

# Brexpiprazol: vooralsnog geen specifieke indicatie

## Samenvatting

Brexpiprazol is net als cariprazine en aripiprazol een partiële agonist voor de dopamine  $D_2$ -,  $D_3$ - en serotonine  $5-HT_{1A}$ -receptoren. Het verschil van brexpiprazol met aripiprazol ligt voornamelijk in brexpiprazols antagonisme van de  $5-HT_{2A}$ -receptor en een iets kleinere intrinsieke activiteit op de  $D_2$ -receptor. Er is onvoldoende onderzoek naar het effect van brexpiprazol op cognitieve stoornissen om een eventueel voordeel op dit domein te kunnen vaststellen. Bij gebrek aan direct vergelijkend onderzoek kan niet worden verondersteld dat brexpiprazol een superieure kalmerende werking heeft boven andere antipsychotica op agitatie en vijandigheid en angst en depressie bij schizofrenie op basis van partieel  $5-HT_{1A}$ -agonisme en  $5-HT_{2A}$ -antagonisme. Gewichtstoename is de belangrijkste bijwerking, maar blijft doorgaans beperkt. Dankzij geringe extrapiramidale, metabole, cardiale en seksuele bijwerkingen heeft brexpiprazol een meerwaarde door een gunstig bijwerkingenprofiel. Gezien de hoge kosten wordt dit middel vooralsnog niet als eerste keuze antipsychoticum geadviseerd.

## Leerdoelen

Na het lezen van dit artikel

- bent u op de hoogte van de farmacologische eigenschappen van brexpiprazol
- hebt u kennis van de klinische werkzaamheid waardoor u in staat bent om een weloverwogen keuze te maken om brexpiprazol voor te schrijven
- bent u op de hoogte van het bijwerkingenprofiel van brexpiprazol
- kunt u uw patiënt en diens naastbetrokkenen beter informeren over de eventuele voordelen van brexpiprazol
- bent u doordrongen van de relatief hoge kosten van brexpiprazol

## Inleiding

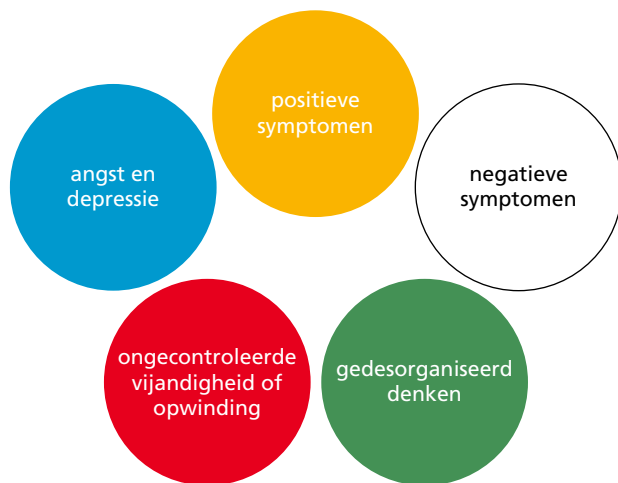
Bij de onderliggende pathofysiologie van schizofrenie kunnen vijf dimensies worden onderscheiden, namelijk positieve symptomen, negatieve symptomen, cognitieve beperkingen, desorganisatie, affectieve symptomen en motorische symptomen.<sup>1</sup> De *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) is een gevalideerd meetinstrument, waarbij volgens Marder et al. middels factoranalyse vijf verschillende dimensies kunnen worden onderverdeeld, waar de behandeling van schizofrenie op kan aangrijpen: 1 positieve symptomen, 2 negatieve symptomen, 3 gedesorganiseerd denken, 4 ongecontroleerde vijandigheid of opwinding en 5 angst en depressie (zie figuur 1).<sup>2</sup>

Sinds 2018 is brexpiprazol in de Europese Unie (EU) geregistreerd voor de behandeling van schizofrenie bij volwassenen (aanbevolen onderhoudsdosering 2-4 mg).<sup>3</sup> Het aanbevolen titratieschema is bij aanvang 1 mg per dag, vanaf de vijfde tot zevende dag opbouw naar 2 mg per dag en ten slotte 4 mg per dag vanaf dag 8. Sinds 1 juni 2019 is brexpiprazol op de Nederlandse markt verkrijgbaar in filmomhulde tabletten als Rxulti® in de sterktes 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg en 4 mg.<sup>4</sup> Volgens de fabrikant is brexpiprazol een aanwinst, vanwege een verondersteld gunstig effect op

**S.R.T. Veerman**, psychiater, GGZ-Noord-Holland-Noord, Alkmaar. Belangenconflict: geen

**C. de Smidt**, apotheker, Parnassia Groep, Den Haag

Zie voor de cv's van de auteurs: [www.psyfar.nl](http://www.psyfar.nl).



**Figuur 1** Vijf dimensies van schizofrenie volgens Marder et al.<sup>2</sup>

affectieve symptomen, agitatie en vijandigheid, angstklachten en slaap, naast positieve, negatieve en cognitieve symptomen.<sup>5</sup> Bovendien wordt, vergeleken met andere partiële agonisten als aripiprazol en cariprazine, een gunstiger bijwerkingenprofiel verondersteld met relatief weinig extrapiramidale symptomen en acathisie.<sup>6</sup> In dit artikel beschrijven wij de farmacologische eigenschappen van brexpiprazol, de klinische werkzaamheid, de verdraagbaarheid en kosten. Verder wordt de plaatsbepaling van brexpiprazol ten opzichte van andere antipsychotica aangeduid.

## Farmacologische eigenschappen

### Farmacokinetiek

Brexpiprazol kenmerkt zich door een vrijwel complete biologische beschikbaarheid, een lange halfwaardetijd

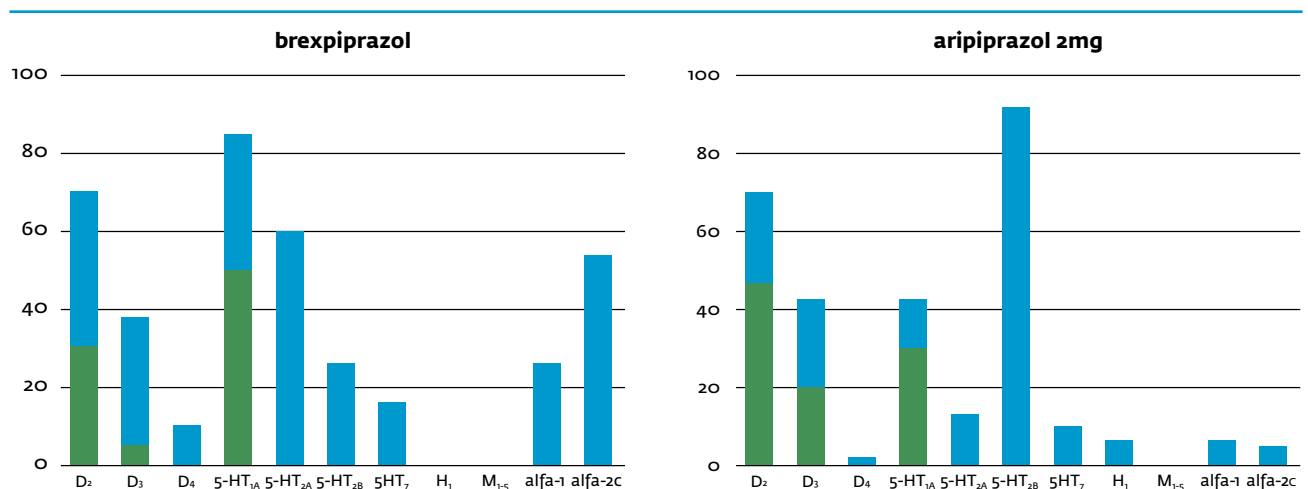
( $T_{1/2}$ ) en omzetting tot onwerkzame metabolieten.<sup>7</sup> Brexpiprazol heeft een biologische beschikbaarheid van 95%, die onafhankelijk is van inname van voedsel. Het middel kent een zeer lange  $T_{1/2}$  van 91 uur waardoor 'steady state'-spiegels zich na 10-12 dagen vormen.

Het metabolisme vindt plaats via CYP3A4 en -2D6 tot inactieve metabolieten.<sup>7</sup> Door de invloed van CYP3A4 en -2D6 op de bloedspiegels van brexpiprazol zijn er relevante geneesmiddelinteracties: wordt brexpiprazol samen met een remmer van CYP3A4 of -2D6 gegeven, dan dient de dosis gehalveerd te worden. Met een remmer van CYP2D6 én een remmer van CYP3A4 samen moet de dosis zelfs tot 25% worden teruggebracht. Bij *poor metabolizers* (PM) van CYP2D6 wordt aanbevolen de dosis te halveren. Indien CYP2D6-PM eveneens een CYP3A4-remmer krijgen, moet de dosis ook tot een kwart worden gereduceerd.<sup>4</sup>

Bij een verminderde nierfunctie met een creatinineklaring tot 30 ml/min hoeft de dosis niet te worden aangepast, onder de 30 ml/min kan de totale blootstelling aan brexpiprazol (AUC) toenemen tot 68% hoger en moet lager gedoseerd worden.<sup>4</sup>

### Receptorbezettingsprofiel

Brexpiprazol is een partiële dopamine  $D_2$ -agonist, een serotonine  $5-HT_{2A}$ -antagonist en een partiële  $5-HT_{1A}$ -agonist. Hierdoor valt het middel in een aparte klasse antipsychotica samen met aripiprazol en cariprazine. Het verschil met deze middelen is vooral dat brexpiprazol een sterkere  $5-HT_{2A}$ -antagonist is.<sup>8</sup> Het receptorbezettingsprofiel van brexpiprazol is naast dat van aripiprazol afgebeeld in figuur 2. Het receptorbezettingsprofiel is berekend vanuit de  $K_i$ -waarden voor



**Figuur 2** Receptorbezettingsprofielen van brexpiprazol en aripiprazol.

De met deze profielen corresponderende doses zijn naar schatting 1-1,5 mg brexpiprazol en 2 mg aripiprazol. Blauw: antagonisme. Groen: percentage agonisme; brexpiprazol heeft bijvoorbeeld 40% intrinsieke activiteit op de  $D_2R$  (40% van 70% is 28% in de grafiek).

een set relevante receptoren volgens de methodologie die in een eerder *Psyfar* artikel is beschreven.<sup>9</sup> Om verschillende antipsychotica onderling te kunnen vergelijken, is de  $D_2R$ -bezetting op 70% genormeerd.

$5-HT_{1A}$ -activatie verhoogt bij humane vrijwilligers afgifte van dopamine in de mediale prefrontale cortex (PFC), het striatum en de hippocampus.<sup>10</sup> Het wordt geassocieerd met vermindering van angst en depressie en zou daarnaast cognitieve functies verbeteren.<sup>11,12</sup> De combinatie van partieel  $5-HT_{1A}$ -agonisme en  $5-HT_{2A}$ -antagonisme zou mogelijk een procognitief effect hebben.<sup>5</sup> Bovendien heeft  $5-HT_{2A}$ -antagonisme een gunstig effect op de slaap<sup>13</sup> en op extrapyramidale symptomen en acathisie.<sup>6</sup> Mogelijk van belang voor de klinische eigenschappen van brexpiprazol is het partiële agonisme, vooral op de  $D_2R$ . Het is nog niet geheel duidelijk hoe partieel agonisme klinische effecten kan verklaren, maar een partiële agonist zou kunnen stimuleren in systemen met een verlaagde dopaminerge tonus en antagoneren bij een normale of hogere dopaminerge tonus.<sup>14,15</sup>

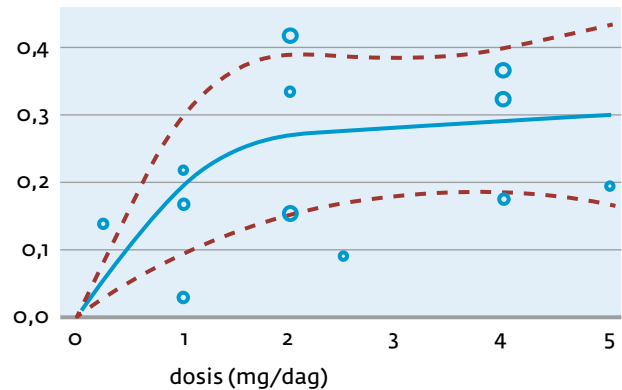
Waar en hoe groot zijn de verschillen in intrinsieke activiteit (IA) met aripiprazol? Maeda et al. vonden in in-vitro- en in-vivostudies dat brexpiprazol (BRXP) een iets zwakkere IA op de  $D_2R$  en  $D_3R$  had dan aripiprazol (ARI); BRXP 43% IA op de  $D_2R$  (ARI 61%) en 15% op de  $D_3R$  (ARI 28%).<sup>5</sup> De IA op de  $5-HT_{1A}R$  was 60% bij BRXP versus 73% bij ARI. De IA is als groen percentage weergegeven in figuur 2. Er moet hier wel worden benadrukt dat zo'n belangrijke moleculaire eigenschap slechts ondersteund wordt door een enkele preklinische studie.

Nu is de vraag vooral of dit verschil van 43% tegen 61% in intrinsieke activiteit op de  $D_2R$  een voordeel voor de patiënt gaat opleveren. Klinisch onderzoek naar de frequentie van acathisie zal mogelijk een indicator hiervoor zijn.

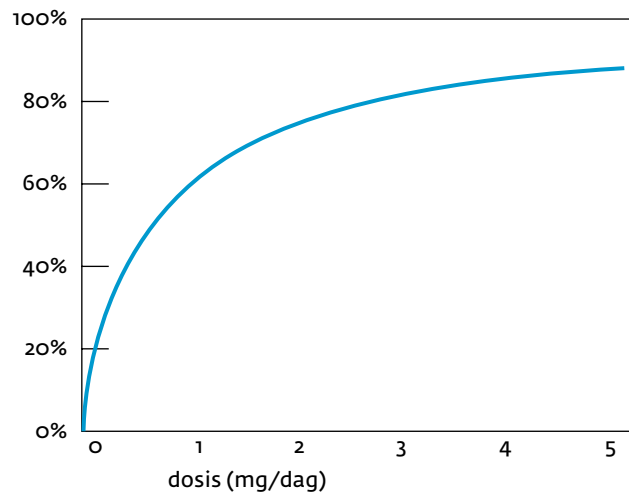
### Receptorbezetting en verzadiging van klinisch effect

Recent is een belangrijke meta-analyse verschenen van Leucht et al. waarin voor een groot aantal antipsychotica de dosis-effectrelatie is berekend aan de hand van de PANSS.<sup>16</sup> Hier is overtuigend aangetoond dat het antipsychotische effect van oude en nieuwe antipsychotica begrensd is en een maximum, en voor sommige middelen zelfs misschien een optimum heeft.

Hoe is de dosis-effectcurve van brexpiprazol gerelateerd aan de  $D_2R$ -bezetting door BRXP? Hiervoor moet de  $D_2$ -receptorbezetting uit een recente positronemissietomografie (PET)-studie van Girgis et al. afgebeeld worden als dosis-receptorbezettingscurve.<sup>17</sup> In deze studie werd een dosisafhankelijke bezetting van de  $D_2R$  gerapporteerd: 1 mg en 4 mg brexpiprazol resulteren in 64% respectievelijk 80%  $D_2R$ -bezetting.<sup>17</sup> In figuur 3a is



**Figuur 3a** Dosis-effectcurve van brexpiprazol met standardized mean difference (SMD) van de intent-to-treat score change als uitkomstmaat.<sup>16</sup>



**Figuur 3b** Dosis-bezettingscurve van de  $D_2R$ .<sup>17</sup>

de dosis-effectcurve van brexpiprazol<sup>16</sup> afgebeeld naast de  $D_2R$ -bezettingscurve van de  $D_2R$  in figuur 3b.<sup>17</sup>

Het switchen van een volledige  $D_2$ -antagonist naar een partiële  $D_2$ -agonist als brexpiprazol kan in theorie gecompliceerd worden door up-regulatie van het  $D_2$ -systeem, hetgeen kan resulteren in de ontwikkeling van een acuut recidief van een psychose (rebound-psychose), tolerantie voor antipsychotica of tardieve dyskinesie.<sup>18</sup> Geleidelijke kruistitratie wordt geadviseerd met afbouw van het gebruikte antipsychoticum en start van brexpiprazol in de laagste dosering van 1 mg.<sup>4</sup> Correll et al. hebben de overschakeling van andere antipsychotica naar brexpiprazol-monotherapie onderzocht bij 404 patiënten.<sup>19</sup> De duur van de conversiefase werd niet door randomisatie bepaald, maar verliep naar het inzicht van de behandelaar. Bij 72% was de conversiefase 22 tot 33 dagen en verliep de switch naar een behandeling met brexpiprazol van

minimaal 8 weken zonder complicaties. Bij een kortere conversiefase kwamen vaker bijwerkingen voor (71,4% bij 1-7 dagen, 84,2% bij 8-14 dagen of 62,5% bij 15-21 dagen vs. 44,4% bij 22-33 dagen), maar de uitval was niet groter door bijwerkingen. Vanwege de kleine hoeveelheid patiënten in de kortere conversiefase ( $n = 7$  bij duur van 1-7 dagen,  $n = 19$  bij duur van 8-14 dagen,  $n = 32$  bij duur van 15-21 dagen vs.  $n = 234$  bij duur van 22-33 dagen), is het niet mogelijk om een conclusie te trekken ten aanzien van de optimale duur van de conversiefase. Wanneer wordt overgeschakeld van brexpiprazol naar een ander antipsychoticum, kan het beste worden gestart met de laagst mogelijke dosering van het nieuwe antipsychoticum. Brexpiprazol kan zonder afbouw gestopt worden, omdat de plasmaconcentratie van brexpiprazol geleidelijk daalt in een periode van één tot twee weken.<sup>4</sup>

### Klinisch onderzoek

Een fase II-onderzoek met zes armen waarbij het effect van verschillende flexibele doseringen brexpiprazol zonder geleidelijke opbouw, een flexibele dosis aripiprazol en placebo werden vergeleken na zes weken, liet geen significant verschil zien wat betreft verandering in totale PANSS-score tussen behandeling met brexpiprazol en placebo, noch behandeling met aripiprazol en placebo (tabel 1, zie [www.psyfar.nl](http://www.psyfar.nl)).<sup>20</sup> Een mogelijke verklaring voor het uitblijven van een gunstig effect van zowel brexpiprazol als aripiprazol is de relatief grote respons in de placebogroep. Vanwege de grotere incidentie van acathisie in de brexpiprazol-groep van 5 mg per dag werd in de fase III-onderzoeken de dosis tot 4 mg opgebouwd. Twee kortdurende (6 weken), dubbelblinde, placebogecontroleerde fase III-onderzoeken bij patiënten met schizofrenie in de acute fase lieten wel een significant superieur effect zien boven placebo op de totale symptomen van schizofrenie gemeten met de PANSS.<sup>21,22</sup> Respons werd gedefinieerd als minimaal 30% verbetering van de PANSS-score of een *Clinical Global Impression-Improvement* (CGI-I)-score van 1 (heel veel verbeterd) of 2 (veel verbeterd). De respons van deze twee onderzoeken samen was 46% voor brexpiprazol versus 31% voor placebo, resulterend in een *number needed to treat* (NNT) van 7 (7 patiënten dienen te worden behandeld om bij één patiënt decompensatie te voorkomen).<sup>3</sup> In het eerste fase III-onderzoek werd bij zowel 2 mg per dag als 4 mg per dag, vergeleken met placebo, een significante verbetering van de PANSS-score gevonden (-8,72 punten vs. -7,64 punten).<sup>21</sup> In het tweede fase III-onderzoek werd alleen bij de hogere dosering van 4 mg een gunstiger effect gevonden op de totale symptomen van schizofrenie (verschil met

placebo wat betreft totale PANSS-score = -6,47) dan bij placebo.<sup>22</sup> In een meta-analyse door Correll et al. van deze drie kortdurende, placebogecontroleerde onderzoeken werd aangetoond dat 2 mg met 5,46 punten ( $n = 359$ ) en 4 mg met 6,69 punten ( $n = 358$ ) vergeleken met placebo ( $n = 358$ ) meer verbetering gaven van de PANSS-score en dus werkzame doseringen zijn voor de behandeling van schizofrenie in de acute fase.<sup>20</sup> In een kortdurend, direct vergelijkend, open fase IIIb-onderzoek werd na zes weken behandeling met flexibele doseringen een vergelijkbare respons gevonden met een niet-significant verschil tussen de brexpiprazol-groep (1-4 mg/dag, gemiddelde verandering totale PANSS-score = -22,9) en de aripiprazol-groep (10-20 mg/dag, gemiddelde verandering totale PANSS-score = -19,4).<sup>23</sup> Een meta-analyse van al deze kortdurende onderzoeken liet een klinisch relevante verbetering van symptomen zien met een gemiddelde vermindering van de totale PANSS-score van 20,1.<sup>24</sup> Eén open-label onderzoek met 16 weken brexpiprazol in een flexibele dosering (1-4 mg) bij volwassen patiënten met schizofrenie in de vroege fase ( $n = 25$ , duur van ziekte  $\leq 5$  jaar) liet een significante verbetering (10,2 punten) zien van de totale PANSS-score vergeleken met baseline.<sup>25</sup> In één langdurig terugvalpreventieonderzoek (52 weken) werd brexpiprazol als onderhoudsbehandeling onderzocht bij patiënten die met brexpiprazol gestabiliseerd waren en vervolgens werden gerandomiseerd naar een actieve behandelgroep met brexpiprazol (1-4 mg,  $n = 97$ ) of placebo ( $n = 150$ ).<sup>26</sup> In de brexpiprazol-groep hadden minder patiënten een terugval vergeleken met placebo (13,5% vs. 38,5%), resulterend in een NNT van 4. Kortom, brexpiprazol is een werkzame onderhoudsbehandeling, omdat het risico van dreigende terugval door brexpiprazol vergeleken met placebo significant verminderde met 71%. Het onderzoek werd tussentijds stopgezet nadat 45 patiënten waren teruggevallen en slechts 23 patiënten gedurende 52 weken de behandeling hadden afgerond, omdat in de brexpiprazol-groep de duur tot terugval significant langer was vergeleken met placebo en het onethisch was vanwege de grotere incidentie van terugval in de placebogroep om het onderzoek te laten voortzetten. Patiënten van drie dubbelblinde, placebogecontroleerde fase III-onderzoeken, waarvan twee kortdurende onderzoeken<sup>21,22</sup> en één langdurig terugvalpreventieonderzoek<sup>26</sup> werden samen met nieuwe patiënten geïncledeerd in een groot, langdurig, open-label onderzoek ( $n = 1013$ ).<sup>27</sup> Brexpiprazol met een flexibele dosis (1-4 mg) liet na 52 weken een respons ( $\geq 30\%$  verbetering van de PANSS-score of een CGI-I-score van 1 [heel veel verbeterd] of 2 [veel verbeterd]) zien van 34,3%.

## Bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerking van brexpiprazol in de dosering van 1 tot 4 mg op korte termijn betreft gewichtstoename, met een incidentie van 4% na een behandelduur van 6 weken, tweemaal vaker voorkomend dan bij placebo.<sup>3</sup> Op korte termijn lijkt de gewichtstoename bescheiden op basis van analyse van twee kortdurende fase III-onderzoeken met 2-4 mg met een gemiddelde gewichtstoename van 1,2 kg na 6 weken behandeling met brexpiprazol vergeleken met 0,2 kg na placebobehandeling.<sup>24</sup> Terwijl op korte termijn bij circa 10% van de patiënten met 1-4 mg brexpiprazol per dag het lichaamsgewicht minimaal 7% toenam, was dit percentage bij de placebogroep slechts 4, hetgeen resulteert in een *number needed to harm* (NNH) van 17 (bij 1 op 17 patiënten treedt minimaal 7% gewichtstoename op).<sup>3</sup> De verdraagbaarheid en veiligheid van brexpiprazol op korte en lange termijn is onderzocht door Kane et al., die een gemiddelde gewichtstoename van 1,1 kg vaststelden bij analyse van drie kortdurende, dubbelblinde fase II- en -III-onderzoeken van 6 weken met brexpiprazol 16 mg ( $n = 1256$ ) versus placebo ( $n = 463$ ) en twee langdurige, open-label onderzoeken van 52 weken met brexpiprazol 1-6 mg ( $n = 1059$ ).<sup>28</sup> Newcomer et al. toonden een gemiddelde gewichtstoename aan van 1,2 kg na 6 weken brexpiprazol-behandeling met 2 of 4 mg ( $n = 732$ ) versus 0,2 kg in de placebogroep ( $n = 368$ ) bij patiënten van twee kortdurende fase III-onderzoeken en een gemiddelde gewichtstoename van 3,2 kg na 58 weken brexpiprazol met een flexibele dosis van 1-4 mg in één langdurig open-label onderzoek ( $n = 696$ ).<sup>29</sup>

Net als cariprazine liet brexpiprazol nauwelijks een negatief effect zien op metabole variabelen (glucose en lipiden).<sup>3,28</sup> Verstoringen van metabole variabelen waren vergelijkbaar met placebo en niet dosisafhankelijk in de analyse door Newcomer et al.<sup>29</sup> Er werden bij aanvullend onderzoek met een electrocardiogram (ECG) geen klinisch relevante effecten op het QTc-interval gezien.<sup>3,28</sup> Bij analyse van de invloed op prolactinespiegels bleek brexpiprazol slechts minimale veranderingen te veroorzaken, namelijk 1,5 tot 3,6% in drie kortdurende onderzoeken ( $n = 882$ ) en 2 tot 5,3% in twee langdurige onderzoeken ( $n = 1240$ ).<sup>30</sup> De incidentie van prolactine-geïnduceerde bijwerkingen was 1,8% bij brexpiprazol en 0,6% bij placebo in de kortdurende onderzoeken en 1,7% in de langdurige onderzoeken.

Citrome et al. hebben de activerende en sederende bijwerkingen van nieuwe antipsychotica onderzocht bij patiënten in de acute fase schizofrenie in kortdurende placebogecontroleerde onderzoeken.<sup>31</sup> Slaperigheid werd significant minder aangetoond in de brexpiprazol-groep

**Tabel 2 Kosten van aripiprazol vergeleken met die van cariprazine en brexpiprazol.**

orale medicatie	DDD*	gemiddelde prijs per dag (€)
aripiprazol generiek 5 mg	15 mg	0,64
aripiprazol generiek 10 mg	15 mg	0,33
aripiprazol generiek 15 mg	15 mg	0,28
aripiprazol generiek 30 mg	15 mg	0,27
cariprazine 1,5 mg	3 mg	5,18
cariprazine 3 mg	3 mg	4,32
cariprazine 4,5 mg	3 mg	4,22
cariprazine 6 mg	3 mg	3,82
brexpiprazol 1 mg	3 mg	6,05
brexpiprazol 2 mg	3 mg	4,32
brexpiprazol 3 mg	3 mg	4,32
brexpiprazol 4 mg	3 mg	4,32

\*DDD = defined daily dose (gemiddelde onderhoudsdosering voor volwassenen).

(4,7%) dan in de placebogroep (0,5%) met een NNH van -271. Er was geen significant verschil in het optreden van acathisie in de brexpiprazol-groep met een dosering van 4 mg per dag (5,5%) vergeleken met de placebo-groep (4,6%). Bij deze indirecte vergelijkingen voor acathisie geeft de significante NNH van 31 bij aripiprazol (bij 1 op 31 patiënten treedt acathisie op) aan dat dit een bijwerking is, die in het algemeen niet problematisch is, met de kanttekening dat wanneer acathisie optreedt, dit een moeilijk te verdragen en persisterende bijwerking is. In het enige direct vergelijkende onderzoek werd bij de brexpiprazol-groep met 1 tot 4 mg per dag (9,4%) minder acathisie vastgesteld dan bij de aripiprazol-groep met 10 tot 20 mg per dag (21,4%).<sup>23</sup> Maar dit betrof slechts een klein, kortdurend open-label onderzoek van 6 weken ( $n = 97$ ) met een relatief kleine aripiprazolgroep ( $n = 33$ ) vergeleken met de brexpiprazol-groep ( $n = 64$ ).

In een groot open-label onderzoek ( $n = 1031$ ) door Forbes et al. werd wederom goede verdraagbaarheid op lange termijn aangetoond zonder klinisch relevante afwijkingen van prolactine, lipiden, glucose of QTc-interval.<sup>27</sup> Na 26 weken en 52 weken behandeling werd een gemiddelde gewichtstoename van 1,3 kg, respectievelijk 2,1 kg vastgesteld.

Bij dieronderzoek werden geen teratogene effecten van brexpiprazol vastgesteld.<sup>32</sup> Brexpiprazol is echter niet

onderzocht bij zwangeren. Een risico op extrapiramidale symptomen of onthouding bij pasgeborenen wordt bij blootstelling aan andere antipsychotica tijdens het derde trimester gezien, hetgeen bij blootstelling aan brexpiprazol ook te verwachten is.

### Kosten

De prijs van brexpiprazol 3 mg ten opzichte van generieke aripiprazol 15 mg is € 4,32 versus € 0,28 per dag, hetgeen vergelijkbaar is met cariprazine 3 mg.<sup>33</sup> De kosten van brexpiprazol zijn dus ruim vijftien keer hoger dan de kosten van een aripiprazol, een antipsychoticum waarmee veel meer ervaring bestaat (tabel 2).

### Plaatsbepaling

#### Totale symptomen van schizofrenie

Op het eerste gezicht leek de klinische werkzaamheid in de acute fase van brexpiprazol in vergelijking met andere antipsychotica weinig veelbelovend in een recente netwerk meta-analyse door Huhn et al (zie ook het artikel van Bak in dit nummer).<sup>34</sup> Omdat de ernst van de acute psychotische decompensatie bij baseline in de onderzoeken met 32 verschillende antipsychotica sterk varieerde, werden ernstig zieke patiënten met een PANSS-score van hoger dan 94 apart geanalyseerd. De brexpiprazol-onderzoeken die door Huhn et al. waren geïncludeerd, bleken studiepopulaties te betreffen van relatief veel ernstiger zieke patiënten met een PANSS-score van hoger dan 94. Wanneer wordt gecorrigeerd voor deze hogere totale PANSS-score bij aanvang, dan neemt de *effect size* (ES) toe van -0,26 naar -0,399. Deze ES is vergelijkbaar met andere oude en nieuwe antipsychotica (mediane ES = 0,42). De enige antipsychotica met bewezen superioriteit boven andere antipsychotica in de acute fase voor totale symptomen van schizofrenie zijn clozapine, amisulpride, zotepine, olanzapine en risperidon.<sup>34</sup>

#### Cognitieve stoornissen

Procognitieve eigenschappen, verondersteld door de combinatie van partieel 5-HT<sub>1A</sub>-agonisme en 5-HT<sub>2A</sub>-antagonisme<sup>5</sup> worden genoemd in een review door Correll et al. van één fase II-onderzoek en twee fase III-onderzoeken.<sup>20</sup> Gedesorganiseerd denken werd bepaald op basis van de somscore van de zeven PANSS-items P2 (conceptuele desorganisatie), N5 (moeite met abstract denken), A5 (maniërisme en poses), A10 (desoriëntatie), A11 (zwakke aandacht), A13 (gestoorde wilskracht) en A15 (preoccupatie). Na 6 weken werd, vergeleken met placebo (*n* = 515), alleen een kleine significante verbetering aangetoond na brexpiprazol-behande-

ling in de dosering van 2 en 4 mg (*n* = 868) met een verschil van -1,12 punten bij 2 mg (Cohen's *d* = 0,23) en -1,54 punten bij 4 mg (Cohen's *d* = 0,32) op deze PANSS-score. Het verschil met placebo in verbetering van gedesorganiseerd denken bij brexpiprazol is vergelijkbaar met de klein tot matige verbetering na 6 weken behandeling met caripiprazine 1,5 mg per dag (-1,2 punten Cohen's *d* = 0,40; *n* = 140), 3 mg per dag (-1,2 punten, Cohen's *d* = 0,38; *n* = 291), bij 4,5 mg per dag (-1,8 punten, Cohen's *d* = 0,60; *n* = 145) en bij 6 mg (-1,7 punten, Cohen's *d* = 0,49; *n* = 154), blijkens een post-hocanalyse van één fase II- en twee fase III-onderzoeken (*n* = 1027).<sup>35</sup> Een dergelijke kleine verbetering van gedesorganiseerd denken is groot vergeleken met het verschil met placebo in vermindering van de PANSS-score voor gedesorganiseerd denken van ongeveer 0,5 punten na 6 weken behandeling met risperidon 6 tot 16 mg per dag (*n* = 255), c.q. vermindering met ongeveer 0,3 punten na behandeling met haloperidol 20 mg per dag (*n* = 85).<sup>2</sup> Deze relatief hoge doseringen van risperidon en haloperidol hebben wellicht een doorslaggevende rol bij deze bescheiden vermindering van de PANSS-score voor gedesorganiseerd denken. Bovendien is dit geenszins een nauwkeurige maat voor het cognitief functioneren en wordt deze score met name bepaald door de ernst van algemene symptomen van schizofrenie (som van 5 algemene symptomen, 1 positief en 1 negatief symptoom). Helaas is bij alle fase II- en III-brexpiprazol-onderzoeken cognitie niet bepaald als primaire of secundaire uitkomstmaat. In het enige onderzoek waarbij brexpiprazol werd vergeleken met aripiprazol was de cognitie wel bepaald met cognitieve tests, maar werd na 6 weken behandeling geen verandering vastgesteld in beide groepen.<sup>23</sup> Kortom, het bewijs voor procognitieve eigenschappen is slechts zeer beperkt en weinig overtuigend, aangezien het gebaseerd is op indirecte vergelijkingen met voornamelijk hoge doseringen risperidon en haloperidol. Er is dus geen procognitieve werking boven andere antipsychotica aangetoond.

#### Agitatie en vijandigheid

Brexpiprazol werd door de farmaceut op basis van het receptorbindingsprofiel als partiële 5-HT<sub>1A</sub>-agonist als een antipsychoticum met een angstdempende werking verondersteld,<sup>11</sup> mogelijk met de speciale indicatie als kalmerend antipsychoticum bij agitatie bij psychose. Angstdemping is echter niet hetzelfde als kalmering. Bovendien geven alle antipsychotica reductie van agitatie en vijandigheid. De post-hocanalyse door Correll et al. van één fase II- en twee fase III-onderzoeken bevestigt dat brexpiprazol

**Tabel 3 Goed verdraagbare en slecht verdraagbare veel gebruikte antipsychotica, onderverdeeld naar specifieke bijwerkingen, volgens Huhn et al.<sup>34</sup>**

individuele overwegingen m.b.t. bijwerkingen	goed verdraagbare antipsychotica	slecht verdraagbare antipsychotica
overgewicht	lurasidon, aripiprazol, haloperidol, brexpiprazol, cariprazine	olanzapine, quetiapine, clozapine, paliperidon
QTc-intervalverlenging	lurasidon, brexpiprazol, cariprazine, aripiprazol	amisulpride, risperidon
prolactineverhoging	clozapine, aripiprazol, cariprazine, quetiapine, brexpiprazol, olanzapine, lurasidon	paliperidon, risperidon, amisulpride, haloperidol
vermoeidheid en excessieve sedatie	pimozide, cariprazine, penfluridol, paliperidon, aripiprazol, amisulpride, brexpiprazol, lurasidon	zuclopentixol, clozapine, sulpiride, quetiapine, olanzapine
extrapiramidale symptomen en in het bijzonder acathisie	clozapine, olanzapine, quetiapine, brexpiprazol, paliperidon, aripiprazol	flupentixol, zuclopentixol, pimozide, penfluridol, lurasidon, haloperidol, cariprazine, risperidon

De antipsychotica staan in volgorde van voorkomen van bijwerkingen, bij goed verdraagbare antipsychotica van meest naar minder gunstig, bij slecht verdraagbare antipsychotica van meest naar minder ongunstig.

vermindering van agitatie en vijandigheid geeft. Een vroeg gunstig effect werd aangetoond vanaf de eerste week op alle scores van de PANSS-Marder-factoren.<sup>20</sup> Na 6 weken brexpiprazol-behandeling werd niet alleen een significante verbetering aangetoond vergeleken met placebo van positieve symptomen (Cohen's  $d = 0,28$ ) en negatieve symptomen (Cohen's  $d = 0,28$ ), maar ook van ongecontroleerde vijandigheid of opwinding (Cohen's  $d = 0,28$ ). Agitatie was gemeten met de somscore van de PANSS-items P4 (opwinding), P7 (vijandigheid), A4 (spanning), A8 (gebrek aan samenwerking) en A14 (zwakke beheersing van de impulsen), en vijandigheid werd apart geanalyseerd met alleen P7. Er lijkt echter geen duidelijk verschil te bestaan met cariprazine op basis van twee post-hocanalyses van fase II- en -III-onderzoeken.<sup>20,35,36</sup> Het verschil van brexpiprazol met placebo wat betreft deze PANSS-score was significant, maar klein bij een relatief hoge dosering van  $5 \pm 1$  mg per dag met vermindering van 0,62 punten ( $n = 92$ ; Cohen's  $d = 0,16$ ). Deze vermindering van de PANSS-score na 6 weken brexpiprazol is kleiner dan na 6 weken behandeling met aripiprazol  $15 \pm 5$  mg per dag ( $-1,18$  punten, Cohen's  $d = 0,31$ ;  $n=50$ )<sup>20</sup> of met cariprazine 1,5 mg ( $-0,9$  punten, Cohen's  $d = 0,39$ ;  $n = 140$ ), 3 mg ( $-0,7$  punten, Cohen's  $d = 0,33$ ;  $n = 291$ ), 6 mg per dag ( $-1,1$  punten, Cohen's  $d = 0,36$ ;  $n = 154$ ).<sup>35</sup> Kortdurende behandeling met risperidon 6 tot 16 mg ( $n = 255$ ) gaf na 4 tot 8 weken slechts een verbetering van deze PANSS-score van ongeveer 0,4 punten.<sup>2</sup> Risperidon 2 mg

( $n = 87$ ) en haloperidol 20 mg ( $n = 85$ ) hadden een nog geringer effect op agitatie. Het is niet verwonderlijk dat een hoge dosering risperidon meer effect had op agitatie vergeleken met een lage dosering. Bovendien had risperidon vergeleken met haloperidol een gunstiger effect op vijandigheid of opwinding. Een post-hocanalyse van twee kortdurende (6 weken) onderzoeken met een placebogroep ( $n = 366$ ), twee brexpiprazol-groepen met 2 mg ( $n = 366$ ) en 4 mg ( $n = 362$ ) en één langdurig open-label vervolgonderzoek met een dosering van 1-4 mg liet ook een gunstig effect zien van brexpiprazol op agitatie en vijandigheid met een significant verschil in verbetering ten opzichte van placebo van 0,69 punten bij 2 mg per dag en 1,11 punten bij 4 mg.<sup>36</sup> Het effect van brexpiprazol en aripiprazol op agitatie en vijandigheid is helaas niet bepaald in het enige fase II-onderzoek waarbij beide antipsychotica direct werden vergeleken.<sup>20</sup>

### Angst en depressie

Brexpiprazol heeft mogelijk vanwege 5-HT<sub>2A</sub>-antagonisme en verbetering van de diepe slaap een gunstig effect op angst en depressie.<sup>37</sup> Brexpiprazol wordt beschouwd als een werkzame additietherapie bij een therapieresistente, ernstige depressieve stoornis op basis van twee placebogecontroleerde, kortdurende fase III-onderzoeken van 6 weken behandeling waarbij significant meer verbetering werd aangetoond van de *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* (MADRS)-

score met 2 mg brexpiprazol (-8,36 punten;  $n = 175$ ) vergeleken met placebo (-5,15 punten;  $n = 178$ ), respectievelijk 3 mg brexpiprazol (-8,29 punten;  $n = 213$ ) vergeleken met placebo (-6,33 punten;  $n = 203$ ).<sup>38</sup> De bewijskracht voor een gunstig effect van brexpiprazol-monotherapie op angst en depressie bij schizofrenie is beperkt tot de post-hocanalyse door Correll et al. van één fase II-onderzoek.<sup>20</sup> Na 6 weken was de verbetering van angst en depressie (bepaald met de somscore van de PANSS-items A2 (angst), A3 (schuldgevoelens), A4 (spanning) en A6 (depressie) klein, maar significant (Cohen's  $d = 0,21$ ) bij een relatief hoge dosering van  $5 \pm 1$  mg ( $n = 92$ ) met een verbetering van 0,69 punten. Deze kleine verbetering was vergelijkbaar met behandeling met aripiprazol  $15 \pm 5$  mg ( $n = 50$ ), waarbij een significante verbetering optrad van 0,61 punten (Cohen's  $d = 0,19$ ). Bij een relatief hoge dosering van 6 mg per dag gaf cariprazine na 6 weken vergeleken met placebo een vergelijkbaar kleine significante vermindering van deze PANSS-score met 0,9 punten ( $n = 154$ ; Cohen's  $d = 0,29$ ).<sup>35</sup> Kortdurende behandeling met de relatief hoge dosering risperidon van 6 tot 16 mg ( $n = 255$ ) gaf na 2 tot 8 weken een verbetering van de PANSS-score voor angst en depressie van ongeveer 0,38 tot 0,47 punten.<sup>2</sup> Risperidon 2 mg ( $n = 87$ ) gaf vanaf 2 weken minder verbetering van deze PANSS-score van ongeveer 0,35 punten. Haloperidol 20 mg ( $n = 85$ ) had een gering effect op angst en depressie. Mogelijk heeft risperidon vergeleken met haloperidol een superieur effect op angst en stemming, vanwege meer serotonerge blokkade. Bovendien is het bij dermate hoge doseringen haloperidol niet uitgesloten dat secundaire negatieve symptomen worden geïnduceerd en de stemming juist verslechtert. Ook hierbij geldt dat het geen direct vergelijkend onderzoek betreft en conclusies over onderlinge vergelijkbaarheid niet mogelijk zijn.

### Bijwerkingenprofiel

Gezien het feit dat de keuze voor een bepaald medicijn vaak wordt gestuurd door de verschillen in bijwerkingen, kan brexpiprazol misschien een aanwinst zijn gezien het gunstige bijwerkingenprofiel. Brexpiprazol heeft niet alleen een gunstig metabool profiel, geen cardiale risico's of QTc-intervalverlenging, nauwelijks seksuele bijwerkingen door een verstoord prolactine, weinig vermoeidheid en excessieve sedatie, maar ook weinig extrapiramidale bijwerkingen (zie tabel 3).<sup>3,22,27,34</sup> Wanneer de bijwerkingen van de drie partiële dopamineagonisten aripiprazol, cariprazine en brexpiprazol in kortdurende placebogecontroleerde onderzoeken bij patiënten in de acute fase van schizofrenie indirect worden vergeleken door Citrome, komt gewichts-

toename het meest voor bij brexpiprazol (significante NNH = 17; bij 1 op de 17 patiënten treedt gewichtstoename op), minder bij aripiprazol (significante NNH = 21) en het minst bij cariprazine (significante NNH = 34).<sup>39</sup> In de meer recente, grotere netwerk-meta-analyse door Huhn et al. werd echter de meeste gewichtstoename gevonden bij cariprazine (0,73;  $n = 874$ ), minder bij brexpiprazol (0,70;  $n = 1113$ ) en het minst bij aripiprazol (MD = 0,48;  $n = 1199$ ).<sup>34</sup> De kans op slaperigheid was volgens Citrome het kleinst bij cariprazine (NNH = 100), groter bij brexpiprazol (NNH = 50) en het grootst bij aripiprazol (NNH = 20).<sup>39</sup> Huhn et al. toonden de minste sedatie aan bij cariprazine (MD = 1,12;  $n = 566$ ), meer bij aripiprazol (MD = 1,46;  $n = 935$ ) en het meest bij brexpiprazol (MD = 1,64;  $n = 972$ ).<sup>34</sup> Acathisie kwam volgens Citrome het minst voor bij brexpiprazol (NNH = 112), meer bij aripiprazol (NNH = 25) en het meest bij cariprazine (NNH = 15).<sup>39</sup> Huhn et al. vond dezelfde volgorde van oplopende acathisie met de minste acathisie bij brexpiprazol (MD = 1,35;  $n = 1200$ ), meer bij aripiprazol (MD = 1,95;  $n = 1116$ ) en het meest bij cariprazine (MD = 3,16;  $n = 1029$ ).<sup>34</sup> Ook bij deze beide kwantitatieve analyses gelden dezelfde beperkingen van verschil in studieopzet en is niet gecontroleerd voor comedatie. Direct vergelijkend onderzoek ontbreekt tot op heden waardoor conclusies niet mogelijk zijn. Deze conclusies over het optreden van bijwerkingen zijn alleen mogelijk bij goede direct vergelijkende onderzoeken.

### Aanbevelingen en conclusie

Hypothetisch zou brexpiprazol met het dopamine D<sub>3</sub>- en serotonine 5-HT<sub>1A</sub>- en 5-HT<sub>2A</sub>-antagonisme een antipsychoticum zijn met een gunstig effect op positieve symptomen, negatieve symptomen, gedesorganiseerd denken, ongecontroleerde vijandigheid of opwinding en angst en depressie. Helaas is de cognitie nauwelijks onderzocht met een specifieke, voor schizofrenie gevalideerde cognitieve testbatterij en is het bewijs voor het gunstige effect op gedesorganiseerd denken beperkt tot een kleine *effect size* na 6 weken behandelduur met 2 mg en 4 mg per dag.<sup>20</sup> De meerwaarde van brexpiprazol ten opzichte van andere antipsychotica bij agitatie en vijandigheid is vooralsnog niet aangetoond bij gebrek aan directe vergelijkende onderzoeken. Voor specifieke klachten van angst en depressie bij schizofrenie is ook nog onvoldoende bewezen dat brexpiprazol in het bijzonder een gunstige werking heeft en is de bewijskracht beperkt tot een kleine verbetering van angst en depressie na 6 weken behandeling met een relatief hoge dosering van  $5 \pm 1$  mg brexpiprazol in één fase II-onderzoek.<sup>20</sup> Bij vervolgonderzoek zou het interessant zijn om naast cognitie en agitatie ook juist de affectieve





## Relevant Psyfarartikelen

Knegtering H, Ketelaars CEJ, Moleman P, Castelein S. Aripiprazol: van farmacologie naar klinische praktijk. *Psyfar* 2010;5(3):15-9.

Risselada A, Roon E van. Switchen van en naar aripiprazol. *Psyfar* 2014;9(4):21-7.

Veerman S, Smidt C de. Cariprazine: een nieuw antipsychoticum zonder duidelijk voordeel. *Psyfar* 2020;15(2):10-8.

symptomen als secundaire uitkomstmaat te kiezen met gevalideerde meetinstrumenten, opdat meer bewijskracht wordt verzameld voor specifieke indicaties van brexpiprazol.

De onderzoeken naar brexpiprazol-behandeling bij schizofrenie laten een gunstig bijwerkingenprofiel zien op alle domeinen (extrapiramidaal, cardiaal, seksueel en in mindere mate metabool).<sup>24,28-31</sup> Hoewel de werkzaamheid op korte termijn ten aanzien van totale symptomen van schizofrenie vergelijkbaar lijkt met de meeste antipsychotica en de ervaring met brexpiprazol nog gering is,<sup>34</sup> biedt de goede verdraagbaarheid mogelijk meerwaarde. Direct vergelijkend klinisch onderzoek zal moeten uitwijzen of brexpiprazol inderdaad beter verdragen wordt dan andere antipsychotica. Vanwege de hoge kosten van dit nieuwe antipsychoticum<sup>33</sup> en de relatief beperkte ervaring bij patiënten met schizofrenie wordt brexpiprazol niet als middel van eerste keuze geadviseerd, maar als alternatief wanneer andere antipsychotica niet goed worden verdragen.

## Literatuur

- 3 McEvoy J, Citrome L. Brexpiprazole for the treatment of schizophrenia: a review of this novel serotonin-dopamine activity modulator. *Clin Schizophr Relat Psychoses* 2016;9(4):177-86.
- 4 Summary of Product Characteristics (SmPC): [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rxulti-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rxulti-epar-product-information_en.pdf)
- 5 Maeda K, Sugino H, Akazawa H, et al. Brexpiprazole I: in vitro and in vivo characterization of a novel serotonin-dopamine activity modulator. *J Pharmacol Exp Ther* 2014;350(3):589-604.
- 20 Correll CU, Skuban A, Hobart M, et al. Efficacy of brexpiprazole in patients with acute schizophrenia: Review of three randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Schizophr Res* 2016;174(1-3):82-92.
- 24 Marder SR, Hakala MJ, Josiassen MK, et al. Brexpiprazole in patients with schizophrenia: overview of short- and long-term phase 3 controlled studies. *Acta Neuropsychiatr* 2017;29(5):278-90.
- 28 Kane JM, Skuban A, Hobart M, et al. Overview of short- and long-term tolerability and safety of brexpiprazole in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2016;174:93-8.
- 31 Citrome L. Activating and sedating adverse effects of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia and major depressive disorder: absolute risk increase and number needed to harm. *J Clin Psychopharmacol* 2017;37(2):138-47.
- 34 Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, et al. 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; S0140-6736(19):31135-3.
- 36 Citrome L, Ouyang J, Shi L, et al. Effect of brexpiprazole on agitation and hostility in patients with schizophrenia: post hoc analysis of short- and long-term studies. *J Clin Psychopharmacol* 2019;39(6):597-603.
- 39 Citrome L. Cariprazine for the treatment of schizophrenia: a review of this dopamine D<sub>3</sub>-preferring D<sub>3</sub>/D<sub>2</sub> receptor partial agonist. *Clin Schizophr Relat Psychoses* 2016;10(2):109-19.

**Voor de volledige literatuurlijst wordt verwezen naar [www.psyfar.nl](http://www.psyfar.nl).**



## Toetsvragen



- 1** Wat is de meest voorkomende bijwerking van brexpiprazol?

  - a slaperigheid
  - b acathisie
  - c gewichtstoename
  - d verhoogd prolactine
  - e verlengd QT-interval
  
- 2** Voor welke indicatie van brexpiprazol is geen specifieke bewijskracht in fase II- en/of fase III-onderzoeken?

  - a cognitieve stoornissen
  - b agitatie en vijandigheid
  - c angst en depressie
  - d negatieve symptomen
  
- 3** Mevrouw Pronk, 40 jaar, is bij u onder behandeling voor schizofrenie. U start brexpiprazol 1 mg. Na welke periode is ophoging naar 2 mg bij een acute psychotische decompensatie aangewezen?

  - a 1 dag
  - b 4 dagen
  - c 1 week
  - d 3 weken
  
- 4** Welke bewering is onjuist? Een nadeel van brexpiprazol is

  - a hoge kosten
  - b weinig ervaring
  - c geleidelijke opbouw
  - d acathisie
  
- 5** Brexpiprazol is in onderzoeken vergeleken met andere antipsychotica. Voor welke indicatie is er bewijskracht dat brexpiprazol effectiever is dan andere antipsychotica?

  - a procognitieve werking
  - b agitatie en vijandigheid
  - c angst en depressie
  
- 6** In de literatuur wordt benadrukt dat brexpiprazol een partiële agonist is van de  $D_2R$ ,  $D_3R$  en  $5-HT_{1A}R$  en een antagonist van de  $5-HT_{2A}R$ . Welke stelling is juist?

  - a  $5-HT_{1A}$ -antagonisme verbetert diepe slaap
  - b  $5-HT_{2A}$ -activatie verklaart de angstdempende werking
  - c de combinatie van partieel  $5-HT_{1A}$ -agonisme en  $5-HT_{2A}$ -antagonisme heeft een mogelijk procognitief effect
  - d partieel  $5-HT_{1A}$ -agonisme heeft een gunstig effect op extrapiramidale symptomen en acathisie
  
- 7** Brexpiprazol heeft potentie als nieuw antipsychoticum. Welke stelling is juist?

  - a brexpiprazol kan het beste gecombineerd worden met een volledige  $D_2$ -antagonist
  - b brexpiprazol behoort tot de best verdragen antipsychotica
  - c brexpiprazol intramusculair is een zeer effectief middel voor snelle sedatie bij agitatie