



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 160  
28 aprile 2015  
Anno XV

## IN QUESTO NUMERO:

1. **SICUREZZA delle INFUSIONI DUODENALI di LEVODOPA nel TRATTAMENTO della MALATTIA DI PARKINSON**
2. **INTERAZIONE FARMACOCINETICA fra ANTIDEPRESSIVI INIBITORI della RICAPTAZIONE DI SEROTONINA e ANTIACIDI INIBITORI di POMPA PROTONICA**
3. **USO di ERBE e PIANTE MEDICINALI nei BAMBINI: le LINEE GUIDA della FEDERAZIONE ITALIANA MEDICI PEDIATRI**
4. **IL SITO WEB: "CROWDFUNDING"**

### 1. SICUREZZA delle INFUSIONI DUODENALI di LEVODOPA nel TRATTAMENTO della MALATTIA di PARKINSON

Come già trattato nel nostro Notiziario (vedi n° 151 di *neuro...Pillole*), la terapia con levodopa (LD) assunta per via orale rappresenta ad oggi il "gold standard" nella Malattia di Parkinson (MP). Sono però noti i problemi che intercorrono nel corso degli anni, legati sia alla progressione di malattia che alle complicanze stesse della terapia farmacologica. In particolare si assiste ad una comparsa di fluttuazioni motorie in risposta alle dosi di LD, con periodi di "off" apparentemente imprevedibili, e di movimenti indesiderati (discinesie, distonie) che spesso accompagnano le fasi di "on" e che possono risultare notevolmente invalidanti per i pazienti. Per ovviare a questi problemi sono state sviluppate strategie terapeutiche con l'obiettivo di rendere le concentrazioni di LD più stabili, cercando di contrastare le complicanze legate alle fluttuazioni delle concentrazioni plasmatiche del farmaco. In questa categoria rientrano le formulazioni di LD/Carbidopa in gel somministrate per infusione intestinale continua (IJLI) tramite gastrostomia endoscopica percutanea (PEG). Si tratta di procedure comunque invasive, indicate in pazienti agli stadi avanzati di MP, con gravi fluttuazioni motorie e discinesie, oggetto di controversie in merito all'efficacia e sicurezza nel lungo termine (*Eur J Neurol* 2012;19:1079-85; *Eur J Neurol* 2013;20:5-15). Le cause di interruzione del trattamento sono state analizzate retrospettivamente in uno studio di recente pubblicazione su di un campione di 35 pazienti impiantati consecutivamente tra il 2007 e il 2013, sottoposti a controlli clinici periodici fino al giugno del 2014 (*Neurology* 2015; 84:1669-72). Al termine del follow-up, 21 pazienti (60%) mantenevano il trattamento infusivo, con beneficio sui sintomi motori. Dei restanti pazienti, 4 erano deceduti per cause indipendenti dall'impianto, mentre gli altri 10 avevano dovuto sospendere la terapia per l'insorgenza di complicanze, in gran parte riconducibili ad infezioni a livello della PEG o al peggioramento delle discinesie in fase on, non risolvibile in base ad una riduzione o rimodulazione della dose di LD somministrata. Nella maggior parte dei casi questi eventi

avversi si verificavano entro il primo anno dall'impianto, e i pazienti più a rischio erano quelli più anziani (>70 anni), indipendentemente dalle altre variabili cliniche considerate, quali età d'esordio e severità della MP, dose di LD assunta, sesso. Gli autori suggeriscono pertanto di prestare molta attenzione alla selezione dei pazienti e alle indicazioni date ai pazienti e ai caregivers riguardo alla manutenzione dell'impianto. La valutazione della sicurezza delle infusioni di LD via PEG è stato l'obiettivo primario di uno studio multicentrico in aperto, della durata di un anno, condotto su di un'ampia popolazione di pazienti con MP in fase avanzata, pubblicato questo mese (*Mov Disord* 2015;30:500-9). Dei 324 pazienti impiantati stabilmente, 272 (76,8%) mantenevano il trattamento entro l'anno di osservazione. Anche in questo studio gran parte delle interruzioni erano imputabili a problemi derivanti dalla gestione e/o dall'inserimento della PEG, ivi compresi dolori addominali. Per quanto riguarda gli obiettivi secondari dello studio, è stata registrata una riduzione dei periodi di off giornalieri, valutati dai diari clinici dei pazienti, di oltre 4 ore, dato analogo a quello riportato nell'unico studio in doppio cieco disponibile sull'efficacia delle infusioni duodenali di LD (*Lancet Neurol* 2014;13:141-9). I periodi di on erano accompagnati nella maggior parte dei casi da un aumento delle discinesie, anche se non invalidanti; la qualità della vita, il punteggio della scala di valutazione clinica UPDRS e la presenza di sintomi non motori risultavano anch'essi migliorati. Come discusso nell'editoriale di commento allo studio (*Mov Disord* 2015;30:443-5), questi risultati aggiungono evidenze in favore della IJLI nel trattamento della MP in fase avanzata, anche se diverse problematiche rimangono aperte: la permanenza dei periodi off, pur in presenza di concentrazioni plasmatiche di levodopa stabili e presumibilmente terapeutiche; la necessità di alte dosi di LD (intorno ai 1500 mg/die) per assicurare un periodo di on il più possibile costante nell'arco della giornata, con i rischi connessi nel lungo termine; le difficoltà nella gestione della PEG.

*A cura di Giovanna Lopane*

**2. INTERAZIONE FARMACOCINETICA fra ANTIDEPRESSIVI INIBITORI della RICAPTAZIONE di SEROTONINA e ANTIACIDI INIBITORI di POMPA PROTONICA**

Citalopram (CIT), escitalopram (ESC) e sertralina (SER) sono farmaci antidepressivi inibitori della ricaptazione della serotonina (SSRI) ampiamente utilizzati nel trattamento di episodi depressivi maggiori, nei disturbi da attacchi di panico, con o senza agorafobia (ESC, SER) e nei disturbi ossessivo-compulsivi (SER). Vengono metabolizzati a livello epatico dall'isoenzima CYP2C19 del citocromo P450, la cui attività può essere inibita da farmaci antiacidi, appartenenti alla classe degli inibitori di pompa protonica (IPP), composti "salvastomaco" spesso peraltro prescritti in maniera inappropriata. Una analisi recente, condotta da un gruppo di ricercatori norvegesi attingendo dai dati ricompresi in un arco di 11 anni in un *data base* del monitoraggio terapeutico degli SSRI, ha paragonato il rapporto concentrazione plasmatica/dose giornaliera (C/D) di SSRI in una popolazione di pazienti co-trattati con IPP rispetto ad una popolazione non trattata (*Ther Drug Monit* 2015;37:90-7). Una sintesi dei principali risultati è riportata in Tabella 1.

**Tabella 1. Effetto del co-trattamento con IPP sul rapporto concentrazione plasmatica/dose giornaliera degli SSRI**

SSRI	+ OMEPRAZOLO	+ ESOMEPRAZOLO	+ LANSOPRAZOLO
CITALOPRAM	+35,3% p< 0,001	+32,8% p<0,001	+14,7% p<0,05
ESCITALOPRAM	+93,9% p<0,001	+81,8% p<0,001	+20,3% p<0,01
SERTRALINA	+35,8% p< 0,01	N.S.	N.S.

Dall'analisi, omeprazolo e esomeprazolo risultano inibitori dell'isoenzima CYP2C19 più potenti rispetto a lansoprazolo, in linea con i dati della letteratura (*Drug Metab Dispos* 2012;40:1698-711); l'entità dell'inibizione è maggiore per ESC rispetto a CIT e SER. Alla luce di questi risultati, gli autori suggeriscono che la dose di ESC dovrebbe essere dimezzata nei pazienti in coterapia con omeprazolo o esomeprazolo, un dato importante anche in considerazione delle raccomandazioni dell'Agenzia Europea dei Medicinali che fissano a 10 mg/die la dose massima di ESC in pazienti > di 65 anni e a 20 mg/die la dose massima nei pazienti < 65 anni, a causa del rischio di prolungamento dose dipendente dell'intervallo QT (vedi n° 123 di *neuro...Pillole*). **A cura di Manuela Contin**

**3. USO di PIANTE MEDICINALI nei BAMBINI: le LINEE GUIDA della FEDERAZIONE ITALIANA MEDICI PEDIATRI**

L'utilizzo di prodotti "naturali" a base di piante medicinali è sempre più diffuso anche nel nostro paese, dove da stime recenti circa il 18% della popolazione ricorre abitualmente alla fitoterapia (*Plos One* 2014;9:e92265). La diffusione di tali prodotti è estesa anche in campo pediatrico, favorita dalla erronea percezione della maggior tollerabilità e sicurezza dei composti naturali rispetto ai farmaci di sintesi, con la conseguente somministrazione anche senza il

consulto di un medico. L'autoprescrizione è favorita del resto anche dal fatto che la maggior parte dei prodotti a base di piante è commercializzato in Italia come integratore alimentare, non soggetto a prescrizione medica. La recente pubblicazione delle "Linee Guida sull'utilizzo dei prodotti a base di piante medicinali" a cura della Federazione Italiana Medici Pediatri ([http://www.cifav.it/res/download/pdf/247\\_it.pdf](http://www.cifav.it/res/download/pdf/247_it.pdf)) vuole richiamare l'attenzione dei pediatri su alcuni aspetti riguardanti la qualità e la sicurezza di questi prodotti, allo scopo di favorire il dialogo con i genitori, supportarli nella scelta ed evitare i rischi dell'autoprescrizione. Fra i suggerimenti, l'importanza di utilizzare prodotti titolati e standardizzati in principi attivi, con particolare attenzione alla completezza dei dati riportati in etichetta: "nome delle parti della pianta e parte utilizzata, titolo espresso in % dei componenti più importanti, quantità in mg del/dei fitocomplessi e dei componenti, dose minima/massima giornaliera indicata e, ove necessario, modalità di assunzione in relazione ai pasti". Da un'indagine condotta nel 2011 dal Dipartimento di Farmacologia clinica dell'Università di Firenze sulle etichette di 291 prodotti scelti fra quelli più venduti in 300 farmacie italiane, solo 81 articoli sono risultati corretti per "formulazione" e solo 5 corretti anche per avvertenze, indicazioni obbligatorie per legge in caso di particolari ingredienti e comportamenti consigliati in caso di gravidanza e allattamento (*Fitoterapia* 33. 19 settembre 2011) ... **A cura di Manuela Contin**

**4. IL SITO WEB: "CROWDFUNDING"**

Il **crowdfunding** (<http://it.wikipedia.org/wiki/Crowdfunding>) letteralmente, "finanziamento dalla folla", o **finanziamento collettivo** in italiano), è una pratica di finanziamento di attività ed iniziative attraverso la collaborazione di gruppi di persone che utilizzano il loro denaro, di solito con piccole cifre, per sostenere gli sforzi di persone e organizzazioni. Anche se forme di microfinanziamento dal basso esistono da decenni, è il **web** lo strumento che ha fatto del crowdfunding un fenomeno di massa, rendendo possibile l'incontro tra enti, associazioni, imprenditori, e milioni di potenziali finanziatori. Per saperne di più: <http://www.crowdfundingframework.eu/>.

**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