



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 175  
22 Settembre 2016  
Anno XVI

## IN QUESTO NUMERO:

1. **ESPOSIZIONE PRENATALE alla TERAPIA ANTIEPILETTICA e PRESTAZIONI COGNITIVE del BAMBINO: LEVETIRACETAM, TOPIRAMATO e ACIDO VALPROICO a CONFRONTO**
2. **STRATEGIE TERAPEUTICHE per il TRATTAMENTO delle DISCINESIE INDOTTE da LEVODOPA: DELUDENTI i RISULTATI di RECENTI SPERIMENTAZIONI CLINICHE con MAVOGLURANT e AQW051**
3. **PREANNUNCIATO il RITIRO dal COMMERCIO del FARMACO ANTIEPILETTICO TROBALT® (RETIGABINA)**
4. **IL SITO WEB: RE3DATA**

### 1. ESPOSIZIONE PRENATALE alla TERAPIA ANTIEPILETTICA e PRESTAZIONI COGNITIVE del BAMBINO: LEVETIRACETAM, TOPIRAMATO e ACIDO VALPROICO a CONFRONTO

Ci siamo occupati in passato a più riprese delle possibili conseguenze dell'esposizione in utero ad alcuni dei più utilizzati farmaci antiepilettici (FAE), quali carbamazepina, lamotrigina, acido valproico (VPA) sullo sviluppo cognitivo dei bambini (vedi n° 94 e 136 di *neuro...Pillole*). In particolare, i risultati dello studio NEAD, condotto fra il 1999 e il 2004 in vari centri per la cura delle epilessie in Gran Bretagna e negli Stati Uniti, dimostravano un effetto negativo, dose dipendente del VPA sul quoziente intellettivo (QI) dei bambini a 3 e 6 anni di età (*N Engl J Med* 2009;360:1597-605; *Lancet Neurol* 2013; 12:244-52). Anche a seguito di questi dati l'Agenzia Europea dei Medicinali aveva rafforzato nel 2014 le avvertenze d'uso del farmaco. D'altro canto le informazioni riguardanti i possibili rischi dell'esposizione ai FAE di seconda generazione sullo sviluppo cognitivo del bambino sono molto limitate. Un gruppo di ricercatori britannici ha pubblicato il mese scorso i risultati di uno studio trasversale condotto attingendo dall'UK *Epilepsy and Pregnancy Register* (*Neurology* 2016;87:1-11). Bambini esposti in utero a trattamenti in monoterapia con levetiracetam (LEV) (n=42), topiramato (TPM) (n=27), VPA (n=47) ed un gruppo di bambini nati da madri con epilessia non in trattamento farmacologico (n=55) sono stati arruolati retrospettivamente e valutati con una batteria di test neuropsicologici fra i 5-9 anni di età, da specialisti in cieco rispetto ai trattamenti. Dall'analisi, aggiustata in base ad una serie di variabili cliniche e demografiche, non è emersa alcuna diminuzione delle prestazioni cognitive nei bambini esposti in utero al LEV (dose media, range: 1725, 200-4000 mg/die), o al TPM (271, 50-800 mg/die) rispetto ai coetanei che non erano stati esposti a FAE nel periodo prenatale, neppure alle dosi più alte. L'esposizione a VPA alle dosi più basse (mediana 400 mg/die) non è risultata associata a prestazioni cognitive

significativamente differenti rispetto all'uso di basse dosi di LEV (750 mg/die) o TPM (100 mg/die), o rispetto al gruppo di controllo. Dosi crescenti di VPA sono risultate associate a punteggi di QI, linguaggio espressivo e abilità verbali e non verbali significativamente inferiori rispetto al gruppo non esposto a FAE. Nel complesso le prestazioni sono risultate inferiori nel sottogruppo VPA a più alto dosaggio (mediana 1600 mg/die) rispetto a quello con LEV (3000 mg/die) o TPM (400 mg/die) a più alte dosi. Nel commentare i risultati del lavoro gli autori ne sottolineano i punti di forza metodologici (raccolta prospettica delle informazioni sulle gravidanze, valutazione neuropsicologica standardizzata condotta in cieco rispetto ai diversi trattamenti, inclusione attenta dei possibili fattori confondenti come variabili nell'analisi). Fra i punti di debolezza, riconoscono che i registri delle gravidanze sono rappresentativi di un numero esiguo di donne con epilessia nella comunità, con un possibile *bias* nel campionamento. Infine, nonostante i risultati ottenuti con LEV e TPM siano rassicuranti, la casistica è limitata e sono quindi necessarie conferme da ulteriori studi.

*A cura di Manuela Contin*

### 2. STRATEGIE TERAPEUTICHE per il TRATTAMENTO delle DISCINESIE INDOTTE da LEVODOPA: DELUDENTI i RISULTATI di RECENTI SPERIMENTAZIONI CLINICHE con MAVOGLURANT e AQW051

Complicanze motorie, quali le discinesie indotte da levodopa (LID), hanno un impatto negativo sulla qualità della vita dei pazienti con Malattia di Parkinson (MP) e possono interessare circa il 40% dei soggetti dopo 4-6 anni di terapia con levodopa (LD) (*Mov Disord* 2001;16:448-58). Le strategie terapeutiche attualmente disponibili per attenuare le LID senza compromettere l'effetto terapeutico sono limitate, di fatto circoscritte all'impiego di amantadina (*Mov Disord* 2011;26 Suppl 3:S42-S80), le cui proprietà antidiscinetiche sarebbero ricollegabili all'attività di antagonismo non competitivo a livello dei recettori striatali N-

metil-D-aspartato (NMDA) dell'acido glutammico, il più potente trasmettitore eccitatorio del Sistema Nervoso Centrale, implicato nella patogenesi delle discinesie. Sulla scia di queste evidenze cliniche, l'attenzione dei ricercatori si è focalizzata sul sistema glutammatergico, ed in particolare sui recettori metabotropici (mGlu), modulatori della sinapsi glutammatergica, con la messa a punto di agenti antagonisti selettivi dei recettori mGlu5, quali mavoglurant (MAV) e dipraglurant. Il primo in particolare, che aveva mostrato risultati incoraggianti in un precedente studio di fase 2, volto alla ricerca del dosaggio ottimale su di una popolazione di 197 pazienti (pz) con LID (*Mov Disord* 2013;28:1838-46), è stato oggetto di due recenti sperimentazioni randomizzate, in doppio cieco contro placebo, mirate a valutare sicurezza ed efficacia di un trattamento di 12 settimane della formulazione sia standard (studio 1, 36 pz con MAV 100 mg/die vs 25 pz con placebo) sia a lento rilascio del farmaco (studio 2, 39 pz MAV, 150 mg/die; 78 pz MAV, 200 mg/die, 37 pz placebo) (*Mov Disord* 2016;7:1054-8). Entrambi gli studi non hanno dimostrato alcuna superiorità del farmaco rispetto al placebo nel controllo delle LID. Deludenti anche i risultati di un'altra sperimentazione di fase 2 pubblicata sullo stesso numero del luglio scorso di *Movement Disorders* (*Mov Disord* 2016;7:1049-54) relativa al farmaco siglato AQW051, agonista dei recettori colinergici nicotinici (nAChR), che si era mostrato efficace nel controllo delle LID in modelli sperimentali animali. Nei 67 pz che hanno completato lo studio il farmaco, alle dosi di 10 e 50 mg/die non ha mostrato un effetto significativo rispetto al placebo nella riduzione delle LID dopo un trattamento di 28 giorni. Il percorso alla ricerca di agenti antidiscinetici efficaci si presenta in salita. Fra le problematiche, comuni a molte delle sperimentazioni cliniche, si evidenziano i limiti dei modelli sperimentali animali di MP, che solo in parte riproducono la progressiva neurodegenerazione che caratterizza la malattia; la non completa comprensione dei meccanismi fisiopatologici sottesi alle LID; l'inappropriata scelta delle dosi, i trattamenti di breve durata, non predittivi della risposta terapeutica a lungo termine; il marcato apporto dell'effetto placebo.

*A cura di Manuela Contin*

### 3. PREANNUNCIATO il RITIRO dal COMMERCIO del FARMACO ANTIPILETTICO TROBALT® (RETIGABINA)

Con un comunicato del 27 luglio scorso indirizzato agli operatori sanitari, la ditta GlaxoSmithKline (GSK) ha preannunciato che il farmaco Trobalt® (retigabina) non sarà più in commercio dopo giugno 2017. La casa farmaceutica intende interrompere la produzione "a causa dell'utilizzo estremamente limitato e della costante riduzione del numero di nuovi pazienti che iniziano la terapia". La retigabina, autorizzata in Europa nel 2011 "come trattamento aggiuntivo delle crisi parziali farmaco-resistenti con o senza generalizzazione secondaria nei pazienti adulti affetti da epilessia", era stata relegata già nel 2013 all'ultima linea di trattamento delle crisi epilettiche parziali dopo la segnalazione della Food and Drug Administration

statunitense in merito al rischio di colorazione blu della cute e pigmentazione della retina associato all'uso a lungo termine del farmaco (vedi n° 140 di *neuro...Pillole*). Nel comunicato la GSK invita gli operatori sanitari a "individuare medicinali alternativi per i pazienti in terapia il prima possibile, e assicurarsi che il trattamento con questo medicinale sia interrotto per tutti i pazienti entro la fine di giugno 2017 al più tardi". Viene ricordato inoltre che l'interruzione va effettuata con "una riduzione graduale della dose nel corso di un periodo di almeno 3 settimane, in accordo con le attuali informazioni prescrittive e il monitoraggio della sicurezza di tutti i pazienti deve essere proseguito". CopyrightAIFA©

*A cura di Manuela Contin*

### 4. IL SITO WEB: RE3DATA

L'accesso permanente e garantito ai dati prodotti dalla ricerca scientifica a fini di condivisione e riutilizzo è una sfida per molti portatori di interesse nella comunità scientifica. Sempre più università e centri di ricerca stanno, infatti, creando depositi di dati di ricerca accessibili anche a ricercatori esterni all'istituzione. Questi archivi sono però molto eterogenei e dispersi. RE3DATA (<http://www.re3data.org/>) è un registro di depositi di dati di ricerca che copre diverse discipline accademiche. Il registro vuole rendere i dati disponibili più visibili e accessibili e promuovere la cultura della condivisione. RE3DATA, che ha già superato la soglia di 1.500 archivi, è attivo dal 2012 ed è sostenuto dalla [German Research Foundation \(DFG\)](#), assieme a biblioteche accademiche tedesche e statunitensi. Per saperne di più sui vantaggi della condivisione dei dati scientifici, suggeriamo questo interessante articolo, pubblicato su *Liber Quarterly*: <https://www.liberquarterly.eu/article/10.18352/lq.10149/>.

*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