



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 187
26 ottobre 2017
Anno XVII

IN QUESTO NUMERO:

1. ALTERAZIONI dello SVILUPPO OSSEO e MUSCOLARE in GIOVANI TRATTATI con FARMACI ANTIEPILETTICI
2. CAFFEINA nel TRATTAMENTO SINTOMATICO della MALATTIA di PARKINSON: i RISULTATI dello STUDIO "Café-PD"
3. NUSINERSEN AUTORIZZATO in ITALIA per il TRATTAMENTO dell'ATROFIA MUSCOLARE SPINALE

1. ALTERAZIONI dello SVILUPPO OSSEO e MUSCOLARE in GIOVANI TRATTATI con FARMACI ANTIEPILETTICI

Un articolo pubblicato di recente sulla rivista *Epilepsia* ([doi:10.1111/epi.13893](https://doi.org/10.1111/epi.13893)) ha riportato alla ribalta il tema degli effetti esercitati dalla terapia antiepilettica sulla densità minerale ossea (DMO) e la forza muscolare in una popolazione di giovani con epilessia. Lo studio, caso controllo, ha messo a confronto un gruppo di 23 bambini e ragazzi, di età ricompresa fra i 5-18 anni, trattati con FAE, con altrettanti controlli reclutati fra i corrispettivi fratelli gemelli (7 coppie), fratelli (14 coppie) e primi cugini (2 coppie). I soggetti in terapia hanno mostrato una significativa riduzione della densità minerale ossea trabecolare, misurata mediante tomografia computerizzata a livello della tibia, una ridotta forza muscolare dell'arto inferiore e un maggior rischio di fratture rispetto ai congiunti non in terapia antiepilettica. Fra i punti di forza dello studio, la casistica pediatrica, finora poco studiata ed il disegno caso-controllo utilizzando i congiunti; fra i punti di debolezza, l'eterogeneità del gruppo di pazienti, per tipo di epilessia, stadio di sviluppo, durata e tipologia dei FAE utilizzati nei precedenti 12 mesi: acido valproico, VPA (n=13); topiramato, TPM (n=6); lamotrigina, LTG (n=6); levetiracetam, LEV (n=4); clobazam (n=4); lacosamide, carbamazepina (CBZ), oxcarbazepina (OXC), 2 soggetti ciascuno; pregabalin ed etosuccimide, 1 soggetto ciascuno. Come già ricordato (vedi n° 63 di *neuro...Pillole*), diversi studi condotti in adulti con epilessia hanno mostrato una significativa riduzione della DMO e un aumentato rischio di fratture, specie in caso di terapia cronica con FAE potenti induttori metabolici, quali CBZ, fenitoina (PHT) e fenobarbitale (PB). Tale effetto è stato in parte imputato ad un aumentato catabolismo di vitamina D e relativa ipocalcemia, con conseguente iperparatiroidismo secondario, aumentato riassorbimento osseo e accelerata perdita ossea (*Ther Adv Musculoskel Dis* 2011;3:235-43). Tuttavia anche l'utilizzo di VPA, FAE non induttore del metabolismo epatico, è stato associato a ridotto sviluppo osseo, ridotta densità ossea e bassa statura in bambini in trattamento cronico (*Epilepsia* 2001;42:1141-7). Gli studi degli effetti dei FAE di seconda generazione sul metabolismo osseo sono per lo più di tipo osservazionale e limitati a piccole casistiche (Tabella 1).

TABELLA 1. EFFETTO DEI FAE SUL METABOLISMO OSSEO

FAE	DMO	25-OH vit.D	Ca/P	PTH	Marcatori turn-over osseo	Note
CBZ	↓	↓	↔	↔	↑bALP ↑OC	- Effetti diretti sulla funzionalità delle cellule ossee
PHT	↓	↓	↔	↑	↑bALP	- Effetti diretti sulla funzionalità delle cellule ossee - ↓ Assorbimento intestinale Ca - ↓ Secrezione calcitonina - Deficit vitamina K
PB	↓	↓	↓	n.d.	↑bALP	
VPA	↓	↓;↔	↓;↔	↔	↑ALP ↑OC	- Effetti diretti sulla funzionalità delle cellule ossee - Disfunzione tubuli renali (↑escrezione urinaria Ca e P) - Deficienza carnitina → disfunzione osteoblasti
OXC	↓	↓	↓;↔	↑	↑bALP	
GBP	↓*	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	* Pazienti trattati per sindromi dolorose neuropatiche (<i>Neurology</i> 2008;71-723-30).
LTG	↔	↔	↔	↑*	↑OC*	* Studio intrasoggettivo prospettico (n=8). (<i>Epilepsy & Behav</i> 2007; 10:291-5).
LEV	↔ ↓*	↔	↔	↔	bALP↔ OC↔	* Studio retrospettivo, cross-over (n=12). (<i>Seizure</i> 2012;21: 471-2).
TPM	↔	↔	↓	↓	↑bALP ↑OC	Studio prospettico cross-over (n=36, donne in pre-menopausa). (<i>Epilepsia</i> 2011;52:1884-9).

DMO, densità minerale ossea; Ca, calcio; P, fosforo; PTH, paratormone; bALP, fosfatasi alcalina ossea; OC, osteocalcina; GBP, gabapentin; n.d., non disponibile.

Tabella riadattata da: Verrotti A, Manco R, Agostinelli S, et al. Clin Neurol Neurosurg 2010;112:1-10; Meier C, Kraenzlin ME. Ther Adv Musculoskel Dis 2011;3:235-43.

A cura di Manuela Contin

2. CAFFEINA nel TRATTAMENTO SINTOMATICO della MALATTIA di PARKINSON: i RISULTATI dello STUDIO "Café-PD"

Diversi studi epidemiologici hanno evidenziato con consistenza una relazione inversa tra consumo di caffeina e rischio di sviluppare la Malattia di Parkinson (MP). I meccanismi sottesi a questa evidenza non sono peraltro chiariti. Sono stati ipotizzati sia un possibile effetto "neuroprotettivo", sulla base di studi su modelli animali (*J Neurochem* 2008;107:1147-57), sia un effetto sintomatico, che la caffeina eserciterebbe come antagonista non selettivo dei recettori A2A dell'adenosina, potenziando l'azione della dopamina nel distretto striato-pallido (*CNS Drugs* 2014; 28:455-74). Un primo *trial* clinico era stato condotto alcuni anni fa da un gruppo di ricercatori canadesi per valutare l'efficacia della caffeina nel contrastare l'eccessiva sonnolenza diurna in pazienti con MP (*Neurology* 2012;79:651-8), (vedi n° 131 di *neuro...Pillole*). Il medesimo gruppo ha successivamente intrapreso un nuovo studio multicentrico per valutare i possibili effetti della caffeina sui sintomi motori di MP (*Neurology* 2017;89:1795-1803). Lo studio, randomizzato, per gruppi paralleli, ha incluso pazienti con MP (durata di malattia 1-8 anni, stadio clinico Hoehn & Yahr I-III), in terapia cronica dopaminergica. Sessanta pazienti sono stati randomizzati a ricevere caffeina, 200 mg/die in due somministrazioni e 61 a ricevere il placebo. Dopo 6 mesi di trattamento non sono emerse differenze significative fra i due gruppi nel punteggio della scala MDS-UPDRS III (Movement Disorder Society–Unified Parkinson's Disease Rating Scale) e lo studio è stato interrotto prima di quanto pianificato. La caffeina è risultata ben tollerata, ad una dose equivalente a circa 5 tazzine al giorno di caffè espresso. Gli autori concludono che i dati epidemiologici di associazione fra consumo di caffeina e ridotto rischio di MP non sembrano riconducibili ad un effetto sintomatico della caffeina. Si ricorda che altri agenti ad attività antagonista dei recettori A2A sono rientrati in sperimentazioni cliniche come farmaci antiparkinsoniani. Lo stato di queste sperimentazioni è riportato in **Tabella 2**.

TABELLA 2. ANTAGONISTI DEI RECETTORI ADENOSINICI A2A

AGENTE	FASE SPERIMENTALE	OUTCOME PRIMARIO
Istradefillina	Approvato in Giappone 2013. III, USA ed Europa. Non superiorità rispetto al placebo, in fase di valutazione dei risultati (12/2016)	Riduzione del tempo "off", in coterapia dopaminergica
Preladenant	III Non superiorità rispetto al placebo. Sperimentazione interrotta.	
Tozadenant	III, in corso	

Per saperne di più: Lotia M, Jankovic J. Expert Opin Pharmacother 2016;17:895-09.

A cura di Manuela Contini

3. NUSINERSEN AUTORIZZATO in ITALIA per il TRATTAMENTO dell'ATROFIA MUSCOLARE SPINALE

Con una Determina del 27 settembre scorso l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha concesso, tramite procedura accelerata, l'autorizzazione all'immissione in commercio del farmaco nusinersen (Spinraza®, Biogen) per il trattamento dell'atrofia muscolare spinale (SMA). Come si ricorderà (vedi n° 179 di *neuro...Pillole*), la SMA è una malattia rara caratterizzata dalla progressiva morte dei motoneuroni, causata da mutazioni o delezioni del gene SMN1 situato sul cromosoma 5q. La Food and Drug Administration (FDA) statunitense aveva già approvato nel dicembre 2016 nusinersen per la terapia della SMA. Il farmaco, che verrà dispensato in Italia in fascia H (ospedaliera) è somministrato per via intratecale, tramite puntura lombare direttamente nel fluido cerebrospinale, per favorire la sua diffusione nel midollo spinale, sito della degenerazione dei motoneuroni.

A cura di Manuela Contini

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 Contini

Redazione Fiorenzo Albani, Manuela Contini, 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

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

Stampa in proprio

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