



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 227  
27 maggio 2021  
Anno XXI

## IN QUESTO NUMERO:

1. ALTERNATIVE TERAPEUTICHE dell'ACIDO VALPROICO in DONNE con POTENZIALE RIPRODUTTIVO: una GUIDA per i CLINICI a CURA della LEGA ITALIANA CONTRO L'EPILESSIA
2. "GENEROSITÀ SCONSIDERATA" fra i COMPORTAMENTI IMPULSIVI-COMPULSIVI ASSOCIATI alla TERAPIA DOPAMINERGICA in SOGGETTI con MALATTIA di PARKINSON
3. QUARTO RAPPORTO dell'AGENZIA ITALIANA del FARMACO sulla SORVEGLIANZA dei VACCINI COVID-19

### 1. ALTERNATIVE TERAPEUTICHE dell'ACIDO VALPROICO in DONNE con POTENZIALE RIPRODUTTIVO: una GUIDA per i CLINICI a CURA della LEGA ITALIANA CONTRO L'EPILESSIA

A seguito delle restrizioni emanate dall'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) sull'uso dell'acido valproico (VPA) in donne con potenziale riproduttivo (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/valproate-related-substances-0>) la Commissione Epilessia e genere della Lega Italiana Contro l'Epilessia (LICE) ha pubblicato di recente una revisione delle evidenze su efficacia e teratogenicità dei farmaci anti crisi (FAC) nelle epilessie generalizzate idiopatiche (EGI), per fornire una guida prescrittiva in questa situazione (*Seizure 2021;85:26-38*). Abbiamo chiesto alla dottoressa **Barbara Mostacci**, epilettologa dell'IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, responsabile della Commissione Epilessia e genere della LICE una sintesi di questo lavoro.

#### La Redazione

Il VPA è un farmaco di prima scelta nelle epilessie focali e generalizzate. L'esposizione intrauterina a VPA è stata associata a un rischio di malformazioni congenite maggiori aumentato da 2 a 7 volte rispetto alla popolazione generale, di ritardo nello sviluppo cognitivo e di disturbi comportamentali incluso l'autismo. Per questi motivi l'EMA ha emanato misure restrittive sul suo uso in ragazze e donne con potenziale riproduttivo, in cui non può essere usato a meno che altri trattamenti non siano inefficaci o non tollerati e non si instauri una contraccezione altamente efficace (dispositivo intrauterino o contraccezione ormonale). Rinunciare al VPA è tuttavia particolarmente difficile nelle EGI e le alternative efficaci sono poche. La revisione della Commissione ha concluso che, benchè studi di alta qualità scarseggino nelle EGI, il VPA è l'unico farmaco che è risultato costantemente efficace in tutti e tre i tipi di crisi che caratterizzano le EGI, cioè le assenze, le crisi miocloniche e le crisi tonico-cloniche generalizzate. Tuttavia altri FAC sono risultati efficaci in singoli tipi di crisi e con basso (o nullo) potenziale teratogeno e per questo motivo dovrebbero essere utilizzati come prima scelta nelle donne in età fertile, nelle diverse sindromi che costituiscono

le EGI. In particolare, il levetiracetam (LEV) e la lamotrigina (LTG) dovrebbero essere la prima scelta nell'epilessia con sole crisi tonico-cloniche generalizzate e nell'epilessia mioclonica giovanile, la LTG nell'epilessia con assenze giovanili, l'etosuccimide nell'epilessia con assenze dell'infanzia (dove tuttavia, secondo la Commissione, non si dovrebbe tardare l'introduzione del VPA se crisi tonico-cloniche compaiono). Altri FAC dovrebbero essere scelte successive e utilizzati da epilettologi. Tuttavia alcuni FAC, quali il LEV, pur supportati dalla letteratura per efficacia e profilo di sicurezza in gravidanza, sono *off-label* nelle EGI secondo le regole prescrittive italiane. Inoltre, sulla base della scheda tecnica, diversi farmaci alternativi al VPA risultano controindicati o con speciali avvertenze in gravidanza. Infine le schede tecniche dei prodotti possono contenere diverse diciture rispetto alla gravidanza, persino tra marche diverse dello stesso principio attivo. La "questione VPA" solleva inoltre importanti considerazioni etiche, al di là della teratogenesi: c'è infatti un problema di iniquità nell'accesso alle cure tra uomini e donne, che potrebbero avere un trattamento meno efficace e la liceità della sostanziale imposizione di una contraccezione è dubbia. E' difficile dire quando sia tempo di riconsiderare il VPA nella terapia di una donna in età fertile. Secondo la Commissione diversi aspetti hanno importanza. Il tipo e la frequenza delle crisi sono un aspetto fondamentale, poiché le crisi tonico-cloniche generalizzate sono associate a un maggior rischio di morbilità e mortalità e il loro trattamento costituisce una priorità assoluta. Sono importanti anche il desiderio e la reale possibilità di gravidanza: si dovrebbe tenere conto delle diverse priorità di donne inattive sessualmente per ragioni personali, di donne con disabilità molto gravi, di donne omosessuali. Rilevanti sono anche la volontà di aderire alla contraccezione e le eventuali controindicazioni ad essa. In ogni caso la volontà della donna adeguatamente informata dovrebbe essere l'elemento fondamentale della scelta terapeutica. La Commissione conclude evidenziando la necessità di una revisione delle regole prescrittive, di uniformità tra le avvertenze di farmaci di diverse marche, e soprattutto di più dati sull'efficacia dei nuovi FAC nelle EGI e sulla loro sicurezza in gravidanza. **A cura di Barbara Mostacci**

**2. "GENEROSITÀ SCONSIDERATA" fra i  
COMPORAMENTI IMPULSIVI-COMPULSIVI  
ASSOCIATI alla TERAPIA DOPAMINERGICA in  
SOGGETTI con MALATTIA di PARKINSON**

I disturbi del controllo degli impulsi (DCI), definiti come "comportamenti che vengono eseguiti ripetutamente, eccessivamente e compulsivamente in misura tale da interferire con le normali attività quotidiane" (*Mov Disord* 2015;30:121-7) sono effetti indesiderati associati all'utilizzo dei farmaci utilizzati nella terapia della Malattia di Parkinson (MP), specie alla classe dei dopamino agonisti (DA) (fra i più usati, pramipexolo-PRA, ropinirolo-ROP, rotigotina) (vedi n° 155 di *neuro... Pillole*). I DCI includono: gioco d'azzardo patologico; shopping compulsivo; comportamenti compulsivi alimentari; ipersessualità. Si tratta di disturbi dalle ricadute gravi dal punto di vista personale, relazionale, familiare e talvolta finanziario. Altri comportamenti impulsivi-compulsivi che sono stati associati alla terapia dopaminergica in generale ed in special modo ai DA sono i seguenti (*Int Rev Neurobiol* 2017;133:679-717):

- il "punding", comportamento stereotipato, caratterizzato dal maneggiare, riordinare, collezionare, catalogare improduttivamente oggetti; montare e smontare afinalisticamente elettrodomestici o altri apparecchi;
- l'hobbismo, un comportamento che comprende continue azioni ripetitive, come esercizio eccessivo, navigazione in Internet, lettura, giardinaggio;
- l'ipercreatività;
- l'accumulo senza smaltimento di grandi quantità di oggetti di nessuno o poco valore;
- la sindrome da disregolazione dopaminergica, che consiste nell'abuso della terapia dopaminergica.

Di recente sono stati pubblicati tre casi di "generosità sconsiderata", in soggetti con MP in terapia con ROP (2 soggetti) e PRA, che va ad aggiungersi allo spettro dei disturbi impulsivi-compulsivi sopra menzionati (*Mov Dis Clin Pract* 2021;8:469-73). Questa generosità eccessiva si è manifestata nei confronti di semplici conoscenti, con disastrose conseguenze familiari e finanziarie. In tutti e tre i casi si associava ad altri DCI (ipersessualità, alimentazione compulsiva) ed è regredita alla riduzione della dose e/o sospensione del DA. Il meccanismo alla base dei DCI è il risultato di complesse interazioni tra diverse variabili, neurofunzionali, genetiche, demografiche, cliniche, terapeutiche e comportamentali (Figura 1). Il trattamento con i DA sembra essere comunque il principale fattore di rischio, in particolare viene attribuito un ruolo cruciale alla stimolazione selettiva del recettore D3 nel sistema mesocorticolimbico implicato nell'apprendimento basato sulla ricompensa e nella motivazione (*Synapse* 2015;69:183-9). Rimane controversa la relazione fra la dose dei DA e la comparsa di DCI, caratterizzata da un'ampia variabilità intersoggetto. Il nostro Laboratorio sta coordinando uno studio all'interno dell'Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna che ha come scopo l'individuazione dei possibili fattori di rischio farmacocinetici

e la caratterizzazione del profilo psicologico di soggetti con MP che sviluppano DCI in terapia con DA. I risultati di questo studio, previsti entro la fine dell'anno, potrebbero contribuire a migliorare la sicurezza nell'utilizzo dei DA.

**FIGURA 1. VARIABILI SOTTESE AI DCI**

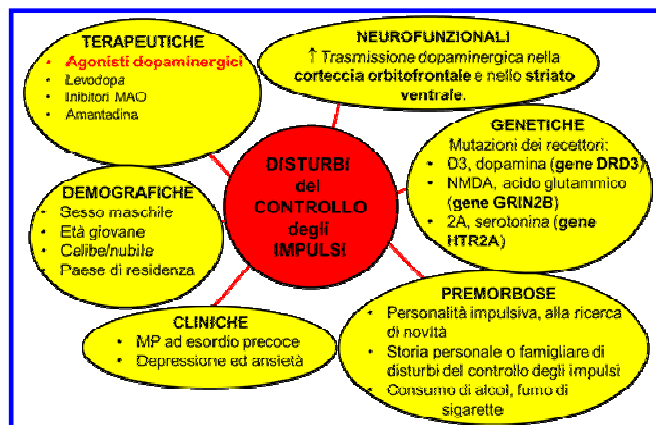


Figura riadattata da: Weintraub D, et al. *Mov Dis* 2015;30:121-27.

*A cura di Manuela Contin*

**3. QUARTO RAPPORTO dell'AGENZIA ITALIANA  
del FARMACO sulla SORVEGLIANZA dei VACCINI  
COVID-19**

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha reso noti questo mese i dati riguardanti le segnalazioni di sospetta reazione avversa registrate nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) tra il 27 dicembre 2020 e il 26 aprile 2021 per i quattro vaccini in uso nella campagna vaccinale in corso. Per quanto riguarda in particolare i casi di **trombosi venosa intracranica e atipica** in soggetti vaccinati con Vaxzevria® (AstraZeneca) che tanto allarme hanno suscitato a livello internazionale, in Italia, fino al 26 aprile 2021, sono state inserite nella RNF 29 segnalazioni di trombosi venose intracraniche e 5 casi di trombosi venose in sede atipica. La maggior parte di questi eventi (22 casi, 65%) hanno interessato le donne con un'età media di circa 48 anni e in 12 casi (35%) gli uomini, con un'età media di 52 anni. Il tempo medio di insorgenza è stato di circa 8 giorni dalla somministrazione della prima dose del vaccino. Complessivamente, in circa il 53% dei casi, l'evento trombotico era associato ad una riduzione del numero totale delle piastrine. **Per saperne di più:**

<https://www.aifa.gov.it/farmacovigilanza-vaccini-covid-19>.

Copyright AIFA ©

*A cura di Manuela Contin*

**neuro...Pillole**

Periodico mensile d'informazione sui farmaci del Dipartimento di Scienze Biomediche e Neurologiche, Alma Mater Studiorum-Università di Bologna

c/o Ospedale Bellaria - Via Altura 3, 40139 Bologna

**Proprietà** Dipartimento di Scienze Biomediche e Neurologiche, Alma Mater Studiorum-Università di Bologna

**Direttore responsabile** Manuela Contin

**Redazione** Manuela Contin, Giovanna Lopane

**Segreteria di redazione** Antonella Ferretti

c/o Laboratorio di Neurofarmacologia Clinica,

Dipartimento di Scienze Biomediche e Neurologiche, Università di Bologna e

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);

<https://dibinem.unibo.it/>

**Stampa** in proprio

**Registrazione** del Tribunale di Bologna, n. 7673 dello 06/06/00