

Abordări moderne de tratament bazate pe modelul stadializării clinice și aplicarea lor în psihoza timpurie

Modern approaches to treatment based on the clinical staging model and its application in early psychosis

Laura Nussbaum*

REZUMAT

Scopul nostru este să abordăm tema strategiilor intervenționale moderne de tratament și detecție timpurie în managementul psihozei la copil și adolescent, bazându-ne pe modelul stadializării clinice. În același timp am ținut analiza eficacității screenării și testării farmacogenetice în cadrul practicii clinice în vederea unei îngrijiri medicale individualizate, adaptate, personalizate.

Vom discuta despre implicațiile clinice și perspective de viitor ale diferitelor strategii terapeutice intervenționale și cuantificării răspunsului la medicația antipsihotică în corelație cu genotiparea CYP2D6. Modelul stadializării clinice ne facilitează evaluarea diagnostică într-o manieră acurată și aplicarea unei intervenții corespunzătoare într-un cadru etic.

Am intenționat să aducem în prim plan implicațiile intervenției timpurii și a farmacogeneticii în vederea obținerii eficienței optime a tratamentului în psihoza copilului și adolescentului.

O intervenție timpurie corespunzătoare este de importanță maximă în vederea protejării dezvoltării copilului, astfel încât atenția și intervenția oferite din timp pot preveni cursul psihozei la copil și adolescent și să amelioreze prognosticul global.

ABSTRACT

Our purpose is to approach the theme of modern treatment, early detection and intervention strategies in the management of child and adolescent psychosis, based on the clinical staging model. In the same time we target to analyze the effectiveness of modern pharmacogenetic testing and screening in the clinical setting and practice for an individualized, tailored, personalized path of care and medicine.

We discuss about the clinical implications and future perspectives of different interventional strategies and the quantification in correlation with the CYP2D6 genotype. The clinical staging model help us to evaluate the diagnosis accurately and to apply a proper intervention in an ethical frame.

We intended to bring to the forefront attention the implications of early intervention and pharmacogenetics for obtaining the optimum efficacy of treatment in the child and adolescent psychosis. A proper early intervention is of top importance in protecting the child development, so that the timely attention may prevent the course and improve the overall prognosis.

Keywords: psychosis, pharmacogenetic, clinical staging, early intervention.

Introducere/Context general

În ultimii 20 de ani, s-a pus accentul tot mai mult pe identificarea, diagnosticarea timpurie și tratamentul bazat pe modelul stadializării clinice în tulburările psihotice (McGorry & Yung, 2003). Paradig-

ma intervenției timpurii se bazează pe viziunea că detecția cât mai timpuriu posibil și intervenția efectivă pentru psihoză vor oferi prognosticul cel mai bun pentru pacienți și se vor solda în timp cu împovărarea și costurile cele mai mici pentru sistemul de îngrijiri medicale.

* Disciplina Pedopsihiatrie, Departamentul Neuroștiințe, Universitatea de Medicină și Farmacie "Victor Babeș", Timișoara
Clinica de Psihiatrie și Neurologie Copii și Adolescenți Timișoara

e-mail: nussbaumlaura@yahoo.com

* Discipline of Paedopsychiatry, Department of Neurosciences, "Victor Babeș" University of Medicine and Pharmacy, Timisoara
Child and Adolescent Clinic of Psychiatry and Neurology Timisoara

e-mail: nussbaumlaura@yahoo.com

În cadrul metaanalizelor și a reviewurilor sistematice (Perkins et al, 2005), durata mai lungă a psihozei netratate (DUP) s-a asociat cu un răspuns mai prost la tratamentul antipsihotic, măsurat prin intermediul severității psihopatologiei globale, a simptomelor pozitive și negative și a prognosticului funcțional.

Studiile neuroimagistice au indicat de asemenea că psihoza prelungită netratată se asociază cu anomalii structurale cerebrale mai pronunțate (Keshavan & Amirsadri, 2007).

Modelul intervenției timpurii prezintă evidențe îndubitabile ale îmbunătățirii prognosticului funcțional de scurtă cât și de lungă durată, ale scăderii numărului de spitalizări (Bertelsen et al, 2008), precum și ale beneficiilor economice pentru sistemul de îngrijiri medicale (Killacey and Yung, 2007). Studiile randomizate au sugerat de asemenea că inițierea medicației antipsihotice atipice în primul episod de psihoză poate preveni progresia modificărilor cerebrale structurale asociate cu tulburările psihotice (Lieberman et al, 2005b, Nakamura et al, 2007).

Conform modelului stadializării clinice, când pacienții sunt tratați timpuriu, la timp, dinamica risc/beneficiu se modifică și este important să se ia în considerare dacă un tratament mai benign, mai puțin extensiv ar fi suficient pentru a atinge același nivel sau chiar unul superior al remisiunii și recuperării.

Modelul stadializării clinice a psihozelor la copil și adolescent reprezintă un cadru euristic pentru dezvoltarea unor forme mai rafinate de diagnosticare, pentru dezvoltarea și evaluarea strategiilor intervenționale și pentru studierea variabilelor și proceselor care stau la baza evoluției tulburărilor psihiatrice (McGorry et al, 2008).

Stadializarea clinică diferă de practica diagnostică convențională, prin faptul că definește nivelul progresiei tulburării într-un anumit punct în timp și unde se poziționează o persoană în cadrul continuumului cursului bolii (McGorry et al, 2008).

O abordare stadializată în alegerea tratamentului în cadrul stadiilor celor mai precoce ale simptomelor psihotice ar putea consta în tratamente psihosociale cu eficacitate demonstrată și fără efecte adverse semnificative și ar evita introducerea timpurie a medicației antipsihotice, asumând eficacitatea tratamentelor psihosociale în acest stadiu al bolii drept dovedită.

Atunci medicația antipsihotică ar fi introdusă doar ca tratament de a doua linie, când tratamentele mai benigne nu au dat rezultate sau când se decelează

evidența unui curs mai agresiv al tulburării, în cadrul unui algoritm stadializat al îngrijirii.

Studiile actuale au dovedit eficiența modelului stadializării în psihoze cu privire la intervențiile farmacologice și psihosociale, ca abordare de tratament viabilă.

În timp ce medicația antipsihotică și-a dovedit eficiența în tratamentul psihozei acute, în cadrul primului episod de psihoză (Kahn et al, 2008), trebuie să luăm în considerare și efectele adverse serioase asociate cu această medicație.

Riscurile indică necesitatea unei analize precaute și individualizate a raportului risc-beneficiu atunci când prescriem antipsihotice.

Studiile au relevat faptul că antipsihoticele precum și alte medicamente, cu precădere litiul, valproatul, inhibitorii recaptării serotoninei, N-acetil cisteina și acizii grași Omega 3, ar avea proprietăți neuroprotective (Amminger et al, 2009, Berger et al, 2008, Berk et al, 2008a, Lieberman et al, 2005b) și de aceea ar fi importante în protecția împotriva efectelor putative "neurotoxice" ale tulburării subsecvente sau ale psihozei în sine.

Managementul psihozelor impune o abordare diferențială și integrativă a fiecărui caz în parte, inițiată cât mai precoce, în echipă multidisciplinară, care să acționeze flexibil, coerent, sinergic, într-un cadru cât mai puțin restrictiv și care să promoveze conduitele preventive

O abordare integrativă se referă la: coordonarea dintre sisteme și servicii, integrarea mai multor intervenții individuale, familiale, de grup și psihosociale care să conducă la ameliorarea calității vieții.

Eficiența noilor intervenții psihosociale în psihoza timpurie

Managementul de caz. Un manager de caz se alocă fiecărui pacient, managementul de caz incluzând angajamentul pacientului, „problem solvingul”, „advocacy”-ul și suportul.

Monitorizarea de aproape și răspunsul prompt la criză. Pacienților li se oferă un răspuns prompt din partea echipei multidisciplinare și un plan de criză adaptat, personalizat, individualizat, astfel încât evaluarea și intervenția pot fi oferite rapid dacă e cazul.

Terapia Cognitiv-Comportamentală (TCC). TCC pentru populația cu prim episod psihotic/in cazul psihozei timpurii se focalizează pe reducerea

simptomelor și a stresului, pe facilitarea adaptării la tulburarea existentă și pe tratamentul morbidității secundare precum anxietatea, depresia și abuzul de substanțe.

TCC implică utilizarea strategiilor pentru managementul simptomelor psihotice pozitive, precum identificarea și modificarea stilurilor cognitive și a patternurilor comportamentale care ar putea contribui la prezența acestor simptome și promovarea insightului pentru boala existentă.

Studii existente dovedesc că impactul TCC e maxim în stadiile timpurii ale psihozelor (schizofrenie și tulburări bipolare) (Scott et al, 2005; Tarrrier, 2005). De asemenea TCC s-a dovedit că ar contribui la o mai bună aderență la tratament.

Suportul și educația familiei. Managerul de caz trebuie să ofere familiei informații și psihoeducație despre psihoză și recuperare.

Cercetări existente au dovedit că intervențiile familiale determină și contribuie la scurtarea perioadelor de spitalizare ale pacienților cu psihoză timpurie, asistând părinții în susținerea copiilor lor bolnavi în cadrul comunității.

Un modul psihosocial familial a reprezentat de asemenea o componentă esențială în cadrul intervenției de prevenție a recăderii, care s-a dovedit mai eficientă decât îngrijirea standard în prevenția apariției unui nou episod de psihoză (Gleeson et al, 2009).

În cazul pacienților cu schizofrenie, dovezile arată că rata recăderii poate fi redusă cu 20% dacă intervențiile familiale sunt incluse în tratament (Addington & Addington, 2008). De asemenea studiul danez OPUS a dovedit că îngrijirea integrată, constând în tratament comunitar asertiv, grupe psihoeducaționale multi-familiale și trainingul abilităților sociale, a determinat o evoluție mai bună a pacienților cu tulburări psihotice și de asemenea a celor cu tulburări din spectrul schizofreniei în comparație cu cei care au beneficiat de îngrijirea standard.

Noile descoperiri în domeniul geneticii și imagisticii deschid oportunități pentru diferite sisteme de clasificare, care fac legătura dintre simptome, circuite neuronale și markerii biologici. Astfel, diagnosticul influențează cercetarea biologică și cercetarea biologică influențează clasificările și criteriile diagnostice. Aceste inter-relații interdisciplinare vor contribui la acționarea atât asupra factorilor de risc cât și asupra celor protectivi punând bazele unor intervenții specifice.

Se urmărește detecția și intervenția timpurie, prin intermediul surprinderii pacienților într-o fază mai responsabilă în care afectările sunt mai puțin extinse. Intervenția timpurie țintită urmărește: reducerea Durată Psihozei Netratate, tratarea simptomelor prodromale, tratarea PEP-Prim Episod Psihotic și managementul clinic.

Modelul stadializării și aplicația sa în psihoza timpurie

Acest model este un sistem diagnostic rafinat care definește nivelul progresiei tulburării și ghidează clinicianul în selecția tratamentelor ce corespund cel mai bine stadiului specific.

Abordarea stadializării clinice în diagnosticare și intervenție, în psihoza timpurie, recunoaște necesitatea conceptualizării psihopatologiei, în contextul unui cadru neurodevelopmental. Este vorba de un cadru orientat spre prevenție.

Tabelul 1

Cadrul modelului stadializării clinice a tulburărilor psihotice

Stadiul Clinic	Definiție	Populație-Țintă	Intervenții Potențiale	Markeri Biologici/ Endofenotipici
0	Risc crescut de t.psihotică, fără simptome prez.	Rude de gr. I ale pacienților cu psihoză	educație familială training abilități cognitive îmbunătățire cunoștințe de sănătate mentală	Mișcări „smooth pursuit” ale gl. oculari P50, sensibilitatea la niacină inhibiția prepuls negativitate la poirvire deficite olfatorii
1a	Simptome ușoare, Nonspecifice de t. Psihotic Deficite cognitive Declin funcțional Ușor	Screening al Populației-copii, adolescenți Referire de către îngrijire primară sau consilieri școlari	psihoeducație familială CBT formal cunoștințe sănătate mentală conștientizare	evaluare trăsături și gene candidate
1b	Ultra-High Risk, Simptome moderate dar subclinice modificări neuro-cognitive moderate și declin funcțional (GAF<70)	Referire de către medic-îngrijire primară, școli, departamente de urgențe	Psihoeducație Familială CBT formal Antipsihotic Atipic-doze mici Antidepressive/ Timostabilizatori pt. comorbid. afective	senzitiv. la niacină nivel folat modif. cerebrale (RMN, SPECT)
2	Primul episod de T. Psihotic-tulb. manifestă clinic, cu simptome moderat-severe, deficite neurocognitive declin funcțional (GAF 30-50)	Referire de către medic de familie, unități de urgențe unități de îngrijire specializate	Psihoeducație Familială CBT formal Antipsihotice Atipice Antidepressive Timostabilizatoare Reabilitare vocațională	Investigare markeri ai stării de boală și progresiei
3a	Remisiune Incompletă după primul episod	Referire de către serviciile de îngrijire primară și cele specializate	Ca în stadiul 2 cu accent pe strategiile medicale și psihosociale în vederea remisiunii complete	Continuare eval. markeri ai stării de boală și ai progresiei
3b	Recurența sau recăderea T. Psihotice Stare funcț., GAF sub niv. atins în remisiunea din primul episod	Referire de către serv. de îngrijire primare/ specializate	Ca în stadiul 3a cu accent adițional pe prevenția recăderii și strategii bazate pe „semne premonitorii timpurii”	Continuare eval. markeri ai stării de boală și progresiei
3c	Recăderi multiple înrăutățire impact boala	Referire de către serviciile specializate	Ca în stadiul 3b, cu accent pe stabilizarea de lungă durată	Continuare eval. markeri ai stării de boală și progresiei
4	Boală severă, persistentă, care nu se remite, cu privire la simptome neurocognitive și criterii de dizabilitate	Referire de către serviciile specializate	Ca în stadiul 3c, cu accent pe clozapină, alte tratamente terțiare, pe participarea socială	Continuare evaluare markeri boala și ai progresiei

Adaptat după McGorry et al (2006)

CBT- Terapie cognitiv-comportamentală
GAF- Scala Globală a Evaluării Funcționării

După cum se observă în Tabelul 1: de la stadiul 1-2 progresia spre psihoză poate fi prevenită, de la

stadiul 0-1b se constată emergența simptomelor nediferențiate și o scădere în funcționare, stadiul 1b=UHR (Ultra High Risk) – simptome subclinice (Prodromul + declin funcțional).

În Stadiul 2 ne referim la PEP-Prim Episod Psihotic, în stadiile 3a-3c, la remisiuni incomplete, recăderi iar în stadiul 4 la schizofrenie cronică.

Modelul UHR- Ultra High-Risk

În trecut, modelul High Risk se baza pe recrutarea cazurilor cu risc înalt genetic, (rude de gradul 1 cu psihoze) care prezentau tulburări psihopatologice.

Puterea predictivă era scăzută și multe cazuri fals- pozitive, riscul de a dezvolta psihoză fiind de 10-20% (Cannon, Mednich 1993, Erlenmayer-Kimling 1997; Johnstone et al 2001).

Astfel, în prezent, criteriile UHR presupun încadrarea unei persoane în unul sau mai multe dintre grupurile următoare:

APS-Attenuated Psychosis Symptoms Syndrome
Grupul simptomelor psihotice pozitive atenuate: pacienți care au avut episoade psihotice pozitive atenuate subclinice în ultimul an;

BLIPS-Brief Limited Intermittent Psychotic Symptoms Syndrome înglobează pacienți care prezintă simptome psihotice intermitente, limitate, scurte: pacienți care au avut episoade psihotice care nu au durat mai mult de o săptămână și care s-au remis spontan;

GRD-Genetic Risk Deterioration Syndrome - Grupul caracteristicilor și factorilor de risc: pacienți care au o rudă de gradul 1 cu o tulburare psihotică sau o tulburare de personalitate de tip schizotipal, și care au suferit o descreștere semnificativă a funcționalității în anul precedent.

În cadrul Tabelului 2, se regăsesc predictorii pentru rata crescută de conversie la psihoză, în cadrul categoriei cu înalt grad de risc.

Tabelul 2

Predictori	p value	B
Durata simptomelor	0.000001	0.00021
CGAS-funcționarea globala	0.000003	0.00043
CD-RISC scoruri rezilienta	0.00004	0.00029
SIPS Simptome Negative	0.000001	0.00023
SIPS Simptome Pozitive	0.006	0.017
Conținut Neobișnuit al Gândirii	0.000002	0.00032
Dezorganizarea Conceptuală	0.000001	0.00015

În acest context, se pune problema: observației, detectiei sau intervenției în cazul grupului cu înalt grad de risc (UHR).

Identificarea în stadiile timpurii simptomatice reprezintă baza derulării unor strategii de intervenție efectivă. În cadrul studiilor existente, riscul conversiei spre psihoză în faza prodromală fără tratament a fost observat ca fiind 41% în 12 luni și de 50 % în 24 luni.

Conversia spre psihoză nu este singurul risc asociat grupului cu înalt grad de risc, UHR: 30% din cazuri dezvoltă o altă tulburare pe Axa I DSM : tulburări afective, tulburări anxioase (Yung et al) iar 29% nu dezvoltă altă tulburare psihiatrică după 1 an.

În ceea ce privește abordările actuale de tratament pentru categoriile UHR-cu înalt grad de risc, ghidurile recente atestă faptul că persoanelor care întrunesc criteriile UHR – “ultra high risk” și caută ajutor ar trebui să li se ofere:

- Monitorizare regulată
- Tratamente, inclusiv CBT, având drept țintă anxietatea, depresia și dificultățile de relaționare;
- Suportul familiei și educația;
- Educația despre sănătatea mentală, psihoză și strategiile de coping;
- Este recomandabil ca aceste intervenții să se efectueze într-un cadru nerestrictiv și nestigmatizant.

Abordări Terapeutice Moderne în Psihoze, corelate cu testarea farmacogenetică

Experiența clinică sugerează faptul că răspunsul pacientului la farmacoterapia antipsihotică atipică și tipică înregistrează o variabilitate inter-individuală.

Variabilitatea răspunsului la antipsihotice atipice și tipice se corelează semnificativ cu polimorfismele metabolice [4, 17, 38].

Prin testarea farmacogenetică se investighează efectele variației genetice asupra răspunsului la medicație, a siguranței, tolerabilității și eficacității. Aceste variații genetice (mutații în genom) - polimorfisme, sunt responsabile de răspunsul la medicație [3, 10, 25, 26, 32].

Farmacogenomica reprezintă aplicarea studierii variabilității genetice în răspunsul medicamentos [1, 4, 8, 10, 11, 13, 17, 38].

O mare parte a medicației psihiatrice se metabolizează la nivelul enzimelor citocromului P450-CYP2D6 și CYP2C19. Acestea prezintă polimorfisme genetice, care cauzează modificări ale activității metabolice enzimatică.

Astfel, răspunsul la antipsihotice se corelează cu genotipul și activitatea enzimatică. Discutăm în cadrul populației generale despre patru categorii de metabolizatori: lenți, intermediari, extensivi și ultrarapizi – *Figura 1 [6, 24]*.

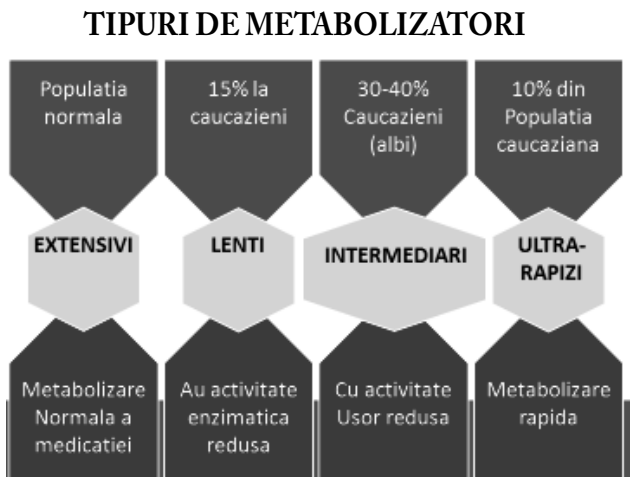


Figura 1 Tipuri de metabolizatori

În *Figura 2* se regăsește oglindit modul prin care tipurile de metabolizatori influențează răspunsul la medicația antipsihotică / antidepressivă.

Aplicații clinice cu privire la Răspunsul la Medicația Antipsihotică/Antidepressivă

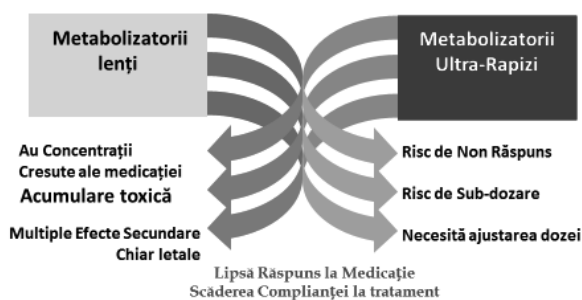


Figura 2

Polimorfismele genetice cu semnificație clinică de la nivelul enzimelor citocromului P450, responsabile pentru metabolizarea majorității medicației antipsihotice și antidepressive, se află la nivelul CYP2D6, CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2.

De asemenea, concentrațiile de antipsihotic administrat întâlnite la metabolizatorii de diferite tipuri diferă, după cum se observă și în cadrul *Figurii 3*:

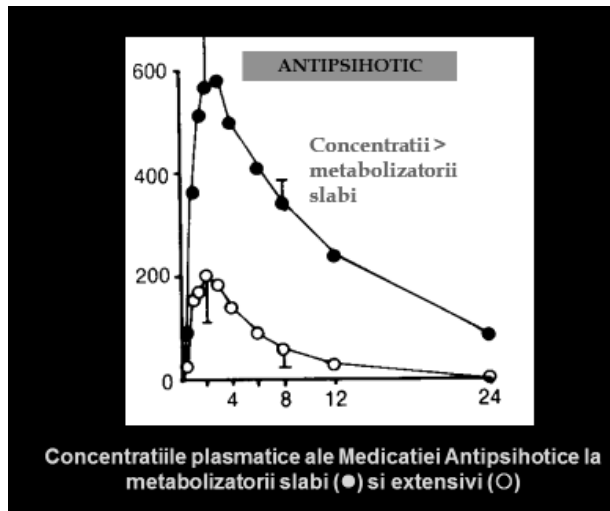


Figura 3 Concentrațiile plasmatice ale antipsihoticului administrat în funcție de tipul de metabolizator

Implicațiile clinice ale testării farmacogenetice în psihozele la copil și adolescent depind de nivelul de metabolizare al medicației. Astfel, 50% dintre antipsihotice se metabolizează la nivelul CYP2D6, 23% la nivelul CYP3A4, 18% la nivelul CYP1A2, iar antidepressivele – 85% la nivelul CYP2D6, 38% la nivelul CYP3A4 și 24% la nivelul CYP1A2.

În cadrul *Figurii 4* regăsim care sunt enzimele CYP450 responsabile de metabolizarea antipsihoticelor tipice, atipice respectiv a antidepressivelor [12, 16, 19].

CYP2D6			
SSRI Fluvoxamina Fluoxetina Paroxetina	Aproape Toate Antipsihotice Tipice Haloperidol, Thioridazina	Aripiprazol Risperidona	Quetiapina Ziprasidona CYP3A4
Antidepressive Venlafaxina	CYP3A4 Valdoxan	Clozapina CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4	Olanzapina CYP1A2, CYP2D6
SSRIs, SSNRIs, Antipsihotice Tipice și Atipice			

Figura 4 Enzimele CYP450 responsabile de metabolizarea antipsihoticelor tipice, atipice și a antidepressivelor

În prezent, antipsihoticele atipice reprezintă tratamentul de elecție pentru pacienții diagnosticați cu schizofrenie sau tulburare bipolară [20].

În cadrul **Figurii 5**, regăsim care sunt enzimele CYP450 responsabile de metabolizarea antipsihoticelor atipice.

Antipsihotic atipic	CYP2D6	CYP3A4	CYP1A2
Aripiprazol	+++	+	
Clozapina	+	+	+++
Haloperidona	+++	+	
Olanzapina	+		+++
Paliperidona	+++	+	
Quetiapina		+++	
Risperidona	+++	+	
Ziprasidona		+	

Figura 5 Enzimele CYP450 responsabile de metabolizarea antipsihoticelor atipice

Implicații clinice ale testării farmacogenetice în psihozele la copil și adolescent

Studiile existente sugerează că anumite variante ale genei CYP au un mare impact asupra răspunsului la antipsihotice, a toleranței și efectelor adverse [1, 5, 7].

Metabolizatorii slabi, prezintă risc crescut pentru efecte adverse (simptome extrapiramidale, akatisie, distonii, SNM - sindrom neuroleptic malign, prelungirea intervalului QTc pe ECG, sedare, creștere în greutate, hiperinsulinism, sindrom metabolic, creșterea prolactinei).

Testarea CYP e necesară pentru ajustarea dozei de medicație sau evitarea antipsihoticelor metabolizate prin CYP-ul respectiv, la nivelul căruia regăsim polimorfisme genetice. Astfel, există diferite polimorfisme - SNP (Single Nucleotide Polymorphism) care s-a identificat că se corelează cu evoluția clinică a pacienților cărora li se administrează tratament cu antipsihotice atipice [1, 5, 7, 17, 18, 21, 22, 32, 38].

Astfel, antipsihoticele atipice cheie metabolizate la nivelul CYP2D6 sunt risperidona și aripiprazolul [4, 8, 11, 15, 16, 35].

De asemenea, s-a raportat faptul că, concentrațiile serice ale risperidonei, aripiprazolului și chiar olanzapinei, variază considerabil între pacienții cu genotipuri CYP2D6 diferite [4, 8, 15, 16, 17, 35].

Implicațiile practice ale testării farmacogenetice constau în:

- Evitarea antipsihoticelor metabolizate prin CYP2D6 la cei cu polimorfisme - genotip SNP sau WT/SNP și la metabolizatorii lenți
- Evitarea mai ales a risperidonei, aripiprazolului și haloperidolului

- Alegerea quetiapinei, ziprasidonei, eventual a olanzapinei sau clozapinei

- Dintre antidepresive trebuie evitate mai ales SSRI-urile-inhibitorii recaptării serotoninei, iar Valdoxanul neavând pasaj CYP2D6 ar putea fi recomandat la cei care prezintă polimorfisme la acest nivel.

La metabolizatorii ultra-rapizi trebuie ajustate dozele pentru a avea răspuns la medicația antipsihotică.

În ceea ce privește farmacogenetica tratamentelor antidepresive, e important să efectuăm testarea să vedem ce pacienți ar avea non-răspuns la anumite antidepresive, deoarece în general durează aproximativ 6 săptămâni până se observă răspunsul iar 40% dovedesc un răspuns insuficient.

Pentru această categorie de pacienți trebuie identificate și eventualele polimorfisme ale genei pentru receptorii serotoninergici - 5HTR2A și 5HTR2C. De asemenea se pot identifica genotipurile wt/-759C/T și SNPs -795C/T la unii dintre pacienți, aceștia prezentând multiple efecte adverse la antidepresivele de tip SSRI (mare creștere în greutate).

Prin urmare, la aceștia ar trebui evitate aceste antidepresive.

Astfel, genotiparea CYP permite personalizarea terapiei bazată pe patternurile genetice particulare ale fiecărui individ.

În alegerea terapiei medicamentoase în psihozele la copil și adolescent, trebuie să avem în vedere următorul algoritm, care completat prin intermediul testării farmacogenetice, ne facilitează alegerea rapidă a farmacoterapiei corespunzătoare și aduce noi perspective cu privire la calitatea vieții pacienților și la bilanțul cost-beneficii - **Figura 6, Figura 7**.

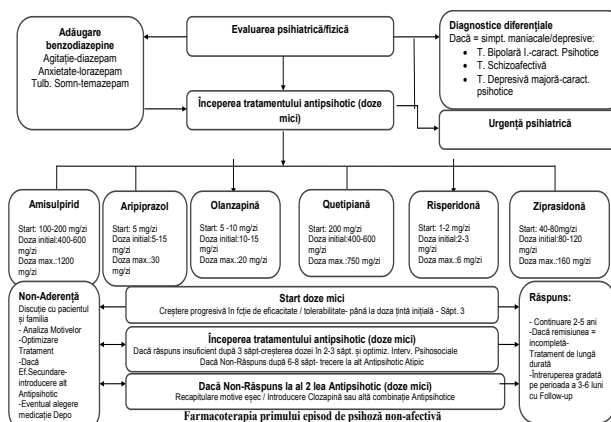


Figura 6 Farmacoterapia primului episod de psihoză non-afectivă

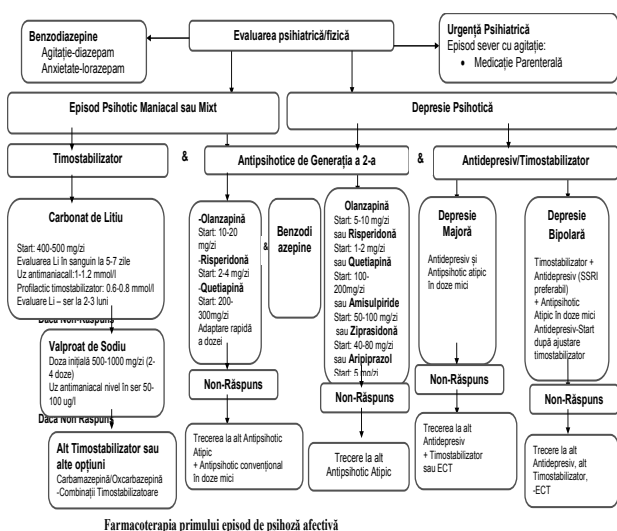


Figura 7 Farmacoterapia primului episod de psihoză afectivă

În ceea ce privește farmacoterapia rezistenței la tratament, avem algoritmul clasic de decizie în Figura 8 (APGP=antipsihotice de prima generație și APGS =de generație secundă). Bineînțeles că o serie din problemele cu care ne confruntăm în cazul rezistenței la tratament ar putea fi evitate prin testarea farmacogenetică prealabilă prescrierii farmacoterapiei.

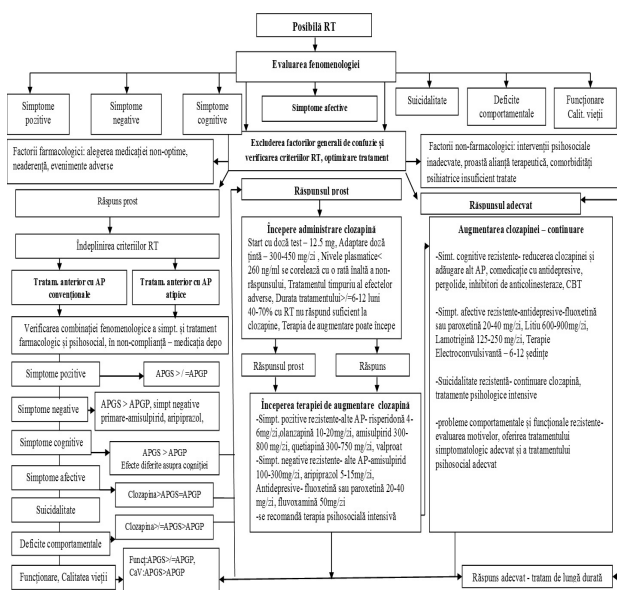


Figura 8 Farmacoterapia rezistenței la tratament

Discuții

Genotiparea CYP2D6 permite personalizarea terapiei pe baza patternurilor genetice particulare pentru fiecare individ în parte [2, 4, 6, 8, 18, 23, 24, 31, 38].

În acest context, farmacogenetica răspunsului

la medicația antipsihotică reprezintă o perspectivă promițătoare în alegerea corespunzătoare a tratamentului individualizat și adaptat nevoilor pacientului și evitarea lipsei eficacității răspunsului clinic, precum și a efectelor adverse semnificative [9, 10, 27, 32, 33].

În mod special în cadrul populației pediatrice, care prezintă riscuri mai mari din cauza particularităților metabolice și a altor factori, aceste aspecte de farmacogenetică trebuie să fie adresate cu maximă atenție [2, 23, 28, 29, 30, 34, 36, 37]. Atenție mare trebuie dată și interacțiunii medicamentoase pe seama polimorfismelor și a informației farmacogenomice metabolice.

Astfel, răspunsul la medicația antipsihotică se corelează cu genotiparea CYP, polimorfismele la nivelul CYP influențând eficacitatea medicației și evoluția clinică [11, 13, 14, 15, 20].

E necesară studiere acestor aspecte în populația pediatrică unde nu există atât de multe studii [3, 12, 13, 18, 19].

Pacienții pediatrici, aflându-se în perioada dezvoltamentală, întreaga lor trajectorie ar putea fi compromisă din cauza lipsei eficacității sau a unui răspuns prost la antipsihoticul ales. Pentru această categorie, în mod special, problematica siguranței medicației este crucială, astfel încât studierea mecanismelor genetice subiacente reacțiilor medicamentoase adverse, poate aduce beneficii semnificative pacienților, facilitând procesul alegerii celei mai bune farmacoterapii, cu cele mai puține efecte adverse expectate [21, 23, 29, 30].

Acest răspuns prost la medicație, la antipsihoticul ales în corelație cu polimorfismele la nivelul CYP ar putea explica, de ce foarte mulți pacienți psihotici sunt rezistenți la medicație sau non-responsivi din punct de vedere clinic [5, 23, 26, 31].

Farmacogenetica reprezintă o perspectivă de viitor în cadrul practicii clinice uzuale deoarece o farmacoterapie adaptată, individualizată, personalizată, ținută, ar fi mult mai eficientă și mai adecvată din punct de vedere etic mai ales în cazul populației pediatrice [9, 10, 14, 21, 30, 34, 36].

Trebuie să conferim atenție și faptului că un răspuns prost la medicație și lipsa eficacității, angrenează după sine și non-complianța pacientului [28, 36, 37].

În prezent, am pășit în era unei medicini personalizate, o medicină bazată pe patternurile genetice individuale și focalizarea este asupra descifrării mecanismelor care ar putea explica variabilitatea individua-

lă a răspunsului la farmacoterapie și asupra identificării biomarkerilor farmacocinetici și farmacodinamici, utili în practica clinică [10, 38].

Utilizarea tratamentului optim prezintă și numeroase implicații economice, reducând costurile managementului psihozelor la copil și adolescent [9, 17, 18, 21, 28].

Concluzii

Managementul psihozelor impune o abordare diferențiată și integrativă a fiecărui caz în parte, inițiată cât mai precoce, în echipă multidisciplinară care să acționeze flexibil, coerent, sinergic și coordonat.

Scopul detecției și intervenției timpurii este surprinderea pacienților într-o fază mai responsabilă, urmărindu-se scurtarea duratei psihozei netratate.

Intervențiile vor fi specifice, bazate pe dovezi, în funcție de stadializarea clinică, avându-se în vedere perioada critică, de maximă vulnerabilitate.

Serviciile și intervențiile vor fi centrate pe familie, alcătuindu-se o piramidă a nevoilor.

E importantă crearea unei interfețe între serviciile de sănătate mentală pentru copii și cele pentru adulți, în special la cazurile "High Risk".

Prin testarea și screeningul farmacogenetic se pot identifica genotipurile și polimorfismele genetice care determină răspunsul individual la farmacoterapie în psihozele copilului și adolescentului.

Aceasta reprezintă cheia către o medicină personalizată, individualizată, adaptată nevoilor pacientului.

Pacienții pediatrici cu psihoză, fiind în dezvoltare, întreaga lor traiectorie dezvoltamentală poate fi com-

promisă din cauza lipsei eficacității terapiei.

Pentru această categorie în particular, problematica siguranței medicamentoase e crucială, astfel încât studierea mecanismelor genetice care stau la baza reacțiilor adverse la medicație, poate aduce beneficii semnificative, ajutând clinicianul în procesul alegerii celei mai potrivite terapii, cu cele mai puține efecte adverse aferente.

Farmacogenetica reprezintă o perspectivă de viitor în practica clinică uzuală, deoarece o terapie individualizată, personalizată, adaptată în funcție de nevoi ar fi aleasă ca terapie de primă intenție.

Aceasta reprezintă și o problemă etică, mai ales la copii și adolescenți, pentru că în loc să se facă un switch permanent al antipsihoticelor, e mult mai eficient să se aplice o farmacoterapie și intervenții țintite.

Ca perspectivă de viitor, pre-screeningul CYP ar trebui efectuat înainte de prescrierea unui antipsihotic și a medicației în psihozele la copil și adolescent.

Utilizarea tratamentului optim are și implicații economice, reducând costurile managementului cazurilor de psihoză la copii și adolescenți.

Emergența farmacogeneticii ca abordare modernă, marchează o nouă etapă în psihiatria clinică, în care genotipul și biomarkerii influențează alegerea terapiei, crescând siguranța și eficacitatea medicației utilizate.

E necesară mai multă cercetare în vederea dezvoltării unei medicini informate genetic, personalizate și de asemenea sunt necesare studii clinice care să dovedească eficacitatea, tolerabilitatea și siguranța farmacoterapiei administrate în psihozele la populația pediatrică.

*

*

*

Introduction / Background

In the last 20 years, the emphasis in psychotic disorders was more on identifying, early diagnosis and treatment based on clinical staging model (McGorry & Yung, 2003). The early intervention paradigm is based on the view that, for psychosis, the earliest possible detection and the effective intervention will pro-

vide the best outcome for patients and, in time, they will result in lower burdens and costs for the health care system.

During the meta-analyses and the systematic reviews (Perkins et al, 2005), a longer duration of the untreated psychosis (DUP) was associated with a worse response to antipsychotic treatment as measured by the severity of global psychopathology, of positive and

negative symptoms and of functional prognosis.

Neuroimaging studies have also indicated that prolonged untreated psychosis is associated with more pronounced structural abnormalities of the brain (Keshavan & Amirsadri, 2007).

The early intervention model presents undeniable evidence of improved functional outcomes both on the short and the long term, of the decrease in the number of hospitalizations (Bertelsen et al, 2008), as well as of economic benefits for the health care system (Killacey and Yung, 2007). Randomized studies have also suggested that the initiation of atypical antipsychotic medication in the first episode of psychosis can prevent the progression of structural brain changes associated with psychotic disorders (Lieberman et al, 2005b, Nakamura et al, 2007).

According to the clinical staging model, when patients are treated early, on time, the risk / benefit dynamics changes and it is important to consider whether a more benign and less extensive treatment, would be sufficient to achieve the same level of remission and recovery or even a higher one.

The clinical staging model of psychosis in children and adolescents is a heuristic framework for the development of more refined forms of diagnosis, for the development and assessment of interventional strategies and for the study of variables and processes underlying the development of psychiatric disorders (McGorry et al, 2008).

Clinical staging differs from conventional diagnostic practice, by its defining the progression of the disorder at a certain point in time and the position where a person is situated in the course of the disease continuum (McGorry et al, 2008).

A staged approach in the choice of treatment within the early stages of the psychotic symptoms could include psychosocial treatments with demonstrated efficacy and without significant side effects and it would avoid the early introduction of antipsychotic medication, assuming the effectiveness of psychosocial treatments at this stage of the disease as proven.

Then, the antipsychotic treatment would be introduced only as second line, when treatments that are more benign have failed or when evidence reveals a more aggressive course of the disorder, within the frame of a staged algorithm of care.

Current studies have proved the efficiency of the staging model as a viable treatment approach in psychoses concerning the pharmacological and

psychosocial interventions.

While antipsychotic medication has proven effective in the treatment of acute psychosis, in the first episode of psychosis (Kahn et al, 2008), we must take into account the serious side effects associated with this medication.

The risk analysis indicates the need for a cautious and individualized risk-benefit ratio when prescribing antipsychotics.

Studies have shown that antipsychotics and other drugs (especially lithium, valproate, serotonin reuptake inhibitors, N-acetyl cysteine and Omega 3 fatty acids) would have neuroprotective properties (Amminger, et al, 2009, Berger et al, 2008 Berk et al, 2008a, Lieberman et al, 2005b) and would therefore be important in protecting the patient against the putative “neurotoxic” effects of the subsequent disorder or of the psychosis itself.

The management of psychoses requires a differential and integrative approach to each case, initiated as early as possible in the multidisciplinary team which should act flexibly, coherently, synergistically, in the least restrictive framework while promoting preventive behaviours.

An integrative approach relates to coordination of systems and services, integration of several individual, family, group, and psychosocial interventions leading to the improvement of life quality.

Effectiveness of new psychosocial interventions in early psychosis

Case management. A case manager is assigned to each patient, case management including patient engagement, problem solving, advocacy and support.

Close monitoring and prompt response to the crisis. Patients are given a prompt response from the multidisciplinary team and a tailored, personalized, customized crisis plan, so that assessment and intervention can be provided quickly if necessary.

Cognitive behavioural therapy (CBT). CBT for people with the first psychosis episode / early psychosis focuses on reducing symptoms and stress, on facilitating coping with existing disorder and on the treatment of secondary morbidity such as anxiety, depression and substance abuse. CBT involves the use of strategies for the management of positive psychotic symptoms, such as identification and modification of cognitive styles and of behavioural patterns that may contribute to these symptoms and the promotion of

the insight for the existing disease.

Existing studies show that the maximum impact of CBT is in the early stages of psychosis (schizophrenia and bipolar disorder) (Scott et al, 2005; TARRIER, 2005). In addition, the CBT has been proved to contribute to a better adherence to treatment.

Family support and education. The case manager should provide the family with information and psycho-education about psychosis and recovery. Existing researches have shown that family interventions cause and contribute to a decrease in the periods of hospitalization of patients with early psychosis, assisting parents in supporting their sick children in the community.

A family psychosocial module was also an essential component of the intervention in relapse prevention that has proven more effective than standard care in preventing the emergence of a new episode of psychosis (Gleeson et al, 2009). In patients with schizophrenia, the evidence indicates that the relapse rate can be reduced by 20% if family interventions are included in the treatment (Addington & Addington, 2008). The Danish OPUS study also showed that integrated care, consisting of assertive community treatment, multi-family psycho-educational groups and social skills training, resulted in a better outcome for patients with psychotic disorders and for those with disorders in the schizophrenia spectrum as compared to patients who received standard care.

New discoveries in genetics and imaging open opportunities to different classification systems that make the link among symptoms, neuronal circuits and biomarkers. Thus, the diagnosis affects biological research and biological research influences classifications and diagnostic criteria. These inter-disciplinary relationships will help the action on both risk factors and the protective ones, laying the basis of specific interventions.

Research aims at the detection and early intervention by surprising patients in a more responsive phase where impairments are less extensive. Targeted early intervention aims at reducing DUP- duration of untreated psychosis, treating the prodromal symptoms, treating the FEP - First- episode psychosis, and clinical management.

The staging model and its application in early psychosis

This model is a sophisticated diagnostic system that defines the progression of the disorder and guides

the clinician in selecting treatments that best meet a specific stage.

Addressing clinical staging in diagnosis and intervention in early psychosis recognizes the need for conceptualizing psychopathology in the context of a neurodevelopmental framework. It is a prevention-oriented framework.

Table 1 Framework of the clinical staging model for psychotic disorders (modified from McGorry et al, 2006)

Clinical Stage	Definition	Target Population	Potential Interventions	Biological /Endophenotypic Markers
0	Increased risk of psychotic disorder No symptoms currently	First degree relatives of patients with psychosis	Family education Brief cognitive skills training Improved mental health literacy	"Smooth pursuit" eye movements, P50, niacin sensitivity, prepulse inhibition, mismatch negativity, olfactory deficits, etc.
1a	Mild or non-specific symptoms of psychotic disorder, including neurocognitive deficits, Mild functional change or decline	Screening of child and teenage populations Referral by primary care physicians Referral by school counsellors	Family psycho-education, Formal Cognitive-Behavioural Therapy, Formal mental health literacy, Awareness raising	Assessment of traits and state candidates
1b	Ultra-high risk: moderate but subthreshold symptoms, with moderate neurocognitive changes and functional decline (GAF<70)	Referral by educational agencies, primary care physicians, emergency departments	Family psycho-education, formal Cognitive behavioural therapy, Atypically –small doses, antidepressants/ mood stabilizing drugs for affective comorbidities	Niacin sensitivity, folate status, magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopy changes,
2	First episode of psychotic disorder Full threshold disorder with moderate/severe symptoms, neurocognitive deficits and functional decline (Global Assessment of Functioning (GAF) 30 -50)	Referral by primary care physicians, emergency departments, specialist care agencies	Family psycho-education, formal Cognitive behavioural therapy Atypical antipsychotic antidepressants/ mood stabilizing medication Vocational rehabilitation	Continue with markers of illness state, trait and progression

3a	Incomplete remission from first episode of care	Referral by primary and specialist care services	As for stage 2 with additional emphasis on medical and psychosocial strategies to achieve full remission	Continue with assessment of markers of illness state, trait and progression
3b	Recurrence or relapse of psychotic disorder which stabilises with treatment at a level of GAF below the best level achieved following remission from first episode	Referral by primary and specialist care services	As for stage 3a with additional emphasis on relapse prevention and 'early warning signs' strategies	Continue with assessment of markers of illness state, trait and progression
3c	Multiple relapses, Worsening in clinical extent and impact of illness	Referral by specialist care services	As for stage 3b with emphasis on long-term stabilisation	Continue with assessment of markers of illness state, trait and progression
4	Severe, persistent or unremitting illness as judged on symptoms, neurocognition and disability criteria	Referral by specialist care services	As for stage 3c but with emphasis on clozapine, other tertiary treatments, social participation	Continue with assessment of markers of illness state, trait and progression

As shown in Table 1: the stage 1-2, progression to psychosis can be prevented, from stage 0-1b there is the emergence of undifferentiated symptoms and a decrease in functioning, stage 1b = UHR (Ultra High Risk) - subclinical symptoms (Prodrome + functional decline).

In Stage 2 we refer to FEP - First- episode psychosis, in stages 3a-3c, incomplete remissions, relapses and in stage 4 to chronic schizophrenia.

The Ultra High-Risk (UHR) Model

In the past, Ultra High Risk model was based on recruiting high genetic risk cases (first-degree relatives with psychosis) that had psychopathological disorders. Predictive power was low and there were many false-positive cases, the risk of developing psychosis being of 10-20% (Cannon, Mednich 1993 Erlenmeyer-Kimling 1997; Johnstone et al 2001).

Thus, at present, UHR criteria involve inclusion of a person in one or more of the following groups:

- APS-Attenuated Psychosis Symptoms Syndrome: patients who had subclinical attenuated positive psychotic episodes in the last year;
- BLIPS - Brief Limited Intermittent Psychotic Symptoms Syndrome: includes patients who experience psychotic intermittent, limited, short symptoms: patients who had psychotic episodes that lasted no more than a week and remitted spontaneously;
- GRD - Genetic Risk Deterioration Syndrome - Characteristics group and risk factors include patients who have a first-degree relative with a psychotic disorder or with schizotypal personality disorder, and who suffered a significant decrease in functionality in the previous year.

In Table 2, predictors for increased rate of conversion to psychosis can be found, within the category of ultrahigh risk.

Table 2

Predictors	<i>p</i> value	B
Duration of symptoms	0.000001	0.00021
CGAS-Global functioning	0.000003	0.00043
CD-RISC Resilience Scores	0.00004	0.00029
SIPS Negative Symptoms	0.000001	0.00023
SIPS Positive Symptoms	0.006	0.017
Unusual Thought Content	0.000002	0.00032
Conceptual disorganization	0.000001	0.00015

In this context, it is the problem of observation, detection or intervention in the case of ultrahigh-risk group (UHR).

Identification in early symptomatic stages represents the basis of effective intervention strategies. In existing studies, the risk of conversion to psychosis in prodromal phase without treatment was observed as being of 41% in 12 months and of 50% within 24 months.

Conversion to psychosis is not the only risk associated with ultrahigh-risk group, UHR: 30% of cases develop another Axis I DSM disorder: affective disorders, anxiety disorders (Yung et al) and 29% do not develop other psychiatric disorder after 1 year.

Regarding the current treatment approaches for UHR-categories with ultrahigh risk, recent guidelines certify that persons who meet UHR criteria - "ultrahigh risk"- and seek help should be provided with:

- Regular monitoring,
- Treatments, including CBT, targeting anxiety, depression and relationship difficulties,
- Family support and education,
- Education about mental health, psychosis and coping strategies,

It is recommended that these interventions should be made in an unrestrictive and un-stigmatizing framework.

Modern Therapeutic Approaches in Psychoses correlated with pharmacogenetic testing

Clinical experience suggests that the patient's response to atypical and typical antipsychotic pharmacotherapy records an inter-individual variability. Variability of the response to atypical and typical antipsychotics correlates significantly with and metabolic polymorphisms [4, 17, 38].

By pharmacogenetic testing, the effects of genetic variation on response to medication safety, tolerability and efficacy are investigated. These genetic variants (mutations in the genome) – polymorphisms, are accountable for the response to medication [3, 10, 25, 26, 32].

Pharmacogenomics is the study of the application of genetic variability in drug response [1, 4, 8, 10, 11, 13, 17, 38].

Much of psychiatric medication is metabolized at the level of the enzymes of the cytochrome P450-CYP2D6 and CYP2C19. They exhibit ge-

netic polymorphisms that cause changes in enzyme metabolic activity. Thus, the answer to antipsychotics is correlated with the genotype and enzyme activity. Within the general population, we discuss about four categories of metabolisers: poor, intermediate, extensive and ultra-rapid - Figure 1 [6, 24]....

Figure 1 Types of metabolisers

Normal population	15% in Caucasians	30- 40% Caucasians (white)	10% of Caucasian population
extensive	poor	intermediate	ultra-rapid
Normal metabolism of medication	They have reduced enzyme activity	With slightly reduced activity	Rapid metabolism

Figure 1 illustrates the way in which the types of metabolizers influence the response to antipsychotic / antidepressant medication.

Figure 2

Clinical applications concerning the response to antipsychotic / antidepressant medication
Poor metabolizers
<ul style="list-style-type: none"> * Have increased concentration of medication * Toxic accumulation * Multiple even lethal secondary effects
<p style="text-align: center;">Lack of response to medication Decrease of compliance to treatment</p>

Genetic polymorphisms with clinical significance at the level of P450 cytochrome enzymes that are responsible for the metabolism of most antidepressants and antipsychotic medication are at the level of CYP2D6, CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2.

In addition, the concentrations of the administered antipsychotic found in various types of metabolizers differ, as shown in **Figure 3**:

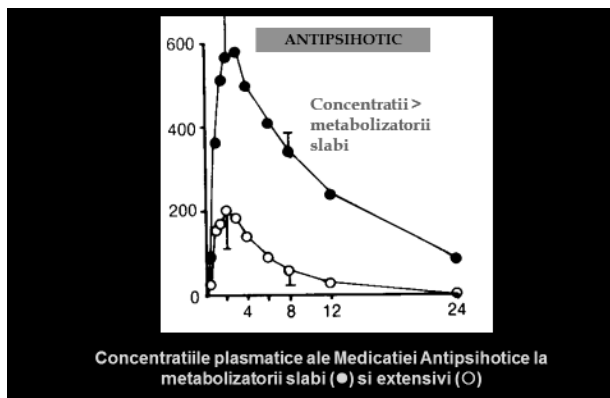


Figure 3 Plasmatic concentrations in antipsychotic medication in poor metabolisers (●) and in extensive metabolisers (○).

The clinical implications of pharmacogenetic testing in psychoses in children and adolescents depend on the level of metabolism of the medication. Thus, 50% of the anti psychotics metabolize at the level of CYP2D6, 23% at the level of CYP3A4, 18% at the level of and CYP1A2, and of the antidepressants - 85% at the level of CYP2D6, 38% at the level of CYP3A4 and 24% the level of CYP1A2.

In Figure 4, we find which are the CYP450 enzymes responsible for the metabolism of typical and atypical antipsychotics, respectively of antidepressants, [12, 16, 19].

CYP2D6			
SSRI Fluvoxamine Fluoxetine Paroxetine	Almost all Typical Antipsychotics Haloperidol Thioridazine	Aripiprazole Risperidone	Quetiapine Ziprasidone CYP3A4
Antidepressant Venlafaxine	CYP3A4 Valdoxan	Clozapine CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4	Olanzapine CYP1A2, CYP2D6
SSRIs, SSNRIs, Typical and Atypical Antipsychotics			

Figure 4 CYP450 enzymes responsible for metabolism of typical and atypical antipsychotics, and of antidepressants

Currently, atypical antipsychotics are the treatment of choice for patients diagnosed with schizophrenia or bipolar disorder [20].

In **Figure 5**, we see again, which are the CYP450 enzymes responsible for the metabolism of atypical antipsychotics.

Atypical antipsychotic	CYP2D6	CYP3A4	CYP1A2
Aripiprazol	+++	+	
Clozapine	+	+	+++
Iloperidone	+++	+	
Olanzapine	+		+++
Paliperidone	+++	+	
Quetiapine		+++	
Risperidone	+++	+	
Ziprasidone		+	

Figure 5 CYP450 enzymes responsible for metabolism of atypical antipsychotics

Clinical implications of pharmacogenetic testing in psychoses in children and adolescents

Existing studies suggest that certain variants of the gene CYP have a great impact on the response to antipsychotics, on tolerance and on adverse effects [1, 5, 7].

Poor metabolizers, are at increased risk for adverse effects (extrapyramidal symptoms, akathisia, dystonia, NMS - neuroleptic malignant syndrome, QTc prolongation on ECG, sedation, weight gain, hyperinsulinemia, metabolic syndrome, elevated prolactin).

CYP testing is necessary to adjust the dose of medication or to avoid the antipsychotics metabolized by the respective CYP, at which we find genetic polymorphisms. Thus, there are different polymorphisms - SNP (Single Nucleotide Polymorphism) which has been identified that it correlates with the clinical evolution of patients receiving treatment with atypical antipsychotics [1, 5, 7, 17, 18, 21, 22, 32, 38].

The atypical key antipsychotics metabolised by CYP2D6 are risperidone and aripiprazole [4, 8, 11, 15, 16, 35]. It has also been reported that serum concentrations of risperidone, aripiprazole, and olanzapine even vary considerably among patients with different CYP2D6 genotypes [4, 8, 15, 16, 17, 35].

Practical implications of pharmacogenetic testing are:

Avoiding antipsychotics metabolized by CYP2D6 in patients with polymorphisms - SNP genotype or WT / SNP genotype in poor metabolisers, too.

Avoiding especially risperidone, aripiprazole and haloperidol.

Choosing quetiapine, ziprasidone, possibly olanzapine or clozapine.

Some antidepressants should be avoided especially SSRIs that inhibit serotonin reuptake, and Valdoxan, lacking CYP2D6 passage, may be advisable in those who have polymorphisms at this level.

In ultra-rapid metabolizers, doses should be adjusted to obtain response to antipsychotic medication.

Regarding pharmacogenetics of antidepressant treatments, it is important to perform testing to see which patients would have non-response to certain antidepressants, since it generally takes about 6 weeks until an answer is noted and 40% of patients show insufficient response.

For this category of patients, possible polymorphisms in the gene should be identified too, for serotonin receptors- 5HTR2A and 5HTR2C. It is also possible to identify the genotypes WT / -759C / T and SNPs.

In some patients, -795C / T, cause multiple adverse reactions to SSRI-type antidepressants (high weight gain). Therefore, in these patients such antidepressants should be avoided.

The CYP genotyping allows customization of therapy based on each individual's particular genetic patterns

When choosing the drug therapy in psychosis in children and adolescents, we should consider the following algorithm, which, when pharmacogenetic testing completes it, facilitates rapid selection of appropriate pharmacotherapy and brings new perspectives on the patients' quality of life of and on cost-benefit balance - Figure 6, Figure 7.

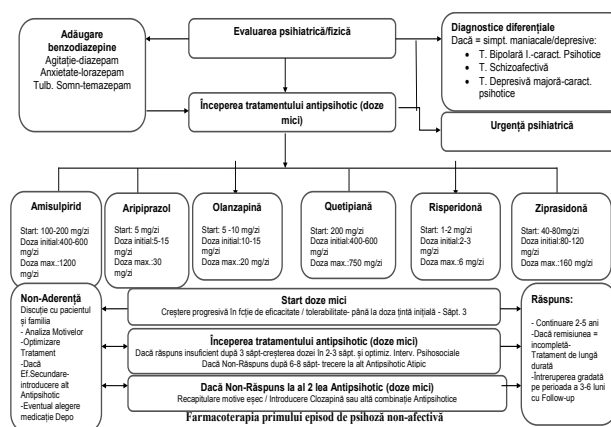


Figure 6 Pharmacotherapy of first-episode non-affective psychosis

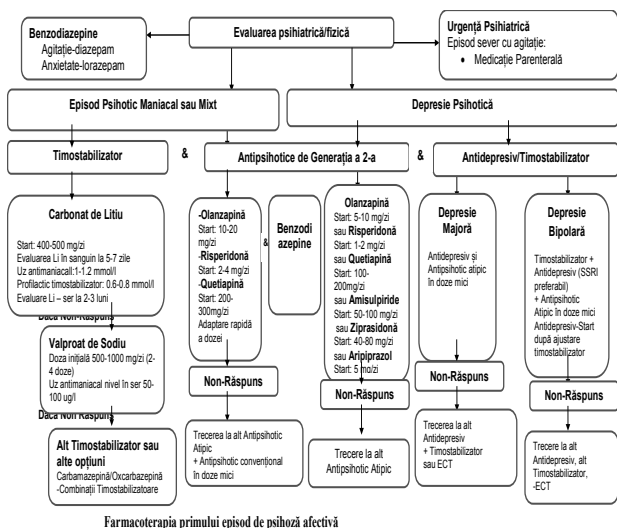


Figure 7 Pharmacotherapy of first episode affective psychosis

Regarding the pharmacotherapy of drug resistance, we have the classic algorithm of decision in Figure 8 (FGA = first generation antipsychotics and SGA = second generation antipsychotics). Of course some of the problems we face in case of resistance to treatment could be avoided by pharmacogenetic testing prior to prescribing pharmacotherapy.

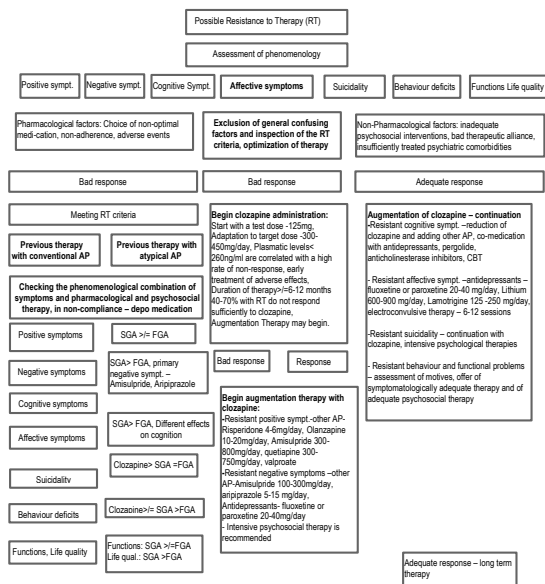


Figure 8 Pharmacotherapy of drug resistance

Discussions

CYP2D6 genotyping allows customization of therapy based on genetic patterns specific to each individual [2, 4, 6, 8, 18, 23, 24, 31, 38]. In this context, the pharmacogenetics of response to antipsychotic

medication is a promising perspective in choosing appropriate treatment, adapted to the individual patient, and avoiding the lack of efficacy of the clinical response, as well as significant side effects [9, 10, 27, 32, 33].

In particular, in the paediatric population, which entails greater risks due to metabolic peculiarities and other factors, this aspect of pharmacogenetics should be addressed very carefully [2, 23, 28, 29, 30, 34, 36, 37]. Greater attention should also be given to drug interactions due to polymorphisms and to the metabolic pharmacogenomic information.

Thus, the response to antipsychotic medication correlates with CYP genotyping, with polymorphisms in the CYP level, affecting the effectiveness of medication and the clinical evolution [11, 13, 14, 15, 20]. It is necessary to study this aspect in the paediatric population where there are not many studies [3, 12, 13, 18, 19].

Being in the developmental period, the whole trajectory of paediatric patients could be compromised due to lack of efficacy or a bad response to the chosen antipsychotic drug. For this category of patients, especially, medication safety issues are crucial, therefore the study of the genetic mechanisms underlying adverse drug reactions can bring significant benefits to patients, facilitating the process of choosing the best pharmacotherapy, with the expectancy of the fewest side effects [21, 23, 29, 30].

This poor response to medication, in particular to the antipsychotic correlated with polymorphisms in the CYP level, could explain why many psychotic patients are resistant or non-responding to medication from the clinical point of view. [5, 23, 26, 31].

Pharmacogenetics is a future perspective in usual clinical practice as a pharmacotherapy that is tailored, individualized, personalized, targeted, would be more efficient and ethically adequate, especially for the paediatric population [9, 10, 14, 21, 30, 34, 36].

We must confer attention to the fact that a bad response to medication and lack of efficacy will be followed by the non-compliance of the patient [28, 36, 37].

Today, we stepped into the era of a personalized medicine, a medicine based on individual genetic patterns and the focus is on deciphering the mechanisms that might explain individual variability of response to pharmacotherapy and on identifying the pharmacokinetic and pharmacodynamic biomarkers that are

useful in clinical practice [10, 38].

Using optimal treatment presents numerous economic implications, too, reducing management costs in psychosis in children and adolescents [9, 17, 18, 21, 28].

Conclusions

Management of psychoses requires a differentiated and integrative approach to each case, initiated as early as possible in a multidisciplinary team that should act flexibly, coherently synergistically and coordinately.

The purpose of detection and early intervention is capturing patients in a more responsive phase, aiming at reducing the duration of untreated psychosis.

Specific interventions will be based on evidence, in relation to clinical staging, taking into account the critical period of maximum vulnerability.

Services and interventions will focus on family, making up the pyramid of needs.

It is important to create an interface between mental health services for children and those for adults, particularly in cases of "High Risk".

By pharmacogenetic testing and screening, genotypes and genetic polymorphisms can be identified that determine individual response to pharmacotherapy in child and adolescent psychoses.

This is the key to medicine that is personalized, individualized, and tailored to the patient.

Since paediatric patients with psychosis are in development, their entire developmental trajectory may be compromised due to lack of efficacy of therapy.

For this category in particular, the issue of drug safety is crucial, so studying the genetic mechanisms underlying adverse reactions to medication, can bring significant benefits, helping clinicians in the selection of the most appropriate therapies with fewer side effects involved.

Pharmacogenetics is a future perspective in current clinical practice since an individualized, personalized, therapy that is adapted to the patient's needs should be chosen as first-line therapy.

It is also an ethical issue, especially in children, because instead of making a permanent switch to antipsychotics, it is more efficient to implement targeted interventions and pharmacotherapy.

As a future perspective, CYP pre-screening should be performed before the prescription of an antipsychotic and of medication in the psychoses in children and adolescents.

Using optimal treatment has economic implications, too, reducing case management costs in psychosis of children and adolescents.

The emergence of pharmacogenetics as a modern approach marks a new stage in clinical psychiatry, where biomarkers and genotype influence the choice of therapy, increasing the safety and efficacy of used medication.

More research is needed to develop a genetically informed medicine, which is also customized; in addition, clinical studies are needed to prove the efficacy, tolerability and safety of pharmacotherapy administered in psychoses of paediatric patients.

*

*

*

BIBLIOGRAFIE / BIBLIOGRAPHY

- Adkins DE, Aberg K, McClay JL et al, Genomewide pharmacogenomic study of metabolic side effects to antipsychotic drugs, *Molecular psychiatry*, 2010.
- Aichhorn W, Weiss U, Marksteiner J, Kemmler G, Walch T, Zernig G, et al. Influence of age and gender on risperidone plasma concentrations. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. 2005 Jul; 19(4):395–401.
- Aman MG, Vinks AA, Remmerie B, Mannaert E, Ramadan Y, Mastj J, et al. Plasma pharmacokinetic characteristics of risperidone and their relationship to saliva concentrations in children with psychiatric or neurodevelopmental disorders. *Clin Ther*. 2007 Jul; 29(7):1476–86.
- Aravagiri M, Marder SR, Nuechterlein KH, Gitlin MJ. Intra- and interindividual variations in steady-state plasma concentrations of risperidone and 9-hydroxyrisperidone in schizophrenic patients treated chronically with various doses of risperidone. *Ther Drug Monit*. 2003 Dec; 25(6):657–64.
- Bondy B, Spellmann I, Pharmacogenetics of antipsychotics: Useful for the Clinician? *Curr Opin Psychiatry*, 2007, 20(1):126–130.
- Bradford LD. CYP2D6 allele frequency in European Caucasians, Asians, Africans and their descendants. *Pharmacogenomics*. 2002 Mar; 3(2):229–43.
- Cacabelos R, Hashimoto R, Takeda M. Pharmacogenomics of

- antipsychotics efficacy for schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2011; 65:3-19.
8. Calarge CA, Miller DD. Predictors of Risperidone and 9-Hydroxyrisperidone Serum Concentration in Children and Adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2011 Apr; 21(2):163-9.
 9. de Leon J, Diaz FJ, Planning for the optimal design of studies to personalize antipsychotic prescriptions in the post-CATIE era: The clinical and pharmacoepidemiological data suggest that pursuing the pharmacogenetics of metabolic syndrome complications (hypertension, diabetes mellitus and hyperlipidemia) may be a reasonable strategy, *Schizophrenia Research*, 2007, Volume 96, Issues 1-3, 185-197.
 10. DeLeon J, Pharmacogenomics: the promise of personalized medicine for CNS disorders, *Neuropsychopharmacology*, 2009, 34:159-172.
 11. Drozda K, Müller DJ, Bishop JR. Pharmacogenomic Testing for
 12. Neuropsychiatric Drugs: Current Status of Drug Labeling, Guidelines for Using Genetic Information, and Test Options. *Pharmacother J Hum*
 13. *Pharmacol Drug Ther*. 2014 Feb; 34(2):166-84.
 14. Fleeman N, Dundar Y, Dickson R, et al. Cytochrome P450 testing for
 15. Prescribing antipsychotics in adults with schizophrenia: systematic review and meta-analyses. *Pharmacogenomics J*. 2011;11; 1-14.
 16. Foley KF, Quigley DI. Pharmacogenomic potential of psychiatric
 17. Medication and CYP2D6. *MLO Med Lab Obs*. 2010 Jan; 42(1):32-4.
 18. Foussias G, Remington G, Antipsychotics and schizophrenia: from efficacy and effectiveness to clinical decision-making, *Can J Psychiatry*, 2010, 55:117-125.
 19. Freuh FW, Amur S, Mummaneni P, et al. Pharmacogenomic biomarker information in drug labels approved by the united states food and drug administration: prevalence of related drug use. *Pharmacotherapy*. 2008; 28:992-8.
 20. Gervasini G, Caballero MJ, Carrillo JA, Benitez J. Comparative
 21. Cytochrome P450 In Vitro Inhibition by Atypical Antipsychotic Drugs.
 22. *ISRN Pharmacol*. 2013; 2013:1-5.
 23. Hariri AR, Lewis DA. Genetics and the future of clinical psychiatry. *Am J Psychiatry*. 2006 Oct; 163(10):1676-8.
 24. Herbild L, Andersen SE, Werge T, Rasmussen HB, Jürgens G. Does Pharmacogenetic Testing for CYP450 2D6 and 2C19 Among Patients with Diagnoses within the Schizophrenic Spectrum Reduce Treatment Costs? *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2013 Oct; 113(4):266-72.
 25. Jovanovic N, Bozina N, Lovric M. The role of CYP2D6 and ABCB1 pharmacogenetics in drug-naïve patients with first-episode schizophrenia treated with risperidone. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010; 66:1109-17.
 26. Kane JM. Pharmacologic treatment of schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1999 Nov 15; 46(10):1396-408.
 27. Kirchheiner J, Seeringer A, Viviani R. Pharmacogenetics in psychiatry- a useful clinical tool or wishful thinking for the future? *Curr Pharm Des*. 2010; 16:136-44.
 28. Koola MM, Tsapakis EM, Wright P, Smith S, Kerwin Rip RW, Nugent KL, et al. Association of tardive dyskinesia with variation in CYP2D6: Is there a role for active metabolites? *J Psychopharmacol Oxf Engl*. 2014 Mar 4;
 29. Kumra S, Oberstar JV, Sikich L, Findling RL, McClellan JM, Vinogradov S, Schulz SC, Efficacy and tolerability of second-generation antipsychotics in children and adolescents with schizophrenia, *SchizophrBull*, 2008, 7:60-71.
 30. Laika B, Leucht S, Heres S, Steimer W. Intermediate metabolizer: increased side effects in psychoactive drug therapy. The key to cost-effectiveness of pretreatment CYP2D6 screening? *Pharmacogenomics J*. 2009 Dec; 9(6):395-403.
 31. Lohoff FW, Ferraro TN. Pharmacogenetic considerations in the treatment of psychiatric disorders. *Expert Opin Pharmacother*. 2010; 11(3):423-39.
 32. Malhotra AK, Murphy GM Jr, Kennedy JL. Pharmacogenetics of psychotropic drug response. *Am J Psychiatry*. 2004 May; 161(5):780-96.
 33. Müller DJ, Chowdhury NI, Zai CC, The pharmacogenetics of antipsychotic-induced adverse events, *Curr Opin Psychiatry*, 2013 Mar, 26(2):144-50.
 34. Müller DJ, Kekin I, Kao ACC, Brandl EJ. Towards the implementation of CYP2D6 and CYP2C19 genotypes in clinical practice: Update and report from a pharmacogenetic service clinic. *Int Rev Psychiatry*. 2013 Oct; 25(5):554-71.
 35. Panagiotopoulos C, Ronsley R, Elbe D, Davidson J, Smith DH, First do no harm: promoting an evidence-based approach to atypical antipsychotic use in children and adolescents, *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2010, 7:124-137.
 36. Reeves GM, Keeton C, Correll CU, Johnson JL, Hamer RM, Sikiich L, Hazzard L, Alderman C, Scheer A, Mabe M, Kapoor S, Sheridan E, Borner I, Bussell K, Pirmohamed S, Bethea TC, Chekuri R, Gottfried R, Reinblatt SP, Santana E, Riddle MA, Improving metabolic parameters of antipsychotic child treatment (IMPACT) study: rationale, design, and methods, *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*, 2013, 7(1):31
 37. Samer CF, Lorenzini KI, Rollason V, Daali Y, Desmeules JA. Applications of CYP450 Testing in the Clinical Setting. *Mol Diagn Ther*. 2013 Jun; 17(3):165-84.
 38. Sheffield LJ, Phillimore HE. Clinical use of pharmacogenomic tests in 2009. *Clin Biochem Rev Aust Assoc Clin Biochem*. 2009 May; 30(2):55-65.
 39. Snoeck E, Van Peer A, Sack M, Horton M, Mannens G, Woestenborghs R, et al. Influence of age, renal and liver impairment on the pharmacokinetics of risperidone in man. *Psychopharmacology (Berl)*. 1995 Dec; 122(3):223-9.
 40. Stroup TS, McEvoy JP, Ring KD, Hamer RH, LaVange LM, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Nussbaum AM, Lieberman JA, Schizophrenia trials network. A randomized trial examining the effectiveness of switching from olanzapine, quetiapine, or risperidone to aripiprazole to reduce metabolic risk: comparison of antipsychotics for metabolic problems (CAMP) *Am J Psychiatry*, 2011, 7:947-956.
 41. Yagihashi T, Mizuno M, Chino B, Sato Y, Sakuma K, Takebayashi T, et al. Effects of the CYP2D6*10 alleles and co-medication with CYP2D6-dependent drugs on risperidone metabolism in patients with schizophrenia. *Hum Psychopharmacol*. 2009 Jun; 24(4):301-8.
 42. Zhang JP, Malhotra AK, Pharmacogenetics and antipsychotics: therapeutic efficacy and side effects prediction, *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2011, 7(1):9-37
 43. Zhang JP, Malhotra AK, Pharmacogenetics of Antipsychotics: Recent
 44. Progress and Methodological Issues, *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2013, 9(2):183-191.
 45. Zhou SF. Polymorphism of human cytochrome P450 and its clinical significance: Part II. *Clin Pharmacokinet*. 2009; 48(12):761-804.