

Il “functioning” come nuova misura di outcome nel trattamento della schizofrenia: focus su paliperidone

Functioning as a new outcome measure in the treatment of schizophrenia: focus on paliperidone

Summary

Schizophrenia is a disabling mental disorder characterized by diverse clinical features that are usually grouped into positive and negative symptoms. It also devastates the afflicted individual's ability to function socially and occupationally. The management of schizophrenia continues to present many challenges and the treatment goal of any intervention in schizophrenia is to control symptoms (both negative and positive), prevent recurrence of psychotic episodes, and facilitate social and vocational reintegration. Although the clinical manifestations of schizophrenia are associated with marked social or occupational dysfunction, there are few data available about the treatment effect of antipsychotic agents on social or occupational functioning. Paliperidone ER is an atypical antipsychotic with an innovative OROS ER technology that allows a convenient once daily dosing regimen. It has proven efficacy in the acute management and relapse prevention of schizophrenia in global symptoms and in the personal and social functioning. Its recommended starting dose is 6 mg, and at this dose, has demonstrated low weight gain and EPS adverse events comparable to placebo.

Di Sciascio G, Calò S. *Functioning as a new outcome measure in the treatment of schizophrenia: focus on paliperidone.* *Trends Med* 2010; 10(3):143-156.

©2010 Pharma Project Group srl. ISSN: 1594-2848

Guido Di Sciascio^{1,2}, Salvatore Calò¹

¹Dipartimento di Scienze Neurologiche e Psichiatriche, Università degli Studi di Bari

²Azienda Ospedaliero-Universitaria “Consortiale Policlinico” di Bari

Key words:

**antipsychotic effect
social and personal
functioning
outcome assessment
tolerability
paliperidone ER**

Guido Di Sciascio

Via Dante, 201

70124 Bari

Fax +39 080 5478588,

tel +39 080 5241481,

e-mail: guido.disciascio@gmail.com

La prevalenza della schizofrenia è stimata intorno a 5.5 casi/1000 persone, anche se i tassi variano notevolmente tra regioni geografiche e culture diverse¹. La schizofrenia è attualmente concettualizzata come un insieme di dimensioni psicopatologiche includenti i sintomi positivi (comportamento bizzarro, deliri, allucinazioni, eloquio disorganizzato), i sintomi negativi (affettività ridotta, apatia, ritiro sociale), la disfunzione cognitiva (attenzione, memoria e funzioni esecutive), la dimensione aggressiva e quella ansioso-depressiva².

Le alterazioni neurobiologiche alla base di tali sintomi sono soltanto in parte conosciute. Oggi si ritiene che la schizofrenia sia il risultato tanto di un deficit dello sviluppo del siste-

ma nervoso centrale, verosimilmente determinato geneticamente, quanto di una progressiva neurodegenerazione³, che riconosce alla sua base una disfunzione dei meccanismi neurotrofici e/o un'accentuazione di quelli neurolesivi (apoptosi e necrosi neuronale)^{3,4}.

Nonostante gli studi di decorso e di esito condotti nel corso del XX secolo abbiano notevolmente ridimensionato la pessimistica visione kraepeliniana dell'evoluzione difettale inevitabile, la schizofrenia rimane un disturbo ad andamento tendenzialmente cronico o comunque remittente/intermittente, capace di generare rapidamente tassi anche elevati di disabilità con un impatto devastante sul funzionamento personale e sociale⁵.

L'introduzione della terapia farmacologica antipsicotica ha avuto un indubbio ruolo nel cambiamento delle prassi assistenziali, rendendo possibile il passaggio dalle pratiche assistenziali che prevedevano una istituzionalizzazione continua, agli attuali modelli di assistenza di tipo comunitario, ormai prevalenti pressoché ovunque. Tali farmaci hanno rivoluzionato il trattamento di questi soggetti, e per diversi decenni la prima generazione di antipsicotici è stata considerata il trattamento standard della schizofrenia, grazie alla capacità di ridurre la sintomatologia positiva nonostante le numerose lacune, tra cui la scarsa efficacia sui sintomi negativi e cognitivi, ed i gravi effetti collaterali di tipo extrapiramidale ad essi associati, tra cui parkinsonismo e discinesia tardiva⁶.

L'introduzione degli *antipsicotici atipici* nella pratica clinica ha sicuramente rappresentato un ulteriore passo in avanti nel trattamento della schizofrenia. La maggiore efficacia, sia in termini di sintomi negativi sia in termini di *impairment cognitivo* rispetto ai farmaci di prima generazione⁷, unitariamente al miglior profilo in termini di collateralità di tipo neurologico, hanno portato tali farmaci ad essere indicati come trattamento di scelta della schizofrenia⁸.

Lo sviluppo di molecole sempre più efficaci e sicure ha portato nel corso degli anni ad una nuova direzione nel trattamento della schizofrenia e, più in generale, dei disturbi psichici: al proposito iniziale di ottenere la migliore gestione possibile del sintomo, si è oggi sostituito quello della migliore gestione del paziente nel suo complesso. Questa svolta, che può a prima vista apparire solo concettuale, ha di fatto portato alla luce al-

cuni aspetti della terapia farmacologica connessi alla sua capacità di incidere profondamente sulla qualità della vita del paziente e quindi sulle abilità personali e sul funzionamento sociale. Sebbene tali parametri siano attualmente ritenuti tra le principali misure di *outcome* del trattamento antipsicotico, in letteratura vi sono ancora pochi studi che si sono occupati di valutare tale aspetto. Nell'ambito di questo articolo verranno esaminati i dati relativi a paliperidone a rilascio prolungato (Pal-ER), uno dei più recenti antipsicotici approvati per il trattamento della schizofrenia. Tali dati derivano dagli studi registrativi e dalle pubblicazioni prodotte sino al momento della stesura dell'articolo.

Il funzionamento personale e sociale come misura di outcome nel trattamento della schizofrenia

I soggetti affetti da schizofrenia presentano importanti alterazioni in diversi ambiti funzionali, tra cui la capacità di provvedere autonomamente a se stessi, l'interazione sociale¹⁰ e la capacità lavorativa¹¹. Le alterazioni in tali ambiti, presenti già nei soggetti al primo episodio¹¹, sembrerebbero comparire in forma lieve già nella fase premorbosa¹² del disturbo, quindi ancor prima della comparsa dei sintomi psicotici. Sebbene il funzionamento sia condizionato dalla presenza del quadro psicopatologico, in particolare per quanto concerne la sintomatologia negativa e cognitiva¹³, alcuni studi epidemiologici riportano come ben due terzi dei soggetti affetti da schizofrenia non siano in grado di svolgere ruoli sociali di base, anche quando i sintomi psicoti-

ci sono in remissione¹⁴. Tali evidenze sottolineano come i deficit funzionali debbano quindi essere considerati tra i sintomi *core* della schizofrenia e non espressione del suo andamento cronico, senza considerare che già nel 2000 nell'ambito del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Text Revision, 4th edition (DSM-IV-TR)¹⁵ la riduzione o il mancato raggiungimento di un adeguato funzionamento sociale e/o occupazionale era considerato uno dei criteri essenziali per la diagnosi di schizofrenia. Gli interventi terapeutici devono quindi avere come obiettivo primario non solo la remissione dei sintomi psicotici ma anche il recupero di un adeguato funzionamento sociale e lavorativo¹⁶.

Nel trattamento della schizofrenia è inoltre importante sottolineare, come indicato da diversi studi¹⁷, la necessità di stabilire nel più breve tempo possibile un adeguato intervento terapeutico. L'esito degli interventi dipende infatti in larga misura dalla possibilità che questi vengano iniziati sin dai primi anni dall'esordio della malattia. Per quanto concerne il decorso della schizofrenia infatti, alcuni autori^{17,18} hanno rilevato una rapida progressione della disabilità psichica e sociale prima e subito dopo l'esordio del quadro psicopatologico, tanto da indicare tale fase come "*periodo critico*". Inoltre, la necessità di individuare trattamenti efficaci nelle fasi precoci viene riportata sin nelle prime definizioni della schizofrenia formulate da Eugen Bleuler, che già nel 1908 suggeriva che "*prima i pazienti vengono reintegrati nella loro vita abituale e meno è consentito loro di ritirarsi nel mondo delle loro idee, più presto riusciranno ad avere un buon funzionamento sociale*"¹⁹.

Tabella 1. Personal and Social Performance Scale (PSP). (Adattata da Morosini PL et al. 2000²⁰).

Da 71 a 100	Da difficoltà lievi a nessuna difficoltà Difficoltà note solo a chi è vicino alla persona
Da 31 a 70	Vari gradi di difficoltà 61-70: difficoltà rilevabili da chiunque, ma che non interferiscono con la capacità di interpretare un ruolo; 51-60: difficoltà che interferiscono pesantemente con il ruolo, necessità di aiuto per portare a termine alcuni compiti; 31-50: difficoltà che interferiscono pesantemente con il ruolo, incapacità di portare a termine certi compiti.
Da 0 a 30	Funzionamento che richiede supporto intensivo o supervisione

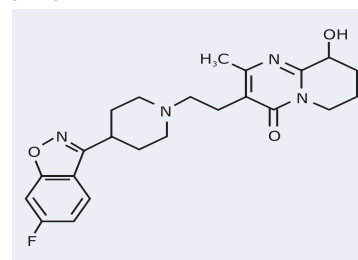
Alla luce di tali dati è quindi fondamentale per il clinico, al fine di stabilire l'efficacia di un trattamento, determinare con esattezza non solo il livello di funzionamento dei pazienti ma anche gli eventuali cambiamenti indotti dal trattamento. Tra gli strumenti di valutazione attualmente disponibili, la Personal and Social Performance Scale (PSP) rappresenta una delle scale più idonee per evidenziare il livello di funzionamento dei soggetti affetti da schizofrenia²⁰. La PSP si basa sulla componente relativa al funzionamento sociale del DSM-IV-TR per la schizofrenia, che comprende le attività lavorative/accademiche, le relazioni interpersonali e la cura del sé. In realtà la PSP valuta 4 domini di funzionamento: 1) attività socialmente utili (compreso il lavoro e lo studio); 2) le relazioni personali e sociali; 3) la cura del sé; 4) i comportamenti disturbanti e aggressivi. Quest'ultimo dominio è stato aggiunto durante lo sviluppo della PSP sulla base delle informazioni provenienti da "focus group" e studi di affidabilità. Le informazioni raccolte dalla PSP fanno riferimento all'ultimo mese ed il punteggio della scala varia da 1 a 100, dove i punteggi più alti rappresentano un migliore funzionamento personale e sociale (tabella 1).

Nel confronto con altri strumenti di valutazioni, quali la Global Assessment Functioning (GAF) e la Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS)²¹, la scala PSP offre diversi vantaggi. Senza mescolare gli aspetti psicopatologici con gli aspetti psicosociali, tale scala offre infatti una maggiore specificità riguardo il funzionamento nelle aree professionali, sociali e personali. Il valutatore è infatti in grado di assegnare sia un punteggio globale (global score) sia uno parziale (sub score) per ciascuno dei quattro domini precedentemente descritti. La distribuzione in quattro sottodimensioni attribuisce alla PSP una maggiore specificità rispetto alla GAF e alla SOFAS. Un altro importante vantaggio offerto dalla PSP è rappresentato dalla sua praticità e facilità di somministrazione.

Paliperidone: un nuovo trattamento della schizofrenia

Il trattamento della schizofrenia si basa sull'impiego di una classe di farmaci noti con il termine di antipsicotici. Nell'ambito di tale classe rientrano molecole con caratteristiche farmacodinamiche e farmacocinetiche estremamente differenti tra loro, tan-

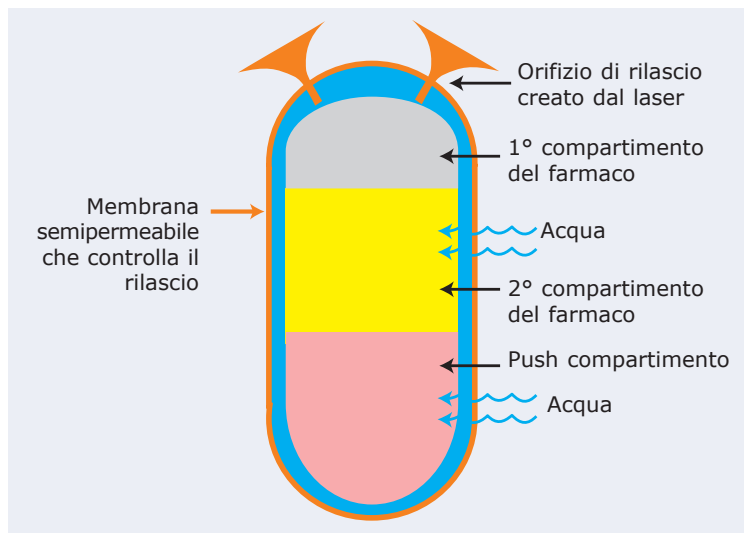
to da rendere difficile il confronto non solo tra gli antipsicotici di prima e seconda generazione ma anche tra le stesse molecole appartenenti a questo secondo gruppo. Nel tracciare il profilo dell'antipsicotico ideale, alcuni autori²² hanno evidenziato come il controllo dei sintomi positivi, quindi il blocco dei recettori D₂, in assenza di effetti extrapiramidali, unitamente ad una azione sui sintomi negativi e cognitivi e al miglioramento della compliance, debbano essere considerati gli elementi essenziali a cui il clinico deve far riferimento nella scelta della molecola. Il paliperidone (figura 1), noto anche come 9-idrossi risperidone, rappresenta il principale metabolita attivo del risperidone, con il quale condivide alcune caratteristiche farmacodinamiche. Il paliperidone, oltre a determinare il blocco dei recettori D₂, è un antagonista sia a

Figura 1. Struttura chimica del paliperidone.

livello α_1 e α_2 sia a livello dei recettori istaminergici (H_1). Inoltre, come altri antipsicotici di seconda generazione, evidenzia una forte affinità per i recettori $5HT_{2A}$. Nonostante le analogie con il risperidone, paliperidone presenta alcune caratteristiche peculiari che lo differenziano in maniera sostanziale da tutti gli altri antipsicotici di seconda generazione, compreso risperidone. In primo luogo, paliperidone è erogato tramite il sistema brevettato OROS® (Alza Corporation, California, USA) che, utilizzando i principi dell'osmosi (figura 2), permette un graduale e preciso rilascio controllato del composto in un periodo di 24 h ed il raggiungimento delle concentrazioni plasmatiche allo *steady state* mediante l'assunzione di una sola compressa al giorno²³.

Le differenze principali tra la formulazione a rilascio prolungato (Extended-Release -ER-) e a rilascio immediato (Immediate-Release -IR-) riguardano la concentrazione media plasmatica di picco (C_{max}) ed il tempo medio di picco (T_{max}), i cui valori per le due formulazioni sono rispettivamente 6,02 ng/mL contro 11,3 ng/mL e 4,2 ore contro 24,1 ore. Gli studi di farmacocinetica hanno evidenziato che durante il periodo di C_{max} , per paliperidone IR la mediana relativa all'occupazione dei recettori D_2 striatali è pari al 48% mentre per la formulazione ER raggiunge il 64%, con una riduzione al 53% dopo 46 ore dalla somministrazione del farmaco²⁴. Tenendo conto che per ottenere una buona attività antipsicotica in assenza di effetti extrapiramidali²⁵ è necessario raggiungere un'occupazione dei recettori D_2 pari al 65-80%, si stima che la dose efficace debba essere pari a 15-25 ng/mL

Figura 2. La tecnologia a rilascio prolungato (OROS®).



per la formulazione IR e pari a 10-17 ng/mL per la formulazione ER. Inoltre, paliperidone IR presenta una fluttuazione nell'occupazione dei recettori D_2 sei volte maggiore rispetto a Pal-ER.

I vantaggi sin qui illustrati relativi alla formulazione a rilascio prolungato di paliperidone consentono al clinico di poter iniziare, già dal primo giorno di trattamento, con una dose di 6 mg, che può essere la dose terapeutica per molti pazienti, senza la necessità di effettuare una titolazione. Ciò permette teoricamente una maggiore rapidità d'azione rispetto ad una formulazione a rilascio immediato e, potenzialmente, una maggiore compliance da parte del paziente. Attualmente, paliperidone ER è disponibile in compresse da 3, 6, 9 e 12 mg e, sebbene la dose raccomandata sia 6 mg/die, le evidenze presenti in letteratura indicano come alcuni soggetti possano beneficiare di dosi più basse (3 mg/die) o più elevate (9-12 mg/die). Il secondo indubbio vantaggio offerto da paliperidone ER è rappresentato dal limitato metabolismo epatico, che riduce al minimo la possibilità di intera-

zioni a livello delle vie di metabolizzazione degli isoenzimi CYP450 con altri farmaci. Nonostante la principale via di eliminazione del paliperidone sia rappresentata dalla escrezione renale, in uno studio condotto su 30 soggetti sani che assumevano paliperidone (6 mg/die) e trimetoprim (200 mg bid), un inibitore della secrezione tubulare dei cationi organici, a fronte di una riduzione della *clearance* della creatinina non è emersa alcuna significativa interazione tra i due farmaci²⁶. L'assenza di interazioni significative con altri farmaci rappresenta per il clinico un'importante risorsa nel trattamento dei soggetti affetti da schizofrenia, in quanto consente di evitare continui aggiustamenti posologici nei soggetti che assumono altri trattamenti a causa della presenza in comorbilità di altri disturbi psichici o di condizioni mediche morbose²⁷.

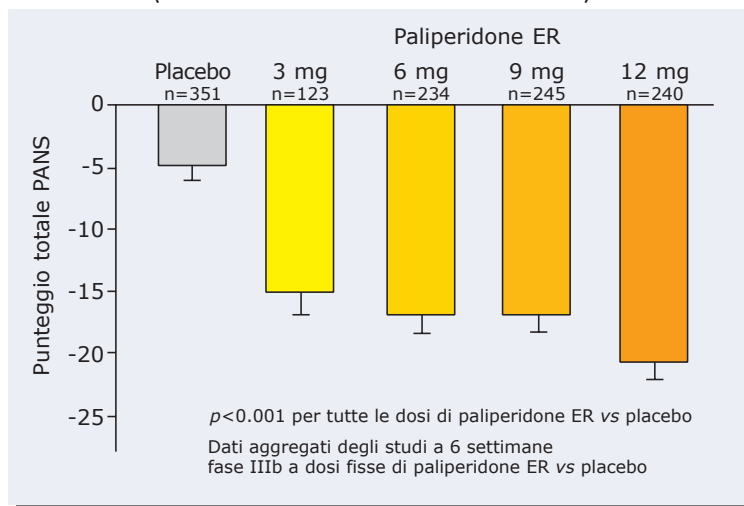
Efficacia di paliperidone ER sui sintomi della schizofrenia

L'efficacia di paliperidone ER nel trattamento della schizofrenia è emersa in misura statisti-

camente significativa sia negli studi di breve termine condotti su soggetti che presentavano un quadro psicotico acuto²⁸⁻³¹ sia negli studi di lungo termine per la prevenzione delle recidive^{32,33}. Nei tre studi clinici registrativi in doppio cieco³¹, ciascuno della durata di sei settimane, sono stati inclusi in totale 1.306 soggetti che presentavano un quadro psicotico acuto e, oltre al gruppo di soggetti randomizzati a placebo o Pal-ER (3-15 mg/die), era previsto anche un gruppo di controllo attivo costituito da soggetti in trattamento con olanzapina 10 mg/die per la valutazione della sensibilità. La misura primaria di efficacia era rappresentata dalla variazione di punteggio rispetto al valore basale della PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale). La PANSS è un scala valutativa ampiamente usata e validata, composta da 30 item, che consente di valutare i principali *cluster* sintomatologici della schizofrenia (sintomi positivi, sintomi negativi, pensieri disorganizzati, ostilità incontrollata/eccitazione e ansia/depressione). Il punteggio per ciascun item varia da 1 (sintomo assente) a 7 (gravità massima). In generale, un punteggio pari a 70-120 indica un quadro psicopatologico moderato-grave ed una riduzione del 20-30% rispetto al basale indica un miglioramento clinicamente significativo. L'analisi dei dati relativi a tali studi condotti su pazienti in acuto, ha evidenziato come il trattamento con paliperidone ER determinasse una riduzione statisticamente significativa del punteggio medio alla PANSS totale rispetto a placebo per tutti i dosaggi impiegati (figura 3).

Il miglioramento rispetto a placebo del PANSS score per paliperidone ER è emerso ad ogni

Figura 3. Variazione del punteggio PANSS totale: dati raggruppati a 6 settimane. (Modificata da Meltzer HY et al. 2008³¹).



time-point di valutazione, già a partire dal 4° giorno ($p < 0.001$) e sino al termine dello studio ($p < 0.001$). Per quanto concerne il confronto tra le diverse dosi di paliperidone ER è stato evidenziato un progressivo incremento di efficacia con l'aumentare della dose (figura 3).

L'analisi condotta tra le diverse dosi ha altresì rilevato la maggiore differenza tra il gruppo in trattamento a 3 mg/die ed i gruppi in trattamento a 12 e 15 mg/die e la minore differenza sia tra i gruppi a 6 e 9 mg/die sia tra i gruppi a 12 e 15 mg/die.

Oltre al punteggio globale l'efficacia di paliperidone ER è risultata statisticamente significativa ($p < 0.001$) rispetto a placebo per i diversi domini sintomatologici (singoli sub score), indicando un'azione del farmaco non solo sui sintomi positivi e comportamentali ma anche sui sintomi affettivi e negativi. Quest'ultimo dato è stato confermato anche da una analisi *post hoc* condotta sugli studi registrativi, in cui i pazienti arruolati sono stati suddivisi in due gruppi in base alla prevalenza o meno di sintomi negativi³⁴. I risultati di

tale sub-analisi hanno evidenziato un'efficacia sovrapponibile nei due gruppi, confermando che il farmaco è efficace anche sui sintomi negativi.

I dati relativi all'efficacia di paliperidone ER *in acuto* sono stati confermati anche dai risultati di un'altra analisi *post hoc*, condotta sui dati derivanti dai tre studi registrativi in doppio cieco di 6 settimane e dalle relative *extension phase* in aperto della durata di 52 settimane³⁵. In tale analisi, il campione di soggetti affetti da schizofrenia che presentavano una esacerbazione del quadro psicopatologico, è stato suddiviso in due gruppi in base al tempo trascorso dalla diagnosi (≤ 3 anni *vs* > 3 anni). L'analisi dei dati relativamente alle fasi in doppio cieco ha evidenziato come il trattamento con paliperidone ER, indipendentemente dalla durata di malattia, sia associato ad un miglioramento statisticamente significativo rispetto a placebo del quadro psicopatologico (riduzione del punteggio PANSS totale e dei singoli sub score (tabella 2).

Relativamente ai risultati degli studi a 52 settimane è emerso non solo un miglioramento sta-

Tabella 2. Variazione dei punteggi alla PANSS relativamente agli studi in doppio cieco versus placebo in base al tempo trascorso dalla diagnosi. (Adattata da Canuso CM et al. 2010³⁵).

Parametro (media ± DS)		≤3 anni			>3 anni		
		Pal-ER (n=189)	Placebo (n=70)	p	Pal-ER (n=645)	Placebo (n=280)	p
PANSS Totale	Baseline	91.7±11.1	93.6±9.4		94.0±11.9	93.9±12.2	
	Variazione end point	-18.3±19.5	-8.9±21.1	<0.001	-17.5±20.9	-3.8±22.1	<0.001
Sintomi positivi	Baseline	27.4±5.1	27.3±4.2		27.8±4.9	27.9±4.6	
	Variazione end point	-6.7±6.8	-3.7±7.5	0.002	-6.1±7.0	-2.0±6.8	<0.001
Sintomi negativi	Baseline	22.9±5.1	23.2±5.1		23.3±5.4	23.0±5.2	
	Variazione end point	-4.2±5.0	-1.8±5.2	<0.001	-4.1±5.9	-1.2±6.2	<0.001
Ansia/depressione	Baseline	11.5±3.2	12.2±3.1		11.5±3.2	11.6±3.3	
	Variazione end point	-2.4±3.9	-1.2±3.4	<0.001	-2.3±3.4	-0.9±4.1	<0.001
Pensieri disorganizzati	Baseline	20.8±4.4	21.4±3.3		21.8±4.3	22.1 ±4.6	
	Variazione end point	-3.5±4.6	-2.0±5.1	0.008	-3.5±5.1	-0.6±5.5	<0.001
Ostilità incontrollata/eccitamento	Baseline	9.2±3.2	9.5±2.4		9.7±3.3	9.4±3.0	
	Variazione end point	-1.5 ± 4.2	-0.3 ± 3.9	0.011	-1.5 ± 3.9	0.9 ± 4.5	<0.001

tisticamente significativo del quadro psicopatologico rispetto al baseline ma anche che il gruppo di pazienti in trattamento con paliperidone ER con durata di malattia ≤3 anni presen-

tava una maggiore risposta rispetto ai soggetti con durata di malattia >3 anni (tabella 3).

Nel confronto con altri antipsicotici di seconda generazione, uno studio in doppio cieco del-

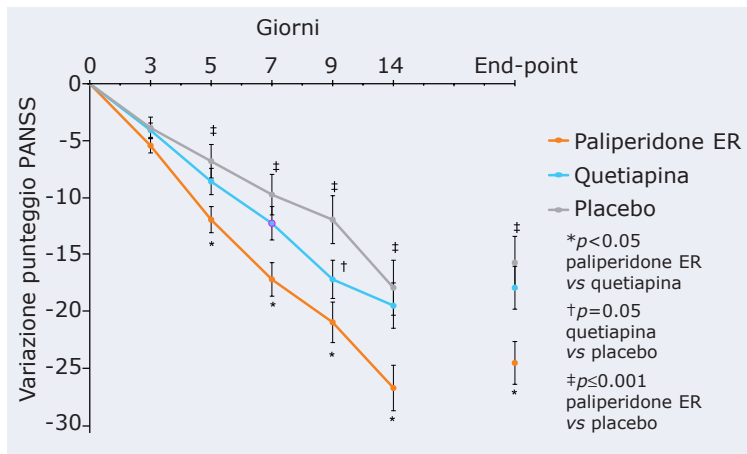
la durata di sei settimane con paliperidone ER (9-12 mg/die) verso quetiapina (600-800 mg/die) o placebo, condotto su soggetti ospedalizzati a causa dell'esacerbazione del quadro psi-

Tabella 3. Variazione dei punteggi alla PANSS relativamente agli studi in aperto di 52 settimane in base al tempo trascorso dalla diagnosi. (Adattata da Canuso CM et al. 2010³⁵).

Parametro (media ± DS)		≤3 anni	<3 anni	p
		(n=188)	(n=556)	
PANSS Totale	Baseline	91.3 ± 10.1	94.2 ± 11.7	0.001
	Variazione end point	-32.3 ± 1.5*	-26.7 ± 0.9*	0.001
Sintomi positivi	Baseline	27.1 ± 4.7	27.6 ± 4.8	0.247
	Variazione end point	-11.1 ± 0.5*	-8.9 ± 0.3*	<0.001
Sintomi negativi	Baseline	22.6 ± 5.2	23.5 ± 5.4	0.035
	Variazione end point	-7.5 ± 0.4*	-6.1 ± 0.2*	0.004
Ansia/depressione	Baseline	11.7 ± 3.2	11.4 ± 3.1	0.176
	Variazione end point	-3.9 ± 0.2*	-3.7 ± 0.1*	0.495
Pensieri disorganizzati	Baseline	20.7 ± 4.0	22.2 ± 4.1	<0.0001
	Variazione end point	-7.1 ± 0.4*	-5.6 ± 0.2*	0.001
Ostilità incontrollata/eccitamento	Baseline	9.1 ± 2.7	9.5 ± 3.0	0.118
	Variazione end point	-2.9 ± 0.2*	-2.3 ± 0.1*	0.042

*p<0.0001 versus baseline

Figura 4. Variazione media del punteggio totale PANSS rispetto a placebo e quetiapina in pazienti con diagnosi recente di schizofrenia. (Modificata da Canuso CM et al. 2008³⁶).



copatologico, ha dimostrato non solo la superiorità di paliperidone rispetto al placebo per tutta la durata dello studio, ma anche una maggiore rapidità nella risoluzione del quadro psicopatologico rispetto a quetiapina³⁶ (figura 4).

Relativamente a quest'ultimo dato, in uno studio in aperto condotto su 249 pazienti ospedalizzati trattati con paliperidone ER a dosi flessibili (3-12 mg), quindi molto più vicino alla pratica clinica, è emersa una significativa riduzione del punteggio alla PANSS sin dal secondo giorno di terapia³⁷.

I risultati sin qui riportati evidenziano quindi una efficacia di paliperidone ER nel trattamento in acuto non solo sui sintomi positivi ma anche sugli altri domini sintomatologici della schizofrenia (negativi, affettivi e comportamentali), con una risposta che compare già dopo i primi giorni di terapia. Con il prosieguo della terapia sembrerebbe inoltre che la risposta diventi più consistente nei pazienti con breve storia di malattia indicando, come peraltro riportato in diversi studi^{17,18}, la precocità di un intervento adeguato

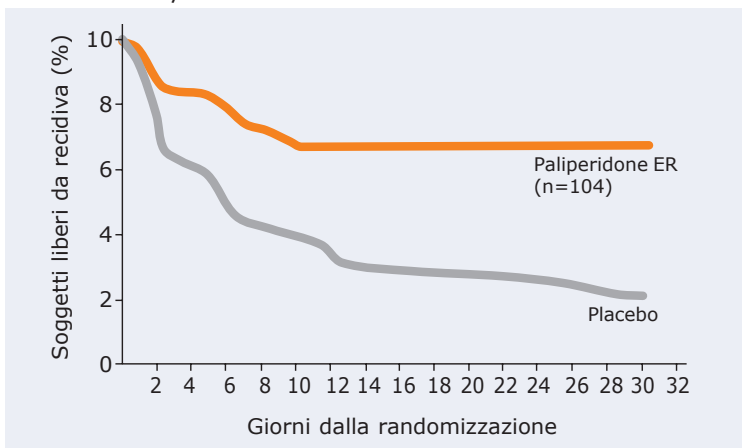
come uno dei principali fattori prognostici positivi nel trattamento della schizofrenia.

Nella valutazione di efficacia di un trattamento antipsicotico è di fondamentale importanza non solo la capacità di indurre la remissione del quadro psicopatologico acuto ma anche quella di prevenire eventuali ricadute³⁸. In generale, ridurre il rischio di ricadute implica una riduzione del rischio di ospedalizzazione e, conseguentemente, un minor impatto sulla qualità di vita sia dei soggetti affetti sia del con-

testo socio-familiare³⁹. Nell'ambito di uno studio in doppio cieco controllato con placebo, che prevedeva una fase in aperto pre-randomizzazione della durata complessiva di 16 settimane in cui i soggetti venivano stabilizzati attraverso il trattamento con paliperidone ER (3-15 mg/die), è emerso che solo il 22% degli appartenenti a questo gruppo presentava una ricaduta, rispetto al 52% del gruppo di soggetti randomizzati a placebo. Inoltre l'analisi dei tempi di ricaduta (figura 5) mostrava un vantaggio significativo ($p=0.005$) nei trattati con paliperidone ER (68 giorni) rispetto alla controparte (23 giorni)³². Anche in questo studio il confronto tra le diverse dosi ha dimostrato che i soggetti in trattamento con paliperidone 3 mg/die presentavano un maggior tasso di interruzione rispetto ai soggetti in trattamento con dosi superiori.

Per quanto riguarda l'efficacia in termini di remissione del quadro psicopatologico, solo nel gruppo che assumeva Pal-ER si è osservata stabilità del quadro clinico (mantenimento del punteggio PANSS totale), a fronte

Figura 5. Studio sulla prevenzione delle ricadute. Curva di Kaplan-Meier del "tempo alla ricaduta - analisi finale". (Modificata da Kramer M et al. 2007³²).



di un significativo peggioramento registrato nei soggetti trattati con placebo ($p < 0.001$). Le osservazioni relative all'efficacia di paliperidone ER anche nel lungo termine sono state confermate dall'analisi dei dati relativi ad alcuni studi in aperto³³, della durata di 52 settimane, che rappresentavano la fase di estensione dei trial registrativi sopraccitati²⁸⁻³⁰. Nell'ambito di tali studi sono stati trattati con Pal-ER non solo i soggetti già in trattamento con la molecola nella fase di controllo di sei settimane, ma anche i soggetti che erano stati randomizzati a placebo o olanzapina. I risultati del follow up di lungo termine hanno evidenziato che il trattamento con paliperidone ER determinava un mantenimento della risposta clinica (PANSS totale) nei responder a sei settimane, con un ulteriore miglioramento nelle prime dodici settimane indipendentemente dal precedente trattamento (paliperidone ER, placebo o olanzapina). I dati sin qui riportati provano: 1) l'efficacia di paliperidone ER nel trattamento a breve termine dei soggetti con episodio psicotico acuto; 2) l'efficacia della molecola nei trattamenti a lungo termine; 3) la sua efficacia nella prevenzione delle recidive.

Efficacia di paliperidone ER sul funzionamento personale e sociale

Nell'ambito degli antipsicotici di seconda generazione paliperidone ER è l'unico per il quale già nei trial clinici di fase III era prevista la valutazione del funzionamento personale e sociale mediante l'impiego della scala Personal and Social Performance (PSP), che costituiva parte integrante dell'analisi di efficacia²⁸⁻³⁰. I risultati di questi studi placebo-controllati hanno di-

mostrato che il trattamento con paliperidone ER era associato, indipendentemente dalla dose, ad un miglioramento statisticamente significativo del punteggio PSP rispetto al basale (figura 6).

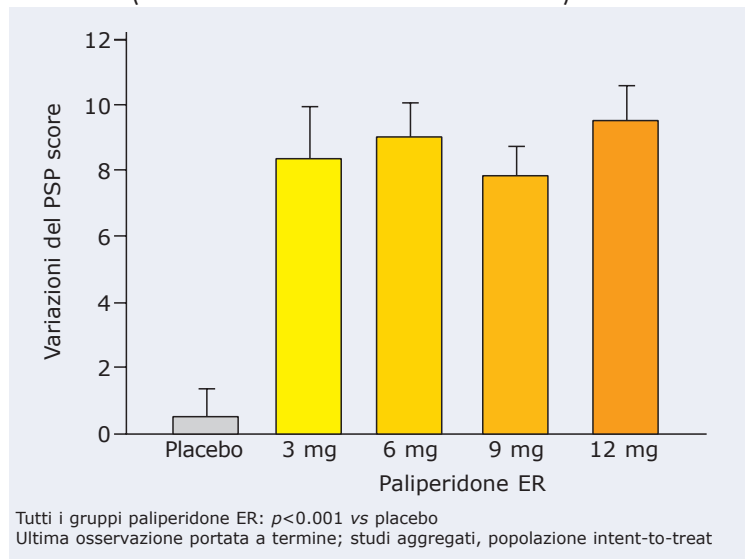
Sebbene non siano state rilevate differenze significative del PSP score rispetto al basale per i quattro differenti dosaggi (figura 6), solo nei gruppi in trattamento con 6, 9, 12 e 15 mg si osservava un incremento statisticamente significativo dei soggetti che presentavano al termine dello studio un punteggio ≥ 71 , indicativo di alterazione del funzionamento lieve o assente. Inoltre, nei pazienti in trattamento con Pal-ER si osservava, rispetto al placebo, un miglioramento in almeno un'area del funzionamento.

I miglioramenti nel funzionamento personale e sociale (aumento dei punteggi medi della scala PSP) evidenziati nella fase in doppio cieco degli studi registrativi,²⁸⁻³⁰ sono stati confermati anche nelle relative estensioni in aperto³³. L'analisi dei dati ha infatti evidenziato un miglio-

ramento dei punteggi PSP rispetto al basale, indipendentemente dal precedente trattamento (placebo, olanzapina o Pal-ER), con miglioramenti maggiori nei pazienti che avevano completato le 52 settimane di trattamento in aperto^{28-30,33}.

In merito all'effetto di altri antipsicotici di seconda generazione sul funzionamento sociale, in uno studio multicentrico randomizzato in doppio cieco della durata di 6 mesi è stato effettuato un confronto, su un campione di soggetti affetti da schizofrenia cronica, tra olanzapina ($n=117$) e quetiapina ($n=106$) in termini di miglioramento delle capacità relazionali valutate attraverso il Social Cue Recognition Task⁴⁰. I risultati di tale studio hanno evidenziato un modesto miglioramento in entrambi i gruppi in trattamento che non risultava comunque associato alle variazioni registrate nei punteggi alla PANSS. Alla luce di tali dati gli stessi autori, nelle conclusioni, hanno sottolineato la necessità di indagare altri meccanismi biologici rispetto a

Figura 6. Variazioni del punteggio PSP rispetto al basale: dati a 6 settimane. (Modificata da Meltzer HY et al. 2008³¹).

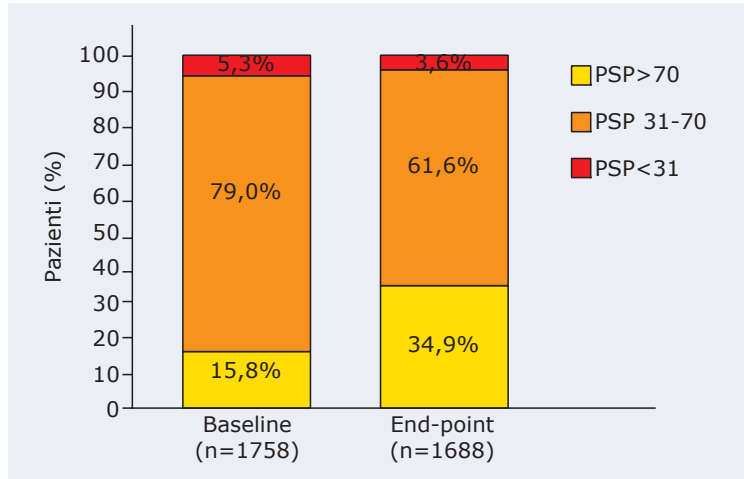


quelli espressi dai trattamenti impiegati al fine di individuare le basi delle alterazioni del funzionamento nei soggetti affetti da schizofrenia.

Nell'ambito degli studi multicentrici di *real world* condotti su pazienti affetti da schizofrenia in fase non acuta della durata di 6 mesi, recentemente sono stati pubblicati i dati preliminari di uno studio di switch a paliperidone ER a dosi flessibili (3-12 mg/die) da precedente trattamento con altri antipsicotici, ritenuto insoddisfacente per efficacia, tollerabilità o compliance. I risultati di tale studio hanno evidenziato, oltre al miglioramento del punteggio PANSS soprattutto nel gruppo di pazienti switchati per mancanza di efficacia, anche una riduzione della percentuale di soggetti che presentavano una disabilità da moderata a grave dello score PSP (<70) al termine dello studio (65%) rispetto al baseline (84%) (figura 7).

I risultati sin qui esposti indicano come il trattamento con paliperidone ER sia associato ad un miglioramento del funzionamento sociale e personale non

Figura 7. Percentuale di soggetti con vari gradi di disabilità in termini di punteggio alla PSP al baseline e all'endpoint: dati a 6 mesi relativi ad uno studio di switch verso paliperidone ER da precedente trattamento antipsicotico. (Modificata da Schreiner A et al. 2010⁴¹).



solo nei pazienti in acuto²⁸⁻³⁰, per i quali potrebbe comunque essere ipotizzabile un effetto legato principalmente alla remissione del quadro psicopatologico, ma anche nei pazienti con quadro sostanzialmente stabile⁴¹. Quest'ultimo riscontro, oltre a confermare le diverse evidenze presenti in letteratura che indicano come le alterazioni del funzionamento non siano esclusivamente associate alla gravità dei

sintomi^{14,40}, sottolinea la peculiarità di un trattamento che vede tra le sue caratteristiche principali la capacità di incidere positivamente sulle abilità personali e relazionali dei pazienti, promuovendo un loro reinserimento sociale e lavorativo.

Profilo di tollerabilità di Paliperidone ER

Il buon profilo di tollerabilità di Pal-ER è stato ampiamente di-

Tabella 4. Pazienti (%) che presentavano effetti extrapiramidali: dati raggruppati a 6 settimane. (Adattata da Meltzer HY et al. 2008³¹).

Evento	Pal-ER				
	Placebo (n=355)	3 mg (n=127)	6 mg (n=235)	9 mg (n=246)	12 mg (n=242)
Eventi avversi globali correlati ai sintomi extrapiramidali	11	13	10	25	26
Ipertonia	1	2	1	4	3
EPS*	2	5	2	7	7
Discinesia [†]	1	1	1	1	2
Distonia	1	1	1	5	4
Acatisia/ipercinesia	4	4	3	8	10
Parkinsonismo	2	3	3	7	6
Tremore	3	3	3	5	3

*Non altrimenti specificati; [†]Gruppo delle discinesie include: discinesia, contrazioni muscolari, discinesia tardiva, sintomi extrapiramidali

mostrato negli studi registrativi a 6 settimane, nei quali i tassi di interruzione per eventi avversi secondari al trattamento sono risultati sovrapponibili a quelli rilevati nei pazienti randomizzati a ricevere placebo (tabella 4).

Effetti extrapiramidali

In termini di effetti collaterali extrapiramidali (EPS) non sono emerse differenze statisticamente significative tra il placebo ed i gruppi in trattamento a 3 e 6 mg/die. Tuttavia, come rilevato per risperidone, anche per Pal-ER si è evidenziato un aumento dell'incidenza di EPS all'aumentare della dose (9 e 12 mg/die). Questo favorevole profilo è stato dimostrato anche nella parte in doppio cieco dello studio sulla prevenzione delle ricadute, in cui la dose media di Pal-ER è stata di 10,8 mg/die e dove il 7% dei pazienti in trattamento attivo presentava EPS contro il 3% del gruppo in trattamento con placebo³¹ (tabella 4).

Effetti metabolici

Per quanto riguarda gli eventi avversi di tipo metabolico, considerati tra i principali effetti collaterali associati al trattamento con antipsicotici di seconda generazione, negli studi registrativi è emerso un leggero aumento del peso corporeo nei trattati con Pal-ER, con variazioni medie intorno a 1 Kg per tutti i dosaggi testati (figura 8). In particolare, la percentuale di soggetti che presentava un incremento ponderale rilevante (>7%) è stata del 2% nel gruppo placebo, del 13% nel gruppo olanzapina e del 3-7% nel gruppo Pal-ER, in relazione al dosaggio. I dati complessivi dei tre studi di registrazione segnalano che il numero di soggetti con un incremento del peso corporeo $\geq 7\%$ è risultato simile per Pal-ER somministrato alle dosi di 3

e 6 mg/die (7 e 6 rispettivamente) e placebo (5%), e significativamente maggiore nei gruppi che assumevano 9 e 12 mg/die (9%). Per quanto concerne i livelli dei lipidi sierici, di glicemia a digiuno, di insulina e di peptide C, i dati aggregati non rilevano valori più elevati nei gruppi in trattamento attivo rispetto al placebo.

Lo studio di prevenzione delle ricadute ha evidenziato risultati coerenti con gli studi di tossicità acuta e ha rilevato un leggero incremento ponderale pari a 1.8 Kg circa nell'arco di 24 settimane, senza un peggioramento dei parametri metabolici³².

Nel confronto con altri antipsicotici di seconda generazione, in uno studio multicentrico randomizzato in aperto della durata di 6 mesi, è emerso che il gruppo di pazienti in trattamento con olanzapina (10-15 mg/die) presentava un incremento ponderale e alterazioni dei parametri metabolici significativamente superiori rispetto al gruppo in trattamento con paliperidone ER (6-9 mg/die)⁴².

Pal-ER, come risperidone, è associato a iperprolattinemia che, in alcuni individui, può determinare ginecomastia, galattorrea, amenorrea, anorgasmia, disfunzione erettile e calo della libido. Tuttavia, gli eventi avversi cor-

relati all'incremento della prolattinemia registrati in due studi sono risultati estremamente bassi (1 e 4%)^{28,31}.

Effetti cardiovascolari

Relativamente all'insorgenza di altri effetti cardiovascolari, la tachicardia è stata tra gli eventi avversi maggiormente riscontrati negli studi di registrazione³¹, sebbene mai di entità severa e comunque non dose correlata. Come nel caso di risperidone, la presenza di ipotensione ortostatica deve essere monitorata nei soggetti in corso di trattamento con Pal-ER sebbene per tale farmaco, a differenza del primo, non sia richiesta alcuna titolazione al fine di monitorare il rischio di insorgenza di tale effetto (tabella 5). A tal proposito è utile sottolineare come lo studio sulla prevenzione delle ricadute ha evidenziato come solo il 5% dei pazienti in trattamento con Pal-ER ha presentato ipotensione ortostatica rispetto al 2% del gruppo placebo³².

L'uso di Pal-ER si associa ad un modesto aumento del QTc. Negli studi registrativi solo 1 paziente ha presentato prolungamento dell'intervallo QTc >60 ms alla dose di 12 mg, mentre nessun soggetto ha evidenziato un intervallo QTc >500 ms²⁸⁻³⁰: pertanto, come

Figura 8. Variazioni del peso corporeo rispetto al basale: dati raggruppati a 6 settimane. (Modificata da Meltzer HY et al. 2008³¹).

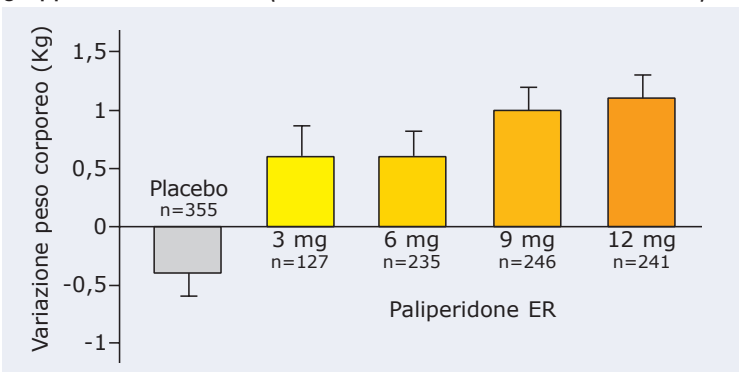


Tabella 5. Eventi avversi registrati per Pal-ER rispetto a placebo ed olanzapina (Ola): dati raggruppati a 6 settimane. (Adattata da Meltzer HY et al. 2008³¹).

Sistemi o organi	Placebo	Pal-ER					Ola 10 mg
		3 mg	6 mg	9 mg	12 mg	15 mg	
Pazienti n°	355	127	235	246	242	113	364
Paz. con eventi avversi (%)	66	72	66	70	76	77	69
Eventi nervosi							
Cefalea	12	11	12	14	14	18	10
Sonnolenza	3	5	3	7	5	6	13
Vertigine	4	6	5	4	5	6	5
Sedazione	4	1	5	3	6	2	7
Eventi psichici							
Insonnia	14	11	12	14	11	12	12
Ansia	8	9	7	6	5	8	6
Agitazione	8	6	7	5	5	3	7
Disturbi psicotici	5	4	3	3	2	4	3
Eventi gastrointestinali							
Nausea	5	6	4	4	4	2	2
Vomito	5	2	3	4	5	7	1
Costipazione	6	6	3	3	3	4	4
Dispepsia	4	2	3	2	5	5	4
Eventi cardiaci							
Tachicardia	3	2	7	7	7	2	4
Tachicardia sinusale	4	9	4	4	7	7	5
Esami							
QTc prolungato all'ECG	3	3	4	3	5	4	3

indicato dalle note AIFA, anche nel caso di Pal-ER ne è sconsigliata la somministrazione nei soggetti con sindrome congenita del QT lungo o con storia di aritmie, nonché l'uso concomitante di altri farmaci che possano determinare prolungamento del QTc.

Precauzioni d'uso

In conseguenza della particolare formulazione farmaceutica (rilascio controllato), questo farmaco dovrebbe essere evitato nei pazienti con notevoli difficoltà di deglutizione, così come in quelli con restringimento gastrointestinale da eziologie multiple, compresa la disfagia. Inoltre, paliperidone ER dovrebbe essere usato con cautela nei pazienti con storia di disturbi con-

vulsivi ed evitato nei soggetti di sesso femminile durante il periodo di allattamento al seno.

Nella scheda tecnica, come per tutti gli antipsicotici di seconda generazione, viene riportato un *warning* riguardo il possibile aumento della mortalità nel trattamento degli individui anziani con psicosi correlata alla demenza. Al di là di tale specifica raccomandazione, in uno studio condotto su soggetti affetti da schizofrenia di età ≥ 65 anni, che prevedeva una fase in doppio cieco di 6 settimane ed una fase in aperto di 24 settimane, l'incidenza di eventi avversi registrata nel gruppo in trattamento con paliperidone ER è risultata sovrapponibile a quella osservata nel gruppo in trattamento con placebo⁴³.

Come per tutti gli antipsicotici attualmente disponibili, nella scheda tecnica di Pal-ER vi è anche una segnalazione circa il rischio di sindrome neurolettica maligna (SNM) e di discinesia tardiva. Riguardo tale avvertenza è importante sottolineare che è stato osservato solo un *possibile* caso di SNM, occorso nello studio sulla prevenzione delle ricadute³².

Conclusioni

Nel trattamento della schizofrenia paliperidone ER rappresenta sicuramente uno dei presidi terapeutici più validi sia nelle fasi acute sia nella prevenzione delle ricadute. Tale farmaco fornisce inoltre numerosi vantaggi concreti sia per i pazienti sia per

il clinico in virtù del sistema a rilascio prolungato. Infatti, grazie a tale formulazione si evita la necessità di titolare il farmaco e quindi si ha la possibilità di inserire un trattamento efficace sin dal primo giorno di terapia in mono-somministrazione, con un ulteriore indubbio vantaggio in termini di *compliance*. Inoltre riducendo al minimo le fluttuazioni plasmatiche piccolvalle, si riduce drasticamente anche il rischio di eventi indesiderati correlati a tale effetto. Paliperidone ER grazie al metabolismo epatico minimo riduce la possibilità di interazioni con altri farmaci che coinvolgono gli isoenzimi epatici, ad esempio il CYP2D6, e non richiede continui aggiustamenti posologici nei soggetti con lieve disfunzione epatica. Tale aspetto appare particolarmente importante nei soggetti affetti da schizofrenia che frequentemente assumono complesse politerapie e che spesso presentano concomitante abuso di bevande alcoliche. Sul piano clinico paliperidone ER pre-

senta un ampio spettro d'azione sui diversi domini sintomatologici della schizofrenia, come evidenziato dai diversi studi clinici, con una efficacia che compare già dopo 4 giorni dall'inizio del trattamento²⁸⁻³⁴. Tale farmaco è inoltre il primo antipsicotico di seconda generazione ad aver dimostrato un'efficacia clinicamente significativa non solo in termini di remissione del quadro psicopatologico ma anche riguardo il funzionamento personale e sociale, una delle principali misure di outcome della schizofrenia. L'efficacia di Pal-ER è stata confermata sia dagli studi condotti in acuto²⁸⁻³⁰, dove è emersa la sua buona capacità nel controllo dei sintomi indipendentemente dalla durata della malattia, sia negli studi di lungo termine,^{32,33} nonché nella prevenzione e nel trattamento delle recidive.

In termini di sicurezza e tollerabilità Pal-ER, pur condividendo con il suo precursore risperidone alcune collateralità, è risultato associato ad un minor rischio di EPS e di disfunzioni

sessuali da iperprolattinemia²⁴. Per quanto concerne il rischio di effetti dismetabolici, non sono state rilevate alterazioni rilevanti a carico della massa ponderale e del profilo lipidico e glucidico frequentemente riportate per alcuni antipsicotici di seconda generazione. Inoltre, alcuni effetti collaterali quali tachicardia, ipotensione, o prolungamento dell'intervallo QTc, sebbene riscontrati durante il trattamento con paliperidone ER, non sono risultati mai essere motivo di interruzione del trattamento²⁸⁻³¹.

In conclusione, alla luce dei dati presenti in letteratura, il trattamento con Pal-ER sembrerebbe associato ad un miglioramento sia del quadro sintomatologico sia del funzionamento personale e sociale, a fronte di un buon profilo di tollerabilità. Nel loro insieme tali aspetti costituiscono gli elementi fondamentali di qualsiasi trattamento farmacologico volto a garantire un reale miglioramento della qualità della vita ed un reinserimento nella vita sociale. **TiM**

Bibliografia

1. **Johannessen JO.** Lifetime prevalence of schizophrenia and related disorders is about 5.5 per 1000, but there is significant variation between regions. *Evid Based Ment Health* 2003; 6:74.
2. **Brüne M, Schaub D, Juckel G, et al.** Social skills and behavioral problems in schizophrenia: The role of mental state attribution, neurocognition and clinical symptomatology. *Psychiatry Res* 2010; Apr 24 [Epub ahead of print].
3. **Puri BK.** Progressive structural brain changes in schizophrenia. *Expert Rev Neurother* 2010; 10:33-42.
4. **Yum SY, Yum SK, Kim T, et al.** Clinical perspectives on autoimmune processes in schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am* 2009; 32:795-808.
5. **Miyata J, Yamada M, Namiki C, et al.** Reduced white matter integrity as a neural correlate of social cognition deficits in schizophrenia. *Schizophr Res* 2010; Jan 21 [Epub ahead of print].
6. **Kane JM.** Extrapyramidal side effects are unacceptable. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001; 11 (Suppl 4):S397-S403.
7. **Lindenmayer JP, Khan A, Iskander A, et al.** A randomized controlled trial of olanzapine versus haloperidol in the treatment of primary negative symptoms and neurocognitive deficits in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2007; 68:368-379.
8. **American Psychiatric Association.** Practice Guidelines for the Treatment of Schizophrenia. 2nd Edition; 2004:1-120.
9. **Yager JA, Ehmann TS.** Untangling social function and social cognition: a review of concepts and measurement. *Psychiatry* 2006; 69:47-68.
10. **Wiersma D, Wanderling J, Dragomirecka E, et al.** Social disability in schizophrenia: its development and prediction over 15 years in incidence cohorts in six European centres. *Psychol Med* 2000; 30:1155-1167.
11. **Ho B-C, Andreasen N, Flaum M.** Dependence on public financial support early in the course of schizophrenia. *Psychiatr Serv* 1997; 48:948-950.
12. **Cannon M, Caspi A, Moffitt TE, et al.** Evidence for early-childhood, pan-developmental impairment specific to schizophrenia-

- form disorder: results from a longitudinal birth cohort. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59:449-456.
13. **Kirkpatrick B, Fenton WS, Carpenter WT Jr, et al.** The NIMH-MATRICES consensus statement on negative symptoms. *Schizophr Bull* 2006; 32:214-219.
 14. **Bellack AS, Green MF, Cook JA, et al.** Assessment of community functioning in people with schizophrenia and other severe mental illnesses: a white paper based on a NIMH-sponsored workshop. *Schizophr Bull* 2007; 33:805-822.
 15. **American Psychiatric Association.** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Text Revision, DSM-IV-TR. 4th edn. Washington, DC: American Psychiatric Association 2000: 297-313.
 16. **Shrivastava A, Johnston M, Shah N, et al.** Redefining outcome measures in schizophrenia: integrating social and clinical parameters. *Curr Opin Psychiatry* 2010; 23:120-126.
 17. **Bechdolf A.** Early detection and intervention in first episode psychosis. *MMW Fortschr Med* 2009; 151:45-47.
 18. **McGorry PD, Killackey E, Yung AR.** Early intervention in psychotic disorders: detection and treatment of the first episode and the critical early stages. *Med J Aust* 2007; 187 (7 Suppl):S8-S10.
 19. **Bleuler E.** Die Prognose der Dementia praecox (Schizophreniegruppe). *Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und psychischgerichtliche Medizin* 1908; 65:436-464.
 20. **Morosini, PL, Magliano, L, Brambilla, L, et al.** Development, reliability and acceptability of a new version of the DSM-IV Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS) to assess routine social functioning. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2000; 1001:323-329.
 21. **American Psychiatric Association.** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Text Revision, DSM-IV 4th edn. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
 22. **Tandon R, Belmaker RH, Gattaz WF, et al;** Section of Pharmacopsychiatry, World Psychiatric Association. World Psychiatric Association Pharmacopsychiatry Section statement on comparative effectiveness of antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res* 2008; 100 (1-3):20-38.
 23. **Keith S.** Advances in psychotropic formulations. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006; 30:996-1008.
 24. **Owen RT.** Extended-release paliperidone: efficacy, safety and tolerability profile of a new atypical antipsychotic. *Drugs Today* 2007; 43:249-258.
 25. **Kapur S, Seeman P.** Does fast dissociation from the dopamine D2 receptor explain the action of atypical antipsychotics? A new hypothesis. *Am J Psychiatry* 2001; 158:360-369.
 26. **Cleton A, Cleton K, Talluri J, et al.** No pharmacokinetic interaction between trimethoprim and paliperidone ER in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 79: 22, Abst. PI-58.
 27. **Goff DC, Cather C, Evins AE, et al.** Medical morbidity and mortality in schizophrenia: guidelines for psychiatrists. *J Clin Psychiatry* 2005; 66:183-194.
 28. **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; 90:147-161.
 29. **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; 93:117-130.
 30. **Marder SR, Kramer M, Ford L, et al.** Efficacy and tolerability of two fixed dosages of paliperidone extended-release tablets in the treatment of acute schizophrenia: a 6-week placebo-controlled study. *Schizophr Res* 2006; 81 (Suppl. 1): 56.
 31. **Meltzer HY, Bobo WV, Nuumah 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 Psychiatry* 2008; 69:817-829.
 32. **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. *J Clin Psychopharm* 2007; 27:6-14.
 33. **Emsley R, Berwaerts J, Eerdeken 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 Clin Psychopharmacol* 2008; 23:343-356.
 34. **Canuso CM, Bossie CA, Turkkoz I, et al.** Paliperidone extended-release for schizophrenia: effects on symptoms and functioning in acutely ill patients with negative symptoms. *Schizophr Res* 2009; 113:56-64.
 35. **Canuso CM, Bossie CA, Amantniek J, et al.** Paliperidone extended-release tablets in patients with recently diagnosed schizophrenia. *Early Interv Psychiatry* 2010; 4(1):64-7836.
 36. **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.
 37. **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. *European Psychiatry* 2009; 24 (S1): 1194, P03-195.
 38. **Dlugosz H, Nasrallah HA.** Paliperidone: a new extended-release oral atypical antipsychotic. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8:2307-2313.
 39. **Almond S, Knapp M, Francois C, et al.** Relapse in schizophrenia: costs, clinical outcomes and quality of life. *Br J Psychiatry* 2004; 184:346-351.
 40. **Roberts DL, Penn DL, Corrigan P, et al.** Antipsychotic medication and social cue recognition

in chronic schizophrenia. *Psychiatry Research* 2010; 178:46-50.

41. **Schreiner A, Hoeben D, Lahaye M, et al.** Patient functioning with flexible doses of paliperidone ER - a 6-month prospective study. *European Psychiatry* 2010; 25 (S1): 1106.

42. **Schreiner A, Tessier C, Hoeben D, Korcsog P, et al.** A prospective randomized controlled trial of paliperidone ER versus oral olanzapine in patients with schizophrenia. *European Psychiatry* 2010; 25 (S1): 1109.

43. **Tzimos A, Samokhvalov V, Kra-**

mer M, et al. 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; 16:31-43.