

## EFFICACIA E TOLLERABILITÀ DI LURASIDONE

*A cura del Dott. Raffaele Gaetano*

Lurasidone è un antipsicotico di seconda generazione che ha ricevuto l'autorizzazione dalla Food and Drug Administration (FDA) il 28 ottobre 2010 per il trattamento della schizofrenia negli adulti (1) e nel 2013 per il trattamento del disturbo bipolare in monoterapia o come terapia di combinazione con litio e/o acido valproico (2). Il profilo farmacodinamico di lurasidone mostra antagonismo per i recettori D<sub>2</sub> dopaminergici e per i recettori serotoninergici 5-HT<sub>2A</sub> e 5-HT<sub>7</sub>, una moderata attività di agonismo parziale sul recettore 5-HT<sub>1A</sub> e di antagonismo sui sottotipi recettoriali  $\alpha_{2c}$ . Presenta minima affinità per i recettori muscarinici M<sub>1</sub> ed istaminergici H<sub>1</sub> riducendo in via teorica eventi avversi quali aumento ponderale, eccessiva sedazione e compromissione cognitiva (3).

Viene rapidamente assorbito dal tratto gastroenterico, raggiunge il picco di concentrazione plasmatica entro 1-3 ore (T<sub>max</sub>). Lo steady state viene raggiunto dopo 7 giorni di somministrazione e presenta una cinetica abbastanza lineare (4). Ha un elevato legame con le proteine plasmatiche (99,8%), è prevalentemente metabolizzato a livello epatico dal citocromo P450 (CYP3A4) attraverso processi di idrossilazione dell'anello norbornene, con formazione di tre metaboliti attivi (ID- 14283, ID-14326 e ID-14614) e due inattivi (ID-20219 e ID-20220) presenti in percentuale inferiore al 10% (5). Lurasidone attraversa la barriera placentare e viene escreto per il 98% attraverso le urine e le feci. Si prevede un aggiustamento posologico in pazienti con alterata clearance renale e con grave insufficienza epatica (6).

Una recente meta-analisi ha valutato efficacia e tollerabilità di lurasidone nel trattamento in acuto della schizofrenia rispetto ad altri antipsicotici di prima e seconda generazione [9] dimostrando una minore efficacia rispetto a clozapina, amisulpride, olanzapina, risperidone e paliperidone, ma un buon profilo di tollerabilità sia in termini di discontinuazione del trattamento sia in termini di eventi avversi comuni ad antipsicotici (aumento ponderale, iperprolattinemia, sedazione, allungamento QTc ) simili a zotepina, aloperidolo, quetiapina, aripiprazolo, sertindolo, ziprasidone, clorpromazina, asenapina e iloperidone (tabella 1).

Un'altra meta-analisi ha, invece, stimato l'efficacia e la tollerabilità del lurasidone nel trattamento in monoterapia e terapia combinata della fase depressiva del disturbo bipolare. Il farmaco ha dimostrato un'efficacia simile in monoterapia ad olanzapina, valproato, litio, quetiapina, inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI) ed antidepressivi triciclici (TCA), anche se l'associazione olanzapina e fluoxetina rimane il trattamento di scelta nella fase depressiva del disturbo bipolare (8) (tabella 2).

**Tabella 1. Efficacia e tollerabilità di Lurasidone nella schizofrenia (7)**

		<b>Minore</b>	<b>Sovrapponibile</b>	<b>Maggiore</b>
<b>Efficacia</b>		-	-Zotepina -Aloperidolo -Quetiapina -Aripiprazolo -Sertindolo -Ziprasidone -Clorpromazina -Asenapina -Iloperidone	-Clozapina -Amisulpride -Olanzapina -Risperidone -Paliperidone
<b>Tollerabilità</b>	<i>Aumento di peso</i>	-	-Aripiprazolo -Amisulpride -Asenapina	-Paliperidone -Risperidone -Quetiapina -Sertindolo -Clorpromazina -Iloperidone -Clozapina -Zotepina -Olanzapina
	<i>Sintomi extrapiramidali (EPS)</i>	-Aloperidolo -Aripiprazolo -Quetiapina -Sertindolo -Clozapina -Olanzapina	-Ziprasidone -Amisulpride -Asenapina -Paliperidone -Risperidone -Clorpromazina -Iloperidone -Zotepina	-
	<i>Iperprolattinemia</i>	-Aripiprazolo -Quetiapina	-Asenapina -Olanzapina -Clorpromazina -Iloperidone -Ziprasidone	-Aloperidolo -Risperidone -Paliperidone
	<i>Allungamento intervallo QTc</i>	-	-Aripiprazolo -Paliperidone	-Sertindolo -Aloperidolo -Risperidone -Amisulpride -Quetiapina -Asenapina -Olanzapina -Iloperidone -Ziprasidone
	<i>Sedazione</i>	-Clozapina -Clorpromazina -Zotepina	-Amisulpride -Risperidone -Paliperidone -Sertindolo -Iloperidone -Aripiprazolo -Aloperidolo -Asenapina -Olanzapina -Quetiapina -Ziprasidone	-

**Tabella 2. Efficacia e tollerabilità di lurasidone nel disturbo bipolare (8)**

		<b>Minore</b>	<b>Sovrapponibile</b>	<b>Maggiore</b>
<b>Efficacia</b>	<i>Peggioramento punteggi MADRS o HAM-D</i>	-	-Aripirazolo -Lamotrigina -Litio -IMAO -Olanzapina -Quetiapina -Risperidone -SSRI -TCA -Valproato -Ziprasidone -Olanzapina + fluoxetina -placebo	-
<b>Tollerabilità</b>	<i>Switch in mania</i>	Placebo	-Aripirazolo -Lamotrigina -Litio -IMAO -Olanzapina -Quetiapina -Risperidone -SSRI -TCA -Valproato -Ziprasidone -Olanzapina + fluoxetina	-

MADRS, Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; HAM-D, Hamilton Depression Rating Scale; IMAO, Inibitori delle Monoamino Ossidasi; SSRI, Inibitori Selettivi del Reuptake della Serotonina; TCA, Triciclici.

## CONCLUSIONI

Lurasidone potrebbe rappresentare una valida scelta nel trattamento della schizofrenia, soprattutto sul trattamento dei sintomi affettivi, che rappresentano la prima causa di suicidalità in tali pazienti (10). La maggiore efficacia attualmente è riferibile al trattamento delle fasi depressive del disturbo bipolare anche se attualmente in Italia il farmaco è stato registrato con l'esclusiva indicazione per la schizofrenia. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi per valutarne efficacia e tollerabilità sia in senso assoluto che rispetto agli altri antipsicotici di seconda generazione che trovano indicazione nel trattamento della schizofrenia e del disturbo bipolare.

## **Bibliografia**

- 1) United States Food and Drug Administration. FDA Approves Latuda to Treat Schizophrenia in Adults. Press release, 28 October 2010.
- 2) Findlay LJ, El-Mallakh P, El-Mallakh RS. Management of bipolar I depression: clinical utility of Lurasidone. *Ther Clin Risk Manag* 2015; 11:75–81.
- 3) Ishiyama T, Loebel A, Cucchiari J, Horisawa T, Tokuda K, Maasaki O, Ishibashi T, Stahl SM: Comparative receptor binding profile of Lurasidone and other first and second generation antipsychotics, in Research Abstracts to the 2010 Annual Meeting. Washington, DC, American Psychiatric Association, 2010, p 213.
- 4) Caccia S, Pasina L, Nobili A. Critical appraisal of Lurasidone in the management of schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2012; 8:155–68.
- 5) Samalin L, Garnier M, Llorca PM. Clinical potential of Lurasidone in the management of schizophrenia. *Ther Clin Risk Manag* 2011; 7:239–50.
- 6) FDA. LATUDA1 (Lurasidone HCl) Tablets. FDA; 2010.
- 7) Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2013; 382:951–62.
- 8) Taylor DM, Cornelius V, Smith L, Young AH. Comparative efficacy and acceptability of drug treatments for bipolar depression: a multiple-treatments meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2014; 130:452–69.
- 9) Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2013; 382:951–62.
- 10) Popovic D, Benabarre A, Crespo JM, Goikolea JM, Gonzalez-Pinto A, Gutierrez-Rojas L, et al. Risk factors for suicide in schizophrenia: systematic review and clinical recommendations. *Acta Psychiatr Scand* 2014; 130:418–26.