



IN QUESTO NUMERO:

1. Le POSSIBILI INTERAZIONI fra TERAPIE a base di ANTICORPI MONOCLONALI e FARMACI ANTICRISI
2. Le NUOVE LINEE GUIDA EUROPEE per il TRATTAMENTO della SINDROME di TOURETTE e altri DISTURBI da TIC
3. PAXLOVID® (NIRMATRELVIR/RITONAVIR) DISPONIBILE in FARMACIA su RICETTA del MEDICO di MEDICINA GENERALE per il TRATTAMENTO PRECOCE del COVID-19

1. Le POSSIBILI INTERAZIONI fra TERAPIE a base di ANTICORPI MONOCLONALI e FARMACI ANTICRISI

Negli ultimi anni gli **anticorpi monoclonali (mAb)** sono emersi come la classe di agenti terapeutici in più rapida crescita. I mAb hanno rivoluzionato il trattamento di tumori maligni e malattie autoimmuni, come l'artrite reumatoide e di malattie infiammatorie croniche dell'intestino, come la malattia di Chron. Le indicazioni terapeutiche si sono estese nei campi delle malattie respiratorie, metaboliche, oftalmiche e del sistema nervoso centrale (vedi n° 190 di *neuro...Pillole*); recentemente alcuni mAb sono stati autorizzati in via temporanea con l'indicazione specifica per il COVID-19. Ne consegue che i mAb possono essere sempre più frequentemente co-somministrati con altri farmaci, con il rischio di interazioni. Una rassegna di recente pubblicazione ha preso in esame le possibili interazioni fra **mAb e farmaci anticrisi (FAC)** (*Epilepsia* 2022;63:271-89). La maggior parte dei mAb impiegati in clinica sono **immunoglobuline**; mAb cosiddetti **bispecifici** sono rappresentati dal blinatumomab, indicato per il trattamento degli adulti con leucemia linfoblastica acuta. Altre tipologie includono gli **anticorpi farmaco coniugati** (vedi brentuximab vedotin), e i **radioimmunoconiugati** (vedi ibritumomab tiuxetano), impiegati in campo oncologico. Sono quattro le tipologie delle possibili interazioni mAb-FAC: 1) i mAb possono indirettamente alterare la concentrazione dei FAC nel plasma; 2) i mAb possono modificare la farmacocinetica dei FAC; 3) i mAb sono "vittime" di inibizione o induzione enzimatica da parte dei FAC; 4) si instaura un'interazione farmacodinamica fra mAb e FAC. Nel complesso la letteratura non riporta interazioni allarmanti tra mAb e FAC, tuttavia, alcune combinazioni sono sconsigliate, o richiedono il monitoraggio terapeutico e/o l'aggiustamento della dose dei farmaci (**Tabella 1**). Dal punto di vista farmacocinetico le terapie a base di mAb sono somministrate per via parenterale, poiché soggette a proteolisi nel tratto gastrointestinale. L'assorbimento dal sito d'iniezione avviene per lo più tramite il sistema linfatico: il tempo di picco di concentrazione plasmatica dei mAb dopo somministrazione sottocutanea o intramuscolare è generalmente ricompreso fra 1-8 giorni (*Clin Pharmacokin*

2013;52:83-124). I mAb si distribuiscono nel plasma e/o nei fluidi extracellulari e non sono legati alle proteine plasmatiche; il passaggio attraverso la barriera ematoencefalica integra è minimo o nullo. L'eliminazione avviene per catabolismo lisosomiale con la produzione di peptidi ed amminoacidi. L'emivita di eliminazione può variare da giorni a settimane; gli effetti sui FAC possono persistere per diverse settimane dopo l'interruzione dei mAb.

Tabella 1. Potenziali interazioni fra mAb e FAC

mAb	FAC	INTERAZIONE	ESITO/RACCOMANDAZIONE
-Sacituzumab govitecan	CBZ PHT PB CNB FBM	Induzione metabolica (UGT) FAC→mAb	↓ efficacia mAb. Evitare la combinazione.
	VPA	Inibizione metabolica (UGT) FAC→mAb	↑ tossicità mAb. Evitare la combinazione.
-Trastuzumab emtansine	STP CNB?	Inibizione metabolica (CYP3A4) FAC→mAb	↑ tossicità mAb. Evitare la combinazione.
-Brentuximab vedotin -Polatuzumab vedotin	STP CNB?	Inibizione metabolica (CYP3A4) FAC→mAb	↑ tossicità mAb. Se possibile utilizzare un FAC non-inibitore del CYP3A4; monitorare gli EA.
-Gemtuzumab ozogamicin -Inotuzumab ozogamicin	CBZ OXC CNB LCS LTG	Farmacodinamica	Rischio di aritmie cardiache. Monitoraggio ECG, attenzione a ipopotassiemia e ipomagnesiemia.
-Ibritumobab tiuxetano	VPA	Farmacodinamica	Trombocitopenia. Monitoraggio frequente di segni e sintomi.
-Siltuximab -Sarilumab -Satralizumab -Tocilizumab -Certolizumab pegol -Infliximab -Golimumab -Adalimumab	CBZ CLB CNP PHT PMP ZNS	↑ eliminazione FAC (CYP) all'inizio del trattamento con mAb; ↓ eliminazione FAC alla sospensione del mAb	Possibili fluttuazioni delle concentrazioni plasmatiche dei FAC, del controllo delle crisi e degli EA. Monitoraggio terapeutico dei FAC; aggiustamento della dose ove necessario.

CBZ, carbamazepina; PHT, fenitoina; PB, fenobarbitale; CNB, cenobamato; FBM, felbamato; VPA, acido valproico; STP, stiripentolo; OXC, oxcarbazepina; LCS, lacosamide; LTG, lamotrigina; CLB, clobazam; CNP, clonazepam; PMP, perampnel; ZNS, zonisamide; UGT, UDP-glucuroniltrasferasi; EA, eventi avversi; ECG, elettrocardiogramma.

Tabella riadattata da: Berman E., et al., *Epilepsia* 2022;63:271-89.

A cura di Chiara Cancellarini, Manuela Contin

2. Le NUOVE LINEE GUIDA EUROPEE per il TRATTAMENTO della SINDROME di TOURETTE e altri DISTURBI da TIC

La Sindrome di Tourette (ST) è un disturbo del neurosviluppo “di confine” tra neurologia, neuropediatria e psichiatria; tic motori e vocali si associano con grande frequenza a comorbidità psichiatrica. Nuove Linee Guida (LG) Europee per la valutazione e il trattamento della ST e altri disturbi da tic, in bambini e adulti, sono state pubblicate recentemente in un numero dedicato della rivista ECAP (*Eur Child Adolesc Psychiatry 2022;31: “Update of the European clinical guidelines for Tourette Syndrome and other tic disorders”*), strutturate in 4 parti: 1) valutazione, 2) interventi psicologici, 3) trattamento farmacologico, 4) stimolazione cerebrale profonda. Precedenti LG erano state proposte nel 2011 dalla Società Europea per lo Studio della ST (ESSTS). In particolare, per quanto riguarda il **trattamento**, le nuove raccomandazioni scaturiscono dalla revisione dei dati disponibili dalla letteratura in inglese (LG basate sulle evidenze, metanalisi e studi controllati) e gli esiti di un’indagine condotta fra gli esperti della ESSTS in merito alle strategie terapeutiche adottate nella pratica clinica in bambini e adulti con ST. Dopo un intervento psicoeducativo iniziale, un trattamento comportamentale (TC) è raccomandato come prima linea, per bambini e adulti (*Eur Child Adolesc Psychiatry 2022;31:403-23*). Il trattamento farmacologico (TF) dei tic viene indicato in caso di insuccesso, non accessibilità/fattibilità del TC, o per preferenza del paziente (da solo o in associazione al TC) se è presente compromissione della qualità della vita, funzionale e sociale, o disagio soggettivo a causa dei tic (*Eur Child Adolesc Psychiatry 2022; 31:425-41*). La maggior parte delle evidenze scientifiche più recenti supportano l’uso dei **farmaci antidopaminergici**, soprattutto di nuova generazione. In particolare, l’**aripiprazolo**, appartenente alla classe degli antipsicotici, ha mostrato un favorevole rapporto rischio-beneficio in studi randomizzati controllati; dall’indagine fra gli esperti della ESSTS risulta il farmaco più utilizzato, sia in bambini/adolescenti che adulti, per il più favorevole profilo di eventi avversi (EA). Altri agenti antipsicotici proposti sono la **tiapride**, il secondo più utilizzato per bambini e adolescenti, soprattutto in Germania, e il **risperidone**, con evidenti dati di efficacia, ma associato a EA metabolici ed aumento di peso. **Agenti noradrenergici (clonidina e guanfacina)** sono indicati come trattamento di prima linea nei tic lievi/moderati in pazienti con associata sindrome di deficit d’attenzione e iperattività (ADHD), ma hanno scarsi benefici in assenza di ADHD. Nei pazienti resistenti possono essere prese in considerazione terapie con scarse evidenze o più alto rischio di EA extrapiramidali, quali pimozide, aloperidolo (unico in Europa con indicazione per ST e tic), topiramato, agenti derivati dalla cannabis e iniezione di tossina botulinica. Le LG della Accademia Americana di Neurologia riportano moderata evidenza di efficacia per prodotti della medicina tradizionale cinese, granuli 5-ling e Ningdong (*Neurology 2019;92:896-906*); le LG europee dissentono per le limitate informazioni di sicurezza, per lo più in cinese e per il contenuto di sostanze non consentite in Europa. Infine, la stimolazione cerebrale profonda viene indicata come trattamento sperimentale per

pazienti attentamente selezionati, gravi e resistenti agli altri interventi. Le LG della ESSTS nel sommario sono integrate da un algoritmo pratico sul trattamento della ST, che deve comunque basarsi su un processo decisionale condiviso tra medico e paziente (*Eur Child Adolesc Psychiatry 2022;31:377-82*).
A cura di Margherita Santucci

3. PAXLOVID® (NIRMATRELVIR/RITONAVIR) DISPONIBILE in FARMACIA su RICETTA del MEDICO di MEDICINA GENERALE per il TRATTAMENTO PRECOCE del COVID-19

Con un comunicato del 20 aprile scorso l’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha annunciato che a partire dal 21 aprile i medici di medicina generale (MMG) potranno prescrivere il farmaco antivirale **Paxlovid®** (Pfizer Europe MA EEIG), a base di nirmatrelvir/ritonavir, per il trattamento precoce del COVID-19. Paxlovid® è indicato “per il trattamento di pazienti adulti che non necessitano di ossigenoterapia supplementare e che sono ad elevato rischio di progressione a COVID-19 severa, come ad esempio i pazienti affetti da patologie oncologiche, malattie cardiovascolari, diabete mellito non compensato, bronco-pneumopatia cronica e obesità grave”. AIFA sottolinea che il trattamento deve essere iniziato il più precocemente possibile, e comunque entro cinque giorni dall’insorgenza dei sintomi. Necessaria un’attenta ricognizione delle terapie eventualmente assunte dai pazienti, per valutare il rischio di interazioni. La prescrizione da parte del MMG è subordinata alla compilazione di un **Piano terapeutico**; il ritiro del farmaco è gratuito, e può essere fatto direttamente nelle farmacie territoriali. Rimane comunque possibile la prescrizione da parte di tutti i centri specialistici COVID-19 individuati dalle Regioni.

Per saperne di più:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1621225/Comunicato_AIFA_n.692_EN.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
c/o Ospedale Bellaria – Via Altura 3 - 40139 Bologna

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

Direttore responsabile Manuela Contin

Redazione Manuela Contin, Giovanna Lopane, Margherita Santucci, Chiara Cancellorini

Segreteria di redazione Antonella Ferretti

c/o Laboratorio di Neurofarmacologia Clinica, Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Università di Bologna e IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna - Via Altura 1/8- 40139 Bologna - Tel: 0514966750; Fax: 0514966208

E-mail: dsn.farmaco@unibo.it - <https://dibinem.unibo.it/it>

Stampa in proprio

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