



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 205
27 maggio 2019
Anno XIX

IN QUESTO NUMERO:

1. USO dei FARMACI di DECORSO in GRAVIDANZA nella SCLEROSI MULTIPLA
2. BIOMARCATORI NELLA MALATTIA DI FABRY
3. DOMPERIDONE: PROMEMORIA sulle RACCOMANDAZIONI per la MINIMIZZAZIONE dei RISCHI CARDIACI ed ELIMINAZIONE dell'INDICAZIONE in PEDIATRIA - La NOTA INFORMATIVA dell'AGENZIA ITALIANA del FARMACO

1. USO dei FARMACI di DECORSO in GRAVIDANZA nella SCLEROSI MULTIPLA

La Sclerosi Multipla (SM) è una condizione che non preclude né la genitorialità, né la gravidanza, come appurato da numerosi studi. L'avvento delle terapie modificanti il decorso di malattia (DMT) ha spostato l'interesse dalla valutazione dell'influenza della gravidanza sulla malattia e viceversa, all'effetto che i DMT potrebbero avere su gravidanza e suo esito. Abbiamo chiesto alla dottoressa **Cinzia Scandellari**, neurologa presso l'Unità Operativa Riabilitazione Sclerosi Multipla dell'Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna di fare il punto per il nostro Notiziario sull'utilizzo di queste terapie in gravidanza nella SM.

La Redazione

La diagnosi di SM spesso coincide con l'avvio della DMT; in seguito il neurologo necessita di una finestra temporale per valutare l'andamento di malattia. Il suggerimento è di ricercare una gravidanza in fase stabile, priva di attività di malattia (*Neurol Sci 2017;38:1849-58; Pract Neurol 2019;0:1-9*).

Prima della gravidanza

Quasi tutti i DMT non interferiscono con metodi di contraccezione ormonale; attenendosi alle schede tecniche dei farmaci, metodi contraccettivi vengono richiesti per tutti, ad eccezione del **Glatiramer Acetato (GA)**, a cui recentemente è stata rimossa la controindicazione nell'uso in gravidanza. Analoga considerazione può essere fatta per gli **Interferoni Beta (IFN)**. Per il **Dimetilfumarato (DMF)**, in uso da meno tempo, non sono state rilevate ad oggi criticità significative; la sua breve emivita fa sì che possa essere utilizzato fino alla conferma del concepimento. Nella pratica clinica anche il **Natalizumab (NAT)** può essere utilizzato fino al concepimento. Per altri DMT si rende necessario un congruo periodo di sospensione con proseguimento della contraccezione: 2 mesi per **Fingolimod (FING)**, 4 per **Alemtuzumab (ALEM)**, 12 per **Ocrelizumab (OCRE)**. La sospensione potrebbe esporre la paziente al rischio di importante e severo *rebound* di malattia, come segnalato per FING (*Eur J Neurol 2013;20:e109-10*) e NAT (*Mult Scler Relat Disord 2014;3: 279-81*). Per le donne trattate con **Teriflunomide (TER)** che desiderano iniziare una gravidanza, il farmaco deve essere interrotto e si raccomanda una procedura di eliminazione accelerata per raggiungere

rapidamente una concentrazione ematica < 0,02 mg/l ed evitare potenziali gravi danni al feto. Senza tale pratica, concentrazioni plasmatiche superiori alla soglia di sicurezza si riscontrano per una media di 8 mesi, e a volte anche per 2 anni. **Cladribina (CLA)** interferisce con la sintesi del DNA e richiede contraccezione per almeno 6 mesi dopo l'ultima dose (il trattamento prevede 2 cicli nell'arco complessivo di 2 anni), sia per gli uomini che per le donne. Se queste utilizzano un contraccettivo orale occorre aggiungere un metodo di barriera nelle 4 settimane successive all'ultima dose di ogni anno di trattamento.

Gravidanza

Le ricadute sono rare in gestazione, soprattutto nel terzo trimestre. Le recenti linee guida ECTRIMS/EAN per la gestione farmacologica della SM (*Mult Scler 2018;24:96-120*) indicano che ad oggi nessun farmaco, tranne GA, ha piena approvazione per essere proseguito durante tutta la gravidanza. In casi di rilevante attività di malattia, è possibile proseguire quanto più a lungo trattamenti già in corso con IFN e con GA. Se la malattia è estremamente severa, anche NAT può essere proseguito fino al termine del secondo trimestre. Un'esposizione successiva determina problemi ematologici, generalmente transitori, nel nascituro. NAT può essere somministrato ogni 8 settimane, anziché mensilmente senza una riduzione di efficacia, limitandone così il rischio di esposizione. Altri farmaci vanno evitati, sia per i pochi dati disponibili (DMF, OCRE) sia per potenziale teratogenicità (FING, TER, CLA). Nelle pazienti che hanno utilizzato ALEM persiste la possibilità di sviluppo di malattie autoimmuni tiroidee che, se non riconosciute e trattate, potrebbero aumentare il rischio di aborto o provocare danni permanenti o transitori al feto.

Puerperio – Allattamento

In questa fase potrebbe esservi una ripresa di attività di malattia, in tal caso è necessario ripristinare rapidamente una terapia. L'allattamento non ha controindicazioni, ma se si dovessero utilizzare farmaci, pochi sono probabilmente accettabili: GA e IFN, gli altri sono da evitare.

In conclusione, un'accurata gestione dei DMT può conciliare la necessità di controllare la malattia con il desiderio di genitorialità ed una corretta pianificazione assicura tutele alla mamma, al bambino e alla coppia. **A cura di Cinzia Scandellari**

2. BIOMARCATORI NELLA MALATTIA DI FABRY

La malattia di Fabry (MF) è una malattia multisistemica rara caratterizzata da un difetto genetico del metabolismo dei glicosfingolipidi, dovuto alla riduzione o assenza di attività dell'enzima lisosomiale alfa-galattosidasi A. La diminuzione dell'attività provoca l'accumulo di glicosfingolipidi, quali **globotriaosilceramide (Gb3)** e **globotriasilsfingosina (Lyso-Gb3)** all'interno dei lisosomi, che a sua volta scatena una cascata di eventi cellulari. La trasmissione della malattia è ereditaria e legata al cromosoma X. Il quadro clinico comprende un ampio spettro di sintomi, neurologici (dolore, ictus, episodi ischemici transitori), cutanei (angiocheratoma), renali (proteinuria, insufficienza renale), cardiologici (cardiomiopatia, aritmia), gastrointestinali, cocleo-vestibolari. Si distinguono due forme di malattia di Fabry, classica e ad esordio tardivo. La forma classica mostra quadri clinici caratterizzati da sintomi multisistemici e multiorgano. Le forme ad esordio tardivo presentano una sintomatologia generalmente più lieve, limitata per lo più ad un organo (varianti cardiache e/o renali). Nelle donne il fenotipo varia dall'assenza di sintomi a quadri molto severi, simili a quelli degli uomini. Nell'insieme la varietà e aspecificità della sintomatologia complica l'inquadramento diagnostico, che spesso viene formulato con grande ritardo solo in età adulta. Negli ultimi anni l'interesse scientifico si è focalizzato sullo studio e la ricerca di biomarcatori nei tessuti biologici che possano aiutare non solo nella diagnosi di MF, ma anche nel monitoraggio dell'efficacia degli interventi terapeutici. Il tema dei biomarcatori nella MF è stato oggetto di un corso di aggiornamento che si è tenuto il 17 maggio presso l'Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna (ISNB), a cura del professor **Rocco Liguori**, neurologo, direttore della Unità Operativa Complessa Clinica Neurologica dell'ISNB, esperto di malattie neuromuscolari. Nell'ambito del corso sono stati presi in esame il ruolo del Lyso-Gb3 come biomarcatore ematico di MF e l'utilizzo della biopsia di cute per lo studio del sistema nervoso periferico, basato sull'identificazione dei depositi di Gb3 nel tessuto cutaneo. I Laboratori di Neurobiologia clinica dell'ISNB hanno messo a punto le metodiche sia per la misura delle concentrazioni plasmatiche di Lyso-Gb3, mediante cromatografia liquida ad ultra-alta pressione con rivelatore di spettrometria di massa, sia per l'identificazione dei depositi cutanei di Gb3 mediante tecnica ad immunofluorescenza diretta. Dalla revisione dei dati disponibili, negli uomini il Lyso-Gb3 plasmatico sembra affidabile nel discriminare fra soggetti con MF, nelle forme sia classiche che ad esordio tardivo, e soggetti senza MF e controlli. Nelle donne risulta invece meno affidabile, specie nelle forme ad esordio tardivo, che possono mostrare un certo grado di sovrapposizione delle concentrazioni plasmatiche di Lyso-Gb3 rispetto ai valori dei controlli. Promettente risulta il suo impiego nel monitorare l'efficacia degli interventi terapeutici e nella definizione del grado di severità della malattia. Dati preliminari ottenuti nei Laboratori hanno evidenziato come la misura di Lyso-Gb3 plasmatico abbinata alla determinazione dei depositi di Gb3 da biopsia di cute potrebbe contribuire ad un più preciso inquadramento diagnostico della MF.

A cura di Manuela Contin

3. DOMPERIDONE: PROMEMORIA sulle RACCOMANDAZIONI per la MINIMIZZAZIONE dei RISCHI CARDIACI ed ELIMINAZIONE dell'INDICAZIONE in PEDIATRIA - La NOTA INFORMATIVA dell'AGENZIA ITALIANA del FARMACO

Domperidone, antagonista della dopamina con proprietà antiemetiche, è indicato per alleviare i sintomi di nausea e vomito ed è soggetto dal 2014 a restrizioni d'uso a causa del rischio di eventi avversi cardiaci gravi (vedi n° 148 di **neuro...Pillole**). L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), constatata una limitata consapevolezza degli operatori sanitari in merito alle restrizioni d'uso e avvertenze riguardanti domperidone ha diramato questo mese una Nota Informativa Importante ricordando che:

- l'uso di domperidone è associato ad un aumento del rischio di eventi avversi cardiaci gravi, tra cui prolungamento dell'intervallo QTc, torsioni di punta, grave aritmia ventricolare e morte cardiaca improvvisa.
- I medicinali a base di domperidone sono controindicati nei pazienti con insufficienza epatica da moderata a grave; nei pazienti che presentano un prolungamento noto degli intervalli nel sistema di conduzione cardiaco e nei pazienti con disturbi elettrolitici significativi o malattie cardiache quali ad esempio l'insufficienza cardiaca congestizia; in caso di somministrazione concomitante dei farmaci che inducono il prolungamento del QT; in caso di somministrazione concomitante di potenti inibitori dell'isoenzima CYP3A4. Fra questi ricordiamo farmaci antifungini quali ketoconazolo, fluconazolo; antibiotici macrolidi (claritromicina, eritromicina); antidepressivi inibitori della ricaptazione di serotonina (fluoxetina, fluvoxamina); il succo di pompelmo.
- Domperidone deve essere usato alla minima dose efficace per il minor tempo possibile. La durata massima del trattamento solitamente non deve eccedere una settimana.
- A seguito di nuove evidenze sull'uso di domperidone in pediatria, l'**indicazione nei bambini di età inferiore a 12 anni o peso inferiore a 35 kg è stata eliminata.**

Per saperne di più:

http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/DHPC_domperidone_02.05.2019.pdf 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