



ALMA MATER STUDIORUM  
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE  
NEUROLOGICHE

# neuro...PILLOLE

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

Numero 99  
28 ottobre 2009  
Anno IX

## IN QUESTO NUMERO:

1. **VACCINAZIONE** contro il **PAPILLOMA VIRUS** ed **EPILESSIA**: ci **SONO CONTROINDICAZIONI**?
2. **RASAGILINA (AZILECT®)** nella **TERAPIA** della **MALATTIA** di **PARKINSON**: i **RISULTATI** dello **STUDIO "ADAGIO"**
3. **ROTIGOTINA IN CEROTTO (NEUPRO®)** **REINTRODOTTA** sul **MERCATO**

### 1. **VACCINAZIONE** contro il **PAPILLOMA VIRUS** ed **EPILESSIA**: ci **SONO CONTROINDICAZIONI** ?

Ci occupiamo questo mese, nuovamente in collaborazione con il Centro per lo Studio e la Cura dell'Epilessia del Dipartimento, delle richieste di chiarimenti avanzate da diverse pazienti con epilessia circa i possibili rischi della vaccinazione contro il Papillomavirus umano (HPV). Il timore è in parte legato alla segnalazione alcuni mesi fa in Spagna di due casi di stato di male mioclonico verificatisi in due ragazze dopo la somministrazione del vaccino anti papilloma virus Gardasil® (Sanofi Pasteur MSD SNC) (vedi n° 92 di *neuro...Pillole*).

#### **Razionale per la vaccinazione contro HPV 16 e 18**

Esistono 40 tipi di HPV che infettano le mucose genitali; di questi 15 sono a rischio oncogeno. La trasmissione avviene per via sessuale e per contatto con le mucose genitali. Il 50-80% dei soggetti sessualmente attivi si infetta nella vita con un HPV e fino al 50% con un HPV oncogeno. L'infezione può regredire o persistere. L'infezione persistente con un HPV oncogeno è condizione necessaria allo sviluppo di un carcinoma della cervice uterina: il DNA di HPV si riscontra nel 99,7% dei carcinomi della cervice; nel 70,7% dei casi si tratta di **HPV 16 e HPV 18**. Questi tipi sono correlati anche ad alcune lesioni precancerose di vulva e vagina. In Italia la vaccinazione contro HPV 16 e 18 è consigliata e gratuita per le bambine tra gli 11 e i 12 anni.

#### **Vaccini disponibili**

Oltre al Gardasil® attivo anche contro i genotipi 6 e 11, responsabili del 90% dei condilomi è disponibile in Europa il vaccino Cervarix® (GlaxoSmithKline), attivo contro i genotipi 16 e 18. Entrambi i vaccini vengono somministrati in tre dosi, con un intervallo di 1-2 mesi fra la prima e la seconda dose e di 4-5 mesi fra la seconda e la terza. Fra gli **effetti indesiderati** più frequentemente osservati negli studi clinici vi sono **febbre e reazioni nel punto d'iniezione** (arrossamento, dolore, gonfiore). Dopo la segnalazione dei due casi di stato di male mioclonico, l'Agenzia Europea per i medicinali (EMA) ha rivisto le informazioni disponibili sul

Gardasil® concludendo, con un comunicato del 19 febbraio 2009 che "è improbabile che i casi siano correlati alla vaccinazione e che i benefici del farmaco continuano a superare i suoi rischi". Il Comitato per i Prodotti Medicinali ad Uso Umano dell'EMA ha raccomandato peraltro a gennaio di quest'anno un aggiornamento delle informazioni sul Gardasil®, in particolare riguardo alle **sincope** possibilmente associate alla vaccinazione. D'altro canto, una prima analisi del registro statunitense degli eventi avversi post vaccinazione (VAERS), riferita al periodo dall'immissione in commercio del Gardasil® nel 2006, al giugno 2008 (più di 23 milioni le dosi di vaccino distribuite, secondo la ditta produttrice) segnala 20 casi di crisi epilettiche (*Ann Pharmacother 2009;43:356-9*). Di questi, 8 pazienti avevano ricevuto contestualmente anche altri vaccini. Negli altri 12 casi, il range di età era compreso fra i 9 e i 17 anni. Le crisi si sono verificate tra il giorno stesso della vaccinazione e 7 giorni dopo. Le crisi sono state sia di tipo focale, sia tonico clonico. Quattro dei pazienti avevano una storia di epilessia nota. Gli autori di un'ulteriore analisi dello stesso registro condotta fino a dicembre 2008 ipotizzano che alcuni casi di convulsione riferiti siano parte di un evento sincopale e non crisi epilettiche (*JAMA 2009;19;302:750-7*). La stessa fonte riporta 1896 casi di sincope dopo la vaccinazione, che risulta essere uno degli eventi avversi più frequenti nell'osservazione post commercializzazione. La popolazione femminile fra gli 11 e i 18 anni cui è prevalentemente rivolta la vaccinazione sembra peraltro più soggetta rispetto ad altre fasce di età ad episodi sincopali, indipendentemente dalla somministrazione del vaccino. Questi dati vanno comunque interpretati con cautela, date le limitazioni legate alle modalità di segnalazione spontanea delle reazioni indesiderate.

#### **Complessivamente, le considerazioni che si possono trarre sono le seguenti:**

- la vaccinazione non è controindicata nelle pazienti con epilessia;
- la vaccinazione può accompagnarsi a febbre che può rappresentare un fattore di rischio per la comparsa delle crisi ed a episodi sincopali che è importante prevenire avendo

l'accortezza di stare 15 minuti seduti tranquilli, sotto controllo medico, dopo la somministrazione del vaccino;

- non sono riportate interazioni fra i farmaci antiepilettici ed i vaccini anti HPV attualmente disponibili.

#### Per saperne di più:

[www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/10333909en.pdf](http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/10333909en.pdf)

- Agorastos T, et al. Safety of human papillomavirus (HPV) vaccines: A review of the international experience so far. *Vaccine*. 2009 Sep 29. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 19799849.

## 2. RASAGILINA (AZILECT®) nella TERAPIA della MALATTIA di PARKINSON: i RISULTATI dello STUDIO "ADAGIO"

La somministrazione di **rasagilina** (Azilect®, Lundbeck Italia), appartenente alla classe degli inibitori irreversibili degli enzimi monoamminossidasi-B (MAO-B) (vedi n° 72 di **neuro...Pillole**) potrebbe rallentare il decorso della Malattia di Parkinson (MP)? E' quanto viene suggerito, pur con molta cautela, da un lavoro pubblicato il mese scorso (*N Engl J Med* 2009; **361:1268-78**) che riporta i risultati dello studio multicentrico, randomizzato in doppio cieco contro placebo denominato ADAGIO condotto su 1176 pazienti con MP allo stato iniziale. Lo studio era stato disegnato in modo che il gruppo di pazienti trattato con placebo ricevesse il farmaco (1 o 2 mg/die di rasagilina per 36 settimane) 36 settimane dopo gli altri 2 gruppi, trattati fin dall'inizio, per 72 settimane, con rasagilina, sempre alla dose di 1 o 2 mg/die. L'ipotesi è che, in caso di un effetto "neuroprotettivo" del farmaco, il gruppo con trattamento ritardato (*delayed-start*) dovrebbe mostrare una differenza rispetto agli altri nell'evoluzione della sintomatologia, valutata secondo la scala UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) (*Neurol Sci* 2005; **26:S19-20**). Il gruppo di pazienti trattati precocemente con 1 mg/die di rasagilina ha raggiunto i 3 end-point clinici prefissati dello studio: un minor incremento del punteggio UPDRS dalla 12esima alla 36esima settimana e dalla prima alla 72esima settimana e nessuna differenza nel punteggio fra la 48esima e 72esima settimana rispetto al gruppo trattato tardivamente. Solo due dei tre end-point sono stati invece raggiunti con la dose di 2 mg/die. I motivi di questa discrepanza non sono stati chiariti: gli autori sottolineano che i due gruppi di pazienti trattati precocemente con il farmaco mostravano caratteristiche cliniche di base analoghe al gruppo trattato tardivamente e che il numero di "drop-out" è stato simile fra i gruppi. Il disegno sperimentale "*delayed start*" non sembrerebbe avviare ai problemi che si presentano qualora si voglia discriminare fra effetto sintomatico e "neuroprotettivo" dei farmaci (*Mov Disord* 2008; **23:784-9**). Questi problemi erano emersi già 20 anni fa con lo studio DATATOP, la prima sperimentazione clinica controllata che tentò di dimostrare e pubblicizzò l'efficacia, successivamente risultata infondata, di un altro inibitore MAO-B, la **selegilina** (Jumex®, Chiesi Farmaceutici) nel rallentare la progressione della MP (*N Engl J Med* 1989; **321:1364-71**).

## 3. ROTIGOTINA IN CEROTTO (NEUPRO®) REINTRODOTTA sul MERCATO

A distanza di più di un anno dal ritiro dal commercio del "cerotto per il Parkinson" denominato Neupro® (Schwarz Pharma), a causa di problemi di cristallizzazione del principio attivo (**rotigotina**) sulla superficie del cerotto (vedi n° 83 e 85 di **neuro...Pillole**) segnaliamo che il prodotto è nuovamente disponibile nelle farmacie. Fra le precauzioni particolari, si raccomanda ora di **conservare il cerotto in frigorifero (2°C- 8°C)**. Neupro® è disponibile ai dosaggi di 2-4-6-8 mg/24 ore ed è prescrivibile secondo il Servizio Sanitario Nazionale.

## IL SITO WEB

Come per i più tradizionali farmaci di sintesi chimica, anche per i prodotti biotecnologici la scadenza del brevetto porta alla commercializzazione di prodotti simili. I **farmaci biosimilari** (<http://www.biosimilari.it>), però, non possono essere considerati i "generici" dei farmaci biotecnologici, in quanto è impossibile ottenere copie identiche di un prodotto biotecnologico, a causa della complessità molecolare di questi farmaci e dei numerosi fattori che influenzano i procedimenti produttivi e di purificazione. L'interesse industriale e sanitario per questo tema ha attivato sia gli organi regolatori del farmaco, l'EMA ([www.emea.europa.eu](http://www.emea.europa.eu)) ha rilasciato in pochi anni una serie di "Guidelines" su questi prodotti (es.: **1**, **2**; discusse in **3**), sia l'ambiente medico ed accademico, che ne ha discusso una serie di **convegni e workshop**. Tra i prodotti biosimilari in lista d'attesa per l'approvazione vi sono fattori di crescita granulocitari e leucocitari per la neutropenia indotta da chemioterapia, interferoni ed eritropoietine, indicate nella Unione Europea per la terapia dell'anemia in pazienti oncologici sottoposti a chemioterapia e in pazienti affetti da anemia renale.

## HANNO COLLABORATO a QUESTO NUMERO

Le dottoresse **Barbara Mostacci** e **Marcella Broli** del Centro per lo Studio e la Cura dell'Epilessia del nostro Dipartimento hanno condotto la ricerca bibliografica e contribuito alla stesura dell'articolo: "Vaccinazione contro il Papilloma Virus ed epilessia: ci sono delle controindicazioni?" **Grazie molte dalla Redazione.**

### 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: [dsn.farmaco@unibo.it](mailto:dsn.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 dello 06/06/06