

## BREXPIRAZOLO: EFFICACIA E TOLLERABILITA'

*A cura del Dott. Raffaele Gaetano*

Brexpiprazolo è un antipsicotico di seconda generazione, con caratteristiche farmacodinamiche simili ad aripiprazolo, approvato dalla Food and drug administration (FDA) per il trattamento della schizofrenia e, in augmentation, nella depressione maggiore resistente. Ha evidenziato un aumentato rischio di morte improvvisa in pazienti anziani nel trattamento delle alterazioni comportamentali secondarie a demenza (1). È un agonista parziale dopaminergico come l'aripiprazolo, dei sottotipi recettoriali D2 e D3 ma con minore attività intrinseca ed una maggiore attività antagonista sui recettori 5-HT2A. Ha, inoltre, un'azione di agonismo parziale sui recettori 5-HT1A e antagonismo su recettori  $\alpha$  adrenergici 1B, azioni che hanno dimostrato negli studi di registrazione un buon profilo di tollerabilità confrontato con il placebo (2). Brexpiprazolo è metabolizzato dai sottotipi 3A4 e 2D6 del citocromo epatico P450 (CYP P450). Sebbene, brexpiprazolo di per sé non influenzi l'attività degli enzimi metabolici del CYP P450, l'associazione con farmaci induttori 3A4 come carbamazepina o inibitori come fluvoxamina, ne possono modificare le concentrazioni plasmatiche (3). Ha un'emivita lunga, di circa 91 ore, che spiega il minor rischio di sintomi astinenziali in caso di mancata assunzione, ma richiede tempi più lunghi per raggiungere lo steady state, circa 10-12 giorni dall'iniziale somministrazione. La biodisponibilità orale è del 95% ed il picco di concentrazione plasmatica viene raggiunto entro 4 ore dalla somministrazione. L'eliminazione dei metaboliti inattivi avviene per via renale e gastroenterica con una percentuale rispettivamente del 25% e del 46%(4).

### EFFICACIA E TOLLERABILITA'

L'efficacia di brexpiprazolo è stata valutata negli studi di registrazione presenti in **tabella 1** (5).

STUDIO DI REGISTRAZIONE E TIPOLOGIA DI STUDIO	NUMERO DI PARTECIPANTI	DOSAGGIO BREXPIRAZOLO MG/ DIE	RISULTATI
NCT01396421 RCT, doppio cieco a dosaggi fissi in pazienti affetti da schizofrenia (6 settimane)	636	0.25, 2, 4 mg/die	Miglioramento dei sintomi alla PANSS a dosaggi 2/4 mg/die. A dosaggio di 0.25 mg/die non si è dimostrato superiore a placebo
NCT01393613 RCT doppio cieco a dosaggi fissi in pazienti affetti da schizofrenia (6 settimane)	674	1, 2, 4 mg/die	Miglioramento statisticamente significativo alla PANSS a dosaggi di 4 mg/die.
NCT01810380 RCT doppio cieco a dosaggi variabili e comparatore attivo in pazienti affetti da schizofrenia (6 settimane)	465	Fino a 4 mg/die quetiapina 800 mg/die	brexpiprazolo non ha mostrato differenze significative rispetto a placebo ai valori della PANSS e si è dimostrato inferiore a quetiapina

NCT02013622, Multicentrico, open-label, monoterapia, dose flessibile brexpiprazolo che ha valutato efficacia e tollerabilità di brexpiprazolo in pazienti con esordio psicotico (16 settimane)	49	Fino a 4 mg/die	Miglioramento significativo dei punteggi alla PANSS
NCT02054702 Multicentrico, open-label, monoterapia, dose flessibile brexpiprazolo e con comparatore attivo che ha valutato efficacia e tollerabilità di brexpiprazolo in pazienti con esordio psicotico (6 settimane)	97	Fino a 4 mg/die aripiprazolo fino a 20 mg/die	Entrambi i gruppi hanno mostrato significativi miglioramento dal basale alla settimana 6 PANSS, CGI-S e SLOF.

(PANSS) Positive and Negative Syndrome Scale; CGI-S (Clinical Global Impression–Severity; SLOF (Specific Levels of Functioning Scale)

La maggior parte degli studi di fase II e di fase III hanno dimostrato una significativa riduzione dei punteggi della PANSS e pertanto un miglioramento della sintomatologia positiva e negativa della schizofrenia. Il dato che emerge in maniera inequivocabile è una maggiore efficacia per dosaggi medio-alti di brexpiprazolo rispetto a dosaggi inferiori. Sulla sintomatologia cognitiva, sebbene negli studi condotti su modelli murini ci siano dati di efficacia del farmaco (6), gli studi a breve termine non hanno dimostrato miglioramento delle funzioni cognitive maggiormente compromesse in pazienti psicotici: working memory ed attenzione selettiva. I pochi dati presenti suggeriscono efficacia di brexpiprazolo nel trattamento in augmentation del disturbo depressivo maggiore a dosaggi inferiori (2 mg/die) rispetto a quelli impiegati nella schizofrenia. In tabella 2 sono riportate le reazioni avverse comuni rilevate nei trials randomizzati (7, 8). Il profilo di tollerabilità di brexpiprazolo appare buono nonostante i pochi dati ancora presenti in letteratura. Acatisia, cefalea ed aumento ponderale sembrano quelli più comunemente riscontrati e non sembrano essere dose-dipendenti.

**TABELLA 2. TOLLERABILITÀ**

	PLACEBO		BREXPIPRAZOLO	
	DDM	SCHIZOFRENIA	DDM	SCHIZOFRENIA
ACATISIA	2	5	9	6
ANSIA	1	N.R.	3	N.R.
IPERCORTISOLEMIA	1	N.R.	2	N.R.
AUMENTO CPK	N.R.	1	N.R.	2
STIPSI	1	N.R.	2	N.R.
DIARREA	N.R.	2	N.R.	3
VERTIGINI	1	N.R.	3	N.R.
DISPEPSIA	N.R.	2	N.R.	3
ASTENIA	2	N.R.	3	N.R.

CEFALEA	6	N.R.	7	N.R.
IPERFAGIA	2	N.R.	3	N.R.
FARINGITI	2	N.R.	4	N.R.
AGITAZIONE	N.R.	N.R.	3	N.R.
SEDAZIONE	N.R.	1	N.R.	2
IPERSONNIA	0.5	N.R.	5	N.R.
TREMORE	2	1	4	3
AUMENTO PONDERALE	2	2	7	4

*DDM: Disturbo depressivo maggiore; N.R.: Non rilevato. CPK: creatinfosfochinasi.*

### **TAKE HOME MESSAGE**

- *I pochi dati presenti suggeriscono miglioramento della sintomatologia positiva e negativa in Schizofrenia.*
- *Brexpiprazolo sembra essere efficace nel trattamento in augmentation del Disturbo depressivo maggiore a dosaggi inferiori rispetto a quelli comunemente impiegati in Schizofrenia.*
- *Il profilo di tollerabilità di brexpiprazolo appare buono.*
- *Acatisia, cefalea ed aumento ponderale sono le reazioni avverse più comunemente riscontrate e non sembrano essere dose dipendente.*
- *Necessitano ulteriori studi per valutarne efficacia e tollerabilità nel trattamento a lungo termine.*

## **BIBLIOGRAFIA**

1. FDA approves new drug to treat schizophrenia and as an add on to an antidepressant to treat major depressive disorder. Edited by Release FN. 2015.
2. Correll CU, Skuban A, Ouyang J, Hobart M, Pfister S, McQuade RD, et al. Efficacy and safety of brexpiprazole for the treatment of acute schizophrenia: a 6-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2015; 172:870-80.
3. Howland RH. Brexpiprazole: another multipurpose antipsychotic drug? *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv*. 2015;53(4):23–25.
4. Parikh NB, Robinson DM, Clayton AH. Clinical role of brexpiprazole in depression and schizophrenia. *Ther Clin Risk Manag*. 2017 Mar 10;13:299-306. doi: 10.2147/TCRM.S94060. e Collection 2017.
5. Hsu WY, Lane HY, Lin CH. Brexpiprazole for the treatment of schizophrenia. *Expert Opin Pharmacother*. 2017 Feb;18(2):217-223.
6. Kane JM, Skuban A, Ouyang J, et al. A multicenter, randomized, double-blind, controlled phase 3 trial of fixed-dose brexpiprazole for the treatment of adults with acute schizophrenia. *Schizophr Res*. 2015; 164:127-135.
7. Thase ME, Youakim JM, Skuban A, et al. Efficacy and safety of adjunctive brexpiprazole 2 mg in major depressive disorder: a phase 3, randomized, placebo-controlled study in patients with inadequate response to antidepressants. *J Clin Psychiatry*. 2015; 76:1224-1231.
8. Thase ME, Youakim JM, Skuban A, et al. Adjunctive brexpiprazole 1 and 3 mg for patients with major depressive disorder following inadequate response to antidepressants: a phase 3, randomized, double-blind study. *J Clin Psychiatry*. 2015; 76:1232-1240.