



ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA
DIPARTIMENTO DI SCIENZE
BIOMEDICHE E NEUROMOTORIE

neuro...PILLOLE

Notiziario sui farmaci neurologici *e non*
a cura del Laboratorio di Neurofarmacologia Clinica

Numero 206
25 giugno 2019
Anno XIX

IN QUESTO NUMERO:

1. **MONITORAGGIO** delle **CONCENTRAZIONI LIQUORALI** di **NIMODIPINA** nella **EMORRAGIA SUBARACNOIDEA**
2. **SEGNALAZIONI** di **CASI** di **EPATITE COLESTATICA ACUTA ASSOCIATI** all'USO di **PRODOTTI a BASE** di **CURCUMA**
3. **ALEMTUZUMAB (LEMTRADA®)** NEL TRATTAMENTO DELLA **SCLEROSI MULTIPLA: RESTRIZIONE** delle **INDICAZIONI** di **IMPIEGO CORRELATA** al **PROFILO** di **SICUREZZA**

1. MONITORAGGIO delle CONCENTRAZIONI LIQUORALI di NIMODIPINA nella EMORRAGIA SUBARACNOIDEA

L'emorragia da rottura di un aneurisma subaracnoideo (ESA) rappresenta un'emergenza clinica neurochirurgica e neuro-intensivologica (*J Neuroanaesthesiol Crit Care* 2017;4:49-55). E' una emorragia severa che colpisce in Italia circa 10 casi ogni 100.000 abitanti l'anno per un totale di circa 6.000 nuovi casi/anno (circa il 3% di tutti gli ictus). La mortalità è alta (circa 50% a un mese) e in una parte dei soggetti che sopravvivono residuano sequele neurologiche e cognitive importanti. Queste dipendono dal danno diretto indotto dal sanguinamento e dai successivi processi degenerativi cerebrali dovuti alle complicanze a breve termine e tardive. La **nimodipina** è il farmaco utilizzato in ambito neurointensivologico nella fase di criticità post-chirurgica per prevenire alcune delle complicanze su base neurovascolare che emergono a breve termine (*Clin Exp Hypertens* 2008;30:744-66). La nimodipina è un farmaco di vecchia data classificato come calcio antagonista che mostra una efficacia nel ridurre l'incidenza e la severità del vasospasmo precoce post-neurochirurgico, una temibile complicanza che può dar seguito ad una ischemia clinicamente importante e peggiorativa della prognosi (*Semin Respir Crit Care Med* 2017;38:760-7). Il farmaco, oltre all'inibizione dell'ingresso del calcio nei neuroni, ha mostrato anche effetti di inibizione della ischemia corticale e della formazione di microtromboemboli, attività fibrinolitica ed effetti neuroprotettivi. Questi ultimi potrebbero avere un ruolo nella protezione contro il vasospasmo. L'obiettivo dell'uso di questa terapia nella fase acuta della malattia è di ridurre la frequenza e l'intensità del vasospasmo precoce e delle conseguenti ischemie e la comparsa di deficit a lungo termine. La biodisponibilità orale della nimodipina è bassa e variabile (circa 10%) e il suo legame alle proteine plasmatiche è molto alto (> 95%). Per ridurre la variabilità della biodisponibilità nei soggetti in situazione critica come quelli post ESA e post intervento neurochirurgico viene preferita la somministrazione parenterale a quella orale. Tuttavia le interazioni con i farmaci assunti in coterapia, con le manovre neuro-intensivologiche e con le condizioni critiche dei soggetti rendono molto variabile il suo passaggio attraverso la barriera ematoencefalica e quindi la sua penetrazione nel tessuto

cerebrale, luogo del sito di azione. Inoltre la nimodipina sembra trasportata attivamente fuori dal tessuto cerebrale anche dalla P-glicoproteina, un sistema pompa ATP dipendente, potenzialmente modificabile in queste situazioni cliniche molto critiche. E' quindi evidente che in queste condizioni le concentrazioni di nimodipina ai siti di azione possono essere molto variabili anche a parità di dosi. Le dosi consigliate sono standard, all'occorrenza aggiustate anche in base alla comparsa di effetti collaterali come l'ipotensione arteriosa. I ricercatori del Laboratorio di Neurofarmacologia Clinica e della Terapia Intensiva dell'Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna hanno osservato nell'ambito di un recente studio che nei soggetti con ESA con un quadro di esordio critico e severo, le concentrazioni liquorali di nimodipina correlano con il deficit neurologico, motorio e cognitivo a lungo termine. Infatti i soggetti che a 9-12 mesi dal danno emorragico non manifestavano alcun danno neurologico, motorio o cognitivo avevano, nelle prime tre settimane dal danno, concentrazioni liquorali di nimodipina significativamente più alte (media 326 pg/ml) rispetto ai soggetti che mostravano disabilità (media 174 pg/ml). Questo risultato supporta l'effetto di protezione del tessuto cerebrale dalla degenerazione acuta e progressiva indotta dalla emorragia e dalle sue complicanze a breve termine. Questo studio, sebbene preliminare perché eseguito su una casistica di 23 soggetti, potrebbe avere importanti risvolti pratici. Infatti il monitoraggio delle concentrazioni liquorali del farmaco nella fase di ricovero ospedaliero, metodica ancora poco disponibile nella pratica clinica ma attuata nei Laboratori di Neurobiologia Clinica dell'ISNB, potrebbe essere un presidio oggettivo di supporto ad un aggiustamento di dosi con lo scopo di proteggere al meglio il tessuto cerebrale, ridurre le complicanze acute e ottenere i migliori risultati clinici a lungo termine. Il lavoro è in fase di pubblicazione su uno dei prossimi fascicoli della rivista *Clinical Neuropharmacology*.
A cura di Roberto Riva

2. SEGNALAZIONI di CASI di EPATITE COLESTATICA ACUTA ASSOCIATI all'USO di PRODOTTI a BASE di CURCUMA

L'Istituto Superiore di Sanità (ISS) ha segnalato, all'11 giugno, 20 casi di epatite colestatica acuta, non infettiva e non contagiosa, riconducibili al consumo di integratori a base di curcuma

(<https://www.epicentro.iss.it/fitosorveglianza/aggiornamenti>). Le segnalazioni hanno coinvolto integratori di produttori diversi, per cui una delle ipotesi è che questi prodotti siano accomunati da una contaminazione della materia prima utilizzata per la loro preparazione. Le proprietà medicinali della radice della **Curcuma longa** sono note in Oriente da secoli. I principi attivi sono costituiti in prevalenza da curcuminoidi, il principale dei quali è la **curcumina**, composto polifenolico dal caratteristico colore giallo oro, cui sono attribuite molteplici proprietà: antinfiammatorie, antiossidanti, anticancerogene, epato-protettive, ipolipidemiche (*Biomolecules* 2019, 9, 56; doi:10.3390/biom9020056). Particolare rilievo viene dato alla capacità di modulazione della curcumina dello stato infiammatorio, che è alla base di obesità, diabete, disturbi cardiovascolari e tumori. Studi sperimentali hanno inoltre suggerito un suo possibile effetto "neuroprotettivo", in patologie quali la malattia di Alzheimer (*J Neurochem* 2007;102:1095-104) e la malattia di Parkinson (*Biomedicine & Pharmacother* 2017;92:856-63). L'ampia diffusione di integratori a base di curcuma è riconducibile anche ai presunti effetti "dimagranti" di questi prodotti. La scarsa biodisponibilità orale della curcumina rappresenta un ostacolo al suo utilizzo clinico; tale caratteristica sarebbe riconducibile alla scarsa solubilità in acqua del composto e ad un esteso effetto epatico di primo passaggio. Fra le strategie farmaceutiche adottate per ovviare a questa criticità, l'associazione di molecole di origine naturale che agiscono da "promotori" della biodisponibilità di curcumina, quali la **piperina**: aggiunta in piccole quantità alla curcumina ne aumenta la biodisponibilità di circa 20 volte (*Info Intesa Nr. 282, gennaio 2017*), per probabile riduzione dei processi di trasformazione epatica. I preparati a base di curcuma sono considerati in genere sicuri alle dosi suggerite; non ci sono studi sugli effetti sul feto, per cui è prudente non utilizzarli in gravidanza. Per quanto riguarda infine le interazioni con terapie concomitanti, da studi per lo più *in vitro* o su modelli animali la curcumina è un inibitore sia della glicoproteina-P, coinvolta nei meccanismi di assorbimento, sia di alcuni isoenzimi del citocromo P450 (CYP1A2, CYP2C9, CYP3A4) responsabili del metabolismo di varie categorie di farmaci. Tale effetto di inibizione potrebbe tradursi in un aumento della biodisponibilità delle coterapie e in un potenziamento dei relativi effetti. Prudenza quindi è consigliata nel caso di utilizzo concomitante di farmaci quali la warfarina, substrato degli isoenzimi CYP2C9 e CYP3A4 e con un basso indice terapeutico (*J Ethnopharmacol* 2017;209:1-12).

A cura di Manuela Contin

3. ALEMTUZUMAB (LEMTRADA®) nel TRATTAMENTO della SCLEROSI MULTIPLA: RESTRIZIONE delle INDICAZIONI di IMPIEGO CORRELATA al PROFILO di SICUREZZA

Con una Nota Informativa Importante del 23 aprile scorso l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) e l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) hanno comunicato di aver avviato una rivalutazione dei benefici e dei rischi del farmaco **Lemtrada® (alemtuzumab)** nel trattamento della sclerosi multipla in seguito a segnalazioni di gravi reazioni avverse emerse

nell'uso post-marketing: **eventi avversi cardiovascolari** in stretta associazione temporale con infusioni di Lemtrada® e **reazioni avverse immuno-mediate**. Nel documento viene affermato che "al momento ci sono seri dubbi che le attuali misure di minimizzazione dei rischi siano sufficienti a mitigare tali rischi". Nello specifico sono stati riportati casi di:

- danno epatico, inclusi aumenti delle transaminasi sieriche ed epatite autoimmune (anche casi fatali);
- emorragia alveolare polmonare, infarto miocardico, ictus (incluso ictus ischemico ed emorragico) e dissezione arteriosa cervico-cefalica. Le reazioni possono verificarsi successivamente ad una qualsiasi delle dosi nel corso del ciclo di trattamento. Nella maggior parte dei casi il tempo d'insorgenza rientrava entro 1-3 giorni dall'infusione del farmaco;
- linfocitopenia emofagocitica, una sindrome di attivazione patologica del sistema immunitario, potenzialmente letale, caratterizzata da segni e sintomi clinici di infiammazione sistemica massiva. È associata ad alti tassi di mortalità, se non riconosciuta precocemente e trattata. I sintomi possono presentarsi entro pochi mesi e fino a quattro anni dopo l'inizio del trattamento.

Le misure temporanee concordate fino a quando la revisione non sarà completata includono: la restrizione del trattamento con Lemtrada® solo in adulti con sclerosi multipla recidivante remittente (SM RR) altamente attiva, sottoposti ad almeno altri due trattamenti modificanti la malattia, o in pazienti con SM RR altamente attiva in cui qualsiasi altro trattamento modificante la malattia è controindicato o comunque non adeguato; il monitoraggio dei parametri vitali dei pazienti, compresa la misura della pressione arteriosa, prima e periodicamente durante l'infusione di alemtuzumab; la valutazione della funzionalità epatica prima e durante il trattamento.

Per saperne di più:

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/nota-informativa-importante-su-lemtrada%C2%AE-alemtuzumab-23042019>

Copyright AIFA ©

A cura di Manuela Contin

neuro...Pillole

Periodico mensile d'informazione sui farmaci del Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Alma Mater Studiorum- Università di Bologna
Via Foscolo 7, 40123 Bologna

Proprietà Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Alma Mater Studiorum- Università di Bologna

Direttore responsabile Manuela Contin

Redazione Manuela Contin, Giovanna Lopane, Roberto Riva

Segreteria di redazione Antonella Ferretti

c/o Laboratorio di Neurofarmacologia Clinica, UOC Clinica Neurologica
Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Università di Bologna
IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna

Via Altura 1/8- 40139 Bologna

Tel: 0514966750; Fax: 0514966208

E-mail: dsn.farmaco@unibo.it

<http://www.dibinem.unibo.it>

Stampa in proprio

Registrazione del Tribunale di Bologna, n. 7673 dello 06/06/06