

Arzneimittel im Blickpunkt

Nr. 28 / 2009

Eine Information der Kassenärztlichen Vereinigung Bayerns

Stand: Dezember 2009

Verordnungsberatung@kvb.de
www.kvb.de/Praxis/Verordnungen



Foto: iStockphoto.com

■ Paliperidon (Invega®): alter Wein in neuen Schläuchen?

Seit Juli 2007 ist mit Paliperidon (Invega®) ein weiteres Neuroleptikum zur Behandlung der Schizophrenie verfügbar. Dabei handelt es sich um 9-Hydroxyrisperidon, den aktiven Hauptmetaboliten von Risperidon (Risperdal®, Generika). Der Zeitpunkt der Zulassung liegt ein halbes Jahr vor Auslauf des Patentschutzes von Risperidon, Paliperidon wird vom selben pharmazeutischen Unternehmen hergestellt, das ursprünglich Risperidon auf den Markt gebracht hat.

Das Vermarkten eines aktiven Metaboliten wurde bereits Ende der 60-iger Jahre praktiziert, mit Mesoridazin als Nachfolger von Thioridazin [1].

Auf den ersten Blick fällt es schwer, den therapeutischen Mehrwert von Paliperidon zu erkennen, zumal die Ähnlichkeit mit Risperidon groß ist. Dieses Arzneimittel im Blickpunkt soll die Einordnung von Paliperidon in Bezug auf seine pharmakologischen Eigenschaften, Wirksamkeit und Verträglichkeit erleichtern.

Pharmakologie

Paliperidon (9-Hydroxyrisperidon) wirkt wie Risperidon antagonistisch an verschiedenen Neurotransmitter Rezeptoren und zeigt eine hohe Affinität zu 5-HT_{2A}- und D₂- Rezeptoren, die für die Entfaltung der antipsychotischen Wirkung essentiell sind [2]. Durch die hohe D₂-Affinität ist theoretisch von einer höheren Rate an extrapyramidalen Störungen (EPMS) im Vergleich zu anderen Neuroleptika, die keine so ausgeprägte antagonistische Wirkung haben, auszugehen. Muscarinerge (M₁₋₅) und adrenerge (α 1) Rezeptoren werden nur im geringem Maß gehemmt, so dass anticholinerge Nebenwirkungen und orthostatische Dysregulation seltener zu erwarten sind.

- Die Pharmakodynamik von Paliperidon ist vergleichbar mit Risperidon, was auf ein sehr ähnliches Rezeptorbindungsprofil sowie auf die Tatsache, dass ein beträchtlicher Anteil von Paliperidon zu Risperidon metabolisiert wird, zurückzuführen ist.
- Die pharmakologische Wirksamkeit von Risperidon beruht im Wesentlichen auf dem aktiven Hauptmetaboliten Paliperidon.

Retardformulierung ohne Mehrwert

Das Retardierungsprinzip von Paliperidon beruht auf der OROS* Technologie, einer Mehrschicht-Tablette, die aus einem osmotischen Kompartiment und einem Wirkstoffreservoir besteht. Durch Eindringen von Wasser entsteht ein gelartiges Wirkstoffreservoir, das gequollene osmotische Kompartiment dehnt sich aus und sorgt für einen gleichmäßigen Efflux des Wirkstoffes, was bei einmal täglicher Einnahme in einer allmählich ansteigenden Freisetzungsrate und annähernd gleichmäßigen Plasmaspiegeln über den ganzen Tag resultiert [3]. Eine anfängliche Dosistitration ist aufgrund dieser Freisetzungsscharakteristik laut Fachinformation nicht erforderlich.

Das OROS System limitiert allerdings in einigen Punkten auch die Therapieoptionen. Zum einen schränkt die Unteilbarkeit der Tablette die Flexibilität der Dosierung auf nur drei Wirkstärken ein (3 mg, 6 mg und 9 mg) und lässt keine Dosierungen unterhalb von 3 mg zu, die auch noch wirksam sein könnten [4]. Aufgrund der mangelnden Deformierbarkeit der Tablette sollten Patienten mit Dysphagien und gastrointestinalen Stenosen kein Paliperidon bekommen [3], darüber hinaus wurde das OROS System mit Duodenumrupturen und gastrointestinalen Blutungen in Verbindung gebracht [4].

Die retardierte Freisetzung von Paliperidon führt im Vergleich zu Risperidonpräparaten mit sofortiger Freisetzung zu geringeren Schwankungsbreiten zwischen den Spitzen- und Talkonzentrationen (peak through ratio Paliperidon 38% vs. Risperidon 125%). Diese geringere Fluktuation der Plasmaspiegel hat allerdings keine klinische Relevanz bezüglich der Wirksamkeit oder Sicherheit. In einer prospektiven, randomisierten, kontrollierten doppelblinden Studie wurden 8 mg Risperidon einmal täglich (A) mit 4 mg Risperidon zweimal täglich (B) bei Patienten mit akuten schizophrenen Exazerbationen verglichen [5]; primärer Endpunkt war die Responserate, definiert als eine Reduktion des PANSS** Gesamtscores um mindestens 20%. EPMS wurden anhand des ESRS*** Scores gemessen. Obwohl sich erwartungsgemäß unter dem einmal täglichen Regime höhere Spitzen- und niedrigere Talkonzentrationen (gemessene Substanzen: Risperidon und 9-Hydroxyrisperidon) als unter der zweimal täglichen Gabe einstellen, ergeben sich bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit in beiden Therapiearmen keine statistisch signifikanten Unterschiede (Responserate (A) vs. (B): 69% vs. 63%; 95% Konfidenzintervall: -8,5%; 16,5%; ESRS Score, Change from baseline (A) vs. (B): 1,1 + 0,7 vs. 2,2 + 0,8; p= 0,42).

- Die OROS Technologie des retardierten Paliperidon erzeugt zwar gleichmäßigere Plasmaspiegel als Risperidonpräparate mit sofortiger Wirkstofffreisetzung, der Unterschied ist aber bezüglich der Wirksamkeit und Verträglichkeit in klinischen Studien nicht relevant.
- Etwaige Vorteile des OROS Systems (Compliance, keine Dosistitration erforderlich) sind gegen die Nachteile (mangelnde Dosisflexibilität, Einschränkungen des Patientenspektrums sowie gastrointestinale Risiken) abzuwägen.

*OROS = Osmotic-Release-Oral-controlled-delivery-System

**PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale

***ESRS = Extrapyrämidal Symptom Rating Scale

Klinische Wirksamkeit

Die fünf eingereichten Zulassungsstudien beinhalteten insgesamt knapp über 2000 Patienten, untersucht wurden Paliperidon Dosierungen von 3 mg bis 15 mg im Vergleich zu Placebo sowie im Vergleich zu 10 mg Olanzapin im Hinblick auf die kurzfristige Wirksamkeit bei akuter schizophrener Symptomatik (6 Wochen). Darüber hinaus wurde der Einsatz in der Rezidivprophylaxe schizophrener Episoden und die Wirksamkeit bei älteren Patienten (Alter > 65 Jahre) untersucht, auf die hier nicht genauer eingegangen wird [6].

Aus Gründen der internen Validität wurde Olanzapin als Referenz mit untersucht, aber nicht ausgewertet; ein systematischer Review zu Paliperidon hat allerdings auch diese Daten in eine statistische Auswertung mit einbezogen (s. Vergleich mit Olanzapin) [7].

Direkte Vergleiche mit Risperidon, die für die Beurteilung des therapeutischen Stellenwerts essentiell sind, fehlen. Eine Studie untersucht im Vergleich mit Quetiapin die kurzfristige Wirksamkeit bei hospitalisierten Patienten mit psychotischen Exazerbationen (s. Vergleich mit Quetiapin) [8].

Die beantragte Zulassung für manische Episoden, die mit bipolaren Störungen assoziiert sind wurde seitens des Herstellers aufgrund einer unzureichenden Datengrundlage zurückgezogen [9].

Ein Depotpräparat zur Injektion befindet sich gegenwärtig noch in der Entwicklung, die Zulassung ist allerdings bis heute nicht erfolgt (obwohl die Studie bereits im April 2007 beendet wurde, ist sie bis heute noch nicht veröffentlicht) [10].

Vergleich mit Placebo – Wirksamkeit bei akuter schizophrener Symptomatik

Drei ähnlich geplante prospektive, randomisierte, kontrollierte doppelblinde Studien untersuchten die Wirksamkeit verschiedener Paliperidon Dosierungen von 3 mg bis 15 mg/ Tag vs. Placebo und mit Olanzapin 10 mg / Tag als aktiver Kontrolle bei Patienten mit akuter schizophrener Episode und moderater Krankheitslast (PANSS Score 70-120) sowie bestätigter Schizophrenie (gemäß DSM-IV Kriterien), deren Diagnose mindestens ein Jahr zurückliegt [11-13]. Der Beobachtungszeitraum betrug 6 Wochen, der primäre Endpunkt war definiert als die Veränderung im Vergleich zum Basiswert im PANSS Gesamtscore. Die Datenauswertung wurde gemäß einer Intention-to-treat Analyse vorgenommen. Alle Paliperidon Dosierungen in den einzelnen Studien zeigen im Vergleich zu Placebo eine signifikante Verbesserung des primären Endpunktes. Olanzapin ist bezüglich der Reduktion des PANSS Gesamtscore numerisch genauso wirksam wie Paliperidon.

- Paliperidon vermag akute schizophrene Symptome kurzfristig (Reduktion des PANSS Gesamtscores) effektiver als Placebo zu lindern.
- Das Wiederauftreten schizophrener Episoden wird unter Paliperidon im Vergleich zu Placebo gesenkt; dieser Effekt wird allerdings nicht unter allen Dosierungen beobachtet, darüber hinaus erscheint der untersuchte Zeitraum zu kurz, um valide Aussagen über die Langzeitwirksamkeit treffen zu können.

- Die Datenlage zur Wirksamkeit bei älteren Patienten ist inkonsistent, ein eindeutiger Nutzenbeleg für Paliperidon in dieser Patientengruppe steht noch aus.
- In keiner dieser Studien wurde gezeigt, ob die Ergebnisse auch für den Vergleich mit anderen Neuroleptika zutreffen. Somit ist unklar, welchen therapeutischen Stellenwert Paliperidon im Hinblick auf andere Antipsychotika einnimmt (s. Vergleich mit Olanzapin und Quetiapin).

Vergleich mit Olanzapin

Eine systemische Übersichtsarbeit hat basierend auf den Einzeldaten der drei Studien zur Wirksamkeit bei akuter schizophrener Symptomatik eine gepoolte Reanalyse durchgeführt, mit deren Hilfe statistische Wirksamkeitsaussagen im Hinblick auf den Vergleich von Paliperidon in verschiedenen Dosierungen (3 mg -15 mg/ Tag) und 10 mg Olanzapin möglich sind [7].

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass sich bei allen Effektmaßen bezüglich der Wirksamkeit kein Unterschied zwischen jeglicher Dosierung von Paliperidon und Olanzapin 10 mg feststellen lässt. Höhere Dosierungen von Olanzapin, die möglicherweise wirksamer hätten sein können, (15 mg oder 20 mg/ Tag) wurden nicht untersucht.

Die Gewichtszunahme ist unter Paliperidon geringer als bei Olanzapin, der Effekt ist allerdings nur bei Dosierungen von 3 mg bis 9 mg statistisch signifikant.

EPMS-Störungen und Hyperkinesien traten unter Paliperidon häufiger als unter Olanzapin auf (EPMS: n=1327; RR: 2,99; 95% Konfidenzintervall: 1,44; 6,18. Hyperkinesien: n=1327; RR: 3,14; 95% Konfidenzintervall: 1,53; 6,42).

Darüber hinaus werden unter der 3 mg Dosierung von Paliperidon mehr Studienabbrüche als unter 10 mg Olanzapin beobachtet (n=255; RR: 1,44; 95% Konfidenzintervall: 1,04;1,98), bei den höheren Dosierungen (6 mg – 15 mg) sind die Abbruchraten vergleichbar.

Erhöhte Prolaktinspiegel sind unter allen Paliperidon Dosierungen festzustellen, die klinischen Implikationen bleiben allerdings aufgrund des kurzen Beobachtungszeitraumes und der unzureichenden Berichterstattung über klassische Symptome einer Hyperprolaktinämie wie z.B. Amenorrhoe oder sexuelle Dysfunktion unklar.

- Paliperidon zeigt in allen Dosierungen eine vergleichbare Wirksamkeit wie das relativ niedrig dosierte Olanzapin (10 mg).
- Eine geringere Gewichtszunahme unter Paliperidon im Vergleich zu Olanzapin ist nur im Dosisbereich von 3 mg bis 9 mg statistisch signifikant.
- Paliperidon (alle Dosierungen) verursacht mehr motorische Störungen als Olanzapin und ist in niedriger Dosierung (3mg) mit mehr Studienabbrüchen assoziiert; Hyperprolaktinämien treten unter sämtlichen Paliperidon Dosierungen häufiger auf.

Vergleich mit Quetiapin

Eine aktuelle Studie vergleicht Paliperidon mit Quetiapin bei Patienten mit kürzlich vorausgegangener schizophrener Episode und damit verbundenem stationärem Aufenthalt [16]. Bei 399 Patienten im Alter von 18-65 Jahren mit einer gemäß DSM-IV Kriterien gesicherten Diagnose von Schizophrenie, die eine Verschlechterung der schizophrenen Symptomatik über mindestens vier Tage resp. höchstens vier Wochen erfahren haben und hospitalisiert wurden oder eine Krankenhauseinweisung benötigten, erfolgte eine Intervention mit Paliperidon, Quetiapin oder Placebo. An eine zweiwöchige Monotherapie schloss sich eine vierwöchige Add-on-Therapiephase an, in der neben der Studienmedikation eine weitere psychotrope Medikation inklusive Antipsychotika erlaubt war (abgesehen von Risperidon oder zusätzlichem Paliperidon oder Quetiapin). Der primäre Endpunkt war definiert als die Veränderung des PANSS-Gesamtscore im Vergleich zum Basiswert nach zwei Wochen (Ende der Monotherapiephase), die Auswertung erfolgte gemäß dem Intention-to-treat (ITT) Prinzip. Während der zweiwöchigen Monotherapiephase war eine Dosisescalation erlaubt, die Dosierung am Tag 14 wurde für die vierwöchige Therapiephase fix übernommen.

Die Patienten waren im Durchschnitt 36 Jahre alt und hatten mit einem mittleren PANSS-Gesamtscore > 100 ein ausgeprägtes psychotisches Beschwerdebild; die letzte mittlere Dosis am Ende der Monotherapiephase betrug 10,4 mg Paliperidon bzw. 690,9 mg Quetiapin.

Patienten mit Paliperidon zeigen nach zwei Wochen eine statistisch signifikante Verbesserung bezüglich der Reduktion im PANSS-Gesamtscore (-23,4 vs. -17,1; $p < 0,001$). Der Unterschied ist am Ende des sechswöchigen Beobachtungszeitraums allerdings nicht mehr vorhanden und verkehrt sich in der Add-on Therapiephase ins Gegenteil (Trend zu besserer Wirksamkeit unter Quetiapin).

Die Studie weist eine Reihe von methodischen Mängeln auf, so dass die Ergebnisse genauer unter die Lupe genommen werden müssen.

- Fehlende Informationen bezüglich Vortherapie/ Auswaschphase

Aufgrund des Schweregrades der Erkrankung der Population ist davon auszugehen, dass Patienten vor Studienbeginn bereits eine antipsychotische Medikation erhalten haben. Es sind weder Daten über die Art der Vortherapie erhoben worden, noch ist die Länge der Auswaschphase bekannt; Unterschiede bezüglich der Wirksamkeit könnten somit auch durch die daraus potentiell resultierende Strukturungleichheit in den Interventionsarmen zu Stande kommen.

- Ungenügend langer Beobachtungszeitraum

Der gewählte primäre Endpunkt – Veränderung des PANSS Gesamtscores nach zwei Wochen – erlaubt nur ein äußerst kurzes Beobachtungsintervall, das eine zuverlässige Aussage über einen Wirksamkeitsunterschied der beiden Neuroleptika erschwert.

- Fragwürdige Dosisescalation

Das durch das Studiendesign vorgesehene Dosisregime befremdet. Einerseits ist die Anfangsdosis für Quetiapin angesichts der möglichen Dosisrange (25 mg – 800 mg) mit 50 mg außergewöhnlich niedrig gewählt, wohingegen die initiale Dosis von Paliperidon sich mit 6 mg im mittleren Bereich befindet; andererseits wird die Dosisescalation für Quetiapin im Vergleich zu Paliperidon restriktiver gehandhabt.

Es stellt sich die Frage, welche Relevanz die beobachteten Unterschiede angesichts einer möglichen Verzerrung in der Initial- und Aufdosierung der beiden Neuroleptika haben. Die Tatsache, dass nach sechs Wochen kein Unterschied mehr zwischen den Interventionen besteht (im Rahmen der vierwöchigen Add-on Therapiephase erscheinen die beiden Therapieregime mit einer mittleren Dosis von 10,4 mg Paliperidon resp. 690,9 mg Quetiapin äquipotent), erhärtet diesen Verdacht zusätzlich.

- Fehlende Informationen bezüglich Komedikation in der Add-on Therapiephase

Für das Verständnis der Ergebnisse ist es unerlässlich, die zusätzlich verabreichten Wirkstoffe sowie deren Dosierung zu kennen. In der Veröffentlichung sind lediglich prozentuale Angaben im Bezug auf die Wirkstoffklasse (Antipsychotikum, Anxiolytikum, Hypnotikum, Antidepressivum, etc.) gemacht. Ohne Kenntnis der genauen Komedikation ist eine Interpretation wenig zielführend, da nicht ausgeschlossen werden kann, dass das bessere Outcome unter Paliperidon auf die Komedikation zurückzuführen ist.

Nicht zuletzt ist zu hinterfragen, ob der Unterschied in Bezug auf dem primären Endpunkt (Paliperidon vs. Quetiapin: Reduktion im PANSS Gesamtscore von -6,3, $p < 0,05$) angesichts des Schweregrades zu Beginn der Studie (PANSS > 100) eine klinische Relevanz hat.

Ob im Rahmen von vergleichenden Studien bei Neuroleptika ein Zusammenhang zwischen Auftraggeber und Ergebnissen besteht, war Gegenstand einer anderen Untersuchung [17]. Interessanterweise fallen 90% von 33 durch die pharmazeutischen Industrie gesponserten Untersuchungen zu Gunsten des Auftraggebers aus, in Studien mit den beiden gleichen Wirkstoffen, die von jeweils verschiedenen Herstellern initiiert wurden, waren die Ergebnisse erwartungsgemäß widersprüchlich. Als Hauptursachen für eine mögliche Verzerrung identifizierten die Autoren die Dosis resp. Dosisescalation, Unterschiede in der Studienpopulation sowie statistische oder methodische Aspekte.

Der Verdacht liegt nahe, dass die erwähnte Vergleichsstudie zwischen Paliperidon und Quetiapin in diese Kategorie einzuordnen ist.

- Paliperidon ist im Vergleich mit Quetiapin mit einer größeren Reduktion des PANSS Gesamtscores nach einem zweiwöchigen Beobachtungszeitraum assoziiert.
- Die Limitationen dieser Studie liefern keine gesicherten Belege für Unterschiede zwischen den Wirkstoffen, weitere adäquat designte Studien sind hierzu erforderlich.
- Das Phänomen einer Assoziation zwischen Auftraggeber und Outcome klinischer Studien, wie es im Bereich der Neuroleptika beobachtet wurde, könnte auch hier eine Rolle gespielt haben.

Verordnungszahlen und Tagestherapiekosten

Angesichts seines bis heute ungeklärten therapeutischen Stellenwerts hat sich Paliperidon in der ambulanten medikamentösen Behandlung schizophrener Patienten erstaunlich schnell etabliert. Eine Analyse der Rezept-Abrechnungsdaten der GKV aus dem Jahre 2007 und 2008 zeigt, dass sich die Verordnungen von Paliperidon - basierend auf durchschnittlichen Tagesdosen - (DDD, Daily Defined Dose) – innerhalb eines Jahres mehr als verdoppelt haben (verordnete DDD's: 68.271 im 2.HJ 2007 vs. 15.5876 im 2. HJ 2008; Steigerung: +128,32%).

In einem Punkt kann man sicherlich nicht behaupten, dass sich Paliperidon nicht von Risperidon unterscheidet: Die durchschnittlichen Tagestherapiekosten belaufen sich für Paliperidon annähernd auf das Doppelte (durchschnittlicher Preis je DDD: Paliperidon: 8,24 €; Risperidon: 4,27 €¹).

Fazit:

- Paliperidon, der aktive Hauptmetabolit von Risperidon ist bei akuter schizophrener Symptomatik im Vergleich zu Placebo wirksam.
- Bei der Rezidivprophylaxe schizophrener Episoden sowie der Wirksamkeit bei älteren Patienten sind weitere Studien erforderlich, um die Wirksamkeit abzuklären.
- Paliperidon ist im gesamten Dosisbereich (3 mg – 15 mg) bei akuter schizophrener Symptomatik genauso wirksam wie Olanzapin 10 mg.
- Bei Patienten mit akuter schizophrener Exazerbation ist Paliperidon im Vergleich zu Quetiapin mit einer größeren Reduktion des PANSS Gesamtscores assoziiert; die Studie weist allerdings einige methodische Mängel auf, so dass sie keinen gesicherten Beleg für Unterschiede zwischen den beiden Wirkstoffen liefert.
- Darüber hinaus ist nicht gezeigt, dass das teurere Paliperidon in der Behandlung schizophrener Patienten effektiver als andere Neuroleptika – insbesondere Risperidon - ist, was bei der Therapieentscheidung unter Wirtschaftlichkeitsaspekten zu berücksichtigen ist; dem wird auch durch die Klassifikation als Me too Präparat [19] und der Bildung einer Festbetragsgruppe mit Risperidon Rechnung getragen [20]; aufgrund dieser Eingliederung in das Festbetragssystem können für die Patienten Zuzahlungen bei der Verordnung entstehen, die sich in Abhängigkeit von der Dosierung und Packungsgröße zwischen 100.-€ und 600.-€ bewegen.

Hilfe erhalten Sie auch von unserem **Service-Telefon Verordnung unter 01805 909290–30***

*14 Cent pro Minute für Anrufe aus dem deutschen Festnetz, abweichende Preise aus Mobilfunknetzen

¹ Stand Lauer-Taxe: 1. September 2009; nur peroral applizierbare Arzneimittel
Arzneimittel im Blickpunkt - Paliperidon (Invega[®]): alter Wein in neuen Schläuchen?

Literatur:

- [1] Dopheide JA. Paliperidone: An improvement over risperidone? Am J Health Syst Pharm. 2008 Mar 1;65(5):401
- [2] Dolder C, Nelson M, Deyo Z. Paliperidone for schizophrenia. Am J Health Syst Pharm. 2008 Mar 1;65(5):403-13.
- [3] Invega[®] Fachinformation, Stand April 2008
- [4] FDA/ CDER: Medical Review Paliperidone, Dez. 2006
Abrufbar unter: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2006/021999s000_TOC.cfm
- [5] Nair NP. Therapeutic equivalence of risperidone given once daily and twice daily in patients with schizophrenia. The Risperidone Study Group. J Clin Psychopharmacol. 1998 Apr;18(2):103-10.
- [6] EMEA: European Public Assessment Report Invega, Stand 10.Juli 2007
Abrufbar unter: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/invega/invega.htm>
- [7] Abraham M Nussbaum, T S Stroup. Paliperidone for the treatment of adults with schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Apr 16;(2):CD006369.
- [8] Canuso CM, Dirks B, Carothers J, Kosik-Gonzalez C, Bossie CA, Zhu Y, Damaraju CV, Kalali AH, Mahmoud R. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of paliperidone extended-release and quetiapine in inpatients with recently exacerbated schizophrenia. Am J Psychiatry. 2009 Jun;166(6):691-701. Epub 2009 May 1.
- [9] EMEA: Withdrawal of Application, press release 17.Dezember 2008
Abrufbar unter: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/invega/invegaW.htm>
- [10] Abrufbar unter: <http://www.clinicaltrials.gov/> Letzter Zugriff am 28.07.2009
- [11] Kane J, Canas F, Kramer M, Ford L, Gassmann-Mayer C, Lim P, Eerdeken M. Treatment of schizophrenia with paliperidone extended-release tablets: a 6-week placebo-controlled trial. Schizophr Res. 2007 Feb;90(1-3):147-61. Epub 2006 Nov 7
- [12] Davidson M, Emsley R, Kramer M, Ford L, Pan G, Lim P, Eerdeken M. Efficacy, safety and early response of paliperidone extended-release tablets (paliperidone ER): results of a 6-week, randomized, placebo-controlled study. Schizophr Res. 2007 Jul;93(1-3):117-30. Epub 2007 Apr 26
- [13] Marder SR, Kramer M, Ford L, Eerdeken E, Lim P, Eerdeken M, Lowy A. Efficacy and safety of paliperidone extended-release tablets: results of a 6-week, randomized, placebo-controlled study. Bi-ol Psychiatry. 2007 Dec 15;62(12):1363-70. Epub 2007 Jun 28.
- [14] Kramer M, Simpson G, Maciulis V, Kushner S, Vijapurkar U, Lim P, Eerdeken M. Paliperidone extended-release tablets for prevention of symptom recurrence in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Clin Psychopharmacol. 2007 Feb;27(1):6-14.
- [15] Tzimos A, Samokhvalov V, Kramer M, Ford L, Gassmann-Mayer C, Lim P, Eerdeken M. Safety and tolerability of oral paliperidone extended-release tablets in elderly patients with schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study with six-month open-label extension. Am J Geriatr Psychiatry. 2008 Jan;16(1):31-43.
- [16] Canuso CM, Dirks B, Carothers J, Kosik-Gonzalez C, Bossie CA, Zhu Y, Damaraju CV, Kalali AH, Mahmoud R. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of paliperidone extended-release and quetiapine in inpatients with recently exacerbated schizophrenia. Am J Psychiatry. 2009 Jun;166(6):639-41.
- [17] Heres S, Davis J, Maino K, Jetzinger E, Kissling W, Leucht S. Why olanzapine beats risperidone, risperidone beats quetiapine, and quetiapine beats olanzapine: an exploratory analysis of head-to-head comparison studies of second-generation antipsychotics. Am J Psychiatry. 2006 Feb;163(2):185-94
- [18] Knegtering R, Baselmans P, Castelein S, Bosker F, Bruggeman R, van den Bosch RJ. Predominant role of the 9-hydroxy metabolite of risperidone in elevating blood prolactin levels. Am J Psychiatry. 2005 May;162(5):1010-2.
- [19] Me too Liste Kassenärztliche Vereinigung Nordrhein 2009
- [20] Gemeinsamer Bundesausschuss. Abrufbar unter: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-848/2009-06-18-AMR-IX-Antipsychotika_BAnz.pdf