- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.216.233.58 Mon, 29 Apr 2024, 10:23:21

Cariprazina: dalle affinità recettoriali agli effetti terapeutici. Rassegna nei disturbi dello spettro schizofrenico ed expert opinion

Cariprazine: from receptor affinities to therapeutic effects. Review in schizophrenic spectrum disorders and expert opinion

DONATELLA MARAZZITI[1,2*], FEDERICO MUCCI[3], ELISABETTA PARRA[1], STEFANIA PALERMO[1], ALESSANDRA DELLA VECCHIA[1]
E-mail: dmarazzi@psico.med.unipi.it

[1]Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa
[2]Unicamillus Saint-Camillus Università di Scienze Mediche, Roma
[3]Dipartimento di Biotecnologie, Clinica e Farmacia, Università di Siena

RIASSUNTO. Introduzione. La schizofrenia è un disturbo psichiatrico cronico e grave che compromette significativamente l'adattamento individuale, professionale e sociale. Gli antipsicotici (AP) sono il trattamento di prima linea di questa patologia, in grado di migliorarne il decorso e la prognosi, riducendo il rischio di istituzionalizzazione, al prezzo di numerosi effetti collaterali spesso molto invalidanti. Mentre la maggior parte degli AP sono efficaci sui sintomi positivi, il loro effetto sui sintomi negativi e cognitivi è comunque limitato. Cariprazina, un AP di terza generazione che agisce come agonista parziale dei recettori della dopamina di tipo 2 e 3 con uno spettro d'azione più ampio di altri AP, è stata recentemente approvata per il trattamento della schizofrenia negli adulti. **Scopo.** Lo scopo di questo articolo è quello di offrire una rassegna della letteratura e commentare i dati attualmente disponibili sull'efficacia e la tollerabilità di cariprazina nei pazienti schizofrenici, con particolare attenzione ai sintomi target specifici e a quelle popolazioni particolari di pazienti che potrebbero trarre maggiori vantaggi da questo nuovo farmaco, in confronto ai precedenti AP. **Discussione.** La letteratura indica che cariprazina è un farmaco significativamente efficace nel trattamento della schizofrenia sia in fase acuta sia di mantenimento, in grado di migliorare i sintomi positivi, negativi e cognitivi, in maniera superiore rispetto ad altri AP. In generale, cariprazina mostra un buon profilo di sicurezza e tollerabilità, con l'acatisia che risulta l'effetto indesiderato più comune. Sebbene siano necessari studi ulteriori per chiarire i possibili vantaggi rispetto ad altri AP, cariprazina sembra rappresentare un trattamento molto promettente nella terapia dei disturbi dello spettro schizofrenico.

PAROLE CHIAVE: schizofrenia, terapie farmacologiche, sintomi negativi, antipsicotici, antipsicotici di terza generazione, cariprazina.

SUMMARY. Introduction. Schizophrenia is a very disabling condition that may result in a significant impairment of individual, professional and social adjustments. Antipsychotics (APs) are the first-line treatment for schizophrenia that may modify the course of the disease in most cases, by decreasing the institutionalization risk, although they may induce severe side effects. It is worth noting that APs may well control positive symptoms, while their efficacy on negative and cognitive symptoms is low. Cariprazine is one of the latest third-generation APs acting as a partial agonist at dopamine receptor of the type 2 and 3 with a broader spectrum of activities, recently approved for the treatment of adult schizophrenia. **Aim.** The aim of this paper was to review and comment on the available literature on the effectiveness and tolerability of cariprazine in schizophrenia, with a main focus on possibly specific symptoms, as well as in those peculiar patients' populations that could mostly benefit from this latest AP, when compared with previous APs. **Discussion.** The current literature would indicate that cariprazine is significantly more effective on both acute and maintenance treatment of schizophrenia, and in improving positive, negative and cognitive symptoms, than other APs. In any case, cariprazine has a good safety and tolerability profile, with akathisia being its most common side effect. Although further independent studies are needed to clarify its advantages over other APs, cariprazine appears to represent a promising treatment for schizophrenic spectrum disorders.

KEY WORDS: schizophrenia, pharmacological treatments, negative symptoms, antipsychotics, third-generation antipsychotics, cariprazine.

INTRODUZIONE

La schizofrenia è un disturbo psichiatrico grave, cronico e debilitante, caratterizzato da un esordio precoce, sintomi psicotici positivi e negativi, alterazioni affettive e deterioramento cognitivo[1-7] che spesso richiede un trattamento per tutta la vita[8]. I sintomi positivi sono caratterizzati da deliri, allucinazioni, disorganizzazione del pensiero e del comportamento. I sintomi negativi comprendono disturbi del contenuto e della forma del pensiero, attività fisiche e mentali ridotte, compromissione della reattività emotiva e della socialità e umore depresso[5,6]. Alterazioni della memoria e dell'attenzione, difficoltà nelle funzioni esecutive e deficit nella cognizione sociale sono i disturbi cognitivi più frequenti[7].

Fin dalla scoperta degli effetti sedativi della clorpromazi-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.216.233.58 Mon, 29 Apr 2024, 10:23:21

na e del conseguente sviluppo dei cosiddetti antipsicotici (AP) di prima generazione (FGA), questi farmaci sono diventati la pietra miliare del trattamento della schizofrenia. Tuttavia, sebbene la ricerca abbia reso disponibili nuovi AP, i cosiddetti AP di seconda generazione (SGA), la risposta al trattamento non è ancora soddisfacente, dato che almeno il 40% dei pazienti sembra non rispondere affatto[9-11]. Inoltre, gli AP provocano effetti collaterali invalidanti che possono portare a una scarsa o assente compliance da parte dei pazienti, o alla completa sospensione del trattamento[8-11]. In effetti, sebbene gli SGA riducano il rischio di alcuni importanti effetti collaterali, quali i sintomi extrapiramidali (EPS) e l'iperprolattinemia, provocano altre reazioni avverse, in particolare l'aumento di peso e la sindrome metabolica[12,13]. Inoltre, sia gli FGA che gli SGA mostrano un'efficacia limitata sui sintomi negativi e cognitivi[7,13] (Tabella 1).

È ormai dimostrato che la presenza di sintomi negativi sia associata a una prognosi peggiore, a una durata di malattia più lunga, a una maggiore compromissione funzionale e a una minore risposta al trattamento farmacologico[14-16]. Una meta-analisi che ha messo a confronto FGA e SGA ha evidenziato che solo quattro SGA (amisulpride, clozapina, olanzapina, risperidone) sono più efficaci sui sintomi negativi rispetto agli FGA[17]. Un altro studio che ha confrontato SGA con il placebo, ha sottolineato come l'effetto sui sintomi negativi sia minimo rispetto a quello sui sintomi positivi[10].

Cariprazina è un agonista parziale dei recettori dopaminergici di tipo 2 e 3 (D2 e D3 rispettivamente) come aripiprazolo e brexpiprazolo[18-21]. Rispetto a questi ultimi, cariprazina presenta una affinità maggiore per i D3 rispetto ai D2[20,21]. Sebbene la funzione dei D3 non sia ancora completamente nota, questi recettori sono abbondantemente espressi nelle aree cerebrali che regolano la motivazione, l'attenzione e la memoria[22]. Questa proprietà unica potrebbe forse spiegare gli effetti pro-cognitivi e antidepressivi di cariprazina e potrebbe essere alla base della sua efficacia sui sintomi negativi[22-24].

Inoltre, cariprazina agisce anche come agonista parziale dei recettori della serotonina (5-HT) di tipo 1A (5-HT_{1A}), antagonista dei 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, molto meno rilevante è l'affinità per 5-HT_{2C}[7,18,19,21,25,26].

Lo scopo di questo articolo è quello di offrire una rassegna della letteratura e commentare i dati attualmente disponibili sull'efficacia, sicurezza e tollerabilità di cariprazina nella schizofrenia, con un focus sulla sua specificità, al fine di identificare i sintomi target specifici e quei sottogruppi di pazienti che potrebbero beneficiare maggiormente dal suo utilizzo, così come di evidenziare i possibili vantaggi di cariprazina rispetto ad altri AP.

METODI

La rassegna della letteratura è stata effettuata secondo le linee guida PRISMA[27]. Pertanto, sono stati analizzati i database PubMed, Scopus, Embase, PsycINFO e Google Scholar per raccogliere i lavori in lingua inglese pubblicati tra il 1° gennaio 2010 e il 31 marzo 2020, utilizzando e combinando le parole-chiave seguenti: "Schizofrenia" o "Psicosi" e "Cariprazina" o "Terapie farmacologiche" o "Antipsicotici" o "FGA" o "SGA". Tutti gli autori hanno deciso di includere nella rassegna abstract, poster e case report, se pubblicati in una rivista indicizzata.

Sono stati adottati i seguenti criteri di inclusione: studi condotti su campioni clinici di adulti; diagnosi di schizofrenia effettuata con interviste strutturate e criteri standardizzati; valutazione affidabile delle misure di esito. Tutti gli autori hanno ugualmente contribuito all'identificazione di informazioni specifiche su questo argomento tra i titoli e gli abstract delle varie pubblicazioni.

La prima selezione escludeva 3452 titoli perché: a) duplicati; b) non congrui allo scopo del lavoro; c) non sufficientemente informativi. La seconda selezione ha escluso 398 abstract dopo essere stati letti e revisionati, dal momento che le informazioni riportate non soddisfacevano lo scopo di questo articolo e/o le informazioni presentate non sembravano rilevanti all'argomento. Successivamente sono stati esclusi 47 articoli dopo essere stati completamente letti e valutati, perché non fornivano informazioni sufficienti. Alla fine sono stati inclusi 76 articoli nella presente revisione (alcuni esempi sono riportati nella Tabella 2).

Tabella 1. Caratteristiche degli antipsicotici di seconda generazione.

• Fino al 40% dei pazienti non risponde al trattamento con SGA
• Rischio di aumento ponderale
• Rischio di sindrome metabolica
• Scarsa compliance
• Efficacia limitata sui sintomi negativi
• Efficacia limitata sui sintomi cognitivi

DISCUSSIONE

Efficacia di cariprazina nella schizofrenia

Cariprazina è stata approvata per il trattamento della schizofrenia in soggetti adulti negli Stati Uniti e in Europa[28,29].

Quattro studi hanno dimostrato la sua efficacia nei quadri acuti di schizofrenia[30-34], dimostrando una superiorità significativamente maggiore rispetto al placebo nella riduzione del punteggio totale della scala di riferimento per valutare i sintomi positivi e negativi, la Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)[35], e del punteggio della scala Clinical Global Impression (CGI)[36].

Altre meta-analisi hanno confermato l'efficacia di cariprazina nella schizofrenia acuta[37,38], dimostrando che, a tutte le dosi testate, risultava superiore al placebo nel migliorare il punteggio totale della PANSS, il punteggio dei sintomi positivi e negativi sempre della PANSS, il punteggio relativo alla qualità della vita (SQLS-R4)[39] e della scala CGI (dosaggi valutati da 1,5 mg/die a 12 mg/die; dosaggi approvati in Italia 1,5-6 mg/die).

Un'analisi *post hoc* ha riportato risultati simili[40]. Dato che le sottoscale originali sui sintomi positivi e negativi della PANSS sembrano non descrivere la complessità della psicopatologia della schizofrenia, una ricerca ulteriore ha valutato non solo la variazione media rispetto al baseline dei singoli item della PANSS, ma ha anche utilizzato un modello a 5 fattori derivato dalla PANSS e validato (che comprende i sintomi positivi e negativi, il pensiero disorganizzato, l'ostilità/eccitazione incontrollata, l'ansia/depressione)[41]. Cariprazina ha di-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.216.233.58 Mon, 29 Apr 2024, 10:23:21

Tabella 2. Alcuni studi clinici sulla cariprazina

Studio	Durata (settimane)	N.	Tipo	Sponsor/ Collaboratori	Dose	Risultati
Durgam et al.[30]	6	732	Randomizzato	Forest Laboratories/ Gedeon Richter Ltd.	1,5-4,5 mg	Cariprazina significativamente superiore al placebo nell'esacerbazione acuta della schizofrenia
Durgam et al.[32]	6	617	Randomizzato	Forest Laboratories/ Gedeon Richter Ltd.	3-6 mg	Cariprazina significativamente superiore al placebo nell'esacerbazione acuta della schizofrenia
Correll et al.[64]	8+12	200	Randomizzato	Forest Laboratories/ Gedeon Richter Ltd.	3-9* mg	Trattamento a lungo termine con cariprazina significativamente più efficace del placebo nella prevenzione delle ricadute nei pazienti con schizofrenia
Earley et al.[75]	6	375	Randomizzato	Forest Laboratories/ Gedeon Richter Ltd.	1,5-12* mg	Cariprazina (1,5-6 mg) generalmente sicura e ben tollerata nei pazienti con schizofrenia (il rapporto dose-risposta è stato osservato per acatisia, sintomi extrapiramidali, e pressione arteriosa diastolica)
Cutler et al.[58]	53	586	Randomizzato	Forest Laboratories/ Gedeon Richter Ltd.	3-9* mg	Trattamento a lungo termine con cariprazina a dosi fino a 9 mg/die sicuro e ben tollerato
Narsallah et al.[76]	679	-	Post-hoc	Forest Laboratories/ Gedeon Richter Ltd.	1,5-9* mg	Cariprazina (1,5-6 mg/die) sicura e ben tollerata

*Dosaggi non disponibili in Italia.

mostrato di essere significativamente superiore al placebo nella maggior parte dei singoli elementi della scala PANSS e in tutti e 5 i fattori descritti sopra, con effetto significativo sui domini cognitivi e i sintomi negativi. In particolare, è stato anche evidenziato come il principale miglioramento si otteneva sul pensiero disorganizzato, oltre che sui sintomi negativi e positivi, e sull'ostilità/eccitazione[40] (Tabella 3).

Tabella 3. Principali miglioramenti con cariprazina nel trattamento della schizofrenia.

- Sintomi positivi
- Pensiero disorganizzato
- Sintomi negativi/cognitivi
- Ostilità
- Eccitazione

Studi che hanno utilizzato un modello di analisi simile su altri SGA hanno mostrato differenze statisticamente significative nei modelli a 5 fattori derivati dalla PANSS per aripiprazolo, lurasidone e iloperidone, rispetto al placebo[42-44]. Tuttavia, tutti questi farmaci hanno evidenziato un maggiore effetto sui domini dei sintomi positivi, mentre cariprazina ha mostrato effetti simili sui sintomi positivi e negativi[40].

I dati disponibili sembrano indicare che, oltre ai sintomi positivi, i sintomi negativi e le disfunzioni cognitive potrebbero rappresentare i domini sintomatologici più selettivi dell'azione di cariprazina[45,46]. Questo non dovrebbe risultare troppo sorprendente se si considera che nei modelli preclinici cariprazina si è dimostrata efficace sull'anedonia, sui comportamenti depressivi e sui deficit cognitivi[47-49]. Un'analisi *post hoc* dei dati di pazienti con schizofrenia acuta, con un punteggio elevato dei sintomi negativi e basso o moderato di quelli positivi sulla scala PANSS, ha evidenziato un miglioramento significativamente maggiore proprio del punteggio dei sintomi negativi (PANSS-FSNS) nei soggetti trattati con cariprazina rispetto a quelli che assumevano placebo[40]. Un'altra meta-analisi ha invece riportato come cariprazina potrebbe esercitare una maggiore efficacia in pazienti con sintomi negativi prevalenti e una breve storia di malattia, sottolineando, tuttavia, un limite nella distinzione tra i sintomi negativi primari e quelli secondari, data la tipologia delle scale di valutazione utilizzate e il periodo breve di osservazione[37].

Fino a oggi, sono stati condotti alcuni studi di confronto con altri farmaci per confermare questi risultati. In uno studio randomizzato in doppio cieco di 26 settimane sono stati

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.216.233.58 Mon, 29 Apr 2024, 10:23:21

confrontati cariprazina e risperidone alla dose, rispettivamente, di 4,5 mg/die e 4 mg/die in pazienti con schizofrenia in fase acuta e sintomi negativi predominanti, utilizzando il fattore PANSS-FSNS[46]. I risultati hanno mostrato che cariprazina ha un maggior effetto sulla riduzione di PANSS-FSNS alla 26ª settimana rispetto a risperidone, supportando così la sua maggiore azione sui sintomi negativi[46]. In particolare, il gruppo in trattamento con cariprazina aveva cambiamenti medi dei minimi quadrati significativamente maggiori del punteggio del fattore PANSS-FSNN, rispetto a quello osservato nel gruppo risperidone. Questo studio ha valutato anche le prestazioni funzionali attraverso la Personal and Social Performance Scale (PSP) – un questionario validato che indaga la cura di sé, l'attività socialmente utile, i comportamenti aggressivi e le relazioni personali e sociali –, evidenziando la superiorità di cariprazina rispetto a risperidone nella maggior parte dei suoi domini[46,50]. Questi risultati hanno sottolineato l'impatto che i sintomi negativi potrebbero avere sul funzionamento generale e sulla qualità della vita dei soggetti con schizofrenia e, quindi, l'importanza di farmaci efficaci su questo quadro sindromico. L'analisi successiva degli stessi dati ha anche rivelato che cariprazina ha migliorato la qualità della vita rispetto a risperidone[51]. Un'analisi *post hoc* ha preso in esame le differenze nei singoli elementi e fattori della sottoscala PANSS rispetto al trattamento basale[52]. Cariprazina, rispetto a risperidone, è stata correlata a maggiori benefici sui seguenti domini: appiattimento affettivo, ritiro emotivo, scarsi contatti sociali, ritiro sociale passivo/apatico, difficoltà nel pensiero astratto, senza nessuna relazione con il miglioramento dei sintomi positivi e depressivi o degli EPS, dato che le variazioni di questi parametri rispetto al basale erano minime[52].

Utilizzando il punteggio totale PANSS, il punteggio del PANSS-FSPS e PANSS-FSNS, è stata condotta un'altra analisi *post hoc* su pazienti con una riesacerbazione della schizofrenia caratterizzata da sintomi negativi moderati o gravi e sintomi positivi trascurabili[53]. In questa analisi, sono stati considerati tre studi a breve termine, includendo quattro gruppi di pazienti valutati in condizione basale e alla sesta settimana di trattamento: placebo, cariprazina (fino a 6 mg/die), aripiprazolo (10 mg/die) e risperidone (4 mg/die). I risultati hanno evidenziato una riduzione statisticamente significativa del punteggio PANSS-FSNS alla sesta settimana di trattamento con cariprazina e risperidone rispetto al placebo, mentre non sono state evidenziate differenze significative tra i gruppi trattati con aripiprazolo e con placebo[53]. I risultati suggerirebbero che l'efficacia di cariprazina sui sintomi negativi sia diretta e specifica, mentre quella di risperidone sembrerebbe essere mediata dal miglioramento dei sintomi positivi[53].

Un'altra analisi *post hoc*[54] ha mostrato un'ulteriore specificità di azione di cariprazina, in particolare sull'ostilità, che è risultata parzialmente indipendente dal punteggio PANSS positivo e dalla sedazione. Sebbene siano necessari ulteriori studi, un effetto di questo genere potrebbe avere implicazioni terapeutiche importanti, considerando che i pazienti schizofrenici presentano un rischio elevato di comportamenti violenti e aggressivi, spesso fonte di gravi emergenze psichiatriche[55,56].

La cariprazina può essere utilizzata anche nel trattamento di mantenimento della schizofrenia[57-61]. Lo studio fino a 72 settimane di Durgam et al.[59,61] ha preso in esame i rischi di ricadute legati a peggioramento dei sintomi, la manifestazione di comportamenti aggressivi o violenti, la presenza di rischio suicidario o di ricovero psichiatrico. Nel gruppo trattato con cariprazina il tempo di ricaduta è risultato significativamente più lungo rispetto ai pazienti trattati con il placebo (24,8% vs 47,5%).

Applicando i criteri per la remissione sintomatica e temporale della schizofrenia[62,63] sui dati dei pazienti coinvolti in studi a lungo termine, un'analisi *post hoc* ha concluso che cariprazina è efficace nel mantenere una remissione stabile della patologia[64].

È interessante accennare che in studi preclinici cariprazina ha dimostrato una potenziale azione anti-abuso. Infatti, in una ricerca preclinica questa è risultata in grado di ridurre l'effetto gratificante della cocaina e il craving[26]. L'abuso di droghe, come la cocaina e l'alcol, è una comorbilità frequente nei disturbi psichiatrici, anche nella schizofrenia. Per tale motivo, sarebbe un enorme vantaggio disporre di farmaci efficaci simultaneamente sulle diverse comorbilità psichiatriche dei pazienti schizofrenici. In generale, è stato suggerito che cariprazina potrebbe essere un potenziale candidato per il trattamento della schizofrenia in comorbilità con la dipendenza da cocaina o da alcol[26].

Sicurezza e tollerabilità di cariprazina

I dati disponibili sulla sicurezza e sulla tollerabilità di cariprazina nella schizofrenia derivano da studi preclinici, sperimentazioni comparative e meta-analisi condotte su pazienti schizofrenici in osservazioni sia a breve sia a lungo termine[30-33,57,58,65-67].

Come riportato in una meta-analisi[68] di studi clinici a breve termine, randomizzati e controllati con placebo, l'incidenza complessiva degli effetti avversi è risultata simile per cariprazina e per placebo a dosi di 1,5-3 mg/die, mentre era più alta per dosi di 4,5-6 mg/die.

Gli unici effetti collaterali per i quali è stata segnalata una relazione dose-risposta sono gli EPS. Inoltre, in termini di sicurezza e tollerabilità, gli EPS sono risultati essere i principali eventi avversi correlati a cariprazina, con un'incidenza significativamente più alta rispetto al placebo (15% e 19% rispettivamente per 1,5-3 e 4,5-6 mg/die, vs 8% per il placebo), in particolare acatisia (9% e 12,5% per 1,5-3 e 4,5-6 mg/die, rispettivamente, vs 4% per il placebo), ma anche tremore (RR 2,41, IC 95% 1,53-3,79) e irrequietezza (RR 2,17, IC 95% 1,38-3,40)[66,68].

Gli eventi avversi comuni, specie nel trattamento a lungo termine, includono anche l'insonnia e la cefalea[57,58,68].

Non sono stati riscontrati aumenti significativi dei livelli di prolattina nei pazienti trattati con cariprazina, rispetto a quelli trattati con placebo[57,58,68]. Le modifiche dei parametri metabolici, come i livelli plasmatici di trigliceridi, colesterolo totale, colesterolo LDL, colesterolo HDL e glucosio, erano simili nei gruppi trattati con cariprazina e placebo[57,58,68]. Una percentuale più alta di pazienti trattati con cariprazina ha riportato un aumento di peso rispetto a quelli trattati con placebo, ma solo a dosi superiori a 6 mg/die (dosaggi non disponibili in Italia)[66,68].

Dosaggi di cariprazina superiori a 6 mg/die (dosaggi non consentiti in Italia) sono stati anche associati a un aumento

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.216.233.58 Mon, 29 Apr 2024, 10:23:21

dei livelli di CPK e transaminasi[66,68]. Per questi motivi, le dosi attualmente raccomandate vanno da 1,5 mg a 6 mg una volta al giorno[66,68].

Non è stata osservata alcuna differenza statisticamente significativa tra i gruppi trattati con cariprazina e placebo per gli eventi avversi a livello cardiovascolare. Dosi di cariprazina tre volte superiori al limite massimo raccomandato non hanno generato alcun prolungamento dell'intervallo QT corretto (QTc), indicando quindi il suo ridotto potenziale nell'indurre aritmie. Inoltre, l'incidenza di ipotensione ortostatica risulterebbe simile a quella dei soggetti trattati con placebo[18,66,68].

Una considerazione degna di nota è che cariprazina ha mostrato una ridotta tendenza a causare sedazione e sonnolenza: questo è un aspetto importante considerando che tali effetti collaterali possono avere un impatto negativo sulla compliance al trattamento[66,69,70].

Studi a lungo termine hanno confermato i risultati sopra descritti[57-60]. In uno studio in aperto della durata di un anno su pazienti affetti da schizofrenia trattati con dosi differenti di cariprazina, gli eventi avversi più frequenti (≥10%), oltre all'acatisia (16%), risultavano la cefalea (13%), l'insonnia (13%) e l'aumento di peso (10%)[59]. Non sono stati riscontrati effetti significativi sui segni vitali, parametri metabolici, pressione sanguigna ed ECG[57-60].

Rispetto ai precedenti AP, cariprazina sembra essere meglio tollerata in termini di effetti collaterali cardio-metabolici e di iperprolattinemia. Una meta-analisi recente[71], che ha confrontato i cambiamenti metabolici di pazienti schizofrenici trattati con 18 AP, ha concluso che cariprazina, insieme ad aripiprazolo, brexpiprazolo, lurasidone e ziprasidone, mostra il migliore profilo riguardo agli effetti collaterali metabolici, mentre olanzapina e clozapina il peggiore. Recentemente, in una rassegna, Citrome[66] ha preso in considerazione i lavori esistenti in letteratura su cariprazina. Sono stati confrontati i valori di NNH (number needed to harm) per i più comuni eventi avversi (aumento di peso, sonnolenza, acatisia) rispetto a placebo e ad altri AP (Tabella 4).

Cariprazina presenta un rischio di acatisia più elevato, rispetto a placebo e ad altri SGA come olanzapina[72]. In una valutazione sugli agonisti parziali, cariprazina era associata a una minore frequenza di aumento di peso e sonnolenza rispetto ad aripiprazolo e brexpiprazolo[73].

In conclusione, il profilo di tollerabilità, unito alla somministrazione orale una volta al giorno e alla lunga emivita (emivita effettiva funzionale di circa 1 settimana), consente di ipotizzare una buona compliance al trattamento, un vantaggio importante in quanto la mancata aderenza è uno dei problemi più critici della farmacoterapia nei pazienti schizofrenici[19,20].

Tabella 4. NNH vs placebo per antipsicotici orali di seconda generazione di prima linea approvati negli adulti, come osservato in studi acuti a breve termine per la schizofrenia.

Antipsicotici	NNH per aumento del peso ≥7%	Ordine di rank	NNH per eventi avversi di sonnolenza	Rank	NNH per eventi avversi da acatisia	Rank	Media dei valori di ranking
Cariprazina (da 6 mg/die)	34	3	100[a]	1	15	8	4,0
Brexpiprazolo	17	7	50[a]	2	112	3	4,0
Aripiprazolo	21	5	20[b]	4	25	7	5,3
Risperidone (da 8 mg/die)	18[b]	6	13	8	15	8	4,7
Olanzapina	6[b]	10	7[b]	11	25	7	9,3
Quetiapina a rilascio immediato	6	10	10[b]	10	NA	1	7,0
Quetiapina a rilascio prolungato	22	4	7	11	188	2	5,7
Ziprasidone	16	8	15	7	100	4	6,3
Paliperidone	35	2	42	3	39	5	3,3
Iloperidone	10	9	16	6	NA	1	5,3
Asenapina	35	2	17	5	34	6	4,3
Lurasidone	67	1	11	9	10	9	6,3

Note: [a]sonnolenza, sedazione, iperinsonnia; [b]riportato nell'etichettatura del prodotto per la schizofrenia e la mania bipolare messe insieme.
Abbreviazioni: NA= non applicabile (nessuna differenza con i farmaci, inferiore al tasso con il placebo); NNH= number needed to harm.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.216.233.58 Mon, 29 Apr 2024, 10:23:21

Inoltre, la lunga emivita di cariprazina consente al paziente con scarsa aderenza o che ha dimenticato l'assunzione, di essere comunque protetto per alcuni giorni, perché non ci sono fluttuazioni delle concentrazioni plasmatiche che potrebbero rendere inefficace il trattamento[19].

EXPERT OPINION

Nonostante i passi da gigante compiuti dalla psicofarmacologia negli ultimi 60 anni, la schizofrenia è tuttora una patologia di difficile gestione, che grava sulla spesa sanitaria, sui pazienti e sui loro familiari. Attualmente le linee guida per il trattamento della schizofrenia includono l'uso di AP, eventualmente in associazione con altri composti psicotropi (cioè, benzodiazepine, anticonvulsivanti, litio, ecc.), o un trattamento somatico (come la terapia elettroconvulsivante)[74]. L'azione specifica sui sintomi negativi e cognitivi della schizofrenia evidenziata in diversi studi può essere un fattore importante nella scelta di trattamenti personalizzati per ogni singolo paziente. Infatti, dato che gli SGA sono diversi in termini di efficacia ed effetti collaterali, nel secolo della medicina di precisione è necessario arrivare a personalizzare i trattamenti farmacologici in base alle caratteristiche cliniche, alla vulnerabilità e agli effetti collaterali sul singolo paziente[17].

Cariprazina è stata approvata per il trattamento della schizofrenia. Il suo profilo farmacologico è simile, ma non identico, a quello di aripiprazolo e brexpiprazolo da cui cariprazina differisce per la maggiore affinità per i recettori D3 rispetto a D2. Questo profilo farmacologico si traduce in un miglioramento di tutti i sintomi della schizofrenia con effetti collaterali relativamente meno frequenti e meno gravi.

Gli studi disponibili randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, hanno mostrato la superiorità della monoterapia con cariprazina durante la fase acuta della schizofrenia[30-34], come confermato anche dalla riduzione dei punteggi PANSS e CGI, scale comunemente usate per valutare in maniera standardizzata la gravità dei sintomi. La superiorità di cariprazina emerge da uno studio randomizzato di 26 settimane in doppio cieco, che ha coinvolto 461 pazienti schizofrenici (con sintomi negativi predominanti), in cui cariprazina (3-6 mg/die) è stata confrontata con risperidone (3-6 mg/die)[46]. In termini di tollerabilità del farmaco, entrambi i gruppi di trattamento hanno riportato tassi simili di EPS, mentre altri effetti collaterali (insonnia, acatisia, cefalea e ansia) sono risultati relativamente rari.

I dati emersi dalle diverse analisi *post hoc* e meta-analisi condotte negli ultimi anni appaiono complessivamente incoraggianti nel supportare l'efficacia di cariprazina nel trattamento delle esacerbazioni schizofreniche e nel confermare il suo buon profilo di tollerabilità[37,54,68,75,76]. In particolare, cariprazina appare efficace sia a dosi basse (1,5-3 mg/die) sia a dosi più elevate (max 6 mg/die), in tutti i vari domini sintomatologici della schizofrenia, con un effect size simile a quello riportato per altri SGA. Inoltre, sulla base dell'analisi *post hoc* dei pazienti in fase acuta, cariprazina sembra essere superiore ad altri SGA sui sintomi negativi[40]. È interessante notare che, sebbene alcune osservazioni abbiano sottolineato che, oltre ai sintomi negativi, cariprazina potrebbe migliorare in modo specifico altri sintomi, come l'ostilità, l'eccitazione, il funzionamento sociale e quotidiano, tuttavia si tratta di dati isolati che necessitano di essere confermati ulteriormente.

Prese nel loro insieme, le informazioni disponibili non solo supportano l'evidenza dell'efficacia di cariprazina per il trattamento della schizofrenia (soprattutto dei sintomi negativi), ma ne evidenziano anche la tollerabilità e la sicurezza. Queste caratteristiche appaiono rilevanti nella gestione della schizofrenia, una malattia cronica e devastante che richiede trattamenti prolungati. Persiste altresì ancora necessità di progettazione di ulteriori studi, da realizzarsi nel "mondo reale" e da condursi nel lungo termine, al fine di valutare l'impatto di cariprazina non solo sul mantenimento del miglioramento ottenuto, ma anche sulle recidive che sono frequenti in questo disturbo.

CONCLUSIONI

Attualmente la schizofrenia rappresenta ancora uno dei principali problemi sociali, sia per lo stigma sia per il conseguente deterioramento funzionale. Negli ultimi decenni, la ricerca farmacologica ha fatto grandi progressi, migliorando significativamente la qualità di vita dei pazienti schizofrenici con la scoperta degli SGA che hanno mitigato il carico di effetti collaterali degli FGA. A dire il vero, nel sottogruppo di pazienti con una sintomatologia prevalentemente negativa, sia gli FGA sia gli SGA si sono dimostrati inefficaci o scarsamente efficaci[7,13]. Sebbene alcuni SGA abbiano mostrato un certo effetto sui sintomi negativi, in particolare amisulpride, clozapina, olanzapina e risperidone[17], il beneficio clinico reale è stato complessivamente minimo[10].

Attualmente, le domande su come trattare quadri di schizofrenia con sintomi prevalentemente negativi, con esordio precoce, decorso più lungo, prognosi peggiore, maggior deterioramento funzionale e cognitivo, nonché scarsa risposta agli AP, rimangono ancora aperte.

Nel complesso, la letteratura disponibile suggerisce che cariprazina può essere efficace su tutti i sintomi della schizofrenia, anche su quelli meno responsivi al trattamento con AP, con un buon profilo di sicurezza e tollerabilità a tutte le dosi dell'intervallo raccomandato[7]. Cariprazina sembra essere particolarmente efficace sui sintomi negativi e cognitivi[37-45], mostrando alcuni vantaggi su questi domini rispetto ad altri AP come olanzapina e risperidone[46]. Risultati isolati sembrano inoltre suggerire un suo potenziale effetto in pazienti schizofrenici con dipendenza da sostanze[26].

Servono comunque ulteriori studi in campioni più ampi di pazienti per confermare non solo l'efficacia di cariprazina e la sua tollerabilità, ma anche, come suggerito da alcuni dati, la sua specificità su cluster o domini sintomatologici che, fino a oggi, rispondono poco alle terapie utilizzate.

Conflitto di interessi: gli autori dichiarano l'assenza di conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Lieberman JA, First MB. Psychotic disorders. N Engl J Med 2018; 379: 270-80.
2. Shayegan DK, Stahl SM. Emotion processing, the amygdala, and outcome in schizophrenia. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2005; 29: 840-5.
3. Kanchana Taiwan B, Thika S, Anderson G, Galecki P, Maes M. Affective symptoms in schizophrenia are strongly associated

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.216.233.58 Mon, 29 Apr 2024, 10:23:21

with neurocognitive deficits indicating disorders in executive functions, visual memory, attention and social cognition. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2018; 80: 168-76.
4. Gaebel W, Zielasek J. Focus on psychosis. Dialogues Clin Neurosci 2015; 17: 9-18.
5. Andreasen NC, Olsen S. Negative v positive schizophrenia. Definition and validation. Arch Gen Psychiatry 1982; 39: 789-94.
6. Marder SR, Galderisi S. The current conceptualization of negative symptoms in schizophrenia. World Psychiatry 2017; 16: 14-24.
7. Misiak B, Bienkowski P, Samochowiec J. Cariprazine - a novel antipsychotic drug and its place in the treatment of schizophrenia. Psychiatr Pol 2018; 52: 971-81.
8. Zhang JP, Malhotra AK. Recent progress in pharmacogenomics of antipsychotic drug response. Curr Psychiatry Rep 2018; 20: 24.
9. Saha S, Chant D, McGrath J. A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time? Arch Gen Psychiatry 2007; 64: 1123-31.
10. Leucht S, Arbter D, Engel RR, Kissling W, Davis JM. How effective are second-generation antipsychotic drugs? A meta-analysis of placebo-controlled trials. Mol Psychiatry 2009; 14: 429-47.
11. Lee LHN, Procyshyn RM, White RF, Woodward TS, Honer WG, Barr AM. Antipsychotic prescribing patterns on admission to and at discharge from a tertiary care program for treatment-resistant psychosis. PLoS One 2018; 13: e0199758.
12. Tschoner A, Engl J, Laimer M, et al. Metabolic side effects of antipsychotic medication. Int J Clin Pract 2007; 61: 1356-70.
13. Pompili M, Giordano G, Luciano M, et al. Unmet needs in schizophrenia. CNS Neurol Disord Drug Targets 2017; 16: 870-84.
14. Kirkpatrick B, Galderisi S. Deficit schizophrenia: an update. World Psychiatry 2008; 7: 143-7.
15. Bobes J, Arango C, Garcia-Garcia M, Rejas J. Prevalence of negative symptoms in outpatients with schizophrenia spectrum disorders treated with antipsychotics in routine clinical practice: findings from the CLAMORS study. J Clin Psychiatry 2010; 71: 280-6.
16. Kirkpatrick B, Fenton WS, Carpenter WT Jr., Marder SR. The NIMH-MATRICS consensus statement on negative symptoms. Schizophr Bull 2006; 32: 214-9.
17. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. Lancet 2009; 373: 31-41.
18. McCormack PL. Cariprazine: first global approval. Drugs 2015; 75: 2035-43.
19. Stahl SM. Mechanism of action of cariprazine. CNS Spectr 2016; 21: 123-7.
20. Corponi F, Fabbri C, Bitter I, et al. Novel antipsychotics specificity profile: a clinically oriented review of lurasidone, brexpiprazole, cariprazine and lumateperone. Eur Neuropsychopharmacol 2019; 29: 971-85.
21. Stahl SM, Laredo S, Morrissette DA. Cariprazine as a treatment across the bipolar I spectrum from depression to mania: mechanism of action and review of clinical data. Ther Adv Psychopharmacol 2020; 10: 2045125320905752.
22. Gross G, Wicke K, Drescher KU. Dopamine D_3 receptor antagonism-still a therapeutic option for the treatment of schizophrenia. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 2013; 386: 155-66.
23. Girgis RR, Xu X, Gil RB, et al. Antipsychotic binding to the dopamine-3 receptor in humans: a PET study with [(11)C]-(+)-PHNO. Schizophr Res 2015; 168: 373-6.
24. Reynolds GP, Yao Z, Zhang X, Sun J, Zhang Z. Pharmacogenetics of treatment in first-episode schizophrenia: D3 and 5-HT2C receptor polymorphisms separately associated with positive and negative symptom response. Eur Neuropsychopharmacol 2005; 15: 143-51.
25. 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.
26. Roman V, Gyertya I, Saghy K, Kiss B, Szombathelyi Z. Cariprazine (RGH-188), a D(3)-preferring dopamine D(3)/D(2) receptor partial agonist antipsychotic candidate demonstrates antiabuse potential in rats. Psychopharmacology (Berl) 2013; 226: 285-93.
27. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta analyses: the PRISMA statement. PLoS Med 2009; 6: e1000097.
28. FDA. Cariprazine drug approval package; 2015. Disponibile su: https://bit.ly/3tEX6DT [ultimo accesso 9 febbraio 2021].
29. European Medicines Agency. Reagila assessment report; 2017. Disponibile su: https://bit.ly/2OnzF1R [ultimo accesso 9 febbraio 2021].
30. Durgam S, Starace A, Li D, et al. An evaluation of the safety and efficacy of cariprazine in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a phase II, randomized clinical trial. Schizophr Res 2014; 152: 450-7.
31. Kane JM, Zukin S, Wang Y, et al. Efficacy and safety of cariprazine in acute exacerbation of schizophrenia: results from an international, phase III clinical trial. J Clin Psychopharmacol 2015; 35: 367-73.
32. Durgam S, Cutler AJ, Lu K, et al. Cariprazine in acute exacerbation of schizophrenia: a fixed-dose, phase 3, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial. J Clin Psychiatry 2015; 76: e1574-82.
33. Durgam S, Litman RE, Papadakis K, Li D, Németh G, Laszlovszky I. Cariprazine in the treatment of schizophrenia: a proof-of-concept trial. Int Clin Psychopharmacol 2016; 31: 61-8.
34. Durgam S, Earley W, Lu K, et al. Global improvement with cariprazine in the treatment of bipolar I disorder and schizophrenia: a pooled post hoc analysis. Int J Clin Pract 2017; 71: e13037.
35. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. Schizophr Bull 1987; 13: 261-76.
36. Busner J, Targum SD. The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. Psychiatry (Edgmont) 2007; 4: 28-37.
37. Corponi F, Serretti A, Montgomery S, Fabbri C. Cariprazine specificity profile in the treatment of acute schizophrenia: a meta-analysis and meta-regression of randomized-controlled trials. Int Clin Psychopharmacol 2017; 32: 309-18.
38. Zhao MJ, Qin B, Wang JB, et al. Efficacy and acceptability of cariprazine in acute exacerbation of schizophrenia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. J Clin Psychopharmacol 2018; 38: 55-9.
39. Isjanovski V, Naumovska A, Bonevski D, Novotni A. Validation of the Schizophrenia Quality of Life Scale Revision 4 (SQLS-R4) among patients with schizophrenia. Open Access Maced J Med Sci 2016; 4: 65-9.
40. Marder S, Fleischhacker WW, Earley W, et al. Efficacy of cariprazine across symptom domains in patients with acute exacerbation of schizophrenia: pooled analyses from 3 phase II/III studies. Eur Neuropsychopharmacol 2019; 29: 127-36.
41. Wallwork RS, Fortgang R, Hashimoto R, Weinberger DR, Dickinson D. Searching for a consensus five-factor model of the positive and negative syndrome scale for schizophrenia. Schizophr Res 2012; 137: 246-50.
42. Citrome L, Meng X, Hochfeld M. Efficacy of iloperidone in schizophrenia: a PANSS five-factor analysis. Schizophr Res 2011; 131: 75-81.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.216.233.58 Mon, 29 Apr 2024, 10:23:21

43. Janicak PG, Glick ID, Marder SR, et al. The acute efficacy of aripiprazole across the symptom spectrum of schizophrenia: a pooled post hoc analysis from 5 short-term studies. J Clin Psychiatry 2009; 70: 25-35.
44. Loebel A, Cucchiaro J, Silva R, et al. Efficacy of lurasidone across five symptom dimensions of schizophrenia: pooled analysis of short-term, placebo-controlled studies. Eur Psychiatry 2015; 30: 26-31.
45. Citrome L. Cariprazine for the treatment of schizophrenia: a review of this dopamine D3-preferring D3/D2 receptor partial agonist. Clin Schizophr Relat Psychoses 2016; 10: 109-19.
46. 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: 1103-13.
47. Papp M, Gruca P, Laso -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.
48. Neill JC, Grayson B, Kiss B, Gyertya I, Ferguson P, Adham N. Effects of cariprazine, a novel antipsychotic, on cognitive deficit and negative symptoms in a rodent model of schizophrenia symptomatology. Eur Neuropsychopharmacol 2016; 26: 3-14.
49. 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.
50. Nasrallah H, Morosini P, Gagnon DD. Reliability, validity and ability to detect change of the Personal and Social Performance scale in patients with stable schizophrenia. Psychiatry Res 2008; 161: 213-24.
51. Németh B, Molnár A, Akehurst R, et al. Quality-adjusted life year difference in patients with predominant negative symptoms of schizophrenia treated with cariprazine and risperidone. J Comp Eff Res 2017; 6: 639-48.
52. Fleischhacker W, Galderisi S, Laszlovszky I, et al. The efficacy of cariprazine in negative symptoms of schizophrenia: post hoc analyses of PANSS individual items and PANSS-derived factors. Eur Psychiatry 2019; 58: 1-9.
53. Earley W, Guo H, Daniel D, et al. Efficacy of cariprazine on negative symptoms in patients with acute schizophrenia: a post hoc analysis of pooled data. Schizophr Res 2019; 204: 282-8.
54. Citrome L, Durgam S, Lu K, Ferguson P, Laszlovszky I. The effect of cariprazine on hostility associated with schizophrenia: post hoc analyses from 3 randomized controlled trials. J Clin Psychiatry 2016; 77: 109-15.
55. Volavka J, Czobor P, Derks EM, et al. Efficacy of antipsychotic drugs against hostility in the European First-Episode Schizophrenia Trial (EUFEST). J Clin Psychiatry 2011; 72: 955-61.
56. Volavka J, Czobor P, Citrome L, Van Dorn RA. Effectiveness of antipsychotic drugs against hostility in patients with schizophrenia in the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) study - ADDENDUM. CNS Spectr 2014; 19: 466.
57. Durgam S, Greenberg WM, Li D, et al. Safety and tolerability of cariprazine in the long-term treatment of schizophrenia: results from a 48-week, single-arm, open-label extension study. Psychopharmacology (Berl) 2017; 234: 199-209.
58. Cutler AJ, Durgam S, Wang Y, et al. Evaluation of the long-term safety and tolerability of cariprazine in patients with schizophrenia: results from a 1-year open-label study. CNS Spectr 2018; 23: 39-50.
59. Durgam S, Earley W, Li R, et al. Long-term cariprazine treatment for the prevention of relapse in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Schizophr Res 2016; 176: 264-71.
60. Earley W, Guo H, Luchini R. Modified cariprazine relapse prevention clinical trial results. Schizophr Res 2018; 199: 452-3.
61. Durgam S, Earley W, Li R, et al. Corrigendum to "Long-term cariprazine treatment for the prevention of relapse in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial" [Schizophr Res 176 (2016) 264-271]. Schizophr Res 2018; 192: 493.
62. Andreasen NC, Carpenter WT, Jr., Kane JM, Lasser RA, Marder SR, Weinberger DR. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. Am J Psychiatry 2005; 162: 441-9.
63. Lambert M, Karow A, Leucht S, Schimmelmann BG, Naber D. Remission in schizophrenia: validity, frequency, predictors, and patients' perspective 5 years later. Dialogues Clin Neurosci 2010; 12: 393-407.
64. Correll CU, Potkin SG, Zhong Y, Harsanyi J, Szatmari B, Earley W. Long-term remission with cariprazine treatment in patients with schizophrenia: a post hoc analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled, relapse prevention trial. J Clin Psychiatry 2019; 80: 18m12495.
65. Citrome L. Cariprazine: chemistry, pharmacodynamics, pharmacokinetics, and metabolism, clinical efficacy, safety, and tolerability. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2013; 9: 193-206.
66. 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.
67. Nakamura T, Kubota T, Iwakaji A, Imada M, Kapás M, Morio Y. Clinical pharmacology study of cariprazine (MP-214) in patients with schizophrenia (12-week treatment). Drug Des Devel Ther 2016; 10: 327-38.
68. Lao KS, He Y, Wong IC, Besag FM, Chan EW. 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: 1043-54.
69. Velligan DI, Weiden PJ, Sajatovic M, et al. The expert consensus guideline series: adherence problems in patients with serious and persistent mental illness. J Clin Psychiatry 2009; 70 Suppl 4: 1-46.
70. Stahl SM. Mechanism of action of brexpiprazole: comparison with aripiprazole. CNS Spectr 2016; 21: 1-6.
71. Pillinger T, McCutcheon RA, Vano L, et al. Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: a systematic review and network meta-analysis. Lancet Psychiatry 2020; 7: 64-77.
72. Demyttenaere K, Detraux J, Racagni G, Vansteelandt K. Medication-induced akathisia with newly approved antipsychotics in patients with a severe mental illness: a systematic review and meta-analysis. CNS Drugs 2019; 33: 549-66.
73. Citrome L. The ABC's of dopamine receptor partial agonists - aripiprazole, brexpiprazole and cariprazine: the 15-min challenge to sort these agents out. Int J Clin Pract 2015; 69: 1211-1220.
74. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management; 2014. https://www.nice.org.uk/guidance/cg178 [ultimo accesso 9 febbraio 2021].
75. Earley W, Durgam S, Lu K, Laszlovszky I, Debelle M, Kane JM. Safety and tolerability of cariprazine in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a pooled analysis of four phase II/III randomized, double-blind, placebo-controlled studies. Int Clin Psychopharmacol 2017; 32: 319-28.
76. Nasrallah HA, Earley W, Cutler AJ, et al. The safety and tolerability of cariprazine in long-term treatment of schizophrenia: a post hoc pooled analysis. BMC Psychiatry 2017; 17: 305.