



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 143  
29 ottobre 2013  
Anno XIII

## IN QUESTO NUMERO:

1. **STIMOLAZIONE CEREBRALE PROFONDA** nella **MALATTIA** di **PARKINSON**
2. **MONITORAGGIO TERAPEUTICO** di **LACOSAMIDE**: **EFFETTO DELLE COTERAPIE ANTIEPILETTICHE CONCOMITANTI**
3. **MEDICINALI CONTENENTI VALPROATO e LORO USO** in **GRAVIDANZA**: **AVVIO** di una **RIVALUTAZIONE** da **PARTE** dell'**AGENZIA EUROPEA** dei **MEDICINALI**
4. **IL SITO WEB: HEALTH SERVICES RESEARCH (HSR) EUROPE**

### 1. STIMOLAZIONE CEREBRALE PROFONDA nella MALATTIA di PARKINSON

Nei pazienti con Malattia di Parkinson (MP) agli stadi più avanzati, complicata da gravi fluttuazioni motorie e movimenti indesiderati, un'opportunità di trattamento in casi selezionati è rappresentata dall'intervento di Stimolazione Cerebrale Profonda (Deep Brain Stimulation - DBS). La DBS prevede l'impianto di elettrodi stimolanti in specifiche aree del cervello e attualmente la sede preferenziale di impianto per la MP è rappresentata dal nucleo subtalamico (STN) (*JAMA Neurol* 2013;70:163-71). I criteri d'inclusione/esclusione dei pazienti candidabili alla DBS sono enunciati in un protocollo denominato CAPSIT-PD messo a punto alcuni anni fa (*Mov Disord* 1999;14:572-84). Fra i criteri d'inclusione: 1) diagnosi di MP "idiopatica"; 2) buona risposta alla terapia con levodopa; 3) presenza di complicanze motorie gravemente disabilitanti (quali fluttuazioni motorie e/o discinesie). I criteri di esclusione prevedono: 1) diagnosi di parkinsonismo atipico; 2) presenza di disturbi cognitivi o psicosi; 3) presenza di concomitanti controindicazioni mediche alla chirurgia. Diversi studi in aperto hanno descritto l'efficacia della DBS, specie subtalamica, nel medio-lungo termine sui sintomi cardine della MP, mentre nessuno studio ne ha confrontato l'efficacia nel tempo vs la terapia farmacologica, anche in relazione alla possibile comparsa di disturbi cognitivi o neuropsichiatrici (*Lancet Neurol* 2008;7:605-14). Un gruppo di ricercatori del Dipartimento di Neuroscienze dell'Università di Torino ha pubblicato di recente uno studio retrospettivo nel quale 19 pazienti con MP sottoposti fra il 1998-2008 a DBS-STN sono stati confrontati con 16 pazienti con MP che pur essendo risultati idonei nello stesso arco temporale alla DBS-STN non avevano effettuato l'intervento per diversi motivi ed avevano proseguito il trattamento farmacologico per via orale (*J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; doi: 10.1136/jnnp-2013-305271). I due gruppi, paragonabili di base per le caratteristiche clinico-terapeutiche, sono stati rivalutati dopo un follow-up medio di 6 anni (range 4-11 anni). Dal confronto sono emersi i seguenti risultati:

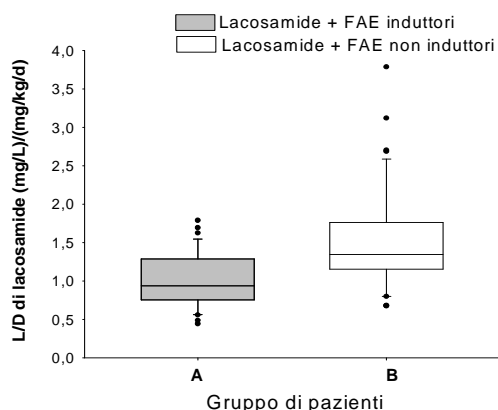
- ridotta durata giornaliera dei periodi di "off" e delle discinesie e maggiore autonomia nello svolgimento delle attività giornaliere nei pazienti sottoposti a DBS-STN rispetto a quelli trattati farmacologicamente;
  - nessuna differenza significativa fra i due gruppi riguardo alla progressione dei sintomi motori, valutati secondo la scala UPDRS-III;
  - nessuna differenza significativa fra i due gruppi riguardo alla progressione della funzione cognitivo-comportamentale, fatta eccezione per la fluency verbale che è risultata maggiormente compromessa nei pazienti sottoposti a DBS-STN, in accordo con i risultati di studi precedenti (*Lancet Neurol* 2006;5:578-88). Pur con i limiti della retrospettività dell'analisi e della scarsa numerosità del campione, questo studio è uno dei primi ad aver cercato di confrontare nel lungo termine gli esiti della terapia DBS-STN vs quella farmacologica nel trattamento della MP in fase avanzata.
- A cura di Giovanna Lopane**

### 2. MONITORAGGIO TERAPEUTICO di LACOSAMIDE: EFFETTO DELLE COTERAPIE ANTIEPILETTICHE CONCOMITANTI

La **lacosamide** (LCM, Vimpat®, UCB Pharma) è uno dei farmaci antiepilettici (FAE) di ultima generazione indicato come trattamento aggiuntivo nelle epilessie parziali. I dati riguardanti la farmacocinetica di LCM sono scarsi, e per lo più ottenuti in gruppi di volontari sani. In particolare, per quanto riguarda le possibili interazioni con i FAE concomitanti, gli studi disponibili non hanno rinvenuto nessuna mutua interazione significativa né fra LCM e carbamazepina (CBZ), potente induttore metabolico (*J Clin Pharmacol* 2010;50:459-71), né fra LCM e acido valproico (VPA), inibitore metabolico ad ampio spettro (*J Clin Pharmacol* 2012;52:1739-48). Tuttavia, sulla base di dati mai pubblicati per esteso ricavati da due sperimentazioni cliniche di fase III in pazienti con epilessia (*J Clin Pharmacol* 2008;48:1129), il foglietto illustrativo di LCM riporta che "il trattamento concomitante con altri farmaci antiepilettici noti per essere degli induttori enzimatici (carbamazepina, fenitoina e fenobarbitale, a diversi dosaggi) ha ridotto l'esposizione sistemica complessiva di lacosamide del 25%". Da un'analisi

prospettica delle concentrazioni plasmatiche di LCM condotta in una popolazione di 75 pazienti con epilessia afferenti al nostro Laboratorio, fra marzo 2011 e luglio 2012, per il monitoraggio terapeutico (TDM) del farmaco, è emersa una riduzione significativa (di circa il 30% in media,  $p < 0,001$ ) del rapporto concentrazione plasmatica/dose giornaliera di LCM nel sottogruppo di pazienti in coterapia con CBZ, fenobarbitale (PB), fenitoina (PHT) ( $n=33$ ), rispetto al sottogruppo in coterapia con FAE classificati come non induttori (lamotrigina, levetiracetam) o induttori non potenti, quali oxcarbazepina, o con inibitori enzimatici (VPA) ( $n=42$ ), (Figura 1). I due gruppi erano paragonabili per età, sesso, dose pro chilo e intervallo di somministrazione di LCM.

**FIGURA 1.** RAPPORTO CONCENTRAZIONE PLASMATICA/DOSE GIORNALIERA DI LCM, CORRETTO PER IL PESO, NEI DUE GRUPPI DI PAZIENTI.



**Figura adattata da:** Contin M, Albani F, Riva R, et al. Lacosamide Therapeutic Monitoring in Patients With Epilepsy: Effect of Concomitant Antiepileptic Drugs. (*Ther Drug Monit* 2013;doi:10.1097/FTD.0b013e318290eacc).

Questi risultati sono in linea con i dati emersi dalle sperimentazioni cliniche sopra menzionate e supportano l'importanza del TDM nella caratterizzazione della farmacocinetica clinica dei FAE nella fase di post-commercializzazione. Da un punto di vista pratico, per ottenere una data concentrazione plasmatica di LCM, i pazienti in terapia concomitante con CBZ, PB, PHT possono richiedere una dose maggiore di circa il 30% rispetto ai pazienti non trattati con potenti induttori metabolici.

*A cura di Manuela Contin*

### 3. MEDICINALI CONTENENTI VALPROATO e LORO UTILIZZO in GRAVIDANZA: AVVIO di una RIVALUTAZIONE dell'AGENZIA EUROPEA dei MEDICINALI

Con un comunicato dell'11 ottobre 2013 l'Agenda Europea dei Medicinali (EMA) ha reso noto l'avvio di una rivalutazione dell'uso dell'acido valproico (VPA) in gravidanza. I medicinali a base di VPA sono indicati nel trattamento delle epilessie e di episodi maniacali nel disturbo bipolare. E' noto che l'esposizione ai farmaci antiepilettici (FAE) nel primo trimestre di gravidanza può associarsi ad un aumento del rischio di anomalie congenite

maggiori nei nascituri; in particolare l'uso di VPA sembra presentare un rischio più alto di alcune malformazioni congenite rispetto ad altri FAE (vedi n° 57 e 119 di neuro...Pillole). Inoltre, dai risultati dello studio NEAD, indagine prospettica, multicentrica, condotta fra il 1999 e il 2004 negli Stati Uniti e in Gran Bretagna che ha valutato la funzione cognitiva in una popolazione di bambini, a 3 e 6 anni di età, esposti in utero a differenti FAE, l'esposizione al VPA è risultata associata ad un ridotto quoziente intellettivo verbale rispetto a quanto osservato con carbamazepina, lamotrigina e fenitoina. Come riferito nella nota dell'EMA, la rivalutazione dei medicinali contenenti VPA in gravidanza "è stata richiesta dall'Agenda Regolatoria del Regno Unito, a seguito della pubblicazione di nuovi studi che riportano, in alcuni bambini, problemi di sviluppo anche di lunga durata, incluso autismo. L'EMA rivaluterà i dati disponibili sui benefici e sui rischi di valproato e delle sostanze correlate ed esprimerà un parere in merito all'uso di questi medicinali nelle donne in gravidanza". Per saperne di più: [http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/TRADUZIONE\\_Valproate%20-0EMA%20announcement.pdf](http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/TRADUZIONE_Valproate%20-0EMA%20announcement.pdf).

Copyright © AIFA.

*A cura di Manuela Contin*

### 4. IL SITO WEB: HEALTH SERVICES RESEARCH (HSR) EUROPE

HSR Europe (<http://www.healthservicesresearch.eu>) è un sito dedicato a identificare e migliorare il contributo della ricerca sui servizi sanitari (HSR) ai processi di politica della salute in Europa. Mette a disposizione un database che contiene sommari delle ricerche europee in corso, assieme a rilevanti presentazioni da ogni parte di Europa. Le informazioni in merito alle ricerche sui servizi sanitari in corso o appena completate sono disponibili anche prima della pubblicazione. L'obiettivo è favorire processi decisionali in tema di salute basati sulle evidenze, e permettere ai ricercatori di utilizzare al meglio le informazioni già disponibili, evitando duplicazioni. Sono anche disponibili informazioni su eventi, programmi di formazione, finanziamenti e opportunità di lavoro.

*A cura di Fiorenzo Albani*

#### 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 3- 40139 Bologna

Tel: 0514966750; Fax: 0514966208

E-mail: [dsn.farmaco@unibo.it](mailto:dsn.farmaco@unibo.it)

<http://www.dibinem.unibo.it>

Stampa in proprio

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