



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 208  
23 settembre 2019  
Anno XIX

## IN QUESTO NUMERO:

1. **RECENTI SVILUPPI** in TEMA di **DISORDINI** del **MOVIMENTO INDOTTI** da **FARMACI (I PARTE)**
2. **TRATTAMENTO** con **DERIVATI** della **CANNABIS** nelle **EPILESSIE** in **ETÀ PEDIATRICA**: una **REVISIONE SISTEMATICA**
3. **NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE** su **FINGOLIMOD (GILENYA®)**: **NUOVA CONTROINDICAZIONE** in **DONNE** in **GRAVIDANZA** e in **DONNE** in **ETÀ FERTILE CHE non USANO MISURE CONTRACCETTIVE EFFICACI**

### 1. RECENTI SVILUPPI in TEMA di DISORDINI del MOVIMENTO INDOTTI da FARMACI (I PARTE)

Nel luglio scorso è stata pubblicata su *Lancet Neurology* una interessante rassegna sui farmaci che inducono disordini del movimento ([http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30152-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30152-8)). Il lavoro raccoglie le informazioni di precedenti revisioni e di articoli originali su questo tema, focalizzandosi sui **farmaci antipsicotici** ma trattando anche altre categorie di farmaci. Il principale meccanismo sotteso è il blocco dei recettori D2 e l'effetto antagonista sui recettori 5-HT<sub>2A</sub>. Tra i vari farmaci, gli antipsicotici di prima generazione sono imputati di maggiore induzione di disordini del movimento probabilmente a causa della loro più alta affinità ai recettori D2, rispetto a quelli di seconda generazione o alle altre categorie di farmaci. Di seguito viene riportata per sommi capi una sintesi del contenuto, per alcune delle categorie di disordini del movimento e di farmaci.

#### Disordini del movimento da antipsicotici

##### 1. Discinesie tardive

Sono riportati i dati di una meta-analisi (*J Clin Psychiatry* 2017; 78:e264-78) in cui si evidenzia una prevalenza di discinesie tardive del 21% nei pazienti trattati con antipsicotici di seconda generazione e del 30% con quelli di prima generazione ( $p=0.002$ ). Questa differenza è confermata anche in altri studi di confronto tra le due classi di antipsicotici. Restringendo l'analisi di confronto tra pazienti che hanno assunto antipsicotici di seconda generazione senza aver mai assunti quelli di prima generazione la differenza diventa ancora più marcata (la prevalenza per gli antipsicotici di seconda generazione scende al 7%). I diversi lavori riportano che la discinesia tardiva compare durante il trattamento o entro 6 mesi dalla sospensione. Per distinguerla dalla discinesia da sospensione, che non è persistente, la discinesia tardiva dovrebbe durare per almeno un mese (*J Neurol Sci* 2018;389:35-42). Le forme più frequenti sono discinesie orofacciali e stereotipie che possono essere accompagnate anche da movimenti involontari degli arti, del tronco e del collo, irregolari e imprevedibili. Anche la distonia tardiva, sebbene meno frequente ma spesso più invalidante, può comparire nei soggetti trattati con antipsicotici, più frequentemente nei pazienti giovani (circa 30 anni). Varie strategie terapeutiche, sia farmacologiche che chirurgiche, sono state studiate per controllare le discinesie tardive. Per quanto

riguarda le terapie farmacologiche ci si è focalizzati ultimamente sugli inibitori dei trasportatori vescicolari di tipo 2 delle monoamine (VMAT2) (ad esempio, tetrabenazina) che mostrano una buona efficacia e dovrebbero essere utilizzati come farmaci di prima scelta per il controllo, quando necessario, di questi effetti. Fra i farmaci di seconda scelta vi sono la clozapina, l'amantadina, il clonazepam, il baclofen, la piridossina e, specificatamente per le distonie, la tossina botulinica. La strategia chirurgica, prevede la stimolazione cerebrale profonda (*Neurology* 2016;86:651-9; *Brain Stimul* 2018; 11:1368-77).

##### 2. Parkinsonismo

Il parkinsonismo iatrogeno rappresenta il più severo disordine del movimento iatrogeno nei soggetti con più di 60 anni dato che aumenta significativamente il rischio di perdita dell'equilibrio con potenziale rischio fratture. E' osservato più comunemente nelle donne e con l'aumentare dell'età. Tale disturbo si sviluppa generalmente in modo subacuto dopo giorni o mesi di terapia, sebbene sia possibile anche che si manifesti dopo decenni di trattamento, con l'avanzare dell'età e quindi con la riduzione della funzionalità del sistema dopaminergico. Questo effetto iatrogeno rimane persistente anche dopo sospensione dell'antipsicotico e può richiedere mesi od anni per risolversi, indipendentemente dalla classe di antipsicotico assunto. Non sono riportate caratteristiche cliniche che permettano di fare diagnosi differenziale con un parkinsonismo non iatrogeno. La diagnosi differenziale è possibile con la DaT-SPECT dato che il parkinsonismo iatrogeno è considerato una forma postsinaptica di parkinsonismo dovuto al blocco dei recettori D2 contrariamente al parkinsonismo non iatrogeno. Sebbene la sensibilità e la specificità dell'esame SPECT siano buone, è necessaria molta cautela nell'interpretazione dei dati in quanto diversi pazienti con parkinsonismo iatrogeno mostrano comunque una disfunzione presinaptica dopaminergica. Questo si verifica in soggetti con possibile parkinsonismo preclinico che può essere clinicamente mascherato dal blocco dei recettori D2. Il trattamento di questi sintomi prevede la sospensione dell'antipsicotico, se possibile, e il monitoraggio del paziente per almeno 6 mesi. Se le condizioni psichiatriche del paziente peggiorano e se è necessario reintrodurre un antipsicotico è preferibile utilizzare farmaci con minore affinità per i recettori D2 come quietapina o clozapina (*Behav Neurol* 2013;27:469-77).

A cura di Roberto Riva

## 2. TRATTAMENTO con DERIVATI della CANNABIS nelle EPILESSIE in ETÀ PEDIATRICA: una REVISIONE SISTEMATICA

Negli ultimi anni vi è stato un notevole incremento dei trattamenti disponibili per la cura delle epilessie. Tuttavia in più di un quarto dei pazienti l'epilessia rimane farmacoresistente (EFR). La ricerca verso nuove terapie ha rivolto interesse, specie nell'ultimo decennio, alla efficacia antiepilettica dei Cannabinoidi o derivati della Cannabis (*J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018;89:741-53). Abbiamo chiesto alla dottoressa **Margherita Santucci**, ricercatrice del nostro Dipartimento, neuropsichiatra infantile esperta nel campo delle epilessie (vedi n° 184 di *neuro...Pillole*), di ricapitolare per il nostro Notiziario i punti salienti di una recente rassegna sui benefici e i rischi dell'uso di questi prodotti nelle EFR (*Epilepsia* 2019;60:6-19).

### La Redazione

Col termine di epilessia farmacoresistente (EFR) ci si riferisce ad assenza di controllo delle crisi dopo utilizzo di almeno 2 farmaci antiepilettici, adeguatamente selezionati ed utilizzati. Tra le EFR, particolarmente gravi sono le encefalopatie epilettiche, epilessie ad esordio in età pediatrica in cui a crisi frequenti e polimorfe si associano importanti disturbi neurocognitivi. Nella rassegna pubblicata su *Epilepsia* sono stati inseriti studi randomizzati controllati (SRC) e studi non controllati (SNC), che hanno analizzato l'uso di qualsiasi tipo di trattamento a base di derivati della Cannabis, per qualsiasi tipo di epilessia in età pediatrica (< 18 anni). *Outcome* primario preso in esame era la libertà da crisi; *outcome* secondari, frequenza delle crisi, qualità di vita, sonno, stato di male, decessi, effetti avversi (EA) gastrointestinali, visite al pronto soccorso. Per ogni studio è stato definito il "risk of bias" (RoB); la qualità delle evidenze per ogni risultato è stata definita usando il metodo "GRADE" ([www.gradeworkinggroup.org](http://www.gradeworkinggroup.org)). Sono stati inclusi nell'analisi 4 SRC e 19 SNC: gli SRC comprendevano 550 pazienti di età ricompresa tra 7 e 16 anni, affetti da Sindrome di Dravet (SD) e Sindrome di Lennox-Gastaut (SLG), randomizzati a placebo o Cannabidiolo (CBD) per via orale, per un periodo di trattamento fino a 14 settimane. Gli SNC comprendevano 1115 pazienti, affetti da diverse forme di EFR, la maggior parte trattati con CBD per via orale, ma anche con prodotti artigianali o provenienti da forniture illecite. I 4 SRC sono stati giudicati a basso RoB, mentre gli SNC ad elevato RoB. Analizzando i risultati degli studi SRC, per quanto riguarda l'*outcome* primario "libertà da crisi", valutato in uno studio, non è stata rintracciata una differenza statisticamente significativa tra CBD e placebo (Rischio Relativo [RR] = 6.77, Intervallo di Confidenza al 95% [IC] = 0.36-128.4). Riguardo agli *outcome* secondari, è stata evidenziata una riduzione statisticamente significativa del numero di crisi al mese (-19.8%, 95% IC = -27.0%-12.6%; 3 SRC) e un aumento significativo del numero di pazienti con riduzione delle crisi di almeno il 50% (RR = 1.76, 95% IC = 1.07 - 2.88; 1 SRC) con CBD rispetto al placebo. Non sono emerse differenze significative riguardo alla qualità della vita e al sonno; tra gli EA, osservato un aumento significativo di diarrea con CBD vs placebo. L'analisi degli SNC è stata condotta accorpando, ove possibile, i risultati. Il 7% dei

pazienti ha ottenuto completa libertà da crisi, il 48% riduzione della frequenza di crisi di almeno il 50%. Inoltre con aggiunta di CBD è stato riportato un miglioramento della qualità di vita, e nel 44% dei casi, del sonno. Nell'8% dei casi si è verificato un EA gastrointestinale. Viene sottolineato che gli studi SNC presi in esame avevano comunque elevata eterogeneità e un grado di evidenza molto basso. Dall'analisi delle evidenze disponibili il lavoro conclude che SRC di elevata qualità suggeriscono che il CBD può essere efficace nel ridurre le crisi in EFR in età pediatrica, in particolare nella SD e SLG (evidenza moderata). Questi dati si riferiscono ad un specifico prodotto farmaceutico a base di CBD e non possono attualmente essere estesi ad altri prodotti derivati della Cannabis. Recentemente negli USA la Food and Drug Administration ha approvato l'uso di questa preparazione farmaceutica nella SD e SLG (*JAMA Neurology* 2019;76:135-6). **A cura di Margherita Santucci**

## 3. NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE su FINGOLIMOD (GILENYA®): NUOVA CONTROINDICAZIONE in DONNE in GRAVIDANZA e in DONNE in ETÀ FERTILE CHE non USANO MISURE CONTRACCETTIVE EFFICACI

Con una Nota Informativa Importante del 2 settembre scorso l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) e l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) hanno comunicato che a causa del rischio di malformazioni congenite in feti esposti a **fingolimod** (Gilenya®), il farmaco, utilizzato nel trattamento della **sclerosi multipla** "è ora controindicato nelle donne in gravidanza o donne in età fertile che non usano misure contraccettive efficaci". La Nota prosegue specificando che "i dati post-marketing suggeriscono che neonati nati da madri che erano state esposte a fingolimod durante la gravidanza presentano un aumento del rischio di malformazioni congenite di 2 volte rispetto al tasso osservato nella popolazione generale (2-3 %)". Le malformazioni maggiori più frequentemente segnalate sono: malattia cardiaca congenita (difetti del setto atriale e ventricolare), tetralogia di Fallot; anomalie renali; anomalie muscoloscheletriche. Il documento fornisce raccomandazioni ai medici sia riguardo alle donne in età fertile, prima dell'inizio del trattamento e durante il trattamento, sia per le donne che iniziassero una gravidanza durante il trattamento. **Per saperne di più:** [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847370/DHPC\\_Gilenya\\_02.09.2019.pdf/2536b842-ffa9-efd1-8fca-64b808ac8c66](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847370/DHPC_Gilenya_02.09.2019.pdf/2536b842-ffa9-efd1-8fca-64b808ac8c66) 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](mailto:dsn.farmaco@unibo.it)  
<http://www.dibinem.unibo.it>  
**Stampa** in proprio  
**Registrazione** del Tribunale di Bologna, n. 7673 dello 06/06/06