

Het driemaandelijkse paliperidonpalmitaatdepot bij schizofrenie

S.K. SPOELSTRA, L. BAIS, H. KNEGTERING

- ACHTERGROND** Sinds 2016 is er een drie maanden werkzame versie van het intramusculaire paliperidonpalmitaat voor de behandeling van schizofrenie op de Nederlandse en Belgische markt.
- DOEL** Een overzicht geven van de indicatie, effectiviteit en bijwerkingen van de injecteerbare driemaandelijkse formulering van paliperidonpalmitaat. Inventariseren van de voor- en nadelen van het driemaandelijkse depot.
- METHODE** Een klinisch georiënteerde literatuurstudie.
- RESULTATEN** Het driemaandelijkse paliperidonpalmitaatdepot lijkt even effectief als het maandelijkse paliperidonpalmitaatdepot en heeft eenzelfde bijwerkingenprofiel.
- CONCLUSIE** Het driemaandelijkse paliperidonpalmitaatdepot is een effectieve behandeloptie voor schizofrenie. De definitieve plaatsbepaling van het middel zal uit toekomstig onderzoek moeten blijken.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 60(2018)12, 827-833

TREFWOORDEN langwerkende injecteerbare antipsychotica, driemaandelijks paliperidonpalmitaatdepot, schizofrenie



Sinds de introductie van chloorpromazine in 1952 zijn antipsychotica een belangrijk onderdeel van de symptomatische behandeling van psychotische stoornissen (Samara e.a. 2016). In de klinische praktijk volgt een recidiefpsychose vaak nadat een patiënt stopt met een antipsychoticum. Een systematische review liet een recidiefpercentage na één jaar van 77% zien bij patiënten met een eerste psychose die stopten met hun antipsychoticum. Dit percentage liep op tot 90% na twee jaar. Daarentegen was het recidiefpercentage van patiënten die antipsychotica onafgebroken gebruikten na één jaar slechts 3% (Zipursky e.a. 2014).

Veel mensen vinden het lastig om een langdurig voorgeschreven medicamenteuze behandeling te volgen. Bij mensen met een psychotische stoornis wordt langdurig gebruik van medicatie vaak gecompliceerd door een gering ziektebesef en cognitieve stoornissen (Keith e.a. 2004; Velligan e.a. 2010). Meer dan één op de drie mensen met een psychose stopt na circa vier weken behandeling met het geadviseerde antipsychoticum of gebruikt niet langer de geadviseerde dosis. Na twee jaar kan dit percen-

tage oplopen tot meer dan 74% (Knegtering e.a. 2011).

Na elke recidiefpsychose bestaat de tendens dat de herstelperiode langer duurt, kan er meer cognitieve achteruitgang optreden en zijn er aanwijzingen dat antipsychotica bij sommige mensen minder effectief zijn in het verminderen van psychotische symptomen (Emsley e.a. 2013). Dit kan op langere termijn tot slechtere symptomatische, sociale en lichamelijke uitkomsten leiden (Lloyd e.a. 2010; Leucht e.a. 2012). Preventie van recidiefpsychosen is daarom een belangrijk doel in de behandeling van psychotische stoornissen.

Depot- versus orale antipsychotica

Hoewel vergelijkend onderzoek naar de effectiviteit van depot- en orale antipsychotica lastig is, zijn er steeds meer aanwijzingen dat de kans op een recidiefpsychose bij gebruik van depotantipsychotica kleiner is dan bij antipsychotica in een orale formulering (Kirson e.a. 2013; Kishimoto e.a. 2013). Uit een nationale cohortstudie van Tiihonen e.a. (2017) blijkt dat van alle medicamenteuze opties bij schizofrenie, clozapine en langwerkende intra-

musculaire antipsychotica (depotmedicatie) het effectiefst zijn ter preventie van een recidiefpsychose. Tevens laten zij zien dat met depotantipsychotica het risico op een heropname, in vergelijking met equivalente orale formuleringen, ongeveer 20-30% lager is (Tiihonen e.a. 2017).

Depotantipsychotica omzeilen het *first-pass*metabolisme, hebben een grotere biologische beschikbaarheid en garanderen gedurende een aantal weken tot maanden een stabiele(re) antipsychoticumbloedspiegel (Olivares e.a. 2011). De langere tijdsintervallen bieden meer ruimte om andere aspecten van de problematiek dan wel comorbide stoornissen te behandelen, bijvoorbeeld fysieke aandoeningen, middelenmisbruik, sociaal herstel, herwinnen van zelfgevoel en traumabehandeling. Ook kan het de behandelaar duidelijk worden of er daadwerkelijk sprake is van een gebrek aan respons op een middel, wat met partiële of volledige therapieontrouw met orale formuleringen vaak lastig te beoordelen is. Daarnaast is het voor iedereen duidelijk wanneer medicatie wordt gestaakt en er een vergroot risico op een recidiefpsychose ontstaat (Decuypere e.a. 2017). De kans op een overdosis of een intoxicatie is met depotantipsychotica kleiner dan met orale medicatie.

Ondanks alle voordelen zijn depotantipsychotica geen allesomvattende oplossing voor verminderde therapietrouw, aangezien ook mensen die depotantipsychotica gebruiken, kunnen stoppen met een antipsychoticum (Decuypere e.a. 2017). Voor het succesvol instellen op depotantipsychotica is de context van een breed biopsychosociaal behandelaanbod en een goede zorgorganisatie essentieel (Knegtering e.a. 2011).

Gebruik depotantipsychotica

Depotantipsychotica worden in de klinische praktijk nog relatief weinig voorgeschreven. Bovendien worden ze vooral in de latere fasen van het ziekteproces aangewend. Het gebruik van depotantipsychotica verschilt per land (Fourrier e.a. 2000; Barnes e.a. 2009). Uit onderzoek blijkt dat er een aantal redenen is waarom depots relatief weinig worden voorgeschreven: visies van behandelaars, onderschatting door behandelaars van het gebrek aan therapietrouw, afwijzing van een depot door patiënten of behandelaars, gepercipieerde dwang bij patiënten of het vermoeden van een geringe acceptatie door patiënten (Heres e.a. 2006; Patel e.a. 2009; 2011).

Naar verwachting zal het gebruik van depotantipsychotica de komende jaren toenemen, onder anderen bij patiënten in de vroege fase van het ziekteproces (Heres e.a. 2006; Taylor & Ng 2013; Bernardo & Bioque 2016; Carpenter & Buchanan 2016) en bij forensisch psychiatrische patiënten (Mortlock e.a. 2017; Miyamoto e.a. 2017). Er is een groeiend inzicht dat (lage doseringen) depotantipsychotica, ter

AUTEURS

SYMEN K. SPOELSTRA, psychiater, senior onderzoeker, Verslavingszorg Noord Nederland/BinG, Groningen.

LEONIE BAIS, senior onderzoeker, Lentis Research, Lentis, Groningen.

RIKUS KNEGTERING, psychiater, opleider Lentis en hoofd Lentis Research, Groningen.

CORRESPONDENTIEADRES

Dr. S.K. Spoelstra, Verslavingszorg Noord Nederland/BinG, Groningen.

E-mail: k.spoelstra@vnn.nl

Geen strijdige belangen.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 6-6-2018.

preventie van een recidiefpsychose, met name in vroege stadia van het ziekteproces, een positieve invloed kunnen hebben op de uitkomsten op lange termijn (Heres e.a. 2011; Bernardo & Bioque 2016; Carpenter & Buchanan 2016). Daarnaast is er door de beschikbaarheid van tweede en derde generatie intramusculaire depotpreparaten (risperidon, olanzapine, paliperidon, aripiprazol) een grotere keuze uit verschillende soorten depotantipsychotica. Deze depots verschillen onder andere in goedgekeurde injectieplaatsen, naaldgrootte, injectievolume, vereisten voor orale suppletie, beschikbaarheid van reeds gevulde injectiespuiten, opslageisen, observatieperiode na injectie, maar ook in interacties en bijwerkingen (Bernardo & Bioque 2016; Citrome 2017).

Paliperidonpalmitaat

In dit artikel geven wij een overzicht van de eigenschappen van paliperidonpalmitaat, waarvoor een preparaat is ontwikkeld met een werkingsduur van ongeveer drie maanden. Deze driemaandelijkse versie van paliperidonpalmitaat is sinds 2016 in Nederland en België beschikbaar onder de handelsnaam Trevicta. De farmacokinetiek, het receptorprofiel, de effectiviteit en de bijwerkingen komen aan de orde. Daarnaast zullen wij de voor- en nadelen van dit driemaandelijkse depot bespreken binnen het kader van het totale behandelaanbod en vanuit het perspectief van de verschillende betrokkenen.

METHODE

Zoekstrategie

Een literatuurstudie werd uitgevoerd via PubMed, waarbij we zochten naar Engelstalige artikelen (gepubliceerd tot

januari 2018) over het driemaandelijke paliperidondepot. De zoekterm ‘paliperidone palmitate 3-monthly’ leverde 10 artikelen op, waarvan er uiteindelijk 8 werden geselecteerd op basis van relevantie; twee artikelen betroffen de maandelijkse paliperidonvariant. Aanvullend werd gebruikgemaakt van referenties uit de geselecteerde artikelen. Ook zochten we in de database op www.clinicaltrials.gov/, maar hier werden geen trials gevonden.

RESULTATEN

Indicatie en registratie

In 2007 is paliperidon (9-hydroxyrisperidon) onder de merknaam Invega in de Europese Unie (EU) goedgekeurd voor oraal gebruik bij de behandeling van schizofrenie. Sinds 2011 is paliperidon als palmitaat in een maandelijkse formulering (Xeplion) (PP1M) verkrijgbaar voor de onderhoudsbehandeling van schizofrenie.

In 2015 heeft de Food and Drug Administration het driemaandelijke depot (Invega Trinza) goedgekeurd in de Verenigde Staten. Het driemaandelijke paliperidonpalmitaatdepot (PP3M) werd geregistreerd voor volwassen patiënten met een psychotische stoornis die meer dan vier maanden met de maandelijkse formulering van het paliperidondepot zijn behandeld en klinisch stabiel zijn (Bernardo & Bioque 2016; Magnusson e.a. 2017). In het voorjaar van 2016 heeft de European Medicines Agency het driemaandelijke paliperidonpalmitaatdepot goedgekeurd voor de Europese markt (met een andere merknaam als in de Verenigde Staten, namelijk Trevicta).

Farmacodynamiek

Paliperidonpalmitaat, afgeleid van benzisoxazool, wordt gehydrolyseerd naar paliperidon (9-hydroxyrisperidon), wat de primaire (tamelijk hydrofiele) metabooliet van risperidon is (Bishara 2010). Paliperidon is een centrale dopamine D_2 - en serotonine 5-HT_{2A} -receptorantagonist, maar blokkeert ook, zij het in mindere mate, de alfa-1- en alfa-2-adrenerge en histaminerge H_1 -receptoren (EMA 2016; Janssen 2016). In tegenstelling tot risperidon blokkeert paliperidon geen bèta-adrenerge receptoren, muscarinecholinereceptoren of peptiderge receptoren en heeft minder affiniteit voor D_4 -receptoren (Bernardo & Bioque 2016; Janssen 2016).

Farmacokinetiek

Het PP3M-depot heeft een substantieel langer doseringsinterval dan alle andere tot januari 2018 beschikbare depotantipsychotica (Bernardo & Bioque 2016). Net zoals bij PP1M is bij PP3M gebruikgemaakt van zogenaamde nanokristaltechnologie. Dit is een techniek waarbij het medicijn wordt toegediend in de vorm van minuscule kristallen die

slecht in water oplossen. Dit principe zorgt ervoor dat de kristallen, afhankelijk van hun omvang, langzaam in de weefsels oplossen. PP3M heeft vergeleken met PP1M een groter injectievolume en grotere partikels, waardoor PP3M gedurende een langere periode biologisch beschikbaar is (Ravenstijn e.a. 2016).

Nadat het middel vrijkomt in het bloed, wordt paliperidon door esterasen in het bloed afgesplitst van de palmitaatgroep en wordt de stof vervolgens biologisch actief in de systemische circulatie en uiteindelijk in het brein (Janssen 2016).

De piek in de plasmaconcentratie paliperidon na één PP3M-injectie treedt op na (mediaan) 30-33 dagen (C_{\max}). De eliminatiehalfwaardetijd ($T_{1/2}$) bedraagt 84-95 dagen na injectie in de deltaspier en 118-139 dagen na injectie in de gluteale spier (Gopal e.a. 2015). De gemiddelde C_{\max} na injectie in de deltaspier is 11-12% hoger dan in de gluteale spier (Janssen 2016). Dit laatste heeft echter nauwelijks klinische relevantie, mede omdat patiënten volgens protocol eerst stabiel ingesteld moeten zijn op de maandelijkse variant, alvorens met de driemaandelijke variant kan worden gestart, waardoor de *steady state* reeds is bereikt (Ravenstijn e.a. 2016).

Effectiviteit

De effectiviteit van PP3M als onderhoudsbehandeling bij mensen die voldeden aan de DSM-IV-criteria voor schizofrenie is in twee fase III-studies onderzocht. In een gerandomiseerde internationale multicentertrial (in 8 landen) van Berwaerts e.a. (2015) werden 305 patiënten die PP1M gebruikten, gerandomiseerd toegewezen aan een groep ($n = 160$) die de PP3M-formulering kreeg en een groep ($n = 145$) die een placeboantipsychoticum kreeg. De duur tot de eerste terugval was significant verschillend ten gunste van PP3M (hazardratio: 3,45; 95%-BI: 1,73-6,88; $p < 0,001$) (Berwaerts e.a. 2015).

In een gerandomiseerde, dubbelblinde multicenterstudie van Savitz e.a. (2016) werden 1016 patiënten na 17 weken gebruik van PP1M gerandomiseerd toegewezen aan ofwel een groep ($n = 512$) die de maandelijkse paliperidoninjectie continueerde, ofwel een groep ($n = 504$) die overschakelden op de driemaandelijke formulering. De terugvalpercentages waren niet significant verschillend tussen beide groepen. Beide groepen hadden eveneens gelijke tolerantieprofielen (Savitz e.a. 2016).

Samengevat bleek uit de studies dat er geen verschil was tussen PP1M en PP3M wat betreft effectiviteit, tolerantie en recidiefpercentages. PP3M was effectiever dan een placeboantipsychoticum wat betreft de duur van recidiefvrije periode en vermindering van het totaal aantal recidieven (Berwaerts e.a. 2015; Savitz e.a. 2016; Lamb & Keating 2016).

Bijwerkingen

In klinische trials heeft PP_{3M} dezelfde ongewenste effecten als de maandelijks formulering (Lamb & Keating 2016), zoals slaapproblemen, nasofaryngitis (meest frequent), een (huid)reactie op de plek van de injectie, bewegingsstoornissen (met name akathisie en parkinsonisme), gewichtstoename, toename van de hoeveelheid prolactine in het bloed en tachycardie (Nussbaum & Stroup 2012; Bernardo & Bioque 2016).

Klinisch gebruik

Geadviseerd wordt PP_{3M} alleen te starten nadat een patiënt meer dan vier maanden klinisch stabiel is en een goede tolerantie laat zien op een vaste dosis PP_{1M} (Xeplion). De geadviseerde dosis van PP_{3M} bedraagt 3,5 keer de dosis van PP_{1M}. De start van de driemaandelijks injectie kan op het geplande tijdstip van de PP_{1M}-injectie (tot 7 dagen ervoor of erna) plaatsvinden. Na onderbreking van PP_{3M}-gebruik van één tot zes maanden is een oplaaddosis met PP_{1M} aan te bevelen.

Indien nodig kan de dosis elke drie maanden worden verhoogd tot een maximaal onderzochte dosis van 525 mg per drie maanden. PP_{3M} is beschikbaar in de doseringen van 175, 263, 350 en 525 mg. De driemaandelijks depotsuspensie wordt geleverd in reeds gevulde spuitjes die niet gekoeld bewaard hoeven te worden (Gopal e.a. 2015). In vergelijking met PP_{1M} dient bij PP_{3M} voor toediening van de injectie de spuit krachtiger te worden geschud, voor ten minste 15 seconden, om een homogene suspensie te waarborgen (Gopal e.a. 2015). PP_{3M} is onderzocht voor intramusculaire injectie in zowel de delta- als de gluteale spier.

Bij matige tot ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 50 ml/min) wordt de injectie niet aanbevolen. Ditzelfde geldt voor een overgevoeligheid voor paliperidon en risperidon. Dementiegerelateerde psychosen gelden als een contra-indicatie.

De kans op interacties is beperkt, omdat paliperidon niet via de lever wordt gemetaboliseerd. De klaring via de nier kan worden beïnvloed door geneesmiddelen die de P-glycoproteïne pomp (PgP) beïnvloeden, zoals carbamazepine, rifampicine en sint-janskruid. Deze middelen verhogen de renale klaring van paliperidon en verlagen de plasmaconcentratie. Dit inducerend effect op PgP houdt na het stoppen van genoemde middelen nog twee tot drie weken aan. Daarnaast is terughoudendheid geboden bij gelijktijdige toediening van PP_{3M} met meerdere middelen die de QTc-tijd verlengen.

BESCHOUWING

De driemaandelijks formulering van paliperidonpalmitaat is momenteel het enige driemaandelijks antipsycho-

ticumdepot dat op de markt is. Dit maakt het een unieke behandeloptie voor mensen met schizofrenie, die kosten-effectiever zou kunnen zijn dan PP_{1M}. Onderzoek van Einarson e.a. (2017a; b) toonde aan dat bij vergelijking met andere depotpreparaten, mensen die PP_{3M} gebruikten de minste recidieven, opnames en SEH-bezoeken hadden.

De twee fase III-studies bevestigen de hypothese dat het driemaandelijks paliperidondepot (PP_{3M}) superieur is aan placebo en een vergelijkbaar effectiviteits- en bijwerkingenprofiel heeft als de maandelijks injecteerbare variant paliperidonpalmitaat (Berwaerts e.a. 2015; Savitz e.a. 2016).

Beperkingen studies

Deze studies hebben echter een aantal methodologische beperkingen. Patiënten met een geschiedenis van midde-lenafhankelijkheid werden geëxcludeerd, terwijl dit juist een groep is die extra gevoelig voor recidiefpsychosen is. Ook kunnen de bijwerkingenprofielen van PP_{1M} en PP_{3M} niet direct worden vergeleken omdat deze aansluitend en niet separaat werden toegediend. Patiënten konden overschakelen naar de driemaandelijks behandeling met paliperidonpalmitaat, met als voorwaarde dat zij in ieder geval vier maanden klinisch stabiel waren ingesteld op de maandelijks depotvariant. Deze wijze van omschakelen kan een vertekend beeld geven aangezien dit de grootste mogelijke kans op een succesvolle switch geeft. Immers, de effectiviteit en tolerantie voor PP_{1M} is dan reeds aangetoond.

Specifieke voor- en nadelen driemaandelijks depot

PP_{3M} heeft vanwege haar lange werkingsinterval en farmacodynamische eigenschappen een aantal specifieke potentiële voor- en nadelen. Zo zijn voor PP_{3M} slechts vier injecties per jaar noodzakelijk, in plaats van de gangbare tweewekelijkse of (twee)maandelijks injecties bij andere soorten depotantipsychotica. Sommige patiënten ervaren dit als prettig, aangezien zij hierdoor minder vaak met hun ziekte geconfronteerd worden en het gevoel kunnen hebben dat ze minder 'vastzitten' aan hun ziekte. Bovendien zijn er minder pijnlijke prikmomenten. Daarentegen komen patiënten wellicht niet vanzelfsprekend tussentijds in beeld, zodat een dreigende recidiefpsychose of andere problemen mogelijk niet tijdig worden gesignaleerd. Hierdoor kan het eventuele moment om bijvoorbeeld oraal (bij) te suppleren worden gemist.

Een ander voordeel van PP_{3M} is dat de lange intervallen en de farmacodynamische eigenschappen van PP_{3M} tot stabiele plasmaspiegels leiden, waardoor bij een goede instelling weinig kans is op ongewenste effecten tijdens piekspiegels. Dit in tegenstelling tot veel andere depotantipsychotica, waarbij sprake kan zijn van vermoeidheid, bewe-

gingsstoornissen of andere ongewenste effecten in de eerste uren tot dagen na een intramusculaire injectie.

Een nadeel van de vertraagde afgifte van paliperidonpalmitaat bij PP3M is er echter ook: deze heeft tot gevolg dat de behandeling niet snel kan worden onderbroken; na het staken van PP3M zal nog zeker een aantal maanden een aanzienlijke bloedspiegel paliperidonpalmitaat in het bloed aanwezig zijn.

Afwegingen

Of de genoemde voor- en nadelen daadwerkelijk van toepassing zullen zijn, zullen de komende jaren uit moeten wijzen. Meer trials, langere naturalistische follow-up studies en mirrorstudies, gebaseerd op data van zogenaamde *real-world* patiënten, zijn nodig om de langetermijnveiligheid en voordelen van deze nieuwe behandeloptie te bepalen, en om subpopulaties te identificeren die het meest van deze nieuwe behandeloptie kunnen profiteren. Het zou ook interessant zijn om te onderzoeken wat de kwaliteit van leven, tevredenheid en therapietrouw van patiënten die PP3M gebruiken is.

Over het algemeen kunnen we stellen dat de keuze om over te stappen op een depotantipsychoticum, ter verlaaging van de kans op een recidief en verkleining van de kans op heropnames, vooral zinvol is als deze binnen een breed psychosociaal behandel aanbod wordt geplaatst. Mensen met een psychotische stoornis hebben naast medicamenteuze behandeling recht op andere behandelingen zoals cognitieve gedragstherapie, dagbesteding, traumabehandeling en hulp bij sociale integratie. Uiteindelijk is voor het succesvol instellen op een depotantipsychoticum de context van een goede zorgorganisatie doorslaggevend (Knegtering e.a. 2011).

CONCLUSIE

Het driemaandelijkse paliperidonpalmitaatdepot kan een waardevolle behandel mogelijkheid zijn voor mensen met een psychotische stoornis, waarbij het met name zinvol is om deze te plaatsen binnen een breed behandel aanbod. Toekomstig onderzoek en ervaringen uit de praktijk zullen moeten uitwijzen wat de definitieve plaatsbepaling van het driemaandelijkse paliperidondepot is.

LITERATUUR

- Barnes TR, Shingleton-Smith A, Paton C. Antipsychotic long-acting injections: prescribing practice in the UK. *Br J Psychiatry Suppl* 2009; 52: 37-42.
- Bernardo M, Bioque M. Three-month paliperidone palmitate - a new treatment option for schizophrenia. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2016; 9: 899-904.
- Berwaerts J, Liu Y, Gopal S, Nuamah I, Xu H, Savitz A, e.a. Efficacy and safety of the 3-month formulation of paliperidone palmitate vs placebo for relapse prevention of schizophrenia: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2015; 72: 830-9.
- Bishara D. Once-monthly paliperidone injection for the treatment of schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2010; 6: 561-72.
- Carpenter WT Jr, Buchanan RW. Expanding therapy with long-acting antipsychotic medication in patients with schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 2016; 72: 745-6.
- Citrome L. Long-acting injectable antipsychotics update: lengthening the dosing interval and expanding the diagnostic indications. *Expert Rev Neurother* 2017; 17: 1029-43.
- Decuypere F, Sermon J, Geerts P, Denee TR, De Vos C, Malfait B, e.a. Treatment continuation of four long-acting antipsychotic medications in the Netherlands and Belgium: A retrospective database study. *Plos One* 2017; 12(6): e0179049.
- Einarson TR, Bereza BG, Tedouri F, Van Impe K, Denee TF, Dries PJT. Cost-effectiveness of 3-month paliperidone therapy for chronic schizophrenia in the Netherlands. *J Med Econ* 2017a; 20: 1187-99.
- Einarson TR, Bereza BG, Garcia Llinares I, Gonzalez Martin Moro B, Tedouri F, Van Impe K. Cost-effectiveness of 3-month paliperidone treatment for chronic schizophrenia in Spain. *J Med Econ* 2017b; 20: 1039-47.
- Emsley R, Oosthuizen P, Koen L, Niehaus D, Martinez L. Comparison of treatment response in second-episode versus first-episode schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2013; 33: 80-3.
- European Medicines Agency. Trevicta (paliperidone palmitate) prolonged release suspension for injection: EU summary of product characteristics.
- Fourrier A, Gasquet I, Allicar MP, Bouhassira M, Lepine JP, Bégaud B. Patterns of neuroleptic drug prescription: a national cross-sectional survey of a random sample of French psychiatrists. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49: 80-6.
- Gopal S, Vermeulen A, Nandy P, Ravenstijn P, Nuamah I, Buron Vidal JA, e.a. Practical guidance for dosing and switching from paliperidone palmitate 1 monthly to 3 monthly formulation in schizophrenia. *Curr Med Res Opin* 2015; 31: 2043-54.
- Heres S, Hamann J, Kissling W, Leucht S. Attitudes of psychiatrists toward antipsychotic depot medication. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 1948-53.
- Heres S, Reichhart T, Hamann J, Mendel R, Leucht S, Kissling W. Psychiatrists' attitude to antipsychotic depot treatment in patients with first-episode schizophrenia. *Eur Psychiatry* 2011; 26: 297-301.
- Janssen Pharmaceuticals Inc. Invega Trinza (paliperidone palmitate) extended-release suspension for injection, for intramuscular use: US prescribing information. <http://www.janssencns.com/>.

- Kane JM, Kishimoto T, Corell CU. Non-adherence to medication in patients with psychotic disorders: epidemiology, contributing factors and management strategies. *World Psychiatry* 2013; 12: 216-26.
- Keith SJ, Pani L, Nick B, Emsley R, San L, Turner M, e.a. Practical application of pharmacotherapy with long-acting risperidone for patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv* 2004; 55: 997-1005.
- Kirson N, Weiden P, Yermakov S, Huang W, Samuelson T, Offord S, e.a. Efficacy and effectiveness of depot versus oral antipsychotics in schizophrenia: synthesizing results across different research designs. *J Clin Psychiatry* 2013; 74: 568-75.
- Kishimoto T, Nitta M, Borenstein M, Kane JM, Correll CU. Long-acting injectable versus oral antipsychotics in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of mirror-image studies. *J Clin Psychiatry* 2013; 10: 957-65.
- Knegtering H, Oolders H, Ruijsink MA, Van der Moolen AEGM. Depotantipsychotica anno 2011. *Tijdschr Psychiatr* 2011; 53: 95-105.
- Lamb YN, Keating GM. Paliperidone palmitate intramuscular 3-monthly formulation: a review in schizophrenia. *Drugs* 2016; 76: 1559-66.
- Leucht S, Tardy M, Komossa K, Heres S, Kissling W, Salanti G, e.a. Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012; 379: 2063-71.
- Lloyd K, Latif MA, Simpson S, Shrestha KL. Switching stable patients with schizophrenia from depot and oral antipsychotics to long-acting injectable risperidone: efficacy, quality of life and functional outcome. *Hum Psychopharmacol* 2010; 25: 243-52.
- Magnusson MO, Samtani MN, Plan EL, Jonsson EN, Rossenu S, Vermeulen A, e.a. Population pharmacokinetics of a novel once-every 3 months intramuscular formulation of paliperidone palmitate in patients with schizophrenia. *Clin Pharmacokinet* 2017; 56: 421-33.
- Miyamoto S, Wolfgang Fleischhacker W. The use of long-acting injectable antipsychotics in schizophrenia. *Curr Treat Options Psychiatry* 2017; 4: 117-26.
- Mortlock AM, Larkin F, Ross CC, Gupta N, Sengupta S, Das M. Effectiveness of paliperidone depot injection in seriously violent men with comorbid schizophrenia and dissocial personality disorder in a UK high-security hospital. *Ther Adv Psychopharmacol* 2017; 7: 169-79.
- Nussbaum AM, Stroup TS. Paliperidone palmitate for schizophrenia. *Schizophr Bull* 2012; 38: 1124-7.
- Olivares JM, Pinal B, Cinos C. Comparison of long-acting antipsychotics injection and oral antipsychotics in schizophrenia. *Neuropsychiatry* 2011; 1: 275-89.
- Patel MX, De Zoysa N, Bernadt M, David A. Depot and oral antipsychotics: patient preferences and attitudes are not the same thing. *J Psychopharmacol* 2009; 23: 789-96.
- Patel MX, Matonhodze J, Baig MK, Gilleen J, Boydell J, Holloway F, e.a. Increased use of antipsychotic long-acting injections with community treatment orders. *Ther Adv Psychopharmacol* 2011; 1: 37-45.
- Ravenstijn P, Remmerie B, Savitz A, Samtani MN, Nuamah I, Chang CT, e.a. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of paliperidone palmitate 3-month formulation in patients with schizophrenia: a phase-1, single-dose, randomized, open-label, study. *J Clin Pharmacol* 2016; 56: 330-9.
- Samara MT, Dold M, Gianatsi M, Nikolakopoulou A, Helfer B, Salanti G, e.a. Efficacy, acceptability, and tolerability of antipsychotics in treatment-resistant schizophrenia: a network meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2016; 73: 199-210.
- Savitz AJ, Xu H, Gopal S, Nuamah I, Ravenstijn P, Janik A, e.a. Efficacy and safety of paliperidone palmitate 3 month formulation for patients with schizophrenia: a randomized, multicentre, double-blind, noninferiority study. *Int J Neuropsychopharmacol* 2016; 19: 1-14.
- Taylor M, Ng KY. Should long-acting (depot) antipsychotics be used in early schizophrenia? A systematic review. *Aust N Z J Psychiatry* 2013; 47: 624-30.
- Tiihonen J, Mittendorfer-Rutz E, Majak M, Mehtälä J, Hoti F, Jenedius E, e.a. Real-world effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of 29 823 patients with schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 2017; 74: 686-93.
- Velligan DI, Weiden PJ, Sajatovic M, Scott J, Carpenter D, Ross R, e.a. Strategies for addressing adherence problems in patients with serious and persistent mental illness: recommendations from the expert consensus guidelines. *J Psychiatr Pract* 2010; 16: 306-24.
- Zipursky RB, Menezes NM, Streiner DL. Risk of symptom recurrence with medication discontinuation in first-episode psychosis: a systematic review. *Schizophr Res* 2014; 152: 408-14.

SUMMARY

The three-monthly paliperidone palmitate depot in the treatment of schizophrenia

S.K. SPOELSTRA, L. BAIS, H. KNEGTERING

BACKGROUND A three-monthly formulation of intramuscular paliperidone palmitate has been available on the Dutch and Belgian markets since 2016.

AIM To provide an overview of the indication, effectiveness and side-effects of this injectable three-monthly formulation of paliperidone and to offer considerations for clinical practice.

METHOD A clinically-oriented literature study.

RESULTS Three-monthly paliperidone palmitate depot appears to be as effective as the monthly paliperidone depot and has the same profile of side-effects.

CONCLUSION Three-monthly paliperidone palmitate is an effective treatment option for schizophrenia. However, future research and clinical practice need to clarify the position of this depot in the treatment trajectory.

TIJDSCRIFT VOOR PSYCHIATRIE 60(2018)12, 827-833

KEY WORDS long-acting injectable antipsychotics, 3-monthly paliperidone palmitate, schizophrenia