

Principi farmacodinamici e farmacocinetici dello switch ottimale tra antipsicotici: focus su asenapina

Pharmacodynamic and pharmacokinetic principles of optimal switch between antipsychotics: focus on asenapine

U. Albert¹, E. Spina²

¹ Mood and Anxiety Disorders Unit, Department of Neuroscience, University of Turin, Italy; ² Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Messina, Policlinico Universitario, Messina

Summary

Objectives

A correct switch between two antipsychotics, carried out to overcome suboptimal efficacy or the onset of adverse effects of a drug, is a relatively difficult task. The purpose of this review is to present the main aspects that psychiatrists have to consider planning a switch between antipsychotics. In particular, the issues concerning the switch from first and second generation antipsychotics to asenapine, the latest second generation available molecule, have been underlined.

Methods

A search on the main articles on the switch between antipsychotics published after 2005, and particularly in the last years, was made on Pubmed and Medline. The most important studies on pharmacodynamics and pharmacokinetics of antipsychotic drugs have also been taken into account.

Results

The different pharmacodynamic properties of antipsychotics depend on their affinities for receptors subclasses. In particular, antipsychotic drugs with greater affinity for dopamine D2 receptors are generally more efficacious, but are also associated with worse adverse effects (e.g. extrapyramidal symptoms and hyperprolactinemia), at least if the action on D2 receptor is not counterbalanced by a similar or superior action on effect on serotonin 5HT2A receptor. Asenapine, however, has a

more affinity for 5HT2A receptor than for D2 receptor and this may explain both these two receptorial subclasses and efficacy on psychotic and maniacal symptoms and its fair tolerability; furthermore, its low affinity for histaminergic and cholinergic receptors is likely to be the reason for the low incidence of sedative and anticholinergic effects.

The half-life of antipsychotic drugs is the most important pharmacokinetic parameter to consider planning a switch. In fact, the incidence of rebound effects is maximal when pre- and post-switch drugs have markedly different pharmacodynamic (i.e. receptorial affinity) or pharmacokinetic (i.e. half-life) characteristics. This is particularly true when the pre-switch drug has a short half-life, especially when switch is abrupt. Therefore, different strategies to reduce the probability of the occurrence of rebound effects have been described. For example, the switch to asenapine, which has a relatively long half-life, from other antipsychotics, should not be abrupt, but follow preferably a "plateau cross-taper" mode.

Conclusions

A successful switch between antipsychotics depends on a wise planning and knowledge of pharmacodynamic and pharmacokinetic features of the involved drugs.

Key words

Antipsychotic agents • Dose-response relationship • Drugs • Substance withdrawal syndrome • Drug substitution • Dopamine receptors • Asenapine

Introduzione

I farmaci antipsicotici rappresentano una fondamentale opzione terapeutica per i pazienti affetti da numerosi disturbi mentali, tra cui la schizofrenia, il disturbo bipolare, oltre che per alcune forme resistenti di depressione. I farmaci attualmente disponibili vengono distinti in antipsicotici di prima generazione o "tipici" e di seconda

generazione o "atipici". Negli ultimi anni gli antipsicotici di seconda generazione sono diventati i farmaci di prima scelta nel trattamento dei disturbi psicotici per il più favorevole profilo di tollerabilità e un più ampio spettro di efficacia clinica rispetto alle molecole di prima generazione¹. In particolare, a differenza dei composti tradizionali, i nuovi antipsicotici sono associati a una bassa incidenza di effetti extrapiramidali acuti, discinesia tar-

Correspondence

U. Albert, Mood and Anxiety Disorders Unit, Department of Neuroscience, University of Turin, via Cherasco 11, 10126 Torino, Italy
E. Spina, Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Messina, Policlinico Universitario, via Consolare Valeria 1, 98125 Messina, Italy

diva e iperprolattinemia. Va tuttavia sottolineato che gli antipsicotici di seconda generazione, con differenze tra un composto e l'altro, possono determinare effetti indesiderati di tipo metabolico quali aumento ponderale, iperglicemia ed alterazioni del profilo lipidico.

Una problematica importante legata all'uso dell'intera classe di queste molecole è rappresentata dalla gestione dello switch, cioè del passaggio da un antipsicotico a un altro.

Due sono essenzialmente le ragioni che possono condurre un clinico a programmare uno switch: 1) efficacia subottimale di un farmaco con conseguente necessità di passaggio a un farmaco con profilo farmacodinamico diverso; 2) comparsa di effetti collaterali ritenuti inaccettabili per il clinico e/o per il paziente, perché associata a rischio di riduzione dell'aderenza al progetto terapeutico e a rischio di potenziale ricorrenza. In quest'ultimo caso occorre prima di tutto essere certi della corretta attribuzione dell'effetto collaterale lamentato al farmaco che si programma di sospendere. La conoscenza del profilo farmacodinamico e farmacocinetico dell'antipsicotico risulta quindi utile, così come talvolta la relazione temporale tra comparsa dell'effetto collaterale e l'inizio del farmaco o l'incremento del dosaggio dello stesso.

L'obiettivo di questo articolo vuole essere quello di presentare, sulla base degli attuali dati disponibili in letteratura, i principali aspetti che lo psichiatra deve tenere in considerazione quando si accinge a fare uno switch da un antipsicotico a un altro. In particolare questo lavoro farà riferimento allo switch da un antipsicotico di prima o seconda generazione ad asenapina^{2,3}, ultima molecola della classe a essere disponibile.

Attraverso una ricerca sui principali motori di ricerca (pubmed e medline in particolare) sono state selezionate le review disponibili dal 2005 relative alla modalità di switch tra molecole antipsicotiche e alle caratteristiche farmacocinetiche di tutte le molecole antipsicotiche. Si è poi fatto riferimento alle evidenze di letteratura disponibili più recenti e rilevanti per redigere questo articolo. Dopo un breve riassunto sulle principali caratteristiche farmacologiche degli antipsicotici, saranno descritti i principali rischi associati allo switch tra antipsicotici (rebound farmacocinetico e farmacodinamico) e le principali modalità di switch che possono essere attuate nella normale pratica clinica per evitare o almeno ridurre tali rischi.

Switch e proprietà farmacologiche degli antipsicotici

La conoscenza delle caratteristiche farmacodinamiche e farmacocinetiche dei diversi farmaci antipsicotici risulta essenziale non solo per prevedere la risposta terapeutica e gli eventuali effetti indesiderati, ma anche per compren-

dere le problematiche cliniche associate allo switch fra antipsicotici e per consentirne una gestione ottimale^{4,5}.

Le azioni farmacologiche degli antipsicotici, come è noto, sono riconducibili alla loro capacità di legame con i recettori di diversi neurotrasmettitori. La principale caratteristica farmacodinamica degli antipsicotici è rappresentata dalla loro capacità di bloccare i recettori dopaminergici D_2 post-sinaptici con conseguente riduzione dell'iperattività dopaminergica a livello mesolimbico, che si ipotizza essere alla base dell'insorgenza delle psicosi, della mania e dell'aggressività⁶. Se da un lato il meccanismo comune degli antipsicotici è l'azione di antagonismo a livello dei recettori D_2 , dall'altro esistono differenze farmacodinamiche clinicamente rilevanti tra le varie molecole. Le principali differenze tra gli antipsicotici di prima e seconda generazione risiedono sia in una diversa affinità di legame a livello dei recettori D_2 (Tab. I), sia nella caratteristica e significativa azione di antagonismo sui recettori serotoninergici $5HT_{2A}$ mostrata dagli antipsicotici atipici a differenza dei cosiddetti "tipici". Gli antipsicotici atipici, grazie a quest'azione farmacodinamica, consentono di ridurre il rischio e l'intensità di alcuni eventi avversi, in particolare effetti extrapiramidali (EPS) e iperprolattinemia, caratteristici degli antipsicotici di prima generazione⁷.

Relativamente all'affinità mostrata in Tabella I è possibile ipotizzare come una maggiore affinità a livello dei recettori D_2 da un lato conferisca a un antipsicotico una maggiore incisività ed efficacia sui sintomi psicotici e maniacali, all'altro esponga il farmaco a un maggior rischio di eventi avversi, quali EPS o iperprolattinemia, specie se tale azione non è "controbilanciata" da una maggiore azione antagonista sui recettori $5HT_{2A}$ (quindi da una maggiore affinità per i recettori $5HT_{2A}$ rispetto a quella sui D_2 - affinità relativa).

Si può quindi osservare come, ad esempio, tra gli antipsicotici atipici ad azione multirecettoriale (clozapina, olanzapina, quetiapina e asenapina), asenapina sia associata a una maggiore affinità per i recettori D_2 bilanciata allo stesso tempo da un'alta affinità per i recettori $5HT_{2A}$, aspetti questi che potrebbero giustificare la sua efficacia antimaniacale e atipica e il suo buon profilo di tollerabilità³.

Ulteriori differenze farmacodinamiche tra i vari antipsicotici riguardano l'affinità per altri sottotipi recettoriali, tra cui quelli serotoninergici, alfa-adrenergici, istaminergici e muscarinici colinergici. Le implicazioni cliniche di una maggiore affinità antagonista per questi diversi sistemi recettoriali da parte delle diverse molecole è riassunta nella Tabella II. Incrociando i valori di K_i delle varie molecole per i vari sistemi recettoriali della Tabella I con gli effetti descritti nella Tabella II, è possibile avere un'idea dei loro diversi profili clinici e dei loro profili di tollerabilità.

TABELLA I.
 Profili di legame recettoriale dei farmaci antipsicotici. Le affinità di legame recettoriale sono espresse come costanti di equilibrio (Ki) (da Correll, 2010, mod.).
 Receptor binding profiles of antipsychotic drugs. Receptor binding affinities are expressed as equilibrium constants (Ki) (from Correll, 2010, mod.)^a.

Classe di farmaci	Antipsicotici di seconda generazione										Antipsicotici di prima generazione			
	AMI	ARI	ASE	CLO	ILO	OLA	PALI	RIS	QUE	SER	ZIP	HAL	MOL	PER
Profili farmacodinamici: affinità di legame recettoriale (Ki)														
D ₂	1,3 ^c	0,66 ^{b,c}	8,9 ^c	210	3,3	20	2,8	3,77	770	2,7	2,6	2,6	120	1,4 ^c
5-HT _{1A}	>10.000 ^d	5,5 ^{b,c}	8,6 ^c	160	33	610	480	190	300	2.200	1,9 ^{b,c}	1.800	3.797 ^c	421
5-HT _{2A}	2.000 ^d	8,7 ^c	10,15 ^c	2,59	0,2	1,5	1,2	0,15	31	0,14	0,12	61	5.000	5 ^c
5-HT _{2c}	>10.000 ^d	22 ^c	10,46 ^c	4,8	14	4,1	48	32	3.500	6,0	0,9	4.700	>10.000 ^c	132 ^c
α ₁	7.100 ^d	26 ^c	8,9 ^c	6,8	0,31	44	10	2,7	8,1	3,9	2,6	17	2.500	10
α ₂	1.600 ^d	74 ^b	9,5 ^c	158	3	280	80	8	80	190	154	600	625	500
H ₁	>10.000 ^e	30 ^c	9,0 ^c	3,1	12,3	0,08	3,4	5,2	19	440	4,6	260	>10.000 ^c	8
M ₁	N/A	6.780 ^c	5,09 ^c	1,4 ^c	4.898 ^c	2,5 ^c	>10.000 ^c	>10.000 ^c	120 ^c	5.000	300 ^c	>10.000 ^c	>10.000 ^c	1.500
M ₂	N/A	3.510 ^c	4,5 ^c	204 ^c	3.311 ^c	622 ^c	>10.000 ^c	>10.000 ^c	630 ^c	N/A	>3.000 ^c	>10.000 ^c	N/A	N/A
M ₃	N/A	4.680 ^c	4,67 ^c	109 ^c	>10.000 ^c	126 ^c	>10.000 ^c	>10.000 ^c	1.320 ^c	2.692 ^c	>1.300 ^c	>10.000 ^c	>10.000 ^c	1.848 ^c
M ⁴	N/A	1.520 ^c	5,09 ^c	27 ^c	8.318 ^c	350 ^c	>10.000 ^c	>10.000 ^c	660 ^c	N/A	>1.600 ^c	>10.000 ^c	N/A	N/A

AMI: amisulpride; ARI: aripiprazolo; ASE: asenapina; CLO: clozapina; ILO: iloperidone; OLA: olanzapina; PALI: paliperidone; QUE: quetiapina; SER: sertindolo; ZIP: ziprasidone; HAL: aloperidolo; MOL: molindone; PER: perfenazina

^a I dati sono rappresentati come costante di equilibrio (Ki) (nM), cioè quantità nanomolare di antipsicotico necessaria a bloccare il 50% dei recettori in vitro. Perciò un numero inferiore denota una maggiore affinità di legame recettoriale; ^b Agonismo parziale; ^c Dati ottenuti da recettori recettoriali umani clonati; ^d Dati provenienti dal ratto; ^e Dati provenienti dalla cavia.

In generale per esempio emerge come tra gli antipsicotici atipici, clozapina, quetiapina e olanzapina, in virtù di un'elevata affinità per i recettori istaminergici, siano molecole associate a un elevato rischio di sonnolenza, sedazione e di aumento ponderale. Tra gli antipsicotici di nuova generazione, aripiprazolo e asenapina, meno affini per questi sistemi recettoriali, appaiono invece decisamente meglio tollerabili da questo punto di vista. Allo stesso modo clozapina e olanzapina appaiono mostrare una maggiore azione anticolinergica rispetto a quetiapina, laddove asenapina non mostra alcuna azione a tale livello con le implicazioni cliniche che emergono dalla Tabella, soprattutto in termini di minori rischi cardiovascolari e problemi cognitivi. Gli antipsicotici sono composti altamente lipofili che vengono in genere assorbiti rapidamente e pressoché completamente nel tratto gastrointestinale. La loro biodisponibilità varia notevolmente a causa dell'elevato metabolismo epatico di primo passaggio. Gli antipsicotici sono infatti estesamente metabolizzati a livello epatico, a opera di vari enzimi di ossidazione e coniugazione, prima di essere escreti prevalentemente per via renale. L'emivita plasmatica è il parametro più importante di cui è necessario tener conto nell'effettuare uno switch tra due antipsicotici. Come sarà spiegato in dettaglio più avanti, il rischio di effetti indesiderati rebound è particolarmente elevato in seguito alla brusca interruzione di un antipsicotico a emivita breve e sua sostituzione con un antipsicotico a emivita più lunga.

Possibili problematiche cliniche associate allo switch tra antipsicotici

Date le differenti proprietà farmacodinamiche e farmacocinetiche esistenti tra i diversi antipsicotici, lo switch tra queste molecole può spesso essere associato all'insorgenza, seppur transitoria, di manifestazioni cliniche indesiderate. In particolare, se lo switch non è condotto correttamente, possono manifestarsi effetti indesiderati imputabili a effetto rebound e sintomi da sospensione⁸. La possibilità di effetti rebound e da sospensione è maggiore quando i due antipsicotici (pre- e post-switch) differiscono tra loro per profilo farmacodinamico (rebound farmacodinamico) o quando l'emivita dell'antipsicotico pre-switch è particolarmente breve (rebound farmacocinetico).

TABELLA II.

Effetti del blocco dei recettori durante lo switch (da Correll, 2010, mod.)⁴. *Effects of blockade of receptors during switching (from Correll, 2010, mod.)⁴.*

Recettore	Effetti del blocco
D ₂	Antipsicotico, antimaniacale, antiaggressione, EPS/acatisia, discinesia tardiva, aumento della prolattina
α ₁ -adrenergico	Ipotensione posturale, vertigini, sincope
α ₂ -adrenergico	Antidepressivo, aumento della vigilanza, aumento della pressione arteriosa
H ₁	Ansiolitico, sedazione, induzione del sonno, aumento di peso, anti-EPS/acatisia
M ₁ (centrale)	Memoria, capacità cognitive, bocca secca, anti-EPS/acatisia
M ₂₋₄ (periferico)	Visione sfuocata, stipsi, ritenzione urinaria, tachicardia, ipertensione
5-HT _{1A} (agonismo parziale)	Ansiolitico, antidepressivo, anti-EPS/acatisia
5-HT _{2A}	Anti-EPS/acatisia, antipsicotico (?)
5-HT _{2C}	Aumento di appetito/peso (?)

È importante tenere a mente che gli eventi avversi che compaiono durante uno switch da antipsicotico ad altro antipsicotico possono essere imputabili ovviamente anche al nuovo antipsicotico, ma più spesso sono attribuibili ad effetto rebound derivante dalla eccessivamente rapida sospensione del primo antipsicotico.

Si ha un effetto **rebound farmacodinamico** quando i recettori di un paziente precedentemente esposti per un periodo prolungato di tempo a un'azione di blocco da parte di uno specifico antipsicotico (con conseguente effetto di up-regulation) si ritrovano improvvisamente esposti al ligando endogeno per quel tipo di recettore.

Questo può verificarsi alla sospensione brusca di un antipsicotico o in una fase di switch brusco ad altro farmaco con affinità minore nei confronti di quel medesimo sistema recettoriale.

Gli effetti rebound che il paziente manifesta sono generalmente opposti a quelli imputabili al blocco recettoriale.

Nella Tabella III sono riassunti i più frequenti effetti clinici potenzialmente associati a sospensioni brusche di farmaci con alte affinità per i recettori indicati.

Tanto maggiore è l'affinità di un antipsicotico per uno specifico sistema recettoriale rispetto a quello che vi subentra, tanto maggiore sarà il rischio di comparsa di effetti da rebound farmacodinamico.

Le principali sindromi da rebound che si possono verificare in corso di switch tra antipsicotici sono essenzialmente tre.

La prima è quella da **rebound dopaminergico**, dovuta a ipersensibilità nei confronti della dopamina endogena, che si manifesta come psicosi o mania da supersensibilità (per effetto sul sistema mesolimbico) oppure con discinesia da rebound (per effetto sul sistema nigrostriatale).

La diagnosi differenziale tra una possibile recidiva e la comparsa di sintomatologia psicotica o maniaca da su-

persensibilità si basa sul fatto che nella recidiva i sintomi hanno insorgenza tardiva, mentre nella psicosi da supersensibilità dopaminergica vi è una rapida insorgenza dei sintomi immediatamente dopo la sospensione del primo farmaco⁹.

Nel caso per esempio di switch rapido ad asenapina si potrebbe avere un effetto rebound dopaminergico se il precedente antipsicotico, interrotto troppo bruscamente, ha una K_i per i recettori D₂ più bassa (cioè una maggiore affinità) rispetto a quella di asenapina, come nel caso degli antipsicotici tipici (aloperidolo, perfenazina) o da risperidone, paliperidone e ziprasidone.

Analoghi fenomeni di rebound si potrebbero verificare in caso di switch repentino da queste stesse molecole a olanzapina, clozapina, quetiapina e aripiprazolo.

La seconda sindrome è quella da **rebound istaminergico**, frequente in caso di sospensione brusca di un antipsicotico con una potente azione di blocco istaminergico, come nel caso di clorpromazina, clozapina, quetiapina e olanzapina. Questi farmaci hanno un'affinità relativa per i recettori H₁ all'incirca 100 volte superiore rispetto ad asenapina (appaiono infatti associati a maggiore sonnolenza rispetto ad asenapina); poiché il blocco del recettore H₁ è associato a un effetto ansiolitico, sedativo, di induzione del sonno, aumento di appetito e di peso, una brusca sospensione di uno degli antipsicotici precedentemente menzionati con switch ad asenapina potrebbe determinare l'insorgenza di agitazione, ansia e insonnia, oltre a EPS/acatisia come effetti da rebound istaminergico. Analoghi effetti potrebbero verificarsi in caso di switch da queste molecole ad aripiprazolo.

Il terzo tipo di **rebound farmacodinamico** è quello **colinergico**, che si verifica se si interrompe un antipsicotico con una potente azione di blocco colinergico, come nel caso di clozapina, olanzapina e quetiapina; in sostanza,

TABELLA III.

Possibili effetti da sospensione/rebound durante lo switching (da Correll, 2010, mod.)⁴. *Potential withdrawal/rebound during switching (from Correll, 2010, mod.)⁴.*

Recettore	Possibili effetti da rebound/sospensione
D ₂	Psicosi, mania, agitazione, acatisia, discinesia da sospensione
α ₁ -adrenergico	Tachicardia, ipertensione
α ₂ -adrenergico	Ipotensione
H ₁	Ansia, agitazione, insonnia, irrequietezza, EPS/acatisia
M ₁ (centrale)	Agitazione, confusione, psicosi, ansia, insonnia, scialorrea, EPS/acatisia
M ₂₋₄ (periferico)	Diarrea, sudorazione, nausea, vomito, bradicardia, ipotensione, sincope
5-HT _{1A} (agonismo parziale)	Ansia, EPS/acatisia
5-HT _{2A}	EPS/acatisia, psicosi (?)
5-HT _{2C}	Riduzione dell'appetito (?)

si tratta degli stessi farmaci che possono determinare il rebound istaminergico. Anche in questo caso, il brusco passaggio ad asenapina, per eccessiva stimolazione del recettore M₁ (centrale), può determinare sintomi da rebound come agitazione, insonnia, confusione mentale, psicosi, ansia, scialorrea, EPS/acatisia; inoltre, per eccessiva stimolazione dei recettori M₂₋₄ (periferici) può verificarsi l'insorgenza di una sorta di *flu-like syndrome*, con diarrea, sudorazione, nausea, vomito, bradicardia, ipotensione, sincope.

Clozapina e olanzapina sono certamente le molecole con maggiore affinità per i recettori colinergici e si ipotizza che questa azione rappresenti una delle ragioni per cui qualsiasi switch da queste molecole (in particolare da clozapina) sia tra quelli che richiedono tempi più lunghi e maggiori accortezze cliniche.

Correll⁴ rappresenta le affinità relative per i vari sistemi recettoriali per ogni molecola di antipsicotico, andando a prevedere i possibili fenomeni da rebound che possono verificarsi durante i vari passaggi tra antipsicotici (Fig. 1).

Possibili strategie per gestire il rischio di sindromi da astinenza e da rebound in corso di switch

Fortunatamente sono disponibili differenti strategie per prevenire o almeno ridurre di intensità le sindromi da astinenza e da rebound durante lo switch nel trattamento con antipsicotici.

Queste comprendono l'utilizzo di benzodiazepine, antistaminici, anticonvulsivanti, anticolinergici, beta-blocanti oppure il protrarsi della fase di switch e l'applicare la strategia di switch mirata sulla base delle specificità delle molecole coinvolte nello switch^{10,11}. L'uso di farmaci anticolinergici potrebbe per esempio aiutare ad evitare

il rebound colinergico¹². Al fine di ridurre il rischio di insonnia da rebound quando si interrompe il trattamento con un antipsicotico ad alta affinità per i recettori istaminergici H₁, una strategia adeguata potrebbe invece essere rappresentata dall'utilizzo aggiuntivo di benzodiazepine o di altri sedativi. Una buona informazione inoltre ai pazienti circa questi fenomeni da rebound, dovrebbe essere sempre messa in atto per favorire l'adesione alla nuova terapia impostata.

Certamente l'impostazione di una specifica modalità di switch tra antipsicotici tra quelle descritte in letteratura possono contribuire enormemente a ridurre il rischio dei fenomeni sopra descritti (Figg. 1, 2)⁸⁻¹⁰.

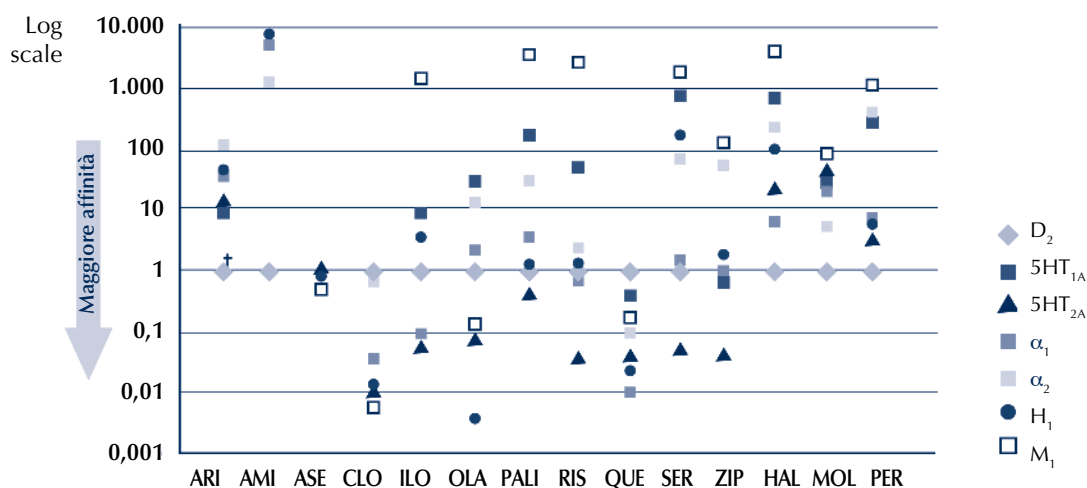
La strategia più semplice è la cosiddetta "abrupt switch", in cui si sostituisce in maniera immediata un farmaco con un altro (brusca interruzione del primo farmaco antipsicotico, successiva introduzione a dosaggio pieno del secondo antipsicotico). Questa modalità di switch è quella che spesso si riscontra nella pratica clinica in quanto i pazienti interrompono bruscamente e autonomamente il trattamento antipsicotico e il medico è costretto a ripristinare, altrettanto rapidamente, un trattamento antipsicotico quando viene a conoscenza della interruzione. È il tipo di switch che è associato a un maggior rischio di fenomeni rebound.

Se programmato dal clinico, andrebbe invece riservato esclusivamente ai casi in cui un paziente riporti un evento avverso grave imputabile alla terapia antipsicotica in corso.

Un caso di abrupt switch in tal senso è quello a cui per esempio potrebbe dover ricorrere il clinico nel caso di comparsa di complicazioni cliniche importanti associate all'uso di clozapina quali per esempio miocarditi, fenomeni di agranulocitosi, di fronte alle quali, non è possibile procedere a riduzioni graduali della clozapina, ma

Il grafico riporta per ogni farmaco antipsicotico le costanti di affinità relative secondo una scala logaritmica (affinità relative rispetto alla affinità per i recettori D_2 , convenzionalmente considerate pari a 1 per ogni singolo farmaco). Se si prende come esempio olanzapina, si può dedurre che alla dose necessaria per bloccare il 50% dei recettori D_2 , olanzapina mostra una affinità circa 10 volte superiore per i recettori M_1 e $5HT_{2A}$, e almeno 100 volte superiore per quelli H_1 . Clinicamente, ciò significa che: 1) come parte dell'azione antipsicotica/antimaniacale di olanzapina avrà anche un'azione anti-istaminergica e anti-muscarinica (sedazione); 2) l'effetto sedativo dovuto all'azione anti-istaminergica si avrà prima del raggiungimento di una dose efficace sui sintomi psicotici (affinità relativa per i recettori H_1 superiore di circa 100 volte rispetto a quella per i recettori D_2)

Ogni volta che il valore K_i per un sistema recettoriale è più basso (affinità superiore) che per il recettore dopaminergico, ci si aspetta come parte del trattamento antipsicotico un effetto collaterale derivante dal blocco di quel sistema recettoriale.



AMI: amisulpride; ARI: aripiprazolo; ASE: asenapina; CLO: clozapina; ILO: iloperidone; OLA: olanzapina; PALI: paliperidone; QUE: quetiapina; SER: sertindolo; ZIP: ziprasidone; HAL: aloperidolo; MOL: molindone; PER: perfenazina
 $K(nM)$: concentrazione nanomolare dell'antipsicotico richiesta per bloccare il 50% dei recettori in vitro (cioè un numero inferiore equivale a una maggiore affinità di legame al recettore).
 Dati basati esclusivamente su recettori cerebrali umani. † Agonismo parziale

FIGURA 1.

Valori approssimativi di K_i relativi ai profili rilevanti del sistema recettoriale degli antipsicotici selezionati (da Correll, 2010, mod.)⁴. *Approximate relative K_i values for relevant receptor binding profiles of selected antipsychotics (from Correll, 2010, mod.)⁴.*

per la sicurezza del paziente è necessario interrompere immediatamente la terapia. Esiste poi la modalità del "taper switch", in cui alla graduale sospensione del primo farmaco corrisponde l'immediato inizio del secondo antipsicotico a dosaggio terapeutico; questa modalità si può attuare nei casi in cui il nuovo farmaco non necessiti di titolazione; in caso contrario sarebbe più utile e corretta la modalità del "cross-taper switch", in cui alla graduale sospensione del primo farmaco corrisponde il progressivo incremento del dosaggio del nuovo antipsicotico. La modalità in molti casi più adeguata per effettuare

lo switch è quella del cosiddetto "plateau cross-taper switch", che prevede l'aggiunta alla dose terapeutica piena somministrata del primo antipsicotico, del secondo antipsicotico (con aumento di dosaggio del nuovo farmaco, se prevista una titolazione), un periodo in cui ambedue gli antipsicotici vengono somministrati a dosaggio terapeutico e una successiva graduale sospensione del primo farmaco. Il periodo di co-somministrazione delle due molecole deve avvenire per un periodo di tempo tale da dare il tempo al nuovo antipsicotico di raggiungere il picco massimo di concentrazione, ed essere quindi in

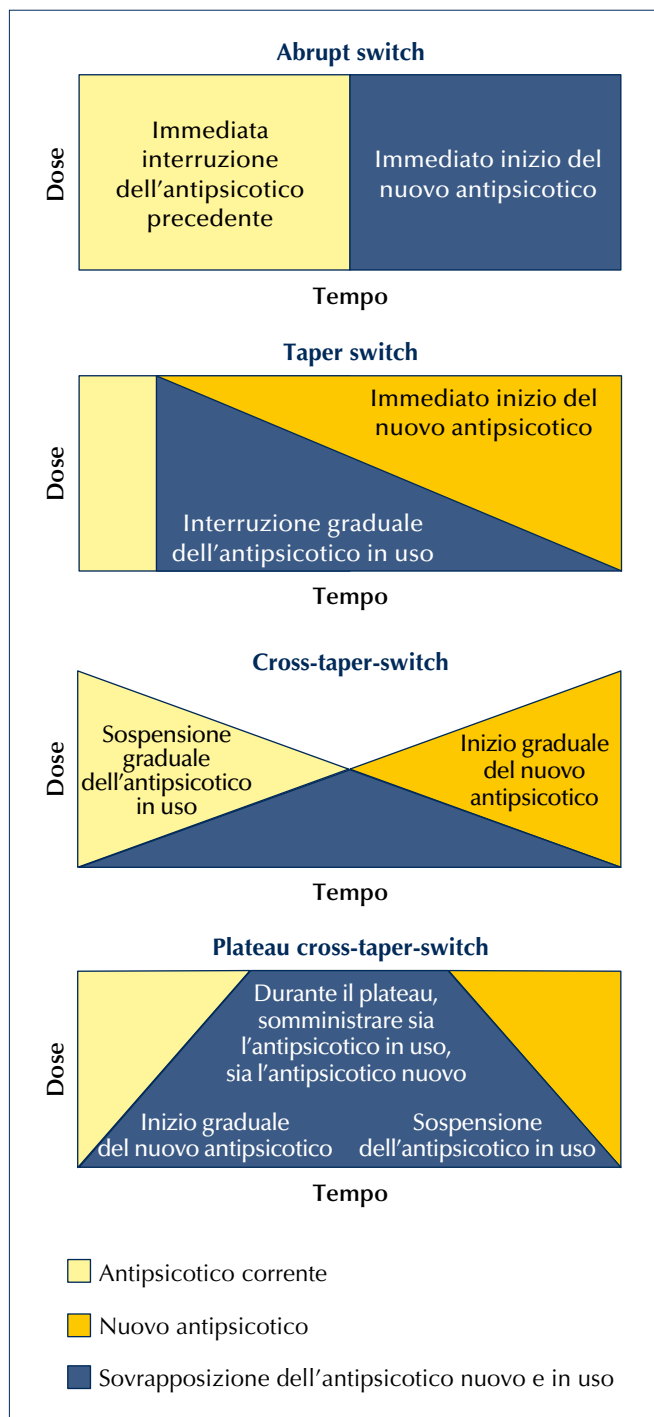


FIGURA 2. Possibili strategie di switch. *Possible switch strategies.*

grado, quando si inizierà la sospensione della prima molecola, di legarsi ai vari sistemi recettori (D_2 in particolare) senza che questi rimangano scoperti e iperstimolati dal loro substrato dando origine ai fenomeni di rebound. Ad eccezione dell' "abrupt switch", le altre strategie di

switch prevedono la contemporanea somministrazione, a diverso dosaggio, dei due farmaci per un certo periodo di tempo. In teoria, nel caso in cui i due farmaci abbiano un profilo farmacodinamico simile, la co-somministrazione potrebbe risultare in una transitoria accentuazione degli eventuali effetti indesiderati. Tuttavia, una rassegna della letteratura riguardante studi in cui erano state utilizzate modalità di switch con "crossover" tra antipsicotici non ha documentato un aumentato rischio di effetti indesiderati nella fase di passaggio tra un antipsicotico e l'altro¹³. In caso di concomitante terapia con altri farmaci che possono inibire o indurre in modo significativo gli enzimi responsabili del metabolismo dei vari antipsicotici, la situazione potrebbe risultare ovviamente più complessa da gestire¹⁴. Senza entrare troppo nel merito di questo aspetto, che non rientra negli obiettivi di questo articolo, è importante tuttavia evidenziare come diverse molecole tra cui alcuni antidepressivi (in particolare fluoxetina, paroxetina e fluvoxamina), o alcuni stabilizzatori dell'umore (ad esempio, carbamazepina e acido valproico), farmaci antiepilettici etc possono influenzare il metabolismo degli antipsicotici¹⁴.

Come si è detto, generalmente, è raccomandabile passare lentamente da un antipsicotico a un altro con una fase di sovrapposizione tra entrambi gli antipsicotici somministrati (plateau-cross taper switch)^{15 16}. Questa modalità appare essere la migliore soprattutto nel caso di switch da molecole ad elevata affinità per i recettori istaminergici e/o colinergici quali olanzapina, clozapina e quetiapina ad asenapina⁴.

Nel caso specifico del passaggio da queste molecole ad asenapina, sulla base dei dati disponibili in letteratura e sulla base delle differenti caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche esistenti tra le varie molecole, si potrebbe ipotizzare che lo switch possa avvenire con una iniziale aggiunta ad uno degli antipsicotici sopra citati (clozapina, olanzapina, quetiapina XR) di asenapina alla dose standard che deve essere somministrata (5 mg 2/die o 10 mg 2/die, BID). La co-somministrazione dovrebbe durare almeno 3 giorni (tempo per raggiungere lo steady-state di asenapina). Dopo questo periodo, prolungabile sulla base del giudizio del clinico, l'antipsicotico da sospendere dovrebbe essere ridotto gradualmente del 25 o del 50% della sua dose iniziale ogni 4-5 sue $T_{1/2}$ (Tab. IV). Facendo riferimento ad altri antipsicotici, nel passaggio condotto troppo bruscamente per esempio da risperidone ad asenapina, i potenziali rischi di rebound (EPS/acatasia e psicosi) potrebbero essere dovuti ad eccessiva esposizione dei recettori serotoninergici $5-HT_{2A}$ sovraespressi al ligando endogeno (serotonina). Analoghi rischi potrebbero verificarsi nel passaggio da risperidone ad olanzapina o quetiapina.

Vista la ipotizzata azione antipsicotica del blocco $5HT_{2A}$ oltre a quella di attenuazione degli effetti collate-

TABELLA IV.
Emivita dei farmaci antipsicotici. *Half-life of antipsychotic drugs.*

Quetiapina IR, ziprasidone	7-12 ore
lloperidone	14-17 ore
Amisulpride, clozapina, quetiapina XR	20-24 ore
Aloperidolo, perfenazina	20-24 ore
Risperidone/paliperidone	20-24 ore
Olanzapina	30-36 ore
Aripiprazolo, sertindolo	72, 53-102 ore

rali sempre legata a tale blocco, asenapina, così come amisulpiride, olanzapina e quetiapina andandosi a sostituire troppo repentinamente a risperidone potrebbe apparire scarsamente incisiva sui deliri e sui sintomi maniacali e maggiormente gravata da EPS che invece sarebbero più correttamente da attribuire al brusco switch. Ancora una volta la modalità di switch migliore da adottare può considerarsi quella del plateau cross-taper e, visti i valori di emivita delle due molecole, i tempi e le modalità di switch possono orientativamente essere sovrapponibili a quelle da olanzapina o quetiapina XR verso asenapina.

Nel caso del passaggio troppo veloce da aloperidolo ad asenapina, il rischio di rebound maggiore potrebbe essere quello dopaminergico, così come da amisulpride, paliperidone, risperidone, ziprasidone. Le modalità ed i tempi di switch sono sovrapponibili a quelli già descritti per il passaggio dagli antipsicotici atipici.

Il rebound su base farmacocinetica si verifica, come anticipato, quando l'antipsicotico post-switch è relativamente sottodosato, cioè quando i suoi livelli plasmatici non sono sufficientemente elevati (perché ancora instabili) per raggiungere un grado di blocco funzionale dei recettori simile a quello ottenuto dal farmaco pre-switch. In termini clinici, il risultato del rebound su base farmacocinetica è identico a quello del rebound farmacodinamico, ma per motivi farmacocinetici.

Un effetto rebound farmacocinetico si verifica, per esempio, quando l'antipsicotico post-switch ha un'emivita molto superiore rispetto a quella del farmaco pre-switch e la sospensione di questo è avvenuta troppo velocemente.

In generale, tanto minore è il valore di emivita di un antipsicotico che deve essere sospeso e sostituito con un altro antipsicotico, tanto maggiore sarà il rischio della comparsa di effetti rebound farmacodinamici alla sua brusca sospensione. Ciò è ancora più evidente se si inserisce in terapia un antipsicotico con emivita molto più lunga; in tal caso prima che il nuovo antipsicotico (post-switch) abbia raggiunto lo steady-state (livelli plasmatici stabili tali da bloccare costantemente i recettori bersaglio) il precedente antipsicotico (pre-switch) avrà smes-

so di agire, il che comporta una esposizione al ligando endogeno dei recettori precedentemente bloccati, con comparsa di effetti clinici rebound.

Il caso più evidente è quello della quetiapina IR, che ha una $t_{1/2}$ di 7-12 ore. Quindi, per prevenire i sintomi da rebound farmacocinetico in questi casi, la sospensione della quetiapina IR o lo switch ad altro antipsicotico con emivita più lunga, per esempio ad asenapina, dovrà essere più lenta rispetto a quando lo switch viene fatto a partire da quetiapina XR ($t_{1/2} = 20-24$ ore).

Se durante il passaggio da quetiapina IR ad asenapina il rischio di rebound farmacocinetico richiede che si applichino tempi più lunghi per lo switch, questo non accade per lo switch da aripiprazolo, il farmaco antipsicotico ad emivita più lunga ($t_{1/2} = 72$ ore). Esso impiega circa 15 giorni a scomparire del tutto dal plasma e circa 6 giorni a ridurre la sua concentrazione plasmatica al 25% di quella originaria. Lo switch da aripiprazolo ad asenapina può infatti considerarsi tra i più rapidi ad effettuarsi, previa co-somministrazione per almeno 3 giorni delle due molecole (tempo necessario ad asenapina per raggiungere lo steady-state).

Per comprendere l'effetto rebound farmacocinetico, paradigmatico è il caso dello switch tra quetiapina IR (antipsicotico con emivita più breve) ad aripiprazolo (antipsicotico con emivita più lunga): se si interrompe bruscamente la quetiapina IR e si inizia aripiprazolo, ci sarà un lungo periodo di tempo in cui il paziente rimarrà scoperto dall'azione di blocco recettoriale dopaminergico; di conseguenza il paziente resterà a lungo esposto all'azione della dopamina endogena (iperattiva a livello mesolimbico, ad esempio) su recettori che risulteranno sovra-rappresentati per effetto del precedente blocco (up-regulation). Questo può determinare effetti clinici rilevanti di peggioramento sintomatologico e può indurre erroneamente a pensare che aripiprazolo sia inefficace in quel determinato paziente.

Conclusioni

Switch di successo (sia che si tratti del passaggio da un farmaco di prima generazione a uno di seconda generazione, sia che si tratti del passaggio tra antipsicotici di seconda generazione) richiedono pianificazione, tempo e dosaggi accurati.

Le possibilità di un paziente di raggiungere una monoterapia stabile e di successo sono massimizzate da una corretta modalità di switch che non può essere lasciata al caso, ma che deve essere selezionata e impostata sulla base della conoscenza delle caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche dei due antipsicotici coinvolti nello switch.

Questo è alla base di una corretta interpretazione della risposta clinica al nuovo antipsicotico che viene sommi-

nistrato al paziente, non confondendo i reali effetti della molecola da quelli che invece potrebbero essere effetti da rebound dal precedente trattamento, destinati quindi a ridursi nel tempo.

Tra le possibili modalità di switch, il cosiddetto “plateau cross-taper switch” è da preferirsi ove possibile, soprattutto nei casi in cui si passi 1) da un antipsicotico con elevata affinità per i recettori H_1 e M_1 (clorproamazina, clozapina, olanzapina e quetiapina) ad uno con ridotta affinità per gli stessi; 2) da un antipsicotico con breve emivita (ad esempio quetiapina IR) a uno con emivita molto più lunga; 3) da un antipsicotico con elevata affinità per i recettori D_2 (ad esempio un antipsicotico tipico,

risperidone, paliperidone) a uno con minore affinità o con agonismo parziale.

Asenapina, insieme alle sue caratteristiche di efficacia e tollerabilità, può considerarsi una delle molecole più facilmente utilizzabili in caso di switch in quanto ha un profilo recettoriale bilanciato e non necessita di titolazione, potendo quindi essere iniziato già a dose piena applicando un plateau cross-taper switch¹⁷.

Informare paziente e caregiver non solo sui potenziali benefici dello switch, ma anche sugli spiacevoli ma temporanei effetti che potrebbero verificarsi, rappresenta inoltre un fattore critico nel raggiungimento del miglior outcome terapeutico possibile¹⁸.

Asenapina è un antipsicotico di seconda generazione, indicato per il trattamento degli episodi maniacali associati a disturbo bipolare di tipo I. Appartiene alla famiglia delle dibenzossepinoirrolidine e agisce come antagonista sia dei recettori D_2 della dopamina sia sui recettori $5-HT_{2A}$ della serotonina. Tuttavia, dal punto di vista farmacodinamico asenapina si differenzia dagli altri antipsicotici di seconda generazione, perché oltre ad essere multi-target ed avere un elevato rapporto di affinità $5-HT_{2A/D2}$ è in grado di legarsi con elevata affinità e funzionare da antagonista anche sulle varie sottoclassi di recettori alfa₁ e alfa₂-adrenergici, sui recettori D_1 , D_3 e D_4 della dopamina e sui recettori H_1 dell'istamina, così come per 8 sottotipi di recettore per la serotonina²³. Asenapina mostra invece una bassa affinità nei confronti dei recettori colinergici di tipo muscarinico.

L'assenza di azione anticolinergica, insieme alla minor affinità sui recettori H_1 rispetto agli antipsicotici atipici ad azione multi-recettoriale, quali clozapina, quetiapina ed olanzapina, la rendono una molecola estremamente maneggevole perché associata a minor rischio di sonnolenza, sedazione, ma soprattutto di complicazioni di natura cardiometabolica.

Da un punto di vista del profilo di tollerabilità, negli studi clinici in fase acuta, asenapina ha mostrato un basso rischio di sintomi extrapiramidali, sovrapponibile ad olanzapina (7,2% vs. 7,9%)¹⁹; mentre ha mostrato un minor rischio di aumento ponderale e un minor impatto sui parametri metabolici rispetto ad olanzapina, sia nel breve che nel lungo termine²⁰.

Tra gli effetti collaterali che si possono verificare con maggiore frequenza possono rientrare manifestazioni d'ansia e sonnolenza (RCP asenapina). Quest'ultima in molti casi si manifesta tuttavia in maniera transitoria nel tempo²¹. L'alta e bilanciata affinità per diversi recettori serotoninergici possono rappresentare un vantaggio in termini di efficacia clinica, oltre che antimaniacale anche antidepressiva e ansiolitica rispetto ad altri farmaci simili, sfruttabile soprattutto nel trattamento degli episodi misti associati a disturbo bipolare di tipo I.

Dal punto di vista farmacocinetico, la T_{max} di asenapina è di 30-90 minuti e l'emivita è di circa 24 ore dopo una fase iniziale di redistribuzione. Il farmaco viene eliminato per glucuronidazione, a opera dell'UGT1A4, e per metabolismo ossidativo da parte del citocromo P450, principalmente dall'isoenzima CYP1A2. Un dato importante è che asenapina, a differenza di altri antipsicotici, non necessita di titolazione della dose. Il farmaco disponibile in compresse sublinguali a rapida dissoluzione richiede delle precise modalità di somministrazione: posta sotto la lingua, non deve essere ingoiata o masticata ma è necessario attendere che si dissolva in pochi secondi. Per 10 minuti, inoltre, per evitare alterazioni nella biodisponibilità del farmaco, è necessario che non vengano assunti cibi o bevande (RCP asenapina). La formulazione sublinguale, in alcuni pazienti può determinare fenomeni di ipoestesia e disgeusia (RCP asenapina).

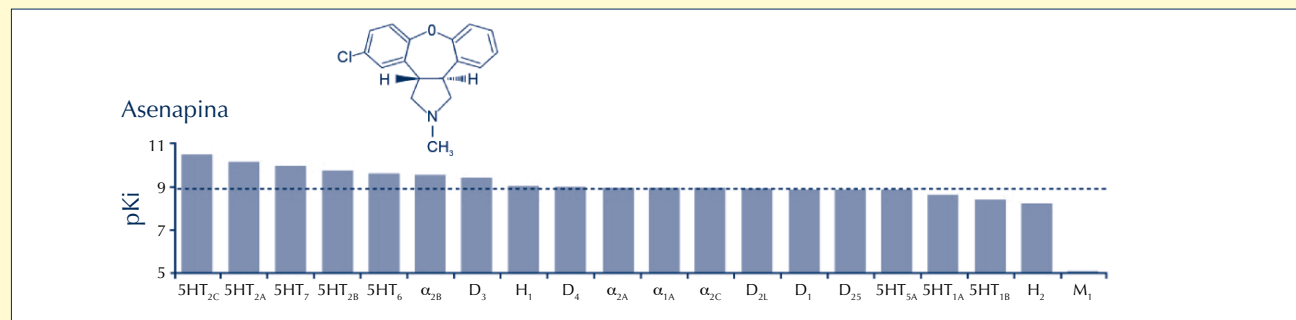


FIGURA 3.

Profilo recettoriale di asenapina. La linea tratteggiata rappresenta la pKi del recettore D_2 ³. *Selected receptor signatures of asenapine. The dotted line represents the respective pKi for the D_2 receptor³.*

Conflitto di interessi

Il dott. Umberto Albert è stato relatore in simposi sponsorizzati da Lundbeck, Eli Lilly, Valeas, Otsuka e Bristol-Myers Squibb. Negli ultimi tre anni, il prof. Edoardo Spina è stato consulente e/o relatore in simposi sponsorizzati da AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Janssen e Lundbeck.

Bibliografia

- ¹ Stahl SM. *Antipsychotic agents*. In *Stahl' Essential Psychopharmacology*. 4th ed. New York: Cambridge University Press 2013, pp. 129-236.
- ² Stoner SC, Pace HA. *Asenapine: a clinical review of a second-generation antipsychotic*. Clin Ther 2012;34:1023-40.
- ³ 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.
- ⁴ Correll CU. *From receptor pharmacology to improved outcomes: individualising the selection, dosing, and switching of antipsychotics*. Eur Psychiatry 2010;25(Suppl 2):S12-21.
- ⁵ Tsutsumi C, Uchida H, Suzuki T, et al. *The evolution of antipsychotic switch and polypharmacy in natural practice: a longitudinal perspective*. Schizophr Res 2011;130:40-6.
- ⁶ Den Boer J, Korf J. *Dopamine receptor subtypes and schizophrenia: a clinical perspective*. In: Ellenbroek BA, Cools AR, eds. *Atypical antipsychotics*. Basel, Switzerland: Birkhäuser Verlag 2000, pp. 163-90.
- ⁷ Leucht S, Corves C, Arbter D, et al. *Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis*. Lancet 2009;373:31-41.
- ⁸ Ceroveckí A, Musil R, Klimke A et al. *Withdrawal Symptoms and rebound syndromes associated with switching and discontinuing atypical antipsychotics: theoretical background and practical recommendations*. CNS Drugs 2013;27:545-72.
- ⁹ Lambert TJ. *Switching antipsychotic therapy: what to expect and clinical strategies for improving therapeutic outcomes*. J Clin Psychiatry 2007;68(Suppl 6):10-3.
- ¹⁰ Buckley PF, Correll CU. *Strategies for dosing and switching antipsychotics for optimal clinical management*. J Clin Psychiatry 2008;69(Suppl 1):4-17.
- ¹¹ Rossi A, Canas F, Fagiolini A, et al. *Switching among antipsychotics in everyday clinical practice: focus on ziprasidone*. Postgrad Med 2011;123:135-59.
- ¹² Mori K, Nagao M, Yamashita H, et al. *Effect of switching to atypical antipsychotics on memory in patients with chronic schizophrenia*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2004;28:659-65.
- ¹³ Remington G, Chue P, Stip E, et al. *The crossover approach to switching antipsychotics: what is the evidence?* Schizophr Res 2005;76:267-72.
- ¹⁴ de Leon J, Santoro V, D'Arrigo C et al. *Interactions between antiepileptics and second-generation antipsychotics*. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2012;8:311-34.
- ¹⁵ Davis JM, Leucht S. *Commentary on strategies for switching antipsychotics*. BMC Med 2008;6:18.
- ¹⁶ Kane JM, Leucht S, Carpenter D et al. *The expert consensus guideline series. Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders: introduction: methods, commentary, and summary*. J Clin Psychiatry 2003;64(Suppl 12):5-19.
- ¹⁷ Cazorla P, Mackle M, Zhao J et al. *Safety and tolerability of switching to asenapine from other antipsychotic agents: pooled results from two randomized multicenter trials in stable patients with persistent negative symptoms in schizophrenia*. Neuropsychiatr Dis Treat 2012;8:247-57.
- ¹⁸ Correll CU. *Antipsychotic use in children and adolescents: minimizing adverse effects to maximize outcomes*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2008;47:9-20.
- ¹⁹ 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 Disorder 2009;11:673-86.
- ²⁰ Lambloom et al. Poster presented at the 164th Annual Meeting of the American Psychiatric Association, 14-18 May 2011.
- ²¹ Cazorla et al. Poster presented at the 164th Annual Meeting of the American Psychiatric Association, 14-18 May 2011.