

## INTRODUZIONE

Negli ultimi anni gli studi di farmacogenetica hanno permesso di comprendere l'ampia variabilità interindividuale nella risposta ai farmaci e nella comparsa di collateralità agli stessi. Recentemente tale approccio ha iniziato a essere applicato in ambito psicofarmacologico. Neurofarmagen® (NFG) è un test che permette di valutare specifici polimorfismi genetici legati alla farmacocinetica e alla farmacodinamica di un'ampia gamma di farmaci psicotropi, facilitando l'interpretazione degli esiti in termini di collateralità ed efficacia.

In questo studio osservazionale retrospettivo, 33 pazienti con diagnosi di Disturbo Bipolare, Disturbo Depressivo Maggiore, Disturbo Schizoaffettivo e Schizofrenia (DSM-5) e che hanno manifestato un effetto collaterale severo in seguito all'assunzione di un antipsicotico (evento avverso che ha comportato l'ospedalizzazione del paziente o il prolungamento della stessa) sono stati sottoposti al test NFG, che prevede un'analisi del DNA su campione di saliva. Il primo esito del referto NFG prevede la divisione dei pazienti in: standard (in linea con la media della popolazione) oppure codice colore che rappresenta la difformità dalla media della popolazione. La lettura dei codici colore è la seguente: verde (minor probabilità di eventi avversi), giallo (monitoraggio della dose del farmaco) e rosso (maggior rischio di effetti collaterali). Il secondo esito del test prevede la valutazione di eventuali anomalie del metabolismo citocromiale, in particolare di CYP2D6, CYP3A4, CYP1A2. Sul campione iniziale di 33 pazienti sottoposti al test NFG, due pazienti sono stati esclusi dallo studio: un paziente in quanto non assumeva terapia antipsicotica, un secondo in quanto in trattamento con asenapina, molecola non analizzata dal test.

## METODI

### SCOPO DELLO STUDIO

valutare la capacità del test NFG di identificare soggetti a maggior rischio di sviluppare collateralità agli antipsicotici: 1) stimando la percentuale di pazienti con profilo NFG "giallo" o "rosso" 2) identificando il tasso di soggetti che risultano metabolizzatori citocromiali lenti (Poor Metabolizer - PM) o intermedi (Intermediate Metabolizer - IM).

## RISULTATI

Tabella I. Caratteristiche del campione in studio: diagnosi, terapia antipsicotica ed effetti collaterali (n=31)

Diagnosi	N (%)
Disturbo Bipolare I	9 (29,0)
Disturbo Bipolare II	5 (16,1)
NAS	2 (6,5)
Disturbo Depressivo Maggiore	3 (9,6)
Disturbo Schizoaffettivo	6 (19,4)
Schizofrenia	6 (19,4)
<b>Antipsicotico</b>	
Aloperidolo	9 (29,0)
Aripiprazolo	5 (16,1)
Quetiapina	5 (16,1)
Olanzapina	6 (19,4)
Risperidone	4 (13,0)
Paliperidone	1 (3,2)
Clozapina	1 (3,2)
<b>Effetto Collaterale</b>	
EPS gravi	15 (48,4)
Sedazione severa/Coma	8 (25,8)
Acatisia severa	6 (19,4)
Sindrome Neurolettica Maligna	1 (3,2)
Scialorrea grave	1 (3,2)

Figura I. Distribuzione dei diversi profili NFG relativi ai farmaci correlati all'evento avverso (n=31)

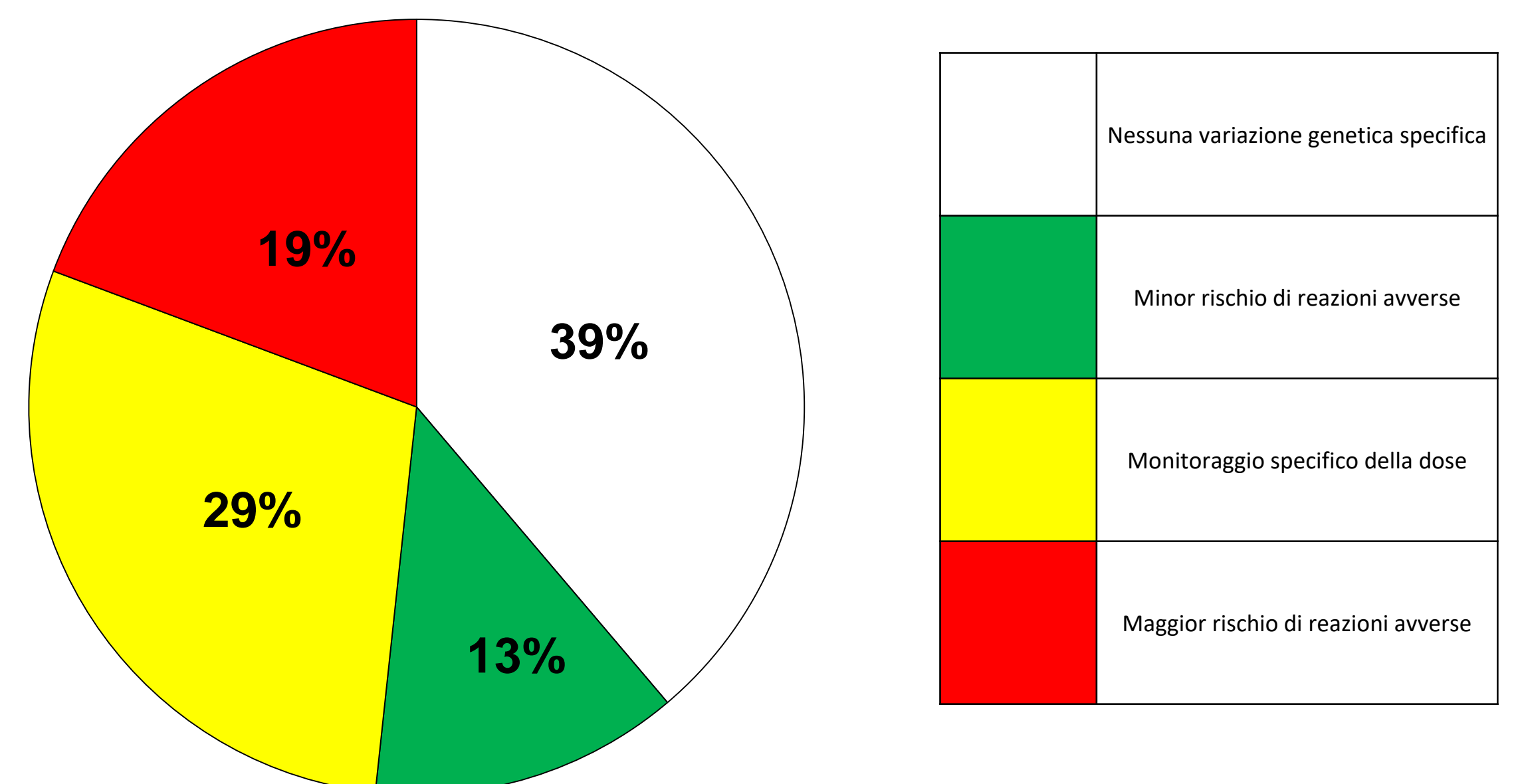
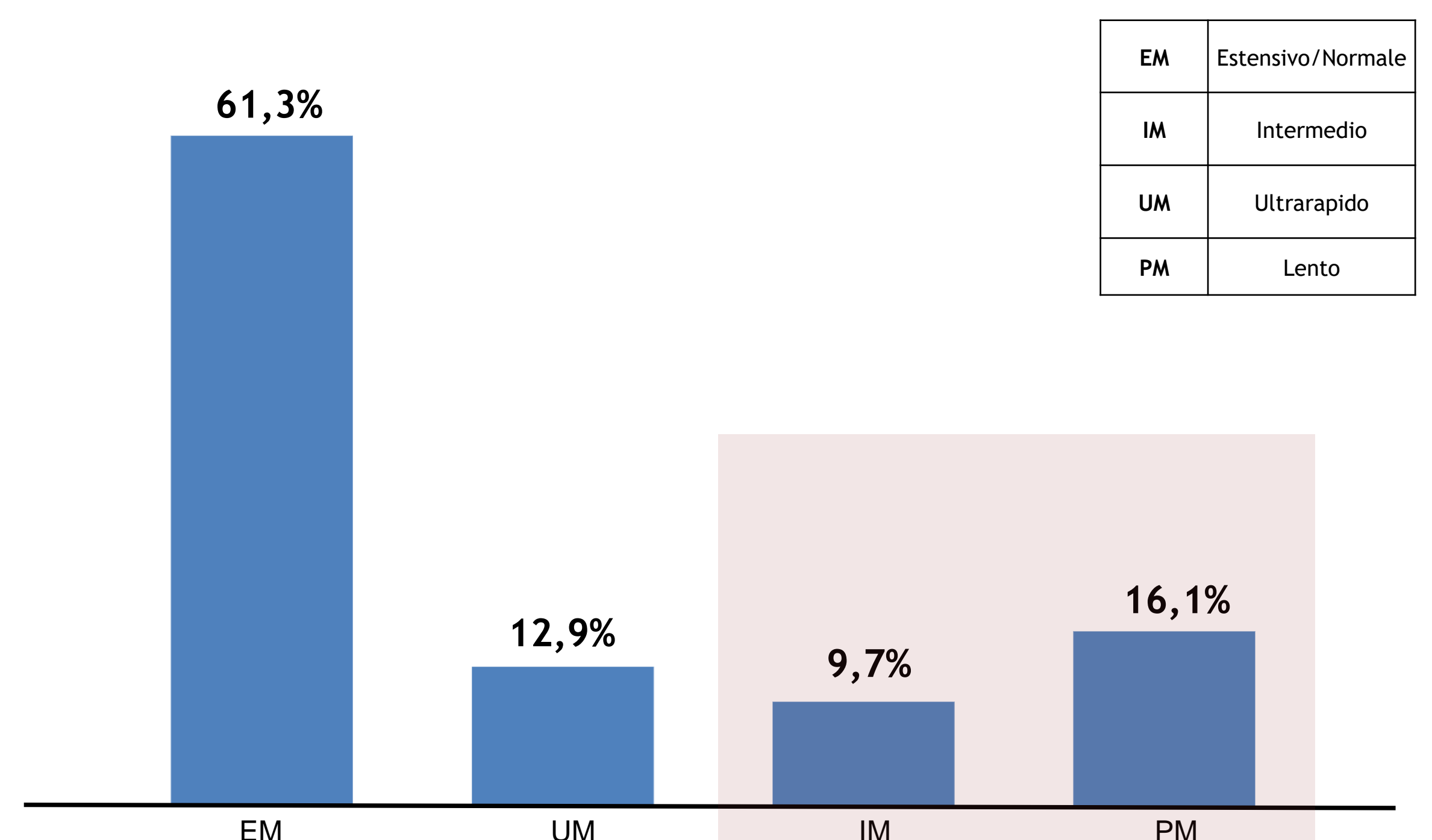


Figura II. Distribuzione dei genotipi citocromiali responsabili del metabolismo primario dei farmaci correlati agli eventi avversi (n=31)



## CONCLUSIONI

Considerando le evidenze attualmente disponibili in letteratura, il nostro studio è il primo che ha specificatamente studiato il rapporto fra anomalie genetiche del metabolismo citocromiale e collateralità agli antipsicotici, mediante l'impiego del test NFG. Dal nostro lavoro emerge che il test NFG individua come soggetti a maggior rischio di eventi avversi (profilo NFG "giallo o rosso") circa la metà dei pazienti. Inoltre, un terzo dei soggetti presenta specifici genotipi citocromiali (IM e PM) che comportano una ridotta attività enzimatica, conseguenti maggiori concentrazioni plasmatiche del farmaco e, quindi, verosimilmente un maggior rischio di effetti collaterali. La prevalenza dei genotipi IM e PM del nostro campione è superiore rispetto a quanto mediamente riportato in campioni di pazienti caucasici (5-10%) e spiegherebbe, in parte, la severità degli eventi avversi riportati dai pazienti nel nostro studio. Tuttavia, è necessario che ulteriori lavori con una numerosità più ampia approfondiscano l'argomento, con la finalità di confermare l'utilità dei test di farmacogenetica nella pratica clinica per sviluppare percorsi terapeutici individualizzati.

## BIBLIOGRAFIA

- Ielmini, M et al. "The utility of pharmacogenetic testing to support the treatment of bipolar disorder." *Pharmacogenomics and personalized medicine* vol.11 35-42; 2018.
- Han, C et al. "A Pharmacogenomic-based Antidepressant Treatment for Patients with Major Depressive Disorder: Results from an 8-week, Randomized, Single-blinded Clinical Trial." *Clinical psychopharmacology and neuroscience: the official scientific journal of the Korean College of Neuropsychopharmacology* vol.16; 2018.
- Evans, WE; Relling, MV "Moving towards individualized medicine with pharmacogenomics" *Nature*. vol.429(6990) 464-8; 2004.
- Pérez et al. "Efficacy of prospective pharmacogenetic testing in the treatment of major depressive disorder: results of a randomized, double blind clinical trial." *BMC Psychiatry*, vol.17 250; 2017.