



ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITA' DI BOLOGNA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE
NEUROLOGICHE

neuro...PILLOLE

Notiziario sui farmaci neurologici *e non*
a cura del Laboratorio di Neurofarmacologia Clinica

Numero 69
27 gennaio 2007
Anno VII

IN QUESTO NUMERO:

1. EFFETTI PSICOTROPI dei FARMACI ANTIEPILETTICI
2. LEVETIRACETAM e DISCINESIE nella MALATTIA di PARKINSON: NEGATIVI i RISULTATI degli STUDI CLINICI PILOTA
3. Le NUOVE NOTE AIFA 2006-2007
4. PRESCRIVIBILITA' del TOPIRAMATO SECONDO SSN: SI CAMBIA ANCORA

1. EFFETTI PSICOTROPI dei FARMACI ANTIEPILETTICI

Disturbi dell'umore (depressione, ansietà, sintomi bipolari) sono comuni nei pazienti con epilessia. I farmaci antiepilettici (FAE) possono esercitare degli effetti su questi disturbi e la conoscenza delle proprietà psicotrope dei vari agenti può essere di aiuto al clinico nella scelta del farmaco più appropriato per ciascun paziente. Una review pubblicata il mese scorso sulla rivista *Epilepsia* (*Epilepsia* 2006;67:1916-25) ha preso in esame, mediante una ricerca Medline, la letteratura disponibile sull'argomento a partire dal 1998. I nomi di ciascun FAE sono stati abbinati alle parole chiave "disturbi dell'umore", "ansietà", "disordini affettivi", "comportamento aggressivo" e "agitazione", allo scopo d' identificare le pubblicazioni disponibili sugli effetti psicotropi dei FAE. Gli studi controllati in pazienti con epilessia sono risultati pochi ed in ogni caso, come sottolineato dagli autori, è spesso difficile distinguere se il miglioramento dei sintomi psichiatrici sia imputabile ad un effetto diretto psicotropo del FAE o sia da mettere in relazione ad un miglioramento del controllo delle crisi. D'altro canto i FAE di vecchia e nuova generazione sono utilizzati, in alcuni casi anche fuori indicazione, in pazienti psichiatrici, con risultati non facilmente trasferibili al trattamento delle possibili comorbidità psichiatriche in pazienti con epilessia. Pur con i limiti esposti, gli autori tentano una ricapitolazione dei principali effetti psicotropi dei FAE deducibile dall'analisi dei dati della letteratura esaminata, che abbiamo riassunto in **Tabella**.

FAE con possibile effetto stabilizzante sull'umore	carbamazepina, acido valproico, lamotrigina, oxcarbazepina
FAE con possibile effetto ansiolitico	gabapentin, pregabalin, tiagabina
FAE associati al rischio di sintomi depressivi o che possono esacerbare una sintomatologia depressiva pre-esistente	barbiturici, topiramato, levetiracetam, fenitoina
FAE associati al rischio, se pur basso, di sintomi psicotici	topiramato, levetiracetam, zonisamide

Si ricorda che la lamotrigina è l'unico dei FAE che trova espressa indicazione in Italia anche in **campo psichiatrico**, nel trattamento di **disturbi bipolari** (prevalenza della componente depressiva), in adulti dai 18 anni di età.

Per saperne di più:

- Trimble MR, Schimtz B, eds. *The neuropsychiatry of epilepsy*. New York: Cambridge University Press; 2002.

2. LEVETIRACETAM e DISCINESIE nella MALATTIA di PARKINSON: NEGATIVI i RISULTATI degli STUDI CLINICI PILOTA

La comparsa di movimenti involontari di tipo coreico e/o distonico è una complicanza spesso disabilitante della terapia a lungo termine con levodopa nei pazienti con malattia di Parkinson. Le strategie terapeutiche più utilizzate (riduzione della dose di levodopa, aggiunta di agonisti dopaminergici) non sempre sono efficaci nel contrastare i movimenti indesiderati. L'aggiunta di amantadina (Mantadan®) può essere efficace nel ridurre le discinesie da levodopa senza comprometterne l'effetto terapeutico, anche se i benefici sembrano essere transitori (vedi n° 43 di **neuro...Pillole**). La ricerca di possibili agenti antidiscinetici in modelli animali di malattia di Parkinson (scimmie trattate con MPTP) aveva mostrato risultati promettenti riguardo il farmaco antiepilettico **levetiracetam** (*Eur J Pharmacol* 2004;485:159-164). Il farmaco interagisce con un sottogruppo di proteine vescicolari sinaptiche (SVA2) (*Proc Natl Acad Sci* 2004;101:9861-9866) che potrebbero rivestire un ruolo importante nei meccanismi di regolazione della neurotrasmissione presinaptica (*Mov Dis* 2005;20:919-931). Protocolli clinici pilota, condotti sulla base degli studi sperimentali, in piccole casistiche di pazienti con malattia di Parkinson hanno dato risultati contrastanti circa l'efficacia del farmaco nell'attenuare i movimenti indesiderati: il farmaco si è rivelato parzialmente efficace in alcuni pazienti (*Mov Dis* 2005;20:1205-1209) ed inefficace in altri (*Clin Neuropharmacol* 2005;28:102-103; *Clin Neuropharmacol* 2006;29:148-153). In tutti gli studi inoltre è stata registrata un' alta percentuale di *dropouts*, per la comparsa di marcata sonnolenza e

peggiore dei sintomi motori. Poco incoraggianti anche i risultati di uno studio clinico in aperto condotto nel Laboratorio di Neurofarmacologia Clinica del nostro Dipartimento dal Settembre 2005 al Marzo 2006, in corso di pubblicazione sulla rivista *Clinical Neuropharmacology*. Nessuno degli 8 pazienti arruolati per lo studio in aperto, trattati con uno schema a lenta titolazione di levetiracetam (fino ad un massimo di 2000 mg/die nell'arco di 4 mesi) e monitorati con test oggettivi strumentali farmacocinetici e farmacodinamici ha mostrato una riduzione dell'intensità e/o della durata delle discinesie. Sette pazienti hanno abbandonato lo studio ad una dose compresa fra i 250 e i 1000 mg/die, in un caso per la comparsa di prurito, in un secondo caso a causa di una sindrome simil-influenzale accompagnata da un prolungamento del periodo in "off" e marcata rigidità, e nei rimanenti casi per un peggioramento globale della sintomatologia. Dal monitoraggio cinetico-dinamico, non è stata evidenziata nessuna interazione fra il levetiracetam e la levodopa.

3. Le NUOVE NOTE AIFA 2006-2007

Pubbligate sul Supplemento Ordinario alla Gazzetta Ufficiale n. 7 del 10 Gennaio 2007, sono disponibili on-line le **nuove note AIFA 2006-2007**. Come sottolineato nel testo di presentazione alle note, "l'introduzione di questo strumento regolatorio risale al 1994 e coincide con una ridefinizione dei medicinali ritenuti essenziali, e quindi rimborsabili, per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN)". L'esigenza è duplice: "da una parte garantire l'accesso a tutti i farmaci ritenuti essenziali ed efficienti per le malattie croniche ed epidemiologicamente rilevanti e dall'altra governare le nuove indicazioni dei medicinali registrati per il mercato nazionale ed europeo ma che non sempre garantiscono un vantaggio terapeutico rispetto alle scelte di cura esistenti".

I criteri che hanno guidato la stesura delle Note si riferiscono in particolare ai seguenti casi:

- quando un farmaco è autorizzato per diverse indicazioni cliniche, di cui solo alcune per patologie rilevanti;
- quando il farmaco è finalizzato a prevenire un rischio che è significativo solo per uno o più gruppi di popolazione;
- quando il farmaco si presta non solo a usi di efficacia documentata, ma anche a usi impropri.

Per quanto riguarda i **farmaci d'interesse neurologico**, da segnalare che la nuova **nota 4** autorizza la prescrizione a carico del SSN di **gabapentin e pregabalin nel trattamento del dolore neuropatico** limitatamente ai pazienti con dolore grave e persistente dovuto a:

- nevralgia post-erpetica correlabile clinicamente e topograficamente ad infezione da herpes zoster;
- neuropatia associata a malattia neoplastica documentata dal quadro clinico o strumentale;
- neuropatia diabetica documentata dal quadro clinico e strumentale. La stessa nota consente nelle predette condizioni anche l'uso della **duloxetina** (Cymbalta®, Xeristar®), finora rimborsato solo come antidepressivo. L'impiego di questi farmaci per le restanti indicazioni

autorizzate (trattamento della epilessia per gabapentin e pregabalin e della depressione per la duloxetina) non è assoggettato a nota limitativa.

4. PRESCRIVIBILITA' del TOPIRAMATO SECONDO SSN: SI CAMBIA ANCORA

A distanza di un mese (vedi n° 68 di **neuro...Pillole**) sono cambiate nuovamente le condizioni di prescrivibilità del farmaco **topiramato** (Topamax®) a carico del SSN. La modifica, pubblicata nel n. 294 (19-12-2007) della Gazzetta Ufficiale, prevede ora la compilazione del **Piano Terapeutico per entrambe le patologie** in cui trova indicazione il farmaco, **epilessia ed emicrania**.

IL SITO WEB

ECCE Educazione Continua Centrata sulle Evidenze

Un progetto dell'Agenzia italiana per il farmaco
<http://aifa.progettoecce.it/>

Il progetto ECCE è un programma di formazione continua per medici, farmacisti ed infermieri, basato sulla presentazione di casi di pratica quotidiana e di dossier monotematici. Utilizzando un sito web "leggero" e la posta elettronica come strumento di comunicazione, il sito è facilmente accessibile anche con collegamenti via modem a bassa velocità.

NOTA

Il testo sull'utilizzo del farmaco gammaidrossibutirato nella narcolessia (vedi n° 37 di **neuro...Pillole**, 25/02/04) è stato riprodotto da un articolo della rivista *The Medical Letter* (Anno XXXII, No. 2, 15/01/03), senza citare la fonte e in assenza di autorizzazione. Ce ne scusiamo con CIS Editore ed i lettori.

neuro...Pillole

Periodico mensile d'informazione sui farmaci del Dipartimento di Scienze Neurologiche, Alma Mater Studiorum-Università di Bologna, Via Foscolo 7, 40123 Bologna

Proprietà Dipartimento di Scienze Neurologiche, Alma Mater Studiorum

Direttore responsabile Manuela Contin

Redazione Fiorenzo Albani, Manuela Contin, Roberto Riva, c/o Laboratorio di Neurofarmacologia Clinica, Clinica Neurologica, Via Foscolo 7- 40123 Bologna
Tel: 0512092750 ; Fax: 0512092751; E-mail: farmaco@neuro.unibo.it

Segreteria di redazione Nadia Dall'Aglio

<http://www.neuro.unibo.it/pill/pillole.htm>

Stampa in proprio