

VALBENAZINA PER LA DISCINESIA TARDIVA

A cura della Dott.ssa Antonia Manti

DISCINESIA TARDIVA

La discinesia tardiva (TD) è una grave patologia iatrogena caratterizzata da movimenti involontari anomali, ripetitivi e stereotipati, indotti da prolungata esposizione agli agenti bloccanti dei recettori dopaminergici. Il blocco nel circuito motorio può portare a sovraregolazione e ipersensibilità dei recettori dopaminergici post-sinaptici, con conseguente aumento del segnale dopaminergico e movimenti anomali associati a TD (1). La malattia è tipicamente caratterizzata da movimenti anomali, involontari e ripetuti, che interessano principalmente la porzione inferiore del volto, labbra, lingua e mascelle. Talvolta possono evidenziarsi anche difficoltà respiratorie. Sintomi tipici della patologia sono smorfie, lo sbattere dei denti e delle labbra, la protrusione della lingua e i movimenti incontrollati delle dita, ma spesso interessa anche il tronco e gli arti interferendo a volte con il camminare, parlare e addirittura respirare (1).

Dati di letteratura dimostrano che la prescrizione di antipsicotici è aumentata più di tre volte negli ultimi 10 anni (1). Dato che la prevalenza media globale stimata di TD è del 30% nei pazienti trattati con un antipsicotico di prima generazione e del 21% in quelli trattati con un antipsicotico di seconda generazione, questo disturbo rimane un notevole problema per i pazienti psichiatrici soprattutto per quel che riguarda la sfera sociale (2). Alcuni studi hanno dimostrato che la presenza di TD in pazienti con schizofrenia può essere correlata con alterata cognizione, scarsa risposta al trattamento, maggior rischio di recidiva, degenze ospedaliere più lunghe, minore qualità di vita, decorso progressivo della malattia e aumento della mortalità (2). È stato osservato che la prevalenza della sindrome aumenta con l'età e il disturbo è più frequente nelle donne anziane. Dosi elevate di farmaci e terapie croniche aumentano la probabilità della comparsa di TD (1).

VALBENAZINA

La valbenazina (VBZ, NBI-98854) è un inibitore del trasportatore vescicolare delle monoamine di tipo 2 (VMAT2) approvato per il trattamento della TD. I trasportatori delle monoamine vescicolari (VMAT) sono proteine transmembrana intracellulari presinaptiche che svolgono un ruolo fondamentale nel trasporto della dopamina e di altre monoamine (2). L'inibizione di VMAT2, che è l'isoforma predominante nel cervello, interferisce con l'assorbimento della dopamina e l'immagazzinamento della stessa in vescicole presinaptiche, lasciando così che la dopamina venga metabolizzata dalla monoamina ossidasi nel citoplasma. La risultante diminuzione delle concentrazioni di dopamina disponibili per il rilascio nella sinapsi, contrasta l'intensa

attività dopaminergica che segue il blocco prolungato del recettore della dopamina, e quindi può diminuire i sintomi ipercinetici associati al TD. La valbenazina è un nuovo inibitore VMAT2 estremamente selettivo che viene rapidamente assorbito e metabolizzato lentamente, con un'emivita di circa 20 ore e il dosaggio è di una volta al giorno (4). La valbenazina ha due principali metaboliti: [+] - α -HTBZ (o R, R, R-HTBZ), che si formano per idrolisi. Questo profilo farmacologico contribuisce a ridurre gli effetti collaterali e le interazioni farmacologiche e farmacocinetiche (2). Effetti collaterali comuni all'uso della valbenazina sono: sonnolenza, prolungamento dell'intervallo QT pertanto il suo uso deve essere evitato in pazienti con sindrome del QT lungo congenita o con battiti cardiaci anormali associati ad un intervallo QT prolungato, mancanza di respiro, vertigini o svenimento, cefalea, secchezza delle fauci, stitichezza e visione offuscata.

PROFILO FARMACOLOGICO ⁽⁶⁾

CLASSE	INIBITORE DEL TRAPORTATORE VESICOLARE DELLE MONOAMINE DI TIPO 2 (VMAT2)
FORMULAZIONE	Capsule da 40 mg
VIA DI SOMMINISTRAZIONE	Orale
Tmax	0.5-1 ora
METABOLISMO	Idrolisi a metabolita attivo e metabolismo ossidativo principalmente tramite il CYP3A4/5 a metaboliti inattivi; metabolita attivo metabolizzato tramite il CYP2D6
ELIMINAZIONE	Urine (60%); feci (30%)
EMIVITA	15-22 ore (valbenazina e metabolita attivo)

STUDI CLINICI

Nel 2017 la FDA ha dato l'approvazione della valbenazina per il trattamento della TD. L'approvazione è arrivata dopo la pubblicazione sull'American Journal of Psychiatry degli ottimi risultati ottenuti negli studi di fase III, in cui il farmaco, si è mostrato capace di ridurre in modo significativo la discinesia tardiva nei pazienti con schizofrenia, disturbo schizoaffettivo e disturbi dell'umore (3). L'approvazione da parte della FDA si è basata sui risultati positivi di diversi studi, tra cui il KINECT 3, di fase III, studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo della durata di 6 mesi che ha incluso pazienti con schizofrenia, disturbo schizo-affettivo e disturbi dell'umore con discinesia tardiva da moderata a grave di questi l'85,5% riceveva contemporaneamente antipsicotici (3). I partecipanti arruolati sono stati 225 ma

solo 205 hanno completato lo studio gli altri hanno abbandonato a causa del ritiro del consenso, degli eventi avversi e della perdita al follow-up (2). I partecipanti sono stati assegnati in modo casuale in rapporto 1:1:1 a somministrazione di placebo una volta al giorno, valbenazina 40mg/die o valbenazina 80mg/die (3). I ricercatori hanno utilizzato come endpoint primario di efficacia il punteggio della Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS) mentre le valutazioni di sicurezza includevano il monitoraggio degli eventi avversi, test di laboratorio, ECG e misure psichiatriche. Dopo 6 settimane di trattamento, alla valutazione mediante AIMS il punteggio era di -3,2 nel gruppo che aveva ricevuto 80 mg/die di valbenazina mentre di -0,1 nel gruppo placebo. Anche il gruppo ricevente 40 mg/die di valbenazina ha presentato una riduzione del punteggio di AIMS (-1,9 vs -0,1). La valbenazina ha richiesto solo una somministrazione giornaliera, e si è dimostrata sicura e ben tollerata sia a breve che a lungo termine. **A conclusione dello studio, i ricercatori hanno osservato come il miglioramento avuto dopo 6 settimane di terapia con la valbenazina si manteneva costante anche dopo 48 settimane di trattamento** (1). È importante sottolineare che lo stato psichico non è stato alterato dalla valbenazina e non sono stati rilevati movimenti anormali secondari (cioè parkinsonismo, acatisia) anche con l'uso concomitante di farmaci antipsicotici (4).

CONCLUSIONI

La valbenazina inibisce VMAT2 e si ritiene che funzioni riducendo la quantità di dopamina rilasciata in una regione del cervello che controlla il movimento e la funzione motoria, contribuendo a regolarizzare i movimenti involontari negli adulti con TD (5). La valbenazina può essere assunta insieme ad altri farmaci come antipsicotici o antidepressivi (5). Sono necessari ulteriori studi per testare l'efficacia di valbenazina e altri inibitori di VMAT2 per il recupero completo o la remissione dei sintomi della TD, gli effetti della valbenazina in diverse regioni del corpo (es. regione orofacciale rispetto agli arti) e per definire i fattori che possono influenzare la risposta al trattamento (ad esempio, dati demografici, gravità e durata del TD, tipo di DRBA e durata del trattamento) (5). *La valbenazina, rispetto agli altri inibitori di VMAT2, presenta dei vantaggi quali la monosomministrazione giornaliera e minori effetti collaterali a breve termine* (5). Tuttavia, solo l'esperienza a lungo termine nella pratica clinica potrà definire i vantaggi di valbenazina e gli effetti collaterali che non sono stati identificati durante gli studi di registrazione a breve termine (5). La valbenazina è attualmente studiata in due studi di fase II come trattamento per la sindrome di Tourette negli adulti e negli adolescenti (1).

BIBLIOGRAFIA

1. Hauser R. A. et al. KINECT 3: A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placeb- Controlled Trial of Valbenazine for Tardive Dyskinesia. *Am J Psychiatry*. 2017 Mar 21.
2. Caroff SN, Aggarwal S, Yonan C.J. Treatment of tardive dyskinesia with tetrabenazine or valbenazine: a systematic review. *Comp Eff Res*. 2017 Oct 2.
3. Correll CU, Josiassen RC, Liang GS, Burke J, O'Brien CF. Efficacy of Valbenazine (NBI-98854) in Treating Subjects with Tardive Dyskinesia and Mood Disorder. *Psychopharmacol Bull*. 2017 Aug 1; 47:53-60.
4. Müller T. Valbenazine for the treatment of tardive dyskinesia. *Expert Rev Neurother*. 2017 Dec; 17:1135-1144.
5. Freudenreich O, Remington G. Valbenazine for Tardive Dyskinesia. *Clin Schizophr Relat Psychoses*. Summer 2017;11(2):113-119. Review.
6. The Medical Letter n. 14/2017.