



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 131
28 settembre 2012
Anno XII

IN QUESTO NUMERO:

1. **CAFFEINA POSSIBILE AGENTE TERAPEUTICO nella MALATTIA di PARKINSON?**
2. **EFFETTO del DOMPERIDONE sulle CONCENTRAZIONI PLASMATICHE di LEVODOPA in PAZIENTI con MALATTIA di PARKINSON**
3. **LISTE DI TRASPARENZA AIFA: INSERIMENTO dei FARMACI LEVETIRACETAM e TOPIRAMATO**

1. CAFFEINA POSSIBILE AGENTE TERAPEUTICO nella MALATTIA di PARKINSON?

Diversi studi epidemiologici hanno evidenziato una relazione inversa tra consumo di caffè e rischio di sviluppare la Malattia di Parkinson (MP) (*Ann Neurol* 2002;52:276-84; *Am J Epidemiol* 2012;175:1200-7). Semplificando il significato di studi osservazionali di questo tipo, si è arrivati addirittura ad ipotizzare un "effetto protettivo" della caffeina contenuta nel caffè per quanto riguarda il rischio di sviluppare la MP (vedi n° 3 di *neuro...Pillole*). Il possibile effetto della caffeina sui sintomi della MP è stato indagato in passato in modelli sperimentali animali, con risultati promettenti (*Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:1346-51), mentre gli studi clinici hanno dato esiti negativi, in parte attribuibili anche ai limiti metodologici dei disegni sperimentali adottati (insufficiente numerosità del campione, dosi improbabili di caffeina) (*Neurology* 1975;25:722-4; *Neurology* 1976;26:741-3). Uno studio recente (*Neurology* 2012;79:651-8) che si prefiggeva di valutare l'efficacia della caffeina nel trattamento dell'eccessiva sonnolenza diurna (EDS) in pazienti con MP, ha nuovamente focalizzato l'attenzione della comunità scientifica sull'argomento, per il riscontro di un miglioramento delle prestazioni motorie nella popolazione esaminata. Lo studio, di tipo randomizzato in cieco, controllato con placebo, è stato condotto su un campione di 61 pazienti affetti da MP con EDS: 30 pazienti (gruppo di controllo) assumevano due volte al giorno placebo, mentre a 31 pazienti veniva fornita una dose di 100 mg di caffeina due volte al giorno per le prime tre settimane e di 200 mg due volte al giorno per altre tre settimane, l'equivalente di circa 5 tazzine di caffè espresso. Sebbene l'eccessiva sonnolenza diurna non sia migliorata in maniera statisticamente significativa nei pazienti che avevano assunto caffeina, in base alla scala di Epworth (ESS- una scala di autovalutazione della propria propensione al sonno in otto situazioni comuni della vita quotidiana), gli stessi hanno mostrato un significativo miglioramento ($p < 0.05$) della funzione motoria in base alla Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), mediamente -4,69 punti sulla scala UPDRS totale e -3,15 punti sulla sezione motoria. Non è stata

osservata nessuna differenza significativa fra i due gruppi per quanto riguarda la qualità della vita, la depressione e la qualità del sonno. Non è emersa nessuna differenza significativa nella comparsa di effetti indesiderati, ed in particolare ansia, irritabilità, insonnia non sono risultati più frequenti nei pazienti che assumevano caffeina. La caffeina esplicherebbe il suo effetto come antagonista non selettivo dei recettori A2A dell'adenosina (vedi n° 45 di *neuro...Pillole*), colocalizzati insieme ai recettori dopaminergici D2 a livello dei neuroni della via indiretta striato-pallidale. La caffeina, bloccando i recettori A2A potenzierebbe l'azione della dopamina in questi distretti. La ricerca in campo farmaceutico ha mostrato peraltro negli ultimi anni particolare interesse nei confronti di agonisti selettivi dei recettori A2A, quali **istradefillina** e **preladelant**, nella terapia della MP, risultati moderatamente efficaci nei trials clinici (*Mov Dis* 2010;25:1437-43; *Lancet Neurol*;2011:221-9). I risultati di questo studio, anche se incoraggianti, devono essere valutati con molta cautela, considerando in particolare la breve durata dello studio, che non esclude il rischio di incorrere nel tempo ad una tolleranza alla caffeina, fenomeno già documentato per quanto riguarda i suoi effetti sulla sonnolenza.

2. EFFETTO del DOMPERIDONE sulle CONCENTRAZIONI PLASMATICHE di LEVODOPA in PAZIENTI con MALATTIA di PARKINSON

Il domperidone è un antagonista periferico dei recettori D2 della dopamina con proprietà antiemetiche, indicato negli adulti per il sollievo dai sintomi di nausea, vomito, fastidio al tratto addominale superiore (vedi n° 122 di *neuro...Pillole*). Nell'ambito delle terapie della Malattia di Parkinson (MP) il domperidone viene utilizzato nei casi in cui la somministrazione dei farmaci antiparkinsoniani si associ alla comparsa di disturbi gastrointestinali. In passato alcuni studi avevano indagato il possibile effetto del domperidone sulla farmacocinetica della levodopa, sia nei volontari sani (*Eur J Clin Pharmacol* 1986;29:721-3), sia nei pazienti con MP (*Br J Clin Pharmacol* 1984;18:959-62) senza evidenziare modifiche significative nella biodisponibilità del farmaco. Un

gruppo di ricercatori giapponesi ha ripreso in considerazione recentemente la possibile interazione (*Clin Neuropharmacol* 2012;35:182-4). Lo studio è stato condotto in un gruppo di 18 pazienti ospedalizzati, affetti da MP, randomizzati a ricevere, secondo un disegno incrociato, in un'occasione una dose test di 100/25 mg di levodopa/benserazide, ed in un'altra, a distanza di 5 giorni, la medesima dose di levodopa/benserazide associata a 10 mg di domperidone. La biodisponibilità della dose test di levodopa è risultata significativamente maggiore in caso di co-somministrazione con domperidone, sia in termini di concentrazione plasmatica al picco (aumentata in media di circa il 45%), sia come area sottesa dalla curva concentrazione plasmatica-tempo (incremento medio del 30%). Non è stata osservata nessuna differenza significativa nel tempo di comparsa del picco delle concentrazioni plasmatiche di levodopa, né dell'emivita di eliminazione plasmatica del farmaco. Il domperidone sembrerebbe promuovere un più efficiente assorbimento intestinale di levodopa, non mediato da un più rapido svuotamento gastrico.

**3 LISTE DI TRASPARENZA AIFA:
INSERIMENTO dei FARMACI
LEVETIRACETAM e TOPIRAMATO**

Con un comunicato del 17 settembre 2012 l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha informato che sono stati inseriti nelle cosiddette "liste di trasparenza" i farmaci **levetiracetam** (LEV), indicato nel trattamento dell'epilessia (vedi n° 4 di *neuro...Pillole*) e **topiramato** (TPM), autorizzato nel trattamento dell'epilessia e nella profilassi dell'emigrania (vedi n° 62 di *neuro...Pillole*). Le liste di trasparenza sono elenchi, aggiornati mensilmente, nelle quali dopo la scadenza di brevetto di un farmaco rimborsato dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN) l'AIFA include sia il farmaco di "marca", sia i corrispondenti farmaci "equivalenti", accompagnati da i prezzi relativi. Le liste riportano inoltre un **prezzo di riferimento**, ossia il prezzo più basso offerto sul mercato per quel farmaco, corrispondente a quello rimborsato dal SSN. Questo comporta che se un farmaco "di marca" compare nella lista di trasparenza e il medico non specifica nella prescrizione che è "non sostituibile", il farmacista deve proporre al paziente il medicinale equivalente offerto dal SSN al prezzo di riferimento. Nel caso in cui venga specificata dal medico la "non sostituibilità" del farmaco o il paziente non accetti la sostituzione, l'eventuale differenza tra il prezzo di riferimento e il prezzo al pubblico è a carico del paziente. Nel comunicato l'AIFA fornisce alcune indicazioni ai medici curanti, in particolare:

- La prima prescrizione di un trattamento a base di uno dei due farmaci può essere effettuata con un farmaco equivalente; durante tutta la fase di titolazione ed i primi mesi di trattamento viene raccomandata la non sostituibilità del preparato di partenza.
- Per i pazienti epilettici già in trattamento, che risultano completamente controllati dalla terapia farmacologica, si

raccomanda la non sostituibilità del farmaco assunto, indipendentemente dal fatto che sia "di marca" o equivalente.

- Per i pazienti epilettici che non risultano completamente controllati dalla terapia farmacologica ma che abbiano avuto significativi miglioramenti in termini di frequenza o tipologia delle crisi si raccomanda la non sostituibilità del farmaco assunto.

Nei casi in cui il medico decida la **non sostituibilità del farmaco prescritto**, l'AIFA raccomanda che "le autorità sanitarie territoriali **non pongano a carico dell'assistito la differenza fra il prezzo più basso ed il prezzo del farmaco previsto** facendo eccezione a quanto stabilito dal quarto comma dell'art. 7 della legge 405/2001".

Per saperne di più: • http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/comunicazione_aifa_su_leveliracetam_e_topiramato.pdf

• http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/statemnt_equivalenti_o_generici_3.pdf. Copyright © AIFA

SITO WEB

Biblioteche digitali

La diffusione di biblioteche digitali mette a disposizione gratuitamente un numero sempre maggiore di libri, in particolare testi classici e di antiquariato, altrimenti di difficile reperibilità. Tra le collezioni più importanti segnaliamo openlibrary.org, la sezione "Texts" di archive.org, il Project Gutenberg gutenberg.org, una delle prime risorse di ebooks gratuiti, e Google Books, <http://books.google.com/>, il progetto di digitalizzazione portato avanti dal noto sito di ricerca online. In Italia, il sito più famoso è probabilmente Liber Liber, <http://www.liberliber.it>, che fornisce libri, audiolibri e brani musicali. Esempi di libri di ambito neurologico che potete trovare: [On epilepsy](#), di Manuel Gonzalez Echeverria, New York 1870, e [An essay on the shaking palsy](#), di James Parkinson, London 1817.

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: "Caffeina possibile agente terapeutico nella 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