

Paliperidone ER: profilo di efficacia clinica, tollerabilità e impatto sul funzionamento

Paliperidone ER: clinical efficacy, tolerability and influence on functioning

A. Rossi*, P. Monteleone**, B. Carpiniello**

* Università de L'Aquila, ** Università di Napoli SUN; *** Università di Cagliari

Summary

Objective

Schizophrenia is a chronic disease, which may induce a progressive functional, cognitive and social impairment if it is not adequately treated: therefore it requires long-term treatment with efficacious, tolerable and safe drugs. Lack of adherence to treatment is the cause of at least half of relapses, and this should be taken into account in their prevention.

Paliperidone ER is the main active metabolite of risperidone, an atypical antipsychotic drug. Paliperidone is similar to risperidone in binding to specific receptors and antagonism to serotonin and dopamine.

Paliperidone ER is available as controlled-release tablets based on an osmotic system, allowing controlled release of the drug within 24 hours and it does not require an initial dose titration. After oral administration, drug bioavailability is 28%; maximal plasma concentrations are attained after about 24 hours and steady state after 4-5 days. Renal excretion is the major route of elimination, with 59% of the dose excreted unchanged in urine. CYP2D6 and CYP3A4 isoenzymes have a limited role in paliperidone metabolism. Its terminal half-life is about 23 hours.

Methods

The aim of this work was to carry out a review of international literature on paliperidone, in order to evaluate its clinical efficacy and effects on psychosocial parameters, as well as tolerability and safety.

Results

The efficacy of paliperidone in acute patients has been evaluated in 3 double-blind randomized studies, lasting 6 weeks (Table I). All studies demonstrated a significant improvement of mean PANSS scores and of PANSS Marder factor scores versus placebo. All doses (3, 6, 9, 12 and 15 mg) used in these studies were effective, even though 3 mg dose was the least effective; the results suggest that the best starting dose of paliperidone ER in the treatment of schizophrenia is 6 mg/day.

The efficacy of paliperidone ER in the prevention of relapses has been evaluated in 3 long-term studies (Table II), lasting 52 weeks: in all studies paliperidone ER was superior to placebo in preventing relapse after stabilization of the disease.

In patients with recent exacerbation of schizophrenia requiring hospital admission, paliperidone ER caused a more rapid and greater improvement of symptoms with respect to quetiapine IR. The effects of paliperidone ER on psychosocial parameters, such as quality of life and social functioning, were also studied exten-

sively: the analysis of the data of three randomized controlled studies lasting 6 weeks, carried out on 1306 patients with acute schizophrenia (Table V), demonstrated that all subjects treated with paliperidone, at any dosage (ranging from 3 to 15 mg/day), obtained a significant improvement of PSP (Personal and Social Performance Scale) score with respect to placebo ($p < 0.001$). Paliperidone decreased consistently the risk of worsening of social functioning with respect to placebo also in studies evaluating its long-term effects (until 52 weeks). Several works showed the positive effect of paliperidone ER on social functioning in populations with specific features, such as patients with prevalent mood disorders, with recent onset of the disease, or previously treated with other antipsychotics, such as risperidone, quetiapine, olanzapine and aripiprazole: the switch to paliperidone ER induced a significant increase in PSP score.

Extrapyramidal symptoms (EPS) induced by paliperidone are similar to those caused by risperidone, with a low frequency of EPS at doses lower than 3-6 mg/day and a progressive increase of the EPS risk at greater dosage. However, data deriving from switch studies suggest that paliperidone causes an improvement of EPS induced by previous treatments with second-generation antipsychotics. The more frequent metabolic effect of paliperidone is weight gain, which seems to be dose-correlated and quite mild in the therapeutic range of dosage (3-12 mg/day), consistently lower than that induced by quetiapine and olanzapine. There are no significant changes in glucose and lipid profile during treatment with paliperidone. Among endocrine effects, paliperidone is similar to risperidone in inducing hyperprolactinemia. However, the rate of adverse effects on sexual function is relatively low and, most of all, these events do not seem to induce the patients to stop treatment.

Conclusions

In conclusion, clinical studies demonstrated that paliperidone ER is effective in inducing clinical remission and preventing relapses in patients with schizophrenia, as well as in improving social functioning both at short- and long-term. Moreover, the favorable safety/tolerability profile of the drug may improve the adherence to therapy, which currently represents one of the main issues in long-term treatment of schizophrenia.

Key words

Antipsychotics • Paliperidone ER • Efficacy • Schizophrenia • Side effects • Functioning

Corrispondenza

A. Rossi, Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università de L'Aquila, via Vetoio-Coppito 2, 67100 L'Aquila, Italia • Tel. +39 0862 433602 • E-mail: alessandro.rossi@cc.univaq.it

Riassunto

Obiettivo

La schizofrenia è un disturbo cronico che, se non adeguatamente trattato, può determinare un progressivo deterioramento funzionale, cognitivo e sociale, che rende necessaria una prospettiva di trattamento a lungo termine con farmaci di provata efficacia, tollerabilità e sicurezza. Nella prevenzione delle ricadute si dovrebbe tener presente che almeno la metà di esse è dovuta alla non aderenza al trattamento.

Paliperidone ER è il principale metabolita attivo dell'antipsicotico atipico risperidone, di cui condivide le caratteristiche di legame recettoriale e di antagonismo della serotonina e della dopamina.

Paliperidone ER è disponibile sotto forma di compresse a rilascio controllato basate su un sistema osmotico, che permette una cessione controllata di farmaco nell'arco delle 24 ore e non richiede una titolazione iniziale della dose. Dopo somministrazione orale, la biodisponibilità è del 28%; le concentrazioni plasmatiche massime vengono raggiunte dopo 24 ore e lo *steady state* dopo 4-5 giorni. Paliperidone viene eliminato per il 59% immutato con le urine. Nel metabolismo di paliperidone sembrano giocare un ruolo limitato gli isoenzimi CYP2D6 e CYP3A4. L'emivita è di circa 23 ore.

Metodi

Scopo di questa lavoro è stato quello di effettuare una revisione della letteratura internazionale sul paliperidone, per valutarne le caratteristiche di efficacia clinica e sui parametri psicosociali, oltre che di tollerabilità e sicurezza.

Risultati

L'efficacia di paliperidone ER nell'acuto è stata valutata in 3 studi randomizzati, in doppio cieco, della durata di 6 settimane (Tab. I). Tutti gli studi hanno dimostrato un significativo miglioramento dei punteggi medi della PANSS e dei punteggi dei fattori della PANSS formulati da Marder rispetto al placebo. Tutte le dosi utilizzate negli studi (3, 6, 9, 12 e 15 mg) sono risultate efficaci, anche se la dose di 3 mg era la meno efficace; i risultati suggeriscono che per il trattamento della schizofrenia la dose iniziale di paliperidone ER consigliata sia quella di 6 mg/die.

L'efficacia di paliperidone ER nella prevenzione delle recidive è stata valutata in 3 studi a lungo termine (Tab. II), che hanno avuto una durata di 52 settimane: in tutti gli studi paliperidone ER è risultato superiore al placebo nel prevenire le recidive dopo la stabilizzazione.

Rispetto a quetiapina IR, nei pazienti con recente esacerbazione di schizofrenia che ha richiesto ricovero in ospedale, paliperidone ER ha portato ad un miglioramento sintomatologico in un tempo inferiore ed in misura superiore.

Paliperidone ER è stato estensivamente studiato anche in funzione di parametri psicosociali, come Qualità di Vita e Fun-

zionamento Sociale: l'analisi dei dati di tre studi randomizzati controllati della durata di 6 settimane, per un totale di 1306 pazienti affetti da Schizofrenia acuta (Tab. V), ha dimostrato che tutti i soggetti trattati con paliperidone, a qualunque dose (dai 3 ai 15 mg/die), avevano ottenuto un miglioramento marcatamente significativo del punteggio alla PSP (Personal and Social Performance Scale) rispetto ai pazienti trattati con placebo ($p < 0,001$). Anche per quanto riguarda gli effetti a medio-lungo termine (fino a 52 settimane), il farmaco ha ridotto consistentemente il rischio di deterioramento del funzionamento sociale rispetto al placebo. Diversi studi hanno dimostrato l'effetto positivo del paliperidone ER sul funzionamento sociale anche in popolazioni con specifiche caratteristiche, come i pazienti affetti da prevalente sintomatologia affettiva, con esordio recente del disturbo o precedentemente trattati con altri antipsicotici, quali risperidone, quetiapina, olanzapina e aripiprazolo: lo switch a paliperidone ER ha indotto un significativo aumento del punteggio della PSP.

Per quanto riguarda la tollerabilità di paliperidone, gli effetti di tipo extrapiramidale (EPS) sembrano simili a quelli indotti da risperidone, con una bassa incidenza a dosi inferiori ai 3-6 mg/die e un aumento progressivo del rischio di EPS con l'aumentare dei dosaggi giornalieri. I dati degli studi di switch sembrano suggerire un miglioramento da parte di paliperidone degli EPS indotti da precedenti trattamenti con antipsicotici di seconda generazione. L'effetto metabolico maggiormente frequente con paliperidone è l'aumento di peso, che sembra essere dose-correlato e, nel range di dosi terapeutico (3-12 mg/die), appare di entità alquanto modesta e sicuramente inferiore a quello indotto da quetiapina e olanzapina. Non sembrano esserci, invece, variazioni significative del profilo glicidico e lipidico nel corso del trattamento con paliperidone. Per quanto riguarda gli effetti endocrini, paliperidone si comporta in maniera simile al risperidone nell'induzione di iperprolattinemia. Tuttavia, la percentuale di soggetti con eventi avversi sulla sfera sessuale risulta relativamente modesta e, soprattutto, tali eventi non sembrano rappresentare un fattore di interruzione del trattamento.

Conclusioni

In conclusione, gli studi clinici hanno dimostrato che il paliperidone ER è efficace nell'indurre una remissione clinica e nel prevenire le recidive nei pazienti affetti da schizofrenia, così come nel migliorare il funzionamento sociale sia a breve che a lungo termine. Inoltre, il favorevole profilo di sicurezza/tollerabilità del farmaco sembra tale da ripercuotersi favorevolmente sull'aderenza del paziente al trattamento, che attualmente rappresenta uno dei maggiori problemi nelle terapie farmacologiche a lungo termine della schizofrenia.

Parole chiave

Antipsicotici • Paliperidone ER • Efficacia • Schizofrenia • Effetti indesiderati • Funzionamento

Introduzione

La schizofrenia è un disturbo cronico che, se non adeguatamente trattato, può determinare un progressivo deterioramento funzionale, cognitivo e sociale. Sebbene i pazienti con schizofrenia, soprattutto quelli all'esordio, potrebbero ottenere una remissione dei sintomi e una 'guarigione funzionale', la percentuale di guarigione nei

primi anni di malattia è bassa, ovvero 13,7% a due anni dalla diagnosi^{1,2}. Il progressivo deterioramento dovuto a ricadute ricorrenti rende necessaria una prospettiva di trattamento a lungo termine con farmaci di provata efficacia, tollerabilità e sicurezza. Nella prevenzione delle ricadute si dovrebbe tener presente che almeno la metà di esse è dovuta alla non aderenza al trattamento². Per

una percentuale significativa di pazienti, infatti, i farmaci antipsicotici sono inefficaci (~30%), producono effetti collaterali intollerabili (5-10%)³ o possono persino esacerbare i sintomi⁴. Tali problematiche possono portare all'interruzione della terapia farmacologica e, quindi, a una ricaduta con una percentuale dell'1-10% per mese dopo l'interruzione e una percentuale di recidiva dei sintomi psicotici del 5-10% per mese di interruzione⁵. Studi recenti hanno, infatti, dimostrato che, nonostante il numero relativamente elevato di antipsicotici disponibili per il trattamento della schizofrenia, il tasso di interruzione della terapia nei pazienti rimane elevato e i risultati sub-ottimali^{6,7}. Lo studio CATIE, che ha incluso tutti gli antipsicotici atipici disponibili nel 2002 e la perfenazina, ha riportato che il 74% dei pazienti (1.061/1.432) trattati con farmaci antipsicotici ha interrotto la terapia iniziale prima dei 18 mesi e il 60% di essi entro un anno^{6,7} hanno osservato miglioramenti modesti della funzione psicosociale con tutti i farmaci antipsicotici, ma le interruzioni precoci dei trattamenti hanno limitato la capacità di raggiungere ulteriori e sostanziali miglioramenti funzionali. Pertanto, nonostante sia stato dimostrato che gli antipsicotici sono efficaci nel ridurre la sintomatologia schizofrenica, essi sono un gruppo di farmaci clinicamente disomogenei con profili di occupazione recettoriale, efficacia e tollerabilità variabili. Negli ultimi anni, inoltre, sono stati identificati numerosi 'bisogni irrisolti' nel trattamento efficace della schizofrenia, quali la necessità di semplificare la titolazione, ridurre il tempo per il raggiungimento della dose efficace, l'efficacia costante e una migliorata tollerabilità, evitando fluttuazioni e picchi delle concentrazioni plasmatiche. La risoluzione di tali problematiche potrebbe portare al miglioramento dell'aderenza e, di conseguenza, della prognosi. Per cercare di raggiungere tali obiettivi sono stati sviluppati nuovi sistemi di somministrazione dei farmaci per via orale: uno di questi farmaci è paliperidone compresse a rilascio prolungato (ER).

Paliperidone ER è il principale metabolita attivo dell'antipsicotico atipico risperidone. Il farmaco condivide col progenitore le caratteristiche di legame recettoriale e di antagonismo della serotonina (5-HT₂) e della dopamina (D₂); blocca anche i recettori adrenergici alfa₁ e in misura inferiore i recettori istaminergici H1 e adrenergici alfa₂⁸. Tuttavia, studi ex vivo hanno indicato che la somministrazione di paliperidone ER per via iniettiva induce, nel cervello di animali di laboratorio, livelli di occupazione di H1 relativamente inferiori rispetto a quanto si osserva con dosi simili del risperidone; inoltre, la somministrazione di paliperidone in formulazione ER lascia prevedere dei bassi picchi di occupazione dei recettori H1. È quindi probabile che un ridotto coinvolgimento dei recettori H1 possa rendere ragione del ridotto aumento di peso determinato dal paliperidone ER. Tale

ipotesi è supportata anche da un recente studio, che ha mostrato come paliperidone ER (alla dose di 9 mg) non aggravi, rispetto a placebo, la sonnolenza diurna, suggerendo che il farmaco potrebbe essere meno incline a indurre effetti H1-mediati che sono invece stati descritti per risperidone⁸.

Paliperidone ER è disponibile sotto forma di compresse a rilascio controllato basate su un sistema osmotico (OROS® *oral osmotic system*) che permette una cessione controllata di farmaco nell'arco delle 24 ore e non richiede una titolazione iniziale della dose. Dopo somministrazione orale, la biodisponibilità è del 28%; le concentrazioni plasmatiche massime vengono raggiunte dopo 24 ore e lo stato di equilibrio (*steady state*) dopo 4-5 giorni. L'assunzione insieme ad un pasto ricco di grassi aumenta la biodisponibilità del 50-60% rispetto alle condizioni di digiuno. Paliperidone ER viene eliminato per il 59% immodificato con le urine. Nel metabolismo di paliperidone ER sembrano giocare un ruolo limitato gli isoenzimi CYP2D6 e CYP3A4. L'emivita è di circa 23 ore.

Questa revisione ha lo scopo di valutare gli studi di efficacia relativi a paliperidone ER nonché gli studi di confronto con altri antipsicotici.

Studi di efficacia

Studi clinici a breve termine

L'efficacia di paliperidone ER nell'acuto è stata valutata in 3 studi randomizzati, in doppio cieco, a dose fissa di paliperidone ER, controllato con placebo e olanzapina e della durata di 6 settimane⁹⁻¹¹ (Tab. 1). L'impiego di olanzapina come gruppo di controllo con farmaco attivo è stato previsto al fine di confermare la sensibilità delle analisi, nel caso in cui i gruppi di trattamento con paliperidone ER non fossero riusciti a differenziarsi dal placebo. Nei primi 14 giorni dello studio, dopo un periodo di *washout* inferiore a 5 giorni, i pazienti si sono sottoposti a ricovero ospedaliero volontario. Tutti gli studi hanno valutato come misura di efficacia primaria i cambiamenti nel punteggio totale medio della *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS). Sono stati considerati come misure di esito secondario i punteggi dei fattori alla PANSS formulati da Marder, il tasso di risposta, i punteggi alla *Clinical Global Impressions-Severity* (CGI-S) e alla scala *Personal and Social Performance* (PSP).

Marder et al.¹⁰ hanno condotto il primo studio su 74 centri statunitensi. In tale studio sono stati inclusi 444 pazienti con schizofrenia cronica che avevano sperimentato una esacerbazione acuta (punteggio medio PANSS al baseline: 94 ± 12). 192 pazienti (43%) hanno completato lo studio. I bracci di trattamento includevano paliperidone ER a dose fissa 6 o 12 mg, placebo e olanzapina a 10 mg. I punteggi medi della PANSS a ini-

TABELLA I.Studi clinici a breve termine sull'efficacia del Paliperidone ER. *Short-term clinical studies on the efficacy of paliperidone.*

Studio clinico	N	Durata	Dosaggi fissi (mg/die)	Risultati P
Kane et al. ⁹	628	6 settimane	6, 9, 12	<ul style="list-style-type: none"> • Paliperidone ER a tutte le dosi valutate differiva significativamente dal placebo rispetto al punteggio totale della PANSS ($p < 0,001$) ed ai punteggi dei cinque fattori della PANSS formulati da Marder (sintomi positivi, sintomi negativi, disorganizzazione concettuale, ostilità/agitazione, ansia/depressione) ($p < 0,001$) • Il tasso di risposta era doppio nei gruppi di paliperidone ER rispetto al gruppo trattato con placebo. • Il tasso di interruzione del trattamento per mancanza di efficacia era significativamente più basso per i gruppi trattati con paliperidone rispetto al placebo • Una percentuale sostanzialmente minore dei soggetti trattati con paliperidone ER era classificata dal baseline all'endpoint come 'moderata-grave-estremamente grave' alla CGI-S ($p < 0,001$)
Marder et al. ¹⁰	444	6 settimane	6, 12	<ul style="list-style-type: none"> • Tasso di risposta clinica (miglioramento del punteggio totale alla PANSS dal baseline $\geq 30\%$) significativamente più alto nei due gruppi trattati con paliperidone ER rispetto al gruppo trattato con placebo (punteggio PANSS totale, $p \leq 0,006$; alcuni fattori PANSS, $p \leq 0,025$) • Pochi soggetti trattati con paliperidone ER mostravano alla fine dello studio valutazioni alla CGI-S come 'moderata-grave-estremamente grave' ($p = 0,009$ per paliperidone ER 6 mg; $p < 0,001$ per paliperidone ER 12 mg)
Davidson et al. ¹¹	618	6 settimane	3, 9, 15	<ul style="list-style-type: none"> • Paliperidone ER, a tutte le dosi, induceva, rispetto al placebo, miglioramenti significativi ai punteggi totale della PANSS ($p < 0,001$) e dei cinque fattori della PANSS formulati da Marder ($p < 0,05$) • Tutte le dosi mostravano, rispetto al placebo, un miglioramento significativo dal quarto giorno di trattamento ($p \leq 0,003$) • Più del doppio dei pazienti nei tre gruppi di trattamento, rispetto al placebo, raggiungevano una risposta clinica all'endpoint • Il tasso di interruzione del trattamento per mancanza di efficacia era significativamente più basso per i gruppi trattati con paliperidone ER rispetto al placebo e diminuiva all'aumentare della dose • Una percentuale significativamente minore dei pazienti trattati con paliperidone è stata classificata alla CGI-S dal baseline all'endpoint come 'moderata-grave-estremamente grave' ($p < 0,001$)

zio e fine studio hanno mostrato un significativo miglioramento rispetto al placebo (6 mg, $p = 0,006$; 12 mg, $p < 0,001$) e sono risultati statisticamente significativi rispetto a placebo ad ogni osservazione post-basale a partire dal 4° giorno per paliperidone ER 6 mg ($p < 0,05$). Il tasso di risposta clinica, definito da un miglioramento $\geq 30\%$, del punteggio totale alla PANSS dal basale era significativamente più alto nei due gruppi trattati con paliperidone ER rispetto al gruppo trattato con placebo (6 mg = 50%, $p < 0,0025$; 12 mg = 51%, $p = 0,013$;

placebo = 34%). Sostanzialmente pochi soggetti trattati con paliperidone ER mostravano alla fine dello studio valutazioni alla CGI-S come 'moderata-grave-estremamente grave'. I punteggi alla PSP miglioravano in entrambi i gruppi trattati con paliperidone ER, anche se solo il dosaggio a 6 mg mostrava differenze significative rispetto al placebo ($p = 0,007$).

Il secondo studio è stato effettuato da Kane et al. ⁹ ed è simile a quello di Marder et al. ma con alcune importanti differenze. Esso ha, infatti, coinvolto centri in Europa (47)

e in India (6) ed ha previsto tre dosi fisse (6, 9, 12 mg). Sono stati randomizzati 630 pazienti, 415 dei quali hanno completato lo studio. I soggetti trattati con paliperidone ER a tutte le dosi valutate differivano significativamente dal placebo rispetto al punteggio totale della PANSS ($p < 0,001$) e ai punteggi dei cinque fattori della PANSS formulati da Marder (sintomi positivi, sintomi negativi, disorganizzazione concettuale, ostilità/agitazione, ansia/depressione) ($p < 0,001$). Il tasso di risposta era doppio nei gruppi di paliperidone ER (6 mg = 56%, 9 mg = 51%, 12 mg = 61%) rispetto al gruppo trattato con placebo (30%; $p < 0,001$). Il tasso di interruzione del trattamento per mancanza di efficacia era significativamente più basso per i gruppi trattati con paliperidone ER rispetto al placebo (6 mg = 16%, 9 mg = 16%, 12 mg = 10%, placebo = 40%). Una percentuale sostanzialmente minore dei soggetti trattati con paliperidone ER era classificata dal baseline all'endpoint come 'moderata-grave-estremamente grave' alla CGI-S. La scala PSP migliorava significativamente dal baseline all'endpoint per tutti e tre i gruppi trattati con paliperidone ER rispetto al gruppo placebo ($p < 0,001$).

Davidson et al.¹¹ hanno, invece, condotto uno studio multicentrico simile ai primi due che prevedeva tre dosi fisse di paliperidone ER (3 mg, 9 mg, 15 mg). Sono stati randomizzati 618 pazienti, di cui 365 (59%) hanno completato lo studio. Paliperidone ER, a tutte le dosi, induceva, rispetto al placebo, miglioramenti significativi ai punteggi totale della PANSS e dei cinque fattori della PANSS formulati da Marder ($p < 0,001$). Tutte le dosi mostravano, rispetto al placebo, un miglioramento significativo dal quarto giorno di trattamento. Più del doppio dei pazienti nei tre gruppi di trattamento, rispetto al placebo, raggiungeva una risposta clinica all'endpoint (3 mg = 40%, 9 mg = 46%, 15 mg = 53%, placebo = 18%; $p \leq 0,005$). Il tasso di interruzione del trattamento per mancanza di efficacia era significativamente più basso per i gruppi trattati con paliperidone ER rispetto al placebo e diminuiva all'aumentare della dose (3 mg = 24%, 9 mg = 18%, 15 mg = 12%, placebo = 44%). È stato, inoltre, osservato per tutti i gruppi di trattamento, rispetto al placebo, un aumento significativo ai punteggi della PSP dal baseline all'endpoint (3 mg = $8,3 \pm 17,1$; 9 mg = $7,6 \pm 14,2$; 15 mg = $12,2 \pm 15,7$; placebo = $-1,5 \pm 15,8$). Una percentuale significativamente minore dei pazienti trattati con paliperidone ER è stata classificata alla CGI-S dal baseline all'endpoint come 'moderata-grave-estremamente grave' (3 mg = 54 a 32%, 9 mg = 52 a 23%, 15 mg = 57 a 17%, placebo = 56 a 49%).

L'analisi dell'insieme di dati dei tre studi sopradescritti ha mostrato come, nonostante tutte le dosi utilizzate negli studi (3, 6, 9, 12 e 15 mg) siano risultate efficaci, la dose di 3 mg era la meno efficace¹². Nella loro analisi, Meltzer et al.¹² suggeriscono per il trattamento della schi-

zofrenia come dose iniziale di paliperidone ER quella di 6 mg/die; poiché lo studio dimostra che l'efficacia del farmaco tende ad aumentare moderatamente con dosi più elevate, in casi selezionati (ad esempio pazienti particolarmente gravi o già in trattamento con antipsicotici ad alte dosi) può essere opportuno iniziare con dosaggi superiori (9 o 12 mg/die). In effetti in studi successivi, ad esempio quello di confronto con quetiapina, gli autori hanno ottenuto buoni risultati di efficacia, nella stessa tipologia di pazienti acuti ospedalizzati, partendo da dosi superiori a 9 mg: infatti l'ultima dose media giornaliera di paliperidone ER durante la fase di monoterapia era pari a 10,4 mg.

Studi clinici a lungo termine: prevenzione delle ricadute

Nel momento in cui viene superata la fase acuta del disturbo, il focus del trattamento dovrebbe mirare alla prevenzione delle recidive, conservazione del funzionamento e minimizzazione degli eventi avversi associati all'assunzione a lungo termine del farmaco. L'efficacia a lungo termine del paliperidone ER viene valutata in 3 lavori¹³⁻¹⁵ (Tab. II).

Kramer et al.¹³ hanno condotto uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, per valutare l'efficacia a lungo termine di paliperidone ER (dosaggio flessibile tra 3-15 mg/die) rispetto al placebo. Lo studio prevedeva cinque fasi: selezione, una fase di 8 settimane di run-in, nel corso della quale i pazienti eleggibili erano ospedalizzati e trattati con paliperidone ER (3-15 mg/die, dose iniziale: 9 mg) in aperto sino a quando erano considerati stabili (almeno 2 settimane); una fase di stabilizzazione in aperto di 6 settimane, durante la quale i pazienti dimessi continuavano ad assumere la dose precedente; una fase di trattamento in doppio cieco di durata variabile, durante la quale i pazienti stabilizzati erano randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere paliperidone ER (iniziando dalla dose di stabilizzazione) o placebo; una fase facoltativa di estensione a 52 settimane, i cui dati sono esposti in un lavoro a parte¹⁴. È stato considerato come esito primario il tempo alla prima recidiva nel corso della fase in doppio cieco. La recidiva è stata definita in base ad una serie di criteri predefiniti (Tab. III). Sono state identificate come misure di esito secondario le modifiche nei punteggi totali di PANSS CGI-S, PSP dal baseline all'endpoint. La dose iniziale di paliperidone ER (9 mg) è stata stabilita sulla base di dati pre-clinici. La dose giornaliera modale di paliperidone ER somministrata durante la fase in doppio cieco è stata di 9 mg per 39 (38%) pazienti, 15 mg per 29 (28%) pazienti, 12 mg per 23 (22%) pazienti, 6 mg per 9 (9%) pazienti e 3 mg per 4 (4%) pazienti. Sulla base dei criteri predefiniti (Tab. III), la recidiva si è verificata nel 52% dei pazienti trattati con

TABELLA II.

Studi clinici a lungo termine sull'efficacia del paliperidone ER. *Long-term clinical studies on the efficacy of paliperidone.*

Studio clinico	N	Disegno	Dosaggi (mg/die)	Risultati
Kramer et al. ¹³	628	<ul style="list-style-type: none"> • Studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo. • Cinque fasi: <ol style="list-style-type: none"> 1. selezione 2. fase di 8 settimane pazienti ospedalizzati e trattati con paliperidone ER in aperto sino a quando erano considerati stabili (almeno 2 settimane) 3. una fase di stabilizzazione in aperto di 6 settimane: i pazienti dimessi continuavano ad assumere la dose precedente 4. fase in doppio cieco di durata variabile: i pazienti stabilizzati erano randomizzati in rapporto 1:1 paliperidone o placebo 	3-15	<ul style="list-style-type: none"> • La recidiva si è verificata nel 52% dei pazienti trattati con placebo e nel 22% di quelli trattati con paliperidone ER • All'analisi ad interim il 25% dei pazienti trattati con placebo ha manifestato una recidiva dopo 23 giorni rispetto agli 83 giorni per quelli trattati con paliperidone ER. L'analisi finale confermava questi dati • Miglioramento dei punteggi PANSS totale durante il run-in e le fasi di stabilizzazione nel gruppo trattato con paliperidone ER
Kramer et al. ¹⁴		Estensione a 52 settimane dello studio Kramer et al. 2007	3-15	<ul style="list-style-type: none"> • Miglioramento PANSS totale ad 1 anno per tutti i gruppi di provenienza (PLA e Pali)
Emsley et al. ¹⁵	1083	Fase di 52 settimane di estensione open label dei tre studi registrativi di 6 settimane	3-15	<ul style="list-style-type: none"> • Nei pazienti trattati con paliperidone era mantenuto il miglioramento ottenuto nella fase a doppio cieco di 6 settimane • Un ulteriore miglioramento del punteggio totale della PANSS nelle prime 12 settimane della fase open label in tutti i gruppi di trattamento

TABELLA III.

Definizione di recidiva¹³. *Definition of relapse¹³.*

Ospedalizzazione psichiatrica	
Punteggio PANSS	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento del 25% per due giorni consecutivi se il punteggio al momento della randomizzazione > 40 • Aumento di 10 punti se il punteggio alla randomizzazione ≤ 40
Autoaggressività e/o comportamento violento Idee omicide o suicide	
Punteggio CGI-S	<ul style="list-style-type: none"> • Punteggio ≥ 4 per due giorni consecutivi se il punteggio alla randomizzazione ≤ 3 • Punteggio ≥ 5 per due giorni consecutivi se il punteggio al baseline ≤ 4
Punteggio item PANSS (P1, P2, P3, P6, P7, P8, G8)	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 5 per ogni item per due giorni consecutivi se il punteggio alla randomizzazione ≤ 3 • ≥ 6 per ogni item per due giorni consecutivi se il punteggio alla randomizzazione ≤ 4

placebo e nel 22% di quelli trattati con paliperidone ER. Sulla base dei risultati positivi di efficacia, lo studio è stato interrotto prematuramente, pur mostrando un tempo

significativamente più lungo alla ricaduta nei pazienti trattati con INVEGA® rispetto a placebo (p = 0,0053). Nel corso dell'analisi ad interim il 25% dei pazienti trattati

TABELLA IV.Studi di confronto tra paliperidone ER ed altri antipsicotici. *Comparative studies of paliperidone ER and other antipsychotic drugs.*

Studio Clinico	N	Disegno	Dosaggi	Risultati
Canuso et al. ¹⁶	198	<ul style="list-style-type: none"> Un'analisi post hoc dei dati aggregati dei tre studi registrativi di 6 settimane Pazienti con schizofrenia acuta che erano stati precedentemente trattati con risperidone 	<ul style="list-style-type: none"> Dosaggio medio risperidone $4,4 \pm 2,5$ mg/die (gruppo trattato con paliperidone) e $4,1 \pm 2,5$ mg/die (gruppo placebo) Paliperidone ER: 3-12 mg/die 	<ul style="list-style-type: none"> All'endpoint i pazienti trattati con paliperidone ER hanno mostrato un significativo miglioramento nei punteggi totale PANSS ($p < 0,05$) e della CGI-S ($p < 0,05$)
Canuso et al. ¹⁷	399	<ul style="list-style-type: none"> Studio di confronto paliperidone ER e quetiapina nei pazienti con una recente esacerbazione dei sintomi della schizofrenia e necessità di ospedalizzazione 6 settimane in doppio-cieco Una fase in monoterapia della durata di 2 settimane è stata seguita da una fase con terapia additiva di 4 settimane 	<ul style="list-style-type: none"> Paliperidone ER: 9-12 mg/die Quetiapina IR: 600-800 mg/die 	<ul style="list-style-type: none"> Miglioramento nel punteggio totale PANSS per paliperidone ER rispetto a quetiapina dal giorno 5 ($p = 0,011$) fino alla fine della fase in monoterapia ($p < 0,011$) A 2 settimane paliperidone ER ha mostrato un miglioramento alla scala PANSS significativamente maggiore rispetto al placebo ($p < 0,001$) Al termine dello studio è stato osservato un miglioramento significativamente superiore con paliperidone ER rispetto a quetiapina ($p = 0,023$) o placebo ($p = 0,002$), nonostante l'utilizzo di terapia additiva simile

con placebo ha, inoltre, manifestato una recidiva dopo 23 giorni rispetto agli 83 giorni per quelli trattati con paliperidone ER. L'analisi finale ($n = 205$) confermava questi dati. Gli autori concludono che paliperidone ER (a un dosaggio flessibile pari a 3-15 mg/die) è risultato superiore al placebo nel prevenire le recidive dopo la stabilizzazione ¹³.

La fase di estensione di questo studio ¹⁴ ha mostrato una diminuzione significativa del punteggio medio totale PANSS dal basale in aperto all'endpoint in considerazione della terapia precedente della fase in doppio cieco (placebo o paliperidone ER).

Emsley et al. ¹⁵ hanno valutato 1083 pazienti in una fase di 52 settimane di estensione in aperto dei tre studi registrativi di 6 settimane, controllati con placebo e in doppio cieco. I risultati hanno mostrato che era mantenuto il miglioramento ottenuto nella fase a doppio cieco di 6 settimane. Era, inoltre, presente un ulteriore miglioramento del punteggio totale della PANSS nelle prime 12 settimane della fase in aperto in tutti i gruppi di trattamento.

I risultati di questi studi mostrano come paliperidone ER risulti essere efficace anche nella fase di mantenimento, determinando una stabilizzazione del miglioramento sintomatologico.

Studi di confronto tra paliperidone ed altri antipsicotici atipici (risperidone e quetiapina)

Gli studi di confronto tra paliperidone ER ed altri antipsicotici hanno comparato essenzialmente paliperidone ER con risperidone e quetiapina IR. Tuttavia, negli studi di efficacia del paliperidone ER è stata utilizzata come confronto, oltre al placebo, olanzapina. L'impiego di olanzapina come gruppo di controllo con farmaco attivo è stato, infatti, previsto al fine di confermare la sensibilità delle analisi, nel caso in cui i gruppi di trattamento con paliperidone ER non fossero riusciti a differenziarsi dal placebo. Di conseguenza non è stato possibile includere il trattamento con olanzapina nel modello statistico utilizzato per le analisi di efficacia e, quindi, confrontare i due farmaci, in quanto le analisi non avrebbero avuto una potenza statistica sufficiente.

Non sono presenti in letteratura studi clinici di confronto, testa a testa, tra paliperidone ER e risperidone orale in relazione all'efficacia nel trattamento della schizofrenia. Tuttavia, Canuso et al. ¹⁶ hanno condotto un'analisi post hoc dei dati aggregati dei tre studi registrativi di 6 settimane, controllati con placebo e in doppio cieco. Lo studio è stato condotto su pazienti con schizofrenia acuta che erano stati precedentemente trattati con risperidone

TABELLA V.

Effetti del paliperidone orale a rilascio prolungato sul funzionamento sociale in persone affette da schizofrenia. *Effects of oral paliperidone extended-release on social functioning of schizophrenic patients.*

Autori, anno (rif. bibliogr.)	Tipologia dello studio	Numerosità del campione	Valutazione funzionamento sociale	Evidenze principali
	Durata dello studio	Dosaggi paliperidone	Valutazione clinica	
Meltzer et al., 2008 Patrick et al., 2010 *	Randomizzato controllato vs. placebo	1306	PSP	Nei soggetti trattati con paliperidone rispetto al placebo: <ul style="list-style-type: none"> • significativo miglioramento punteggi PSP • <i>effect sizes</i> sui punteggi PSP fra 0,52 e 0,85 in rapporto alle dosi • percentuale di pz. con punteggio PSP > 71 significativamente superiore • percentuale di soggetti con aumento di 1 classe di punteggio alla PSP significativamente maggiore • NNT fino a una soglia PSP ≥ 71 all'endpoint da 3,3 a 10,9 per tutti i dosaggi
	6 settimane	3-15 mg/die	PANSS CGI	
Patrick et al., 2010 **	Aperto	834	PSP	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento progressivo della percentuale di pazienti con aumento di almeno 1 classe di punteggio alla PSP • Aumento progressivo della percentuale di pazienti con punteggio PSP > 71
	52 settimane	3-15 mg/die	PANSS CGI	
Kramer et al., 2007	6 settimane + Doppio cieco + 52 settimane	530	PSP	Nei soggetti trattati con paliperidone rispetto al placebo: <ul style="list-style-type: none"> • peggioramento significativamente minore dei punteggi PSP nel tempo
		3-15 mg/die	PANSS CGI Vas sonno QLS	
Schreiner et al., 2010	Aperto	294	PSP	Nei soggetti trattati con paliperidone: <ul style="list-style-type: none"> • aumento significativo del punteggio alla PSP • aumento della percentuale di soggetti con PSP > 71 • diminuzione della percentuale di soggetti con PSP < 30
	6 settimane	Flessibile 3-12 mg/die	PANSS CGI Vas sonno	
Canuso et al., 2009	Doppio cieco	193***	PSP	Nei soggetti trattati con paliperidone rispetto al placebo: <ul style="list-style-type: none"> • aumento significativo del punteggio alla PSP
	6 settimane	3-12 mg/die	PANSS CGI	
Canuso et al., 2009	Doppio cieco	270****	PSP	Nei soggetti trattati con paliperidone rispetto al placebo: <ul style="list-style-type: none"> • aumento significativo del punteggio alla PSP • maggiore effect size nei pazienti con predominante sintomatologia negativa
	6 settimane	3-12 mg/die	PANSS CGI	

(continua)

Tabella V (segue).

Autori, anno (rif. bibliogr.)	Tipologia dello studio	Numerosità del campione	Valutazione funzionamento sociale	Evidenze principali
	Durata dello studio	Dosaggi paliperidone	Valutazione clinica	
Canuso et al., 2010 ^o	Doppio cieco/aperto	1193 (studi Doppio cieco); 744 (studi in aperto)	PSP	Nei pazienti trattati con paliperidone: <ul style="list-style-type: none"> • a breve termine miglioramento significativo della PSP sia nei pazienti con diagnosi recente (< 3 aa) che non recente (> 3 aa) • a lungo termine miglioramento più significativo della PSP nei pazienti con diagnosi recente (< 3 aa)
	6 settimane/1 anno	3-12 mg/die	PANSS CGI	
Schreiner et al., 2010	Aperto	1812	PSP	Nei pazienti passati al trattamento con paliperidone dopo switch da altri AP: <ul style="list-style-type: none"> • diminuzione della percentuale di pazienti con PSP < 30 • aumento della percentuale dei pazienti con PSP > 71
	6 mesi	Flessibile 3-12 mg/die	PANSS CGI	

* I due studi si riferiscono all'analisi dei dati derivanti dallo stesso pool di pazienti, costituito da tre coorti soggetti arruolati in tre studi diversi aventi obiettivi e metodologia sovrapponibile; ** Dati derivanti dall'estensione dello studio in acuto; *** Soggetti con "predominante sintomatologia affettiva"; **** Soggetti con "predominante sintomatologia negativa"; ^o Lo studio si riferisce all'analisi dei dati derivanti da tre studi in doppio cieco in acuto e 3 studi aperti a lungo termine; campioni stratificati in pazienti con diagnosi di schizofrenia "recente" e "non recente"; PANSS = *Positive and Negative Syndrome Scale*; CGI = *Clinical Global Impression Scale*; PSP = *Social Performance Scale*; VAS = *Visuo-analogue Scale*; QLS = *Quality of Life Scale*.

(n = 198). La durata media del precedente trattamento con risperidone e il dosaggio medio erano $418,8 \pm 572,8$ giorni e $4,4 \pm 2,5$ mg/die per il gruppo trattato con paliperidone ER e $527,0 \pm 805,3$ giorni e $4,1 \pm 2,5$ mg/die per il gruppo placebo. All'endpoint i pazienti trattati con paliperidone ER hanno mostrato un significativo miglioramento nei punteggi totali PANSS e della CGI-S ($p < 0,05$). Gli autori hanno concluso che un miglioramento del rilascio, della preparazione e dei principi attivi esistenti costituisce un progresso significativo verso esiti clinici migliori nei pazienti con schizofrenia. Essi suggeriscono che paliperidone ER potrebbe rappresentare un'opzione di trattamento appropriata e valida nei pazienti sintomatici precedentemente trattati con risperidone.

Uno studio di 6 settimane in doppio-cieco ha messo, invece, a confronto paliperidone ER e quetiapina nei pazienti con una recente esacerbazione dei sintomi della schizofrenia e necessità di ospedalizzazione. Una fase in monoterapia della durata di 2 settimane è stata seguita da una fase con terapia additiva di 4 settimane¹⁷. Le dosi target erano al limite superiore degli intervalli raccomandati: paliperidone ER da 9 o 12 mg/die e quetiapina IR 600 o 800 mg/die. L'endpoint primario era la differenza nel cambiamento medio di punteggio totale alla scala PANSS tra paliperidone ER e quetiapina IR alla fine della fase in monoterapia di 2 settimane.

I tassi di completamento a 6 settimane sono stati 77,5% con paliperidone ER, 66,7% con quetiapina IR e 63,8% con placebo. Il miglioramento nel punteggio totale alla scala PANSS è risultato maggiore con paliperidone ER che con quetiapina dal giorno 5 (-11,4 vs. -8,2) fino alla fine della fase in monoterapia (-23,4 vs. -17,1). Solo paliperidone ER ha mostrato un miglioramento alla scala PANSS significativamente maggiore rispetto al placebo, a 2 settimane. Al termine dello studio di 6 settimane, è stato osservato un miglioramento significativamente superiore con paliperidone ER rispetto a quetiapina IR nonostante l'utilizzo di terapia additiva simile (soprattutto altri antipsicotici). In conclusione, nei pazienti con recente esacerbazione di schizofrenia che ha richiesto ricovero in ospedale, paliperidone ER, rispetto a quetiapina IR, ha portato ad un miglioramento sintomatologico in un tempo inferiore ed in misura superiore.

Conclusioni

La ricerca in ambito farmacologico dovrebbe essere orientata verso la valutazione del benessere generale del paziente, tenendo conto del funzionamento sociale, lavorativo dello stesso oltre che sull'efficacia sui sintomi presentati. Nel Disturbo Schizofrenico il raggiungimento dell'aderenza al trattamento farmacologico dovrebbe

essere un obiettivo a breve e a lungo termine, in quanto può influenzare gli esiti del disturbo. Nella valutazione dell'aderenza bisognerebbe prendere in considerazione l'efficacia del farmaco su sintomatologia presente e prevenzione delle ricadute, nonché gli effetti collaterali che potrebbero manifestarsi. Il miglioramento del profilo farmacocinetico ottenuto con paliperidone ER ha permesso di semplificare la titolazione, ridurre il tempo al raggiungimento della dose efficace⁸ ed ottenere un miglioramento significativo della sintomatologia già dal quarto giorno di terapia¹¹. Tali risultati potrebbero portare al miglioramento dell'aderenza del paziente e, quindi, della prognosi, avendo dimostrato gli studi di efficacia a lungo termine una stabilizzazione del quadro sintomatologico ed un basso tasso di recidive nei pazienti trattati con paliperidone ER¹³⁻¹⁵.

Effetti sul funzionamento sociale

Importanza del funzionamento sociale come parametro di valutazione dell'efficacia dei trattamenti farmacologici

Il funzionamento sociale costituisce un parametro diagnostico fondamentale nella schizofrenia ed il suo miglioramento viene oggi considerato un target essenziale dei trattamenti, al pari del miglioramento sintomatologico e della prevenzione delle ricadute; il recupero delle abilità sociali, unitamente alla remissione sintomatologica, costituisce l'asse portante del cosiddetto "recovery", sempre di più indicato come vero obiettivo finale dei trattamenti nella schizofrenia¹⁸. Gli antipsicotici, tradizionalmente considerati come principale strumento terapeutico per quanto riguarda la dimensione sintomatologica, sembrano avere in realtà un impatto positivo anche sulla dimensione psicosociale.

Paliperidone ER è stato estensivamente studiato non solo in rapporto ai consueti parametri di efficacia clinica (miglioramento sindromico alle scale di valutazione sintomatologica, tassi di remissione, ecc.) e di tollerabilità, ma anche in funzione di parametri psicosociali come Qualità di Vita e Funzionamento Sociale. Quest'ultimo, in particolare, è stato oggetto di valutazione in una serie di studi riguardanti sia pazienti acuti (studi a breve termine) che pazienti stabilizzati (studi a medio-lungo termine) (Tab. V); una serie di studi ha inoltre analizzato gli effetti del passaggio da un precedente trattamento antipsicotico a paliperidone ER. In tutti gli studi, per valutare il funzionamento sociale è stata utilizzata la PSP¹⁹, una scala di valutazione del Funzionamento Sociale, evoluzione della SOFAS, che permette di esplorare quattro aree fondamentali: attività socialmente utili, relazioni personali e sociali, cura di sé, comportamenti disturbanti ed aggressivi. Per ognuna delle aree sono previsti sei livelli di gravità, che vanno da un

funzionamento normale ad un'alterazione del funzionamento molto grave. La scala permette, sulla base di criteri operativi chiari e facili da applicare, una valutazione quantitativa espressa da un punteggio globale che va da 100 (funzionamento eccellente in tutte le aree considerate) a 1 (assenza completa di autonomia), diviso in dieci classi di gravità da 10 punti. Punteggi uguali o superiori a 71 indicano un adeguato funzionamento o solo lievi difficoltà nella vita quotidiana; punteggi compresi fra 70 e 31 indicano livelli di disabilità di crescente gravità; punteggi inferiori a 30 indicano la presenza di una marcata menomazione del funzionamento tale da richiedere interventi di supporto intensivi o una continua supervisione. La scala è stata validata per l'uso nei pazienti affetti da schizofrenia, ha dimostrato ottime qualità psicometriche in termini di attendibilità, validità e sensibilità, sia in pazienti acuti²⁰ che stabilizzati²¹.

Effetto di paliperidone ER sul funzionamento sociale nel breve termine

L'analisi dei dati di tre studi randomizzati controllati vs. placebo della durata di 6 settimane per un totale di 1306 pazienti affetti da schizofrenia acuta ha dimostrato²² che tutti i soggetti trattati con paliperidone ER, a qualunque dose (dai 3 ai 15 mg/die), avevano ottenuto un miglioramento marcatamente significativo dei punteggi alla PSP ($p < 0,001$) rispetto ai pazienti trattati con placebo. Infatti, con quest'ultimo si otteneva una differenza media dei punteggi fra basale ed end-point pari mediamente a 0,5 punti, mentre con paliperidone ER si oscillava da una media di 7,8 punti con la dose di 9 mg ad una media di 12,2 punti con 15 mg/die; poiché i risultati degli studi di validazione hanno indicato che qualunque differenza uguale o superiore a 7 punti nelle variazioni medie di punteggio alla PSP dal baseline all'end-point fra il farmaco attivo e il placebo corrisponde a miglioramenti clinicamente significativi nel funzionamento sociale dei pazienti affetti da schizofrenia, i dati sopra indicati indicano che il farmaco ha di per sé un impatto concretamente rilevante nel funzionamento dei pazienti nella vita quotidiana. Ciò è peraltro confermato dall'analisi della proporzione di soggetti che all'end-point hanno raggiunto un punteggio alla PSP superiore a 71, indicativo di assenza o marginale disabilità, la quale ha rivelato come per tutti i dosaggi (tranne che per i 3 mg), si otteneva un miglioramento significativo; infatti, in coloro che venivano trattati col farmaco la percentuale di persone con assente o minima disabilità, in genere attestata su percentuali oscillanti fra il 3 e il 6% al tempo basale, si elevava a livelli del 18-22% fra coloro che avevano assunto dai 3 ai 15 mg al di di paliperidone ER orale; particolarmente importante per il significato clinico che questo dato assume, è la proporzione di soggetti che avevano ottenuto col trattamento un

aumento di almeno una classe di punteggio alla PSP (in pratica almeno un aumento di 9 punti), che col placebo era pari al 33,1% dei casi, col paliperidone ER oscillava da un minimo del 49,6% con i 9 mg ad un massimo del 63,6% con i 15 mg. Un successivo studio riguardante la stessa casistica di pazienti acuti²³ ha esteso e ulteriormente approfondito l'impatto a breve termine di paliperidone ER sul funzionamento sociale. Tale studio ha permesso di calcolare che gli "effect sizes" delle varie dosi di paliperidone ER in termini di variazione di punteggio alla PSP fra baseline ed endpoint variano a seconda delle dosi da 0,52 a 0,85. Tenendo conto che un ES pari a 0,5 viene considerato di livello moderato, questi dati accreditano l'ipotesi che l'effetto di paliperidone ER sul funzionamento sociale sia davvero clinicamente significativo. I dati sulla rilevanza clinica dell'effetto venivano ulteriormente confermati utilizzando vari criteri per definire i "responders": ricorrendo al criterio del conseguimento di un punteggio alla PSP > 51 all'endpoint, la percentuale di responders variava dal 58,0 al 74,8% a seconda delle dosi di paliperidone ER assunte, tutte differenze molto significative rispetto al 44,2% del placebo ($p < 0,005$); se si utilizzava un criterio soglia superiore (> 71 alla PSP), dal 17,7 al 21,5% dei pazienti trattati con paliperidone ER e solo l'8,5% dei pazienti in placebo erano responders ($p < 0,05$, eccetto che per la dose di 3 mg). Lo stesso studio ricorreva come indice quantitativo al Numero di pazienti da Trattare (NNT) per raggiungere l'incremento di una classe di punteggio categoria al PSP, che risultava oscillare da 3,3 a 6,1 a seconda delle dosi di farmaco attivo assunte; in pratica, per ogni singolo paziente che raggiunge un simile miglioramento alla scala PSP, ne occorrono da circa 3 a 6 con paliperidone ER; giacché negli studi randomizzati controllati sulla schizofrenia per altre misure di outcome clinico il NNT oscilla fra 2 e 7, questi dati relativi agli effetti sul funzionamento sociale rientrano nei limiti attesi perché il trattamento sia considerabile efficace; sempre secondo gli autori dello studio, utilizzando un altro modo di esprimere l'efficacia, ovvero il numero di pazienti attesi aggiuntivi (rispetto al placebo) che traggono beneficio dal paliperidone ER ogni 100 soggetti trattati, risultava che, a seconda della dose, da 16 a 30 soggetti ogni 100 pazienti trattati col farmaco ottengono un miglioramento del funzionamento sociale in termini di salto di almeno 1 classe di punteggio alla PSP; infine, utilizzando come criterio di outcome favorevole il raggiungimento di un punteggio totale alla PSP > 71, gli NNT risultavano variare da 3,3 a 10,9 a seconda delle dosi somministrate.

Più recentemente, in uno studio multicentrico di 6 settimane riguardante il trattamento in aperto della riacutizzazione acuta di 294 pazienti affetti da schizofrenia²⁴, paliperidone ER alla dose modale di 6 mg/die ha dimostrato di indurre un miglioramento anche per quanto ri-

guarda il funzionamento sociale, così come dimostrato da un aumento statisticamente significativo dei punteggi medi alla PSP da 50,0 al basale a 63,6 all'endpoint; utilizzando i punteggi cut-off usualmente indicati per classificare i pazienti in categorie di gravità del funzionamento, si osservava all'endpoint la riduzione della percentuale di pazienti più gravi (richiedenti supervisione continua) (punteggi totali PSP < 30) dall'8,2 al 2,4% e parallelamente un incremento della proporzione dei pazienti con impairment funzionale lieve o assente dal 10,2 al 33,4%.

Effetto di paliperidone sul funzionamento sociale nel medio-lungo termine

Alcuni studi riguardano gli effetti più a medio-lungo termine del trattamento con paliperidone ER. Nello studio precedentemente citato²³, gli autori riportano i dati della estensione in aperto sino a 52 settimane del trial in doppio cieco di 6 settimane, nel quale anche i soggetti precedentemente in placebo proseguivano lo studio venendo passati al trattamento con paliperidone ER. Nel corso delle 52 settimane, la percentuale di pazienti che avevano ottenuto almeno l'incremento di 1 classe di punteggio alla PSP passava dal 38 al 79% nei pazienti che erano passati dal placebo a paliperidone ER e dal 61 all'80% nei soggetti già in trattamento col farmaco attivo; considerando come parametro la percentuale di soggetti con punteggio totale > 71, la proporzione di responders che provenivano dal placebo passava dal 10% circa al 50% circa dopo un anno, allineandosi a quella di coloro che avevano proseguito paliperidone ER nella fase di estensione, i quali passavano dal 25% iniziale al 50% circa alla fine dello studio.

L'effetto sul funzionamento sociale è stato uno dei parametri presi in considerazione in uno studio con un disegno misto, volto a valutare la capacità di prevenzione delle recidive in pazienti precedentemente stabilizzati¹³. Lo studio prevedeva una prima fase di screening, poi una fase di run-in di 8 settimane in cui i pazienti venivano trattati in aperto con dosi flessibili di paliperidone ER, seguiti da una fase di stabilizzazione di altre 6 settimane; seguiva quindi una fase in doppio cieco, della durata variabile, in cui i pazienti venivano randomizzati in un rapporto 1:1 tra farmaco e placebo. A questa seguiva una fase di estensione opzionale in aperto di 52 settimane. Lo studio, oltre a dimostrare un tempo sino alla recidiva significativamente maggiore per i soggetti trattati con paliperidone ER e un tasso di recidiva significativamente minore con quest'ultimo (22%) rispetto a placebo (52%), rivelava, all'analisi finale dei risultati, una riduzione dei punteggi totali medi alla PSP rispetto al baseline (-3,0 punti) significativamente inferiore ($p < 0,003$) nei pazienti sotto paliperidone ER rispetto ai pazienti sottoposti a

placebo (-8,0 punti). Tali dati indicano chiaramente come nel medio-lungo termine il trattamento farmacologico riesce a ridurre consistentemente il rischio di deterioramento del funzionamento sociale rispetto al placebo. Il funzionamento sociale dopo sei mesi di trattamento in aperto con paliperidone ER per os a dosi flessibili è stato recentemente valutato in una coorte di 1812 pazienti²⁵, nei quali si è apprezzato un cambiamento medio di 6,4 punti nel punteggio PSP rispetto all'inizio dello studio ($p < 0,0001$); mentre circa l'84% dei soggetti mostrava un ridotto funzionamento sociale al baseline (punteggio totale PSP < 70), ai sei mesi questa percentuale risultava ridotta al 65%; più in particolare, la menomazione del funzionamento nell'area delle "attività socialmente utili", che risultava marcata o severa nel 47% dei pazienti al baseline, risultava ai sei mesi ridotta al 31%, mentre il marcato o severo impairment nell'area delle "relazioni sociali" presente nel 36% dei soggetti al basale, si riduceva al 23% dei pazienti al termine dello studio, dimostrando così un effetto clinicamente significativo del trattamento con paliperidone ER in termini di funzionamento sociale.

Effetti di paliperidone su pazienti con specifiche caratteristiche cliniche

L'effetto di paliperidone ER sul funzionamento sociale è stato anche oggetto di valutazione su pazienti con specifiche caratteristiche cliniche. Un'analisi post-hoc dei dati del già citato pool di pazienti partecipanti ai trials randomizzati controllati della durata di 6 settimane, riguardante 193 pazienti affetti da "prominenti sintomi affettivi" definiti in base a specifici punteggi ad alcuni items della PANSS (140 sottoposti a paliperidone ER, 53 al placebo)²⁶, ha dimostrato che il farmaco determinava un miglioramento statisticamente significativo non solo negli aspetti sintomatologici ma anche nel funzionamento sociale, essendo stato dimostrato rispetto all'inizio un incremento significativo ($p = 0,004$) dei punteggi alla PSP (mediamente 7.2 punti) rispetto al placebo (mediamente 0,4 punti); va peraltro sottolineato che i pazienti con "prominenti sintomi affettivi" considerati in questo studio, paragonati ai pazienti "senza prominenti sintomi affettivi" ($n = 1.000$) che avevano partecipato al trial in acuto, presentavano al baseline punteggi medi alla scala PSP significativamente inferiori (44,1 vs. 48), indicativi di un funzionamento sociale più compromesso. Un secondo studio dello stesso gruppo²⁷ ha riguardato l'analisi post-hoc degli effetti a 6 settimane di paliperidone ER per via orale in pazienti affetti da Schizofrenia "con prominenti sintomi negativi", definiti in base a specifici criteri di punteggio alla scala PANSS. Tale studio, riguardante 270 pazienti (195 sottoposti a paliperidone ER, 75 a placebo), ha posto in luce un miglioramento del punteggio medio

alla PSP totale di circa 8,6 punti nei pazienti con "predominanti sintomi negativi" trattati con paliperidone ER e di converso una riduzione del punteggio medio nei pazienti trattati con placebo (-0,5 punti), una differenza significativa dal punto di vista clinico e statistico ($p < 0,0001$); interessante notare che lo stesso studio riporta il confronto con i pazienti "senza predominanti sintomi negativi" appartenenti alla stessa coorte ($n = 923$), fra i quali si osserva parimenti come i pazienti trattati con paliperidone ER hanno un miglioramento dei punteggi medi alla PSP praticamente sovrapponibile (8,6 punti), clinicamente e statisticamente significativo rispetto a quello dei pazienti trattati con placebo (circa 1 punto) ($p < 0,0001$); in ogni caso l'effect size del trattamento con paliperidone ER nei pazienti con "predominanti sintomi negativi" (0,77), appariva chiaramente superiore a quello osservato nei pazienti "senza predominanti sintomi negativi" (0,50).

Recentemente, uno studio ha esaminato gli effetti di paliperidone ER in pazienti affetti da schizofrenia diagnosticata da non più di tre anni, considerando un pool di pazienti provenienti da 3 studi in doppio cieco a breve termine (6 settimane) e da 3 studi in aperto a lungo termine (1 anno)²⁸. Per quanto riguarda il breve termine, i risultati di paliperidone ER orale su tutti i parametri considerati risultava significativamente superiore a placebo sia nei pazienti con schizofrenia ad esordio più recente che non recente (> 3 anni); in particolare, per quanto riguarda la schizofrenia con esordio recente ($n = 259$) il punteggio medio all'endpoint risultava aumentato di 8,7 punti nei pazienti trattati col farmaco rispetto a 3,3 punti dei soggetti sotto placebo ($p = 0,018$) mentre nei pazienti con esordio della schizofrenia > 3 anni ($n = 925$) il punteggio medio all'endpoint era aumentato di 8,6 punti con paliperidone ER e diminuito di 0,2 punti col placebo ($p < 0,001$); andando però a considerare la categorizzazione dei pazienti per classi di gravità di funzionamento secondo gli usuali cut-off della PSP, non si osservavano cambiamenti significativi sul piano statistico nei pazienti con diagnosi recente; infatti i pazienti che al baseline risultavano portatori di grave disabilità (punteggio PSP totale < 30) erano rispettivamente pari al 17 e 5% in coloro che erano stati trattati con paliperidone ER e placebo, che all'endpoint diventavano 9 e 5%; viceversa gli appartenenti alla categoria dei pazienti con disabilità minima o assente risultavano al baseline essere pari all'11% nei soggetti trattati con paliperidone ER e 5% con placebo; essi diventavano all'endpoint rispettivamente 48 e 10%. Andando invece a considerare gli studi in aperto a lungo termine, i risultati indicavano un significativo miglioramento dei punteggi medi totali della PSP all'endpoint sia nei pazienti con diagnosi recente ($n = 188$) che non recente ($n = 556$): infatti, nei primi la modificazione media del punteggio rispetto al baseline risultava di ben 18,8 punti nei primi e 14,7 nei secondi (per entrambi $p > 0,0001$

vs. basale fase doppio cieco); questo miglioramento del punteggio, indicativo di chiaro miglioramento del funzionamento sociale, risultava significativamente più marcato nei pazienti con diagnosi più recente ($p = 0,003$). La percentuale di pazienti considerati avere al baseline un "buon funzionamento sociale" e uno "scarso funzionamento sociale" risultava significativamente differente nei due gruppi di pazienti (rispettivamente 20,2 e 6,4% nei pazienti con esordio < 3 anni e 33,3 e 5,1% nei casi con esordio > 3 anni) ($p = 0,05$); all'endpoint (LOCF, 52^a settimana), i soggetti con "buon funzionamento sociale" risultavano rispettivamente pari al 52,2 e 32,2% nei pazienti con esordio recente e tardivo, mentre quelli con "scarso funzionamento sociale" erano rispettivamente 6,5 e 11,7% ($p < 0,001$); in sostanza, sia nei casi ad esordio recente che non recente si osservava un miglioramento significativo del funzionamento sociale nel lungo termine, ma esso emergeva in misura molto più evidente nei casi con storia di malattia meno lunga.

Effetti di paliperidone su pazienti precedentemente trattati con altri antipsicotici

L'efficacia di paliperidone ER nel migliorare il funzionamento sociale è stata ampiamente testata anche nel caso di pazienti precedentemente trattati con altri antipsicotici. L'analisi post-hoc della coorte di pazienti arruolati in tre studi in doppio cieco vs. placebo della durata di 6 settimane¹⁶ ha dimostrato che tra i 198 pazienti trattati con risperidone prima di essere arruolati nello studio, coloro che erano entrati nel braccio del paliperidone ER avevano ottenuto un aumento del punteggio medio della PSP di 6,9 punti, clinicamente e statisticamente più significativo rispetto a quello ottenuto con placebo (-3,5 punti) ($p < 0,001$). Nei soggetti precedentemente trattati con farmaci diversi da risperidone si sono osservati risultati di analoga portata, con un aumento medio del punteggio PSP di 9 punti rispetto a soli 1,2 punti nei pazienti sotto placebo ($p < 0,001$). I dati emersi da questo studio dimostrano dunque che anche in pazienti precedentemente trattati con risperidone è riscontrabile un ulteriore miglioramento non solo dei parametri sintomatologici ma anche del funzionamento sociale. Uno studio analogo di più vasta portata ha riguardato gli effetti a sei mesi del passaggio a paliperidone ER in pazienti precedentemente trattati con antipsicotici orali²⁹; lo studio, aperto di tipo prospettico, ha riguardato una corte di 1812 soggetti, di cui 1281 (71%) hanno completato il trial a sei mesi; tra i diversi risultati clinici positivi riportati nello studio, emerge anche che la percentuale di soggetti con grave disabilità (richiedenti supervisione, PSP < 30) passava dal 5,3% del baseline al 3,6% dell'endpoint, mentre la percentuale di pazienti con lieve o assente deficit del funzionamento sociale (PSP > 70) passava dal 15,8 al 34,9%. L'efficacia

di paliperidone ER orale sul funzionamento sociale e su altri parametri clinici è stata testata secondo lo stesso disegno prospettico in aperto anche in 173 pazienti in cui era stato effettuato lo switch da quetiapina³⁰, venendo dimostrata una riduzione della percentuale di pazienti con grave disfunzionalità (punteggio totale PSP < 30) dal 6,7 al 3,3% con un parallelo aumento di coloro che presentavano una disfunzionalità minima o assente dal 15,3% iniziale al 34,0% a sei mesi. Similmente, paliperidone ER è stato testato su 396 pazienti in cui era stato effettuato uno switch da olanzapina³¹, nei quali, per quanto riguarda il funzionamento sociale, la proporzione di pazienti con punteggio PSP < 30 diminuiva dal 4,5 al 3,6% mentre quella dei soggetti con punteggio > 70 aumentava dal 16,3 al 32,2%, nonché su 141 pazienti in cui era stato effettuato lo switch da aripiprazolo³², ottenendosi una riduzione dei soggetti con marcata disabilità dall'8,7 al 5,1% e un aumento dei soggetti con disabilità lieve o assente dal 9,4 al 27,9%.

Sintesi delle evidenze relative all'efficacia di paliperidone sul funzionamento sociale

In sintesi, i dati che abbiamo sopra riportato sembrano poter essere così riassunti:

1. paliperidone ER orale è sino ad oggi il farmaco sul quale abbiamo i maggiori dati sul reale impatto relativamente al funzionamento sociale;
2. le evidenze relative alle modificazioni ottenute con paliperidone ER sulla scala PSP appaiono non solo statisticamente, ma anche clinicamente significative in termini di magnitudo dell'effetto;
3. i miglioramenti sul funzionamento sociale riguardano non solo il breve, ma anche il medio-lungo termine;
4. l'effetto positivo sul funzionamento sociale appare evidente anche in popolazioni con specifiche caratteristiche, come i pazienti affetti da prevalente sintomatologia affettiva o negativa o in pazienti con esordio recente del disturbo, nei quali peraltro l'impatto di paliperidone ER sul funzionamento sociale sembra essere maggiore rispetto ai pazienti con più lunga durata di malattia;
5. lo switch da altri antipsicotici atipici orali (incluso risperidone) a paliperidone ER, sembra comportare nel medio termine (sei mesi) un progressivo miglioramento delle performances sociali. L'impatto positivo di paliperidone ER (e verosimilmente di altri antipsicotici atipici) sul funzionamento sociale rimane ovviamente tutto da spiegare. Come abbiamo di recente osservato¹⁸, sebbene il miglioramento del funzionamento sociale non sia il target primario dei trattamenti farmacologici, è verosimile che, in maniera mediata, essi possano determinare un miglioramento anche dei livelli di funzionamento sociale, indipendentemente dalla attuazione

di interventi riabilitativi, probabilmente in rapporto alla prevenzione delle ricadute e al miglioramento della sintomatologia negativa (primaria e secondaria) ed affettiva e, in minor misura, della sintomatologia positiva, posto che quest'ultima sembra avere una correlazione molto meno importante con il funzionamento sociale; per quanto considerato minimo, l'effetto positivo degli atipici sulle funzioni neurocognitive potrebbe contribuire, seppure in misura limitata, al miglioramento del funzionamento. Quest'ultimo, peraltro, verrebbe favorito indirettamente dal trattamento farmacologico attraverso l'azione positiva che il miglioramento sintomatologico complessivo e la stabilizzazione clinica indubbiamente esercitano sul livello di adesione e di partecipazione dei pazienti agli interventi psicosociali strutturati e non strutturati.

Tollerabilità di paliperidone

Nel corso degli ultimi 15 anni, gli antipsicotici atipici sono diventati i farmaci di prima scelta per il trattamento della schizofrenia e delle altre psicosi schizofreno-simili soprattutto perché, a parità di efficacia clinica, essi hanno mostrato, rispetto agli antipsicotici tipici, una significativa ridotta propensione all'induzione di effetti indesiderati extrapiramidali (EPS) e endocrino-sessuali^{33,34}. Ciononostante, il profilo di tollerabilità degli atipici si è rivelato meno favorevole di quanto inizialmente percepito, a causa della loro potenzialità di aumentare il rischio cardiovascolare sia per azione diretta sulla conduzione cardiaca (allungamento del QTc e conseguente aumento del rischio di torsioni di punta) sia per l'induzione di effetti dismetabolici, quali aumento di peso, dismetabolismo glucidico e lipidico e sindrome metabolica, sebbene differenze esistano tra un composto e l'altro²². Inoltre, va ribadito che, nonostante la sopra citata ridotta propensione all'induzione di EPS, sia gli EPS acuti sia la discinesia tardiva non sono completamente scomparsi con l'uso dei farmaci atipici.

Per quanto riguarda paliperidone ER, il profilo degli effetti clinici indesiderati è stato valutato in studi in acuto in doppio cieco vs. placebo o comparatore attivo, studi di estensione in aperto, in uno studio di prevenzione delle recidive in doppio cieco vs. placebo e in studi di switch da precedenti trattamenti con altri atipici. Dall'analisi di tali studi, si può delineare con chiarezza il profilo di sicurezza di paliperidone ER nelle quattro aree della tollerabilità extrapiramidale, metabolica, endocrino-sessuale e cardiovascolare.

Effetti extrapiramidali

Una metanalisi è stata condotta sui dati dei tre studi clinici in doppio cieco, randomizzati e controllati verso placebo e olanzapina, della durata di 6 settimane, che han-

no valutato l'efficacia e la tollerabilità di paliperidone ER in pazienti con schizofrenia in fase di riacutizzazione³⁵. L'analisi degli eventi avversi ha compreso i dati relativi a 1682 pazienti, di cui 963 avevano ricevuto paliperidone ER (5 gruppi di trattamento, rispettivamente, con 3, 6, 9, 12 o 15 mg/die), 355 avevano ricevuto placebo e 364 olanzapina (10 mg/die). Per quanto riguarda gli EPS, non sono state evidenziate differenze significative tra i vari gruppi di trattamento nelle variazioni tra il basale e l'endpoint dei punteggi medi della *Simpson Angus Rating Scale* (SAS), per la valutazione del parkinsonismo, della *Abnormal Involuntary Movement Scale* (AIMS), per la valutazione della discinesia tardiva, e della *Barnes Akathisia Rating Scale* (BARS) per l'acatisia. Sebbene in tutti i gruppi di trattamento ci furono pazienti con EPS, le percentuali di soggetti con distonia acuta, parkinsonismo e acatisia risultarono più elevate nei gruppi trattati con dosaggi di paliperidone ER > 6 mg/die. Tuttavia, solo 3 pazienti (uno nel gruppo trattato con 6 mg/die e due nel gruppo trattato con 12 mg/die) interruppero il trattamento a causa degli EPS. Infine, un solo caso di discinesia tardiva fu osservato in una donna di 54 anni, con storia precedente di discinesia tardiva e che sviluppò il disturbo dopo solo 4 giorni dall'inizio del trattamento con paliperidone ER (9 mg/die), cioè in coincidenza della sospensione del trattamento con il precedente antipsicotico, per cui non sembra potersi delineare un coinvolgimento diretto del paliperidone ER nell'insorgenza della discinesia.

I pazienti che avevano partecipato ai tre studi in doppio cieco di cui sopra, furono arruolati in altrettanti studi di estensione del trattamento con paliperidone ER in aperto della durata di 52 settimane. I dati derivanti da questi studi in aperto a lungo termine, sono stati oggetto di una successiva metanalisi¹⁵ che ha incluso un totale di 1083 pazienti trattati flessibilmente con dosi di 3, 6, 9, 12 o 15 mg/die di paliperidone ER. Di questi, 206 pazienti erano passati dal precedente trattamento con placebo a quello con paliperidone ER, 249 erano passati dal precedente trattamento con olanzapina a quello con paliperidone ER e 628 avevano continuato il trattamento con paliperidone ER. Complessivamente, EPS furono osservati nel 23% dei pazienti del gruppo paliperidone ER/paliperidone ER, nel 25% del gruppo olanzapina/paliperidone ER e nel 32% del gruppo placebo/paliperidone ER, senza alcuna differenza significativa tra i tre campioni e senza alcuna variazione significativa nei punteggi medi della SAS, AIMS e BARS.

In uno studio di confronto con quetiapina, randomizzato e in doppio-cieco, pazienti con schizofrenia in fase di riacutizzazione furono trattati per due settimane in monoterapia con paliperidone ER (dose iniziale 6 mg/die, aumentata fino 12 mg/die entro 8 giorni) o quetiapina (dose iniziale 50 mg/die, aumentata fino 800 mg/die entro 8 giorni) e, per le successive 4 settimane, in politerapia con l'aggiunta di altri antipsicotici o altri composti psicotro-

pi¹⁷. Alla fine delle due settimane di monoterapia, il punteggio medio della SAS risultò significativamente più alto nel gruppo trattato con paliperidone ER rispetto a quello in terapia con quetiapina, ma non si osservò alcuna differenza nei punteggi medi della BARS e dell'AIMS. Alla fine delle sei settimane di osservazione, la differenza nel punteggio della SAS si annullò.

Nell'unico studio di prevenzione delle recidive della schizofrenia¹³, pazienti schizofrenici, dopo una fase di trattamento iniziale e di successiva stabilizzazione con paliperidone ER in aperto, della durata complessiva di 14 settimane, furono avviati ad un trattamento in doppio cieco con paliperidone ER o placebo, della durata variabile in relazione alla comparsa di eventuali recidive (29 giorni in media per il gruppo con placebo e 45 giorni in media per il gruppo con paliperidone ER). Alla fine della fase di stabilizzazione, EPS furono osservati nel 31% dei pazienti: nella maggior parte dei casi si trattò di effetti di gravità moderata e che spontaneamente si ridussero entro la terza settimana di trattamento con paliperidone ER. Alla fine della fase in doppio cieco, EPS furono osservati nel 7% dei pazienti trattati con paliperidone ER (dose modale 9 mg/die) e nel 3% di quelli trattati con placebo. Infine, la tollerabilità extrapiramidale di paliperidone ER è stata valutata in studi di switch in pazienti che non avevano risposto in maniera soddisfacente a precedenti trattamenti con olanzapina, aripiprazolo o risperidone. Negli studi di switch da olanzapina o aripiprazolo, paliperidone ER, a dosaggi variabili tra 3 e 12 mg/die, indusse un miglioramento statisticamente significativo del punteggio medio della *Extrapyramidal Symptom Rating Scale* (ESRS) al termine dei sei mesi di trattamento in aperto^{28,30}. Infine, nello studio di switch da risperidone³⁵, pazienti con schizofrenia non soddisfatti del trattamento con risperidone (4-6 mg/die per 4 settimane) furono avviati, in maniera randomizzata e in doppio cieco, ad un trattamento con paliperidone ER (6-12 mg/die), immediatamente all'arzuolamento o dopo due settimane nel corso delle quali venne continuata la somministrazione di risperidone. Alla fine delle 6 settimane di trattamento, fu osservato, in tutto il campione, un significativo miglioramento dei punteggi nelle sottoscale del parkinsonismo, dell'acatisia e della discinesia della ESRS. Nel gruppo sottoposto a trattamento immediato, dopo due settimane, si ebbe una significativa riduzione del punteggio dell'acatisia rispetto al gruppo avviato al trattamento ritardato.

Nel complesso questi dati dimostrano che paliperidone ER ha un profilo di tollerabilità extrapiramidale molto simile a quello di risperidone, con una bassa incidenza di EPS a dosi inferiori ai 3-6 mg/die e un aumento progressivo del rischio di EPS con l'aumentare dei dosaggi giornalieri. Ciononostante, i dati degli studi di switch, sembrano suggerire un miglioramento da parte di paliperidone ER degli EPS indotti da precedenti trattamenti con atipici.

Effetti metabolici

Per quanto concerne l'aumento di peso, la metanalisi di Meltzer et al.²² mette in evidenza come nei tre studi clinici randomizzati e controllati vs. placebo e olanzapina, l'incremento ponderale medio risultò < 2 kg in tutti i gruppi di trattamento con paliperidone ER, ma di solo 1.1 kg nei gruppi trattati con dosi di paliperidone ER inferiori ai 15 mg/die (dose non autorizzata in commercio), di $2,0 \pm 3,7$ kg nel gruppo trattato con olanzapina e di $-0,4 \pm 3,5$ kg nel gruppo trattato con placebo. Nei gruppi trattati con paliperidone ER l'aumento di peso risultò correlato positivamente con i dosaggi giornalieri del farmaco. Inoltre, dall'analisi dei singoli studi emerge che un aumento di peso > 7% del peso iniziale fu osservato nel 3-18% dei pazienti trattati con paliperidone ER vs. il 2-6% di quelli trattati con placebo e il 13-22% di quelli trattati con olanzapina. Nella estensione in aperto dei tre studi di cui sopra, secondo quanto riportato dalla metanalisi di Emsley et al.¹⁵, dopo un anno di trattamento con paliperidone ER l'aumento ponderale medio fu inferiore ai 2 kg, con valori di $1,8 \pm 5,69$ kg nel gruppo placebo/paliperidone ER, $1,2 \pm 5,16$ kg nel gruppo paliperidone ER/paliperidone ER e $0,3 \pm 5,95$ kg nel gruppo olanzapina/paliperidone ER. Un aumento di peso superiore al 7% rispetto a quello presentato prima di entrare nella fase di estensione con paliperidone ER fu osservato, complessivamente, nel 15% dei soggetti. L'analisi dettagliata suggerisce che i pazienti con indice di massa corporea iniziale inferiore a $18,5 \text{ kg/m}^2$ furono quelli nei quali maggiormente si verificò un aumento ponderale > 7% del peso iniziale.

Nel confronto in acuto con quetiapina, sia alla fine della fase in monoterapia sia al termine del periodo di osservazione totale, l'aumento di peso fu significativamente maggiore con quetiapina rispetto a paliperidone ER e a placebo¹⁷. Nello studio di prevenzione delle recidive¹³, l'aumento medio di peso risultò di 1,8 kg con paliperidone ER e di 0,2 kg con placebo, con il 12% e il 20% dei pazienti trattati, rispettivamente, col farmaco e il placebo che presentò un aumento ponderale superiore al 7% del valore iniziale.

Nei pazienti trattati con olanzapina e successivamente avviati a terapia con paliperidone ER, alla fine dei 6 mesi di osservazione si osservò una riduzione di peso statisticamente significativa, anche se clinicamente poco rilevante³¹. Nei pazienti, invece, che passarono a paliperidone ER dopo un trattamento con aripiprazolo, si registrò un aumento di peso statisticamente non significativo e clinicamente non rilevante²⁹. Nello studio di switch da risperidone a paliperidone ER³⁵, fu registrato un aumento medio di peso pari a $0,37 \pm 3,4$ kg nel gruppo trattato immediatamente con paliperidone ER, e di $0,38 \pm 2,8$ kg in quello che iniziò il trattamento dopo due settimane.

Per quanto concerne la tollerabilità glucidica, l'incremento medio della glicemia fu veramente molto modesto (0,1 mmol/L) e non dissimile dal placebo nell'analisi combinata dei tre studi di fase acuta verso placebo, con eventi avversi potenzialmente legati ad intolleranza glucidica che si verificarono solo nell'1% dei pazienti trattati con paliperidone ER o con placebo³⁴. Cambiamenti non significativi dei valori glicidici furono osservati anche nell'analisi combinata dei dati relativi alle fasi di estensione dei tre studi in doppio-cieco¹⁵, nello studio di prevenzione delle recidive¹³, in quello di confronto in acuto con quetiapina¹⁷ e nello studio di switch da risperidone a paliperidone ER³⁵. Risultati analoghi sono riportati per quel che riguarda le variazioni dei valori plasmatici di colesterolo totale, LDL, HDL e trigliceridi che furono osservate nei vari studi di cui sopra^{13 15 17 35}.

Va citato, infine, che la tollerabilità metabolica di paliperidone ER (6-9 mg/die) è stata valutata nei confronti di olanzapina (10-15 mg/die) in uno studio randomizzato, in aperto, della durata di 6 mesi³⁶. Alla fine del periodo di osservazione, gli aumenti medi del peso corporeo (3,8 kg per olanzapina vs. 1,2 kg per paliperidone ER) e della circonferenza alla vita (3,4 cm per olanzapina vs. 0,7 cm per paliperidone ER) risultarono significativamente più elevati per olanzapina rispetto a paliperidone ER. Similmente, tra i pazienti in trattamento con olanzapina fu osservato un maggior numero di nuovi casi di sindrome metabolica e di pazienti con alterazione dei valori plasmatici di trigliceridi. Infine, l'insulino-resistenza, misurata sia come indice HOMA sia come rapporto tra trigliceridi e colesterolo HDL, aumentò significativamente nel gruppo trattato con olanzapina rispetto a quello trattato con paliperidone ER. Riassumendo, dunque, l'effetto dismetabolico maggiormente osservato con paliperidone ER è l'aumento di peso. Questo sembra essere dose-correlato e, nel range di dosi terapeutico (3-12 mg/die), appare di entità alquanto modesta e sicuramente inferiore a quello indotto da quetiapina e olanzapina. Tali dati di confronto, tuttavia, necessitano di conferme in studi di maggiore durata. Come riportato anche per gli altri atipici³⁵, un incremento ponderale clinicamente significativo (> 7% del peso pre-trattamento) si osserva con paliperidone ER soprattutto in quei pazienti che hanno un basso indice di massa corporea all'inizio del trattamento. Non sembrano esserci, invece, variazioni significative del profilo glicidico e lipidico nel corso del trattamento con paliperidone ER.

Effetti endocrino-sessuali

L'effetto endocrino maggiormente riportato nel corso dei trattamenti con antipsicotici tipici e atipici è rappresentato dall'aumento di prolattina (PRL), responsabile a sua volta di disfunzioni sessuali varie, quali amenorrea-dismenorrea, galattorrea e riduzione della libido nella

donna, e ginecomastia, infertilità e riduzione della libido nell'uomo. Inoltre, l'iperprolattinemia prolungata può essere responsabile di osteoporosi in entrambi i sessi e può favorire la progressione del cancro della mammella, per quanto i dati al riguardo non sono ancora conclusivi³⁵. Mentre con i farmaci tipici l'aumento della PRL si verifica nella quasi totalità dei pazienti, con i farmaci atipici tale effetto è estremamente variabile tra i vari composti³⁵.

Per quanto riguarda paliperidone ER, nell'analisi combinata dei tre studi in acuto in doppio-cieco²², nei pazienti trattati con paliperidone ER l'incremento medio di PRL plasmatica risultò di 81 ng/ml nelle donne e di 24 ng/ml negli uomini, con un aumento dei valori (mediani) direttamente correlato con la dose di farmaco. Eventi avversi di natura sessuale, potenzialmente correlati con l'iperprolattinemia, si verificarono nell'1% dei pazienti trattati con placebo e nel 2% di quelli trattati con dosi di paliperidone ER < 15 mg/die; tuttavia, in nessuno di questi casi si osservò interruzione del trattamento. L'analisi combinata dimostra anche che dopo 15 giorni di trattamento si osservò la tendenza verso una riduzione dei valori di PRL, per quanto questi non ritornarono ai valori basali in nessun caso. Tale tendenza verso la riduzione della prolattinemia è confermata nell'analisi combinata dei tre studi d'estensione del trattamento con paliperidone ER¹⁵. Infatti, nel gruppo paliperidone ER/paliperidone ER i valori di PRL si ridussero di $-23,97 \pm 74,64$ ng/ml nelle donne e di $-5,16 \pm 23,26$ ng/ml negli uomini alla fine delle 52 settimane di terapia. Nei gruppi placebo/paliperidone ER e olanzapina/paliperidone ER, invece, si registrò un iniziale aumento dei livelli plasmatici di PRL, con picco alla 24^a settimana e successivo decremento. In nessuno dei tre gruppi, tuttavia, i livelli di PRL ritornarono nel range della normalità. Nello studio di Kramer et al.¹³, eventi avversi correlati con l'iperprolattinemia furono osservati nel 4% dei pazienti trattati con paliperidone ER, ma in nessuno di quelli trattati con placebo. Nello studio di switch da risperidone, fu osservato un incremento medio di PRL pari a $4,2 \pm 29,5$ ng/ml alla fine delle 6 settimane di osservazione e riduzione della libido in 3 (su 88) pazienti del gruppo a switch immediato e in 2 (su 89) di quelli a switch ritardato³⁶.

Uno studio, infine, ha confrontato direttamente paliperidone ER con il suo composto parentale, risperidone, per ciò che riguarda gli effetti endocrino-sessuali³⁸. In tale studio, pazienti con schizofrenia in trattamento stabile con risperidone da almeno un mese e che non avevano esperito fasi di riacutizzazione nei sei mesi precedenti furono avviati, dopo una settimana di wash-out, in maniera randomizzata e in doppio cieco, a tre diversi trattamenti (6 giorni di trattamento): a) paliperidone ER (12 mg/die per 6 giorni), b) placebo per un giorno e, poi, paliperidone ER (12 mg/die per ulteriori 5 giorni) e c) risperidone (2 mg/die per un giorno e 4 mg/die per altri 5 giorni). Alla

fine del periodo di osservazione, i livelli plasmatici di PRL aumentarono in eguale misura in tutti e tre i gruppi di trattamento e non furono osservati effetti clinici correlati con tale iperprolattinemia, nonostante paliperidone ER fosse stato somministrato alla dose massima del range terapeutico e risperidone alla dose minima. Nei gruppi trattati con paliperidone ER si osservò una minore fluttuazione delle concentrazioni plasmatiche giornaliere dell'ormone lattotropo in relazione, verosimilmente, con la riportata maggiore stabilità dei livelli plasmatici di paliperidone ER rispetto a risperidone. La durata di questo studio, tuttavia, fu troppo breve perché si potessero palesemente effetti clinici da iperprolattinemia.

Nel complesso, i dati sopra riportati suggeriscono che paliperidone ER si comporta grosso modo come il suo progenitore, risperidone, nell'induzione di iperprolattinemia, anzi, in virtù della sua più lunga emivita, del più basso rapporto di concentrazione cervello-plasma e della maggiore stabilità giornaliera dei suoi livelli plasmatici, paliperidone ER potrebbe essere capace di indurre incrementi di PRL superiori e/o più stabili rispetto a quelli osservati con risperidone, per quanto nel breve studio di confronto con risperidone gli aumenti della prolattinemia furono simili tra paliperidone ER utilizzato alla dose massima del range terapeutico e risperidone utilizzato alla dose minima. Nonostante tale propensione all'induzione di iperprolattinemia, la percentuale di soggetti con eventi avversi sulla sfera sessuale risulta relativamente modesta, quando il farmaco è utilizzato nel range di dosi terapeutico e, soprattutto, tali eventi non sembrano rappresentare un fattore di interruzione del trattamento. Poiché mancano studi a lungo termine, gli effetti dell'iperprolattinemia sulla densità ossea in corso di trattamento con paliperidone ER non sono ancora noti e dovranno essere esplorati in futuro.

Effetti cardiovascolari

I più comuni effetti cardiovascolari riportati nell'analisi combinata dei tre studi in acuto vs. placebo ²² furono la tachicardia e la tachicardia sinusale, osservate entrambe nel 6% di tutti i pazienti trattati con paliperidone ER e, rispettivamente, nel 3 e 4% di quelli trattati con placebo e nel 4 e 5% di quelli trattati con olanzapina. L'ipotensione ortostatica fu riportata nell'1-2% dei pazienti trattati con dosi di paliperidone ER < 9 mg/die (simile percentuale del placebo) e nel 3-4% di quelli trattati con dosi di 12-15 mg/die, ma non portò ad interruzione del trattamento in nessuno dei pazienti. Inoltre, in nessuno dei soggetti trattati con paliperidone ER si registrò, alla fine delle 6 settimane di osservazione, un QTc > 480 ms e le percentuali di soggetti nei quali il QTc aumentò al di sopra dei 450 ms (ma < 480 ms) non risultarono diverse tra paliperidone ER (1,6%) e placebo (1,4%). Una percentuale dell'1% di pa-

zienti con detto aumento del valore del QTc è riportata anche nell'analisi combinata dei pazienti che parteciparono alle fasi di estensione dei tre studi in acuto ¹⁵. Nel confronto in acuto con quetiapina ¹⁷, nessun paziente riportò un allungamento significativo del QTc.

Tali dati suggeriscono che paliperidone ER ha un rischio minimo di effetti indesiderati di tipo cardiovascolare anche nei trattamenti a lungo termine. La tachicardia, osservata con una certa frequenza, non è tale da condizionare l'adesione al trattamento.

In sintesi, negli studi clinici controllati e nelle loro fasi di estensione in aperto, paliperidone ER ha mostrato un profilo di tollerabilità e sicurezza per molti versi non dissimile dal placebo e globalmente migliore di quello dei farmaci con cui è stato confrontato, soprattutto sotto il profilo metabolico. Negli studi di switch da antipsicotici atipici, si è rivelato in grado di migliorare il precedente aumento di peso e, in alcuni casi, anche la sintomatologia extrapiramidale. Gli EPS, inoltre, sembrano verificarsi in maggiore misura soprattutto nei trattamenti con dosi di paliperidone ER superiori ai 9-12 mg/die e, quindi, risultano poco frequenti nel range terapeutico. L'effetto indesiderato più comune è rappresentato dall'iperprolattinemia che, tuttavia, solo in misura modesta dà luogo a manifestazioni cliniche nel breve-medio termine (2% nei dati aggregati a 6 settimane). Anche in presenza di tali manifestazioni, un'attenta valutazione rischio/benefici e un monitoraggio della prolattinemia possono e debbono guidare il clinico nella gestione di tali effetti. Come osservato in vari studi, infatti, l'iperprolattinemia progressivamente si riduce e, anche se i valori plasmatici di PRL non ritornano alla normalità, tale riduzione potrebbe portare alla scomparsa degli effetti clinici indesiderati. In mancanza di ciò, riduzioni della dose di paliperidone ER o trattamento con inibitori della secrezione di PRL ³⁹ o, in ultima istanza, sostituzione con altro atipico devono essere presi in considerazione.

In conclusione, il profilo di sicurezza/tollerabilità di paliperidone ER sembra tale da ripercuotersi favorevolmente sull'aderenza del paziente al trattamento che, attualmente, è uno dei maggiori problemi nelle terapie farmacologiche a lungo termine della schizofrenia.

Conflitto di interessi

Il prof. Rossi nell'ultimo triennio ha ricevuto onorari per relazioni a congressi nazionali ed internazionali, board scientifici da Pfizer, Janssen-Cilag, Bristol-Myers Squibb e Boehringer-Ingelheim.

Il prof. Carpiniello ha ricevuto grant di ricerca e/o è stato consulente e/o relatore in simposi sponsorizzati dalle seguenti aziende farmaceutiche: Astra Zeneca, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Eli-Lilly, IFB Stroder, InnovaPharma, Janssen-Cilag, Lundbeck, Pfizer, GlaxoSmithKline, Sanofi-Aventis, Servier.

Il prof. Monteleone è stato relatore in simposi sponsorizzati dalle seguenti aziende farmaceutiche: Astra Zeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli-Lilly, IFB Stroder, Janssen-Cilag, Lundbeck, Pfizer, GlaxoSmithKline, Sanofi-Aventis, Servier.

Bibliografia

- 1 Robinson DG, Woerner MG, McMeniman M, et al. *Symptomatic and functional recovery from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder*. Am J Psychiatry 2004;161:473-9.
- 2 Lacro, JP, Dunn, LB, Dolder CR, et al. *Prevalence of and risk factors for medication nonadherence in patients with schizophrenia: a comprehensive review of recent literature*. J Clin Psychiatr 2002;63:892-909.
- 3 Brenner HD, Dencker SJ, Goldstein MJ, et al. *Defining treatment refractoriness in schizophrenia*. Schizophr Bull 1990;16:551-61.
- 4 Tamminga CA. *The promise of new drugs for schizophrenia treatment*. Can J Psychiatry 1997;42:265-73.
- 5 Janicak PG, Davis JM, Preskorn SH, et al. *Principles and Practice of Psychopharmacotherapy*. Baltimore: Williams & Wilkins 1993.
- 6 Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, et al. *Effectiveness of Antipsychotic Drugs in Patients with Chronic Schizophrenia*. N Engl J Med 2005;353:1209-23.
- 7 Swartz MS, Perkins DO, Stroup TS, et al. *Effects of antipsychotic medications on psychosocial functioning in patients with chronic schizophrenia: findings from the NIMH CATIE study*. Am J Psychiatry 2007;164:428-36.
- 8 Pani L, Marchese G. *Expected clinical benefits of paliperidone extended-release formulation when compared with risperidone immediate-release*. Expert Opin Drug Deliv 2009;6:319-31.
- 9 Kane J, Canas F, Kramer M, et al. *Treatment of schizophrenia with paliperidone extended-release tablets: a 6-week placebo-controlled trial*. Schizophr Res 2007;90:147-61.
- 10 Marder SR, Kramer M, Ford L, 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.
- 11 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*. Schizophr Res 2007;93:117-30.
- 12 Meltzer H, Kramer M, Gassmann-Mayer C, 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*. Int J Neuropsychopharmacol 2006;9:S225.
- 13 Kramer 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*. Clin Psychopharmacol 2007;27:6-14.
- 14 Kramer M, Simpson G, Maciulis V, et al. *One-year open-label safety and efficacy study of paliperidone extended-release tablets in patients with schizophrenia*. CNS Spectr 2010;15:506-14.
- 15 Emsley R, Berwaerts J, Erdekens M, et al. *Efficacy and safety of oral paliperidone extended-release tablets in the treatment of acute schizophrenia: pooled data from three 52-week open-label studies*. Int J Clin Psychopharmacology 2008;23:343-56.
- 16 Canuso CM, Youssef EA, Bossie CA, et al. *Paliperidone extended-release tablets in schizophrenia patients previously treated with risperidone*. Int Clin Psychopharmacol 2008;23:209-15.
- 17 Canuso CM, Dirks B, Carothers J, et al. *Randomized, double-blind, placebo-controlled study of paliperidone extended-release and quetiapine in inpatients with recently exacerbated schizophrenia*. Am J Psychiatry 2009;166:691-701.
- 18 Carpinello B. *Funzionamento sociale e schizofrenia*. Giorn It Psicopatol 2010;16:227-30.
- 19 Morosini PL, Magliano L, Brambilla L, et al. *Development, reliability and acceptability of a new version of the DSMIV Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SO-FAS) to assess routine social functioning*. Acta Psych Scand 2000;101:323-9.
- 20 Patrick DL, Burns T, Morosini PL, et al. *Reliability, validity and ability to detect change of the clinician-rated Personal and Social Performance Scale in patients with acute symptoms of schizophrenia*. Curr Med Res Opin 2009;25:325-38.
- 21 Nasrallah H, Morosini PL, Gagnon D. *Reliability, validity and ability to detect change of the Personal and Social Performance Scale in patients with stable schizophrenia*. Psychiatry Res 2008;161:213-24.
- 22 Meltzer HY, Bobo WV, Nuamah IF, 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 Psych 2008;69:817-29.
- 23 Patrick DL, Burns T, Morosini PL, et al. *Measuring social functioning with the Personal and Social Performance Scale in patients with acute symptoms of schizophrenia: interpretation of results of a pooled analysis of three phase II trials of paliperidone extended release tablets*. Clin Ther 2010;32:275-92.
- 24 Schreiner A, Badescu GM, Jukic V, et al. *Safety, tolerability and treatment response of flexible doses of paliperidone ER in acutely exacerbated patients with schizophrenia*. Poster Presentation, 27th CINP World Congress, Hong-Kong, 6-10 June 2010.
- 25 Schreiner A, Hoeben D, Lahaye M, et al. *Patient functioning with flexible doses study of paliperidone ER: a 6-month prospective study*. Poster Presentation, 27th CINP World Congress, Hong-Kong, 6-10 June 2010.
- 26 Canuso CM, Turkoz I, Sheehan JJ, et al. *Efficacy and safety of paliperidone extended-release in schizophrenia patients with prominent affective symptoms*. J Affect Disord 2010;120:193-9.

- ²⁷ Canuso CM, Bossie CA, Turkoz I, et al. *Paliperidone extended-release for schizophrenia: effects on symptoms and functioning in acutely ill patients with negative symptoms*. Schiz Res 2009;113:56-64.
- ²⁸ Canuso CM, Bossie CA, Amatniek J, et al. *Paliperidone extended-release tablets in patients with recently diagnosed schizophrenia*. Early Interv Psychiatry 2010;4:64-78.
- ²⁹ Schreiner A, Hoeben D, Lahaye M, et al. *A Flexible dose study of paliperidone ER in non-acute patients with schizophrenia previously unsuccessfully treated with other oral antipsychotics*. Poster Presentation, 27th CINP World Congress, Hong-Kong, 6-10 June 2010.
- ³⁰ Tessier C, Hoeben D, Lçahaye M, et al. *A flexible-dose Study of paliperidone ER in non acute patients with schizophrenia previously unsuccessfully treated with oral quetiapine*. Poster Presentation, 27th CINP World Congress, Hong-Kong, 6-10 June 2010.
- ³¹ Schreiner A, Dilbaz C, Kotler M, et al. *Paliperidone ER in non-acute patients with schizophrenia previously unsuccessfully treated with oral olanzapine*. Poster Presentation, 27th CINP World Congress, Hong-Kong, 6-10 June 2010.
- ³² Schreiner A, Hoeben D, Lahaye M, et al. *A flexible-dose study of paliperidone ER in non-acute patients with schizophrenia previously unsuccessfully treated with Aripiprazole*. Poster Presentation, 27th CINP World Congress, Hong-Kong, 6-10 June 2010.
- ³³ Geddes J, Freemantle N, Harrison P, et al. *Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis*. BMJ 2000;321:1371-6.
- ³⁴ Correll CU, Leucht S, Kane JM. *Lower risk for tardive dyskinesia associated with second-generation antipsychotics: a systematic review of 1 year studies*. Am J Psychiatry 2004;161:414-25.
- ³⁵ Monteleone P, Vassilis M, Maj M. *Management of schizophrenia with obesity, metabolic and endocrinological disorders*. Psychiat Clin North Am 2009;32:775-94.
- ³⁶ Canuso CM, Grinspan A, Kalali A, et al. *Medication satisfaction in schizophrenia: a blinded-initiation study of paliperidone extended release in patients suboptimally responsive to risperidone*. Int Clin Neuropsychopharmacol 2010;30:487-95.
- ³⁷ Schreiner A, Tessier C, Hoeben D, et al. *A prospective randomized controlled trial of paliperidone ER versus oral olanzapine in patients with schizophrenia*. Poster Presentation, 27th CINP World Congress, Hong-Kong, 6-10 June 2010.
- ³⁸ Berwaerts J, Cleton A, Rossenu S, et al. *A comparison of serum prolactin concentrations after administration of paliperidone extended-release and risperidone tablets in patients with schizophrenia*. J Psychopharmacol 2010;24:1011-8.
- ³⁹ Cavallaro R, Cocchi F, Angelone SM, et al. *Cabergoline treatment of risperidone-induced hyperprolactinemia: a pilot study*. J Clin Psychiatry 2004;65:187-90.