

ALZHEİMER DEMANSIYLA İLİŞKİLİ AJİTASYONUN TEDAVİSİNDE FDA ONAYLI İLK ve TEK İLAÇ: BREXPIPAZOL

THE FIRST AND ONLY FDA APPROVED DRUG FOR THE TREATMENT OF AGITATION ASSOCIATED WITH ALZHEIMER'S DEMENTIA: BREXPIPAZOLE

 DOĞANCAN SÖNMEZ¹

¹Rize Devlet Hastanesi, Psikiyatri Kliniği

Sayın Editör;

Alzheimer Demansı (AD), yaşam beklentisinin kısalması ile ilişkilendirilen ve bilişsel gerileme ile karakterize edilen ilerleyici, nörodejeneratif bir hastalıktır. Son epidemiyolojik veriler, dünya çapında AD'lı insan sayısının 46,8 milyondan 2050 yılına kadar 131,5 milyona çıkacağını göstermektedir. AD'lı bireylerin yaklaşık yarısında ajitasyon gibi belirtiler ortaya çıkmaktadır. Ajitasyon, AD'de sıkça görülen nöropsikiyatrik semptomlardan biridir. Ajitasyonun, hastalığın ilerlemesinin hızlanması, hastaneye yatma riskinin artması, fonksiyonel düşüş ve yaşam kalitesinin azalmasıyla ilişkilendirildiği gözlemlenmiştir (1-3). Ajitasyon; anksiyete, sinirlilik, motor huzursuzluk ve anormal seslendirmenin yanı sıra hızlanma, gezinme, saldırganlık, bağırma ve gece rahatsızlıkları gibi gözlemlenebilir davranışları içeren geniş bir semptom yelpazesini kapsar (4). En sık karşılaşılan davranışsal belirtilerden biri ajitasyon, hastanın iç sıkıntısı nedeniyle aşırı hareket etmesini ifade eder ve bir kez başladığında hastalık süresince devam etme eğilimindedir. Ajitasyon, fiziksel olarak saldırgan olmayan davranışlar (huzursuzluk, adımlama, tekrarlayıcı davranışlar, eşyaları saklama, uygunsuz giyinme veya soyunma); fiziksel olarak saldırgan davranışlar (vurma, itme, çekme, ısırma, tekme atma, kavga etme); sözel olarak saldırgan olmayan davranışlar (negativizm, tekrar etme, konuşmalara karışma, sürekli ilgi isteme); ve sözel olarak saldırgan davranışlar (bağırma, garip sesler çıkarma, küfretme, öfke patlamaları) olarak kategorilere ayrılabilir. Hastalık ilerledikçe, ajitasyonun görülme sıklığı demansın ileri evrelerinde erken evreye göre yaklaşık 3.5 kat artar (5).

Kolinerjik sistemdeki eksiklik, ajitasyon veya saldırganlık sergileyen AD hastalarında daha şiddetli görünmektedir. AD ayrıca hipokampus ve frontal loba serotonerjik sistemin yaygın eksiklikleriyle de ilişkilidir. Ajitasyonun ortaya çıkışı, frontal lob işlev bozuklukları ve özellikle de orbitofrontal korteks (OFC) ve anterior singulat korteksin (ACC) anormal aktivasyonu ile ilişkilidir. Serotonerjik sistemin bozulması, AD hastalarında ajitasyon ve

irritabilitenin başlangıcını açıklamaya kısmen katkıda bulunabilir; dopaminerjik değişiklikler de rapor edilmiştir ve artan dopaminerjik serebellar dönüşüm, fiziksel olarak ajite edilmiş davranışlarla bağlantılıdır (4).

Demansın ilerleyen evrelerinde artan ajitasyon davranışının yönetimi, bakım verenler için giderek zorlaşan bir durum haline gelmektedir. Demanslı bir bireyin fiziksel ajitasyon davranışı sonucunda bakım verenlerde fiziksel yaralanmalar meydana gelebilir. Ayrıca, laf atma, küfretme, fiziksel uygunsuz yaklaşımlar gibi davranışlar, bakım verenin sosyal çevresinin ve desteğinin azalmasına neden olabilir. Hastanın evden habersiz çıkması veya kendisine zarar vermesi gibi durumlar, bakım verenin sürekli olarak hastayı gözlemlemesi gerektirebilir ve bu da işten ayrılma gibi sonuçlar doğurabilir, ekonomik kayıplara yol açabilir. Dolayısıyla, ajitasyonu olan demans hastasına bakım verenlerin üzerindeki yük artmaktadır. Bu yük ve bakımla ilgili sorunlar, bakım verenlerin duyarlı, kırılabilir, fiziksel ve duygusal olarak tükenmiş hissetmelerine yol açabilir. Yükü fazla olan bakım verenler, daha sinirli ve sabırsız olabilir ki bu da hastalarda psikiyatrik ve davranışsal semptomların artmasına veya alevlenmesine neden olabilir. Bu durumların sonucunda, hastanın farmakolojik tedavi için hastaneye yatırılması gerekebilir ve tedavi maliyetleri artabilir. Benzer şekilde, bakım verenin fiziksel ve psikolojik sağlık sorunları, ekonomik zorluklar yaşamayı tedavi maliyetlerini artırabilir. Bakım verenin ajitasyonu yönetme konusundaki zorlukları, hastanın bakımine yerleştirilmesine yol açabilir.

AD'ye yönelik ajitasyon gibi belirtileri tedavi etmek için onaylanmış farmakolojik tedaviler bulunmamaktaydı. Bu durum, bu hasta popülasyonu için karşılanmamış önemli bir tıbbi ihtiyaç yaratmakta ve aynı zamanda bakıcılar için önemli bir sıkıntı kaynağı oluşturmaktaydı. Alzheimer hastalığına bağlı demansla ilişkili ajitasyonu tedavi etmek için onaylanan ilk ve tek tedavi olan Brexpiprazol (REXULTI) 2023 yılı mayıs ayında Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayı almıştır.

Brexpiprazol, ajitasyon davranışlarına aracılık eden

Sorumlu yazar: Dr. Doğancan Sönmez, Rize Devlet Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Rize, Türkiye

E-posta: dogancansonmezz@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0937-8264>

Gönderim tarihi: 08.01.2024 **Kabul tarihi:** 21.02.2024

Atf: Sönmez D. Alzheimer Demansı ile İlişkili Ajitasyonun Tedavisinde Fda Onaylı İlk ve Tek İlaç: Brexpiprazol. Eskisehir Med J. 2024; 5(1): 32-33. doi: 10.48176/esmj.2024.156.

beyin devrelerindeki noradrenerjik, serotonerjik ve dopaminerjik sistem fonksiyon bozukluklarını hedefleyen atipik bir antipsikotiktir. Brekspiprazol, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 2015 yılında ilk kez yetişkinlerde şizofreni tedavisi ve majör depresif bozukluğun (MDB) tedavisinde antidepresanlara yardımcı tedavi olarak onaylanmıştır. O zamandan beri, Brekspiprazol dünya genelinde 60'tan fazla ülkede onay almıştır (6). Brekspiprazol, dopamin D2 kısmi agonisti, serotonin 5-HT1A reseptöründe kısmi agonisti, serotonin 5-HT2A/5-HT2B ve noradrenalin α 1B/ α 2C reseptörlerinde antagonist olarak görev yapan yeni bir üçüncü nesil antipsikotiktir (6). Brekspiprazol, bir reseptör kısmi agonisti (D2, D3, 5-HT1A) ve reseptör antagonistidir (5-HT2A/B, α 1B/ α 2C). İlginçtir ki bu ilaç aynı zamanda aripiprazolden üç kat daha yüksek afiniteyle histamin H1 reseptöründe bir antagonist olarak da görev yapar (6). Böylece, Brekspiprazol beyinde ajitasyon, saldırganlık, dürtüsellik, uyarılma ve psikoz ile ilgili birden fazla reseptör üzerinde etki gösterir. Bu farmakodinamik özellik muhtemelen AD' li hastalarda ajitasyona karşı klinik olarak anlamlı etkinliğini açıklamaya yardımcı olabilir.

Brekspiprazol' ün AD' ye bağlı demansla ilişkili ajitasyonun tedavisindeki etkinliği, 12 haftalık, randomize, çift kör, plasebo kontrollü, sabit dozlu iki çalışmayla belirlendi. İlk çalışmada hastalara 1 veya 2 miligram (mg) Brekspiprazol verildi (7); ikinci çalışmada hastalara 2 veya 3 mg Brekspiprazol verildi (8). Bu iki çalışmadaki birincil etkililik son noktası, 12. haftadaki Cohen-Mansfield Ajitasyon Envanteri (CMAI) toplam skorunda başlangıca göre değişiklikti. CMAI, demans hastalarındaki belirli ajitatif davranışların sıklığını derecelendirmek için bakım verenlerden gelen geri bildirimleri kullanan 1'den 7'ye kadar derecelendirilen likert tipi ölçektir. Her iki çalışmada da 2 mg veya 3 mg Brekspiprazol alan hastalar, 12. haftada plasebo grubundaki hastalarla karşılaştırıldığında toplam CMAI skorlarında istatistiksel olarak anlamlı ve klinik olarak anlamlı iyileşmeler gösterdi (7, 8). Alzheimer hastalığına bağlı demansla ilişkili ajitasyonun tedavisi için önerilen Brekspiprazol başlangıç dozu; 1 ila 7. günlerde günde bir kez 0.5 mg, 8 ila 14. günlerde günde bir kez 1 mg, 15. günden sonra ise 2 mg'dir. Önerilen hedef doz günde bir kez 2 mg'dir. Dozaj, klinik yanıt ve tolere edilebilirliğe bağlı olarak en az 14 gün sonra günde bir kez 3 mg'lık maksimum önerilen günlük doza yükseltilebilir (7, 8). Alzheimer hastalığına bağlı demansla ilişkili ajitasyonu olan hastalar arasında ilaca bağlı ciddi bir yan etki gözlenmemiştir. En sık görülen yan etkiler arasında baş ağrısı, baş dönmesi, idrar yolu enfeksiyonu, nazofarenjit ve uyku bozuklukları (hem uyku hali hem de uykusuzluk) yer alır (7, 8).

Sonuç olarak, Alzheimer demansı ile ilişkili ajitasyonun tedavisi konusunda daha fazla anlayış ve etkin tedavi seçenekleri geliştirmek amacıyla devam eden araştırmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Alzheimer demansı ile ilişkili ajitasyonun tedavisi, sürekli olarak gelişen bir alan olup,

yeni tedavi seçenekleri arayışını sürdürmek önemlidir. Brekspiprazol, bu alanda umut vadeden FDA onaylı ilk ve tek ilaç özelliğini korumaktadır. Bu alandaki ilerlemeler, bu semptomları yaşayan bireylerin yaşam kalitesini artırabilir ve aynı zamanda bakım verenlere destek sağlayabilir.

Yazarlık Katkısı: Fikir/Kavram: DS, Tasarım/Dizayn: DS, Denetleme/Danışmanlık: DS, Veri Toplama ve/veya işleme: DS, Analiz ve/veya Yorum: DS, Literatür Taraması: DS, Makalenin Yazımı: DS, Eleştirel İnceleme: DS, Kaynaklar ve Fon Sağlama: -, Malzemeler: -.

Çıkar çatışması: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması beyan etmemiştir.

Finansal Kaynaklar: Yazarlar bu çalışmada finansal destek almadığını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Banerjee S, Smith SC, Lamping DL, et al. Quality of life in dementia: more than just cognition. An analysis of associations with quality of life in dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77:146-8.
2. Cloutier M, Gauthier-Loiselle M, Gagnon-Sanschagrın P, et al. Institutionalization risk and costs associated with agitation in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2019;5:851-61.
3. Rockwood K, Sanon Aigbogun M, Stanley J, et al. The Symptoms Targeted for Monitoring in a Web-Based Tracking Tool by Caregivers of People With Dementia and Agitation: Cross-Sectional Study. *J Med Internet Res*. 2019;21:e13360.
4. Liu KY, Stringer AE, Reeves SJ, et al. The neurochemistry of agitation in Alzheimer's disease: a systematic review. *Ageing Res Rev*. 2018;43:99-107.
5. Schein J, Houle CR, Urganus AL, et al. The Impact of Agitation in Dementia on Caregivers: A Real-World Survey. *J Alzheimers Dis*. 2022;88:663-77.
6. Maeda K, Sugino H, Akazawa H, et al. Brexpiprazole I: in vitro and in vivo characterization of a novel serotonin-dopamine activity modulator. *J Pharmacol Exp Ther*. 2014;350:589-604.
7. Grossberg G, Lee D, Slomkowski M, et al. Efficacy and Safety of Brexpiprazole for the Treatment of Agitation in Alzheimer's Dementia: Two 12-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trials. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2023;31:99-100.
8. Lee D, Slomkowski M, Hefting N, et al. Brexpiprazole for the Treatment of Agitation in Alzheimer Dementia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2023;80:1307-16.



Bu eser [Creative Commons Atıfı-GayriTicari-Türetilemez 4.0 Uluslararası Lisansı](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/) ile lisanslanmıştır.