



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 185
20 luglio 2017
Anno XVII

IN QUESTO NUMERO:

1. FARMACOGENETICA della MALATTIA di PARKINSON nella PRATICA CLINICA
2. NOTE sulle INTERAZIONI FARMACOCINETICHE con i PREPARATI a BASE di CANNABINOIDI
3. EDAVARONE (RADICUT®) APPROVATO in ITALIA nel TRATTAMENTO della SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA

1. FARMACOGENETICA della MALATTIA di PARKINSON nella PRATICA CLINICA

La farmacogenetica mira a identificare i fattori genetici che possono contribuire alla variabilità intersoggetto nella risposta alle terapie farmacologiche. Lo scopo ultimo sarebbe quello di personalizzare i trattamenti adattandoli alle caratteristiche individuali, identificando in anticipo i soggetti rispondenti o non rispondenti alle terapie, o più a rischio di reazioni avverse ai farmaci. La Malattia di Parkinson (MP) è caratterizzata da un'ampia variabilità interindividuale, sia nelle manifestazioni cliniche, sia nella risposta alle terapie. Gli studi di farmacogenetica condotti nell'ambito della MP sono numerosi, ma l'impatto fin qui esercitato sulla pratica clinica è modesto. Un'interessante rassegna pubblicata di recente ha fatto il punto sull'argomento (*Mov Disord Clin Pract* 2017;4:173-80). Vengono identificati 3 campi d'interesse principali: 1) la risposta motoria alle terapie dopaminergiche (levodopa-LD e agonisti dopaminergici-AD); 2) le complicanze motorie alla terapia con LD (fluttuazioni motorie, discinesie); 3) gli effetti indesiderati delle terapie dopaminergiche (disautonomia, disfunzioni cognitive, comportamentali e del ciclo sonno-veglia). I risultati dell'analisi, in estrema sintesi, sono i seguenti:

1) Non sono stati rintracciati effetti genetici maggiori sulla farmacocinetica della LD: il gene SLC6A3, che codifica il trasportatore della dopamina-DA (DAT) e il gene polimorfico che regola l'attività dell'enzima dopa-decarbossilasi (AADC), coinvolto nella sintesi di DA a partire da LD, sono stati associati a modifiche della risposta in acuto alla LD in alcuni studi, mentre i geni della monoamino ossidasi B (MAO-B) e della catecol-O-metiltransferasi (COMT) sono stati messi in relazione a possibili variazioni della risposta a lungo termine alla LD. Il significato clinico di queste segnalazioni rimane marginale. D'altro canto, il contributo del citocromo P-450 nella variabilità alla risposta agli AD è stato testato utilizzando, fra gli altri, la ciprofloxacina, potente inibitore dell'isoenzima CYP1A2, coinvolto nel metabolismo del ropinirolo. Un aggiustamento delle dosi dell'AD può essere necessario in caso d'introduzione o sospensione del trattamento antibiotico (*Clin Ther* 2006;28:1065-78).

Nessuna relazione è stata identificata fra i geni DRD2 e DRD3 che codificano i recettori D2 e D3, bersaglio dell'azione degli AD, e la relativa risposta motoria.

2) Risultati contrastanti sono stati pubblicati su di una possibile associazione fra il gene DRD2 e le discinesie indotte da LD. Sono stati esplorati anche geni che regolano l'attività di vie non dopaminergiche (glutammatergica, serotoninergica), con esiti incosistenti.

3) Alcuni lavori hanno suggerito una possibile relazione fra sonnolenza diurna o attacchi di sonno ed i geni DRD4 e COMT; uno studio ha trovato una significativa associazione fra attacchi di sonno e il gene codificante l'ipocretina (*Sleep* 2005;28:871-5). Infine, nei pazienti con disturbo del controllo degli impulsi, in terapia con AD, è stata riportata una possibile associazione con i geni DRD3 e GRIN2B, che codifica la subunità 2B dei recettori glutammatergici (*Mov Disord* 2009;24:1803-10). **A cura di Manuela Contin**

2. NOTE sulle INTERAZIONI FARMACOCINETICHE con i PREPARATI a BASE di CANNABINOIDI

Ricollegandoci all'uso degli estratti di Cannabis sativa nelle epilessie gravi dell'infanzia trattato il mese scorso (vedi n° 184 di **neuro...Pillole**), riteniamo utile ricordare le possibili interazioni farmacocinetiche con i preparati a base di cannabinoidi, dato il crescente interesse per il loro uso terapeutico. Principali componenti dei preparati attualmente disponibili sono il **delta-9-tetraidrocannabinolo** (THC), agonista parziale dei recettori CB1 e CB2 e il **cannabidiolo** (CBD), debole antagonista CB1 e CB2 e modulatore allosterico negativo CB1. Il rapporto THC/CBD, quest'ultimo privo degli effetti psicogeni del THC, condiziona il possibile effetto terapeutico: il razionale è utilizzare preparati a contenuto standardizzato dei due composti, mirati a contenere la psicoattività e ad incrementare gli effetti clinici mediati dai cannabinoidi. Entrambi i composti sono metabolizzati dal citocromo P450 (isoenzimi CYP3A4 e CYP2C9) (*Clin Pharmacol Ther* 2009;85:273-6; *Curr Drug Metab* 2016;17:206-16). Agenti induttori del CYP3A4 determinano un moderato aumento della eliminazione del THC con riduzione delle sue concentrazioni plasmatiche, mentre gli inibitori causano una riduzione della eliminazione di entrambi, con un significativo aumento delle relative concentrazioni plasmatiche (*GW Pharma Ltd*,

www.medicines.org.uk/emc/medicine/23262). Il CBD è metabolizzato anche dall'isoenzima CYP2C19 e inibitori di questo isoenzima determinano un selettivo aumento delle concentrazioni plasmatiche del cannabinoide (*Clin Pharmacokinet* 2016;55:1353-68). In alcuni casi i diversi effetti dei vari agenti potenzialmente interagenti sono da considerare con attenzione, in quanto possono essere associati a risultati contrapposti sul metabolismo di THC e CBD, modificandone anche i relativi rapporti, con una possibile alterazione dell'azione clinica ricercata. Il THC è un potente induttore del CYP1A2, mentre il CBD è un potente inibitore del CYP3A4, del CYP2D6 e CYP1A1 (*Biochem Pharmacol* 2010;79:1691-8). Entrambi sono potenti inibitori del CYP2C9 (*Drug Metab Pharmacokinet* 2012;27:294-300) (Tabella 1).

Tabella 1. Isoenzimi coinvolti nella farmacocinetica di CBD e THC

CANNABINOIDE	VIE METABOLICHE	INDUCE	INIBISCE
CBD	CYP3A4, CYP2C9	-	CYP3A4, CYP2D6, CYP1A1, CYP2C9
THC	CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19	CYP1A2	CYP2C9

Alcune delle interazioni farmacocinetiche possono avere un importante effetto clinico. Per esempio, nei pazienti che assumono **warfarina**, l'uso di preparati a base di THC/CBD è stato associato ad un aumento dell'effetto anticoagulante della warfarina (↑INR, International Normalized Ratio), mediato da una possibile inibizione del metabolismo del farmaco ad opera dei cannabinoidi (*Ann Pharmacother* 2009;43:1347-53); nei soggetti in terapia con **teofillina** l'uso ricreativo dei cannabinoidi può portare ad un aumento del metabolismo del farmaco, che si traduce in una riduzione delle concentrazioni plasmatiche e del relativo effetto (*Drug Metab Rev* 2014;46:86-95); nei pazienti in trattamento con **clobazam** l'uso di CBD ne inibisce il metabolismo, aumentando in maniera marcata le concentrazioni della benzodiazepina e del suo metabolita attivo, **norclobazam** (*Epilepsia* 2015;56:1246-51) (vedi n° 170 di **neuro...Pillole**). Numerosi sono i farmaci eliminati attraverso le vie metaboliche ricapitolate in Tabella 1, ed è quindi necessario porre particolare attenzione quando si prescrive una terapia aggiuntiva con cannabinoidi. La risultante finale non è sempre facile da definire a priori, a causa delle azioni anche contrastanti esercitate da THC e CBD sui diversi isoenzimi, e si consiglia di monitorare attentamente i pazienti. La conoscenza delle vie metaboliche dei farmaci in co-terapia può essere di aiuto nel prevedere le interazioni. Ricordiamo che il nostro Laboratorio di Neurofarmacologia Clinica fornisce un servizio di consulenza sui farmaci e le terapie neurologiche, che può essere di supporto nel valutare le possibili interazioni farmacologiche.

A cura di Roberto Riva

**3. EDAVARONE (RADICUT®) APPROVATO
in ITALIA nel TRATTAMENTO della SCLEROSI
LATERALE AMIOTROFICA**

Con una determina del mese scorso ([Determina AIFA, 28 giugno 2017](#)), l'Agenzia Italiana del Farmaco ha autorizzato

l'utilizzo di **edavarone** (Radicut®, Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation, Giappone) nel "trattamento di pazienti con diagnosi definita o probabile di sclerosi laterale amiotrofica (SLA)". L'eziologia della SLA è tuttora sconosciuta, ad eccezione di forme famigliari associate a mutazioni di due specifici geni (*Nature* 1993;362:59-62; *Neuron* 2011;72:245-56). È stato ipotizzato che lo stress ossidativo causato dai radicali liberi possa giocare un ruolo nella patogenesi della malattia, non solo nella degenerazione del motoneurone, ma anche nelle disfunzioni della glia e dell'endotelio cellulari (*Free Radic Biol Med* 2013;65:509-27). L'edavarone è stato inizialmente messo a punto in Giappone per il trattamento degli ictus, e successivamente testato, dopo i primi risultati promettenti su modelli animali, in pazienti con SLA, con risultati clinici deludenti (*Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2014;15:610-17). Da un'analisi *post-hoc* tuttavia una sottopopolazione di pazienti, con specifiche caratteristiche (comparsa della malattia < 2 anni, disabilità moderata, una buona funzionalità respiratoria) mostrava una risposta positiva al farmaco, e su questa tipologia di pazienti si sono orientate le sperimentazioni successive. Da uno studio recente, condotto su 137 pazienti con SLA rispondenti ai requisiti sopra indicati, edavarone è risultato significativamente efficace, rispetto al placebo, nel rallentare, sia pur lievemente, la progressione dei sintomi della malattia (*Lancet Neurol* 2017;16:505-12). Il trattamento prevede somministrazioni per infusioni endovena giornaliere per due settimane consecutive, e successivamente ad intervalli quindicinali. Il farmaco è prescrivibile dal neurologo, con piano terapeutico, ed è inserito nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale (fascia H).

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 Fiorenzo Albani, 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