



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 149  
30 aprile 2014  
Anno XIV

## IN QUESTO NUMERO:

1. **COENZIMA Q10 ad ALTE DOSI nei PAZIENTI con MALATTIA di PARKINSON agli STADI INIZIALI: NESSUNA EVIDENZA di BENEFICIO**
2. **FARMACI ANTITUMORALI ASSOCIATI a FARMACI ANTIEPILETTICI: PROBABILE INTERAZIONE fra METOTREXATO e LEVETIRACETAM**
3. **NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE sul RITIRO PRECAUZIONALE della SPECIALITA' MEDICINALE BUCCOLAM® (MIDAZOLAM SOLUZIONE OROMUCOSALE)**
4. **IL SITO WEB: "dottprof.com"**

### 1. COENZIMA Q10 ad ALTE DOSI nei PAZIENTI con MALATTIA di PARKINSON agli STADI INIZIALI: NESSUNA EVIDENZA di BENEFICIO

Ci siamo ripetutamente occupati fin dai primi numeri del nostro Notiziario del tema della "neuroprotezione" nel campo delle malattie neurodegenerative, ed in particolare della Malattia di Parkinson (MP). Negli ultimi anni numerose sperimentazioni condotte su modelli animali di MP hanno individuato, sulla base di alcune delle ipotesi eziopatogenetiche più accreditate (stress ossidativo, disfunzione mitocondriale) varie molecole dalle possibili proprietà neuroprotettive, ma solo per pochi composti sono stati intrapresi studi clinici di fase II e III (vedi n° 36 di *neuro...Pillole*). Tra questi il Coenzima Q10 (CQ10, Ubidecarenone), un composto con proprietà antiossidative che è anche un importante cofattore nella catena delle reazioni chimiche che portano alla produzione di energia nel mitocondrio, era sembrato promettente nel rallentare il declino delle funzioni motorie in una serie di 80 pazienti con MP ai primi stadi della malattia (*Arch Neurol 2002;59:1541-50*). Nel mese di marzo 2014 sono stati pubblicati gli esiti di un ampio studio multicentrico di fase III (QE3 trial), randomizzato, in doppio cieco contro placebo, che si proponeva di valutare l'efficacia del CQ10 ad alte dosi nel rallentare la progressione dei sintomi motori in pazienti con MP (*JAMA Neurol 2014;24:E1-E10*). Seicento pazienti *de novo*, ad uno stadio clinico Hoehn & Yahr  $\leq 2,5$ , sono stati reclutati fra il 2009 e il 2010 in 67 centri clinici statunitensi e canadesi e randomizzati in 3 gruppi, in base al trattamento sperimentale: a) placebo; b) CQ10, 1200 mg/d; c) CQ10, 2400 mg/d. Per tutti i pazienti, incluso il gruppo placebo, era prevista una supplementazione con vitamina E (1200 IU/d), in virtù della supposta attività sinergica con il CQ10. I pazienti sono stati valutati ad intervalli regolari per un periodo di 16 mesi, o fino a quando la progressione dei sintomi non rendesse necessaria l'introduzione della terapia dopaminergica. La variabile di esito primaria era il miglioramento del punteggio UPDRS alla fine del trattamento rispetto al punteggio basale. I

risultati ottenuti non hanno confermato i miglioramenti osservati preliminarmente nello studio di fase II, nemmeno nel gruppo che aveva assunto CQ10 al dosaggio maggiore. Nell'arco di un periodo medio di osservazione di 10 mesi è stata addirittura riscontrata una tendenza ad un declino maggiore delle prestazioni motorie nei due gruppi trattati con il CQ10 (7,5 punti, gruppo b; 8 punti, gruppo c) rispetto al gruppo con placebo (6,9 punti). Il trattamento con CQ10 è stato nel complesso ben tollerato. Questi risultati negativi vengono commentati dagli autori ipotizzando, fra l'altro, che il danno ossidativo a livello mitocondriale possa essere una conseguenza di altri processi patogenetici e non la causa primaria della neurodegenerazione alla base della MP. Occorre peraltro ricordare che al momento della diagnosi di MP la degenerazione dopaminergica è in genere ormai avanzata (*Mov Disord 2012;27:627-33*), e che l'impiego di possibili agenti "neuroprotettivi" potrebbe risultare efficace in una fase precoce, asintomatica di malattia.

*A cura di Giovanna Lopane*

### 2. FARMACI ANTITUMORALI ASSOCIATI a FARMACI ANTIEPILETTICI: PROBABILE INTERAZIONE fra METOTREXATO e LEVETIRACETAM

I pazienti in terapia con farmaci antitumorali sono ad alto rischio di interazioni farmacologiche a causa sia delle peculiari caratteristiche farmacocinetiche di molti dei chemioterapici in uso, sia della molteplicità degli interventi terapeutici spesso necessari per il trattamento delle possibili comorbilità (*Ann Oncol 2009;20:1907-12*). In particolare, per quanto riguarda le neoplasie cerebrali, si stima che circa un terzo dei pazienti con tumore cerebrale primitivo o con metastasi cerebrali presentino crisi epilettiche (vedi n° 86 di *neuro...Pillole*). Il levetiracetam (LEV) è uno dei farmaci antiepilettici (FAE) più utilizzati in questa popolazione di pazienti: le favorevoli caratteristiche farmacocinetiche, la buona tollerabilità ed il basso rischio d'interazioni hanno contribuito alla sua diffusione. Segnaliamo questo mese la recente pubblicazione di un

caso di probabile interazione farmacocinetica fra LEV e **metotrexato** (MTX), farmaco antineoplastico inibitore irreversibile dell'enzima folico reduttasi in un paziente affetto da osteosarcoma della base del cranio (*Ann Pharmacother* 2014;48:292-6). L'inserimento in terapia del LEV (1 g ogni 12 ore per via orale) per il trattamento di crisi epilettiche secondarie a metastasi cerebrali si associava ad un prolungamento dell'eliminazione di MTX, somministrato per via endovenosa ad alte dosi (12 g/m<sup>2</sup>, nell'arco di 4 ore), in una sequenza di 5 cicli: da un valore di 90 ore nel 1° ciclo (MTX senza LEV) ad un valore medio di 130 ore (cicli 2-4, MTX+LEV) calcolato al raggiungimento di concentrazioni plasmatiche non tossiche ( $\leq 0,1 \mu\text{mol/L}$ ) dell'antineoplastico. La sostituzione del LEV con lorazepam prima del 5° ciclo di somministrazione di MTX era associata a valori di eliminazione di MTX analoghi a quelli del 1° ciclo, intorno alle 95 ore. Durante tutti i cicli il paziente aveva ricevuto il medesimo trattamento standard di supporto (sale di calcio dell'acido folinico + alcalinizzazione delle urine) e i valori di creatinina serica erano rimasti stabili (0,9 mg/dL). Fra i meccanismi suggeriti dell'interazione, valutata come **probabile** (*Ann Pharmacother* 2007;41:674-80), la competizione fra il metabolita del LEV, ucb L057 e MTX per la comune via di eliminazione, tramite secrezione tubulare attiva. Il foglietto illustrativo del LEV riporta peraltro che "Probenecid, un agente bloccante della secrezione tubulare renale, ha mostrato di inibire la clearance renale del metabolita primario ma non di levetiracetam... E' prevedibile che altri medicinali escreti con secrezione tubulare attiva possano ridurre la clearance renale del metabolita. L'effetto di levetiracetam su altri medicinali secreti con meccanismo attivo, ad es. FANS, sulfamidici e **metotrexato**, è sconosciuto". Come ricordato dagli autori di questa segnalazione, già nel 2013 era stato pubblicato il caso di un ragazzo affetto da leucemia acuta, in terapia con MTX (5 g/m<sup>2</sup>/24 ore, per via intratecale) che aveva manifestato sintomi d'intossicazione da MTX (vomito incontrollabile, danno renale e ipertensione), accompagnati da alte concentrazioni plasmatiche dell'antineoplastico e alti valori di creatinina serica, dopo l'inserimento di LEV (15 mg/kg/die in due somministrazioni, per via orale) per il trattamento di crisi epilettiche generalizzate (*Pediatr Blood Cancer* 2013;60:340-1).

*A cura di Manuela Contin*

**3. NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE sul RITIRO PRECAUZIONALE della SPECIALITA' MEDICINALE BUCCOLAM® (MIDAZOLAM SOLUZIONE OROMUCOSALE)**

Con un comunicato del 15 aprile scorso, la ditta Viropharma SPRL (gruppo Shire) ha informato circa il rinvenimento, durante un'ispezione routinaria al sito di produzione, del potenziale rischio di contaminazione del **Buccolam®**, specialità medicinale in soluzione oromucosale a base di midazolam (derivato del gruppo delle imidazo-benzodiazepine) con un altro

medicinale (amsacrina, antineoplastico). Buccolam® è indicato nel trattamento di crisi convulsive acute prolungate in bambini ed adolescenti (da 3 mesi a < 18 anni). L'Agenzia Italiana del Farmaco ha disposto il ritiro precauzionale del farmaco, a partire dall'11 aprile scorso, in attesa degli esiti delle verifiche in corso da parte dell'Agenzia Europea dei Medicinali. Nel comunicato viene precisato che non è stata sinora rilevata presenza di amsacrina nei campioni di Buccolam® analizzati, né sono stati segnalati eventi avversi riconducibili alla potenziale contaminazione. Per far fronte alla temporanea interruzione di fornitura del Buccolam, viene suggerito l'utilizzo alternativo del farmaco Micropam®, in soluzione rettale a base di diazepam. Per saperne di più:

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/nota-informativa-importante-sul-ritiro-precauzionale-del-medicinale-buccolam-15042014> Copyright © AIFA

*A cura di Manuela Contin*

**4. IL SITO WEB: "dottprof.com"**

Come recita la didascalia, **dottprof.com** (<http://dottprof.com/>) è un blog di "Tecnologia, comunicazione e risorse in medicina: tutto quello che vorresti chiedere ma hai paura di sapere. E nemmeno sai tanto a chi chiedere...". Gli obiettivi, espressi dagli autori nella presentazione del blog, sono ambiziosi: "Spiegare al medico che può lavorare in modo diverso e migliore. Primo, considerando l'informatica un alleato e non un ostacolo. Secondo, convincendosi che c'è modo e modo di comunicare e tanto vale farlo meglio. Terzo, riuscendo anche a divertirsi un po', sorridendo delle assurdità del marketing farmaceutico, delle ingenuità di medici e pazienti, dell'inutilità di prendersi sempre (e troppo) sul serio." Il metodo proposto è quello del fare e sentirsi parte di una comunità allargata: esempi di questa filosofia sono articoli come "[Cercare documenti? Come andare a funghi](#)"; "[Condividere rende divertente il fare](#)"; "[Su due tavoli: soldi per la ricerca e per farne pubblicità](#)".

*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 1/8- 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