



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 198
25 ottobre 2018
Anno XVIII

IN QUESTO NUMERO:

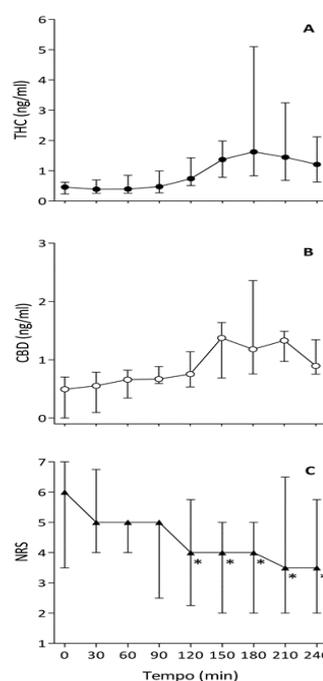
1. **SPRAY ORALE di TETRAIDROCANNABINOLO/CANNABIDILOLO nella SPASTICITÀ da SCLEROSI MULTIPLA: STUDIO CLINICO PILOTA della RELAZIONE fra CONCENTRAZIONE PLASMATICA ed EFFETTO**
2. **EFFETTO dei FARMACI ANTIEPILETTICI OXCARBAZEPINA, LEVETIRACETAM e LAMOTRIGINA sulla FUNZIONALITA' RIPRODUTTIVA e SESSUALE in UOMINI con EPILESSIA**
3. **ANTIBIOTICI FLUOROCHINOLONICI E CHINOLONICI: RESTRIZIONI dell'USO RACCOMANDATE dall'AGENZIA EUROPEA dei MEDICINALI**

1. **SPRAY ORALE di TETRAIDROCANNABINOLO/ CANNABIDILOLO nella SPASTICITÀ da SCLEROSI MULTIPLA: STUDIO CLINICO PILOTA della RELAZIONE fra CONCENTRAZIONE PLASMATICA ed EFFETTO**

La spasticità è uno dei sintomi più frequenti della sclerosi multipla (SM). I trattamenti disponibili sono limitati, ed includono, oltre alla fisioterapia, farmaci sia per via orale (baclofen, tizanidina, diazepam), sia focale (tossina botulinica). Più recentemente è stata autorizzata una formulazione spray per mucosa orale a base dei cannabinoidi (CB) tetraidrocannabinolo (THC) e cannabidiolo (CBD), nel rapporto 1:1 (Sativex®, GW Pharma Ltd, UK). Gli effetti di THC e CBD sulla spasticità sono stati studiati solo in modelli animali (*ISRN Neurol 2012;2012:802649*). Dati sulla possibile relazione fra concentrazione plasmatica di THC/CBD e risposta clinica nei pazienti sono mancanti. Tale mancanza è riconducibile alla difficoltà di misura sia delle basse concentrazioni plasmatiche dei CB dopo somministrazione spray orale, sia dei sintomi di spasticità. Queste problematiche sono state affrontate dal nostro Laboratorio, in collaborazione con la Unità SM dell'Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, con uno studio pilota di recente pubblicazione (*Clin Neuropharmacol 2018;41:171-6*). Dodici pazienti di età compresa fra 37 e 71 anni, affetti da SM da un minimo di 8 fino ad un massimo di 31 anni, in terapia con THC/CBD da 0,5-4 anni, sono stati inclusi nello studio. La mattina dell'esame i pazienti assumevano 2 spray di Sativex®, intervallati di 15 minuti, dopo una leggera colazione. I prelievi per la misura delle concentrazioni plasmatiche di THC/CBD sono stati effettuati ad intervalli di 30 minuti, fino a 4 ore dalla somministrazione. Ad ogni prelievo è stata abbinata la valutazione soggettiva della spasticità da parte dei pazienti (Numerical Rating Scale, NRS). Test oggettivi, di prestazioni motorie e posturografiche, sono stati eseguiti prima, 90 e 180 minuti dopo somministrazione della dose test. I risultati farmacocinetici hanno confermato i valori molto bassi di concentrazioni plasmatiche dei CB dopo somministrazione in subacuto delle due dosi di Sativex® ed evidenziato l'ampia

variabilità intersoggetto (circa 20 volte) delle concentrazioni plasmatiche al picco (**Figura 1**).

FIGURA 1. Profilo delle concentrazioni plasmatiche di THC, CBD e del punteggio della scala NRS



*, $p < 0,05$ vs il punteggio di base. I simboli indicano i valori mediiani, le barre i 25-75 percentili.

Figura riadattata da: **Contin et al., Clin Neuropharmacol 2018;41:171-6.**

Minore la variabilità del tempo di picco delle concentrazioni, con un valore mediano intorno alle 3 ore per entrambi i CB. Una correlazione inversa significativa è stata osservata fra i profili delle concentrazioni plasmatiche di THC ($p < 0,01$) e CBD ($p < 0,002$) e le valutazioni NRS dei pazienti (**Figura 1**). I test oggettivi non hanno evidenziato un effetto significativo in subacuto della dose di Sativex® sulle prestazioni motorie/posturografiche negli 8 pazienti in grado di eseguire i test. Questi dati cinetico-dinamici sono i primi ottenuti in soggetti "reali" con SM. Anche se preliminari, suggeriscono che la somministrazione in subacuto di Sativex® può determinare un effetto sulla spasticità percepito efficace dai pazienti, apparentemente correlato al profilo delle concentrazioni plasmatiche THC/CBD.

A cura di Manuela Contin

**2. EFFETTO dei FARMACI ANTIEPILETTICI
OXCARBAZEPINA, LEVETIRACETAM e
LAMOTRIGINA sulla FUNZIONALITA'
RIPRODUTTIVA e SESSUALE in UOMINI con
EPILESSIA**

Disfunzioni sessuali sono riscontrate in un'alta percentuale di uomini con epilessia e i tassi di fertilità sono considerevolmente ridotti rispetto alla popolazione sana (*Expert Rev Clin Pharmacol* 2016;9:807-19). Gran parte degli studi hanno esaminato gli effetti delle crisi di per sé e dei farmaci antiepilettici (FAE) di prima generazione sulle funzioni riproduttive e sessuali negli uomini con epilessia (*Reprod Toxicol* 2011;31:519-27). Le informazioni riguardanti gli effetti dei nuovi FAE sono limitate e spesso contraddittorie. Uno studio di recente pubblicazione ha esaminato l'effetto di oxcarbazepina (OXC), levetiracetam (LEV) e lamotrigina (LTG) sulla qualità del liquido seminale, la funzione sessuale e gli ormoni sessuali in 38 uomini adulti con una diagnosi *de novo* di epilessia focale, con crisi tonico-cloniche generalizzate o secondariamente generalizzate (*Epilepsia* 2018;59:1344-50). I pazienti sono stati randomizzati a ricevere uno dei tre FAE per un periodo di sei mesi; 26 soggetti volontari sono stati reclutati come gruppo di controllo. Gli indicatori di qualità del liquido seminale sono risultati significativamente inferiori nei pazienti, già prima d'iniziare la terapia coi FAE, rispetto ai controlli. Dopo trattamento coi FAE, è stata osservata una tendenza al miglioramento, che ha raggiunto la significatività per l'OXC. La funzione sessuale, autovalutata mediante apposito questionario, e le concentrazioni ematiche degli ormoni sessuali (estradiolo, testosterone, ormone follicolo-stimolante-FSH e luteinizzante-LH, prolattina) sono risultate simili fra pazienti e controlli ed inalterate dopo trattamento con i FAE. Nel commentare i risultati, gli autori sottolineano il dato relativo al deficit della qualità del liquido seminale nei soggetti *de novo* con epilessia, imputabile probabilmente alle crisi di per sé. I tre FAE considerati non mostrano effetti negativi sulla qualità del liquido seminale; al contrario, l'OXC in particolare sembrerebbe migliorare la percentuale di sopravvivenza e la velocità di movimento degli spermatozoi.

Tabella 1. Effetti endocrini di lamotrigina, oxcarbazepina, levetiracetam in uomini con epilessia

LTG	<ul style="list-style-type: none"> • T, E, FAI, FEI, FSH, LH ↔ (n=25, studio cross-over vs PHT, CBZ, pz non trattati, controlli): Neurology 2005;25:1016-20. • ↓ A e T liberi (n=37, cross-over vs CBZ, LEV, controlli): Epilepsy & Behavior 2009;16:281-7.
OXC	<ul style="list-style-type: none"> • Nessun effetto significativo a dosi < 900 mg/die; ↑T; ↑SHBG; ↑FSH e LH a dosi > 900 mg/die (n=29, studio cross-over vs VPA, CBZ e controlli): Neurology 2001;56:31-6.
LEV	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ A e T liberi (n=30): Epilepsy & Behavior 2009;16:281-7. • ↑ T; ↓ SHBG; ↑ FAI (n=8, intra-soggetto): Epilepsia 2010; 51:2348-51. • T, E, FSH, LH, PRL ↔ (n=26): Seizure 2016;41:70-4.

A, androstenedione; E, estradiolo; FAI, indice di androgeno libero (Tx100/SHBG); FEI, indice di estradiolo libero (Ex100/SHBG); FSH, ormone follicolo-stimolante; LH, ormone luteinizzante; SHBG, globulina legante l'ormone sessuale; T, testosterone.

Per quanto riguarda gli effetti dei FAE sugli ormoni sessuali, i dati in letteratura riguardano soprattutto i farmaci di prima generazione: da un lato fenitoina, fenobarbitale e carbamazepina, potenti induttori del citocromo P450, associati ad un aumento della sintesi della globulina legante gli ormoni sessuali, e ad una diminuzione degli androgeni liberi e del testosterone. Dall'altro l'acido valproico, inibitore metabolico ad ampio spettro, che determina complesse interazioni a livello dell'ormone che rilascia le gonadotropine, con riduzione di FSH e LH. Contrastanti e su piccole casistiche i dati relativi agli effetti dei nuovi FAE sugli ormoni sessuali negli uomini con epilessia (Tabella 1).

A cura di Manuela Contin

**3. ANTIBIOTICI FLUOROCHINOLONICI e
CHINOLONICI: RESTRIZIONI dell'USO
RACCOMANDATE dall'AGENZIA EUROPEA dei
MEDICINALI**

Con un comunicato del 5 ottobre scorso il Comitato di Valutazione dei rischi per la Farmacovigilanza (PRAC) dell'Agenzia Europea dei Medicinali ha raccomandato restrizioni dell'uso di antibiotici fluorochinoloni (ad es., ciprofloxacina, levofloxacina) e chinoloni (ad es., cinoxacina, acido nalidixico). Si tratta di una classe di antibiotici ad ampio spettro, il cui utilizzo è stato associato ad effetti indesiderati di lunga durata, che interessano principalmente muscoli, tendini, ossa e sistema nervoso. Il PRAC raccomanda di non usare, fra l'altro, questi antibiotici per trattare infezioni lievi o moderatamente gravi, a meno che altri medicinali antibatterici comunemente raccomandati per queste infezioni non possano essere usati. Viene inoltre suggerita cautela nell'utilizzo specialmente "negli anziani, nei soggetti con problemi renali, nei pazienti che hanno avuto un trapianto di organo o che sono stati trattati con un corticosteroide sistemico". Questi pazienti sono a più alto rischio di danni ai tendini. Le nuove restrizioni d'uso saranno applicate dopo la decisione spettante alla Commissione Europea.

Per saperne di più:

<https://www.ema.europa.eu/en/news/fluoroquinolone-quinolone-antibiotics-prac-recommends-new-restrictions-use-following-review>

A cura di Manuela Contin

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 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

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

Stampa in proprio

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