

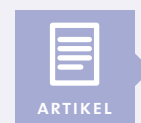
Cariprazine voor acute en onderhoudsbehandeling van schizofrenie

S.K. SPOELSTRA, L. VISSER, H. KNEGTERING

- ACHTERGROND** Sinds 2018 is cariprazine voor de behandeling van schizofrenie op de Nederlandse en Belgische markt beschikbaar.
- DOEL** Een overzicht geven van de indicaties, effectiviteit en bijwerkingen van cariprazine. Inventariseren van de voor- en nadelen van dit nieuwe antipsychoticum.
- METHODE** Een klinisch georiënteerde literatuurstudie naar klinische studies en farmacodynamische en -kinetische publicaties.
- RESULTATEN** Cariprazine is uniek vanwege haar preferentiële partiële agonistische affiniteit voor de dopamine D_3 -receptor, en heeft in theorie een gunstig effect op negatieve symptomen. Het antipsychoticum heeft twee actieve metabolieten, desmethyl- en didesmethylcariprazine. De lange halfwaardetijd van cariprazine betekent dat het middel in theorie niet dagelijks gegeven hoeft te worden. Cariprazine wordt gemetaboliseerd door CYP3A4- en in mindere mate door CYP2D6-enzymen. Extrapyramidale verschijnselen en akathisie zijn relatief frequent optredende bijwerkingen, daarentegen worden minimale effecten op metabole parameters en weinig gewichtstoename gerapporteerd.
- CONCLUSIE** Cariprazine kan een effectieve behandeloptie voor schizofrenie zijn. De definitieve plaatsbepaling van het middel zal uit toekomstig onderzoek moeten blijken.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 61(2019)10, 702-709

TREFWOORDEN antipsychotica, cariprazine, partiële dopamineagonist, schizofrenie



De huidige farmacotherapeutische behandeling van schizofrenie is suboptimaal. Antipsychotica zijn weliswaar vaak effectief in het reduceren van positieve symptomen (wanen en hallucinaties), maar hebben geen tot nauwelijks effect op negatieve symptomen (apathie, anhedonie en sociale terugtrekking), stemming en cognitief functioneren (Aleman e.a. 2017; Marder e.a. 2018).

Er zijn twee manieren om de medicamenteuze behandeling van schizofrenie te verbeteren: 1. zoeken naar nieuwe aangrijpingspunten voor medicatie, en 2. optimaliseren van bestaande medicamenteuze behandelingen (Ceskova & Silhan 2018).

Sinds 2002 heeft de Food and Drug Administration (FDA) de volgende nieuwere middelen voor de behandeling van schizofrenie geregistreerd: aripiprazol, brexpiprazol, lurasidone, iloperidon, asenapine en paliperidon (Vasudev

e.a. 2018). De veronderstelde werking van al deze middelen is deels gebaseerd op het reeds in de jaren zeventig ontdekte mechanisme van dopamine D_2 -receptor (D_2R)-antagonisme of partieel antagonisme (Krause e.a. 2018). Nieuwe aangrijpingspunten die worden onderzocht, zijn o.a. glutamaterge receptoren (glutamaatmodulators), cannabinoïdreceptoren (cannabidiol) en nicotinereceptoragonisten, maar deze hebben vooralsnog niet tot klinisch toepasbare middelen geleid (Caraci e.a. 2017).

De optimalisatie van de huidige medicamenteuze behandeling bestaat uit het vergroten van de effectiviteit van de bestaande middelen (bijv. de ontwikkeling van nieuwe depotformuleringen), dan wel het beperken van de bijwerkingen van antipsychotica (bijv. door dosisoptimalisatie en per individu zoeken naar het best verdragen middel). Vermindering van de (hyper)dopaminerge neurotransmis-

sie van de D_{2R} in het mesolimbische systeem (geassocieerd met vermindering van positieve symptomen) en versterking van de (hypo)dopaminerge neurotransmissie in het mesocorticale systeem/de prefrontale cortex (geassocieerd met negatieve en cognitieve symptomen) (Werner & Covenas 2015) kan worden bereikt door modulering van D_{2R} en dopamine D_3 -receptoren (D_{3R}). Dit kan zowel met klassieke antipsychotica, waarvan de werking op D_{2R} -antagonisme is gebaseerd, als door moderne antipsychotica, die partiële D_{2R} -agonisten zijn (Stahl 2017).

In tegenstelling tot de klassieke antipsychotica (D_{2R} -antagonisten) die enkel D_{2R} blokkeren en daarmee enkel dopaminerge (hyper)activiteit kunnen verlagen, hebben partiële D_{2R} -agonisten, zoals aripiprazol en brexpiprazol, een differentieel effect op de dopaminerge transmissie. Deze antipsychotica van de derde generatie kunnen zowel de dopaminerge hyperactiviteit in het mesolimbische systeem verlagen, als de dopaminerge hypoactiviteit in het mesocorticale/frontale systeem verhogen (Delcourte e.a. 2018). Partiële dopaminerge agonisten veroorzaken meestal weinig bewegingsstoornissen, geen prolactineverhoging, geen QT-verlenging en mogelijk minder seksuele functiestoornissen en affectvervlakking (Wesolowska e.a. 2018).

In 2015 heeft in de Verenigde Staten de Food and Drug Administration (FDA) een derde partiële dopamineagonist geregistreerd voor de behandeling van schizofrenie, namelijk cariprazine (merknaam Vraylar in de VS en Reagila in Europa). Dit nieuwe antipsychoticum heeft, naast partiële agonistische affiniteit op de D_{2R} en de serotonine $1A(5HT_{1A})$ -receptor, als opvallendste eigenschap preferentiële partiële agonistische D_{3R} -affiniteit.

In theorie kan presynaptisch partieel D_{3R} -agonisme van dopaminerge neuronen in het limbische systeem (door projecties van deze neuronen in de cortex) de dopaminerge hypoactiviteit in de prefrontale cortex verminderen (Stahl 2017). Hierbij zou ook de afgifte van acetylcholine in de prefrontale cortex worden verbeterd, wat kan bijdragen aan een beter cognitief functioneren (Stahl 2017). Het receptorprofiel van cariprazine zou derhalve theoretisch kunnen bijdragen aan de vermindering van negatieve symptomen, cognitieve beperkingen en verbetering van de stemming.

In 2012 werd de registratie van cariprazine reeds aangevraagd. Vanwege haar farmacokinetiek en dosisafhankelijke bijwerkingen vereiste de FDA eerst aanvullende studies waarin de optimale doseringen van het middel werden onderzocht. In 2017 is het antipsychoticum voor de Europese markt geregistreerd, en in 2018 werd het middel in Nederland en België beschikbaar (Wesolowska e.a. 2018). Cariprazine is in Europa als monotherapie geregistreerd voor de behandeling van schizofrenie en in de Verenigde

AUTEURS

KOR SPOELSTRA, psychiater, Verslavingszorg Noord Nederland, Groningen.

LIESBETH VISSER, psychiater, senior onderzoeker, Lentis Research, Lentis, Groningen; thans: Medisch Centrum Leeuwarden.

RIKUS KNEGTERING, psychiater, opleider en hoofd Lentis Research, Lentis, Groningen.

CORRESPONDENTIEADRES

Dr. Kor Spoelstra, VNN/BinG, Groningen.

E-mail: K.spoelstra@vnn.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 28-5-2019.

Staten inmiddels ook voor acute manische of gemengde episoden van een bipolaire 1-stoornis (Delcourte e.a. 2018). In dit artikel geven wij een overzicht van de farmacodynamische en farmacokinetische eigenschappen van cariprazine. Daarnaast geven wij een samenvatting van de resultaten van klinische studies bij schizofrenie. Het doel is om zowel theoretische als praktische informatie over cariprazine te geven, waarmee de clinicus in de dagelijkse praktijk uit de voeten kan.

METHODE

Zoekstrategie

Een klinisch georiënteerde literatuurstudie werd uitgevoerd via PubMed en Embase, via de combinatie van Mesh-zoektermen 'cariprazine' AND 'schizophrenia' AND 'trial'. Geïnccludeerd werden Engelstalige (direct vergelijkende) gerandomiseerde placebogecontroleerde klinische trials (RCT's, gepubliceerd tot 1 januari 2019) met zowel behandeling van acute als chronische schizofrenie met cariprazine. Open(label)trials en RCT's waarin uitsluitend is vergeleken met placebo of alleen indirect is vergeleken met een of meerdere antipsychotica werden geëxcludeerd. De zoektocht leverde 39 studies op. Vier studies betroffen geen schizofrenie, 6 studies waren niet relevant omdat deze niet over cariprazine gingen, er was 1 letter to the editor en 1 erratum bij een clinical trial. We vonden 11 reviews, 4 meta-analyses, 2 post-hoc analyses en 2 gepoolde analyses van fase II/III-studies. Uiteindelijk vonden we in totaal 8 gerandomiseerde trials, waarvan er 3 voldeden aan de inclusiecriteria van dit overzichtsartikel. Behalve van deze 3 klinische studies over de effectiviteit van cariprazine hebben we gebruikgemaakt van reviews, meta-analyses en farmacodynamische en -kinetische studies.

Farmacodynamiek

Cariprazine heeft overeenkomsten met aripiprazol en brexpiprazol wat betreft het partiële agonisme op de D_{2R} en serotonine type $1A(5-HT_{1A})$ -receptoren. In tegenstelling tot aripiprazol en brexpiprazol heeft cariprazine een tienmaal hogere affiniteit en selectiviteit voor D_{3R} in vergelijking met D_{2R} (Kiss e.a. 2010; Campbell e.a. 2018). Cariprazine is wat betreft serotonine type $2A(5-HT_{2A})$ -receptorantagonisme farmacodynamisch gelijk aan andere atypische antipsychotica; het is een vrij sterke $5HT_{2A}$ -antagonist. Het receptorprofiel van cariprazine bestaat verder uit een beperkt histamineantagonisme (hetzelfde als aripiprazol en brexpiprazol), laag α_{1a} -adrenerg antagonisme (aripiprazol heeft een geringe affiniteit; brexpiprazol een hoge), en geen noemenswaardige affiniteit voor cholinerge muscarinereceptoren (hetzelfde als aripiprazol; brexpiprazol heeft een lage affiniteit) (Citrome 2015).

Farmacokinetiek

Cariprazine wordt snel geabsorbeerd. De maximale plasmabloedspiegel (C_{max}) van cariprazine wordt bereikt binnen 3-6 uur (Allergan 2018). De halfwaardetijd van cariprazine en van de door demethylering in de lever gevormde metabooliet desmethylcariprazine (DCAR) is respectievelijk 2-4 dagen en 3-7 dagen, terwijl bij beide de *steady state* na 1-2 weken wordt bereikt. Van een tweede, door dubbele demethylering in de lever verkregen metabooliet didesmethylcariprazine (DDCAR) is de halfwaardetijd 1-3 weken, en wordt de *steady state*concentratie na 4-8 weken, en bij sommige patiënten zelfs na 12 weken bereikt (Scarff 2017; Citrome 2015).

Zowel de moederstof als de twee metaboliëten dragen bij aan de effectiviteit en verdraagbaarheid. Het moedermedicijn (cariprazine) en de DCAR-metabooliet zijn verantwoordelijk voor de vroege therapeutische effecten en bijwerkingen (Campbell e.a. 2017). De DDCAR-metabooliet is verantwoordelijk voor de latere therapeutische effecten en verdraagbaarheid. DDCAR is de predominante actieve circulerende metabooliet van cariprazine (Citrome 2018). Na 12 weken zijn de gemiddelde DDCAR- en DCAR-concentraties respectievelijk 400% en 30% in relatie tot de cariprazineconcentratie (Allergan 2018). De moederstof en de metaboliëten zijn sterk eiwitgebonden (91-97%) (Allergan 2018). Dit kan de biologische beschikbaarheid van gelijktijdig voorgeschreven medicatie beïnvloeden. De absolute biologische beschikbaarheid van cariprazine is nog onbekend.

Eliminatie van cariprazine vindt voornamelijk plaats via de lever. Cariprazine wordt gemetaboliseerd door CYP3A4-, en in mindere mate door CYP2D6-enzymen (Wesolowska

e.a. 2018). Na de laatste dosis duurt het 1-7 dagen om een 50% afname in gemiddelde plasmaspiegel te krijgen (1 dag voor cariprazine en DCAR; 7 dagen voor DDCAR) en 1-4 weken om een 90% afname in gemiddelde plasmaspiegel te krijgen (1 week voor cariprazine en DCAR; 4 weken voor DDCAR) (Citrome 2018). Na toediening van 12,5 mg cariprazine/dag werd ongeveer 21% via de urine uitgescheiden.

Effectiviteit

In drie direct-vergelijkende, gerandomiseerde, dubbelblinde fase II/III-studies zijn de effectiviteit en veiligheid van cariprazine onderzocht bij schizofrenie (Durgam e.a. 2014; Durgam e.a. 2015; Nemeth e.a. 2017). Het gaat om twee, op dezelfde manier opgezette, kortdurende placebogecontroleerde dubbelblinde RCT's van Durgam e.a. en een dubbelblinde RCT van Nemeth e.a.

In de fase II-studie van Durgam e.a. (2014) werden 732 patiënten met *acute* schizofrenie in de leeftijdscategorie van 18-60 jaar gerandomiseerd naar groepen met vaste doseringen cariprazine van 1,5 mg/dag, 3 mg/dag en 4,5 mg/dag, een placebogroep of een risperidongroep (4 mg/dag). Na zes weken werd een significante vermindering van symptomen gemeten met de *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) in alle cariprazinedosisgroepen versus de placebogroep ($p < 0,001$) (Durgam e.a. 2014).

In de fase III-studie van Durgam e.a. (2015) werden 617 patiënten eveneens met *acute* schizofrenie in de leeftijdscategorie 18-60 jaar gerandomiseerd naar groepen met vaste doseringen cariprazine van 3 mg/dag, 6 mg/dag, een placebogroep of naar een aripiprazolgroep (10 mg/dag) (Durgam e.a. 2015). In deze studie werd na zes weken ook een significante vermindering van de totale PANSS-score in de cariprazinegroepen versus de placebogroep gevonden (3 mg/dag; $p = 0,0078$; 6 mg/dag; $p < 0,0001$) (Durgam e.a. 2015).

In een *post-hocanalyse van gepoolde data* van de twee studies van Durgam e.a. was cariprazine geassocieerd met een significante verbetering in negatieve symptomen, gemeten met de PANSS-PSNS (subschaal om negatieve symptomen te meten), vergeleken met placebo en aripiprazol (Earley e.a. 2018).

In de derde dubbelblinde RCT (Nemeth e.a. 2017) bij patiënten met *stabiele/chronische* schizofrenie (> 2 jaar) en overwegend negatieve symptomen werd specifiek het effect op negatieve symptomen van cariprazine 3-6 mg/dag (in een gemiddelde dosering van 4,2 mg/dag) versus dat van risperidon 3-6 mg/dag (in een gemiddelde dosering van 3,8 mg/dag) onderzocht, na een behandelduur van 26 weken. 461 patiënten werden gerandomiseerd naar twee groepen, een groep die met cariprazine werd behandeld ($n = 230$) en een groep die werd behandeld met risperidon ($n = 231$). Gebruik van cariprazine leidde over een periode van 26 weken tot

een grotere gemiddelde vermindering op de PANSS-FSNS vergeleken met risperidon (-8,90 punten voor cariprazine versus -7,44 punten voor risperidon; gemiddelde verschil volgens de kleinstekwadratenmethode: -1,46; 95%-BI: -2,39 tot -0,53; $p = 0,002$; effectgrootte 0,31) (Nemeth e.a. 2017).

Bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerkingen van cariprazine zijn: akathisie, extrapiramidale bewegingsstoornissen (EPS) en in mindere mate insomnie, hoofdpijn, duizeligheid, tremor en gastro-intestinale klachten. EPS en akathisie zijn dosisafhankelijk en worden als licht tot matig in ernst beschouwd (Campbell e.a. 2018). Cariprazine heeft geen evident effect op prolactine. Samen met de partieel agonistische eigenschappen voor $5HT_{1A}$ zijn er theoretisch voordelen wat betreft seksueel functioneren, maar dit is niet goed onderzocht. Cariprazine heeft minimale effecten op metabole parameters en is geassocieerd met weinig gewichtstoename (Citrome 2018; Solmi e.a. 2017; Leucht e.a. 2017). In direct vergelijkende studies zijn geen opvallende verschillen in staken van de behandeling ten gevolge van ongunstige effecten naar voren gekomen tussen cariprazine en placebo (Zorginstituut Nederland 2018).

Klinisch gebruik

Cariprazine kan met en zonder voedsel worden ingenomen. De aanbevolen startdoserings van cariprazine is 1,5 mg eenmaal daags (orale capsules). Daarna kan deze dosering, indien nodig, langzaam worden verhoogd met stappen van 1,5 mg tot een maximale dosering van 6 mg/dag (Zorginstituut Nederland 2018).

Vanwege de lange halfwaardetijd van cariprazine en haar actieve metabolieten zullen dosisveranderingen pas na enkele dagen zichtbaar worden in de bloedspiegel. Het omschakelen van cariprazine naar een ander antipsychoticum moet in verband met de kans op bijwerkingen geleidelijk worden gedaan. Men dient in aanmerking te nemen dat, zoals eerder genoemd, de plasmaconcentratie van cariprazine en de werkzame metabolieten in ongeveer een week met 50% daalt (Zorginstituut Nederland 2018).

INTERACTIES

Cariprazine heeft een significante interactie met matige en sterke CYP3A4- en CYP2D6-remmers of -inductoren. Gelijktijdige toediening van cariprazine en matig sterke tot sterke remmers van CYP3A4 (bijv. erytromycine, fluconazol en verapamil) is gecontra-indiceerd (Zorginstituut Nederland 2018). Gelijktijdig gebruik van cariprazine en matig sterke tot sterke CYP3A4-inductoren (bijv. carbamazepine, sint-janskruid en fenobarbital) is niet geëvalueerd en wordt niet aanbevolen (Allergan 2018). Tijdens behandeling met cariprazine mogen patiënten geen grapefruitsap

gebruiken omdat de daarin aanwezige furanocoumarines de werking van het enzym CYP3A4 kunnen blokkeren. Indien er met een CYP2D6-remmer wordt gestart (bij gebruik van cariprazine) dan moet de cariprazinedosering gehalveerd worden. Indien cariprazine wordt geïntroduceerd, naast gebruik van een CYP2D6-remmer, dan geldt een maximale cariprazinedosering van 3 mg/dag. In geval van gelijktijdig gebruik van CYP2D6-inductoren wordt cariprazine niet aanbevolen.

Extra controle en aanpassing van de dosis kunnen nodig zijn bij gebruik van substraten van P-glycoproteïne (onderdeel van transportsystemen van bepaalde stoffen, o.a. in de darmwand en bloed-hersenbarrière) met een smalle therapeutische breedte, zoals dabigatran en digoxine. Omdat niet bekend is of cariprazine de effectiviteit van systemisch werkende hormonale anticonceptiva kan verminderen, dienen vrouwen die deze gebruiken ook een tweede anticonceptievorm te gebruiken (Zorginstituut Nederland 2018).

Het is niet nodig om de dosis aan te passen bij patiënten met licht tot matig hepatisch of renaal falen (creatinineklaring ≥ 30 ml/min) (Wesolowska e.a. 2018). Bij ernstige lever- of nierfunctiestoornissen (creatinineklaring < 30 ml/min) wordt cariprazine ontraden. Roken heeft geen effect op de cariprazinespiegel (Wesolowska e.a. 2018).

INSTELLEN EN RISICO'S

In de beginfase van het instellen op cariprazine en bij dosisveranderingen wordt controle op akathisie/rusteloosheid aanbevolen, evenals langzame dosisverhoging om dit te voorkomen of te beperken. De effecten van de dosisverandering zijn pas na ongeveer een week of langer zichtbaar.

Men dient voorzichtig te zijn bij de toediening van cariprazine bij patiënten met een anamnese van epilepsie, hart- en vaatziekte met meer kans op verstoring van de bloeddruk, en diabetes mellitus (Zorginstituut Nederland 2018). Cariprazine wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap. Borstvoeding dient gestaakt te worden tijdens behandeling met cariprazine.

DISCUSSIE

Cariprazine heeft meer overeenkomsten dan verschillen met de andere twee partiële dopamineagonisten aripiprazol en brexpiprazol. Bij een reeds groot medicamenteus behandelingscenario voor schizofrenie zal cariprazine haar meerwaarde nog moeten aantonen.

Cariprazine heeft verschillende theoretische voordelen: minimale anticholinergische, adrenerge, histaminerge, metabole en prolactinegerelateerde bijwerkingen, eenmaal daagse inname, geen QT-waarschuwing, ontbreken van lange titratieperioden, afwezigheid van CYP2D6-

geneesmiddelinteracties, en wellicht vermindering van negatieve symptomen (Campbell e.a. 2018). Nadelen zijn: akathisie, EPS, klinisch significante CYP3A4-geneesmiddelinteracties, en een gebrek aan data over ernstige renale en hepatische beperkingen (Campbell e.a. 2018).

De lange halfwaardetijd van cariprazine, één tot drie weken, langer dan bij welk oraal antipsychoticum ook, kan zowel een voordeel als een nadeel zijn. Medicamenteuze therapietrouw kan bij patiënten met schizofrenie een uitdaging zijn. Een dergelijk lange halfwaardetijd is dan gunstig voor mensen die af en toe een dosis missen: immers, de medicatiespiegel zal op therapeutisch niveau blijven. Hierdoor is het risico op decompensaties en heropnames mogelijk kleiner (Scarff 2017). Als nadeel kunnen bijwerkingen na dosisvermindering of staken van de medicatie nog enige tijd persisteren. Hoewel niet beschreven, kan dit in het geval van het maligne antipsychotica-syndroom een probleem vormen.

Beperkingen van studies

Uit studies is gebleken dat cariprazine effectief is bij acute decompensaties en bij de onderhoudsbehandeling van schizofrenie. Echter, de drie beschreven trials kennen methodologische beperkingen. Risperidon en aripiprazol zijn in beide studies van Durgam e.a. gebruikt in lagere doseringen dan de DDD, die resp. 5 mg en 15 mg bedraagt. Verder zijn de twee studies niet opgezet als directe vergelijkingen tussen de actieve armen. De risperidon- en aripiprazolcontrolearmen zijn in de studies opgenomen vanwege zgn. assaysensitiviteit (het aantonen dat het ontwerp van de studie werkzaamheid kan aantonen) en niet om de inferioriteit of superioriteit van de behandelarmen vast te stellen. Cariprazine, risperidon en aripiprazol scoorden op de PANSS allemaal statistisch significant gunstiger dan placebo (Zorginstituut Nederland 2018).

In beide studies werden vaste doses cariprazine voorgeschreven, terwijl volgens het geregistreerde doseringsadvies de dosering moet worden getitreerd en deze 1,5-6 mg/dag bedraagt. In de studie uit 2015 werd in de cariprazine-armen gestart met 1,5 mg/dag en werd de dosis daarna verhoogd met 1,5 mg/dag totdat de streefdosering was bereikt, terwijl aripiprazol gelijk gestart werd met een dosering van 10 mg/dag.

Verder werden in de studie uit 2015 (Durgam e.a. 2015) de methode van randomisatie en de wijze van blinding niet beschreven. In beide studies was het effect van cariprazine 3-6 mg/dag overall niet significant verschillend van dat van lage doses risperidon en aripiprazol. Opvallend is dat cariprazine in indirecte vergelijkingen in twee meta-analyses, gemeten op de PANSS-totaal en op positieve sympto-

men, als een van de minder werkzame antipsychotica naar voren komt (Leucht e.a. 2013; Corponi e.a. 2017).

In de studie van Nemeth e.a. was het gunstige effect van cariprazine op de negatieve symptomen statistisch significant groter dan dat van risperidon. Wel was risperidon ook in deze studie relatief laag gedoseerd (Nemeth e.a. 2017). Patiënten met secundaire negatieve symptomen, zoals matige tot ernstige depressieve symptomen, en klinisch relevante EPS waren in deze studie uitgesloten. Deze middellange studie van Nemeth e.a. naar het effect van cariprazine op negatieve symptomen (gemeten met o.a. PANSS-FSNS) betreft alleen een subpopulatie van patiënten met aanhoudende stabiele schizofrenie met overwegend negatieve symptomen. Tussen cariprazine en risperidon was er op totale PANSS-score en op de PANSS-subschaal voor positieve symptomen geen statistisch significant verschil. Opvallend is dat volgens een meta-analyse van Leucht e.a. (2017) risperidon effectiever dan caripirazine is ter bestrijding van negatieve symptomen. Nader onderzoek is dus nodig om definitieve conclusies te kunnen trekken t.a.v. effecten op negatieve symptomen.

Zowel in de studie van Durgam e.a. als in die van Nemeth e.a. werd als uitkomstmaat een verbetering op de negatieve subschaal van de PANSS gebruikt. Het is de vraag of de gevonden verbeteringen op symptoomschaal ook een klinisch relevante verbetering in functioneren weerspiegelen.

Bij diermodellen heeft cariprazine een mogelijk antidepressief effect en een gunstig effect op cognitief functioneren laten zien (Neil e.a. 2016; Caraci e.a. 2017; Kehr e.a. 2018; Delcourte e.a. 2018). Daarnaast zijn er aanwijzingen dat cariprazine effectief kan zijn in het verminderen van comorbide middelenmisbruik. In een dierstudie is bij cariprazine, in vergelijking met aripiprazol, een groter effect in het verminderen van het belonende effect van cocaïne beschreven (Roman e.a. 2013). Echter, de evidentie is onvoldoende om te stellen dat cariprazine negatieve symptomen en cognitief functioneren verbeterd en tot een afname van middelenmisbruik kan leiden.

Zoals genoemd, zijn in de huidige studies geen equivalent gedoseerde actieve controlemiddelen gebruikt om superioriteit of inferioriteit in directe vergelijking met andere antipsychotica, stemmingsstabilisatoren, of combinaties te meten. Het zou bijvoorbeeld interessant zijn om amisulpride (het enige in Europa geregistreerde middel voor negatieve symptomen) te vergelijken met caripirazine (Earley e.a. 2018). Verder is de duur van de trials relatief kort, terwijl het voor de DDCA-metaboliet ongeveer 12 weken duurt om een *steady state* te bereiken die verantwoordelijk is voor het late effect en de verdraagbaarheid

(Campbell e.a. 2018). Alle besproken klinische onderzoeken zijn door de farmaceutische industrie bekostigd. Onafhankelijk onderzoek is nodig om de bevindingen te bevestigen en een plaatsbepaling mogelijk te maken ten opzichte van andere behandelopties. Of behandeling met cariprazine zich uiteindelijk vertaalt naar klinische relevante verbeteringen en hoe cariprazine zich in de praktijk wat betreft werking en bijwerkingen verhoudt tot andere antipsychotica zal de toekomst moeten uitwijzen. Uiteindelijk zal de belangrijkste uitkomstmaat voor toekomstig onderzoek moeten zijn of mensen

daadwerkelijk vaker én zelfstandiger in de maatschappij kunnen functioneren.

CONCLUSIE

Cariprazine kan een effectieve behandeloptie voor schizofrenie zijn. Het middel is uniek vanwege de preferentiële D₃R-affiniteit en de twee actieve metabolieten, desmethyl- en didesmethylcariprazine. De definitieve plaatsbepaling van het middel zal uit toekomstig onderzoek moeten blijken.

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.
- Allergan. VRAYLAR (cariprazine) capsules, for oral use; 2017. https://www.allergan.com/assets/pdf/vraylar_pi.
- Campbell RH, Diduch M, Gardner KN, Thomas C. Review of cariprazine in management of psychiatric illness. *Ment Health Clin* 2018; 7: 221-9.
- Caraci F, Leggio GM, Salomone S, Drago F. New drugs in psychiatry: focus on new pharmacological targets. *Front Res* 2017; 6: 397.
- Ceskova E, Silhan P. Novel treatment options in depression and psychosis. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2018; 14: 741-7.
- Citrome L. Cariprazine for acute and maintenance treatment of adults with schizophrenia: an evidence-based review and place in therapy. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2018; 14: 2563-77.
- Citrome L. The ABC's of dopamine receptor partial agonists - aripiprazole, brexpiprazole and cariprazine: the 15-min challenge to sort these agents out. *Int J Clin Pract* 2015; 69: 1211-20.
- Corponi F, Serretti A, Montgomery S, Fabbri C. Cariprazine specificity profile in the treatment of acute schizophrenia: a meta-analysis and meta-regression of randomized-controlled trials. *Int Clin Psychopharmacol* 2017; 32: 309-18.
- Delcourte S, Ashby CR, Rovera R, Kiss B, Adham N, Farkas B, e.a. The novel atypical antipsychotic cariprazine demonstrates dopamine D₂ receptor-dependent partial agonist actions on rat mesencephalic dopamine neuronal activity. *CNS Neurosci Ther* 2018; 24: 1129-39.
- Durgam S, Starace A, Li D, Migliore R, Ruth A, Nemeth G, e.a. 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.
- Durgam S, Cutler AJ, Lu K, Migliore R, Ruth A, Laszlovszky I, e.a. Cariprazine in acute exacerbation of schizophrenia: a fixed-dose, phase 3, randomized, double-blind, placebo and active-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2015; 76: 1574-82.
- Earley W, Guo H, Daniel D, Nasrallah H, Durgam S, Zhong Y, e.a. Efficacy of cariprazine on negative symptoms in patients with acute schizophrenia: A post hoc analysis of pooled data. *Schizophr Res* 2018; 18: 30512-7.
- Kehr J, Yoshitake T, Ichinose F, Yoshitake S, Kiss B, Gyertyán I, e.a. Effects of cariprazine on extracellular levels of glutamate, GABA, dopamine, noradrenaline and serotonin in the medial prefrontal cortex in the rat phencyclidine model of schizophrenia studied by microdialysis and simultaneous recordings of locomotor activity. *Psychopharmacology (Berl)* 2018; 235: 1593-607.
- Kiss B, Horváth A, Némethy Z, Schmidt E, Laszlovszky I, Bugovics G, e.a. Cariprazine (RGH-188), a dopamine D₃ receptor-preferring, D₃/D₂ dopamine receptor antagonist-partial agonist antipsychotic candidate: in vitro and neurochemical profile. *J. Pharmacol Exp Ther* 2010; 333: 328-40.
- Krause M, Zhu Y, Huhn M, Schneider-Thoma J, Bighelli I, Nikolakopoulou A, e.a. Antipsychotic drugs for patients with schizophrenia and predominant or prominent negative symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2018; 268: 625-39.
- Leucht S, Leucht C, Huhn M, Chaimani A, Mavridis D, Helfer B, e.a. Sixty years of placebo-controlled antipsychotic drug trials in acute schizophrenia: systematic review, Bayesian meta-analysis, and meta-regression of efficacy predictors. *Am J Psychiatry* 2017; 174: 927-42.
- Leucht S, Cipriani A, Spinelli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, e.a. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2013; 382: 951-62.
- Marder SR, Fleischhacker WW, Earley W, Lu K, Zhong Y, Németh G, e.a. Efficacy of cariprazine across symptom domains in patients with acute exacerbation of schizophrenia: Pooled analyses from 3 phase II/III studies. *Eur Neuropsychopharmacol* 2018; 20: 30843-5.

- Neill JC, Grayson B, Kiss B, Gyertyán I, Ferguson P, Adham N. Effects of cariprazine, a novel antipsychotic, on cognitive deficit and negative symptoms in a rodent model of schizophrenia symptomatology. *Eur Neuropsychopharmacol* 2016; 26: 3-14.
- Nemeth G, Laszlovszky I, Czobor P, Szalai E, Szatmari B, Harsanyi J, e.a. Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2017; 389: 1103-13.
- Román V, Gyertyán I, Ságghy K, Kiss B, Szombathelyi Z. Cariprazine (RGH-188), a D3-preferring dopamine D3/D2 receptor partial agonist antipsychotic candidate demonstrates anti-abuse potential in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2013; 226: 285-93.
- Scarff JR. The prospects of cariprazine in the treatment of schizophrenia. *Ther Adv Psychopharmacol* 2017; 7: 237-9.
- Solmi M, Murru A, Pacchiarotti I, Undurraga J, Veronese N, Fornaro M, e.a. Safety, tolerability, and risks associated with first- and second-generation antipsychotics: a state-of-the-art clinical review. *Ther Clin Risk Manag* 2017; 13: 757-77.
- Stahl M.S. Drugs for psychosis and mood: unique actions at D3, D2, and D1 dopamine receptor subtypes. *CNS Spectrums* 2017; 22: 375-84.
- Stahl SM. Dazzled by the dominions of dopamine: clinical roles of D3, D2, and D1 receptors. *CNS Spectr*. 2017; 22: 305-11.
- Vasudev A, Chaudhari S, Sethi R, Fu R, Sandieson RM, Forester BP. A review of the pharmacological and clinical profile of newer atypical antipsychotics as treatments for bipolar disorder: considerations for use in older patients. *Drugs Aging* 2018; 35: 887-95.
- Werner FM, Coveñas R. New developments in the management of schizophrenia and bipolar disorder: potential use of cariprazine. *Ther Clin Risk Manag* 2015; 11: 1657-61.
- Wesołowska A, Partyka A, Jastrzębska-Więsek M, Kołaczowski M. The preclinical discovery and development of cariprazine for the treatment of schizophrenia. *Expert Opin Drug Discov* 2018; 13: 779-90.
- Zorginstituut Nederland. GVS-rapport 18/05 cariprazine (Reagila). Diemen: Zorginstituut Nederland; 2018.

SUMMARY

Cariprazine for acute and maintenance treatment of schizophrenia

S.K. SPOELSTRA, L. VISSER, H. KNEGTERING

- BACKGROUND** Since 2018, cariprazine has been available for the treatment of schizophrenia on the Dutch and Belgian markets.
- AIM** To give an overview of the indications, effectiveness and side effects of cariprazine. To make an inventory of the advantages and disadvantages of this new antipsychotic drug.
- METHOD** A clinically oriented literature review of published clinical studies and pharmacodynamic and -kinetic publications.
- RESULTS** Cariprazine is unique because of its preferential D₃ receptor partial agonist affinity and has, in theory, a beneficial effect on negative symptoms. The antipsychotic has two active metabolites: desmethylcariprazine and didesmethylcariprazine. The long half-life of cariprazine indicates that, in theory, the drug should not be given daily. Cariprazine is metabolized by CYP3A4 and to a lesser extent by CYP2D6 enzymes. Extrapyramidal symptoms and akathisia are relatively frequent side effects. In contrast, metabolic side effects and weight gain have been reported rarely.
- CONCLUSION** Cariprazine can be an effective treatment option for schizophrenia. The final positioning of this antipsychotic drug will have to be based on future research.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 61(2019)10, 702-709

KEY WORDS antipsychotics, cariprazine, partial dopamine agonist, schizophrenia