



Therapiealternative mit einem neuen Depotantipsychotikum

Die Depotinjektionen bei der Schizophrenietherapie gewährleisten eine bessere Adhärenzüberwachung und vereinfachen die Rückfallprävention. Mit der Depotformulierung des Antipsychotikums Aripiprazol steht eine mögliche Alternative bei der Langzeitbehandlung der Schizophrenie zur Verfügung

BEATRIX BENZ, SANDRA UNHOLZER, ALEXANDRA KÖPPL, EKKEHARD HAEN, REGENSBURG

Eine Depotformulierung des Antipsychotikums Aripiprazol (Abilify® Maintena®) kann seit Juni 2014 für die Erhaltungstherapie von Schizophrenie bei erwachsenen Patienten, die stabil auf orales Aripiprazol eingestellt wurden, angewendet werden [1].

Neben Risperidon Mikrosphären, Olanzapinpamoat und Paliperidonpalmitat ist nun ein weiteres Depotpräparat aus der Reihe der neueren Antipsychotika erhältlich. Das Depot kann mit einer Dosis von 300 mg oder 400 mg Aripiprazol alle vier Wochen gegeben werden. Nach Rekonstitution des Wirkstoffs liegt dieser in Suspension mit einer Konzentration von 200 mg/ml vor.

Mit zunehmender Anzahl verfügbarer Therapiealternativen im Bereich der Depotmedikation flammt auch immer wieder die Diskussion über deren Vor- und

Nachteile auf. Für eine Therapie mit Depotmedikation sprechen ein über lange Zeit gleichmäßiger Wirkstoffkonzentrationsverlauf, keine Möglichkeit für absichtliches oder unabsichtliches Absetzen der Medikation und damit verbunden ein besserer Therapieerfolg, geringere Rückfallraten sowie eine geringere Rehospitalisierungsrate [2]; kommt es zu Rückfällen, sind sie in der Regel weniger schwerwiegend, sodass auch aus diesem Grund die Aufnahme in ein Krankenhaus seltener notwendig wird [3]. Depotpräparate können also die Lebensqualität der Patienten erhöhen. Aus dem Blickwinkel der Patienten werden Depotpräparate jedoch manchmal als Indiz für fehlendes Vertrauen in Bezug auf deren Compliance und somit als Bevormundung oder sogar Bestrafung missverstanden.

Wirkmechanismus

Aripiprazol wurde bereits 2004 unter dem Handelsnamen Abilify® europaweit in Form von Tabletten, Injektionslösung, Schmelztabletten und Lösung zum Einnehmen zur Behandlung von Schizophrenie und manischen Episoden der bipolaren Störung zugelassen [4]. Die Wirksamkeit wird vermutlich durch den partiellen Agonismus am D₂- und 5-HT_{1A}-Rezeptor sowie eine antagonistische Wirkung am 5-HT_{2A}-Rezeptor hervorgerufen. In vitro wurde gezeigt, dass Aripiprazol hohe Affinität für D₂- und D₃-Rezeptoren [5, 6] und für 5-HT_{1A}- und 5-HT_{2A}-Rezeptoren besitzt [7], während die Bindungsaffinität für D₄-, 5-HT₇-, α₁- und H₁-Rezeptoren nur mäßig ist. Es besteht weiterhin eine mäßige Bindungsaffinität an die Serotonin-Wiederaufnahmestelle, aber keine Affinität für die muskarinischen Rezeptoren [8].

Galenik und Dosierung

Der Wirkstoff Aripiprazol liegt bei der Depotformulierung als Aripiprazol-Monohydrat vor, da das die stabilste Kristallform in Wasser darstellt [1]. Hiermit unterscheidet es sich von den meisten anderen Depotantipsychotika, die meist als Prodrug in Esterform vorliegen. Der Wirkstoff muss vor der Anwendung suspendiert und innerhalb von vier Stunden injiziert werden. Da es sich um eine Suspension handelt, muss die Flüssigkeit vor der Injektion gut geschüttelt werden (60 Sekunden). Die Suspension kann in den Deltoid- oder Glutealmuskel injiziert werden [2]. Der Depot-



Die Depotformulierung des Antipsychotikums Aripiprazol kann in den Deltoid- oder Glutealmuskel injiziert werden.

effekt kommt durch die langsame Freisetzung aus dem Muskel aufgrund der geringen Löslichkeit des Wirkstoffes zustande. Als Erhaltungsdosis dienen 400 mg Aripiprazol, die einmal monatlich injiziert werden. Dabei wird die orale Therapie mit 10 – 20 mg für die ersten 14 Tage weitergeführt, um die Wirkstoffkonzentrationen, die zum Erreichen des therapeutischen Bereichs (150 – 500 ng/ml) [9] nötig sind, aufrechtzuerhalten. Bei unerwünschten Arzneimittelwirkungen oder bei Einfluss auf die Pharmakokinetik durch inhibitorische Effekte, zum Beispiel durch die Comedikation, kann die Dosis auf 300 mg Aripiprazol reduziert werden [10].

Pharmakokinetik

Die durchschnittliche Resorptionshalbwertszeit von Aripiprazol aus der Depotformulierung liegt bei 28 Tagen und hat wahrscheinlich Einfluss auf die Eliminationshalbwertszeit der Depotform, die im Mittel bei 46,5 respektive 29,9 Tagen nach Mehrfachdepotinjektionen von 400 mg respektive 300 mg liegt. Das pharmakokinetische Gleichgewicht wird nach vier Injektionen in den Delta- oder Glutealmuskel erreicht [10]. Das Ausmaß der Resorption ist für beide Muskeln gleich, allerdings wird die maximale Plasmakonzentration bei Mehrfachgaben im Median nach sieben Tagen im Glutealmuskel und nach drei Tagen im Deltamuskel erreicht [10]. Bei der Initialdosis wird die maximale Plasmakonzentration jedoch erst innerhalb von sieben bis 24 Tagen erreicht [11]. Bei einer Therapie mit der Aripiprazol-Depotformulierung wird daher empfohlen, die ersten 14 Tage zusätzlich orales Aripiprazol zuzugeben. Die Serumkonzentrationen von Aripiprazol und dessen Metabolit Dehydroaripiprazol steigen kontinuierlich an und der Anteil von Dehydroaripiprazol liegt nach fünf Injektionen bei der Maximalkonzentration und der AUC (Area under the curve) im pharmakokinetischen Gleichgewicht bei 29,1 – 33,2% [11].

Aripiprazol wird unter Beteiligung der Enzyme CYP2D6 und CYP3A4 metabolisiert, weshalb Dosisanpassungen bei der Gabe von CYP2D6- und CYP3A4-Inhibitoren oder -Induktoren erfolgen sollten [12]. Liegen in der Comedikation

CYP2D6- (Fluoxetin, Paroxetin oder Bupropion) oder CYP3A4-(Ketoconazol, Itraconazol oder Clarithromycin) Inhibitoren vor, wird in der Fachinformation eine Dosisanpassung von 400 mg auf 300 mg vorgeschlagen [12]. Sobald eine Kombination aus CYP2D6- und CYP3A4-Inhibitoren in der Comedikation vorliegt, wird sogar 200 mg als Standarddosis empfohlen [12]. Genaue Informationen über die individuelle nötige Dosisanpassung erfährt man aus einer Wirkstoffkonzentrationsbestimmung [9].

Die gleichzeitige Gabe von potenten CYP3A4-Induktoren sollte vermieden werden, da bei gleichzeitiger Gabe von Carbamazepin die Maximalkonzentrationen von Aripiprazol und Dehydroaripiprazol im Vergleich zur Monotherapie um 68 % respektive 69 % erniedrigt sind [13]. Daher können bei gleichzeitiger Anwendung von CYP3A4-Induktoren wie Rifampicin, Rifabutin, Phenytoin, Primidon und Johanniskraut ähnlich niedrige Serumkonzentrationen erwartet werden und somit der therapeutische Referenzbereich unterschritten werden. Eine Dosisanpassung hilft häufig nicht weiter, wenn der Induktionseffekt nicht überwunden werden kann. Genaue Informationen erhält man auch hier aus Wirkstoffkonzentrationsbestimmungen [9].

Für Patienten, die einen genetisch bedingten verlangsamten CYP2D6-Metabolismus besitzen („langsame Metabolisierer“), beträgt die empfohlene Anfangs- und Erhaltungsdosis 300 mg statt 400 mg.

Verträglichkeit

Die Aripiprazol-Depotformulierung zeigt vergleichbare unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) wie die orale Gabe dieses Wirkstoffes, zusätzlich aber auch Schmerzen an der Injektionsstelle (5,1 % der Patienten). Diese treten oft leicht bis mittelschwer ausgeprägt auf und klingen in der Regel nach zirka vier Tagen wieder ab. Häufig (> 1/100 bis < 1/10) beobachtet wurden unter anderem eine Gewichtszunahme [14], Diabetes mellitus und extrapyramidale Störungen (EPMS) wie Dyskinesien, Akathisie (7,9 % der Patienten), Sedierung, Insomnie (5,8 % der Patienten) und Erektionsstörungen. In Studien mit der Depotform wurde gezeigt, dass EPMS unter dieser Therapieform häufiger

(18,4 % der Patienten) auftreten als bei oraler Einnahme von Aripiprazol (11,4 % der Patienten). Gelegentlich ($\geq 1/1000$ bis < 1/100) traten als wichtige mögliche Risiken das Orthostasesyndrom, Hyperglykämie, Hyperlipidämie, tardive Dyskinesie und Muskelspasmen auf [10]. Vereinzelt kamen während der klinischen Studien Fälle von Neutropenie/Leukopenie (dreifach höheres Auftreten als bei oralem Aripiprazol: 2,3 % vs. 0,8 %), Suizidversuche und das maligne Neuroleptikasyndrom vor [1]. In einer Studie mit Aripiprazol-Depot waren die häufigsten UAW, die bei mehr als bei 5 % der Teilnehmer und in der Placebogruppe seltener auftraten, Schlafstörungen, Tremor und Kopfschmerzen [2].

Das Postinjektionssyndrom, das beim Depotantipsychotikum Olanzapinpamoat auftreten kann und durch eine sofortige Freisetzung eines Teils der Dosis oder des gesamten Wirkstoffes Sedierung bis hin zu komatösen Zuständen, Delirium oder Verwirrtheit zur Folge hatte [15], ist in den bisherigen Studien mit der Aripiprazol-Depotformulierung nicht aufgetreten. Diese plötzliche Freisetzung des gesamten Wirkstoffes, der im Depot enthalten ist, wird als „Dose-Dumping“ bezeichnet. Die Vermutung einer entsprechenden UAW liegt nahe, da Aripiprazol in der Depotformulierung ähnlich wie bei Olanzapinpamoat nicht als Esterprodrug, sondern als schwerlösliches Salz vorliegt. Bei einer versehentlichen Injektion in ein Blutgefäß wird empfohlen, dass der Patient engmaschig überwacht wird, bis er sich erholt hat [1]. Besondere Sicherheitsauflagen wie bei Olanzapinpamoat sind bei der Anwendung der Aripiprazol-Depotformulierung jedoch nicht zu beachten. Die Simulation eines Dose-Dumpings zeigte, dass die mediane Aripiprazol-Konzentration einen Spitzenwert von 4.500 ng/ml und somit zirka das neunfache der oberen Grenze des therapeutischen Bereichs erreichen kann. Nach etwa drei Tagen erreichen die Konzentrationen die obere Grenze des therapeutischen Bereichs und nach dem siebten Tag sinken die Wirkstoffkonzentrationen wieder in den Bereich, der einer i.m.-Depotdosis ohne Dose-Dumping entspricht [10]. Trotz Überdosierungen von bis zu 1.260 mg (41-mal höher als die empfohlene Tages-

Hier steht eine Anzeige.



dosis von 30 mg) oral sind bislang keine Todesfälle unter Aripiprazol dokumentiert. Als Symptome einer Überdosierung treten Lethargie, erhöhter Blutdruck, Somnolenz, Tachykardie, Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö auf [10].

Studien zur Rückfallprophylaxe bei Schizophrenie

Für Patienten mit einem Alter < 18 und > 65 Jahren sowie für Patientinnen in Schwangerschaft und Stillzeit liegen keine Daten vor [1].

In einer 38-wöchigen, doppelblinden, randomisierten Studie wurden 662 Patienten auf drei Studienarme aufgeteilt. Die Gruppen erhielten Aripiprazol als 400-mg-Depotinjektion, oral 10–30 mg pro Tag oder einmal monatlich 50 mg als Depotinjektion. Eine Auswertung nach der 26. Woche zeigte ähnlich hohe vermutete Rückfallraten für die orale Therapie (7,76%) und die Depotinjektion mit 400 mg (7,12%). Die Depotformulierung mit 400 mg ist der oralen Therapie damit nicht unterlegen. Beide Therapieformen waren der 50-mg-Depotinjektion überlegen [16].

In einer weiteren Studie hatten stabil eingestellte Patienten, die mit Placebo behandelt wurden, ein fünffach höheres Risiko, einen möglichen Rückfall zu erleiden, als die Gruppe, die mit dem Depotpräparat behandelt wurde [2]. In der Depotgruppe erlitten 10% (27 von 269 Patienten) einen Rückfall, während in der Placebogruppe die Rückfallrate mit 39% (53 von 134 Patienten) weitaus höher war. Bei der PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) Gesamtpunktzahl ergab sich nach 38 Wochen unter Aripiprazol-Depot eine durchschnittliche Änderung von –1,7 Punkten, was signifikant unterschiedlich zum Placebo ist (durchschnittliche Änderung von 3,1), aber keinen signifikanten Unterschied zur täglichen oralen Gabe von 10–0 mg (durchschnittliche Änderung von 0,58) ergab. Nach 52 Wochen wurde anhand des Personal and Social Performance Scores (PSP) eine signifikante Verschlechterung in der Placebogruppe gegenüber der Gruppe mit 400 mg Aripiprazol als Depotinjektion festgestellt [17].

In einer asiatischen Studie wurden die beiden Therapieformen Depot- und orale Gabe auf Gleichwertigkeit untersucht.

Aus insgesamt 455 Patienten wurden zwei Gruppen gebildet: 228 Patienten erhielten Aripiprazol als 400 mg Depot, 227 Patienten als orale Therapie. Nach 26 Wochen wurden die Gruppen auf die Rate der Verschlimmerungen der psychotischen Symptome beziehungsweise die Rückfallrate untersucht. Die Rate der Depotgruppe lag bei 5,0% der behandelten Patienten und bei der Gruppe mit oraler Einnahme bei 5,3% der behandelten Patienten. Folglich ist die Depotgabe der oralen Therapie nicht unterlegen. Die Depotgabe ist in der Langzeitbehandlung der stabilisierten Schizophrenie hinsichtlich der Wirksamkeit und Verträglichkeit vergleichbar mit der oralen Therapie [18].

Fazit für die Praxis

Die Depotformulierung von Aripiprazol weist im Vergleich zur oralen Gabe des Antipsychotikums ein sehr ähnliches UAW-Spektrum auf. Als zusätzliche UAW werden Schmerzen an der Injektionsstelle genannt, die jedoch nur leicht bis mittelschwer auftreten und bei fortlaufender Therapie zurückgehen. Zu beachten ist vor allem die lange Zeit von vier Monaten, bis sich ein pharmakokinetisches Gleichgewicht eingestellt hat. Das heißt, dass auch noch bei der vierten Injektion Nebenwirkungen auftreten können, die vorher nicht feststellbar waren, da sich bis dahin die Serumkonzentrationen noch erhöhen können. Außerdem ist durch die lange Wirksamkeit der Depotformulierung beziehungsweise deren große Eliminationshalbwertszeit ein Absetzen oder Umstellen der Medikation schwieriger und dauert länger und sollte vorsichtig umgesetzt werden. Fälle mit einem Postinjektionssyndrom, wie es unter Olanzapinamolat auftreten kann, sind unter der Aripiprazol-Depotformulierung bisher nicht bekannt, sodass keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen ergriffen werden müssen. Die Daten aus Simulationen zum Dose-Dumping sind zunächst kritisch zu betrachten, da diese Werte nicht einzeln gemessen wurden, sondern anhand von Programmen berechnet wurden. Beim Dose-Dumping ist diese Darstellung allerdings eine gute Alternative, da eine absichtlich hervorgerufene Überdosierung ethisch nicht vertretbar wäre. Die Angabe von gemessenen Werten bei normalen Konzentrationsverläufen ist ansonsten jedoch immer vorzuziehen.

Für die Depotinjektion sprechen die Vorteile einer Therapie mit einer derartigen Formulierung. Durch die einmal monatliche Depotinjektion erhöht sich die Compliance-sicherheit, da der Patient ein Absetzen der Medikation nur in Rücksprache mit dem behandelnden Arzt erreichen kann und ein eigenmächtiges Handeln durch den Patienten ausgeschlossen ist. Dadurch ist eine bessere Adhärenzüberwachung gewährleistet und die Rückfallprävention wird vereinfacht. In einer Metaanalyse verschiedener Studien konnte gezeigt werden, dass bei Depotmedikation die Rückfallrate 30% unterhalb der Rückfallrate bei oraler Medikation liegt, in diese Analyse waren jedoch keine Aripiprazolstudien eingeschlossen [19]. Eine Überlegenheit der Aripiprazol-Depotformulierung gegenüber der oralen Therapie ist nach aktueller Studienlage bislang nicht belegt, bewiesen wurde aber, dass die Depotgabe der oralen Therapie auch nicht unterlegen ist. Damit ist zu erwarten, dass die für andere Depotantipsychotika belegten Vorteile auch auf die Aripiprazol-Depotformulierung übertragen werden können. Aktuelle Leitlinien setzten sich mit dem Einsatz von Depotpräparaten auseinander, eine französische Leitlinie empfiehlt Depotpräparate als Therapie der ersten Wahl [20]. Damit trägt die Aripiprazol-Depotformulierung zu einer Erhöhung der therapeutischen Vielfalt bei den Depotantipsychotika bei und kann als mögliche Alternative bei der Langzeitbehandlung der Schizophrenie in Betracht gezogen werden. □

Literatur

www.springermedizin.de/neurotransmitter

AUTOREN

cand. rer. nat. Beatrix Benz
Sandra Unholzer, Apothekerin
Alexandra Köppl, Apothekerin
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Ekkehard Haen
 Klinische Pharmakologie am Lehrstuhl mit Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie und am Lehrstuhl für Pharmakologie und Toxikologie der Universität Regensburg
 Universitätsstr. 84, 93053 Regensburg
 E-Mail: ekkehard.haen@klinik.uni-regensburg.de
 und
 Institut AGATE gGmbH
 Nelkenweg 10, 93080 Pentling
 E-Mail: sekretariat@amuep-agate.de

Literatur

- European Medicines Agency. Abilify Maintena: EPAR – Procedure No. EMEA/H/C/002755/0000. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002755/WC500156105.pdf 2013; abgerufen am 21.12.2015
- Kane M, Sanchez R, Perry PP. et al. Aripiprazole intramuscular depot as maintenance treatment in patients with schizophrenia: a 52-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2012; 73(5): 617-624.
- Zhornitsky S, Stip E. Oral versus long-acting injectable antipsychotics in the treatment of schizophrenia and special populations at risk for treatment nonadherence: a systematic review. *Schizophr Res Treatment*. 2012; 2012: 407171.
- European Medicines Agency. Abilify: EPAR – Procedure No. EMEA/H/C/000471/0000. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000471/WC500020171.pdf; abgerufen am 21.12.2015
- Burris K, Molski T, Xu C, Ryan E, Tottori K, Kikuchi T, Molinoff P, Yocca F. Aripiprazole, a novel antipsychotic, is a high affinity partial agonist at human dopamine D2 receptors. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2002; 302: 381-389.
- Kikuchi T, Tottori K, Uwahodo Y, Hirose T, Miwa T, Oshiro Y, Morita S. 7-(4-[4-(2,3-Dichlorophenyl)-1-piperazinyl]butyloxy)-3,4-dihydro-2(1H)-quinolinone (OPC-14597), a new putative antipsychotic drug with both presynaptic dopamine autoreceptor agonistic activity and postsynaptic D2 receptor antagonistic activity. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1995; 274: 329-336.
- Jordan S, Koprivica V, Chen R, Tottori K, Kikuchi T, Altar C. The antipsychotic aripiprazole is a potent, partial agonist at the human 5-HT1A receptor. *European Journal of Pharmacology* 2002; 441: 137-140.
- Goodnick PJ, Jerry JM. Aripiprazole: profile on efficacy and safety. *Expert Opin Pharmacother*. 2002; 3(12):1773-81.
- Hiemke C, Baumann P, Bergemann N, Conca A, Dietmaier O, Egberts K, Fric M, Gerlach M, Greiner C, Grönder G, Haen E, Havemann-Reinecke U, Jaquenoud Siroit E, Kirchherr H, Laux G, Lutz U, Messer T, Müller M, Pfuhlmann B, Rambeck B, Riederer P, Schoppek B, Schwarz M, Stingl J, Uhr M, Ulrich S, Waschgl R, Zernig
- AGNP-Konsensus-Leitlinien für therapeutisches Drug-Monitoring in der Psychiatrie: Update 2011. *Psycho-pharmakotherapie* 2012; 19(3): 91-122.
- Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd. Fachinformation Abilify Maintena® Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektions suspension, Wexham, SL3 6PJ, Vereinigtes Königreich. Januar 2015
- Mallikaarjun S, Kane JM, Bricmont P et al. Pharmakokinetik, Verträglichkeit und Sicherheit von Aripiprazol Depot bei Erwachsenen mit Schizophrenie: eine offene Multiple-Dose-Studie mit parallelen Gruppen. *Schizophrenia Research* Oktober 2013; Band 150: 281-288.
- Waade RB, Christensen H, Rudberg I, Refsum H, Hermann M. Influence of comedication on serum concentrations of aripiprazole and dehydroaripiprazole. *Ther Drug Monit*. 2009; 31(2): 233-8.
- Shastri C, Shafeeque A, Ashwathnarayana B. Effect of combination of aripiprazole with carbamazepine and fluvoxamine on liver functions in experimental animals. *Indian Journal of Pharmacology* 2013; 45(2): 121-125.
- Perez-Iglesias R, Ortiz-Garcia de la Foz V, Garcia O, Amado J, Garcia-Unzueta T, Ayesa-Arriola R, Suarez-Pinilla P, Tabares-Seisdedos R, Crespo-Facorro B. Comparison of metabolic effects of aripiprazole, quetiapine and ziprasidone after 12 weeks of treatment in first treated episode of psychosis. *Schizophrenia Research*. 2014. 159,90-94 [15] Eli Lilly. Fachinformation Zypadhera 210 mg/-300 mg/-405 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektions suspension. Nederland BV, NL-3991 RA, Houten, Niederlande. April 2014
- Fleischhacker W, Sanchez R, Perry P, Jin N, Peters-Strickland T, Johnson B, Baker R, Eramo A, McQuade R, Carson W, Walling D, Kane J. Aripiprazole once-monthly for treatment of schizophrenia: a double-blind, randomized, non-inferiority study. *British Journal of Psychiatry* 2014; 205 (2): 135-144.
- Fleischhacker W, Baker R, Eramo A, Sanchez R, Tsai L, Peters-Strickland T, Perry P, McQuade R, Johnson B, Carson W, Kane J. Effects of aripiprazole once-monthly on domains of personal and social performance: Results from 2 multicenter, randomized, double-blind studies. *Schizophrenia Research* 2014; 159 (2-3): 415-420.
- Ishigooka J, Nakamura J, Fujii Y, Iwata N, Kishimoto T, Iyo M, Uchimura N, Nishimura R, Shimizu N. Efficacy and safety of aripiprazole once-monthly in Asian patients with schizophrenia: A multicenter, randomized, double-blind, non-inferiority study versus oral aripiprazole. *Schizophrenia Research* 2015; 161 (2-3): 421-428.
- Leucht C, Heres S, Kane JM, Kissling W, Davis JM, Leucht S. Oral versus depot antipsychotic drugs for schizophrenia—a critical systematic review and meta-analysis of randomised long-term trials. *Schizophr Res*. 2011 Apr; 127 (1-3):83-92.
- Samalin L, Abbar M, Courtet P, Guillaume S, Lancrenon S, Llorca PM. French Society for Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology task force: Formal Consensus for the prescription of depot antipsychotics. *Encephale*. 2013 Dec; 39 Suppl 4:189-203.