



DR RISCH

Il vostro laboratorio - oggi e domani

SONOGEN XP



Farmacogenetica

Informazioni per i medici



Cos'è la farmacogenetica?

La farmacogenetica studia l'effetto della genetica sull'efficacia individuale dei farmaci. I pazienti possono reagire in modi molto diversi ai vari farmaci: ciò che aiuta gli uni può non funzionare affatto su altri o magari genera effetti indesiderati anche gravi. La reazione di una persona dipende, tra l'altro, dal suo profilo genetico, che può essere analizzato per l'appunto con test farmacogenetici.

Come funziona esattamente il metabolismo dei farmaci?

Il metabolismo dei farmaci dipende da complessi sistemi enzimatici, che comportano una trasformazione di tali sostanze in modo da renderle più semplici da espellere dall'organismo. Alcuni farmaci si trasformano nel loro principio attivo solo nel corpo grazie agli enzimi (profarmaci). Le variazioni nelle sequenze codificanti dei geni di questi enzimi, ossia i polimorfismi a singolo nucleotide (Single Nucleotide Polymorphisms, SNP), possono comportare una riduzione o un aumento dell'attività enzimatica e, di conseguenza, influenzare il metabolismo dei farmaci e quindi la loro concentrazione ed efficacia.

Perché ricorrere ad analisi farmacogenetiche?

Un buon motivo per scegliere la farmacogenetica

30 %

Di effetti indesiderati
in meno

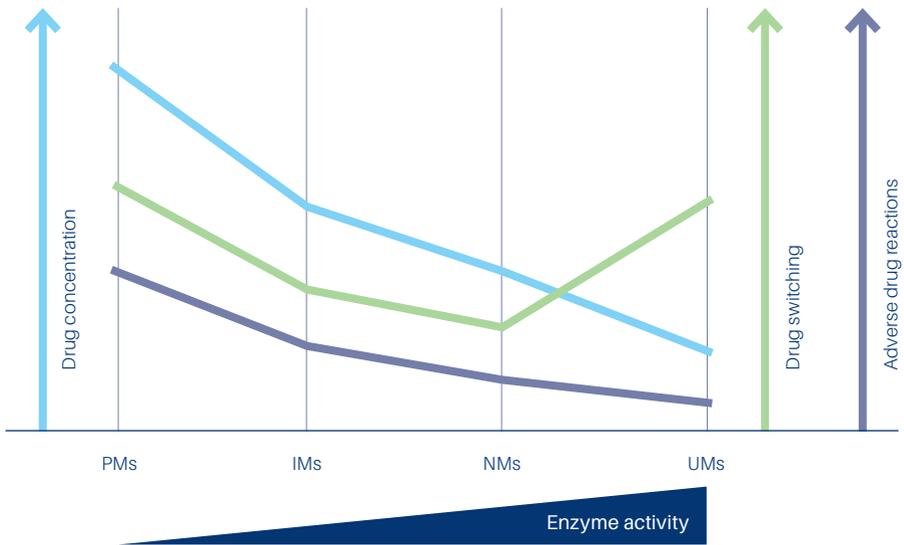
Uno studio internazionale pubblicato su Lancet nel 2023 (Swen et al.)¹ ha dimostrato che i test farmacogenetici possono ridurre del 30 % l'incidenza di effetti indesiderati dei farmaci. Da uno studio nazionale (Beeler et al. 2023)² è emerso che in Svizzera il numero di ricoveri ospedalieri a causa di effetti collaterali causati da farmaci (32'000) è simile a quello dovuto ad attacchi cardiaci (31'000). Esistono anche numerosi studi che hanno dimostrato una migliore efficacia di determinati farmaci, tra cui antidolorifici e psicofarmaci, grazie all'osservazione delle caratteristiche genetiche della persona interessata.

Quali fenotipi metabolici esistono?

In genere si distinguono quattro tipologie di attività enzimatica (fenotipi):

- **NM - metabolismo normale (normal metabolizer)**. Questo fenotipo non presenta alcuna variazione genetica (rispetto al genoma di riferimento) in nessuno dei due alleli di un gene e l'attività enzimatica è «normale».
- **IM - metabolismo intermedio (intermediate metabolizer)**. In questo caso, uno degli alleli di un gene presenta una variazione genetica che comporta un'attività ridotta dell'enzima codificato. Nel complesso si ha quindi un'attività enzimatica «rallentata».
- **PM - metabolismo ultralento (poor metabolizer)**. Qui entrambi gli alleli presentano variazioni genetiche (o una perdita genetica completa) e comportano un'attività enzimatica fortemente ridotta o assente.
- **UM - metabolismo ultrarapido (ultrarapid metabolizer)**. In questo caso si verificano duplicazioni genetiche, ovvero si formano, anziché due normali geni, diverse copie degli stessi, che sono la causa di un'attività enzimatica fortemente aumentata.

Oltre agli enzimi, anche le proteine di trasporto, i recettori e altre strutture target dei farmaci influenzano l'efficacia farmacologica. Anche qui, le variazioni genetiche possono avere diversi effetti sui farmaci.



Esempio psichiatria - escitalopram, risperidone, vortioxetina

Alcuni studi hanno esaminato la relazione tra la concentrazione del farmaco e la probabilità di cambiare farmaco nelle persone trattate con escitalopram (substrato per *CYP2C19*), risperidone o vortioxetina (substrati per *CYP2D6*). È emerso che il passaggio a un altro farmaco è più frequente nei fenotipi estremi PM e UM, probabilmente perché si raggiungono concentrazioni troppo alte o troppo basse del farmaco. Una maggiore capacità nel metabolismo dei farmaci porta a minori concentrazioni dello stesso e quindi a un minor rischio di sviluppare effetti indesiderati (EI) nell'UM che riceve una dose standard. Al contrario, una minore attività metabolica nel PM porta a maggiori concentrazioni del farmaco e a un maggior rischio di EI.⁴

Con che frequenza si presentano tali variazioni genetiche?

Quasi ogni persona ha una o più varianti genetiche che influiscono sul metabolismo dei farmaci. In uno studio condotto su oltre 1000 pazienti, il 99% presentava almeno una variante genetica che influiva sull'azione dei farmaci³. La presenza delle diverse varianti genetiche può variare molto tra le diverse popolazioni.

Quali sono i geni interessati?

Attualmente sono stati identificati più di 20 geni con effetti clinicamente significativi sul metabolismo dei farmaci. I più importanti sono *CYP2D6*, *CYP2C9* e *CYP2C19* appartenenti alla famiglia di enzimi del citocromo P450.

99 %

Di tutti i pazienti ha almeno una variante genetica che influisce sul metabolismo dei farmaci.³

Per quali farmaci può essere utile la farmacogenetica?

Un elenco esaustivo (si veda codice QR) mostra quali farmaci subiscono un effetto genetico e i rispettivi geni che li influenzano. Gli specialisti della genetica medica di Dr. Risch e di INTLAB SA tengono costantemente aggiornato il pannello di farmacogenetica e l'elenco corrispondente. L'attuale pannello di farmacogenetica permetterà dunque di valutare in futuro la tollerabilità di ulteriori farmaci in caso di nuove scoperte, ad esempio per farmaci di nuova omologazione.

Di seguito sono riportati alcuni esempi di farmaci di uso frequente per i quali la farmacogenetica svolge un ruolo importante nella valutazione dell'efficacia dei farmaci e del rischio di effetti indesiderati e per i quali i test PGx sono rimborsati dall'AOMS:

- Clopidogrel (Plavix)
- Antidepressivi
- Tamoxifene
- 5-FU
- Tramadolo

La nostra offerta

Dr. Risch, in collaborazione con INTLAB SA, offre un tipo di test farmacogenetico in grado di coprire tutti i marcatori farmacogenetici rilevanti ed evidenti a livello clinico. In base al risultato dell'esame genetico viene quindi creato un profilo farmacogenetico, attraverso cui vengono dispensate raccomandazioni su tutte le combinazioni principi attivi-geni rilevanti.

La scelta delle varianti genetiche dipende dalla rilevanza clinica delle stesse e dalla loro evidenza scientifica. Questi due parametri vengono prescritti, curati e valutati ufficialmente tramite le informazioni professionali dei farmaci e le linee guida di organizzazioni nazionali e internazionali, come il Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium o il Dutch Pharmacogenetics Working Group. Il pannello di farmacogenetica di Dr. Risch permette di trattare il maggior numero di combinazioni principi attivi-geni rilevanti in campo farmacogenetico, per ricavare un'ampia panoramica del corredo genetico di ogni singolo individuo e della relativa metabolizzazione dei farmaci. In tal modo è possibile scegliere e dosare i farmaci in modo mirato e personalizzato per una terapia attuale così come per le terapie future. Di conseguenza si potrà ottenere un netto miglioramento del risultato terapeutico, evitando talvolta anche alcuni effetti indesiderati gravi. Su richiesta, svolgiamo anche analisi di singoli geni e/o marcatori.

La genotipizzazione viene eseguita nel reparto di genetica umana/farmacogenetica presso la sede di Berna-Liebefeld. Con l'ausilio del proprio avanzato sistema di farmacogenetica, SONOGEN XP, INTLAB SA si occuperà quindi dell'analisi dei risultati, della creazione del profilo farmacogenetico (profilo PGx) e della redazione di un rapporto informativo dettagliato sulla terapia farmacologica. L'analisi comprende soltanto i geni rilevanti per il metabolismo dei farmaci. Per questo pannello farmacogenetico non viene svolto il cosiddetto «Whole Genome Sequencing».

È ora disponibile un test rapido dell'enzima *CYP2C19* in grado di rilevare rapidamente e in maniera affidabile gli alleli *1, *2, *3 e *17 più comuni e clinicamente rilevanti. Grazie a questo metodo LAMP, con certificazione CE-IVD, l'analisi viene eseguita quotidianamente e i risultati sono disponibili entro un giorno lavorativo. Ecco alcuni esempi di farmaci per cui questo gene svolge un ruolo importante: clopidogrel, PPI, voriconazolo e antidepressivi SSRI (tra cui citalopram, escitalopram e sertralina).

Presa in carico dei costi e prescrizione

Dal 01.01.2017, l'analisi di singoli geni rilevanti in termini di efficacia di un farmaco o di eventuali effetti indesiderati viene rimborsata dalla cassa malati. Tra questi rientrano le seguenti varianti e combinazioni principio attivo-gene: HLA-B*57:01 (abacavir), HLA-A*31:01 e HLA-B*15:02 (carbamazepina), *TPMT* (6-mercaptopurina, azatioprina), *DPYD* (5-fluorouracile, capecitabina), *UGT1A1* (irinotecano). La differenza tra i costi per l'intero pannello e l'analisi di singoli geni è relativamente esigua.

In caso di sospetto insuccesso terapeutico o al verificarsi di effetti indesiderati del farmaco, i suddetti marcatori farmacogenetici possono essere ordinati, prima della prescrizione medica, da qualsiasi specialista medico o farmacista, a prescindere dal titolo. La cassa malati può rimborsare le analisi di altri marcatori farmacogenetici, a condizione che esse siano state prescritte da un medico con un titolo federale di perfezionamento in farmacologia e tossicologia clinica. Su richiesta, il laboratorio Dr. Risch sarà lieto di offrire una consulenza.

L'intero pannello farmacogenetico può essere prescritto, previo accertamento genetico della persona, anche a paganti in proprio da tutto il personale medico e da qualsiasi farmacista. In tal caso è richiesta una dichiarazione di consenso informato scritta, che viene consegnata dopo la consulenza genetica con la prescrizione.

Ulteriori informazioni

Bibliografia

- 1 Swen JJ, van der Wouden CH, Manson LE, Abdullah-Koolmees H, Blagec K, Blagus T, Böhringer S, Cambon-Thomsen A, Cecchin E, Cheung KC, Deneer VH, Dupui M, Ingelman-Sundberg M, Jonsson S, Joefield-Roka C, Just KS, Karlsson MO, Konta L, Koopmann R, Kriek M, Lehr T, Mitropoulou C, Rial-Sebbag E, Rollinson V, Roncato R, Samwald M, Schaeffeler E, Skokou M, Schwab M, Steinberger D, Stingl JC, Tremmel R, Turner RM, van Rhenen MH, Dávila Fajardo CL, Dolžan V, Patrinos GP, Pirmohamed M, Sunder-Plassmann G, Toffoli G, Guchelaar HJ; Ubiquitous Pharmacogenomics Consortium. A 12-gene pharmacogenetic panel to prevent adverse drug reactions: an open-label, multicentre, controlled, cluster-randomised crossover implementation study. *Lancet*. 4 février 2023 ;401(10374):347-356. doi : 10.1016/S0140-6736(22)01841-4. Erratum in : *Lancet*. 26 août 2023 ;402(10403):692. doi : 10.1016/S0140-6736(23)01742-7. PMID : 36739136.
- 2 Beeler PE, Stammschulte T, Dressel H. Hospitalisations Related to Adverse Drug Reactions in Switzerland in 2012-2019 : Characteristics, In-Hospital Mortality, and Spontaneous Reporting Rate. *Drug Saf*. août 2023 ;46(8):753-763. doi : 10.1007/s40264-023-01319-y. Epub 19 juin 2023. PMID : 37335465; PMCID : PMC10344833.
- 3 Ji, Y. et al. (2016) Preemptive Pharmacogenomic Testing for Precision Medicine : A Comprehensive Analysis of Five Actionable Pharmacogenomic Genes Using Next-Generation DNA Sequencing and a Customized CYP2D6 Genotyping Cascade. *The Journal of molecular Diagnostics*. 18(3), 438-445., 95(4), 423-432. <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2016.01.003>
- 4 Nach Jukic M, Milosavljević F, Molden E, Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenomics in treatment of depression and psychosis : an update. *Trends Pharmacol Sci*. déc 2022 ;43(12):1055-1069. doi : 10.1016/j.tips.2022.09.011. Epub 25 oct 2022. PMID : 36307251.