



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 202
22 febbraio 2019
Anno XIX

IN QUESTO NUMERO:

1. **QUANDO INIZIARE la TERAPIA con LEVODOPA nella MALATTIA di PARKINSON**
2. **FENFLURAMINA, una NUOVA OPZIONE TERAPEUTICA in CORSO di STUDIO nel TRATTAMENTO delle CRISI EPILETTICHE nella SINDROME di DRAVET**
3. **Gli ACIDI GRASSI OMEGA-3 non SONO più CONSIDERATI EFFICACI nella PREVENZIONE delle MALATTIE CARDIACHE**

1. QUANDO INIZIARE la TERAPIA con LEVODOPA nella MALATTIA di PARKINSON

Scoperta più di 50 anni fa la levodopa (LD) rimane ancora oggi il cardine della terapia sintomatica della Malattia di Parkinson (MP). I vantaggi della LD in termini di efficacia, costi e sicurezza sono consolidati, ma come e quando intraprenderne l'uso rimangono temi oggetto di controversie. Come già ricordato (vedi n° 157 di *neuro...Pillole*) sembra attualmente superato il periodo di "fobia della LD" (*Neurology* 2005;64:923-4) che aveva indotto molti clinici negli anni 90 a ritardare il più possibile l'introduzione del farmaco in terapia, nel tentativo di procrastinare alcune delle complicanze del trattamento cronico, quali fluttuazioni motorie nell'arco della giornata e movimenti indesiderati. Dati contrastanti sono stati riportati in letteratura in merito ad un possibile effetto "neurotossico" della LD (*Drug Saf* 1999;21:339-52). Studi clinici quali l'"ELLDOPA" (Earlier versus Later Levodopa Therapy in Parkinson Disease) condotti in passato per valutare se la LD potesse promuovere la progressione della MP hanno dato risultati ambigui, in parte imputabili a limiti metodologici (*N Engl J Med* 2004;351:2498-508). Nello scorso mese di gennaio sono stati pubblicati i risultati dello studio "LEAP" (Levodopa in Early Parkinson's Disease), intrapreso per risolvere l'incertezza riguardo all'effetto della LD sulla progressione della MP (*N Engl J Med* 2019;380:315-24). Lo studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco contro placebo ha utilizzato un disegno ad "inizio ritardato" (*N Engl J Med* 2009;361:1304-6). Quattrocentoquarantacinque soggetti ad uno stadio "iniziale" di MP (fra i criteri d'inclusione, una diagnosi di MP formulata da un neurologo specialista in disordini del movimento entro i precedenti due anni e assenza di qualsiasi trattamento antiparkinsoniano) sono stati randomizzati a ricevere, in un rapporto 1:1, LD (100 mg) più carbidopa (CD, 25 mg) tre volte al giorno per 80 settimane (gruppo a inizio precoce), oppure placebo per 40 settimane, seguito da LD/CD per 40 settimane (gruppo a inizio ritardato). Come variabile di esito principale è stata identificata la differenza fra i due gruppi nella variazione media del punteggio della scala UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) ottenuto prima di iniziare i trattamenti e dopo 80 settimane di somministrazione. In base al razionale sotteso a questo

particolare disegno di studio, il gruppo ad inizio precoce è caratterizzato da una più lunga esposizione alla LD e quindi ai suoi possibili effetti sulla progressione di malattia: se il farmaco rallentasse la progressione di MP tale gruppo dovrebbe mostrare un esito clinico migliore alla fine delle 80 settimane di trattamento rispetto al gruppo ad inizio ritardato. Se la LD avesse invece un effetto solo sui sintomi, i punteggi UPDRS dovrebbero essere simili fra i due gruppi al termine del periodo di osservazione. La variazione del punteggio UPDRS dal basale alla 80esima settimana è stata di -1,0 punti nel gruppo a inizio precoce vs -2,0 nel gruppo a inizio ritardato, una differenza non significativa. Inoltre, non sono state osservate differenze significative tra i due gruppi rispetto alle percentuali di pazienti affetti da discinesie e fluttuazioni motorie correlate alla LD. Questi risultati suggeriscono che l'uso di LD in fase iniziale di malattia, ad una dose di LD/CD di 300/75 mg/die non ha un effetto né benefico né dannoso sulla progressione della malattia. In un editoriale di accompagnamento (*N Engl J Med* 2019;380:389-90), viene messo in risalto fra i limiti della sperimentazione che il 39% dei pazienti inizialmente assegnati al placebo aveva iniziato ad assumere LD già nella prima fase per la necessità clinica di gestione dei sintomi. Lo studio non avrebbe quindi una potenza sufficiente per arrivare a conclusioni definitive. Da un punto di vista pratico, i risultati di questo studio dimostrano che non ci sono motivi per procrastinare l'utilizzo di LD, se indicato clinicamente. Viene supportato un approccio terapeutico ritagliato sulle esigenze cliniche dei pazienti, alla dose minima efficace (*Mov Disord* 2018;33: 859-66).

A cura di Manuela Contin

2. FENFLURAMINA, una NUOVA OPZIONE TERAPEUTICA in CORSO di STUDIO nel TRATTAMENTO delle CRISI EPILETTICHE nella SINDROME di DRAVET

La fenfluramina è un derivato anfetaminico molto diffuso negli anni 70-90 come agente anoressizzante. Il farmaco esercita la sua azione a livello delle vie serotoninergiche cerebrali coinvolte nella regolazione dell'appetito, dell'umore, del sonno, delle funzioni cognitive, cardiovascolari ed endocrine, favorendo il rilascio di serotonina dai terminali nervosi ed inibendone la

ricaptazione (*Pharmacol Rep* 2009;61:761-77). Preoccupazioni riguardo la sicurezza della fenfluramina a livello cardiovascolare emersero per la prima volta negli anni 80, dopo la segnalazione di una possibile relazione fra l'utilizzo del farmaco e ipertensione polmonare. Questo rischio venne poi confermato da uno studio caso controllo (*N Engl J Med* 1996;335:609-16) che ha contribuito, insieme alla segnalazione di possibili danni alle valvole cardiache (*N Engl J Med* 1997;337:581-8) al ritiro del farmaco dal mercato nel 1997. I primi dati sulla possibile efficacia della fenfluramina nel trattamento di alcune rare forme di epilessia, quali l'epilessia fotosensibile con crisi auto indotte, risalgono agli anni 80. Il meccanismo sotteso all'azione antiepilettica della fenfluramina non è del tutto chiarito. Si ipotizza che sia riconducibile alla sua attività serotoninergica, anche se non si esclude l'interazione con altri sistemi (*Ther Adv Neurol Disord* 2015;8:328-38). A queste segnalazioni si sono aggiunte nel tempo descrizioni dell'uso della fenfluramina in piccole casistiche di pazienti con epilessie intrattabili e dati retrospettivi nella sindrome di Dravet, una rara forma di epilessia farmaco resistente accompagnata da disturbi dello sviluppo neurologico, che si presenta nel primo anno di vita. Queste informazioni, ed in particolare i risultati promettenti ottenuti dall'impiego prospettico di fenfluramina a basse dosi nel trattamento delle crisi epilettiche associate alla sindrome di Dravet sono state oggetto di una recente rassegna (*Epilepsy Behav* 2018, <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.08.021>). I dati preliminari del primo studio randomizzato di fase 3, in doppio cieco contro placebo, di una soluzione orale di fenfluramina (ZX008, Zogenix, CA, USA) come trattamento aggiuntivo nella sindrome di Dravet sono stati presentati recentemente (*71st Annual Meeting of the American Epilepsy Society, December 1-5, 2017*). Centodiciannove pazienti, dai 2 ai 18 anni di età, sono stati randomizzati a ricevere per 14 settimane: placebo, fenfluramina alla dose di 0,2 mg/kg/die o di 0,8 mg/kg/die. I risultati hanno evidenziato una riduzione significativa, dose dipendente della frequenza delle crisi nei due gruppi trattati con fenfluramina rispetto al placebo. Gli effetti indesiderati più comuni associati al farmaco sono stati diarrea, diminuzione dell'appetito, fatica e perdita di peso. Gli esami ecocardiografici effettuati prima e durante il trattamento con fenfluramina non hanno evidenziato casi di valvulopatia cardiaca o ipertensione polmonare. Complessivamente la casistica pubblicata ricomprende finora circa 100 pazienti con sindrome di Dravet trattati dai 3 mesi ai 28 anni con fenfluramina, senza comparsa di problemi cardiovascolari. Le dosi utilizzate sono comprese fra i 5-30 mg/die, ben al di sotto dei 60-120 mg/die prescritti in passato nel trattamento dell'obesità negli adulti. Il rapporto beneficio/rischio di basse dosi di fenfluramina appare positivo nel trattamento della sindrome di Dravet. Efficacia e tollerabilità di basse dosi di fenfluramina sono state saggiate di recente anche in soggetti con sindrome di Lennox-Gastaut, un'altra grave forma di epilessia ad esordio in età infantile (*Epilepsia* 2018; 59:1881-8). Uno studio controllato di fase 3 è in corso di svolgimento per confermare i risultati di questo studio pilota.

A cura di Manuela Contin

3. Gli ACIDI GRASSI OMEGA-3 non SONO più CONSIDERATI EFFICACI nella PREVENZIONE delle MALATTIE CARDIACHE

I medicinali a base di acidi grassi omega-3 contengono gli acidi eicosapentaenoico e docosaesaenoico che si trovano comunemente nell'olio di pesce. Sono stati autorizzati dal 2000 nella maggior parte degli stati europei per prevenire malattie cardiache o ictus dopo infarto miocardico e per ridurre i trigliceridi nel sangue. Dopo una rivalutazione dei dati raccolti negli ultimi anni, annunciata nel marzo del 2018 (vedi n° 193 di **neuro...Pillole**), l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha concluso nel dicembre scorso che "i medicinali a base di acidi grassi omega-3 non sono efficaci nel prevenire la ricorrenza di problemi cardiaci e circolatori in pazienti che hanno avuto un infarto". Pertanto tali farmaci "non saranno più autorizzati per tale uso". Al momento della loro autorizzazione i dati disponibili avevano mostrato alcuni benefici, seppure modesti, nel ridurre gravi problemi cardiaci e circolatori. Tali benefici non sono stati confermati da studi clinici randomizzati controllati più recenti e risultati di meta-analisi. Pur in assenza di nuovi problemi di sicurezza, l'EMA ha concluso che "il rapporto rischio/ beneficio di questi medicinali nel prevenire la recidiva di malattie cardiache o ictus è ora negativo". Nel documento viene specificato che questa rivalutazione non influisce sull'autorizzazione degli acidi grassi omega-3 nel trattamento dell'ipertrigliceridemia.

Per saperne di più:

http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/IT_Omega_3_EMA_14.1_2.2018.pdf Copyright AIFA © **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