

CARIPRAZINA NELLA SCHIZOFRENIA: EFFICACIA E TOLLERABILITA'

A cura del Dott. Raffaele Gaetano

TAKE HOME MESSAGES

- *Cariprazina non determina iperprolattinemia, disfunzioni sessuali, prolungamenti del tratto QTc severi, anche a dosi superiori a quelle terapeutiche, inoltre non risulta essere sedativa come altri antipsicotici*
- *Cariprazina determina un aumento ponderale inferiore rispetto ad altri antipsicotici di prima e di seconda generazione*
- *Cariprazina tende ad essere un farmaco metabolicamente neutro: la tendenza a causare iperlipidemia, iperglicemia e diabete mellito è minore rispetto ai farmaci di confronto e statisticamente sovrapponibile al placebo.*

INTRODUZIONE

Cariprazina è un nuovo antipsicotico di seconda generazione, agonista parziale D₃/D₂ con legame preferenziale per i recettori D₃, agonista parziale per i recettori 5-HT_{1A} e antagonista sui recettori 5-HT_{2B}, 5-HT_{2A} e H₁. Cariprazina si differenzia dagli altri antipsicotici di prima e seconda generazione per la sua attività di agonista parziale e per la sua superiore affinità in vitro per i recettori D₃ rispetto ai D₂ [1], ma anche per la sua elevata e bilanciata occupazione dei recettori D₂ e D₃ nell'uomo. Inoltre, è stato dimostrato che i recettori D₃ sono associabili al miglioramento dei sintomi negativi e cognitivi [2]. Si può pertanto affermare con un certo grado di sicurezza che gli effetti di cariprazina sui sintomi negativi della schizofrenia siano dovuti al suo peculiare meccanismo d'azione. L'efficacia clinica e il profilo di sicurezza e tollerabilità di cariprazina sono stati valutati in sette studi clinici [3-9].

EFFICACIA E TOLLERABILITA'

Globalmente i dati sull'efficacia di cariprazina dimostrano come migliori molti sintomi della schizofrenia, in tutte le fasi di malattia, con particolare beneficio per i sintomi negativi e sulla funzionalità individuale. Alla luce del fatto che i sintomi negativi rappresentano un bisogno insoddisfatto dagli altri attuali farmaci antipsicotici in schizofrenia, il valore clinico di cariprazina in questi pazienti è significativo. Non ultimo, migliora indirettamente la qualità della vita dei pazienti [10]. Non è da trascurare inoltre che circa il 25% dei

pazienti riportano una risposta inadeguata agli antipsicotici [11]. Cariprazina, con il suo profilo recettoriale peculiare, rappresenta una valida alternativa per il trattamento della schizofrenia con una gestione adeguata sia della sintomatologia positiva che di quella negativa. I trattamenti antipsicotici sono associati molto spesso ad un'ampia gamma di eventi avversi. Tuttavia, i dati di sicurezza di cariprazina evidenziano come essa sia ben tollerata e sicura nei pazienti affetti da schizofrenia. Infatti, molti degli eventi avversi sono attesi e prevedibili, trattabili e comunque non gravi. Il profilo di sicurezza di cariprazina presenta alcuni vantaggi rispetto agli altri antipsicotici, tra cui i livelli di iperprolattinemia, le disfunzioni sessuali, la variazione di peso, il prolungamento del tratto QTc, le alterazioni neurocognitive e i parametri metabolici. La tollerabilità di cariprazina è stata valutata in diversi studi di registrazione e i risultati sono sintetizzati in tabella 1 [9,12].

TABELLA 1. EVENTI AVVERSI RIPORTATI DAGLI STUDI DI REGISTRAZIONE ^[9,12]		
Evento riportato	Placebo N=683 n (%)	Cariprazina 1,5-6 mg N=2048 n (%)
Pazienti con almeno un effetto avverso	467 (68,4)	1569 (76,6)
Disturbi gastrointestinali		
Nausea	31 (4,5)	141 (6,9)
Stipsi	32 (4,7)	113 (5,5)
Alterazioni metaboliche		
Aumento di peso	10 (1,5)	104 (5,1)
Disturbi del sistema nervoso		
Acatisia	23 (3,4)	299 (14,6)
Cefalea	81 (11,9)	247 (12,1)
Disturbi extrapiramidali	22 (3,2)	143 (7,0)
Tremore	11 (1,6)	112 (5,5)
Disturbi psichiatrici		
Insonnia	69 (10,1)	287 (14,0)
Ansia	27 (4,0)	141 (6,9)
Irrequietezza	20 (2,9)	126 (6,2)

Tra gli eventi avversi più comuni determinati da cariprazina troviamo l'acatisia e i sintomi extrapiramidali (15% per l'acatisia e 7.3% per i disturbi extrapiramidali nel gruppo cariprazina rispetto al placebo). Inoltre, per l'acatisia, ma non per gli altri tipi di disturbi extrapiramidali, è stata rivelata una correlazione con la dose assunta: 1.5 mg: 7.8%; 3 mg: 15.7%; 4.5 mg: 9.1%; 6 mg: 18.0%. La maggior parte dei sintomi extrapiramidali sono risultati essere d'intensità da lieve a moderata [8]. La percentuale di sospensione del trattamento per eventi avversi correlati ai sintomi extrapiramidali è risultata bassa con cariprazina attestandosi al 5% dei pazienti in cui si sono verificati.

In seguito alla somministrazione di cariprazina sono state osservate variazioni di peso corporeo: la variazione media è stata di 0.9 kg rispetto al basale nelle valutazioni a breve termine, mentre, negli studi a lungo termine è stata di 0.3 kg a 26 settimane, 1.8 kg a 48 settimane e 0.6 kg a 92 settimane. In generale, tenendo conto di tutte le osservazioni, cariprazina ha determinato un aumento medio di peso di 0.9 kg [5, 9]. La variazione dei principali parametri metabolici, tra cui glicemia a digiuno, colesterolo totale e valori di trigliceridi è stata addirittura minore con assunzione di cariprazina rispetto a placebo (Tabella 2). Sono state rilevate cataratta bilaterale e degenerazione cistica della retina in trial preclinici. Pertanto, è stato previsto un monitoraggio oftalmologico, che comprende la valutazione della pressione intraoculare (IOP), lo slit-lamp e la best-corrected visual acuity (BCVA) negli studi di sicurezza a lungo termine con cariprazina [6, 7]. L'evento avverso oculare più comunemente riferito è l'offuscamento visivo, per il quale esiste un rapporto dose-risposta con cariprazina. Acatisia, cefalea ed aumento ponderale sembrano quelli più comunemente riscontrati e non sembrano essere dose-dipendenti [5,9].

TABELLA 2. PARAMETRI METABOLICI NEGLI STUDI A BREVE TERMINE [6, 7]

Percentuale di pazienti con variazione dal basale all'endpoint	Placebo	Cariprazina 1,5-3,0 mg/die	Cariprazina 4,5-6,0 mg/die
Glicemia a digiuno Da normale (<5,6 mmol/l) a alta (>7,0 mmol/L) Da borderline (>5,6 mmol/l) a alta (>7,0 mmol/l)	7% (n=402) 24% (n=103)	7% (n=365) 12% (N=69)	10% (n=417) 17% (n=83)
Colesterolo totale Da normale/borderline (<6,2 mmol/l) ad alto (>6,2 mmol/l)	10 % (n=515)	8% (n=440)	7% (n=514)
Trigliceridi a digiuno Da normale/borderline (<2,2 mmol/l) ad alto (>2,2 mmol/l)	14% (n=429)	12% (n=386)	11% (n=424)

CONCLUSIONI

In conclusione, cariprazina può essere considerata come un antipsicotico "ad ampio spettro", alla luce della sua attività sui sintomi negativi, che non possono essere controllati con altri farmaci antipsicotici. Considerando che nella schizofrenia, il 25% dei pazienti non rispondono al trattamento [11] e un altro 50% non è aderente alla terapia [13], vi è la necessità di nuovi antipsicotici con meccanismi d'azione variegati e diverso profilo di tollerabilità, in quest'ottica, cariprazina potrebbe rappresentare una valida alternativa tuttavia sono necessari ulteriori studi per meglio definire il profilo di sicurezza a lungo termine.

BIBLIOGRAFIA

1. Kiss B, Horváth A, Némethy Z, Schmidt E, Laszlovszky I, Bugovics G, Fazekas K, Hornok K, Orosz S, Gyertyán I, et al. Cariprazine (RGH-188), a Dopamine D(3) Receptor-Preferring, D(3)/D(2) Dopamine Receptor Antagonist-Partial Agonist Antipsychotic Candidate: In Vitro and Neurochemical Profile. *J Pharmacol Exp Ther* (2010) **333**.
2. Girgis R, Slifstein M, D'Souza D, Lee Y, Periclou A, Ghahramani P, Laszlovszky I, Durgam S, Adham N, Nabulsi N, et al. Preferential Binding to Dopamine D3 Over D2 Receptors by Cariprazine in Patients With Schizophrenia Using PET With the D3/D2 Receptor Ligand [(11)C]-(+)-PHNO. *Psychopharmacology (Berl)* (2016) **233**.
3. Durgam S, Greenberg WM, Li D, Lu K, Laszlovszky I, Nemeth G, Migliore R, Volk S. Safety and tolerability of cariprazine in the long-term treatment of schizophrenia: results from a 48-week, single-arm, open-label extension study. *Psychopharmacology (Berl)* (2017) **234**:199–209.
4. Durgam S, Earley W, Li R, Li D, Lu K, Laszlovszky I, Fleischhacker WW, Nasrallah HA. Long-term cariprazine treatment for the prevention of relapse in patients with schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Schizophr Res* (2016) **176**:264–271.
5. Németh G, Laszlovszky I, Czobor P, Szalai E, Szatmári B, Harsányi J, Barabácssy A, DeBelle M, Durgam S, Bitter I, et al. Cariprazine Versus Risperidone Monotherapy for Treatment of Predominant Negative Symptoms in Patients With Schizophrenia: A Randomised, Double-Blind, Controlled Trial. *Lancet (London, England)* (2017) **389**.
6. Durgam S, Starace A, Li D, Migliore R, Ruth A, Németh G, Laszlovszky I. An evaluation of the safety and efficacy of cariprazine in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a phase II, randomized clinical trial. *Schizophr Res* (2014) **152**:450–7.
7. Durgam S, Cutler AJ, Lu K, Migliore R, Ruth A, Laszlovszky I, Németh G, Meltzer HY. Cariprazine in acute exacerbation of schizophrenia: a fixed-dose, phase 3, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial. *J Clin Psychiatry* (2015) **76**:e1574-82.
8. Kane JM, Zukin S, Wang Y, Lu K, Ruth A, Nagy K, Laszlovszky I, Durgam S. Efficacy and Safety of Cariprazine in Acute Exacerbation of Schizophrenia: Results From an International, Phase III Clinical Trial. *J Clin Psychopharmacol* (2015) **35**:367–73.
9. Cutler A, Durgam S, Wang Y, Migliore R, Lu K, Laszlovszky I, Németh G. Evaluation of the Long-Term Safety and Tolerability of Cariprazine in Patients With Schizophrenia: Results From a 1-year Open-Label Study. *CNS Spectr* (2018) **23**:
10. Luther L, Fukui S, Firmin R, AMcGuire A, White D, Minor K, Salyers M. Expectancies of Success as a Predictor of Negative Symptoms Reduction Over 18 Months in Individuals With Schizophrenia. *Psychiatry Res* (2015) **229**:
11. Ackenheil M, Weber K. Differing Response to Antipsychotic Therapy in Schizophrenia: Pharmacogenomic Aspects. *Dialogues Clin Neurosci* (2004)
12. Nasrallah H, Earley W, Cutler A, Wang Y, Lu K, Laszlovszky I, Németh G, Durgam S. The Safety and Tolerability of Cariprazine in Long-Term Treatment of Schizophrenia: A Post Hoc Pooled Analysis. *BMC Psychiatry* (2017) **17**: doi:10.1186/S12888-017-1459
13. Phan S. Medication Adherence in Patients With Schizophrenia. *Int J Psychiatry Med* (2016) **51**: doi:10.1177/0091217416636601