

Paliperidonpalmitat in der Langzeittherapie der Schizophrenie

Hans-Peter Volz, Werneck, und Kristin Heerlein, Neuss

Die Schizophrenie ist eine häufige Erkrankung, die wegen ihrer Rezidivneigung und einem zum Teil ungünstigen Langzeitverlauf häufig zu einer frühzeitigen Berentung führt und die Unfähigkeit einer selbstständigen Lebensführung mit sich bringt. Gerade das Überwiegen oder die Zunahme von Negativsymptomen im Krankheitsverlauf wird von den Betroffenen als besonders quälend empfunden. Dies führt auch zu einer deutlichen Beeinträchtigung der Lebensqualität der Betroffenen. Die kontinuierliche Therapie mit Antipsychotika ist, neben psychosozialen Therapien, eine der Hauptstützen der Rezidivprophylaxe. Die zuverlässige Sicherstellung einer kontinuierlichen antipsychotischen Medikation kann durch die Verwendung langwirksamer Antipsychotika im Besonderen gewährleistet werden.

Im vorliegenden Beitrag werden die pharmakologischen Eigenschaften sowie die Anwendung von Paliperidonpalmitat dargestellt und die Möglichkeiten der Verwendung langwirksamer Antipsychotika unter allgemeinen klinischen Gesichtspunkten diskutiert.

Schlüsselwörter: Schizophrenie, Langzeittherapie, Adhärenz, Depot-Antipsychotika, Paliperidonpalmitat

Psychopharmakotherapie 2013;20:252–9.

Eine frühe Diagnosestellung sowie die adäquate Behandlung der Schizophrenie können die Langzeitprognose entscheidend verbessern, insbesondere wenn Rückfälle vermieden werden können. Die wesentliche Stütze im Rahmen der Rückfallprophylaxe sind Antipsychotika. Wenngleich auch bei zuverlässiger Einnahme von Antipsychotika kein vollständiger Schutz vor Rückfällen erreicht werden kann, ist der Nutzen der Erhaltungstherapie in der Langzeitbehandlung klar belegt [27].

Zunehmend werden Studien und Empfehlungen publiziert, die den Einsatz langwirksamer Antipsychotika bereits in der frühen Erkrankungsphase sowie bei Ersterkrankung unterstützen [8, 9, 22, 32, 44]. Die Behandlung jüngerer Patienten, gerade zu Beginn des Krankheitsverlaufs, stellt eine ganz besondere Herausforderung dar. Bereits erreichte, individuelle Lebensziele dieser Patienten

können, wenn durch die ersten psychotischen Episoden verloren oder beeinträchtigt, oft nur schwer und mit viel Mühe wiedererlangt werden. Daher gilt es, unbedingt das psychosoziale Funktionsniveau zu erhalten und jeden Rückfall sowie eine Chronifizierung der Erkrankung zu verhindern. Die Patienten befinden sich meist zu Beginn ihrer Erkrankung in einer entscheidenden Phase ihrer Lebensplanung (Ausbildung, Berufswahl, soziale Kontakte, Familiengründung). Trotz eines vielfältigen Angebots therapeutischer Ansätze einerseits im stationären, andererseits aber auch im ambulanten Bereich steht bei dieser Patientengruppe typischerweise eine geringe Therapieadhärenz als Schlüsselproblematik im Vordergrund (siehe auch **Fallbeschreibung**). Die Häufigkeit der medikamentösen Non-Adhärenz bei schizophrenen Patienten wurde umfangreich untersucht

[7, 15, 24, 30]. Es zeigte sich, dass die Rate der Non-Adhärenz schizophrener Patienten zum Teil diejenige bei anderen chronischen Erkrankungen übersteigt: Ein Jahr nach der Klinikentlassung nehmen nur noch 50% der schizophrenen Patienten die verordnete Medikation ein, im zweiten Jahr fällt diese Quote weiter auf lediglich 25% [7]. Die Non-Adhärenz ist von allen bekannten Faktoren der stärkste Prädiktor für das Auftreten einer erneuten schizophrenen Episode [21]. Das frühzeitige Auftreten einer erneuten Episode ist

Prof. Dr. med. Hans-Peter Volz, Krankenhaus für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatische Medizin, Schloss Werneck, Balthasar-Neumann-Platz 1, 97440 Werneck, E-Mail: hans-peter.volz@kh-schloss-werneck.de
Dr. med. Kristin Heerlein, Medizin und Forschung ZNS, Janssen-Cilag GmbH, Johnson & Johnson Platz 1, 41470 Neuss, E-Mail: kheerlei@its.jnj.com

Fallbeschreibung

Ein 25-jähriger Patient kommt zum dritten Mal innerhalb von vier Jahren mit dem Vollbild einer paranoiden Schizophrenie zur stationären Aufnahme. Die erste Episode (vor vier Jahren) wurde initial mit oralem Risperidon (bis 6 mg/Tag) behandelt, hierunter entwickelte der Patient eine Akathisie, sodass damals auf Olanzapin (zunächst 15 mg/Tag) umgestellt wurde. Nach Vollremission wurde der Patient mit 10 mg/Tag Olanzapin entlassen und setzte sein Studium fort. Der ersten Exazerbation vor zwei Jahren war eine schrittweise Reduktion von Olanzapin, beginnend neun Monate nach der damaligen Entlassung, vorausgegangen. Die erneut notwendige Therapie erfolgte mit gutem, wenngleich nicht zu einer Vollremission führendem Erfolg wiederum mit Olanzapin. Dieses Mal wurde der Patient mit 15 mg/Tag entlassen.

Seit der ersten Episode hatte der Patient insgesamt sieben Kilogramm an Gewicht zugenommen. Er hatte bereits zu diesem Zeitpunkt große Angst, sein Studium wieder aufzunehmen. Kognitive Störungen, vor allem in der Daueraufmerksamkeit, bereiteten ihm Sorge.

Die Behandlung der dritten Episode gestaltete sich in der Akutphase deutlich schwieriger als die Behandlung der vorangegangenen Episoden. Sieben Monate vor dem dritten stationären Aufenthalt hatte der Patient eigenständig Olanzapin abgesetzt. Der Patient gab später als Gründe für dieses Vorgehen die Gewichtszunahme, aber auch seine Tagesmüdigkeit unter der Medikation an. In der Tat wurde während des nun notwendigen dritten stationären Aufenthaltes deutlich, dass sich gravierende Schwierigkeiten beim Studium eingestellt hatten, wobei allerdings weniger die Kognitionsdefizite als vielmehr Antriebsstörungen („Ich bin morgens einfach nicht aus dem Bett gekommen!“; „Ich hatte zu nichts mehr Lust!“) ursächlich waren.

Die initial erneut begonnene Monotherapie mit Olanzapin (bis 20 mg/Tag) führte nur zu einer Teilresponse, der Patient klagte weiterhin unter anderem über „Stimmenhören“. Die Medikation wurde dann um 4 mg/Tag Risperidon ergänzt. Hierunter kam es zu einer zögerlichen weiteren Rückbildung der Symptome. Der Patient zeigte in der Folgezeit eine deutliche Negativsymptomatik, die sich erst allmählich wieder zurückbildete, Olanzapin wurde, auch wegen einer zunehmend deutlicher werdenden Sedierung, auf 10 mg/Tag reduziert. Nunmehr stand bei sich nähernder Entlassung die Frage, wie nach dieser Vorgeschichte eine Erhaltungstherapie durchgeführt werden sollte, im Vordergrund. Der Patient lehnte eine weitere Behandlung mit Olanzapin ab, da ihn die Gewichtszunahme sehr belastete.

Es handelt sich zusammengefasst um einen Patienten nach dem zweiten Rezidiv einer paranoiden Schizophrenie, der im Vorfeld mehrfach ohne durchschlagenden Erfolg mit einer Mono- bzw. einer Kombinationstherapie aus zwei atypischen oralen Antipsychotika behandelt wurde. Aufgrund von unerwünschten Arzneimittelwirkungen wie Gewichtszunahme und Tagesmüdigkeit wurde die Medikation mehrfach reduziert, zuletzt durch den Patienten auch eigenständig abgesetzt. In dieser entscheidenden Krankheitsphase ist es nun wichtig, eine suffiziente und langfristige Erhaltungstherapie einzuleiten und sicherzustellen. Es gilt, jedes weitere Rezidiv zu verhindern, sodass der Patient sein Studium erfolgreich fortsetzt und weder durch eine größere kognitive Beeinträchtigung noch durch längere Unterbrechungen infolge von Krankenhausaufenthalten an einem Abschluss seines Studiums gehindert wird. Aufgrund dieser Anforderungen an die zukünftige Therapie, haben sich die behandelnden Ärzte gemeinsam mit dem Patienten für ein langwirksames Präparat entschieden, das ein möglichst langes Dosierungsintervall hat. Hinsichtlich der unerwünschten Arzneimittelwirkungen sollten Tagesmüdigkeit sowie die Gewichtszunahme minimiert werden. Die Wahl fiel auf Paliperidonpalmitat. Wir begannen also mit einer stetigen Reduktion von Olanzapin und initiierten zeitgleich die Behandlung mit Paliperidonpalmitat nach Schema. Der Patient wurde schließlich auf eine Erhaltungsdosis von 75 mg Paliperidonpalmitat/Monat eingestellt und entlassen. Olanzapin konnte langsam, noch während des stationären Aufenthalts, ausgeschlichen werden. Bisher ist der Patient seit elf Monaten rückfallfrei und hat sein Studium wieder aufnehmen können. Begleitend hatte der Patient regelmäßig die auf drei Wochen angelegte Psychoedukationsgruppe besucht, in der insbesondere auf die Bedeutung der Rezidive für den weiteren Erkrankungsverlauf eingegangen wurde.

nicht nur wegen der damit verbundenen Beeinträchtigungen durch die bestehende akute Symptomatik ungünstig. Mit Zunahme der Zahl der Exazerbationen kommt es außerdem trotz entsprechender Behandlung zu einer Verlängerung der Dauer bis zur Remission. Bereits das Absetzen der Medikation über 1 bis 10 Tage bzw. über 11 bis 30 Tage führt zu einer deutlichen Erhöhung der Rehospitalisierungsrate (Odds-Ratio 1,98 bzw. 2,81) [28]. Selbst eine partiel-

le medikamentöse Non-Adhärenz über einen begrenzten Zeitraum kann somit bereits einen negativen Effekt auf den Verlauf der Erkrankung haben [44]. Die langfristige Prognose ist weitgehend vom Ausmaß der Negativsymptomatik und vor allem der Kognitionsstörungen, insbesondere von Störungen des Arbeitsgedächtnisses, abhängig [43].

Mit der Einführung der atypischen Antipsychotika in die Therapie der Schizophrenie war die Hoffnung ver-

bunden, dass aufgrund der besseren Verträglichkeit dieser Substanzen die Adhärenz zunehmen würde. Diese Erwartung wurde jedoch nur teilweise erfüllt [26]. So berichteten Dolder et al. [6] zwar über einen statistisch signifikanten Unterschied in der regelmäßigen Arzneimittelleinnahme zwischen den Behandlungen mit typischen (42,6%) und atypischen Antipsychotika (50,1%), aber die Differenz von etwa 8% erschien geringer als erwartet.

Die langwirksamen Verabreichungsformen der Antipsychotika werden häufig in der Erhaltungstherapie der Schizophrenie eingesetzt. In aktuellen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass die Gabe von langwirksamen Präparaten die Gefahr der Rehospitalisierung im Vergleich zu den oralen Applikationsformen verringern und zusätzlich zu einer vergleichsweise besseren Lebensqualität führen kann [12, 28, 39]. Ebenso wie bei der oralen Verabreichung einer Medikation ist bei der Gabe von langwirksamen Präparaten die Adhärenz von verschiedenen Faktoren abhängig, unter anderem von den Eigenschaften der ausgewählten Substanz, aber auch von den individuellen Charakteristika des Patienten, dessen Einstellungen und Überzeugungen ebenso wie von denjenigen des verordnenden Arztes. Allerdings besteht bei langwirksamen Präparaten aufgrund der langen Halbwertszeiten der Vorteil, dass es auch bei Nichterscheinen zur geplanten Injektion zunächst nicht zu einem raschen Plasmaspiegelabfall kommt. Aufgrund des notwendigen regelmäßigen Arzt-Patienten-Kontakts ist die antipsychotische Medikation transparent, und so kann nach Nichterscheinen zunächst Kontakt zum Patienten bzw. zum Betreuer aufgenommen und es können die Gründe dafür hinterfragt werden. Weitere Differenzierungspunkte sind pharmakokinetischer Natur. Es kommt bei langwirksamen Präparaten zu einer Reduktion von Effekten, die durch eine hohe Peak-to-Trough-Fluktuation hervorgerufen werden (z.B. extrapyramidal-motorische Störungen). Langwirksame Präparate gewährleisten eine gleichmäßigere Wirkstoffabgabe sowie relativ stabile Plasmaspiegel.

Anwendung von Paliperidonpalmitat

Paliperidonpalmitat (Xeplion®) ist ein langwirksames atypisches Antipsychotikum. Es ist zugelassen für die Erhaltungstherapie der Schizophrenie bei Patienten, die auf Paliperidon oder Risperidon eingestellt wurden.

Neueinstellung

Bei Neueinstellungen sollten die Patienten mit Risperidon oder Paliperidon (oral) vorbehandelt sein bzw. eine dieser Substanzen bereits früher mit guter Wirksamkeit erhalten und vertragen haben, da Paliperidon (9-OH-Risperidon) der aktive Hauptmetabolit von Risperidon ist (Abb. 1). In der Regel wird diese orale Vorbehandlungsphase so lange durchgeführt, bis eine befriedigende psychopathologische Stabilisierung erreicht ist und der Anwender die Verträglichkeit des Antipsychotikums abschätzen kann. Bei Patienten mit früherem Ansprechen auf Risperidon oder Paliperidon kann auch ohne eine aktuelle orale Vorbehandlung eine Therapie mit Paliperidon begonnen werden, wobei hier die psychotischen Symptome maximal mittelschwer sein sollten.

Umstellung

Bei der Umstellung von oralen Antipsychotika wird zunächst mit einer 150-mg-Injektion (Tag 1) begonnen, daraufhin erfolgt eine Woche später die Gabe einer 100-mg-Dosierung. Zum raschen Erreichen therapeutischer Wirkstoffkonzentrationen wird empfohlen, die ersten beiden Injektionen deltoidal durchzuführen. Die Erhaltungsdosis wird im Verlauf einmal monatlich verabreicht, wobei, falls erforderlich, im Einzelfall eine Abweichung von ± 7 Tagen möglich ist. Die Erhaltungsdosis kann wahlweise deltoidal oder gluteal appliziert werden [19]. Für Paliperidonpalmitat wird eine Loading-Strategie verfolgt, das heißt, durch vergleichsweise hohe initiale Dosen und ein initial kürzeres Dosierungsintervall werden rasch Plasmaspiegel im therapeutischen Bereich erreicht. Die Erhaltungsdosis von Paliperidonpalmitat sollte innerhalb der empfohlenen Bandbreite von 25 bis 150 mg monatlich liegen und abhängig von der klinischen Situation individuell angepasst werden. Eine aktu-

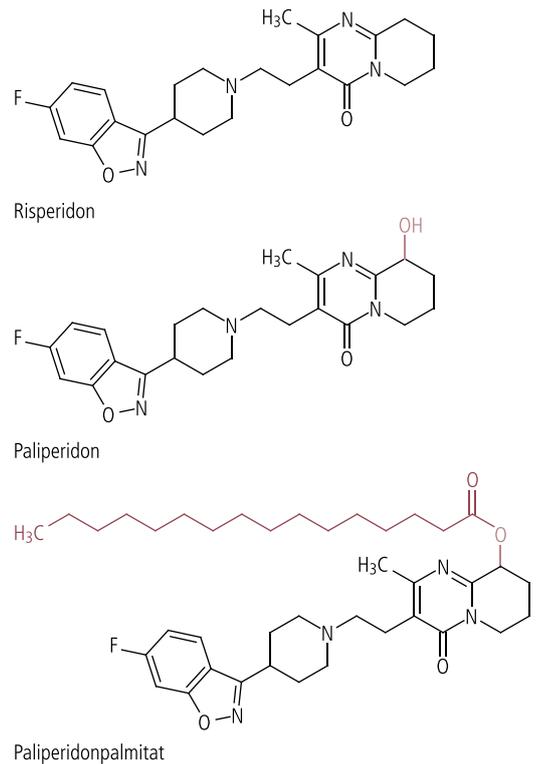


Abb. 1. Paliperidonpalmitat, Paliperidon (9-OH-Risperidon) und Risperidon

elle Interimsanalyse einer prospektiven Umstellungsstudie über sechs Monate hat gezeigt, dass bei Patienten mit einem Umstellungsgrund (z. B. nicht ausreichende Wirksamkeit, unerwünschte Arzneimittelwirkungen) die große Mehrheit der Erhaltungsdosen von Paliperidonpalmitat zwischen 75 und 150 mg liegt [13, 14].

Dosis

Die Dosisfindung der Erhaltungsdosis sollte stets unter Beachtung der patientenindividuellen Gegebenheiten erfolgen. Verschiedene Variablen können zur Dosisfindung in Betracht gezogen werden, da einzelne Patienten sowohl von höheren als auch von niedrigeren Erhaltungsdosen profitieren können, wofür Dosen von 25, 50, 75, 100 und 150 mg zur Verfügung stehen. Beispielsweise ist es wichtig, den genauen Umstellungsgrund zu kennen sowie die aktuelle Krankheitsschwere mit einzubeziehen: Liegt eventuell zum Zeitpunkt der Umstellung eher eine Über- oder eine Unterdosierung der Vormedikation vor? Relevant kann gerade bei Umstellungen auch die Kenntnis der Arzneimittelanamnese sein:

Übersicht zur Dosierung von Paliperidonpalmitat

Beeinflussung der Höhe der Erhaltungsdosis (25–150 mg) durch folgende Faktoren:

- Setting zum Umstellungszeitpunkt
 - Umstellungsgrund
 - Krankheitsschwere
 - Dosierung der Vor- und Begleitmedikation(en) im Krankheitsverlauf
 - Erkrankungsdauer und Rezidivhäufigkeit
 - Arzneimittelanamnese
 - Dosierungen und Präparatverträglichkeit in der Anamnese
- Patienteneigenschaften
 - Konstitution
 - Nierenfunktion

Welche Präparate wurden im Vorfeld gegebenenfalls gut vertragen, welche unerwünschten Wirkungen haben im Vorfeld bereits zu Umstellungen geführt? Wurde eine antipsychotische Wirksamkeit im Vorfeld eher durch höhere oder niedrigere Dosierungen der jeweiligen Präparate erreicht? Welche Begleitmedikation(en) erhielt der Patient bis zur Umstellung? In speziellen Fällen kann auch die Konstitution des Patienten gegebenenfalls Hinweise auf die Notwendigkeit höherer (oder niedriger) Dosierungen geben.

Beispielsweise können höhere Erhaltungsdosen bei Patienten mit hoher Krankheitsaktivität und hohem Rückfallrisiko notwendig werden, ebenso bei Patienten, die bereits im Vorfeld hohe Dosierungen von Risperidon, Paliperidon oder anderen Antipsychotika benötigen und/oder stark übergewichtig sind. Niedrigere Erhaltungsdosen kommen gegebenenfalls bei langfristig stabil eingestellten Patienten infrage, die im Vorfeld sehr anfällig für unerwünschte Arzneimittelwirkungen waren (siehe auch **Übersicht**).

Vergleich mit langwirksamem Risperidon

Bei der Einstellung auf langwirksames Risperidon (Risperdal® Consta®) muss orales Risperidon (z. B. Risperdal®) über einen Zeitraum von drei Wochen zusätzlich gegeben werden, um therapeutisch wirksame Plasmaspiegel zu

erhalten [18]. Im Gegensatz dazu wurde die Galenik von Paliperidonpalmitat so entwickelt, dass bereits am ersten Tag nach der Injektion Paliperidon freigesetzt wird und darüber hinaus durch ein Initiierungsschema schneller therapeutische Plasmaspiegel (Loading-Strategie, s. o.) erreicht werden können. In den Zulassungsstudien erfolgte sogar eine Umstellung gemäß Start-Stopp-Strategie, sodass nach der ersten Injektion von Paliperidonpalmitat keine orale Supplementierung erfolgte. Die klinischen Erfahrungen seit Markteinführung zeigen allerdings, dass es bei Umstellungen häufig und abhängig von der klinischen Situation sinnvoll sein kann, nach Therapiebeginn mit Paliperidonpalmitat die Vormedikation (Risperidon, Paliperidon ER) über einen gewissen Zeitraum (ca. 7 Tage) auszuschieben.

Vormedikation

Nun ist auch der Fall denkbar, dass ein Patient zwar Vorerfahrungen mit Paliperidon ER (extended release, Invega®) oder Risperidon – typischerweise im Rahmen einer früheren schizophrenen Episode – gesammelt hat, aber aktuell auf eine andere Medikation eingestellt ist. Soll ein solcher Patient umgestellt werden, so sollten neben allgemeinen klinischen Überlegungen sowohl die pharmakodynamischen wie pharmakokinetischen Charakteristika der Vormedikation berücksichtigt werden (z. B.

sedierende Wirkung, anticholinerges Potenzial, Halbwertszeit). Vormedikationen mit klinisch relevantem sedierendem und/oder anticholinergem Potenzial, beispielsweise Olanzapin oder Quetiapin, sollten generell *langsam* über mehrere (etwa 3–4) Wochen ausgeschlichen werden, um Absetzphänomene wie Insomnie, Angst, Unruhe oder ein cholinerges Rebound-Phänomen zu vermeiden. Im Gegensatz dazu können Präparate wie Amisulprid oder Aripiprazol, die diese Eigenschaften nicht oder nur gering besitzen, schneller ausgeschlichen werden [1, 4, 5, 38, 46]. Eine weitere Umstellungsmöglichkeit ist jene von einem atypischen oder konventionellen Depotpräparat, beispielsweise langwirksamem Risperidon oder Zuclopenthixol. Hier kann zum nächsten Injektionszeitpunkt des Depotpräparats mit der Gabe von Paliperidonpalmitat in der zu erwartenden Erhaltungsdosis (also *ohne* Loading-Strategie) begonnen werden [11]. Unter Abwägung klinischer Kriterien kann gegebenenfalls eine vorübergehende überlappende Therapie mit einem oralen Antipsychotikum sinnvoll oder notwendig sein.

In **Tabelle 1** sind die wichtigsten Eigenschaften von Paliperidonpalmitat zusammengefasst.

Unterschiede zwischen Paliperidon und der Muttersubstanz Risperidon

Paliperidon entspricht chemisch 9-OH-Risperidon, dem aktiven Hauptmetaboliten der Muttersubstanz Risperidon (**Abb. 1**). Paliperidon verfügt im Gegensatz zu Risperidon über eine zusätzliche Hydroxygruppe. Die Substanz kann somit unter Umgehung der Phase-I-Reaktion direkt in die Phase-II-Reaktion der Leber eingeschleust oder direkt renal ausgeschieden werden (siehe Abschnitt „Metabolisierung“).

In Untersuchungen an humanem, Post-mortem-Hirngewebe wurden einige Unterschiede zwischen Paliperidon und Risperidon in Bezug auf die Gleichgewichtsbindungskonstanten verschiedener Rezeptoren gefunden. So zeigte

Tab. 1. Wichtige Eigenschaften von Paliperidonpalmitat

Wirkstoff	Paliperidonpalmitat (Prodrug von Paliperidon)
Gruppe	Langwirksames atypisches Antipsychotikum
Darreichungsform	Injektionssuspension, Fertigspritze
Wirkstärken [mg]	25, 50, 75, 100, 150
Anwendungsgebiet	Erhaltungstherapie der Schizophrenie bei Erwachsenen
Anwendung	Initiale deltoideale Injektionen von 150 mg an Tag 1 und 100 mg an Tag 8, danach monatliche intramuskuläre Erhaltungsinjektionen (deltoideal oder gluteal), bei Umstellung von anderen Depotpräparaten wird das Tag 1/Tag 8-Initiierungsschema nicht empfohlen
Zulassung	Zulassung 03/2011 (zentrale EMA-Zulassung) Zulassung 2009 (USA)

EMA: European Medicines Agency

Risperidon im Vergleich zu 9-OH-Risperidon jeweils höhere Affinitäten am Alpha-1-, Alpha-2-, 5-HT_{1A}-, 5-HT_{1D}- und am 5-HT_{2A}-Rezeptor [33]. Nur geringe Unterschiede wurden am D₂- sowie am H₁-Rezeptor gesehen [25, 33, 35].

Im *indirekten* Vergleich kontrollierter klinischer Studien über den Einsatz von oralem Risperidon und Paliperidon ER wurden unter einer Behandlung mit Paliperidon ER im Vergleich zu Risperidon unter anderem eine klinisch relevante niedrigere Inzidenz von Müdigkeit, Schwindel, Akathisie, Unruhe und Angst beobachtet [34, 41]. Zusätzlich wurde eine geringere Gewichtszunahme unter Paliperidon ER im Vergleich zu Risperidon berichtet [20]. Cavallaro et al. veröffentlichten eine Beobachtungsstudie, in der Patienten, die nicht ausreichend auf Risperidon ansprachen, auf Paliperidon ER umgestellt wurden. 40% dieser Patienten zeigten nach einer 12-wöchigen Therapie mit Paliperidon signifikante Verbesserungen des psychopathologischen Befundes [2]. Diese Ergebnisse werden durch eine weitere prospektive klinische Studie bestätigt: Hier wurden 694 stabile, aber symptomatische Patienten mit einem klinischen Umstellungsgrund von oralem Risperidon auf Paliperidon ER umgestellt. Eine signifikante Symptomverbesserung (PANSS[Positive and negative syndrome scale]-Verbesserung um $\geq 20\%$) zeigte sich bei 62% der Patienten [36]. Insgesamt scheinen zwischen Risperidon und Paliperidon gewisse Unterschiede im Rezeptorbindungsprofil zu bestehen; dazu kommen deutliche Unterschiede in der Phar-

makokinetik und -dynamik aufgrund der bei Paliperidon ER eingesetzten OROS®-Technologie (Osmotic release oral system). Vergleichende Daten und neuere Umstellungsstudien bestätigen diese Hinweise auf klinisch relevante Unterschiede in Wirksamkeit und Verträglichkeit von oralem Risperidon und Paliperidon ER. Darüber hinaus zeigte Paliperidon ER einen direkten positiven Effekt auf die Negativsymptomatik schizophrener Patienten [37]. Weitere direkte Vergleichsstudien, die dann auch metaanalytisch ausgewertet werden könnten, sind notwendig, um klinische Wirksamkeits- und Verträglichkeitsunterschiede zu charakterisieren.

Welche Patienten profitieren von langwirksamen Präparaten wie Paliperidonpalmitat?

In der aktuell noch gültigen deutschen S3-Leitlinie aus 2006 zur Behandlung der Schizophrenie [10] wird für die Langzeittherapie dasjenige typische oder atypische Antipsychotikum empfohlen, unter dem eine Remission in der Akuttherapie bei guter Verträglichkeit erzielt wurde (Empfehlungsstärke C). Bei der Auswahl des Antipsychotikums in der Langzeittherapie sei die überlegene rezidivprophylaktische Wirksamkeit der atypischen Antipsychotika zu berücksichtigen (Empfehlungsstärke A).

Zu den Depotapplikationen wird dargestellt, dass diese aufgrund ihrer gesicherten Applikation und guten Bioverfügbarkeit eine wirksame Alternative zur oralen Medikation darstellen. Sie

sollten grundsätzlich in der Langzeittherapie in Erwägung gezogen werden (Empfehlungsstärke A/B). Langwirksame Präparate würden sich besonders in Fällen empfehlen, in denen eine regelmäßige orale antipsychotische Medikation nicht sichergestellt, aber dringend notwendig erscheint (z. B. schwere Fremd- oder Eigengefährdung im Rezidiv) oder aber eine Patientenpräferenz darstellt (Empfehlungsgrad: Good Clinical Practice). Bei der Entscheidung für ein langwirksames Antipsychotikum ist das erwartungsgemäß als günstiger einzustufende Profil der unerwünschten Arzneimittelwirkungen des verfügbaren atypischen Präparats Risperidon insbesondere im Hinblick auf das geringere Risiko von Spätdyskinesien zu berücksichtigen (Empfehlungsstärke C).

Anhand dieser wichtigen Leitlinienfeststellungen lässt sich erkennen, dass die Applikation langwirksamer Antipsychotika bereits 2006 ihren festen Platz in der Erhaltungstherapie der Schizophrenie hatte. Mittlerweile sind neben Risperidon auch Olanzapin und Paliperidon als langwirksame atypische Antipsychotika verfügbar.

2011 wurde eine Metaanalyse von Leucht et al. veröffentlicht, die vergleichende Studien (orale vs. injizierbare langwirksame Präparate) von 1970 bis 2011 auswertete [28]. Diese Metaanalyse zeigt eine signifikante Überlegenheit der langwirksamen Präparate in Bezug auf Rückfallraten und Therapieabbrüche. Eine weitere, kürzlich erschienene Metaanalyse von 21 kontrollierten randomisierten Studien von Kishimoto et al. zeigte dagegen eine Überlegenheit nur für das langwirksame Fluphenazin, nicht aber für die Gesamtheit der langwirksamen Präparate [23]. Die Autoren diskutieren unter anderem, dass das Patientenmanagement in kontrollierten, randomisierten Studien nicht einer naturalistischen Beobachtung, wie sie im klinischen Alltag vorkommt, entspricht und sich deswegen Unterschiede in der Adhärenz der Patienten zeigen können. Im Vergleich dazu wurden 2011 zwei große prospektive naturalistische Beobachtungs-

studien veröffentlicht, in denen eine deutliche Überlegenheit für die langwirksamen Präparate, unter anderem auch am Beispiel von atypischem langwirksamem Risperidon, gezeigt wurde [12, 39].

Eine finnische Kohortenstudie aus dem Jahr 2011 hat gezeigt, dass bei Depotantipsychotika das Risiko einer Rehospitalisierung sowie eines Therapieabbruchs deutlich niedriger ist als bei oralen Darreichungsformen desselben Wirkstoffs [39]. Die französische CGS-Studie (Cohort for the general study of schizophrenia) zeigte, dass durch die Gabe von langwirksamem Risperidon eine signifikante Reduktion der Hospitalisierungsraten im Vergleich zu oralen Präparaten erreicht werden konnte [12]. Zusätzlich wurde eine ebenfalls signifikante Überlegenheit von langwirksamem Risperidon im Vergleich zu konventionellen Depotpräparaten gezeigt [12]. Somit hat sich seit Erstellung der deutschen Leitlinien in 2006 die Evidenz in Richtung der langwirksamen Präparate und der Atypika verschoben. Auch im Hinblick auf die Erkrankungsdauer gibt die aktuelle Studienlage deutliche Hinweise, dass eine Behandlung mit langwirksamen atypischen Präparaten bereits in einer frühen Erkrankungsphase oder sogar bei Ersterkrankung sinnvoll sein kann, da hierdurch Rückfälle vermieden werden können [8, 9, 22, 32, 44].

Zwischenfazit

Die Verabreichung langwirksamer Präparate wie Paliperidonpalmitat ist eine effektive Möglichkeit, eine sichere Substanzzufuhr zu gewährleisten und gegebenenfalls gleichzeitig die antipsychotische Therapie zu vereinfachen. Durch ihren Einsatz kann der Hauptfaktor eines drohenden Rückfalls, die medikamentöse Non-Adhärenz, im Rahmen eines Gesamtbehandlungsplans reduziert werden. Insofern ist es sinnvoll, Patienten mit einer Schizophrenie, die eine längerfristige Antipsychotika-Therapie erhalten sollen, offensiv die Möglichkeit eines langwirksamen atypischen Antipsychotikums anzubieten,

um so eine effektive Rezidivprophylaxe zu erreichen.

Eine Beschränkung einer solchen langwirksamen Therapie auf Patienten, die entweder deutliche Risikofaktoren für Non-Adhärenz zeigen und/oder bei denen ein besonderes Risiko im Falle eines Rezidivs droht, erscheint angesichts der aktuellen Studienlage nicht mehr angebracht. Partielle oder Non-Adhärenz bei Menschen mit Schizophrenie ist nicht die Ausnahme, sondern stellt eher die Regel dar. Gerade nach Ersterkrankung bzw. in einer frühen Erkrankungsphase gilt es, die Weichen für die Langzeittherapie zu stellen und Rezidive unbedingt zu vermeiden, sodass eine Chronifizierung einhergehend mit multiplen negativen Konsequenzen verhindert werden kann. Betrachtet man hierbei das Profil von Paliperidonpalmitat, erscheint dieses nicht nur aufgrund seiner guten Verträglichkeit als geeignet. Einerseits werden den meist noch jungen Patienten durch das monatliche Intervall Freiräume geschaffen, andererseits kommt die meist fehlende oder nur geringe Sedierung gerade diesen Patienten entgegen.

Pharmakokinetik

Die Freisetzungsgeschwindigkeit nach intramuskulärer Injektion wird bestimmt durch die *Partikelgröße*, die wiederum die *Hydrolyse* von Paliperidonpalmitat zu Paliperidon und Palmitat beeinflusst. Durch ein patentiertes Nass-Mahlverfahren wird dabei eine Partikelgröße erreicht, die optimal auf die Zielkinetik ausgerichtet ist. Nach intramuskulärer Injektion wird durch körpereigene Esterasen kontinuierlich Paliperidon freigesetzt.

Die Plasmaspiegel von Paliperidon nach i. m. Gabe steigen mit einer medianen t_{\max} von 13 Tagen allmählich auf die maximale Konzentration an. Die Freisetzung von Paliperidon beginnt zeitnah nach der ersten i. m. Injektion an Tag 1 und dauert bis zu 126 Tage an. Plasmakonzentrationen, die annähernd den Steady-State-Konzentrationen von Paliperidon entsprechen, werden innerhalb einer Woche nach den initialen

deltoidalen intramuskulären Injektionen von 150 mg an Tag 1 und 100 mg an Tag 8 erreicht. Die Halbwertszeit von Paliperidon nach Verabreichung von Paliperidonpalmitat ist dosisabhängig und liegt zwischen 25 und 49 Tagen. Die mittlere Halbwertszeit von Paliperidon nach deltoidaler oder glutealer Injektion steigt mit zunehmender Dosis an (25–50 mg: 25–31 Tage; 100–150 mg: 40–49 Tage) [3, 19].

Metabolismus und Elimination

Im Gegensatz zu den meisten anderen Antipsychotika wird Paliperidon nur in einem nicht klinisch relevanten Umfang über das hepatische Cytochrom-P450-(CYP-)Isoenzymssystem metabolisiert [19]. Dies ist einerseits aufgrund der hohen Prävalenz eines komorbiden Substanzgebrauchs, andererseits aufgrund häufiger Begleitmedikationen bei Schizophreniepatienten von großer Bedeutung.

Die meisten atypischen Antipsychotika sowie eine Vielzahl anderer Arzneimittel werden über das CYP-Isoenzymssystem abgebaut, vor allem über CYP1A2, CYP2D6 und CYP3A4. Bestimmte Arzneimittel oder Nahrungsmittel können durch Induktion oder Inhibition dieser Enzyme zu einem erniedrigten oder erhöhten Plasmaspiegel führen. In-vivo-Studien zeigen, dass CYP1A2, CYP2D6 und CYP3A4 nur eine untergeordnete Rolle bei der Elimination von Paliperidon spielen. Für die vier hepatischen Stoffwechselwege Spaltung, Dealkylierung, Dehydrogenierung und Hydroxylierung des Benzisoxazol-Derivats wurde eine Beteiligung an der Elimination von Paliperidon gezeigt. Auf die einzelnen Wege entfallen aber maximal jeweils nur 6,5% der verabreichten Dosis [42]. Erst wenn mindestens 30% der Dosis eines Pharmakons über das betreffende Enzym metabolisiert werden, ist von einer klinisch relevanten Beeinflussung des Metabolisierungsweges beispielsweise durch Induktion, Inhibition oder Polymorphismen zu rechnen [37]. Klinisch bedeutsame pharmakokinetische Wechselwirkungen mit anderen Substanzen,

die durch Cytochrom-Isoenzyme verstoffwechselt werden, und daraus resultierende Wirkverluste oder unerwünschte Wirkungen durch zu hohe oder zu niedrige Plasmaspiegel sind bei Paliperidon nicht zu erwarten [42]. Bei starken Rauchern tritt keine Senkung des Paliperidon-Plasmaspiegels ein, auch die genetischen Polymorphismen der Cytochrom-Isoenzyme (langsame, normale und schnelle Metabolisierer) spielen bei der Verstoffwechslung von Paliperidonpalmitat keine oder nur eine untergeordnete Rolle [19].

Paliperidon wird zum größten Teil unverändert renal ausgeschieden. Aufgrund dessen kann eine Dosisanpassung von Paliperidonpalmitat bei Nierenfunktionsstörungen notwendig werden. Bei Patienten mit einer leicht eingeschränkten Nierenfunktion (Creatinin-Clearance ≥ 50 ml/min bis < 80 ml/min) werden niedrigere Dosierungen empfohlen. Bei mittelschwerer bis schwerer Nierenfunktionseinschränkung wird ab einer Creatinin-Clearance von < 50 ml/min eine Anwendung von Paliperidonpalmitat nicht empfohlen [19].

In klinischen Studien wurde gezeigt, dass die gleichzeitige Verabreichung von Paliperidon und Carbamazepin zu einer Reduktion der Paliperidon-Plasmaspiegel führt. Vermutet wird hier ursächlich die Induktion des renalen P-Glykoproteins durch Carbamazepin, welches wiederum zu einer Steigerung der renalen Clearance von Paliperidon führt [19].

Sicherheit und Verträglichkeit

Insomnie und Kopfschmerzen sind *sehr häufige* unerwünschte Wirkungen unter Paliperidonpalmitat (Häufigkeit: $> 1/10$). Als *häufige* unerwünschte Wirkungen (Häufigkeit $> 1/100$ bis $< 1/10$) wurden unter anderen Akathisie, Schwindel, extrapyramidal-motorische Störungen, Reaktionen an der Injektionsstelle, Gewichtszunahme sowie Somnolenz beobachtet [19].

Für die Gewichtszunahme zeigten Pandina et al. eine Dosisabhängigkeit [31]. In dieser 13-wöchigen Studie nahmen

6% in der 25-mg-, 8% in der 100-mg- und 13% in der 150-mg-Gruppe mindestens um 7% ihres Körpergewichts zu. In der Placebo-Gruppe kam es im Vergleich dazu bei 5% der Probanden zu einer solchen Gewichtszunahme. Die mittlere Gewichtszunahme unter Paliperidonpalmitat über einen Zeitraum von 14 Monaten betrug 1,9 kg [44]. Unerwünschte arzneimittelbezogene Ereignisse, die zu einem Behandlungsabbruch führten, traten in den gepoolten Kurzzeitstudien bei 5% der behandelten Patienten und bei 8% in der Placebo-Gruppe auf [17].

Zusammenfassung

Die Therapie schizophrener Psychosen ist eine der anspruchsvollsten Aufgaben des Psychiaters überhaupt. Angesichts des Schlüsselproblems der Non-Adhärenz gilt es jede Möglichkeit zu nutzen, die Adhärenz zu verbessern. Ziel ist ein multimodaler Therapieansatz, bei dem neben psychoedukativen Elementen der ausgewogenen Pharmakotherapie ein zentraler Platz zukommt. Die Therapie mit langwirksamen Antipsychotika kann dabei diesen Gesamttherapieansatz unterstützen und die langfristige Prognose der Patienten verbessern. Atypische Präparate wie Paliperidonpalmitat sind aufgrund des günstigeren (Langzeit-)Profils der unerwünschten Wirkungen zu bevorzugen.

Interessenkonflikterklärung

KH ist angestellt bei Janssen-Cilag, Deutschland. H-PV war in den letzten zwei Jahren für die folgenden Firmen als Berater tätig und/oder hat Zuwendungen von diesen für Vorträge erhalten: Lundbeck GmbH, AstraZeneca, Pfizer Pharma GmbH, Otsuka GmbH, Lichtwer Pharma GmbH (MCM Klosterfrau GmbH & Co. KG), Dr. Willmar-Schwabe GmbH & Co. KG, Steigerwald Arzneimittelwerk GmbH, Janssen-Cilag GmbH, Lilly Deutschland GmbH, Bristol-Myers-Squibb & Co. KG, aA, Servier Deutschland GmbH, Trommsdorff & Co. KG, neuraxpharm GmbH.

Paliperidone palmitate in long-term therapy of schizophrenia

Schizophrenia is a mental disorder characterized by frequent relapses and increasing negative symptoms over time which can lead to invalidity and inability to have an independent life. The reliable intake of antipsychotics, besides psycho-social and other non-pharmacological interven-

tions, is one of the main prerequisites of relapse prevention. One possibility to ensure the continuity of antipsychotic treatment is the use of long-acting injectables. Here, we describe and discuss the properties of paliperidone palmitate and the benefits of depot antipsychotics from a more general clinical point of view.

Key words: Schizophrenia, long-term treatment, adherence, depot antipsychotics, paliperidone palmitate

Literatur

- Buckley PF, Correll CU. Strategies for dosing and switching antipsychotics for optimal clinical management. *J Clin Psychiatry* 2008;69(Suppl 1):4–17.
- Cavallaro R. 9-OH Risperidone response in Risperidone poor responders: an open study of drug response concordance. *Neurology, Psychiatry and Brain Research* 2012;18:109–13.
- Cleton A. Assessment of the dose proportionality of paliperidone palmitate 25, 50, 100, 150 mg, a new long acting injectable antipsychotic, following administration in the deltoid or gluteal muscles. Poster presented at ASCPT, Orlando, USA, 2008.
- Correll CU. From receptor pharmacology to improved outcomes: individualising the selection, dosing, and switching of antipsychotics. *Eur Psychiatry* 2010;25(Suppl 2):S12–21.
- Davis JM, Leucht S. Commentary on strategies for switching antipsychotics. *BMC Med* 2008;6:18.
- Dolder CR, Lacro JP, Dunn LB, Jeste DV. Antipsychotic medication adherence: is there a difference between typical and atypical agents? *Am J Psychiatry* 2002;159:103–8.
- Donohoe G, Owens N, O'Donnell C, Burke T, et al. Predictors of compliance with neuroleptic medication among inpatients with schizophrenia: a discriminant function analysis. *Eur Psychiatry* 2001;16:293–8.
- Emsley R, Oosthuizen P, Koen L, Niehaus DJ, et al. Oral versus injectable antipsychotic treatment in early psychosis: post hoc comparison of two studies. *Clin Ther* 2008;30:2378–86.
- Emsley R, Oosthuizen P, Koen L, Niehaus DJ, et al. Remission in patients with first-episode schizophrenia receiving assured antipsychotic medication: a study with risperidone long-acting injection. *Int Clin Psychopharmacol* 2008;23:325–31.
- Gaebel W, Falkai P. S3-Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie. Band 1. Behandlungsleitlinien Schizophrenie (DGPPN). Darmstadt: Steinkopff, 2006.
- Gopal S, Gassmann-Mayer C, Palumbo J, Samtani MN, et al. Practical guidance for dosing and switching paliperidone palmitate treatment in patients with schizophrenia. *Curr Med Res Opin* 2010;26:377–87.
- Grimaldi-Bensouda L, Rouillon F, Astruc B, Rossignol M, et al. Does long-acting injectable risperidone make a difference to the real-life treatment of schizophrenia? Results of the Cohort for the General study of Schi-

- zophrenia (CGS). *Schizophr Res* 2012;134:187–94.
13. Hargarter L, Bergmans P, Cherubin P, Schreiner A. Safety, tolerability and treatment response with flexible doses of paliperidone palmitate in patients with an acute exacerbation of schizophrenia. Poster presented at DGPPN, November 21–24, Berlin, 2012.
 14. Hargarter L, Bergmans P, Cherubin P, Schreiner A. Safety, tolerability and treatment response with flexible doses of paliperidone palmitate in non-acute patients with schizophrenia. Poster presented at DGPPN, November 21–24, Berlin, 2012.
 15. Hellewell JS. Patients' subjective experiences of antipsychotics: clinical relevance. *CNS Drugs* 2002;16:457–71.
 16. Hough D, Gopal S, Vijapurkar U, Lim P, et al. Paliperidone palmitate maintenance treatment in delaying the time-to-relapse in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Schizophr Res* 2010;116:107–17.
 17. Hoy SM, Scott LJ, Keating GM. Intramuscular paliperidone palmitate. *CNS Drugs* 2010;24:227–44.
 18. Janssen-Cilag GmbH. Fachinformation Risperdal CONSTA, 2012.
 19. Janssen-Cilag GmbH. Fachinformation Xelplion, 2012.
 20. Jones MP, Nicholl D, Trakas K. Efficacy and tolerability of paliperidone ER and other oral atypical antipsychotics in schizophrenia. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2010;48:383–99.
 21. Kane JM, Aguglia E, Altamura AC, yuso Gutierrez JL, et al. Guidelines for depot antipsychotic treatment in schizophrenia. *European Neuropsychopharmacology Consensus Conference in Siena, Italy. Eur Neuropsychopharmacol* 1998;8:55–66.
 22. Kim B, Lee SH, Yang YK, Park JI, et al. Long-acting injectable antipsychotics for first-episode schizophrenia: the pros and cons. *Schizophr Res Treatment* 2012;2012:560836.
 23. Kishimoto T, Robenzadeh A, Leucht C, Leucht S, et al. Long-acting injectable vs. oral antipsychotics for relapse prevention in schizophrenia: A meta-analysis of randomized trials. *Schizophr Bull* 2013 Jan 2.
 24. Lacro JP, Dunn LB, Dolder CR, Leckband SG, et al. Prevalence of and risk factors for medication non-adherence in patients with schizophrenia: a comprehensive review of recent literature. *J Clin Psychiatry* 2002;63:892–909.
 25. Laux G, Müller WE, Eckermann G, Mehnert A, et al. Paliperidon ER – eine klinisch-pharmakologische Differenzierung gegenüber Risperidon. *Psychopharmakotherapie* 2009;16:70–8.
 26. Laux G, Günther W, Frommberger U, Deuschle M, et al. Stellungnahme der Arbeitsgruppe „Biologische Psychiatrie“ zur Arbeit „Mortalität durch Neuroleptika“ von V. Aderhold. *Soziale Psychiatrie* 2007;4:5–10.
 27. Leucht S, Tardy M, Komossa K, Heres S, et al. Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012;379:2063–71.
 28. Leucht C, Heres S, Kane JM, Kissling W, et al. Oral versus depot antipsychotic drugs for schizophrenia – a critical systematic review and meta-analysis of randomised long-term trials. *Schizophr Res* 2011;127:83–92.
 29. Lieberman JA, Korean AR, Chakos M, Sheitman B, et al. Factors influencing treatment response and outcome of first-episode schizophrenia: implications for understanding the pathophysiology of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1996;57(Suppl 9):5–9.
 30. Misdrahi D, Llorca PM, Lancon C, Bayle FJ. Compliance in schizophrenia: predictive factors, therapeutical considerations and research implications. *Encephale* 2002;28:266–72.
 31. Pandina GJ, Lindenmayer JP, Lull J, Lim P, et al. A randomized, 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;30:235–44.
 32. Parellada E, Velligan DI, Emsley R, Kissling W. Long-acting injectable antipsychotics in first-episode schizophrenia. *Schizophr Res Treatment* 2012;2012. doi: dx.doi.org/10.1155/2012/318535.
 33. Richelson E, Souder T. Binding of antipsychotic drugs to human brain receptors focus on newer generation compounds. *Life Sci* 2000;68:29–39.
 34. Schooler N, Gharabawi G, Bossi C, Canuso C. A “virtual” comparison of Paliperidone ER and oral risperidone in patients with schizophrenia [Poster] 45th Annual Meeting of the American College of Neuropharmacology, December 3–7, 2006, Hollywood, FL, USA.
 35. Schotte A, Bonaventure P, Janssen PFM, Laysen JE. In vitro receptor binding and in vivo receptor occupancy in rat and guinea pig brain: Risperidone compared with antipsychotics hitherto used. *Jpn J Pharmacol* 2005;69:399–412.
 36. Schreiner A, Hoeben D, Lahaye M, Tzotzoras T, et al. A flexible-dose study of paliperidone ER in patients with non-acute schizophrenia previously unsuccessfully treated with oral risperidone [Poster] 18th European Congress of Psychiatry (EPA), 2010, Munich, Germany.
 37. Schwab M, Marx C, Zanger UM, Eichelbaum M. Pharmakokinetik der Cytochrom-P-450-Enzyme: Bedeutung für Wirkungen und Nebenwirkungen von Medikamenten. *Dtsch Arztlbl* 2002;99:A497504.
 38. Stahl S. *Essential Psychopharmacology*. Cambridge: University Press, 2008:430–7.
 39. Tiihonen J, Haukka J, Taylor M, Haddad PM, et al. A nationwide cohort study of oral and depot antipsychotics after first hospitalization for schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2011;168:603–9.
 40. Turkoz I, Bossie CA, Dirks B, Canuso CM. Direct and indirect effects of paliperidone extended-release tablets on negative symptoms of schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2008;4:949–58.
 41. Turkoz I, Bossie CA, Lindenmayer JP, Schooler N, et al. Paliperidone ER and oral risperidone in patients with schizophrenia: a comparative database analysis. *BMC Psychiatry* 2011;11:21.
 42. Vermeir M, Naessens I, Remmerie B, Manens G, et al. Absorption, metabolism, and excretion of paliperidone, a new monoaminergic antagonist, in humans. *Drug Metab Dispos* 2008;36:769–79.
 43. Volz HP, Reischies F, Riedel M. [Cognitive disorders in schizophrenic patients]. *Nervenarzt* 2010;81:39–54.
 44. Weiden PJ, Schooler NR, Weedon JC, Elmouchtari A, et al. A randomized controlled trial of long-acting injectable risperidone vs. continuation on oral atypical antipsychotics for first-episode schizophrenia patients: initial adherence outcome. *J Clin Psychiatry* 2009;70:1397–406.
 45. Weiden PJ, Kozma C, Grogg A, Locklear J. Partial compliance and risk of rehospitalization among California Medicaid patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv* 2004;55:886–91.
 46. Weiden PJ. Switching antipsychotics: an updated review with a focus on quetiapine. *J Psychopharmacol* 2006;20:104–18.