

Paliperidon ER – eine klinisch-pharmakologische Differenzierung gegenüber Risperidon

Gerd Laux, Wasserburg/München, Walter E. Müller, Frankfurt/Main, Gabriel Eckermann, Kaufbeuren, Angelika Mehnert und Ludger Hargarter, Neuss

Für die Behandlung der Schizophrenie steht heute eine Vielzahl an Antipsychotika zur Verfügung, die sich in ihren pharmakologischen Eigenschaften zum Teil deutlich unterscheiden. Im Hinblick auf die starke Heterogenität schizophrener Patienten kommt diesen Unterschieden für die Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit der Therapie klinische Relevanz zu. Mit Paliperidon ER (extended release) steht in Deutschland seit Juni 2007 eine Weiterentwicklung von Risperidon zur Verfügung. Trotz des relativ geringfügigen Unterschieds in der Molekülstruktur weisen beide Substanzen sowohl substanzspezifisch als auch galenisch bedingt klinisch relevante Unterschiede im Bereich von Wirkstoffaufnahme, -verteilung, -metabolismus und Wirkprofil sowie in der Handhabung auf. Neben der niedrigeren Plasmaproteinbindung, der geringeren Affinität zum Effluxtransporter

P-Glykoprotein sowie einer geringeren Fluktuation der Plasmaspiegel flutet Paliperidon ER aufgrund der kontinuierlichen Freisetzung langsam und stetig an und gewährleistet so eine gleichmäßigere Besetzung striataler D₂-Rezeptoren. Paliperidon wird nur zu einem sehr geringen Anteil über das Cytochrom-P450-System metabolisiert und besitzt daher nur ein geringes Potenzial für pharmakokinetische Wechselwirkungen. Unterschiedliche Metabolisierungstypen, bedingt beispielsweise durch einen

genetischen Polymorphismus des Cytochrom-P450-2D6-Isoenzyms, besitzen daher praktisch keine Relevanz bei der Therapie mit Paliperidon ER. Diese Unterschiede begründen für das Präparat vor allem zwei zentrale, klinisch relevante Aspekte im Vergleich zu oralem Risperidon, nämlich die Möglichkeit einer Reduktion des Risperidon-spezifischen Nebenwirkungsspektrums (z. B. EPMS und Gewichtszunahme) und eine Minimierung potenzieller pharmakokinetischer Interaktionen und somit des Arzneimittelwechselwirkungsrisikos. Unter Bezug auf die bisherigen klinischen sowie tierexperimentellen Daten sollen weitere klinisch potenziell relevante Unterschiede angesprochen werden.

Schlüsselwörter: Schizophrenie, atypische Antipsychotika, Paliperidon ER, Risperidon, Wirksamkeit, Verträglichkeit, Arzneimittelwechselwirkungen

Psychopharmakotherapie
2009;16:70–8.

Bei den Ursachen der Schizophrenie wird von einem Zusammenwirken unterschiedlicher Faktoren ausgegangen, wobei angenommen wird, dass die genetische Disposition eine zentrale Rolle spielt. Die multifaktorielle Genese spiegelt sich unter anderem in einer ausgeprägten Heterogenität der Patientenpopulation und einem unterschiedlichen Ansprechen auf medikamentöse Therapien wider. Neben der Heterogenität der Erkrankung und der Dauer der unbehandelten Psychose spielen für den

langfristigen Therapieerfolg im Hinblick auf die heutzutage favorisierte individualisierte Therapie pharmakokinetische und pharmakodynamische Aspekte der verwendeten Antipsychotika eine wichtige Rolle. Interindividuelle Unterschiede im Bereich der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik können unmittelbar sowohl die Wirksamkeit als auch das Nebenwirkungsrisiko des jeweiligen Antipsychotikums beeinflussen. Die Optimierung des pharmakologischen Profils der Antipsychotika kann folglich insbesondere die Verträglichkeit und die Sicherheit der Behandlung sowie die Compliance der Patienten verbessern.

Seit Juni 2007 steht mit Paliperidon ER (extended release) ein neues atypisches Antipsychotikum mit einer innovativen Galenik zur Verfügung. Paliperidon entspricht chemisch 9-OH-Risperidon, dem psychoaktiven Hauptmetaboliten von Risperidon. Aufgrund der Hydroxygruppe in der Molekülstruktur und der unterschiedlichen Galenik unterscheiden sich Paliperidon ER und die Muttersubstanz Risperidon sowohl auf pharmakokinetischer als auch auf pharmakodynamischer Ebene, was sich klinisch in spezifischen Wirkungs- und Nebenwirkungsprofilen niederschlagen kann.

Prof. Dr. med. Gerd Laux, Inn-Salzach-Klinikum gGmbH, 83512 Wasserburg/Inn, E-Mail: g.laux-isk@t-online.de

Prof. Dr. Walter E. Müller, Pharmakologisches Zentrum für Naturwissenschaftler, Max-von-Laue-Straße 9, 60438 Frankfurt/M.

Dr. med. Gabriel Eckermann, Bezirkskrankenhaus Kaufbeuren, Kemnater Str. 16, 87600 Kaufbeuren

Dr. Angelika Mehnert, Ludger Hargarter, Janssen-Cilag GmbH, Raiffeisenstr. 8, 41470 Neuss

Pharmakokinetische Unterschiede zwischen Paliperidon ER und oralem Risperidon

Paliperidon ER und orales Risperidon unterscheiden sich deutlich in ihren pharmakokinetischen und -dynamischen Eigenschaften (Tab. 1).

Paliperidon ER ist das erste Antipsychotikum in einer osmotisch regulierten aktiven Retardformulierung, dem so genannten OROS®-System (Osmotic-controlled release oral-delivery system). Dadurch führt Paliperidon ER bei einmal täglicher Einnahme zu nur geringen Schwankungen der Plasmakonzentration des Wirkstoffs [7].

Paliperidon ER und orales Risperidon weisen deutlich unterschiedliche Zeiträume (t_{\max}) bis zum Erreichen der Plasmaspitzenkonzentration (C_{\max}) auf und sind in der Fluktuation der Plasmaspiegel voneinander verschieden. Während die Wirkstoffe Risperidon und Paliperidon über annähernd gleiche terminale Eliminationshalbwertszeiten verfügen (Paliperidon $t_{1/2}$: ~23 Stunden, Risperidon $t_{1/2}$: 24 Stunden) [20, 21], wird durch die Verwendung der OROS®-Galenik bei Paliperidon ER die Wirkstoffaufnahme bis zur maximalen Wirkstoffverteilung (C_{\max}) um das im Mittel etwa 12fache verlängert. Hierdurch ist das *Anflutungsverhalten* von Paliperidon ER im Gegensatz zu oralem Risperidon erheblich verändert: Die verzögernde Wirkstofffreisetzung bei Paliperidon ER führt zu einer *Abflachung der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve* und zu einer *deutlich reduzierten Schwankungsbreite* des Wirkstoffs im Plasma (Peak-to-trough-Fluktuationsindex Paliperidon ER versus Risperidon: 38 vs. 125%) [15, 20].

Während die Plasmakonzentrationskurve von oralem Risperidon einen sägezahnartigen Verlauf mit steilem Anstieg und raschem Abfall zeigt, wird nach der Einnahme von Paliperidon ER eine gleichmäßigere Wirkstoffkonzentration im Blut aufgebaut. Infolge der gleichmäßigeren Anflutung können an peripheren Rezeptoren wie alpha- und beta-adrenergen Rezeptoren, die ein Rebound-Verhalten aufweisen, uner-

wünschte Wirkungen, die mit fluktuierenden und hohen Konzentrationsspitzen verbunden sind, reduziert werden (z. B. orthostatische Hypotension) [7].

Vergleicht man die Daten zur mittleren klinischen Paliperidon-ER-Dosierung von durchschnittlich 6 mg/d (mittlere Dosierung z. B. in der PERFLexS-Studie, einer internationalen, offenen, prospektiven, 6-monatigen Studie zur flexiblen Dosierung von Paliperidon ER; Interimsanalyse [38]) mit der mittleren klinischen Dosierung von oralem Risperidon von 4 mg/d (mittlere Dosierung z. B. in der CATIE-Studie [28]) und von mit Risperidon vorbehandelten Patienten aus den Zulassungsstudien für Paliperidon ER (mediane Dosis: 4,0 mg [6]), so ergeben sich bezüglich der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven (AUC) deutliche Unterschiede. Die relative Bioverfügbarkeit der aktiven Substanz, gemessen als Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve ($AUC_{(0-\infty)}$: Area under the curve 0–∞ h post dose) ist deutlich niedriger als nach der Einnahme von oralem Risperidon (aktive Fraktion: Risperidon + 9-OH-Risperidon) [4] (siehe Tab. 1).

Daten aus zwei PET-Studien [1, 25], in denen die Plasmakonzentrationen und Rezeptorbelegungen nach Einmalgabe von Paliperidon ER bei Gesunden [25] und im Steady-State bei Schizophreniepatienten [1] untersucht wurden, lassen eine mittlere therapeutische Plasma-

konzentration für Paliperidon von etwa 7,5 bis 40 ng/ml erwarten. Unter Rückblick auf die in der Literatur angegebenen Referenzbereiche liegt diese damit unterhalb der für orales Risperidon angegebenen (für die aktive Fraktion: 20–60 ng/ml; vergleiche z. B. Wittmann et al., 2004 [42]).

Tierexperimentelle Untersuchungen haben ergeben, dass Paliperidon und Risperidon mit unterschiedlicher Affinität an den Efflux-Transporter P-Glykoprotein in der Blut-Hirn-Schranke binden [16]. Das Transporterprotein bewerkstelligt den aktiven transmembranären Transport von Arzneimitteln, vor allem an der Blut-Hirn-Schranke. Unterschiedliche substanzspezifische Affinitäten besitzen daher einen relevanten Einfluss auf die intrazerebrale Bioverfügbarkeit von Psychopharmaka. In einer tierexperimentellen Untersuchung wurde die regionale, zerebrale Wirkstoffverfügbarkeit nach einmaliger, subkutaner Applikation von Risperidon bei Ratten untersucht [40]. Bezüglich der mittleren, regionalen Verweildauer der aktiven Wirkstoffe (MRT = mean residence time: AUMC/AUC), errechnet anhand des Verhältnisses der AUMC (Area under the moment curve) und der AUC (Area under the curve), zeigten sich deutliche Unterschiede zwischen Paliperidon (9-OH-Risperidon) und Risperidon im frontalen Kortex (Ris = 5,7 Stunden; 9-OH-Ris = 11,7 Stunden) sowie im

Tab. 1. Pharmakokinetische und pharmakodynamische Unterschiede zwischen Paliperidon ER und oralem Risperidon [4, 15, 16, 20, 21]

	Risperidon (aktive Fraktion [†])	Paliperidon ER
Freisetzungsgalenik	Unmittelbare Freisetzung	Verzögerte Freisetzung
Absolute orale Bioverfügbarkeit [%] [†]	65–70	28
Plasmaproteinbindung [%] [†]	77–88	74
t_{\max} [h] = Zeit bis zum Erreichen der maximalen Wirkstoffspiegel [†]	≈ 1–2	≈ 24
Peak-to-trough-Fluktuationsindex [%] [†]	125	38
Eliminationshalbwertszeit $t_{1/2}$ [h] [†]	≈ 24	≈ 23
AUC _(0-∞) [ng x h/ml] ^{*†}	762	401
Affinität zum P-Glykoprotein-Transporter (K_m [μM]) ^{**}	26,3 ± 5,5 (nur Risperidon)	149,6 ± 29,7 (nur 9-OH-Risperidon)

* AUC_(0-∞) = Area under the curve at steady state für Risperidon (4 mg/d) und Paliperidon ER (6 mg/d), jeweils tägliche Einmalgabe

** Affinität zum P-Glykoprotein-Transporter der Blut-Hirn-Schranke gemessen für die chemisch reinen Wirkstoffe Paliperidon (9-OH-Risperidon) und Risperidon

[†] Die Parameter gelten jeweils für die aktive Fraktion: Risperidon = Ris + 9-OH-Ris; Paliperidon ER = 9-OH-Ris

Striatum (Ris=3,8 Stunden; 9-OH-Ris=12,3 Stunden) der Ratten. Diese Daten unterstützen die Hypothese, dass sich nach Einnahme von oralem Risperidon und der Einnahme von Paliperidon ER für die aktiven Wirkstoffe unterschiedliche intrazerebrale Substanzverfügbarkeiten erwarten lassen, die den Hintergrund präparatespezifischer Wirksamkeits- und Verträglichkeitsprofile darstellen können.

Unterschiede in der hepatischen Metabolisierung

Der oxidative Phase-I-Metabolismus der meisten Arzneimittel wird durch das hepatische Cytochrom-P450(CYP)-Isoenzymssystem bewerkstelligt. Durch die Einführung oder Freisetzung funktioneller Gruppen werden lipophile Substanzen in hydrophile Metaboliten umgewandelt, die danach renal ausgeschieden werden können. Charakteristisch für die CYP-Enzyme ist ihre breite Substratspezifität. Daher können Arzneistoffe mit sehr unterschiedlicher chemischer Struktur durch ein und dasselbe Enzym verstoffwechselt werden. Beinahe alle Antipsychotika und eine Vielzahl weiterer Arzneimittel werden über das CYP-Isoenzymssystem metabolisiert, viele davon über CYP2D6, aber auch über die CYP-Enzyme 3A4 und 1A2. Bestimmte Nahrungsbestandteile, Genussmittel und Arzneistoffe können die CYP-Isoenzyme induzieren oder inhibieren und so zu einer Reduktion beziehungsweise zu einem Anstieg der Plasmakonzentration der Medikamente führen, die über diese CYP-Enzyme verstoffwechselt werden.

Pharmakokinetische Arzneimittelwechselwirkungen sind in der psychiatrischen Pharmakotherapie ein bedeutendes Alltagsproblem, da medikamentöse Kombinationstherapien in Klinik und Praxis die Regel darstellen. Hinzu kommt ein erhöhtes Gefährdungspotenzial durch die bei Schizophrenen erhöhte Häufigkeit eines komorbiden Substanzgebrauchs.

Da das Paliperidon-Molekül bereits über eine Hydroxygruppe verfügt und somit im Gegensatz zu Risperidon eine relative Hydrophilie aufweist, kann die

Substanz unter Umgehung der Phase-I-Reaktion in der Leber in die Phase-II-Reaktion eingeschleust oder direkt über die Niere ausgeschieden werden. Nur ein sehr geringer Anteil der Substanz wird durch verschiedene hepatische Metabolisierungswege verstoffwechselt, von denen keiner einen Gesamtanteil an der Metabolisierung von mehr als 6,5% darstellt. Als klinisch relevant wird die Beeinflussung eines Metabolisierungswegs für ein Medikament (durch Inhibition, Induktion, Polymorphismen) dann eingeschätzt, wenn mindestens 30% der Dosis dieses Pharmakons durch das betreffende Enzym metabolisiert werden [39]. Im Gegensatz zu Risperidon, das überwiegend über CYP2D6 metabolisiert wird, wird Paliperidon zu etwa 60% unverändert renal eliminiert [41]. Das führt zu einer bedeutsamen Reduktion des Risikos von hepatisch vermittelten Arzneimittelinteraktionen und damit assoziierter Nebenwirkungen oder Wirksamkeitsverlusten. Auch bei Gebrauch oder Missbrauch von Substanzen, die die hepatische Verstoffwechslung über die CYP-Isoenzyme 2D6, 3A4, 1A2 und andere Isoenzyme beeinflussen (z. B. polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe des Tabakrauches, Alkohol, Drogen, aber auch – oft schwer zu kontrollierende – Selbstmedikationen, sind keine damit assoziierten Wirksamkeitsverluste (z. B. durch erniedrigte Plasmaspiegel) oder Nebenwirkungen (z. B. durch erhöhte Plasmaspiegel) von Paliperidon zu erwarten [20].

Pharmakodynamische Unterschiede zwischen Paliperidon ER und Risperidon

Die kontinuierliche Freisetzung und die hieraus resultierenden gleichmäßigeren Wirkspiegel von Paliperidon ER schlagen sich, trotz relativ ähnlicher Bindungsaffinität zu den zentralen dopaminergen D₂-Rezeptoren, in den pharmakodynamischen Eigenschaften der Substanz nieder. Infolge der kontinuierlichen Wirkstofffreisetzung und der deutlich reduzierten Fluktuationen der Plasmaspiegel werden auch im Gehirn eine gleichmäßigere Wirkstoff-

verfügbarkeit und eine gleichmäßigere striatale D₂-Rezeptorbelegung erreicht. Pharmakokinetische Untersuchungen zeigten, dass das Ausmaß der Rezeptorbesetzung bei Paliperidon ER linear proportional zur Plasmakonzentration steigt [1, 25]. Für eine optimale antipsychotische Therapie strebt man eine D₂-Rezeptorbelegung von über 60% und unter 80% als „therapeutisches Fenster“ an. Eine zu hohe D₂-Rezeptorblockade (>80%) im nigrostriatalen System kann extrapyramidale Nebenwirkungen auslösen. In therapeutisch wirksamer Dosierung (6 mg/d) erreicht Paliperidon ER eine D₂-Rezeptorokkupanz von 64%, die gut innerhalb dieses Fensters liegt [25].

Der Einfluss einer gleichmäßigen Freisetzung von Paliperidon ER auf die Wirksamkeit und Verträglichkeit gegenüber der unmittelbar freisetzenden Darreichung von oralem Risperidon wurde in einer In-vivo-Studie bei Ratten untersucht [34]. Als Parameter für die antipsychotische Wirksamkeit der Antipsychotika diente im Tiermodell die Hemmung einer durch Amphetamin induzierten Hyperlokomotion der Tiere. Bei wiederholter subkutaner Injektion von schnell freisetzendem Risperidon zeigten sich signifikante Fluktuationen in der Hemmung der Hyperlokomotion. Im Gegensatz dazu bewirkte eine kontinuierliche subkutane Infusion von Paliperidon eine stabile und gleichmäßige Hemmung. Als Modell für die extrapyramidal-motorische Verträglichkeit verwendeten die Autoren die „Latency-onbar“-Messung. Dabei wird die Latenz bestimmt, nach der die Tiere ihre zuvor fixierten Vorderpfoten von einem Balken ziehen. Längere Latenzzeiten weisen auf höhere extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen hin. In der Studie wurden nach kontinuierlicher Verabreichung von Paliperidon signifikant kürzere Latenzzeiten als unter Risperidon gemessen [34]. Die Ergebnisse dieser präklinischen Untersuchung weisen darauf hin, dass eine kontinuierliche Verabreichung von Paliperidon im Vergleich zu unmittelbar freigesetztem Risperidon zu einer stabileren antipsychotischen Wirksamkeit bei zugleich re-

Tab. 2. Gleichgewichtsbindungskonstanten für Risperidon (RIS) und Paliperidon (PAL) für verschiedene Neurorezeptoren gemessen im humanen nicht-pathologischen Hirngewebe [Daten aus 35]

Rezeptor	K _D [nmol/l]	
	RIS	PAL
Alpha ₁	3	10
Alpha ₂	8	80
D ₂	4	3
H ₁	5	3
Muskarin	34000	8800
5-HT _{1A}	190	480
5-HT _{1D}	4	19
5-HT _{2A}	0,15	1
5-HT _{2C}	32	48

duzierter motorischer Beeinträchtigung führt.

Auch bezüglich der Bindungskonstanten an zentralen Neurorezeptoren liegen mittlerweile zahlreiche tierexperimentelle In-vitro- sowie In-vivo-Daten vor [37]. Von besonderem Interesse ist hier die Arbeit von Richelson und Souder [35], die die Bindungskonstanten der aktiven Substanzen Risperidon und Paliperidon vergleichend an verschiedenen Rezeptoren unter Verwendung von humanem, nicht pathologischem Postmortem-Hirngewebe untersuchten. Im Vergleich (Tab. 2) finden sich relativ deutliche Unterschiede (mit jeweils höherer Affinität von Risperidon) so beispielsweise am Alpha₁-Rezeptor (ca. 4-fach), am Alpha₂-Rezeptor (ca. 10-fach) am 5-HT_{1A}-Rezeptor (ca. 2½-fach), am 5-HT_{1D}-Rezeptor (ca. 5-fach) und am 5-HT_{2A}-Rezeptor (ca. 8-fach). Keine Unterschiede wurden am D₂- und am Histamin-H₁-Rezeptor gesehen.

Damit zeichnet sich am Humangewebe ein deutlicher Unterschied im Hinblick auf eine schwächere Affinität des Paliperidon am Alpha₂-Rezeptor und einer geringeren Affinität am 5-HT_{2A}-Rezeptor ab, was bei wenig veränderter D₂-Rezeptor-Affinität zu einer Reduktion des Bindungsverhältnisses D₂ zu 5-HT_{2A} führt.

Die tendenziell beobachtete geringere Frequenz von Müdigkeit und Schwindel unter Paliperidon ER im Vergleich zu Risperidon [36] geht diesen Daten ent-

sprechend eher nicht auf Unterschiede in der H₁-Bindung zurück, sondern könnte durch die geringere Alpha₁-Affinität erklärt werden. Auch die in den klinischen Daten gesehene relativ geringere Gewichtszunahme unter Paliperidon ER [36] dürfte eher mit der niedrigeren 5-HT_{2A}-Affinität von Paliperidon zusammenhängen, da Gewichtszunahme auch über eine hohe Affinität an den 5-HT_{2A}-Rezeptor erklärt werden kann [27].

Paliperidon zeigt eine geringere Alpha₂-Affinität als Risperidon. Die potenzielle klinische Bedeutung dieses Unterschieds wird in tierexperimentellen Daten deutlich. Durch die intensive Querverschaltung der zentralen monoaminergen Systeme für Noradrenalin mit den Kerngebieten im Locus coeruleus, für Serotonin mit den Kerngebieten in den Raphe-Kernen und für Dopamin in den mesolimbischen und mesokortikalen dopaminergen Strukturen ist es nicht verwunderlich, dass es bei der Gabe von D₂-Antagonisten auch zu Veränderungen in den Aktivitäten der zentralen noradrenergen und serotonergen Strukturen kommen kann. Hier kann selbst kleinen Unterschieden im Bindungsprofil zweier antipsychotischer Substanzen durchaus eine Bedeutung zukommen. Ein Beispiel dafür ist die Beobachtung, dass Risperidon dosisabhängig zu einer Erhöhung der extrazellulären Serotonin-Konzentration im frontalen Kortex führen kann, ein Effekt, der über die Alpha₂-Rezeptor-antagonistischen Eigenschaften erklärt wurde [19]. In einer weiterführenden späteren Untersuchung konnten Dremencov et al. [12] zeigen, dass zwischen dem selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) Citalopram und Risperidon eine komplexe pharmakodynamische Interaktion stattfindet, als deren Folge es zu spezifischen Veränderungen der Aktivitäten zentraler serotonerger, aber auch noradrenerger Neurone kommt. Diesen Effekt zeigt Paliperidon hingegen nur teilweise, da die Substanz zwar den Effekt des SSRI auf die Aktivität zentraler noradrenerger Neurone aufheben kann, nicht aber den Effekt auf die serotonerge Neurotransmission [13]. Die Autoren erklären diesen Unterschied

zwischen Risperidon und Paliperidon über die etwas schwächere 5-HT_{2A}- und besonders die schwächeren alpha₂-antagonistischen Eigenschaften von Paliperidon im Vergleich zu Risperidon. Sie spekulieren, dass daraus möglicherweise zusätzliche Antidepressiva-ähnliche Effekte zu erwarten wären. Dies bildet sich, mit großer Vorsicht formuliert, möglicherweise auch in den klinischen Daten aus Subgruppenanalysen der Zulassungsstudien ab, wo Paliperidon ER einen relativ guten direkten Effekt auf die schizophrene Negativsymptomatik, aber auch auf affektive Symptome der Schizophrenie zeigt ([9–11]; zusammengefasst in [18]).

Klinisch-therapeutische Relevanz der pharmakologischen Unterschiede

Die Wirkstoffspitzen schnell anflutender Antipsychotika und die Fluktuationen in der striatalen D₂-Rezeptorbelegung gelten als wesentliche Ursache für das Auftreten von Nebenwirkungen, insbesondere von akuten Dyskinesien (Frühdyskinesien). Wegen der gleichmäßigen D₂-Rezeptorbesetzung unter Paliperidon ER können Spitzenspiegel-assoziierte Nebenwirkungen weitestgehend vermieden und Talspiegel-assoziierte Wirksamkeitsverluste minimiert werden. Dies konnte in tierexperimentellen Untersuchungen nachgewiesen werden [30, 34]. Aufgrund der kontrollierten Wirkstofffreigabe und der daraus resultierenden verlangsamteten Rezeptoranflutung kann man die Therapie mit Paliperidon ER schon vom ersten Behandlungstag an mit der effektiven therapeutischen Dosis beginnen; eine Dosistitration ist somit häufig nicht erforderlich [20].

Wie oben ausgeführt sind bei Paliperidon ER keine relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit anderen Stoffen zu erwarten, die über das CYP-Isoenzymssystem verstoffwechselt werden, was insbesondere im Hinblick auf die im klinischen Alltag übliche Komedikation mit anderen Psychopharmaka oder weiteren Arzneimitteln, aber auch im Hinblick auf viele freiverkäufliche

Phytopharmaka, Nahrungsbestandteile (und auch so genannte Nahrungsergänzungsmittel) und auf eine missbräuchliche oder abhängige Substanzeinnahme (Tabak, Alkohol, Drogen) von Bedeutung ist.

Die Minimierung der hepatischen Metabolisierung und die vorwiegend renale Elimination von Paliperidon ist weiterhin unter dem Aspekt der nicht seltenen genetischen Polymorphismen von CYP-Isoenzymen und den dadurch bedingten großen interindividuellen Unterschieden in der Aktivität dieser CYP-Isoenzyme von praktischer Relevanz. Für den klinischen Alltag besonders relevant ist die große interindividuelle Variabilität infolge von Mutationen in den Genen, die für CYP2D6, CYP2B6, CYP2C9 und CYP2C19 kodieren.

Ist die Enzymfunktion wie bei den langsamen Metabolisierern durch Polymorphismen reduziert („poor metabolizer“), besteht die Gefahr der Kumulation des Medikaments und somit von Arzneimittelnebenwirkungen. Eine erhöhte Enzymaktivität („ultraschnelle Metabolisierer“) geht mit sehr schneller Stoffwechselung und unzureichender Wirksamkeit einher, da mit therapeutischen Standarddosierungen keine ausreichenden Wirkspiegel aufgebaut werden können.

Bei extensiven Metabolisierern, dem genetischen Wildtyp mit normaler Metabolisierung, bestehen nach Einnahme von oralem Risperidon nur etwa 10% der gemessenen aktiven Fraktion der AUC aus Risperidon; hingegen liegt der entsprechende Anteil bei langsamen Metabolisierern bei etwa 70% [14, 29, 41]. Dies bedeutet, dass das Verhältnis Risperidon/9-OH-Risperidon in Abhängigkeit vom Metabolisierungstyp variiert. Die Konzentration des aktiven Hauptmetaboliten ist bei langsamen Metabolisierern deutlich niedriger als beim Normaltyp des extensiven Metabolisierers. Hieraus kann ein interindividuell unterschiedliches Ansprechen auf eine Therapie mit Risperidon resultieren. Demgegenüber wiesen die unterschiedlichen Metabolisierungstypen unter einer Therapie mit Paliperidon ER aufgrund seiner minimierten hepatischen Verstoff-

wechslung keine klinisch relevanten Unterschiede in der Wirkstoffverfügbarkeit auf [41].

Bei Schizophreniepatienten, die aufgrund eines genetischen Polymorphismus Metabolisierungsbesonderheiten aufweisen, hat Paliperidon im Gegensatz zu Risperidon keinen klinisch bedeutsamen Einfluss auf die Wirkstoffspiegel oder Verträglichkeitsaspekte [20]. Auch bei langsamen CYP2D6-Metabolisierern zeigte sich in einer Studie mit 619 genotypisierten Patienten im Vergleich zu anderen Metabolisierungsphänotypen unter Paliperidon ER kein erhöhtes Risiko für unerwünschte Ereignisse oder Therapieabbrüche [14]. Unterschiedliche Metabolisierungsphänotypen, bedingt durch genetische Polymorphismen der CYP-Isoenzyme, sind daher in der Therapie mit Paliperidon ER im Gegensatz zu Risperidon nicht von klinischer Relevanz.

Außerdem führt die Nichtabhängigkeit von dem hepatischen CYP-Metabolismus zu einem deutlich geringeren Risiko für pharmakokinetische Arzneimittelwechselwirkungen. Studiendaten an Gesunden zeigen, dass eine gleichzeitige Verabreichung von Paliperidon ER und Paroxetin, einem potenten CYP2D6-Inhibitor, weder die Nebenwirkungsrate von Paliperidon ER beeinflusst noch Laborwerte, Vitalzeichen oder EKG-Parameter [3]. Bei Beginn oder Ende einer Komedikation mit einem CYP2D6-Inhibitor ist somit keine Dosisanpassung von Paliperidon ER erforderlich.

Paliperidon ER in klinischen Studien

Die Daten der zulassungsrelevanten Studien wurden bereits anderenorts vollständig referiert (Übersicht **Tab. 3**; siehe auch [18]):

Studiendaten aus einem direkten Vergleich mit Risperidon liegen bislang nur aus pharmakokinetischen Untersuchungen vor. In einer randomisierten, doppelblinden pharmakokinetischen Studie mit 113 Schizophreniepatienten wurde Paliperidon ER in der höchsten empfohlenen Dosierung (12 mg/d) mit einer mittleren Dosierung von Risperi-

don (1. Tag 2 mg/d, 2.–6. Tag 4 mg/d) verglichen [15]. Dabei zeigten sich deutliche Verträglichkeitsvorteile von Paliperidon ER gegenüber Risperidon in Bezug auf die Inzidenz von Schlafstörungen (8 vs. 18,4%) und orthostatischer Hypotension (39 vs. 53%).

Cochrane-Analysen von Studien, die jeweils Risperidon oder Paliperidon ER mit Olanzapin verglichen haben, weisen auf eine vergleichbare Wirksamkeit der beiden Atypika bei unterschiedlichen Nebenwirkungsprofilen hin [22, 33]. Die mit Risperidon behandelten Patienten hatten im Vergleich zu Olanzapin häufiger Schlafstörungen (n=1588, 5 randomisierte kontrollierte Studien [RCTs], relatives Risiko [RR] 1,41; Konfidenzintervall [KI] 1,15–1,72), Patienten unter Paliperidon ER zeigten dies nicht (n=1327, 3 RCTs, RR 1,11; KI 0,80–1,53). Tagesmüdigkeit wurde unter Risperidon und Olanzapin nahezu gleich häufig angegeben (n=1713, 6 RCTs, RR 0,92; KI 0,79–1,07), unter Paliperidon ER jedoch signifikant seltener als unter Olanzapin (n=1327, 3 RCTs, RR 0,49; KI 0,37–0,65) und vergleichbar mit Placebo. Schwindel trat unter Risperidon etwa so häufig auf wie unter Olanzapin (n=1036, 4 RCTs, RR 1,32; KI 0,84–2,07), aber unter Paliperidon ER deutlich seltener als unter Olanzapin (n=476, 1 RCT, RR 0,33; KI 0,13–0,85). Unter Risperidon litten im Vergleich zu Olanzapin mehr Patienten an Obstipation (n=659, RR 2,09; KI 1,15–3,82); unter Paliperidon ER bestand dagegen kein Unterschied zu Olanzapin (n=333, 1 RCT, RR 0,97; KI 0,34–2,78).

Auf eine bessere Wirksamkeit und Verträglichkeit von Paliperidon ER gegenüber oralem Risperidon deuten weiterhin die Ergebnisse einer komparativen Kohortenanalyse hin [36]. Die Autoren analysierten die Daten von insgesamt 1103 Patienten aus randomisierten klinischen Studien, in denen die beiden Antipsychotika jeweils mit Placebo verglichen worden waren. Für den Vergleich wurden zwei verschiedene Dosisgruppen von Risperidon (2–4 mg/d, n=173 und 4–6 mg/d, n=174) dem empfohlenen Dosisbereich von Palipe-

Tab. 3. Übersicht über klinische Phase-III-Studien mit Paliperidon ER (PANSS: Positive and negative syndrome scale)

Studie	Design	Dosis [mg/d]	Patienten [n]	Einschlusskriterien	Studiendauer	Primärer Endpunkt
Davidson et al. 2007 [8]	Multizentrisch Randomisiert Doppelblind Plazebo- und aktiv kontrolliert	Paliperidon ER: 3, 9 oder 15 mg/d oder Olanzapin: 10 mg/d oder Plazebo	618	Diagnose Schizophrenie (DSM-IV-Kriterien) seit über 1 Jahr; PANSS total 70–120	6 Wochen doppelblind; im Anschluss 1 Jahr offene Verlängerung	Veränderung des PANSS-Gesamtwerts
Marder et al 2007 [31]	Multizentrisch Randomisiert Doppelblind Plazebo- und aktiv kontrolliert	Paliperidon ER: 6 oder 12 mg/d oder Olanzapin: 10 mg/d oder Plazebo	444	Diagnose Schizophrenie (DSM-IV-Kriterien) seit über 1 Jahr; PANSS total 70–120	6 Wochen doppelblind; im Anschluss 1 Jahr offene Verlängerung	Veränderung des PANSS-Gesamtwerts
Kane et al. 2007 [24]	Multizentrisch Randomisiert Doppelblind Plazebo- und aktiv kontrolliert	Paliperidon ER: 6, 9 oder 12 mg/d oder Olanzapin: 10 mg/d oder Plazebo	630	Diagnose Schizophrenie (DSM-IV-Kriterien) seit über 1 Jahr; PANSS total 70–120	6 Wochen doppelblind; im Anschluss 1 Jahr offene Verlängerung	Veränderung des PANSS-Gesamtwerts
Canuso et al. 2008 [5]	Multizentrisch Randomisiert Doppelblind Plazebo- und aktiv kontrolliert	Paliperidon ER: 6 mg/d (Tag 1–3) und 9 mg/d (ab Tag 4); ab Tag 8 optional 12 mg oder Quetiapin: bis Tag 5 auf 600 mg/d aufdosiert; ab Tag 8 optional 800 mg/d oder Plazebo	394	Akute Exazerbation der Schizophrenie mit einer Dauer von > 4 Tagen und < 4 Wochen	6 Wochen doppelblind (2 Wochen Monotherapie; danach war additive Therapie erlaubt)	Veränderung des PANSS-Gesamtwerts
Kramer et al 2007 [26]	Multizentrisch Randomisiert Doppelblind Plazebo-kontrolliert	Paliperidon ER in flexibler Dosierung (3–15 mg/d) oder Plazebo	Run-in-Phase: 530; Stabilisierungsphase: 312 Doppelblindphase: 207	Diagnose Schizophrenie (DSM-IV-Kriterien) seit über 1 Jahr; PANSS total 70–120	8 Wochen offene Run-in-Phase; 6 Wochen offene Stabilisierungsphase; Ab Woche 14 Doppelblindphase von variabler Dauer	Zeit bis zum ersten Rückfall in der Doppelblindphase

ridon ER (6–12 mg/d, n=275) gegenübergestellt. Die Plazebo-Gruppe aus den Risperidon- und Paliperidon-ER-Studien umfasste insgesamt 355 Patienten. Primärer Messparameter war die Veränderung des PANSS-Gesamtwerts nach 6-wöchiger Behandlung im Vergleich zum Ausgangswert. Verträglichkeitsendpunkte waren Gewichtsänderung und andere unerwünschte Wirkungen. Unter Paliperidon ER (6–12 mg/d) und Risperidon (4–6 mg/d) beendeten vergleichbar viele Patienten die Studien (67,6 vs. 65,5%), unter Plazebo dagegen nur 40,8%. Die Reduktion des PANSS-Gesamtwerts unterschied sich zwischen Paliperidon ER und Risperidon (4–6 mg/d) nicht signifikant (–19,0 vs. –19,7, p=0,83). Paliperidon ER hatte ein besseres Verträglichkeitsprofil, insbesondere hinsichtlich Akathisien, Ruhelosigkeit, Ängstlichkeit, Insom-

nie, Somnolenz, Schwindel und gastro-intestinaler Störungen. Die mittlere Gewichtszunahme war mit 0,67 kg signifikant niedriger als unter Risperidon (1,3 kg; p=0,024). Unter Risperidon (2–4 mg/d; n=173) beendeten gegenüber Paliperidon ER (6–12 mg/d) weniger, nämlich 53,8% vs. 67,6% der Patienten die Studien. Insgesamt ergab die komparative Kohortenanalyse, dass Paliperidon ER (im Dosierungsbereich von 6–12 mg/d) bei einem generell günstigeren Verträglichkeitsprofil eine ähnliche Wirksamkeit besitzt wie Risperidon in Dosierungen von 4 bis 6 mg/d und eine bessere Wirksamkeit als Risperidon im Dosisbereich von 2 bis 4 mg/d. Aus methodologischer Sicht muss allerdings darauf hingewiesen werden, dass es sich hierbei um einen indirekten Vergleich handelt.

In einer aktuellen Metaanalyse wurden randomisierte, Plazebo-kontrollierte Studien mit Paliperidon ER, Risperidon, Olanzapin, Quetiapin und Aripiprazol miteinander verglichen [23]. Die Autoren schlossen 20 vier- bis achtwöchige randomisierte, Plazebo-kontrollierte Studien mit insgesamt 5313 Schizophreniepatienten in die Analyse ein. Von diesen Patienten hatten 1634 ein Plazebo erhalten, 851 Patienten Paliperidon ER (3–12 mg/d), 553 Risperidon (4–8 mg/d), 642 Olanzapin (10–20 mg/d), 605 Quetiapin (150–750 mg/d) und 1028 Patienten Aripiprazol (10–30 mg/d). Die Patienten wiesen mit einem mittleren PANSS-Gesamtwert von 91,4 eine relativ schwere schizophrene Symptomatik auf. Eine Ausnahme bildeten lediglich die Teilnehmer der Olanzapin-Studien, deren Symptomatik schwächer war (mittlerer PANSS-Gesamtwert:

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.ppt-online.de

Tab. 4. Effektgröße verschiedener atypischer Antipsychotika in Placebo-kontrollierten Studien [mod. nach 23]

	Paliperidon ER	Risperidon	Olanzapin	Quetiapin	Aripiprazol	Alle aktiven Therapien
Patienten [n]	851	553	642	605	1 028	3 679
Dosierung	3–12 mg/d	4–8 mg/d	10–20 mg/d	150–750 mg/d	10–30 mg/d	
Reduktion des PANSS-Gesamtwerts (KI)*	-12,7 (-15,4; -10,0)	-12,1 (-17,3; -6,9)	14,9 (-17,6; -12,3)	Keine Angaben	-9,5 (-11,7; -7,2)	-11,6 (-13,3; -10,0)
Reduktion des PANSS-Positiv-Werts (KI)*	-3,9 (-4,8; -2,9)	-4,3 (-5,7; -2,8)	-4,3 (-5,3; -3,4)	Keine Angaben	-2,6 (-3,4; -1,7)	-3,7 (-4,2; -3,1)
Reduktion des PANSS-Negativ-Werts (KI)*	-2,8 (-3,4; -2,3)	-2,2 (-3,2; -1,1)	-3,4 (-4,2; -2,7)	-1,3 (-2,6; -0,07)	-2,3 (-3,1; -1,5)	-2,4 (-2,9; -2,0)
Reduktion des CGI-5-Werts*	-0,7 (-0,8; -0,6)	-0,8 (-1,1; -0,5)	-0,7 (-0,9; -0,5)	-0,5 (-0,7; -0,4)	-0,3 (-0,4; -0,2)	-0,5 (-0,6; -0,4)
Therapieabbruch wegen unzureichender Wirksamkeit [%] (KI)**	0,32 (0,25; 0,41)	0,24 (0,16; 0,37)	0,36 (0,26; 0,51)	0,47 (0,39; 0,58)	0,55 (0,42; 0,71)	0,39 (0,34; 0,45)
Therapieabbruch aus allen Gründen [%] (KI)**	0,43 (0,34; 0,53)	0,47 (0,29; 0,74)	0,51 (0,36; 0,71)	0,58 (0,49; 0,7)	0,57 (0,49; 0,67)	0,52 (0,46; 0,58)

KI: 95%-Konfidenzintervall

* Die Effektgröße (ES) wurde berechnet als Differenz zwischen der aktiven Behandlung und dem Placebo-Arm der jeweiligen Studien ($ES = \text{Mittelwert}_{\text{aktiv}} - \text{Mittelwert}_{\text{Placebo}}$); es handelt sich somit um Placebo-adjustierte Nettoeffekte auf der PANSS- bzw. der CGI-5-Skala.

** Die Effektgröße wurde berechnet als Odds-Ratio (Quotenverhältnis) der prozentualen Abbruchhäufigkeit unter aktiver Behandlung und Placebo in den jeweiligen Studien ($OR = \frac{\% \text{ Abbruch}_{\text{aktiv}} / \% \text{ Nichtabbruch}_{\text{aktiv}}}{\% \text{ Abbruch}_{\text{Placebo}} / \% \text{ Nichtabbruch}_{\text{Placebo}}}$), Odds-Ratios < 1 bedeuten geringere Abbruchraten unter Verum-Therapie.

80,7 Punkte). Die Metaanalyse zeigte, dass sich die atypischen Antipsychotika in ihrer Wirksamkeit und Verträglichkeit deutlich voneinander unterscheiden, wobei sich Paliperidon ER als hoch wirksam und gut verträglich erwies, bei speziell gegenüber Risperidon vergleichsweise ähnlichen Effektstärken (Tab. 4).

In diesem Zusammenhang sind vor allem die Unterschiede im Vergleich zu Risperidon hinsichtlich Abbruchraten und Nebenwirkungen (Gewichtszunahme, Somnolenz) von besonderem Interesse (Tab. 5). Auch unter Ausschluss der mit 8 mg/d Risperidon behandelten

Patienten im Risperidon-Arm bleiben diese Unterschiede deutlich erkennbar. Besonders ausgeprägte Unterschiede zwischen den verschiedenen Substanzen ergab die Metaanalyse im Hinblick auf Zunahme des Körpergewichts um mehr als 7% vom Ausgangswert. Von den untersuchten Antipsychotika hatte Paliperidon ER das geringste Risiko (ausgedrückt durch das Odds-Ratio, OR) für einen Gewichtsanstieg (OR 1,75; 95%-KI 1,29–2,37), Olanzapin das höchste (OR 4,56; 95%-KI 3,46–6,01). Somnolenz trat während der Behandlung mit den verschiedenen atypischen Antipsychotika unterschiedlich häufig

auf. Unter Paliperidon ER war die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten dieser Nebenwirkung (OR 1,33, 95%-KI 0,92–1,94) deutlich niedriger als unter Risperidon (4–8 mg/d: OR 2,12; 95%-KI 1,34–3,36; 4–6 mg/d: OR 1,95; 95%-KI 1,14–3,36), Olanzapin (OR 2,34; 95%-KI 1,61–3,5), Quetiapin (OR 1,7; 95%-KI 1,08–2,67) und den Atypika als Gruppe (OR 1,7; 95%-KI 1,39–2,09).

Auch hier muss aus methodischen Gründen auf die limitierte Aussagekraft einer Metaanalyse unterschiedlicher Patienten-Stichproben hingewiesen werden. Den Ergebnissen einer direkten („head-

Tab. 5. Odds-Ratio für verschiedene Parameter der Verträglichkeit verschiedener atypischer Antipsychotika im Vergleich zu Placebo [nach 23]

	Paliperidon ER	Risperidon	Olanzapin	Quetiapin	Aripiprazol	Alle aktiven Therapien
Therapieabbruch aufgrund von Nebenwirkungen (95%-KI)	0,88 (0,71; 1,15)	2,09 (0,8; 5,41)	1,07 (0,65; 1,76)	0,74 (0,38; 1,43)	0,93 (0,66; 1,3)	1,02 (0,83; 1,25)
Zunahme des Körpergewichts um > 7% [%] (95%-KI)	1,75 (1,29; 2,37)	3,08 (1,53; 6,2)	4,56 (3,46; 6,01)	3,15 (2,33; 4,25)	3,12 (1,84; 5,29)	2,84 (2,3; 3,5)
Somnolenz [%] (95%-KI)	1,33 (0,92; 1,94)	2,12 (1,34; 3,36)	2,34 (1,61; 3,5)	1,7 (1,08; 2,67)	1,24 (0,67; 2,28)	1,7 (1,39; 2,09)
Agitation [%] (95%-KI)	0,72 (0,58; 0,89)	0,99 (0,83; 1,18)	1,03 (0,74; 1,44)	0,76 (0,48; 1,21)	1,16 (0,48; 1,21)	0,88 (0,72; 1,02)

KI: Konfidenzintervall

Odds-Ratio: Quotenverhältnis der prozentualen Häufigkeit unter aktiver Behandlung und Placebo in den jeweiligen Studien

$[\% \text{ Häufigkeit}_{\text{aktiv}} / (1 - \% \text{ Häufigkeit}_{\text{aktiv}})] / [\% \text{ Häufigkeit}_{\text{Placebo}} / (1 - \% \text{ Häufigkeit}_{\text{Placebo}})]$. Odds-Ratios < 1 bedeuten geringere Häufigkeit unter Verum-Therapie.

KI < (>) 1: signifikant (p < 0,05) kleinere (größere) Odds als Placebo

to-head“) Vergleichsstudie Paliperidon ER versus Risperidon oral kommt deshalb besondere Relevanz zu.

Resümee

Aus tierexperimentellen, präklinischen und klinischen D₂-Okkupationsdaten in Verbindung mit klinischen Studien- daten lässt sich ableiten, dass Paliperidon ER bei konstanteren Wirkspiegeln und vergleichsweise geringerer D₂-Rezeptorbelegung eine ähnliche Wirksamkeit, jedoch eine im Vergleich zu oralem Risperidon bessere Verträglichkeit aufweist.

Durch die osmotisch kontrollierte kontinuierliche Wirkstofffreisetzung können Fluktuationen der Plasmakonzentration deutlich reduziert und damit das Risiko unerwünschter Ereignisse minimiert werden. Die Nichtabhängigkeit vom CYP2D6- und 3A4-Metabolismus und die überwiegend unveränderte renale Elimination von Paliperidon stellen eine deutliche Verbesserung pharmakokinetischer Eigenschaften dar, die zu einer verbesserten Arzneimittelsicherheit führen. Diese Unterschiede können insbesondere in Subpopulationen von Schizophreniepatienten zum Tragen kommen, die bedingt durch Polypharmazie, Selbstmedikation oder Substanzmissbrauch einem erhöhten Interaktionsrisiko ausgesetzt sind, sowie für Patienten mit einem genetischen Polymorphismus des CYP-Isoenzym 2D6 oder mit einer aufgrund hepatischer Funktionsstörungen eingeschränkten CYP-Metabolisierung.

Paliperidon ER muss im Gegensatz zu oralem Risperidon bei Behandlungsbeginn meist nicht auftitriert werden und kann als tägliche Einmalgabe appliziert werden [10]. Die antipsychotische Wirksamkeit ist in den üblichen therapeutischen Dosierungen vergleichbar mit Olanzapin und Risperidon und im metaanalytischen Vergleich stärker als die Wirkung von Aripiprazol, Quetiapin und Ziprasidon. Gegenüber Risperidon zeichnet sich Paliperidon ER durch eine verbesserte Verträglichkeit in Bezug auf Gewichtszunahme, Somnolenz, orthostatische Hypotension sowie auf ex-

trapyramidal-motorische und gastrointestinale Ereignisse aus.

Paliperidone ER – a clinical and pharmacological differentiation versus risperidone

A broad range of antipsychotics with different pharmacokinetic and pharmacodynamic properties is available for treatment of schizophrenia. Concerning the considerable heterogeneity of patients with schizophrenia these pharmacological differences are crucial for efficacy, tolerability and safety of treatment. Paliperidone ER extended-release (ER) is the result of the further development of risperidone. In spite of relatively small molecular differences, both drugs exhibit relevant differences in their pharmacological properties. Paliperidone ER and risperidone differ with respect to plasma protein binding, plasma t_{max}, plasma peak-to-trough fluctuations and different p-glycoprotein affinities which results in different side effects profiles. The continuous release of paliperidone ER results in a more constant striatal D₂-receptor occupancy. Paliperidone does not undergo relevant hepatic metabolism by CYP 450 isoenzymes, thus reducing the risk of pharmacokinetic interactions. In addition, consideration of different metabolisation types, caused by genetic polymorphisms of the CYP P450 2D6 isoenzyme, is not relevant in the therapy with paliperidone ER. Efficacy and tolerability data from clinical trials suggest that the pharmacological differences between paliperidone ER and risperidone lead to an improved clinical profile of paliperidone ER.

Keywords: Schizophrenia, atypical antipsychotics, paliperidone ER, risperidone, efficacy, tolerability, drug drug interactions

Literatur

1. Arakawa R, Ito H, Takano A, Takahashi H, et al. Dose-finding study of paliperidone ER based on striatal and extrastriatal dopamine D2 receptor occupancy in patients with schizophrenia. *Psychopharmacol* 2008;197: 229–35.
2. Bagnall A, Kleijnen J, Leitner M, Lewis R. Ziprasidone for schizophrenia and severe mental illness. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 4. Art. No.: CD001945. E-pub ahead of print.
3. Berwaerts J, Cleton A, van de Vliet I, Chang I, et al. A randomized, open-label, single-center, cross-over study of the potential effects of paroxetine on the pharmacokinetics of a single dose of paliperidone extended-release tablets in healthy subjects. Poster NR 498 presented at APA 2007, May 19–24, 2007, San Diego, USA.
4. Borison RL, Diamond B, Pathiraja A, Meibach RC. Pharmacokinetics of risperidone in chronic schizophrenic patients. *Psychopharmacol Bull* 1994;30:193–7.
5. Canuso C, Carothers J, Dirks B, Zhu Y, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of paliperidone ER and quetiapine in patients with a recent acute exacerbation of schizophrenia. Poster NR4-015 presented at APA 2008, May 3–6, 2008, Washington, USA.

6. Canuso CM, Eriene AY, Bossie CA, Turkoza I, et al. Paliperidone extended-release tablets in schizophrenia patients previously treated with risperidone. *Int Clin Psychopharmacol* 2008;23:209–15.
7. Conley R, Gupta SK, Sathyan G. Clinical spectrum of the osmotic-controlled system (OROS), an advanced oral delivery form. *Curr Med Res Opin* 2006;22:1879–92.
8. Davidson M, Emsley R, Kramer M, Ford L, et al. Efficacy, safety and early response of paliperidone extended-release tablets (paliperidone ER): Results of a 6-week, randomized, placebo-controlled study. *Schizophr Res* 2007;93:117–30.
9. Dirks B, Bossie C, Canuso C, Turkoza I, et al. Paliperidone extended-release in patients with schizophrenia and prominent affective symptoms. Poster No. 86 presented at the 47th Annual NCDEU Meeting, June 11–14, 2007, Boca Raton, Florida, USA.
10. Dirks B, Canuso C, Eerdeken M, Turkoza I, et al. Efficacy of paliperidone extended-release tablets in patients with schizophrenia and predominant negative symptoms. Poster presented at the Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologium, 25th Biennial Congress, July 9–13, 2006, Chicago, USA.
11. Dirks B, Turkoza I, Canuso C, Youssef E, et al. Direct and indirect effects of paliperidone extended-release on negative symptoms in patients with schizophrenia. Poster No. NR342 presented at the American Psychiatric Association 2006 Annual Meeting, 20–25 May 2006, Toronto, Canada.
12. Dremencov E, El Mansari M, Blier P. Noradrenergic augmentation of escitalopram response by risperidone: Electrophysiologic studies in the rat brain. *Biol Psychiatry* 2007;61: 671–8.
13. Dremencov E, El Mansari M, Blier P. Distinct electrophysiological effects of paliperidone and risperidone on the firing activity of rat serotonin and norepinephrine neurons. *Psychopharmacology* 2007;194:63–72.
14. Dunbar F, Chue P, Fu DJ, Huang Q, et al. Impact of CYP2D6 metabolizer phenotype on the safety profile of paliperidone ER. Poster presented at the Society of Biological Psychiatry 62nd Annual Scientific Convention, May 17–19, 2007, San Diego, USA.
15. Eerdeken M, Kramer M, Rossenu S, Pandina G, et al. Paliperidone extended-release tablets on prolactin exposure in patients with stable schizophrenia. Poster No. 335, presented at OSP & MHC, November 16–19, 2006, New Orleans, USA.
16. Ejlsing TB, Pedersen AD, Linnet K. P-glycoprotein interaction with risperidone and 9-OH-risperidone studied in vitro, in knockout mice and in drug-drug interaction experiments. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2005;20:493–500.
17. El-Sayeh HG, Morganti C. Aripiprazole for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2. Art. No.: CD004578. E-pub ahead of print.
18. Falkai P, Haen E, Hargarter L (Hrsg.). Paliperidon ER (INVEGA) – Der nächste Schritt zur optimalen Schizophrenietherapie. 2., überar-

- beitete und ergänzte Auflage. Stuttgart: Thieme Verlag, 2007.
19. Hertel P, Nomikos GG, Schilström B, Arbo-relius L, et al. Risperidone dose-dependently increases extracellular concentrations of serotonin in the rat frontal cortex: Role of α 2-adrenoceptor antagonism. *Neuropsychopharmacol* 1997;17:44–55.
 20. Janssen-Cilag GmbH. Fachinformation Inve-ga®, April 2008.
 21. Janssen-Cilag GmbH. Fachinformation Risperdal®, Oktober 2007.
 22. Jayaram MB, Hosalli P, Stroup S. Risperidone versus olanzapine for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2. Art. No. CD005237. E-pub ahead of print.
 23. Jones MP, Nicholl D, Trakas K. Efficacy-tolerability profiles of oral atypical antipsychotics for schizophrenia: a metaanalysis including paliperidone extended-release. Poster presented at ISPOR (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research), 11th Annual European Congress, 8–11 Nov 2008, Athens, Greece.
 24. Kane J, Canas F, Kramer M, Ford L, et al. Treatment of schizophrenia with paliperidone extended-release tablets: a 6-week placebo-controlled trial. *Schizophr Res* 2007;90:147–61.
 25. Karlsson P, Dencker E, Nyberg S, Manaert E, et al. Pharmacokinetics, dopamine D2 and serotonin 5-HT2A-receptor occupancy and safety profile of paliperidone extended-release in healthy subjects: Two open-label, single-dose studies. *Clin Pharmacol Ther* 2006;79:P74.
 26. Kramer M, Simpson G, Maciulis V, Kushner S, et al. Paliperidone extended-release tablets for prevention of symptom recurrence in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2007;27:6–14.
 27. Kroeze WK, Hufeisen SJ, Popadak BA, Renock SM, et al. H1-histamine receptor affinity predicts short-term weight gain for typical and atypical antipsychotic drugs. *Neuropsychopharmacol* 2003;28:519–26.
 28. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005;353:1209–23.
 29. Mannens G, Huang ML, Meuldermanns W, Hendrickx J, et al. Absorption, metabolism and excretion of risperidone in humans. *Drug Metab Dispos* 1993;21:1134–41.
 30. Marchese G, Pittau B, Casu G, Peddio G, et al. A comparison of continuous subcutaneous paliperidone infusion and repeated subcutaneous injection of risperidone free-base in rats. *J Neuropsychopharmacol* submitted.
 31. Marder SR, Kramer M, Ford L, Eerdeken E, et al. Efficacy and safety of paliperidone extended-release tablets: results of a 6-week, randomized, placebo-controlled study. *Biol Psychiatry* 2007;62:1363–70.
 32. Meltzer HY, Bobo WV, Nuamah IF, Lane R, et al. Efficacy and tolerability of oral paliperidone extended-release tablets in the treatment of acute schizophrenia: pooled data from three 6-week placebo-controlled studies. *J Clin Psychiatry* 2008;96:817–29.
 33. Nussbaum AM, Stroup TS. Paliperidone for the treatment of adults with schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. Art. No.: CD006369. E-pub ahead of print.
 34. Pani L, Pira L, Marchese G. Antipsychotic efficacy: relationship to optimal D₂-receptor occupancy. *Eur Psychiatry* 2007;22:267–75.
 35. Richelson E, Souder T. Binding of antipsychotic drugs to human brain receptors. Focus on newer generation compounds. *Life Sci* 2000;68:29–39.
 36. Schooler N, Gharabawi G, Bossi C, Canuso C, et al. A “virtual” comparison of paliperidone ER and oral risperidone in patients with schizophrenia. Poster presented at the 45th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology, December 3–7, 2006, Hollywood, FL, USA.
 37. Schotte A, Bonaventure P, Janssen PFM, Leysen 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.
 38. Schreiner A, Ivanov MV, Jasovic-Gasic M, Kühn F, et al. Safety, tolerability and efficacy of flexible doses of paliperidone ER in non-acute patients with schizophrenia. Poster presented at the 17th Congress of European Psychiatry, 24–28 Jan, 2009, Lisbon, Portugal.
 39. 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:A497–504.
 40. Van Bleijsterveldt LEC, Geerts RJF, Leysen JE, Megens A, et al. Regional brain distribution of risperidone and its active metabolite 9-hydroxy-risperidone in the rat. *Psychopharmacol* 1994;114:53–62.
 41. Vermeir M, Naessens I, Remmerie B, Mannens G, et al. Absorption, metabolism, and excretion of paliperidone, a new monoaminergic antagonist, in humans. *Drug Metab Dispos* 2008;36:769–79.
 42. Wittmann M, Bader W, Hausner H, Wein HE, et al. Die Bestimmung der Risperidonkonzentration zur Therapieleitung (therapeutisches Drug-Monitoring): Bedeutung, klinische Anwendung und Interpretation. *Psychiat Prax* 2007;34(Suppl 1):S111–3.