

Intervista

L'importanza del monitoraggio dei farmaci antipsicotici

INTERVISTA* A HEATHER READ-HARPER,

SENIOR PRODUCT MANAGER EUROPEO PER LA CHIMICA CLINICA DI BECKMAN COULTER

Schizofrenia e disturbo bipolare: diffusione, diagnosi, terapia

Il rapporto mondiale sulla salute mentale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, pubblicato a giugno del 2022, indica che nel 2019 il 13% della popolazione mondiale era affetto da disturbi mentali. Fra questi, la schizofrenia, che colpisce 24 milioni di persone, è un problema di primaria importanza, mentre il disturbo bipolare, un'altra patologia complessa per i servizi di salute mentale di tutto il mondo, colpisce 40 milioni di persone¹.

Anche se gli studi non hanno ancora scoperto alcun marcatore genetico, squilibrio chimico o altre differenze nel funzionamento del cervello che possano predire o identificare in modo affidabile la malattia mentale², le malattie mentali sono condizioni riconoscibili, diagnosticabili e trattabili.

Dopo aver valutato la condizione del paziente, lo psichiatra può prescrivere dei farmaci o raccomandare altri trattamenti, come la consulenza psicologica o la terapia cognitivo-comportamentale. I farmaci prescritti per le malattie mentali sono diversi: antidepressivi, antipsicotici, benzodiazepine e stabilizzatori dell'umore. Per la gestione delle malattie mentali gravi, come la schizofrenia e il disturbo bipolare, gli antipsicotici sono comunemente prescritti per via orale o come farmaci iniettabili a lunga durata d'azione. Esistono due generazioni di farmaci antipsicotici. Per ridurre efficacemente i sintomi psicotici e migliorare la qualità generale della vita, è possibile prescrivere sia gli antipsicotici di prima generazione o "tipici", sia i più recenti antipsicotici "atipici" di seconda generazione. Gli antipsicotici di seconda generazione sono associati a un rischio minore di sintomi neurologici rispetto ai farmaci di prima generazione. Gli antipsicotici possono avere effetti diversi sulle persone a causa della resistenza al trattamento, della scarsa tollerabilità o delle interazioni con altri farmaci. Per questo motivo, può rendersi necessario modificare il tipo di farmaco o il dosaggio.

Perché è utile il monitoraggio dei farmaci antipsicotici (TDM)?

Fin dagli anni '70 i dosaggi per il monitoraggio dei farmaci (TDM, dall'inglese Therapeutic Drug Monitoring) sono stati utilizzati per monitorare e mantenere i livelli dei farmaci entro uno specifico intervallo terapeutico³. L'intervallo terapeutico è l'intervallo

di misurazione analitico in cui un farmaco esercita il suo effetto clinico con effetti avversi minimi per la maggior parte dei pazienti⁴.

Per alcuni farmaci mantenere stazionario questo stato può essere difficile perché ogni persona assorbe, metabolizza, utilizza ed elimina i farmaci in modo diverso. Inoltre, le percentuali di monitoraggio dei farmaci possono cambiare nel tempo a seconda degli stati della patologia e delle interazioni con altri farmaci. Il monitoraggio dei farmaci può essere d'aiuto anche per determinare la non aderenza o l'aderenza parziale del paziente alla terapia (ad esempio, quando il farmaco non viene assunto come prescritto) e l'effetto delle interazioni farmacologiche, che possono causare concentrazioni di farmaco più alte o più basse del previsto a un determinato dosaggio⁵. Il monitoraggio dei farmaci permette di personalizzare la dose in base alle esigenze specifiche del paziente.

Se da un lato il monitoraggio dei farmaci è diventato lo standard di cura in psichiatria per il litio a causa del ristretto intervallo terapeutico², l'uso di tale tecnica non è altrettanto consolidato per altri farmaci antipsicotici. Per offrire uno strumento di ottimizzazione della farmacoterapia, è stato pubblicato il documento *Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology*⁶. Sebbene la prescrizione di farmaci per il trattamento dei pazienti psichiatrici comporti enormi vantaggi medici ed economici, i risultati terapeutici possono essere insoddisfacenti.

Le linee guida raccomandano di monitorare regolarmente le concentrazioni di farmaci antipsicotici nel sangue almeno ogni 3-6 mesi come mezzo per prevenire ricadute e riospedalizzazioni. Nei casi in cui si sospetta una mancata aderenza alla terapia o nei casi in cui al paziente vengono prescritti degli altri farmaci che potrebbero influenzare la farmacocinetica di un farmaco prescritto, è possibile aumentare la frequenza delle richieste di monitoraggio dei farmaci³. Il monitoraggio dei farmaci è utile anche quando i farmaci passano da formulazioni orali a formulazioni iniettabili a lunga durata d'azione o viceversa⁷.

Cosa misurano i test dei farmaci antipsicotici?

I dosaggi antipsicotici misurano la concentrazione di un farmaco antipsicotico nel sangue del paziente. Se la dose di farmaco è nota (dose in milligrammi, frequenza di dosaggio giornaliera e tempo trascorso

dall'ultima dose), i test antipsicotici forniscono un risultato quantitativo che può essere confrontato con il valore basale del paziente e sono in grado di valutare se il risultato rientra nell'intervallo previsto per quel regime di dose^{6,8}.

In uno stato stazionario, le concentrazioni misurate per i pazienti aderenti alla terapia dovrebbero rientrare nell'intervallo di misurazione dei dosaggi. Se il farmaco o la dose del farmaco sono sconosciuti (ad esempio, in un pronto soccorso), i dosaggi antipsicotici sono comunque in grado di identificare e misurare il farmaco antipsicotico prescritto.

L'intervallo terapeutico di riferimento è un intervallo basato sulla popolazione ed è definito nel documento precedentemente citato *Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology*⁶.

Gli intervalli si basano su studi volti a determinare i livelli ematici al di sotto dei quali la risposta clinica è meno probabile e su calcoli relativi ai livelli ematici attesi con la dose massima raccomandata⁸.

L'utilità del monitoraggio dei farmaci varia a seconda della situazione clinica e del farmaco in questione. Di conseguenza sono stati definiti quattro livelli di raccomandazione che vanno da "fortemente raccomandato" a "potenzialmente utile". I livelli sono i seguenti⁶:

- **Livello 1:** Fortemente raccomandato
- **Livello 2:** Raccomandato
- **Livello 3:** Utile
- **Livello 4:** Potenzialmente utile

Tra i farmaci antipsicotici di seconda generazione, la clozapina e l'olanzapina sono state classificate come "Livello 1: monitoraggio fortemente raccomandato", per via dell'effetto positivo nell'individuare la riduzione della tollerabilità o l'intossicazione. Ad aripiprazolo, quetiapina, risperidone e paliperidone è stato invece assegnato il "livello 2: monitoraggio raccomandato", in quanto tali sostanze possono essere utili in presenza di indicazioni particolari o quando è necessaria la risoluzione di problemi⁶.

Quali sono le tecnologie disponibili per i test dei farmaci antipsicotici?

Le tecnologie per l'analisi dei farmaci antipsicotici possono essere quelle usate di base in laboratorio o i test elaborati tramite tecnologia *point of care* (POCT).

I test POCT possono essere eseguiti rapidamente e da personale sanitario in presenza del paziente. I risultati di questi test rapidi possono fornire al medico risposte che aiutano a determinare prontamente una linea d'azione o un trattamento. Sebbene siano in grado di fornire dei risultati in tempi brevi, possono tuttavia essere soggetti a errori pre-analitici e post-analitici e possono rappresentare un carico

ulteriore per il personale sanitario già molto impegnato. I test effettuati in laboratorio sono eseguiti da personale tecnico altamente qualificato. Procedure di qualità rigorose in ogni fase dell'elaborazione dei campioni garantiscono la qualità e l'accuratezza dei risultati dei test.

Oggi la metodologia più utilizzata per il monitoraggio dei farmaci antipsicotici è la cromatografia liquida-tandem con spettrometria di massa, grazie alla sua sensibilità e specificità nell'identificazione degli analiti. Questa tecnica richiede personale altamente qualificato e un tempo maggiore; potendo comportare tempi di esecuzione totale più lunghi.

Le linee guida indicano che per un servizio di monitoraggio dei farmaci efficace è essenziale la disponibilità di metodi analitici accurati che producano risultati in tempi ragionevoli. Nei casi di sospetta intossicazione, i metodi di TDM devono consentire l'analisi dei farmaci entro 1-2 ore⁶.

Per rispondere a questa esigenza, Beckman Coulter, in collaborazione con Saladax Biomedical Inc., ha recentemente introdotto una tecnologia di agglutinazione omogenea di nanoparticelle da utilizzare in laboratorio per fornire dosaggi rapidi e di alta qualità per la misurazione dei farmaci antipsicotici elencati nella tabella 1.

Tabella 1. Dosaggi rapidi per la misurazione dei farmaci antipsicotici.

Farmaco prescritto	Analiti misurati
Clozapina	Clozapina
Olanzapina	Olanzapina
Aripiprazolo	Aripiprazolo più deidroaripiprazolo
Quetiapina	Quetiapina
Risperidone	Risperidone e 9-idrossirisperidone
Paliperidone	Paliperidone

Questi dosaggi forniscono risultati correlati a metodi consolidati e possono essere integrati senza problemi nei test di chimica generale di routine sugli analizzatori scalabili di chimica clinica AU di Beckman Coulter. Grazie all'assenza di pretrattamento del campione, ai reagenti pronti all'uso e ai test a random access, il tempo di esecuzione necessario per ottenere i risultati dei test si riduce da alcuni giorni a pochi minuti: questo rende possibile gestire e monitorare meglio i trattamenti dei pazienti psichiatrici.

*Questa intervista è stata realizzata con il contributo di:



Bibliografia

1. World mental health report: transforming mental health for all. Geneva: World Health Organization, 2022.
2. A short guide to Psychiatric Diagnosis: Mental Health Europe (mhe-sme.org)
3. Touw DJ, Neef C, Thomson AH, Vinks AA. Cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring: a systematic review. *Ther Drug Monit* 2005; 27: 10-7.
4. Birkett DJ. Therapeutic drug monitoring. *Aust Prescr* 1997; 20: 9-11.
5. Tange SM, Grey VL, Senécal PE. Therapeutic drug monitoring in pediatrics: a need for improvement. *J Clin Pharmacol* 1994; 34: 200-14.
6. Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, et al. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry* 2018; 51: 9-62.
7. Patil P, Schwartz TL. Fine tuning the use of second generation antipsychotics. *J Ment Health Clin Psychol* 2018; 2: 22-39.
8. Horvitz-Lennon M, Predmore Z, Mattke S. Personalizing antipsychotic treatment of schizophrenia: monitoring plasma levels for improved treatment decisions. RAND Corporation, 2017.