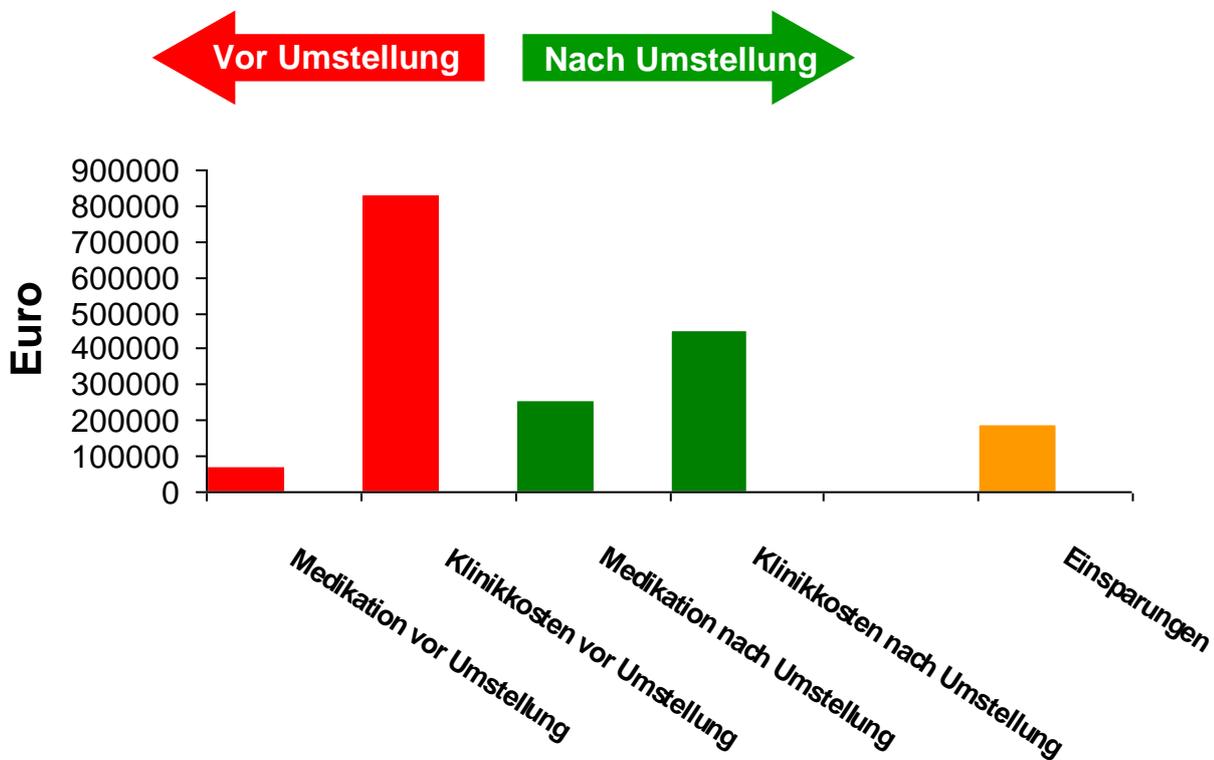


Abbildung Nr. 9: Gesamtkostenanalyse nach 12 Monaten

Nach einer 18-monatigen Behandlung mit Risperidon in Depotform ergaben sich pro Patient Behandlungs- und Medikamentenkosten in Höhe von 18.094 €. Hierunter fallen wiederum die Kosten der medikamentösen Therapie, d.h., die Kosten für die Risperidonspritze als solche sowie, falls vorhanden, die Kosten für etwaige antipsychotische Begleitmedikation, sowie die Kosten für den stationären Aufenthalt. In den entsprechenden 18 Monaten vor der Umstellung auf Risperidon in Depotform fielen Kosten in Höhe von 23.180 € pro Patienten an. In diesem Fall ist eine Kosteneinsparung um 21,9% gegeben.

	<b>Vor Umstellung</b>	<b>Nach Umstellung</b>
<b>Kosten der medikamentösen Behandlung</b>	85.868 €	295.725 €
<b>Kosten der vollstationären Behandlung (pro Tag 237,33 €)</b>	636.519 €	308.292 €
<b>Kosten der teilstationären Behandlung (pro Tag 171,67 €)</b>	112.101 €	47.381 €
<b>Gesamtkosten</b>	834.488 €	651.398 €
<b>Patientenkosten</b>	23.180 €	18.094 €
<b>Einsparungen in %</b>		<b>-21,9 %</b>

Tabelle Nr. 10: Kostenanalyse nach 18 Monaten

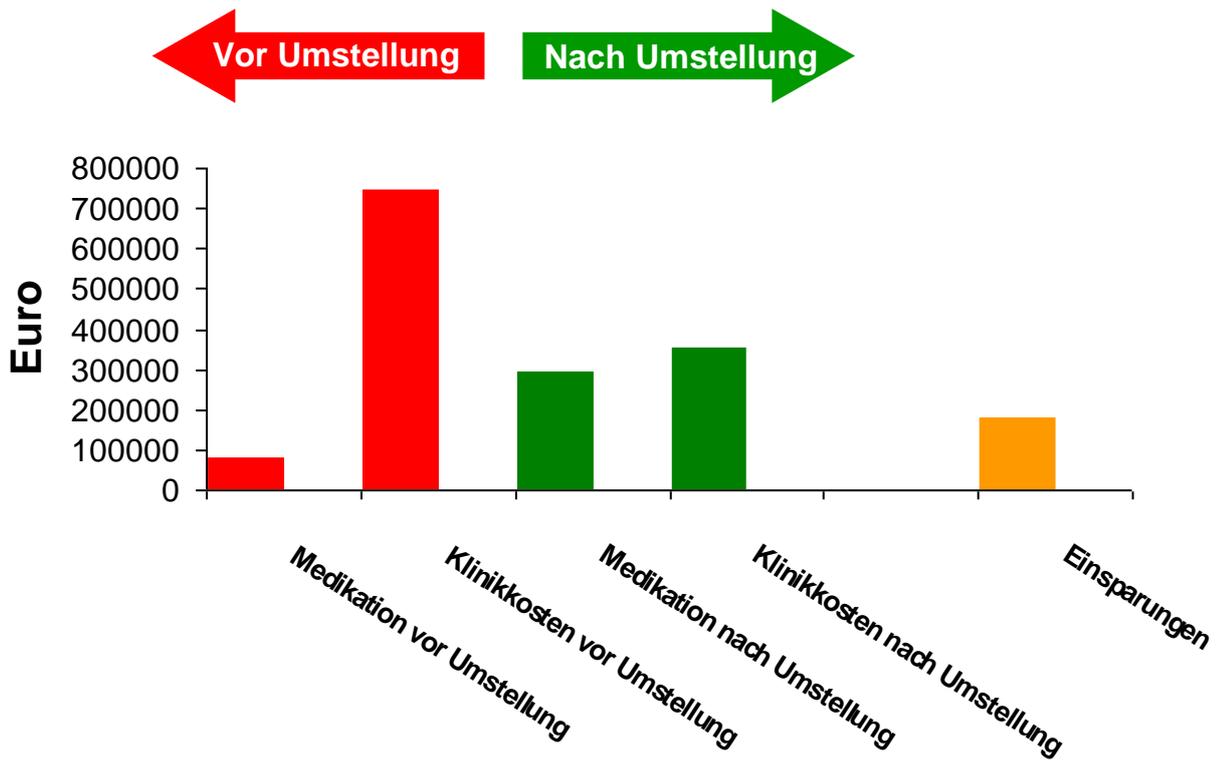


Abbildung Nr. 10: Gesamtkostenanalyse nach 18 Monaten

# Diskussion

## 1. Interpretation der Ergebnisse in Gegenüberstellung mit der Literatur

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurden die Anzahl und die Dauer stationärer Krankenhausaufenthalte, sowie die daraus resultierenden durchschnittlichen Behandlungskosten bei Patienten mit Schizophrenie (ICD-10-Nr.: F20.x) bzw. schizoaffectiver Störung (ICD-10-Nr.: F25.x) über einen maximal 18-monatigen Zeitraum vor sowie während einer Langzeitbehandlung mit Risperidon in Depotform analysiert.

Für das untersuchte Patientenkollektiv konnte eine durchschnittliche Behandlungsdauer mit Risperidon in Depotform von ca. 10 Monaten ermittelt werden. Dies entspricht in etwa den Ergebnissen der von Niaz und Haddad durchgeführten Studie, die auf eine mittlere Behandlungsdauer von 9,5 Monaten kamen [67].

Der häufigste Grund für die Umstellung auf Risperidon in Depotform war die Non-Compliance mit der vormaligen Medikation (58%). Dies spiegelt das in der klinischen Praxis angewandte Vorgehen wider, eine Depottherapie mit atypischen Neuroleptika trotz guter Verträglichkeit und besserer Wirksamkeit weniger als first-line Therapie einzusetzen, sondern eher als second-line Therapie bei Patienten mit bekannten Complianceproblemen. Auch in anderen Studien war die Non-Compliance in einem vergleichbaren Prozentsatz der häufigste Grund für den Beginn einer Therapie mit Risperidon in Depotform [95 (58%), 67 (57%)].

Die Abbruchraten nach einem Jahr lagen in der vorliegenden Studie bei rund 57%. 69% der Patienten führten die Therapie mit Risperidon in Depotform auch nach 18 Monaten nicht mehr weiter. Im Vergleich mit anderen Studien über einen ähnlichen Zeitraum sind diese Raten relativ hoch. Die jeweils über einen Zeitraum von zwölf Monaten durchgeführten Studien konnten Abbruchraten zwischen 29% und 42% ermitteln [22, 47, 51, 48, 67].

Im Unterschied zu diesen Ergebnissen liegen mehrere Untersuchungen vor, die ebenfalls hohe Abbruchraten bei der Behandlung mit Risperidon in Depotform nachweisen konnten. In der placebokontrollierten Studie von Lauriello et al. beispielsweise betragen die drop-out Raten nach einem Jahr 60% [49]. Lieberman und seine Kollegen berichten in ihrer Studie von drop-out Raten um die 74% nach einem Zeitraum von 18 Monaten [58]. Diese Studie wurde allerdings mit oralem Risperidon durchgeführt. Eine Studie von Young und Taylor konnte drop-out Raten bei der Behandlung mit Risperidon in Depotform von 68% ermitteln [95]. Diese noch höheren drop-out Raten in der Studie von Young et al. könnten für einen schlechteren Behandlungserfolg sprechen, und somit eine mögliche Erklärung für die fehlende Kosteneinsparung und die Verlängerung der Krankenhausaufenthalte in dieser Studie darstellen.

Die Ursache der divergierenden Ergebnisse über die Abbruchraten liegt möglicherweise in Unterschieden des Studienaufbaus, verschiedenen mittleren Dosen der Risperidonspritze, sowie in zahlreichen anderen Faktoren, die nichts mit der Wirksamkeit und Verträglichkeit der Behandlung zu tun haben, wie beispielsweise der Patientenbetreuung oder der Arzt-Patienten-Beziehung während des Untersuchungszeitraumes.

Die hohen drop-out Raten in der vorliegenden Studie können eventuell durch das retrospektive Studiendesign verursacht sein. In retrospektiven Studien findet im Allgemeinen keine so präzise Selektion des Patientengutes statt. So finden sich schwer zu behandelnde Patienten vergleichsweise öfter in retrospektiven als in prospektiven Studien. Weiterhin sind prospektive Studien im Vergleich zu retrospektiven Studien oft verbunden mit niedrigeren Abbruchraten, da in diesem Studiendesign versucht wird, die Patienten so lang wie möglich in der entsprechenden Studie zu halten [74]. Zudem erfahren Studienpatienten in prospektiven Studien meist eine intensivere Betreuung durch den behandelnden Arzt.

Obwohl eine Behandlung mit Depotpräparaten eine mögliche Strategie sein kann, die Compliance zu verbessern, zeigt die hohe Abbruchrate in der vorliegenden retrospektiven Studie, dass eine Behandlung mit einem Depotpräparat nicht zwangsweise zu einer Verbesserung der Compliance führen muss. Die Medikamententreue hängt nicht nur von der Darreichungsform des Wirkstoffes ab, sondern auch, wie eingangs erwähnt, von vielen anderen Faktoren, wie zum Beispiel

der Persönlichkeit des Patienten, dem Krankheitsverständnis und Leidensdruck, der Arzt-Patienten-Beziehung und eventuell erforderlicher Verhaltensänderungen seitens der Patienten.

Der häufigste Grund für einen Abbruch der Behandlung mit Risperidon in Depotform war in der vorliegenden Arbeit die Non-Compliance. Dies sollte Anlass dazu geben, neue Strategien in der Behandlung und Betreuung von schizophrenen Patienten zu etablieren, welche dazu beitragen können, die Compliance weiter zu verbessern und damit die Hospitalisierungsraten zu verringern. Möglichkeiten hierfür könnten zum einen in shared-decision-making Programmen, zum anderen in psychologischer Begleitbehandlung oder in der verstärkten Psychoedukation der Patienten gefunden werden [6, 28, 71, 5, 76].

Die durchschnittliche Dosierung von Risperidon in Depotform nahm im Verlauf der Studie kontinuierlich zu. Bei der Erstinjektion lag sie bei 28,1mg, verabreicht alle 2 Wochen. Ab dem vierten Spritztermin lag die Dosierung im Durchschnitt bei 38,2mg und wies im Verlauf lediglich eine nur leicht steigende Tendenz auf. Nach zwölf Monaten lag sie bei 39,5mg, nach 18 Monaten bei 40,5mg. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit den Untersuchungen von Niaz und Haddad, die in ihrer Studie eine durchschnittliche Dosierung von Risperidon in Depotform von 39,2mg alle 2 Wochen ermittelten [67]. Im Gegensatz dazu lag die mittlere Dosis in der Studie von Young und Taylor mit 34,7mg deutlich niedriger [95]. Diese relative Unterdosierung könnte ein bedeutender Erklärungsfaktor für die negativen Ergebnisse dieser Studie sein. In der Studie von Young und Taylor begannen alle Patienten die Behandlung mit der niedrigsten Dosisstufe von 25mg und nur wenige Patienten erhielten im Verlauf die Maximaldosis von 50mg. Deshalb stellt sich momentan die Frage, ob mit der niedrigsten vom Hersteller ausgegebenen Dosierung von 25mg nicht eine Unterdosierung vorliegt [66]. Die Wirksamkeit von 25mg Risperidon in Depotform wurde daraufhin in einer Untersuchung von Taylor in Frage gestellt [84]. Der Autor kam zu dem Ergebnis, dass zum einen zu niedrige Plasmaspiegel und zum anderen eine in vivo D<sub>2</sub>-Rezeptorbesetzung im subtherapeutischen Bereich zu einer suboptimalen Wirksamkeit bei der Behandlung mit 25mg Risperidon in Depotform führen [84].

Die Dauer der Hospitalisierung sowie die Anzahl der Krankenhausaufenthalte pro Patienten konnten sowohl 12 Monate als auch 18 Monate nach Umstellung auf Risperidon in Depotform vermindert werden. Verglichen mit dem entsprechenden Zeitraum vor der Umstellung konnte eine signifikante Reduktion der Inanspruchnahme psychiatrischer Einrichtungen festgestellt werden. Die mittlere Differenz der Hospitalisierungsdauer betrug nach einem Jahr 27,4 Tage pro Patienten, nach 18 Monaten 38,4 Tage. Die vollstationären Krankenhausaufenthalte pro Patienten sanken von 1,51 Aufenthalten nach einem Jahr sowie nach 18 Monaten auf 0,53 Aufenthalte nach einem Jahr und 0,49 Aufenthalte nach einem 18-monatigen Zeitraum.

Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit der Untersuchung von Niaz et al. Die Autoren sprechen von einer mittleren Reduktion der Hospitalisierungsdauer von 29 Tagen pro Patienten innerhalb eines Jahres [67].

Im Gegensatz dazu konnte in der Studie von Young et al. eine Zunahme der mittleren Hospitalisierungsdauer verzeichnet werden. Diese stieg von 90 Tagen im Jahr vor der Umstellung auf 141 Tage im Jahr nach der Umstellung [95].

Ebenfalls zu einer Zunahme der mittleren Hospitalisierungsdauer kamen die Autoren einer weiteren Spiegelstudie [85]. Allerdings konnte in dieser Untersuchung gezeigt werden, dass für Patienten, die innerhalb des untersuchten 3-jährigen Zeitraums die Behandlung mit Risperidon in Depotform nicht abgebrochen haben, keine Änderung in der mittleren Hospitalisierungsdauer festzustellen ist und die Aufenthalte pro Patienten sogar – ähnlich den Ergebnissen in der vorliegenden Studie –, rückläufig waren (1,5 Aufenthalte pro Patienten vor Umstellung vs. 1,0 Aufenthalte nach Umstellung) [85].

Ein Rückgang der mittleren Aufenthalte pro Patienten konnte auch in einer weiteren Studie gezeigt werden [86]. Die Autoren zeigten für einen 12-monatigen Zeitraum einen Rückgang der Klinikaufenthalte von 0,62 Aufenthalten vor der Umstellung auf 0,22 Aufenthalte nach der Umstellung [86]. Dies ist in etwa im Einklang mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie. Die mittlere Hospitalisierungsdauer zeigte in dieser Untersuchung keine signifikante Änderung. Die Autoren sind der Meinung, eine Reduktion der Klinikaufenthalte wäre ein besserer Indikator für die Behandlungseffizienz als die mittlere Hospitalisierungsdauer, da diese multifaktoriell bedingt sein kann [86].

Allgemein wird angenommen, dass durch den Einsatz von Depotpräparaten in der Therapie schizophrener Patienten die Möglichkeit besteht, Rückfälle zu verhindern und dadurch Aufnahmen in eine psychiatrische Einrichtung zu vermeiden. Dies erscheint umso bedeutender, wenn man bedenkt, dass die Hauptursachen für die häufigen Rehospitalisierungen die hohen Rezidivraten sind und dass aus diesen wiederum die Hauptkosten bei der Behandlung der Schizophrenie resultieren [34, 9]. Obwohl die Kosten für die antipsychotische Medikation in dieser Studie einzeln betrachtet zunächst für atypische Depotpräparate fast um gut das 3-fache höher sind, ergibt sich für diese Therapieoption unter Berücksichtigung der Reduktion der Kosten für voll- und teilstationäre Klinikaufenthalte trotzdem ein finanzieller Vorteil. Nach einjähriger Behandlungsdauer mit Risperidon in Depotform kam es zu einer Gesamtkosteneinsparung von 21,1%. Eine Kosteneinsparung von 21,9% konnte nach einem 18-monatigen Behandlungszeitraum festgestellt werden. Dies entspricht nach einem Jahr einer finanziellen Einsparmöglichkeit von 3.812 € pro Patienten. In der Studie von Niaz et al. ermittelten die Untersucher pro Patienten im ersten Behandlungsjahr lediglich ein Einsparungspotential von 1.172 £ (entspricht umgerechnet 1.295 €) [67]. Dies könnte auf methodische Ansätze in der Kostenanalyse zurückzuführen sein. In der Studie von Niaz et al. wurden die Medikamentenkosten der vormaligen Medikation nicht in die Berechnung mit aufgenommen. Die Kostenkalkulation wurde darüber hinaus unter der Annahme ermittelt, dass alle Patienten die Höchstdosis von 50mg Risperidon in Depotform erhalten. In der Realität erhielten einige Patienten eine niedrigere Dosierung des Medikaments.

Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen steht die Studie von Young und Taylor, die unter der Behandlung mit Risperidon in Depotform eine Zunahme der Krankenhausaufenthalte und der Gesamtkosten feststellen konnte [95]. In einer Folgestudie wurde diese Fragestellung über einen längeren Beobachtungszeitraum nochmals aufgegriffen [85]. Auch in dieser Studie, die im Spiegelstudiendesign über drei Jahre geführt wurde konnte einerseits eine Zunahme der in einer psychiatrischen Klinik verbrachten Tage festgestellt werden (87 Tage pro Patient vor Umstellung vs. 192 Tage pro Patient nach Umstellung), andererseits zeigten sich über den dreijährigen Zeitraum keine Unterschiede hinsichtlich der Krankenhaustage, die Krankenhausaufenthalte in diesem Zeitraum waren sogar

rückläufig (1,5 Aufenthalte pro Patient vor Umstellung vs. 1,0 Aufenthalte pro Patient nach Umstellung) [85].

Eine mögliche Ursache für diese konträren Ergebnisse könnte in der Berechnung des Umstellungsaufenthaltes liegen. Das Problem bei der Berechnung des Umstellungsaufenthaltes ist, dass es mehrere Möglichkeiten gibt, ihn im Studiendesign zu berücksichtigen (siehe auch Abbildung Nr.1).

Dass es unter klinischen Gesichtspunkten sinnvoll erscheint, den Umstellungsaufenthalt auf ein Versagen der vormaligen Therapie zurückzuführen, zeigt die Studie von Niaz und Haddad [67]. Dort wurden zwei Berechnungen für den Umstellungsaufenthalt durchgeführt. Die Analyse der ersten Spiegelstudie zählte den Umstellungsaufenthalt komplett zum Therapieregime vor Umstellung auf Risperidon in Depotform. In der zweiten Analyse wurde der Umstellungsaufenthalt in der Berechnung nicht berücksichtigt. Die Autoren konnten nur für die erste Spiegelstudienanalyse eine signifikante Reduktion der Dauer und der Anzahl der Krankenhausaufenthalte feststellen. In der zweiten Analyse ergaben sich keine Unterschiede bei Behandlung mit Risperidon in Depotform im Vergleich mit der Vorbehandlung.

Dies zeigt, dass die Ergebnisse solcher Spiegelstudien auch von der verwendeten Berechnungsmethode des Umstellungsaufenthaltes abhängig sein können, und unterstreicht die Wichtigkeit, die jeweils verwendete Methode in der Studie näher zu erläutern.

Sowohl in der vorliegenden Arbeit als auch in der Studie von Young und Taylor wurde der Umstellungsaufenthalt bei der Betrachtung in mehrere Teile differenziert. Allerdings legten Young und Taylor die Teilung dieses Aufenthaltes auf den Zeitpunkt der ersten Injektion von Risperidon in Depotform. Damit fallen für die Berechnung der Krankenhaustage auch die ersten drei Wochen der Risperidon Depottherapie in den Zeitraum nach der Umstellung. In diesem Berechnungsmodell wird nicht berücksichtigt, dass die Wirksamkeit von Risperidon in Depotform einer 3-wöchigen Latenzphase unterliegt und mit einer optimalen Wirksamkeit erst drei Wochen nach der ersten Injektion zu rechnen ist. Durch eine derartige Berechnungsmethode fällt die Dauer der Krankenhausaufenthalte nach Umstellung zu Ungunsten der Risperidon Depottherapie aus.

Um diesen Umstand zu vermeiden, wurden in der vorliegenden Arbeit die Krankenhaustage nach der Umstellung erst nach einem 3-wöchigen Intervall nach

der ersten Spritze als studienrelevant gerechnet. Nach eingehender Überlegung ist dieses Berechnungsmodell wie bereits oben erwähnt aus unserer Sicht am besten geeignet die Verhältnisse möglichst optimal darzustellen.

## 2. Grenzen der Studie

Da es sich bei der vorliegenden Studie um ein retrospektives Studiendesign handelt und die untersuchten Parameter allein aus der Durchsicht der Krankenhausakten aller konsekutiv anhand der Einschlusskriterien ausgewählten Patienten erhoben wurden, hängt die Aussagekraft stark von der Qualität der zur Verfügung stehenden Daten ab.

Es wurden nur diejenigen Patienten in die Berechnungen miteinbezogen, bei denen die für die Fragestellung jeweils erforderlichen Daten vollständig zu erheben gewesen waren. Die Gesamtzahl der Patienten zu Studienbeginn wurde noch zusätzlich durch die relativ hohen drop-out Raten der vorliegenden Studie reduziert. Somit sollten Aussagen über die Kosteneffektivität mit Vorsicht interpretiert werden, da insbesondere für die Analyse der direkten Kosten nur diejenigen Patienten einbezogen wurden, die mindestens eine Behandlungsdauer mit Risperidon in Depotform von 12 Monaten aufweisen konnten. Dadurch wurden 69 Personen von der Berechnung ausgeschlossen. Der Grund für dieses Vorgehen war die Annahme, dass neben den Kosten für die Medikation auch Kosten der Rückfälle in einer Kosten-Nutzen-Analyse berücksichtigt werden sollten und laut einer Studie von Hogarty et al. gezeigt werden konnte, dass Unterschiede hinsichtlich der Rückfallraten im Vergleich einer oralen Medikation zu einer Depotmedikation erst nach einem Zeitraum von 12 Monaten zum Tragen kommen [32].

Dies kann möglicherweise dazu führen, dass in der Berechnung diejenigen Personen überrepräsentiert waren, bei denen Risperidon in Depotform eine bessere Effektivität aufgewiesen hat.

Gerade im Bereich der vormaligen Medikation vor Umstellung war es nahezu unmöglich exakte Daten zu gewinnen und so wurde dasjenige Therapiekonzept direkt vor der Umstellung auf Risperidon in Depotform als Grundlage für die Kostenberechnung der vormaligen Medikation zugrunde gelegt. Da sich allerdings 73% der Patienten zum Umstellungszeitpunkt in einem stabilen Zustand befanden, kann die Medikation vor der Umstellung als eine realistische Annahme der vormaligen antipsychotischen Therapie in die Kostenrechnung eingehen. Tatsächlich zeigt diese Studie, dass die Kosten für die vormalige medikamentöse

antipsychotische Behandlung nur eine geringe Rolle in der Gesamtkostenberechnung spielen.

Aufgrund ihres Spiegelstudiendesigns liegt eine weitere Einschränkung der Studie in dem Fehlen einer Kontrollgruppe. Die in die Studie eingeschlossenen Patienten fungierten als ihre eigene Kontrollgruppe. Es gab keine Vergleichsgruppe von Patienten, die keine Umstellung auf Risperidon in Depotform erhielten.

Zu beachten ist überdies, dass eine Umstellung auf Risperidon in Depotform in den meisten Fällen aufgrund des Therapieversagens der vormaligen Behandlungsmethode stattfand. Nur ein Patient erhielt Risperidon in Depotform als primär erste neuroleptische Behandlung.

Die Auswahl der Patienten erfolgte ohne den Ausschluss schwer behandelbarer oder therapieresistenter Personen. So sind unter Umständen Patienten mit schweren Complianceproblemen im Patientenkollektiv überrepräsentativ. Immerhin zeigt diese Studie, dass die Non-Compliance mit dem vormaligen Therapieregime der Hauptgrund für die Umstellung auf Risperidon in Depotform war. Da aber verschiedenste Gründe für die Umstellung angegeben wurden, kann man nicht sicher von einer ungünstigen Beeinflussung im Auswahlprozess der Patienten sprechen.

Weiterhin wurden alle Patienten bei Rückfällen oder bei einer Verschlechterung ihrer Erkrankung überwiegend in den Ambulanzen einer psychiatrischen Klinik behandelt. Die Behandlung im niedergelassenen Bereich fand nur in der symptomfreien Zeit statt. Diese Tatsache lässt darauf schließen, dass es sich bei den Patienten in dieser Studie um Personen handeln könnte, deren Krankheitssymptome zum einen schwerer waren oder deren Krankheitsgeschichte zum anderen besonders kompliziert war, so dass die Betroffenen damit zu schwerer behandelbaren Fällen wurden.

Wegen der oben aufgeführten Einschränkungen, die zum Teil einer Spiegelstudie zwangsläufig anhaften, bedarf es in Zukunft weiterer Kosten-Nutzen-Analysen in

prospektiven Langzeituntersuchungen, um den Effektivitätsnachweis einer Therapie mit Risperidon in Depotform weiter zu erhärten.

# Zusammenfassung

Mit der Einführung von Risperidon in Depotform, dem ersten atypischen Depotpräparat im Jahre 2002, steht dem behandelnden Arzt ein neues Präparat für die Therapie schizophrener und schizoaffectiver Patienten zur Verfügung. Die Therapieoption erscheint auf den ersten Blick vielversprechend, da Risperidon in Depotform die klinischen Vorteile eines atypischen Neuroleptikums mit denen eines Depotpräparates zu verbinden vermag und somit eine Neuerung hinsichtlich der Wirksamkeit, Verträglichkeit und Compliance in der Behandlung schizophrener und schizoaffectiver Patienten darstellt. Doch die hohen Kosten für dieses Medikament im Vergleich zu den herkömmlichen Präparaten machen dessen Einsatz im klinischen Alltag nicht zur erwarteten Routine. Darüber hinaus wurde in Forscherkreisen die Frage aufgeworfen, wie effektiv Risperidon in Depotform in der Praxis tatsächlich ist. Obwohl die klinische Wirksamkeit sowie die Kosten-Nutzen-Effektivität in einer Vielzahl von Studien bestätigt werden konnten, stellt sich doch die Frage, ob mit der niedrigsten vom Hersteller ausgegebenen Dosierung von 25mg nicht eine Unterdosierung vorliegt und diese Unterdosierung zu suboptimalen Ergebnissen beim Einsatz von Risperidon in Depotform hinsichtlich der Anzahl und Dauer von Krankenhausaufenthalten sowie der daraus resultierenden Gesamtkosten führt.

In der vorliegenden Arbeit wurden in einem Spiegelstudiendesign die Hospitalisierungsraten und die Therapiekosten bei Patienten mit Schizophrenie bzw. schizoaffectiver Störung nach ihrer Umstellung auf Risperidon in Depotform untersucht. In die Studie eingeschlossen wurden insgesamt 119 Patienten aus verschiedenen psychiatrischen Zentren in und um München. Die Daten wurden retrospektiv für einen Zeitraum von 18 Monaten vor sowie nach der Umstellung auf Risperidon in Depotform erhoben. Beobachtet wurden neben der Hospitalisierungsdauer, der Anzahl der Krankenhausaufenthalte und den Behandlungskosten auch die Gründe für eine Umstellung auf das neue Medikament und die Gründe für einen Abbruch dieser Therapie.

Ziel dieser Studie war es, mögliche Unterschiede in der Anzahl und/oder Dauer der Krankenhausaufenthalte vor und nach einer Umstellung auf Risperidon in Depotform herauszuarbeiten und daraus einen Rückschluss auf die Kostenentwicklung einer Therapieumstellung auf ein langwirksames atypisches Depotpräparat zu erhalten.

Die vorliegende Arbeit wurde unter der Annahme durchgeführt, dass durch eine Behandlung mit Risperidon in Depotform die Möglichkeit besteht, Anzahl und Dauer der Krankenhausaufenthalte schizophrener Patienten zu minimieren und dass dadurch, trotz höherer Medikamentenkosten für das atypische Depotpräparat, die Gesamtkosten pro Patienten signifikant gesenkt werden können.

Als Hauptergebnis dieser retrospektiven Untersuchung kann festgehalten werden, dass eine Umstellung auf Risperidon in Depotform hinsichtlich der Dauer und Anzahl von Krankenhausaufenthalten Vorteile gegenüber dem vormaligen Behandlungsschema erbringen kann. Während der Behandlung mit Risperidon in Depotform zeigte sich eine signifikant rückläufige Notwendigkeit für eine stationäre Behandlung. Nach einjähriger Beobachtungsdauer konnte ein Rückgang der Klinikaufenthalte von gut 65% verzeichnet werden. Am Ende des 18-monatigen Beobachtungszeitraums verminderte sich die Anzahl der Krankenhausaufenthalte pro Patienten um knapp 68%. Weiterhin verbrachten die Patienten signifikant weniger Tage in einer psychiatrischen Einrichtung. Nach dem 18-monatigen Beobachtungszeitraum war für diesen Untersuchungspunkt eine Reduktion um knapp 52% festzustellen.

Obwohl die Medikamentenkosten nach der Umstellung anstiegen, konnte insgesamt eine Einsparung der Gesamtkosten von mehr als 20% nach 12- oder 18-monatiger Behandlung mit Risperidon in Depotform festgestellt werden.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass eine Umstellung schizophrener Patienten auf Risperidon in Depotform im Vergleich zu der vormaligen Therapie kosteneffizient hinsichtlich der Gesamtbehandlungskosten ist. Unter der Berücksichtigung, dass die Schizophrenie momentan immer noch eine der teuersten Erkrankungen des psychiatrischen Formenkreises in Deutschland ist, kann ein vermehrter Gebrauch eines atypischen Depotpräparates wie Risperidon in Depotform in der klinischen Praxis positive Auswirkungen zeigen, sowohl auf das dadurch weniger hoch belastete Gesundheitswesen als auch auf den Patienten selbst, der durch eine Therapie mit Risperidon in Depotform profitieren kann.

# Literaturverzeichnis

1. American Psychiatric Association (APA). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th edition) (DSM-IV). American Psychiatric Press. Washington. 1994
2. Baghai, Th.C. Pharmakoökonomie der Langzeittherapie der Schizophrenie. Schattauer Verlag. Stuttgart. 2005
3. Baghai, Th.C. Wirkspektrum eines langwirksamen Antipsychotikums – Risperidon in Depotform. Schattauer Verlag. Stuttgart. 2004
4. Barber, N., Parsons, J., Clifford, S., Darracott, R., Horne, R. Patients problems with new medication for chronic conditions. Qual. Saf. Health. Care. 13 (2004) 172-175
5. Bäuml, J., Pitschel-Walz, G., Volz, A., Engel, R.R., Kissling, W. Psychoeducation in schizophrenia: 7-year follow-up concerning rehospitalisation and days in hospital in the Munich Psychosis Information Project Study. J. Clin. Psychiatry. 68 (2007) 854-861
6. Bechdorf, A., Knost, B., Kuntermann, C., Schiller, S., Klosterkötter, J., Hambrecht, M., Pukrop, R. A randomized comparison of group cognitive-behavioural therapy and group psychoeducation in patients with schizophrenia. Acta Psychiatr. Scand. 110 (2004) 21-28
7. Carman, J., Wyatt, E., Fleck, R. Neuroleptic compliance in schizophrenia outpatients. Psychiatr. Hosp. 15 (1984) 173-178
8. Chue, P., Eerdeken, M., Augustyns, I., Lachaux, B., Molcan, P., Eriksson, L., Pretorius, H., David, A.S. Comparative efficacy and safety of long-acting risperidone and risperidone oral tablets. Eur. Neuropsychopharmacol. 15 (2005) 111-117
9. Chue, P.S., Heeg, B., Buskens, E., van Hout, B.A. Modelling the impact of compliance on the costs and effects of long-acting risperidone in Canada. Pharmacoeconomics. 23 (2005) 62-74
10. Cooper, A.E., Hanrahan, P., Luchins, D.J. Compliance with typical versus atypical antipsychotic medications. Drug Benefit Trends. 15 (2003) 34-36
11. Csernansky, J.G., Mahmoud, R., Brenner, R. A comparison of risperidone and haloperidol for the prevention of relapse in patients with schizophrenia. N. Engl. J. Med. 346 (2002) 16-22

12. Csernansky, J.G., Schuchart, E.K. Relapse and rehospitalisation rates in patients with schizophrenia: effects of second generation antipsychotics. *CNS Drugs*. 16 (2002) 473-484
13. Davis, J.M., Matalon, L., Watanabe, M.D., Blake, L. Depot antipsychotic drugs: place in therapy. *Drugs*. 47 (1994) 741-773
14. Dolder, C.R., Lacro, J.P., Dunn, L.B., Jeste, D.V. Antipsychotic medication adherence: is there a difference between typical and atypical agents? *Am. J. Psychiatry*. 159 (2002) 103-108
15. Eaddy, M., Grogg, A., Locklear, J. Assessment of compliance with antipsychotic treatment and resource utilization in a medicaid population. *Clin. Ther.* 27 (2005) 263-272
16. Edwards, N.C., Rupnow, M.F.T., Pashos, C.L., Botteman, M.F., Diamond, R.J. Cost-effectiveness model of long-acting risperidone in schizophrenia in the US. *Pharmacoeconomics*. 23 (2005) 299-314
17. Eerdeken, M., Hove, J., Remmerie, B., Mannaert, E. Pharmacokinetics and tolerability of long-acting risperidone in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 70 (2004) 91-100
18. Ereshefsky, L., Saklad, S.R., Jann, M.W., Davis, C.M., Richards, A., Seidel, D.R. Future of depot neuroleptics therapy: pharmacokinetic and pharmacodynamic approaches. *J. Clin. Psychiatry*. 45 (1984) 50-59
19. Eriksson, L., Almqvist, A., Mehnert, A., Eriksson, B. Risperidon in Depotform reduziert signifikant die Notwendigkeit zur stationären psychiatrischen Behandlung. Poster präsentiert anlässlich der 42. Jahrestagung des American College of Neuropsychopharmacology. Puerto Rico. 7.-11. Dez. 2003
20. Eriksson, L., Almqvist, A., Mehnert, A., Ingham, M.P., Eriksson, B. Behandlung mit Risperidon in Depotform reduziert signifikant die Notwendigkeit zur stationären psychiatrischen Behandlung unabhängig von der Vorbehandlung. Poster präsentiert anlässlich des Jahreskongresses des Collegium International Neuro-Psychopharmacologicum (CINP). Paris. 20.-24. Jun. 2004
21. Fenton, W.S., Blyler, C.R., Heinssen, R.K. Determinants of medication compliance in schizophrenia: empirical and clinical findings. *Schizophr. Bull.* 23 (1997) 637-651

22. Fleischhacker, W.W., Eerdeken, M., Karcher, K., Remington, G., Llorca, P.M., Chrzanowski, W., Martin, S., Gefvert, O. Treatment of schizophrenia with long-acting injectable risperidone: a 12-month open-label trial of the first long-acting second-generation antipsychotic. *J. Clin. Psychiatry.* 64 (2003) 1250-1257
23. Fleischhacker, W.W., Meise, U., Guenther, V., Kurz, M. Compliance with antipsychotic drug treatment: influence of side effects. *Acta Psychiatr. Scand.* 89 (1994) 11-15
24. Freedman, R. Schizophrenia. *N. Engl. J. Med.* 349 (2003) 1738-1749
25. Gaebel, W., Pietzcker, A. One-year outcome of schizophrenic patients – the interaction of chronicity and neuroleptic treatment. *Pharmacopsychiatry.* 18 (1985) 235-239
26. Gastpar, M., Masiak, M., Latif, M.A., Frazzinger, S., Medori, R., Lombertie, E.R. Sustained improvement of clinical outcome with risperidone long-acting injectable in psychotic patients previously treated with olanzapine. *J. Psychopharmacol.* 19 (2005) 32-38
27. Gefvert, O., Eriksson, B., Persson, P., Helldin, L., Björner, A., Mannaert, E., Remmerie, B., Eerdeken, M., Nyberg, S. Pharmacokinetics and D2 receptor occupancy of long-acting injectable risperidone (Risperdal Consta™) in patients with schizophrenia. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 8 (2005) 27-36
28. Hamann, J., Langer, B., Winkler, V., Busch, R., Cohen, R., Leucht, S., Kissling, W. Shared decision making for in-patients with schizophrenia. *Acta Psychiatr. Scand.* 114 (2006) 265-273
29. Hennessey, W., Thomson, P., Peltonen, L., Porteous, D. Genes and schizophrenia: beyond schizophrenia: The role of DISC1 in major mental illness. *Schizophr. Bull.* 32 (2006) 409-416
30. Heres, S., Hamann, J., Kissling, W., Leucht, S. Attitudes of psychiatrists towards antipsychotic depot medication. *J. Clin. Psychiatry.* 67 (2006) 1948-1953
31. Heyscuse, B.E., Levin, G.M., Merrick, J.P. Compliance with depot antipsychotic medication by patients attending outpatient clinics. *Psychiatr. Serv.* 49 (1998) 1232-1234

32. Hogarty, G.E., Schooler, N.R., Ulrich, R., Mussare, F., Ferro, P., Herron, E. Fluphenazine and social therapy in the aftercare of schizophrenic patients. Relapse analyses of a two-year controlled study of fluphenazine decanoate and fluphenazine hydrochloride. *Arch. Gen. Psychiatry.* 36 (1979) 1283-1294
33. Janssen-Cilag Fachinformation Risperdal consta 2005
34. Joyce, A.T., Harrison, D.J., Loebel, A.D., Ollendorf, D.A. Impact of atypical antipsychotics on outcomes of care in schizophrenia. *Am. J. Manag. Care.* 11 (2005) 254-261
35. Kane, J.M. Strategies for improving compliance in treatment of schizophrenia by using a long-acting formulation of an antipsychotic: clinical studies. *J. Clin. Psychiatry.* 64 (2003) 34-40
36. Kane, J.M., Eerdeken, M., Lindenmayer, J.P., Keith, S.J., Lesem, M., Karcher, K. Long-acting risperidone: efficacy and safety of the first long-acting atypical antipsychotic. *Am. J. Psychiatry.* 160 (2003) 1125-1132
37. Kapur, S., Zipursky, R.B., Jones, C., Remington, G., Houle, S. Relationship between dopamine D (2) occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia. *Am. J. Psychiatry.* 157 (2000) 514-520
38. Kapur, S., Zipursky, R.B., Remington, G. Clinical and theoretical implications of 5-HT<sub>2</sub> and D<sub>2</sub> receptor occupancy of clozapine, risperidone, and olanzapine in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry.* 156 (1999) 286-93
39. Keith, J.S., Pani, L., Nick, B., Emsley, R., San, L., Turner, M., Conley, R., Scully, P., Chue, P.S., Lachaux, B. Practical application of pharmacotherapy with long-acting risperidone for patients with schizophrenia. *Psychiatr. Serv.* 55 (2004) 997-1005
40. Kilian, R., Roick, Ch., Matschinger, H., Bernert, S., Mory, C., Angermeyer, M.C. Die Analyse von Kostenstrukturen im Bereich der Schizophreniebehandlung mit einem standardisierten Instrumentarium. *Psychiat. Prax.* 28 (2001) 102-108
41. Kissling, W. Compliance, quality assurance and standards for relapse prevention in schizophrenia. *Acta Psychiatr. Scand.* 89 (1994) 16-34
42. Kissling, W. Who is interested in the quality of everyday psychiatric care? *Int. J. Clin. Psychopharmacol.* 16 (2001) 1-4

43. Kissling, W., Heres, S., Lloyd, K., Sacchetti, E., Bouhours, P., Medori, R., Llorca, P.M. Direct transition to long-acting risperidone – analysis of long-term efficacy. *J. Psychopharmacol.* 19 (2005) 15-21
44. Kissling, W., Höffler, J., Seemann, U., Müller, P., Rüter, E., Trenckmann, U., Uber, A., Graf von der Schulenburg, J.M., Glaser, P., Glaser, T., Mast, O., Schmidt, D. Direct and indirect costs of schizophrenia. *Fortschr. Neurol. Psychiatr.* 67 (1999) 29-36
45. Kissling, W., Leucht, S. Results of treatment of schizophrenia: is the glass half full or half empty? *Int. Clin. Psychopharmacol.* 14 (1999) 11-14
46. Knapp, M. Schizophrenia costs and treatment cost-effectiveness. *Acta Psychiatr. Scand.* 102 (2000) 15-18
47. Lasser, R.A., Bossie, C.A., Gharabawi, G.M., Baldessarini, R.J. Clinical improvement in 336 stable chronically psychotic patients changed from oral to long-acting risperidone: a 12-month open trial. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 8 (2005) 1-12
48. Lasser, R.A., Bossie, C.A., Gharabawi, G.M., Turner, M. Patients with schizophrenia previously stabilized on conventional depot antipsychotics experience significant clinical improvements following treatment with long-acting risperidone. *Eur. Psychiatry.* 19 (2004) 219-225
49. Lauriello, J., McEvoy, J.P., Rodriguez, S., Bossie, C.A., Lasser, R.A. Long-acting risperidone vs. placebo in the treatment of hospital inpatients with schizophrenia. *Schizophr. Res.* 72 (2005) 249-258
50. Laux, G., Heeg, B., Van Hout, B.A., Mehnert, A. Costs and effects of long-acting risperidone compared with oral atypical and conventional depot formulations in Germany. *Pharmacoeconomics.* 23 (2005) 49-61
51. Leal, A., Rosillon, D., Mehnert, A., Jarema, M., Remington, G. Healthcare resource utilization during 1-year treatment with long-acting, injectable risperidone. *Pharmacoepid. Drug Saf.* 13 (2004) 811-816
52. Leucht, S., Barnes, T.R., Kissling, W., Engel, R.R., Correll, C., Kane, J.M. Relapse prevention in schizophrenia with new-generation antipsychotics: a systematic review and exploratory meta-analysis of randomized, controlled trials. *Am. J. Psychiatry.* 160 (2003) 1209-1222

53. Leucht, S., Corves, C., Arbter, D., Engel, R.R., Li, C., Davis, J.M. Second generation versus first generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 3 (2009) 31-41
54. Leucht, S., Kissling, W., Davis, M. Second-generation antipsychotics for schizophrenia: can we resolve the conflict? *Psychol. Med.* 39 (2009) 1591-1602
55. Leucht, S., Komossa, K., Rummel-Kluge, C., Corves, C., Hunger, H., Schmid, F., Asenja Lobos, C., Schwarz, S., Davis, J.M. A meta analysis of head-to-head comparisons of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 166 (2009) 152-163
56. Leucht, S., Pitschel-Walz, G., Abraham, D. Efficacy and extrapyramidal side-effects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr. Res.* 35 (1999) 51-68
57. Leucht, S., Tardy M., Komossa, K., Heres, S., Kissling, W., Salanti, G., Davis, J.M. Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2 (2012) 2063-2071
58. Lieberman, J.A., Stoup, T.S., McEvoy, J.P., Schwartz, M.S., Rosenheck, R.A., Perkins, D.O., Keefe, R.S., Davis, S.M., Davis, C.E., Lebowitz, B.D., Severe, J., Hsiao, J.K. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N. Engl. J. Med.* 353 (2005) 1209-1223
59. Lindenmayer, J.P., Eerdeken, E., Berry, S.A., Eerdeken, M. Safety and efficacy of long-acting risperidone in schizophrenia: a 12-week, multicenter, open-label study in stable patients switched from typical and atypical oral antipsychotics. *J. Clin. Psychiatry.* 65 (2004) 1084-1089
60. Llorca, P.M., Miadi-Fargier, H., Lancon, C., Jasso-Mosqueda, G., Casadebaig, F., Philippe, A., Guillon, P., Mehnert, A., Omnes, L.F., Chicoye, A., Durand-Zaleski, I. Cost-effectiveness analysis of schizophrenic patient care settings: impact of an atypical antipsychotic under long-acting injection formulation. *Encephale.* 31 (2005) 235-246
61. Mahmoud, R.A., Engelhart, L.M., Janagap, C.C., Oster, G., Ollendorf, D. Risperidone versus conventional antipsychotics for schizophrenia and

- schizoaffective disorders: symptoms, health-related quality of life, and resource use under customary clinical care. *Clin. Drug Investig.* 24 (2004) 275-286
62. Marder, S.R., Conley, R., Ereshefsky, L., Kane, J.M., Turner, M.S. Clinical guidelines: Dosing and switching strategies for long-acting risperidone. *J. Clin. Psychiatry.* 64 (2003) 41-46
  63. Mohl, A., Westlye, K., Opjordsmoen, S., Lex, A., Schreiner, A., Benoit, M., Bräuning, P., Medori, R. Long-acting risperidone in stable patients with schizoaffective disorder. *J. Psychopharmacol.* 19 (2005) 22-31
  64. Möller, H.J., Llorca, P.M., Sacchetti, E., Martin, S.D., Medori, R., Parellada, E. Efficacy and safety of direkt transition to risperidone long-acting injectable in patients treated with various anitpsychotic therapies. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 20 (2005) 121-130
  65. Nasrallah, H.A., Duchesne, I., Mehnert, A., Janagap, C., Eerdeken, M. Health-related quality of life in patients with schizophrenia during treatment with long-acting, injectable risperidone. *J. Clin. Psychiatry.* 65 (2004) 531-536
  66. Nesvag, R., Hendset, M., Refsum, H., Tanum, L. Serum concentrations of risperidone and 9-OH risperidone following intramuscular injection of long-acting risperidone compared with oral risperidone medication. *Acta Psychiatr. Scand.* 114 (2006) 21-26
  67. Niaz, O.S., Haddad, P.M. Thirty-five months experience of risperidone long-acting injection in a UK psychiatric service including a mirror-image analysis of in-patient care. *Acta Psychiatr. Scand.* 116 (2007) 36-46
  68. Nordström, A.J., Farde, L., Wiesel, F.A., Forslund, K., Pauli, S., Halldin, C., Uppfeldt, G. Central D2-dopamine receptor occupancy in relation to antipsychotic drug effect: a double-blind PET study of schizophrenic patients. *Biol. Psychiatry.* 33 (1993) 227-235
  69. Nyberg, S., Eriksson, B., Oxenstierna, G., Halldin, C., Farde, L. Suggested minimal effective dose of risperidone based on PET-measured D2 and 5-HT<sub>2A</sub> receptor occupancy in schizophrenic patients. *Am. J. Psychiatry.* 156 (1999) 869-875
  70. Osterberg, L., Blaschke, T. A Adherence to medication. *N. Engl. J. Med.* 353 (2005) 487-497

71. Pitschel-Walz, G., Bäuml, J., Bender, W., Engel, R.R., Wagner, M., Kissling, W. Psychoeducation and compliance in the treatment of schizophrenia: results of the Munich Psychosis Information Project Study. *J. Clin. Psychiatry.* 67 (2006) 443-452
72. Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie. Band 1: Behandlungsleitlinie Schizophrenie. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde. (Hrsg) Gaebel, W., Falkai, P. (Redaktion). Steinkopff Verlag. Darmstadt. 2006
73. Pschyrembel Klinisches Wörterbuch. 258.Auflage. de Gruyter. 1998
74. Riedel, M., Strassnig, M., Müller, N., Zwack, P., Moller, H.J. How representative of everyday clinical populations are schizophrenia patients enrolled in clinical trials? *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 255 (2005) 143-148
75. Rote Liste Service GmbH. Rote Liste 2007. Frankfurt am Main. 2007. <http://www.rote-liste.de>
76. Rummel-Kluge, C., Pitschel-Walz, G., Kissling, W. A fast implementable psychoeducation program for schizophrenia, *Psychiatr. Serv.* 58 (2007) 1226
77. Salize, H.J., McCabe R., Bullenkamp, J., Hannson, L., Lauber, C., Martinez-Leal, R., Reinhard, I., Rössler, W., Svensson, B., Torres-Gonzales, R., van der Brink, R., Wiersma, D., Priebe, S. Cost of treatment of schizophrenia in six European countries. *Schizophr. Res.* 111 (2009) 70-77
78. Salize, H.J., Rössler, W. Steigen die Versorgungskosten von Patienten mit Schizophrenie überproportional? *Nervenarzt.* 70 (1999) 817-822
79. Salize, H.J., Rössler, W. The cost of comprehensive care of people with schizophrenia living in the community. A cost evaluation from a German catchment area. *Br. J. Psychiatry.* 169 (1996) 42-48
80. Schiller, M.J., Shumway, M., Hargreaves, W.A. Treatment costs and patient outcomes with use of risperidone in a public mental health setting. *Psychiatr. Serv.* 50 (1999) 228-232
81. Soholm, B., Lublin, H. Long-term effectiveness of risperidone and olanzapine in resistant or intolerant schizophrenic patients. A mirror study. *Acta Psychiatr. Scand.* 107 (2003) 344-350

82. Statistisches Bundesamt. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Informationssystem der Gesundheitsberichterstattung. <http://www.gbebund.de>. Stichwort: Schizophrenie, Kosten. Stand: Juni 2007
83. Strasser, O., Schmauss, M., Messer, T. Rehospitalization rates of newly diagnosed schizophrenic patients on atypical neuroleptic medication. *Psychiatr. Prax.* 31 (2004) 38-40
84. Taylor, D. Risperidone long-acting injection in practice - more questions than answers? *Acta Psychiatr. Scand.* 114 (2006) 1-2
85. Taylor, D., Fischetti, C., Sparshatt, A., Thomas, A., Bishara, D., Cornelius, V. Risperidone long-acting injection: a 6 year mirror-image study of healthcare resource use. *Acta Psychiatr. Scand.* 3 (2009) 1-5
86. Taylor, M., Currie, A., Lloyd, K., Price, M., Peperell, K. Impact of risperidone long acting injection on resource utilisation in psychiatric secondary care. *J. Psychopharmacol.* 22 (2008) 128-131
87. Turner, M., Eerdeken, E., Jacko, M., Eerdeken, M. Long-acting injectable risperidone: safety and efficacy in stable patients switched from conventional depot antipsychotics. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 19 (2004) 241-249
88. Valenstein, M., Blow, F.C., Copeland, L.A., Mc Carthy, J.F., Zeber, J.E., Gillon, L., Bingham, C.R., Stavenger, T. Poor antipsychotic adherence among patients with schizophrenia: medication and patient factors. *Schizophr. Bull.* 30 (2004) 2555-2264
89. Valenstein, M., Copeland, L.A., Blow, F.C., Mc Carthy, J.F., Zeber, J.E., Gillon, L., Bingham, C.R., Stavenger, T. Pharmacy data identify poorly adherent patients with schizophrenia at increased risk for admission. *Med. Care.* 40 (2002) 630-639
90. Velligan, D.I., Lam, Y.W., Glahn, D.C., Barrett, J.A., Maples, N.J., Ereshefsky, L., Miller, A.L. Defining and assessing adherence to oral antipsychotics: a review of the literature. *Schizophr. Bull.* 32 (2006) 724-742
91. Viale, G., Mechling, L., Maislin, G., Durkin, M., Engelhart, L., Lawrence, B.J. Impact of risperidone on the use of mental health care resources. *Psychiatr. Serv.* 48 (1997) 1153-1159

92. Weiden, P., Aquila, R., Standard, J. Atypical antipsychotic drugs and long-term outcome in schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 57 (1996) 53-60
93. Weiden, P.J., Glazer, W.M. Assessment and treatment selection for „revolving door“ inpatients with schizophrenia. *Psychiatr. Q.* 68 (1997) 377-392
94. Weiden, P.J., Kozma, C., Grogg, A., Locklear, J. Partial compliance and risk of rehospitalization among California Medicaid patients with schizophrenia. *Psychiatr. Serv.* 55 (2004) 886-891
95. Young, C.L., Taylor, D.M. Health resource utilization associated with switching to long-acting injection. *Acta Psychiatr. Scand.* 114 (2006) 14-20
96. Young, J.L., Zonana, H.V., Shepler, L. Medication noncompliance in schizophrenia: codification and update. *Bull. Am. Acad. Psychiatry Law.* 14 (1986) 105-122

# Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Nr.	Tabelle	Seite	Abbildung	Seite
1	Kosten für stationäre Aufenthalte der beteiligten psychiatrischen Zentren pro Patienten pro Tag	28	Berechnungsmodelle der Hospitalisierungsdauer im Umstellungszeitraum	25
2	Patientenkollektiv	31	Patientenkollektiv bei Studienbeginn	32
3	drop-out Raten nach Therapiebeginn mit Risperidon in Depotform	36	Therapiekonzepte vor Umstellung	33
4	Dosisverteilung in % während der ersten 10 Injektionen und zum Zeitpunkt 6,12 und 18 Monate	39	Schematische Verteilung der Depotmedikation vor Umstellung	34
5	Hospitalisierungsdauer in Tagen (vollstationär) vor und nach der Umstellung	41	Schematische Verteilung der oralen Vormedikation	34
6	Hospitalisierungsdauer in Tagen (teilstationär) vor und nach der Umstellung	42	Dosisverteilung in % der ersten 4 Injektionen von Risperidon in Depotform	38
7	Anzahl der Klinikaufenthalte (vollstationär) vor und nach der Umstellung	44	Dosisverteilung in % nach 6,12 und 18 Monaten	40
8	Anzahl der Klinikaufenthalte (teilstationär) vor und nach der Umstellung	45	Hospitalisierungsdauer in Tagen vor und nach Umstellung auf Risperidon in Depotform zum Zeitpunkt 6,9,12,15 und 18 Monate bei Patienten in vollstationärer Behandlung	43

9	Kostenanalyse nach 12 Monaten	47	Gesamtkostenanalyse nach 12 Monaten	47
10	Kostenanalyse nach 18 Monaten	48	Gesamtkostenanalyse nach 18 Monaten	49

# Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei all denjenigen bedanken, die mich direkt oder indirekt bei der Fertigstellung dieser Arbeit unterstützt haben.

Mein herzlichster Dank gilt in erster Linie meinen Betreuern Frau Dr. Birgit Spill sowie Herrn Prof. Dr. Stephan Heres für ihre konstruktive, kompetente und jederzeit zur Verfügung stehende geduldige Unterstützung und hilfreiche Kritik bei der Entstehung dieser Arbeit.

Für die Möglichkeit, diese Arbeit an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Technischen Universität München durchführen zu können und für die freundliche Überlassung des Themas danke ich weiterhin Herrn Prof. Dr. Hans Förstl sowie Herrn Oberarzt Dr. Werner Kissling.

Nicht zuletzt möchte ich meinen Eltern danken, die mir das Studium der Medizin ermöglichten und deren Zeit und Rat ich jederzeit in Anspruch nehmen durfte.

Ganz herzlicher Dank gilt schließlich allen meinen Freunden, die mich während meiner Arbeit mit Rat und Tat, konspirativer Kritik und viel Motivation begleitet haben.