

Asenapina: un nuovo approccio nel trattamento del disturbo bipolare

Asenapine: a new approach in the treatment of bipolar disorder

G. Di Sciascio*, S. Calò**

* Unità Operativa di Psichiatria Universitaria, Azienda Ospedaliero Universitaria "Consortiale Policlinico" di Bari; ** Servizio Psichiatrico di Diagnosi e Cura, San Pietro Vernotico, ASL Brindisi

Summary

Asenapine is a second-generation antipsychotic that is administered sublingually; the compound received regulatory approval two years ago by FDA for the acute treatment of schizophrenia in adults, and for the acute treatment of manic or mixed episodes associated with bipolar I disorder in adults. In the EMA, at the present, asenapine is approved only for the acute treatment of manic episodes associated with bipolar I disorder in adults.

The aim of this review is to summarize published data in both the literature and regulatory documents on efficacy and safety of asenapine for the treatment of bipolar disorder.

Key words

Bipolar disorder • Antipsychotics, • Asenapine

1. Introduzione

Il disturbo bipolare è un disturbo cronico frequentemente sotto diagnosticato, soprattutto nelle fasi iniziali, e per tale motivo spesso associato a un notevole ritardo nell'impostazione di un adeguato trattamento^{1,2}. Se da un lato la prevalenza lifetime dei disturbi dello spettro bipolare è intorno al 5,5%, gli studi presenti in letteratura riportano per il disturbo bipolare I una estrema variabilità (0,5-1,6%) a conferma della difficoltà nell'inquadramento diagnostico di tale disturbo².

Nell'ultimo decennio numerosi nuovi agenti farmacologici hanno ricevuto l'approvazione per il trattamento delle varie fasi del disturbo bipolare. Tali progressi hanno fornito ai clinici e ai pazienti percorsi terapeutici alternativi finalizzati non solo al controllo sintomatologico ma anche al recupero funzionale¹.

Per gli episodi maniacali, in particolare, le opzioni di trattamento comprendono sali di litio, valproato o antipsicotici^{2,3}, e sebbene venga raccomandato l'impiego di tali farmaci in monoterapia, la maggior parte dei pazienti riceve una terapia combinata.

Nonostante questi sviluppi però, ancora oggi un'elevata percentuale di soggetti affetti da disturbo bipolare non presenta un pieno recupero in seguito ad un episodio maniacale⁴ anche perché spesso la comparsa di effetti collaterali inficia il risultato terapeutico raggiunto⁵⁻⁹.

La ricerca di nuove molecole dotate di una buona efficacia e tollerabilità rimane quindi ancora oggi uno dei mandati principali nell'ambito del trattamento del disturbo bipolare.

Asenapina è un antipsicotico di seconda generazione indicato negli Stati Uniti¹⁰ per il trattamento della schizofrenia e del disturbo bipolare, e in Europa¹¹ negli episodi maniacali dei pazienti affetti da disturbo bipolare.

2. Profilo farmacodinamico

2.1 Profilo recettoriale

Asenapina è un nuovo agente psicofarmacologico dotato di un profilo farmacodinamico caratterizzato da un'alta affinità e specificità per numerosi recettori di tipo dopaminergico, serotonergico, noradrenergico e alcuni sottotipi dei recettori dell'istamina¹²⁻¹⁸.

Negli studi di binding con recettori umani clonati, in confronto con altri agenti (clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidone, ziprasidone, aripiprazolo e aloperidolo), asenapina ha evidenziato una maggiore affinità per i recettori serotonergici 5-HT_{2C} (costante di inibizione [Ki] = 0,034 nmol/L), 5-HT_{2A} (Ki = 0,07 nmol/L), 5-HT₇ (Ki = 0,11 nmol/L), 5-HT_{2B} (Ki = 0,18 nmol/L) e 5-HT₆ (Ki = 0,25 nmol/L), così come per i recettori α_{2B}-adrenergici (Ki = 0,33 nmol/L) e D₃ (Ki = 0,42 nmol/L)⁸.

Tale molecola ha inoltre dimostrato una elevata affinità per numerosi altri sottotipi di recettori, tra cui i recettori H₁ e H₂ dell'istamina (Ki = 1,0 e 6,2 nmol/L, rispettivamente) ed i recettori dopaminergici D_{2S} (Ki = 1,4 nmol/L) e D_{2L} (Ki = 1,3 nmol/L)¹⁴.

Nello specifico, rispetto ad altri antipsicotici, l'affinità di asenapina è risultata trenta volte superiore per i recettori

Correspondence

Guido Di Sciascio, via Dante Alighieri 201, 70122 Bari, Italia • E-mail: guido.disciascio@gmail.com

5-HT_{2C} e α_{2B}-adrenergici, e quindici volte superiore per i recettori 5-HT_{5A} e 5-HT₆¹⁴. Tali evidenze distinguono asenapina da altre molecole largamente impiegate nel trattamento del disturbo bipolare come risperidone, che non presenta un'apprezzabile attività sui recettori 5-HT₆ ed una scarsa affinità per i recettori 5-HT_{2C} e olanzapina, che non presenta attività di antagonismo sui recettori 5-HT_{1A} e α₂¹⁴.

Gli studi di binding effettuati tramite tomografia a emissione di positroni nei volontari sani e nei pazienti affetti da schizofrenia hanno rilevato una occupazione recettoriale per i recettori D₂¹⁹ del 75% a una concentrazione plasmatica di asenapina pari a 2,2 ng/mL, corrispondenti ad un dosaggio sublinguale di circa 6 mg/die.

I dati presenti in letteratura indicano come percentuale di occupazione recettoriale ottimale per ottenere l'effetto

antipsicotico un valore compreso tra 65 e 80%²⁰. Gli studi basati su modelli relativi all'occupazione del recettore D₂ (sviluppati utilizzando i dati clinici) indicano che il range di dosaggio di asenapina in grado di fornire una efficacia ottimale ed un rischio limitato di induzione di EPS, è pari a 5-10 mg da assumere due volte al giorno²¹. Nel confrontare l'attività sul sistema serotoninergico rispetto al sistema dopaminergico, asenapina ha dimostrato possedere un'affinità per i recettori 5-HT_{2A} diciannove volte superiore a quella per i recettori D₂²². Riguardo l'attività sul sistema serotoninergico, sebbene asenapina abbia evidenziato un antagonismo ad alta affinità verso i recettori 5-HT_{1A} negli studi con recettori umani clonati¹⁴, in microdialisi in vivo e negli studi elettrofisiologici nei ratti ha evidenziato un'attività di agonismo parziale nei confronti di tali recettori¹⁴⁻²⁶.

La specificità per i recettori menzionati è data inoltre

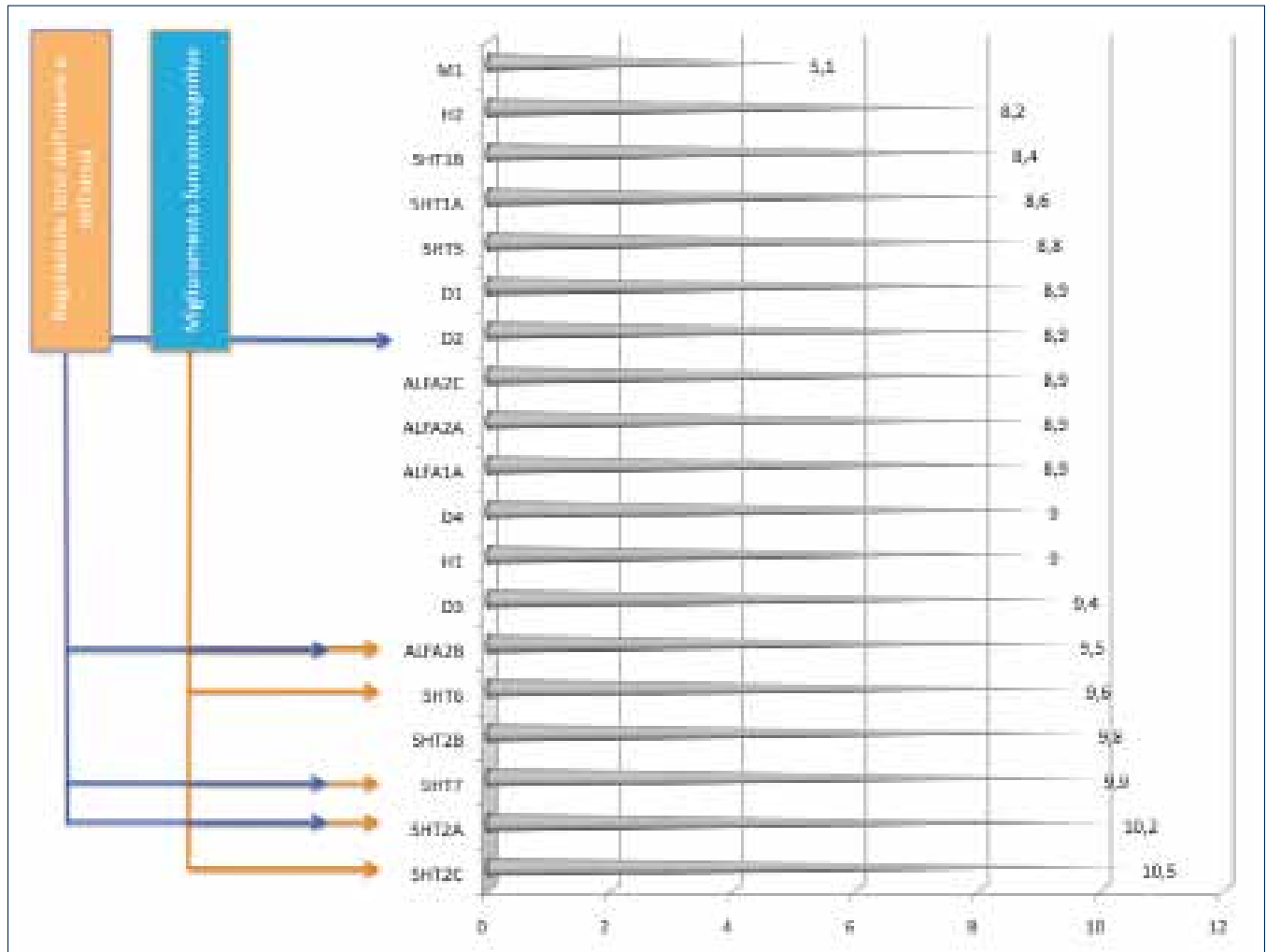


FIGURA 1. Profilo farmacodinamico di asenapina (pKi) e meccanismi d'azione. *Pharmacodynamic profile of asenapine (pKi) and mechanisms of action.*

dalle evidenze relative alla bassa affinità mostrata da asenapina per altri tipi di recettori, compresi i recettori muscarinici e β_2 -adrenergici¹⁴. Tale specificità contraddistingue asenapina rispetto ad altre molecole, come ad esempio clozapina, che, pur mostrando anch'essa un'alta affinità per diversi sottotipi di recettori serotoninergici, in virtù della sua elevata affinità anche per i recettori muscarinici è associata a numerosi effetti anticolinergici¹⁴.

2.2 Meccanismo d'azione

L'unicità nel profilo farmacodinamico di asenapina, caratterizzata dall'attività su diversi sottotipi recettoriali²⁶, sembra essere alla base tanto dell'efficacia di tale molecola, quanto del suo buon profilo di tollerabilità.

La maggiore affinità per i recettori 5HT_{2A} rispetto ai recettori D₂, ad esempio, caratterizza la sua "atipicità" in quanto da un lato spiegherebbe la sua efficacia antipsicotica, dall'altro il ridotto potenziale di induzione di EPS^{26,27}.

L'antagonismo sui 5HT_{2A'} attraverso un aumento dell'attività dopaminergica a livello prefrontale, potrebbe spiegare il miglioramento rilevato nei pazienti in trattamento con asenapina sia dei sintomi negativi sia delle performance cognitive²⁷⁻²⁹.

Negli studi effettuati sui ratti è infatti emerso che asenapina determinava un incremento dose dipendente dell'attività della dopamina^{17,28}, della noradrenalina²⁸ e dell'acetilcolina²⁸ a livello corticale e ippocampale analogo a quello registrato con clozapina e quetiapina.

I recettori 5HT_{2C} sembrerebbero avere un'attività analoga a quella dei 5HT_{2A} in termini di miglioramento dei sintomi negativi³⁰, pertanto l'attività di antagonismo combinato su tali recettori potrebbe essere alla base dell'efficacia di asenapina sia sui sintomi negativi sia sul miglioramento delle funzioni cognitive^{26,30}. A contribuire all'effetto terapeutico di asenapina su tali dimensioni potrebbe rientrare anche la sua spiccata affinità per i recettori α_2 -adrenergici³¹.

Sebbene non sia ancora del tutto chiaro in termini clinici il ruolo degli altri sottotipi recettoriali serotoninergici, alcune evidenze indicano che l'antagonismo sui recettori 5HT₆ possa determinare un miglioramento delle funzioni cognitive³² e che l'antagonismo sui recettori 5HT₇ sia associato a un miglioramento sia delle funzioni cognitive che della regolazione del tono dell'umore e della gestione dell'ansia³³.

Sul piano della collateralità è importante sottolineare come alcuni degli effetti dismetabolici associati al trattamento con antipsicotici di seconda generazione, in particolare clozapina e olanzapina, vengano attribuiti all'antagonismo per i recettori muscarinici (M3)³⁴; pertanto la scarsa attività antimuscarinica¹⁴ di asenapina sembrerebbe quindi poter spiegare la sua bassa propensione ad indurre alterazioni metaboliche. Il rischio relativamente

basso di indurre effetti di tipo extrapiramidale è invece espressione, come indicato dagli studi di microdialisi ed elettrofisiologici della capacità di asenapina di potenziare l'attività dopaminergica e glutammatergica a livello prefrontale²⁵.

Il profilo multi-target di asenapina rappresenta sicuramente una novità sul piano farmacologico; i prossimi anni saranno sicuramente importanti per capire quali dei meccanismi d'azione ipotizzati avranno un reale riscontro nella pratica clinica³⁵.

3. Profilo farmacocinetico

3.1 Caratteristiche generali

I dati relativi al profilo farmacocinetico di asenapina derivano da studi condotti non solo su volontari sani³⁶⁻³⁹ ma anche su soggetti affetti da patologie epatiche o renali⁴⁰. In due studi separati (entrambi con un campione pari a 24 soggetti), le concentrazioni plasmatiche medie di picco di asenapina (Cmax) pari a 3,00 e 5,18 ng/mL sono state raggiunte dopo somministrazione a volontari sani di una singola dose sublinguale di 5 mg^{36,38}.

Le corrispondenti aree sotto le relative curve di concentrazione plasmatica-tempo sono risultate pari a 24,3 e 34,2 ngh/ml, rispettivamente^{36,38}.

La scelta nell'impiego della formulazione sublinguale deriva dalle evidenze che dimostrano come tale formulazione sia associata a una maggiore biodisponibilità (35%) rispetto alle compresse orali (2%), in virtù di un elevato metabolismo di primo passaggio epato-gastrointestinale^{41,42}. L'assunzione di acqua entro cinque minuti dalla somministrazione di asenapina determina una riduzione dell'esposizione al farmaco tant'è che viene consigliato di non mangiare o bere per almeno dieci minuti dopo la somministrazione^{41,42}.

Il raggiungimento della concentrazione plasmatica massima è stato valutato in un tempo compreso tra 0,5 e 1,5 ore dopo assunzione di asenapina.

Nel range terapeutico, valutato nei volontari sani, asenapina determina una concentrazione media plasmatica di picco (Cmax) inferiore al valore atteso relativamente alla dose con un incremento dell'esposizione a 10 mg superiore solo di 1,7 a quello rilevato con 5 mg^{10,11}. Tale dato indica una non linearità tra dose somministrata e relativa concentrazione plasmatica imputabile ad alcuni fattori che possono incidere sulla cinetica della molecola quali: la quantità di saliva, presente nel cavo orale, lo status anticolinergico ed il flusso sanguigno epatico. Relativamente a quest'ultimo parametro è emerso infatti come l'assunzione di cibo anche a distanza di 4 ore dalla somministrazione di asenapina per ridurre del 13% l'esposizione alla molecola in virtù di un aumento del flusso epatico e quindi del metabolismo¹⁰. La doppia

somministrazione sembrerebbe quindi necessaria al fine di ridurre tale variabilità.

Lo steady state è raggiunto entro 3 giorni di assunzione di dosi sublinguali per due volte al giorno, con parametri farmacocinetici allo steady state che risultano sostanzialmente sovrapponibili a quelli registrati dopo somministrazione di una singola dose^{10,11}.

Asenapina subisce una rapida distribuzione ed ha un ampio volume di distribuzione (circa 1700 L¹¹, 20-25 l/kg¹⁰) indicativi di una vasta distribuzione extravascolare. Il legame alle proteine plasmatiche, incluse glicoproteina e albumina, è elevato con un valore intorno al 95%^{10,11}.

Asenapina presenta un'ampia metabolizzazione, principalmente attraverso glucuronidazione diretta (dalle uridindifosfato-glucuronil-transferasi [UGT] 1A4) e di ossidazione dal citocromo P450 (CYP) (prevalentemente CYP1A2)¹⁰.

I suoi due metaboliti principali, entrambi in gran parte inattivi, sono asenapina N-glucuronide e N-desmetil-asenapina. In vitro, asenapina è risultata un substrato, sebbene in misura inferiore, anche di CYP3A4 e CYP2D6, ed un debole inibitore del CYP2D6. Nelle colture di epatociti umani l'attività del CYP1A2 e CYP3A4 non è stata indotta da asenapina¹⁰.

L'emivita terminale di asenapina è superiore a 24 ore con una clearance di 52 L/ora (867 ml / min) dopo somministrazione endovenosa^{10,11}. Dopo la somministrazione di una singola dose radio-marcata, in soggetti sani giovani di sesso maschile, circa il 50% di asenapina è stata recuperata nelle urine e il 40% nelle feci^{10,11}.

3.2 Possibili interazioni

Gli studi su volontari sani indicano che non è richiesto nessun aggiustamento della dose di asenapina quando il farmaco viene somministrato in concomitanza con paroxetina (inibitore del CYP2D6), imipramina (inibitore di CYP3A4, CYP2C19 e CYP1A2), cimetidina (inibitore di CYP3A4, CYP2D6 e CYP1A2), carbamazepina (induttore del CYP3A4) e acido valproico (inibitore della UGT1A4)^{10,43-45}.

Al contrario durante il trattamento con farmaci con potente attività di inibizione enzimatica su CYP1A2 (fluvoxamina) la somministrazione concomitante di asenapina deve essere effettuata con cautela^{10,11}.

Nei volontari sani, la C_{max} di asenapina è aumentata del 13% e l'AUC del 29% dopo che a una singola somministrazione sublinguale di 5 mg era stato aggiunto un dosaggio relativamente basso allo steady-state di fluvoxamina, pari a 25 mg due volte al giorno⁴⁴.

Anche se non ancora estesamente studiati, gli effetti primari sul sistema nervoso centrale di asenapina suggeriscono cautela nella somministrazione concomitante ad altre sostanze che agiscono a livello centrale come droghe o alcol^{10,11}.

Gli effetti di alcuni farmaci antipertensivi possono essere aumentati in presenza di asenapina a causa della sua attività di antagonista sui recettori α_1 -adrenergici^{10,11}.

Particolare cautela deve essere inoltre utilizzata anche quando asenapina viene somministrata in presenza di altri farmaci che siano sia substrati che inibitori del CYP2D6^{10,11}.

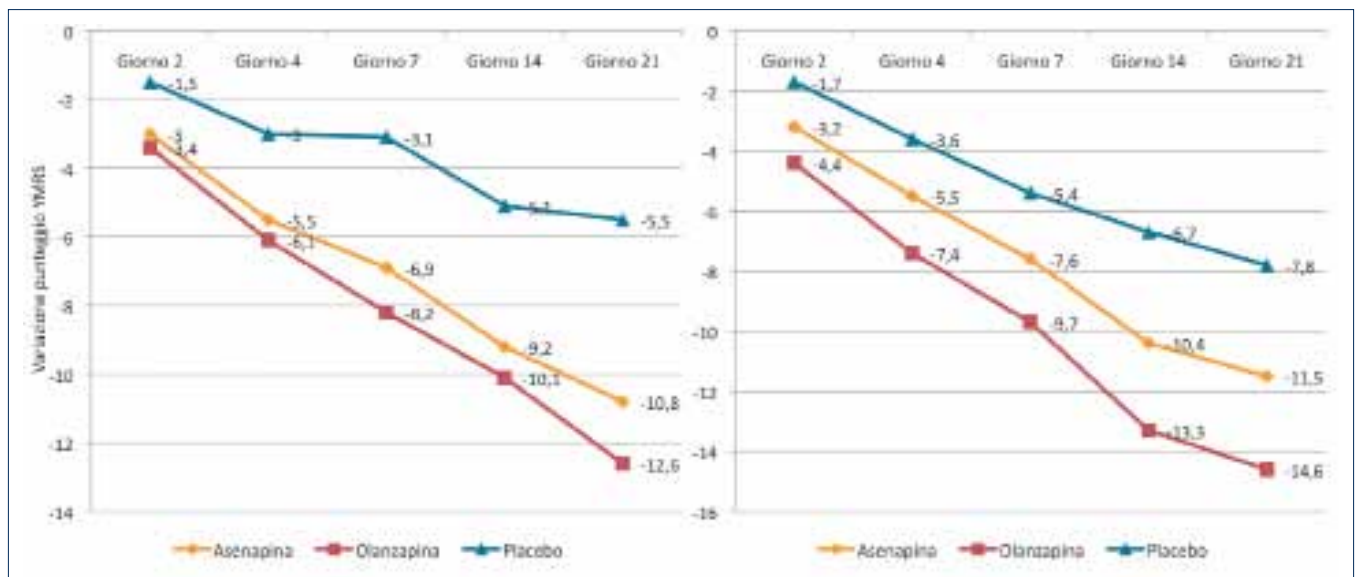


FIGURA 2.

Risultati degli studi in monoterapia in termini di variazione dei punteggi alla YMRS (Last Observation Carried Forward)^{47,48}. Results of studies on its own in terms of changes in the YMRS scores (Last Observation Carried Forward)^{47,48}.

3.3 Popolazioni speciali

I parametri farmacocinetici di asenapina non sono influenzati in misura clinicamente significativa da fumo di sigaretta, sesso o razza^{10 11}.

Sebbene l'esposizione ad asenapina possa aumentare nei pazienti anziani a causa della ridotta clearance, non sono stati evidenziati effetti clinicamente rilevanti sul profilo farmacocinetico di asenapina nei pazienti con insufficienza renale, tanto da non richiedere in tali pazienti alcun aggiustamento della dose^{10 11}.

In trenta pazienti con vari gradi di insufficienza epatica, rispetto a volontari sani, dopo una singola dose da 5 mg sublinguale di asenapina, l'esposizione al farmaco è rimasta inalterata nei pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata (Child-Pugh classe A o B), ma era di 7 volte superiore nei pazienti con grave insufficienza epatica (Child-Pugh classe C)⁴⁶.

4. Studi di efficacia nel trattamento del disturbo bipolare

L'efficacia di asenapina sublinguale nel trattamento degli episodi maniacali in pazienti adulti con disturbo bipolare I è stata valutata in tre studi controllati randomizzati in doppio cieco di fase III (Fig. 2)⁴⁷⁻⁴⁹.

In due studi asenapina è stata valutata in monoterapia^{47 48}, mentre nel terzo come terapia aggiuntiva in pazienti che non avevano presentato una piena risposta al trattamento con stabilizzatore dell'umore quali litio o acido valproico⁴⁹.

Nei due studi in monoterapia, i pazienti, di età ≥ 18 anni (età media 39 anni in entrambi gli studi), con diagnosi di disturbo bipolare di tipo I secondo i criteri del DSM-IV⁵⁰ con attuale episodio maniacale (66-72%) o misto (28-34%) hanno ricevuto un dosaggio flessibile di asenapina (5 o 10 mg due volte al giorno), olanzapina (5-20 mg una volta al giorno) o placebo per 3 settimane^{47 48}. Tutti i pazienti avevano precedentemente sperimentato almeno un episodio di alterazione dell'umore da moderato a grave con o senza caratteristiche psicotiche.

Le diagnosi sono state confermate con la *Mini International Neuropsychiatric Interview* e tutti i soggetti presentavano un punteggio al baseline della *Young Mania Rating Scale* (YMRS) ≥ 20 .

Sebbene entrambi gli studi non fossero stati disegnati per confrontare l'efficacia di asenapina e olanzapina, i pazienti che completavano la fase in monoterapia diventavano eleggibili per la fase di estensione di 9 settimane (totale 504 pazienti, pari al 52% della popolazione di pazienti randomizzati) in cui è stata valutata la non inferiorità di asenapina ad olanzapina⁵¹.

I pazienti eleggibili entravano in un'ulteriore fase di estensione di 40 settimane in doppio cieco (218 pazienti)⁵². Du-

rante le fasi di estensione, i pazienti che avevano ricevuto asenapina o olanzapina durante le prime tre settimane, continuavano il precedente trattamento, mentre quelli inizialmente randomizzati a placebo venivano trattati con asenapina (gruppo placebo/asenapina non incluso nelle analisi di efficacia ma incluso nell'analisi di sicurezza)^{51 52}.

Il trattamento concomitante con antiemetici dopamino-antagonisti, antidepressivi, antipsicotici e stabilizzatori dell'umore non è stato consentito durante tutte le fasi di entrambi gli studi^{47 48 51 52}.

Nello studio in terapia aggiuntiva, i pazienti hanno ricevuto un dosaggio flessibile sublinguale di asenapina (5 o 10 mg due volte al giorno) o placebo per 12 settimane⁴⁹. I pazienti che completavano le 12 settimane dello studio sono stati ammessi a entrare in una fase di estensione di 40-settimane (n = 71) durante la quale hanno continuato a ricevere asenapina (n = 38) o placebo (n = 33) in doppio cieco⁴⁹.

L'endpoint primario per tutti e tre gli studi nella prima fase (cioè i due di 3 settimane in monoterapia e uno studio di 12 settimane di trattamento aggiuntivo) è stato la media delle variazioni a 3 settimane dei minimi quadrati (LSM) dal valore basale nel punteggio totale della scala YMRS (scala a 11-item con punteggi complessivi compresi tra 0 a 60)⁴⁷⁻⁴⁹.

Negli studi in monoterapia i parametri secondari di efficacia sono stati la risposta alla YMRS (riduzione $\geq 50\%$), la remissione alla YMRS (cioè, < 12 alla fine dello studio) e la *Clinical Global Impression* per il disturbo bipolare (CGI-BP), così come i cambiamenti dal baseline al termine dello studio sui sintomi depressivi rilevati dalla *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* (MADRS)⁴⁷⁻⁴⁸.

Nelle fasi di estensione a 9 settimane è stato analizzato il cambiamento alla settimana 9 rispetto al basale (3 settimane di studio) in termini di punteggio totale alla YMRS (endpoint primario); la non-inferiorità di asenapina rispetto ad olanzapina (one-sided test con un margine di non inferiorità pari -4) è stata stabilita se il limite superiore dell'intervallo di confidenza al 97,5% (CI) sulla differenza LSM risultava pari a 0⁵¹.

La successiva fase di 40 settimane dello studio di estensione è stata utilizzata per valutare la sicurezza e la tollerabilità dei trattamenti⁵².

4.1 Studi a breve termine in monoterapia

Negli studi in monoterapia il gruppo in trattamento con asenapina (dose media 18-19 mg/die) così come il gruppo in trattamento con olanzapina (dose media 15-16 mg/die) presentava dopo 3 settimane un significativo miglioramento rispetto a placebo in termini di riduzione del punteggio alla YMRS^{47 48}.

La differenza tra il gruppo in trattamento con asenapina ed il gruppo trattato con placebo era di 4-6 punti al punteggio totale della YMRS. L'analisi della covarianza

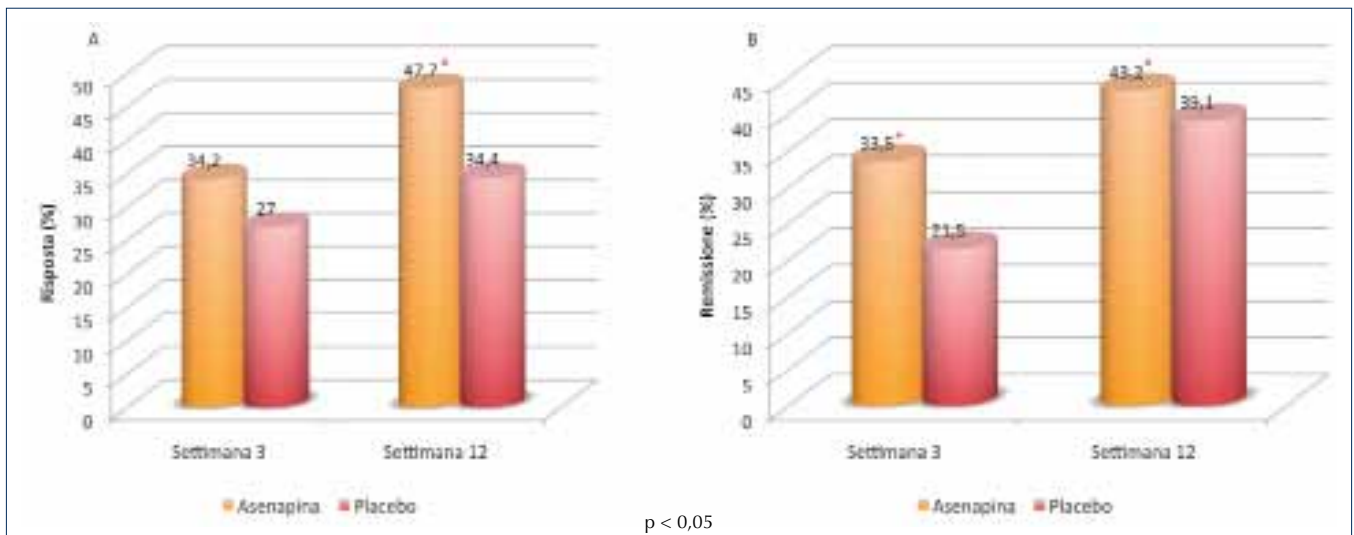


FIGURA 3.

Tassi di risposta (A) e remissione (B) nel trattamento con asenapina rispetto a placebo nei pazienti in trattamento con litio o valproato. *Response rates (A) and remission (B) in the treatment asenapine compared to placebo in patients treated with lithium or valproate.*

(LOCF) ha evidenziato come il miglioramento era significativo già dopo due giorni di trattamento.

Al termine degli studi, la riduzione dei punteggi alla CGI-BP (in entrambi gli studi⁴⁷) e i tassi di risposta e remissione alla YMRS (in uno studio)⁴⁸ erano significativamente più alti nel gruppo in trattamento con asenapina rispetto a placebo. In entrambi gli studi, olanzapina è stata associata a un miglioramento significativamente maggiore rispetto a placebo sia in termini di LSM alla CGI-BP e al punteggio totale della MADRS, sia i termini di tassi di remissione e risposta alla YMRS^{47,48}.

4.2 Studi a lungo termine in monoterapia

Nelle fasi di estensione a 9 settimane, in cui erano inclusi i pazienti che avevano completato i rispettivi trial a 3 settimane, la variazione media nel punteggio totale della scala YMRS è risultata nel gruppo in trattamento con asenapina pari -24,4 e di -23,9 con olanzapina⁵¹.

L'analisi inferenziale ha evidenziato inoltre la non inferiorità di asenapina rispetto a olanzapina ($p < 0,0001$). Inoltre, più del 90% dei pazienti ha mostrato risposta (punteggio totale della scala YMRS ridotto del 50%) o remissione (punteggio totale < 12) in entrambi i gruppi, con percentuali di completamento dello studio e di sospensione sovrapponibili tra i due gruppi.

Tale efficacia è stata mantenuta nella ulteriore fase di estensione di 40 settimane⁵².

4.3 Efficacia di asenapina come terapia aggiuntiva nel breve e lungo termine

L'impiego di asenapina come trattamento aggiuntivo nei pazienti affetti da disturbo bipolare di tipo I in fase mania-

cale che non presentavano una piena risposta alla terapia in corso con litio o valproato ($YMRS \geq 20$) ha determinato un significativo miglioramento sintomatologico⁴⁹.

Dopo 3 settimane di trattamento il gruppo di pazienti in trattamento con asenapina presentava un tasso di remissione ($YMRS < 12$) significativamente più alto (33,5 vs. 21,5%, $p = 0,015$) di quello registrato nel gruppo placebo (Fig. 3B).

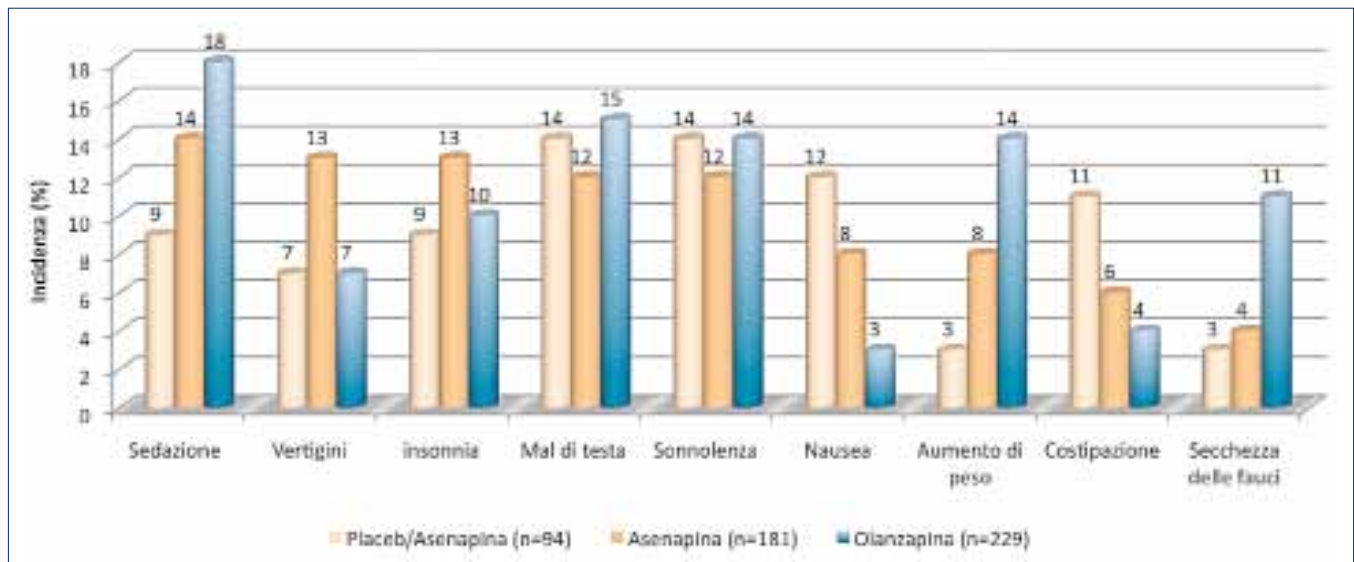
Al termine delle 12 settimane di studio, rispetto a placebo, nel gruppo in trattamento con asenapina veniva registrato un tasso di risposta (47,7 vs. 34,4%, $p = 0,015$) e di remissione (43,2 vs. 39,1%; $p = 0,015$) significativamente superiore (Fig. 3A e 3B) con un significativo miglioramento anche in termini di variazione (LSM) dei punteggi alla scala di gravità CGI-BP (-1,5 vs. -1,0, $p = 0,0006$).

Nelle successive 40 settimane della fase di estensione (dopo un trattamento della durata totale di 52 settimane), le variazioni medie rispetto al basale in YMRS e nel punteggio totale della MADRS sono stati -17,2 e -3,3 nel gruppo in trattamento con asenapina ($n = 19$) rispetto a -19,7 e -3,9 nei pazienti trattati con placebo ($n = 15$).

5. Tollerabilità

Negli studi in fase acuta gli eventi avversi più comunemente riportati che si sono verificati in più del 5% dei pazienti trattati con asenapina e con una incidenza 2 volte superiore rispetto al placebo sono stati: sonnolenza, vertigini, EPS (esclusa acatisia) e aumento del peso corporeo^{10,47,48}.

In termini di aumento di peso, le variazioni medie nel peso corporeo dal baseline a 3 settimane nei due studi di

**FIGURA 4.**

Eventi avversi riportati al termine delle 9 settimane della fase di estensione. *Adverse events reported after 9 weeks of the extension phase.*

fase acuta, sono state rispettivamente di 0,9 e 1,6 kg con asenapina, 2,6 e 1,9 kg con olanzapina, e 0,1 e 0,3 kg con placebo^{47 48}.

Sempre in questi due studi, aumenti di peso clinicamente significativi ($\geq 7\%$ del peso corporeo al baseline) si sono verificati rispettivamente nel 7,2 e nel 6,0% dei pazienti in trattamento con asenapina, 19,0 e 12,9% con olanzapina, e 1,2 e 0,0% con placebo^{47 48}.

L'incidenza di EPS è stata del 7,2 e del 10,3% con asenapina, 7,9 e il 6,8% con olanzapina, e del 2,9 e 3,1% con placebo^{47 48}. Specifici eventi avversi extrapiramidali riportati in una percentuale $\geq 2\%$ dei pazienti trattati con asenapina sono stati: distonia (4,1 vs. 1,6% con olanzapina e 1,9% con placebo) in uno studio⁴⁸, bradicinesia (2,2 vs. 1,0

e 0%) nel secondo studio⁴⁷ ed acatisia in entrambi^{47 48} (5,4 vs. 4,9 e 3,1% e il 2,6 vs. 5,8 e 1,9%).

Altri eventi verificatisi durante la fase acuta nel gruppo in trattamento con asenapina (incidenza tra il 2 e 4% e con un'incidenza numericamente maggiore rispetto al placebo) sono stati secchezza delle fauci, dispepsia, ipoestesia orale, odontalgia, stanchezza, aumento dell'appetito, artralgia, acatisia, disgeusia, ansia e depressione.

La maggior parte degli eventi avversi riportati sono stati valutati di intensità da lieve a moderata; ansia e ipoestesia orale nei pazienti che assumevano asenapina (1,1%) sono risultate le cause più frequenti di interruzione del trattamento (10% asenapina vs. 6% gruppo placebo).

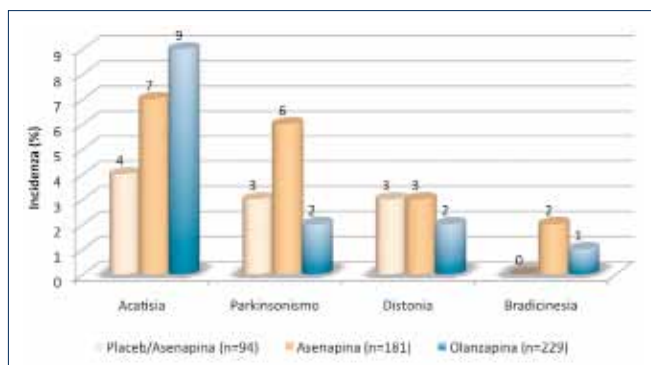
Tra gli eventi avversi gravi, mania e peggioramento del quadro psicopatologico sono state le più frequentemente segnalati nel gruppo in trattamento con asenapina¹³.

Nessuna differenza tra asenapina e il trattamento con olanzapina è stata evidenziata in termini di incidenza di eventi avversi correlati al trattamento alla fine delle 9 settimane di estensione dei due studi in monoterapia (Figg. 4, 5)⁵¹.

Sedazione (14%), vertigini (13%) e insonnia (13%) sono stati i più comuni eventi avversi nel gruppo in trattamento con asenapina, mentre sedazione (18%), mal di testa (15%), sonnolenza (14%) e aumento di peso (14%) sono stati i più comuni nel gruppo con olanzapina.

Ci sono stati cambiamenti minimi nella gravità degli EPS, nei valori dei parametri di laboratorio e nei risultati dell'ECG nel corso delle 9 settimane della fase di estensione con cambiamenti simili in tutti i gruppi.

Il trattamento con asenapina in monoterapia è risultato ben tollerato anche nella successiva fase di estensione

**FIGURA 5.**

Principali effetti extrapiramidali riportati al termine delle 9 settimane della fase di estensione. *Main extrapyramidal effects reported after 9 weeks of the extension phase.*

TABELLA I.Riassunto delle caratteristiche di asenapina. *Summary of the characteristics of asenapine.*

Indicazioni	Trattamento acuto della schizofrenia negli adulti e nel trattamento acuto degli episodi maniacali e misti associati al disturbo bipolare di tipo I (US)
	Trattamento degli episodi maniacali da moderati a severi associati a disturbo bipolare di tipo I negli adulti (UE)
Meccanismo d'azione	Antagonismo selettivo della dopamina, serotonina, noradrenalina (norepinefrina) e sottotipi dei recettori dell'istamina e parziale agonismo dei recettori 5-HT _{1A} della serotonina
Dosaggio	5 o 10 mg due volte al giorno
Via di somministrazione	Sublinguale
Emivita	24 ore
Steady state	3 giorni
Metabolizzazione	Glucuronidazione diretta (UGT1A4) > ossidazione dal citocromo P450 (prevalentemente CYP1A2)
Principali effetti collaterali	Insonnia, sonnolenza, nausea, ansia, agitazione, cefalea, vomito costipazione

di 40 settimane (totale 52 settimane di trattamento)^{13,52}, sebbene la lettura dei dati debba essere interpretata con cautela a causa dell'elevato numero di pazienti che discontinuavano il trattamento⁵².

Nello studio di 12 settimane in doppio cieco in cui asenapina è stata valutata come terapia aggiuntiva al trattamento con litio o valproato, gli eventi avversi riportati in una percentuale $\geq 10\%$ nel gruppo con asenapina e con una incidenza doppio rispetto a quello placebo, sono stati sedazione (13,3 vs. 6,0%) e sonnolenza (11,4 vs. 4,2%)⁴⁹.

6. Raccomandazioni per la pratica clinica

Il trattamento con asenapina sublinguale in monoterapia deve essere iniziato al dosaggio di 10 mg due volte al giorno, con un dose finale raccomandata di 5 o 10 mg due volte al giorno a seconda della tollerabilità¹³. Una dose iniziale di 5 mg due volte al giorno è generalmente raccomandata quando asenapina è prescritta come terapia aggiuntiva al trattamento con litio o valproato, con il dosaggio che può essere aumentato a 10 mg due volte al giorno a seconda della risposta clinica e della tollerabilità nel singolo paziente¹³. Le compresse sublinguali non deve essere frantumata, masticata o ingerita, ma posta sotto la lingua e lasciata sciogliere completamente (cosa che si verifica nella saliva in pochi secondi); mangiare e bere deve essere evitato per almeno 10 minuti dopo la somministrazione (Tab. I).

7. Discussione

Sebbene i dati presenti in letteratura riportino l'efficacia di asenapina sia nel trattamento in acuto degli episodi

maniacali dei pazienti affetti da disturbo bipolare sia nella prevenzione delle ricadute, anche rispetto a molecole di comprovata efficacia quali olanzapina, alcune importanti questioni, data la natura dei trial sin ora condotti, (studi registrativi con criteri di inclusione/esclusione estremamente rigidi) rimangono tutt'ora aperte rappresentando l'oggetto di futuri studi. La presenza di comorbidità mediche o di un elevato rischio suicidario rappresentano, dato il frequente riscontro nella pratica clinica, alcuni delle sfide a cui il clinico è chiamato a rispondere e sulle quali spesso si fonda la decisione nella scelta di un trattamento.

Sul piano della collateralità, altro importante aspetto su cui si basa la decisione clinica, asenapina mostra possedere un basso rischio di induzione di problematiche cardiometaboliche rispetto ad altre molecole della stessa classe (clozapina, olanzapina, quetiapina) a fronte di un potenziale di induzione di EPS sovrapponibile a quello registrato con altre molecole della stessa classe.

Nel complesso asenapina sembra offrire diversi vantaggi rispetto ad altre molecole della sua stessa classe, anche se ulteriori studi condotti su campioni più numerosi e tenendo in considerazione aspetti clinici di frequente riscontro nei pazienti affetti da disturbo bipolare sono necessari al fine di stabilire i reali punti di forza di tale molecola.

8. Conclusioni

Asenapina è un nuovo antipsicotico atipico con somministrazione sublinguale di provata efficacia nel trattamento degli stati maniacali associati al disturbo bipolare di tipo I sia in monoterapia sia in associazione a stabilizzanti dell'umore quali litio o valproato.

L'efficacia della molecola in monoterapia è risultata già

TABELLA II.

Profilo di tollerabilità degli antipsicotici di seconda generazione. *Tolerability profile of second-generation antipsychotics.*

Molecola	Prolungamento QTC	Sedazione	Aumento di peso	Diabete	EPS	Effetto anticolinergico	Aumento prolattina
Amisulpride	+	-	+	+	+	-	+++
Aripirazolo	-	-	±	-	+	-	-
Asenapina	+	+	±	-	+	-	±
Clozapina	+	+++	+++	+++	-	+++	-
Olanzapina	+	++	+++	+++	±	+	+
Quetiapina	++	++	++	++	-	-	-
Risperidone	+	+	++	++	+	+	+++
Ziprasidone	++	+	-	-	±	-	±

+++ : alta incidenza/severità; ++ : moderata incidenza/severità; + : bassa incidenza/severità; - : incidenza/severità molto bassa.

dopo due giorni di trattamento, indicando una rapida comparsa dell'effetto antimaniacale.

Sul piano della sicurezza e tollerabilità asenapina ha evidenziato una minima propensione all'induzione di effetti collaterali quali EPS acuti e sedazione/sonnolenza.

L'aumento di peso associato a questo trattamento è risultato relativamente modesto rispetto a olanzapina con un basso rischio di alterazione dei parametri di laboratorio, dei livelli di prolattina o di alterazione elettrocardiografiche (Tab. II).

Sebbene gli studi registrativi non forniscano prove definitive circa l'efficacia o la tollerabilità di una molecola rispetto a un'altra, nel loro insieme i dati sin qui presenti in letteratura suggeriscono che asenapina possa rappresentare una valida scelta per gli individui con disturbo bipolare, in quanto a fronte di una buona efficacia presenta un basso rischio di effetti collaterali.

Il buon profilo di tollerabilità, non disgiunto dall'efficacia nel controllo dei sintomi, può rappresentare inoltre il viatico per l'ottenimento di un favorevole livello di compliance e di aderenza alle cure, che vanno considerati, nella pratica clinica, elementi sempre più indispensabili per il raggiungimento degli obiettivi terapeutici nel trattamento del disturbo bipolare.

Conflitto di interesse

Guido Di Sciascio è stato relatore in simposi sponsorizzati da Astrazeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Janssen-Cilag, Pfizer, Servier e Stroder.

Bibliografia

¹ Vieta E, Sanchez-Moreno J. *Acute and long-term treatment of mania*. *Dialogues Clin Neurosci* 2008;10:165-79.

² Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, et al. *The world federation of societies of biological psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2009 on the treatment of acute mania*. *World J Biol Psychiatry* 2009;10:85-116.

³ National Collaborating Centre for Mental Health. *Bipolar disorder: the management of bipolar disorder in adults, children, and adolescents, in primary and secondary care*. Leicester: British Psychological Society 2006, p. 592

⁴ Tohen M, Bowden CL, Calabrese JR et al. *Influence of sub-syndromal symptoms after remission from manic or mixed episodes*. *Br J Psychiatry* 2006;189:515-9.

⁵ Perlis RH, Ostacher MJ, Patel JK, et al. *Predictors of recurrence in bipolar disorder: primary outcomes from the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD)*. *Am J Psychiatry* 2006;163:217-24.

⁶ McIntyre RS, Konarski JZ. *Tolerability profiles of atypical antipsychotics in the treatment of bipolar disorder*. *J Clin Psychiatry* 2005;66(Suppl. 3):28-36.

⁷ Ng F, Mammen OK, Wilting I, et al. *The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) consensus guidelines for the safety monitoring of bipolar disorder treatments*. *Bipolar Disord* 2009;11:559-95.

⁸ Perlis RH, Welge JA, Vornik LA, et al. *Atypical antipsychotics in the treatment of mania: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials*. *J. Clin Psychiatry* 2006;67:509-16.

⁹ Newcomer JW, Nasrallah HA, Loebel AD. *The Atypical Antipsychotic Therapy and Metabolic Issues National Survey: practice patterns and knowledge of psychiatrists*. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24(5 Suppl. 1):S1-6.

¹⁰ Merck & Co. *Saphris (asenapine) sublingual tablets: US prescribing information [online]*. Available from URL: <http://www.spfiles.com/pisaphrisv1.pdf> [Accessed 2010 Sep 21].

¹¹ European Medicines Agency. *Summary of product characteris-*

- tics [online]. Available from URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001177/WC500096895.pdf [Accessed 2010 Oct 1]
- 12 McIntyre RS. *Pharmacology and efficacy of asenapine for manic and mixed states in adults with bipolar disorder*. *Expert Rev Neurother* 2010;10:645-9.
 - 13 Chwieduk CM, Scott LJ. *Asenapine: a review of its use in the management of mania in adults with bipolar I disorder*. *CNS Drugs* 2011;25:251-67.
 - 14 Shahid M, Walker GB, Zorn SH, et al. *Asenapine: a novel psychopharmacologic agent with a unique human receptor signature*. *J Psychopharmacol* 2009;23:65-73.
 - 15 Tarazi FI, Moran-Gates T, Wong EH, et al. *Asenapine induces differential regional effects on serotonin receptor subtypes*. *J Psychopharmacol Epub* 2008 Aug 21.
 - 16 Huang M, Li Z, Dai J, et al. *Asenapine increases dopamine, norepinephrine, and acetylcholine efflux in the rat medial prefrontal cortex and hippocampus*. *Neuropsychopharmacology* 2008;33:2934-45.
 - 17 Tarazi FI, Moran-Gates T, Wong EH, et al. *Differential regional and dose-related effects of asenapine on dopamine receptor subtypes*. *Psychopharmacology (Berl)* 2008;198:103-11.
 - 18 Franberg O, Wiker C, Marcus MM, et al. *Asenapine, a novel psychopharmacologic agent: preclinical evidence for clinical effects in schizophrenia*. *Psychopharmacology (Berl)* 2008;196:417-29.
 - 19 Potkin SG, Alva G, Panagides J, et al. *Predicting clinical antipsychotic doses from preclinical and PET studies: a case study with asenapine [abstract plus poster]*. American College of Neuropsychopharmacology 42nd Annual Meeting; 2003 Dec 7-11; Puerto Rico.
 - 20 Pani L, Pira L, Marchese G. *Antipsychotic efficacy: relationship to optimal D2-receptor occupancy*. *Eur Psych* 2007;22:267-75.
 - 21 de Greef R, Maloney A, Olsson-Gisleskog P, et al. *Dose selection of asenapine: application of models based on D2 occupancy to predict efficacy and safety [abstract no. P.3.c.056]*. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008;18(Suppl 4):S436.
 - 22 Andree B, Hallidin C, Vrijmoed-de Vries M, et al. *Central 5-HT_{2A} and D₂ dopamine receptor occupancy after sublingual administration of ORG 5222 in healthy men*. *Psychopharmacology (Berl)* 1997;131:339-45.
 - 23 Ghanbari R, El Mansari M, Shahid M, et al. *Electro-physiological characterization of the effects of asenapine at 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, alpha₂-adrenergic and D₂ receptors in the rat brain*. *Eur Neuropsychopharmacol* 2009;19:177-87.
 - 24 Franberg O, Marcus MM, Ivanov V, et al. *Asenapine elevates cortical dopamine, noradrenaline and serotonin release: evidence for activation of cortical and subcortical dopamine systems by different mechanisms*. *Psychopharmacology (Berl)* 2009;204:251-64.
 - 25 Bishara D, Taylor D. *Asenapine monotherapy in the acute treatment of both schizophrenia and bipolar I disorder*. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2009;5:483-90.
 - 26 Meltzer HY. *Clinical studies on the mechanism of action of clozapine: the dopamine-serotonin hypothesis of schizophrenia*. *Psychopharmacology (Berl)* 1989;99(Suppl):S18-27.
 - 27 Meltzer HY. *The role of serotonin in antipsychotic drug action*. *Neuropsychopharmacology* 1999;21(2 Suppl):106S-15.
 - 28 Huang M, Li Z, Dai J, et al. *Asenapine increases dopamine, norepinephrine, and acetylcholine efflux in the rat medial prefrontal cortex and hippocampus*. *Neuropsychopharmacology* 2008;33:2934-45.
 - 29 Meltzer HY, Li Z, Kaneda Y, Ichikawa J. *Serotonin receptors: their key role in drugs to treat schizophrenia*. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2003;27:1159-72.
 - 30 Reynolds GP, Yao Z, Zhang X, et al. *Pharmacogenetics of treatment in first-episode schizophrenia: D₃ and 5-HT_{2C} receptor polymorphisms separately associate with positive and negative symptom response*. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005;15:143-51.
 - 32 Ghanbari R, El MM, Shahid M, Blier P. *Electrophysiological characterization of the effects of asenapine at 5-HT(1A), 5-HT(2A), alpha(2)-adrenergic and D(2) receptors in the rat brain*. *Eur Neuropsychopharmacol* 2009;19:177-87.
 - 32 Neale AC, Jenkins H, Amend D, et al. *A 14 day dose escalation, double-blind, randomized, placebo-controlled study of SB518 in adult patients with schizophrenia [abstract]*. *Neuropsychopharmacology* 2005;30(Suppl 1):S54.
 - 33 Hedlund PB, Sutcliffe JG. *Functional, molecular and pharmacological advances in 5-HT₇ receptor research*. *Trends Pharmacol Sci* 2004;25:481-6.
 - 34 Johnson DE, Yamazaki H, Ward KM, et al. *Inhibitory effects of antipsychotics on carbachol-enhanced insulin secretion from perfused rat islets*. *Diabetes* 2005;54:1552-8.
 - 35 Bishara D, Taylor D. *Asenapine monotherapy in the acute treatment of both schizophrenia and bipolar I disorder*. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2009;5:483-90.
 - 36 Weber J, McCormack PL. *Asenapine*. *CNS Drugs* 2009;23:781-92.
 - 37 Gerrits M, Doorstam DP, Spaans E, et al. *Effect of valproate on the glucuronidation of asenapine [abstract no. PI-68]*. *Clin Pharmacol Ther* 2008;83(Suppl 1):S29.
 - 38 Dogterom P, Schnabel PG, Timmer C, et al. *Effect of carbamazepine on asenapine pharmacokinetics [abstract no. PII-44]*. *Clin Pharmacol Ther* 2008;83(Suppl 1):S55.
 - 39 Hulskotte E, Spaans E, Timmer C, et al. *Effects of water intake and smoking on the absorption of sublingually administered asenapine [abstract no. NR1-040]*. 162nd Annual Meeting of the American Psychiatric Association, 2009 May 16-21; San Francisco (CA).
 - 40 Dogterom P, Hulskotte E, Gerrits M, et al. *Asenapine pharmacokinetics: influence of cytochrome p450 modulators and udp-glucuronyltransferase inhibition [abstract no. P.3.d.008]*. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008;18(Suppl 4):S452-3.
 - 41 Peeters P, Bockbrader H, Spaans E, et al. *Asenapine pharmacokinetics: influence of hepatic and renal impairment [abstract no. NR4-081]*. 161st Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 2008 May 3-8; Washington, DC.
 - 42 Schering-Plough Corporation. *US FDA issues complete re-*

- sponse letter for Saphris (asenapine) in the acute treatment of both schizophrenia and bipolar I disorder [media release] - 2009 Jan 14.
- ⁴³ Gerrits M, Doorstam DP, Spaans E, et al. *Effect of valproate on the glucuronidation of asenapine [abstract no. PI-68]*. Clin Pharmacol Ther 2008;83(Suppl 1):S29.
- ⁴⁴ Dogterom P, Hulskotte E, Gerrits M, et al. *Asenapine pharmacokinetics: influence of cytochrome P450 modulators and UDP-glucuronyltransferase inhibition [abstract no. P.3.d.008]*. Eur Neuropsychopharmacol 2008;18(Suppl 4):S452-325.
- ⁴⁵ Dogterom P, Schnabel PG, Timmer C, et al. *Effect of carbamazepine on asenapine pharmacokinetics [abstract no. PII-44]*. Clin Pharmacol Ther 2008;83(Suppl 1):S55.
- ⁴⁶ Peeters PA, Bockbrader H, Spaans E, et al. *Influence of hepatic impairment on asenapine pharmacokinetics [abstract no. PI-48]*. Clin Pharmacol Ther 2008;83(Suppl 1):S23.
- ⁴⁷ McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, et al. *Asenapine in the treatment of acute mania in bipolar I disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. J Affect Disord 2010;122:27-38.
- ⁴⁸ McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, et al. *A 3-week, randomized, placebo-controlled trial of asenapine in the treatment of acute mania in bipolar mania and mixed states*. Bipolar Disord 2009;11:673-86.
- ⁴⁹ Calabrese J, Stet L, Kotari H, et al. *Asenapine as adjunctive treatment for bipolar mania: results of a placebo-controlled 12-week study and 40-week extension [abstract no. PW01-28]*. Eur Psychiatry 2010;25(Suppl 1):1447.
- ⁵⁰ American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association 1994.
- ⁵¹ McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, et al. *Asenapine versus olanzapine in acute mania: a double-blind extension study*. Bipolar Disord 2009;11:815-26.
- ⁵² McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, et al. *Asenapine for long-term treatment of bipolar disorder: a double-blind 40-week extension study*. J Affect Disord 2010;126:358-65.