

# Brexpiprazol voor de behandeling van schizofrenie: een kritische literatuurstudie

S.K. Spoelstra, C.A.J. Baas, H. Knegtering

- Achtergrond** Brexpiprazol is sinds 2019 geregistreerd in Nederland en België voor de behandeling van schizofrenie. Het is een derde generatie antipsychoticum met een aantal farmacologische overeenkomsten met aripiprazol en cariprazine.
- Doel** De farmacologie, effectiviteit en bijwerkingen van brexpiprazol bij de behandeling van schizofrenie kritisch evalueren aan de hand van dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek.
- Methode** Een klinisch georiënteerde studie van de literatuur.
- Resultaten** Brexpiprazol geeft weinig extrapiramidale bijwerkingen, sedatie en prolactineverhoging. Behandeling met brexpiprazol veroorzaakt minimale effecten op metabole parameters en matige gewichtstoename, en geen QTc-verlenging. Er is dosistitratie nodig bij het instellen op brexpiprazol.
- Conclusie** Brexpiprazol is een behandeloptie voor schizofrenie, met een relatief gunstig bijwerkingenprofiel. De plaats van brexpiprazol binnen het huidige behandelalgoritme moet door toekomstig onderzoek en klinische ervaring duidelijk worden.

De aard en ernst van de symptomen en het beloop van recidieven en herstel variëren enorm tussen patiënten met schizofrenie (Palaniyappan 2019). Ook de respons op een farmacologische behandeling met een antipsychoticum verschilt sterk per individu. In Nederland en België zijn momenteel zo'n 25 antipsychotica geregistreerd, maar geen van deze middelen is in staat om naast de positieve symptomen, ook de negatieve symptomen en cognitieve stoornissen adequaat tegen te gaan (Osborne e.a. 2019). De huidige antipsychotica verschillen met name in de aard en ernst van ongewenste effecten, die vooral door verschillen in receptorbindingsprofielen worden bepaald (Correll 2010).

De derde generatie antipsychotica heeft o.a. partieel D<sub>2</sub>-receptoragonistische eigenschappen (aripiprazol en brexpiprazol) of partieel D<sub>3</sub>- en D<sub>2</sub>-receptoragonistische eigenschappen (cariprazine). Ze moduleren (verlagen) dopaminerge hyperactiviteit in mesolimbische gebieden, een toestand die in theorie tijdens acute psychosen aanwezig is. Daarnaast moduleren (verhogen) de partiële agonistische middelen ook hypoactiviteit in de frontale cortex, een toestand die in theorie tijdens negatieve

symptomen aanwezig is. In lijn met de dopaminehypothese over psychosen kan partieel dopamineagonisme dus leiden tot gunstige effecten op zowel positieve als negatieve symptomen. De hoofdvraag is waar de zogenaamde 'sweet spot' (optimum) van dopamineagonistische versus -antagonistische activiteit van een partiële agonist ligt, die bepalend is voor de balans tussen effectiviteit en bijwerkingen (Stahl 2016). Aripiprazol, brexpiprazol en cariprazine hebben ook (presynaptische) partieel 5-HT<sub>1a</sub>-agonistische eigenschappen, die in verband worden gebracht met anxiolytische en antidepressieve effecten.

Tijdens de jaren negentig konden partiële dopamineagonisten aanvankelijk hun klinische meerwaarde niet aantonen, waarschijnlijk vanwege de onjuiste dopaminerge agonist-antagonistratio. In 2002 kwam hier verandering in toen een Japans farmaceutisch bedrijf aripiprazol ontwikkelde, de eerste partiële dopamineagonist die op de markt werd geregistreerd voor psychosen in het kader van schizofrenie (Hope e.a. 2018; Ishigooka e.a. 2018). Er was een duidelijk effect op positieve symptomen, maar geen overtuigend effect op negatieve symptomen (Huhn

## AUTEURS

**Kor Spoelstra**, psychiater, Verslavingszorg Noord Nederland (VNN/BinG), Groningen.

**Cees Baas**, psychiater en hoofd gezondheidsdienst, Trajectum, Zwolle roningen.

**Rikus Knegtering**, psychiater, opleider en hoofd Lentis Research, en senior onderzoeker, UMC Groningen.

## Correspondentieadres

Dr. Kor Spoelstra.

E-mail: k.spoelstra@vnn.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 16-4-2020.

## Citeren

Tijdschr Psychiatr. 2021;63(1):48-55.

e.a. 2019). Het gewenste gunstige effect van aripiprazol op stemming werd alleen als adjuvans bij antidepressiva gevonden, wat in de Verenigde Staten tot registratie van aripiprazoladditie aan antidepressiva bij therapieresistente depressie leidde.

Opvallend was dat aripiprazol weinig sedatie, gewichtstoename en metabool syndroom leek te veroorzaken in vergelijking met tweedegeneratieantipsychotica, en ook een lager risico op cardiovasculaire aandoeningen en prolactinestijging gaf. Daarentegen hadden sommige patiënten bij aanvang van de behandeling last van een onrustig en onaangenaam gevoel, wat in de literatuur als akathisie werd beschreven. Opvallend is dat aripiprazol in een dosering van 15 tot 30 mg per dag werd geregistreerd, terwijl PET-studies voldoende (60-80%) dopaminereceptorbezetting laten zien tussen 2 en 4 mg per dag (Lako e.a. 2013).

In 2015 is in de VS het patent op aripiprazol verlopen. In datzelfde jaar kreeg de Japanse farmaceut toestemming om een nieuwe partiële dopamineagonist, namelijk brexpiprazol, op de markt te brengen (Hope e.a. 2018). In de VS is brexpiprazol evenals aripiprazol geregistreerd voor de behandeling van schizofrenie, en ook als additietherapie (adjuvans) bij een depressieve stoornis (Forbes e.a. 2018). In Europa is brexpiprazol onder de merknaam Rxulti uitsluitend geregistreerd voor de behandeling van schizofrenie bij volwassenen (Zorginstituut Nederland 2019).

In dit artikel beogen wij een onafhankelijk overzicht van farmacodynamische en farmacokinetische eigenschappen van brexpiprazol te geven. Daarnaast geven wij een samenvatting van de resultaten van klinische studies over brexpiprazol bij mensen met schizofrenie. Het doel is om zowel theoretische als praktische informatie over brexpiprazol te geven, zodat voorschrijvers deze kunnen raadplegen bij het maken van een weloverwogen keuze voor een specifiek antipsychoticum.

## METHODE

## Zoekstrategie

We voerden een klinisch georiënteerde literatuurstudie uit via PubMed, via de combinatie van Mesh-zoektermen 'brexpiprazole' AND 'schizophrenia' AND 'clinical trial' (zie **figuur 1**). We includeerden Engelstalige gerandomiseerde dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische trials (gepubliceerd tot 1 april 2020) naar de behandeling van acute en chronische schizofrenie met brexpiprazol. Openlabelstudies, exploratieve studies en meningen van experts werden geëxcludeerd.

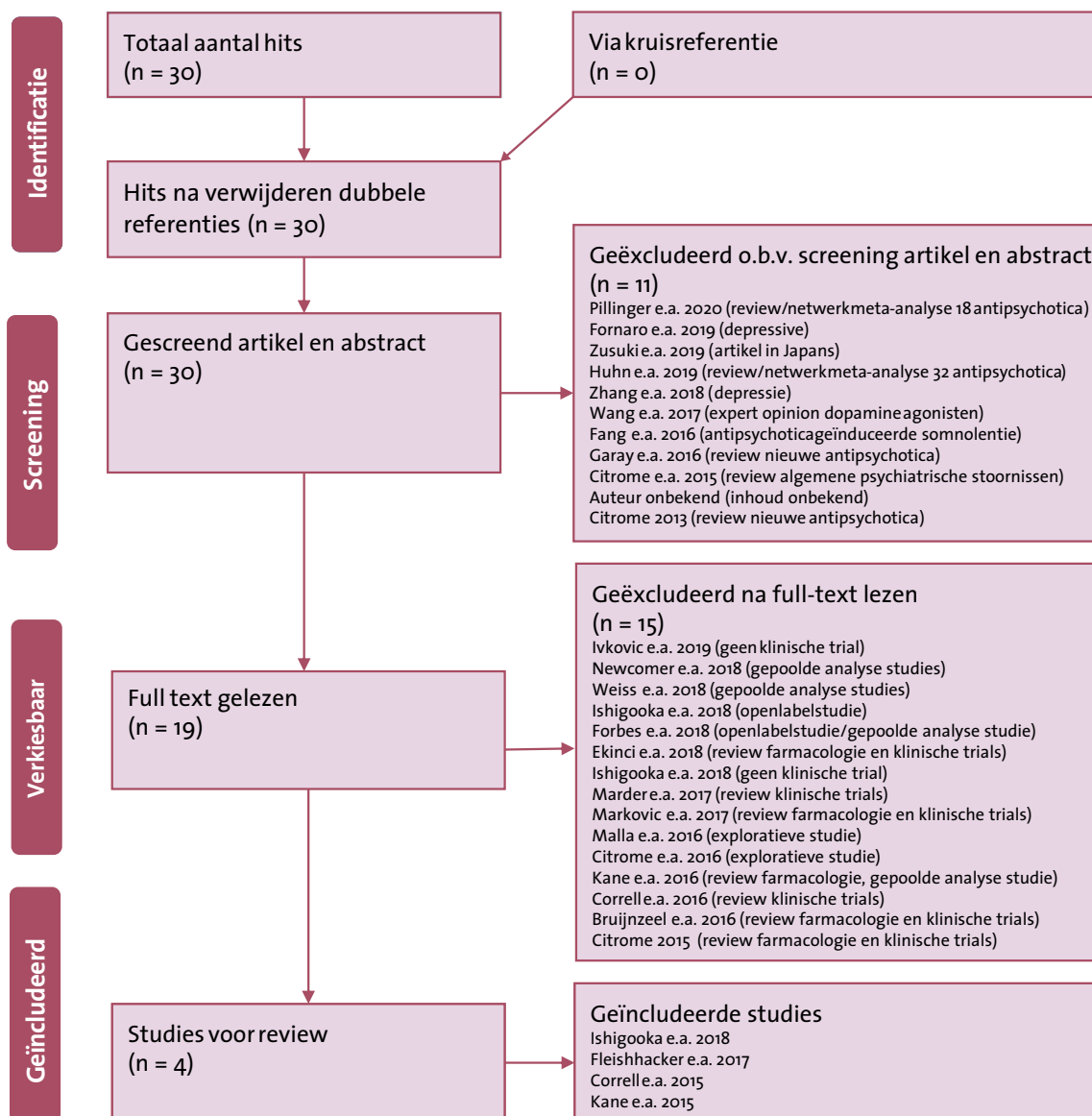
## RESULTATEN

De zoektocht leverde 30 studies op. We vonden zeven reviews over zowel klinische studies als over de farmacodynamische en kinetische eigenschappen van brexpiprazol, twee openlabelstudies, twee gepoolde analyses over klinische fase 2/3-studies, twee exploratieve studies en twee non-trialstudies. Elf studies waren niet relevant omdat ze over een ander onderwerp gingen, inclusief één studie in het Japans. Uiteindelijk bleven vier RCT's over die aan de inclusiecriteria van dit overzichtsartikel voldeden. Aanvullend aan deze vier studies maakten we in dit overzichtsartikel gebruik van reviewartikelen en artikelen die de farmacodynamische en -kinetische eigenschappen van brexpiprazol beschrijven.

## Verwachte theoretische effecten en bijwerkingen op basis van farmacologische eigenschappen

Brexpiprazol is een zogenaamd fenylpiperazinederivaat waarvan de chemische structuur op die van aripiprazol lijkt (Bruijnzeel & Tandon 2016). Brexpiprazol is een partiële dopamine  $D_2$ - en serotonine  $5-HT_{1A}$ -receptoragonist, en daarnaast een serotonine  $5-HT_{2A}$ - en noradrenaline  $\alpha_{1B}$ - en  $\alpha_{2C}$ -antagonist (Maeda e.a. 2014; Das e.a. 2016) (zie **tabel 1**). Vergeleken met aripiprazol, heeft brexpiprazol een lagere intrinsieke  $D_2$ -agonistische

**Figuur 1. PRISMA-stroomschema zoekstrategie**



activiteit (Maeda e.a. 2014), wat in theorie tot minder akathisie dan bij aripiprazol kan leiden. De intrinsieke activiteit is het maximale effect wat gemeten kan worden bij een receptor, terwijl affiniteit bepaalt hoe sterk een stof bindt. Een lagere  $K_i$ -waarde (uitgedrukt in nanomolaire concentratie, nM) betekent een hogere affiniteit voor de receptor.

Brexpiprazol heeft een zeer hoge bindingsaffiniteit voor serotonine 5-HT<sub>1A</sub>-receptoren (0,12 nM), adrenerge  $\alpha_{1B}$ - (0,17 nM), dopamine D<sub>2</sub>- (0,30 nM), serotonine 5-HT<sub>2A</sub>- (0,47) en adrenerge  $\alpha_{2C}$ -receptoren (0,59 nM), en een hoge bindingsaffiniteit voor dopamine D<sub>3</sub>-receptoren (1,1 nM), serotonine 5-HT<sub>2B</sub>- (1,9 nM), adrenerge  $\alpha_{1D}$ - (2,6 nM), serotonine 5-HT<sub>7</sub>- (3,7 nM) en adrenerge  $\alpha_{1A}$ -receptoren (3,8 nM) (Citrome 2018).

In vergelijking met aripiprazol heeft brexpiprazol een lagere intrinsieke affiniteit voor de dopamine

D<sub>2</sub>-receptor en een hogere affiniteit voor 5-HT<sub>1A/2A</sub>-receptoren en noradrenaline  $\alpha_{1B/2C}$ -receptoren (Maeda e.a. 2014). Het partiële 5-HT<sub>1A</sub>-agonisme, 5-HT<sub>7</sub>-antagonisme en noradrenerge  $\alpha_{1B/2C}$ -antagonisme zijn in theorie geassocieerd met verbetering van de cognitieve functies en hebben antidepressieve effecten (Ishimi e.a. 2015; Yoshimi e.a. 2015). In theorie zou brexpiprazol daarmee gunstige effecten op de cognitie kunnen hebben, wat van aripiprazol niet mag worden verwacht. Bij diermodellen met brexpiprazol werd een verbetering van medicamenteus geïnduceerde cognitieve stoornissen gevonden, een effect dat niet met aripiprazol werd gevonden (Maeda e.a. 2014).

Door de adrenerge  $\alpha$ -antagonistische eigenschappen moet brexpiprazol in verband met de kans op orthostatische hypotensie getitreerd worden (Das e.a. 2016). Brexpiprazol heeft een lage affiniteit voor histamine

**Tabel 1. Effecten van antipsychotica met partieel agonistische en antagonistische eigenschappen gerelateerd aan de sterkte van receptorblokkade (met haloperidol en clozapine als referentiestoffen); naar Knegtering & Bruggeman (2018) en Citrome (2018)**

MIDDEL	KiD <sub>2</sub>	KiD <sub>3</sub>	Ki 5HT <sub>1A</sub>	Ki 5HT <sub>2A</sub>	Ki 5HT <sub>2C</sub>	Ki α <sub>1</sub>	Ki α <sub>2</sub>	Ki H <sub>1</sub>	Ki M <sub>2</sub>
<b>ARI*</b>	± 0,7*	± 0,8*	± 5,5*	8,7	22	26	74	30	3,510
<b>BRE*</b>	± 0,3*	± 1,1*	± 0,12*	0,47	NA	3,8	0,59	19	NA
<b>CAR*</b>	± 0,5*	± 0,085*	± 2,6*	18,8	134	155	NA	23,2	>10.000
<b>CLO</b>	210		160	2,59	4,8	6,8	158	3,1	204
<b>HAL</b>	2,6		1800	61	4700	17	600	260	>10.000

**Mogelijke effecten**

EPS	Anti- psychotisch?	Angst- remmend	Minder akathisie en parkinsonisme bij D <sub>2</sub> -blokkade	Gewichts- toename	Hypo- tensie	Anti- depres- sief	Eetlust- toename	Cognitieve problemen
verandering prolactine in bloed	Minder negatieve symptomen?	Anti- depressief		Metabole effecten	Priapisme		Sedatie	Urine retentie
Seksuele veranderingen					Retrograde ejaculatie		Cognitieve problemen	Glaucoom
Cognitieve problemen					Laag libido		Gewichts- toename	Constipatie
Angst- remmend								Droge mond
Anti- psychotisch								
Emotionele afvlakking								

Een lagere Ki (nanomolaire concentratie waarbij 50% van de receptor is bezet) betekent een hogere affiniteit voor de receptor.

Alle effecten zijn antagonistisch; effecten gemerkt met \* zijn partieel agonistisch voor D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> en/of 5HT<sub>1A</sub>.

HAL: haloperidol; ARI: aripiprazol; BRE: brexpiprazol; CAR: cariprazine; CLO: clozapine; EPS: extrapiramidale bijwerkingen; NA: niet aanwezig.

D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>: dopaminerg; 5HT<sub>1A</sub>, 5HT<sub>2A</sub>, 5HT<sub>2C</sub>: serotonerg; α<sub>1</sub>, α<sub>2</sub>: noradrenerg; H<sub>1</sub>: histaminerg; M<sub>2</sub>: muscarinerg

H<sub>1</sub>-receptoren, wat weinig sedatieve effecten voorspelt (net zoals aripiprazol) en weinig affiniteit voor 5-HT<sub>2C</sub>-receptoren, wat mogelijk een beperkt risico op gewichtstoename kan betekenen. Brexpiprazol heeft geen centrale of perifere anticholinergische activiteit (Meade e.a. 2014; Nasrallah 2008). De effecten van antipsychotica met partieel agonistische en antagonistische eigenschappen gerelateerd aan de sterkte van de receptorblokkade staan weergegeven in **tabel 1**.

**Absorptie, distributie, metabolisme en excretie**

Brexpiprazol wordt oraal snel geabsorbeerd en er is een hoge biologische beschikbaarheid van het middel (95%). Absorptie wordt nauwelijks beïnvloed door voedsel en het middel is sterk eiwitgebonden (99%), met een hoge

affiniteit voor α-1-glycoproteïne en albumine (Bruijnzeel & Tandon 2016). Eiwitbinding wordt niet beïnvloed door hepatische of renale beperkingen. De maximale plasma-bloedspiegel (C<sub>max</sub>) van brexpiprazol wordt binnen vier uur bereikt. De eliminatiehalfwaardetijd (T<sub>1/2</sub>) is 91 uur (3,8 dagen), zodat een stabiele spiegel rond 19 dagen wordt bereikt (Otsaku e.a. 2015). De effectiviteit van brexpiprazol wordt vrijwel uitsluitend bepaald door de moederstof. De belangrijkste metabooliet (brexpiprazol S-oxide) lijkt niet bij te dragen aan de therapeutische effecten van brexpiprazol (Bruijnzeel & Tandon 2016). Brexpiprazol wordt in de lever vooral gemetaboliseerd door CYP-3A4- en CYP-2D6-enzymen. Geneesmiddelen die het CYP-3A4-enzymstelsel induceren of remmen hebben dus effec-

ten op de biologische beschikbaarheid van brexpiprazol. Brexpiprazol is zelf geen inductor of remmer van CYP-enzymen. Minder dan 1% van de stof wordt onveranderd via de urine uitgescheiden en minder dan 14% via de feces (Garnock-Jones 2016).

### Effectiviteit en bijwerkingen in klinische studies

In vier gerandomiseerde, placebogecontroleerde/dubbelblinde fase 2/3-studies zijn de effectiviteit en veiligheid van brexpiprazol bij schizofrenie onderzocht. Het gaat om drie multicentrische, op dezelfde manier opgezette, kortdurende (zes weken) placebogecontroleerde dubbelblinde RCT's (Kane e.a. 2015; Correll e.a. 2015; Ishigooka e.a. 2018). Daarnaast werd ook een dubbelblinde placebogecontroleerde langetermijnstudie verricht naar de effectiviteit van brexpiprazol ter preventie van recidiefpsychosen (Fleischhacker e.a. 2017).

In een (multicentrische) fase 3-studie randomiseerden Kane e.a. (2015) 674 patiënten met *acute* psychosen in het kader van schizofrenie naar groepen met vaste brexpiprazoldoseringen van 1 mg/dag, 2 mg/dag en 4 mg/dag of een placebogroep. Na zes weken werd een significante vermindering van symptomen gemeten met de *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) en de *Clinical Global Impressions-Severity* (CGI) in de groep van 4 mg brexpiprazol per dag (PANSS;  $p = 0,0022$ ; CGI;  $p = 0,0015$ ) in vergelijking met placebo (verschil met placebo -6,47 punten op de PANSS). Voor een 30% verbetering van de PANSS-scores was bij 4 mg/dag het *number needed to treat* (NNT) 6. Behandeling met 2 mg/dag brexpiprazol leidde niet tot een significante verbetering op PANSS-scores. Hoofdpijn, slaperigheid en agitatie waren de meest voorkomende bijwerkingen. Akathisie werd in de brexpiprazolarm minder vaak gerapporteerd in vergelijking met placebo. In week zes was er sprake van matige gewichtstoename: 1,23-1,89 kg in de brexpiprazolgroep versus 0,35 kg in de placebogroep (Kane e.a. 2015).

In een fase 3-studie randomiseerden Correll e.a. (2015) 353 patiënten met *acute* psychosen in het kader van schizofrenie naar groepen met vaste doseringen brexpiprazol van 0,25 mg/dag, 2 mg/dag, 4 mg/dag of een placebogroep. Na zes weken werd een significante vermindering van symptomen met de PANSS en CGI gemeten in de groep van 2 mg/dag en 4 mg/dag versus placebo. Als effectmaat werd Cohens  $d$  gerapporteerd. Voor 2 mg/dag en 4 mg/dag was Cohens  $d$  op de PANSS-totaalscore respectievelijk 0,41 en 0,36. De meest voorkomende bijwerking was akathisie (2 mg: 4,4%; 4 mg: 7,2%; placebo: 2,2%). Gewichtstoename was matig (1,45 en 1,28 kg voor respectievelijk 2 en 4 mg, versus 0,42 kg voor placebo in week zes). Er werden geen significante veranderingen in metabole parameters (lipiden en glucose) en extrapiramidale symptomen ten opzichte van de uitgangssituatie voor de start met brexpiprazol gerapporteerd (Correll e.a. 2015).

In een fase 2/3-studie randomiseerden Ishigooka e.a. (2018) 459 Japanse patiënten met een *acute* psychotische

decompensatie naar groepen met vaste doseringen van 1 mg/dag, 2 mg/dag en 4 mg/dag of een placebogroep. In feite gaat het hier om een fase 3-studie, maar aangezien men specifiek een Japanse populatie onderzocht, met mogelijk andere optimale doseringen voortkomende uit een andere genetische achtergrond, had de studie ook aspecten van een fase 2-studie. Verbetering op de PANSS was de primaire uitkomstmaat. Na zes weken had de 2 mg/daggroep ten opzichte van de placebogroep een significante verbetering van PANSS-scores (-7,3 punten vermindering op de PANSS versus placebo;  $p = 0,012$ ). Bij behandeling met 1 en 4 mg brexpiprazol per dag werd na zes weken geen significante verbetering op de PANSS gezien. Ongewenste effecten die bij 5% of meer van de mensen werden gemeld en twee keer of vaker dan placebo optraden, waren: braken, misselijkheid, prolactineverhoging bij vrouwen, diarree en cariës (Ishigooka e.a. 2018).

Fleischhacker e.a. (2017) onderzochten (in een fase 3-studie) de effectiviteit en bijwerkingen tijdens onderhoudsbehandeling met brexpiprazol bij mensen met schizofrenie. Patiënten met acute psychotische klachten schakelden over naar brexpiprazol (1-4 mg/dag) gedurende 1-4 weken en kwamen vervolgens in een stabilisatiefase. De patiënten die 12 weken voldeden aan stabilisatiecriteria ( $n = 202$ ) werden gerandomiseerd naar een groep met een dubbelblinde onderhoudsbehandeling met brexpiprazol ( $n = 97$ ) of een placebogroep ( $n = 105$ ) voor 52 weken. Vooraf werd bepaald dat als bij 45 recidieven een significant verschil gevonden zou worden tussen beide groepen de studie gestopt zou worden om patiënten geen onnodig risico op recidieven te laten lopen, terwijl de hoofdvraag dan al beantwoord is.

De analyse na 45 recidieven toonde aan dat de tijd tot een recidiefpsychose significant langer was met brexpiprazol in vergelijking met placebo ( $p < 0,001$ , log-rank-test). Dit was de reden om de studie 'vroegtijdig' volgens protocol te staken. De auteurs concludeerden dat bij patiënten die reeds stabiel waren op brexpiprazol, een onderhoudsbehandeling (van 52 weken) effectief was, en ze eenzelfde bijwerkingenprofiel hadden als bij kortetermijnbehandeling. Na een jaar was 14% van de mensen die brexpiprazol gebruikten, teruggevallen en 38% van de mensen die placebo kregen.

In deze studie werd ook gekeken naar langetermijneffecten op sociaal functioneren met de *Personal and Social Performance Scale* (PSP) en *Global Assessment of Functioning* (GAF) en werd neurocognitief onderzoek verricht met vier testen uit de Cogstate-batterij ter evaluatie van: cognitieve snelheid, aandacht (vigilantie), visueel leren en probleemoplossend vermogen (<https://www.cogstate.com/clinical-trials/computerized-cognitive-assessment/>). Omdat de studie voortijdig was gestopt, liet de groepsgrootte niet alle analyses toe. De brexpiprazol- en placebogroep verbeterden beide op de PSP gedurende de studie. In week 52 liet de brexpiprazolgroep een grotere verbetering zien (15,06 punten op de PSP) ten opzichte van de placebogroep (10,31 punten op de

PSP) op zowel de PSP als de GAF ( $p \leq 0,01$ ). Bij cognitief functioneren was er een significante verbetering op de samengestelde score ( $p < 0,05$ ), met name op de dimensies volgehouden aandacht en visueel geheugen (Cohens  $d = 0,298$ ). Meer dan 7% gewichtstoename werd bij 5,2% van de mensen in de brexpiprazolgroep gevonden vergeleken met 1% in de placebogroep (Fleischhacker e.a. 2017).

### Bijwerkingen

Studies met brexpiprazol laten weinig tot geen EPS zien (Correll e.a. 2015). Partiële  $D_2$ -agonistische affiniteit in combinatie met  $5HT_{2A}$ -antagonisme draagt waarschijnlijk bij aan een lage kans op door medicatie geïnduceerde EPS (Bruijnzeel & Tandon 2016). Inwendige onrust (in studies aangeduid als akathisie) komt bij brexpiprazol relatief weinig voor, en waarschijnlijk minder vaak dan bij aripiprazol en cariprazine (Kane e.a. 2016; Citrome e.a. 2016). Verder is brexpiprazol, zowel tijdens korte als langdurige behandeling, geassocieerd met matige gewichtstoename en kleine veranderingen in metabole parameters (Fleischhacker e.a. 2017; Newcomer e.a. 2018). Er worden geen QTc-verlenging en antihistaminerge effecten gerapporteerd. Minimale of slechts zeer tijdelijke prolactineverhoging, en weinig prolactinegerelateerde bijwerkingen worden tijdens behandeling met brexpiprazol vermeld (Bruijnzeel & Tandon 2016; Ivkovic e.a. 2019).

### Gebruik in de klinische praktijk

De aanbevolen startdosering van brexpiprazol is 1 mg eenmaal daags gedurende de eerste vier dagen. Daarna kan op basis van klinische respons en verdraagbaarheid de dosis geleidelijk worden opgebouwd naar 2 mg eenmaal daags op dag 5 t/m 7 en daarna vanaf dag 8 naar 4 mg. De maximale dosering is 4 mg/dag. Hypotensie (door adrenerge  $\alpha$ -blokkade) maakt dat geleidelijke titratie wordt aanbevolen (Bruijnzeel & Tandon 2016). Brexpiprazol is verkrijgbaar als filmomhulde tablet in doseringen van 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg en 4 mg (Zorginstituut Nederland 2019).

Dosisaanpassingen van brexpiprazol zijn aanbevolen bij mensen van wie bekend is dat ze een traag CYP-2D6-metabolisme hebben en bij mensen die tegelijkertijd CYP-3A4/CYP-2D6-remmers of sterke CYP-3A4-inducers gebruiken (Garnock-Jones 2016). Bij patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie en leverinsufficiëntie moet de maximale dosis van brexpiprazol worden verlaagd. In beide gevallen geldt een maximale dosis van 3 mg/dag (Bruijnzeel & Tandon 2016).

Bij het switchen van een ander antipsychoticum naar brexpiprazol adviseert de fabrikant geleidelijk kruislings op- en afbouwen, d.w.z. afbouwen van het ene antipsychoticum terwijl men de behandeling met brexpiprazol opstart. Bij het switchen van brexpiprazol naar een ander antipsychoticum hoeft men volgens de fabrikant er niet geleidelijk kruislings op en af te bouwen. Het nieuwe antipsychoticum dient men in de laagste dosis

in te stellen terwijl men met brexpiprazol stopt. Daarbij houdt men er rekening mee dat de plasmaconcentratie van brexpiprazol na staken geleidelijk zal afnemen en na ruim twee weken (theoretisch 19 dagen) volledig verdwenen zal zijn (Zorginstituut Nederland 2019). Zoals bij andere nieuwe geneesmiddelen wordt brexpiprazol niet aanbevolen tijdens de zwangerschap, bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen of bij vrouwen die borstvoeding geven.

### DISCUSSIE

Placebogecontroleerde trials bij mensen met schizofrenie ondersteunen de effectiviteit van brexpiprazol bij de behandeling van psychosen en het voorkomen van een recidiefpsychose in het kader van schizofrenie (Kane e.a. 2015; Corell e.a. 2015; Fleischhacker e.a. 2017; Ishigooka e.a. 2018). In recente meta-analyses lijken brexpiprazol, aripiprazol en cariprazine minder effectieve middelen te zijn voor psychotische symptomen bij mensen met schizofrenie in vergelijking met bijvoorbeeld clozapine, olanzapine of amisulpride (Huhn e.a. 2019). Recentere studies laten echter herhaaldelijk een duidelijk hogere placeborespons zien, wat de relatieve effectiviteit van modernere middelen in meta-analyses lager doet uitvallen ten opzichte van oudere middelen. Een andere verklaring voor verminderde effectiviteit van de derde generatie antipsychotica ten opzichte van de tweede en de eerste generatie antipsychotica is dat de FDA sinds ongeveer 2007 de registratie van studies verplicht heeft gesteld, zodat recentere trials duidelijkere primaire en secundaire uitkomstmaten hebben. Brexpiprazol heeft op basis van de huidige literatuur verschillende theoretische voordelen: weinig extrapyramidale bewegingsstoornissen, minimale effecten op metabole parameters en matige gewichtstoename, geen QT-verlenging, geen histaminerge bijwerkingen (sedatie) en nauwelijks invloed op de prolactinewaarde in het bloed. Brexpiprazol heeft echter beperkte eigenschappen op basis waarvan het een voorkeur zou moeten hebben binnen de bestaande groep van partiële agonisten. Een theoretisch gunstig effect van brexpiprazol (en niet aripiprazol) op cognitief functioneren is in een langetermijnstudie (52 weken) onderzocht; er werd inderdaad een klein gunstig effect gevonden op volgehouden aandacht en visueel geheugen (Fleischhacker e.a. 2017). De theoretisch gunstige effecten op de stemming worden niet in studies met brexpiprazol als monotherapie bij mensen met een psychose gevonden. In de Verenigde Staten is brexpiprazol wel voor additietherapie aan antidepressiva bij mensen met een therapieresistente depressie geregistreerd. Een recente openlabelstudie van brexpiprazol bij mensen met een depressieve episode in het kader van een bipolaire stoornis, wees op effectiviteit bij klachten van somberheid (Brown e.a. 2019).

## Methodologische beperkingen

De vraag is hoe sterk de bewijskracht van de vier beschreven studies is. Alle vier studies kennen substantiële methodologische beperkingen. In zowel de studie van Kane e.a. (2015), Correll e.a. (2015) als Ishigooka e.a. (2018) zijn bijvoorbeeld geen actieve vergelijkende stoffen gebruikt en alle drie de studies hadden een vrij korte studieduur (6 weken). In de drie studies waren exclusiecriteria: drugsgebruik (< 6 maanden), een andere comorbide psychiatrische stoornis naast schizofrenie, een andere ernstige lichamelijke ziekte, en ernstige akathisie. Dit beïnvloedt de generaliseerbaarheid naar andere populaties. De lage frequentie van akathisie in deze studies wordt zeer waarschijnlijk beïnvloed door de exclusie van patiënten met ernstige akathisie.

Verder is het onduidelijk of participanten tijdens de studieperiode naast brexpiprazol nog andere medicijnen gebruikten. Er werden in de studie van Kane e.a. drie analysepopulaties gedefinieerd. Deelnemers aan een zogenaamde 'safety sample' startten al na het gebruik van een enkele dosis medicatie. Dit is wel een heel korte periode om bijwerkingen vast te stellen, wat tot onderrapportage van bijwerkingen kan leiden. Vanwege de korte studieduur konden mogelijk in de studie van Ishigooka e.a. geen zinvolle klinische veranderingen in negatieve symptomen worden aangetoond. Verder werd in de desbetreffende studie uitsluitend de PANSS als uitkomstmaat gebruikt (Kay e.a. 1987).

Een beperking van de studie van Fleischhacker e.a. (2017) is het uiteindelijk relatief kleine aantal geïncludeerde patiënten (97 patiënten met brexpiprazol versus 105 met placebo), van wie maar een beperkt gedeelte de studie afmaakte omdat de studie vroegtijdig werd beëindigd vanwege de uitkomst van de geplande interim-analyse. Ten tijde van deze analyse bleek brexpiprazol significant effectiever dan placebo in het voorkomen van recidiefpsychosen. Verdere studies naar de langetermijneffectiviteit van brexpiprazol in de onderhoudsbehandeling van schizofrenie zijn dan ook nodig.

## Aripiprazol, brexpiprazol of cariprazine?

Bij de plaatsbepaling van brexpiprazol is vergelijking met deels farmacodynamisch vergelijkbare middelen, zoals aripiprazol en cariprazine, het relevantst (Citrome 2018). Op zoek naar middelen met weinig sedatie en relatief weinig ongewenste metabole effecten hebben deze middelen alledrie gunstige effecten. Alle drie de partiële agonisten lijken ongeveer even effectief bij het verminderen van psychotische symptomen (Huhn e.a. 2019). Het receptorprofiel van brexpiprazol komt grotendeels overeen met dat van aripiprazol.

Brexpiprazol lijkt in de geadviseerde doseringen het minst vaak inwendige onrust (akathisie) te veroorzaken (Kane e.a. 2016; Citrome e.a. 2016; Citrome 2018). Minder akathisie in combinatie met minimale prolactineverhoging zou kunnen samenhangen met het feit dat de intrinsieke dopaminerge activiteit van brexpiprazol lager is dan die van aripiprazol. In de praktijk is de inwendige onrust

(akathisie) de meest voorkomende reden om behandeling met aripiprazol te staken waarbij brexpiprazol wellicht een goed alternatief kan zijn. Men zou ook kunnen theoretiseren dat de oorspronkelijk geadviseerde dosis van aripiprazol (15-30 mg/dag) te hoog was en dat lager doseren misschien nog steeds effectief is en ook minder akathisie zal veroorzaken.

Hoewel niet onderzocht, zijn bij cariprazine en brexpiprazol waarschijnlijk grotere doseringsintervallen dan eenmaal daags doseren mogelijk. Aripiprazol heeft als voordeel dat er ook depotformuleringen leverbaar zijn en dat het middel al zodanig lang op de markt is dat de meeste ongewenste effecten bekend zijn.

Een post-hocanalyse suggereerde gunstige langetermijneffecten van brexpiprazol op negatieve symptomen (Weiss e.a. 2019). Cariprazines onderscheidende profiel, een sterk partieel agonisme voor D<sub>3</sub>-receptoren, vertaalde zich slechts beperkt in een gewenste vermindering van negatieve symptomen. De langetermijnstudie van Fleischhacker e.a. (2017) suggereert dat gunstige effecten van brexpiprazol op cognitie en sociaal functioneren (Maeda e.a. 2014) misschien klinisch relevant kunnen zijn en onderscheidend van aripiprazol, maar meer klinisch onderzoek is nodig om dit beter te onderbouwen. Theoretisch hebben brexpiprazol, aripiprazol en cariprazine weinig ongewenste effecten op seksueel functioneren (partieel agonisme voor dopamine en 5-HT<sub>1A</sub>), voor aripiprazol is dit ook daadwerkelijk in studies bevestigd (De Boer e.a. 2015). Citrome e.a. (2016) vergeleken brexpiprazol met aripiprazol wat betreft effectiviteit, veiligheid en cognitief functioneren. Zowel patiënten met brexpiprazol (n = 64) als aripiprazol (n = 33) toonden na zes weken een vermindering van psychotische symptomen. Er werd geen verschil in cognitief functioneren tussen beide groepen gevonden. Verder was de incidentie van akathisie lager in de brexpiprazolgroep dan in de aripiprazolgroep (Citrome e.a. 2016).

De keuze voor een antipsychoticum is een geïndividualiseerde kosten-batenanalyse. Dit gebeurt in samenwerking met de patiënt en bij voorkeur diens familie (samen beslissen). Het beslisproces is gebaseerd op (korte- en langetermijn)effectiviteit, veiligheid, bijwerkingen, herstel (individueel, sociaal en maatschappelijk), type en ernst (fase) van de psychose, comorbiditeit, behandelgeschiedenis en kosten. De uitdaging is om uiteindelijk een middel te vinden dat maximaal effectief is en minimale ongewenste effecten (bijwerkingen) geeft voor de betreffende persoon.

---

## CONCLUSIE

Brexpiprazol is een behandeloptie voor mensen met psychotische klachten in het kader van schizofrenie. De plaats en de meerwaarde van brexpiprazol binnen het huidige behandelalgoritme moeten duidelijk worden door klinische ervaring en toekomstig onderzoek.

## LITERATUUR

- Aleman A, Lincoln TM, Bruggeman R, Melle I, Arends J, Arango C, e.a. Treatment of negative symptoms: Where do we stand, and where do we go? *Schizophr Res* 2017; 186: 55-62.
- Bruijnzeel D, Tandon R. Spotlight on brexpiprazole and its potential in the treatment of schizophrenia and as adjunctive therapy for the treatment of major depression. *Drug Des Devel Ther.* 2016; 10: 1641-7.
- Boer de MK, Castelein S, Wiersma D, Schoevers RA, Knegtering H. The facts about sexual (dys)function in schizophrenia: an overview of clinically relevant findings. *Schizophr Bull* 2015; 42: 674-84.
- Brown ES, Khaleghi N, Van Enkevort E, Ivleva E, Nakamura A, Holmes T, e.a. A pilot study of brexpiprazole for bipolar depression. *J Affect Disord* 2019; 249: 315-8.
- Citrome L, Ota A, Nagamizu K, Perry P, Weiller E, Baker RA. The effect of brexpiprazole (OPC-34712) and aripiprazole in adult patients with acute schizophrenia: results from a randomized, exploratory study. *Int Clin Psychopharmacol* 2016; 31: 192-201.
- Citrome L. Aripiprazole, brexpiprazole, and cariprazine: Not all the same. *Curr Psychiatry* 2018; 17: 24-33.
- Correll CU. From receptor pharmacology to improved outcomes: individualizing the selection, dosing, and switching of antipsychotics. *Eur Psychiatry* 2010; 25: S12-21.
- Correll CU, Skuban A, Ouyang J, Hobart M, Pfister S, McQuade RD, e.a. 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.
- Das S, Barnwal P, Winston A, Mondal S, Saha I. Brexpiprazole: so far so good. *Ther Adv Psychopharmacol* 2016; 6: 39-54.
- Forbes A, Hobart M, Ouyang J, Shi L, Pfister S, Hakala M. A long-term, open-label study to evaluate the safety and tolerability of brexpiprazole as maintenance treatment in adults with schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2018; 21: 433-41.
- Fleischhacker WW, Hobart M, Ouyang J, Forbes A, Pfister S, McQuade RD, e.a. Efficacy and safety of brexpiprazole (OPC-34712) as maintenance treatment in adults with schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Neuropsychopharmacol* 2017; 20: 11-21.
- Garnock-Jones KP. Brexpiprazole: a review in schizophrenia. *CNS Drugs.* 2016; 30: 335-42.
- Hope J, Castle D, Keks NA. Brexpiprazole: a new leaf on the partial dopamine agonist branch. *Australas Psychiatry* 2018; 26: 92-4.
- Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, Krause M, Samara M, Peter N, e.a. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2019; 394: 939-51.
- Ivkovic J, Lindsten A, George V, Eriksson H, Hobart M. Effect of brexpiprazole on prolactin: an analysis of short- and long-term studies in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2019; 39: 13-9.
- Ishigooka J, Iwashita S, Tadori Y. Efficacy and safety of brexpiprazole for the treatment of acute schizophrenia in Japan: A 6-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2018; 72: 692-700.
- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987; 13: 261-76.
- Kane JM, Skuban A, Ouyang J, Hobart M, Pfister S, McQuade RD, e.a. 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: 127-35.
- Kane JM, Skuban A, Hobart M, Ouyang J, Weiller E, Weiss C, e.a. Overview of short- and long-term tolerability and safety of brexpiprazole in patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2016; 174: 93-8.
- Lako IM, van den Heuvel ER, Knegtering H, Bruggeman R, Taxis K. Estimating dopamine D<sub>2</sub> receptor occupancy for doses of 8 antipsychotics: a meta-analysis. *J. Clin. Psychopharmacol* 2013; 33: 675-81.
- Luykx JJ, van de Kraats G, van Ojen R. Amisulpride, een 'one-of-a-kind' antipsychoticum: Effectief bij de behandeling van een eerste psychose. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2019; 163: D4382.
- Maeda, K, Lerdrup L, Sugino H et al. Brexpiprazole II: antipsychotic-like and procognitive effects of a novel serotonin-dopamine activity modulator. *J Pharmacol Exp Ther* 2014; 350: 605-14.
- Newcomer JW, Eriksson H, Zhang P, Weiller E, Weiss C. Changes in metabolic parameters and body weight in brexpiprazole-treated patients with acute schizophrenia: pooled analyses of phase 3 clinical studies. *Curr Med Res Opin* 2018; 34: 2197-205.
- Nasrallah HA. The urgent need for monitoring and intervention to reduce metabolic risk factors in patients with schizophrenia. *CNS Spectr* 2008; 13: 5-6.
- Otsuka Rexulti (brexpiprazole) Tablets for Oral Use. Prescribing information, 2015. <http://www.otsuks-us.com/products/documents/Rexulti.pdf>.
- Osborne AL, Solowij N, Babic I, Lum JS, Newell KA, Huang XF, e.a. Effect of cannabidiol on endocannabinoid, glutamatergic and GABAergic signalling markers in male offspring of a maternal immune activation (poly I:C) model relevant to schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2019; 95: 109666.
- Palaniyappan L. Inefficient neural system stabilization: a theory of spontaneous resolutions and recurrent relapses in psychosis. *J Psychiatry Neurosci* 2019; 44: 367-83.
- Stahl S. Mechanism of action of brexpiprazole: comparison with aripiprazole. *NS spectrums* 2016; 21: 1-6.
- Weiss C, Zhang P, Baker RA, Hobart M, Hefting N, Meehan SR. Long-term efficacy of brexpiprazole in patients with schizophrenia with clinically relevant levels of negative symptoms. *CNS Spectrums.* 2019; 24: 180-180.
- Yoshimi N, Futamura T, Hashimoto K. Improvement of dizocilpine-induced social recognition deficits in mice by brexpiprazole, a novel serotonin-dopamine activity modulator. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015; 25: 356-64.
- Zorginstituut Nederland. GVS-rapport 16/4 brexpiprazol (rexulti). Diemen: Zorginstituut Nederland; 2019.