

Paliperidonpalmitat

1. Einleitung

Eine der wichtigsten Herausforderungen in der Behandlung der Schizophrenie ist die Reduktion des Rückfallsrisikos. Das Risiko für einen Rückfall nach Unterbrechung der antipsychotischen Therapie liegt fünfmal höher als jenes bei kontinuierlicher Medikamenteneinnahme.

Mehr als zwei Drittel aller Schizophreniepatienten nehmen ihre Medikation bereits drei Monate nach Therapiebeginn nicht mehr oder nicht mehr regelmäßig ein, was die Rückfallsrate enorm erhöht.

Nach einer Unterbrechung der medikamentösen Therapie von einem Tag bis zehn Tagen müssen fast zwölf Prozent der Patienten wegen eines Rückfalls hospitalisiert werden. Nach

einer Unterbrechung von elf bis 30 Tagen steigt diese Zahl auf rund 16 Prozent. Wird mehr als 30 Tage lang die Medikation nicht eingenommen, erreicht die Hospitalisierungsrate aufgrund eines Rückfalls rund 22 Prozent.

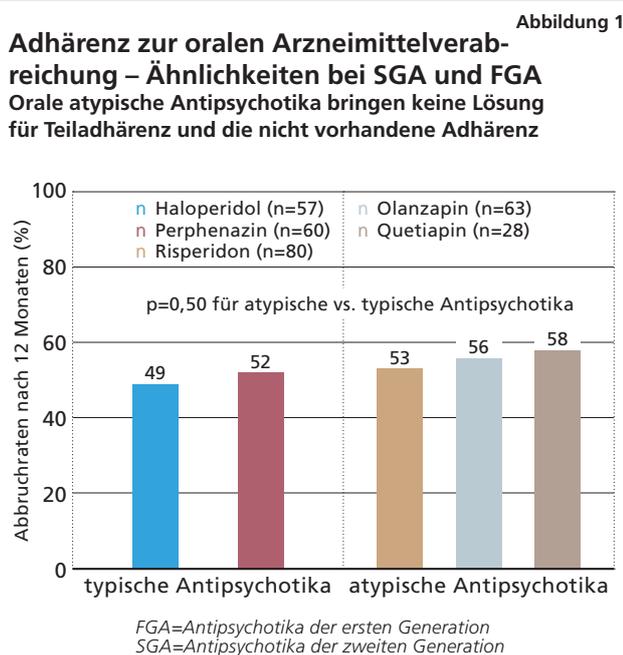
Häufige Rückfälle führen vermutlich zu einer irreversiblen morphologischen Schädigung des Gehirns (Cahn et al. 2002). Die Dichte der grauen Hirnsubstanz nimmt langfristig ab. Die Ursachen für das Absetzen der antipsychotischen Therapie sind durchaus vielfältig: mangelnde Krankheitseinsicht, komplizierte Einnahmeschemata, schlechte Symptomkontrolle, unerwünschte Nebenwirkungen, geringe Unterstützung im sozialen Umfeld oder auch Substanzmissbrauch gehören zu den häufigsten Gründen für einen Abbruch der antipsychotischen Therapie.

Der Einsatz von nicht pharmakologischen Interventionen zur Verbesserung der Adhärenz ohne ausreichende pharmakologische Behandlung hat sich in der Schizophreniebehandlung als nicht zielführend erwiesen. Auch die Hoffnung, Antipsychotika der zweiten Generation würden – aufgrund verringerter Nebenwirkungen – die Adhärenz verbessern, wird inzwischen infrage gestellt.

Die Abbruchraten unter Behandlung mit Antipsychotika der zweiten Generation sind nicht wesentlich besser als die unter typischen Neuroleptika (siehe Abbildung 1).

2. Rationale für den Einsatz von Depotantipsychotika der zweiten Generation

Im Vergleich zur Therapie mit oralen Antipsychotika weist die Behandlung von Schizophreniepatienten mit lang wirksamen Depotantipsychotika der zweiten Generation eine ganze Reihe von Vorteilen auf – insbesondere was die Therapieadhärenz und die Rückfallprophylaxe betrifft:



Vorteile einer Depotmedikation in der Schizophreniebehandlung:

- Frühwarnsystem: Wenn der Patient nicht zur vereinbarten Injektion erscheint, erlaubt dies eine frühzeitige Intervention (Anruf, Hausbesuch, Kontaktaufnahme mit Angehörigen).
- Aufgrund der langen Wirkdauer einer Depotbehandlung verlängert sich die Zeit, in der auf ein Absetzen der Medikation reagiert werden kann.
- In mehreren Studien konnte nachgewiesen werden, dass eine Depotbehandlung bei Schizophreniepatienten die Rückfall- und Rehospitalisierungsraten verringert.
- Der regelmäßige Arzt-Patienten-Kontakt bei Depotmedikation erlaubt bessere psychologische Unterstützung, wie etwa Psychoedukation, Verhaltenstherapie und das (Wieder-) Erlernen sozialer Fähigkeiten.
- Der First-Pass-Effekt wird vermieden.
- Einfachere Verwendung der niedrigsten notwendigen Dosis, was Nebenwirkungen reduzieren hilft.
- Stabile Plasmaspiegel.
- Reduktion des Risikos einer Überdosierung.
- Viele Patienten bevorzugen die Depotmedikation, weil sie dadurch nicht täglich an ihre Erkrankung denken müssen.

In Österreich hat allerdings die Behandlung der Schizophrenie mit Depotantipsychotika nur einen geringen Stellenwert. Mehr als 80 Prozent der Patienten erhalten eine orale antipsychotische Therapie. Dabei ist die Evidenz für eine Behandlung mit Depotantipsychotika der zweiten Generation mittlerweile groß. Eine ganze Reihe von Studien zeigt die Vorteile einer solchen Therapieform. So konnte etwa in der allgemeinen Kohortenstudie für Schizophrenie (CGS-Studie) in Frankreich eine signifikante Reduktion (34 Prozent) der Hospitalisierungsraten unter Risperidon Long Acting Injection gegenüber der Behandlung mit oralen Antipsychotika nachgewiesen werden (Abenheim et al. 2011). Interessanter Aspekt dabei: Jene Patienten, die bereits einmal eine Depotbehandlung erfahren haben, wollen zu 80 Prozent mit dieser Therapieform weitermachen.

3. Paliperidonpalmitat (Xeplion®): Die Eckdaten

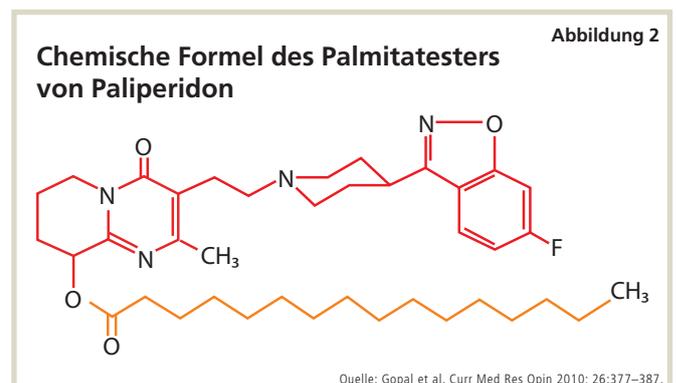
Paliperidonpalmitat ist ein neues, einmal monatlich zu verabreichendes Depotantipsychotikum der zweiten Generation mit einem raschen Wirkungseintritt. Zugelassen ist Paliperidonpalmitat mittlerweile in der Europäischen Union, in den

USA und mehreren anderen Ländern. Paliperidonpalmitat ist indiziert zur Erhaltungs-therapie der Schizophrenie bei erwachsenen Patienten, die auf Paliperidon oder Risperidon eingestellt wurden. Bei bestimmten erwachsenen Patienten mit Schizophrenie und früherem Ansprechen auf orales Paliperidon oder Risperidon kann Paliperidonpalmitat ohne vorherige Einstellung auf eine orale Behandlung angewendet werden, wenn die psychotischen Symptome leicht bis mittelschwer sind und eine Behandlung mit einem Depotantipsychotikum erforderlich ist.

Der Handelsname von Paliperidonpalmitat innerhalb der EU lautet Xeplion®, außerhalb dieser Region Invega® Sustenna®. In Europa wird für die Dosierung die Maßeinheit „Milligramm Äquivalent“ (mg eq) verwendet. Paliperidonpalmitat steht in den Dosierungen 25, 50, 75, 100 und 150mg eq zur Verfügung.

Paliperidonpalmitat ist ein Palmitatester von Paliperidon (siehe Abbildung 2) und nahezu unlöslich. Die Herstellung erfolgt mittels Nanokristalltechnologie. Diese Technologie ermöglicht die Herstellung einer wasserbasierten Suspension zur intramuskulären (IM) Injektion, was – gegenüber ölbasierten Suspensionen – die Schmerzen und das Risiko von Gewebsreaktionen an der Einstichstelle deutlich vermindert. Nach der IM-Injektion löst sich Paliperidonpalmitat langsam auf und wird enzymatisch zu Paliperidon hydrolysiert.

Die Nanokristalltechnologie ermöglicht eine Verkleinerung der Partikel, die Oberfläche wird größer, was zu einer verbesserten Löslichkeit und Absorptionsrate führt und die Bioverfügbarkeit verbessert. Damit werden die therapeutischen Plasmaspiegel deutlich schneller erreicht als bei größeren Partikeln.



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



Univ.-Prof. Dr. Peter Hofmann
Univ.-Klinik für Psychiatrie, Graz



Dir. Dr. Marion Kalousek
SMZ Baumgartner Höhe Otto-Wagner-Spital, Wien



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



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



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

Paliperidonpalmitat wirkt auf die 5HT_{2A}-Rezeptoren und dopaminerge D₂-Rezeptoren und weist zudem eine antagonistische Aktivität auf α_1 - und α_2 -adrenerge und H₁-histaminerge Rezeptoren auf. Es besteht keine Wirkung auf cholinerge, muskarinerge sowie β_1 und β_2 -adrenerge Rezeptoren.

Paliperidonpalmitat wird zu 80 Prozent über die Nieren ausgeschieden, insgesamt 59 Prozent unverändert. Ein Metabolismus in der Leber findet nur zu einem sehr geringen Teil statt. Klinisch relevante Interaktionen mit anderen Medikamenten, die hauptsächlich über CYP450 verstoffwechselt werden, wurden nicht beobachtet. Dies ist ein äußerst relevanter Aspekt, wenn man bedenkt, dass eine große Anzahl von Schizophreniepatienten mehr als ein Medikament einnimmt und dass eine beträchtliche Anzahl von Psychopharmaka über das CYP450-Isoenzymssystem abgebaut wird, wobei zum Beispiel für das CYP450-2D6 ein klinisch relevanter und relativ häufig vorkommender Genpolymorphismus bekannt ist.

Ein häufiger Gendefekt kaukasischer Europäer beeinflusst die Verstoffwechslung von Medikamenten:

Bis zu sieben Prozent der kaukasischen Bevölkerung sind schnelle (ultrarapid) Metabolizer (UM, 3+ Kopien des CYP2D6-Gens; mehr als 20 Millionen Europäer). Diese Patienten bauen bei empfohlenen Dosierungen von CYP2D6-pflichtigen Medikamenten keine wirksamen Medikamentenspiegel auf.

Bis zu zehn Prozent der Mitteleuropäer sind langsame (poor) Metabolizer (PM; beide Genkopien defekt). Bei empfohlener

Dosierung sind diese Patienten mit einem erhöhten Nebenwirkungsrisiko belastet.

Bis zu 40 Prozent der Europäer zählen zum Genotyp „Intermediate Metabolizer“ (IM; ein Gen funktionell, ein Gen defekt), einer Mischform aus Normaltyp und langsamer Metabolizer.

Nur etwa die Hälfte aller Patienten sind normale (extensive) Metabolizer, bauen also bei empfohlener Dosierung von CYP2D6-pflichtigen Substanzen auch die beabsichtigten Medikamentenspiegel auf.

Paliperidonpalmitat weist aufgrund der geringen Verstoffwechslung in der Leber für CYP2D6 poor und extensive Metabolizers die gleiche Pharmakokinetik auf. Weiters sind keine Dosisanpassungen für Patienten, die rauchen oder eine leichte bis mittelschwere Beeinträchtigung der Leberfunktion aufweisen, erforderlich.

Die geringe hepatische Verstoffwechslung von Paliperidonpalmitat stellt einen Vorteil gegenüber anderen Antipsychotika der zweiten Generation dar, wie in Tabelle 1 zu sehen ist:

Die Behandlung mit Paliperidonpalmitat wird mit einer IM-Injektion in den Musculus deltoideus an Tag 1 (150mg eq) und Tag 8 (100mg eq) eingeleitet. Danach erfolgt eine monatliche Gabe des Arzneimittels, die sowohl deltoidal als auch gluteal erfolgen kann. Dieses Vorgehen ermöglicht einen kontinuierlichen

Tabelle 1

Paliperidonpalmitat ist das einzige Antipsychotikum der zweiten Generation, das nicht über CYP450-Enzyme verstoffwechselt wird

	Bioverfügbarkeit (%)	Proteinbindung (%)	Halbwertszeit (Stunden)	Erreichen des Steady State (Tage)	CYP450-Enzyme – für Biotransformation verantwortlich
Clozapin	12–81	>90	6–33	4–8	CYP1A2, CYP2C19 (CYP3A4, CYP2D6)
Risperidon	68	90	3-24	4–6	CYP2D6, CYP3A4
Paliperidon	28	74	23	4–5	N/A
Olanzapin	60–80	93	20–70	5–7	CYP1A2, CYP2D6
Quetiapin	9±4	83	5–8	2–3	CYP3A4
Ziprasidon	60	>99	4–10	2–3	CYP3A4
Aripiprazol	87	>99	48–68	14	CYP3A4, CYP2D6

Quelle: basierend auf Spina & de Leon. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2007; 100:4–22 und individueller Produktinformation



Chefarzt Prim. Dr. Georg Psota
 Psychosoziale Dienste in Wien
 PSD, Wien



Prim. Univ.-Prof. Dr. Hans Rittmannsberger
 Landesnervenklinik
 Wagner-Jauregg,
 Linz



Univ.-Prof. Dr. Johannes Wancata
 Univ.-Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie

Vorsitz:



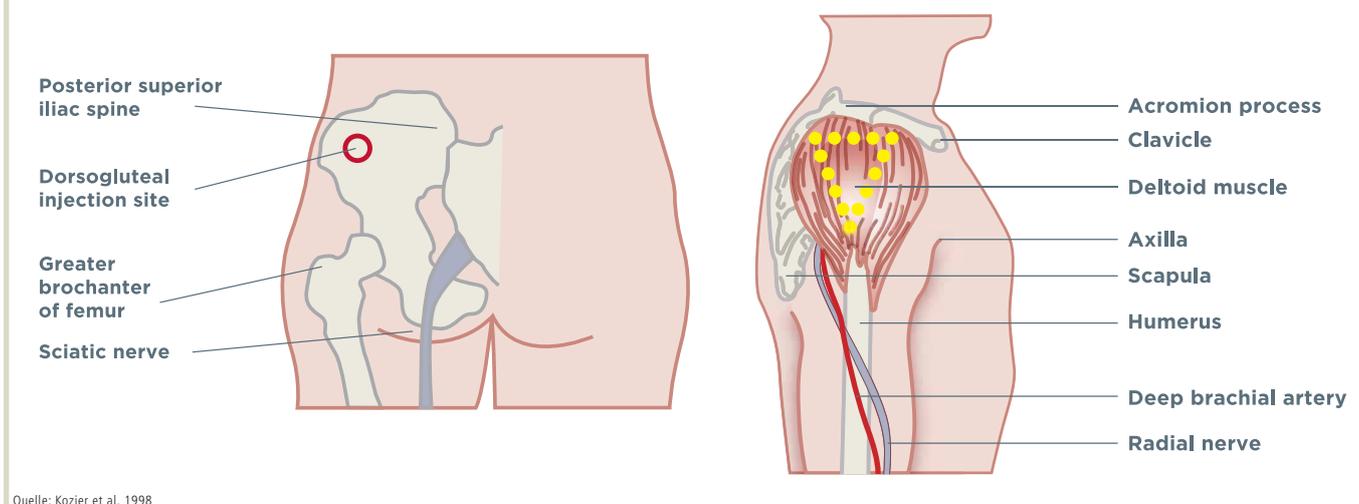
O. Univ.-Prof. Dr. h.c. mult. Dr. Siegfried Kasper
 Univ.-Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Wien

Co-Vorsitz:



Dr. Andreas Schreiner
 Janssen EMEA
 Therapeutic Area
 Leader CNS

Optimale deltoideale und gluteale Injektionsstellen



lichen Aufbau der Plasmaspiegel sowie ein rasches Erreichen therapeutischer Plasmakonzentrationen innerhalb von einer Woche. Durch die Injektion der ersten beiden Dosen in den Deltoideus wird eine 28 Prozent höhere Plasmakonzentration erreicht.

Diese Differenz relativiert sich im weiteren Verlauf, weshalb nach den ersten beiden Injektionen auch in den Gluteus injiziert werden kann. Bei glutealer Injektion ist die genaue Kenntnis des Injektionsortes notwendig (siehe Abbildung 3).

Häufiger entscheiden sich die Patienten allerdings für eine Injektion in den Oberarm, weil dies häufig als weniger belas-

tend erlebt wird. Die empfohlene monatliche Erhaltungsdosis beträgt 75mg eq. Einige Patienten können je nach individueller Verträglichkeit und/oder Wirksamkeit auch von niedrigeren oder höheren Dosen innerhalb des empfohlenen Bereichs von 25 bis 150mg eq profitieren. Paliperidonpalmitat benötigt darüber hinaus keine Kühlung.

Paliperidonpalmitat wird als fertig zubereitete Spritze ausgeliefert. Eine gesonderte Zubereitung ist nicht mehr notwendig. Zwei Nadelstärken (für kräftigere und schlankere Patienten, resp. für gluteale und deltoideale Injektion) sind in der Packung mit enthalten. Eine Überwachung des Patienten nach der Injektion ist nicht erforderlich.

Tabelle 2

Neun Studien mit insgesamt mehr als 5.300 Patienten wurden durchgeführt

Studie	Design	n	Dauer	Primäre Endpunkte
Kurzzeitstudien bei Patienten mit akuter Exazerbation				
PALM-SCH-201 ¹	DB/PBO	247	9 Wochen	PANSS, CGI-S
PALM-PSY-3003 ²		388	13 Wochen	PANSS, PSP, CGI-S
PALM-PSY-3004 ³		518	13 Wochen	
PALM-PSY-3007 ⁴		652	13 Wochen	
Langzeitstudie zur Rezidivprophylaxe				
PALM-PSY-3001 ⁵	OL TM-Phase, DB/PBO und OLE-Phase	849	TM: 33 Wochen, DB: variable Dauer, OLE: 52 Wochen	Zeit bis zum Rückfall, PANSS, PSP, CGI-S
PK-Studie Deltoidal versus Gluteal				
PALM-PSY-3005 ⁶	Deltoidales vs. gluteales Crossover-Design	252	25 Wochen	Sicherheit und Verträglichkeit
Direkte Vergleichsstudien				
PALM-PSY-3006 ⁷	DB vs. RLAI	700	13 Wochen	PANSS, PSP, CGI-S
PALM-PSY-3002 ⁸		749	53 Wochen	
1-Jahres-PK- und Verträglichkeitsstudie				
PALM-PSY-3008 ⁹	OL	212	52 Wochen	PANSS, PSP, CGI-S

1. Kramer et al. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010;13:635–647; 2. Gopal et al. *Int Clin Psychopharmacology* Epub ahead of print; 3. Nasrallah et al. *Neuropsychopharmacology* In Press; 4. Pandina et al. *J Clin Psychopharmacol* 2010;30:235–244; 5. Hough et al. *Schizophr Res* 2010;116:107–117; 6. Hough et al. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009;31;33:1022–1031; 7. Pandina et al. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 35 (2011) 218–226; 8. Fleischhacker et al. Poster presented at ACNP, December 7–11 2008, Scottsdale, AZ, USA; 9. Coppolla et al. Poster presented at ASCPT, March 17–20 2010, Atlanta, GA, USA

4. Paliperidonpalmitat: Studienprogramm

Das Phase-II-/Phase-III-Studienprogramm für Paliperidonpalmitat ist umfassend und beinhaltet neun umfangreiche klinische Studien (siehe Tabelle 2).

Das Studienprogramm umfasst eine Phase-II-Studie, drei Kurzzeitakutstudien, eine Langzeitstudie, eine Studie zu Verträglichkeit und Sicherheit der deltoiden vs. der glutealen Applikation sowie drei Vergleichsstudien mit Risperidon long-acting injectable (LAI).

4.1. Akutstudie (PALM-SCH-201)

Dies war die erste Studie, bei der Paliperidonpalmitat im Akutbereich eingesetzt wurde (Kramer et al. 2010). Die initialen Injektionen erfolgten in dieser Studie noch nicht deltoidal, sondern ausschließlich gluteal. Primärer Endpunkt war eine Verbesserung des PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale). In diese Phase-2b-Studie wurden 197 Patienten eingeschlossen. Nach einer fünftägigen Screening-/Washout-Phase erhielten die Patienten über sieben Tage oral entweder Paliperidon IR oder ER (Invega®, in Österreich nicht kassenzulässig).

Anschließend wurden die Patienten in drei Arme aufgeteilt:

- Arm 1: Paliperidonpalmitat 50mg eq
- Arm 2: Paliperidonpalmitat 100mg eq
- Arm 3: Placebo

Die Injektionen erfolgten an Tag 1, 8 und 36. Der PANSS-Score verbesserte sich innerhalb von acht Tagen nach der ersten Injektion gegenüber Placebo signifikant. Dies gilt für beide Dosierungen von Paliperidonpalmitat. Diese Verbesserung konnte auch über das Ende der doppelblinden Studienperiode hinaus erhalten werden.

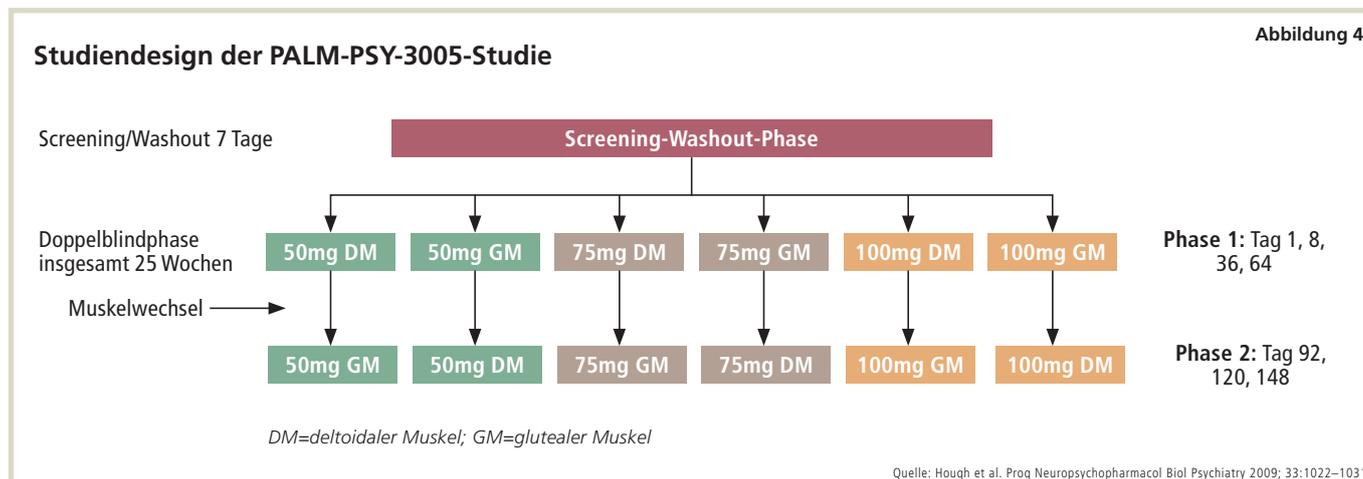
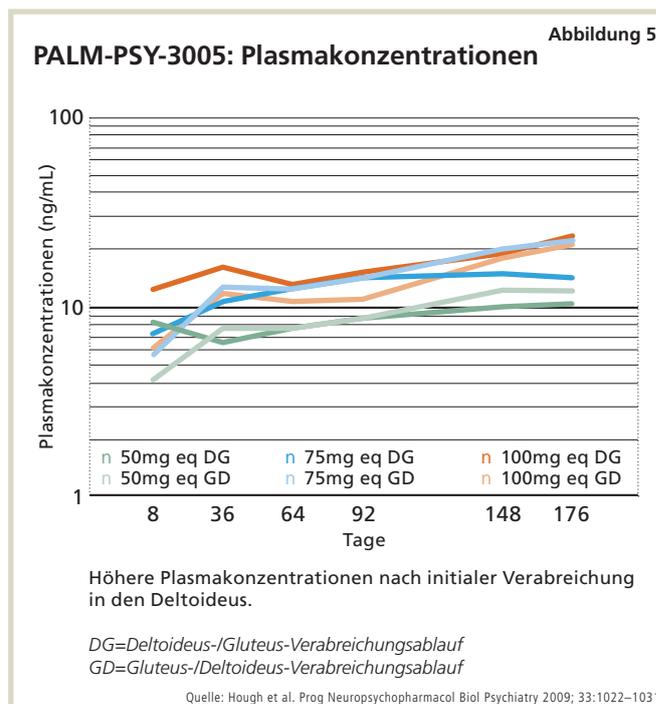
4.2. Wirksamkeits- und Verträglichkeitsstudie „Applikationsform“ (PALM-PSY-3005)

Diese doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Crossover-Studie evaluierte die Sicherheit, Verträglichkeit und Austauschbarkeit der deltoidalen versus glutealen Applikationsform von Paliperidonpalmitat (Hough et al. 2009). In die Studie wurden 252 ambulante Schizophreniepatienten eingeschlossen. Wie in PALM-SCH-201 wurden die Studienteilnehmer zuerst einer sieben-tägigen Screening-/Washout-Phase unterzogen.

Die sechsarmige Crossover-Studie umfasste drei verschiedene Dosierungen (50, 75 und 100mg eq) Paliperidonpalmitat. In der ersten Studienphase erhielt jede Gruppe 50, 75 oder 100mg eq gluteal oder deltoidal injiziert. Die Injektionen erfolgten, in gleichbleibender Dosis, an Tag 1, 8, 36 und 64. Danach wurden die Gruppen geschwitzt: Jene, die die Injektionen zuvor gluteal erhalten hatten, wurden auf deltoidale Applikation umgestellt und vice versa (siehe Abbildung 4).

In der zweiten Phase wurde Paliperidonpalmitat an Tag 92, 120 und 148 verabreicht. Die gesamte Studiendauer betrug sechs Monate.

Ergebnisse: Die EPS-Rate war in beiden Gruppen gering. Die Patienten gaben an, bei deltoidaler Applikation etwas größere Schmerzen zu haben als bei glutealer Verabreichung. Dies galt für alle drei Dosierungen. Das Schmerzempfinden wurde mit einem 100 Items umfassenden VAS-Score (Visual Analogue-Scale) gemessen. Der Unterschied zwischen deltoidaler und glutealer Applikation betrug zwei Punkte auf der VAS-Scale. Hinsichtlich der Verträglichkeit der Medikation wurden in keiner der Gruppen und der unterschiedlichen



Applikationsformen Unterschiede festgestellt. Die Plasmakonzentrationen waren dagegen nach den ersten beiden deltoidalen Injektionen signifikant höher als bei glutealer Applikation. In der Erhaltungstherapie wurden derartige Unterschiede nicht beobachtet. Dies ist wichtig und daher im Patientengespräch erwähnenswert, um zu erklären, warum die ersten beiden Injektionen deltoidal erfolgen müssen (siehe Abbildung 5 auf Seite 5).

4.3. Kurzzeit-Akutstudie (PALM-PSY-3004)

In dieser Kurzzeit-Akutstudie (Nasrallah et al. 2010) wurden die Patienten nach der siebentägigen Screening-/Washout-Periode in vier Arme eingeteilt:

- Arm 1: Paliperidonpalmitat 25mg eq
- Arm 2: Paliperidonpalmitat 50mg eq
- Arm 3: Paliperidonpalmitat 100mg eq
- Arm 4: Plazebo

Paliperidonpalmitat wurde in dieser Studie ausschließlich gluteal appliziert. Die Injektionen erfolgten an Tag 1, 8, 22, 36 und 64. Auch hier war der primäre Endpunkt die Verbesserung des PANSS-Scores. Es zeigte sich, dass Paliperidonpalmitat auch im Akutsetting in allen Dosierungen wirksam war. Weiters zeigte sich eine deutliche Dosis-Wirkungs-Beziehung. Je höher die Dosis, desto deutlicher die Verbesserung des PANSS-Score.

4.4. Kurzzeit-Akutstudie (PALM-PSY-3007)

In dieser randomisierten plazebokontrollierten Studie (Pandina et al. 2010) wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Paliperidonpalmitat in drei verschiedenen Dosierungen bei erwachsenen Schizophreniepatienten mit akuter Exazerbation geprüft. 652 Patienten wurden entweder auf 25mg eq, 100mg eq, 150mg eq oder Plazebo randomisiert.

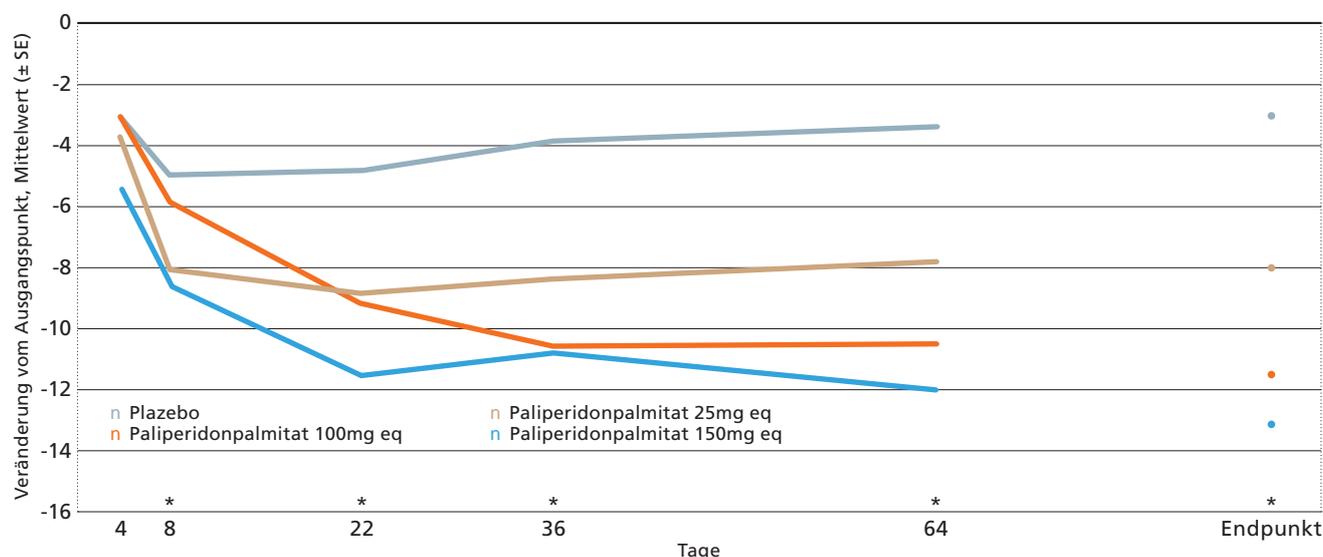
Die initiale Dosis wurde deltoidal appliziert und betrug in allen Verumgruppen 150mg eq Paliperidonpalmitat. Die Studiendauer betrug 13 Wochen. Primärer Studienendpunkt war die Verbesserung des PANSS-Scores.

Nach einer siebentägigen Screening-/Washout-Periode wurde unterschieden, ob die Patienten bereits zuvor orales Risperidon oder Paliperidon erhalten hatten. War dies nicht der Fall, wurden die Patienten für einen Zeitraum von vier bis sechs Tagen auf Paliperidon ER eingestellt. Hatten die Studienteilnehmer zuvor schon einmal Risperidon oder Paliperidon erhalten, so nahmen sie für diesen Zeitraum weiterhin ihre bis dahin verordnete antipsychotische Therapie ein.

Danach erfolgte die Randomisierung auf einen der vier Studienarme. An Tag 1 wurde in allen Verumgruppen 150mg eq Paliperidonpalmitat deltoidal injiziert. An Tag 8 erfolgte die

Abbildung 6

PALM-PSY-3007: Veränderungen der PANSS-Scores im Laufe der Zeit (primäre Auswirkungen)



Schon nach acht Tagen, d.h. nach einer deltoidalen Injektion von 150mg eq bei allen mit Paliperidonpalmitat behandelten Patienten, zeigten sich signifikante Verbesserungen im mittleren PANSS-Score gegenüber Plazebo.

Die Unterschiede vom Plazebo in LS-Durchschnittsveränderung beim Endpunkt waren -5,1 in der Gruppe mit 25mg eq, -8,7 in der Gruppe mit 100mg eq und -9,8 in der Gruppe mit 150mg eq.

* Paliperidonpalmitat zeigte gegenüber Plazebo schon am Tag 8 (25 und 150mg eq) bzw. am Tag 22 (100mg eq) eine signifikante Verbesserung ($p < 0,05$). Die Ergebnisse am Tag 8 widerspiegeln die Dosierung von 150mg eq am Tag 1.

PANSS=Skala der positiven und negativen Syndrome; SE=Standardfehler; SD=Normalabweichung, LS=kleinste Quadrate

PANSS-Score, Mittelwert (SD)

	n	Ausgangspunkt	Endpunkt
Plazebo	160	86,8 (10,31)	83,9 (21,44)
Paliperidonpalmitat 25mg eq	155	86,9 (11,99)	78,8 (19,88)
Paliperidonpalmitat 100mg eq	161	86,2 (10,77)	74,6 (18,06)
Paliperidonpalmitat 150mg eq	160	88,4 (11,70)	75,2 (18,59)

Quelle: Pandina et al. J Clin Psychopharmacol 2010; 30:235-244

zweite Injektion in der jeweiligen Dosis des Studienarms. Dabei konnten sich die Patienten selbst für den von ihnen gewünschten Applikationsort entscheiden. Danach wurde das Depotantipsychotikum monatlich verabreicht.

Die gewünschten Plasmaspiegel wurden in allen Verumgruppen an Tag 8 erreicht. Ebenfalls nach acht Tagen zeigte sich in allen Paliperidonpalmitat-Gruppen signifikante Verbesserungen im PANSS-Score ($p \leq 0,034$) gegenüber Placebo (siehe Abbildung 6).

Auch die Ergebnisse des Personal and Social Performance Score zeigten eine deutliche Verbesserung der Funktionsfähigkeit. Der Personal and Social Performance Score misst das psychosoziale Funktionsniveau der Patienten. Dies umfasst:

- sozial sinnvolle Aktivitäten
- persönliche und gesellschaftliche Beziehungen
- Selbstfürsorge
- beunruhigende und aggressive Verhaltensweisen

Die geringsten durchschnittlichen Verbesserungen des PSP-Scores (ausgenommen Placebo) zeigten sich in der niedrigsten Dosierung von 25mg eq. Eine signifikante Verbesserung wurde in den Dosierungen 100 und 150mg eq erreicht (5,1 und 8,3 Punkte).

Die Verträglichkeit von Paliperidonpalmitat war sehr gut. EPS-Medikamente konnten im Laufe der Studiendauer immer stärker reduziert werden. Lediglich drei von 488 Patienten (<1 Prozent) in den Verumgruppen und ein Patient der 164 Patienten (<1 Prozent), die Placebo erhielten, zeigten potenziell Prolaktin-assoziierte Nebenwirkungen. Es wurden keinerlei relevante Auswirkungen auf die mittleren Glukose- und Lipidwerte unter Paliperidonpalmitat beobachtet. Für eine endgültige Aussage diesbezüglich ist allerdings die Studiendauer von 13 Wochen recht kurz.

Die Schmerzen an der Injektionsstelle wurden mit der VAS-Skala gemessen. Am Tag eins lagen die Werte für die Verumgruppen zwischen 21 und 24 VAS, für die Placebogruppe bei 18. Am Tag 64 betrug die VAS-Werte in den Verumgruppen zwischen 12 und 14 und für Placebo 17.

Die Gewichtszunahme war dosisabhängig, insgesamt aber gering. In der höchsten Dosierung wurden durchschnittliche Gewichtszunahmen von 1,6kg beobachtet, in der 100mg-eq-Dosierung waren es 0,75kg und in der 25mg-eq-Dosierung 0,25kg zwischen Baseline und Endpunkt bei einer Studiendauer von 91 Tagen.

Die Nebenwirkungen von Paliperidonpalmitat wurden von den Ärzten als mild bis moderat beschrieben. Die Abbruchraten waren in den Verumgruppen und in der Placebogruppe fast gleich (6,1 bis 8 Prozent vs. 6,7 Prozent). Eine Zusammenstellung der häufigsten Nebenwirkungen finden Sie in Tabelle 3. Zumeist trat Schlaflosigkeit auf (10 bis 13 Prozent). Dagegen durften restriktiv (max. zehn Tage) Lorazepam (4mg/d) oder Diazepam (30mg/d) verabreicht werden.

4.5. Langzeitstudie zur Erhaltungstherapie (PALM-PSY-3001)

In dieser Studie (Hough et al. 2010) wurde Effektivität von Paliperidonpalmitat als Erhaltungstherapie in Bezug auf Rückfallprophylaxe untersucht. 849 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen. 410 konnten für die Doppelblindphase randomisiert werden. 352 komplettierten diese Studienphase.

Nach der siebentägigen Washout-Phase wurden die Patienten in der neunwöchigen Open-Label-Eingangsphase von ihrer bisherigen antipsychotischen Medikation auf Paliperidonpalmitat umgestellt. Die Patienten erhielten die ersten beiden Injektionen im Abstand von einer Woche. Die Dosis betrug jeweils 50mg eq.

Es folgte eine 24-wöchige Open-Label-Erhaltungsphase, in der flexibel Dosierungen von 25, 50 oder 100mg eq im monatlichen Abstand verabreicht wurden. In diese Studienphase wurden jene Patienten eingeschlossen, deren PANSS-Score sich bis zu Woche 9 auf ≤ 75 verbessert hatte. In dieser Phase konnten – je nach Bedarf – Dosisanpassungen vorgenommen werden. Diese Dosierungen wurden in den folgenden zwölf Wochen beibehalten. Zwei Prozent der Patienten erhielten 25mg eq, 28 Prozent 50mg eq und 69 Prozent 100mg eq Paliperidonpalmitat.

Die häufigsten Nebenwirkungen unter Paliperidonpalmitat und Placebo

Tabelle 3

	Placebo	Paliperidonpalmitat 25mg eq	Paliperidonpalmitat 100mg eq	Paliperidonpalmitat 150mg eq
Schlaflosigkeit	16,5	12,0	10,0	13,0
Schizophrenie	11,5	8,0	8,0	8,0
Kopfschmerzen	7,5	10,5	6,5	6,0
Schmerzen an der Injektionsstelle	3,5	8,5	6,0	8,0
Ängste	6,5	5,0	6,0	7,5
Ruhelosigkeit	6,5	7,5	5,0	4,0
Psychotische Störungen	5,0	4,5	4,0	3,5
Akathisie	5,0	1,5	5,0	5,5
Sedierung	1,0	1,5	5,5	2,0
Verstopfung	3,0	2,0	5,5	3,5

Quelle: Pandina et al. J Clin Psychopharmacol 2010; 30:235–244

Es folgte eine doppelblinde Studienphase, in der insgesamt 410 Patienten randomisiert wurden. 206 Patienten erhielten weiterhin Paliperidonpalmitat (gleiche Dosis wie in der Erhaltungsphase) und 204 Patienten Placebo. Diese Studienphase war Event-gesteuert. Die Patienten blieben bis zu einem Rückfall in der Doppelblindstudie oder komplettierten die Studie ohne Auftreten eines Rückfalls. An die Doppelblindphase der Studie schloss sich eine 52-Wochen-Open-Label-Verlängerung an, in die insgesamt 314 Patienten eingeschlossen wurden.

Definition eines Rückfalls in der PALM-PSY-3001

- Hospitalisierung aufgrund von Schizophreniesymptomen
- 25-prozentiger Anstieg im PANSS-Score für zwei konsekutive Assessments bei Patienten, die zur Randomisierung bei >40 lagen, oder zehn Punkte Anstieg bei Patienten, die bei der Randomisierung ≤40 lagen
- absichtliche Selbstverletzung oder aggressives Verhalten oder Suizid- bzw. Mordgedanken und klinisch signifikantes aggressives Verhalten
- Anstieg von zwei konsekutiven Assessments in vorher festgelegten individuellen PANSS-Item-Scores (P1, P2, P3, P6, P7 und G8) auf ≥5 bei Patienten, deren Score bei Randomisierung ≤3 war, oder auf ≥6 bei Patienten, deren Score bei Randomisierung vier betrug

Nach einer (zuvor statistisch festgelegten) Anzahl von 68 Rückfällen wurde eine Interimsanalyse in Bezug auf die Wirk-

samkeit durchgeführt. Das unabhängige Data Monitoring Committee entschied, die Studie zu beenden, weil die Ergebnisse bereits zu diesem Zeitpunkt statistisch signifikant positiv für die Rückfallprophylaxe mit Paliperidonpalmitat waren ($p < 0,0001$). Der primäre Endpunkt war bereits nach der Hälfte der ursprünglich geplanten Rückfälle erreicht. Unter Paliperidonpalmitat betrug die Rückfallrate zehn unter Placebo 34 Prozent (siehe Abbildung 7).

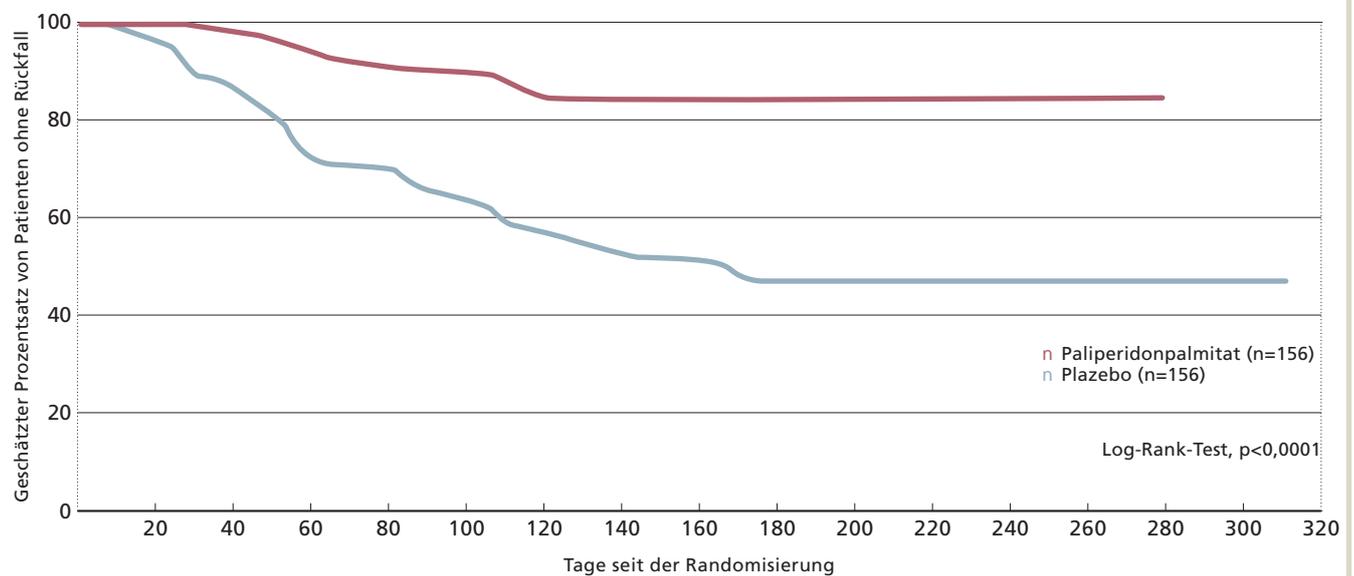
Jene Patienten, die in der doppelblinden Phase von PALM-PSY-3001 Placebo erhalten hatten und in der Verlängerungsphase auf Paliperidonpalmitat umgestellt wurden, wiesen zwar eine Verbesserung ihrer Symptomatik auf, erreichten allerdings nicht jene Verbesserungen im PANSS, die die in der Doppelblindphase mit Paliperidonpalmitat weiterbehandelten Patienten erreicht hatten.

Die Verträglichkeit von Paliperidonpalmitat in dieser Langzeitstudie kann als gut bezeichnet werden. Wie bei anderen Antipsychotika muss bei der Umstellung von einem anderen Antipsychotikum auf Paliperidonpalmitat die Wirkung des vorherigen Medikaments beachtet werden.

Vor allem bei Patienten, die zuvor Olanzapin oder Quetiapin erhalten haben, sollte die bisherige antipsychotische Medikation langsam ausgeschlichen werden, da sich sonst z.B. Schlaflosigkeit und Angst einstellen können.

Abbildung 7

PALM-PSY-3001: Zeit bis zum Rückfall verglichen mit Placebo (Interimsanalyse)
Kaplan-Meier-Zeitlauf bis zum Rückfall – Interimsanalyse (ITT)



Die Rückfallrate bei der Paliperidonpalmitat-Gruppe war signifikant niedriger als bei der Placebogruppe (10% [n=15/156] vs. 34% [n=53/156]).

ITT=Intent-to-Treat-Analyse

Anzahl der gefährdeten Patienten:

Zeit	0	20	40	60	80	100	120	140	160	180	200	220	240	260	280	300	320
Placebo	156	132	113	81	68	52	37	27	23	14	10	6	4	2	1	1	0
Paliperidonpalmitat	156	138	128	106	89	75	49	33	26	21	16	12	5	4	0	0	0

Quelle: Hough et al. Schizophr Res 2010;116:107–117

4.6. Nichtunterlegenheitsstudie Paliperidonpalmitat versus Risperidon LAI (PALM-PSY-3006)

In dieser Studie wurde Paliperidonpalmitat mit Risperidon LAI plus Risperidon oral verglichen. Die Patienten erhielten nach einer siebentägigen Washout-Phase entweder Paliperidonpalmitat und Plazebo oder Risperidon LAI plus Risperidon oral, wobei die erste Injektion in der Risperidon-Gruppe ein Plazebo war – die Patienten also zunächst als aktive Substanz nur die orale Gabe von Risperidon erhielten (Studiendesign siehe Abbildung 8), wozu auch die dreiwöchige Verzögerung von Risperidon LAI beiträgt.

Die Wirksamkeit war in beiden Gruppen vollkommen identisch. Es zeigte sich, dass Paliperidonpalmitat allein ebenso gut wirksam war wie Risperidon LAI plus Risperidon oral. Auch das Nebenwirkungsprofil ist in beiden Gruppen ähnlich. Die Schmerzen an der Einstichstelle überwogen in der Paliperidonpalmitat-Gruppe. Dabei ist allerdings zu beachten, dass die Injektionen in der Risperidon-Gruppe ausschließlich gluteal erfolgten, was die leicht erhöhte Schmerzrate in der Paliperidon-Gruppe erklären kann.

Es wurden keine klinischen Unterschiede im Auftreten extrapyramidalen Symptome beobachtet. Anticholinergika konnten in beiden Gruppen merklich reduziert werden. Negative Auswirkungen auf die Herz- und andere Vitalfunktionen wurden nicht beobachtet.

In der Paliperidonpalmitat-Gruppe betrug die Gewichtszunahme am Ende der Studie 1,1kg, in der Risperidon-Gruppe

1,0kg. Weniger als ein Prozent der Patienten wies Veränderungen im Glukosespiegel auf. Erektile Dysfunktion fand sich bei vier Patienten in der Paliperidonpalmitat-Gruppe und bei drei Patienten in der Risperidon-Gruppe.

In jeder Behandlungsgruppe trat bei vier Patienten Amenorrhoe auf. Der Prolaktinspiegel erhöhte sich moderat: In der Paliperidonpalmitat-Gruppe gab es einen durchschnittlichen Anstieg von 21ng/ml bei Frauen und 9,4ng/ml bei Männern. In der Risperidon-Gruppe lag der Anstieg bei Frauen bei 16ng/ml und bei Männern bei 6ng/ml.

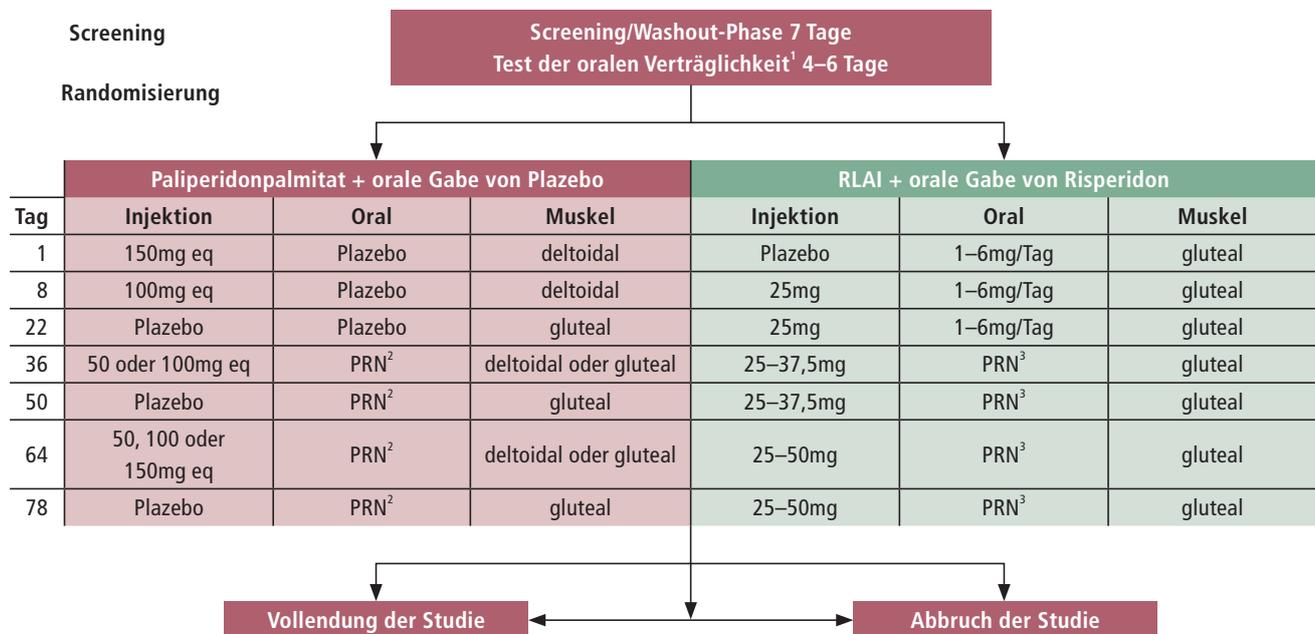
5. Einsatz in der Praxis – Umstellung

Wird Paliperidonpalmitat bei Depot-naiven Patienten verordnet, so ist folgendes Vorgehen indiziert: Die ersten beiden Injektionen sollten in Dosierungen von 150mg eq (erste Injektion) und 100mg eq (zweite Injektion nach einer Woche) erfolgen. Injektionsort ist jeweils der Deltoideus.

Nach der zweiten Dosis können die monatlichen Erhaltungsdosen entweder in den Deltoideusmuskel oder den Glutealmuskel verabreicht werden. Ab der dritten Injektion kann eine Erhaltungsdosis von 75mg eq oder eine andere, patientenabhängige, Dosierung gewählt werden, die sich an der klinischen Situation des Patienten orientieren sollte, so z.B. ob der Patient sich noch in einer postakuten Phase befindet oder in der Vergangenheit häufiger höhere Dosierungen von Antipsychotika benötigt hat.

Abbildung 8

Studiendesign der Non-Inferiority-Studie PALM-PSY-3006



1) Den Patienten, die Paliperidon oral oder Risperidon oral nie eingenommen oder die in der Zeit der Studie keine anderen Antipsychotika erhalten haben, wurde Paliperidon ER 6mg/Tag an vier bis sechs aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht.

2) optionale, ergänzende orale Verabreichung von Plazebo mit abschließender Erhöhung der Dosierung von Paliperidonpalmitat

3) optionale, ergänzende orale Verabreichung von Risperidon oral (1–2mg/Tag) mit abschließender Erhöhung der Dosierung von RLAI

RLAI=lang wirkende Risperidon-Injektion
PRN=bei Bedarf

Erhält der Patient bereits eine andere Depotmedikation, so ist das Initiierungsregime nicht notwendig. Der Patient kann sofort auf seine Erhaltungsdosis eingestellt werden (Beispiel: Hat der Patient zuvor 37,5mg Risperidon LAI alle zwei Wochen erhalten, so beträgt seine Paliperidonpalmitat-Erhaltungsdosis 75mg eq).

6. Zusammenfassung

Paliperidonpalmitat stellt eine neue Option in der Schizophrenietherapie dar, die effektiv, gut verträglich und einfach in der Anwendung ist. Insbesondere in der Langzeitbehandlung der chronischen Schizophrenie hat sich Paliperidon als wirksam in der Rückfallsprophylaxe erwiesen. Paliperidonpalmitat allein ist gegenüber Risperidon LAI plus oralem Risperidon vergleichbar wirksam.

Das Medikament ist bereits fertig in Spritzen zubereitet und kann daher ohne gesonderte Zubereitung injiziert werden. Die Substanz muss nicht gekühlt aufbewahrt werden. Sie kann sowohl deltoideal als auch gluteal verabreicht werden. Das Wechselwirkungspotenzial mit anderen – über die Leber verstoffwechselten – Medikamenten ist gering. Bei Patienten, die rauchen und/oder eine Einschränkung der Leberfunktion aufweisen, ist keine Dosisanpassung notwendig. Die Verabreichung in der Erhaltungstherapie erfolgt einmal monatlich.

Die empfohlene monatliche Erhaltungsdosis beträgt 75mg eq. Einige Patienten können je nach individueller Verträglichkeit und/oder Wirksamkeit auch von niedrigeren oder höheren Dosen innerhalb des empfohlenen Bereichs von 25 bis 150mg eq profitieren. Ein Wirkungseintritt wurde innerhalb einer Woche nach der ersten Injektion beobachtet.

Die vorliegenden Studienergebnisse zeigen eine Verbesserung sowohl der psychotischen Symptome als auch der sozialen und persönlichen Funktionsfähigkeit der Patienten. Es besteht keine direkte Korrelation zwischen Wirksamkeit, Verträglichkeit und Serumspiegel. n

Zitierung dieser Arbeit wie folgt: Kasper S, Schreiner A, Geretsegger C, Hofmann P, Kalousek M, Kastner A, Lehofer M, Marksteiner J, Psota G, Rittmannsberger H, Wancata J (2011) Paliperidonpalmitat. Expertise. *CliniCum neuropsy*, Sonderausgabe Oktober 2011

Literatur:

- Cahn W et al. Brain volume changes in first-episode schizophrenia: a 1-year follow-up study. *Arch Gen Psychiatry*. 2002;59(11):1002-1010
- Dolder CR et al. Antipsychotic medication adherence: is there a difference between typical and atypical agents? *Am J Psychiatry* 2002; 159: 103-8
- Gopal S et al. Practical guidance for dosing and switching paliperidone palmitate treatment in patients with schizophrenia. *Curr Med Res Opin* 2010;26:377-387
- Kramer et al. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010;13:635-647
- Gopal et al. *Int Clin Psychopharmacology* Epub ahead of print
- Nasrallah et al. *Neuropsychopharmacology* In Press
- Pandina et al. *J Clin Psychopharmacol* 2010;30:235-244
- Hough et al. *Schizophr Res* 2010;116:107-117
- Hough et al. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009;31;33: 1022-1031
- Pandina et al. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 35 (2011) 218-226
- Fleischhacker et al. Poster presented at ACNP, December 7-11 2008, Scottsdale, AZ, USA
- Coppolla et al. Poster presented at ASCPT, March 17-20 2010, Atlanta, GA, USA
- Koziar et al. *Fundamentals of nursing concepts, process and practice (5th ed)*. Menlo Park, CA: Addison Wesley Longman, Inc; 1998 p 784-785
- Abenheim L et al. Risperdal Consta associated with lower risk of hospitalisation compared to treatment with other antipsychotics in patients with schizophrenia. Poster presented at EPA Congress, Vienna, March 2011. Manuscript submitted for publication
- Citrome L. Paliperidone palmitate - review of the efficacy, safety and cost of a new second-generation depot antipsychotic medication. *Int J Clin Pract*. 2010;64:216-239
- Hough D et al. Safety and tolerability of deltoid and gluteal injections of paliperidone palmitate in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009; 33:1022-1031
- Hough, D. et al. Paliperidone palmitate maintenance treatment in delaying the timeto-relapse in patients with schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Schizophr Res*. 2010; 116:107-117
- Keith S. Use of long-acting risperidone in psychiatric disorders: focus on efficacy, safety and cost-effectiveness. *Expert Rev Neurother*. 2009; 9:9-31.
- Kozma C, Grogg A. Medication compliance and hospitalization in schizophrenia. Paper presented at 6th Annual Meeting of the College of Psychiatric and Neurologic Pharmacists; May 1-4, 2003, Charleston, SC
- Kramer M et al. Paliperidone palmitate, a potential long-acting treatment for patients with schizophrenia. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010;13: 635-647
- Maples et al. *Schiz Res* 2003; (Suppl.):325
- Nasrallah H et al. A controlled, evidence based trial of paliperidone palmitate, a long-acting injectable antipsychotic, in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2010; 35:2072-2082
- Oehl M et al. Compliance with antipsychotic treatment. *Acta Psychiatr Scand* 2000;102(Suppl. 407):83-6
- Pandina et al. A Randomised, Placebo Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of 3 Doses of paliperidone Palmitate in Adults With Acutely Exacerbated Schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2010; 30:235-244

n Impressum Verleger: Medizin Medien Austria GmbH DVR Nr.: 0753211 Verlags- und Redaktionsadresse: Wiedner Hauptstraße 120-124, 1050 Wien, Tel.: 01/546 00-0, Fax: DW 730, E-Mail: medizin@medizin-medien.at Geschäftsführung: Thomas Zembacher Für den Inhalt verantwortlich: O. Univ.-Prof. Dr. h.c. mult. Dr. Siegfried Kasper, Dr. Andreas Schreiner (Co-Vorsitz), Prim. Univ.-Doz. Dr. Christian Geretsegger, Univ.-Prof. Dr. Peter Hofmann, Dir. Dr. Marion Kalousek, Prim. Dr. Adelheid Kastner, Prim Univ.-Prof. DDr. Michael Lehofer, Prim. Univ.-Prof. Dr. Josef Marksteiner, Chefarzt Prim. Dr. Georg Psota, Prim. Univ.-Prof. Dr. Hans Rittmannsberger, Univ.-Prof. Dr. Johannes Wancata Medical Writer: Sabine Fisch Projektverantwortung: Mag. Andrea Budin Lektorat: Heinz Javorsky Art Direction: Karl J. Kuba Layout und DTP: Johannes Spandl Druck: Friedrich VDV, 4020 Linz Auflage: 10.000. Nachdruck, auch auszugsweise, nur mit ausdrücklicher, schriftlicher Genehmigung von Medizin Medien Austria GmbH. Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme gespeichert, verarbeitet, vervielfältigt, verwertet oder verbreitet werden. Aus Gründen der besseren Lesbarkeit verzichten wir auf das Binnen-I und auf die gesonderte weibliche und männliche Form.

Mit freundlicher Unterstützung von Janssen-Cilag