

P259

**EVALUATION OF THE EPHX1 POLYMORPHISM ON SERUM LEVELS OF 10,11-EPOSSIDE CARBAMAZEPINE**

A. Caruso, L. Agnello, B. Lo Sasso, F. Bazza, A. Pivetti, G. Pecoraro, C. Bellia, M. Ciaccio

*Dipartimento di Biopatologia e Biotecnologie Mediche e Forensi, Sezione di Biochimica Clinica e Medicina Molecolare, Università degli Studi di Palermo*

**Introduction:** Epileptic seizures can be effectively controlled with anti-epileptic drugs (AEDs), but about 20-30% of the epileptic patients do not respond adequately to the currently available AEDs, and there is high incidence of adverse drug reactions. One of the most widely used antiepileptic drugs is carbamazepine (CBZ) which is metabolized to 10,11-CBZ epoxide (10,11-CBZ), the active metabolite, which in turn is converted by microsomal epoxide hydrolase (EPHX1) to inactive 10,11-CBZ-diol excreted into the urine. A common polymorphism in the coding region of EPHX1 is His139Arg (416A>G) that confers an increase in activity of at least 25% (1). The aim of our study is to investigate the effect of EPHX1 416A>G on the metabolism of the 10,11-CBZ.

**Materials and methods:** EPHX1 416A>G was studied in 27 epileptic patients under maintenance CBZ therapy. Total genomic DNA was extracted from whole blood by commercial kit (Roche). Allelic discrimination was performed by PCR/RFLP. Serum dosage of 10,11-CBZ was performed by HPLC during routinely therapeutic drug monitoring of epileptic patients. Briefly, separation was obtained with isocratic elution and UV detection at 220 nm. Mobile phase was 63% phosphate buffer, 32% acetonitrile, 3.5% MeOH, 1.5% tetrahydrofuran. Differences between 10,1-CBZ across EPHX1 genotype were assessed by t-student test for unpaired data.

**Results:** Among the study group 9 EPHX1 416AG subjects and no homozygous were identified. In a preliminary study, we analyze 86 healthy subjects from Sicily and found 70.9% AA, 27.9% AG and 1.2% GG. 10,11-CBZ has been evaluated in a fasting state and after 4h from the administration of the drug; the fasting mean value in AA and AG subjects was 2.99 and 1.99 microg/ml, respectively; after 4h the mean value in AA and AG subjects were 2.94 and 2.40 microg/mL. When we compare the variation of 10,11-CBZ after 4h among the AA and AG group, we found no statistical significant differences (P=0.35).

**Discussion:** Although there are in vitro evidences of the involvement of EPHX1 in CBZ metabolism, we found no effect on the serum value of its substrate, 10,11-CBZ. The major limits of the present study is the low number of patients; moreover, clinical and pharmacological variables could interfere with CBZ metabolism.

Sarawatari J, Ishitsu T, Nakagawa K. Update on the genetic polymorphisms of drug-metabolizing enzymes in antiepileptic drug therapy. *Pharmaceuticals* 2010;3:2709-32.

P260

**I MARCATORI TUMORALI: UN MODO SEMPLICE PER STUDIARNE L'INAPPROPRIATEZZA E GESTIRE IL MIGLIORAMENTO DELLA RICHIESTA**

C. Martini, A. Priori, F. Torelli, P. Pauri

*U.O. Patologia Clinica Jesi, Area Vasta 2 - ASUR Marche*

**Obiettivi:** Lo scopo del nostro lavoro, nell'ambito degli obiettivi aziendali 2012 di miglioramento dell'appropriatezza della richiesta e del risparmio delle risorse, è stato quello di individuare strategie semplici e rapide per ridurre sia la ridondanza della richiesta di marcatori tumorali (MT) che l'uso inappropriato nello screening/diagnosi.

**Metodi:** E' stato condotto uno studio dagli archivi SIL per le ricerche di MT ematici, effettuate nel periodo 01/01/2012 - 30/06/2012 per: AFP, CEA, CA 125, CA 15-3, CA 19-9, BHCG, hTG, NSE. Abbiamo considerato inappropriate a priori le richieste contenenti più di 3 MT, in quanto evidentemente prescritte allo scopo di screening/diagnosi, contrariamente a quanto indicato dalle Linee Guida nazionali ed internazionali.

**Risultati:** Per i pazienti interni le richieste di MT sono state 1206 per un totale di 2708 test, abbiamo valutato inappropriate il 9,1% delle richieste che, analizzate per reparto, hanno raggiunto per alcuni il 68%, con un impatto sull'inappropriatezza complessiva del 36%. L'Oncologia è il reparto con il minor numero di richieste inappropriate (0,3%), in quanto correttamente richiede il dosaggio dei MT per valutare la risposta al trattamento e per la diagnosi di recidiva di malattia in pazienti già trattati. Per i pazienti esterni le richieste contenenti MT sono state 3623 per un totale di 6452 test. Abbiamo valutato inappropriate il 4,9% delle richieste. Complessivamente il costo dell'inappropriatezza, solo applicando il criterio basato sulla richiesta di più di 3 MT è di circa 10.000 euro/anno, che aumenterebbe se analizzassimo i dati partendo dal quesito clinico.

**Conclusioni:** I risultati ottenuti utilizzando il criterio della richiesta contemporanea di più di MT, evidenziano una elevata percentuale di inappropriatezza della richiesta, più spiccata per i pazienti interni e particolarmente evidente per alcuni reparti. Il nuovo ruolo del laboratorio è quello di promuovere incontri con gli oncologi per definire dei profili di richiesta d'organo (follow-up e tempistica), creare dei blocchi software su SIL ed organizzare incontri con MMG per fornire indicazioni in merito alle ultime evidenze nell'ambito della richiesta dei MT.