

# Antipsicotici di terza generazione: focus su cariprazina

## *Third-generation antipsychotics: focus on cariprazine*

MARCO A. RIVA\*<sup>1,2</sup>

E-mail: m.riva@unimi.it

<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università di Milano

<sup>2</sup>IRCCS Fatebenefratelli, San Giovanni di Dio, Brescia

**RIASSUNTO.** I farmaci antipsicotici rappresentano un presidio fondamentale per il trattamento della schizofrenia e di altre patologie psichiatriche. La definizione di antipsicotici racchiude tuttavia molecole estremamente eterogenee dal punto di vista del meccanismo d'azione e delle implicazioni cliniche. Mentre nella prima parte di questa rassegna saranno evidenziate le maggiori criticità nel trattamento della schizofrenia, l'attenzione si focalizzerà sulla maggiore "innovazione" farmacologica degli ultimi anni, rappresentata dallo sviluppo di agonisti parziali per i recettori D<sub>2</sub> e D<sub>3</sub>, una strategia che garantirebbe una "stabilizzazione" della funzionalità dopaminergica alterata nel paziente schizofrenico. Uno di tali farmaci è cariprazina, che si differenzia dalle altre molecole grazie alla maggiore affinità per il recettore dopaminergico D<sub>3</sub>. Vengono quindi descritti dettagliatamente i meccanismi recettoriali e funzionali che caratterizzano l'azione di cariprazina, sia rispetto agli altri agonisti parziali, sia rispetto agli antipsicotici di seconda generazione, al fine di evidenziare le peculiarità della molecola e di come tali meccanismi potrebbero modificare la funzionalità di specifici circuiti cerebrali associati ai principali domini funzionali alterati nella schizofrenia. L'attività di agonista parziale per il recettore dopaminergico D<sub>3</sub>, decisamente prevalente rispetto agli altri meccanismi recettoriali, rappresenta il meccanismo che più facilmente si associa al miglioramento dei sintomi negativi e di alcune specifiche componenti a esso associate, come i deficit di motivazione. Inoltre, tale meccanismo unitamente al legame con altri recettori è anche compatibile con un effetto positivo sui deficit cognitivi, spesso associati a una ridotta funzionalità della corteccia prefrontale, e sull'abuso di sostanze, una frequente problematica di comorbidità con la schizofrenia.

**PAROLE CHIAVE:** schizofrenia, agonismo parziale, antipsicotici, recettore dopaminergico, cariprazina.

**SUMMARY.** Antipsychotic drugs represent a fundamental aid for the treatment of schizophrenia and other psychiatric disorders. However, the definition of antipsychotics includes molecules that are extremely heterogeneous when considering their mechanism of action and the clinical implications. While in the first part of this review the major critical issues in the treatment of schizophrenia will be highlighted, the attention will then focus on the major pharmacological 'innovation' in recent years, which is represented by the development of partial agonists for the D<sub>2</sub> and D<sub>3</sub> receptors, a strategy that may guarantee a 'stabilization' of impaired dopaminergic function in the schizophrenic patient. One such drug is cariprazine that differs from other molecules due to its greater affinity for the dopaminergic D<sub>3</sub> receptor. Next, it will be described receptor and functional mechanisms that characterize the action of cariprazine, both with respect to other partial agonists as well as with respect to second-generation antipsychotics. More specifically, it will be highlighted the peculiarities of cariprazine and how these mechanisms could modify the functionality of specific brain circuits associated with major functional domains that are altered in schizophrenia. The activity of partial agonist at dopaminergic D<sub>3</sub> receptors, which is dominant as compared to other receptor mechanisms, represents the mechanism that is most likely associated with the improvement of negative symptoms and of specific components such as motivational deficits. Furthermore, this mechanism together with the binding to other receptors is also compatible with a positive effect on cognitive deficits, often associated with reduced functionality of the prefrontal cortex, as well as in the substance abuse, a relevant problem of comorbidity with schizophrenia.

**KEY WORDS:** schizophrenia, partial agonism, antipsychotics, dopaminergic receptors, cariprazine.

### **INTRODUZIONE: GLI UNMET NEEDS NEL TRATTAMENTO DELLA SCHIZOFRENIA**

La schizofrenia (SZ) è un disturbo mentale cronico e grave con una prevalenza dell'1% nella popolazione mondiale. La SZ è considerata una patologia del neurosviluppo causata dall'interazione tra fattori di rischio genetici con eventi ambientali in un lasso temporale tra la gestazione e la tarda adolescenza<sup>1</sup>. L'esordio della malattia si verifica tipicamente tra l'adolescenza e le prime fasi della vita adulta, con un de-

terioramento progressivo e una persistenza di sintomi invalidanti per tutta la vita<sup>2</sup>.

La complessità dei disturbi dello spettro schizofrenico è esemplificata dalla grande eterogeneità dei sintomi che caratterizzano la malattia e che rappresentano il bersaglio dell'intervento terapeutico. Nel paziente schizofrenico "convivono" i sintomi positivi, i sintomi negativi e i deficit cognitivi che riflettono alterazioni di diversi, e talvolta opposti, domini funzionali. I sintomi positivi di solito includono deliri, allucinazioni e comportamenti motori anormali. I sintomi negativi sono i più invalidanti e comportano apatia, anedo-

nia, asocialità, appiattimento affettivo e alogia. Inoltre, i sintomi come il linguaggio disorganizzato, il deficit di attenzione e il deterioramento della memoria sono raggruppati nel gruppo dei sintomi cognitivi<sup>3</sup>. Si ritiene che tali disfunzioni rappresentino la conseguenza di un malfunzionamento di specifici sistemi neurotrasmettitoriali e di specifici circuiti cerebrali e, conseguentemente, della “connettività” tra diverse strutture deputate al controllo di specifici domini funzionali<sup>4</sup> (Figura 1).

Questo quadro neurobiologico rende complicato l'intervento terapeutico che dovrebbe essere in grado di esercitare un'attività modulatrice al fine di ripristinare il malfunzionamento di tali sistemi. L'evoluzione della terapia farmacologica della SZ riflette in parte l'affinamento delle conoscenze di questi meccanismi con l'idea di agire più efficacemente su diversi domini funzionali e, al tempo stesso, riducendo o evitando di agire su quei sistemi responsabili della comparsa di effetti collaterali estremamente invalidanti. Per quanto questa strategia abbia permesso di conseguire importanti risultati, esistono specifiche disfunzioni della SZ, come per esempio i sintomi negativi e i deficit cognitivi, su cui i trattamenti farmacologici hanno un impatto limitato. Questo impone la necessità di sviluppare nuove molecole che, attraverso meccanismi innovativi, siano in grado di agire più efficacemente su tali domini, pur mantenendo un importante livello di sicurezza e tollerabilità.

Le conoscenze attuali hanno dimostrato che a ogni categoria di sintomi possono contribuire carenze o eccessi della funzionalità di diversi sistemi neurotrasmettitoriali, inclusi quelli dopaminergici, serotoninergici e glutammatergici. Tra questi, il sistema dopaminergico è stato il primo in ordine cronologico a essere associato alla SZ e mantiene un ruolo centrale dal punto di vista dell'intervento farmacologico. A tale riguardo, le alterazioni del sistema dopaminergico nel

paziente schizofrenico dipendono dal circuito coinvolto. Infatti, l'eccessiva attivazione della via dopaminergica mesolimbica, nota anche come via della ricompensa, è fortemente associata alla comparsa e manifestazione dei sintomi positivi della patologia. Al contrario, una ridotta attività dopaminergica sembra essere presente nella via mesocorticale, un'alterazione che può determinare deficit della sfera motivazionale, emotiva e delle funzioni esecutive, che rappresentano aspetti centrali per i sintomi negativi e cognitivi. L'intervento farmacologico dovrebbe quindi agire in modo bilanciato sul sistema dopaminergico al fine di migliorare entrambi i domini funzionali.

## I FARMACI ANTIPSICOTICI: DALL'ANTAGONISMO DEL RECETTORE DOPAMINERGICO D2 ALL'AGONISMO PARZIALE

I farmaci antipsicotici rappresentano la terapia standard per il trattamento della SZ. Sono comunemente classificati in antipsicotici tipici e atipici, noti anche come antipsicotici di prima (first generation antipsychotics - FGA) o seconda generazione (second generation antipsychotics - SGA), rispettivamente. Per quanto gli FGA rappresentino un gruppo relativamente omogeneo di farmaci, quelli di seconda generazione sono sicuramente molto più eterogenei, sia dal punto di vista farmacologico che clinico.

Gli FGA sono caratterizzati da un potente antagonismo per il recettore dopaminergico D<sub>2</sub>: tale meccanismo è sicuramente utile nel ridurre l'eccessiva attività del sistema dopaminergico mesolimbico, contrastando in tal modo le allucinazioni e i deliri a esso associati. Il blocco D<sub>2</sub> nell'area mesocorticale porta al peggioramento dei sintomi negativi e cognitivi. Inoltre, il potente blocco D<sub>2</sub> si associa a importanti effetti collaterali, quali disturbi extrapiramidali e iperprolattinemia, come conseguenza del blocco recettoriale a livello dei circuiti nigro-striatale e tuberoinfundibolare.

Gli SGA sono stati sviluppati con due obiettivi principali: minimizzare la comparsa di questi effetti collaterali rendendo più fisiologica la capacità di interferire con l'eccessiva funzionalità del circuito dopaminergico mesolimbico e agire anche sui sintomi negativi e sui deficit della sfera cognitiva, che non erano migliorati dal trattamento con i farmaci di prima generazione, talvolta in grado di esacerbarli.

Per quanto sia difficile trovare un denominatore comune tra i farmaci SGA, l'elemento che contraddistingue questi farmaci (rispetto a quelli di prima generazione) è rappresentato dall'antagonismo combinato sui recettori dopaminergico D<sub>2</sub> e serotoninergico 5-HT<sub>2A</sub><sup>5</sup>: infatti il rapporto di affinità per questi recettori era considerato una sorta di indicatore di “atipicità”.

Per quanto gli SGA mantengano la capacità di antagonizzare il recettore dopaminergico D<sub>2</sub>, la loro attività su tale recettore è significativamente inferiore, quando confrontata con gli FGA. Infatti, gli SGA sono in grado di normalizzare la trasmissione dopaminergica, eccessivamente attiva nel circuito mesolimbico, senza produrre effetti collaterali significativi, come i disturbi extrapiramidali e l'iperprolattinemia. Si ritiene che la ridotta attività degli SGA sul recettore D<sub>2</sub> sia dovuta a meccanismi differenti e complementari. Alcune molecole, come clozapina e quetiapina, sono caratterizzate da una ra-

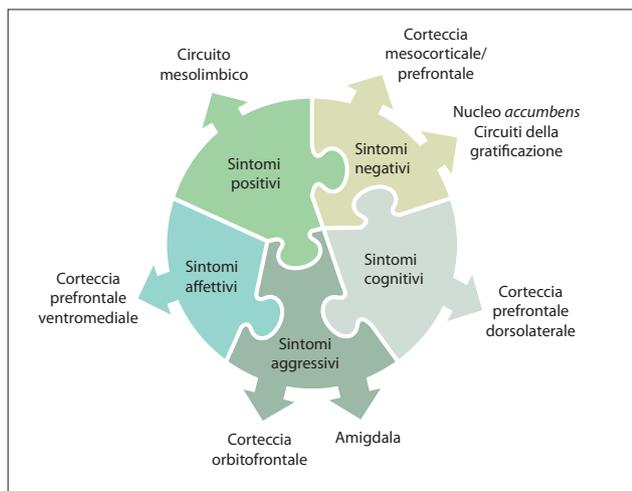


Figura 1. Rappresentazione grafica dei possibili circuiti cerebrali che contribuiscono alla manifestazione dei diversi domini patologici nel paziente schizofrenico.

Modificata da: Stahl SM. Neuropsicofarmacologia essenziale. Milano: Edi. Ermes, 2016.

### Antipsicotici di terza generazione: focus su cariprazina

riduce la velocità di dissociazione da tali recettori rendendo più “fisiologica” la loro modulazione, ovvero interferendo con l’aumento patologico di tale mediatore nel circuito mesolimbico, senza tuttavia determinarne un eccessivo blocco in altri distretti cerebrali. Inoltre, l’antagonismo per il recettore 5-HT<sub>2A</sub>, che come detto precedentemente caratterizza molti SGA, è in grado di modulare il rilascio di dopamina in diverse regioni del cervello. Per esempio, attraverso tale meccanismo si osserva un aumento di dopamina a livello striatale in grado di contrastare l’eccessivo antagonismo del recettore D<sub>2</sub> e di conseguenza la comparsa delle problematiche motorie. Un simile aumento dei livelli di dopamina si osserva anche a livello corticale, un effetto che potrebbe contribuire al miglioramento dei sintomi cognitivi della patologia<sup>5</sup>.

Considerando che la modulazione del recettore dopaminergico D<sub>2</sub> rappresenta un elemento centrale per l’azione dei farmaci antipsicotici, si è pensato di sviluppare molecole che potessero regolare in modo diverso tale recettore. Quest’idea ha portato allo sviluppo di una nuova classe di farmaci antipsicotici, da taluni definiti di terza generazione (third generation antipsychotics - TGA), che sono caratterizzati non più dall’antagonismo per il recettore dopaminergico D<sub>2</sub>, ma da un agonismo parziale. L’attività di un agonista parziale dipende fortemente dal contesto fisiopatologico del sistema che la molecola dovrà modulare (Figura 2). Quando applicato alla SZ, l’agonista parziale possiede almeno tre potenziali vantaggi rispetto al “classico” antagonismo:

1. nella situazione di iperattività dopaminergica mesolimbica che si associa ai sintomi positivi, l’agonista parziale

competerà con la dopamina spiazzandola dal proprio recettore, riducendo l’eccessiva attività del sistema, riportandola in un “range fisiologico”;

2. l’attività dell’agonista parziale non si associa a una significativa comparsa di effetti indesiderati, come disturbi extrapiramidali e iperprolattinemia, in quanto, grazie all’attività intrinseca della molecola, non si osserverà una riduzione significativa della funzionalità dopaminergica a livello striatale e ipofisario;
3. in virtù della propria attività intrinseca, l’agonista parziale potrebbe potenziare la trasmissione dopaminergica deficitaria a livello della corteccia prefrontale, migliorando le disfunzioni cognitive e i sintomi che si associano a una riduzione della funzionalità dopaminergica<sup>6</sup>.

Appartengono alla classe degli agonisti parziali farmaci come aripiprazolo, brexpiprazolo e cariprazina che, per quanto agiscano con un meccanismo simile, si differenziano significativamente tra loro in virtù dell’affinità per diversi recettori in grado di contribuire alla loro attività terapeutica<sup>7,8</sup>.

### FARMACODINAMICA DI CARIPRAZINA: ELEMENTI COMUNI E PECULIARITÀ

Cariprazina è un nuovo farmaco approvato per il trattamento della SZ<sup>9</sup>. Rientra nella classe dei farmaci di terza generazione essendo caratterizzata dall’agonismo parziale dei

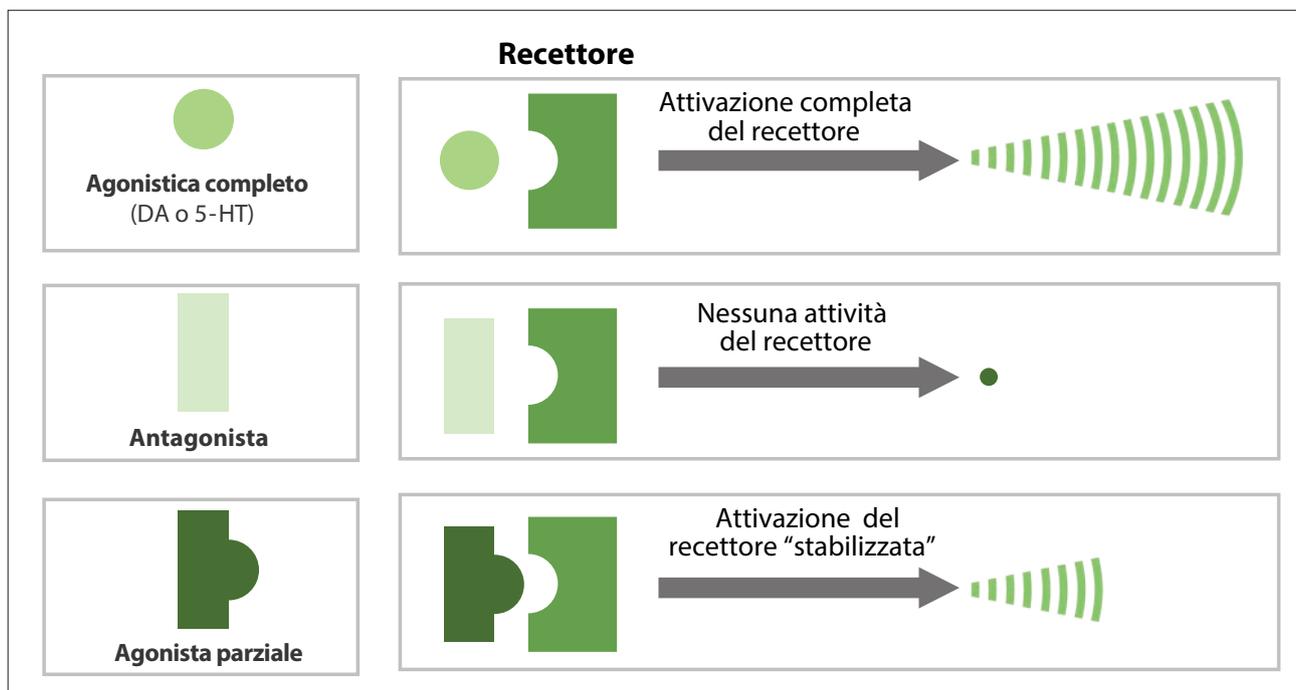


Figura 2. Rappresentazione schematica dell’effetto di molecole con diversi livelli di attività intrinseca quando si legano al proprio recettore, come a esempio per i recettori D<sub>2</sub> o D<sub>3</sub> della dopamina. Il profilo di agonista parziale garantisce una “stabilizzazione” del segnale riducendo l’eccessiva attività in una condizione patologica, pur mantenendo una funzionalità fisiologica.

recettori D<sub>2</sub>. Tuttavia, quando confrontata con gli altri farmaci sia appartenenti alla classe degli agonisti parziali, sia più in generale con gli SGA, è possibile evidenziare alcune importanti peculiarità della molecola<sup>7,8,10,11</sup>. In primo luogo, il profilo di agonista parziale per il recettore D<sub>2</sub> è caratterizzato da un'attività intrinseca inferiore rispetto ad aripiprazolo. Infatti, mentre per aripiprazolo tale parametro è uguale 0,3, per cariprazina è di circa 0,15, un valore simile a quello che si osserva anche per brexpiprazolo. Ciò significa che cariprazina possiede una ridotta capacità di attivare il recettore D<sub>2</sub>, con un profilo che è intermedio tra aripiprazolo e i classici antagonisti recettoriali (la cui attività intrinseca è pari a zero). Una maggiore attività intrinseca per il recettore D<sub>2</sub>, come si osserva con aripiprazolo, si associa a un profilo clinico di attivazione, agitazione e acatisia in alcuni pazienti, un effetto che è meno probabile con molecole caratterizzate da una ridotta attività intrinseca, come cariprazina e brexpiprazolo<sup>7</sup>.

Tuttavia, la principale peculiarità di cariprazina è rappresentata dall'elevata affinità per il recettore dopaminergico D<sub>3</sub> (Figura 3). Infatti, per quanto tutti gli antipsicotici siano antagonisti dei recettori dopaminergici D<sub>2</sub> e D<sub>3</sub>, la maggior parte dei farmaci possiede un'affinità per il recettore D<sub>3</sub> significativamente inferiore rispetto a quella del mediatore endogeno dopamina. Questo implica che, a livello cerebrale, il grado di occupazione del recettore D<sub>3</sub> da parte della maggior parte dei farmaci antipsicotici risulta basso e non sufficiente a modularne l'attività. Al contrario, cariprazina si distingue ed è "unica" tra i diversi farmaci antipsicotici in quanto possiede un'elevata affinità per il recettore dopaminergico D<sub>3</sub>, significativamente maggiore rispetto alla dopa-

mina, a suggerire un significativo contributo di tale meccanismo nell'azione clinica della molecola<sup>7,8,11,12</sup>. Pertanto, cariprazina esercita un'azione combinata di agonista parziale sui recettori D<sub>2</sub> e D<sub>3</sub>, con una un'attività prevalente per quanto riguarda quest'ultimo, modulando in modo innovativo la trasmissione dopaminergica. Per tutti gli altri farmaci antipsicotici, con la possibile eccezione di blonanserina<sup>13</sup>, che è antagonista del recettore dopaminergico D<sub>2</sub> e D<sub>3</sub>, l'attività sul sistema dopaminergico è essenzialmente legata alla modulazione del recettore dopaminergico D<sub>2</sub>. L'elevata affinità per il recettore D<sub>3</sub> permette pertanto di distinguere cariprazina rispetto agli altri agonisti parziali, aripiprazolo e brexpiprazolo, che possiedono un'affinità significativamente inferiore per questo recettore<sup>7</sup>. L'effetto prevalente di cariprazina a carico del recettore dopaminergico D<sub>3</sub>, rispetto al recettore D<sub>2</sub>, è supportato da studi di PET eseguiti in pazienti schizofrenici a diversi tempi di trattamento<sup>14</sup>.

Infine, cariprazina, al pari della maggior parte dei farmaci SGA e TGA, possiede un'affinità significativa per altri neurorecettori (Figura 3). Per esempio, cariprazina ha un'elevata affinità per il recettore serotoninergico 5-HT<sub>2B</sub>, ma anche una discreta affinità per il recettore serotoninergico 5-HT<sub>1A</sub>. Inoltre cariprazina ha affinità moderata per i recettori 5-HT<sub>2A</sub><sup>11</sup>. Il legame per il recettore 5-HT<sub>2A</sub> la differenzia da molti farmaci SGA che, come detto precedentemente, sono caratterizzati da elevata affinità per tale recettore. Infatti, il rapporto di affinità tra recettore 5-HT<sub>2A</sub>/D<sub>2</sub> per cariprazina è significativamente inferiore rispetto alle altre molecole (Figura 4). Infine, cariprazina dimostra bassa affinità per i recettori della serotonina 5-

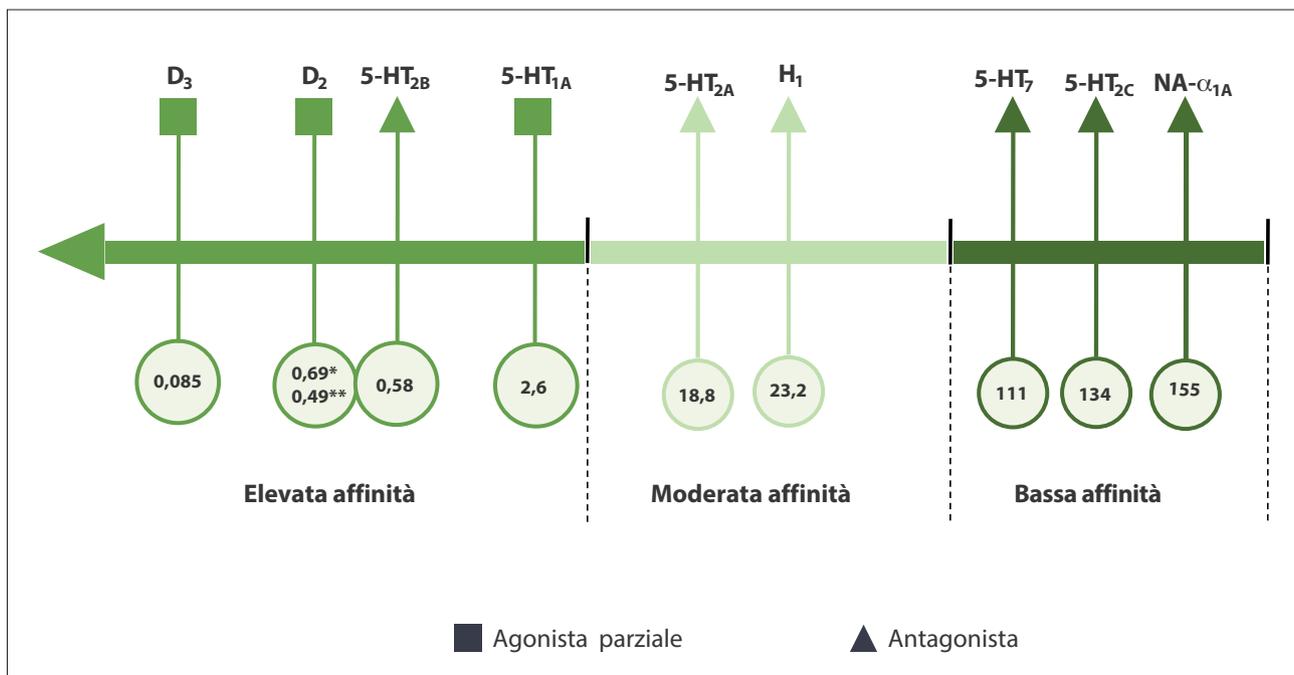


Figura 3. Rappresentazione schematica dei profili recettoriali di cariprazina, come agonista parziale o antagonista su diversi recettori. È possibile suddividere i bersagli recettoriali del farmaco in tre gruppi: quelli per cui cariprazina mostra elevata affinità, quelli con affinità moderata e quelli con bassa affinità.

\*= recettore D<sub>2</sub> short.  
\*\*= recettore D<sub>2</sub> long.

Antipsicotici di terza generazione: focus su cariprazina

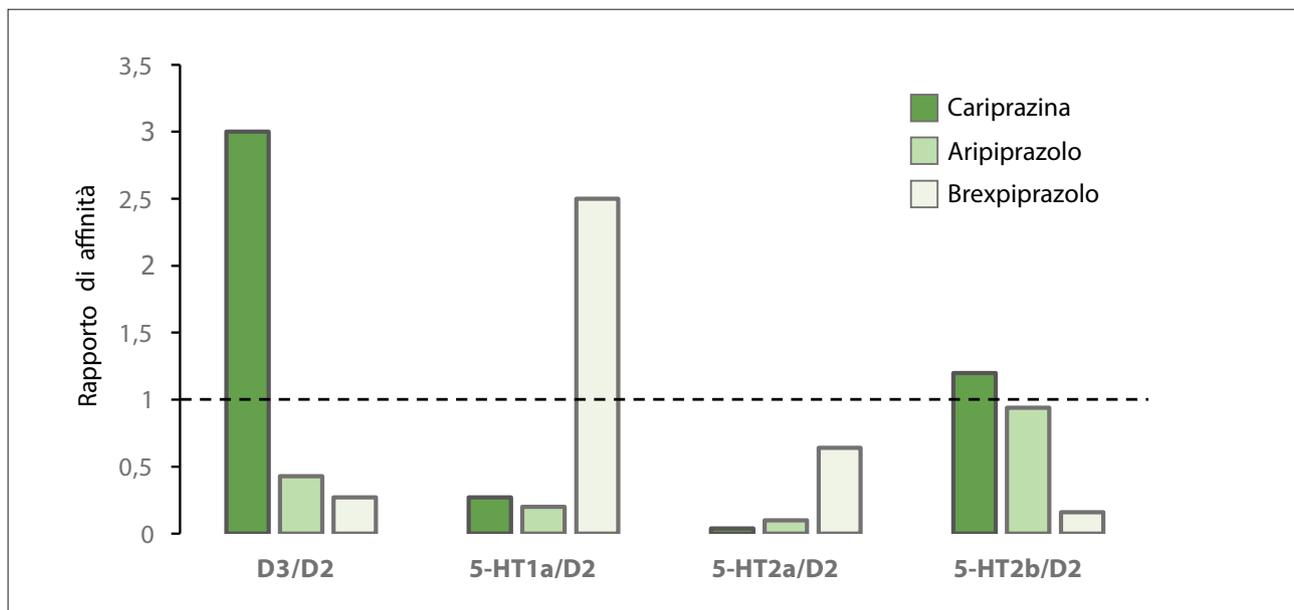


Figura 4. Confronto del rapporto di affinità recettoriale tra gli agonisti parziali cariprazina, aripiprazolo e brexpiprazolo. Nella figura è rappresentato il rapporto di affinità dei farmaci per i recettori dopaminergici D<sub>3</sub> e serotoninergici 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2A</sub> e 5-HT<sub>2B</sub> rispetto al recettore dopaminergico D<sub>2</sub>. Come descritto nel testo, la figura evidenzia significative differenze tra le tre molecole.

HT<sub>7</sub> e 5-HT<sub>2C</sub> e della noradrenalina  $\alpha_{1A}$  e  $\alpha_{1C}$ , mentre la sua affinità per i recettori 5-HT<sub>6</sub>,  $\alpha_{1B}$ ,  $\alpha_{2A}$ , nonché per altri possibili bersagli risulta estremamente bassa e di conseguenza non rilevante per l'attività terapeutica<sup>11</sup>.

Tuttavia, la complessità dei profili recettoriali dovrebbe essere valutata in modo integrato ovvero considerando la possibilità che la simultanea modulazione di differenti recettori a dosaggi terapeutici possa determinare risposte funzionali differenti. Per esempio, come mostrato nella Figura 4, quando confrontiamo le tre molecole caratterizzate da agonismo parziale possiamo osservare che il rapporto di affinità tra recettore D<sub>3</sub> e D<sub>2</sub> è decisamente maggiore per cariprazina rispetto ad aripiprazolo e brexpiprazolo, una caratteristica che, come descritto in precedenza, potrebbe contribuire all'effetto di cariprazina sui sintomi negativi. Tuttavia, considerando il rapporto 5-HT<sub>2A</sub>/D<sub>2</sub> e 5-HT<sub>1A</sub>/D<sub>2</sub> possiamo notare che tale valore è significativamente maggiore per brexpiprazolo rispetto alle altre due molecole, mentre il rapporto 5-HT<sub>2B</sub>/D<sub>2</sub> è maggiore per cariprazina e aripiprazolo. È stato chiaramente dimostrato come un'azione combinata tra recettori dopaminergici e serotoninergici potrebbe modulare in modo specifico l'attività di specifici circuiti o di specifiche regioni cerebrali. In accordo con questa possibilità, i farmaci antipsicotici sono in grado di regolare il rilascio di specifici neurotrasmettitori in diverse aree cerebrali, un meccanismo che, combinandosi con l'azione recettoriale, determina complessi effetti a livello sinaptico. Per esempio, la somministrazione di farmaci antipsicotici come olanzapina o lurasidone aumenta il rilascio di dopamina a livello della corteccia prefrontale, un meccanismo che potrebbe contribuire al miglio-

ramento della funzionalità cognitiva<sup>15</sup>. A tale riguardo, è stato recentemente dimostrato che anche la somministrazione di cariprazina è in grado di aumentare il rilascio di diversi neurotrasmettitori in specifiche aree cerebrali, come il *nucleus accumbens* e l'ippocampo. Tra questi neurotrasmettitori abbiamo noradrenalina, dopamina, serotonina e glutammato. Tale effetto sembra essere principalmente dovuto all'interazione con il recettore dopaminergico D<sub>3</sub>, suggerendo che la molecola possa essere in grado di ridurre il tono dopaminergico su tale recettore, determinando una sorta di disinibizione a carico di diversi neurotrasmettitori<sup>16</sup>. A supporto di questa possibilità, tali effetti mostrano una certa similitudine con quanto osservato a seguito della somministrazione di antagonisti dopaminergici D<sub>3</sub>, suggerendo che l'attività di cariprazina possa essere ricondotta a una diminuzione dell'attività su tale recettore da parte di dopamina. Questi meccanismi potrebbero pertanto contribuire agli effetti terapeutici della molecola<sup>16</sup>.

In conclusione, l'analisi dei profili recettoriali di cariprazina fornisce indubbiamente indicazioni importanti per quanto riguarda la capacità della molecola nel modulare la funzionalità di diversi sistemi neurotrasmettitoriali anche se, come detto in precedenza, l'insieme di questi meccanismi è probabilmente l'elemento più rilevante per l'azione clinica. In quest'ottica tutti i farmaci antipsicotici, pur condividendo alcuni meccanismi, devono essere considerati unici sulla base dei loro profili recettoriali e sinaptici, ma anche considerando la loro capacità di modulare i meccanismi intracellulari a valle dei recettori stessi<sup>5,17,18</sup>. Tali peculiarità si potrebbero tradurre in una diversa efficacia dal punto di vista clinico.

## CARIPRAZINA: MECCANISMI RECETTORIALI E IMPLICAZIONI FUNZIONALI

Quando consideriamo le possibili implicazioni funzionali dei profili recettoriali di cariprazina, dobbiamo innanzitutto esaminarne gli elementi peculiari. In primo luogo, l'elevata affinità per il recettore dopaminergico D<sub>3</sub> che, come detto precedentemente, rappresenta il meccanismo distintivo di cariprazina rispetto agli altri farmaci antipsicotici<sup>7,8,11,12</sup>. Il recettore D<sub>3</sub>, a differenza dei recettori D<sub>1</sub> e D<sub>2</sub>, possiede una localizzazione limitata, principalmente nelle strutture limbiche, ed è presente sia a livello pre- che post-sinaptico. Un aspetto importante nella modulazione del recettore D<sub>3</sub> riguarda il controllo nel rilascio di dopamina, soprattutto a livello corticale. Infatti, grazie all'elevata affinità della dopamina si ipotizza che fisiologicamente questo recettore contribuisca a mantenere un tono ridotto della funzionalità dopaminergica<sup>19-22</sup>. La riduzione del rilascio di dopamina a livello limbico potrebbe quindi determinare la ridotta motivazione e l'anedonia, che rappresentano due domini patologici associati a diverse malattie psichiatriche, e anche strettamente associate ai sintomi negativi della SZ (Figura 5).

In accordo con questa possibilità, l'aumentata espressione dei recettori dopaminergici D<sub>3</sub> nello striato ventrale è sufficiente a determinare ridotta motivazione, probabilmente attraverso la modulazione del rilascio di dopamina. Pertanto, cariprazina sulla base dell'elevata affinità per il recettore D<sub>3</sub> sarebbe in grado di ridurre tale "freno", facilitando il rilascio della dopamina stessa, e determinando una sorta di disinibizione della sua trasmissione, soprattutto a livello corticale<sup>23</sup>. Tale effetto è importante per la componente motivazionale, fortemente deficitaria nel paziente schizofrenico, ma potrebbe anche contribuire al miglioramento della funzionalità cognitiva. Questa possibilità è supportata da studi condotti in modelli animali che hanno dimostrato come sia l'antagonismo che l'agonismo parziale per il recettore dopaminergico D<sub>3</sub> possano migliorare l'anedonia prodotta in seguito a esposizione a stress cronico, un effetto che dipende dalla modulazione del recettore dopaminergico D<sub>3</sub><sup>24-26</sup>.

Inoltre, la riduzione dell'attività della dopamina sul recettore D<sub>3</sub>, a seguito della somministrazione di agonisti parziali come cariprazina, o antagonisti come blonanserina, è in grado di aumentare il rilascio di acetilcolina a livello corticale, un meccanismo che indirettamente potrebbe contribuire agli effetti procognitivi della molecola<sup>27</sup>.

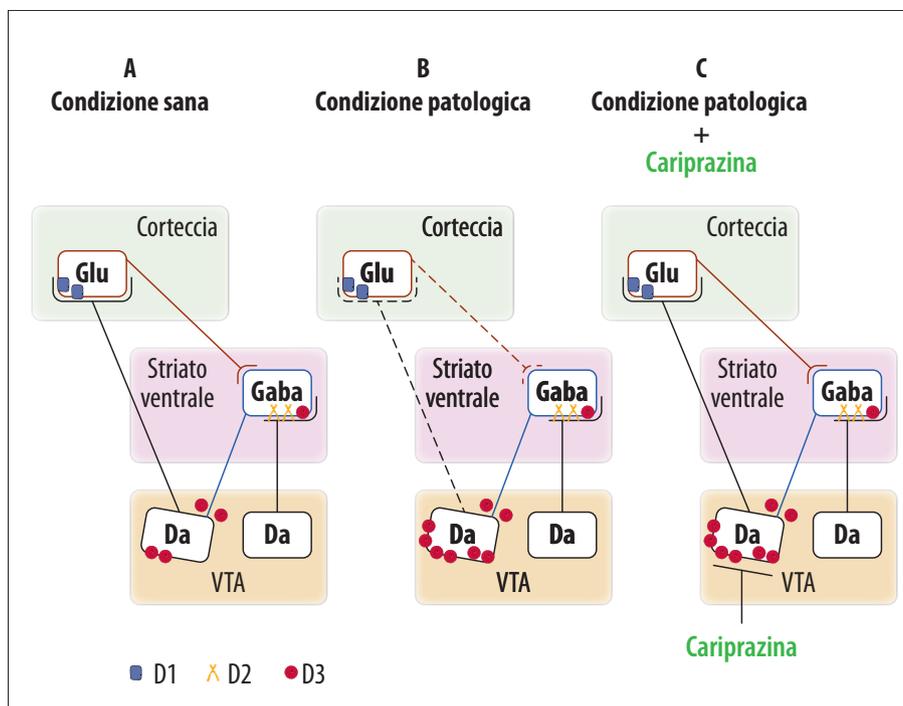


Figura 5. Rappresentazione schematica dei recettori dopaminergici D<sub>3</sub> in relazione alle disfunzioni presenti nella SZ e al potenziale impatto del trattamento con cariprazina.

Patologicamente (pannello B), rispetto alla condizione fisiologica (pannello A), si ha un'eccessiva attività dei recettori D<sub>3</sub> nei neuroni dopaminergici che proiettano dall'area tegmento ventrale (VTA) alla corteccia prefrontale (PFC), determinando un diminuito rilascio di dopamina che potrebbe interferire con l'attività glutammatergica. Cariprazina (pannello C), agendo come agonista parziale dei recettori D<sub>3</sub>, potrebbe ridurre tale attività inibitoria al fine di normalizzare il rilascio di dopamina e la funzionalità della corteccia prefrontale.

Modificata da: Calabrese et al.<sup>10</sup>.

### *Antipsicotici di terza generazione: focus su cariprazina*

I recettori dopaminergici  $D_3$  sono associati a circuiti corticali importanti per le disfunzioni presenti nel paziente schizofrenico modulando, per esempio, le proiezioni dalla corteccia prefrontale all'ippocampo. Un recente lavoro di Meier et al.<sup>28</sup> ha dimostrato che i farmaci che agiscono preferenzialmente sul recettore dopaminergico  $D_3$  sono in grado di migliorare le alterazioni delle oscillazioni gamma nell'ippocampo indotte in una condizione di ipofunzionalità glutamatergica, un modello sperimentale di SZ. Si ritiene che la perturbazione delle oscillazioni gamma possa essere associata a sintomi positivi, negativi e cognitivi della patologia stessa. A sostegno di tale possibilità, un recente lavoro di Neill et al.<sup>29</sup> ha dimostrato che il trattamento con cariprazina è in grado di normalizzare le disfunzioni comportamentali indotte dalla somministrazione sub-cronica dell'antagonista del recettore NMDA fenciclidina. In particolare, la somministrazione di cariprazina, anche a dosaggi estremamente bassi, si è dimostrata capace di normalizzare i deficit della sfera cognitiva e della sociabilità, due domini importanti della SZ.<sup>29</sup> Gli effetti di cariprazina non si osservano in animali knockout per il recettore dopaminergico  $D_3$ , a evidenziare il coinvolgimento di tale recettore negli effetti funzionali prodotti dal farmaco.<sup>30</sup>

D'altro canto, l'attività di agonista parziale sul recettore dopaminergico  $D_2$  di cariprazina rappresenta comunque una caratteristica importante, in grado di contrastare l'iperattività dopaminergica che sappiamo essere associata ai sintomi positivi e alla salienza aberrante. A tal proposito, il "vantaggio" degli agonisti parziali, rispetto ai classici antagonisti del recettore dopaminergico  $D_2$ , è dovuto alla capacità di ridurre l'eccessiva attivazione che si osserva in associazione ai sintomi positivi, stabilizzandone la funzionalità.<sup>31</sup> In questo modo l'attività "antipsicotica" non si associa alla comparsa di effetti indesiderati, quali i disturbi extrapiramidali e l'iperprolattinemia che originano da un eccessivo antagonismo del recettore dopaminergico  $D_2$  a livello striatale e a livello ipofisario. A tal proposito, altre componenti recettoriali di cariprazina, come per esempio l'agonismo parziale per il recettore 5-HT<sub>1A</sub>, possono contribuire alla modulazione dei recettori  $D_2$ , garantendo una stabilizzazione della funzionalità del recettore stesso. Questa possibilità è supportata da numerosi studi preclinici. Infatti, i classici antagonisti  $D_2$ , come per esempio aloperidolo, che producono elevata occupazione del recettore dopaminergico  $D_2$ , determinano catalessi, che invece non si osserva utilizzando gli agonisti parziali, anche con un'occupazione recettoriale pressoché totale.<sup>32</sup>

Un altro potenziale vantaggio degli agonisti parziali, rispetto ai classici antagonisti recettoriali, è rappresentato dai meccanismi adattativi che si instaurano a livello della sinapsi dopaminergica. Infatti, dopo trattamento prolungato, gli agonisti parziali come cariprazina non determinano supersensibilità dei recettori  $D_2$ , a differenza di quanto si osserva con i classici antagonisti di tale recettore. Infatti, mentre il trattamento cronico con aloperidolo determina aumentata sensibilità e densità dei recettori dopaminergici  $D_2$ , tale effetto non si osserva con l'agonista parziale aripirazolo.<sup>33</sup> La supersensibilità dopaminergica può infatti compromettere l'efficacia del trattamento, promuovere ricadute psicotiche e anche determinare la comparsa di disturbi del movimento.<sup>34</sup>

Cariprazina è anche caratterizzata da un'elevata affinità per il recettore serotoninergico 5-HT<sub>2B</sub>, un aspetto che sembra peculiare rispetto ad altri farmaci antipsicotici. Il ruolo del recettore 5-HT<sub>2B</sub> non è ancora ben caratterizzato a livello

del sistema nervoso centrale, anche se recenti evidenze dimostrano come l'antagonismo per tale recettore possa determinare un'aumentata attività dei neuroni dopaminergici e glutamatergici.<sup>35</sup> È stato anche ipotizzato un ruolo del recettore 5-HT<sub>2B</sub> nelle proprietà di rinforzo degli psicostimolanti, anche se ulteriori studi saranno necessari al fine di stabilire il reale contributo di tale recettore nell'attività terapeutica di cariprazina.<sup>36</sup>

Infine, cariprazina, al pari di altri farmaci antipsicotici, possiede anche una discreta affinità come agonista per il recettore serotoninergico 5-HT<sub>1A</sub>.<sup>11</sup> Tali recettori hanno una localizzazione sia pre-sinaptica, a controllare il rilascio di serotonina, sia post-sinaptica in regioni come la corteccia cerebrale e l'ippocampo dove tali recettori possiedono un ruolo importante nel controllo del tono dell'umore e della funzionalità cognitiva.<sup>37</sup> Pertanto, la loro modulazione farmacologica si ritiene possa essere un meccanismo utile in diverse condizioni neuropsichiatriche. Infatti, l'attivazione di questo recettore ha una comprovata efficacia nel miglioramento dell'ansia, e un suo ruolo è stato anche dimostrato per quanto riguarda la sintomatologia depressiva. Un ulteriore aspetto, non meno importante dei precedenti, è rappresentato dall'azione che gli agonisti 5-HT<sub>1A</sub> possono avere per quanto riguarda la funzionalità cognitiva. Infatti, diversi studi sperimentali hanno chiaramente dimostrato come agonisti selettivi per questo recettore possono migliorare la funzionalità cognitiva in modelli sperimentali, un effetto che sembra essere in qualche modo associato alla capacità degli agonisti per questi recettori nel modulare il rilascio di neurotrasmettitori, come la dopamina, a livello corticale.<sup>38,39</sup>

Un ulteriore aspetto che può differenziare i farmaci antipsicotici è rappresentato dalla capacità di regolare meccanismi intracellulari a valle dei recettori. Si ritiene che il meccanismo d'azione multiforme di tali farmaci possa anche coinvolgere la modulazione dei marker correlati alla neuroplasticità e la neurogenesi.<sup>5,18</sup>

A tal proposito, resta da valutare se il trattamento cronico con cariprazina sia in grado di potenziare i meccanismi di plasticità neuronale, come per esempio l'espressione della neurotrofina BDNF, che sono importanti per il recupero funzionale, come dimostrato attraverso studi condotti con alcuni SGA.<sup>18,40,41</sup> Inoltre, sarà importante capire se, sulla base del peculiare profilo recettoriale, il trattamento a lungo termine con cariprazina possa determinare modifiche strutturali e funzionali a carico di strutture cerebrali, come la corteccia prefrontale, coinvolte nel miglioramento di specifici domini funzionali alterati nel paziente schizofrenico.

### **CARIPRAZINA: DAL PROFILO RECETTORIALE AGLI ESITI CLINICI**

L'agonismo parziale per il recettore dopaminergico  $D_2$ , associato a una ridotta attività intrinseca, conferiscono a cariprazina un'efficacia sui sintomi positivi equivalente alla maggior parte degli SGA. Tuttavia, il profilo recettoriale contribuisce indubbiamente ad alcune caratteristiche cliniche di cariprazina e ne evidenzia le peculiarità rispetto ad altre molecole, come per esempio, l'efficacia nel migliorare la sintomatologia negativa. Come illustrato precedentemente, l'attività di agonista parziale per il recettore do-

paminergico D<sub>3</sub>, decisamente prevalente rispetto agli altri meccanismi recettoriali, rappresenta il meccanismo che più facilmente si associa al miglioramento dei sintomi negativi e di alcune specifiche componenti a esso associati, come per esempio i deficit di motivazione<sup>42</sup>.

Un altro aspetto interessante di cariprazina è legato alla sua attività nel contesto dell'abuso di sostanze. Infatti, studi sperimentali hanno dimostrato la capacità di cariprazina di ridurre gli effetti stimolanti di cocaina e di prevenire le ricadute associate alla sostanza di abuso, un'attività che sembra essere anch'essa correlata all'agonismo parziale per i recettori D<sub>2</sub> e D<sub>3</sub> della dopamina<sup>43</sup>. A tal proposito, un recente studio ha dimostrato gli stessi effetti anti-abuso utilizzando (±)VK4 40, un nuovo agonista parziale selettivo per il recettore dopaminergico D<sub>3</sub>, a suggerire il contributo di questa componente recettoriale nell'azione di cariprazina<sup>44</sup>. Questi effetti potrebbero implementare il valore terapeutico della molecola dato che l'abuso di sostanze rappresenta una frequente problematica di comorbidità con la SZ.

I profili recettoriali di cariprazina sono anche compatibili con un effetto positivo sui deficit cognitivi, che sono spesso associati a una ridotta funzionalità della corteccia prefrontale. Infine, il profilo recettoriale della molecola garantisce anche un profilo ottimale di tollerabilità. Per esempio, l'aumento di peso nel breve e lungo termine appare minimo e non si evidenziano effetti rilevanti dal punto di vista del profilo metabolico. Inoltre, come già definito precedentemente, non si osserva aumento dei livelli di prolattina e non si osservano problematiche significative a livello cardiaco in quanto la sua affinità per alcuni recettori coinvolti in effetti collaterali come sedazione e ipotensione risulta essere ridotta.

Cariprazina ha due metaboliti attivi: la desmetil-cariprazina (D-CAR) e la didesmetil cariprazina (DDCAR), quest'ultimo con un'emivita di circa 1-3 settimane, che aumentano significativamente l'emivita complessiva del farmaco, come dimostrato sia in soggetti sani che in pazienti affetti da SZ<sup>45</sup>. Il profilo farmacologico dei due metaboliti è sovrapponibile a quello di cariprazina, suggerendo un loro contributo all'attività terapeutica garantendo una prolungata permanenza in circolo del farmaco ed evitando in questo modo fluttuazioni delle concentrazioni che possono essere problematiche in alcuni pazienti. Il potenziale contributo del secondo metabolita di cariprazina è stato recentemente dimostrato in uno studio clinico a lungo termine sulla prevenzione delle ricadute in pazienti con SZ. Pertanto, la ridotta incidenza di ricadute a seguito dell'interruzione del trattamento con cariprazina suggerisce che effettivamente il metabolita potrebbe rappresentare un elemento importante nel trattamento a lungo termine nei pazienti<sup>46</sup>.

In conclusione, il profilo farmacologico di cariprazina offre importanti spunti di innovazione quando confrontato con gli altri farmaci antipsicotici di seconda o di terza generazione. Indubbiamente la peculiarità della molecola è rappresentata dall'elevata affinità per il recettore dopaminergico D<sub>3</sub> che potrebbe contribuire a un miglior impatto sulla sintomatologia negativa e sulla sfera cognitiva, due domini funzionali della SZ estremamente rilevanti. Tuttavia, è importante ricordare che l'efficacia complessiva dei farmaci antipsicotici si basa su un trattamento prolungato. A tal proposito, saranno necessari ulteriori studi per stabilire se profili recettoriali innovativi, come quello che caratterizza cariprazina, possono contribuire e determinare miglioramenti funzionali a lungo

termine, modificando attività di specifiche strutture al fine di garantire un beneficio globale nel paziente schizofrenico.

*Conflitto di interessi:* l'autore ha ricevuto compensi come speaker o consulente da Angelini, Lundbeck, Recordati, Sumitomo Dainippon Pharma e Sunovion, e ha ricevuto finanziamenti per la ricerca da Sumitomo Dainippon Pharma e Sunovion.

## BIBLIOGRAFIA

1. Owen MJ, Sawa A, Mortensen PB. Schizophrenia. *Lancet Lond Engl* 2016; 388: 86-97.
2. Patel KR, Cherian J, Gohil K, Atkinson D. Schizophrenia: overview and treatment options. *PT Peer-Rev J Formul Manag* 2014; 39: 638-45.
3. Joseph B, Narayanaswamy JC, Venkatasubramanian G. Insight in schizophrenia: relationship to positive, negative and neurocognitive dimensions. *Indian J Psychol Med* 2015; 37: 5-11.
4. Krajcovic B, Fajnerova I, Horacek J, et al. Neural and neuronal discoordination in schizophrenia: From ensembles through networks to symptoms. *Acta Physiol Oxf Engl* 2019; 226: e13282.
5. Aringhieri S, Carli M, Kolachalam S, et al. Molecular targets of atypical antipsychotics: from mechanism of action to clinical differences. *Pharmacol Ther* 2018; 192: 20-41.
6. Keks N, Hope J, Schwartz D, McLennan H, Copolov D, Meadows G. Comparative tolerability of dopamine d2/3 receptor partial agonists for schizophrenia. *CNS Drugs* 2020; 34: 473-507.
7. Stahl SM. Mechanism of action of cariprazine. *CNS Spectr* 2016; 21: 123-7.
8. Stahl SM. Drugs for psychosis and mood: unique actions at D3, D2, and D1 dopamine receptor subtypes. *CNS Spectr* 2017; 22: 375-84.
9. Reagila Assessment Report. European Medicines Agency; 2017 May. Report No.: EMEA/H/C/002770/0000. Disponibile su: <https://bit.ly/3jS5OtP> [ultimo accesso 15 febbraio 2021].
10. Calabrese F, Tarazi FI, Racagni G, Riva MA. The role of dopamine D(3) receptors in the mechanism of action of cariprazine. *CNS Spectr* 2020; 25: 343-51.
11. Kiss B, Horváth A, Némethy Z, et al. Cariprazine (RGH-188), a dopamine D(3) receptor-preferring, D(3)/D(2) dopamine receptor antagonist-partial agonist antipsychotic candidate: in vitro and neurochemical profile. *J Pharmacol Exp Ther* 2010; 333: 328-40.
12. Wesolowska A, Partyka A, Jastrzbska-Wi sek M, Kołaczowski M. The preclinical discovery and development of cariprazine for the treatment of schizophrenia. *Expert Opin Drug Discov* 2018; 13: 779-90.
13. Baba S, Enomoto T, Horisawa T, Hashimoto T, Ono M. Blonanserin extensively occupies rat dopamine D3 receptors at antipsychotic dose range. *J Pharmacol Sci* 2015; 127: 326-31.
14. Girgis RR, Slifstein M, D'Souza D, et al. Preferential binding to dopamine D3 over D2 receptors by cariprazine in patients with schizophrenia using PET with the D3/D2 receptor ligand [(11)C]-(+)-PHNO. *Psychopharmacology (Berl)* 2016; 233: 3503-12.
15. Huang M, Panos JJ, Kwon S, Oyamada Y, Rajagopal L, Meltzer HY. Comparative effect of lurasidone and blonanserin on cortical glutamate, dopamine, and acetylcholine efflux: role of relative serotonin (5-HT) 2A and da D2 antagonism and 5-HT1A partial agonism. *J Neurochem* 2014; 128: 938-49.
16. Huang M, He W, Kiss B, Farkas B, Adham N, Meltzer HY. The role of dopamine D(3) receptor partial agonism in cariprazine-induced neurotransmitter efflux in rat hippocampus and nucleus accumbens. *J Pharmacol Exp Ther* 2019; 371: 517-25.
17. Meltzer HY. Update on typical and atypical antipsychotic drugs. *Annu Rev Med* 2013; 64: 393-406.

*Antipsicotici di terza generazione: focus su cariprazina*

18. Sanson A, Riva MA. Anti-stress properties of atypical antipsychotics. *Pharmaceuticals* 2020; 13: 322.
19. Stahl SM. Dazzled by the dominions of dopamine: clinical roles of D3, D2, and D1 receptors. *CNS Spectr* 2017; 22: 305-11.
20. Nakajima S, Gerretsen P, Takeuchi H, et al. The potential role of dopamine D receptor neurotransmission in cognition. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol* 2013; 23: 799-813.
21. Gross G, Drescher K. The role of dopamine D(3) receptors in antipsychotic activity and cognitive functions. *Handb Exp Pharmacol* 2012; 167-210.
22. Sokoloff P, Le Foll B. The dopamine D3 receptor, a quarter century later. *Eur J Neurosci* 2017; 45: 2-19.
23. Nestler EJ, Carlezon WAJ. The mesolimbic dopamine reward circuit in depression. *Biol Psychiatry* 2006; 59: 1151-9.
24. Duric V, Banasr M, Franklin T, et al. Cariprazine exhibits anxiolytic and dopamine D3 receptor-dependent antidepressant effects in the chronic stress model. *Int J Neuropsychopharmacol* 2017; 20: 788-96.
25. Paladini MS, Spero V, Begni V, et al. Behavioral and molecular effects of the antipsychotic drug blonanserin in the chronic mild stress model. *Pharmacol Res* 2021; 163: 105330.
26. Papp M, Gruca P, Lason-Tyburkiewicz M, Adham N, Kiss B, Gyertyán I. Attenuation of anhedonia by cariprazine in the chronic mild stress model of depression. *Behav Pharmacol* 2014; 25: 567-74.
27. Lacroix LP, Ceolin L, Zocchi A, et al. Selective dopamine D3 receptor antagonists enhance cortical acetylcholine levels measured with high-performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry without anti-cholinesterases. *J Neurosci Methods* 2006; 157: 25-31.
28. Meier MA, Lemercier CE, Kulisch C, et al. The novel antipsychotic cariprazine stabilizes gamma oscillations in rat hippocampal slices. *Br J Pharmacol* 2020; 177: 1622-34.
29. 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 J Eur Coll Neuropsychopharmacol* 2016; 26: 3-14.
30. Zimnisky R, Chang G, Gyertyán I, Kiss B, Adham N, Schmauss C. Cariprazine, a dopamine D(3)-receptor-preferring partial agonist, blocks phencyclidine-induced impairments of working memory, attention set-shifting, and recognition memory in the mouse. *Psychopharmacology (Berl)* 2013; 226: 91-100.
31. Tamminga CA, Carlsson A. Partial dopamine agonists and dopaminergic stabilizers, in the treatment of psychosis. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord* 2002; 1: 141-7.
32. Natesan S, Svensson KA, Reckless GE, et al. The dopamine stabilizers (S)-(-)-(3-methanesulfonyl-phenyl)-1-propyl-piperidine [(-)-OSU6162] and 4-(3-methanesulfonylphenyl)-1-propyl-piperidine (ACR16) show high in vivo D2 receptor occupancy, antipsychotic-like efficacy, and low potential for motor side effects in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 2006; 318: 810-8.
33. Tadokoro S, Okamura N, Sekine Y, Kanahara N, Hashimoto K, Iyo M. Chronic treatment with aripiprazole prevents development of dopamine supersensitivity and potentially supersensitivity psychosis. *Schizophr Bull* 2012; 38: 1012-20.
34. Servonnet A, Samaha A-N. Antipsychotic-evoked dopamine supersensitivity. *Neuropharmacology* 2020; 163: 107630.
35. Hamati R, El Mansari M, Blier P. Serotonin-2B receptor antagonism increases the activity of dopamine and glutamate neurons in the presence of selective serotonin reuptake inhibition. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol* 2020; 45: 2098-105.
36. Doly S, Bertran-Gonzalez J, Callebert J, et al. Role of serotonin via 5-HT2B receptors in the reinforcing effects of MDMA in mice. *PLoS One* 2009; 4: e7952.
37. Albert PR, Vahid-Ansari F. The 5-HT1A receptor: signaling to behavior. *Biochimie* 2019; 161: 34-45.
38. Huang M, Kwon S, Rajagopal L, He W, Meltzer HY. 5-HT(1A) partial agonism and 5-HT(7) antagonism restore episodic memory in subchronic phencyclidine-treated mice: role of brain glutamate, dopamine, acetylcholine and GABA. *Psychopharmacology (Berl)* 2018; 235: 2795-808.
39. Huang M, Horiguchi M, Felix AR, Meltzer HY. 5-HT1A and 5-HT7 receptors contribute to lurasidone-induced dopamine efflux. *Neuroreport* 2012; 23: 436-40.
40. Luoni A, Hulsken S, Cazzaniga G, Racagni G, Homberg JR, Riva MA. Behavioural and neuroplastic properties of chronic lurasidone treatment in serotonin transporter knockout rats. *Int J Neuropsychopharmacol* 2013; 16: 1319-30.
41. Luoni A, Macchi F, Papp M, Molteni R, Riva MA. Lurasidone exerts antidepressant properties in the chronic mild stress model through the regulation of synaptic and neuroplastic mechanisms in the rat prefrontal cortex. *Int J Neuropsychopharmacol* 2015; 18: pyu061.
42. 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 Lond Engl* 2017; 389: 1103-13.
43. Román V, Gyertyán I, Sághy K, Kiss B, Szombathelyi Z. Cariprazine (RGH-188), a D<sub>3</sub>-preferring dopamine D<sub>3</sub>/D<sub>2</sub> receptor partial agonist antipsychotic candidate demonstrates anti-abuse potential in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2013; 226: 285-93.
44. Jordan CJ, He Y, Bi G, et al. (±)VK4 40, a novel dopamine D<sub>3</sub> receptor partial agonist, attenuates cocaine reward and relapse in rodents. *Br J Pharmacol* 2020; 177: 4796-807.
45. Kiss B, Némethy Z, Fazekas K, et al. Preclinical pharmacodynamic and pharmacokinetic characterization of the major metabolites of cariprazine. *Drug Des Devel Ther* 2019; 13: 3229-48.
46. Correll CU, Jain R, Meyer JM, et al. Relationship between the timing of relapse and plasma drug levels following discontinuation of cariprazine treatment in patients with schizophrenia: indirect comparison with other second-generation antipsychotics after treatment discontinuation. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2019; 15: 2537-50.