



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 83
28 aprile 2008
Anno VIII

IN QUESTO NUMERO:

1. LE LINEE GUIDA della LEGA INTERNAZIONALE CONTRO L'EPILESSIA sul MONITORAGGIO TERAPEUTICO dei FARMACI ANTIEPILETTICI
2. PARKINSONISMO IATROGENO: DIFFICOLTA' nel RICONOSCIMENTO anche per i NEUROLOGI
3. ROTIGOTINA in CEROTTO (NEUPRO®) RITIRATA dal MERCATO STATUNITENSE per PROBLEMI FARMACEUTICI
4. ZOLPIDEM e COMPORTAMENTI ANOMALI DURANTE il SONNO

1. LE LINEE GUIDA della LEGA INTERNAZIONALE CONTRO L' EPILESSIA sul MONITORAGGIO TERAPEUTICO dei FARMACI ANTIEPILETTICI

Sono state pubblicate questo mese, disponibili on-line ([Epilepsia, doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01561.x](http://www.epilepsia.com/doi/10.1111/j.1528-1167.2008.01561.x)), le linee guida della Lega Internazionale contro l'Epilessia (ILAE) sul monitoraggio terapeutico dei farmaci antiepilettici (TDM). Il documento, redatto da un gruppo internazionale di esperti del TDM esce a distanza di 15 anni dalle prime linee guida dell'ILAE su questo argomento ([Epilepsia 1993;34:585-7](http://www.epilepsia.com/doi/10.1111/j.1528-1167.1993.tb00585.x)). In questi anni, oltre ad uno sviluppo notevole nelle metodiche analitiche, molti nuovi farmaci antiepilettici (FAE) sono stati introdotti nella pratica clinica, alcuni dei quali buoni candidati per il TDM. Nella parte introduttiva, gli autori prendono in considerazione il razionale per il monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche dei FAE e definiscono il significato di termini quali "range di riferimento", "range terapeutico", "range ottimale" di concentrazioni dei farmaci, spesso utilizzati in maniera intercambiabile ed inappropriata anche nella letteratura scientifica, generando parecchia confusione. L'interpretazione raccomandata di **range di riferimento** è quella di un intervallo **probabilistico** di concentrazioni suggerite dal laboratorio d'analisi, con un limite inferiore al di sotto del quale una risposta terapeutica è verosimilmente improbabile ed un limite superiore al di sopra del quale ci sono maggiori probabilità di comparsa di effetti tossici. Le concentrazioni comprese entro questo intervallo non possono essere definite "normali", perché la concentrazione "normale" di un farmaco in un organismo vivente è zero. Il range di riferimento non va confuso con il **range terapeutico**, inteso come l'intervallo di concentrazioni del farmaco associato alla miglior risposta terapeutica in **ciascun paziente**. Data l'ampia variabilità interindividuale infatti, alcuni soggetti potranno mostrare una risposta terapeutica ottimale anche a concentrazioni al di fuori del range di riferimento ed altri presentare effetti tossici anche all'interno di questo range. Il monitoraggio terapeutico può essere indicato

indipendentemente dall'esistenza di un ben definito "range di riferimento" e proposto come strumento utile nella **individualizzazione dello schema posologico** e, possibilmente, nel raggiungimento del successo terapeutico, in ciascun paziente (vedi n° 67 di [neuro...Pillole](#)). Le linee guida forniscono inoltre alcune **indicazioni di carattere generale per la richiesta del TDM**, applicabili nelle tre fasi dell'iter terapeutico dell'epilessia: a) impostazione della terapia; b) ricerca terapia ottimale; c) mantenimento del controllo delle crisi:

- dopo l'inizio del trattamento o dopo modifica delle dosi
- in caso di modifica della formulazione del farmaco (ad es, formulazioni generiche)
- conferma dell'efficacia terapeutica
- cambiamento inaspettato della risposta clinica
- presenza di effetti tossici
- mancata risposta al trattamento
- sospetto di assunzione irregolare della terapia
- modificazioni dello stato fisiologico (ad es., gravidanza)
- presenza di malattie intercorrenti
- possibilità d'interazione tra farmaci

Riportiamo infine alcune delle **"regole d'oro"** suggerite per un corretto utilizzo del TDM:

- adeguata conoscenza delle proprietà cinetiche e dinamiche dei farmaci da monitorare
- assicurarsi che il laboratorio d'analisi adotti adeguate misure di controllo di qualità
- richiedere il TDM solo quando c'è un chiaro quesito clinico
- le concentrazioni dei farmaci devono essere misurate in condizioni stazionarie (steady-state)
- i prelievi ematici devono essere standardizzati rispetto al tempo di assunzione delle dosi
- **trattare il paziente, non la concentrazione plasmatica** del farmaco e non prendere mai una decisione clinica solo sulla base dei valori di concentrazione.

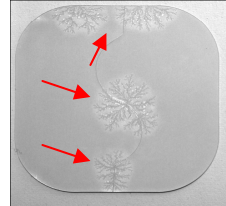
2. PARKINSONISMO IATROGENO: DIFFICOLTA' nel RICONOSCIMENTO anche per i NEUROLOGI

Le sindromi parkinsoniane di origine iatrogena non sempre vengono riconosciute e distinte dalla Malattia di Parkinson, neanche dai neurologi. E' quanto emerge da un articolo di recente pubblicazione (*Mov Disord* 2008;23:401-4) che ha retrospettivamente riesaminato i dati clinico-terapeutici di una serie di pazienti con parkinsonismo visitati nell'arco di due anni presso una clinica universitaria di Atlanta (USA) specializzata nei disordini del movimento. Ventiquattro dei 354 pazienti esaminati (6,8%) mostravano un parkinsonismo iatrogeno: 19 di questi pazienti erano stati valutati in precedenza da un neurologo che non era stato in grado di diagnosticare correttamente il tipo di parkinsonismo. I farmaci più frequentemente associati al parkinsonismo sono risultati gli **antipsicotici atipici**, nel 46% dei casi: 6 pazienti con olanzapina, 3 con risperidone e 2 con aripiprazolo, associati in tre casi ad acido valproico. La **metoclopramide** è risultata responsabile del parkinsonismo nel 21% dei pazienti. In 14 dei 24 pazienti era stato iniziato un trattamento con agenti dopaminergici e con farmaci contro il tremore essenziale pur continuando l'assunzione dei farmaci parkinsonizzanti. Sedici dei 17 pazienti monitorati dopo la sospensione dei farmaci parkinsonizzanti hanno mostrato una remissione dei sintomi da moderata a totale in un tempo medio di circa 10 mesi. Solo un paziente non ha mostrato alcun cambiamento nell'arco di 9 mesi. In tutti i pazienti con piena remissione dei sintomi è stata sospesa anche la terapia antiparkinsoniana. Gli autori sottolineano come alcuni farmaci, specie gli antipsicotici atipici, non siano ancora riconosciuti come possibili agenti parkinsonizzanti, neanche dai medici specialisti e mettono in guardia dall'uso degli agonisti dopaminergici in pazienti che non ne necessitano.

3. ROTIGOTINA in CEROTTO (NEUPRO®) RITIRATA dal MERCATO STATUNITENSE per PROBLEMI FARMACEUTICI

Con un comunicato del 9 di aprile 2008 la Food and Drug Administration (FDA) ha annunciato il ritiro dal mercato statunitense della formulazione in cerotto dell'agonista dopaminergico **rotigotina (Neupro®)**, Schwarz Pharma [gruppo UCB] (vedi n° 60 e 74 di *neuro...Pillole*), indicato nel "trattamento del morbo di Parkinson allo stadio iniziale come monoterapia o in combinazione con la levodopa; ovvero nel corso della malattia quando l'efficacia della levodopa si riduce o diventa discontinua e si verificano fluttuazioni dell'effetto terapeutico". Il provvedimento sarebbe dovuto a problemi di cristallizzazione del farmaco nello strato adesivo al cerotto (**vedi figura**) che potrebbero causare un assorbimento ridotto e variabile del principio attivo con conseguente scarsa riproducibilità della risposta terapeutica. Nel comunicato (www.medscape.com) si raccomanda ai medici di non prescrivere il trattamento con rotigotina in nuovi pazienti e d'iniziare la graduale sospensione del farmaco in quelli già in trattamento. Per quanto riguarda la situazione in Italia,

ricordiamo che Neupro®, approvato dall' Agenzia Europea per i Medicinali nel 2006 ha ottenuto nell'ottobre del 2007 l'autorizzazione alla commercializzazione dall' Agenzia Italiana del Farmaco e la distribuzione del farmaco era iniziata nel mese di marzo 2008. I problemi della formulazione farmaceutica segnalati negli USA sembrano avere ripercussioni anche sul mercato europeo ed italiano. Per saperne di più: www.parkinson.it.



Esempio di cristallizzazione sulla superficie del cerotto Neupro® che ne impedisce un corretto utilizzo. L'illustrazione è tratta da una "Dear Pharmacist letter" inviata dalla casa farmaceutica UCB agli operatori sanitari americani in data 21 marzo 2008.

4. ZOLPIDEM e COMPORTAMENTI ANOMALI DURANTE il SONNO

In seguito alle numerose segnalazioni di comportamenti anomali durante il sonno associate all'uso dell'ipnotico **zolpidem (Stilnox®)** (vedi n° 62 di *neuro...Pillole*), l'autorità regolatoria australiana ha chiesto nel febbraio 2008 d'inserire nel foglietto illustrativo del farmaco un "**box warning**" nel quale viene specificato che "zolpidem può essere associato a comportamenti potenzialmente pericolosi quali camminare, guidare e altri comportamenti bizzarri durante il sonno". Nel foglietto illustrativo è stato evidenziato anche che "tali effetti collaterali si possono verificare a dosi terapeutiche, senza assunzione concomitante di alcool. Limitare l'uso a 4 settimane sotto stretta supervisione medica". Questi effetti si possono manifestare per la prima volta dopo periodi di utilizzo apparentemente senza problemi ed i pazienti possono non ricordarsene. Per un approfondimento, consultare www.farmacovigilanza.org.

IL SITO WEB

L'**Allen Institute for Brain Science**, fondato a Seattle, USA nel 2003 da Paul G. Allen e Jody Allen Patton, è un'organizzazione di ricerca medica no-profit che raccoglie ricercatori in neuroscienze, biologi molecolari, informatici, ingegneri, matematici. Tra gli obiettivi del gruppo di ricerca, la mappatura dell'espressione genica a livello cellulare di 20.000 geni nel cervello di topo adulto. I dati prodotti sono pubblicati nell' **Allen Brain Atlas**, disponibile a www.brain-map.org.

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;

NUOVO E-mail: dipscneur.farmaco@unibo.it

Segreteria di redazione Nadia Dall'Aglio

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

Stampa in proprio

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

