

Cariprazine: een nieuw antipsychoticum zonder duidelijk voordeel

Samenvatting

Cariprazine is een nieuw antipsychoticum met een receptorbindingsprofiel als partiële agonist voor de dopamine D_2 -, D_3 - en serotonine 5-HT_{1A} -receptoren, een affiniteitsprofiel dat vergeleken kan worden met dat van aripiprazol. Het middel zou volgens de fabrikant een hoge selectiviteit voor de D_3 -receptor hebben, wat mogelijk een gunstig effect zou veroorzaken op negatieve en cognitieve symptomen. Gering klinisch onderzoek laat hiervoor echter weinig overtuigend bewijs zien. Relevante bijwerkingen zijn extrapiramidale symptomen als acathisie, terwijl de patiënt geen sedatie en gewichtstoename hoeft te verwachten. De meerwaarde van cariprazine is niet duidelijk aangetoond bij patiëntkenmerken als jonge leeftijd met korte ziekteduur, middelenafhankelijkheid en medicatieontrouw. Gezien de bescheiden ervaring, onbekende langetermijneffecten en hoge kosten pleiten wij voor terughoudendheid bij het voorschrijven van dit antipsychoticum.

Leerdoelen

Na het lezen van dit artikel

- bent u op de hoogte van de farmacologische eigenschappen van cariprazine
- hebt u meer precieze kennis van de klinische werkzaamheid waardoor u in de praktijk beter in staat bent om een weloverwogen keuze te maken om cariprazine voor te schrijven
- bent u op de hoogte van het bijwerkingenprofiel en kunt u in de praktijk cariprazine beter titreren op basis van bijwerkingen, met name acathisie
- kunt u uw patiënt en diens naastbetrokkenen beter informeren over de eventuele voordelen van cariprazine
- bent u doordrongen van het ontbreken van voldoende gegevens omtrent langetermijneffecten en de relatief hoge kosten van cariprazine

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

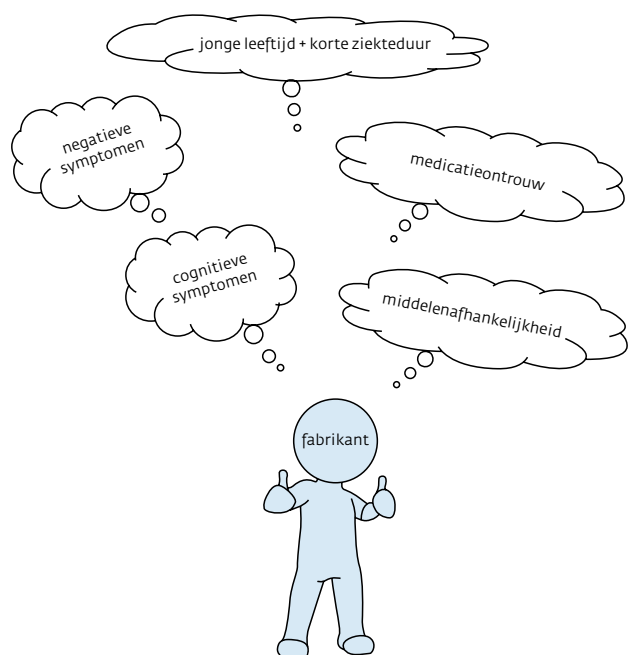
C. de Smidt, apotheker, Parnassia Groep, Den Haag

Zie voor de cv's van de auteurs: www.psyfar.nl.

Inleiding

Schizofrenie is een ernstige psychiatrische aandoening, waarbij we drie symptoomdomeinen kunnen onderscheiden: positieve symptomen, negatieve symptomen en cognitieve beperkingen.

Antipsychotica hebben bewezen werkzaamheid voor positieve symptomen en in mindere mate voor onge-specificeerde negatieve symptomen, maar geen klinisch relevante werkzaamheid voor cognitieve beperkingen.¹⁻³ Omdat voornamelijk de cognitieve en negatieve symptomen de functionele en sociale uitkomsten bepalen, verdienen deze specifieke symptomen meer aandacht.⁴⁻⁶ Niet alleen in de dagelijkse klinische praktijk zouden behandelaars deze aspecten mee moeten wegen. De focus van wetenschappelijk onderzoek bij schizofrenie zou zich meer moeten richten op effectieve behandelopties voor negatieve en cognitieve symptomen.⁷ Momenteel wordt een nieuw antipsychoticum genaamd cariprazine gepromoot. Cariprazine is in 2015 goedgekeurd door de *Food and Drug Administration* (FDA), is sinds 2016 in de Verenigde Staten (vs) en sinds 2017 in de Europese Unie (EU) geregistreerd voor zowel de acute als onderhoudsbehandeling van schizofrenie



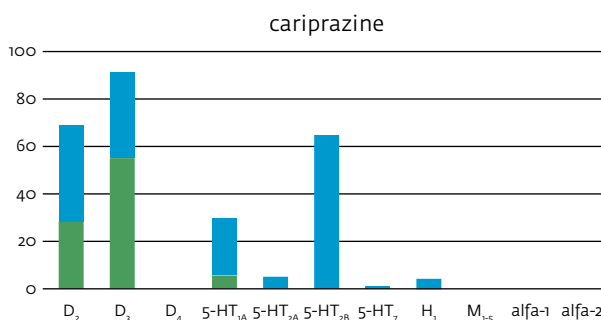
Figuur 1 Indicaties waarbij cariprazine voordeel zou bieden volgens de fabrikant.

bij volwassenen (aanbevolen onderhoudsdosering 1,5-6 mg).^{8,9} Voor de acute behandeling van manische of gemengde episodes van een bipolaire 1-stoornis bij volwassenen (aanbevolen onderhoudsdosering 3-6 mg) en behandeling van een bipolaire depressie bij volwassenen (aanbevolen onderhoudsdosering 1,5-3 mg) is cariprazine in de vs wel geregistreerd, maar is het gebruik in de EU off-label. Zowel hoge als lage doseringen cariprazine lijken een gunstig effect te hebben op psychose, manie en depressie.¹⁰ Sinds april 2018 is cariprazine in de EU verkrijgbaar in harde capsules als Reagila® in de sterktes 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg en 6 mg. Volgens de fabrikant is cariprazine een aanwinst, vanwege een verondersteld gunstig effect op moeilijk behandelbare negatieve symptomen en cognitieve beperkingen bij schizofrenie.¹¹ Andere doelgroepen voor wie cariprazine nadrukkelijk baat zou geven, zijn patiënten met middelenafhankelijkheid, jonge patiënten met een relatief korte ziekte duur en patiënten die regelmatig inname van medicatie vergeten of bij wie medicatieontrouw een rol speelt (figuur 1). In dit artikel beschrijven wij de farmacologische eigenschappen van cariprazine, de klinische werkzaamheid, de verdraagbaarheid en kosten. Verder duiden wij de plaatsbepaling aan van cariprazine ten opzichte van andere antipsychotica, in het bijzonder bij negatieve symptomen, cognitieve beperkingen, jonge leeftijd met een korte ziekte duur, middelenafhankelijkheid en medicatieontrouw.

Farmacologische eigenschappen

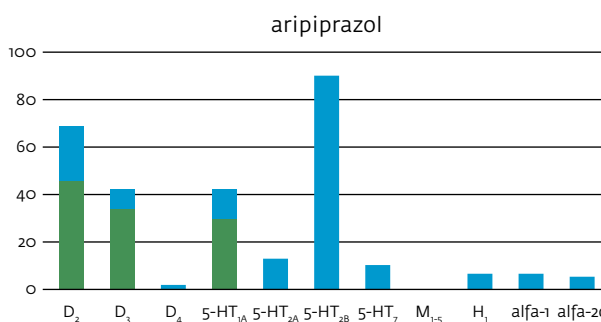
Receptorbezettingsspectrum van cariprazine

Volgens het Farmacotherapeutisch Kompas is cariprazine ‘een antipsychoticum met een partieel agonerende werking op dopamine D₂-, D₃- en serotonine 5-HT_{1A}-receptoren, een antagonistische werking op serotonine 5-HT_{2A}-, 5-HT_{2B}- en histamine(H₁-)receptoren, een lage affiniteit voor 5HT_{2C}- en alfa 1-adrenerge receptoren en nauwelijks affiniteit voor muscarinerge acetylcholinereceptoren’. De twee belangrijkste werkzame metabolieten desmethylcariprazine (DCAR) en didesmethylcariprazine (DDCAR) hebben hetzelfde receptorbindingsprofiel en functioneel werkingsprofiel als cariprazine. Het werkingsmechanisme is niet volledig bekend.¹² Waar moeten we dit middel tussen de bestaande antipsychotica plaatsen? Binding van farmaca wordt gekwantificeerd door de affiniteit voor receptoren (K_i-waarden).¹³ Relevanter dan deze affiniteiten voor de werking van psychofarmaca is de receptorbezetting bij werkzame klinische doseringen. Figuur 2 beeldt grafisch de receptorbezetting van cariprazine en aripiprazol voor



Figuur 2a Receptorbezetting van cariprazine op een selectie van relevante receptoren.

Y-as: % bezetting van de geïndiceerde receptoren op de x-as. Blauwe kleur: antagonisme, groene kleur is een indicator voor agonisme. Gemengd blauw/groen: partieel agonisme. Cariprazine heeft plusminus 40% intrinsieke activiteit (i.a.) voor de D₂R en 56% i.a. voor de D₃R. Het is ook een partiële agonist voor de 5-HT_{1A}-receptor, maar het percentage i.a. is niet bekend.



Figuur 2b Idem, voor aripiprazol.

De gepresenteerde waarden corresponderen met dagdoses van 3 mg cariprazine en 2 mg aripiprazol.

een set relevante receptoren af bij 3 mg cariprazine en 2 mg aripiprazol. In een eerder in *Psyfar* verschenen artikel is de onderliggende methodiek van deze figuren nader toegelicht.

De berekende en hier afgebeelde waarden komen goed overeen met de experimenteel (humaan) gevonden receptorbezettingen van 3 mg per dag cariprazine van 79% D₂R- en 92% D₃R-bezetting.¹⁴ De bezetting van de histamine 1-receptor is laag, wat overeenkomt met de geringe sedatie en gewichtstoename die in de *trials* zijn gerapporteerd. Ook kan een geringe anticholinerge activiteit worden verwacht: bezetting van de M₁₋₅R is nihil. Relevant voor de plaatsbepaling van cariprazine is de vergelijking met het antipsychoticum dat farmacologisch het meest verwant is: aripiprazol. De receptorbezettingsspectra van cariprazine en aripiprazol zijn zeer vergelijkbaar met de meest relevante effecten op de D₂R, D₃R, 5-HT_{1A}R en 5-HT_{2B}R.

Anders dan wat de fabrikant claimt, is er geen sprake van selectieve D₃R-bezetting. Hier moet niet onvermeld blijven dat de bezetting door aripiprazol van de D₃R al bij doses boven de 6 mg boven de 70% komt. Bij klinisch normale doses (3-6 mg cariprazine en 6-30 mg aripiprazol) zullen beide stoffen de D₂R en D₃R voldoende bezetten.

D₃-receptor en partieel agonisme

Negenentwintig jaar na de ontdekking van de D₃-receptor in 1990 is de exacte rol in de hersenen nog steeds weinig duidelijk. Omdat de D₃R voornamelijk in limbische delen van de hersenen is gelokaliseerd, werd een hypothetische rol in cognitieve en emotionele functies vermoed.¹⁵ Er zijn in diermodellen enkele aanwijzingen dat D₃-selectieve middelen procognitieve effecten hebben.¹⁶ Mogelijk beïnvloedt D₃R *craving* naar drugs.¹⁷ Kunnen gunstige bindingseigenschappen voor de D₃R een mogelijk verschil betekenen voor cariprazine? Vooropgesteld moet worden dat affiniteit voor de D₃R wijdverspreid is onder antipsychotica: ook bijvoorbeeld amisulpride, chloorpromazine, flupentixol, haloperidol en pimozide binden met hoge affiniteit aan de D₃R.¹⁸ In de literatuur wordt vaak benadrukt dat cariprazine 'selectief' zou zijn voor de D₃R doordat de affiniteit voor de D₃R (0,085 nM) een factor 6 hoger is dan die voor de D₂R (0,5 nM).

Als receptorbezettingen worden berekend of in vivo worden gemeten, is het beeld heel anders.

Figuur 2 laat zien dat bij een normale dosis van 3 mg cariprazine per dag de D₂R-bezetting 70% en de D₃R bezetting 92% is. Een lagere dosis van plusminus 1,5 mg per dag laat iets meer differentiatie zien tussen D₂- en

D₃-receptorbezetting (45% D₂-receptor-'occupancy' (D₂RO) vs. 76% D₃RO) maar voorziene klinische doseringen zullen in de praktijk hoger dan 1,5 mg per dag zijn. Humane receptorbezettingsstudies met 12 mg cariprazine per dag lieten zien dat RO 95% en 99% voor D₂ en D₃ zijn.¹⁴ Al met al kan gesteld worden dat met cariprazine niet of heel moeilijk selectieve D₃-receptorbezettingen bereikt kunnen worden en het middel op dit vlak niet wezenlijk anders is dan aripiprazol.

Partieel agonisme houdt in dat een geneesmiddel een intrinsieke activiteit tussen 0 (antagonist) en 1 (agonist) heeft. Een partiële dopamineagonist stimuleert in systemen met een verlaagde dopaminerge tonus en antageeert bij normale of een hogere dopaminerge tonus.^{19,20} Zijn er verschillen in partieel D₂- of D₃-agonisme tussen cariprazine en aripiprazol? Cariprazine lijkt een iets lagere intrinsieke activiteit (i.a.) voor de D₂R en de D₃R te hebben dan aripiprazol, maar de waarden zijn meestal slechts het resultaat van één tot twee in-vitro-bepalingen en afhankelijk van het gebruikte cel- of weefselmodel.^{21,22}

De preklinische gegevens geven op dit moment nog onvoldoende duidelijkheid en klinische studies zullen uitsluitel moeten geven of de ogenschijnlijk licht verschillende receptoreigenschappen van cariprazine en aripiprazol voor de patiënt relevant zijn.

Farmacokinetiek

Cariprazine kenmerkt zich door een lange halfwaardetijd. Cariprazine wordt goed geresorbeerd. Inname met voedsel heeft geen invloed op de mate van absorptie. Cariprazine wordt gemetaboliseerd in de lever, voornamelijk via CYP3A4 en in mindere mate CYP2D6. Hierbij worden onder andere de belangrijkste werkzame metabolieten DCAR en DDCAR gevormd, die zelf ook via deze enzymen worden omgezet. Deze metabolieten hebben hetzelfde receptorbindingsprofiel als cariprazine zelf.²³ Een *steady state* voor cariprazine wordt bereikt na circa één tot twee weken en voor DDCAR pas na vier tot acht weken. DDCAR is met 64% de vorm die het meeste in bloed wordt aangetroffen.^{24,25} De uitscheiding vindt voor 21% plaats via de urine (1,2% onveranderd). Bij verminderde nierfunctie (MDRD < 30) is geen dosisaanpassing nodig. Bij patiënten met schizofrenie is de effectieve (functionele) halfwaardetijd voor cariprazine 31,6 tot 68,4 uur (circa 1 tot 3 dagen), voor DCAR 29,7 tot 37,5 uur (circa 1 tot 1,5 dag) en voor DDCAR 314 tot 446 uur (circa 13 tot 19 dagen).²⁶ Interacties met CYP3A4-remmers zijn relevant; dosisreductie is aanbevolen bij sterke 3A4-remmers als ritonavir, claritromycine en ketoconazol. De relatief lange halfwaardetijd van de cariprazine en de werkingsduur van de twee actieve metabolieten

DCAR en DDCAR noodzaken tot geleidelijke opbouw vanaf 1,5 mg met evaluatie van effect en bijwerkingen circa drie weken na ophoging van de dosering met stappen van 1,5 mg. Bovendien rechtvaardigt deze lange halfwaardetijd inname eenmaal daags of zelfs nog minder frequent wanneer cariprazine niet goed verdragen wordt bij eenmaal daagse inname of onregelmatige inname van medicatie een aandachtspunt is.²⁷

Klinisch onderzoek

Na een positief fase II-onderzoek in 2007²⁸ volgden drie positieve, kortdurende, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken van zes weken met in totaal 1795 patiënten met schizofrenie in de acute fase²⁹⁻³¹ en twee langdurige onderzoeken van 72 weken ($n = 200$) en 26 weken ($n = 461$)^{32,33} (zie tabel 1 op www.psyfar.nl). In de kortdurende onderzoeken werd een significante verbetering gezien na zes weken van de totale *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS)-score als primaire uitkomstmaat en de positieve en negatieve subschalen van de PANSS en het globaal functioneren met de *Clinical Global Impression-Severity scale* (CGI-S) als secundaire uitkomstmaten ten opzichte van placebo (zie tabel 1). De behandelduur van slechts zes weken is een belangrijke beperking van deze positieve registratieonderzoeken, aangezien cariprazine pas na één tot twee weken en DDCAR pas na vier tot acht weken een *steady state* heeft bereikt.

Er is slechts één direct vergelijkend onderzoek verricht naar cariprazine en aripiprazol, dat het meest relevant is gezien het farmacologische profiel. Het eerste fase III-onderzoek is het meest relevant, omdat dit het enige direct vergelijkende onderzoek is waarbij de twee partiële dopamineagonisten cariprazine (3 mg en 6 mg) en aripiprazol (10 mg) als actieve behandeling werden vergeleken met placebo. Helaas was de power onvoldoende om cariprazine en aripiprazol werkelijk te kunnen vergelijken.³⁰

Een post-hocanalyse van deze drie kortdurende fase II- en -III-onderzoeken bij patiënten met schizofrenie in de acute fase ($n = 1466$)²⁹⁻³¹ liet een kleine significante verbetering zien na zes weken behandeling met cariprazine (1,5-9 mg) vergeleken met placebo van alle vijf symptoomfactoren, afgeleid van de PANSS.³⁴ Het grootste effect van cariprazine werd gezien op gedesorganiseerd denken (*effect size* [ES] = 0,47; $p < 0,0001$).

In een langdurig onderzoek door Durgam et al. bestond de eerste fase ($n = 765$) uit open-labelbehandeling met cariprazine in een flexibele dosis gedurende de eerste acht weken en een vaste dosis in de daarop volgende twaalf weken van 3 tot 9 mg.³² Na deze stabilisatiefase werden stabiele patiënten met schizofrenie gerando-

miseerd naar een placebogroep ($n = 101$) of naar een behandelgroep ($n = 99$), waarbij cariprazine in de dosering van 3, 6 of 9 mg werd gecontinueerd gedurende 72 weken. De primaire uitkomstmaat was de tijd tot terugval met verslechtering van symptomen, hospitalisatie, agressief of gewelddadig gedrag of suïcidaliteit. In de cariprazinegroep was deze tijd tot terugval significant langer vergeleken met de placebogroep ($p = 0,0010$). Terugval vond plaats in 24,8% in de cariprazinegroep en 47,5% in de placebogroep. Een post-hocanalyse van de gegevens van dit langdurige, placebogecontroleerde terugvalpreventieonderzoek toonde aan dat cariprazine geassocieerd is met een significante ($p = 0,0020$) en klinisch relevante langere duur van symptomatische remissie (PANSS-scores ≤ 3 voor 8 items) en een grotere kans op remissie gedurende minimaal 6 maanden vergeleken met placebo (41,6% vs. 27,3%; $p = 0,0379$).³⁵ In het tweede langdurige onderzoek (26 weken) door Németh et al. werden patiënten met schizofrenie in de chronische fase (minimaal 6 maanden stabiel) geïncordeerd met voornamelijk negatieve symptomen met een PANSS-factorscore van 7 items voor negatieve symptomen (FSNS) ≥ 24 .³³ De primaire uitkomstmaat PANSS-FSNS liet vanaf 14 weken tot 26 weken significant meer verbetering zien in de cariprazinegroep (3-6 mg) met een daling van 8,9 punten vergeleken met de risperidongroep (3-6 mg) met een daling van 7,4 punten. Respons was gedefinieerd als minimaal 20 punten daling van de PANSS-FSNS, hetgeen bij 69% van de cariprazinegroep werd bereikt versus 58% van de risperidongroep (oddsratio 2,08; $p = 0,0022$). Bij een post-hocanalyse bleek dat de verschillen tussen cariprazine en risperidon van alle factoren afgeleid van de PANSS, die relevant zijn voor negatieve symptomen, cognitieve symptomen en sociaal functioneren significant en ten gunste van de cariprazinegroep waren.³⁶ Er werd geen significant verschil gezien tussen de cariprazine- en risperidongroep wat betreft verbetering van positieve, depressieve en extrapiramidale symptomen, die secundaire negatieve symptomen kunnen veroorzaken. Dit onderzoek ondersteunt derhalve het gunstige effect van cariprazine op primaire negatieve symptomen, omdat de andere symptoomdomeinen een kleine en vergelijkbare verbetering lieten zien in beide groepen. Het betreft een groot, goed opgezet, langdurig onderzoek. Beperkingen zijn het ontbreken van een placeboarm en het feit dat de farmaceut niet alleen zelf het onderzoek heeft opgezet en uitgevoerd, maar de onderzoeksresultaten ook heeft geanalyseerd. Kortom, gecontroleerde, gerandomiseerde onderzoeken ondersteunen de werkzaamheid van cariprazine in een dosering van 1,5 tot 6 mg per dag voor de behandeling van schizofrenie.³⁷

Bijwerkingen

De verdraagbaarheid van cariprazine is gunstig, hetgeen blijkt uit de significant lagere uitval als gevolg van bijwerkingen bij cariprazine vergeleken met placebo in de vier kortdurende fase II- en fase III-onderzoeken.¹⁶ Een verschil met andere nieuwe antipsychotica is up-regulatie van D₂-receptoren in de hersengebieden rondom de hippocampus. Een toename van striatale D₂-binding verklaart het optreden van acathisie en andere extrapiramidale bijwerkingen van cariprazine.³⁸

Een meta-analyse door Lao et al. naar de verdraagbaarheid van cariprazine, waarbij negen kortdurende, placebogecontroleerde onderzoeken (duur 3-8 weken, $n = 4324$) werden onderzocht, liet een significant groter risico op extrapiramidale verschijnselen (acathisie RR 3,92, 95%CI 2,83-5,43; tremor RR 2,41, 95%CI 1,53-3,79; rusteloosheid RR 2,17, 95%CI 1,38-3,40) zien vergeleken met placebo.³⁷ Vergelijkbaar met andere nieuwe antipsychotica komen extrapiramidale bijwerkingen bij cariprazine frequent voor. Uit een recente meta-analyse door Demyttenaere et al. naar medicatie-geïnduceerde acathisie blijkt dat van de recent geregistreerde antipsychotica (iloperidon, asenapine, lurasidon, brexpiprazol en cariprazine) cariprazine met 17,2% van de patiënten het hoogste risico heeft op acathisie.³⁹ Mogelijk betreft dit zelfs een onderschatting van de incidentie van acathisie in de klinische praktijk bij cariprazine, vanwege de studiepopulatie en andere methodologische kwesties. Wanneer de drie partiële dopamineagonisten aripiprazol, brexpiprazol en cariprazine worden vergeleken, komt acathisie het meest voor bij cariprazine, minder bij aripiprazol en het minst bij brexpiprazol.⁴⁰

Naast extrapiramidale symptomen en acathisie komen bijwerkingen als misselijkheid, braken, duizeligheid, angst, obstipatie, slapeloosheid of juist slaperigheid regelmatig voor.^{38,40,41} De kans op slaperigheid is het grootst bij aripiprazol, kleiner bij brexpiprazol en het kleinst bij cariprazine (figuur 2).⁴⁰

De kans op gewichtstoename op korte termijn is gering. Bij 8% van de patiënten behandeld met 1,5 tot 6 mg cariprazine nam het lichaamsgewicht $\geq 7\%$ toe vergeleken met 5% van de placebogroep.⁴¹ Gewichtstoename is dosisgerelateerd en het risico hierop neemt toe bij hoge doseringen tussen 9 en 12 mg.⁴⁰ Van alle partiële dopamineagonisten is de kans op gewichtstoename het grootst bij brexpiprazol, kleiner bij aripiprazol en het kleinst bij cariprazine (figuur 2). Deze indirecte vergelijkingen dienen echter bevestigd te worden door vergelijkend onderzoek van deze partiële dopamineagonisten. In de kortdurende onderzoeken liet cariprazine geen negatief effect zien op metabole variabelen, prolactine en QT-interval.^{40,41}

Bijwerkingen bij langdurig gebruik van cariprazine zijn slechts in twee open-label extensieonderzoeken van 48 weken onderzocht.^{42,43} Bij patiënten met een acute psychotische decompensatie bij schizofrenie blijkt cariprazine veilig en goed verdraagbaar.⁴⁴ De aanbevolen dosering ligt tussen 1,5 en 6 mg per dag (1,5-3 mg onderzocht bij 170 patiënten; 4,5-6 mg onderzocht bij 361 patiënten) en niet bij hogere doseringen (9 mg onderzocht bij 148 patiënten). Acathisie, slapeloosheid, gewichtstoename en hoofdpijn werden bij minimaal 10% van de hele studiepopulatie na langdurig gebruik van cariprazine vastgesteld. Gemiddelde prolactinespiegels daalden en een gunstig effect op het lipidspectrum werd aangetoond met daling van het gemiddelde totale cholesterol, 'low-density lipoprotein' (LDL)- en 'high-density lipoprotein' (HDL)-cholesterol. De dosis cariprazine liet geen invloed zien op de mate van verandering van metabole parameters. De gemiddelde gewichtstoename was slechts 1,58 kg. Bij 27% nam het lichaamsgewicht minimaal 7% toe en bij 11% nam het lichaamsgewicht minimaal 7% af. Veranderingen van cardiovasculaire parameters zoals bloeddruk en pols waren klinisch niet relevant. Bij meer dan 5% van de patiënten traden acathisie, tremor, rusteloosheid en milde tot matige extrapiramidale stoornissen op, hetgeen op zowel korte als lange termijn de belangrijkste bijwerkingen zijn.

Kosten

De prijs van cariprazine 3 mg ten opzichte van generieke aripiprazol 15 mg is 4,32 euro versus 0,28 euro per dag.⁴⁵ De kosten van cariprazine zijn dus beduidend hoger dan de kosten van een antipsychoticum, waarvan de werkzaamheid en langetermijneffecten veel beter bekend zijn (tabel 2).

Plaatsbepaling

Negatieve symptomen

De laatste jaren zijn er een paar nieuwe antipsychotica op de markt gekomen waarbij hun werking op de D₃-receptoren aangeprezen wordt als gunstige factor voor hun klinisch profiel. D₃-receptoren zijn geconcentreerd in het mesolimbische systeem en zijn betrokken bij cognitie en regulatie van emotie, motivatie en genot.¹⁵ Toenevend bewijs van diermodellen en placebogecontroleerd onderzoek wijst uit dat de D₃-receptor invloed heeft op de ontwikkeling van schizofrenie door een wisselwerking tussen glutamaat en dopamine. In de preklinische fase werd verondersteld dat D₃-receptorantagonisten als nieuwe antipsychotica een doorbraak zouden betekenen in de behandeling van schizofrenie.¹⁸ Amisulpride is een

dergelijk antipsychoticum met een receptorbindingsprofiel als D₂- en D₃-receptorantagonist.⁴⁶ Van alle antipsychotica heeft van amisulpride het meeste onderzoek naar primaire negatieve symptomen plaatsgevonden (zie tabel 3 op www.psyfar.nl).^{47,48}

In een recente meta-analyse van hoge kwaliteit door Krause et al. werd het effect van antipsychotica bij patiënten met overheersende en prominente negatieve symptomen onderzocht.⁴⁸ Terwijl olanzapine ($n = 204$) en zotepine ($n = 79$) niet superieur waren boven placebo, werd amisulpride als enige antipsychoticum meer effectief voor negatieve symptomen bevonden dan placebo. Bij analyse van vier placebogecontroleerde onderzoeken ($n = 590$) liet amisulpride een significant grotere verbetering van negatieve symptomen zien na 6 tot 26 weken behandeling met amisulpride bij patiënten met overheersende negatieve symptomen (*standard mean difference* [SMD] = 0,47). Deze positieve uitkomst wordt echter vertroebeld door de significante verbetering van depressieve symptomen (SMD = 0,35).

Van cariprazine is als partiële agonist voor de dopamine D₂-, D₃- en serotonine 5-HT_{1A}-receptoren slechts in één klinisch onderzoek een significant gunstiger effect (SMD = -0,29) aangetoond op primaire negatieve symptomen vergeleken met risperidon.³⁴

Kortom, er is voor geen enkel antipsychoticum consistent en overtuigend bewijs voor grotere voordelen voor negatieve symptomen in vergelijking met andere antipsychotica.^{47,48}

Cognitieve beperkingen

Op dit moment zijn er geen bekende, bevredigende, farmacologische behandelopties voor cognitieve beperkingen bij patiënten die lijden aan schizofrenie.¹ Bij cariprazine bestonden op basis van preklinisch onderzoek hoge verwachtingen wat betreft procognitieve eigenschappen.^{11,38,49}

Helaas is cognitie niet specifiek als primaire, noch als secundaire uitkomstmaat gemeten bij de klinische fase II- en III-onderzoeken. In een post-hocanalyse van de drie kortdurende registratieonderzoeken door Marder et al. is enkel en alleen het effect van cariprazine op gedesorganiseerd denken in kaart gebracht, waarbij een gunstige werking werd vastgesteld.³⁴ Op basis van deze geringe bewijskracht mag geen conclusie worden getrokken ten aanzien van het effect van cariprazine op het cognitief functioneren bij schizofrenie.

Jonge leeftijd en een relatief korte ziekte duur

Metaregressieanalyse naar klinisch-demografische factoren bij patiënten met schizofrenie in de acute fase liet de meeste verbetering van symptomen zien bij patiënten

Tabel 2 Kosten voor aripiprazol versus Reagila®.

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
Reagila 1,5 mg	3 mg	5,18
Reagila 3 mg	3 mg	4,32
Reagila 4,5 mg	3 mg	4,22
Reagila 6 mg	3 mg	3,82

DDD, defined daily dose (gemiddelde onderhoudsdosering voor volwassenen).

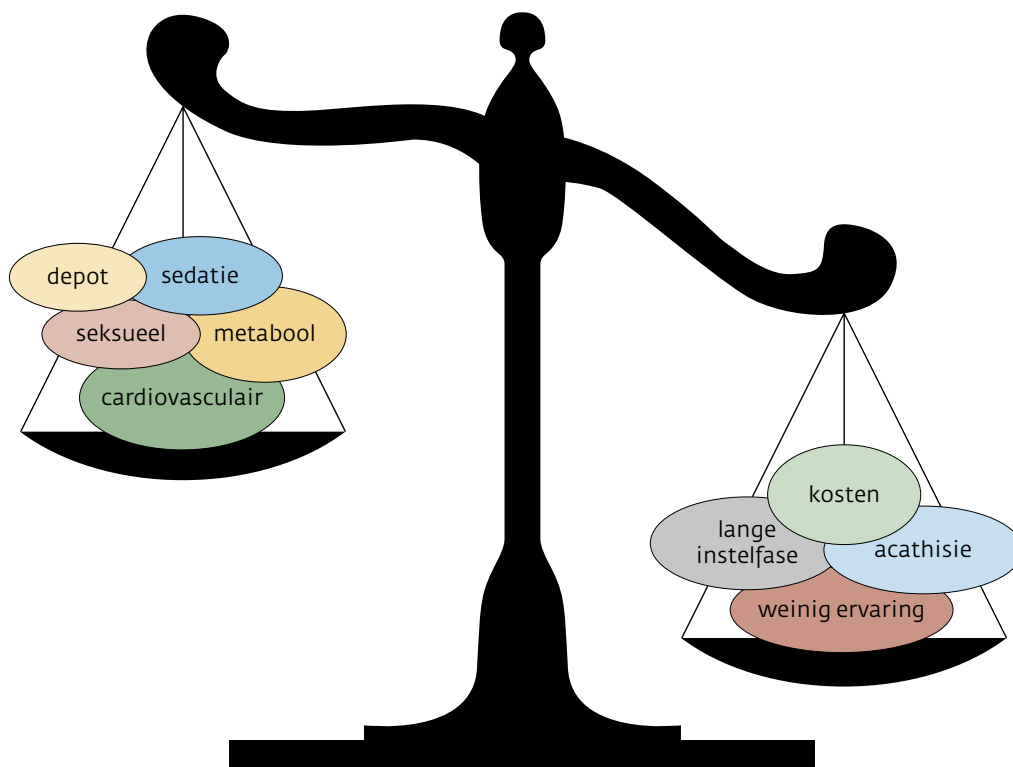
met een jonge leeftijd en relatief korte ziekte duur.⁵⁰ Op basis van vier onderzoeken ($n = 2144$) waarbij placebo en cariprazine werden vergeleken, kan echter niet een conclusie worden getrokken rondom een specifiek klinisch profiel. Vroege behandeling bij een eerste psychose heeft immers ook bij andere antipsychotica een gunstige invloed op de prognose op de korte termijn en lange termijn.^{51,52}

Middelenafhankelijkheid

Comorbide middelenafhankelijkheid is een frequent voorkomende complicerende factor voor patiënten met schizofreniespectrumstoornissen.⁵³ Op basis van preklinisch onderzoek naar dopamine D₂- en D₃-partiële agonisten en antagonist wordt een gunstig effect verondersteld op terugvalpreventie. Bij dieronderzoek met cariprazine werd vermindering van cocaïnegebruik en terugval bij ratten vastgesteld.⁵³ Klinisch onderzoek heeft dit verband bij mensen echter nog niet bevestigd.

Gemiste dosis of medicatieontrouw

Terwijl flupentixol met een halfwaardetijd van 35 uur in de klinische praktijk als oraal depot wordt toegepast, is cariprazine mogelijk hiervoor beter geschikt, vanwege de langere halfwaardetijd van cariprazine van één tot drie dagen en met name dat van de actieve metabooliet DDCAR van twee tot drie weken.²⁶ Deze toepassing is tot op heden niet onderzocht, maar zou een klinisch relevante aanwinst zijn. Deze lange halfwaardetijd zou nadelig kunnen zijn bij een mogelijk optreden van moeilijk behandelbare extrapiramidale bijwerkingen als



Figuur 3 Negatieve balans, waarbij nadelen van cariprazine ten opzichte van aripiprazol zwaarder wegen dan voordelen van het farmacologisch profiel.

acathisie, waarbij verlagen of staken van het cariprazine pas langzaam vermindering van de klachten geeft.³⁹⁻⁴¹

Aanbevelingen en conclusie

In de klinische praktijk wordt een balans gezocht tussen de voordelen en risico's van medicijnen. Verschillen in werkzaamheid tussen antipsychotica zijn klein en de keuze voor een bepaald medicijn wordt dan ook vaak gestuurd door de verschillen in bijwerkingen.⁵⁴

Hypothetisch zou cariprazine met het dopamine D_3 - en serotonine $5-HT_{1A}$ -antagonisme een veelbelovend nieuw antipsychoticum zijn.^{14,23,27} De meerwaarde van cariprazine ten opzichte van andere antipsychotica met een uniek receptorbindingsprofiel zoals aripiprazol, amisulpride en clozapine is vooralsnog niet aangetoond bij gebrek aan directe vergelijkende onderzoeken.

De farmaceutische industrie heeft cariprazine gepromoot als een antipsychoticum dat door de hogere selectiviteit voor de D_3 -receptor, die geassocieerd is met cognitie en stemming, een superieur effect van cariprazine zou geven vergeleken met andere antipsychotica op cognitief functioneren en negatieve symptomen bij schizofrenie.¹¹ Cognitie is echter in geen enkel onderzoek gemeten middels een specifieke, gevalideerde cognitieve testbatterij. Slechts één post-hocanalyse van de drie kortdurende onderzoeken ($n = 1466$) liet een gunstig

effect op de PANSS-factor gedesorganiseerd denken zien.³⁴ Vermoedelijk was sprake van verbetering van secundaire negatieve symptomen in de kortdurende onderzoeken, aangezien er ook significante verbetering van positieve symptomen was.²⁹⁻³¹ In één langdurig, goed opgezet vergelijkend onderzoek met risperidon ($n = 229$) liet cariprazine ($n = 227$) een gunstiger effect zien op primaire negatieve symptomen.³⁴ Gezien de grootte van dit vergelijkende onderzoek ($n = 456$) mag worden gesteld dat er aanwijzingen zijn voor een gunstig effect van cariprazine op primaire negatieve symptomen. Langdurig, onafhankelijk vervolgonderzoek is nodig naar de effectiviteit van cariprazine in vergelijking met andere antipsychotica bij stabiele patiënten in de chronische fase van schizofrenie om een daadwerkelijk gunstig effect op primaire negatieve symptomen te kunnen aantonen. Tot op heden is geen klinisch onderzoek verricht naar de werkzaamheid van cariprazine als middel voor terugvalpreventie bij middelenafhankelijkheid bij schizofrenie.⁵³ Verder kan cariprazine vanwege de lange halfwaardetijd mogelijk als oraal depot dienen.²⁶ Klinisch onderzoek naar de optimale dosis en frequentie waarin cariprazine werkzaam en goed verdraagbaar is, zou allereerst op zijn plaats zijn, alvorens cariprazine als oraal depot wordt geïntroduceerd. De werkzaamheid en verdraagbaarheid kan pas drie

weken na wijziging van de dosis worden geëvalueerd.²⁷ De lange halfwaardetijd kan gunstig zijn met minder fluctuaties van de plasmaspiegel bij het vergeten van een dosis of bij inname als oraal depot.^{23,26} Als nadeel kunnen bijwerkingen lang aanhouden na dosisreductie of staken van cariprazine. Het bijwerkingenprofiel is ongunstig wat betreft de relatief veel extrapyramidale symptomen als acathisie, bij zowel kortdurend als langdurig gebruik.³⁸⁻⁴¹ Op korte termijn is de verdraagbaarheid wat betreft metabole en cardiovasculaire variabelen goed, met relatief weinig gewichtstoename en geen bekende QT-tijdverlenging of prolactineverhoging.^{41,40} Na langdurig gebruik van cariprazine wordt zelfs een daling van het prolactine gezien en een gunstig effect op het lipidspectrum.⁴⁴ Gewichtstoename komt met name voor bij hoge doseringen tussen 9 en 12 mg, terwijl de aanbevolen dosering bij schizofrenie tussen 1,5 en 6 mg ligt.^{8,9,40} Het gunstige metabole en cardiovasculaire bijwerkingenprofiel van cariprazine komt overeen met andere nieuwe antipsychotica als aripiprazol, lurasidon en amisulpride, waarbij de langetermijneffecten inmiddels bekend zijn.⁵⁴ Kennis van zeldzame bijwerkingen en risico's van cariprazine op de lange termijn ontbreken nog, omdat langdurig onderzoek bij patiënten met een schizofreniespectrumstoornis is beperkt tot slechts twee.⁴⁴

De kosten van dit nieuwe antipsychoticum zijn een andere duidelijke belemmering, gezien het feit dat de prijs ten opzichte van het generieke aripiprazol twintigvoudig is.⁴⁵ De werkzaamheid en bijwerkingen van cariprazine en aripiprazol komen sterk overeen.⁵⁴ Minder slaperigheid en gewichtstoename zou een argument kunnen zijn om cariprazine te verkiezen boven aripiprazol, maar acathisie wordt juist vaker gezien.⁴⁰ Direct vergelijkend onderzoek dient echter deze verschillen te bevestigen.

Kortom, er bestaat onvoldoende bewijs voor cariprazine als speciale behandeling bij specifieke doelgroepen



Relevante Psyfarartikelen

De Smidt C. Affiniteitsprofiel en receptorbezetting van antipsychotica. *Psyfar* 2020;15(1):26-32.
Risselada A, van Roon E. Switchen van en naar aripiprazol. *Psyfar* 2014;9(4):21-7.

als patiënten met een schizofreniespectrumstoornis en overwegend negatieve of cognitieve symptomen, middelenafhankelijkheid of medicatieontrouw. Aripiprazol geniet de voorkeur boven cariprazine indien voor een partiële agonist wordt gekozen, met name vanwege de kosten en de beperkte ervaring wat betreft veiligheid op lange termijn (figuur 3).

Literatuur

- 14 Garnock-Jones KP. Cariprazine: A review in schizophrenia. *CNS Drugs* 2017;31(6):513-25.
- 33 Németh G, Laszlovszky I, Czobor P, et al. Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2017;389(10074):1103-13.
- 37 Lao KS, He Y, Wong IC, et al. Tolerability and safety profile of cariprazine in treating psychotic disorders, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *CNS Drugs* 2016;30(11):1043-54.
- 40 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.
- 48 Krause M, Zhu Y, Huhn M, et al. 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(7):625-39.

Voor de volledige literatuurlijst wordt verwezen naar www.psyfar.nl.



Toetsvragen



- 1** Wat is de belangrijkste bijwerking van cariprazine?
- slaperigheid
 - acathisie
 - gewichtstoename
 - verhoogd prolactine
 - verlengd QT-interval
- 2** Welke bewering is juist?
- cariprazine geeft van alle partiële agonisten de minste slaperigheid en gewichtstoename
 - aripiprazol geeft meer acathisie dan cariprazine
 - cariprazine is uniek vanwege de affiniteit voor de D₃R
- 3** Meneer Klaver, 38 jaar, is bij u onder behandeling voor schizofrenie. U start cariprazine 1,5 mg. Na welke periode is evaluatie om de dosering cariprazine op te hogen aangewezen?
- 1 week
 - 2 weken
 - 3 weken
- 4** Welke bewering is onjuist? Nadelen van cariprazine zijn:
- hoge kosten
 - sedatie
 - weinig ervaring
 - lange instelfase
 - acathisie
- 5** Welke bewering is juist? Cariprazine is:
- activerend
 - kalmerend
 - sederend
- 6** In de literatuur wordt vaak benadrukt dat cariprazine selectief is voor de D₃R doordat de affiniteit voor de D₃R (0,085 nM) een factor 6 hoger is dan die voor de D₂R (0,5 nM). Welke stelling hierover is juist?
- dit is de verklaring voor superieure effecten op cognitie
 - dit verklaart verhoogde acathisie bij cariprazine
 - een factor 6-selectiviteit is niet genoeg om in de praktijk selectieve D₃-receptorbezettingen te krijgen
 - het partiële agonisme van cariprazine op de D₃R boven op de factor 6-selectiviteit definieert het gunstige klinische profiel
- 7** Cariprazine wordt omgezet in desmethylcariprazine (DCAR) en didesmethylcariprazine (DDCAR). Welke stelling is juist?
- DCAR en DDCAR hebben hetzelfde receptorbindingsprofiel en functioneel werkingsprofiel als cariprazine
 - DCAR, maar niet DDCAR heeft hetzelfde receptorbindingsprofiel en functioneel werkingsprofiel als cariprazine
 - DDCAR, maar niet DCAR heeft hetzelfde receptorbindingsprofiel en functioneel werkingsprofiel als cariprazine
 - DCAR en DDCAR zijn niet-actieve metabolieten