



ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE
NEUROLOGICHE

neuro...PILLOLE

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

Numero 129
29 giugno 2012
Anno XII

IN QUESTO NUMERO:

1. FARMACI ANTIEPILETTICI di SECONDA GENERAZIONE e GRAVIDANZA
2. α -SINUCLINA nel COLON: un MARCATORE DIAGNOSTICO di MALATTIA di PARKINSON?
3. IL MATERIALE EDUCAZIONALE dell'AIFA su TINSET® 25 mg/mL GOCCE ORALI SOSPENSIONE

1. FARMACI ANTIEPILETTICI di SECONDA GENERAZIONE e GRAVIDANZA

L'utilizzo dei farmaci antiepilettici (FAE) durante la gravidanza pone una serie di problematiche complesse per il clinico, che si trova a dover bilanciare nelle scelte terapeutiche la possibile tossicità dei farmaci sul feto contro i rischi di un controllo non adeguato della sintomatologia nella madre. Negli ultimi anni, anche con l'ausilio di "Registri clinici" multicentrici, nazionali ed internazionali (vedi n° 119 di *neuro...Pillole*), sono stati raccolti dati clinici controllati sull'utilizzo dei FAE di "prima generazione" (carbamazepina, fenobarbitale, acido valproico), che hanno permesso di impostare e consolidare un uso razionale e consapevole di questi farmaci dalla fase di pianificazione, ove possibile, del concepimento, alla gestione della terapia durante la gestazione e nella fase post parto, tenendo conto di una serie di problematiche, che includono:

- a) il rischio di malformazioni congenite maggiori nel nascituro (vedi n° 57 e 119 di *neuro...Pillole*);
- b) le importanti modifiche farmacocinetiche dei FAE durante la gravidanza;
- c) i possibili rischi per il neonato derivanti dall'allattamento, a breve e lungo termine (vedi n° 26 e 112 di *neuro...Pillole*).

Con l'eccezione della lamotrigina (LTG), i dati pubblicati riguardo l'utilizzo dei FAE cosiddetti di "seconda generazione" (vedi n° 67 di *neuro...Pillole*) in gravidanza sono ancora molto lacunosi, come sottolineato in una *review* sull'argomento pubblicata il mese scorso (*Expert Rev Neurother* 2012;12:707-17). In particolare (Tabella 1):

- a) la LTG sembra presentare un profilo teratogeno relativamente sicuro: a dosi giornaliere < 300 mg non è risultata associata ad un rischio aumentato di malformazioni (*Lancet Neurol* 2011;10:609-17). I dati disponibili mostrano d'altro canto un rischio aumentato di malformazioni congenite maggiori, in particolare labio e/o palatoschisi, associate all'uso di topiramato (*Lancet Neurol* 2011;10:609-17) (vedi n° 115 di *neuro...Pillole*).
- b) Come riportato in Tabella 1, le concentrazioni plasmatiche dei nuovi FAE si riducono significativamente durante la gravidanza: fra i meccanismi coinvolti, l'aumento del flusso ematico renale e della filtrazione glomerulare, che interessano specialmente i

farmaci eliminati prevalentemente per via renale, come il levetiracetam, il gabapentin ed il pregabalin; l'accelerato metabolismo indotto dai cambiamenti ormonali, specie sulla via della glucuronazione, che interessa in particolare farmaci quali LTG e oxcarbazepina. I valori preconcepimento delle concentrazioni plasmatiche dei FAE sono importanti come riferimento per gli eventuali aggiustamenti di dose nel corso della gravidanza. E' importante sottolineare come queste modifiche farmacocinetiche siano reversibili in genere entro 3-4 settimane dal parto, e che particolare attenzione clinica va dedicata anche alla fase post parto, in modo da evitare eventuali sovradosaggi.

c) Tutti i FAE di seconda generazione diffondono nel latte materno in maniera considerevole e possono raggiungere nel neonato concentrazioni plasmatiche comparabili a quelle ottenibili durante un trattamento attivo, come nel caso della LTG, anche a causa dell'incompleto sviluppo della funzionalità metabolica e renale del neonato durante le prime settimane di vita. Sono rare comunque le segnalazioni di effetti indesiderati nei neonati allattati al seno, riconducibili a sedazione e difficoltà nella suzione (*Psychiatry Clin Neurosci* 2010;64:460-8). Le linee guida correnti generalmente incoraggiano le donne in terapia con FAE ad allattare al seno i loro bambini (*Epilepsia* 2005; 46, *Suppl. 9:117-24*).

TABELLA 1. CARATTERISTICHE PRINCIPALI DI ALCUNI DEI FARMACI ANTIEPILETTICI DI SECONDA GENERAZIONE IN GRAVIDANZA

FARMACO ANTIEPILETTICO	CONCENTRAZIONI PLASMATICHE MATERNE	RAPPORTO LATTE/PLASMA	RISCHIO TERATOGENO
GABAPENTIN	Dati non disponibili	~ 1	Dati insufficienti
LAMOTRIGINA	↓ 40-60%	0,47-0,77	Basso
LEVETIRACETAM	↓ 40%	~ 1	Basso*
OXCARBAZEPINA (MONO IDROSSI DERIVATO)	↓ 30-40%	0,5-1	Basso*
PREGABALIN	Dati non disponibili	~ 1	Non studiato
TOPIRAMATO	↓ 30- 40%	0,67-1,1	Significativo
ZONISAMIDE	Dati insufficienti	~ 1	Dati insufficienti

* Dati preliminari

Tabella riadattata in parte da: Reimers A and Brodtkorb E. Second generation antiepileptic drugs and pregnancy. A guide for clinicians. *Expert Rev Neurother* 2012;12:707-17.

2. α -SINUCLINA nel COLON: un MARCATORE DIAGNOSTICO di MALATTIA di PARKINSON ?

La Malattia di Parkinson (MP) è caratterizzata, dal punto di vista neuropatologico, da una progressiva degenerazione dei neuroni dopaminergici nigrostriatali con perdita di dopamina nello striato. Fra i meccanismi responsabili della morte cellulare è stato suggerito l'accumulo della proteina α -sinucleina, presente in forma aggregata in inclusioni chiamate "Corpi di Lewy", identificate non solo a livello della sostanza nera, ma anche in diverse aree corticali e del diencefalo, nei gangli del sistema simpatico e nel tratto gastrointestinale. La presenza di agglomerati di α -sinucleina nel tratto gastrointestinale e l'osservazione clinica dell'elevata incidenza di sintomi gastrointestinali, in particolare stipsi, in soggetti che successivamente manifestano MP (*Neurology* 2001;57:456-62) ha portato alcuni ricercatori a formulare l'ipotesi che la MP potrebbe originare a livello del sistema nervoso gastroenterico (*Neurosci Lett* 2006;396:67-72). A supporto di questa ipotesi, i risultati di due recenti studi suggeriscono che l'accumulo di α -sinucleina nei neuroni del colon potrebbe essere un marker biologico precoce di MP. Nel primo studio (*Mov Disord* 2012;27:709-15) i ricercatori hanno effettuato una **sigmoidoscopia** (procedura ambulatoriale rapida, poco invasiva, che non richiede sedazione, con cui si procede all'ispezione mediante un tubicino flessibile del sigma, segmento intestinale fra il colon discendente ed il retto), con prelievo biptico, in tre gruppi di soggetti: a) 10 pazienti con diagnosi precoce di MP, non ancora in trattamento farmacologico; b) 23 soggetti sani; c) 23 soggetti affetti da malattia intestinale di natura infiammatoria. Livelli patologici di α -sinucleina sono stati trovati solo nei campioni biptici prelevati dai pazienti con MP ed in nessuno dei campioni prelevati dai soggetti sani e da quelli affetti da malattia intestinale infiammatoria. Nel secondo studio (*Mov Disord* 2012;27:716-9) gli stessi autori hanno analizzato campioni biptici intestinali di tre pazienti con MP che 2-5 anni prima dell'insorgenza dei sintomi si erano sottoposti ad una colonscopia, riscontrando un accumulo di α -sinucleina in tutti e tre i pazienti. Pur con cautela, gli autori suggeriscono che la colon/sigmoidoscopia potrebbe diventare un mezzo di facile approccio per effettuare una diagnosi precoce di MP. Sottolineano comunque che si tratta di osservazioni preliminari, che necessitano di conferma da parte di altri laboratori, specie per quanto riguarda la riproducibilità della tecnica diagnostica e la sua specificità per la MP.

3. IL MATERIALE EDUCAZIONALE dell'AIFA su TINSET® 25 mg/mL GOCCE ORALI SOSPENSIONE

Ci eravamo già occupati in passato (vedi n° 95 di *neuro...Pillole*) delle segnalazioni di casi di sovradosaggio con conseguenti gravi reazioni avverse cardiache e a carico

del sistema nervoso centrale verificatesi in bambini trattati con la specialità medicinale **Tinset® 25 mg/mL gocce orali sospensione** (Prodotti Formenti S.r.l.). Il farmaco è a base di **oxatomide**, principio attivo antistaminico indicato nella prevenzione e trattamento di affezioni allergiche. In seguito ad ulteriori recenti errori posologici occorsi in bambini e alle conseguenti reazioni indesiderate segnalate, la ditta produttrice, d'intesa con l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha deciso nel mese scorso di modificare il regime di fornitura del farmaco, da "Ricetta Ripetibile" a "Ricetta non Ripetibile" da rinnovare volta per volta. Inoltre, al momento della dispensazione del farmaco, il farmacista dovrà fornire al genitore o a chi assiste il bambino un opuscolo informativo che sottolinea l'importanza della corretta posologia, i rischi di sovradosaggio ed i segni clinici correlati. Per saperne di più: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/approvazione-aifa-materiale-educazionale-su-tinset-25-mgml-gocce-orali-sospensione-oxatomide>. Copyright © AIFA

SITO WEB

Healthcompetence (<http://www.healthcompetence.eu/>) è una infrastruttura paneuropea aperta che vuole fornire informazioni sui tutti i progetti di ricerca finanziati dalla Commissione Europea sul tema Salute nell'ambito del VI e VII Programma Quadro. Le informazioni includono i centri partecipanti e i risultati ottenuti in termini di pubblicazioni, brevetti e offerte di tecnologia. In questa maniera **Healthcompetence** facilita anche i diversi soggetti coinvolti nella ricerca biomedica (ricercatori e coordinatori di progetto, amministratori e programmatori della ricerca, *policy maker*) nella ricerca di collaboratori, nella valutazione dei risultati della ricerca, e nella analisi di quanto i risultati corrispondano ai bisogni prioritari definiti dalla Commissione.

HANNO COLLABORATO a QUESTO NUMERO

La dottoressa Giovanna Lopane del Laboratorio di Neurofarmacologia Clinica del Dipartimento di Scienze Neurologiche ha contribuito alla stesura dell'articolo: " α -Sinucleina nel colon: un marcatore diagnostico di Malattia di Parkinson?". [Grazie molte dalla Redazione.](#)

neuro...Pillole

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

Proprietà Dipartimento di Scienze Neurologiche, Alma Mater Studiorum

Direttore responsabile Manuela Contin

Redazione Fiorenzo Albani, Manuela Contin, Roberto Riva

c/o Laboratorio di Neurofarmacologia Clinica,
Clinica Neurologica, Via Foscolo 7- 40123 Bologna

Tel: 0512092750; Fax: 0512092751;

E-mail: dsn.farmaco@unibo.it

Segreteria di redazione Nadia Dall'Aglio

<http://www.neuro.unibo.it/pill/pillole.htm>

Stampa in proprio

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