

Paliperidon – et nyt andengenerations-antipsykotikum

Læge Kamilla Maknyte & centerchef Henrik K.F. Lublin

Region Hovedstaden Psykiatri, Psykiatrisk Center Glostrup

Resume

Paliperidon depot (PAL ER) er et nyt andengenerations-antipsykotikum, der farmakodynamisk ligner risperidon. PAL ER frigøres langsomt og jævnt i løbet af 24 timer. Halveringstiden er ca. 24 timer. PAL udskilles primært uændret gennem nyrerne. PAL ER er i tre korttids- og en tilbagefaldsundersøgelse fundet signifikant bedre end placebo i alle doser (3-15 mg × 1 daglig). Der er ingen sammenligninger med andre antipsykotika, inkl. risperidon. På det foreliggende grundlag er det ikke muligt at vurdere, om PAL ER effekt- eller bivirkningsmæssigt er bedre end risperidon.

Risperdal blev introduceret på verdensmarkedet i 1993 og i Danmark i 1995. Ekstrapyramidale bivirkninger og forhøjelse af plasmaprolaktin har været et problem i behandlingen med risperidon, specielt ved doser over 6-8 mg. Effekten af risperidon udøves af modersubstansen og hovedmetabolitten 9-OH-risperidon [1], der svarer til den aktive ingrediens paliperidon.

Farmakologi

Farmakodynamisk profil

Paliperidon (PAL) er et benzisoxazolderivat som risperidon. Det binder sig som risperidon med høj affinitet til dopamin D2 og serotonin 5HT2A-receptorerne og desuden til α_1 -, α_2 -noradrenerge og H1-histaminerge receptorer (**Tabel 1**). Der er ingen betydende binding til kolinerge receptorer.

Farmakokinetisk profil

PAL er formuleret som depottabletter (ER) i et specielt osmotisk kontrolleret frigørelsessystem kaldet *Osmotic Release Oral Systems* (OROS) [2]. Dette system betinger, at PAL langsomt og jævnt frigøres fra depotkapslen i løbet af ca. 24 timer [2]. Halveringstiden er ca. 24 timer [2]. Tid til *steady state*-koncentration er ca. 5 døgn. Biotilgængeligheden er ca. 30%, men er meget afhængig af de omstændigheder, medicinen indtages på, idet indtagelsen af føde ændrer transittiden i tarmen [2]. PAL ER-kapslerne skal derfor indtages under samme omstændigheder fra dag til dag for at sikre samme biotilgængelighed. PAL elimineres primært via nyrerne (ca. 60%) [2]. PAL nedbrydes i mindre grad af CYP2D6-cytokromsystemet i leveren. Langsomomsættere (*poor metabolizers*) og personer med hepatisk insufficiens har kun en uvæsentlig øgning af $T_{1/2}$ [2]. Nedsat nyrefunktion øger eliminationstiden signifikant. Ved kreatinin-*clearance* under 30ml/min. bør dosis halveres [2]. Alder i sig selv har ingen indflydelse på eliminationstiden, kun indirekte via en nedsat nyrefunktion [2].

Klinisk effekt

Der findes tre dobbeltblinde og randomiserede, placebo-kontrollerede akutfaseundersøgelser af 6-8 ugers varighed med PAL ER hos skizofrene patienter [3-5]. I alle tre undersøgelser indgik der behandlingsarme med forskellige doser af PAL ER (3-15 mg × 1/dag) og en placeboarm. Det primære effektmål var ændringer i total *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS)-score. Effekten blev desuden vurderet på PANSS-positive og -negative symptomer samt på responsraten (respons = fald i total PANSS-score $\geq 30\%$). I alle under-

Tabel 1. In vitro-affinitet, K_i nM, for atypiske antipsykotika og haloperidol til humane receptorer og rottetransportører.

Receptor	Paliperidon ^a	Risperidon ^a	Olanzapin ^b	Quetiapin ^b	Clozapin ^b	Ziprasidon ^b	Haloperidol ^b
Dopamin D1	670	620	52	1.300	290	130	120
Dopamin D2	4,0	3,3	20	180	130	3,1	1,4
Dopamin D3	7,5	13	45	320	240	7,2	2,5
Dopamin D4	–	–	60	2.200	54	32	3,3
5-HT1A	380	250	2.100	230	140	2,5	3.600
5-HT1B/1D ^a	3.250	2.720	530	>5.100	1.700	2,0	>5.000
5-HT2A	0,25	0,16	3,3	220	8,9	0,39	120
5-HT2C	71	63	10	1.400	17	0,72	4.700
5-HT6	–	420	10	4.100	11	76	6.000
5-HT7	1,3	1,6	250	1.800	66	9,3	1.100
α_1 -adrenoceptor	4,0	2,3	54	15	4,0	13	4,7
α_2 -adrenoceptor	17	7,5	170	1.000	33	310	1.200
Histamin H1	10	2,6	2,8	8,7	1,8	47	440
Muscarin M1	3.570	>5.000	4,7	100	1,8	5.100	1.600
5-HT uptake	–	–	>15.000	>18.000	3.900	53	1.800
Norepinephrine uptake	–	–	2.000	680	390	48	5.500

a) [9].

b) [10].

søgelse havde PAL ER i alle doser bedre effekt end placebo vurderet på total PANSS-score, positiv faktor score ($p < 0,001$), negativ faktor score ($p < 0,01$). Responsraterne i de tre studier var 39,8-61% og signifikant højere end for placebo ($p < 0,05$ - $p < 0,001$). I alle undersøgelser konstaterede man, at patienternes personlige og sociale funktion i alle PAL ER-grupper blev signifikant bedre sammenlignet med placebo. Et fjerde publiceret arbejde er en undersøgelse af langtids tilbagefaldsprofylakse (ca. 52 uger) blandt patienter med skizofreni, der blev randomiseret til enten PAL ER (fleksibel dosis 3-15 mg \times 1/dag) ($n = 105$) eller placebo ($n = 102$) [6]. Det primære effektmål var tiden til første tilbagefald. I PAL ER-gruppen havde 22% af patienterne tilbagefald mod 52% i placebo-gruppen. Tiden til tilbagefald blev vurderet som det tidspunkt, hvor 25% af patienterne i de to grupper havde fået tilbagefald. Tilbagefaldstiden var signifikant længere i PAL ER-gruppen (83 dage) end i placebo-gruppen (23 dage) ($p = 0,005$).

Tolerabilitet og bivirkninger

Den overordnede hyppighed af bivirkninger var ens for PAL ER (66-69%) og placebo (66%) [2]. Fuldførelsesraterne var 55% for 3 mg, 56% for 6 mg, 66% for 9 mg, 64% for 12 mg, 71% for 15 mg og 39% for placebo for de tre studier samlet [2]. I alle undersøgelser fandt man, at PAL ER blev godt tolereret, og at bivirkningerne generelt var lette til moderate [2, 3-6]. Mest hyppig var hovedpine, ekstrapyramidale bivirkninger (EPS), insomni og angst. Diskontinuering pga. bivirkninger var 5% i placebo-gruppen mod 2-7% i PAL ER-grupperne [2]. Den hyppigste årsag til diskontinuering var agitation, PAL ER 1% versus placebo 3% [2]. Alvorlige bivirkninger forekom lige hyppigt i PAL ER- (5-6%) og placebo-gruppen (6%) [2], og der var ikke dødsfald i akutfaseundersøgelserne. I profylaksestudiet [6] var der tre dødstilfælde: et selvmord en dag efter patienten var trukket ud af undersøgelsen pga. suicidal tanker i stabiliseringsfasen, samt to dødstilfælde i placebo-gruppen i den dobbeltblinde fase af undersøgelsen. Diskontinueringsraten af andre årsager end tilbagefald var 19% i PAL ER-gruppen mod 8% i placebo-gruppen. Den vigtigste årsag til diskontinuering i PAL ER-gruppen var tilbagetrækning af samtykke [6].

Ekstrapyramidale bivirkninger

Forekomsten af EPS i akutfaseundersøgelserne var relativ hyppig, specielt i de højere doser, hvor der var en tendens til dosisafhængighed. Medianhyppigheden af EPS var dog 0 både ved begyndelsen og slutningen af undersøgelserne [2]. Akatysi var den hyppigst forekommende EPS [2, 4]. Der var tendens til et større forbrug af antikolinergika i PAL ER- end i placebo-grupperne [4, 5]. I profylaksestudiet [6] konstaterede man EPS hos 31% af patienterne i behandlings- og stabiliseringsfaserne. I den dobbeltblinde profylaksefase faldt forekomsten af EPS til 7% i PAL ER-gruppen mod 3% i placebo-gruppen.

Prolaktin

Forekomsten af potentielt prolaktinrelaterede bivirkninger (galaktorea, gynækomasti, amenoré, anorgasme, forstyrret seksualfunktion) blev observeret hos 4% af patienterne i PAL ER-gruppen mod 0% i placebo-gruppen i profylaksestudiet [6]. I akutfasestudierne sås disse bivirkninger hos 1-2% af patienterne i placebo-gruppen og i PAL ER-grupperne med 3 mg, 6 mg, 9 mg og 12 mg, mod 4% i PAL ER-gruppen med 15 mg [2, 3-5]. Prolaktinkoncentrationen blev kun rapporteret i et af studierne [5], hvor den gennemsnitlige prolaktinkoncentration steg fra 14,5 ng/ml til 38,1 ng/ml hos mænd og fra 29,2 ng/ml til 108,2 ng/ml hos kvinder. Til sammenligning faldt prolaktinkoncentrationen fra begyndelsen til slutningen af studiet for placebo-gruppen [5] (normalområde for prolaktin: mænd < 10 ng/ml, kvinder < 20 ng/ml [7]).

Vægt og metaboliske symptomer

I akutfaseundersøgelserne konstaterede man en vægtøgning på 1-2 kg i alle PAL ER-grupper (3 mg, 6 mg, 9 mg, 12 mg). Vægtøgning på mere end 7% blev observeret i 7-18% af PAL ER-grupperne afhængig af dosis mod 5% af placebo-gruppen [2]. Vægtøgningen var dosisafhængig i doser over 6 mg. Der blev ikke konstateret betydende ændringer i plasmalipiderne (*low density lipoprotein*, *high density lipoprotein*, *total cholesterol*, triglycerider) [3-5]. I den ene akutfaseundersøgelse [4] fandt man en eller flere glucoserelaterede bivirkninger (hyperglykæmi, hypoglykæmi, ketoacidose eller diabetes mellitus) hos seks patienter (to med placebo) og ellers ingen betydende ændringer i sukkerstofskiftet. I profylaksestudiet [6] konstaterede man en gennemsnitlig vægtøgning på 1,8 kg i PAL ER-gruppen og 0,2 kg i placebo-gruppen og en vægtøgning $\geq 7\%$ hos henholdsvis 20% og 12%. Der var ingen betydende ændringer i blodsukker eller plasmalipider.

Kardiovaskulære bivirkninger

Den hyppigste kardiovaskulære bivirkning var takykardi. I *Davidson et als* studie [4] konstaterede man takykardi hos 9-14% af patienter i PAL ER-gruppen mod 8% i placebo-gruppen. I *Marder et als* studie [9] fandt man hypotension hos 2% i PAL ER-gruppen mod 1% i placebo-gruppen. De tilsvarende tal for hypotension i profylaksestudiet var henholdsvis 5% og 2% [6]. Korrigeret QT (QT_c) forlængelse (>450 ms hos mænd, >470 ms hos kvinder) blev konstateret i enkelte tilfælde [2], men i intet tilfælde med et QT_c -interval ≥ 500 ms. Den gennemsnitlige ændring i QT_c var ≤ 2 ms [5].

Dosering

Den anbefalede startdosis af PAL ER (Invega) til voksne er 6 mg én gang daglig om morgenen. Initial dosistitrering er ikke nødvendig. Dosisinterval 3-12 mg daglig. Stigning i dosis over 6 mg/dag kan ske med 3 mg/dag med ≥ 5 dages interval. PAL ER bør dog som andre antipsykotika doseres individuelt. For

VIDENSKAB OG PRAKSIS | LÆGEMIDDELINFORMATION

patienter, der ikke tidligere har været i behandling med anti-psykotika eller ved specielt EPS-følsomme patienter, bør startdosis være 3 mg daglig. Terapeutisk effekt af dosering over 12 mg daglig har ikke været undersøgt. Ved nedsat nyrefunktion bør dosis reduceres til initialt 3 mg daglig (ved kreatinin-clearance 30-80 ml/min.) eller 3 mg hver 2. dag (ved kreatinin-clearance 10-30 ml/min.). Dosis skal gennem hele behandlingen fast indtages *enten* fastende *eller* i forbindelse med et måltid. Depottabletterne skal synkes hele. Tablet-skallen og tabletkernens uopløselige dele vil kunne iagttages i fæces. Erfaring savnes for børn og unge.

Udlevering og pris

Invega

28 depottabletter (blister) 3 mg, kr. 1.228,80

28 depottabletter (blister) 6 mg, kr. 1.228,80

28 depottabletter (blister) 9 mg, kr. 2.149,80

Udlevering B

Konklusion

I paliperidons formulering med det specielle osmotisk kontrollerede frigørelsessystem kaldet OROS [2] opnår man flere fordele sammenlignet med risperidon og formuleringer uden OROS. Man kan starte direkte på måldosis og opnår mindre forskel mellem maksimum- og minimumskoncentration og lavere maksimumskoncentration. PAL ER elimineres primært via nyrene [2] og kan således bruges til patienter med nedsat leverfunktion, ligesom man undgår interaktionsmulighederne via leverens cytokromsystem.

Den kliniske effekt er bred med virkning på både positive og negative symptomer og på patienternes generelle funktion [3-6], og med en acceptabel tilbagefaldsprofylakse [6]. Der foreligger ingen direkte sammenligninger med risperidon eller andre antipsykotika, men ud fra en vurdering af effekt i de enkelte studier, dvs. ud fra en overordnet og indirekte betragtning, er PAL ER effektmæssigt sammenlignelig med risperidon og andre andengenerations-antipsykotika [f.eks. 8]. EPS og prolaktinstigning er relativt hyppigt forekommende under risperidon-behandling, men er klart dosisafhængige, idet doser under 6-8 mg giver færre af disse bivirkninger [f.eks. 1], men det er uvist, om PAL ER er gunstigere end risperidon med hensyn til dette.

Uden sammenlignende undersøgelser med andre antipsykotika, både første- og andengenerations-antipsykotika, og her specielt risperidon, kan PAL ER's rolle i behandlingen af skizofreni ikke vurderes. Det kan således heller ikke vurderes, om der generelt er nogen behandlingsmæssig gevinst ved at bruge PAL ER frem for risperidon.

Litteratur

1. Möller HJ Risperidone: a review. *Expert Opin Pharmacother* 2005;6:803-18.
2. Owen R, Extended-release paliperidone: efficacy, safety, and tolerability profile of a new atypical antipsychotic. *Drugs of today* 2007;43(4):249-58.
3. Kane J, Canas F, Kramer M et al. Treatment of schizophrenia with paliperidone extended-release tablets: a 6-week placebo controlled trial. *Schizophrenia Res* 2007;90:147-61.
4. Davidson M, Emsley R, Kramer M et al. Efficacy, safety and early response of paliperidone extended-release tablets (paliperidone ER): results of a 6-week, randomized, placebo-controlled study. *Schizophrenia Res* 2007; 2007;93(1-3):117-30.
5. Stephen R, Marder R, Kramer M 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.
6. Krammer M, Simpson G, Maciulis V et al. Paliperidone extended-release tablets for prevention of symptom recurrence in patients with schizophrenia. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacology* 2007;27:6-14.
7. Melkersson K, Prolactin elevation of the antipsychotic risperidone is predominantly related to its 9-hydroxy metabolite. *Human Psychopharmacol Clin Exp* 2006;21:529-32.
8. Tran PV, Hamilton SH, Kuntz AJ et al. Double-blind comparison of olanzapine versus risperidone in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders. *J Clin Psychopharmacology* 1997;17:407-18.
9. Schotte A, Jansson PFM, Gommeren W et al. Risperidone compared with new and reference antipsychotic drugs: in vitro and in vivo receptor binding. *Psychopharmacology* 1996;124:57-73.
10. Lublin HKF. Ziprasidon. Et nyt 2.-generations-antipsykotikum. *Ugeskr Læger* 2004;166:1334-9.

Korrespondance: Henrik K.F. Lublin, Psykiatrisk Center Glostrup, Nordre Ringvej 29-67, DK-2600 Glostrup. E-mail: henlub01@glo.regionh.dk

Antaget: 8. maj 2008
Interessekonflikter: Ingen