

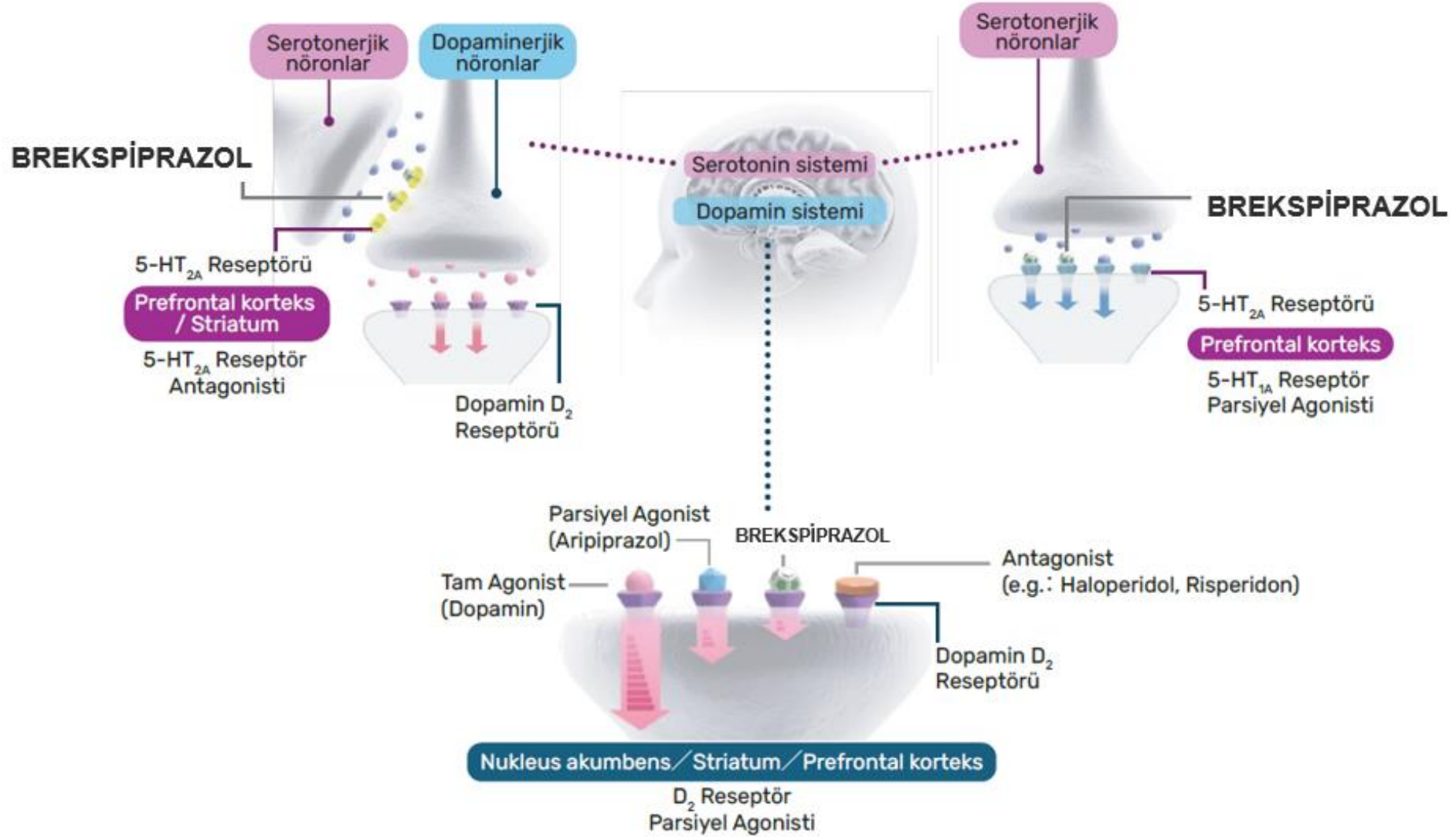


MAJÖR DEPRESİF BOZUKLUK TEDAVİSİNDE YENİ TEDAVİ YAKLAŞIMLARI & BREKSPİPRAZOL DENEYİMLERİ

Doç. Dr. Ayşe Nur İNCİ KENAR
PAÜTF, Psikiyatri AD



Breksiprazol Etki Mekanizması^{1,2}



1. Kikuchi T, et al. Neuropsychopharmacol Rep. 2021 Jun;41(2):134-143.
2. REXULTI® Kısa Ürün Bilgisi.



Breksiprazol- Diğer İkinci Kuşak Antipsikotiklerden Ayrişan Farklı Bir Farmakoloji ³

“SDAM”

SDAM

Serotonin Dopamin
Aktivite Modülatörü³

Parsiyel Agonistik Aktivite³

D₂ reseptörü | 5HT_{1A} Reseptörü

Antagonistik Aktivite³

5HT_{2A} Reseptörü | $\alpha_{1B} /_{2C}$ Reseptörü

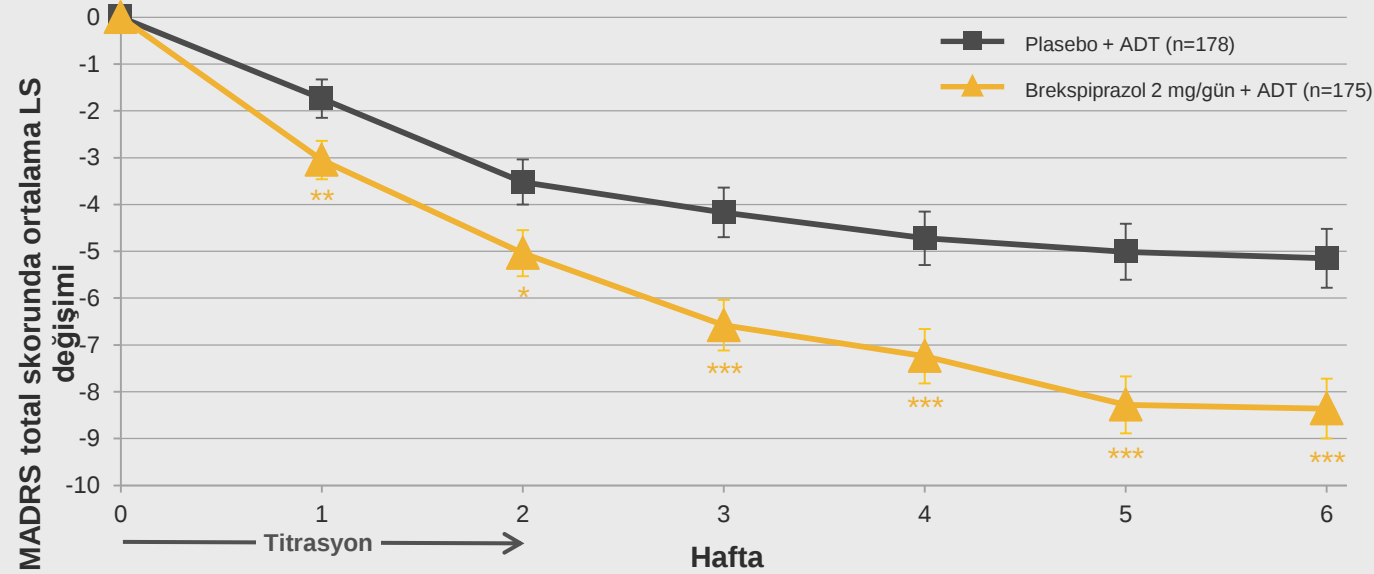
Parsiyel agonistlerin indüklemeye olasılığı daha düşüktür³

- EPS (Akatizi, tardif diskinezi, huzursuzluk)
- Hiperprolaktinemi • Akatizi
- İnsomnia • Bulantı



Breksiprazol, **anksiyete semptomları olan veya olmayan MDB** tanılı hastalarda depresyon semptomlarını iyileştirdi.⁴

PYXIS Çalışması⁴



* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ vs placebo. MMRM analizi.

Başlangıçta ortalama MADRS skorları: placebo + ADT (n=178), 27.3; Breksiprazol 2 mg/gün + ADT (n=175), 26.9. Thase et al. J Clin Psychiatry. 2015 adapte edildi.



**Breksiprazol
2 mg/gün + ADT**

62%

azalma

Vs. placebo + ADT
MADRS total skoru

-3,2 (95%CI, -4,9 vs -1,5)
 $p=0.00022$

- Breksiprazol, plaseboya kıyasla 1. haftadan itibaren MADRS toplam skorunda istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme gösterdi.⁴

ADT, antidepresan tedavisi; LS, en küçük kareler; MADRS, Montgomery-Åsberg Depresyon Derecelendirme Ölçeği; MDB, majör depresif bozukluk; MMRM, tekrarlanan ölçümler için karma etkili model; SE, standart hata.

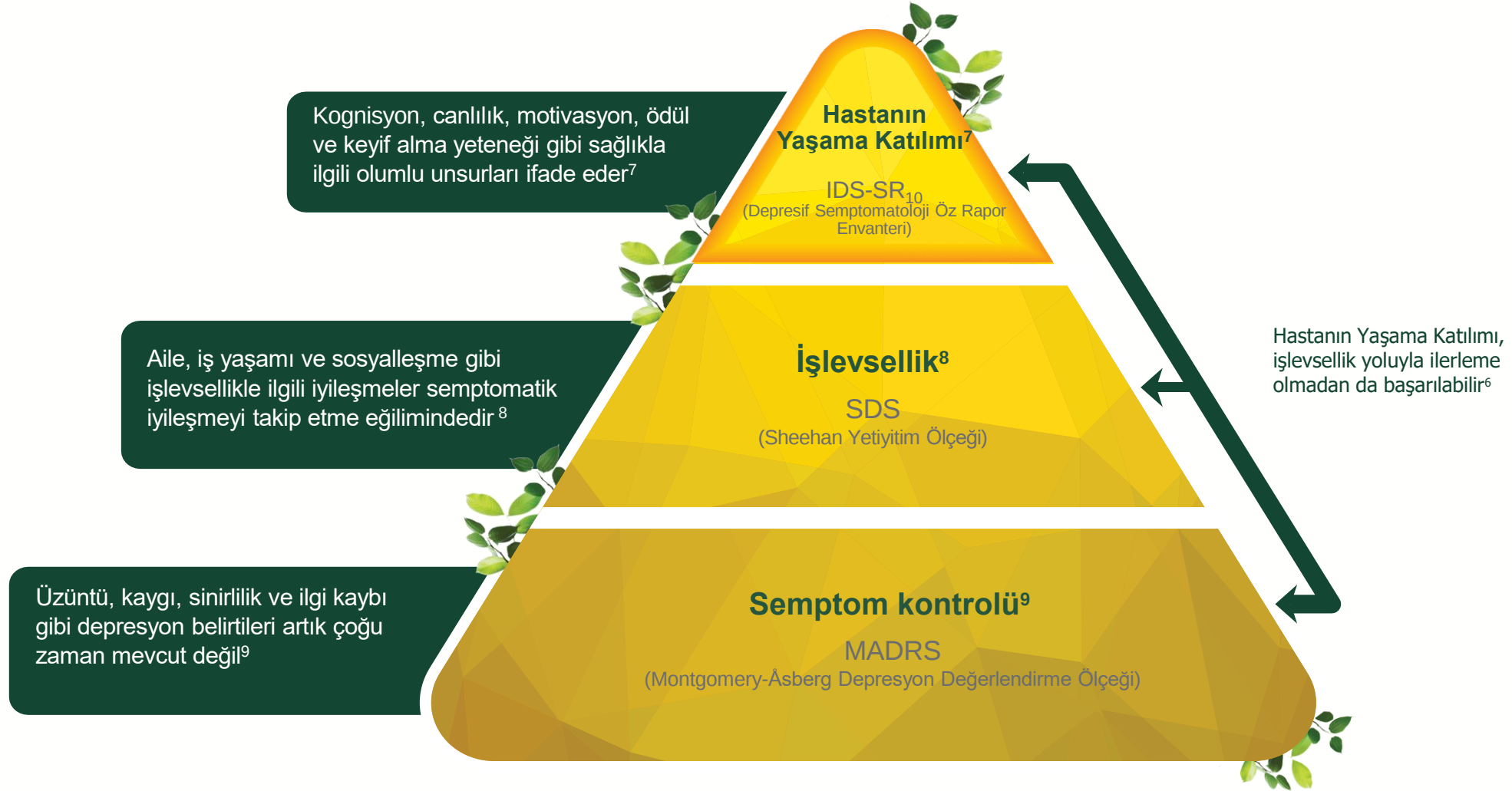
4. Thase ME, Youakim JM, Skuban A, et al. Efficacy and safety of adjunctive brexpiprazole 2 mg in major depressive disorder: a phase 3, randomized, placebo-controlled study in patients with inadequate response to antidepressants. J Clin Psychiatry. 2015b;76(9):1224-31

3 tane 6 haftalık çalışmanın *Post hoc* analizi⁵



5. Thase ME, Weiller E, Zhang P, et al. Adjunctive brexpiprazole in patients with major depressive disorder and anxiety symptoms: post hoc analysis of three placebo-controlled studies. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018;15:37-45

Yaşama katılım kavramı MDB hastaları için kişisel olarak anlamlı olan alanları ölçebilir.⁶





IDS-SR₁₀ alt ölçeği, **kişilerin yaşama katılımını ölçmek için** ve hasta tarafından bildirilen bir sonuçtur.¹⁸



IDS-SR₁₀ Maddeleri



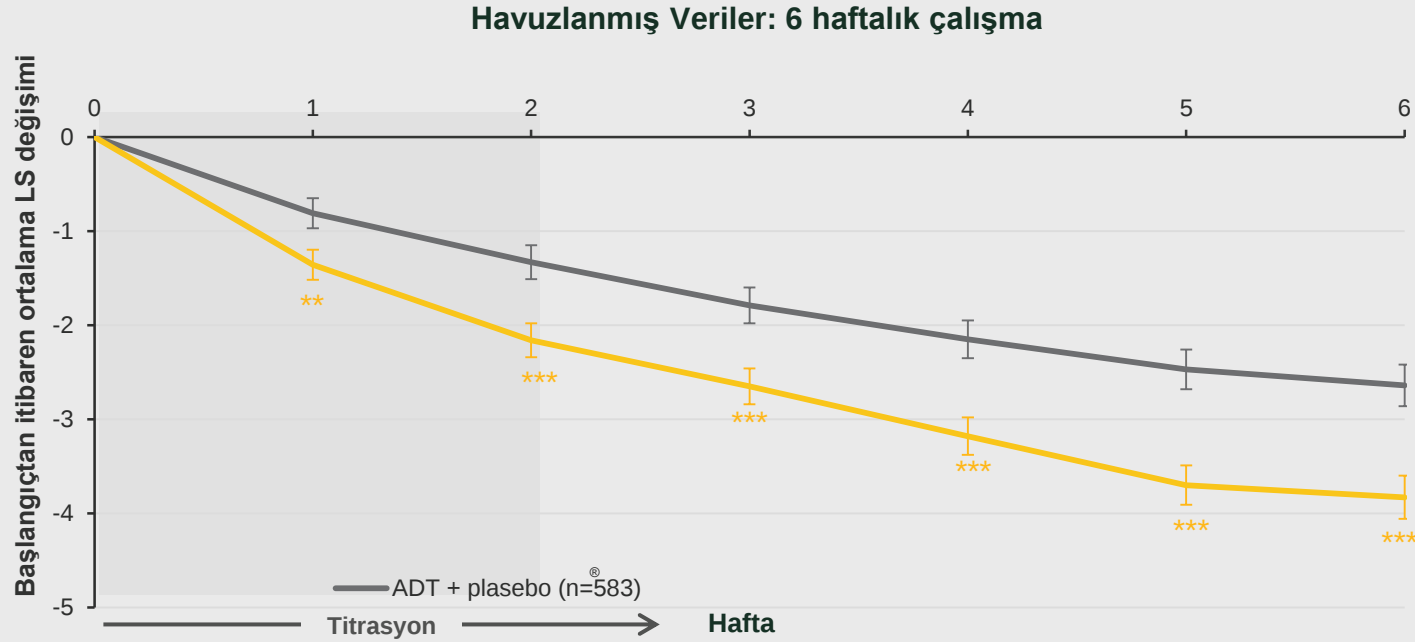
- | | |
|---|---|
| 1 Ruh halinizin iyi veya istenen olaylara tepkisi | 6 Enerji seviyesi |
| 2 Konsantrasyon / karar verme | 7 Zevk veya zevk alma kapasitesi |
| 3 Kendine bakış | 8 Cinsel fonksiyon (ilgi alanı, aktivite değil) |
| 4 Geleceğe bakış | 9 Yavaşlamış hissetmek |
| 5 Genel ilgi | 10 Kişilerarası duyarlılık |

Çekirdek depresif belirtileri yansıtan maddeler IDS-SR10 alt ölçeğine **kasıtlı olarak dahil edilmemiştir**.¹⁸



Breksipirazol, IDS-SR₁₀ ölçeği ile ölçüldüğünde MDB tanılı hastalarda **yaşama katılımı** artırmıştır.^{7,10}

IDS-SR₁₀ Yaşama Katılım skorunda başlangıçtan itibaren değişim¹⁰



Orion Çalışması: Hafta 26 ve hafta 52

Hafta 26
(n=2,103)

Hafta 52
(n=769)

-2,40

-3,70

Breksipirazol 0,5–3 mg/gün + ADT
McIntyre et al. *Journal of Psychiatric Research*. 2023
adapte edildi.

p<0.01, *p<0.001 versus ADT + plasebo; MMRM
McIntyre et al. *Journal of Psychiatric Research*. 2023 adapte edildi.

ADT, antidepresan tedavisi; IDS-SR, Depresif Semptomatoloji Öz Rapor Envanteri; LS, en küçük kareler; MDB, majör depresif bozukluk; MMRM, tekrarlanan ölçümler için karma etkili model; SE, standart hata.



Breksipirazol: Tedaviyle İlişkili Advers Olaylar Özetleri ^{11,12}

	Dört adet 6 haftalık çalışmadan toplanan veriler ¹¹		52 haftalık, açık etiketli güvenlik çalışması ¹²
	Plasebo + ADT (n=819) %	Breksipirazol 1-3 mg + ADT (n=1032) %	Breksipirazol 0.5 - 3 mg+ ADT (n=2938) %
≥5% hastada oluşan TİAO'lar			
Akatizi	2.6	8.0	6.7
Baş ağrısı	6.0	5.8	7.2
Kilo artışı	1.6	5.8	17.7
Somnolans	1.2	4.8	8.0
Uykusuzluk	2.1	2.8	6.3
Yorgunluk	1.3	2.8	6.1
Anksiyete	1.2	2.3	5.2
İştah artışı	-	-	6.3
Üst solunum yolu enfeksiyonu	-	-	5.4
Diğer TİAO'lar			
Huzursuzluk	0.7	4.0	3.4
Sedasyon	0.5	0.2	2.7

Orion, 52 haftalık, açık etiketli, esnek dozlu bir güvenlik çalışmasıdır.
Thase et al. *Expert Opin Pharmacother.* 2019 ve Hobart et al. *J Clin Psychopharmacol.* 2019 adapte edildi.

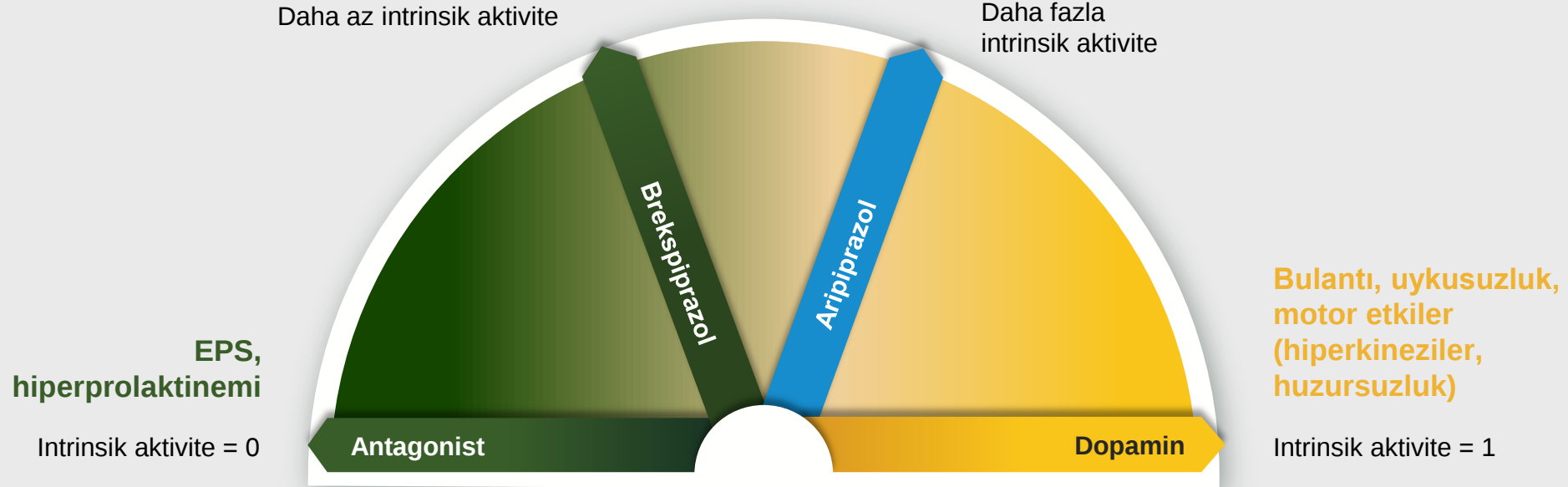
ADT, antidepresan tedavisi; TİAO, tedaviyle ilişkili advers olaylar,



Breksiprazol, aripiprazolden farklı bir farmakolojiye sahiptir.

- Breksiprazol dopamin D₂ reseptörlerindeki intrinsik aktivitesi, aripiprazol ile tam bir antagonist arasındadır ve potansiyel olarak daha düşük dopamin D₂ reseptörü agonisti ve antagonisti ile ilişkili advers olaylarla ilişkilidir.

Dopamin parsiyel agonistleri breksiprazol ve aripiprazolün dopamin D₂ reseptörlerinde fonksiyonel aktivitesi



Maeda et al. *J Pharmacol Exp Ther*. 2014 adapte edildi. 40
Breksiprazolün farmakolojik profilinin klinik etkilere kesin katkısı bilinmemektedir.

EPS, ekstrapiramidal semptomlar.



VAKA 1

62 yaş, Evli

İlkokul mezunu

Anne ile yaşıyor, eşi vefat etmiş

1 Kız, 2 Oğul, evliler





BAŞVURU ŞİKAYETİ

Hayattan bıkkıma,

ölmek isteme,

geçmişı unutamama

İş yapamama, kahvaltı bile hazırlayamama





BAŞVURU ANINDAKİ HASTALIK ÖYKÜSÜ

10 yıl önce ölmek isteme, ev işlerini yapmak istememe, uyku düzensizliği, kafaya takma şikayetleriyle depresif bozukluk tanısı almış

Vortioksetin 20 mg/gün, essitalopram 20 mg/gün, modafinil 100 mg/gün kullanıyor

Süreçte birçok tedavi öyküsü ve dr başvurusu var





GEÇMİŞ PSİKİYATRİK ÖYKÜ

Milnacipram, aripiprazol, venlafaksin, lamotrijin, lityum, agomelatin, vortioksetin kullanımı mevcut.

EKT, TMS tedavi öyküsü var, faydalanım kısmi .





GEÇMİŞ TIBBİ HASTALIK ÖYKÜSÜ

Ek hastalık : HT, DM

Sigara, alkol, madde kullanımı yok





AİLE ÖYKÜSÜ

Özellik yok



PSİKİYATRİK MUAYENE

Genel Görünüm: yaşında gösteren, özbakımı azalmış, çökkün görünümde

Bilinç: açık, koopere, oryante

Konuşma: hız ve miktarı azalmış

Duygudurum: depresif dd

Düşünce süreci: yavaşlamış

Düşünce içeriği: Geçmişle ilgili ruminatif düşünceler, pasif ölüm düşüncesi, değersizlik düşünceleri ..

Algı: olağan

Uyku: düzensiz, başta insominia

İştah: azalmış





FİZİK VE NÖROLOJİK MUAYENE

Nörolojik muayene : Olağan

Vitaller : Olağan

Laboratuar Bulguları : Olağan





AYIRICI TANI VE TANI

Yineleyen Major Depresif Bozukluk





KLİNİK YAKLAŞIM VE TEDAVİ

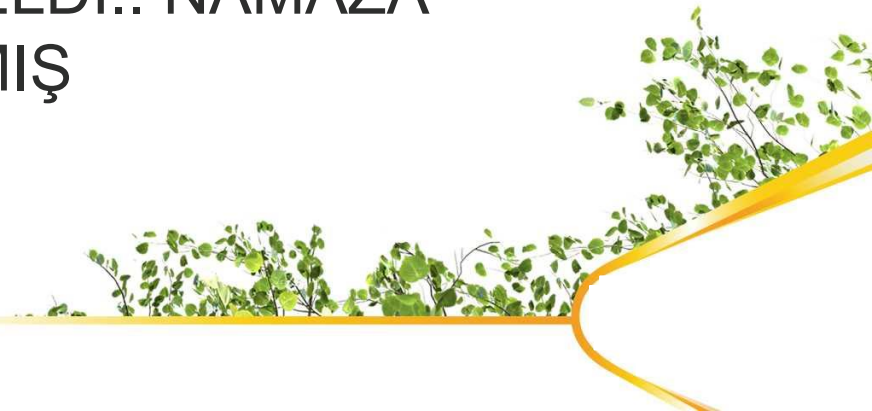
Vortioksetin 10 m/gün düzenlendi ... Essitalopram 20 mg devam edildi .
Modafinil kesildi ... Breksipiprazol 1 mg eklendi.

2 hf sonraki kontrolde;

1 HFDİR DAHA İYİ ...ERTELEME VE TEMBELLİK devam ediyor ...

Vortioksetin kesildi.. Essitalopram 20 mg Breksipiprazol 2 mg düzenlendi ...

2 hf sonra ; YATMA İSTEĞİM AZALDI MORALİM DÜZELDİ.. NAMAZA
KALKABİLİYORMUŞ ..İLK DEFA KAHVALTI HAZIRLAMIŞ





BREKSPİPRAZOL BAŞLAMA NEDENİ



Antidepresan tedaviye yanıtsızlık

İşlevsellikte azalma

Önceki tedavilerde uyuşukluk, akatizi, kilo alma vb yan etkiler nedeniyle tedavi sürdürmede güçlük





Breksipirazol, MDB tanılı hastalar için **günde bir kez kullanım**





ALZHEIMER AJİTASYONU TEDAVİSİNDE BREKSPİPRAZOL DENEYİMLERİ





Alzheimer hastalığına bağlı demans çok yaygındır ve nöropsikiyatrik semptomlar ile karakterize olabilir¹



Alzheimer hastalığına bağlı demans hastalarında bilişsel bozulmanın yanı sıra **ajitasyon** da dahil olmak üzere birçok nöropsikiyatrik semptom görülmektedir.^{2,3}



Alzheimer hastalığına bağlı demansı olan

her 2 kişiden ~1'inde

ajitasyon mevcuttur.⁴

Ajitasyon hastalığın her evresinde görülebilir.⁴



Cohen-Mansfield Ajitasyon Envanteri'nin (CMAI) Tanımı^{1,2}

CMAI, 29 ajitasyon davranışını ölçer.



Sözlü Ajitasyon Davranışları

- Sızlanma
- Sürekli olarak gereksiz yere yardım veya ilgi isteme
- Tekrarlayan cümleler veya sorular
- Karşı gelme eğilimi/inatçılık



Saldırganlık içermeyen fiziksel ajitasyon

- Volta atma, amaçsızca gezinme
- Genel huzursuzluk
- Uygunsuz biçimde giyinme veya soyunma
- Başka bir yere gitmeye çalışmak
- Nesneleri uygunsuz şekilde ellemek
- Tekrarlayan tavır veya davranışlarda bulunma



Saldırganlık (Agresyon)

- Bağırma
- Isırma
- Vurma
- Tekme atma
- Kendinin veya başkalarının canını yakma
- Küfürlü konuşma veya sözel saldırganlık
- İtme

CMAI toplam skoruyla ölçülen ve genellikle düşük oranlarda gözlenen diğer davranışlar şunlardır: fiziksel cinsel tacizde bulunma, kasıtlı düşme, uygun olmayan maddeleri yeme/içme, nesneleri saklama, nesneleri biriktirme/istifleme, sözlü cinsel tacizde bulunma ve tuhaf sesler çıkarma (garip kahkahalar veya ağlama).



Alzheimer Hastalığına Bağlı Ajitasyonda FDA Onaylı Tedaviler için Karşılanmamış Bir İhtiyaç Söz Konusudur!



Alzheimer hastalığına bağlı ajitasyon tedavisinde etkililiği ve güvenliliği kanıtlanmış onaylı ilaç tedavilerine ihtiyaç vardır.

2023 Mayıs tarihinde Brekspiprazol Alzheimer hastalığına bağlı ajitasyon tedavisinde FDA onayı almıştır.

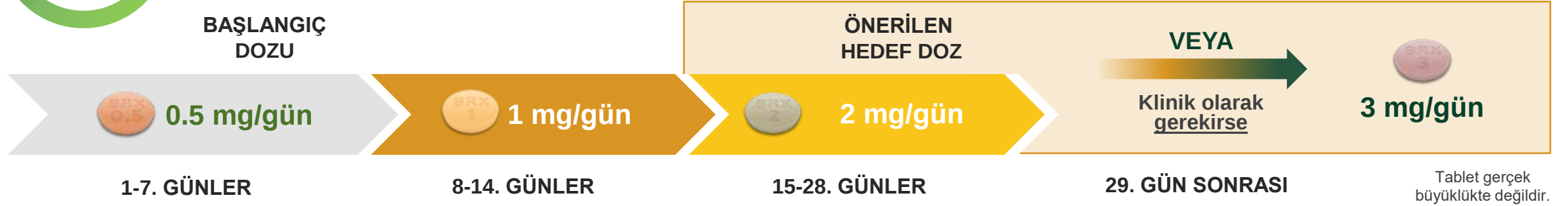
Türkiye’de ise Aralık 2024 tarihinde endikasyon onayı almıştır.

FDA=ABD. Gıda ve İlaç Kurumu.

1. Caraci F, et al. *F1000Res.* 2020;9:F1000 Faculty Rev-686.



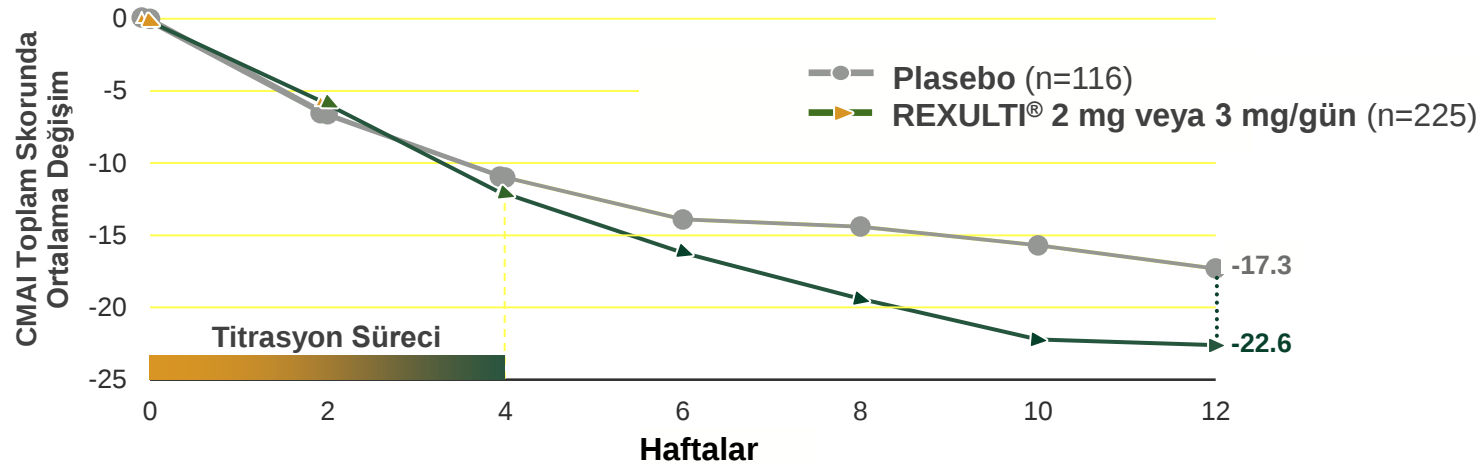
Doz ve Uygulama¹



- 2 mg/gün (hedef doz) ile en az 14 gün tedaviden sonra, klinik yanıt ve tolerabiliteye bağlı olarak doz günde 3 mg'a (maksimum doz) yükseltilebilir.
- Öğünlerden bağımsız

Breksipirazolün Ajitasyon Semptomlarının Sıklığını Azalttığı Kanıtlanmıştır!

Çalışma 7: Breksipirazol 2 mg/gün veya 3 mg/gün Kolundaki Hastalar Plaseboya Kıyasla Ajitasyon Semptomlarının Sıklığında Başlangıca Göre %31 Daha Fazla Azalma Yaşamıştır¹



Plaseboya kıyasla ajitasyon semptomlarının sıklığında başlangıca göre **DAHA FAZLA AZALMA²**

%31

Çalışma 6 ve 7;

Her iki çalışmada da birincil sonlanım noktası ajitasyon semptomlarının sıklığında (CMAI Toplam Skoru) 12. haftada başlangıca göre değişimdi.

Tedavi Grubu	Çalışma 6 ^{2,3}			Çalışma 7 ^{2,3}	
	Breksipirazol 1 mg/gün (n=134)	Breksipirazol 2 mg/gün* (n=138)	Plasebo (n=131)	Breksipirazol 2 mg/gün veya 3 mg/gün* (n=225)	Plasebo (n=116)
Başlangıçtaki Ortalama Skor	70.5	71.0	72.2	80.6	79.2
Başlangıca göre Ortalama Değişim	-17.6	-21.6	-17.8	-22.6	-17.3
Tedaviler Arasındaki Fark	0.2	-3.8	—	-5.3	—
P-Değeri	P=0.90	P=0.040	—	P=0.003	—

1. Data on file (REX-283). 2. Grossberg GT, et al. Am J Geriatr Psychiatry. 2020;28(4):383-400. 3. Grossberg GT, et al. Poster presented at: Psych Congress; September 17-20, 2022, New Orleans, Louisiana.



Kanıtlanmış Güvenlilik Profili

12 haftalık iki klinik çalışmada brekspiprazol ile tedavi edilen hastaların $\geq\%2$ 'sinde ve plaseboya kıyasla daha yüksek oranda raporlanan advers reaksiyonlar (tüm dozlar)

		Brekspiprazol				Plasebo (n=251)
		1 mg/gün ^a (n=137)	2 mg/gün (n=213)	3 mg/gün (n=153)	Tüm dozlar (n=503)	
Enfeksiyonlar	Nazofarenjit	%4	%2	%3	%3	%2
	İdrar yolu enfeksiyonu	%2	%3	%3	%3	%1
Sinir sistemi hastalıkları	Baş dönmesi ^b	%1	%5	%3	%3	%2
	Baş ağrısı	%9	%9	%7	%8	%8
	Somnolans ^c	%2	%3	%4	%3	%1
Psikiyatrik hastalıklar	İnsomnia ^d	%5	%5	%2	%4	%3

Hastaların $\geq\%4$ 'ünde ortaya çıkan ve plasebonun oranından en az 2 kat daha yüksek oranda raporlanan en yaygın advers reaksiyonlar nazofarenjit ve baş dönmesiydi.

Alzheimer hastalığına bağlı ajitasyonun tedavisi için ÖMİD'den 4 kat daha yüksek bir dozda verildiğinde brekspiprazol QTc aralığını klinik olarak önemli düzeyde uzatmaz.

ÖMİD, önerilen maksimum insan dozu.

1. Grossberg, G. T., Kohegyi, E., Mergel, V., Josiassen, M. K., Meulien, D., Hobart, M., ... & Cummings, J. L. (2020). Efficacy and safety of brexpiprazole for the treatment of agitation in Alzheimer's dementia: two 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 28(4), 383-400. 2. Lee D et al. JAMA Neurol. 2023 Dec 1;80(12):1307-1316



Vaka 1: Genel Bilgiler

Yaş/Cinsiyet	80, kadın	Önceki/Demans İlacı Dozu	EXELON Patch
Tanı	Demans		
Hastalık Süresi	3 yıldır	Önceki/Antipsikotik İlacı Dozu	Risperidon 2x1 mg/gün Haloperidol, olanzapin kullanım öyküsü mevcut.
Bakım Veren Var mı?	Kızı	Tedavi	Risperidon 1 mg/gün, BREKSPİPRAZOL 1 mg /gün düzenlendi. 1 hf sonra risperidon kesildi. BREKSPİPRAZOL 2 mg/gün düzenlendi
Klinik İhtiyaçlar Neler?	Hastayı kontrol etmekte zorlanma		





Vaka 1: Brekspiprazol Tedavisinden Önce

Cohen Mansfield Ajitasyon Envanteri

Saldırgan Davranışlar

Saldırganlık İçermeyen Fiziksel Ajitasyon

Sözlü Ajitasyon Davranışları

- ✓ 1. Bağırma
- ✓ 2. Isırma
- ✓ 3. Vurma
- ✓ 4. Tekme Atma
- ✓ 5. Kendinin veya Başkalarının Canını Yakma
- ✓ 6. Küfürlü Konuşma veya Sözel Saldırganlık
- ✓ 7. İtme
- 8. Kazıma veya Eşeleme
- 9. Nesneleri Fırlatma
- 10. Tükürme
- 11. Nesneleri Yırtma/Eşyalara Zarar Verme
- 12. İnsanları Tutma

- 13. Volta Atma, Amaçsızca Gezinme
- ✓ 14. Genel Huzursuzluk
- 15. Uygunsuz Biçimde Giyinme veya Soyunma
- ✓ 16. Başka Bir Yere Gitmeye Çalışmak
- 17. Nesneleri Uygunsuz Şekilde Ellemek
- 18. Tekrarlayan Tavır veya Davranışlarda Bulunma

- 19. Sızlanma (şikayet etme)
- 20. Sürekli Olarak Gereksiz Yere Yardım veya İlgi İsteme
- 21. Tekrarlayan Cümleler veya Sorular
- ✓ 22. Karşı Gelme Eğilimi/İnatçılık

✓ Görülen semptomlara koyunuz.



Vaka 1: Brekspiprazol Tedavisinden Sonra

Cohen Mansfield Ajitasyon Envanteri

Saldırgan Davranışlar	Saldırganlık İçermeyen Fiziksel Ajitasyon	Sözlü Ajitasyon Davranışları
1. Bağırma 2. Isırma 3. Vurma 4. Tekme Atma 5. Kendinin veya Başkalarının Canını Yakma 6. Küfürlü Konuşma veya Sözel Saldırganlık 7. İtme 8. Kazıma veya Eşeleme 9. Nesneleri Fırlatma 10. Tükürme 11. Nesneleri Yırtma/Eşyalara Zarar Verme 12. İnsanları Tutma	13. Volta Atma, Amaçsızca Gezinme ✓ 14. Genel Huzursuzluk 15. Uygunsuz Biçimde Giyinme veya Soyunma 16. Başka Bir Yere Gitmeye Çalışmak 17. Nesneleri Uygunsuz Şekilde Ellemek 18. Tekrarlayan Tavır veya Davranışlarda Bulunma	19. Sızlanma (şikayet etme) 20. Sürekli Olarak Gereksiz Yere Yardım veya İlgi İsteme 21. Tekrarlayan Cümleler veya Sorular 22. Karşı Gelme Eğilimi/İnatçılık



Görülen semptomlara koyunuz.



Teşekkürler ...