

Napule è...

PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE



LUCI OMBRE ABBAGLI

Prevenzione

Nutrizione

Allergologia

Dermatologia

Gastroenterologia

30 APRILE - 3 MAGGIO 2015
Hotel Royal Continental, Napoli

La farmacogenetica in età pediatrica: focus sugli antipsicotici

Seconda Università degli Studi di
Napoli
Dipartimento di Medicina
Sperimentale - Sezione di
Farmacologia "L. Donatelli"

Napoli,
30 aprile 2014



Francesco Rossi

Variabilità della risposta ai farmaci e genetica

Sebbene la risposta ai farmaci sia influenzata da molti fattori, quali l'**ambiente**, la **dieta**, l'**età**, lo **stile di vita**, lo **stato di salute o di malattia**, rimane **indubbio che la conoscenza delle caratteristiche genetiche** individuali possa contribuire alla realizzazione di terapie sempre più sicure ed efficaci.

Tra **le discipline** che mirano a **identificare** una **variabilità nella risposta ai farmaci** sulla base delle caratteristiche genetiche degli individui vi sono:

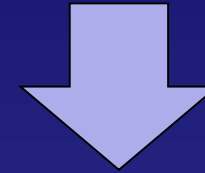
- **Farmacogenetica**
- **Farmacogenomica**

La **farmacogenomica** si riferisce allo **studio di geni che modulano la risposta farmacologica**



è soprattutto **finalizzata alla ricerca e identificazione di nuovi bersagli terapeutici**, allo **sviluppo di farmaci** e allo studio della risposta ad essi correlata.

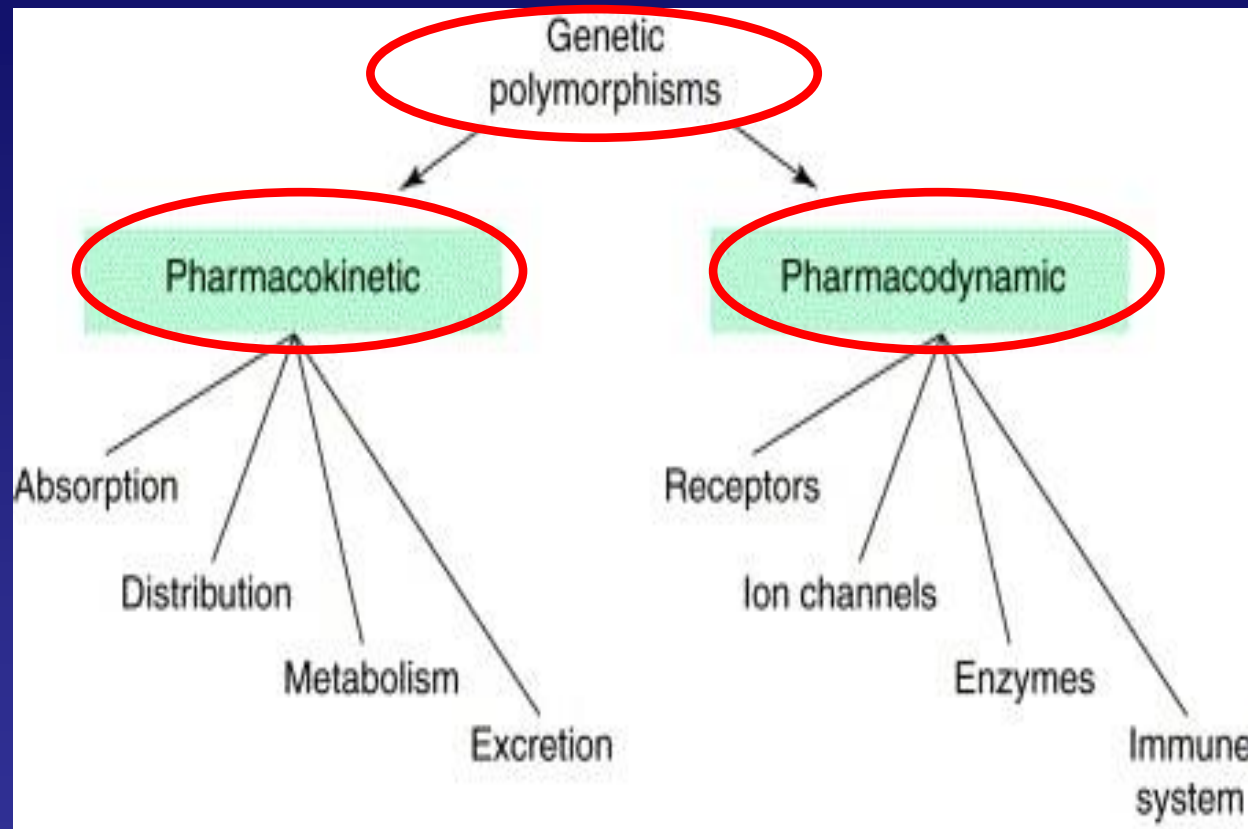
La **farmacogenetica** è un sotto-insieme della farmacogenomica, definita come **l'influenza di variazioni nella sequenza del DNA sulla risposta al farmaco**



studia la variabilità di risposta a un farmaco dovuta a fattori genetici allo scopo di correlarla a:

- dosaggio farmacologico
- rischio di interazioni farmaco-farmaco clinicamente rilevanti
- tossicità dei farmaci.

Nei geni la chiave della variabilità nella risposta ai farmaci

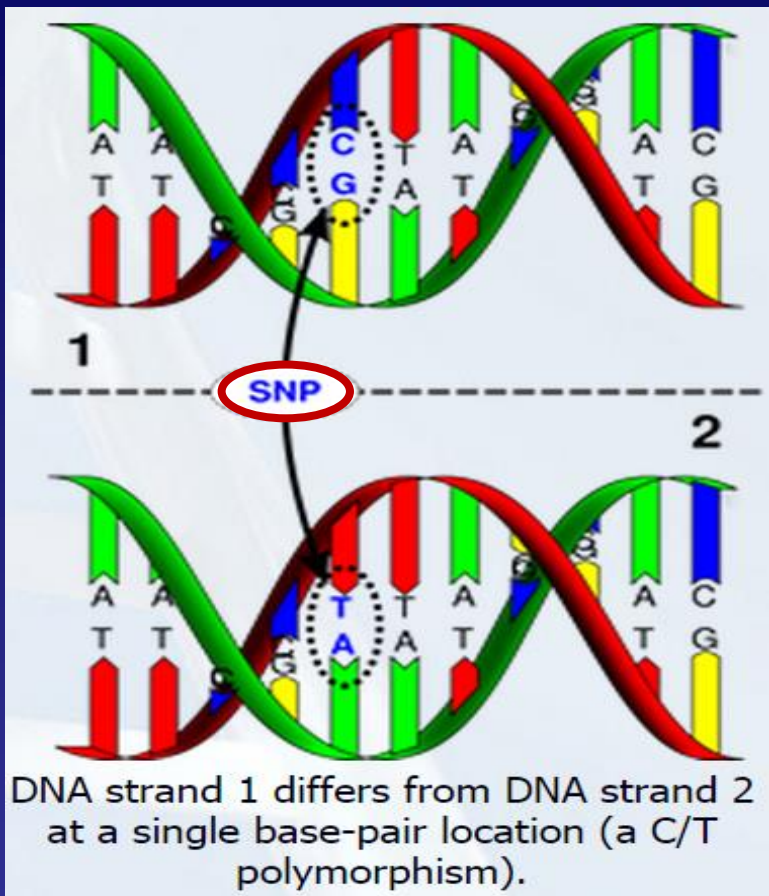


I processi di *farmacocinetica* e *farmacodinamica* sono regolati da numerose proteine deputate al trasporto e al metabolismo dei farmaci o coinvolte nel loro meccanismo di azione.

Ciascuna di tali proteine è codificata da geni diversi.

Mutazioni dei geni che codificano per enzimi e/o recettori possono determinare l'espressione di prodotti genici con attività metabolica differente o a recettori con diversa affinità per il farmaco, **modificando la risposta farmacologica di un individuo.**

I polimorfismi a singolo nucleotide (SNP)

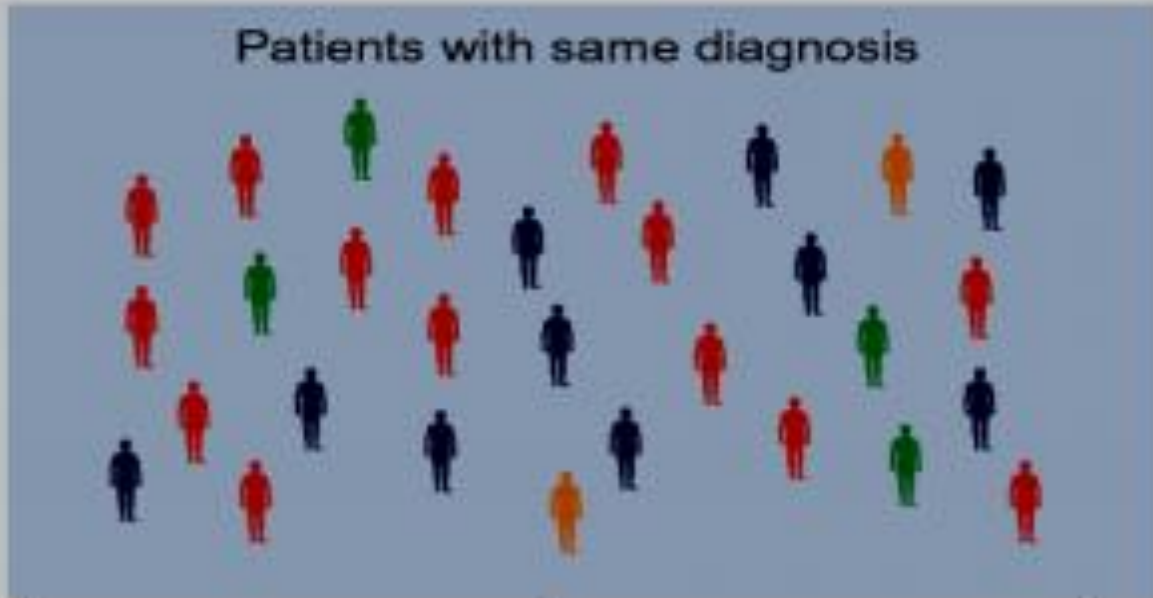


I polimorfismi a singolo nucleotide, o SNP, sono **variazioni** che avvengono naturalmente a livello di **un solo nucleotide nella sequenza genica**.

Gli SNPs possono presentarsi all'interno di una sequenza codificante di un gene, all'interno di una regione intronica o in una regione intergenica.

Gli SNPs, sostituzioni di un singolo nucleotide, **rappresentano la più grande fonte di variabilità interindividuale nel genoma** dato che lo 0,5% di porzione variabile di sequenza è **responsabile** non solo delle **differenze fenotipiche tra gli individui**, ma soprattutto delle **differenze in termini di predisposizione e resistenza alle malattie comuni** e di **variabilità nella risposta ai farmaci**.

Patients with same diagnosis



Predicted good response to tested drug



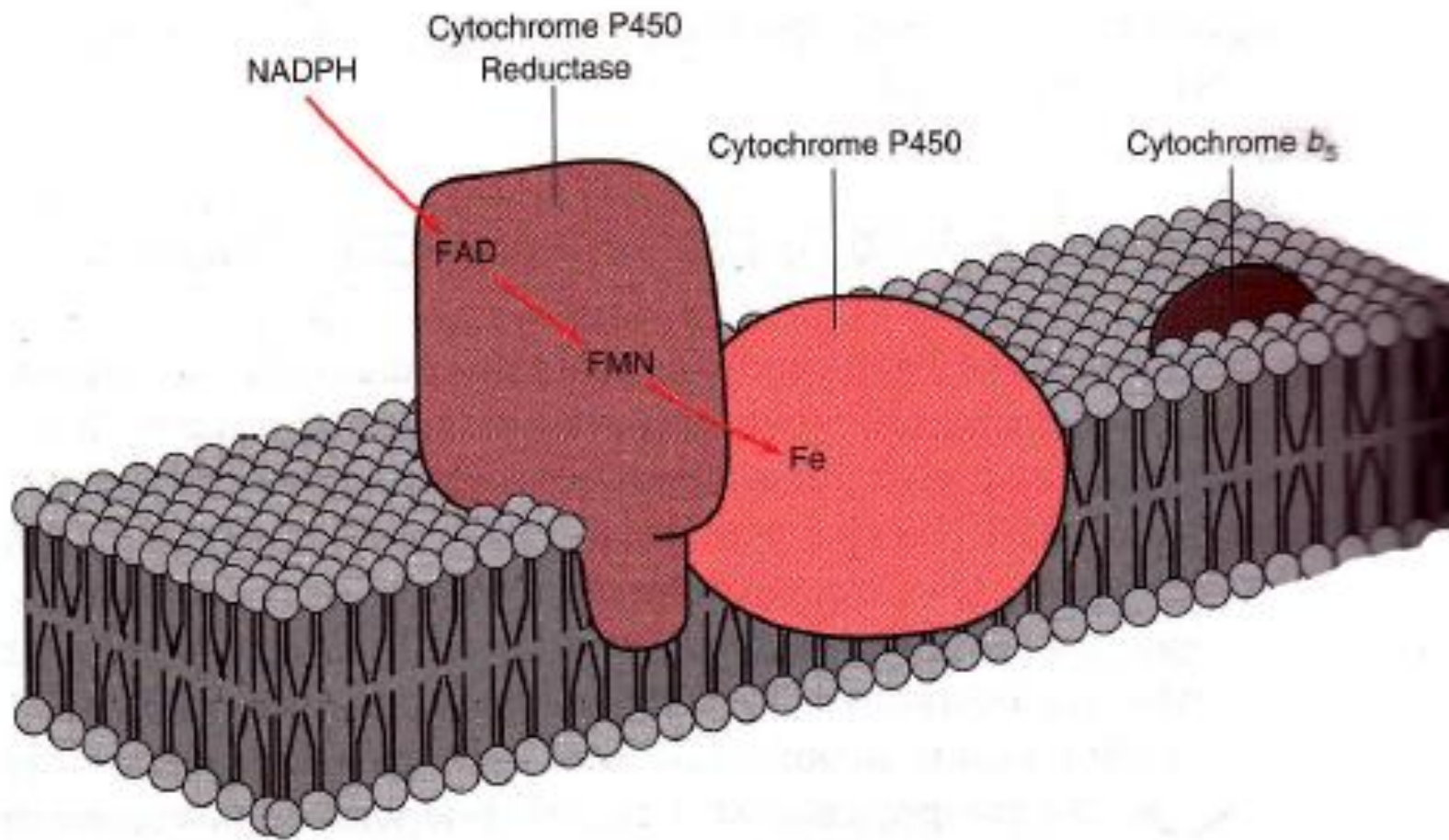
Predicted poor or non response
Use different drug

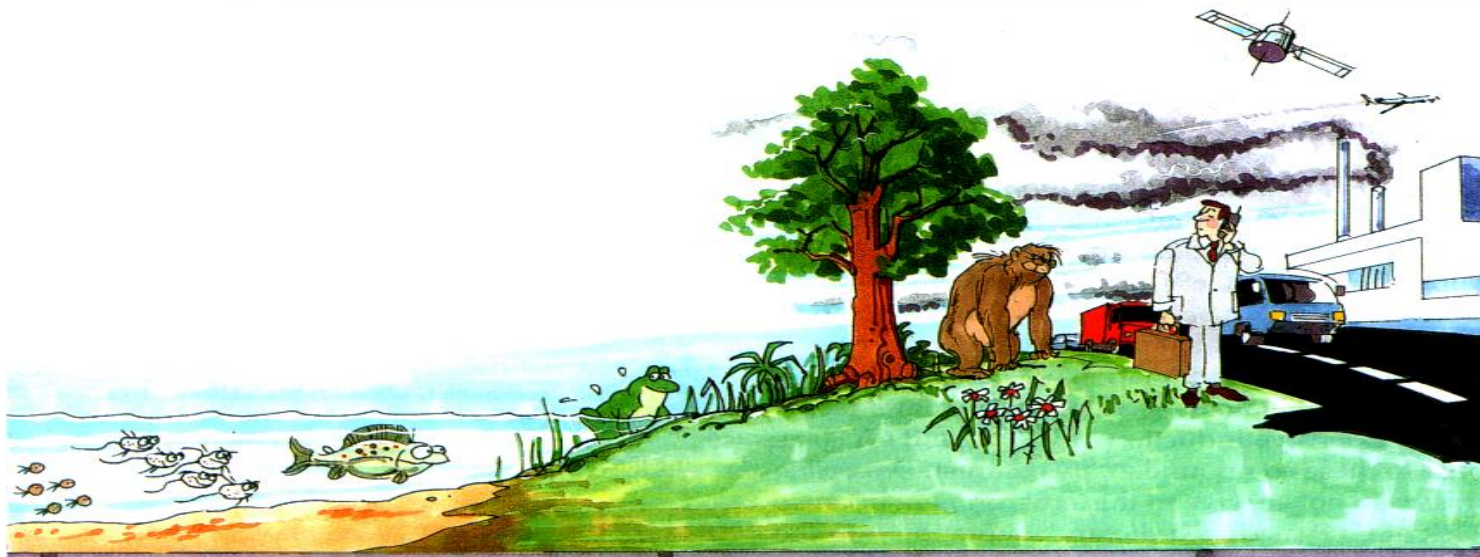


Predicted increased toxicity risk
Decrease dose or use different drug

Metabolismo dei farmaci

Sistema del citocromo P450

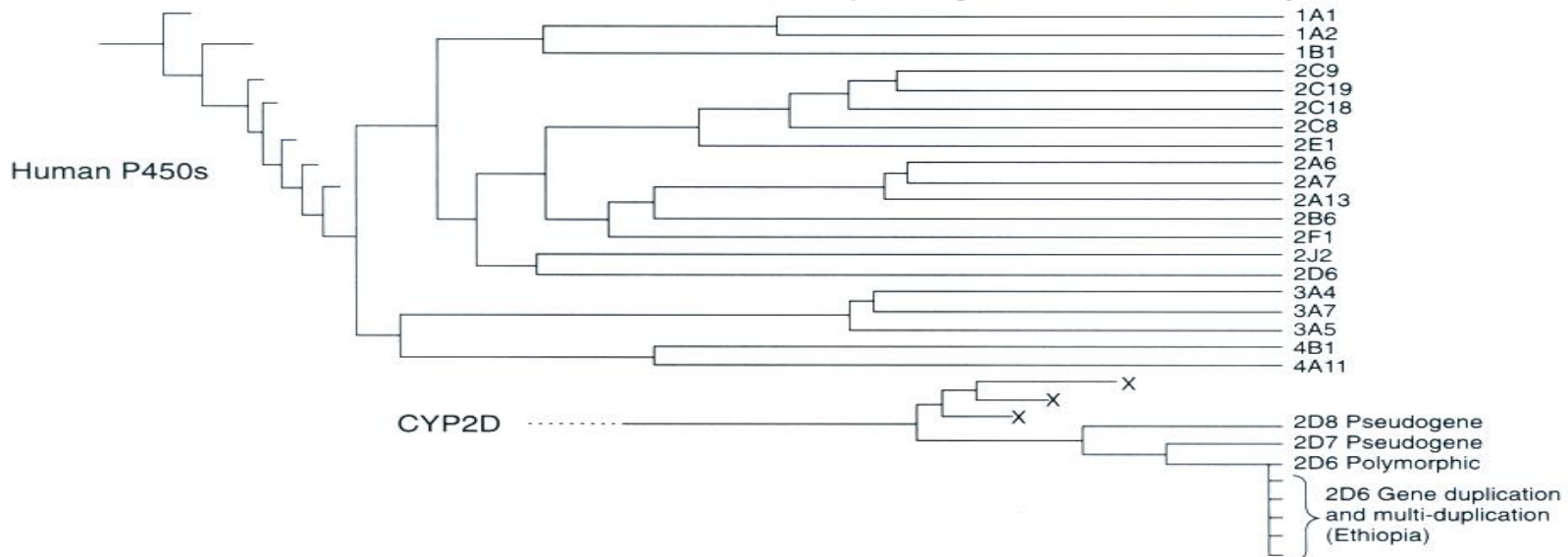




1.5 billion years ago

400 million years ago

Today



Ultra Rapid

Drugs can be broken down too quickly or improperly.



Rapid (Normal)

Normal drug metabolism for most patients.



Intermediate

Drugs, supplements and some foods can reduce or increase drug metabolism.



Slow (Poor)

Drugs are not metabolized properly resulting in too much or too little drug in the body.



POLIMORFISMI RESPONSABILI DEL DIFFERENTE METABOLISMO DEI FARMACI.

In base al **grado di attività degli isoenzimi del CYP450**, nella popolazione è possibile distinguere 4 fenotipi:

- i **rapidi**;
- gli **intermedi**;
- gli **estesi**;
- i **lenti metabolizzatori**.

I **metabolizzatori lenti** o **estesi** **necessitano di differenti dosaggi di farmaco** o addirittura di un **differente farmaco** rispetto ai **metabolizzatori rapidi** e **intermedi**.

Esempi di specifici polimorfismi che modificano la farmacocinetica dei farmaci

Gene product	Drug	Drug action linked to minor allele
Drug disposition		
CYP2C9	Warfarin Phenytoin Tolbutamide	Reduced anticoagulant effect Increased toxicity Lower dose requirement
CYP2C19	Omeprazole Mephenytoin	Enhanced cure rate of <i>Helicobacter pylori</i> Increased adverse effects
CYP2D6	Codeine Propranolol, timolol, metoprolol, carvedilol Desipramine and other tricyclics Debrisoquine Propafenone	Decreased analgesia (poor metabolizer) Euphoria, nausea (hyperextensive metabolizer) Augmented β -blockade (poor metabolizer) Variable antidepressant effect Excessive hypotension Enhanced β -blockade
CYP3A5	Many	Variably expressed; function not yet established
P-glycoprotein	Digoxin	Altered blood level and effect
N-acetyl transferase	Procainamide, hydralazine Isoniazid	Slow acetylators; increased risk of the lupus syndrome Slow acetylators; increased risk of hepatotoxicity
Thiopurine methyltransferase	6-mercaptopurine, azathioprine	Bone marrow aplasia (poor metabolizers) Suboptimal therapeutic response (rapid metabolizers)
Pseudocholinesterase	Succinylcholine	Prolonged apnoea
UDP-glucuronosyl-transferase	Irinotecan	Enhanced toxicity

II CYP2D6

Responsabile del metabolismo di circa il 25% dei farmaci in commercio, presenta numerose varianti (attualmente ne sono state identificate almeno 68). **Variazioni genetiche nei livelli di espressione o funzione del 2D6 causano effetti profondi sulla efficacia e sulla tossicità di questi farmaci.**

Tabella 2 Esempi di farmaci metabolizzati dall'attività dell'enzima CYP2D6.

anti-arythmic drugs	propafenone, encainide, flecainide, mexiteline
beta-blockers	alprenolol, metoprolol, propranolol
antipsychotics	perphenazine, thioridazine, flufenazine, haloperidol, zuclopentixol, risperidon
antidepressants	nortriptyline, desipramine, fluoxetine, paroxetine, sertraline, mianserin, maprotiline, imipramine, amitriptyline, clomipramine
analgetics	codeine

Per tale enzima, è stato dimostrato che:

- i **metabolizzatori lenti** costituiscono il 7-10% della popolazione;
- I **metabolizzatori intermedi** costituiscono il 35% della popolazione;
- I **metabolizzatori rapidi** rappresentano circa il 48% della popolazione;
- I **metabolizzatori ultra rapidi** costituiscono il 7% della popolazione.

CYP2D6 e CODEINA



The screenshot shows the top of the FDA website. On the left is the FDA logo and the text "U.S. Food and Drug Administration Protecting and Promoting Your Health". On the right are links for "A to Z Index", "Follow FDA", and "En Español". Below the navigation is a search bar. A blue navigation menu on the left contains "Drug Safety and Availability", "Counterfeit Drugs", and "Drug Alerts and Statements". The main content area features a white box with a blue header that reads: "FDA Drug Safety Communication: Safety review update of codeine use in children; new Boxed Warning and Contraindication on use after tonsillectomy and/or adenoidectomy".

FDA Drug Safety Communication: Safety review update of codeine use in children; new Boxed Warning and Contraindication on use after tonsillectomy and/or adenoidectomy

Drug Safety and Availability

Counterfeit Drugs

Drug Alerts and Statements

Additional Information for Health Care Professionals

- Deaths have occurred in children with obstructive sleep apnea who received codeine following tonsillectomy and/or adenoidectomy and had evidence of being ultra-rapid metabolizers of codeine due to a cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) polymorphism. These children may be particularly sensitive to the respiratory depressant effects of codeine that has been rapidly metabolized to morphine.

Nel febbraio 2013 la *Food and Drug Administration* ha emanato un boxed warning per **controindicare l'uso della codeina in bambini con particolari isoforme del CYP2D6** per l'aumentato rischio di apnea indotta dalla morfina, uno dei principali metaboliti della codeina.

POLIMORFISMI GENETICI IN ALCUNE PATOLOGIE DELL'INFANZIA.

- **Asma**
- **Patologie neoplastiche (soprattutto leucemia
linfoblastica acuta)**
 - **Deficit dell'ormone della crescita**
 - **ADHD**
 - **Patologie psichiatriche**

I polimorfismi genetici associati ad un'alterata risposta farmacologica nel trattamento della leucemia linfoblastica acuta

Gene	PharmGKB ID	Polimorfismo genetico	#HGVS ID	Localizzazione e funzione del polimorfismo	Effetti biochimici e clinici
Leucemia linfoblastica acuta (ALL)					
TPMT	PA356	SNP (rs1800462)	NM_000367.2: c.238G>C	<u>regione codificante (Ala80Pro)</u>	Gli alleli TPMT*2, TPMT*3A e TPMT*3C hanno bassa o intermedia attività enzimatica con conseguente alto rischio di <u>grave tossicità ematopoietica dopo trattamento con tiopurine</u>
		SNP (rs1800460)	NM_000367.2: c.460G>A	regione codificante (Ala154Thr)	
		SNP (rs1142345)	NM_000367.2: c.719A>G	regione codificante (Tyr240Cys)	
GSTT1	PA183	GSTT1*0	–	Deletion	Perdita di attività enzimatica
GSTM1	PA182	GSTM1*0	–	Deletion	Perdita di attività enzimatica
GSTP1	PA29028	SNP (rs1695)	NM_000852.3: c.313A>G	regione codificante (Ile105Val)	L'allele Ile determina elevata <i>clearance</i> degli etoposidi negli Afro-Americanì trattati con steroidi
MTHFR	PA245	SNP (rs1801133)	NM_005957.3: c.665C>T	<u>regione codificante (Ala222Val)</u>	L'allele Val è una variante a ridotta funzione (30%), associata ad <u>aumentata epatotossicità in seguito a trattamento con MTX</u>
		SNP (rs1801131)	NM_005957.3: c.1286A>C	regione codificante (Glu429Ala)	L'allele Ala è una variante a ridotta attività, che tuttavia non altera gli effetti del MTX
GGH	PA432	SNP (rs115450789)	NM_003878.1: c.452C>T	regione codificante (Thr151Ile)	L'allele Ile si associa ad una ridotta attività catalitica (67%)

LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA

Cancer Chemother Pharmacol (2015) 75:59–66
DOI 10.1007/s00280-014-2613-7

ORIGINAL ARTICLE

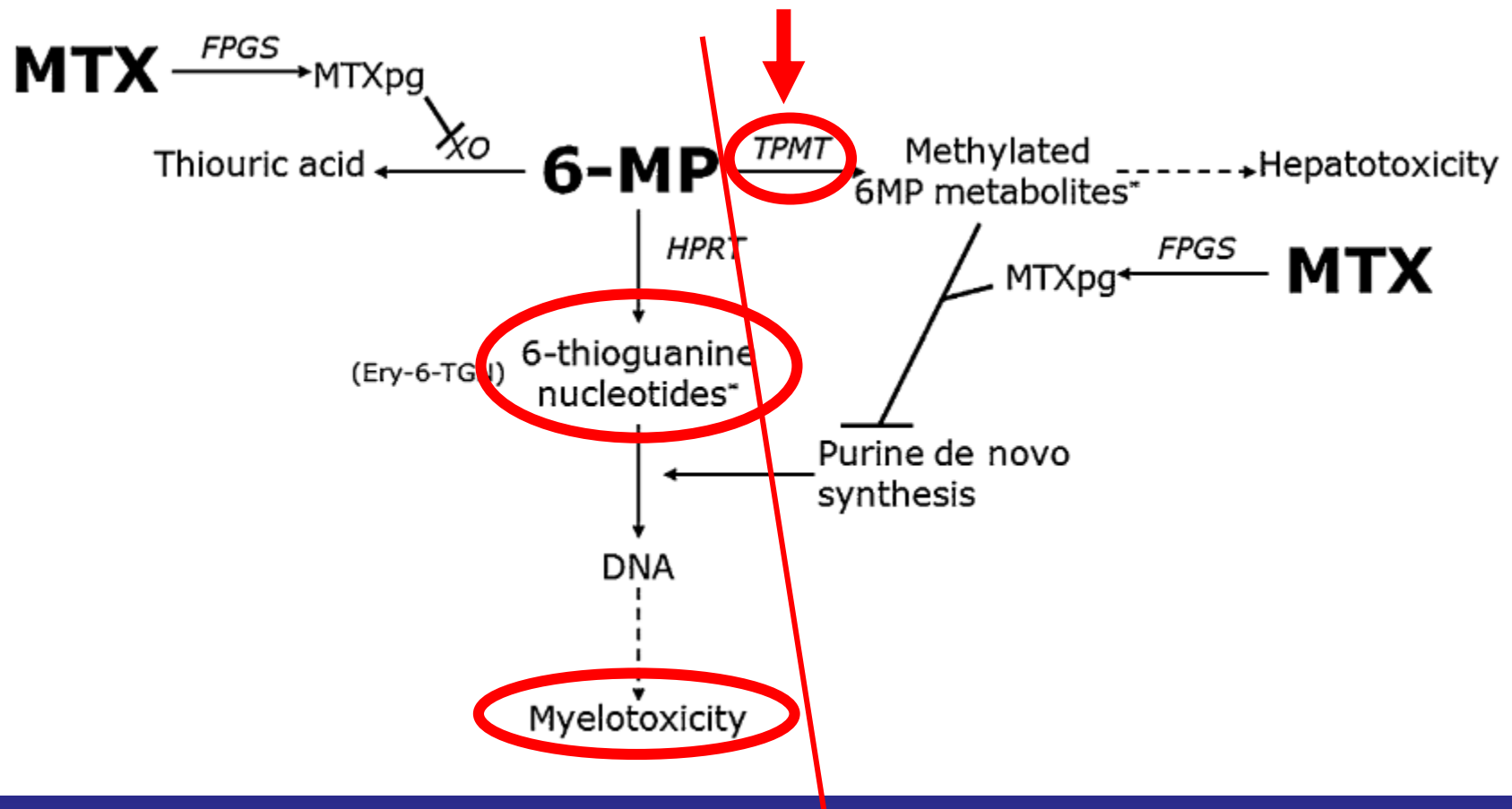
Myelotoxicity after high-dose methotrexate in childhood acute leukemia is influenced by 6-mercaptopurine dosing but not by intermediate thiopurine methyltransferase activity

Mette Levinsen · Susanne Rosthøj · Ulrikka Nygaard · Jesper Heldrup · Arja Harila-Saari · Olafur G. Jonsson · Anne Grete Bechensteen · Jonas Abrahamsson · Birgitte Lausen · Thomas L. Frandsen · Richard M. Weinshilboum · Kjeld Schmiegelow

Population pharmacokinetic and pharmacogenetic analysis of 6-mercaptopurine in paediatric patients with acute lymphoblastic leukaemia

Ahmed F. Hawwa, Paul S. Collier, Jeff S. Millership, Anthony McCarthy,¹ Sid Dempsey,¹ Carole Cairns¹ & James C. McElnay

Il metotressato e la 6-mercaptopurina (6-MP) possono causare tossicità a carico del midollo osseo determinando mielosoppressione. Il rischio di mielotossicità aumenta in pazienti pediatrici con mutazioni del gene della tiopurina metiltransferasi (TPMT) che determinano riduzioni della sua attività metabolica e un accumulo dei metaboliti della 6-MP



In presenza di **polimorfismi del gene che codificano** per l'enzima **tiopurina metiltransferasi –TPMT** (un enzima che metabolizza la 6 mercaptopurina (6-MP) in derivati 6 tioguaninici) si ha un **accumulo di derivati 6-tioguanici**. **Questo processo** è maggiormente **accentuato in presenza di metotressato**, il quale blocca la via metabolica alternativa della **6-mercaptopurina (6-MP)** in acido tiourico. Ciò determina una maggiore metabolizzazione della 6-mercaptopurina in derivati 6-tioguaninici. L'accumulo di questi derivati causa **danni al DNA**. Ciò determina danni midollari con conseguente **mielotossicità**

MUTAZIONI DEL GENE CHE CODIFICA MTHFR E AUMENTO DEL RISCHIO DI TOSSICITA' DA METOTRESSATO

Cancer Chemother Pharmacol (2011) 68:1339–1346
DOI 10.1007/s00280-011-1665-1

ORIGINAL ARTICLE

Methotrexate toxicity and efficacy during the consolidation phase in paediatric acute lymphoblastic leukaemia and MTHFR polymorphisms as pharmacogenetic determinants

Velia D'Angelo · Maria Ramaglia · Adriana Iannotta · Stefania Crisci · Paolo Indolfi · Matteo Francese · Maria Carmen Affinita · Giulia Pecoraro · Addolorata Napolitano · Claudia Fusco · Matilde Oreste · Cristiana Indolfi · Fiorina Casale

Il **polimorfismo genetico** dovuto alla sostituzione di una C (citosina) in T (timina) al nucleotide 677 (677TT) del **gene che codifica per metilentetraidrofoloreduttasi (MTHFR)**, che metabolizza il **MTX**, è risultato associato ad un aumentato rischio di tossicità da **MTX**.

Ciò sembrerebbe determinato da un **aumento delle concentrazioni intracellulari di 5,10-metilentetraidrofolato** che contrasterebbe la **deplezione del metotressato**, aumentando il rischio di tossicità.

MUTAZIONI GENE CHE CODIFICA PER METILENTRATRAIDROFOLATO REDUTTASI (MTHFR) E OTTIMIZZAZIONE DOSAGGIO DEL METOTRESSATO

The Pharmacogenomics Journal (2012) 12, 379–385
© 2012 Macmillan Publishers Limited. All rights reserved 1470-269X/12
www.nature.com/tpj

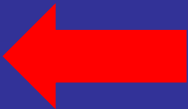


ORIGINAL ARTICLE

Methotrexate consolidation treatment according to pharmacogenetics of *MTHFR* ameliorates event-free survival in childhood acute lymphoblastic leukaemia

Studi hanno dimostrato che pazienti **senza variazioni geniche del MTHFR che aumentano il rischio di tossicità da metotressato** possono ricevere **dosi di metotressato anche superiori a 5 g m²** nella fase di consolidamento della **terapia della leucemia linfoblastica acuta (ALL)**, con un ridotto rischio di tossicità mediata dal metotressato.

Gli autori sottolineano che lo **screening della valutazione del genotipo dell'MTHFR potrebbe essere un ottimo strumento per migliorare la terapia con metotressato nel trattamento della ALL.**



PATOLOGIE PSICHIATRICHE

ADHD

Tabella I.

Polimorfismi genetici in alcune condizioni comuni dell'infanzia.

Gene	PharmGKB ID	Polimorfismo genetico	*HGVS ID	Localizzazione e funzione del polimorfismo	Effetti biochimici e clinici
Disturbo da deficit di attenzione/ iperattività (ADHD)					
DRD4	PA27480	VNTR (2-11 repeats)	-	regione codificante (48 bp sequence)	Gli alleli più corti (2-4 ripetizioni) hanno una riduzione della risposta alla dopamina
DAT1	PA311	VNTR (3, 9-10 repeats)	-	3'UTR (40 bp sequence)	L'omozigosità per allele di 480 bp (10 ripetizioni) è associata con <u>scarsa risposta al MPH</u>
5-HTT	PA312	DIP (rs12720056)	-	promotore (da -1212 a -1255)	La delezione di 44 bp riduce i livelli di espressione del gene
SNAP-25	PA35980	SNP (rs3746544)	NM_003081.2: c.*239G>T NM_130811.1: c.*239G>T	3'UTR (1065 T>G)	L'allele T migliora la risposta alla dose standard di MPH
COMT	PA117	SNP (rs4680)	NM_000754.2: c.472G>A	regione codificante (Val158Met)	L'allele Val o il genotipo Val/Val esibisce una risposta migliore al MPH
ADRA2A	PA35	SNP (rs1800544)	NT_030059.12: g.31585029G>C	promotore (-1291 dall'ATG)	L'allele G migliora gli effetti del MPH su sintomi di disattenzione dopo 1 mese di trattamento

È stato identificato polimorfismo VNTR (numero variabile di ripetizioni a tandem) del gene DAT1, trasportatore della dopamina che determina una ridotta risposta al trattamento con metilfenidato in individui omozigoti per l'allele con 10 ripetizioni (480 bp) del gene

La variabilità nella risposta ai farmaci dovuta ad alterazioni di geni implicati nelle fasi della farmacocinetica e della farmacodinamica dei farmaci utilizzati rappresenta un problema ancora più importante nel paziente pediatrico e merita un approfondimento e studi specifici

FOCUS SUGLI ANTIPSIKOTICI

ANTIPSIKOTICI IN ETÀ PEDIATRICA

Variabilità genica nelle fasi della farmacocinetica

➤ In termini di **farmacocinetica**, i principali polimorfismi includono quelli relativi ai **geni appartenenti alla famiglia del citocromo P450**, essendo questi enzimi coinvolti nel metabolismo epatico dei farmaci antipsicotici. Nell'ambito dei geni relativi a questa famiglia, **gli SNP del gene CYP2D6, CYP1A2, CYP3A4 e CYP2C19** sono tra quelli più studiati.

J Clin Psychopharmacol 2010

Pharmacogenomics J. 2010

Arch Gen Psychiatry. 2012

Dev Med Child Neurol. 2014

Sia antipsicotici di prima generazione, sia quelli di seconda, vanno in contro a un **ampio metabolismo epatico**. Circa il **40% di tutti gli antipsicotici è metabolizzato dal CYP2D6**

	First-generation	Second-generation
Metabolism	CYP2D6 <ul style="list-style-type: none"> ● Chlorpromazine ● Fluphenazine ● Haloperidol ● Perphenazine ● Thioridazine 	CYP2D6 <ul style="list-style-type: none"> ● <u>Aripiprazole</u> ○ Clozapine ● Iloperidone ○ <u>Olanzapine</u> ● <u>Risperidone</u>
	CYP3A4 <ul style="list-style-type: none"> ● Haloperidol ● Loxapine ● Pimozide 	CYP3A4 <ul style="list-style-type: none"> ● Aripiprazole ● Clozapine ● Iloperidone ○ Lurasidone ○ Quetiapine ● Risperidone ● Ziprasidone
	CYP1A2 <ul style="list-style-type: none"> ● Chlorpromazine ● Loxapine ● Perphenazine ● Thioridazine ● Thiothixene ● Trifluoperazine 	CYP1A2 <ul style="list-style-type: none"> ● <u>Clozapine</u> ● <u>Olanzapine</u>
	<ul style="list-style-type: none"> ● Primary metabolism ○ Secondary metabolism 	

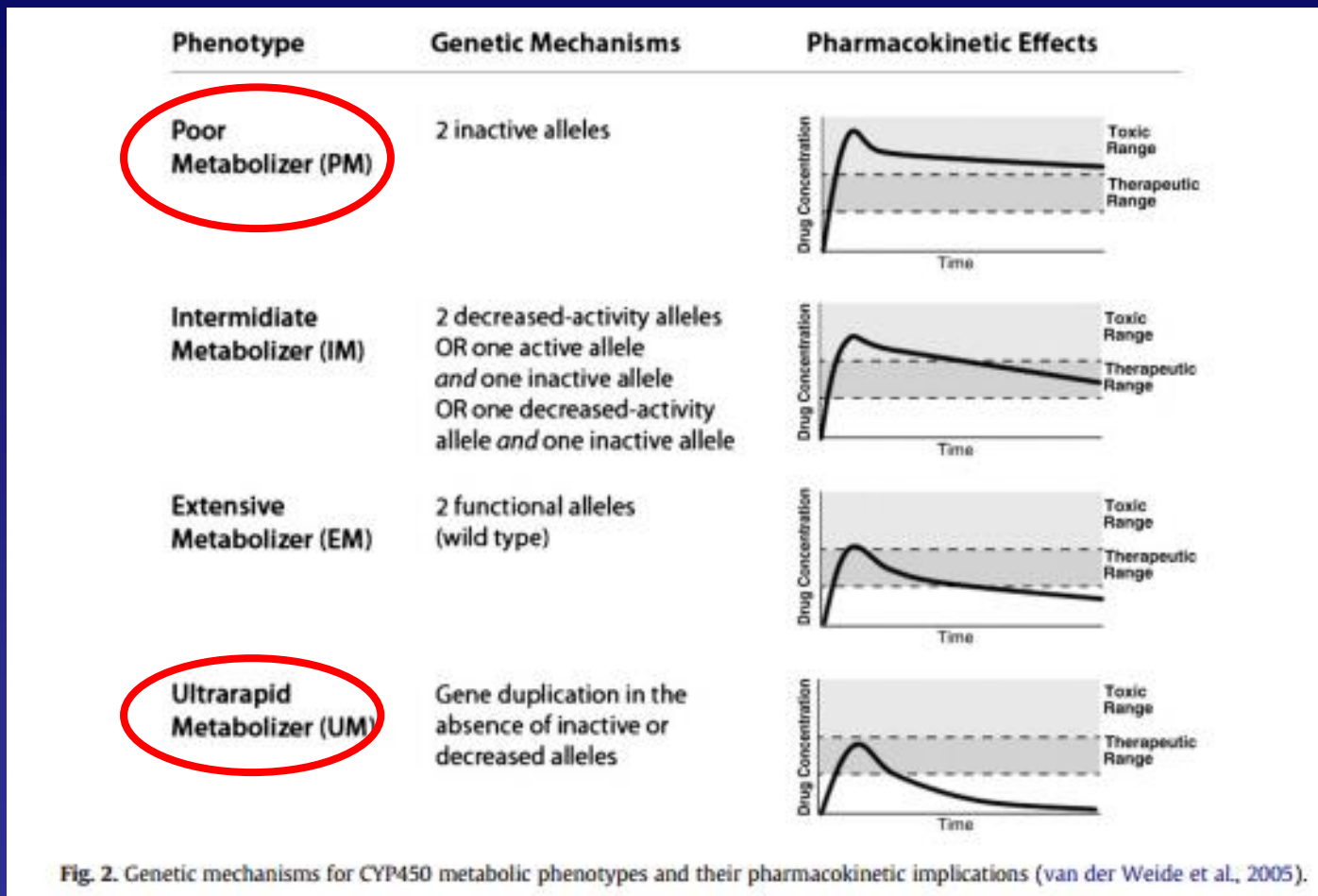
Table I. Cytochrome P450 (CYP) enzymes involved in metabolism of antipsychotics.

BIOMARCATORE CYP2D6

Recentemente la Food and Drug Administration ha approvato la **genotipizzazione del CYP2D6** per una **scelta corretta della strategia terapeutica con farmaci antipsicotici (sia in termini di molecola di utilizzare che di dosaggio)**, controindicandone l'uso nei pazienti con **genotipi *poor metabolizer*** (doppia copia allelica della variante genica che determina aumento dell'efficienza metabolizzante del citocromo CYP2D6). In particolare tra i **farmaci per i quali è consigliata la genotipizzazione:**

- Aripiprazolo
- Risperidone
- Atomoxetina
- Clozapina

CYP2D6



La presenza di una o due copie delle varianti geniche del CYP2D6 che aumentano o riducono la sua efficienza di metabolizzazione permettono di classificare gli individui in diversi profili di metabolizzazione

BIOMARCATORE CYP2D6 e DOSAGGIO DEGLI ANTIPSIKOTICI

Antipsychotics	Phenotype	Clinical Relevance	Recommendations	Refs
Aripiprazole	PM ^a	<ul style="list-style-type: none"> 80% increase in aripiprazole exposure and 30% decrease in exposure to the active metabolite resulting in 60% higher exposure to the total active moieties Elimination half life for aripiprazole is increased from 75 h to 146 h in PMs 	<u>Reduce to 67% of maximum dose</u>	Hendset et al. (2007), Oosterhuis et al. (2007), Swen et al. (2011), Aripiprazole package insert (2012)
	IM ^b	<ul style="list-style-type: none"> Significant increase in aripiprazole exposure (27%) and total active moieties (15%) in patients 	None	Kubo et al. (2005), Kim et al. (2006), Hendset et al. (2007), Kubo et al. (2007)
Haloperidol	PM	Significantly increased plasma concentrations; PM phenotype associated with increased risk of EPS	<u>Reduce dose by 50% or select alternative drug</u>	al. (2007) Llerena et al. (1992a), Llerena et al. (1992b), Pan et al. (1999), Yasui-Furukori et al. (2001), Brockmoller et al. (2002), Desai et al. (2003), Llerena et al. (2004b), Panagiotidis et al. (2007)
	IM	Significantly increased plasma concentrations associated with the IM phenotype	None	Llerena et al. (1992a), Llerena et al. (1992b), Suzuki et al. (1997), Mihara et al. (1999), Shimoda et al. (2000), Roh et al. (2001), Yasui-Furukori et al. (2001), Brockmoller et al. (2002), Desai et al. (2003), Ohara et al. (2003), Ohnuma et al. (2003), Someya et al. (2003), Llerena et al. (2004b), Park et al. (2006), Panagiotidis et al. (2007),
	UM	Patients with UM had higher frequency of adverse effects, showed less improvement, and worsening symptoms	<u>Insufficient data to allow calculation of dose adjustment. Be alert to decreased haloperidol plasma concentration and adjust maintenance dose or select alternative drug.</u>	Brockmoller et al. (2002), Panagiotidis et al. (2007)
Risperidone	PM	<ul style="list-style-type: none"> CYP2D6 PM patients experienced a higher incidence of adverse drug reactions, including lengthening of QTc interval and parkinsonism. A case-control study found that CYP2D6 PMs had a three times higher odds (OR 3.4; 95% CI 1.5-8.0) of significant risperidone adverse drug reactions and a six-times higher odds of discontinuation (OR 6.0; 95% CI 1.4-25.4), compared with EMs. 	<u>Insufficient data to allow calculation of dose adjustment. Select alternative drug and be alert to adverse drug effects and adjust dose according to clinical response</u>	Bork et al. (1999), Kohnke et al. (2002), Llerena et al. (2004a); de Leon et al. (2005a)
	IM	Not determined	None	
	UM	Not determined	None	

La genotipizzazione del CYP2D6 permette un **ottimizzazione del dosaggio**



VARIAZIONI GENICHE ASSOCIATE ALL'AUMENTO DI PESO

ORIGINAL ARTICLE

ONLINE FIRST

Association Between Common Variants Near the Melanocortin 4 Receptor Gene and Severe Antipsychotic Drug–Induced Weight Gain

Anil K. Malhotra, MD; Christoph U. Correll, MD; Nabilah I. Chowdhury, BSc; Daniel J. Müller, MD;

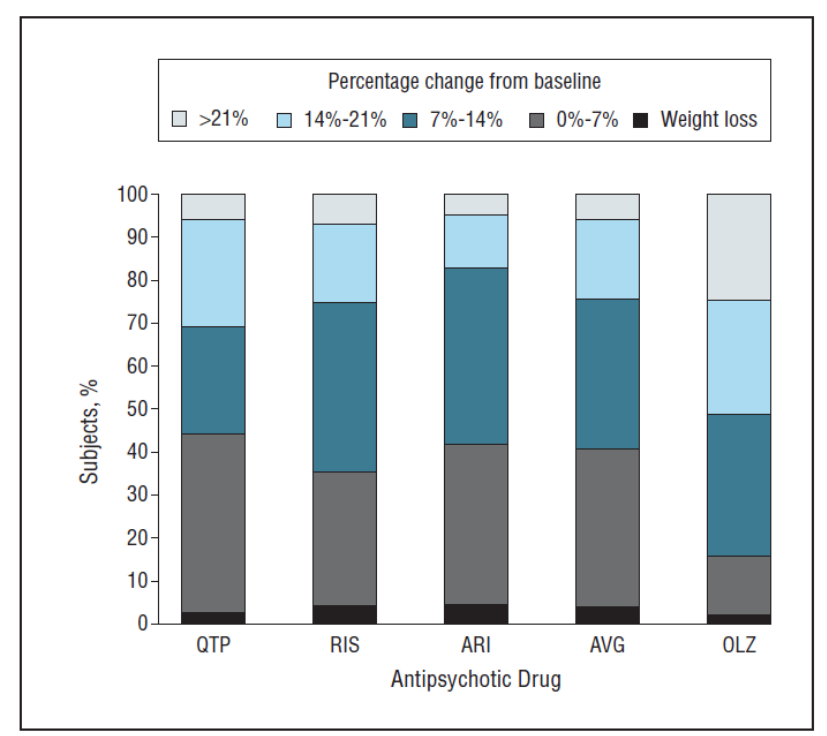
Lo studio «Genome-wide association study» (GWAS) ha valutato la correlazione tra **specifici SNPs associati a aumento di peso indotto da farmaci antipsicotici**.

Popolazione: **139 pazienti pediatrici trattati per la prima volta con antipsicotici di seconda generazione per 12 settimane**; ulteriori 3 coorti di pazienti (73, 40 e 92 soggetti) trattati con antipsicotici di seconda generazione per 6 e 12 settimane.

Arch Gen Psychiatry. 2012

SNPs e RECETTORE 4 DELLA MELANOCORTINA (MCR4)

Aumento di peso indotto dall'uso di vari antipsicotici dopo 12 settimane di trattamento



Associazione tra vari SNP e aumento del BMI correlato agli antipsicotici

Table 1. Association of Top Chromosome 18 SNPs With Antipsychotic Drug-Induced Weight Gain in Discovery Cohort

Reference SNP ID	Position	MAF, %	P Value	ΔBMI		
				Minor Allele Homozygotes	Heterozygotes	Major Allele Homozygotes
rs8092668	55934091	22.66	1.30 × 10 ⁻⁶	3.939	1.856	1.568
rs1942879	55939970	33.81	4.63 × 10 ⁻⁶	3.201	1.696	1.519
rs952044	55949090	33.33	5.57 × 10 ⁻⁶	3.201	1.687	1.548
rs66723169	55959958	19.15	5.45 × 10 ⁻⁶	3.827	1.846	1.613
rs12967878 ^a	55977550	19.15	3.60 × 10 ⁻⁷	4.153	1.787	1.613
rs6567160 ^a	55980115	22.34	8.16 × 10 ⁻⁷	4.277	1.952	1.512
rs476828 ^b	56003567	28.01	3.29 × 10 ⁻³	2.674	1.865	1.574
rs619825	56010046	45.74	4.62 × 10 ⁻⁶	2.625	1.663	1.430
rs1942876	56022246	42.20	1.20 × 10 ⁻⁷	2.886	1.662	1.454
rs996022	56023341	41.84	1.32 × 10 ⁻⁷	2.925	1.667	1.454
rs12955983	56023969	21.58	4.09 × 10 ⁻⁶	3.760	1.900	1.560
rs11663816	56027207	21.99	3.17 × 10 ⁻⁶	3.760	1.864	1.567
rs17175602	56033697	21.63	3.17 × 10 ⁻⁶	3.760	1.898	1.554
rs489693 ^a	56033767	34.40	2.80 × 10 ⁻⁷	3.333	1.797	1.382
rs646749 ^a	56034105	44.33	3.09 × 10 ⁻⁷	2.884	1.624	1.417
rs694780	56034525	44.33	3.09 × 10 ⁻⁷	2.884	1.624	1.417
rs12957325	56035596	21.28	3.17 × 10 ⁻⁶	3.760	1.938	1.538
rs12970134 ^a	56035730	21.43	3.26 × 10 ⁻⁶	3.760	1.927	1.554
rs11660069	56036393	21.63	3.17 × 10 ⁻⁶	3.760	1.898	1.554
rs603940	56036763	44.33	3.28 × 10 ⁻⁶	2.806	1.657	1.428
rs581401	56036944	44.33	3.28 × 10 ⁻⁶	2.806	1.657	1.428

Abbreviations: BMI, body mass index (calculated as weight in kilograms divided by height in meters squared); ID, identification; MAF, minor allele frequency; SNP, single-nucleotide polymorphism.

CONCLUSIONI: sono state identificate 20 SNPs in un singolo locus localizzato in corrispondenza del recettore 4 della melanocortina (MC4R) sul cromosoma 18. I dati ottenuti mostrano che il locus MC4R è implicato nell'aumento di peso e disturbi metabolici indotti da SGA. **L'identificazione di soggetti ad alto rischio potrebbe condurre a strategie terapeutiche alternative per questa popolazione.**

ANTIPSIKOTICI DI SECONDA GENERAZIONE (SGA) : molto prescritti, poco conosciuti

- Studi clinici specifici per l'età pediatrica assenti;
- Notevoli differenze tra le informazioni riportate in scheda tecnica e il tipo di utilizzo di tali farmaci;
- In Italia l'uso off-label dei farmaci in età pediatrica >75%.

Farmaco	Usi autorizzati			Off-label
	Indicazioni terapeutiche	Età	Durata massima di trattamento	
Risperidone	Aggressività persistente nel disturbo della condotta	> 5	< 6 settimane	Per durata della terapia Per indicazione
Aripiprazole	Schizofrenia Episodi maniacali Disordine bipolare I	>15 >13	< 12 settimane	Per durata della terapia Per indicazione Per età
Olanzapine	No			In seconda linea al RIS
Quetiapine	No			In seconda linea al RIS
Clozapine	No			Non frequente
Ziprasidone	Episodi maniacali Disordine bipolare I	> 10	N.I.	Non frequente



Nonostante i dati mostrati, le conoscenze relative alla farmacogenetica del trattamento con SGA presentano forti limiti; in particolare, la maggior parte di tali studi sono stati condotti sulla popolazione adulta, mentre una quota limitata su quella pediatrica.

Viste le marcate differenze esistenti tra le due popolazioni, risulta evidente **la necessità di condurre studi ad hoc nella popolazione pediatrica.**



Efficacy and safety of second-generation antipsychotics (SGA) in pediatric patients: a progress report

* **Strutture di Neuropsichiatria Infantile**

- UO di Neuropsichiatria infantile, Seconda Università di Napoli
- UO di Neuropsichiatria infantile, IRCCS E. Medea, Bosisio Parini (LC)
- Unità Operativa Complessa Neuropsichiatria Infantile e Programma IntraDipartimentale di Tossicologia Clinica ; AOU Policlinico-OVE, Università di Catania

Analisi farmacocinetiche e farmacogenetiche

- UO di Farmacologia Clinica, A.O. L Sacco-Università di Milano

* **Monitoraggio, coordinamento e FARMACOVIGILANZA**

- Centro di Farmacovigilanza e Farmacoepidemiologia, Sezione di Farmacologia, Dipartimento di Medicina Sperimentale, Seconda Università di Napoli
- UO di Farmacologia Clinica, A.O. L Sacco-Università di Milano

OBIETTIVI DELLO STUDIO

Obiettivi Primari (I):

- Valutare la **sicurezza** degli antipsicotici intesa come insorgenza di ADR;
- Confrontare il **profilo di rischio** tra un SGA di riferimento (RISPERIDONE) e gli altri SGA (QUETIAPINA, OLANZAPINA E ARIPIPRAZOLO);
- Correlare la concentrazione plasmatica degli SGA con la variabilità nella risposta farmacologica attraverso TDM e analisi farmacogenetiche;**

Obiettivi Primari (II):

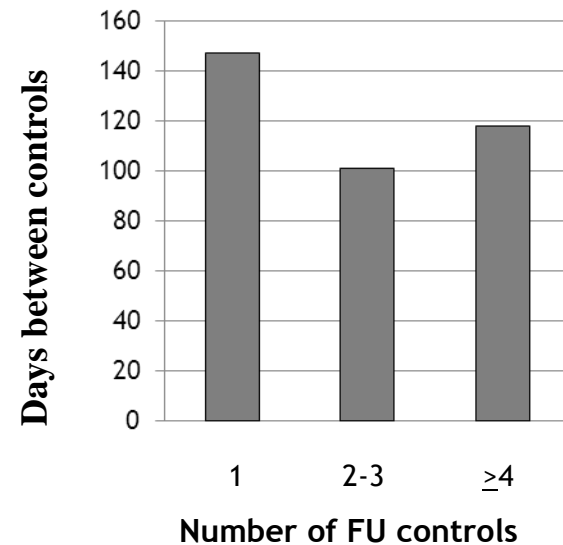
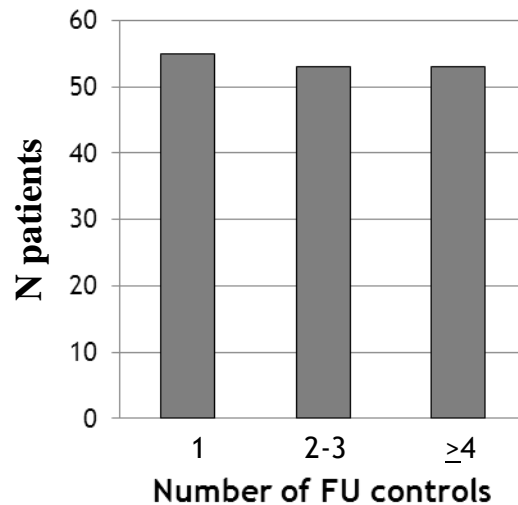
- **Analizzare i polimorfismi responsabili delle risposte farmacologiche agli SGA nei geni codificati per enzimi che li metabolizzano;**

Obiettivi Secondari:

- Misurare l'efficacia degli SGA (attraverso la valutazione della regressione della sintomatologia o mediante la valutazione della persistenza della stessa) mediante l'utilizzo di scale di valutazione specifiche

Dati preliminari dello studio

- 161 pazienti
- 80,8% sesso maschile
- Età: $12,5 \pm 3,2$ anni
- Distribuzione dei pazienti per Centro: 52% SUN, 25% Medea, 23% OVE



Diagnosi neuropsichiatrica

- **Co-morbidità: 64% 1 diagnosi**
36% >1 diagnosi (2,2 mean)

categorie ICD-10	% del campione
<i>Disturbo pervasivo dello sviluppo</i>	41.9
<i>Ritardo mentale</i>	16.9
Disturbo della condotta	14.9
Sindrome di Tourette	9.5
Psicosi	7.4
ADHD	6.8
Disturbo ossessivo compulsivo	2.7

Antipsicotici di seconda generazione: prescrizioni

SGA	% di pazienti
Risperidone	72
Aripiprazolo	20,5
Olanzapina	5
Quetiapina	2,5

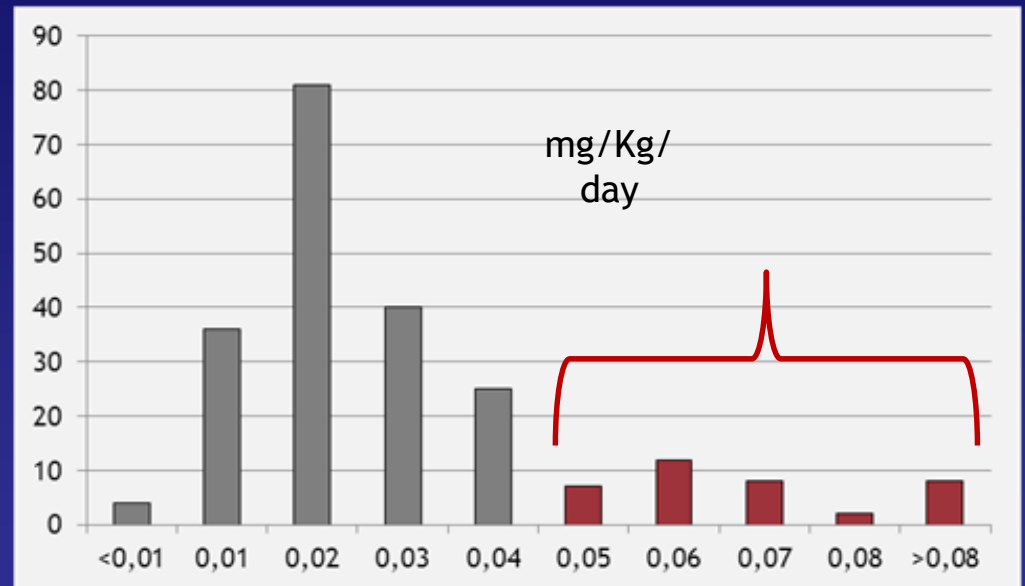
- Risperidone → Aripiprazolo: 18 (11.2%)
- Aripiprazolo → Risperidone: 7 (4.3%)

Risperidone

Indicazioni terapeutiche

Indicazioni terapeutiche	N	%
<i>Disturbo pervasivo dello sviluppo</i>	50	43,5
<i>Ritardo mentale</i>	23	20
Disturbo della condotta	16	14
Sindrome di Tourette	16	14
Psicosi	5	4
ADHD	4	3,5
Disturbo ossessivo compulsivo	1	1

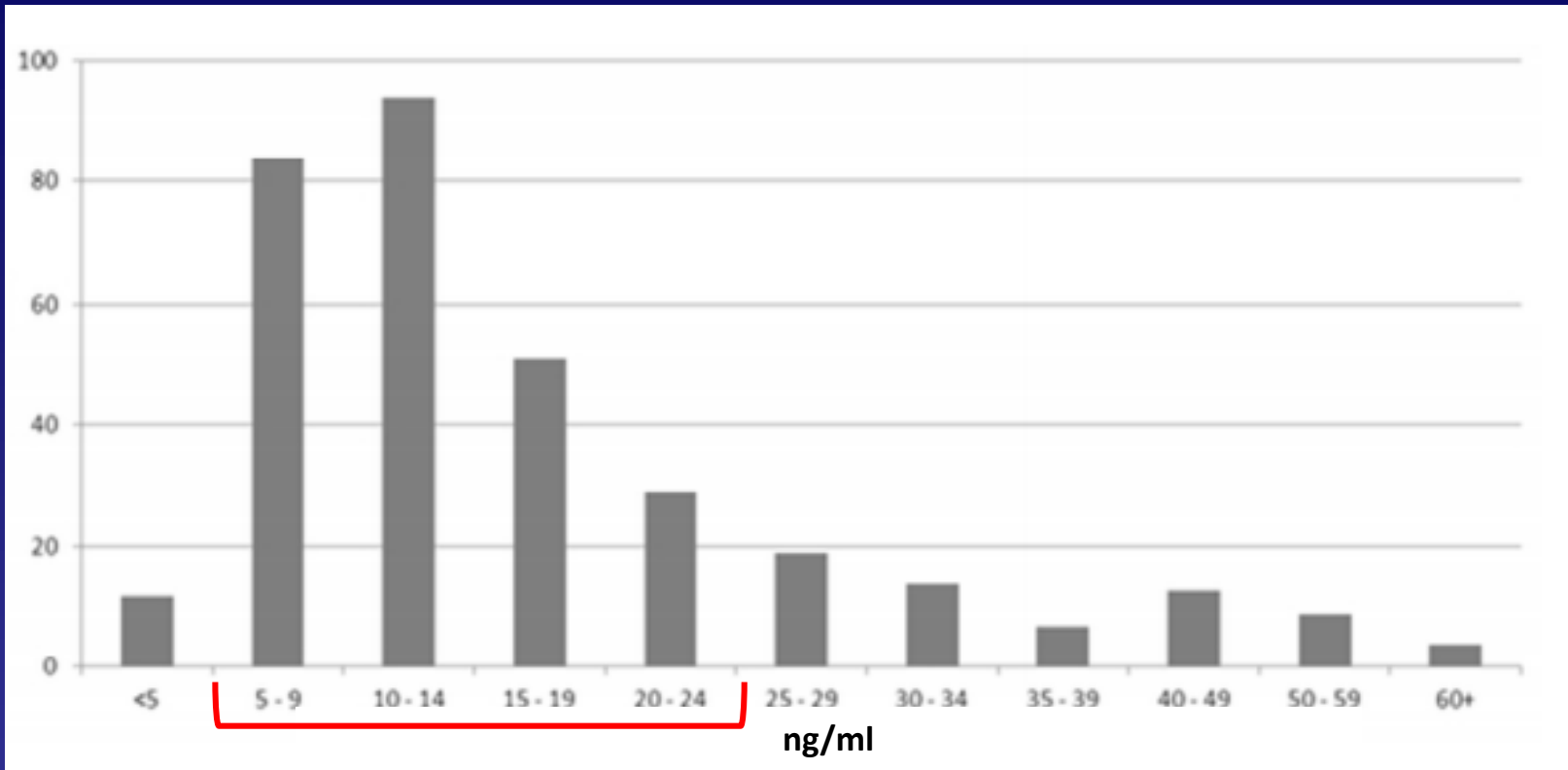
Dose giornaliera media



- Dose giornaliera media: 0.030 ± 0.023 mg/Kg
- Dose pediatrica raccomandata : 0.01 – 0.04 mg/Kg/day

- 37/223 prescrizioni (16,6%) oltre la dose raccomandata

Risperidone: TDM



TDM variability

$CV_{\text{intra-patient}}$	$CV_{\text{inter-patient}}$
26.8	75.9

SICUREZZA DEI FARMACI SGA

Nel 28% dei casi è stata riportata mancata efficacia con sintomi psichiatrici

Eventi	Numero	Gravi
Aumento dell'appetito	15	
Eccessivo aumento di peso	13	
Altri eventi GI	5	
Agitazione	6	
Sonnolenza	6	
Aggressività	2	1
Astenia	5	
Vertigini	1	
Mal di testa	1	
Altri eventi psichiatrici	12	
Iperprolattinemia	30	
Ginecomastia	2	1
Galattorrea	1	
Amenorrea	1	1
Alterazioni epatiche	18	
Altre alterazioni metaboliche	2	
Blocco di branca	8	
Tachicardia	7	
Ipertensione	1	
Altri eventi cardiaci	1	
Mancaza di efficacia	13	

Le analisi farmacogenetiche in corso forniranno nuove informazioni relativamente ai polimorfismi responsabili della variabilità farmacocinetica, della risposta farmacologica e della sicurezza osservata nei pazienti in età pediatrica trattati con SGA.

Conclusioni dello studio

- **Lo studio ha consentito** di comprendere meglio **il profilo di sicurezza ed efficacia dei farmaci antipsicotici** di seconda generazione, **ma anche le problematiche che rimangono aperte.**
- E' stata riscontrata una **grande variabilità delle concentrazioni plasmatiche inter-individuali e intra-individuali** e talora **dosi superiori a quelle raccomandate.**
- In accordo con i risultati illustrati, emerge che il **risperidone è tra gli antipsicotici di seconda generazione più utilizzato e frequentemente associato a comparsa di iperprolattinemia e alterazioni metaboliche.** Ancora in accordo con i nostri risultati, il **risperidone causa meno frequentemente eventi avversi cardiovascolari.**
- Attraverso le **analisi farmacogenetiche comprenderemo** se modificazioni genetiche siano alla base della **variabilità della concentrazione plasmatiche inter-individuali e intra-individuali** e/o delle **ADR** osservate
- Nonostante i risultati ottenuti, **sono necessari ulteriori studi prospettici multinazionali,** con lo scopo di **incrementare le conoscenze** sul corretto **uso** di tali **farmaci in età pediatrica.**

CONCLUSIONI GENERALI

- **Vi è variabilità alla risposta farmacologica in età pediatrica;**
- **Polimorfismi sono alla base della variabilità nella risposta clinica e modificano la farmacocinetica e la farmacodinamica di vari farmaci;**
- **Modificazioni di risposta al trattamento sono state osservate soprattutto nell'asma, leucemia, ADHD e patologie psichiatriche trattate con antipsicotici;**
- **Occorre creare una cultura della farmacogenetica e delle terapia personalizzata anche in pediatria;**
- **Allestire centri per le analisi farmacogenetiche in pediatria.**



RACCOMANDAZIONI PER ANALISI FARMACOGENETICHE

A cura del Gruppo di Lavoro di AIOM-SIF

*AIOM: Coordinatore: Giuseppe Altavilla (Messina), Roberto Bordonaro (Catania), Antonio Contu (Sassari)
Evaristo Maiello (S. Giovanni Rotondo - FG), Maria Rosa Strada (Pavia)*

*SIF: Coordinatrice: Teresita Mazzei (Firenze), Romano Danesi (Pisa), Enrico Mini (Firenze),
Giorgio Minotti (Roma), Giuseppe Toffoli (Aviano - PN), Marina Ziche (Siena)*





II UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI Azienda Ospedaliera Universitaria

D.A.I. DEI SERVIZI SANITARI

Direttore : Prof. Liberato Berrino

SERVIZIO DI FARMACOLOGIA CLINICA E DI TOSSICOLOGIA CLINICA

Direttore : Prof. Francesco Rossi

80138 NAPOLI -Via Sant' Andrea delle Dame, 8

Tel.: 081 5665806/78/83/84-5929-Fax: 081 5665878

D.A.I. DEI SERVIZI DI LABORATORIO E SANITA' PUBBLICA

Direttore: Prof. Italo Francesco Angelillo

SERVIZIO DI PATOLOGIA CLINICA E MOLECOLARE

SEZIONE DI PATOLOGIA MOLECOLARE

Direttore: Prof. Anna Maria Molinari

80138 NAPOLI – Larghetto Sant'Aniello a Caponapoli, 2

tel. 081.566.5766/5769 - FAX 081.450169

Mutazioni del gene Diidropirimidina Deidrogenasi (DPYD)

Analisi effettuate su campione di sangue periferico mediante estrazione di DNA, amplificazione con Polymerase Chain Reaction (PCR), ibridazione con sonde allele-specifiche e rivelazione colorimetrica su nitrocellulosa

DPYD*2A (IVS14+1 G>A)^o: NON MUTATO

^otransizione G/A nel sito di splicing dell'esone 14

Interpretazione del risultato

VARIANTI ALLELICHE	TERAPIA
DPYD allele*2A (IVS14+1 G/G) : non mutato	Standard
DPYD allele*2A (IVS14+1 G>A) : eterozigote mutato	Riduzione del dosaggio
DPYD allele*2A (IVS14+1 A/A) : omozigote mutato	Terapia alternativa