**I test genetici per *CYP2D6* e *CYP2C19* consentono risultati migliori nei trattamenti con antidepressivi e antipsicotici**

*A cura della Dott.ssa Sarah Allegra*

I polimorfismi nei geni che codificano per il CYP2D6 e il CYP2C19 possono determinare alterazioni del metabolismo della maggior parte dei farmaci psicotropi e quindi aumentano le probabilità di non risposta o reazioni avverse al farmaco. Le prime linee guida che raccomandano variazioni della dose basate sui fenotipi del CYP450 sono state pubblicate a partire dal 2013. Tali raccomandazioni suggeriscono che i metabolizzatori lenti (PM) del CYP2D6 che assumono aloperidolo dovrebbero ridurre la dose del 50% o scegliere un farmaco alternativo e che i metabolizzatori ultra-rapidi (UM) del CYP2C19 dovrebbero evitare l'amitriptilina. Inoltre i PM del CYP2D6 che assumono aloperidolo hanno un rischio maggiore di sintomi extrapiramidali e, tra questi, coloro che assumono risperidone hanno un aumentato rischio di allungamento dell'intervallo QT e/o parkinsonismo. Pochi studi, però, hanno esaminato l'esito clinico dopo che a medici e pazienti sono state fornite informazioni sui genotipi *CYP2D6* e *CYP2C19* dei pazienti. Pertanto, gli autori hanno condotto uno studio per valutare l'implementazione dei test farmacogenetici nella pratica clinica, determinarne l'utilità clinica, seguendo i pazienti prima e dopo che il loro medico ha ricevuto gli esiti dell’analisi, e valutando le opinioni dei medici e dei pazienti.

I dati dei pazienti arruolati sono stati raccolti in modo prospettico per tre mesi, in tre incontri: prima dell’inizio della terapia, dopo 6 e 12 settimane di terapia. I pazienti erano per lo più malati cronici e avevano già assunto antipsicotici e antidepressivi, ai quali risultavano resistenti. Il DNA è stato estratto; per i primi 45 pazienti sono stati determinati sei alleli del *CYP2D6* (\* 3, \* 4, \* 5, \* 10, \* 17, \* 41) e sono state determinate le variazioni del numero di copie nel gene; inoltre sono stati determinati tre alleli del *CYP2C19* (\* 2, \* 3 e \* 17). Le analisi genetiche sono state eseguite usando i saggi TaqMan®. Per la restante parte di pazienti (n = 35), la genotipizzazione è stata ampliata per valutare nove alleli (\* 2, \* 3, \* 4, \* 5, \* 6, \* 10, \* 17, \* 29, \* 41) e varianti del numero di copie del *CYP2D6*. Sono stati anche raccolti i dati relativi ai farmaci assunti dai pazienti, attualmente e in passato, all'anamnesi, alle attuali condizioni mediche e all’anamnesi familiare. Dopo l'analisi genetica, ai medici è stato fornito un breve rapporto di due pagine che colloca i farmaci comunemente prescritti (18 antidepressivi e 10 antipsicotici) in uno dei tre contenitori con codice colore: rosso, giallo e verde. I farmaci nel cestino rosso sono quelli principalmente metabolizzati dal CYP2D6 o dal CYP2C19, che dovrebbero essere evitati a causa del genotipo del paziente, quelli nel cestino verde possono essere assunti in dosaggi standard e i farmaci nel cestino giallo dovrebbero essere assunti con più cautela e monitoraggio frequente.

Le opinioni dei medici in merito allo stato clinico dei loro pazienti, dopo aver ricevuto le informazioni genetiche per *CYP2D6* e *CYP2C19*, sono state valutate utilizzando il questionario di follow-up sulla farmacogenetica in psichiatria (PIP-FQ). Nel sondaggio, i medici sono stati interrogati sulla soddisfazione del test farmacogenetico, sul miglioramento dello stato clinico dei loro pazienti e sul futuro della farmacogenetica in psichiatria. Il PIP-FQ è stato inviato ai medici via fax o e-mail 6–8 settimane dopo aver ricevuto il risultato dell’analisi di farmacogenetica.

Inoltre, all'ingresso nello studio, in tutti i pazienti è stata valutata la tossicità della terapia usando una scala UKU per la valutazione degli effetti collaterali modificata. I metabolizzatori non normali potrebbero sviluppare più effetti collaterali rispetto ai normali (NM). Il punteggio minimo era 0 e il punteggio più alto 33. Infine, è stato assegnato un punteggio di attività al CYP2D6 basato sul genotipo. A ciascun allele è stato assegnato un valore compreso tra 0 e 2 in base al livello di attività e la somma dei due alleli equivaleva al punteggio di attività del CYP2D6. Successivamente, questo punteggio è stato modificato sulla base dell'inibizione del CYP2D6: gli autori hanno moltiplicato il punteggio di attività dell’enzima di 0,5 per l'inibizione debole e 0 per l'inibizione forte. Il punteggio dell'attività moltiplicato per il fattore inibitorio ha fornito il punteggio complessivo dell'attività. Poiché non esistono linee guida comparabili per il CYP2C19, nessuna metodologia simile è stata applicata per questa analisi.

Il campione raccolto consisteva di 80 pazienti con un'età media di 43 anni a cui sono state diagnosticate schizofrenia o disturbo schizoaffettivo (n = 43), depressione o ansia (n = 32) e disturbi psichiatrici (n = 5). I partecipanti sono stati trattati con una varietà di farmaci e, nella maggior parte dei casi, i pazienti hanno assunto più di un antipsicotico o antidepressivo. La maggior parte dei pazienti era NM sia per CYP2D6 (n = 66, 82%) che per CYP2C19 (n = 54, 67,5%). Il 23% (n = 14) dei medici ha riferito che i loro pazienti avevano un risultato migliore dopo i test di farmacogenetica. Il 41% (n = 25) dei medici non ha riportato variazioni nei risultati dei pazienti. La scala UKU è stata completata da 77 partecipanti e aveva un punteggio mediano di 4. Non vi era alcuna differenza statisticamente significativa tra i punteggi UKU e i vari tipi di metabolizzatori sia per CYP2D6 che per CYP2C19. Confrontando il numero di trattamenti precedenti tra pazienti NM e pazienti non NM, sia per CYP2D6 che per CYP2C19, non è emersa nessuna differenza statisticamente significativa.

Lo scopo di questo studio era valutare l'esito del trattamento dopo che sia il paziente che il medico avevano ricevuto il risultato del test genetico per *CYP2D6* e *CYP2C19*. Quasi un quarto dei medici ha riferito di credere che il proprio paziente fosse migliorato dopo aver preso in considerazione le raccomandazioni sul trattamento. Più specificamente, dei 39 pazienti che sono stati valutati in modo prospettico, 14 hanno beneficiato dei test di farmacogenetica e nessun paziente ha avuto un esito peggiore dopo le modifiche del trattamento basate sul genotipo. Ciò è coerente con i risultati di uno studio precedente che ha mostrato che l'80% dei medici riteneva che i test di farmacogenetica sarebbero diventati uno standard comune nel trattamento dei farmaci psichiatrici (Walden et al. *Psychiatry Res* 2015, 229 (3):913-918). Inoltre, ulteriori studi, con una popolazione più ampia e bene caratterizzata, sono necessari per comprendere meglio gli effetti delle varianti del CYP2D6 e la loro correlazione con la comparsa di eventi avversi.

A seguito dell’analisi farmacogenetica, quasi uno psichiatra su quattro ha riportato un certo grado di miglioramento clinico e nessun medico ha dichiarato che le condizioni cliniche del paziente sono peggiorate.

**Parole chiave:** malattie psichiatriche, psicofarmaci, *CYP2D6, CYP2C19.*

**Riferimento bibliografico**

Walden LM et al. *Psychiatry Res* 2019, 279:111-115