

# Linee guida della consensus conference dell'ANGP per il monitoraggio plasmatico dei farmaci (TDM) in psichiatria. Aggiornamento 2011

## AGNP consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in psychiatry: update 2011

C. Hiemke<sup>1</sup>, P. Baumann<sup>2</sup>, N. Bergemann<sup>3</sup>, O. Dietmaier<sup>4</sup>, K. Egberts<sup>5</sup>, M. Fric<sup>6</sup>, M. Gerlach<sup>5</sup>, C. Greiner<sup>7</sup>, G. Gründer<sup>8</sup>, E. Haen<sup>9</sup>, U. Havemann-Reinecke<sup>10</sup>, E. Jaquenoud Sirot<sup>11</sup>, H. Kirchherr<sup>12</sup>, G. Laux<sup>6</sup>, U.C. Lutz<sup>13</sup>, T. Messer<sup>14</sup>, M.J. Müller<sup>15</sup>, B. Pfuhlmann<sup>16</sup>, B. Rambeck<sup>17</sup>, P. Riederer<sup>16</sup>, B. Schoppek<sup>17</sup>, J. Stingl<sup>18</sup>, M. Uhr<sup>19</sup>, S. Ulrich<sup>20</sup>, R. Waschgler<sup>21</sup>, G. Zernig<sup>22</sup>, A. Conca<sup>23</sup>  
(il Gruppo TDM all'interno dell'ANGP)

Altri componenti del gruppo TDM all'interno dell'ANGP: K. Broich<sup>7</sup>, J. Deckert<sup>16</sup>, M. Dobmeier<sup>24</sup>, G. Eckermann<sup>25</sup>, U. Jürgens<sup>18</sup>, C. Mehler-Wex<sup>26</sup>, M. Riedel<sup>27</sup>, M. Schwarz<sup>28</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Psichiatria e Psicoterapia, Clinica universitaria di Magonza, Germania; <sup>2</sup> Dipartimento di Psichiatria, Università Lausanne, Prilly-Lausanne, Svizzera; <sup>3</sup> Ospedale psichiatrico, Bad Arolsen, Germania; <sup>4</sup> Ospedale psichiatrico, Weinsberg, Germania; <sup>5</sup> Dipartimento di Psichiatria dell'Età Evolutiva, Clinica universitaria di Würzburg, Germania; <sup>6</sup> Kliniken des Bezirks Oberbayern (kbo) Salzach-Inn-Klinikum, Wasserburg am Inn, Germania; <sup>7</sup> Istituto Nazionale del Farmaco e del Presidio Medico, Bonn, Germania; <sup>8</sup> Dipartimento di Psichiatria e Psicoterapia, Università di Aquisgrana, Germania; <sup>9</sup> Dipartimento di Psichiatria, Psicoterapia e Psicosomatica, Università di Ratisbona, Germania; <sup>10</sup> Dipartimento di Psichiatria, Psicoterapia e Psicosomatica, Università di Gottinga, Germania; <sup>11</sup> Ospedale psichiatrico, Königsfelden, Brugg, Aargau, Svizzera; <sup>12</sup> Laboratorio medico di Bremen, Brema, Germania; <sup>13</sup> Dipartimento di Psichiatria e Psicoterapia, Università di Tubinga, Germania; <sup>14</sup> Ospedale psichiatrico, Pfaffenhofen, Germania; <sup>15</sup> Ospedale psichiatrico di Marburg e Gießen, Germania; <sup>16</sup> Dipartimento di Psichiatria, Psicoterapia e Psicosomatica, Clinica universitaria di Würzburg, Germania; <sup>17</sup> Centro di riferimento per l'epilessia, Bielefeld, Germania; Ospedale psichiatrico di Haar, Germania; <sup>18</sup> Dipartimento di Farmacologia dei Prodotti Naturali e Farmacologia Clinica, Università di Ulm, Germania; <sup>19</sup> Istituto Max Planck di Psichiatria, Monaco, Germania; <sup>20</sup> Arist Pharma GmbH, Berlino, Germania; <sup>21</sup> Ospedale psichiatrico di Feldkirch, Austria; <sup>22</sup> Unità di Psichiatria Sperimentale presso il Dipartimento di Psichiatria e Psicoterapia, Clinica universitaria di Innsbruck, Austria; <sup>23</sup> Ospedale psichiatrico, Bolzano, Italia; <sup>24</sup> Ambulatorio psichiatrico, Cham, Germania; <sup>25</sup> Ospedale psichiatrico di Kaufbeuren, Germania; <sup>26</sup> Dipartimento di Psichiatria dell'Età Evolutiva, Università di Ulm, Germania; <sup>27</sup> Ospedale psichiatrico, Rottweil, Germania; <sup>28</sup> Dipartimento di Psichiatria e Psicoterapia, Università di Monaco, Germania

## Summary

*Therapeutic drug monitoring (TDM), i.e., the quantification of serum or plasma concentrations of medications for dose optimization, has proven a valuable tool for the patient-matched psychopharmacotherapy. Uncertain drug adherence, suboptimal tolerability, non-response at therapeutic doses, or pharmacokinetic drug-drug interactions are typical situations when measurement of medication concentrations is helpful.*

*Patient populations that may predominantly benefit from TDM in psychiatry are children, pregnant women, elderly patients, individuals with intelligence disabilities, forensic patients, patients with known or suspected genetically determined pharmacokinetic abnormalities or individuals with pharmacokinetically relevant comorbidities. However, the potential benefits of TDM for optimization of pharmacotherapy can only be obtained if the method is adequately integrated into the clinical treatment process. To promote an appropriate use of TDM, the TDM expert group of the Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP) issued guidelines for TDM in psychiatry in 2004. Since then, knowledge has advanced significantly, and new psychopharmacologic agents have been in-*

*troduced that are also candidates for TDM. Therefore the TDM consensus guidelines were updated and extended to 128 neuropsychiatric drugs. 4 levels of recommendation for using TDM were defined ranging from "strongly recommended" to "potentially useful".*

*Evidence-based "therapeutic reference ranges" and "dose related reference ranges" were elaborated after an extensive literature search and a structured internal review process. A "laboratory alert level" was introduced, i.e., a plasma level at or above which the laboratory should immediately inform the treating physician. Supportive information such as cytochrome P450 substrate and inhibitor properties of medications, normal ranges of ratios of concentrations of drug metabolite to parent drug and recommendations for the interpretative services are given. Recommendations when to combine TDM with pharmacogenetic tests are also provided. Following the guidelines will help to improve the outcomes of psychopharmacotherapy of many patients especially in case of pharmacokinetic problems.*

*Thereby, one should never forget that TDM is an interdisciplinary task that sometimes requires the respectful discussion of apparently discrepant data so that, ultimately, the patient can profit from such a joint effort.*

## Correspondence

Andreas Conca, Servizio Psichiatrico di Bolzano, Italia, Università ausiliaria di Innsbruck-A • Tel. +39 0471 909800 • E-mail: andreas.conca@asbz.it.

## Introduzione

La psichiatria dispone oggi di ca. 130 farmaci scoperti e sviluppati negli ultimi 60 anni<sup>54</sup> che si sono rilevati efficaci ed essenziali per il trattamento di molti disturbi e sintomi psichiatrici. Nonostante gli enormi benefici clinici ed economici, gli outcome terapeutici sono ancora tutt'altro che soddisfacenti per molti pazienti<sup>5 6 396 661</sup>. La ricerca clinica si era focalizzata negli ultimi 50 anni principalmente sullo sviluppo di nuovi farmaci<sup>521 522</sup>, ma l'evidenza scientifica attuale sta dimostrando che migliorare le modalità di somministrazione dei farmaci già disponibili può portare grandi vantaggi per i pazienti<sup>45</sup>. Nell'ultimo decennio sono state pubblicate delle linee guida basate sull'evidenza, relative alla possibile ottimizzazione dei trattamenti<sup>23 46 101 204 205 221 254 276 284 582 585 748</sup>.

Uno strumento valido per garantire un dosaggio farmacologico su misura per ogni paziente in base alle sue caratteristiche individuali è il monitoraggio plasmatico dei farmaci (TDM). Il motivo principale per il TDM in psicofarmacoterapia è la forte variabilità interindividuale delle caratteristiche farmacocinetiche dei pazienti: uno stesso dosaggio può correlare con una variazione interindividuale di più di 20 volte nella concentrazione steady-state del farmaco nel corpo, a causa delle diverse capacità di assorbimento, distribuzione, metabolizzazione ed escrezione dei farmaci tra pazienti diversi, a seconda del tipo di malattia attuale, dell'età, di altri farmaci concomitanti o di peculiarità genetiche<sup>61 310 311 334 335 374</sup>. Inoltre, formulazioni diverse dello stesso farmaco possono pure incidere sul grado e sulla durata dell'assorbimento e dunque sulla concentrazione del farmaco nel corpo. Il TDM usa la quantificazione della concentrazione del farmaco nel plasma o nel siero per definire il dosaggio ideale per il singolo paziente, in modo tale da garantire la concentrazione farmacologica con la maggiore probabilità di risposta e di tollerabilità e con un basso rischio di tossicità. Al di là di questo, il TDM comporta un ampio potenziale – peraltro ancora tutto da scoprire – per migliorare il rapporto costi-benefici in psicofarmacoterapia<sup>660</sup>. Per molti psicofarmaci, quantificare la concentrazione del farmaco nel sangue è ormai una routine clinica e la base di eventuali aggiustamenti del dosaggio. Oggi esistono evidenze scientifiche sui benefici del TDM per gli antidepressivi triciclici, diversi antipsicotici vecchi e nuovi, e per i classici stabilizzatori dell'umore<sup>51 459 505</sup>. Per il litio, l'uso del TDM è ormai standard, proprio a causa del suo *range* terapeutico molto ristretto.

Peraltro, i benefici del TDM nell'ottimizzazione della farmacoterapia si ottengono soltanto a condizione di una sua corretta integrazione nel processo di trattamento clinico. Attualmente, l'utilizzo del TDM in psichiatria è certamente subottimale<sup>134 700 742</sup>. Come per altre discipline mediche, numerosi studi sistematici hanno dimostrato

che un uso inappropriato del TDM è assai diffuso, con conseguente spreco di risorse per i laboratori e con il rischio di risultati fuorvianti che potrebbero condizionare negativamente le decisioni cliniche<sup>122</sup>. Uno studio sull'uso clinico del TDM per antidepressivi triciclici in diverse cliniche psichiatriche universitarie ha dimostrato che tra il 25 e il 40% delle richieste di TDM erano inappropriate, e che l'interpretazione dei risultati ha comportato un 20% ca. di aggiustamenti terapeutici inappropriati<sup>700 742</sup>. Altri errori tipici erano l'assenza delle condizioni di steady-state ed errori di trascrizione sul modulo di richiesta<sup>700 743</sup>. Altri studi sul TDM per antidepressivi e stabilizzatori dell'umore hanno descritto in modo ancora più dettagliato gli usi scorretti del TDM<sup>420 421</sup>.

Su questa base, il gruppo TDM all'interno del gruppo di lavoro *Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie* (AGNP) ha redatto nel 2004 delle linee guida di *best practice* per il TDM in psichiatria<sup>51</sup>, poi ampiamente accettate da molti laboratori e clinici. Sono state citate oltre 160 volte nella letteratura scientifica e tradotte in tedesco<sup>312</sup> e francese<sup>50</sup>; inoltre, è stato elaborato un riassunto per il TDM nel trattamento della depressione<sup>52</sup>. Le linee guida della *consensus conference* dell'AGNP-TDM sono state inoltre implementate in linee guida recenti internazionali sul trattamento dei disturbi psichiatrici<sup>582</sup>. Dal 2004 in poi, le conoscenze sul TDM sono molto aumentate. Sono stati introdotti nuovi farmaci psicotropi potenzialmente candidati al TDM. Per questo motivo, il gruppo di lavoro TDM dell'AGNP ha deciso di elaborare una versione aggiornata delle proprie linee guida.

## Gli obiettivi del documento della *consensus conference*

Il presente documento affronta tematiche legate alla teoria e alla pratica del TDM in psichiatria. Nella prima parte saranno discussi alcuni aspetti teorici del monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche dei farmaci. La seconda parte contiene indicazioni per il TDM e propone concentrazioni plasmatiche di riferimento per ottimizzare il dosaggio. La terza parte infine descrive la migliore pratica del TDM, iniziando dalla richiesta fino alla decisione clinica se continuare o cambiare la farmacoterapia pre-TDM.

Per ottimizzare il TDM sono stati affrontati i seguenti temi:

- le indicazioni d'uso per il TDM in psichiatria;
- i diversi livelli di raccomandazioni relative all'uso del TDM;
- i *range* terapeutici di riferimento (“finestre terapeutiche”) e i *range* di riferimento dose-correlati come guida per laboratori e clinici nella psicofarmacoterapia;
- le soglie di allerta per i laboratori, affinché possano avvertire i medici curanti quando le concentrazioni plasmatiche risultano troppo alte o potenzialmente dannose;

- raccomandazioni e aiuti per gli operatori addetti all'interpretazione dei risultati;
- raccomandazioni sulla combinazione tra TDM e test farmacogenetici.

## La preparazione del documento della consensus conference

Le linee guida aggiornate sono frutto del lavoro del gruppo interdisciplinare per il TDM all'interno dell'AGNP, di cui fanno parte medici clinici, esperti di farmacologia, biochimici, farmacisti e chimici di ospedali universitari e non, e altre istituzioni della Germania, della Svizzera, dell'Austria e dell'Italia, coinvolti da molti anni nello sviluppo e nell'implementazione del TDM per farmaci psicotropi nella pratica clinica quotidiana. Questi esperti hanno raccolto informazioni dalla letteratura scientifica, per poi elaborare le presenti linee guida di *best practice* allo scopo di incentivare un uso corretto del TDM in psichiatria. Dato l'uso molto diffuso del TDM per antidepressivi, antipsicotici e stabilizzatori dell'umore nella pratica clinica, questi tre gruppi farmacologici sono ampiamente rappresentati nelle linee guida, ma sono possibili "candidati" per il TDM e dunque oggetto delle linee guida anche ansiolitici, farmaci ipnotici, farmaci contro la demenza, farmaci per il trattamento di disturbi correlati all'abuso di sostanze e altri farmaci psicotropi. In alcune situazioni particolari, il dosaggio delle concentrazioni plasmatiche può essere utile praticamente per tutti i farmaci, e per questo motivo nelle linee guida aggiornate si trovano anche informazioni su anticonvulsivi e agenti antiparkinsoniani, per i quali esiste ormai un uso abbastanza consolidato del TDM<sup>481 499</sup>, di conseguenza, il numero dei farmaci psichiatrici inclusi nelle linee guida è aumentato da 65 nel 2004<sup>51</sup> a 128 nella versione aggiornata.

Come base del presente aggiornamento, sono stati usati i dati pubblicati dalle linee guida consensus dell'AGNP nel 2004<sup>51</sup> e altre linee guida e raccomandazioni per il TDM, principalmente relative ad antidepressivi e antipsicotici<sup>317 400 488-490 504 505</sup>. Inoltre, è stata realizzata un'ampia ricerca bibliografica – principalmente in MEDLINE – alla ricerca di informazioni sul TDM a proposito dei 128 farmaci neuropsichiatrici studiati. La ricerca si è focalizzata sui concetti di "concentrazione plasmatica ottimale", "concentrazioni plasmatiche del farmaco dose-correlate", "proprietà di substrato e inibizione del citocroma P450" e "rapporto tra concentrazioni dei metaboliti dei farmaci e del farmaco progenitore". Oltre alla ricerca in Medline, sono stati analizzati e valutati a mano oltre 1000 articoli sul TDM in riviste farmacologiche, cliniche e chimiche. I dati ottenuti sui *range* di riferimento sono stati raccolti in tabelle da 7 autori (CH, EH, CG, BR, PR, HK). I risultati della ricerca bibliografica e delle analisi sono stati sottoposti a un processo di revisione da parte

di 20 componenti del gruppo TDM, in aggiunta a una checklist con indicazioni su come estrarre e analizzare i dati. È stata anche istituita una piattaforma Internet – protetta con password – per garantire ai *reviewer* l'accesso agli articoli. I verbali e commenti dei *reviewer* sono stati distribuiti a tutti gli autori di queste linee guida, prima di arrivare – durante due consensus conference e tramite numerosi contatti e-mail – alle decisioni finali sui dati raccolti in questo documento. Il processo di consenso riguardava anche le definizioni di *range* di riferimento, soglie di allerta e livelli diversi di raccomandazione per l'utilizzo del TDM.

## Aspetti teorici del TDM in psichiatria

### *Aspetti farmacocinetici, metabolici e farmacogenetici dei farmaci neuropsichiatrici*

Quasi tutti i farmaci psicotropi presentano determinate caratteristiche farmacocinetiche:

- un buon assorbimento nel tratto gastrointestinale con concentrazioni plasmatiche che raggiungono livelli massimi entro 1-6 ore;
- un metabolismo *first-pass* molto variabile (la biodisponibilità sistemica varia tra il 5 e il 90%);
- passaggio rapido dal plasma al sistema nervoso centrale con concentrazioni nel cervello da 2 a 40 volte più alte rispetto al sangue;
- alto volume apparente di distribuzione (ca. 10-50 L/kg);
- concentrazione plasmatica minima bassa in fase di steady-state (ca. 0,1-500 ng/mL per farmaci psicoattivi e fino a 20 µg/mL per farmaci neurologici);
- lento processo di eliminazione dal plasma (emivita di 12-36 ore) principalmente tramite il metabolismo epatico;
- proprietà farmacocinetiche lineari a dosaggi terapeutici con il conseguente raddoppio del livello plasmatico in seguito a un raddoppio della dose quotidiana;
- ridotta escrezione renale con effetti limitati di un'insufficienza renale sulla concentrazione plasmatica del farmaco progenitore e di metaboliti attivi;
- citocroma P450 (CYP) e UDP-glucuronosiltransferasi come principali sistemi metabolici-enzimatici.

Va ricordato peraltro che esistono numerose eccezioni: la venlafaxina, il nefazodone, il trazodone, la tranilcipromina, la moclobemide, la quetiapina, la rivastigmina e lo ziprasidone presentano emivite brevi (2-10 ore), a differenza dell'aripiprazolo e della fluoxetina con emivita lunga (72 ore per l'aripiprazolo e 3-15 giorni per la fluoxetina, considerando il suo metabolita attivo norfluoxetina). L'amisulpride, il milnacipran, la memantina, la gabapentina o la sulpiride non vengono (o soltanto molto poco) metabolizzati nel fegato, ma l'escrezione avviene principalmente a livello renale. La paroxetina presenta proprietà

farmacocinetiche non-lineari a causa dell'inibizione del suo metabolismo da parte di un metabolita irreversibilmente legato all'enzima (inibizione del meccanismo di base) che lo disattiva<sup>69</sup>.

Molti farmaci psicotropi sono utilizzati come composti racemici con enantiomeri che si distinguono nettamente nelle loro proprietà farmacologiche, metaboliche e farmacocinetiche<sup>53 605</sup>. Al momento attuale, il metadone, il metilfenidato e il flupentixolo sono gli unici composti racemici psicotropi per i quali è stato introdotto il TDM degli enantiomeri<sup>39 189</sup>. I principi attivi del metadone e del flupentixolo racemico sono (R)-metadone e cis-flupentixolo. Per progetti di ricerca e altre situazioni specifiche sarebbe utile pensare ad un'analisi stereoselettiva, ad esempio per i metaboliti di citalopram, paroxetina, reboxetina, venlafaxina, paliperidone o amitriptilina.

Per la maggior parte dei farmaci psicotropi, il metabolismo di fase 1 è caratterizzato da reazioni ossidative (ad es. idrossilazione, dealchilazione, ossidazione a ossidi di azoto, S-ossidazione a solfossidi o solfoni), riduttive (ad es. riduzione del carbonile ad alcoli secondari) o idrolitiche, dealchilazione, ossidazione a ossidi di azoto, riduzione del carbonile ad alcoli secondari oppure S-ossidazione a solfossidi o solfoni. Queste reazioni di fase 1 sono catalizzate principalmente da enzimi del citocromo P450 (CYP), che comprendono oltre 200 isoenzimi; i più importanti per i farmaci psicotropi sono gli isoenzimi CYP1A2, CYP2B6, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4/5 (Tab. I)<sup>745-747</sup>. In generale, le reazioni di fase 1 introducono un gruppo funzionale polare come base per una reazione di coniugazione con molecole altamente polari (come acido glucuronico o acido solforico) in fase 2. Per i composti psicotropi con gruppi funzionali nel composto progenitore, la via metabolica principale potrebbe essere rappresentata dalla glucuronidazione di un gruppo idrossilico (ad es. oxazepam o lorazepam) o di un gruppo N-H (ad es. olanzapina). Inoltre, si possono coniugare gruppi amminici terziari con la formazione di glucuronidi di ammonio quaternario. Gli enzimi di fase 2 presentano peraltro una bassa specificità di substrato, con molte sovrapposizioni tra gli isoenzimi nella loro affinità per i substrati<sup>143</sup>.

Possono essere coinvolti anche altri sistemi enzimatici, ad esempio ossidasi di chetoaldeidi<sup>43</sup> che riducono lo ziprasidone ai suoi diidroderivati<sup>58</sup> o il naltrexone a naltrexool<sup>92</sup>, o MAO-A e MAO-B, con deaminazione stereoselettiva del citalopram a un metabolita acidico apparentemente inattivo<sup>562</sup>.

La metabolizzazione dei farmaci avviene principalmente nel fegato e, in misura minore, in tessuti extraepatici come nella mucosa intestinale o nel cervello<sup>59 238 444</sup>. Le differenze inter- e intraindividuali nelle concentrazioni plasmatiche dei farmaci psicotropi – e dunque la variabilità farmacocinetica – sono da ricondurre a differenze nell'at-

tività degli enzimi che metabolizzano i farmaci. L'attività enzimatica può calare con l'età<sup>374</sup> o essere modificata da patologie renali ed epatiche. Alcuni autori sottolineano differenze di genere per i farmaci psicotropi, ma i risultati sono inconsistenti e la rilevanza clinica dubbia<sup>7-9 608</sup>.

I metaboliti di numerosi farmaci psicotropi contribuiscono attivamente all'effetto clinico del composto progenitore, e per questo motivo il TDM deve sempre includere una quantificazione dei metaboliti attivi, ad esempio nel caso della clomipramina (norclomipramina), della doxepina (nordoxepina), della fluoxetina (norfluoxetina) o del risperidone (9-idrossirisperidone). La rilevanza clinica dei metaboliti della sertralina o della clozapina (e dunque norsertralina e norclozapina) è ancora controversa. In ogni caso, un'analisi dei metaboliti farmacologicamente inattivi può fornire informazioni utili sullo stato metabolico del paziente o sulla sua compliance<sup>105 569</sup>. La Tabella II indica i "normali" rapporti tra concentrazioni di metaboliti e farmaci progenitori. I range calcolati contengono il 68% dei rapporti attesi con dosaggi standard, ovvero rapporti che rientrano nel range della media  $\pm 1$  deviazione standard, presumendo una distribuzione normale. Un rapporto inferiore o superiore al "rapporto normale" (Tab. II) può essere indicatore di problemi relativi alla compliance<sup>546</sup> o di anomalie metaboliche a causa di una variazione genetica<sup>157 159 350 592</sup>, o ancora di un'interazione tra farmaci diversi. Spina et al.<sup>618</sup> hanno dimostrato proprio questo a proposito della conversione di 2-idrossidesipramina a desipramina. Per quanto riguarda l'interazione tra farmaci, i rapporti aumentano se la conversione enzimatica del farmaco progenitore è indotta da farmaci psicotropi o non psicotropi "concorrenti" o da attività rilevanti dal punto di vista farmacocinetico, come il fumo di sigaretta (Tab. III). Altri farmaci e cibi inibenti gli enzimi metabolici possono ridurre il rapporto. La Tabella III riassume i farmaci che inibiscono o inducono gli enzimi CYP e che potrebbero dunque causare delle interazioni farmacocinetiche tra farmaci clinicamente rilevanti.

### Aspetti farmacogenetici

Negli ultimi anni, è aumentata l'attenzione per l'importanza clinica dei fattori farmacogenetici nella farmacocinetica e farmacodinamica di farmaci psicotropi<sup>199 457</sup>. Gli enzimi che metabolizzano i farmaci, e tra questi soprattutto gli isoenzimi CYP, presentano una variabilità genetica<sup>745-747</sup>. Se una deviazione negli alleli è presente in almeno l'1% della popolazione, si parla di polimorfismo genetico. In effetti, il numero di alleli attivi in un gene determina quanto dell'enzima viene espresso (fenotipo). Ai metabolizzatori lenti (PMs) mancano alleli funzionali. I metabolizzatori intermedi invece (IMs) sono o geneticamente eterozigoti – e dunque portatori di un allele attivo e uno inattivo (o ad attività ridotta) – oppure presentano

**TABELLA I.**Psicofarmaci ed enzimi coinvolti nel loro metabolismo. *Psychopharmacologic medications and enzymes involved in their metabolism.*

Farmaco (metabolita attivo)	Enzimi*	Riferimento
Acamprosato	Non coinvolti (non metabolizzati)	578
Acido valproico	<b>Glucuroniltransferasi, CYP2B6, CYP2C9, beta-ossidazione</b>	641
Agomelatina	<b>CYP1A2, CYP2C19</b>	78
Amantadina	Coinvolgimento marginale (il 90% viene escreto senza essere metabolizzato)	24
Alprazolam	CYP3A4/5	17 496
Amisulpride	Coinvolgimento marginale (oltre il 90% viene escreto dai reni senza essere metabolizzato)	566
Amitriptilina e ossido di amitriptilina (amitriptilina, nortriptilina)	CYP1A2, CYP2C9, <b>CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4</b>	90 650 713
Aripiprazolo (deidroaripiprazolo)	CYP2D6, CYP3A4,	306 701
Asenapina	Glucuroniltransferasi e CYP1A2	707
Atomoxetina	CYP2D6	446
Benperidolo	Incerti	589
Benserazide	<b>Idrossilazione, COMT</b>	347
Biperidene	Idrossilazione	628
Bromocriptina	CYP3A4	513
Bromperidolo	CYP3A4	230 633 645
Brotizolam	CYP3A4	655
Buprenorfina (norbuprenorfina)	CYP2C8, <b>CYP3A4</b>	79 454
Bupropione (idrossibupropione)	CYP2B6	309
Buspirone	CYP3A4	416
Cabergolina	<b>Idrolisi, CYP3A4</b>	167
Carbidopa	Vie metaboliche sconosciute 1/3 non metabolizzato	575
Carbamazepina, CBZ (CBZ-10,11-epossido)*	CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, <b>CYP3A4/5</b>	360 497
Clorpromazina	CYP1A2, CYP2D6	725
Citalopram	<b>CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4</b>	227 739
Clomipramina (norclomipramina)	CYP1A2, <b>CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4</b>	244
Clometiazolo	CYP2A6, CYP2B6, CYP3A4	116
Clozapina	<b>CYP1A2, CYP2C19, CYP3A4</b>	334 487
Desipramina	CYP2D6	244
Diazepam (nordazepam, oxazepam, temazepam)	CYP2B6, <b>CYP2C19, CYP3A4</b>	228 704
Diidroergocriptina	CYP3A4	19 162
Difenidramina	CYP2D6	13
Disulfiram	CYP1A2, CYP2B6, CYP2E1, CYP3A4	412
Donepezil	<b>CYP2D6, CYP3A4</b>	681
Dotiepinina = dosulepinina	<b>CYP2C19, CYP2D6</b>	740
Doxepina (nordoxepina)	<b>CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6</b>	295 365
Duloxetina	<b>CYP1A2, CYP2D6</b>	405
Entacapone	Glucuroniltransferasi	387

(continua)

**TABELLA I (segue).**Psicofarmaci ed enzimi coinvolti nel loro metabolismo. *Psychopharmacologic medications and enzymes involved in their metabolism.*

Farmaco (metabolita attivo)	Enzimi*	Riferimento
Escitalopram	<b>CYP2C19</b> , CYP2D6, CYP3A4	662 697
Fluoxetina (norfluoxetina)	CYP2B6, <b>CYP2C9</b> , <b>CYP2C19</b> , <b>CYP2D6</b>	404 588
Flupentixolo	CYP2D6	148 365
Flufenazina	CYP2D6	746
Fluvoxamina	<b>CYP2D6</b> , <b>CYP1A2</b>	354 450
Galantamina	CYP2D6, CYP3A4	34
Gabapentina	Secrezione renale senza metabolizzazione	77
Aloperidolo	CYP2D6, <b>CYP3A4</b>	93 645
Illoperidone	<b>CYP2D6</b> , CYP3A4	106
Imipramina (desipramina)	<b>CYP1A2</b> , <b>CYP2C19</b> , <b>CYP2D6</b> , CYP3A4	244 413
Lamotrigina	Glucuroniltransferasi, CYP2A6	121
Levodopa	<b>Dopadecarbossilasi</b> , COMT, MAO	575
Levomepromazina	CYP1A2, CYP2D6	36
Levometa done	CYP2C19, CYP2B6, <b>CYP3A4</b> , CYP2D6	145
Lisuride	CYP3A4, CYP2D6	539
Litio	Non rilevante (nessun metabolismo, clearance renale)	256 619
Lorazepam	Glucuroniltransferasi	164 196
Maprotilina	<b>CYP2D6</b> , CYP1A2	86
Melatonina	CYP1A2	296
Memantina	Metabolizzazione marginale	251
Metadone	<b>CYP2B6</b> , CYP2C19, CYP3A4, CYP2D6	145
Metilfenidato	Carbossilesterasi 1	468
Mianserina	<b>CYP2D6</b> , CYP1A2, CYP3A4	379
Midazolam	CYP3A4	220
Milnacipran	Nessun metabolismo CYP-correlato	495 533
Mirtazapina	CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2D6	397 630
Moclobemide	<b>CYP2C19</b> , CYP2D6	255
Modafinil	Idrolisi ammidica, CYP3A4	561
Naltrexone	Aldochetoriduttasi AKR1C4	92
Nortriptilina	CYP2D6	385 485 687
Olanzapina	N-glucuroniltransferasi, monossigenasi flavinica, <b>CYP1A2</b> , CYP2D6	107
Opipramolo	Incerto	
Paliperidone (= 9-Idrossi-risperidone)	Il 60% viene escreto senza essere metabolizzato, vie differenti	161
Paroxetina	CYP1A2, <b>CYP2D6</b> , CYP3A4	209 349 691
Perazina	CYP1A2, <b>CYP2C19</b> , CYP3A4, monossigenasi flavinica	629 725
Pergolide	CYP3A4	731
Perfenazina	CYP1A2, CYP2C19, <b>CYP2D6</b> , CYP3A4	12 77 168 486
Pregabalin	Secrezione renale senza metabolizzazione	77
Piribedil	demetilazione, p-idrossilazione, e N-ossidazione	168
Pimozide	CYP1A2, <b>CYP3A4</b>	171

(continua)

**TABELLA I (segue).**Psicofarmaci ed enzimi coinvolti nel loro metabolismo. *Psychopharmacologic medications and enzymes involved in their metabolism.*

Farmaco (metabolita attivo)	Enzimi*	Riferimento
Pramipexolo	Non metabolizzato	62
Promazina	CYP1A2, CYP2C19, CYP3A4	726
Prometazina	CYP2D6	465
Quetiapina	CYP3A4	38
Rasagilina	CYP1A2	277
Reboxetina	CYP3A4	307 716
Risperidone, RIS (9-idrossi-RIS)	<b>CYP2D6</b> , CYP3A4	732
Ropinirolo	CYP1A2	357
Rotigotina	Glucuroniltransferasi, diverse altre vie sconosciute	115
Selegilina	CYP2B6	60
Sertindolo	<b>CYP3A4, CYP2D6</b>	729
Sertralina	<b>CYP2B6, CYP2C19</b> , CYP2C9, CYP2D6	482 705
Tioridazina	<b>CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6</b> , CYP3A4	648 714
Tiapride	Principalmente non metabolizzato	477
Tolcapone	Glucuroniltransferasi	387
Trimipramina (nortrimipramina)	<b>CYP2C19, CYP2D6</b> , CYP2C9	187
Tranilcipromina	Monoaminossidasi, incerti	37
Trazodone	<b>CYP3A4</b> , CYP2D6	268 567
Venlafaxina	<b>CYP2C19, CYP2D6</b> , CYP2C9, CYP3A4	217 434
Zaleplon	<b>Aldeide ossidasi, CYP3A4</b>	554
Ziprasidone	CYP3A4, aldeide ossidasi	58 519
Zolpidem	CYP1A2, CYP2C9, <b>CYP3A4</b>	698
Zopiclone	CYP2C8, <b>CYP3A4</b>	57 659
Zotepina	<b>CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4</b>	596
Zuclopentixolo	CYP2D6	330

L'inibizione degli enzimi segnati in grassetto aumenta in modo significativo le concentrazioni plasmatiche del farmaco; l'induzione porta a concentrazioni plasmatiche ridotte (vedi Tab. II).

due alleli ad attività ridotta. I metabolizzatori estensivi a loro volta (EMs) sono *wild-type* con due alleli attivi, mentre i metabolizzatori ultrarapidi (UMs) presentano un'amplificazione di alleli funzionali<sup>66</sup>. L'importanza del polimorfismo genetico degli enzimi che metabolizzano i farmaci potrebbe derivare dal fatto che nei metabolizzatori lenti potrebbero insorgere tossicità e reazioni avverse impreviste a causa di un aumento delle concentrazioni plasmatiche, mentre nei metabolizzatori ultrarapidi non ci potrebbe essere nessuna risposta al farmaco di fronte a concentrazioni plasmatiche subterapeutiche. Il metabolismo attiva i profarmaci: il profarmaco codeina ad esempio viene trasformato nel metabolita attivo morfina tramite l'enzima CYP2D6, o il clopidogrel tramite il CYP2C19. I pazienti PM (metabolizzatori lenti) non saranno in grado

di produrre metaboliti farmacologicamente attivi. Anche altri sistemi enzimatici come l'UDP-glucuronosiltransferasi presentano un polimorfismo genetico, ma il loro significato clinico in psichiatria è ancora incerto.

Oggi sono sempre più disponibili metodi di genotipizzazione del CYP, oltre a linee guida per il loro uso nella pratica clinica<sup>675</sup>. Il significato funzionale di molti genotipi resta peraltro incerto. Per alcuni enzimi non è stato dimostrato un polimorfismo genetico, e questo nonostante una forte variabilità interindividuale nella loro attività. Per questo motivo potrebbe essere opportuno utilizzare metodi di fenotipizzazione con farmaci sperimentali, come la caffeina per il CYP1A2, l'omeprazolo per il CYP2C19, il destrometorfano per il CYP2D6, o il midazolam per il CYP3A4/5<sup>403 643</sup>. Con la fenotipizzazione si misura lo sta-

**TABELLA II.**

Rapporti metabolita-composto progenitore degli psicofarmaci. I range indicati includono il 68% dei rapporti determinati in condizioni "normali" nel sangue di pazienti o di soggetti sani. *Ranges of metabolite-to-parent concentration ratios for psychopharmacologic medications. Reported ranges contain 68% of ratios determined under "normal" conditions in the blood of patients or healthy subjects.*

Farmaco	Metabolita	Rapporti delle concentrazioni metabolita: composto progenitore (Media-DS - Media+DS)	Riferimento
Amitriptilina	Nortriptilina*	0,2-1,8 (n = 83)	545
Aripiprazolo	Deidroaripirazolo†	0,3-0,5 (n = 283) PM di CYP2D6: 0,2 (n = 8)	306 368 452
Bromperidolo	Bromperidolo ridotto	0,11-0,51 (n = 31)	609 633
Buprenorfina	Norbuprenorfina	0,8-2,0 (n = 5)	383
Bupropione	Idrossibupropione	5-47 (24 h, n = 9) 6-30 (12 h, n = 9)	152 253
Buspirone	6-Idrossibuspirone	25-53 (n = 20)	178
Carbamazepina	Carbamazepina-10,11-eposside	0,07-0,25 (n = 14)	338
Citalopram	N-desmetilcitalopram	0,31-0,60 (n = 2330)	549
Clomipramina	Norclomipramina*	0,8-2,6 (n = 115)	545
Clozapina	Norclozapina	Non fumatori (n = 98) 0,5-0,6 Fumatori (n = 198) 0,4-0,7	308 500
Dotiepina	Nordotiepina	0-1,4 (n = 50)	325
Doxepina	Nordoxepina	0,6-1,6 (n = 12) PM CYP2C19: 1,8 (n = 4) PM CYP2D6: 0,8 (n = 6)	172 363
Escitalopram	N-Desmetilescitalopram	0,3-1,0 (n = 243)	548
Fluoxetina	Norfluoxetina*	0,7-1,9 (n = 334)	545
Fluvoxamina	Acido di fluvoxamina	0-1,2 (n = 49)	237
Aloperidolo	Aloperidolo ridotto	Media 0,6	673
Imipramina	Desipramina	0,6-3,2 (n = 14) PM CYP2D6 4,1 (n = 2)	95 96 632
Maprotilina	Desmetilmaprotilina	1,1-3,7 (n = 76) PM CYP2D6 4,9	699
Mianserina	N-Desmetilmianserina	0,5-0,8 (n = 182)	545
Mirtazapina	N-Desmetilmirtazapina	0,2-1,2 (n = 100)	591
Moclobemide	Moclobemide N-ossido	0,8-2,5 (n = 6)	291
Olanzapina	N-Desmetilolanzapina	Non fumatori: 0,1-0,3 (n = 76) Fumatori: 0,2-0,4 (n = 69)	602
Perazina	Desmetilperazina	1,1-3,3 (n = 27)	91
Perfenazina	N-Dealchilperfenazina	0,6-2,8 (n = 54)	637
Quetiapina	Norquetiapina	0,1-3,8 (n = 25)	723
Reboxetina	O-Desetil-reboxetina	< 0,1	484
Risperidone	9-Idrossirisperidone*	EM o IM CYP2D6: 1,5-10,0 PM CYP2D6: ≤ 1	159 677
Risperidone depot	9-Idrossirisperidone*	EM: 1,2-4,3	469
Sertindolo	Diidrosertindolo	1,1-2,7 (n = 6) 1,0 nei PM di CYP2D6	729
Sertralina	Norsertalina	1,7-3,4 (n = 348)	546
Trazodone	m-clorofenil-piperazina (mCPP)	0,04-0,22 (range totale)	328
Trimipramina	Nortrimipramina*	0,26-0,56 (n = 17)	191
Venlafaxina	O-Desmetil-venlafaxina*	EM o IM CYP2D6: 0,3-5,2 PM CYP2D6: ≤ 0,3 UM CYP2D6: > 5,2	592
	N-Desmetilvenlafaxina	0,46-1,48	

\* Metabolita farmacologicamente attivo; † Metabolita attivo *in vitro*, ma attività incerta *in vivo*. Quando nella letteratura non sono stati indicati le deviazioni standard dei range dei rapporti (SD *ratio*), queste SD *ratio* sono state calcolate in base ai principi gaussiani di propagazione dell'errore:  $SD\ ratio = [(SD\ farmaco\ progenitore \times media\ del\ metabolita) + (SD\ del\ metabolita \times media\ del\ farmaco\ progenitore)] / (media\ metabolita)^2$ .

**TABELLA III.**

Inibitori e induttori degli enzimi coinvolti nel metabolismo dei farmaci. *Inhibitors and inducers of enzymes involved in the metabolism of drug.*

Farmaci inibitori	Enzimi inibiti	Farmaci induttori	Enzimi indotti
Amiodarone	CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4	Carbamazepina	CYP1A2, CYP2B6,
Bupropione	CYP2D6	Desametasone	CYP2C9, CYP3A4
Bromocriptina	CYP3A4	Efavirenz	CYP2C9, CYP3A4
Chinidina	CYP2D6	Etanolo	CYP2B6, CYP3A4
Cimetidina	CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4	Ginkgo biloba	CYP2E1
Ciprofloxacina	CYP1A2	Isoniazide	CYP2C19
Claritromicina	CYP3A4	Iperico	CYP2E1
Clopidogrel	CYP2B6	Ossibutinina	CYP2C19, CYP3A4
Disulfiram	CYP2E1	Fenobarbital	CYP3A4
Duloxetina	CYP2D6	Fenitoina	CYP2C9, CYP2C19,
Enoxacina	CYP1A2	Primidone	CYP3A4
Eritromicina	CYP3A4	Fumo	CYP2B6, CYP2C9,
Esomeprazolo	CYP2C19	Rifabutina	CYP2C19, CYP3A4
Felbamato	CYP2C19	Rifampicina	CYP2C9, CYP2C19,
Fluconazolo	CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4	Ritonavir	CYP3A4
Fluoxetina e norfluoxetina	CYP2D6, CYP2C19		CYP1A2
Fluvoxamina	CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4		CYP3A4
Indinavir	CYP3A4		CYP1A2, CYP2B6,
Isoniazide	CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP3A4		CYP2C9, CYP2C19
Itraconazolo	CYP2B6, CYP3A4		CYP3A4, CYP2C9,
Ketoconazolo	CYP3A4		CYP3A4 (dose alta)
Levomepromazina	CYP2D6		
Melperon	CYP2D6		
Metoclopramide	CYP2D6		
Miconazolo	CYP2C9, CYP2C19		
Mifepristone	CYP3A4		
Moclobemide	CYP2C19, CYP2D6		
Nelfinavir	CYP3A4		
Norfloxacina	CYP1A2		
Omeprazolo	CYP2C19		
Paroxetina	CYP2D6		
Perazina	CYP1A2, CYP2C19		
Pergolide	CYP2D6		
Perfenazina	CYP2D6		
Propafenone	CYP1A2, CYP2D6		
Propranololo	CYP2D6		
Ritonavir	CYP2D6, CYP3A4		
Saquinavir	CYP3A4, CYP2C9		
Troleandomicina	CYP3A4		
Valproato	CYP2C9		
Verapamil	CYP3A4		
Voriconazolo	CYP2C9, CYP3A4		

La combinazione di farmaci psicoattivi con questi inibitori o induttori può causare interazioni farmacologiche clinicamente rilevanti ([www.mediq.ch](http://www.mediq.ch) o [www.psiac.de](http://www.psiac.de)).

to metabolico del paziente al momento del test e si ha la possibilità di seguire l'evoluzione dei valori. Bisogna però ricordare che i valori potrebbero essere influenzati da fattori ambientali come il fumo o l'assunzione di altri farmaci<sup>201 601 749</sup>. La genotipizzazione presenta il vantaggio di essere un "marcatore di tratto" e di non essere influenzato da fattori ambientali; inoltre, può essere eseguito in tutte le situazioni, e il risultato è valido una volta per tutte. Studi recenti indicano che anche il trasportatore di efflusso P-glicoproteina (P-gp) nella mucosa intestinale e nella barriera emato-encefalica incide sulla variabilità farmacocinetica dei farmaci psicotropi<sup>1</sup>: questa proteina, che appartiene alla famiglia ABC delle proteine trasportatrici ATP-dipendenti, è codificata dal gene della resistenza multipla ai farmaci (*MDR1*; *ABCB1*). Benché presenti un polimorfismo genetico, si utilizza per ora di più la genotipizzazione e non la fenotipizzazione, ad esempio con digoxina<sup>129 183 210 389</sup>. Il polimorfismo genetico del P-gp potrebbe avere la stessa rilevanza clinica degli enzimi che metabolizzano i farmaci. Per gli antidepressivi substrati di P-gp, è stata dimostrata una correlazione tra genotipo e risposta al farmaco<sup>668</sup>. Per quanto riguarda la quetiapina, sia la concentrazione plasmatica sia la sua efficacia clinica dipendono dal genotipo P-gp di pazienti affetti da schizofrenia<sup>470</sup>. Inoltre, secondo alcuni studi il polimorfismo genetico del P-gp potrebbe influenzare anche la comparsa di effetti clinici desiderati o indesiderati dei farmaci psicoattivi<sup>279 560</sup>. Servono però ulteriori studi per valutare la rilevanza clinica dei polimorfismi genetici di trasportatori di farmaci.

### Il dosaggio e la concentrazione del farmaco nel sangue

Di solito, quando si utilizza il TDM per ottimizzare il dosaggio, i farmaci vengono somministrati in una serie di dosi ripetute per arrivare a una concentrazione di steady-state entro un dato *range* di riferimento terapeutico. Lo steady-state c'è quando il tasso di input del farmaco corrisponde al tasso di perdita dello stesso, ovvero dopo ca. quattro volte il tempo dell'emivita. Per oltre il 90% dei farmaci psicoattivi, questo steady-state si raggiunge entro una settimana di dose di mantenimento. Il dosaggio necessario per ottenere una concentrazione di steady-state del farmaco nel plasma può essere calcolato se si conoscono l'intervallo di dosaggio ( $\tau$ ), la *clearance* (Cl) e la biodisponibilità (F) di un farmaco in un dato paziente. Il calcolo si basa sulla correlazione diretta tra il dosaggio del farmaco  $D_e$  (dose costante/giorno a uno stato di *steady-state*) e la sua concentrazione nel sangue  $c$  con la *clearance* totale del farmaco (Cl). Il coefficiente di correlazione è il seguente:

$$D_e = D \times F / \tau = c \times Cl_t$$

In base a questa informazione si riesce a calcolare la concentrazione plasmatica dose-correlata di un farmaco pre-

vista nel campione di sangue di un paziente che assume il farmaco con un dato dosaggio<sup>285</sup>:

$$c = D_e / Cl_t$$

Questi dati relativi ai farmaci psicoattivi derivano da studi in cui si erano misurate le concentrazioni plasmatiche di farmaci in volontari sani o pazienti trattati con dosaggi fissi. Partendo dalla *clearance* come media aritmetica  $\pm$  deviazione standard da studi clinici sul farmaco, diventa possibile calcolare un *range* di riferimento dose-correlato<sup>285</sup>.

#### DEFINIZIONE

Il "*range* di riferimento dose-correlato" riportato nelle presenti linee guida è calcolato come range di concentrazione del farmaco all'interno del quale è attesa una concentrazione del farmaco in base a studi farmacocinetici su campioni di sangue umano di persone in trattamento con un dato dosaggio farmacologico. Contiene il 68% di tutte le concentrazioni del farmaco stabilite in condizioni normali nel sangue di un paziente o soggetto "normale". Il concetto di "normalità" si definisce in base alla popolazione del rispettivo studio clinico. Solitamente sono persone tra 18-65 anni di età senza comorbidità rilevanti, altri farmaci assunti e anomalie genetiche nel metabolismo del farmaco.

La Tabella IV contiene un elenco dei fattori per il calcolo dei *range* di riferimento dose-correlati relativi ai farmaci psicoattivi più importanti. Questi *range* di riferimento sono calcolati moltiplicando  $C/D_{low}$  e  $C/D_{high}$  per la dose quotidiana. Bisogna considerare peraltro che molti pazienti trattati in un contesto clinico non soddisfano le condizioni sopra indicate.

### La concentrazione del farmaco nel sangue e nel cervello

L'attività farmacologica di un farmaco psicotropo dipende dalla sua disponibilità nell'organo bersaglio, ovvero nel cervello, separato dal sangue da due barriere che il farmaco deve superare: la barriera emato-encefalica (BBB) e la barriera emato-fluido cerebrospinale<sup>154</sup>. Quasi tutti i farmaci psicoattivi entrano nel cervello grazie alla loro elevata solubilità lipidica con un processo di diffusione passivo, attraversando le barriere. La barriera BBB è una barriera fisica che separa il sangue circolante e il sistema nervoso centrale. È formata da cellule endoteliali intorno ai capillari tenuti insieme da giunzioni strette<sup>154</sup>. Limita in modo efficace lo scambio di liquidi tra il sangue e il fluido extracellulare cerebrale e protegge il cervello da sostanze chimiche potenzialmente dannose. Come ricordato sopra, alcuni farmaci psicoattivi come il risperidone, l'aripirazolo o la venlafaxina sono substrati di P-gp<sup>180 370 668</sup>. Di conseguenza, i rapporti tra concentrazione nel cervello e concentrazione plasmatica possono differire fortemente per farmaci psicotropi con proprietà

**TABELLA IV.**

Clearance totale ( $Cl_t$ ), biodisponibilità (F), intervallo di dosaggio ( $\tau$ ) e fattori ( $C/D_{low}$  and  $C/D_{high}$ ) per calcolare concentrazioni plasmatiche dose-correlate (C/D) di farmaci psicotropi. *Total clearance ( $Cl_t$ ), bioavailability (F), dosing intervals ( $\tau$ ) and factors ( $C/D_{low}$  and  $C/D_{high}$ ) for calculation of dose-related plasma concentrations (C/D) for psychotropic drugs.*

Farmaco	n	$Cl_t$ -SD - $Cl_t$ +SD [ml/min]	F	$\tau$ [h]	$C/D_{low}$ ng/ml/mg	$C/D_{high}$ ng/ml/mg	Riferimento
<b>Antidepressivi</b>							
Amitriptilina	8	198-373	0,5	24	0,83	1,75	165
Ossido di amitriptilina	12	331-539	0,8	24	1,03	1,68	384
Bupropione	17	2500-11300	1,0	24	0,06	0,28	665
Citalopram	8	367-545	0,8	24	1,02	1,51	616
Clomipramina	9	583-933	0,5	24	0,37	0,60	198
Desipramina	12	1633-2333	0,5	24	0,15	0,21	2
Desvenlafaxina	7	233-396	1,0	24	1,75	2,98	520
Dotiepina = dosulepina	22	674-3960	0,3	24	0,05	0,31	740
Doxepina	85	769-2644	1,0	24	0,18	0,27	100
Duloxetina	12	610-1733	0,5	24	0,20	0,57	600
Escitalopram	24	360-960	0,8	24	0,58	1,54	607
Fluoxetina	n.r.	600-833	0,7	24	0,60	0,83	18
Fluvoxamina	6	807-1960	1,0	24	0,35	0,86	163
Imipramina	n.r.	791-1029	0,4	24	0,28	0,37	100
Maprotilina	6	503-1747	0,8	24	0,32	1,10	415
Mianserina	n.r.	843-1948	0,3	24	0,11	0,25	137
Mirtazapina	10	455-945	0,5	24	0,37	0,85	651
Nordoxepina	85	504-2738	1,0	24	0,25	1,38	445
Nortriptilina	n.r.	300-1117	0,5	24	0,31	1,16	664
Paroxetina	9 (EM) 8 (PM)	400-111 200-683	1,0 1,0	24 24	0,68 1,02	1,74 3,47	213
Reboxetina	n.r.	22-51	1,0	24	12,55	31,10	141
Sertralina	11 (m) 11 (f)	1313-2213 (m) 793-2357 (f)	1,0 1,0	24 24	0,31 0,29	0,53 0,88	565
Trazodone	8	73-103	1,0	24	6,72	9,47	473
Trimipramina	12	898-1215	0,40	24	0,23	0,31	165 364
Venlafaxina	18	747-1540	1,0	24	0,45	0,93	372
<b>Antipsicotici</b>							
Amisulpride	78	520-693	0,5	24	0,50	0,67	566
Asenapina	n.r.	867	0,35	24	0,28		707
Aripiprazolo	6	47-70	0,9	24	8,63	12,85	417
Benperidolo	14	1073-2240	0,5	24	0,15	0,31	589
Bromperidolo	14	3570-7938	1,0	24	0,09	0,19	390
Clorpromazina	11	1043-1510	0,1	24	0,05	0,07	738
Clorprotixene	3	918-1448	0,2	24	0,10	0,15	534
Clozapina	16	258-728	0,5	24	0,40	0,80	128 176 332
Flupentixolo	3	440-490	0,6	24	0,78	0,87	348
Flufenazina decanoato	12	2380-3940	1,0	24	0,18	0,29	197

(continua)

**TABELLA IV (segue).**

Clearance totale ( $Cl_t$ ), biodisponibilità (F), intervallo di dosaggio ( $\tau$ ) e fattori ( $C/D_{low}$  and  $C/D_{high}$ ) per calcolare concentrazioni plasmatiche dose-correlate (C/D) di farmaci psicotropi. *Total clearance ( $Cl_t$ ), bioavailability (F), dosing intervals ( $\tau$ ) and factors ( $C/D_{low}$  and  $C/D_{high}$ ) for calculation of dose-related plasma concentrations (C/D) for psychotropic drugs.*

Farmaco	n	$Cl_t$ -SD - $Cl_t$ +SD [ml/min]	F	$\tau$ [h]	$C/D_{low}$ ng/ml/mg	$C/D_{high}$ ng/ml/mg	Riferimento
Aloperidolo	6	420-680	0,6	24	0,61	0,99	123
Aloperidolo decanoato		420-680	1,0	336 672	0,073 0,036	0,118 0,059	123
Melperone	6	1484-2898	0,6	24	0,14	0,28	83
Levomepromazina	8	913-4737	0,5	24	0,07	0,38	149
Olanzapina	491	233-637	0,8	24	0,87	2,38	67
Paliperidone	n.r.	31-98	0,3	24	1,99	6,31	161
Perfenazina	8	1009-2566	0,4	24	0,11	0,28	195
Pimozide	7	21-553	0,5	24	0,64	16,53	581
Quetiapina	54	1244-1455	1,0	24	0,48	0,56	7 435
Risperidone, orale	8	91-171	0,7	24	3,50 Parte attiva	14,00 Parte attiva	159
Risperidone, depot	n.r.	91-171	1,0	336	0,29 Parte attiva	0,55 Parte attiva	606
Sertindolo	6	133-600	1,0	24	1,16	5,22	728
Sulpiride	6	331-499	0,25	24	0,35	0,52	717
Tiordazina	11	404-982	0,60	24	0,42	1,03	117
Zotepina	14	467-10267	1,0	24	0,07	1,49	642
Ziprasidone	12	303-397	0,6	24	1,05	1,36	SPC
Zuclopentixolo	8	867-2300	0,4	24	0,13	0,35	337
<b>Anticonvulsivi stabilizzatori dell'umore</b>							
Carbamazepina	n.r.	58-74	1,0	24	9,40	11,93	SPC
Felbamato	10	29,1-33,3	1,0	24	20,85	23,86	556
Lamotrigina	129	22-49	1,0	24	14,09	31,28	118
Levetiracetam	216	52-72	1,0	24	9,65	13,35	535
Litio	n.r.	10-40	1,0	24	17,36	69,44	706
Oxcarbazepina	7	1703-5063	1,0	24	0,14	0,41	319 694
Primidone	8	30-47	1,0	24	14,78	23,15	423
Topiramato	6	21-31	1,0	24	22,47	33,55	179
Acido valproico	9	4,5-9,8	1,0	24	71,23	154,32	682
<b>Ansiolici e ipnotici</b>							
Alprazolam	6	34-83	0,8	24	6,73	16,53	496 604
Bromazepam	10	50-91	1,0	24	7,67	13,95	352
Brotizolam	8	85-141	0,7	24	4,93	8,17	341
Buspirone	41	1260-2702	0,04	24	0,01	0,02	41
Clonazepam	9	63-90	0,8	24	6,17	8,82	259
Diazepam	48	10-43	0,9	24	14,53	62,50	264
Lorazepam	15	36-109	0,8	24	5,10	15,43	266

(continua)

**TABELLA IV (segue).**

Clearance totale ( $Cl_t$ ), biodisponibilità ( $F$ ), intervallo di dosaggio ( $\tau$ ) e fattori ( $C/D_{low}$  and  $C/D_{high}$ ) per calcolare concentrazioni plasmatiche dose-correlate ( $C/D$ ) di farmaci psicotropi. *Total clearance ( $Cl_t$ ), bioavailability ( $F$ ), dosing intervals ( $\tau$ ) and factors ( $C/D_{low}$  and  $C/D_{high}$ ) for calculation of dose-related plasma concentrations ( $C/D$ ) for psychotropic drugs.*

Farmaco	n	$Cl_t$ -SD - $Cl_t$ +SD [ml/min]	F	$\tau$ [h]	$C/D_{low}$ ng/ml/mg	$C/D_{high}$ ng/ml/mg	Riferimento
Oxazepam	18 (m) 20 (w)	36-167 29-109	0,8 0,8	24 24	3,33 5,12	15,22 18,90	260
Triazolam	13	326-584	0,9	24	1,01	1,81	263
Zaleplon	10	868-1330	0,3	24	0,16	0,25	265
Zolpidem	10	266-364	0,67	24	1,28	1,75	265
Zopiclone	10	250-883	1	24	0,79	2,78	411
<b>Farmaci antidemenza</b>							
Donepezil	14	112-217	1,0	24	3,20	6,20	463
Galantamina	8	268-400	1,0	24	1,74	2,59	744
Rivastigmina	20	29-64 (cerotto)	0,5	24	0,18	0,74	391
<b>Farmaci per il trattamento di disturbi da abuso di sostanze</b>							
Acamprosato	24	1741-4221	1,0	24	0,16	0,40	287
Buprenorfina	6	356-947	0,4	24	0,29	0,78	
Bupropione	17	2500-11300	1,0	24	0,06	0,28	665
Metadone	12	139-225	1,0	24	4,46	8,80	474 727
Naltrexone 6 $\beta$ -naltrexolo	453	2077-2590 928-1242	1,0	24	0,27 0,56	0,33 0,75	182
Vareniclina	1878	170-176	1,0	24	3,95	4,08	540

SPC: *Summary of Product Characteristics* (sintesi delle caratteristiche del prodotto).

I range dose-correlati si ottengono moltiplicando  $C/D_{low}$  e  $C/D_{high}$  per il dosaggio. I farmaci contenuti nella Tabella V non sono stati inclusi in questa tabella se dalla letteratura non risultavano dati sulla clearance. Prima stesura di EH e CG, revisione e integrazioni di CH.

fisico-chimiche simili. Studi su cavie animali hanno dimostrato rapporti tra 0,22 per il risperidone<sup>29</sup> e 34 per la flufenazina<sup>27</sup>. Nonostante questi rapporti molto variabili dei diversi farmaci psicoattivi, gli studi hanno anche dimostrato una forte correlazione tra le concentrazioni plasmatiche steady-state di farmaci psicoattivi e le concentrazioni nel cervello (più che con i dosaggi). Questo vale per gli antidepressivi tricyclici<sup>249</sup>, il trazodone<sup>173</sup> o l'olanzapina<sup>28</sup>. Le concentrazioni plasmatiche del farmaco possono essere considerate dunque un marcatore valido delle concentrazioni nel cervello.

### La concentrazione del farmaco nel sangue e la sua presenza nelle strutture bersaglio cerebrali

La tomografia a emissione di positroni (PET) permette di analizzare l'occupazione recettoriale del sistema nervoso centrale *in vivo*<sup>207 274</sup>. L'azione terapeutica dei farmaci antipsicotici è dovuta principalmente al bloccaggio dei recettori D2-like della dopamina, riducendo il legame dei ligandi-PET radioattivi<sup>207 272</sup>. Utilizzando questo ap-

proccio e quantificando lo spostamento dei radioligandi del recettore di dopamina, si è visto che le concentrazioni plasmatiche degli antipsicotici correlano fortemente con l'occupazione dei recettori. In accordo con l'alta variabilità delle concentrazioni del farmaco nel plasma per uno stesso dosaggio, è stata dimostrata una maggiore correlazione delle concentrazioni plasmatiche con l'occupazione dei recettori che non con i dosaggi giornalieri<sup>313</sup>. Una risposta ottimale si ottiene a un tasso di occupazione recettoriale del 70-80%; in effetti, un'occupazione dell'80% è stata definita come soglia per l'insorgenza di effetti collaterali extrapiramidali<sup>207 480</sup>. La PET è stata usata anche per definire *in vivo* l'occupazione del trasportatore di serotonina da parte degli SSRIs<sup>442 443</sup>. Utilizzando un radioligando del trasportatore di serotonina è stato dimostrato che le concentrazioni plasmatiche di citalopram, paroxetina, fluoxetina e sertralina presentano un'elevata correlazione con l'occupazione del trasportatore di serotonina. Per un risultato clinico ottimale si dovrebbe arrivare a un'occupazione di almeno l'80%<sup>442 443</sup>. Concludendo, grazie alla PET si sono ottenute informa-

zioni altamente significative per la determinazione della concentrazione plasmatica ottimale di molti farmaci psicotropi, come risulta dalla revisione di Gründer et al. citata in questo allegato<sup>274</sup>.

### **“La finestra terapeutica”. Il range di riferimento terapeutico**

Il TDM si basa sull'assunto che esista un rapporto tra le concentrazioni plasmatiche e gli effetti clinici (miglioramento terapeutico, effetti collaterali e effetti avversi). Inoltre, si presume un *range* di concentrazioni plasmatiche del farmaco che garantisce massima efficacia e massima sicurezza, la cosiddetta “finestra terapeutica”. Dagli anni sessanta, numerosi studi sulla relazione tra concentrazione plasmatica e miglioramento dell'effetto clinico hanno confermato questa ipotesi per il litio, gli antidepressivi triciclici e gli antipsicotici classici. Diverse revisioni sistematiche e metaanalisi di studi con design scientificamente corretti hanno confermato l'evidenza di una relazione significativa tra outcome clinici e concentrazioni plasmatiche di nortriptilina, imipramina e desipramina, associate a un'alta probabilità di risposta<sup>51</sup>. Per l'amitriptilina come composto modello, una metaanalisi di 45 studi ha evidenziato risultati quasi identici per approcci statistici diversi<sup>672 674</sup>. Anche per i nuovi antipsicotici come aripiprazolo<sup>612</sup>, olanzapina<sup>509</sup> o risperidone<sup>737</sup> è stata dimostrata la correlazione tra concentrazione plasmatica ed efficacia clinica. Esistono diversi sinonimi del termine “finestra terapeutica”, come “range di riferimento terapeutico”, “range terapeutico”, “concentrazione plasmatica ottimale”, “concentrazione plasmatica efficace”, “target range”, “concentrazione target”, o anche “orienting therapeutic range”, termine utilizzato nel primo documento consenso<sup>51</sup>. Il presente documento parla di “range di riferimento terapeutico”, come nelle linee guida sul TDM per gli antiepilettici<sup>499</sup>. Il “range di riferimento terapeutico” per i farmaci neuropsichiatrici è stato definito per le presenti linee guida nel modo seguente:

#### **DEFINIZIONE**

Il “range di riferimento terapeutico” riportato nelle presenti linee guida (Tab. V) definisce dei range di concentrazioni plasmatiche situate tra un valore soglia inferiore al di sotto del quale è abbastanza improbabile che ci sia una risposta terapeutica a un farmaco, e un valore soglia superiore al di sopra del quale si riduce la tollerabilità o è comunque molto improbabile che si ottenga un ulteriore miglioramento del risultato terapeutico.

Il range di riferimento terapeutico è un range di orientamento basato sulla popolazione, non necessariamente applicabile a tutti i pazienti. In definitiva, la terapia psicofarmacologica dovrebbe basarsi sull'identificazione della “concentrazione terapeutica individuale” del singolo paziente.

I *range* di riferimento terapeutici consigliati dal gruppo TDM all'interno dell'ANGP sono riportati nella Tabella V. Sono basati sulle migliori evidenze e sulla letteratura scientifica e dunque il risultato di un processo di *review* strutturato come descritto in precedenza. Dai dati della letteratura sono emersi dei *range* di riferimento terapeutico basati su studi clinici randomizzati solo per 15 farmaci neuropsichiatrici. Per la maggior parte dei farmaci, i *range* di riferimento sono stati ottenuti in base a studi con dosi terapeutiche efficaci. Servono dunque ulteriori studi per definire i rispettivi *range* terapeutici.

I *range* di riferimento contenuti nella Tabella V si riferiscono generalmente alla prima indicazione, ma molti farmaci sono utilizzati per più di un'indicazione: gli antidepressivi ad esempio sono anche impiegati per il trattamento di stati d'ansia, e gli antipsicotici vengono usati sempre più spesso per trattare la mania. Al momento attuale si hanno ancora poche informazioni sulle concentrazioni plasmatiche ottimali in quelle situazioni, con l'eccezione della carbamazepina, della lamotrigina e dell'acido valproico, che sono dunque elencati due volte nella Tabella V. Inoltre, sono in arrivo studi per valutare i *range* di riferimento terapeutici per bambini o adolescenti e per pazienti anziani.

### **La stima della soglia inferiore del range di riferimento terapeutico**

Per definire il *range* di riferimento terapeutico (TRR) è necessario definire un valore soglia inferiore e uno superiore della concentrazione di un farmaco nel plasma. Non esiste peraltro un metodo di calcolo generale per definire questi limiti. Il valore inferiore del *range* terapeutico di un farmaco dovrebbe basarsi il più possibile su studi sul rapporto tra la concentrazione plasmatica del farmaco e l'efficacia clinica. Al di sotto di quel limite, non c'è differenza statisticamente significativa tra gli effetti del farmaco e un placebo. Il design ottimale per valutare il valore soglia inferiore del *range* terapeutico è quello di studi prospettici a doppio cieco con pazienti trattati con dosaggi che comportano un *range* definito di concentrazioni plasmatiche del farmaco. Un tale design era stato utilizzato da Van der Zwaag et al. per pazienti in trattamento con clozapina<sup>678</sup>. I pazienti sono stati classificati in base a tre livelli diversi di concentrazioni plasmatiche dell'antipsicotico, con risultati significativamente migliori per i pazienti con concentrazioni plasmatiche medie e alte di clozapina rispetto a quelli con concentrazioni basse. Un design simile è stato usato anche per uno studio sui livelli sanguigni di imipramina e mirtazapina<sup>98</sup>. Peraltro, gli studi di questo tipo rappresentano una sfida logistica notevole, e per questo motivo si preferiscono dosaggi fissi per valutare il valore soglia inferiore del *range* di riferimento terapeutico<sup>672 674</sup>.

**TABELLA V.**  
Range di riferimento raccomandati, soglie di allerta per il laboratorio e livelli di raccomandazione per il TDM. Recommended reference ranges, laboratory alert levels and levels of recommendation for TDM.

Farmaci e metaboliti attivi	Range di riferimento terapeutico/ concentrazione farmacologica raccomandata	t1/2	Soglia di allerta per il laboratorio	Livello di raccomandazione per il TDM (consensus)	CF (nmol/l = CF x ng/mL)	Riferimento	Commenti
<b>Antidepressivi</b>							
Agomelatina	7-300 ng/mL 1-2 ore dopo 50 mg	1-2 h	600 ng/mL	4	4,11	76	A causa dell'eliminazione rapida, le concentrazioni minime del farmaco non sono misurabili nei trattamenti permanenti. Le determinazioni, possibilmente dei valori C <sub>max</sub> , dovrebbero limitarsi ad indicazioni specifiche
Amitriptilina più nortriptilina	80-200 ng/mL	10-28 h 30 h	300 ng/mL	1	3,41 3,61	282 502 672	
Bupropione più idrossibupropione	225-1500 ng/mL	8-26 h 17-47	2000 ng/mL	3	4,17 3,91	151 152 636	Il bupropione, e in misura minore anche il suo metabolita, sono instabili; il plasma o il siero devono essere congelati per la conservazione (-20°C)
Citalopram	50-110 ng/mL	33 h	220 ng/mL	2	3,08	42 73 111 339 388 442 471 491 549 598	I metaboliti N-demetilati non contribuiscono all'azione farmacologica
Clomipramina più nortlomipramina	230-450 ng/mL	16-60 h 36 h	450 ng/mL	1	3,18 3,32	239	
Desipramina	100-300 ng/mL	15-18 h	300 ng/mL	2	3,75	502	Nei PM, eliminazione ritardata di CYP2D6
Desvenlafaxina	100-400 ng/mL	11 h	800 ng/mL	2	3,80	520	
Dosulepina = dotiepina	45-100 ng/mL	18-21 h	200 ng/mL	2	3,39	102 325-414 541	
Doxepina più nordoxepina	50-150 ng/mL	15-20 h	300 ng/mL	2	3,58 3,77	172 321 393 445	
Duloxetine	30-120 ng/mL	9-19 h	240 ng/mL	2	3,36	21 640 703	Non ci sono metaboliti attivi
Escitalopram	15-80 ng/mL	30 h	160 ng/mL	2	3,08	409 679	I metaboliti N-demetilati non contribuiscono all'azione farmacologica. La soglia inferiore del range di riferimento è stata calcolata in base a uno studio PET (80% occupazione di 5HTT) <sup>409</sup> , la soglia superiore dall'SPC
Fluoxetina più norfluoxetina	120-500 ng/mL	4-6 days 4-16 days	1000 ng/mL	2	3,23 3,39	84 187 410 442 545	Emivita lunga della norfluoxetina (in media 14 giorni) e forte inibizione durata di CYP2D6
Fluvoxamina	60-230 ng/mL	20 h	> 500 ng/mL	2	3,14	353 587 631 634 639	Inibizione di CYP1A2, CYP2C19
Imipramina più desipramina	175-300 ng/mL	11-25 h 15-18 h	300 ng/mL	1	3,57 3,75	72 229 245 510 538	Metaboliti idrossilati
Maprotilina	75-130 ng/mL	20-58 h	220 ng/mL	2	3,60	231 321 384	Metabolita attivo N-desmetil-maprotilina

(continua)

**TABELLA V (segue).**  
Range di riferimento raccomandati, soglie di allerta per il laboratorio e livelli di raccomandazione per il TDM. *Recommended reference ranges, laboratory alert levels and levels of recommendation for TDM.*

Farmaci e metaboliti attivi	Range di riferimento terapeutico/concentrazione farmacologica raccomandata	t1/2	Soglia di allerta per il laboratorio	Livello di raccomandazione per il TDM ( <i>consensus</i> )	CF (nmol/l = CF x ng/mL)	Riferimento	Commenti
Mianserina	15-70 ng/mL	14-33 h	140 ng/mL	3	3,78	191.192.453	
Milnacipran	50-110 ng/mL	5-8 h	220 ng/mL	2	2,24	206.315	
Mirtazapina	30-80 ng/mL	20-40 h	160 ng/mL	2	3,77	257.367.397.440.552.591	Il metabolita N-demetilato non contribuisce alle azioni farmacologiche
Moclobemide	300-1000 ng/mL	2-7 h	2000	3	3,72	225.291.327	I metaboliti sono farmacologicamente inattivi
Nortriptilina	70-170 ng/mL	30 h	300 ng/mL	1	3,80	30.31.504.506.510	Metaboliti idrossilati
Paroxetina	30-120 ng/mL	12-44 h	240 ng/mL	3	3,04	242.243.410.443	
Reboxetina	60-350 ng/mL	13-30 h	700 ng/mL	3	3,19	483.484	
Sertralina	10-150 ng/mL	26 h	300 ng/mL	2	3,27	15.49.258.281.410.443.545.696	Il metabolita N-demetilato ha un'emivita due volte maggiore rispetto alla sertralina, ma soltanto un ventesimo dell'attività della sertralina
Tranilcipromina	≤ 50 ng/mL	1-3 h	100 ng/mL	4	7,51	103.329	A causa dell'inibizione irreversibile della monoamminossidasi, le concentrazioni plasmatiche non correlano con l'azione farmacologica
Trazodone	700-1000 ng/mL	4-11 h	1200 ng/mL	2	2,69	250.262.266.447.590	
Trimipramina	150-300 ng/mL	23 h	600 ng/mL	2	3,40	142.187.223.326	Metabolita attivo N-desmetiltrimipramina
Venlafaxina più O-desmetil-venlafaxina	100-400 ng/mL	5 h 11 h	800 ng/mL	2	3,61 3,80	85.241.316.443.545.592.684.696	Nella maggior parte dei pazienti, il principio attivo in vivo è O-desmetilvenlafaxina; la venlafaxina N-demetilata non contribuisce all'azione farmacologica. A concentrazioni basse, il farmaco agisce principalmente come un SSRI
<b>Farmaci antipsicotici</b>							
Amisulpride	100-320 ng/mL	12-20 h	640 ng/mL	1	2,71	64.89.441.461.531.613.690	Non ci sono metaboliti
Aripiprazolo	150-500 ng/mL	60-80 h	1000 ng/mL	2	2,23	33.273.306.368.452.612	Il metabolita deidroaripiprazolo è attivo in vitro, ma non è chiaro in che misura contribuisca agli effetti clinici
Asenapina	2-5 ng/mL	24 h	10 ng/mL	4	3,50	707	
Benperidolo	1-10 ng/mL	5 h	20 ng/mL	3	2,62	472.589	Livelli più alti possono essere tollerati da pazienti in terapia a lungo termine con dosaggi alti grazie a processi di adattamento
Bromperidolo	12-15 ng/mL	20-36 h	30 ng/mL	2	4,38	609.656.735	

(continua)

**TABELLA V (segue).**  
Range di riferimento raccomandati, soglie di allerta per il laboratorio e livelli di raccomandazione per il TDM. Recommended reference ranges, laboratory alert levels and levels of recommendation for TDM.

Farmaci e metaboliti attivi	Range di riferimento terapeutico/ concentrazione farmacologica raccomandata	t1/2	Soglia di allerta per il laboratorio	Livello di raccomandazione per il TDM (consensus)	CF (nmol/l = CF x ng/mL)	Riferimento	Commenti
Clorpromazina	30-300 ng/mL	15-30 h	800 ng/mL	2	3,14	127.559	
Clorprotixene	20-300 ng/mL	8-12 h	400 ng/mL	3	3,17	542	
Clozapina	350-600 ng/mL	12-16 h	1000 ng/mL	1	3,06	175.507.493.507.678	L'azione antipsicotica del metabolita principale N-desmetilclozapina è dubbia
Flupentixolo	0,5-5 ng/mL (cis-Isomer)	20-40 h	15 ng/mL	2	2,30	40.343.564	
Flufenazina	1-10 ng/mL	16 h	15 ng/mL	1	2,29	564.680	
Fluspirilene	0,1-2,2 ng/mL	7-14 gg	4,4 ng/mL	2	2,10	611	
Aloperidolo	1-10 ng/mL	12-36 h	15 ng/mL	1	2,66	74.214.480.494.508.674.680	Livelli più alti possono essere tollerati da pazienti in terapia a lungo termine con dosaggi alti grazie a processi di adattamento.
Iloperidone	5-10 ng/ml	18-33 h	20 ng/ml	3	2,34	476.576	
Levomepromazina	30-160 ng/mL	16-78 h	320 ng/mL	3	3,04	656	
Melperone	30-100 ng/mL	4-6 h	200 ng/mL	3	3,80	83.324	Inibitore di CYP2D6
Olanzapina	20-80 ng/mL	30-60 h	150 ng/mL	1	3,20	32.56.63.208.240.418.478.509.602.711	Nel trattamento con olanzapina pamoato, i pazienti presentavano una sindrome post-iniezione con concentrazioni farmacologiche superiori a 150 ng/mL
Paliperidone	20-60 ng/mL	23 h	120 ng/mL	2	2,35	26.70.131.466	Paliperidone = 9-idrossirisperidone, il metabolita attivo del risperidone
Perazina	100-230 ng/mL	8-16 h	460 ng/mL	1	2,95	91	
Perfenazina	0,6-2,4 ng/mL	8-12 h	5 ng/mL	1	2,48	564.637.680	
Pimozide	15-20 ng/mL	23-43 h	20 ng/mL	3	2,17	649	
Pipamperone	100-400 ng/mL	17-22 h	500 ng/mL	3	2,66	82.517	
Protipendile	5-10 ng/mL	2-3 h	20 ng/mL	4	3,35	436 SPC	
Quetiapina	100-500 ng/mL	7 h	1000 ng/mL	2	2,61	112.212.236.299.498.603.627.689.723	Se il paziente ha assunto il farmaco a rilascio prolungato la sera, e il prelievo di sangue è stato effettuato al mattino, le concentrazioni plasmatiche attese sono state due volte più alte dei livelli minimi

(continua)

**TABELLA V (segue).**  
Range di riferimento raccomandati, soglie di allerta per il laboratorio e livelli di raccomandazione per il TDM. Recommended reference ranges, laboratory alert levels and levels of recommendation for TDM.

Farmaci e metaboliti attivi	Range di riferimento terapeutico/concentrazione farmacologica raccomandata	t1/2	Soglia di allerta per il laboratorio	Livello di raccomandazione per il TDM (consensus)	CF (nmol/l = CF x ng/mL)	Riferimento	Commenti
Risperidone più 9-idrossi-risperidone	20-60 ng/mL	3 h 24 h	120 ng/mL	2	2,44 2,35	130-406-426-437-469-475-553-557-6 17-729-737	
Sertindolo	50-100 ng/mL	55-90 h	200 ng/mL	2	2,27	71-109-110-653-728-729	Metabolita attivo: deidrosertindolo (concentrazione a dosaggi terapeutici 40-60 ng/mL); aumento dell'intervallo QT dipendente dalla concentrazione, a causa del blocco dei canali del potassio
Sulpiride	200-1000 ng/mL	8-14 h	1000 ng/mL	2	2,93	460-656	Non ci sono metaboliti, eliminazione renale
Tioridazina	100-200 ng/mL	30 h	400 ng/mL	1	2,70	190-656	Controindicato nei metabolizzatori lenti di CYP2D6
Ziprasidone	50-200 ng/mL	6 h	400 ng/mL	2	2,55	126-419-427-688-695	Il farmaco dovrebbe essere assunto ai pasti, altrimenti si riduce l'assorbimento e la concentrazione plasmatica sarà inferiore ai livelli attesi
Zotepina	10-150 ng/mL	13-16 h	300 ng/mL	3	3,01	376-642	
Zuclopentixolo	4-50 ng/mL	15-25 h	100 ng/mL	3	2,49	330-371-692	
<b>Stabilizzatori dell'umore</b>							
Carbamazepina (metabolita attivo carbamazepina-10,11-eposside)	4-10 µg/mL	10-20 h	20 µg/mL	2	4,23	512	Il metabolita attivo 10,11-eposside contribuisce agli effetti clinici
Lamotrigina	3-14 µg/mL	7-23 h	30 µg/mL	2	3,90	455-558	Per ora non esiste un range di riferimento specifico per l'effetto stabilizzatore; il valproato aumenta l'emivita a 48-70 h
Litio	0,5-1,2 mmol/l (4-8 µg/mL)	24 h	1,2 mmol/l (8 µg/mL)	1	125,8	593-721	Aumento dell'emivita dipendente dall'età
Acido valproico	50-100 µg/mL	18 h	120 µg/mL	2	6,93	16-216-301-683	In casi individuali, sono tollerati anche 120 µg/mL nella mania acuta
<b>Anticonvulsivi</b>							
Carbamazepina	4-12 µg/mL	10-20 h	20 µg/mL	2	4,25	87-338-499	Il metabolita attivo 10,11-eposside contribuisce agli effetti clinici
Clobazam N-Desmetil-clobazam	30-300 ng/mL 300-3000 ng/mL	18-42 h 71-82 h		2	3,33 3,49	278-499	Il metabolita attivo N-desmetilato contribuisce agli effetti clinici

(continua)

**TABELLA V (segue).**  
Range di riferimento raccomandati, soglie di allerta per il laboratorio e livelli di raccomandazione per il TDM. Recommended reference ranges, laboratory alert levels and levels of recommendation for TDM.

Farmaci e metaboliti attivi	Range di riferimento terapeutico/concentrazione farmacologica raccomandata	t1/2	Soglia di allerta per il laboratorio	Livello di raccomandazione per il TDM (consensus)	CF (nmol/l = CF x ng/mL)	Riferimento	Commenti
Clonazepam	20-70 ng/mL	40 h	80 ng/mL	2	3,17	44-464-499	Il metabolita 7-amino conserva una certa attività
Etosuccimide	40-100 µg/mL	33-55 h	120 µg/mL	2	7,08	88-499	
Felbamato	30-60 µg/mL	15-23 h	100 µg/mL	2	4,20	290-343-499	
Gabapentina	2-20 µg/mL	6 h	25 µg/mL	3	5,84	75-77-343-398-499	
Lacosamide	1-10 µg/mL	13 h	20 µg/mL		2,66	47	
Lamotrigina	3-14 µg/mL	7-23 h	20 µg/mL	2	3,90	88-343-455-456-499-610	Il valproato aumenta l'emivita a 48-70 h
Levetiracetam	10-40 µg/mL	6-8 h	100 µg/mL (morning levels)	2	3,87	88-343-430-499	
Mesuccimide più N-desmetil-mesuccimide	10-40 µg/mL	1-3 h 36-45 h	45 µg/mL	2	4,92 e 5,29	88	Il metabolita è il principio attivo <i>in vivo</i>
Oxcarbazepina più 10-idrossi-carbazepina	10-35 µg/mL	5 h 10-20 h	40 µg/mL	2	3,96 e 3,73	88-343-428-499	
Fenobarbital	10-40 µg/mL	80-120 h	50 µg/mL	1	4,31	88-499	
Fenitoina	10-20 µg/mL	20-60 h	25 µg/mL	1	3,96	88-380-499	
Pregabalina	2-5 µg/mL	6 h	10 µg/mL	3	6,28	68-77-88-343-432-499	
Primidone (metabolita attivo fenobarbital)	5-10 µg/mL	14-15 h	25 µg/mL	2	4,58	88-499	I dati indicati si riferiscono solo al primidone; le concentrazioni plasmatiche raccomandate per il metabolita attivo fenobarbital sono di 10-40 µg/mL
Rufinamide	5-30 µg/mL	7 h	40 µg/mL	2	4,20	511	
Stiripentolo	1-10 µg/mL	4-13 h	15 µg/mL	2	4,27	503	
Sultiame	2-8 µg/mL	3-30 h	12 µg/mL	2	3,46	88-375-429	
Tiagabina	20-200 ng/mL	7-9 h	300 ng/mL	2	2,66	88-235-343-499	
Topiramato	2-8 µg/mL (livelli mattutini)	21 h	16 µg/mL	3	2,95	88-226-343-431-499	
Acido valproico	50-100 µg/mL	18 h	120 µg/mL	2	6,93	16-88-216-301-499-682-683	
Vigabatrin	2-10 µg/mL	5-8 h	20 µg/mL	4	7,74	88-342-398-499-719	
Zonisamide	10-40 µg/mL	60 h	40 µg/mL	2	4,71	247-448-449	

(continua)

**TABELLA V (segue).**  
Range di riferimento raccomandati, soglie di allerta per il laboratorio e livelli di raccomandazione per il TDM. Recommended reference ranges, laboratory alert levels and levels of recommendation for TDM.

Farmaci e metaboliti attivi	Range di riferimento terapeutico/concentrazione farmacologica raccomandata	t1/2	Soglia di allerta per il laboratorio	Livello di raccomandazione per il TDM (consensus)	CF (nmo/l = CF x ng/mL)	Riferimento	Commenti
<b>Ansiolitici/ipnotici</b>							
Alprazolam	5-50 ng/mL	12-15 h	100 ng/mL*	4	3,22	586 686	Nei pazienti che fanno uso permanente di benzodiazepine, le concentrazioni plasmatiche effettive possono essere notevolmente più alte rispetto ai non consumatori
Bromazepam	50-200 ng/mL	15-35 h	300 ng/mL*	4	3,16	218 286 586	
Brotizolam	4-10 ng/mL (Cmax)	3-6 h	20 ng/mL	4	2,53	341 069	
Buspirone (metabolita attivo 6-idrossi-buspirone)	1-4 ng/mL	2-3 h	8 ng/mL†	3	2,59 2,49	178 580 586	
Clordiazepossido	400-3000 ng/mL	5-30 h	3500 ng/mL	4	3,48	408 586	
Clonazepam	4-80 ng/mL	19-30 h	100 ng/mL	4	3,17	181 467 586	
Diazepam e metaboliti	200-2500 ng/mL	24-48 h	3000 ng/mL	4	3,51	224 261 264 586	I metaboliti attivi sono nordazepam, oxazepam e temazepam
Flunitrazepam	5-15 ng/mL	10-30 h	50 ng/mL	4	3,20	80 425	
Lorazepam	10 bis 15 ng/mL	12-16 h	30 ng/mL	4	3,20	164 196 218 267	
Lormetazepam	2-10 ng/mL	8-14 h	100 ng/mL	4	2,98	3 515	
Midazolam	6 bis 15 ng/mL Cmax: 60-80 ng/mL	1-3 h	1000 ng/mL	4	3,06	35 261 323	
Nitrazepam	30-100 ng/mL	18-30 h	200 ng/mL	4	3,56	467 586	
Nordazepam	20-800 ng/mL	50-90 h	1500 ng/mL	4	3,69	586	
Opipramolo	50-500 ng/mL	11 h	1000 ng/mL	3	2,87	386	
Oxazepam	200-1500 ng/mL	4-15 h	2000 ng/mL	4	3,49	586	
Pregabalina	2-5 µg/mL	6 h	10 µg/mL	3	6,28	76 77	
Temazepam	20-900 ng/mL	5-13 h	1000 ng/mL	4	3,51	586	
Triazolam	2-20 ng/mL	1-5 h	40 ng/mL*	4	4,12	586	
Zolpidem	80-150 ng/mL	1-4 h	300 ng/mL	4	3,23	586	
Zopiclone	10-50 ng/mL	5 h	150 ng/mL	4	3,48	586	Instabile a temperatura ambiente
<b>Farmaci antidemenza</b>							
Donepezil	30-75 ng/mL	70-80 h	75 ng/mL	2	2,64	492 563 652	
Galantamina	30-60 ng/mL	8 h	90 ng/mL	3	3,48	322 333 734	
Mementina	90-150 ng/mL	60-100 h	300 ng/mL	3	5,58	251 378	

(continua)

**TABELLA V (segue).**  
Range di riferimento raccomandati, soglie di allerta per il laboratorio e livelli di raccomandazione per il TDM. Recommended reference ranges, laboratory alert levels and levels of recommendation for TDM.

Farmaci e metaboliti attivi	Range di riferimento terapeutico/concentrazione farmacologica raccomandata	t <sub>1/2</sub>	Soglia di allerta per il laboratorio	Livello di raccomandazione per il TDM (consensus)	CF (nmol/l = CF x ng/mL)	Riferimento	Commenti
Rivastigmina	Orale 8-20 ng/mL (1-2 h dopo il dosaggio) Cerotto 5-13 ng/mL (1 h prima dell'applicazione di un nuovo cerotto)	1-2 h	Non ci sono dati disponibili	3	4,00	597 147 391	
<b>Farmaci per il trattamento dei disturbi da abuso di sostanze</b>							
Acamprosato	250-700 ng/mL	13 h	1000 ng/mL	3	8,68	287 286 424	
Buprenorfina	0,7-1,6 ng/mL C <sub>max</sub> : < 9 ng/mL dopo 24 mg	2-5 h	10 ng/mL (C <sub>max</sub> )	2	2,38	120 130 383	
Bupropione più idrossibupropione	550-1500 ng/mL	20 h 20 h	2000 ng/mL	2	4,17 3,91	345	Il bupropione è instabile, il plasma o siero dev'essere congelato per la conservazione (-20°C) dopo il prelievo del sangue. In uno studio clinico, la dose più efficace è stata di 300 mg, con concentrazioni plasmatiche come indicate
Clometiazolo	100-5000 ng/mL dopo 4-8 h	2-5 h	300 ng/mL*	4	6,19	672	Nei pazienti dipendenti da alcol potranno essere tollerate delle concentrazioni plasmatiche molto più alte che nei soggetti sani
Disulfiram	50-400 ng/mL	7 h	500 ng/mL	3	3,37	203 344 586	Il disulfiram (DSF) è un profarmaco, il suo metabolita attivo dietilitionilcarbammato (DDTC-Me) è stato indicato come possibile marcatore per la titolazione del dosaggio corretto di disulfiram (Johansson, 1992). In uno studio farmacocinetico, le concentrazioni steady state di DSF di fronte a 300 mg media ± SD sono state di 170 ± 10 ng/mL, quelle di DDTC-Me sono state di 290 ± 20 ng/mL
Levometaadone	250-400 ng/mL	14-55 h	400 ng/mL 100 ng/mL*	2	3,23	146	Nei pazienti che non consumano oppiacei, le concentrazioni plasmatiche efficaci o tossiche sono significativamente più basse rispetto ai consumatori. Pazienti che fanno uso permanente di oppiacei potrebbero avere persino bisogno di concentrazioni "tossiche" nel sangue per evitare l'insorgenza di sintomi da astinenza
Metadone	400-600 ng/mL	24-48 h	600 ng/mL 300 ng/mL*	2	3,23	146 186 595	

(continua)

**TABELLA V (segue).**  
Range di riferimento raccomandati, soglie di allerta per il laboratorio e livelli di raccomandazione per il TDM. *Recommended reference ranges, laboratory alert levels and levels of recommendation for TDM.*

Farmaci e metaboliti attivi	Range di riferimento terapeutico/concentrazione farmacologica raccomandata	t1/2	Soglia di allerta per il laboratorio	Livello di raccomandazione per il TDM ( <i>consensus</i> )	CF (nmol/l = CF x ng/mL)	Riferimento	Commenti
Naltrexone più 6 $\beta$ -naltrexolo	25-100 ng/mL	4 h 13 h	200 ng/mL	2	3,06 3,04	99.211.252.424	
Vareniclina	4-5 ng/mL	24 h	10 ng/mL	3	4,73	202.532	
Antiparkinsoniani							
Amantadina	0,3-0,6 $\mu$ g/mL	10-14 h	1,2 $\mu$ g/mL	3	5,98	320	
Biperidene	1-6,5 ng/mL Cmax 0,5-2 h dopo 4 mg	18-24 h	13 ng/mL	3	3,21	270	
Bornaprina	Max 0,7-7,2 ng/mL 1-2 h dopo 4 mg	30 h	14 ng/mL	3	3,04	433	
Bromocriptina	Dose bassa (2,5 mg): 0,1-0,3 ng/mL Dose massima (25 mg): max 1,0-4,0 ng/mL	38 h	8 ng/mL	3	1,53	168	
Cabergolina	58-144 pg/mL Cmax, a 0,5-4 h dopo assunzione del farmaco per 4 settimane	63-68 h	390 pg/mL	3	2,21	168	Instabile a temperature ambiente, il plasma o il siero dev'essere congelato per la conservazione (< -20°C)
Carbidopa	20-200 ng/mL 2 h dopo	2 h	400 ng/mL	3	4,42	574	Instabile a temperature ambiente, il plasma o il siero dev'essere congelato per la conservazione (< -20°C)
Levodopa	Cmax 0,9-2,0 $\mu$ g/mL 0,6-0,9 h dopo 250 mg in combinazione con 25 mg carbidopa	1-3 h	5 $\mu$ g/mL	3	5,07	4.135.479.574	Instabile a temperature ambiente, il plasma o il siero dev'essere congelato per la conservazione (< -20°C) L'emivita di eliminazione e le concentrazioni plasmatiche aumentano se si assumono contemporaneamente anche carbidopa o benserazide
O-metil-dopa (metabolita attivo)	0,7-10,9 $\mu$ g/mL						

(continua)

**TABELLA V (segue).**  
Range di riferimento raccomandati, soglie di allerta per il laboratorio e livelli di raccomandazione per il TDM. Recommended reference ranges, laboratory alert levels and levels of recommendation for TDM.

Farmaci e metaboliti attivi	Range di riferimento terapeutico/concentrazione farmacologica raccomandata	t1/2	Soglia di allerta per il laboratorio	Livello di raccomandazione per il TDM (consensus)	CF (nmol/l = CF x ng/mL)	Riferimento	Commenti
Entacapone	Cmax 0,4-1,0 µg/mL	0,5 h	2 µg/mL	3	3,28	304-370	Instabile a temperature ambiente, il plasma o il siero dev'essere congelato per la conservazione (< -20°C)
Pramipexolo	0,39-7,17 ng/mL	8-12 h	15 ng/mL	3	4,73	730	
Ropinirolo	0,4-6,0 ng/mL	3-10 h	12 ng/mL	3	3,84	657	
Tiaprìde	Cmax 1-2 µg/mL	3-4 h	4 µg/mL	3	3,05	108	
Tolcapone	Cmax 3-6 µg/mL	2 h	12 µg/mL	3	3,66	177-346	
<b>Altri farmaci</b>							
Atomoxetina	200-1000 ng/mL 60'-90 min dopo assunzione di 1,2 mg/kg/giorno	4 h	2000 ng/mL	3	3,91	233.302.446.583	I range di riferimento raccomandati indicano valori di Cmax misurati in pazienti in fase di remissione. L'emivita è di 21 h nei PM di CYP2D6
Dex-metilfenidato	13-23 ng/mL 4 h dopo 20 mg	2	44	2	4,29	663	5,2-5,5 ng/mL sono associati a un bloccaggio del 50% del trasportatore di dopamina [Spencer et al. 2006]
Metilfenidato	13-22 ng/mL d-metil-fenidato 2 h dopo 20 mg a rilascio immediato o 6-8 h dopo 40 mg a rilascio prolungato	2 h	44 ng/mL	2	4,29	331-422.614	Il metilfenidato è instabile a temperatura ambiente, il range di riferimento raccomandato indica Cmax
Modafinil	1000-1700 ng/mL dopo 200 mg/die	10-12 h	3400 ng/mL	3	4,21	733	

\* Le concentrazioni plasmatiche indicate in unità di massa possono essere convertite in unità molarì moltiplicandole per il fattore di conversione (CF) nmol/l = ng/mL x CF.

† Il metabolita attivo contribuisce agli effetti desiderati e indesiderati. I range di riferimento indicati e le soglie di allerta per il laboratorio sono riferiti solo al composto progenitore. Per il bupropione, la carbamazepina, la lamotrigina e l'acido valproico, i range di riferimento raccomandati sono stati elencati due volte per rispettare le due indicazioni diverse. Prima stesura di CH, PB, SU, BR e HK, revisione di AC, OD, KE, MF, MG, CG, GG, EH, UH-R, CH, EJS, HK, GL, UL, TM, BP, BS, MU, SU, GZ.

Un metodo utile per la stima dei valori soglia del range di riferimento terapeutico è la cosiddetta analisi delle curve ROC (*receiver operating characteristic*)<sup>289</sup> che permette di identificare il valore cut-off che separa i *responder* dai *non-responder* e di stimare la sensibilità e specificità del parametro “concentrazione plasmatica del farmaco”. L'utilità dell'analisi ROC è stata dimostrata per numerosi antipsicotici e antidepressivi<sup>461 505 510 703</sup>.

#### *La stima della soglia superiore del range di riferimento terapeutico*

Il primo studio sul TDM in psichiatria<sup>31</sup> aveva descritto una relazione a U tra concentrazione plasmatica ed effetto clinico della nortriptilina. L'inefficacia a concentrazioni alte era stata attribuita al meccanismo d'azione dell'antidepressivo tricyclico sui neuroni monoaminergici; secondo le conoscenze attuali sembra peraltro più probabile che questa inefficacia sia dovuta agli effetti collaterali. Di conseguenza, il valore soglia superiore del *range* terapeutico è definito anche nelle presenti linee guida in base all'insorgenza di effetti collaterali. L'ipotesi secondo cui quasi tutti gli effetti collaterali (reazioni avverse di tipo A) sono una funzione della dose e della concentrazione del farmaco nel sangue<sup>335</sup> è stata confermata per gli effetti collaterali motori degli antipsicotici<sup>536</sup> e per gli effetti indesiderati degli antidepressivi tricyclici<sup>153 282</sup>. Per la paroxetina è stata riscontrata una correlazione positiva tra concentrazione del farmaco nel plasma e i sintomi della sindrome serotoninergica<sup>303</sup>. In presenza di dati di questo tipo, l'analisi ROC permette di calcolare la soglia superiore del *range* terapeutico<sup>461</sup>. Per molti dei farmaci psicotropi contenuti nella Tabella V mancano peraltro dati convalidati sulle concentrazioni plasmatiche e sull'incidenza degli effetti collaterali. Anche ai case report su problemi di tollerabilità o intossicazioni mancano spesso indicazioni sulla concentrazione del farmaco nel plasma, e il valore di report sporadici su decessi e intossicazioni è piuttosto limitato. Di fatto, quasi tutte le concentrazioni del farmaco nel sangue che hanno portato al decesso del paziente sono molto superiori alle concentrazioni con il maggiore effetto terapeutico<sup>544 622</sup>. Una redistribuzione *post mortem* dei farmaci dal o nel sangue può cambiare profondamente i livelli sanguigni<sup>382 518</sup>, e questo cambiamento non segue una regola generale<sup>359</sup>. Stimare una soglia superiore al di sopra della quale si riduce la tollerabilità o aumenta il rischio di intossicazione è dunque più difficile che stimare la soglia inferiore, soprattutto per farmaci con ampio indice terapeutico come gli SSRI.

#### *Stima e definizione di una soglia di allerta per il laboratorio*

Come detto precedentemente, le concentrazioni plasmatiche con un aumentato rischio di tossicità sono so-

litamente molto più alte delle soglie superiori dei *range* di riferimento terapeutico, e questo vale per quasi tutti i farmaci psicotropi indicati nella Tabella V. Per queste linee guida abbiamo dunque definito un limite superiore di concentrazione plasmatica al di sopra del quale è improbabile che ci sia un miglioramento degli effetti terapeutici, e abbiamo aggiunto una “soglia di allerta per il laboratorio” definita nel seguente modo:

#### **DEFINIZIONE**

Le “soglie di allerta per il laboratorio” riportate in queste linee guida (Tab. V) si riferiscono alle concentrazioni plasmatiche che superano il range di riferimento consigliato e che sono motivo di segnalazione immediata al medico curante da parte del laboratorio.

Le soglie di allerta si basano su resoconti di intolleranza o intossicazione e sulle concentrazioni plasmatiche. Nella maggioranza dei casi, sono state definite arbitrariamente come concentrazione plasmatica due volte superiore al limite superiore del range di riferimento terapeutico.

La soglia di allerta per il laboratorio dovrebbe portare a ridurre la dose quando il paziente presenta segni di intolleranza o tossicità. Se la concentrazione alta è invece ben tollerata dal paziente e se ridurre la dose comporta il rischio di esacerbare i sintomi, la dose non andrebbe modificata. Ogni decisione clinica – soprattutto nel caso in cui la dose non viene modificata – va documentata nella cartella clinica.

#### *Da valori di riferimento basati sulla popolazione a valori di riferimento basati sul soggetto individuale*

Tutti i *range* di riferimento terapeutico indicati nella Tabella V sono dei *range* di orientamento basati sulla popolazione; rappresentano valori statistici descrittivi non necessariamente applicabili a tutti i pazienti. Alcuni pazienti potrebbero presentare una risposta terapeutica ottimale con una concentrazione farmacologica diversa dal *range* di riferimento terapeutico. Di conseguenza, la psicofarmacoterapia dovrebbe orientarsi nel trattamento a una “concentrazione terapeutica individuale” per ogni singolo paziente<sup>61 523</sup>. Si sa ad esempio che il *range* di concentrazione plasmatica consigliato per il litio varia a seconda che si tratti di una fase maniacale acuta o di una terapia di mantenimento<sup>593</sup>. Per la clozapina, Gaertner e i suoi colleghi<sup>232</sup> in uno studio sulla prevenzione delle ricadute hanno determinato le concentrazioni plasmatiche ottimali necessarie per una remissione duratura dei sintomi di singoli pazienti in terapia di mantenimento.

#### **Raccomandazioni per misurare le concentrazioni plasmatiche dei farmaci psicoattivi**

L'utilità del TDM varia in base alla situazione clinica e al farmaco. Di fronte a un sospetto di *non-compliance* nell'assunzione del farmaco o di intossicazione, la quan-

tificazione delle concentrazioni plasmatiche è uno strumento ampiamente riconosciuto per tutti i farmaci e per tutti i tipi di pazienti. Una questione ancora discussa è peraltro se il TDM vada implementato nella routine clinica. In base alle evidenze empiriche, le linee guida del 2004 avevano definito 5 livelli di raccomandazione per l'uso del TDM a proposito di 65 farmaci psicotropi. Queste definizioni sono state riviste e ridotte a quattro livelli di raccomandazioni, da "fortemente raccomandato" a "potenzialmente utile":

#### DEFINIZIONE

##### Livello 1: Fortemente raccomandato

*Evidenza:* Le concentrazioni del farmaco indicate sono ormai consolidate e corrispondono a range di riferimento terapeutico validati. Studi clinici controllati hanno dimostrato effetti benefici del TDM. Esistono rapporti su intolleranze o intossicazioni in presenza di concentrazioni plasmatiche alte.

*Raccomandazione:* Il TDM è fortemente raccomandato per la titolazione della dose e per indicazioni speciali. Per il litio, il TDM è lo standard nel trattamento.

*Conseguenze cliniche:* A concentrazioni plasmatiche terapeutiche si ha la maggiore probabilità di risposta o remissione; a concentrazioni plasmatiche "subterapeutiche", il tasso di risposta è simile al placebo nel trattamento delle acuzie e al rischio di ricaduta nel trattamento cronico; a concentrazioni plasmatiche "sovratraumatiche", c'è rischio di intolleranza o intossicazione.

##### Livello 2: Raccomandato

*Evidenza:* Le concentrazioni del farmaco indicate si basano su concentrazioni plasmatiche a dosaggi terapeuticamente efficaci e con effetti clinici; esistono rapporti sulla ridotta tollerabilità o intossicazioni a concentrazioni plasmatiche "sovratraumatiche".

*Raccomandazione:* Il TDM è raccomandato per la titolazione della dose e per indicazioni specifiche o per la soluzione di problemi.

*Conseguenze cliniche:* Il TDM aumenterà la probabilità di risposta nei non-responder. A concentrazioni plasmatiche "subterapeutiche", esiste il rischio di bassa risposta; a concentrazioni plasmatiche "sovratraumatiche", il rischio di intolleranza o intossicazione.

##### Livello 3: Utile

*Evidenza:* Le concentrazioni del farmaco indicate sono state calcolate in base alle concentrazioni plasmatiche a dosaggi efficaci ottenuti da studi farmacocinetici. Concentrazioni plasmatiche relative a effetti farmacodinamici o non sono ancora disponibili, oppure sono basate su analisi retrospettive di dati sul TDM, su singoli case reports o su esperienza clinica non sistematica.

*Raccomandazione:* Il TDM è utile per indicazioni specifiche o per la soluzione di problemi.

*Conseguenze cliniche:* Il TDM può essere usato per verificare se le concentrazioni plasmatiche sono plausibili di fronte

a un determinato dosaggio, o se ci possa essere un miglioramento clinico aumentando il dosaggio nei non-responder con concentrazioni plasmatiche troppo basse.

Livello 4: Potenzialmente utile

*Evidenza:* Le concentrazioni plasmatiche non sono correlate a effetti clinici a causa della farmacologia specifica del farmaco, come un blocco irreversibile di un enzima, oppure il dosaggio è facile da impostare in base ai sintomi clinici, ad esempio induzione del sonno con un ipnotico.

*Raccomandazione:* Il TDM non è raccomandato per la titolazione della dose, ma può essere potenzialmente utile per indicazioni specifiche o per la soluzione di problemi.

*Conseguenze cliniche:* Il TDM va limitato a indicazioni specifiche.

In base ai risultati della nostra ricerca in letteratura, il TDM è stato valutato come "fortemente raccomandato" per 15 dei 128 psicofarmaci considerati, "raccomandato" per 52, "utile" per 44 e "potenzialmente utile" per 19 farmaci (Tab. V).

Il TDM è fortemente raccomandato per la maggior parte degli antidepressivi triciclici. Riduce il rischio di intossicazioni<sup>103 459 510 718</sup>, e per molti antidepressivi triciclici è stata dimostrata una correlazione tra concentrazione plasmatica ed efficacia clinica. Per gli SSRI, il significato clinico del TDM nella pratica clinica è ridotto<sup>6 537 644</sup>. Per questi antidepressivi, la tossicità è bassa rispetto alla maggior parte degli antidepressivi pre-SSRI<sup>166 314 646 715</sup>. Secondo dati svedesi, il TDM degli SSRI è invece efficace dal punto di vista dei costi per pazienti anziani, promuovendo un utilizzo di dosi efficaci minime<sup>410</sup>. Per il citalopram, uno studio osservazionale recente ha dimostrato che le concentrazioni plasmatiche misurate il 7° giorno di trattamento sono predittive di un'eventuale successiva non-risposta<sup>491</sup>. I pazienti con concentrazioni plasmatiche di citalopram sotto i 50 ng/mL presentavano un miglioramento significativamente ridotto sulla scala Hamilton per la depressione. Per gli antidepressivi tetraciclici maprotilina, mianserina e mirtazapina, come pure per il trazodone, la reboxetina e gli inibitori della monoaminossidasi moclobemide e tranilcipromina, mancano evidenze di una relazione statisticamente significativa tra concentrazione del farmaco e risultato terapeutico.

Il TDM è fortemente raccomandato per gli antipsicotici tipici aloperidolo, perfenazina e flufenazina, nonché per gli antipsicotici atipici amisulpride, clozapina, olanzapina e risperidone (Tab. V). Un dosaggio troppo alto può causare effetti collaterali extrapiramidali. Per quanto riguarda la clozapina, esiste una forte correlazione tra i livelli plasmatici di clozapina e l'incidenza di convulsioni. Per la maggior parte dei pazienti, evitare dosaggi eccessivi di antipsicotici tipici grazie al TDM è più una questione di qualità della vita che di sicurezza<sup>136</sup>. Il TDM degli antipsicotici è utile anche nel passaggio da un'as-

sunzione orale alla somministrazione depot o viceversa. Per quanto riguarda gli stabilizzatori dell'umore e/o i farmaci antimania litio, acido valproico e carbamazepina, i *range* di riferimento terapeutico e i livelli tossici sono oggi definiti con molta chiarezza; di conseguenza, il TDM è fortemente raccomandato per questi farmaci (Tab. V). Per il litio, il TDM è oggi standard terapeutico <sup>170 185 280 593 706 721</sup>.

Per un uso a lungo termine sono indicate concentrazioni plasmatiche di 0,5-0,8 nmol/L, mentre per il trattamento delle acuzie con il litio, è giustificabile aumentare le concentrazioni fino a 1,2 mmol/L.

Il donepezil, la rivastigmina, la galantamina e la memantina sono composti di cui è stato dimostrato l'effetto anti-demenza. Nel trattamento della demenza, il TDM viene usato solo raramente, anche se ci sono evidenze di una sua utilità. Per il donepezil, è stato dimostrato un miglioramento significativo dei pazienti con concentrazioni plasmatiche superiori ai 50 ng/mL rispetto ai pazienti con concentrazioni più basse <sup>563</sup>.

Quasi tutti gli ansiolitici e gli ipnotici appartengono alla classe delle benzodiazepine. Sono farmaci ad effetto rapido, per cui ci si può basare sull'impressione clinica immediata piuttosto che sul TDM. Se peraltro con i dosaggi usuali non si riscontrano effetti terapeutici, il TDM può indicare se questa non-risposta sia dovuta a un abuso del farmaco, causando una tolleranza, o ad anomalie farmacocinetiche. Nella somministrazione dell'alprazolam, il TDM può essere utile contro gli attacchi di panico <sup>722</sup>.

Gli agonisti oppioidi metadone, R-metadone (levometadone), buprenorfina, l- $\alpha$ -acetilmetadolo (LAAM) e preparati a lento rilascio di morfina sono utilizzati per il trattamento della dipendenza da oppiacei. Il TDM è indicato per pazienti in trattamento con metadone o R-metadone. Una recente review ha studiato l'utilità del TDM nel monitoraggio di trattamenti con farmaci *anti-craving* come acamprosato o naltrexone, impiegati per il disturbo da abuso di alcol <sup>99</sup>. Il TDM è stato raccomandato per promuovere l'efficacia moderata di questi farmaci.

Per gli anticonvulsi, il TDM è ampiamente utilizzato, soprattutto per i farmaci di vecchia generazione, tipicamente più tossici di quelli nuovi <sup>499</sup>.

Per i farmaci antiparkinsoniani, il TDM non è ancora diffuso: per i dopamino-agonisti, mancano dati sufficienti sui *range* di riferimento, e per L-dopa è stata riscontrata una correlazione imperfetta tra concentrazioni plasmatiche e risposta clinica a breve termine <sup>479</sup>. Nonostante ciò, abbiamo preso in considerazione anche le proprietà farmacologiche di questi farmaci neurologici (Tabb. I, V), visto che i pazienti psichiatrici potrebbero assumere anche farmaci antiparkinsoniani con possibili interferenze con i farmaci psicotropi. Per la maggior parte di questi farmaci, sono indicati i valori C<sub>max</sub>.

### Indicazioni per la misurazione delle concentrazioni plasmatiche dei farmaci psicoattivi

La Tabella VI riporta diverse indicazioni per il TDM in psichiatria, la cui validità va sempre studiata su base individuale e valutata per ogni singolo paziente. Analogamente ad altri test diagnostici, il TDM dovrebbe essere richiesto soltanto se ci sono evidenze che il risultato fornirà una risposta a una domanda ben definita.

Per i farmaci con *range* di riferimento terapeutico ben definito o con un indice terapeutico ristretto è indicato misurare i livelli plasmatici per titolare il dosaggio dopo la prima prescrizione o dopo un cambiamento della dose. Anche in assenza di problemi specifici esistono ormai molte evidenze che sottolineano gli effetti positivi del TDM per i pazienti trattati con questi farmaci, ovvero per il litio, gli antidepressivi tricyclici, diversi antipsicotici o

**TABELLA VI.**

Indicazioni tipiche per la misurazione delle concentrazioni plasmatiche dei farmaci utilizzati in psichiatria. *Typical indications for measuring plasma concentrations of medications in psychiatry.*

Ottimizzazione del dosaggio dopo la prescrizione iniziale o dopo un cambiamento del dosaggio
Farmaci per i quali il TDM è obbligatorio per motivi di sicurezza (ad es. litio)
Sospetto di non-compliance totale o parziale nell'assunzione del farmaco
Assenza di miglioramenti clinici alle dosi raccomandate
Effetti avversi e miglioramento clinico alle dosi raccomandate
Trattamento di combinazione con un farmaco noto per il suo potenziale di interazione o sospetto di interazione farmacologica
Il TDM nei programmi di farmacovigilanza
Prevenzione delle ricadute nei trattamenti di mantenimento
Insorgenza di una ricaduta a dosaggi adeguati
Presenza di un'anomalia genetica nel metabolismo del farmaco (carezza genetica, moltiplicazione genetica)
Pazienti incinte o che allattano
Bambini e adolescenti
Pazienti anziani (> 65 anni)
Persone con deficit intellettivo
Pazienti con comorbidità farmacocineticamente rilevanti (insufficienza epatica o renale, patologie cardiovascolari)
Pazienti giudiziari
Problemi dopo lo <i>switch</i> da un preparato originale a un generico (e viceversa)

anticonvulsivi (Tab. V). Per il litio, il TDM è obbligatorio per motivi di sicurezza.

Se c'è il sospetto di non-adesione alla terapia o se il quadro clinico non migliora con le dosi consigliate, il TDM è uno strumento valido per tutti i farmaci presi in considerazione in queste linee guida. In effetti, nei trattamenti a lungo termine l'adesione alla terapia è un problema rilevante<sup>10 55 401</sup>; tra i pazienti schizofrenici<sup>55 351</sup> e tra i pazienti con disturbo uni- o bipolare, il tasso di non-aderenza oscilla tra il 10 e il 69%<sup>401 439</sup>.

Tra i metodi utilizzati per verificare l'aderenza ricordiamo il conteggio del numero di pillole, l'esame di referti, le interviste ai pazienti o il giudizio clinico del medico curante in merito all'adesione<sup>11 355 685 708</sup>. Diversi studi hanno peraltro dimostrato che i clinici non sono in grado di prevedere in modo affidabile l'adesione dei loro pazienti<sup>104 579</sup>. Il TDM presenta vantaggi, essendo un metodo oggettivo che indica al medico curante se il farmaco è contenuto nel sangue a una concentrazione potenzialmente sufficiente per ottenere la risposta clinica attesa. Deviazioni dai *range* di riferimento dose-correlati previsti (Tab. IV) ci dicono se il paziente ha preso il farmaco, e la determinazione contemporanea dei metaboliti è un altro approccio per capire se il farmaco è stato assunto con la continuità necessaria. Per l'interpretazione dei risultati, è fondamentale considerare possibili interazioni con altri farmaci con proprietà di inibizione o induzione enzimatica (Tab. III). Reis et al.<sup>546</sup> hanno analizzato la *compliance* di pazienti trattati con sertralina con misurazioni ripetute delle concentrazioni del farmaco nel siero, riferite sia al composto progenitore sia al metabolita. Variazioni nel rapporto tra concentrazione di norsestralina e sertralina si sono rivelate altamente indicative di una non-adesione nascosta o parziale. Per permettere di utilizzare questo approccio, le presenti linee guida sono state integrate con dati sui rapporti di concentrazione di 32 farmaci psicoattivi (Tab. II). Prendendo diversi campioni di sangue al giorno e calcolando le concentrazioni plasmatiche alle diverse ore del giorno, osservate e previste, si capisce se una bassa concentrazione plasmatica sia dovuta a una biodisponibilità ridotta, a una degradazione aumentata o a una scarsa *compliance*. I modelli farmacocinetici della concentrazione plasmatica prevista alle diverse ore prendono dunque in considerazione le proprietà farmacocinetiche di base di un farmaco<sup>4 78 340 626 654</sup>.

Nei casi di insufficiente miglioramento clinico in pazienti trattati con le dosi raccomandate e di buona tollerabilità del farmaco, il TDM indica se la concentrazione del farmaco è troppo bassa e se sarebbe utile aumentare la dose.

Se un miglioramento clinico con la dose raccomandata è accompagnato da effetti avversi, la misurazione della concentrazione plasmatica aiuta a capire se gli effetti

collaterali siano dovuti a livelli del farmaco nel sangue eccessivamente alti, o se sia necessario ridurre la dose.

Se si combinano farmaci inibitori o induttori degli enzimi che metabolizzano il farmaco (Tab. I), potrebbero presentarsi interazioni farmacocinetiche se la co-medicazione è un substrato dell'enzima inibito o indotto (Tab. III). Ogni adeguamento della dose dovrebbe essere controllato con il TDM in combinazione con un inibitore o induttore, evitando al contempo una riduzione dell'azione del farmaco, una bassa tollerabilità o un'intossicazione a causa di un'interazione farmacocinetica tra diversi farmaci<sup>215 244 594</sup>. Il fumo è di grande importanza clinica per i farmaci che sono substrati del CYP1A2 (Tab. I); l'induzione dell'isoenzima è dose-dipendente e avviene a causa dei componenti del fumo di sigarette (idrocarburi policiclici aromatici, non nicotina). L'attività aumenta di 1,2, 1,5 o 1,7 volte rispettivamente per 1-5, 6-10 e > 10 sigarette fumate al giorno<sup>201</sup>. Dall'altra parte, l'attività del CYP1A2 cala immediatamente fino al quarto giorno quando si smette di fumare<sup>200</sup>. Per tutti questi motivi, gli effetti del fumo vanno sempre presi in considerazione quando si parla di pazienti in terapia con un substrato del CYP1A2 (Tab. I) come clozapina<sup>81 676</sup>, duloxetina<sup>222</sup> o olanzapina<sup>749</sup>. Inoltre, bisogna ricordare che molte interazioni farmacocinetiche tra farmaci sono state scoperte grazie al TDM (casualmente o grazie ad analisi retrospettive di banche dati sul TDM)<sup>112 537</sup>.

Nei programmi di farmacovigilanza, la sicurezza dell'uso dei farmaci è controllata in condizioni naturalistiche<sup>271 285</sup>. Di fronte a effetti avversi, la misurazione delle concentrazioni plasmatiche è di grande aiuto<sup>335</sup>.

Un obiettivo principale dei trattamenti di mantenimento è la prevenzione delle ricadute. Ridurre il tasso di ricadute con il TDM è molto vantaggioso in termini di costi, considerando che le ricadute possono comportare la necessità di un ricovero<sup>377</sup>. Per i pazienti schizofrenici si è visto che le fluttuazioni delle concentrazioni plasmatiche di clozapina sono predittori di ricadute<sup>232 670</sup> e ricoveri<sup>627</sup>, e per questi pazienti, il TDM può essere utile per ridurre il rischio di ricadute, aumentando la *compliance* nell'assunzione dei farmaci. Un'unica giornata di ricovero in ospedale costa da 4 a 16 volte di più della misurazione della concentrazione di un farmaco in laboratorio.

#### RACCOMANDAZIONE

Anche se le evidenze cliniche sono ancora poche, consigliamo comunque un monitoraggio regolare delle concentrazioni plasmatiche nelle terapie di mantenimento (almeno ogni 3-6 mesi) per prevenire ricadute o ricoveri. La frequenza del TDM potrebbe essere aumentata se i pazienti sono notoriamente non-complianti o se cambiano le co-mediezioni o le abitudini di fumo che incidono sulla farmacocinetica del farmaco.

Nei pazienti con peculiarità genetiche degli enzimi che metabolizzano i farmaci, è necessario adattare le dosi. Kirchheiner et al.<sup>362 365</sup> hanno calcolato le dosi per i PM o gli UM del CYP2D6 sulla base di studi farmacocinetici e farmacodinamici. In ogni caso, il TDM è raccomandato anche nei casi di genotipo CYP anomalo, visto che la genotipizzazione non è in grado di prevedere con certezza fino a che punto cambierà la concentrazione plasmatica nel singolo paziente<sup>496 497 625</sup>.

Il TDM è fortemente raccomandato per alcuni gruppi di pazienti, come donne incinte o che allattano, bambini o adolescenti<sup>373 194</sup>, persone con deficit intellettivi, oppure pazienti anziani (soprattutto oltre i 75 anni di età)<sup>374</sup>.

Nei trattamenti farmacologici di donne in stato di gravidanza o che allattano è fondamentale che la concentrazione plasmatica dei farmaci sia all'interno del *range* di riferimento terapeutico per minimizzare il rischio di ricaduta della madre e contemporaneamente minimizzare i rischi di un'esposizione al farmaco del nascituro o del bambino<sup>169 174</sup>. Durante la gravidanza aumentano la *clearance* renale e l'attività degli isoenzimi del CYP 3A4, 2D6 e 2C9, come pure l'uridina 5'-difosfoglucuroniltransferasi, mentre cala l'attività del CYP1A2 e 2C19<sup>21</sup>. Nelle donne in stato di gravidanza e/o nelle madri, il TDM va eseguito almeno ogni tre mesi nonché entro 24 ore dal parto<sup>65</sup>.

Molti farmaci psicoattivi non sono ammessi per bambini e adolescenti<sup>248</sup>. La farmacocinetica e la farmacodinamica possono cambiare durante lo sviluppo<sup>194 438 514 516</sup>. Tra gli adolescenti con disturbi psicotici è molto frequente un abuso di sostanze, e la *compliance* di fronte a un trattamento con antipsicotici è solitamente bassa<sup>318</sup>. Per questo motivo, il TDM è consigliato per questi pazienti. Per raccogliere dati sull'efficacia e sulla tollerabilità di farmaci psicoattivi in condizioni normali, è stato fondato un gruppo di lavoro TDM specifico per bambini e adolescenti [v. <http://www.tdm-kjp.de/eng/contact.html>].

Nei pazienti anziani che sono spesso ipersensibili ai farmaci, il TDM è utile per distinguere tra fattori farmacocinetici e farmacodinamici nel caso di effetti avversi<sup>666</sup>. Con l'invecchiamento, la riserva funzionale di molti organi peggiora<sup>407</sup>, soprattutto la secrezione renale, e anche la composizione del corpo cambia in modo significativo<sup>361 374</sup>. La *clearance* epatica può ridursi fino al 30%. Il peggioramento riguarda più probabilmente le reazioni di fase I rispetto a quelle di fase II, mentre l'attività dell'isoenzima CYP non cambia con l'età<sup>374</sup>. I cambiamenti fisiologici e farmacocinetici legati all'età rendono la terapia farmacologica degli anziani più complicata, come pure un alto tasso di comorbidità e di polifarmacoterapia<sup>125</sup>. Di conseguenza, si raccomanda per questi pazienti l'uso del TDM per migliorare la sicurezza e la tollerabilità della psicofarmacoterapia.

Per persone con disabilità intellettive si usano spesso antipsicotici di nuova generazione, e delle linee guida recenti consigliano il TDM per questi pazienti, almeno se trattati

con risperidone o olanzapina<sup>158</sup>. Per motivi etici e legali, i pazienti con deficit intellettivo sono esclusi dai trial clinici, ma allo stesso tempo, molti di loro hanno bisogno di farmaci. Spesso può essere difficile distinguere se un aggravamento dei sintomi sia dovuto alla malattia stessa o alla farmacoterapia. Anche se le evidenze scientifiche sono poche, si raccomanda comunque l'uso del TDM per accompagnare la terapia farmacologica di questi pazienti<sup>158</sup>.

In psichiatria giudiziaria, lo scopo principale della terapia farmacologica – solitamente con antipsicotici – è la riduzione del comportamento pericoloso<sup>458 462</sup>. Per un'effettiva riduzione del rischio di atti violenti e aggressioni, l'adesione al trattamento è fondamentale<sup>658</sup>, e per questo si raccomanda l'uso del TDM per questi pazienti, anche se non è chiaro se le loro concentrazioni plasmatiche efficaci siano identiche a quelle dei pazienti psichiatrici in generale. Castberg e Spigset<sup>113</sup> hanno analizzato i dati di uno studio effettuato in un reparto giudiziario di alta sicurezza, trovando dosi più alte nei pazienti giudiziari rispetto a un gruppo di controllo: le concentrazioni plasmatiche dose-correlate sono risultate significativamente più basse per l'olanzapina, ma più alte per la quetiapina. L'indicazione "problemi dopo lo switch da un prodotto originale a un generico (e viceversa)" è ancora poco studiata e mancano dati a questo proposito<sup>124 139</sup>.

Un'altra potenziale indicazione per il TDM, non contenuta nella Tabella VI, è la crescente disponibilità di farmaci contraffatti disponibili su Internet<sup>599</sup>. Nel 2006, l'OMS ha iniziato un programma per combattere questo mercato illegale. Attualmente, non esistono dati pubblicati sul mercato illegale di farmaci psicotropi, ma alcuni pazienti potrebbero assumere oltre alla terapia "ufficiale" anche farmaci provenienti da queste fonti in automedicazione, e questi farmaci contraffatti potrebbero non corrispondere agli standard – nella purezza e nei dosaggi –, aumentando in questo modo il rischio di interazioni.

## Aspetti pratici del TDM in psichiatria

Un aspetto centrale per l'efficacia del TDM è la disponibilità di metodi analitici adeguati che forniscano risultati in tempi ragionevoli, ovvero entro 48 ore, oltre al consiglio di esperti in questioni farmacocinetiche e terapeutiche<sup>184</sup>. Dalla Figura 1 emerge come un processo di TDM inizi con una richiesta e si concluda con la decisione su come aggiustare il regime terapeutico di un dato paziente da parte del medico curante.

### La richiesta di una quantificazione della concentrazione plasmatica

Come ricordato poc'anzi, il TDM andrebbe richiesto soltanto se esistono delle evidenze che il risultato fornirà una risposta a una domanda specifica: se la do-

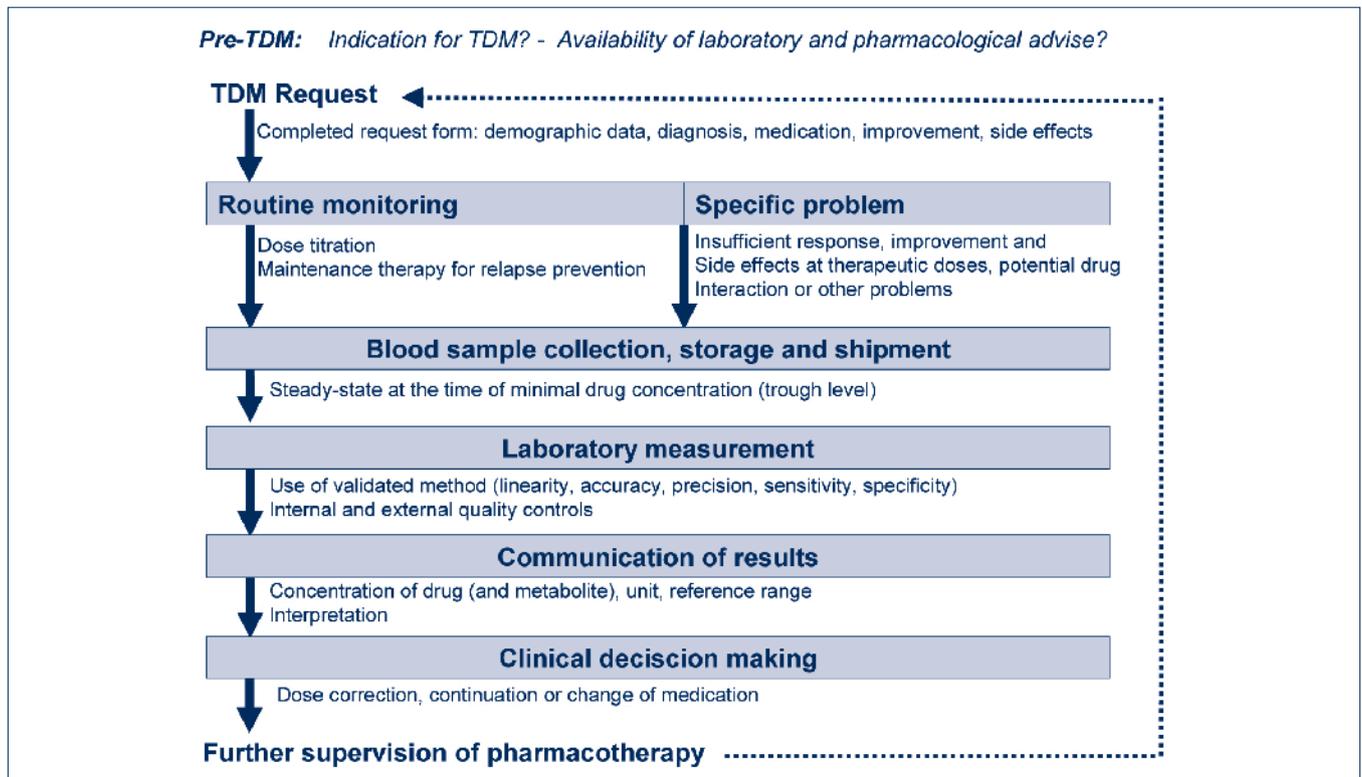


FIGURA 1.

Rappresentazione schematica del processo di TDM nella psicofarmacoterapia. Di routine, il TDM è utilizzato per farmaci con indice terapeutico ristretto e *range* di riferimento terapeutici ben definiti. In ogni caso, il TDM è utile per tutti i farmaci psicotropi quando si tratta di affrontare problemi terapeutici specifici, come la “refrattarietà alla terapia” o l’insorgenza di effetti collaterali alle dosi consigliate. *Schematic representation of TDM process in psychopharmacotherapy. Routinely, the TDM is used for drugs with narrow therapeutic index and well-defined therapeutic target range. In any case, the TDM is useful for all the psychotropic drugs when it comes to face problems specific therapeutic, such as the “refractory to therapy” or the onset of side effects at the recommended doses.*

manda non è chiara, la risposta è di solito poco indicativa. Le indicazioni tipiche sono riportate nella Tabella VI. Una misurazione singola spesso non basta per risolvere il problema, e potrebbe ad esempio essere necessario effettuare una serie di misurazioni a intervalli adeguati per capire se una bassa concentrazione plasmatica sia dovuta a una scarsa *compliance*, a una biodisponibilità ridotta o a un’eliminazione insolitamente rapida.

La richiesta di TDM va fatta con un modulo di richiesta compilato in tutte le sue parti (Fig. 2), fondamentale per la misurazione efficace della concentrazione del farmaco e per un’interpretazione adeguata dei risultati<sup>501 635</sup>. Il modulo dovrebbe contenere il nome o codice del paziente, i suoi dati anagrafici, la diagnosi, i farmaci assunti, i motivi della richiesta, il nome commerciale e generico del farmaco e il suo dosaggio, la formulazione galenica, la data dell’ultimo cambiamento del dosaggio e il momento del prelievo di sangue. Inoltre, si dovrebbe aggiungere un breve commento sulla situazione clinica del paziente per

l’interpretazione del risultato. Noi consigliamo di usare un rating oggettivo dei sintomi – ad esempio la scala CGI (*Clinical Global Impression*)<sup>283</sup> – per valutare il grado di severità della malattia e il miglioramento terapeutico. La versione riassuntiva della scala UKU è utile per valutare l’insorgenza e la severità di effetti collaterali<sup>402</sup>. Peraltro, numerose risposte a indagini effettuate tramite questionari indicano che i clinici spesso NON vogliono compilare i moduli con così tante informazioni, e inoltre le informazioni riportate sono spesso errate. In alternativa, si potrebbe offrire ai medici interessati un feedback via telefono.

Di fronte a una richiesta di interpretazione dei risultati, è assolutamente fondamentale che i moduli di richiesta siano compilati correttamente in tutte le loro parti, e in questo senso è vantaggioso lavorare con richieste computerizzate che costano poco e portano il medico richiedente a inserire le informazioni importanti per l’interpretazione. Nonostante questo, le richieste computerizzate non sono ancora molto utilizzate, ma a breve saranno disponibili pacchetti molto efficaci (ad es. [www.konbest.de](http://www.konbest.de)).

<b>MEDICO STRUTTURA Tel. Fax</b>				
<b>DATI DEL PAZIENTE</b>		Nome o codice: _____		<input type="checkbox"/> Ricoverato <input type="checkbox"/> Esterno      Data e ora del prelievo: _____
Data di nascita: ___/___/___	Sesso <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F	Diagnosi / Sintomi: _____		
<input type="checkbox"/> sieropositività HIV	Peso (kg) _____	Fumatore <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> <10 sig/giorno <input type="checkbox"/> >10 sig/giorno Genotipo da considerare (ad es. CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19): _____		
<b>MOTIVO DELLA RICHIESTA</b> (possibile barrare più di una casella)				
<input type="checkbox"/> controllo dell'aderenza		<input type="checkbox"/> adattamento dosaggio <input type="checkbox"/> miglioramento insufficiente <input type="checkbox"/> effetti collaterali (specificare sotto)		<input type="checkbox"/> interazioni farmacologiche <input type="checkbox"/> controllo terapia di mantenimento <input type="checkbox"/> altre ragioni (specificare): _____
<b>GRAVITÀ DELLA MALATTIA</b> (CGI-S) <i>Quanto è ammalato il paziente, in questo momento, dal punto di vista psichico?</i>	<b>MIGLIORAMENTO CLINICO</b> (CGI-I) <i>In che misura sono cambiate le condizioni del paziente rispetto all'inizio del trattamento?</i>	<b>EFFETTI COLLATERALI</b> (UKU)		
<input type="checkbox"/> non è stato valutato (0) <input type="checkbox"/> normale (senza malattia psichica) (1) <input type="checkbox"/> solo marginalmente ammalato (2) <input type="checkbox"/> lievemente ammalato (3) <input type="checkbox"/> moderatamente ammalato (4) <input type="checkbox"/> notevolmente ammalato (5) <input type="checkbox"/> gravemente ammalato (6) <input type="checkbox"/> è tra i pazienti più gravi (7)	<input type="checkbox"/> non è stato valutato (0) <input type="checkbox"/> molto migliorate (1) <input type="checkbox"/> moderatamente migliorate (2) <input type="checkbox"/> lievemente migliorate (3) <input type="checkbox"/> nessun cambiamento (4) <input type="checkbox"/> lievemente peggiorate (5) <input type="checkbox"/> moderatamente peggiorate (6) <input type="checkbox"/> molto peggiorate (7)	<input type="checkbox"/> assenti (0) <input type="checkbox"/> lievi (1) <input type="checkbox"/> moderati (2) <input type="checkbox"/> gravi (3)		
<input type="checkbox"/> difficoltà di concentrazione <input type="checkbox"/> astenia <input type="checkbox"/> sonnolenza/sedazione <input type="checkbox"/> tensione/irrequietezza <input type="checkbox"/> disturbi del sonno <input type="checkbox"/> indifferenza emotiva <input type="checkbox"/> distonia <input type="checkbox"/> rigidità <input type="checkbox"/> ipocinesia/acinesia <input type="checkbox"/> ipercinesia <input type="checkbox"/> tremore <input type="checkbox"/> acatisia <input type="checkbox"/> crisi epilettiche <input type="checkbox"/> parestesie <input type="checkbox"/> cefalea <input type="checkbox"/> disturbi dell'accomodazione visiva <input type="checkbox"/> scialorrea <input type="checkbox"/> secchezza delle fauci <input type="checkbox"/> nausea/vomito <input type="checkbox"/> diarrea <input type="checkbox"/> stipsi <input type="checkbox"/> disturbi urinari <input type="checkbox"/> poliuria/polidipsia <input type="checkbox"/> aumento sudorazione <input type="checkbox"/> galattorrea <input type="checkbox"/> aumento di peso <input type="checkbox"/> disfunzioni sessuali <input type="checkbox"/> altro (specificare): _____ <b>Relazione causale:</b> <input type="checkbox"/> improbabile <input type="checkbox"/> possibile <input type="checkbox"/> probabile				
<b>Farmaco(i) da dosare</b>	<b>Formulazione</b>	<b>Dose quotidiana</b>	<b>Data di inizio</b>	<b>Ora dell'ultima somministrazione</b>
<b>Altri farmaci/medicinali assunti (inclusi prodotti di erboristeria, farmaci da banco, ecc.)</b>				
<b>N.B.:</b> per il TDM il sangue dovrebbe essere prelevato in condizioni di steady state, preferibilmente al mattino prima dell'assunzione della prima dose di farmaco.				

**FIGURA 2.** Modulo di richiesta per il TDM in psichiatria. *Request form for therapeutic drug monitoring in psychiatry.*

### Il prelievo dei campioni di sangue

Di norma, il TDM si basa su campioni di plasma o siero, mentre non si usa più – per il TDM in psichiatria – l'analisi del sangue intero, per molto tempo standard per gli immunosoppressivi con l'uso dell'*immunoassay*<sup>693</sup>. Una questione ancora aperta è se sia preferibile usare il plasma oppure il siero; mancano dati sperimentali che indichino differenze nelle concentrazioni del farmaco tra plasma e siero. Dai pochi confronti disponibili emerge una sostanziale parità tra valori ottenuti con il plasma piuttosto che con il siero<sup>308</sup>. Quasi tutti i farmaci psicoattivi sono strettamente legati alle proteine plasmatiche delle cellule ematiche. Le concentrazioni dei farmaci neuropsichiatrici riportate in queste linee guida si riferiscono alla frazione totale del farmaco in accordo con i dati della letteratura scientifica. Per l'imipramina, è stata dimostrata una *clearance* rapida e quasi totale del farmaco dal cervello,

attraverso un unico passaggio per il sistema microvascolare<sup>555</sup>, e questa estrazione non è influenzata in maniera significativa dalla presenza di albumina, lipoproteine o eritrociti. Per quanto riguarda la nortriptilina, non c'è una relazione statisticamente significativa tra il livello circolante del farmaco e la risposta clinica<sup>506</sup>, ed è dunque probabile che la risposta dipenda dalla frazione totale del farmaco. Un'analisi di farmaci psicotropi in altri campioni biologici come urina, liquido spinale, lacrime, capelli o latte materno non è prevista per il TDM, e non esistono dati validati sulle rispettive concentrazioni terapeutiche. La saliva presenta il grande vantaggio di una raccolta non-invasiva<sup>20 25 356</sup>, ma in ogni caso, la concentrazione del farmaco nella saliva corrisponde alla frazione libera (ovvero non legata a una proteina) del farmaco nel sangue, che corrisponde a sua volta, per la maggioranza dei farmaci psicofarmacologici, soltanto al 10% o meno del-

la concentrazione totale. Per questo motivo, l'uso della saliva potrebbe essere problematico rispetto al plasma o al siero, e in ogni caso servirebbero più dati sulla saliva come matrice di misurazione delle concentrazioni farmacologiche.

Tranne poche eccezioni, il TDM si basa su concentrazioni plasmatiche steady-state, e per questo motivo, il sangue va raccolto dopo almeno quattro emivite di eliminazione del farmaco dopo l'inizio o un cambiamento del dosaggio e durante la fase di  $\beta$ -eliminazione finale. L'emivita della maggior parte dei farmaci psicotropi varia tra le 12 e le 36 ore (Tab. V); eccezioni importanti sono la quetiapina, il trazodone o la venlafaxina con tempi di emivita intorno alle 6 ore. La fluoxetina e l'aripiprazolo hanno delle emivite più lunghe. Nella pratica clinica, il momento giusto per la raccolta del campione per la maggior parte dei farmaci psicoattivi è a una settimana dopo l'impostazione stabile del dosaggio e subito prima dell'assunzione della dose mattutina, solitamente 12-16 ore dopo l'ultima assunzione (o 24 ore se il farmaco viene somministrato una volta al giorno, sempre al mattino). Se, per motivi logistici, il sangue può essere raccolto soltanto in tarda mattinata, si dovrebbe evitare di somministrare al paziente il farmaco prima del prelievo. In un *setting* ambulatoriale, è fondamentale indicare l'ora esatta di somministrazione dell'ultima dose, per garantire un'interpretazione corretta. I livelli minimi saranno estrapolati tramite modelli farmacocinetici.

Per i pazienti trattati con un farmaco depot o con un antipsicotico, il sangue andrebbe raccolto subito prima della prossima iniezione. Le formulazioni degli antipsicotici come aloperidolo decanoato o risperidone microsfeere sono caratterizzate da un assorbimento lento dopo la somministrazione intramuscolare. Le concentrazioni plasmatiche massime degli antipsicotici depot di prima generazione vengono raggiunte dopo 1-14 giorni dopo l'iniezione, con un'emivita apparente di 2-3 settimane<sup>647</sup>. Il paliperidone palmitato, farmaco recentemente introdotto sul mercato, presenta delle caratteristiche simili<sup>131</sup>. Per il risperidone microsfeere, le concentrazioni massime si raggiungono in media dopo 4 settimane, con un'emivita plasmatica di 4-6 giorni<sup>647</sup>. Per altri farmaci con formulazioni a rilascio prolungato come il paliperidone<sup>70</sup> o la quetiapina<sup>212</sup>, il momento esatto dell'assunzione del farmaco è particolarmente importante per un'interpretazione corretta (Tab. V). In queste formulazioni, la massima concentrazione plasmatica si raggiunge più tardi, mentre l'emivita di eliminazione rimane essenzialmente invariata. L'olanzapina pamoato a rilascio lento è una nuova formulazione depot<sup>399</sup>. Il sale rilascia lentamente olanzapina dal punto di iniezione nel tessuto muscolare, per poi dissolversi rapidamente una volta entrato in contatto con il sangue o con il plasma. Di conseguenza si ottengono delle concentrazioni plasmatiche molto alte

che possono portare a forte sedazione e anche delirio, la cosiddetta "sindrome post-iniezione"<sup>399 647</sup>. Per questo motivo, potrebbe essere utile controllare le concentrazioni plasmatiche dell'olanzapina a breve termine (ovvero dopo due ore) dopo l'iniezione intramuscolare, per vedere se le concentrazioni plasmatiche aumentano. In ogni caso, questo approccio presuppone una quantificazione rapida dell'olanzapina.

Ovviamente, il TDM può essere effettuato in qualsiasi momento dopo l'assunzione del farmaco se insorgono effetti collaterali inaspettati. Non è necessario misurare i livelli minimi, ma bisogna indicare il regime di dosaggio per l'interpretazione.

### *La conservazione e il trasporto dei campioni di sangue*

Se i campioni devono essere conservati e inviati in forma congelata, è necessario preparare il siero o il plasma prima del congelamento, dato che non è possibile preparare il siero o il plasma da sangue congelato. Con poche eccezioni, i campioni di siero o di plasma possono essere conservati al buio (a una temperatura di 4°C) per almeno 24 ore, e quasi tutti i campioni farmacologici possono essere inviati senza essere congelati<sup>305</sup>, a eccezione di sostanze sensibili alla luce o all'ossigeno. Per il bupropione o il metilfenidato, peraltro, i campioni di siero devono essere congelati o estratti e stabilizzati subito dopo il prelievo di sangue e la centrifugazione (Tab. V). L'olanzapina va conservata in forma congelata (-20°C), se non viene analizzata entro 72 ore<sup>305</sup>. Il laboratorio dovrebbe indicare la modalità di raccolta (volume plasmatico, etichettatura dei campioni), di conservazione e di invio del campione sul proprio sito Internet o sul modulo di richiesta.

### *Le analisi di laboratorio*

Un fattore decisivo per la riuscita del TDM è la disponibilità di metodi analitici selettivi e sensibili per una valutazione quantitativa dei farmaci e dei loro metaboliti. Devono essere dei metodi validati che includano tutte le procedure atte a dimostrare che un determinato metodo usato per la misurazione quantitativa degli analiti in una certa matrice biologica è affidabile e riproducibile per lo scopo indicato. I parametri fondamentali di questa valutazione sono (1) l'accuratezza, (2) la precisione, (3) la selettività, (4) la sensibilità, (5) la riproducibilità e (6) la stabilità. La validazione include un'accurata documentazione – attraverso esami di laboratorio specifici – dell'adeguatezza e affidabilità del metodo usato per quella specifica applicazione analitica. L'accettabilità dei dati analitici dipende direttamente dai criteri usati per la validazione del metodo<sup>114 219</sup>.

Per i farmaci psicoattivi, sono da preferire tecniche cromatografiche (la gascromatografia GC, e la cromatografia

liquida ad alta prestazione HPLC) in combinazione con metodi di rilevamento adeguati<sup>186</sup>. Sono delle tecniche sufficientemente precise, accurate e affidabili e adatte per analizzare un alto numero di farmaci. Uno svantaggio è la necessità di preparare il campione prima della separazione cromatografica, e dunque un numero limitato di campioni esaminati per unità di tempo; questo aspetto può essere migliorato con una preparazione automatica dei campioni prima della GC o dell'HPLC. Alcuni laboratori hanno introdotto l'HPLC con *switch* di colonna che permette un'iniezione diretta del plasma o siero nel sistema HPLC. Queste procedure sono disponibili per molti antidepressivi<sup>269 292-294 297 298 702 710</sup> e antipsicotici<sup>368 369 571 572 711</sup>. Un altro metodo cromatografico ad alta prestazione è la cromatografia liquida combinata con la spettroscopia di massa (LC/MS), soprattutto MS tandem (LC/MSMS). I metodi LC/MSMS sono applicabili per quasi tutti i farmaci psicotropi, inclusi i metaboliti<sup>577</sup>. Sono altamente sensibili e selettivi e possono essere usati senza una lunga preparazione del campione. Inoltre, permettono un'analisi contemporanea di molti composti. Un ottimo esempio del metodo LC/MS-MS è stato descritto da Kirchherr e Kühn-Felten<sup>366</sup>; si tratta di un metodo validato per oltre 50 farmaci psicoattivi. Lo svantaggio principale dei metodi LC/MS sono i costi molto alti, oltre a eventuali problemi di quantificazione a causa della soppressione di ioni nonché la disponibilità di standard di calibrazione adeguati, possibilmente analoghi deuterati<sup>584</sup>.

In caso di sospetta intossicazione, i metodi di TDM dovrebbero permettere un'analisi del farmaco entro 1-2 ore<sup>215</sup>. A questo scopo, sono utili metodi automatizzati. Il laboratorio non dovrebbe analizzare soltanto il farmaco, ma anche i suoi metaboliti attivi, ad esempio bupropione e idrossibupropione, clomipramina e desmetilclomipramina, fluoxetina e norfluoxetina, naltrexone e naltrexolo, risperidone e 9-idrossirisperidone o venlafaxina e O-desmetilvenlafaxina (Tab. V). Per alcuni farmaci, si consiglia una determinazione anche di quei metaboliti che non contribuiscono all'effetto clinico generale (ad es. deidroaripiprazolo, norclozapina, norsertralina, normirtazapina, norcitalopram) per valutare la *compliance* del paziente<sup>546</sup>, per ottenere informazioni sulla sua capacità di metabolizzare i farmaci o per interpretare eventuali interazioni farmacologiche se sono coinvolti farmaci con proprietà di inibizione o induzione enzimatica (Tab. II). I rapporti di concentrazione metabolita-farmaco progenitore "normali" previsti nel 68,3% dei pazienti, sono elencati nella Tabella III. Ogni rapporto situato al di fuori del *range* "normale" andrebbe considerato un segnale di eventuali anomalie individuali a causa di un'interazione tra farmaci, di un polimorfismo genetico, di un'alterata funzione epatica, di non-adesione al trattamento o di un'assunzione del farmaco poche ore prima del prelievo. Il rilevamento degli enantiomeri dei composti chirali ri-

chiede o una derivatizzazione stereoselettiva dei farmaci prima della quantificazione, o la loro separazione tramite GC cromatografica chirale o colonne HPLC. Il metodo di prima scelta potrebbe essere l'LC/MS. Un esempio: se per il TDM degli enantiomeri del metadone si usa un metodo di rilevamento classico (ad es. a base di fluorescenza o luce UV), c'è il rischio di interferenze causate da altri farmaci o dal consumo di sostanze di abuso. Questo problema potrebbe essere evitato utilizzando uno spettrometro di massa, se possibile tandem.

All'interno del range di riferimento terapeutico, la variabilità inter- e intragiornata non dovrebbe eccedere il 15% (coefficiente di variazione), e l'accuratezza dovrebbe rimanere entro il 15% del valore nominale<sup>114 219</sup>.

Per garantire la qualità e l'affidabilità delle misurazioni delle concentrazioni plasmatiche, sono obbligatorie procedure di controllo della qualità interna ed esterna. I campioni devono contenere standard interni adeguati, e ogni serie di campioni deve includere campioni di controllo interni. Se non ci sono degli standard disponibili in commercio, vanno preparati da operatori diversi da quelli che eseguono la misurazione e con pesatura separata del materiale di riferimento. Per la comunicazione dei risultati è necessario che i risultati dei controlli di qualità siano all'interno del range atteso; in caso contrario, vanno ricercati e documentati i motivi di queste deviazioni.

Il laboratorio deve sottoporsi a un controllo esterno della qualità, anche se non tutti i paesi prevedono questo obbligo legale. Per i farmaci neuropsichiatrici, il primo programma di controllo esterno della qualità fu introdotto dalla Cardiff Bioanalytical Services Ltd nel 1972<sup>720</sup>, e attualmente vi partecipano centri di 36 paesi ([www.heathcontrol.com](http://www.heathcontrol.com)). Un altro fornitore di controllo esterno consigliato è la Instand e.V. ([www.instanddev.de/ringversuche/](http://www.instanddev.de/ringversuche/)), il cui schema di controllo esterno della qualità è stato ultimamente esteso a campioni multipli di farmaci psicoattivi. Inoltre, sono disponibili materiali di riferimento dalla chimica forense (<http://www.pts-gtfch.de/>).

### La comunicazione dei risultati

La concentrazione del farmaco psicoattivo e quella dei metaboliti attivi coinvolti nell'azione terapeutica andrebbero riportati con i *range* di riferimento (Tab. V) in unità di massa o molari. Consigliamo l'uso di unità di massa per correlare la concentrazione alla dose. I laboratori si distinguono nella modalità di presentazione dei risultati. Il clinico dovrebbe fare attenzione alle unità di misura con cui sono indicati i risultati dell'analisi (ad es. ng/mL, µg/L, µmol/L o nmol/L), e questo vale soprattutto se si confrontano i valori di TDM di laboratori diversi o per confronti con i dati della letteratura. I fattori di conver-

sione per trasformare le unità molari in unità di massa (e viceversa) sono riportati nella Tabella V.

Se le concentrazioni del farmaco sono al di sotto del limite di quantificazione (LOQ) – ovvero la concentrazione più bassa della curva standard misurabile con un'accuratezza e precisione minima del 20% –, questo limite andrebbe indicato.

I risultati dovrebbero essere disponibili entro tempi ragionevoli per agevolare le scelte cliniche; sarebbe auspicabile ottenere i dati entro 24 ore, ma anche 48 ore sono sufficienti nella maggior parte dei casi. Di fronte a un sospetto di intossicazione, è fondamentale ricevere i risultati entro poche ore<sup>215</sup>. Per permettere un intervento rapido nei pazienti a rischio di tossicità o scarsa tollerabilità, è importante informare subito il medico curante (tramite chiamata al telefono) ogni volta che le misurazioni delle concentrazioni del farmaco riportano valori al di sopra delle "soglie di allerta" definite (v. sopra) nelle presenti linee guida della consensus conference (Tab. V).

### L'interpretazione dei risultati

Consigliamo di aggiungere a tutte le relazioni anche un'interpretazione dei risultati e consigli farmacologici; in effetti, per garantire il massimo vantaggio clinico del TDM, l'interpretazione qualificata della misurazione effettuata e l'uso adeguato dell'informazione sono fondamentali. Tutte le relazioni sui risultati con raccomandazioni sui dosaggi e altri commenti devono basarsi sulle migliori evidenze disponibili. Le conoscenze degli esperti potrebbero essere necessarie per eventuali correzioni dei dosaggi o per l'analisi delle interazioni farmacologiche. Per questo motivo, è utile scegliere un laboratorio che offra questo servizio; altrimenti, saranno il medico curante, un farmacista clinico o un esperto appositamente formato a dover interpretare i risultati. La consulenza di un esperto è necessaria inoltre nei casi in cui dal TDM emerge l'utilità di una genotipizzazione<sup>335</sup>.

La diagnosi e l'esatta dose farmacologica sono informazioni importanti per l'interpretazione, dato che permettono di valutare la plausibilità di un risultato. Inoltre, bisogna controllare che i campioni di sangue siano stati raccolti nelle condizioni consigliate, soprattutto quando, in un paziente trattato a livello ambulatoriale, si riscontrano concentrazioni plasmatiche inaspettatamente alte. Se il farmaco era stato assunto poche ore prima del prelievo, la concentrazione del farmaco può essere notevolmente più alta del livello minimo.

Per l'interpretazione dei risultati non bisognerebbe considerare soltanto il fatto che la concentrazione plasmatica del farmaco sia o no all'interno del "range di riferimento terapeutico" (Tab. V), ma anche se sia coerente con la dose (Tab. IV). Una concentrazione plasmatica potrebbe es-

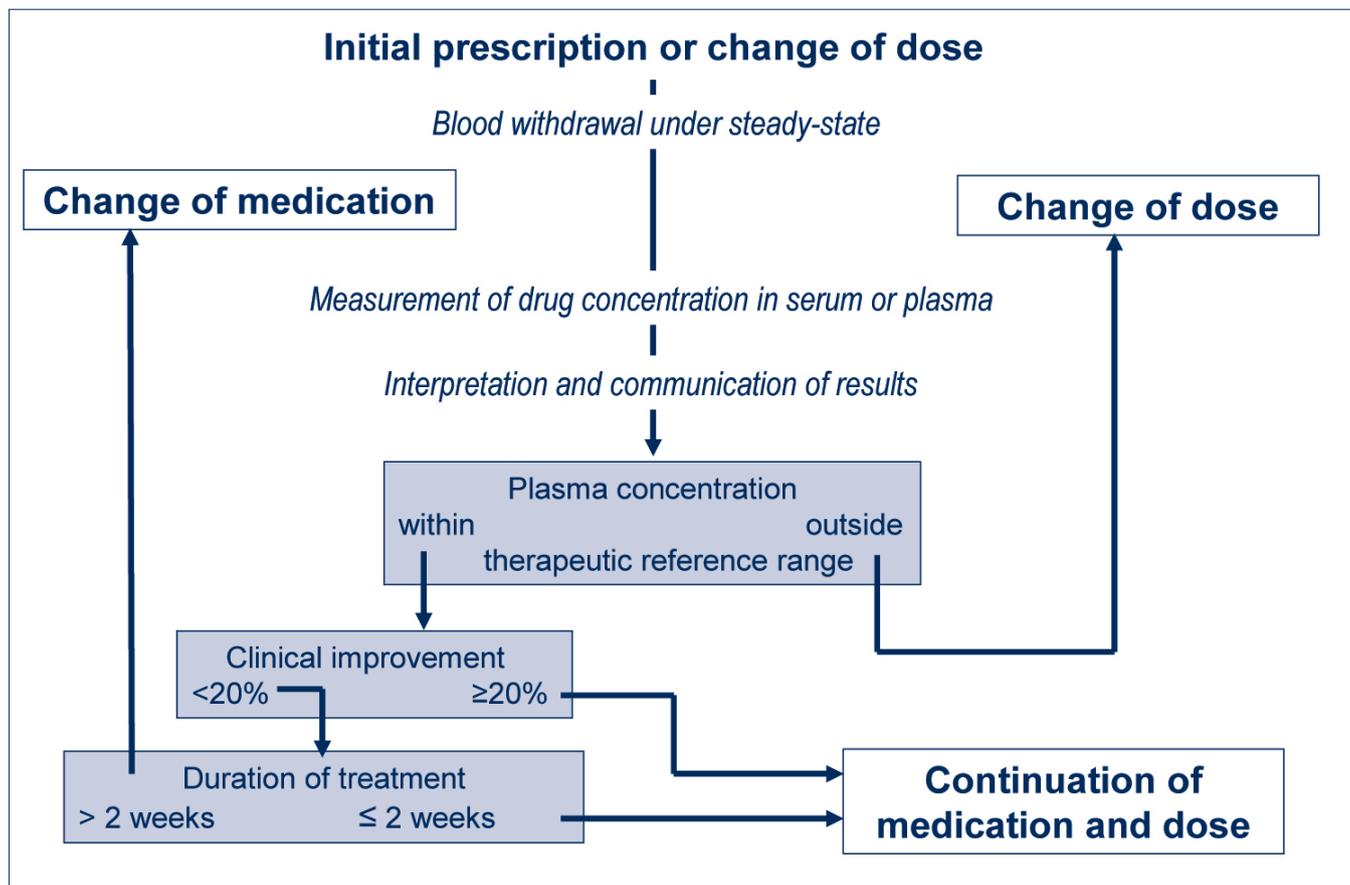
sere al di fuori del range di riferimento terapeutico anche semplicemente perché era stata assunta una dose bassa o alta. Inoltre, va considerato il livello di evidenza del range di riferimento terapeutico di un dato farmaco (Tab. V), oltre al fatto che la dose quotidiana sia stata somministrata come dose singola o multipla.

In molti casi, per una corretta interpretazione dei risultati è necessario considerare le proprietà farmacocinetiche, come la via metabolica, gli enzimi coinvolti e le proprietà di substrato e inibitore di tutti i farmaci assunti dal paziente. Per questo motivo, le presenti linee guida contengono informazioni aggiuntive – basate sui dati della letteratura scientifica – sulle proprietà di substrato (Tab. I), inibizione o induzione (Tab. III) dei farmaci, per gestire eventuali interazioni tra farmaci.

Ogni concentrazione farmacologica che non corrisponda al range di riferimento dose-correlato (Tab. V) dovrebbe indurre il laboratorio TDM a ricercare attivamente l'eventuale presenza di una disposizione farmacocinetica anomala del paziente, interazioni farmacologiche, polimorfismi genetici come causa di un metabolismo ridotto o ultrarapido, una funzione alterata del fegato e dei reni, cambiamenti nella farmacocinetica del paziente a causa dell'età e/o di una malattia, problemi di compliance, una risposta di tipo "non-steady state" o addirittura interferenze di segnale causate da altri farmaci di cui il paziente potrebbe non aver parlato (ad es. iperico). Il calcolo del range di riferimento dose-correlato (Tab. IV) potrebbe essere utile anche quando la concentrazione del farmaco è al di fuori del range di riferimento terapeutico consigliato (Tab. V)<sup>285</sup>.

Nell'interpretazione delle concentrazioni plasmatiche bisogna sempre tenere in mente la situazione clinica. I consigli più frequenti riguardano cambiamenti del dosaggio. Altre informazioni utili per il medico riguardano eventuali polimorfismi genetici, rischi di interazioni farmacocinetiche nel caso di polipragmasia e le proprietà farmacocinetiche del farmaco in gruppi di pazienti "particolari", come anziani o pazienti con insufficienza epatica o renale. Per il trattamento antidolorifico potrebbero bastare concentrazioni plasmatiche relativamente basse di antidepressivi triciclici che potrebbero rientrare nel "range di riferimento dose-correlato" (Tab. IV), ma non nel "range di riferimento terapeutico" secondo le indicazioni della Tabella V, definite per la depressione.

Il laboratorio potrebbe consigliare di effettuare un altro prelievo dopo un certo periodo di tempo, visto che nei casi di concentrazioni plasmatiche insolitamente alte o basse, le misurazioni ripetute potrebbero aiutare a decidere se ci sia un'aderenza incostante al trattamento da parte del paziente (assunzione irregolare del farmaco), o se il paziente sia un metabolizzatore anomalo. L'interpretazione dei risultati del TDM si basa su rapporti

**FIGURA 3.**

Impostazione del dosaggio di antidepressivi o antipsicotici TDM-guidato (adattato da Hiemke<sup>311</sup>). Ogni decisione clinica deve tenere conto del miglioramento clinico, della durata del trattamento e della concentrazione *steady-state* del farmaco nel plasma o nel siero. Lo *steady-state* si raggiunge dopo quattro emivite del farmaco o dei suoi metaboliti attivi (Tab. V). *TDM-guided dose titration of antidepressant or antipsychotic drug treatment (adapted from Hiemke<sup>311</sup>). Clinical decision making has to consider the clinical improvement, the duration of treatment, and steady-state concentration of the drug in plasma or serum. The steady-state is reached by 94% after 4 elimination half-lives of the drug or active metabolites (see Table V).*

quantitativi complessi, e per questo motivo è essenziale una buona preparazione in psicofarmacologia clinica e farmacocinetica. Di grande aiuto per il processo di apprendimento sono conferenze regolari con discussione dell'interpretazione di casi reali; inoltre, è consigliabile che psichiatri giovani interpretino i risultati sotto la supervisione di un esperto.

### *Il processo di decisione clinica*

I risultati del TDM sono una guida per una corretta impostazione del dosaggio per ogni singolo paziente. Il medico deve sapere che – in condizioni ottimali – la relazione sui risultati con consigli sulla dose indicata e altri commenti del laboratorio si basa comunque sulla migliore evidenza disponibile<sup>310</sup>. Il laboratorio ha conoscenze soltanto limitate sulla situazione clinica, mentre quasi tutti i medici curanti hanno conoscenze farmacocinetiche limitate. Per

questo motivo non bisogna mai dimenticare che il TDM, per funzionare in maniera ottimale, è un compito interdisciplinare che richiede una stretta comunicazione tra il laboratorio e gli esperti clinici.

Se la concentrazione plasmatica del farmaco rientra nel *range* di riferimento terapeutico, adattare la dose sarà ovviamente consigliabile soltanto in presenza di motivi clinici fondati, come effetti avversi o una mancata risposta. Sarà il medico curante a decidere se modificare o no la strategia di trattamento. Quando non ci si attiene alle raccomandazioni contenute nella relazione sul TDM, il motivo di tale decisione va spiegato, per permettere una valutazione della decisione medica nel caso ci fossero dei danni per il paziente. Recentemente sono state pubblicate dal gruppo TDM-ANGP apposite raccomandazioni per una tale valutazione di fronte a un tribunale<sup>741</sup>. Nei pazienti con un'eliminazione insolitamente rapida,

potrebbe essere utile prescrivere una dose superiore alla dose massima raccomandata, dato che si potrebbero avere concentrazioni plasmatiche al di sotto del *range* di riferimento con dosaggi standard. In ogni caso, la terapia farmacologica andrebbe cambiata se un paziente presenta concentrazioni farmacologiche sufficientemente alte per un periodo sufficientemente lungo – ovvero per almeno due settimane –, senza migliorare almeno del 20%.

Se un miglioramento clinico alle dosi raccomandate è accompagnato da effetti avversi, la misurazione della concentrazione plasmatica potrebbe chiarire se gli effetti collaterali siano dovuti a livelli eccessivamente alti del farmaco nel sangue. In questi casi, il dosaggio può solitamente essere ridotto senza rischio di peggiorare l'effetto. Per il trattamento con antidepressivi o antipsicotici ci sono delle buone evidenze che un mancato miglioramento clinico nella seconda settimana è altamente predittivo del tipo di risposta e remissione successiva<sup>119 138 392 620 621 638</sup>, soprattutto un mancato miglioramento precoce appare essere un predittore molto affidabile di una mancata risposta successiva<sup>358</sup>. Per questo motivo consigliamo di includere una valutazione dei sintomi da parte del medico curante al momento iniziale e alla seconda settimana (in aggiunta alle misurazioni della concentrazione del farmaco) nell'impostazione del dosaggio di antidepressivi e antipsicotici<sup>138</sup>. La Figura 3 riassume le raccomandazioni sopra citate in un diagramma di flusso.

Quando si consigliano misurazioni aggiuntive della concentrazione plasmatica di fronte a un cambiamento del dosaggio e dopo aver prescritto un farmaco aggiuntivo noto per inibire o favorire il metabolismo del farmaco da misurare, il prossimo TDM dovrebbe essere effettuato soltanto quando saranno nuovamente raggiunte delle condizioni di steady-state, e per questo bisogna considerare l'emivita finale del farmaco (Tab. V).

### Test farmacogenetici aggiuntivi al TDM

Una possibile causa di concentrazioni che non rientrano nel *range* di riferimento sono polimorfismi genetici che determinano i cosiddetti metabolizzatori lenti o rapidi; per questo motivo, il laboratorio potrebbe consigliare di effettuare un test farmacogenetico<sup>14 144 158 193 335 362 365 377 623 675</sup>. Peraltro, la genotipizzazione non è disponibile in tutti i laboratori TDM; consigliamo dunque di consultare laboratori specializzati per l'interpretazione dei risultati. Jaquenoud Sirot descrive nel suo supplemento<sup>335</sup> quelle situazioni e quei casi in cui potrebbe essere vantaggioso combinare al TDM dei test farmacogenetici. Alcune delle indicazioni più importanti per combinare il TDM alla genotipizzazione sono:

- i pazienti trattati con un substrato il cui metabolismo presenta un'ampia variabilità interindividuale;
- i farmaci con indice terapeutico ristretto con il rischio

di tossicità nel caso di un metabolismo geneticamente danneggiato, o, dall'altra parte, il rischio di mancata risposta a causa di un metabolismo ultrarapido e l'incapacità a raggiungere livelli terapeutici del farmaco;

- i pazienti con concentrazioni plasmatiche insolite del farmaco o del/dei suo/suoi metabolite/i, quando si sospetta che la causa siano fattori genetici;
- i pazienti con malattie croniche che richiedono un trattamento per tutta la vita.

Per i pazienti classificati come PM o UM al test di genotipizzazione, il farmaco non dovrebbe automaticamente essere sostituito da un altro, come suggeriscono alcuni autori, ma spesso è anche possibile adattare il dosaggio in base al giudizio clinico e al TDM.

### Conclusioni e prospettive

Ogni scelta di un trattamento farmacologico dovrebbe tenere conto della situazione clinica del paziente, della psicopatologia e della storia farmacologica. Se usato correttamente, il TDM è uno strumento valido per ottimizzare la farmacoterapia. Negli ultimi decenni, le conoscenze sui processi metabolici e sulle azioni dei farmaci psicotropi sono aumentate notevolmente. Sono stati identificati fattori farmacogenetici e ambientali riassunti nella prima parte di questa revisione. Le linee guida aggiornate dell'AGNP descrivono le migliori pratiche del TDM in psichiatria per promuovere un uso corretto dello stesso.

Nonostante una mole ormai consistente di dati sulle concentrazioni plasmatiche dei farmaci psicotropi, e nonostante i tanti miglioramenti delle nostre conoscenze sulla relazione quantitativa tra concentrazioni plasmatiche e risposta terapeutica, c'è ancora bisogno di ulteriori studi controllati e randomizzati sulla relazione tra concentrazione e risposta, per migliorare la qualità dei dati sui *range* di riferimento terapeutici. Consigliamo inoltre l'inclusione di misurazioni farmacocinetiche durante gli studi di fase III e IV. Le informazioni sui prodotti dovrebbero contenere anche dati sul TDM per migliorare l'efficacia terapeutica dei farmaci psicoattivi. Da analisi di descrizioni tedesche<sup>671</sup> e francesi<sup>568</sup> delle caratteristiche dei prodotti (SPC) è emerso che molti SPC non contengono informazioni sul TDM, nonostante la disponibilità di evidenze clinico-scientifiche valide. Un altro campo di ricerca ancora da approfondire è il rapporto qualità-costi del TDM, a condizione che questo sia utilizzato correttamente. In psichiatria, l'assunzione contemporanea di più farmaci è molto frequente, mentre praticamente tutte le raccomandazioni sul TDM si basano su studi relativi a un solo farmaco. Di conseguenza, l'efficacia delle combinazioni farmacologiche è un campo ancora poco studiato. Infine, non si dovrebbe dimenticare che il TDM è un compito interdisciplinaria-

re che richiede in alcuni casi una discussione costruttiva di dati apparentemente discrepanti, in modo tale che questo lavoro comune vada comunque e sempre a vantaggio del paziente.

#### *Conflitti d'interesse*

Christoph Hiemke ha percepito compensi per attività di relatore o consulente dalle seguenti ditte farmaceutiche: Bristol-Meyers Squibb, Pfizer, Lilly e Servier. È amministratore delegato della psiac GmbH che fornisce un programma online sulle interazioni farmacologiche nell'ambito della psicofarmacoterapia. Dichiaro che non sussistono conflitti d'interesse con la presente pubblicazione.

Pierre Baumann ha percepito compensi per attività di relatore o consulente da quasi tutte le ditte farmaceutiche che vendono farmaci psicotropi in Svizzera. Dichiaro che non sussistono conflitti d'interesse con la presente pubblicazione.

Niels Bergemann, Mirjam Fric, Christine Greiner, Hartmut Kirchherr, Ulrich C Lutz, Bernhard Rambeck, Bernd Schoppek, Julia C Stingl, Manfred Uhr e Roland Waschgler dichiarano che non sussistono conflitti d'interesse con la presente pubblicazione.

Otto Dietmaier ha percepito compensi per attività di relatore e consulente da Bristol-Myers Squibb, Janssen, Eli Lilly e Lundbeck. Dichiaro che non sussistono conflitti d'interesse con la presente pubblicazione.

Ursula Havemann-Reinecke ha percepito compensi per attività di relatore e consulente, o sponsorizzazioni per formazione da AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Cephalon, Essex, Janssen Cilag, Lundbeck, Pfizer, Schering-Plough e Wyeth. Dichiaro che non sussistono conflitti d'interesse con la presente pubblicazione.

Ekkehard Haen è stato consulente e ha percepito compensi per attività di relatore da Janssen-Cilag, Lilly, Pfizer, GlaxoSmithKline, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Otsuka, Bayer Vital, Servier e Südmedica GmbH. Dichiaro che non sussistono conflitti d'interesse con la presente pubblicazione.

Karin Egberts ha percepito compensi per attività di relatore o travel grants da Wyeth e Medice. Ha partecipato alla realizzazione di trial clinici per AstraZeneca, Janssen-Cilag, Lilly e Shire. Dichiaro che non sussistono conflitti d'interesse con la presente pubblicazione.

Gerhard Gründer è stato consulente per Astra Zeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Johnson & Johnson e Otsuka. Ha fatto parte dello speakers' bureau di Astra Zeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Janssen Cilag, Otsuka, Pfizer, Servier e Wyeth. Ha percepito grants da Alkermes, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly e Johnson & Johnson. È cofondatore della Pharma-Image – Molecular Imaging Technologies GmbH. Dichiaro che non sussistono conflitti d'interesse con la presente pubblicazione.

Eveline Jaquenoud Siroton è amministratrice delegata della mediQ, che vende un programma online per le interazioni farmacologiche in psichiatria. Dichiaro che non sussistono conflitti d'interesse con la presente pubblicazione.

Gerd Laux ha percepito compensi per attività di relatore o consulente o contributi per formazione non vincolati da AstraZeneca, Bayer, Eli Lilly, Lundbeck, Merz, Pfizer, Servier e Wyeth. Dichiaro che non sussistono conflitti d'interesse con la presente pubblicazione.

Bruno Pfuhlmann ha percepito compensi per attività di relatore o consulente da AstraZeneca, Janssen e Pfizer. Dichiaro che non sussistono conflitti d'interesse con la presente pubblicazione.

Manfred Gerlach ha percepito compensi per attività di relatore o consulente o contributi vincolati per ricerca da Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Desitin Arzneimittel GmbH, Jansen Cilag GmbH, Lundbeck GmbH e Merz Pharmaceuticals GmbH. Dichiaro che non sussistono conflitti d'interesse con la presente pubblicazione.

Thomas Messer ha percepito compensi per attività di relatore o consulente o contributi non vincolati per formazione da Eli Lilly, Bristol-Myers Squibb, Janssen, Servier, Pfizer, Lundbeck e Bayer Vital Health Care. Dichiaro che non sussistono conflitti d'interesse con la presente pubblicazione.

Matthias J. Müller ha percepito compensi per attività di relatore o consulente da Janssen, Servier, Pfizer e Astra-Zeneca. Dichiaro che non sussistono conflitti d'interesse con la presente pubblicazione.

Sven Ulrich è un collaboratore della Arist Pharma GmbH, Berlino, Germania. Dichiaro che non sussistono conflitti d'interesse con la presente pubblicazione.

Gerald Zernig ha percepito compensi per attività di relatore o consulente o contributi non vincolati per formazione da AlcaSynn, AstraZeneca, Bio-Rad, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Lundbeck, Mundipharma, Novartis, Pfizer e Wyeth. Dichiaro che non sussistono conflitti d'interesse con la presente pubblicazione.

Andreas Conca è stato consulente per Lilly, BMS e Pfizer. Ha fatto parte dello speakers' bureau di Lilly, BMS, Astra Zeneca, Lundbeck, Italfarma e Janssen. Dichiaro che non sussistono conflitti d'interesse con la presente pubblicazione.

#### *Ringraziamenti*

Gli autori ringraziano Sonja Brünen, Elnaz Ostad Haji, Christiane Knoth e Viktoria Stieffenhofer per il prezioso aiuto nel calcolo dei rapporti di concentrazioni plasmatiche di metaboliti e composti progenitori indicati in Tabella II. Ringraziamo Michaela Jahnke, Christiane Kobelt e Nina Wenzel per il loro importante aiuto editoriale, specialmente nell'organizzazione della lunga lista di riferimenti bibliografici.