

Učinkovitost in varnost tablet paliperidona (Parnido®) v klinični praksi pri bolnikih s shizofrenijo ali shizoafektivno motnjo

***Efficacy and Safety of Paliperidone Tablets (Parnido®) in
Clinical Practice in Patients with Schizophrenia or
Schizoaffective Disorder***

Anica Gorjanc Vitez, dr. med.¹

Breda Barbič-Žagar, dr. med.²

Marina Vrzel, mag. farm.²

Tjaša Cepič, mag. farm.²

¹ Psihiatrična bolnišnica Idrija, Slovenija

² Krka, d. d., Novo mesto, Slovenija

IZVLEČEK

Ključne besede: shizofrenija, shizoafektivna motnja, paliperidon, učinkovitost, funkcioniranje, varnost

Izhodišča Shizofrenija in shizoafektivna motnja sta psihotični motnji, ki v klasifikacijah nastopata kot ločeni diagnozi. Zaradi podobnosti ju je težko razlikovati, zlasti v zgodnji fazi, kar otežuje postavitve pravilne diagnoze in vpliva tudi na izbiro zdravljenja. Paliperidon v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem je edini atipični antipsihotik na trgu, ki je indiciran za zdravljenje shizofrenije in shizoafektivne motnje. Namen neintervencijske študije je bil spremljati klinično učinkovitost in varnost tablet paliperidona v redni klinični praksi pri bolnikih s shizofrenijo in shizoafektivno motnjo.

Metode V neintervencijsko študijo je bilo vključenih 153 bolnikov. Spremljanje posameznega bolnika je trajalo dva meseca. Bolnik je imel tri obiske, kar je v skladu s klinično prakso. Pred spremljanjem je bila večina bolnikov (83,0 %) že zdravljena z drugim antipsihotikom. Tablete paliperidona (Parnido®) so bile pri skoraj polovici spremljanih bolnikov (49,3 %) uvedene v odmerku po 3 mg. Na drugem obisku se je že 72,5 % bolnikov zdravilo s terapevtskim odmerkom po 6 mg ali več. Raziskovalci so učinkovitost zdravljenja ocenjevali na podlagi globalnega kliničnega kazalnika resnosti bolezni (CGI-S) na vseh obiskih, globalnega kliničnega kazalnika izboljšanja kliničnega stanja (CGI-I) na drugem in tretjem obisku ter na podlagi 7-stopenjskih lestvic, ki sta vrednotili socialno in poklicno funkcioniranje na vseh obiskih ter izboljšanje socialnega in poklicnega funkcioniranja na drugem in tretjem obisku. Neželeni dogodki so se spremljali od začetka vključitve bolnika v študijo.

Rezultati Na podlagi rezultatov neintervencijske študije je bila potrjena učinkovitost tablet paliperidona, saj so se vsi štirje parametri, s katerimi so raziskovalci ocenjevali učinkovitost zdravljenja (ocena CGI-S, ocena CGI-I, ocena socialnega in poklicnega funkcioniranja bolnikov, ocena izboljšanja socialnega in poklicnega funkcioniranja bolnikov), statistično pomembno izboljšali. Po dveh mesecih spremljanja se je resnost bolezni statistično značilno zmanjšala za 32 %. Delež bolnikov, ki niso bili več bolni oziroma so bili mejno do blago bolni, se je povečal na 57,6 % bolnikov. Klinično stanje se je izboljšalo pri 87,8 % bolnikov. Statistično pomembno, za 29 %, se je izboljšala ocena poklicnega in socialnega funkcioniranja. Ob koncu spremljanja je izboljšanje funkcioniranja doseglo 87,6 % bolnikov. Učinkovitost tablet s paliperidonom je bila dodatno potrjena tudi pri skupini bolnikov, ki so bili predhodno zdravljeni z risperidonom. Po dveh mesecih se je pri njih resnost bolezni relativno zmanjšala za 33 %, klinično stanje se je izboljšalo pri 93,1 % bolnikov, izboljšanje socialnega in poklicnega funkcioniranja pa je doseglo 92,9 % bolnikov. Bolniki so tablete paliperidona dobro prenašali, saj pri 84,3 % bolnikov med dvomesečnim spremljanjem ni bilo zabeleženih neželenih dogodkov. Vzročno povezani neželeni dogodki so se pojavili pri 14,4 % bolnikov, najpogosteje v prvem mesecu zdravljenja. Zaradi vzročno povezanih neželenih dogodkov je bilo zdravilo ukinjeno pri 3,3 % bolnikov.

Zaključki Neintervencijska študija je potrdila varnost in učinkovitost tablet paliperidona pri bolnikih s shizofrenijo in shizoafektivno motnjo v redni klinični praksi, ne glede na to, da je bila večina bolnikov z antipsihotikom že zdravljena. Uvedba tablet s paliperidonom lahko vodi do izboljšanja kliničnih izidov zdravljenja tudi pri bolnikih, ki so bili predhodno zdravljeni z risperidonom.

ABSTRACT

Key words: schizophrenia, schizoaffective disorder, paliperidone, efficacy, functioning, safety

Background Schizophrenia and schizoaffective disorder are psychotic disorders that are classified as two separate diagnoses. Owing to their similarities, it is difficult to distinguish between them, particularly at an early stage. This makes it difficult to give a correct diagnosis and also affects the choice of treatment. Paliperidone prolonged-release tablets are the only atypical antipsychotic indicated for the treatment of schizophrenia and schizoaffective disorder that is available in the market. The purpose of the non-interventional study was to monitor the clinical efficacy and safety of paliperidone tablets in regular clinical practice in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder.

Methods The non-interventional study included 153 patients. Each patient was monitored for two months and was scheduled for three visits, which is in line with clinical practice. Most of the patients (83.0%) were treated with some other antipsychotic before inclusion in the study. Paliperidone (Parnido®) tablets were initiated at a dose of 3 mg in almost a half (49.3%) of the monitored patients. At visit 2, as many as 72.5% of the patients were treated with a therapeutic dose of 6 mg or higher. Investigators assessed the efficacy of treatment based on the Clinical Global Impression Rating Scale for Severity (CGI-S) at all visits and the Clinical Global Impression Scale for Improvement (CGI-I) at visits 2 and 3; based on the 7-point scales, they also evaluated the social and occupational functioning at all visits and the improvement of social and occupational functioning at visits 2 and 3. Adverse events were monitored from the start of the patient inclusion in the study.

Results The results of the non-interventional study confirmed the efficacy of paliperidone tablets as all four parameters used by the investigators for assessing the efficacy of treatment (CGI-S score, CGI-I score, scores for patients' social and occupational functioning and scores for improvement in patients' social and occupational functioning) were statistically significantly improved. After two months of monitoring, a statistically significant reduction, by 32%, was observed in the severity of the disease. The percentage of the patients who were not at all ill or were borderline or mildly ill increased to 57.6%. The clinical condition improved in 87.8% of patients. Statistically significant improvement, by 29%, was observed in social and occupational functioning. At the end of the observation period, functioning was improved in 87.6% of the patients. The efficacy of paliperidone tablets was further confirmed in the group of patients who were previously treated with risperidone. After two months, the severity of the disease in these patients was relatively reduced by 33%. In addition, the clinical condition improved in 93.1% of the patients and the social and occupational functioning in 92.9%. The treatment with paliperidone tablets was well tolerated as in 84.3% of the patients no adverse events were recorded. Causally related adverse events occurred in 14.4% of the patients, most frequently in the first month of the treatment. Owing to the causally related adverse events, the medicine was discontinued in 3.3% of the patients.

Conclusions The non-interventional study confirmed the safety and efficacy of paliperidone tablets used in regular clinical practice in the patients with schizophrenia and schizoaffective disorder regardless of the fact that most of them had been previously treated with an antipsychotic. The initiation of tablets containing paliperidone may improve the clinical outcome of the treatment also in patients who had been previously treated with risperidone.

UVOD

Shizofrenija in shizoafektivna motnja sta podobni psihotični motnji. Pri obeh se pojavljajo psihotični in afektivni simptomi (simptomi depresije in/ali manije), vendar so slednji pri shizoafektivni motnji izrazitejši in pogostejši. (1) Zato dolgo časa ni bilo znano, ali gre za eno ali dve motnji. (2) Danes sta v klasifikacijah navedeni kot ločeni diagnozi. Diagnostična merila zanju so natančno specificirana. (3, 4, 5)

Shizofrenija je prisotna pri približno 1 % populacije in je dobro prepoznana duševna motnja. (6) Bolniki so večinoma prepoznani in tudi zdravljeni, vendar doseganje funkcionalne remisije (definirano kot simptomatska remisija brez težav funkcioniranja) ostaja majhno (12 % bolnikov). (7, 8)

V primerjavi s shizofrenijo se shizoafektivna motnja pojavlja redkeje (pri 0,2–1,1 % populacije). Zaradi širokega spektra simptomov in podobnosti z drugimi psihotičnimi motnjami je bolnike s shizoafektivno motnjo težje prepoznati. V začetnih fazah so pogosto napačno diagnosticirani s shizofrenijo ali katero drugo duševno motnjo. Običajno do pravilne diagnoze preteče kar nekaj let. Poleg tega je shizoafektivna motnja zelo nestabilna diagnoza. V praksi je pogosto vmesna diagnoza, ki se v kasnejših fazah spremeni v diagnozo shizofrenije ali bipolarni motnje. (1, 9, 10)

Zdravljenje obeh motenj je dolgotrajno. Temelj zdravljenja shizofrenije so antipsihotiki, in sicer tako v akutni fazi za nadzor simptomov kot pri vzdrževalnem zdravljenju za preprečevanja relapsa. (11, 12) Za shizoafektivno motnjo ni smernic s priporočili za zdravljenje; v klinični praksi so ti bolniki običajno zdravljeni z antipsihotikom v monoterapiji ali v kombinaciji z antidepresivom ali stabilizatorjem razpoloženja. (9, 10, 13)

Eden od dolgoročnih ciljev zdravljenja teh bolnikov je povrnitev njihovega funkcioniranja na raven, na kateri je bilo pred boleznijo. Izboljšanje simptomov pa ne vodi nujno do izboljšanja vsakodnevnega funkcioniranja bolnikov. Ker kljub zdravljenju kognitivni in negativni simptomi pogosto ostanejo, bolniki v vsakdanjem življenju slabše funkcionirajo. (11, 14)

Paliperidon je aktivni presnovek risperidona. Kljub podobnosti v strukturi pa se antipsihotika razlikujeta v farmakoloških lastnostih, kar lahko vodi do različnih izidov zdravljenja. (15)

Paliperidon v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem je edini atipični antipsihotik, ki je v Evropi odobren za zdravljenje shizofrenije in shizoafektivne

motnje. (16) Indiciran je za zdravljenje shizofrenije pri odraslih in mladostnikih, starih 15 let in več, ter za zdravljenje shizoafektivne motnje pri odraslih. (17)

Namen neintervencijske študije varnosti in učinkovitosti tablet paliperidona je bil potrditi klinično učinkovitost in varnost zdravila pri bolnikih s shizofrenijo ali shizoafektivno motnjo v redni klinični praksi. (18)

METODE

Od oktobra 2019 do septembra 2020 je v Sloveniji potekala neintervencijska študija, v kateri je potekalo spremljanje varnosti in učinkovitosti zdravljenja s paliperidonom v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem (Parnido®) v redni klinični praksi pri bolnikih s shizofrenijo ali shizoafektivno motnjo. Študija je potekala v skladu z načeli helsinške deklaracije, lokalne zakonodaje, protokola in slovenskega Kodeksa zdravniške etike. Študijo je odobrila Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko, priglašena pa je bila tudi na Javno agencijo Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke.

V neintervencijsko študijo so bili vključeni bolniki obeh spolov, starejši od 18 let, z indikacijo shizofrenije ali shizoafektivna motnja, ki so potrebovali zdravljenje s tabletami paliperidona v skladu z indikacijami iz Povzetka glavnih značilnosti zdravila Parnido®. Vključeni so bili tako na novo diagnosticirani bolniki kot tisti, ki so se že zdravili z antipsihotiki, vendar je bilo zdravljenje neučinkovito ali pa ga niso prenašali. Spremljanje posameznega bolnika je trajalo dva meseca. V tem obdobju so bili predvideni trije obiski, kar je v skladu z redno klinično prakso: prvi obisk ob vključitvi v študijo, drugi obisk po enem mesecu in tretji obisk po dveh mesecih od vključitvenega obiska.

Spremljanje učinkovitosti

Zdravniki so spremljali učinkovitost zdravljenja na podlagi različnih kliničnih kazalnikov.

Na podlagi globalnega kliničnega kazalnika resnosti bolezni (angl. Clinical Global Impression Rating Scale – Severity, CGI-S) so ocenjevali resnost bolezni na vseh treh obiskih. CGI-S je 7-stopenjska ocenjevalna lestvica (1 – ni bolan, 7 – zelo hudo bolan).

Na podlagi globalnega kliničnega kazalnika izboljšanja bolezni (angl. Clinical Global Impression Rating Scale – Improvement, CGI-I) so na drugem in tretjem obisku ocenjevali izboljšanje kliničnega stanja bolnikov. CGI-I je prav tako 7-stopenjska lestvica (1 –

izrazito izboljšanje, 7 – izrazito poslabšanje).

Na vseh treh obiskih so s 7-stopenjsko lestvico ocenjevali tudi bolnikovo socialno in poklicno funkcioniranje (1 – zelo dobro funkcioniranje pri različnih dejavnostih, 7 – nezmožnost ohranjanja minimalne osebne higijene in minimalnega socialnega funkcioniranja). Ocenjevali so še izboljšanje funkcioniranja na drugem in tretjem obisku (1 – izrazito izboljšanje, 7 – izrazito poslabšanje).

Podanaliza je bila pripravljena za skupino bolnikov, ki so bili predhodno zdravljeni z antipsihotikom risperidonom.

Parametri učinkovitosti so bili šteti kot ordinalne naključne spremenljivke. Zaradi razumno velikega vzorca je bil za ugotovitev statistične značilnosti raz-

like med povprečjema pri dveh meritvah v isti populaciji uporabljen asimptotični z-test, za intervalske ocene povprečja pa asimptotični 95-odstotni interval zaupanja. Zaradi zaokroževanja je mogoče, da vsota deležev v grafih ni nujno enaka 100 %.

Spremljanje varnosti

Varnost zdravljenja je bila ovrednotena na podlagi spremljanja vseh neželenih dogodkov v celotnem obdobju neintervencijske študije. Za vsak neželeni dogodek so bili opredeljeni vrsta, pojavnost, resnost, jakost, ukrep, pogostost in izid.

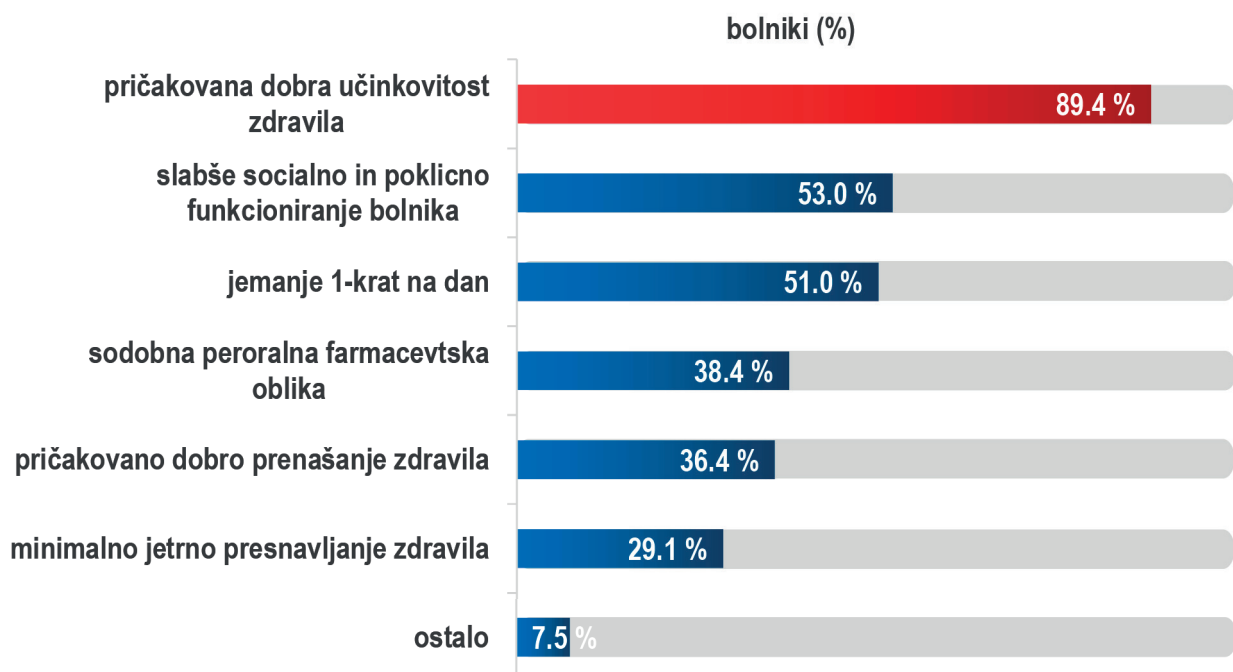
REZULTATI

Bolniki

V neintervencijsko študijo je bilo vključenih 153 bolnikov, več kot polovica (55,6 %) moških. Povprečna starost vključenih bolnikov je bila $43,1 \pm 13,5$ leta. Paliperidon je bil najpogosteje uveden za shizofrenijo (47,7 %), shizoafektivno motnjo (20,3 %) ali drugo psihično motnjo (19,0 %). Večina vključenih bolnikov (83,0 %) se je predhodno že zdravila z antipsihotiki. Med njimi se jih je največ zdravilo z olanzapinom (43,3 %), risperidonom (27,6 %), aripiprazolom (21,3 %), kvetiapiinom (18,1 %) in paliperidonom (14,2 %). Bolniki so lahko sočasno jemali enega ali več antipsihotikov. (18)

Razlogi za uvedbo tablet paliperidona

V študiji so zdravniki navedli enega ali več razlogov za uvedbo tablet paliperidona. Najpogostejši razlogi so bili pričakovana dobra učinkovitost zdravila (89,4 %), slabše socialno in poklicno funkcioniranje bolnika (53,0 %) ter jemanje zdravila enkrat na dan (51,0 %) (slika 1). (18)

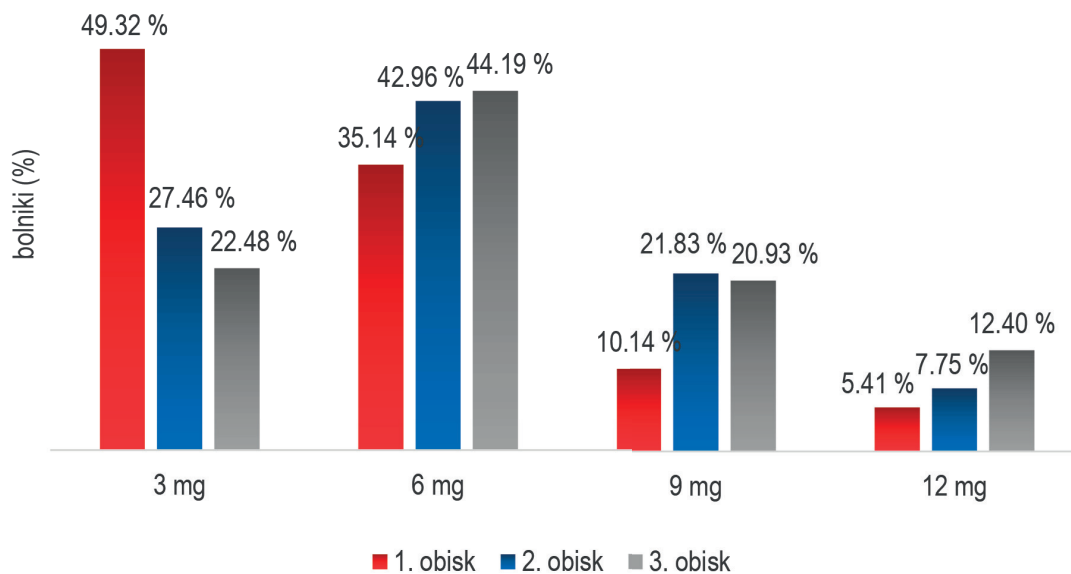


Slika 1: Razlogi za uvedbo paliperidona

Odmerki

Tablete paliperidona so bile pri skoraj polovici bolnikov (49,3 %) uvedene v odmerku po 3 mg. Na drugem in tretjem obisku se je največ bolnikov (43,0 % bolnikov na drugem obisku in 44,2 % na tretjem) zdravilo z odmerkom po 6 mg (slika 2). Za pet bolnikov na prvem obisku, enega bolnika na drugem obisku in 15 bolnikov na tretjem obisku ni bilo zabeleženega podatka o odmerkih. Povprečni dnevni odmerek na prvem obisku je bil 5,1 mg in se je med zdravljenjem povečeval; na drugem obisku je bil 6,3 mg in na tretjem obisku 6,7 mg. (19)

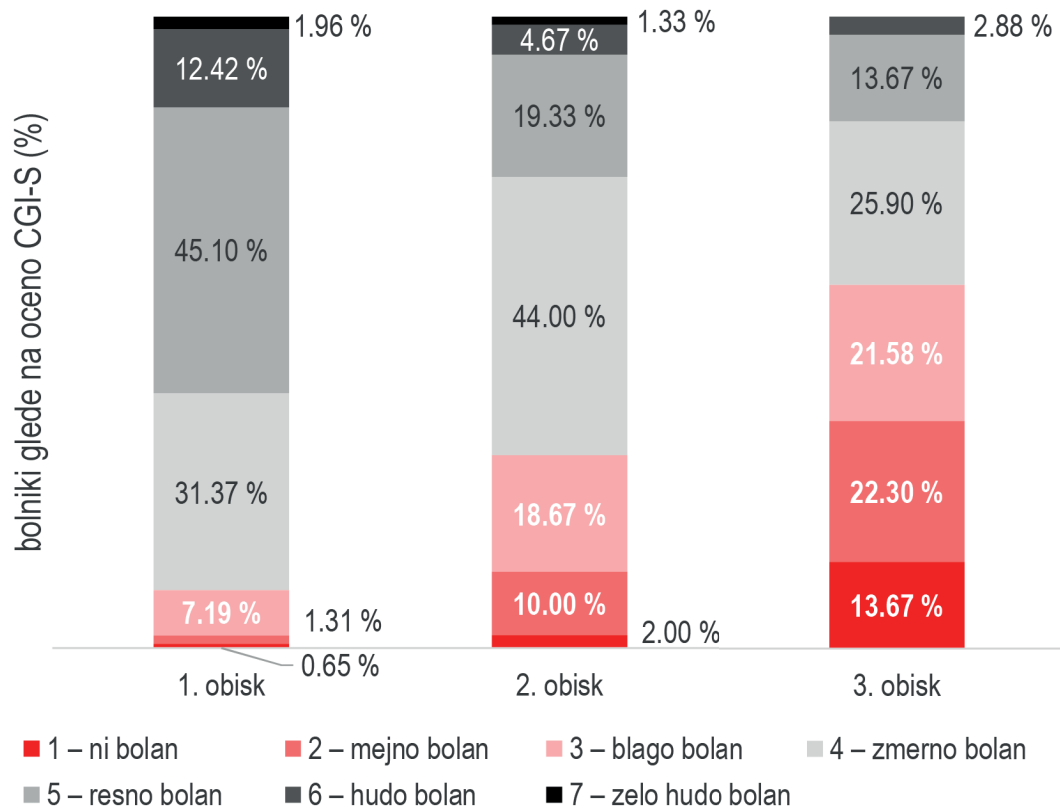
Odmerki tablet paliperidona po obiskih



Slika 2: Delež bolnikov, zdravljenih s posameznim odmerkom tablet paliperidona, po obiskih

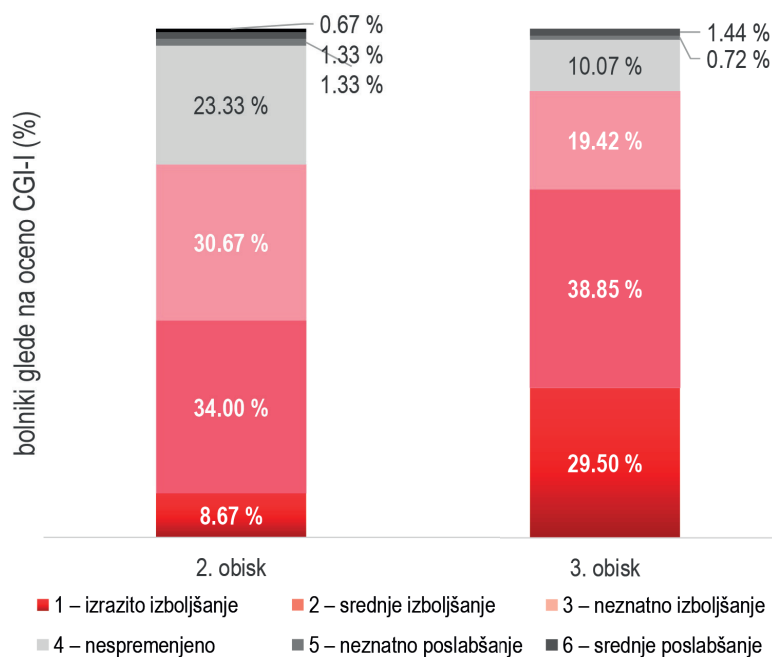
Učinkovitost

Med dvomesečnim zdravljenjem s tabletami paliperidona se je resnost bolezni (ocenjena po CGI-S) statistično pomembno zmanjšala ($p < 0,0001$), in sicer s $4,64 \pm 0,95$ na prvem obisku na $3,88 \pm 1,12$ na drugem obisku in $3,12 \pm 1,35$ na tretjem obisku. Po dveh mesecih se je relativno zmanjšala za 32 %. Ocena CGI-S ni bila zabeležena pri treh bolnikih na drugem obisku in 14 bolnikih na tretjem obisku. Na prvem obisku je bila več kot polovica bolnikov (59,5 %) resno, hudo ali zelo hudo bolna (slika 3). Po dvomesečnem zdravljenju se je delež teh bolnikov zmanjšal na 16,6 %, z 9,2 % na 57,6 % pa se je povečal delež bolnikov, ki niso bili več bolni oziroma so bili mejno do blago bolni. (18)



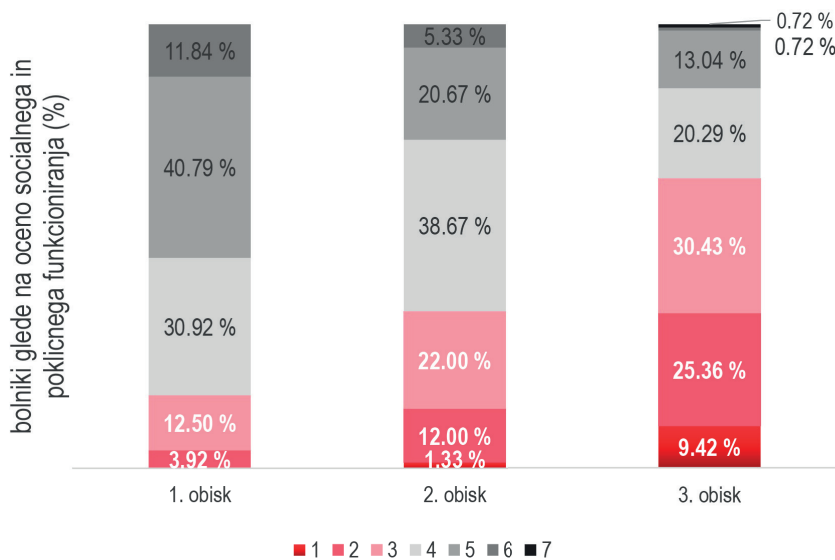
Slika 3: Porazdelitev bolnikov glede na oceno resnosti bolezni (CGI-S), po obiskih

Med dvomesečnim zdravljenjem se je klinično stanje bolnikov (ocenjeno po CGI-I) statistično pomembno ($p < 0,0001$) izboljšalo. Povprečna ocena na drugem obisku je bila $2,81 \pm 1,08$, na tretjem pa $2,18 \pm 1,08$. Ocena CGI-I ni bila zabeležena pri treh bolnikih na drugem obisku in 14 bolnikih na tretjem obisku. Po enem mesecu zdravljenja je izboljšanje kliničnega stanja doseglo 73,3 % bolnikov, po dveh pa 87,8 % bolnikov (slika 4). (18)



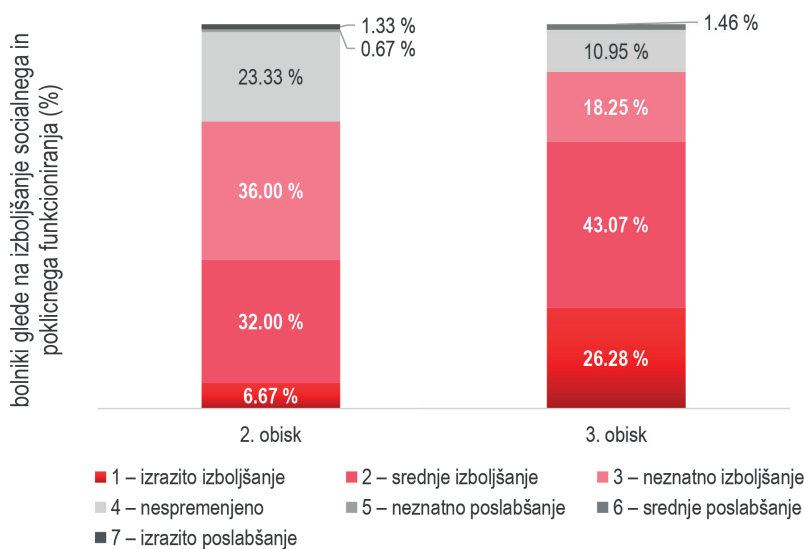
Slika 4: Porazdelitev bolnikov glede na oceno izboljšanja kliničnega stanja (CGI-I) na drugem in tretjem obisku

Bolnikovo socialno in poklicno funkcioniranje (ocenjeno po 7-stopenjski lestvici) se je med zdravljenjem s tabletami paliperidona statistično pomembno izboljšalo ($p < 0,0001$). Povprečna ocena socialnega in poklicnega funkcioniranja je bila na prvem obisku $4,44 \pm 0,99$, na drugem $3,81 \pm 1,10$ in na tretjem $3,07 \pm 1,24$. Ocena funkcioniranja ni bila zabeležena za enega bolnika na prvem obisku, tri bolnike na drugem obisku in 15 bolnikov na tretjem obisku. Po enem mesecu zdravljenja se je ocena relativno zmanjšala za 12 %, po dveh pa za 29 %. Delež bolnikov, pri katerih je bilo funkcioniranje resno zmanjšano na več področjih oziroma na skoraj nobenem področju niso bili zmožni funkcionirati (oceni 5 in 6), se je po dveh mesecih zdravljenja zmanjšal z 52,6 % na 13,8 %. Delež bolnikov z dobrim do zelo dobrim funkcioniranjem (oceni 1 in 2) pa se je povečal s 3,9 % na 34,8 % (slika 5). Po enem mesecu zdravljenja je izboljšanje funkcioniranja doseglo 74,7 % bolnikov, po dveh pa 87,6 % (slika 6). Ocena izboljšanja socialnega in poklicnega funkcioniranja ni bila zabeležena pri treh bolnikih na drugem obisku in 16 bolnikih na tretjem obisku. (18)



Slika 5: Porazdelitev bolnikov v skupine glede na oceno socialnega in poklicnega funkcioniranja, po obiskih

Legenda: 1 – zelo dobro funkcioniranje pri različnih dejavnostih, 2 – dobro funkcioniranje, le občasne manjše težave, 3 – rahlo zmanjšano funkcioniranje na določenih področjih, vzdrževanje nekaj pomembnih odnosov, 4 – zmerno zmanjšano funkcioniranje na določenih področjih z možnostjo konfliktov, nekaj prijateljev, 5 – resno zmanjšano funkcioniranje na več področjih, brez prijateljev, resne težave pri odgovornem ravnanju, 6 – nezmožnost funkcioniranja na skoraj vseh področjih, socialna izolacija, 7 – nezmožnost ohranjanja socialnega funkcioniranja in minimalne osebne higiene

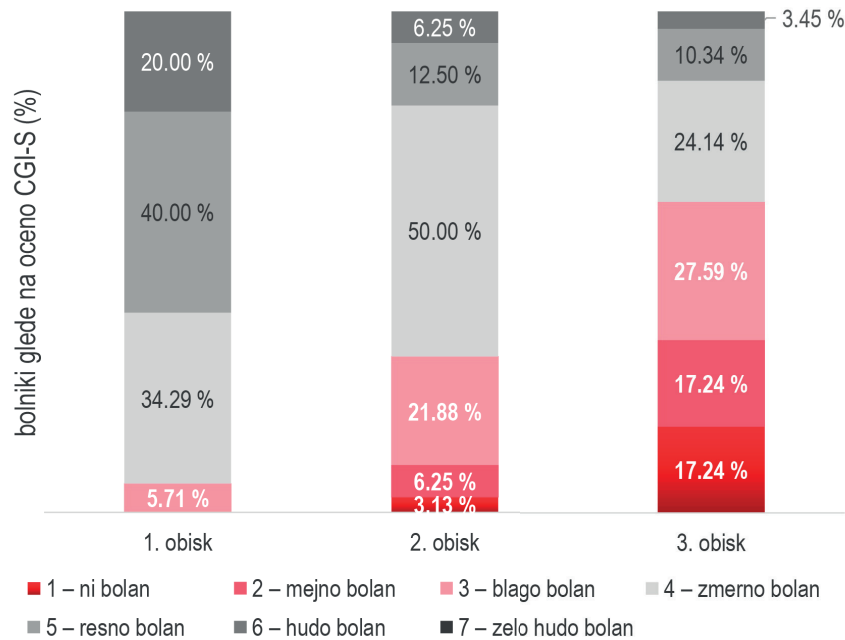


Slika 6: Porazdelitev bolnikov glede na oceno izboljšanja socialnega in poklicnega funkcioniranja, po obiskih

Podanaliza skupine bolnikov, predhodno zdravljenih z risperidonom

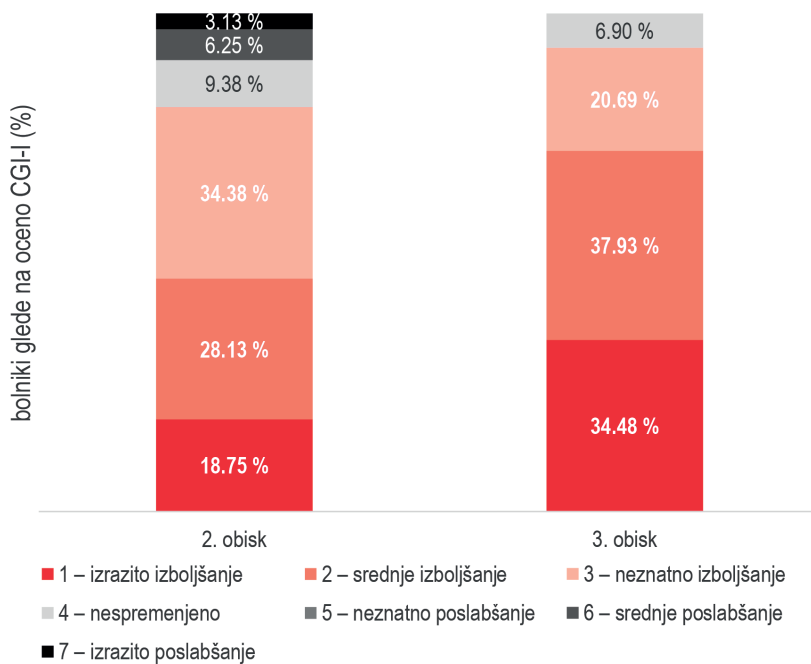
V podanalizo je bilo zajetih 35 bolnikov, ki so se predhodno zdravili z risperidonom v povprečnem dnevnem odmerku po 4,4 mg. Ob vključitvi v študijo so jim bile uvedene tablete paliperidona v povprečnem dnevnem odmerku po 5,6 mg. Po enem mesecu je bilo z odmerkom paliperidona po 6 mg ali več zdravljenih 82,8 % bolnikov iz te skupine. Za dva bolnika na prvem obisku in osem bolnikov na tretjem obisku ni bilo podatka o odmerku. (18, 19)

Potem ko so prenehali jemati risperidon in se začeli zdraviti s tabletami paliperidona, se je resnost bolezn (ocenjena po CGI-S) statistično pomembno ($p < 0,0001$) zmanjšala, in sicer s $4,74 \pm 0,85$ na prvem obisku na $3,81 \pm 1,06$ na drugem obisku in $3,03 \pm 1,38$ na tretjem obisku. Po dveh mesecih se je resnost bolezn relativno zmanjšala za 33 %. Ocena CGI-S ni bila zabeležena pri treh bolnikih na drugem obisku in šestih bolnikih na tretjem obisku. Na prvem obisku je bilo resno oziroma hudo bolnih 60,0 % bolnikov, po dvomesečnem zdravljenju pa le še 13,8 %. Delež bolnikov, ki niso bili več bolni oziroma so bili mejno do blago bolni, se je povečal s 5,7 % na 62,1 % (slika 7). (18)



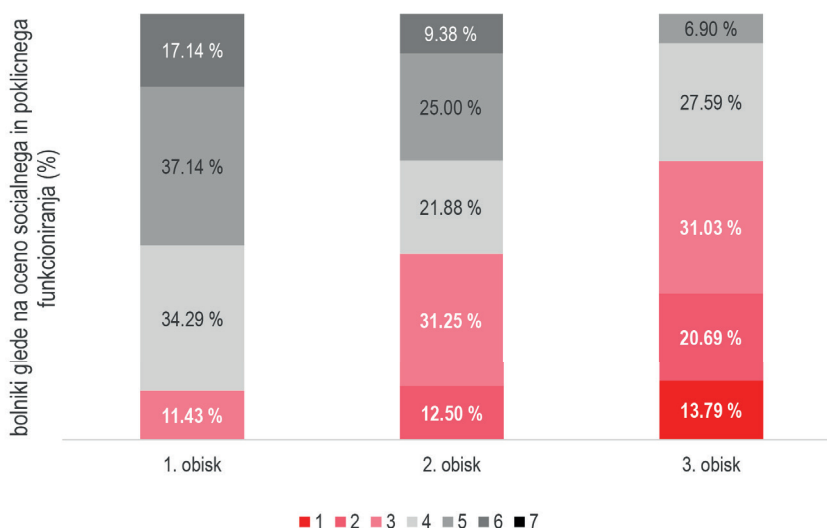
Slika 7: Porazdelitev bolnikov, predhodno zdravljenih z risperidonom, glede na oceno resnosti bolezn (CGI-S), po obiskih

Med dvomesečnim zdravljenjem se je klinično stanje bolnikov v tej skupini, vrednoteno s CGI-I, statistično pomembno ($p < 0,0001$) izboljšalo. Povprečna ocena CGI-I je bila na drugem obisku $2,75 \pm 1,48$, na tretjem pa $2,00 \pm 0,93$. Ocena CGI-I ni bila zabeležena pri treh bolnikih na drugem obisku in šestih bolnikih na tretjem obisku. Po dveh mesecih zdravljenja se je klinično stanje izboljšalo pri 93,1 % bolnikov, izmed katerih jih je kar 72,4 % poročalo o srednjem do izrazitem izboljšanju kliničnega stanja (slika 8). (18)



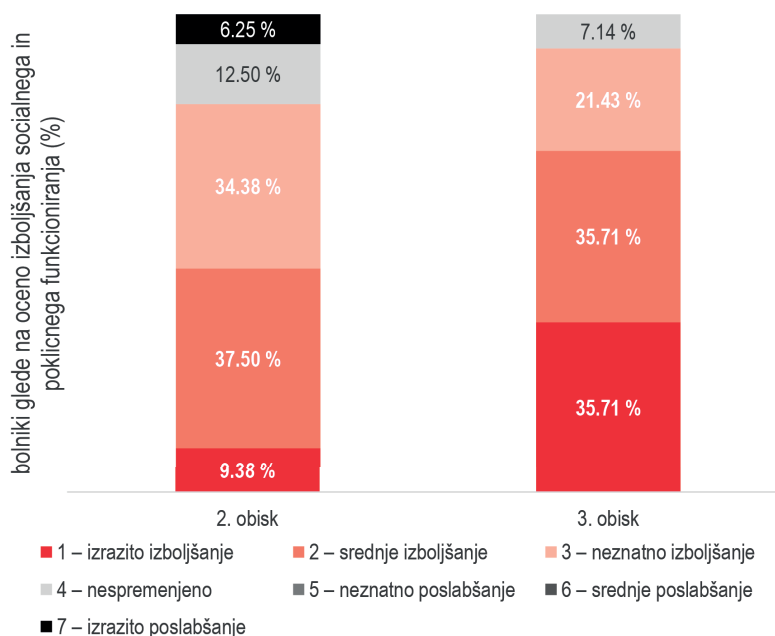
Slika 8: Porazdelitev bolnikov, ki so bili predhodno zdravljeni z risperidonom, glede na oceno izboljšanja kliničnega stanja (CGI-I) na drugem in tretjem obisku

Pri tej skupini bolnikov se je statistično pomembno ($p < 0,0001$) izboljšalo tudi socialno in poklicno funkcioniranje (ocenjeno po 7-stopenjski lestvici). Povprečna ocena na prvem obisku je bila $4,60 \pm 0,91$, na drugem obisku $3,88 \pm 1,21$ in na tretjem obisku $2,93 \pm 1,16$. Pri treh bolnikih na drugem obisku in šestih bolnikih na tretjem obisku ocena ni bila zabeležena. Po dveh mesecih zdravljenja se je ocena bolnikovega funkcioniranja relativno zmanjšala za 33 %. Delež bolnikov z resno zmanjšanim funkcioniranjem na več področjih oziroma nezmožnostjo funkcioniranja na skoraj vseh področjih (oceni 5 in 6) se je po dveh mesecih zdravljenja zmanjšal s 54,3 % na 6,9 % (slika 9). Po enem mesecu zdravljenja je izboljšanje funkcioniranja doseglo 81,3 % bolnikov, po dveh pa 92,9 % (slika 10). Pri treh bolnikih na drugem obisku in sedmih bolnikih na tretjem obisku ocena ni bila zabeležena. (18)



Slika 9: Porazdelitev bolnikov, ki so bili predhodno zdravljeni z risperidonom, v skupine glede na oceno socialnega in poklicnega funkcioniranja po obiskih

Legenda: 1 – zelo dobro funkcioniranje pri različnih dejavnostih, 2 – dobro funkcioniranje, možne le občasne manjše težave, 3 – rahlo zmanjšano funkcioniranje na določenih področjih, vzdrževanje nekaj pomembnih odnosov, 4 – zmerno zmanjšano funkcioniranje na določenih področjih z možnostjo konfliktov, nekaj prijateljev, 5 – resno zmanjšano funkcioniranje na več področjih, brez prijateljev, resne težave pri odgovornem ravnanju, 6 – nezmožnost funkcioniranja na skoraj vseh področjih, socialna izolacija, 7 – nezmožnost ohranjanja socialnega funkcioniranja in minimalne osebne higiene



Slika 10: Porazdelitev bolnikov, ki so bili predhodno zdravljeni z risperidonom, glede na oceno izboljšanja socialnega in poklicnega funkcioniranja na drugem in tretjem obisku

VARNOST

Pri 84,3 % bolnikov med dvomesečnim spremljanjem ni bilo zabeleženih neželenih dogodkov. Neželeni dogodki, ki so bili vzročno povezani z zdravljenjem s tabletami paliperidona, so se pojavili pri 14,4 % bolnikov, neželeni dogodki brez vzročne povezave pa pri 1,3 % bolnikov. Največ vzročno povezanih neželenih dogodkov se je pojavilo med prvim in drugim obiskom (12,4 % bolnikov), na tretjem obisku je o njih poročalo 4,6 % bolnikov. Najpogostejši vzročno povezani neželeni dogodki so bili sedacija (7,2 % bolnikov), somnolenca (7,2 % bolnikov), glavobol (3,3 % bolnikov) in omotica (3,3 % bolnikov). Ostali vzročno povezani neželeni dogodki, kot so nespečnost, anksioznost, parkinsonizem, agitacija, hiperprolaktinemija, amenoreja in pridobivanje telesne mase, so se pojavili pri dveh ali enem bolniku. Najpogostejši neželeni dogodki so bili enaki, kot so navedeni v Povzetku glavnih značilnosti zdravila Parnido®. (18)

Zabeleženi vzročno povezani neželeni dogodki so bili pri večini bolnikov blagi do zmerni. V študiji ni bilo zabeleženih hudih vzročno povezanih neželenih dogodkov. Pri enem bolniku se je pojavil resen vzročno povezan neželeni dogodek (hiperprolaktinemija in amenoreja). Bolnikom, pri katerih so se pojavili vzročno povezani neželeni dogodki, so najpogosteje zmanjšali odmerek (4,6 %) ali pa ukrep ni bil potreben (3,9 %), pri 3,3 % bolnikov je bilo zdravilo ukinjeno. (18)

RAZPRAVA

V neintervencijski študiji je bila potrjena učinkovitost tablet s paliperidonom (Parnido®) v redni klinični praksi zdravljenja bolnikov s shizofrenijo ali shizoafektivno motnjo, saj so se vsi štirje parametri, s katerimi so raziskovalci ocenjevali učinkovitost zdravljenja (ocena CGI-S, ocena CGI-I, ocena socialnega in poklicnega funkcioniranja bolnikov, ocena izboljšanja socialnega in poklicnega funkcioniranja bolnikov), statistično pomembno izboljšali. Pokazalo se je, da so parametri učinkovitosti med seboj sorazmerno odvisni. Že po prvem mesecu je bilo največ bolnikov zdravljenih s priporočenim dnevnim odmerkom po 6 mg. (17, 18, 19)

Globalni klinični kazalniki bolezn (CGI-S, CGI-I) so najprimernejša metoda za klinično vrednotenje pomembnih sprememb pri bolnikih. (20, 21) Po dveh mesecih spremljanja se je resnost bolezn (ocenjena po CGI-S) relativno zmanjšala za 32 %. Delež bolnikov, ki so bili resno do zelo hudo bolni, se je z 59,5 % na prvem obisku zmanjšal na 16,6 % na tretjem obisku. Ob koncu študije 57,6 % bolnikov ni bilo več bolnih oziroma so bili mejno do blago bolni. Klinično stanje (ocenjeno po CGI-I) se je izboljšalo pri 87,8 % bolnikov. Rezultati so primerljivi s podobnimi študijami, ki so vrednotile učinkovitost tablet paliperidona v zdravljenju shizofrenije ali shizoafektivne motnje. (18, 22–24) V študiji, v kateri so bili bolniki z akutno shizofrenijo zdravljeni s tabletami paliperidona s flek-

sibilnim režimom odmerjanja v odmerkih po 3 do 12 mg, se je po 6 tednih zdravljenja odstotek bolnikov, ki so bili resno do zelo hudo bolni, s 74,1 % ob začetku študije zmanjšal na 20,0 % ob koncu študije. Ob koncu študije 48,3 % bolnikov ni bilo več bolnih ali pa so bili blago do mejno bolni. (22) V raziskavah, ki so potekale na bolnikih s shizoafektivno motnjo, se je po šestih tednih zdravljenja s tabletami paliperidona resnost bolezni zmanjšala za 21,7 % do 32,6 %. (24)

Neintervencijska študija je potrdila statistično pomembno izboljšanje socialnega in poklicnega funkcioniranja bolnikov. V povprečju se je po dveh mesecih zdravljenja s paliperidonom izboljšalo za tretjino (29 %), o tem je poročalo kar 87,6 % bolnikov. Podobno kot rezultati splošne učinkovitosti so tudi ti rezultati primerljivi z drugimi študijami (22, 23). V študiji, ki je bila izvedena v naturalističnih pogojih, se je funkcioniranje bolnikov s shizofrenijo, ocenjeno po lestvici PSP (angl. Personal and Social Performance Scale), po šestih tednih zdravljenja s tabletami paliperidona izboljšalo za 27,2 %. (22) Po podatkih iz druge študije, v katero so bili vključeni bolniki, ki so bili predhodno zdravljeni z drugim antipsihotikom, se je po 24 tednih zdravljenja s tabletami paliperidona funkcioniranje izboljšalo za 35,2 %. (23) Po podatkih iz literature so tablete paliperidona v odmerku po 3 do 15 mg (fleksibilni režim odmerjanja) izboljšano funkcioniranje ohranjale 52 tednov, kolikor je trajala študija. (25)

Bolniki so zdravljenje dobro prenašali, pri 84,3 % med dvomesečnim spremljanjem ni bilo zabeleženih neželenih dogodkov. Vzročno povezani neželeni dogodki so se pojavili pri 14,4 % bolnikov, najpogostejše v prvem mesecu zdravljenja. Najpogostejši so bili somnolenca, sedacija, glavobol in omotica, kar je v skladu s Povzetkom glavnih značilnosti zdravila Parnido®. Rezultati spremljanja varnosti so bili boljši kot v podobnih kliničnih študijah. V študiji, v kateri so pri bolnikih z akutno shizofrenijo varnost zdravljenja s tabletami paliperidona spremljali šest tednov, so se neželeni dogodki, vzročno povezani z zdravljenjem, pojavili pri 66 do 77 % bolnikov. Najpogostejši neželeni dogodki, ki so se pojavili pri ≥ 5 % bolnikov, so bili glavobol, anksioznost in nespečnost. V to študijo so bili vključeni bolniki, ki so potrebovali zdravljenje s tabletami paliperidona ne glede na fazo bolezni, kar bi lahko bil vzrok razlik med rezultati. (17, 18, 26)

Paliperidon je aktivni presnovek risperidona. V neintervencijski študiji je bila njegova učinkovitost potrjena tudi pri bolnikih, ki so bili predhodno zdravljeni

z risperidonom. Sprememba zdravljenja je enostavna, v študiji je bila izvedena na podlagi ekvivalentnih odmerkov risperidona in paliperidona. Pri teh bolnikih sta se resnost bolezni in ocena njihovega socialnega in poklicnega funkcioniranja po dveh mesecih izboljšali za 33 %, kar je primerljivo z rezultati zdravljenja vseh vključenih bolnikov. (18, 27) Druge klinične študije, ki so proučevale učinkovitost zdravljenja s tabletami paliperidona po zdravljenju z risperidonom, so poročale o nekoliko manjšem izboljšanju kliničnega stanja in funkcioniranja bolnikov. (18, 26, 28, 29) V eni od študij je po šestih tednih zdravljenja s tabletami paliperidona v odmerku po 3 do 12 mg (fleksibilni režim odmerjanja) prišlo do pomembnega zmanjšanja resnosti bolezni (CGI-S) za 15,2 % ter do izboljšanja osebnega in socialnega funkcioniranja, ocenjenega po PSP, za 14,5 %. (28)

Proizvodnja tablet paliperidona (Parnido®) temelji na tehnologiji osmotsko kontroliranega sistema, znane kot OROS (angl. osmotic-controlled release oral delivery system), ki zagotavlja 24-urno enakomerno sproščanje zdravilne učinkovine, kar omogoča začetek zdravljenja s terapevtskim odmerkom, hiter začetek delovanja ter za bolnika enostaven režim jemanja. (17, 26, 30)

Zaradi zmanjšane fluktuacije plazemske koncentracije paliperidona v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem se v primerjavi z risperidonom lahko zmanjša tudi tveganje za pojav nekaterih neželenih dogodkov. (17, 31, 32) V post hoc analizi so na osnovi rezultatov iz dveh šesttedenskih študij z risperidonom (2–6 mg/dan) oziroma tabletami paliperidona (3–12 mg/dan) pri bolnikih z akutno shizofrenijo primerjali prenašanje obeh zdravil. Ugotovili so, da pri zdravljenju s tabletami paliperidona prihaja do nižje stopnje akatizije, nemira, anksioznosti, nespečnosti, somnolence, omotice in gastrointestinalnih težav. Tudi pridobivanje telesne mase je bilo rahlo večje pri bolnikih, zdravljenih z risperidonom ($1,3 \pm 3,7$ kg), kot pri bolnikih, zdravljenih s paliperidonom ($0,7 \pm 2,7$ kg). (26) V šestmesečni klinični študiji, v kateri so spremljali bolnike z neakutno shizofrenijo, je po zamenjavi risperidona s tabletami paliperidona prišlo do klinično pomembnega izboljšanja ekstrapiramidnih simptomov, kakovosti spanja in dnevne zaspanosti. (33)

Zdravljenje s tabletami paliperidona je ob ugodnem varnostnem profilu privedlo do pomembnega izboljšanja vseh spremljanih parametrov učinkovitosti. Čeprav je bila večina vključenih bolnikov (83,0 %) predhodno že zdravljena z drugim antipsihoti-

kom, najpogosteje z olanzapinom (43,3 %) ali risperidonom (27,6 %), ki se v klinični praksi uvrščata med najučinkovitejše antipsihotike, je študija potrdila, da tablete paliperidona predstavljajo učinkovito in varno možnost zdravljenja tudi za bolnike, ki so neuspešno zdravljeni z drugim antipsihotikom. (18, 34)

ZAKLJUČEK

Z neintervencijsko študijo sta bili potrjeni klinična učinkovitost in varnost zdravljenja s tabletami paliperidona (Parnido®) pri bolnikih s shizofrenijo in shizoafektivno motnjo. Zdravljenje je statistično pomembno zmanjšalo resnost bolezni in izboljšalo klinično stanje bolnikov ter njihovo socialno in poklicno funkcioniranje. Paliperidon kot aktivni pre-

snovek risperidona zaradi drugačnih farmakoloških lastnosti omogoča za bolnika enostaven režim jemanja enkrat na dan, kar v primerjavi z risperidonom lahko izboljša sodelovanje bolnikov. Dodatna podanaliza je potrdila, da so tablete paliperidona učinkovite tudi pri bolnikih, ki so bili predhodno zdravljeni z risperidonom, saj so se tudi v tej skupini vsi parametri učinkovitosti statistično pomembno izboljšali.

Bolniki, ki so bili vključeni v študijo, so tablete paliperidona dobro prenašali. Pri 84,3 % bolnikov ni bilo zabeleženih neželenih dogodkov. Rezultati torej potrjujejo, da je zdravilo Parnido® učinkovit in varen antipsihotik, ki lahko izboljša klinični izid zdravljenja.

Literatura

1. Abrams DJ, Rojas DC, Arciniegas DB. Is schizoaffective disorder a distinct categorical diagnosis? A critical review of the literature. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2008; 4 (6): 1089–109.
2. The continuing story of schizophrenia and schizoaffective disorder: One condition or two? *Schizophrenia Research: Cognition* 2019; 16: 36–42.
3. Valle R. Schizophrenia in ICD-11: Comparison of ICD-10 and DSM-5. *Revista de Psiquiatria y Salud Mental (English Edition)* 2020. 13 (2): 95–104.
4. ICD 11 - Mortality and Morbidity Statistics. [internet]. [citirano 21.6.2021]. Dostopno na: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http%3a%2f%2fid.who.int%2fclid%2fentity%2f106339515>.
5. Malaspina D, Owen MJ, Heckers S et al. Schizoaffective Disorder in the DSM-5. *Schizophr Res.* 2013; 150 (1): 21–5.
6. Schizophrenia: Prevalence [Internet]. [citirano 21.6.2021]. Dostopno na: <https://www.uptodate.com/contents/schizophrenia-in-adults-epidemiology-and-pathogenesis>.
7. Stephanie Yip. DataMonitor Treatment : Schizophrenia. *Datamonitor healthcare* 2017.
8. Galderisi S, Rossi A, Rocca P et al. Italian Network For Research on Psychoses. The influence of illness-related variables, personal resources and context-related factors on real-life functioning of people with schizophrenia. *World Psychiatry.* 2014; 13 (3): 275–87.
9. Lindenmayer JP, Kaur A. Antipsychotic Management of Schizoaffective Disorder: A Review. *Drugs* 2016; 76: 589–604.
10. Murru A, Pacchiarotti I, Nivoli AMA et al. What we know and what we don't know about the treatment of schizoaffective disorder. *European Neuropsychopharmacology* 2011; 21: 680–90.
11. The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia [internet]. 3rd ed. The American Psychiatric Association; 2020 [citirano 20.6.2021]. Dostopno na: <https://psychiatryonline.org/doi/pdf/10.1176/appi.books.9780890424841>.
12. Alphs L, Fu DJ, Turkoz I. Paliperidone for the Treatment of Schizoaffective Disorder, Expert Opinion on Pharmacotherapy 2016; DOI: 10.1517/14656566.2016.1161029.
13. National Institute for Health and Care Excellence: Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management. Clinical guideline [CG178] [internet]. 2014. [citirano 6 June 2021]. Dostopno na: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg178>.
14. Harvey PD, Strassnig MT, Silberstein J. Prediction of disability in schizophrenia: Symptoms, cognition, and self-assessment. *Journal of Experimental Psychopathology.* July 2019. doi:10.1177/2043808719865693.

15. Alamo C, López-Muñoz F. The Pharmacological Role and Clinical Applications of Antipsychotics' Active Metabolites: Paliperidone versus Risperidone. *Clin Exp Pharmacol* 2013, 3 (1). <http://dx.doi.org/10.4172/2161-1459.1000117>.
16. Which Pharmacotherapies Are Most Effective for Schizoaffective Disorder? [internet] *Psychiatric Times* [citirano 7.6.2021]. Dostopno na: <https://www.psychiatrictimes.com/view/which-pharmacotherapies-most-effective-schizoaffective-disorder>.
17. Povzetek glavnih značilnosti zdravila za Parnido.
18. Gorjanc Vitez A. Neintervencijsko spremljanje varnosti in učinkovitosti tablet s paliperidonom (Parnido®) v klinični praksi pri bolnikih s shizofrenijo in shizoafektivno motnjo. KPASES 04/2018 – PARNIDO/SI. Zaključno poročilo. Podatki iz dokumentacije Krka, d. d., Novo mesto. 2021.
19. Smrekar J. Neintervencijsko spremljanje varnosti in učinkovitosti tablet s paliperidonom (Parnido®) v klinični praksi pri bolnikih s shizofrenijo in shizoafektivno motnjo. Statistično poročilo. Podatki iz dokumentacije. Krka, d. d., Novo mesto, 2020.
20. Crosby RD, Kolotkin RL, Williams GR. Defining clinically meaningful change in health-related quality of life. *J Clin Epidemiol.* 2003; 56 (5): 395–407.
21. Si T, Shi C, Sun L et al. Assessment of the Minimum Clinically Important Difference in Symptoms and Functions of Patients With Acute Schizophrenia: A Post hoc Analysis of an Open-Label, Single-Arm Multicenter Study. *Front Psychiatry* 2021; 12: 653916.
22. Schmauss M, Jukić V, Siracusano A et al. Flexible dosing with paliperidone ER in the treatment of patients with acutely exacerbated schizophrenia: results from a single-arm, open-label study. *Curr Med Res Opin.* 2012; 28 (8): 1395–404.
23. Shi C, Yao SQ, Xu YF et al. Improvement in social and cognitive functioning associated with paliperidone extended-release treatment in patients with schizophrenia: a 24-week, single arm, open-label study. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2016; 12: 2095–104.
24. Yang L. Oral Paliperidone A Review of its Use in the Management of Schizoaffective Disorder. *CNS Drugs* 2011; 25 (6): 523–38.
25. 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: 343–56.
26. Yanick PG, Winans EA. Paliperidone ER: a review of the clinical trial data. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2007; 3 (6): 869–83.
27. Definirani dnevni odmerki po ATC [internet]. Svetovna zdravstvena organizacija [citirano 16.6.2021]. Dosegljivo na: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/.
28. Canuso CM, Youssef EA, Bossie CA. Paliperidone extended-release tablets in schizophrenia patients previously treated with risperidone. *Int Clin Psychopharmacol.* 2008; 23 (4): 209–15.
29. Mauri M, Mauri MC, Adami M et al. Efficacy and tolerability of paliperidone ER in patients with unsatisfactorily controlled schizophrenia by other antipsychotics: a flexible-dose approach. *Int Clin Psychopharmacol.* 2015; 30 (6): 329–37.
30. 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 (1–3): 147–61.
31. Spina E, Crupi R. Safety and Efficacy of Paliperidone Extended-Release in Acute and Maintenance Treatment of Schizophrenia. *J Cent Nerv Syst Dis.* 2011; 3: 27–41.
32. Jones MP, Nicholl D, Trakas K. Efficacy and tolerability of paliperidone ER and other oral atypical antipsychotics in schizophrenia. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2010; 48 (6): 383–99.
33. Naber D, Peuskens J, Millet B et al. Flexible-dose oral paliperidone ER in non-acute schizophrenia previously unsuccessfully treated with oral risperidone. *Clin Pract* 2014; 11 (6): 573–83.
34. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2019; 394: 939–51.