



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 138  
26 aprile 2013  
Anno XIII

## IN QUESTO NUMERO:

1. La **TERAPIA FARMACOLOGICA** della **SINDROME** delle **GAMBE SENZA RIPOSO**: una **RASSEGNA SISTEMATICA e METANALISI**
2. **LEVETIRACETAM** in **GRAVIDANZA**: i **RISULTATI** dei **REGISTRI "EPILESSIA e GRAVIDANZA" BRITANNICO ed IRLANDESE**
3. **RISCHI ASSOCIATI** all'**USO OFF-LABEL** della **TOSSINA BOTULINICA** di **TIPO B**
4. **IL SITO WEB**: La "**NiUslettER**" del **PROGRAMMA** di **RICERCA REGIONE EMILIA-ROMAGNA - UNIVERSITÀ**

### 1. La **TERAPIA FARMACOLOGICA** della **SINDROME** delle **GAMBE SENZA RIPOSO**: una **RASSEGNA SISTEMATICA e METANALISI**

La sindrome delle gambe senza riposo (RLS) è un disturbo neurologico caratterizzato da spiacevoli sensazioni alle gambe e dalla necessità fastidiosa e irrefrenabile di muoverle. L'eziologia della RLS cosiddetta primaria è sconosciuta; forme secondarie possono manifestarsi in casi di carenza di ferro, di malattie renali severe, e in gravidanza (*Sleep Med 2003;4:101-19*). Nelle forme più severe i sintomi della RLS possono influire negativamente sul lavoro, sulle attività sociali e sullo stato emotivo. Inoltre i disturbi del sonno associati alla RLS possono determinare fatica diurna, ansietà e depressione. Dal punto di vista terapeutico, i trattamenti efficaci non sono ben definiti e le evidenze che possano guidare nella scelta dei farmaci sono limitate. Ed a questo proposito, segnaliamo la recente pubblicazione di una rassegna sistematica con metanalisi condotta da un gruppo di ricercatori americani sull'efficacia e i possibili effetti indesiderati dei trattamenti farmacologici della RLS primaria (*JAMA Intern Med 2013;173:496-505*). Sono stati inclusi nell'analisi studi clinici randomizzati vs placebo o un trattamento attivo, della durata di almeno 4 settimane, consultando *data base* quali MEDLINE ed EMBASE fino a giugno 2012. Dei 671 articoli considerati, 29 rispondevano ai requisiti d'inclusione. Due le categorie terapeutiche interessate: gli **agonisti dopaminergici** e i **leganti della subunità  $\alpha 2$  delta dei canali del calcio voltaggio dipendenti**. L'efficacia degli **agonisti dopaminergici** è stata valutata sulla base di 18 studi clinici in doppio cieco contro placebo e due studi comparativi di efficacia. Quattro gli agenti considerati: **pramipexolo** (6 studi), **ropinirolo** (7), **rotigotina** (4) e **cabergolina** (3). Dall'analisi è emersa un'evidenza di efficacia degli agonisti dopaminergici di grado "alto" nel ridurre i sintomi della RLS (di almeno il 50% rispetto ai valori basali) in una percentuale di pazienti significativamente maggiore rispetto a quelli trattati con il placebo (61% vs 41%). Gli agonisti dopaminergici miglioravano

significativamente anche i punteggi della scala del sonno e della qualità della vita riportati dai pazienti. Gli effetti indesiderati dei dopamino agonisti significativamente più frequenti rispetto al placebo includevano nausea, vomito, sonnolenza e per la rotigotina (formulazione in cerotto transdermico) reazioni cutanee al sito di applicazione. Per quanto riguarda la classe dei **leganti  $\alpha 2$  delta dei canali del calcio (pregabalin, gabapentin e gabapentin enarcabil**, non in commercio in Italia) sono stati valutati 7 studi randomizzati contro placebo. Anche per questi farmaci è emersa una evidenza "alta" di efficacia in una percentuale di pazienti significativamente maggiore rispetto al placebo (61% vs 37%). Gli effetti indesiderati più frequenti includevano sonnolenza, instabilità posturale e stordimento. Nel complesso, per entrambe le categorie di farmaci, i protocolli di studio considerati erano di breve durata (12-28 settimane) e includevano una popolazione di pazienti con un grado di severità dei sintomi fra il moderato e il severo. Come sottolineato dagli autori, dai risultati emerge un importante "effetto placebo", di cui devono essere consapevoli sia i clinici, sia i pazienti. Mancano inoltre dati controllati sull'efficacia a lungo termine dei trattamenti e l'aderenza alle terapie.

*A cura di Manuela Contin*

### 2. **LEVETIRACETAM** in **GRAVIDANZA**: i **RISULTATI** dei **REGISTRI "EPILESSIA e GRAVIDANZA" BRITANNICO ed IRLANDESE**

Ci siamo occupati più volte nel nostro Notiziario del rischio di **malformazioni congenite maggiori** (MCM) fetali associate all'uso dei farmaci antiepilettici (FAE) in gravidanza, durante il primo trimestre di gestazione. Negli ultimi 10-15 anni i risultati di diversi **registri "epilessia-gravidanza"**, per lo più relativi all'utilizzo dei FAE di vecchia generazione, ne hanno evidenziato la potenziale teratogenicità, con particolare riferimento all'acido valproico (VPA). Fra i "nuovi" FAE, la lamotrigina (LTG) e più di recente il levetiracetam (LEV) sono diventati i FAE più utilizzati nelle donne con epilessia in età fertile. Per quanto riguarda il LEV, nel 2006 il **registro**

**britannico** aveva pubblicato dati rassicuranti, anche se preliminari, circa il rischio di MCM (*Neurology* 2006;67:1876-9), confermati più di recente dal **registro nord americano**, con solo 11 casi di MCM su di un totale di 450 esposizioni al LEV in monoterapia (MCM % pari al 2,4) (*Neurology* 2012;78:1692-9). Al contrario, percentuali più alte di MCM sono state riportate dal **registro UCB**, pari al 4,7% in caso di LEV in monoterapia (12 MCM su 253 esposizioni) e del 12,4% in caso di LEV in politerapia (13 MCM su 105 esposizioni) (*West Hartford: American Epilepsy Society; 2010. Abstract 1257*). Nuove informazioni sono state pubblicate nel mese di gennaio di quest'anno dal **registro britannico ed irlandese**, sulla base di una casistica di 671 gravidanze, la più ampia finora raccolta, in un periodo compreso fra l'ottobre 2000 e l'agosto 2011 (*Neurology* 2013;80:400-5). Sono stati registrati 2 casi di MCM fra le 304 gravidanze esposte al LEV in monoterapia (MCM %, 0,7) e 19 nel gruppo delle 367 gravidanze in politerapia con LEV (6,5%). La dose media di LEV nei due casi di MCM osservati in monoterapia (3000 mg) tendeva ad essere più alta rispetto a quella utilizzata nel gruppo con malformazioni minori (1148 mg) o con esito normale (1680 mg). La % di MCM nel gruppo in politerapia con LEV variava a seconda dei FAE associati, risultando più bassa in caso di concomitante uso di LTG (1,77%), rispetto al VPA (6,9%) e alla carbamazepina (9,38%). La dose media di LEV era simile nei due gruppi in politerapia, con o senza MCM. Nel complesso i risultati confermano il basso rischio di MCM associato all'utilizzo della monoterapia con LEV in gravidanza. Il rischio di MCM è maggiore quando il LEV è assunto in politerapia, a parità di dose utilizzata; ulteriori indagini sono necessarie per definire i possibili rischi associati alle varie combinazioni di FAE.

*A cura di Manuela Contin*

### 3. RISCHI ASSOCIATI all'USO OFF-LABEL della TOSSINA BOTULINICA di TIPO B

Con una Nota Informativa Importante del mese di febbraio scorso l'Agenzia Italiana del Farmaco ha richiamato l'attenzione degli operatori sanitari sui rischi associati all'uso *off-label* della **tossina botulinica di tipo B** (Neurobloc®). Nella Nota viene ricordato che "la tossina botulinica di tipo B è indicata esclusivamente per il trattamento della **distonia cervicale** (torcicollo); non deve essere somministrata in caso di diagnosi di altra malattia neuromuscolare (come sclerosi laterale amiotrofica o neuropatia periferica) o disordini articolari neuromuscolari (ad esempio, miastenia grave o sindrome di Lambert-Eaton). Casi di diffusione della tossina botulinica in aree distanti dal sito d'iniezione ed eventi avversi gravi dal punto di vista medico si sono verificati raramente e di solito in associazione all'uso clinico non corretto o all'impiego *off-label*: in bambini (nei quali è controindicata), in pazienti con deficit neuromuscolari di base, o per dosi superiori a quelle raccomandate".

Per saperne di più: [http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/nii\\_neurobloc\\_25022013.pdf](http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/nii_neurobloc_25022013.pdf). Copyright © AIFA

*A cura di Manuela Contin*

### 4. IL SITO WEB: La "NiUslettER" del PROGRAMMA di RICERCA REGIONE EMILIA-ROMAGNA - UNIVERSITÀ

La NiUslettER (<http://laniusletter.it/>) del Programma di Ricerca Regione Emilia-Romagna - Università è divenuta un sito web dedicato alla ricerca in regione e oltre. Nato come contenitore della newsletter periodica di aggiornamento sul programma di ricerca, il sito si è nel tempo arricchito di commenti, editoriali ed interviste sulla ricerca sanitaria in generale, assumendo una autonomia propria. Il sito presenta anche una sezione dedicata ai bandi per ricerca nazionali ed internazionali.

È possibile richiedere di ricevere la newsletter scrivendo a:

[tsalandin@regione.emilia-romagna.it](mailto:tsalandin@regione.emilia-romagna.it).

*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, Clinica Neurologica, Via Foscolo 7- 40123 Bologna

Tel: 0512092750; Fax: 0512092751

**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