

Lorenzo Panella¹, Laura Volontè¹, Nicola Poloni², Antonello Caserta¹, Marta Ielmini², Ivano Caselli²,
Giulia Lucca², Camilla Callegari²

Test farmacogenetici nel dolore acuto e cronico: uno studio preliminare

¹ Dipartimento di Riabilitazione, ASST Gaetano Pini-CTO, Via Isocrate 19, 20122 Milano (MI), Italia

² Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Divisione di Psichiatria, Università dell'Insubria, Viale Luigi Borri 57, 21100, Varese (VA), Italia

RIASSUNTO. *Introduzione.* Il dolore è un sintomo estremamente comune e trasversale a molte patologie; esso incide severamente sia sulla qualità di vita dei pazienti, sia sulla spesa sanitaria. In una realtà in cui si sta affermando la necessità di offrire terapie sempre maggiormente personalizzate, l'utilizzo dei test genetici, per valutare, in termini di efficacia, effetti collaterali ed eventi avversi, anche i farmaci analgesici, potrebbe rivelarsi un valido aiuto nella pratica clinica nel ridurre sia i tempi per ottenere un controllo efficace del dolore, sia il rischio di effetti collaterali e di eventi avversi. Obiettivo dello studio è confrontare la risposta clinica alla terapia antalgica, in pazienti con dolore persistente, con i risultati del test genetico.

Metodi. Questo studio confronta la variabilità genetica individuale, testata con un test farmacogenetico per le farmacoterapie analgesiche, relativa a efficacia e tollerabilità di 48 principi attivi antidolorifici, con la risposta clinica a farmacoterapie antalgiche già in essere in 5 pazienti affetti da dolore acuto e cronico.

Risultati. I referti di 2 test hanno riportato risultati di efficacia e tollerabilità concordi alla risposta clinica alla farmacoterapia in essere, mentre i referti degli altri 3 test hanno espresso profilo di tollerabilità e di efficacia attesi parzialmente discordanti dalla effettiva risposta clinica alla farmacoterapia assunta.

Conclusioni. Alla luce dei risultati ottenuti dai test genetici, non del tutto concordi con la risposta alla farmacoterapia, l'esiguità del campione studiato, pur fornendo alcuni elementi preliminari per l'impiego del Pharmacogenetic Test (PGT) nella pratica clinica, indica come studi più ampi sarebbero appropriati al fine di acquisire dati più sostenibili.

Parole chiave: dolore, test farmacogenetici, terapia farmacologica, efficacia, effetti collaterali.

ABSTRACT. *PHARMACOGENETIC TESTING IN ACUTE AND CHRONIC PAIN: A PRELIMINARY STUDY.*

Background. Pain is one of the most common symptoms that weighs on life's quality and health expenditure. In a reality in which increasingly personalized therapies are needed, the early use of genetic tests that highlight the individual response to analgesic drugs could be a valuable help in clinical practice helping to reduce response times, to achieve a good level of analgesia and to reduce the risk of side effects and adverse events. The study aims to confront the clinical response to analgesic drugs with the result of pharmacogenetic testing in patients with persistent pain.

Methods. This preliminary study compares the genetic results of pharmacological effectiveness and tolerability analyzed with a Pharmacogenetic Test with the results obtained in clinical practice in 5 patients suffering from acute and chronic pain.

Introduzione

Il dolore è il sintomo che più comunemente motiva la richiesta di cure mediche nonché uno dei principali fattori di spesa a carico del sistema sanitario. In particolare, il dolore cronico è una condizione così diffusa e invalidante da essere considerata non soltanto un sintomo, ma una sindrome abbastanza complessa (1). Sia la sensibilità e l'intensità percettiva individuali al dolore, sia la risposta alle farmacoterapie analgesiche, sono influenzate, secondo la letteratura, dalla predisposizione genetica, benché la variabilità genetica relativa alle due espressioni fenotipiche, percezione del dolore e risposta ai farmaci antidolorifici, non siano necessariamente coincidenti (2). Il dolore inoltre genera risposte cliniche molto differenti in base a: durata, differenze culturali, peso corporeo, età, comorbidità, terapie concomitanti e fattori psicologici. La farmacoterapia del dolore, in particolar modo del dolore cronico, comprende una vasta gamma di trattamenti che includono gli analgesici antinfiammatori, come gli antinfiammatori non steroidei (FANS) e il paracetamolo, i principali oppioidi, gli antidepressivi, gli antipsicotici, gli anestetici locali e, più recentemente, i cannabinoidi e la ketamina (3). Negli ultimi anni un interesse sempre maggiore è stato indirizzato verso le correlazioni genetiche ed epigenetiche del dolore con la risposta individuale alle terapie antalgiche, in termini di efficacia, effetti collaterali ed eventi avversi. La maggiore probabilità di prevedere la risposta individuale agli antidolorifici consentirebbe un approccio personalizzato con riduzione del tempo di risposta clinica, un numero inferiore di trattamenti terapeutici falliti, collateralità, eventi avversi, e infine una migliore qualità di vita a fronte della rilevante riduzione dei costi sanitari (3-4). Le principali modificazioni genetiche implicate nella diversa risposta analgesica sono quelle farmacocinetiche: relative ad assorbimento, distribuzione, metabolismo ed escrezione del farmaco. I geni che codificano per gli enzimi, molti dei quali appartengono alla famiglia del citocromo P-450 con le sue isoforme multiple (CYP2D6, CYP2C9, CYP2C8, COMT, OPRM1), presentano variabilità individuale dovuta ai polimorfismi a singolo nucleotide (single nucleotide polymorphisms - SNPs) (4). Il gene CYP2D6, localizzato sul cromosoma 22 e codificante per un membro della superfamiglia dell'enzima

Results. Regarding the genetic results of the 5 samples analyzed, 2 reports were found to be completely comparable to what found in clinical practice, while 3 reports showed that the profile of tolerability and effectiveness were partially discordant.

Conclusions. In light of the data, not completely overlapping with results observed in clinical practice, further studies would be appropriate in order to acquire more information on the use of the PGT in clinical practice.

Key words: pain, pharmacogenetics testing, pharmacotherapy, efficacy, side effects.

citocromo P450 (citocromo P450, famiglia 2, sottofamiglia D, polipeptide 6), è responsabile del metabolismo di circa il 25% dei farmaci attualmente utilizzati nella pratica clinica. Ciò è di grande importanza farmacogenetica, poiché è noto che i diversi polimorfismi localizzati in questo gene alterano sostanzialmente l'attività enzimatica. In relazione alle farmacoterapie antidolorifiche prese in considerazione in questo studio, il CYP2D6 è altamente rilevante per il metabolismo degli oppioidi minori e maggiori e per diversi farmaci antidepressivi. Diverse varianti causano una perdita della funzione del CYP2D6 e i soggetti omozigoti per queste varianti sono definiti "metabolizzatori lenti" (slow metabolizer - SM) e presentano, per la stessa dose di farmaco, livelli plasmatici più elevati del normale. Varianti del gene associate a un aumento del metabolismo del farmaco caratterizzano per individui definiti "metabolizzatori ultra-rapidi" (ultra-rapid metabolizer - UM) che hanno, per la stessa dose di farmaco, livelli plasmatici più bassi del normale. Il gene CYP2C9, situato sul cromosoma 10 che codifica per un membro della superfamiglia dell'enzima citocromo P450 (citocromo P450, famiglia 2, sottofamiglia C, polipeptide 9), è espresso principalmente nel fegato, rappresenta circa il 20% dei citocromi epatici ed è responsabile del metabolismo del 15% dei farmaci in commercio. Diversi FANS sono metabolizzati dal CYP2C9. La carenza di questo enzima è stata associata a un aumentato rischio di emorragia gastrointestinale nei pazienti trattati con farmaci antinfiammatori. Il gene CYP2C8, collocato sul cromosoma 10, codifica per un membro della superfamiglia dell'enzima citocromo P450 (citocromo P450, famiglia 2, sottofamiglia C, polipeptide 8), e, come il CYP2C9, è espresso principalmente nel fegato, in misura minore, nei reni, nelle ghiandole surrenali e mammarie, nel cervello, nelle ovaie, nell'utero e nel duodeno. Insieme ad altri enzimi, come CYP2C9, il CYP2C8 interviene nel metabolismo dei FANS, inclusi ibuprofene e diclofenac. Il gene ha una variante che è stata associata con una riduzione della clearance del farmaco e un aumento del rischio di emorragia gastrointestinale. Il gene COMT, situato sul cromosoma 22, codifica per l'enzima catecol-O-metiltransferasi, la cui funzione è la degradazione delle catecolamine (dopamina, norepinefrina) e la conseguente modulazione dei livelli di questi neurotrasmettitori nello spazio inter-sinaptico. Sono noti vari polimorfismi con influenza sull'attività di COMT: per esempio, il polimorfismo di Val158Met è stato associato alla risposta del sistema μ oppioide e all'efficacia del trattamento con morfina sia sul dolore acuto sia sul dolore

cronico. Il gene OPRM1, situato sul cromosoma 6, codifica per $\mu 1$, il principale bersaglio del recettore oppioide di peptidi oppioidi endogeni (come β -endorfina e encefaline) e analgesici oppioidi (come la morfina). Diversi studi indicano che i pazienti con dolore post-operatorio e oncologico che portano almeno una copia dell'allele G del gene hanno una soglia inferiore del dolore e un conseguente maggiore uso di oppioidi (5). Inoltre, questo polimorfismo è stato anche associato alla suscettibilità alla dipendenza da oppiacei e alcol. Nella maggior parte dei casi le scelte terapeutiche dei medici in merito ai farmaci analgesici sono empiriche e la diversa risposta individuale può rappresentare uno scoglio da superare, fatto di numerosi tentativi, per ottenere un'adeguata risposta analgesica, con tempi di risposta lunghi, maggiore stress per il paziente e costi sanitari più elevati (6). Il rationale di questo studio si basa sulla possibile utilità clinica dell'identificazione precoce dei polimorfismi genetici responsabili delle diverse risposte individuali ai farmaci analgesici. Lo scopo di questo studio preliminare è quello di osservare se la terapia assunta da 5 pazienti affetti da dolore cronico o acuto fosse concordante in termini di efficacia e tollerabilità con i risultati del test farmacogenetico.

Materiali e metodi

Campione

Lo studio osservazionale naturalistico, preliminare, descrive la valutazione di 5 pazienti affetti da dolore acuto e cronico afferenti all'Istituto Ortopedico Gaetano Pini di Milano, secondo i seguenti criteri di inclusione: età uguale o maggiore di 18 anni; soffrire di dolore acuto o cronico; sottoscrivere il consenso informato generico al trattamento dei dati personali in uso presso l'Istituto Ortopedico Gaetano Pini. I pazienti, che assumevano già farmaci antidolorifici al momento dell'esecuzione del test, sono stati valutati durante una visita ambulatoriale. Il test genetico è stato effettuato da due ricercatori che non conoscevano la risposta clinica alla terapia in atto, mentre i medici che l'avevano prescritta, non erano a conoscenza dei risultati del test, eseguito successivamente alla terapia già in essere. Il consenso informato generale per il trattamento dei dati personali è stato fornito da tutti i pazienti in quanto parte della procedura di valutazione diagnostica di routine e dei processi di controllo della qualità. Le scale di valutazione sono state somministrate ai pazienti dai curanti, come parte della pratica clinica routinaria, durante la visita di valutazione specialistica. Poiché i dati dei pazienti sono stati secretati, oscurando le informazioni sensibili utilizzate nella ricerca e l'identità dei pazienti, secondo la legislazione italiana (DL 196/2003, art 110 - 24 luglio 2008, art 13), per le caratteristiche dello studio, osservazionale nella pratica clinica di routine, e per le altre condizioni espresse sopra, il Comitato Etico provinciale, consultato prima dell'inizio dello studio, ha confermato che lo studio non necessitasse dell'autorizzazione del Comitato Etico stesso. Lo studio è stato condotto in conformità ai principi etici della Dichiarazione di Helsinki (con emendamenti) e alle buone norme di pratica clinica.

Raccolta dati e procedura di elaborazione

Il kit farmacogenetico predisposto per l'analisi genetica, è un test che analizza i polimorfismi genetici legati alla farmacocinetica di farmaci analgesici appartenenti alle categorie: antinfiammatori non steroidei (FANS), oppioidi, antidepressivi, antiepilettici, triptani, antagonisti del recettore 5HT-3 e derivati dell'ergotamina. Il test esamina le isoforme del citocromo CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A4, che sono responsabili del metabolismo di ciascuno dei farmaci considerati. Il test consente di determinare la risposta del paziente sia agli analgesici periferici come i FANS e gli inibitori delle ciclossigenasi 2 (COX-2), sia agli analgesici centrali come paracetamolo, triciclici, inibitori del reuptake della serotonina (SSRI), anticonvulsivanti, oppioidi e triptani. La somministrazione del test genetico viene effettuata, sotto la guida del medico, prelevando dal paziente, attraverso il kit fornito, un campione di saliva, in quantità pari a circa 1 ml, che rimane stabile a temperatura ambiente per un massimo di 15 giorni, il tempo necessario per l'invio al laboratorio e per essere analizzato. Durante i 30 minuti precedenti la raccolta del campione, il paziente non deve consumare cibo, bevande o chewing gum, non deve fumare e deve aver rimosso completamente qualunque cosmetico dalle labbra. I risultati sono disponibili entro 10 giorni lavorativi dalla data di arrivo del campione presso il laboratorio autorizzato a operare in ambito sanitario utilizzando campioni biologici. I campioni di saliva sono contrassegnati con un codice a barre numerico elettronico associato al paziente e il codice di identificazione è stato archiviato presso l'Istituto Ortopedico Gaetano Pini di Milano. L'archivio in questione contiene le corrispondenze necessarie per associare i dati clinici e demografici di ciascun paziente con il record genetico del test farmacogenetico. In questo modo nessun campione è stato inviato in associazione a dati personali. I dati raccolti sono stati utilizzati esclusivamente per scopi di ricerca. Il test valuta 6 geni diversi, mettendoli in relazione a 48 principi attivi. Per ogni paziente il referto fornisce una tabella di codifiche a colori relative a ogni molecola valutata: 1) verde: probabilità attesa di una buona risposta al trattamento o di un profilo di tollerabilità maggiore rispetto alla media; 2) bianco: indice di una risposta standard, in linea con quella attesa per la popolazione generale; 3) giallo: attesa una risposta che richieda un monitoraggio più attento della dose di farmaco; 4) rosso: atteso alto rischio di effetti collaterali o efficacia non prevedibile.

Strumenti di valutazione:

I 5 pazienti sono stati valutati con le seguenti scale algometriche:

- McGill Pain Questionnaire - Short Form - MGPQ - SF (7): tale scala di valutazione del dolore è stata sviluppata presso la McGill University da Melzack e Torgerson nel 1971 e consiste in un questionario di autovalutazione nel quale i pazienti devono fornire una buona descrizione della qualità e dell'intensità del dolore provato. Il questionario si compone di 78 parole raggruppate in 20 sezioni correlate al dolore. I pazienti devono contrassegnare le parole che meglio descri-

vono il loro dolore (sono consentite più risposte). Diverse sezioni corrispondono a diverse caratteristiche del dolore: Sensoriale (sezioni 1-10), Affettiva (sezioni 11-15), Valutativa (sezione 16): Varie (sezioni 17-20).

- Visual Analogue Scale - VAS (8): la scala VAS consiste in una striscia di carta di 10 cm che alle estremità ha due punti finali che sono definiti con 0 (nessun dolore) e 10 (il dolore peggiore che io possa immaginare). I pazienti devono contrassegnare il dolore in un punto della scala come percepito soggettivamente al momento della valutazione.
- NRS (8): scala di valutazione numerica. Il punteggio della NRS è compreso tra 0 (nessun dolore) e 10 (dolore severo) ed esprime l'intensità del dolore percepito soggettivamente al momento della valutazione.

Risultati

Le caratteristiche sociodemografiche, anamnestiche e cliniche di ciascun paziente sono riportate con una descrizione sistematizzata nella Tabella I, accanto ai risultati del test genetico relativi alle molecole in terapia.

I punteggi totali delle scale algometriche per la valutazione del dolore sono riportati per ciascun paziente nella Tabella II.

Discussione

Il dolore che, più che un sintomo è una vera e propria sindrome con un forte impatto sulla qualità della vita, è un fenomeno complesso caratterizzato da un'enorme componente soggettiva e dipendente da diversi fattori endogeni ed esterni.

Uno studio che indaghi la predisposizione soggettiva alla risposta clinica alle terapie farmacologiche antalgiche può rivelarsi utile nell'orientare le indicazioni prescrittive dei farmaci antidolorifici. I test genetici attualmente disponibili, sembrano essere accessibili sia in termini di maneggevolezza, sia di costi, tuttavia, i dati attualmente disponibili circa il loro impiego sono scarsi ed eterogenei e non esiste una chiara evidenza circa la loro efficacia nella predittività alla risposta farmacologica della popolazione generale (3,9).

Nei pazienti con dolore acuto e cronico che assumono polifarmacoterapie, verosimilmente anche in virtù di comorbidità, avere informazioni precise sulla potenziale risposta clinica alla farmacoterapia del dolore potrebbe evitare molte complicazioni, inclusi gli effetti collaterali avversi, nessun miglioramento del dolore o persino peggioramento di esso e declino dello stato funzionale (10). Le farmacoterapie antalgiche dovrebbero essere monitorate regolarmente non solo in relazione alla loro efficacia, ma anche per gli effetti avversi e non di meno per il rischio che inducano dipendenza. In questo scenario, i test genetici per le farmacoterapie antidolorifiche possono trovare una specifica indicazione se usati in modo appropriato (11). La misurazione del dolore dovrebbe tenere conto di diverse variabili quali: profilo cognitivo del paziente, limitazioni fisiche del paziente, comorbidità psichiatrica, si-

Tabella I. Caratteristiche sociodemografiche, anamnestiche e cliniche dei pazienti. Molecole in terapia e risultati del test genetico

	Sesso	Età	Diagnosi	Comorbidità	Terapia	Risultati del test	Risposta alla terapia	Osservazioni
P1	F	45	Dolore diffuso (fibromialgia)	Gastrite; sindrome dell'intestino irritabile; Disturbo Depressivo	Aceclofenac	Non valutato	Senza sostanziale beneficio clinico	Il referto dell'analisi genetica e il profilo di efficacia e tollerabilità riscontrati nella pratica clinica non hanno mostrato una corrispondenza.
					Diclofenac	Risposta Standard		
					Paracetamolo	Risposta Standard		
P2	F	20	Dolore cronico derivante dalla resezione di un sarcoma femorale di Ewing e dalla sostituzione con impianto protesico all'età di 16 anni	Sindrome restrittiva polmonare iatrogena causata dalla chemioterapia; distimia	Nimesulide	Non valutato	Beneficio moderato	Sostanziale corrispondenza evidenziata tra i risultati del test e il profilo di efficacia e tollerabilità.
					Paracetamolo	Risposta Standard		
					Naprossene	Non valutato		
					Ibuprofene	Risposta gialla (aumentato rischio di effetti collaterali)		
					Buprenorfina	Risposta Standard		
					Tramadololo	Risposta gialla (minor efficacia)		
					Pregabalin	Risposta Standard		
P3	F	45	Insufficienza renale terminale con controindicazione all'uso di FANS e programma a breve termine di trapianto renale	Lupus eritematoso sistemico in remissione	Paracetamolo	Risposta Standard	Buona risposta clinica	Discordanza tra i risultati del test e la pratica clinica. Il tramadololo era stato utilizzato a dosi massime per via endovenosa con efficacia antalgica completa e assenza di effetti collaterali. La codifica standard del PGT al paracetamolo, a favore di un rischio non superiore alla media di effetti indesiderati, discordeva tuttavia dalla risposta clinica alla molecola per l'insorgenza di grave tossicità epatica.
					Tramadololo	Risposta gialla metabolizzatore (lento; aumentato rischio di effetti raccomandazione di riduzione del 30% della dose)		
P4	F	75	Dolore persistente di artrosi (OA)	Ipertensione arteriosa; ipoacusia; gastrite ricorrente e lieve; sindrome del colon irritabile; tiroidite subclinica	Diversi FANS	Risposta Standard	Clinicamente non responsiva ai FANS e discretamente sensibile alla combinazione paracetamolo-codeina, senza evidenza di effetti avversi significativi a dosaggio terapeutico comune.	Il risultato del test genetico indicava una risposta standard ai FANS, evidenziando la necessità di un monitoraggio specifico della dose e/o una minore probabilità di risposta positiva alla codeina. Per la codeina il PGT riportava inoltre il risultato di metabolizzatore intermedio a causa di una mutazione del CYP2D6, suggerendo il potenziale utilizzo di oppioidi maggiori (con specifico riferimento alla morfina).
					Tramadololo	Risposta gialla (minor efficacia)		
					Buprenorfina	Risposta Standard		
					Codeina	Risposta gialla (minor efficacia)		
					Paracetamolo	Risposta Standard		
P5	M	55	Dolore cronico causato da OA ad insorgenza precoce	Nessuno	Diversi FANS	Risposta Standard	Buona efficacia antalgica	Il test genetico ha mostrato un profilo standard di efficacia e tollerabilità per le molecole utilizzate, confermando il dato clinico.
					Paracetamolo	Risposta Standard		
					Codeina	Risposta Standard		

mulazione, variazioni etniche e culturali (12-15). Alla luce di questi elementi l'impiego dei test farmacogenetici potrebbe rappresentare un utile contributo alla misurazione oggettiva della risposta alle farmacoterapie antidolorifiche (11). Dai risultati emersi in questo lavoro la concordanza tra risposta clinica alle farmacoterapie e predittività del test genetico sembra non essere sempre confermata. I risultati attesi del test genetico, in due dei cinque casi, erano coerenti con quanto verificatosi clinicamente con le terapie assunte, ma non del tutto sovrapponibili negli altri tre casi.

Infatti nel P2 e nel P5 il profilo di efficacia e tollerabilità fornito dal test corrispondeva, relativamente alla farmacoterapia effettuata, alla risposta clinica, nel P1 e nel P4 il test forniva risultati non del tutto sovrapponibili al profilo di efficacia e tollerabilità riscontrati a livello clinico e infine nel P3, il PGT avrebbe orientato la scelta della farmacoterapia diversamente da quanto effettuato nella clinica.

Una osservazione significativa, nella pur piccola casistica esaminata, relativa ai referti dei test, è la presenza esclusiva di risultati "standard" ovvero "gialli", a fronte quindi della assenza di risultati "rossi" o "verdi", esclu-

Tabella II. Punteggio totale delle scale algometriche Questionario del dolore McGill - Short Form (MGPQ - SF), Scala di valutazione numerica (NRS) e Visual Analogue Scale (VAS) rappresentante di ciascun paziente

	MGPQ - SF	NRS	VAS
Paziente 1 (P1)	45	8	8.07
Paziente 2 (P2)	24	6	5.4
Paziente 3 (P3)	7	0	0.43
Paziente 4 (P4)	30	9	4.08
Paziente 5 (P5)	26	5	4.7
Media	26.4	5.6	4.69
Deviazione Standard (DS)	13.61	3.5	2.74

dendo le due espressività estreme di alta efficacia/assenza di effetti collaterali-eventi avversi da un lato e l'assenza di efficacia/alto rischio di collateralità- eventi avversi dall'altro. In tal senso il test farmacogenetico per le terapie analgesiche potrebbe essere interpretato come poco sensibile, ma, essendo il campione troppo piccolo ed eterogeneo, tale ipotesi dovrebbe essere valutata su numeri più alti. Inoltre questo studio non ha considerato le possibili interferenze farmacodinamiche e farmacocinetiche correlate alle comorbidità, pur essendo esse estraibili dalla estensione del referto del test farmacogenetico. Possibili fattori confondenti rilevati sono: la paziente anziana affetta da artrosi assumeva, al momento dell'effettuazione del test, farmaci antipertensivi e antidiabetici; la giovane paziente trapiantata di rene, assumeva terapie anti-rigetto immunosoppressive; infine la paziente, affetta da dolore conseguente a impianto di protesi femorale, presentava un'anamnesi positiva per disturbo dello spettro emotivo, potenzialmente reciprocamente influenzato dal/influenzabile il dolore cronico (16). I limiti di questo studio includono la limitata numerosità campionaria, la natura pilota dello studio e la mancanza di un gruppo di controllo. Le misure presentate sono principalmente descrittive. Non c'è dubbio che le variazioni genetiche che coinvolgono geni che codificano per enzimi coinvolti nel metabolismo, assorbimento, distribuzione ed eliminazione dei farmaci possano modificare significativamente gli effetti terapeutici e il profilo di tollerabilità della molecola in questione e che conoscere questi polimorfismi consentirebbe potenzialmente di personalizzare la terapia, massimizzarne l'efficacia e ridurre al minimo gli effetti indesiderati o gli eventi avversi (17-19).

Conclusioni

L'esperienza di utilizzo di un numero limitato di test farmacogenetici per le farmacoterapie analgesiche sembra evidenziare che il test mostri una sensibilità maggiore nella predittività delle collateralità e del metabolismo dei principi attivi e relativi aggiustamenti posologici e sembri

invece essere meno predittivo in termini di efficacia sul dolore e di tossicità delle molecole.

Conflitto di interessi

Gli autori dichiarano l'assenza di conflitto di interessi.

Bibliografia

- 1) Cordell WH, Keene KK, Giles BK, et al. The high prevalence of pain in emergency medical care. *Am J Emerg Med* 2002; 20(3): 165-9.
- 2) James S. Human pain and genetics: some basics. *Br J Pain* 2013; 7(4): 171-178.
- 3) Callegari C, Bortolaso P, Vender S. A single case report of recurrent surgery for chronic back pain and its implications concerning a diagnosis of Münchausen syndrome. *Funct Neurol* 2006; 21(2): 103-8.
- 4) Nielsen LM, Christrup LL, Sato H, et al. Genetic Influences of OPRM1, OPRD1 and COMT on Morphine Analgesia in a Multi-Modal, Multi-Tissue Human Experimental Pain Model. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2017; 121(1): 6-12.
- 5) Callegari C, Salvaggio F, Gerlini A, et al. Physical and psychic elements in chronic pain. *Recenti Prog Med* 2007; 98(4): 239-42.
- 6) Arellano AL, Martin-Subero M, Moneris M, et al. Multiple adverse drug reactions and genetic polymorphism testing. A case report with negative result. *Medicine (Baltimore)* 2017 Nov; 96(45): e8505.
- 7) Melzack R. The short-form McGill Pain Questionnaire. *Pain* 1987; 30(2):191-7.
- 8) Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, et al. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain(NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63 Suppl 11: S240-52.
- 9) Ielmini M, Poloni N, Caselli I, et al. The role of pharmacogenetic testing in the treatment of bipolar disorder: preliminary results. *Minerva Psichiatrica* 2018; 59(1): 10-5.
- 10) Morales-Espinoza EM, Kostov B, Salami DC, et al. Complexity, comorbidity, and health care costs associated with chronic widespread pain in primary care. *Pain* 2016 Apr; 157(4): 818-26.
- 11) Ielmini M, Poloni N, Caselli I, et al. The utility of pharmacogenetics testing to support the treatment of bipolar disorder. *Pharmacogenomics Pers Med* 2018 Mar 16; 11: 35-42.
- 12) Bates MS, Edwards WT, Anderson KO. Ethnocultural influences on variation in chronic pain perception. *Pain* 1993; 52(1): 101-12.
- 13) Callegari C, Ielmini M, Bianchi L, et al. Antiepileptic drug use in a nursing home setting: a retrospective study in older adults. *Funct Neurol* 2016; 31(2): 87-93.
- 14) Poloni N, Diurni M, Buzzi A, et al. Recovery style, symptoms and psychosocial functioning in psychotic patients: a preliminary study. *Riv Psichiatr* 2013; 48(5): 386-92.
- 15) Caselli I, Poloni N, Ielmini M, et al. Epidemiology and evolution of the diagnostic classification of factitious disorders in DSM-5. *Psychol Res Behav Manag* 2017; 10: 387-394.
- 16) Sheng J, Liu S, Wang Y, et al. The Link between Depression and Chronic Pain: Neural Mechanisms in the Brain. *Neural Plast* 2017; 2017: 9724371.
- 17) Diurni M, Baranzini F, Costantini C, et al. Metabolic side effects of second generation antipsychotics in drug-naïve patients: a preliminary study. *Riv Psichiatr* 2009; 44(3): 176-8.
- 18) Bolla E, Bortolaso P, Ferrari M, et al. Are CYP1A2*1F and *1C associated with clozapine tolerability?: a preliminary investigation. *Psychiatry Res* 2011; 189(3): 483.
- 19) Ferrari M, Bolla E, Bortolaso P, et al. Association between CYP1A2 polymorphisms and clozapine-induced adverse reactions in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 2012; 200(2-3): 1014-7.