

ZERTIFIZIERTE FORTBILDUNG

Antipsychotika

Der Wirkstoff Paliperidon

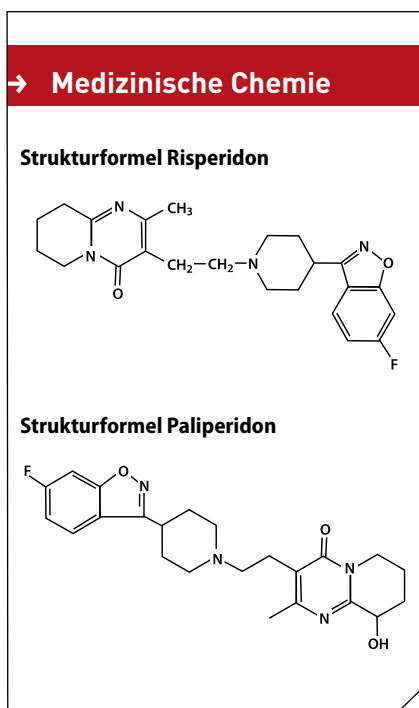


Unter CME.springer.de können Leser von APOTHEKE + MARKETING Fortbildungspunkte sammeln: dazu einfach online die Fragen zu dem folgenden, praxisrelevanten Beitrag beantworten. Detaillierte Hinweise zur – kostenlosen – Teilnahme an der zertifizierten Fortbildung finden Sie auf Seite 50, in den Fragebogen einlesen können Sie sich auf Seite 51.

Übrigens: Der Online-Auftritt des gesamten CME-Angebots ist jetzt noch übersichtlicher! Überzeugen Sie sich selbst – mit einem Klick auf cme.springer.de.



Etwa 800 000 Menschen in Deutschland leiden an Schizophrenie. Viele werden früh arbeitsunfähig und sind in ihrem sozialen Leben stark eingeschränkt. Zehn bis 15 Prozent setzen ihrem Leben ein Ende. Antipsychotika lindern das seelische Leiden, ohne jedoch alle Probleme lösen zu können. In der Therapie gelten die neueren atypischen Neuroleptika als überlegen.



→ Historie: Medikamente zur Behandlung von psychotischen Erkrankungen existieren seit ungefähr 60 Jahren. Der Begriff „Neuroleptika“ ist ein rein historisch geprägter Begriff, bei dem ausnahmsweise ein Medikament nicht nach seiner erwünschten Wirkung, sondern nach der Nebenwirkung benannt wurde. Nach der Entwicklung von Arzneistoffen, die Nebenwirkungen in geringerem Maße zeigten, verwendete man daher den Zusatz „atypisch“. In den vergangenen Jahren, als zunehmend neue Medikamente zur Behandlung von Schizophrenien entwickelt wurden, ging man dazu über, auch die Neuroleptika nach ihrer erwünschten Wirkung zu benennen und in alte oder klassische/konventionelle und neue/neuere Antipsychotika zu unterteilen.

Medizinische Chemie

Paliperidon* ist der aktive Hauptmetabolit von Risperidon. Risperidon wird über CYP2D6 zu 9-Hydroxyrisperidon metabolisiert.

Wirkmechanismus

Paliperidon inhibiert selektiv monoaminerge Effekte. Es bindet stark an dopaminerge D_2 -Rezeptoren, was als Schlüsselmechanismus in der antipsychotischen Behandlung angesehen wird, darüber hinaus jedoch auch an serotonerge $5-HT_2$ Rezeptoren. Paliperidon blockiert auch α_1 -adrenerge Rezeptoren und in geringerem Ausmaß H_1 -histaminerge und α_2 -adrenerge Rezeptoren.

Klinische Pharmakologie

Pharmakodynamik

Bei Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis wird ein Neurotransmitter-Ungleichgewicht insbesondere hinsichtlich des Dopamins im mesolimbischen System angenommen. Desweiteren sind auch Glutamat und Serotonin von diesem Ungleichgewicht betroffen. Hauptziel einer antipsychotischen Therapie ist daher eine Blockade

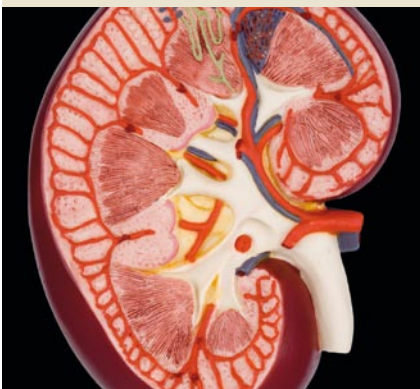


OROS

Eine spezielle, auf Osmose beruhende Galenik ermöglicht eine gleichmäßige Wirkstofffreisetzung.

→ Bioverfügbarkeit

Die Bioverfügbarkeit von Paliperidon wird durch die Einnahme beim Essen deutlich gesteigert.



der D_2 -artigen Rezeptoren (D_{2-4}) im mesolimbischen System. Dabei strebt man eine Rezeptorbelegung von über 60 Prozent und unter 80 Prozent als so genanntes „therapeutisches Fenster“ an, da ansonsten die Nebenwirkungen den positiven Effekt überwiegen könnten. Durch eine zu hohe D_2 -Rezeptorblockade im nigrostriatalen System könnten extrapyramidale Nebenwirkungen ausgelöst werden. Paliperidon war in einer Studie an gesunden Probanden in der Lage, dieses therapeutische Fenster zu erreichen.

Pharmakokinetik

Die Galenik von Paliperidon gewährleistet bei einmal täglicher Einnahme gleichmäßige Plasmaspiegel über den ganzen Tag. Sägezahnartige Plasmakonzentrationsverläufe werden vermieden, da die Wirkstofffreisetzung ohne größere Schwankungen erfolgt. Bei Paliperidon wird die so genannte **OROS-Technologie** (Osmotic-Release-Oral-controlled-delivery-System) angewandt. Auch das Stimulanz Methylphenidat ist seit einigen Jahren in dieser Form verfügbar.

Paliperidon ist der aktive Hauptmetabolit (9-Hydroxy-Risperidon) von Risperidon, einem anderen neueren Antipsychotikum. Paliperidon zeigt eine dosisproportionale Pharmakokinetik. Nach ca. 24 Stunden (t_{max} : 25.1 + 2.7) wird die Plasmaspitzenkonzentration erreicht, Steady-State-Konzentrationen werden bei der Mehrzahl der Patienten nach vier bis fünf Tagen erzielt. Die terminale Eliminationshalbwertszeit von Paliperidon liegt bei Patienten mit normaler Nierenfunktion bei ca. 23 Stunden ($t_{1/2}$). Das bedeutet, dass auch ohne die OROS-Technologie ein relativ homogenes Fließgleichgewicht erreicht werden könnte. Bei der Gabe von Paliperidon ER (extended release) 6 mg liegt die C_{max} bei 11,7+ 4,5. Die absolute **Bioverfügbarkeit** von Paliperidon beträgt 28 Prozent. Wird Paliperidon statt auf nüchternen Magen mit einer fett- und kalorienreichen Mahlzeit eingenommen, steigern sich die C_{max} und die AUC-Werte um 50 bis 60 Prozent.

Paliperidon wird höchstwahrscheinlich nicht extensiv in der Leber metabolisiert. In vivo wurden keine Hinweise auf eine signifikante Verstoffwechslung von Paliperidon durch CYP2D6 und CYP3A4 gefunden, obwohl In-vitro-Studien auf eine mögliche Beteiligung hatten schließen lassen. Hingegen ist die Elimination von Paliperidon von der Nierenfunktion abhängig. Mit zunehmender Einschränkung der Nierenfunktion verringert sich die Gesamtclearance um bis zu > 70 Prozent.

Dosierung

Die mittlere Dosierung und auch die Anfangsdosierung liegen bei 6 mg/d. Ein einschleichendes Aufdosieren ist laut Hersteller wegen der besonderen Wirkstofffreisetzung nicht nötig. Da die Resorption des Arzneistoffs davon abhängt, ob die Einnahme auf nüchternen Magen oder mit einer Mahlzeit erfolgt, ist es notwendig, dass die Patienten sich für eine Art der Einnahme entscheiden und dabei bleiben. So werden unterschiedliche Wirkspiegel insbesondere in der Einstellungsphase und damit Schwankungen der Compliance vermieden. Der Dosisbereich von Paliperidon liegt zwischen 3 und 12 mg.

Bei Patienten mit Einschränkungen der Nierenfunktion sind 3 mg als Einstiegsdosierung zu wählen. Liegt eine schwere Einschränkung der Nierenfunktion mit einer Creatinin-Clearance zwischen zehn bis 30 ml/min vor, sollte die 3-mg-Dosierung zunächst an jedem zweiten Tag gegeben werden und erst nach einer klinischen Neubeurteilung eine Dosissteigerung in Form einer einmal täglichen 3-mg-Gabe vorgenommen werden. Insgesamt erscheint das Dosissystem mit seinen 3-mg-Schritten insbesondere im unteren Dosisbereich etwas starr.

Gegenanzeigen

Wenn Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Paliperidon, gegen Risperidon oder einen der sonstigen Bestandteile, wie den überzogenen Tablettenkern, den Farblack oder die Drucktinte, besteht, sollte Paliperidon nicht angewandt werden.

Wechselwirkungen

Antagonistische Effekte sind möglich, wenn Paliperidon mit Levodopa und anderen Dopamin-Agonisten verabreicht wird. Wird eine solche Kombination für eine effektive

Therapie des Patienten als notwendig erachtet, dies könnte insbesondere im Endstadium der Parkinson-Krankheit der Fall sein, so ist die niedrigste wirksame Dosierung der jeweiligen Therapie zu verordnen.

Additive Effekte hinsichtlich der Auslösung einer orthostatischen Hypotonie sind möglich, wenn Paliperidon gleichzeitig mit anderen Psychopharmaka, die ebenfalls diese Wirkung haben können, verabreicht wird.

Gleiches gilt für die gemeinsame Verabreichung von Paliperidon mit Therapeutika, die die Anfallsschwelle herabsetzen können (d. h. Phenothiazine oder Butyrophenone, Trizyklika oder selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI), Tramadol, Mefloquin usw.).

Paliperidon sollte nicht zusammen mit Arzneimitteln verordnet werden, die das QT-Intervall verlängern, wie z. B. **Antiarrhythmika** der Klassen I A (z. B. Chinidin, Disopyramid) und III (z. B. Amiodaron, Sotalol), einige Antihistaminika, einige andere Antipsychotika und einige Antimalaria-Wirkstoffe (z. B. Mefloquin). Die QT-Zeit umfasst den Zeitraum vom Beginn der Depolarisation der Herzkammern bis zu deren Repolarisation, kann bei geschädigtem Herzmuskel aber auch aufgrund einer genetisch bedingten Störung verlängert sein. Gefürchtet sind Arzneistoffe, die dieses Intervall beeinflussen.

Die gleichzeitige Anwendung von Paliperidon mit oralem Risperidon wird nicht empfohlen, da es sich bei Paliperidon um den aktiven Metaboliten von Risperidon handelt und die Kombination der beiden zu einer additiven Exposition mit Paliperidon führen kann.

Nebenwirkungen

Das Nebenwirkungsprofil von Paliperidon entspricht im Wesentlichen dem von Risperidon. Insbesondere bei höheren Dosierungen von 9 mg oder 12 mg muss mit extrapyramidalen Störungen, Gewichtszunahme sowie einem Anstieg der Serum-Prolaktinwerte und damit assoziierten unerwünschten Nebenwirkungen (UAWs, z. B. Amenorrhoe, Gynäkomastie) gerechnet werden. Aufgrund des nicht verformbaren Tablettenäußeren ist Vorsicht bei gastrointestinalen Einengungen, beispielsweise durch Narben, geboten. Ebenso sollte Paliperidon aus diesem Grund nicht bei Patienten mit Schluckstörungen verabreicht werden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Paliperidon sollte weder in der Schwangerschaft noch während der Stillzeit angewandt werden. Die Wirkung von Paliperidon auf den Verlauf der Schwangerschaft und das ungeborene Kind sind nicht bekannt.

Paliperidon geht in einem solchen Ausmaß in die Muttermilch über, dass im Falle einer Anwendung therapeutischer Dosen bei stillenden Müttern mit Auswirkungen auf den Säugling zu rechnen wäre.

Pharmakoökonomische Aspekte

Risperidon ist mittlerweile als Generikum verfügbar, so dass es in 100-Stück-Packungen (N3) mit 4- oder 6-mg-Tabletten für jeweils unter 250 Euro bzw. 300 Euro verfügbar ist. Dies entspricht Tagestherapiekosten von ungefähr 2,80 Euro. Es kann in ein oder zwei Dosen pro Tag gegeben werden. Demgegenüber liegen die Tagestherapiekosten von Paliperidon zwischen 6,40 Euro (6 mg/die) und fast sieben Euro (9 mg/die), also mehr als doppelt so hoch.

Wesentlich teurer sind Risperidon Quicklets, die einen schmelzartigen Charakter haben und leichter einzunehmen sind. Die Schmelztablette zerfällt innerhalb von Sekunden im Mund und kann anschließend mit oder ohne Flüssigkeit geschluckt werden. Dabei sind 4-mg-Tabletten die höchste verfügbare Einmaldosierung und entsprechen sechs Euro Tagestherapiekosten.

Die Vorteile des Wirkstoffs Paliperidon liegen in der Einmalgabe sowie den gleichmäßigeren Plasmaspiegeln. Andererseits jedoch können immer erst auf Grundlage einer langjährigen Anwendung verlässliche Angaben zu Verträglichkeit und Akzeptanz eines Wirkstoffs getroffen werden. Auch unter pharmakoökonomischen Aspekten

→ Wechselwirkungen

Paliperidon kann die Wirkung von Dopamin-Agonisten beeinträchtigen.

→ Antiarrhythmika

Paliperidon sollte nicht zusammen mit Antiarrhythmika gegeben werden, da es zu einem gestörten Herzrhythmus kommen kann.

→ Nebenwirkungen

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen von Paliperidon sind extrapyramidale Störungen, Gewichtszunahme und erhöhte Prolaktinwerte.



→ Pharmakoökonomie

Eine Therapie mit Paliperidon ist deutlich teurer als mit Risperidon.

→ **Schizophrenie**

Eine schizophrene Störung ist von Positiv- und Negativsymptomatik geprägt.

→ **Positivsymptome**

Halluzinationen, Wahnphänomene, Zerfahrenheit des Denkens, bizarres Verhalten

→ **Negativsymptome**

Sprachverarmung, Affektverarmung, Apathie, Unfähigkeit, Freude zu empfinden, Aufmerksamkeitsstörungen



muss daher die Verordnung von Paliperidon vor allem unter individuellen, patientenspezifischen Aspekten erfolgen.

Klinik

Diagnostik

Schizophrenien gehören mit einer Lebenszeitprävalenz von ca. einem Prozent sowohl bei Männern als auch bei Frauen zu den selteneren psychischen Erkrankungen. Angst und Depression zeigen eine deutlich höhere Prävalenz. Die schizophrenen Störungen sind im Allgemeinen durch grundlegende, charakteristische Störungen von Denken und Wahrnehmung sowie inadäquate oder verflachte Affekte gekennzeichnet. Die Bewusstseinsklarheit, Orientierung und intellektuellen Fähigkeiten sind meist nicht beeinträchtigt, obwohl sich im Laufe der Zeit gewisse kognitive Defizite entwickeln können.

Man unterscheidet so genannte Positiv- und Negativsymptome. **Positivsymptome** sind Symptome, die über das alltägliche Erleben hinausgehen, eine Übersteigerung des normalen Erlebens, wie z. B. Halluzinationen, Wahn erleben oder auch Ich-Störungen. Zu den **Negativsymptomen** zählen unter anderem Alogie (Sprachverarmung), Affektverflachung (verminderte emotionale Schwingungsfähigkeit), Apathie (Mangel an Energie, Interesse, Antrieb), Anhedonie (Freud- und Lustlosigkeit) sowie Aufmerksamkeitsstörungen. Die wichtigsten psychopathologischen Phänomene der Schizophrenie sind:

1. Gedankenlautwerden, Gedankeneingebung (Gedanken werden von außen eingegeben und nicht selbst gedacht) oder Gedankenentzug, Gedankenausbreitung (andere Menschen denken die Gedanken mit)
2. Wahnwahrnehmung, Kontrollwahn oder Beeinflussungswahn
3. Stimmen, die in der dritten Person den Patienten kommentieren oder über ihn sprechen (kommentierende oder dialogische Stimmen)
4. ein anhaltender, kulturell unangemessener und völlig unrealistischer Wahn
5. Gedankenabreißen oder Einschleusen in den Gedankenfluss, was zu Zerfahrenheit, Sprachentgleisungen oder Neologismen (Wortneuschöpfungen) führt
6. katatonie Symptome wie Erregung, Haltungsstereotypien oder wächserne Biegsamkeit, Negativismus (fehlende Reaktion oder sogar gegenteiliges Handeln), Mutismus (Schweigen) und Stupor (Erstarrung, Regungslosigkeit)
7. Denkstörungen
8. Negativsymptome
9. eine eindeutige und durchgängige Veränderung bestimmter umfassender Aspekte des Verhaltens mit Ziellosigkeit, Trägheit, einer in sich selbst verlorenen Haltung und sozialem Rückzug.

Für die Diagnose einer Schizophrenie muss mindestens ein Symptom der Gruppen eins bis vier oder mindestens zwei Symptome der Gruppen fünf bis acht erfüllt sein. Zudem müssen die Symptome mindestens einen Monat oder länger bestanden haben. Symptome der Kategorie neun beziehen sich auf die Schizophrenia simplex. Diese müssen mindestens ein Jahr lang vorhanden sein, um als erfüllt zu gelten.

Die häufigste Form der Schizophrenie ist die paranoide Schizophrenie (65 Prozent). Die Schizophrenie ist eine seelische Erkrankung, die nahezu alle psychischen Funktionen beeinträchtigt und die Betroffenen damit in sehr wichtigen Bereichen ihres Lebens einschränkt.

Therapie

Antipsychotika sind wirksam in der Behandlung von Schizophrenien, da sie **Dopamin-Rezeptoren** blockieren. Dabei ist es wichtig, dass es zu einer gleichmäßigen, aber nicht zu stark ausgeprägten Blockade kommt. Es sollten nicht wesentlich mehr als 80 Prozent der Rezeptoren blockiert sein, damit das Risiko für **extrapyramidale** Nebenwirkungen, wie Dyskinese, Dystonie, Hyperkinese, Parkinsonismus und Tremor, nicht zu hoch wird.

Andererseits ist bei der Verordnung der neueren Antipsychotika das Risiko von metabolischen (z. B. Gewichtszunahme) und kardialen (z. B. Tachykardie) Nebenwirkungen zu berücksichtigen und durch regelmäßige Verlaufskontrollen (d. h. Blutwerte, Taillenumfangsmessungen, Kontrolle des Blutdrucks sowie der Herzfrequenz etc.) zu überwachen.

Der Erkrankungsverlauf hängt ganz wesentlich von der Compliance der Patienten ab. Da neuere Antipsychotika mehr als die klassischen kognitive Funktionen, Motivation und Antriebslage der Patienten verbessern, fördert dies die Compliance. Nebenwirkungen, und hier wahrscheinlich vor allem extrapyramidale UAWs, senken die Compliance und führen zur Unterbrechung der Einnahme. Eine kontinuierliche Therapie über einen ausreichend langen Zeitraum ist unabdingbar für eine erfolgreiche Behandlung.

Gemäß aller Leitlinienempfehlungen, beispielsweise der S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN), sind neuere Antipsychotika Mittel der ersten Wahl in der Therapie der Schizophrenie.

Pharmazeutische Technologie

Paliperidon verwendet für seine freisetzungverzögernde **Galenik** das Prinzip der Osmose. Die äußerste Hülle von Paliperidon wird nach der Darmpassage unverändert wieder ausgeschieden. Unter ihr befindet sich eine semipermeable Membran, die den Eintritt von Wasser in das Tabletteninnere während der Passage des Gastrointestinaltraktes zulässt. Die Tablettenhülle hat zwei lasergedrihte Öffnungen (Freisetzungsporen) an einem der Pole. Im Inneren der Tablette befinden sich drei Kompartimente, zwei davon enthalten Arzneimittel, eines besteht aus einem Quellmittel.

Das eingedrungene Wasser führt zunächst zur Ausdehnung des Quellmittels. Durch den so entstandenen Druck im Tabletteninneren und dem Konzentrationsgefälle zwischen dem Inneren der Tablette und dem Umgebungsmilieu wird der Wirkstoff aus dem ersten Kompartiment freigesetzt. Dieses direkt unterhalb der lasergedrihten Öffnungen liegende Kompartiment zeigt eine niedrigere Wirkstoffkonzentration als das zweite Paliperidon-Kompartiment. So wird schon initial eine langsame Freisetzung von Paliperidon gewährleistet. Während der weiteren Darmpassage wird auch der Wirkstoff im mittleren Kompartiment gelöst und ebenfalls gleichmäßig über einen verhältnismäßig langen Zeitraum freigesetzt. +

*Fertigarzneimittelname: Invega®

Korrespondierender Autor: **Dr. Isabel Hach, MPH** | Blütenstr. 53 | 90480 Nürnberg | Kontakt: isabelhach@web.de

→ Online punkten

Den Fragebogen zu diesem Text finden Sie online zur Beantwortung unter CME.springer.de bzw. zum Einlesen auf Seite 51. Bitte beachten Sie dabei, dass die Reihenfolge der Fragen online individuell zusammengestellt ist und von der gedruckten Version abweicht. Die Teilnahme an der Fortbildung ist nur online möglich. Genauere Hinweise zur Teilnahme finden Sie auf Seite 50.

→ Dopamin-Rezeptoren

Ziel einer antipsychotischen Therapie ist eine gleichmäßige, aber nur teilweise Blockade der Dopamin-Rezeptoren.

→ Extrapyramidale Störungen

Eine komplette Hemmung der Dopamin-Rezeptoren könnte diese unerwünschten Wirkungen hervorrufen.



→ Galenik

Für die gleichmäßige Wirkstofffreisetzung von Paliperidon wird das Prinzip der Osmose genutzt.

