



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 204
23 aprile 2019
Anno XIX

IN QUESTO NUMERO:

1. **IL TRATTAMENTO dei SINTOMI non MOTORI nella MALATTIA di PARKINSON: una REVISIONE SECONDO i CRITERI della MEDICINA BASATA sulle EVIDENZE**
2. **ESKETAMINA APPROVATA dalla FOOD and DRUG ADMINISTRATION STATUNITENSE come TERAPIA AGGIUNTIVA nella DEPRESSIONE RESISTENTE al TRATTAMENTO**
3. **NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE dell'AGENZIA ITALIANA del FARMACO su MEDICINALI CONTENENTI FLUROCHINOLONI**

1. IL TRATTAMENTO dei SINTOMI non MOTORI nella MALATTIA di PARKINSON: una REVISIONE SECONDO i CRITERI della MEDICINA BASATA sulle EVIDENZE

Il trattamento dei sintomi non motori (SNM) nei pazienti con Malattia di Parkinson (MP) riveste un ruolo importante nella gestione a lungo termine della malattia (vedi n° 105 di *neuro...Pillole*). Tali sintomi ricomprendono disturbi neuropsichiatrici, disfunzioni autonome, disturbi del sonno e della veglia ed hanno un notevole impatto sulla qualità della vita dei pazienti col progredire della MP. I trattamenti suggeriti per i SNM sono in gran parte empirici, basati su studi condotti su piccole casistiche di soggetti e di limitata qualità scientifica. La Società Internazionale della Malattia di Parkinson e dei Disturbi del Movimento ha condotto di recente una revisione sistematica dei lavori pubblicati su questo argomento fra il 2011 e il 2016, condotta secondo i criteri della Medicina basata sulle Evidenze (EBM) (*Mov Dis 2019;34:180-97*). Sono stati inclusi nell'analisi studi clinici farmacologici, non farmacologici e chirurgici, randomizzati di livello I, con un minimo di 20 pazienti e della durata di trattamento di almeno 4 settimane. Dagli esiti dell'analisi ad ogni trattamento è stato quindi attribuito un determinato livello di efficacia e di sicurezza. Di seguito vengono riportati in sintesi alcune delle **novità** rispetto alla rassegna precedente (*Mov Disord 2011;26-suppl 3:S42-80*) e i risultati più significativi dal punto di vista pratico nel trattamento di diversi sintomi.

➤ DEPRESSIONE, SINTOMI DEPRESSIVI

Fra i farmaci antidepressivi inibitori della ricaptazione della serotonina (SSRI), solo la **venlafaxina** è classificata "*efficace*" e " *clinicamente utile*" (*Neurology 2012;78:1229-36*). Gli studi sull'efficacia di **citalopram**, **paroxetina** e **sertralina** nel trattamento della depressione in pazienti con MP hanno riportato risultati contrastanti, o sono stati condotti senza placebo, come nel caso della **fluoxetina**. Questi SSRI sono associati ad "*evidenze insufficienti*" ma sono stati riconosciuti comunque "*possibilmente utili*", sulla base dei risultati positivi ottenuti nel trattamento della depressione al di fuori della MP. Viene ricordato che gli SSRI possono peggiorare il tremore in circa il

5% dei pazienti con MP ed occasionalmente esacerbare il parkinsonismo. Il citalopram, a dosi maggiori di 20 mg/die è associato al rischio di prolungamento dell'intervallo QT in soggetti ultrasessantenni, per i quali un monitoraggio regolare elettrocardiografico è raccomandato.

➤ PSICOSI

Fra gli antipsicotici atipici, la **clozapina** è considerata "*efficace*" e " *clinicamente utile*". Il suo utilizzo è associato ad un rischio "*accettabile*" che necessita un monitoraggio speciale. Per la **quetiapina** non sono disponibili studi controllati randomizzati di alta qualità scientifica; è risultata efficace al pari della clozapina in uno studio senza placebo (*Mov Disord 2011;26-suppl 3:S42-80*). Pertanto, a causa di evidenze insufficienti è stata classificata come "*possibilmente utile*", associata ad un rischio "*accettabile*" che non necessita di un monitoraggio speciale. L'**olanzapina** viene classificata "*non efficace*" e "*non utile*".

➤ DISTURBI DEL SONNO E DELLA VEGLIA

La **melatonina**, pur associata a "*evidenze insufficienti*" nel trattamento dell'insonnia nella MP, è classificata "*possibilmente utile*". Analogamente il **modafinil** viene riconosciuto "*possibilmente utile*" nel trattamento dell'eccessiva sonnolenza diurna nella MP, sulla base di una recente meta analisi di 3 studi clinici (*Parkinson Relat Disord 2016;27:25-34*). In base ad uno studio di bassa qualità scientifica che ha mostrato effetti significativi sulla qualità ed il mantenimento del sonno in pazienti con MP (*Sleep Med 2016;21:140-4*), l'agonista dopaminergico **rotigotina** è considerato "*verosimilmente efficace*" e "*possibilmente utile*".

➤ IPOTENSIONE ORTOSTATICA

Midodrina e **fludrocortisone** sono classificati "*possibilmente utili*" nella MP, accompagnati da evidenze scientificamente insufficienti. La **droxidopa** viene riconosciuta "*efficace*", ma solo nel breve termine (1 settimana di trattamento) (*Mov Disord 2015;30:646-54*).

➤ COSTIPAZIONE

Probiotici e **fibre prebiotiche** vengono classificati "*efficaci*", " *clinicamente utili*" e sostanzialmente sicuri, in base ad evidenze

di alta qualità (*Neurology* 2016;87:1274-80). Il lassativo **macrogol**, largamente utilizzato nel trattamento della costipazione nella MP, è valutato “*verosimilmente efficace*” e “*possibilmente utile*”.

➤ **FATICA**

La **rasagilina**, inibitore delle monoamine ossidasi B, è stata valutata in uno studio su di un numero limitato di pazienti (*Mov Disord* 2015;30:1825-30) in base al quale viene classificata come “*efficace*” e “*possibilmente utile*”. Fra i trattamenti non farmacologici l'**agopuntura**, presa in esame in uno studio di bassa qualità scientifica ad esito negativo sull'indicatore primario (*Mov Disord* 2016;31:1027-32), è accompagnata da evidenze insufficienti e classificata come “*sperimentale*”.

Nel complesso i curatori della rassegna evidenziano la carenza di studi di alta qualità e sottolineano come diverse aree dei SNM (disturbi d'ansia, disturbo comportamentale del sonno REM, sudorazione eccessiva), siano tuttora prive di evidenze scientifiche in merito ai relativi trattamenti.

A cura di Manuela Contin

2. ESKETAMINA APPROVATA dalla FOOD and DRUG ADMINISTRATION STATUNITENSE come TERAPIA AGGIUNTIVA nella DEPRESSIONE RESISTENTE al TRATTAMENTO

La statunitense Food and Drug Administration (FDA) ha approvato **esketamina** (Spravato®, Janssen Pharmaceuticals, Inc.), un enantiomero della ketamina, in combinazione con un antidepressivo orale per il trattamento della depressione negli adulti che non hanno tratto beneficio da altri medicinali. Esketamina è un antagonista non competitivo per il recettore glutammatergico N-metil-D-aspartato (NMDA). Il farmaco, in formulazione spray nasale, può essere auto-somministrato dal paziente esclusivamente sotto la supervisione di un operatore sanitario che deve monitorarne lo stato per almeno 2 ore dopo l'assunzione della dose. A causa del rischio di gravi reazioni avverse (sedazione e dissociazione) e del potenziale abuso e uso improprio, il medicinale è disponibile solo attraverso un sistema di distribuzione limitato e non può essere portato a casa. Come specificato nel comunicato della FDA (<https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm632761.htm>), l'efficacia di esketamina spray nasale è stata valutata *versus* placebo in tre studi clinici della durata di quattro settimane e in uno studio di mantenimento dell'effetto a lungo termine (> 16 settimane). A causa della grave depressione resistente ai trattamenti di cui erano affetti, tutti i pazienti in questi studi avevano iniziato un nuovo antidepressivo orale al momento della randomizzazione che veniva continuato nel corso della sperimentazione. In uno degli studi a breve termine, il trattamento in esame ha dimostrato un effetto significativo rispetto al placebo sulla gravità della depressione e alcuni effetti sono stati osservati entro due giorni. Nella sperimentazione a lungo termine di mantenimento dell'effetto, i pazienti in remissione stabile o con risposta stabile che hanno continuato il trattamento con esketamina associata ad un antidepressivo orale hanno mostrato un tempo significativamente più lungo di

ricidiva dei sintomi depressivi rispetto ai pazienti con spray nasale placebo più un antidepressivo orale. Gli effetti indesiderati più comuni riscontrati nei pazienti trattati con esketamina sono stati dissociazione, vertigini, nausea, sedazione, ansia, letargia, aumento della pressione sanguigna, vomito. La posologia suggerita prevede una prima fase di 4 settimane con somministrazioni bisettimanali (singole dosi di 56 o 84 mg), seguita da una fase di mantenimento (5a-8a settimana) con una somministrazione settimanale, che può diventare quindicinale a partire dalla 9a settimana (<https://www.drugs.com/pro/spravato.html#s-34068-7>).

A cura di Manuela Contin

3. NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE dell'AGENZIA ITALIANA del FARMACO su MEDICINALI CONTENENTI FLUOROCHINOLONI

Facendo seguito alla raccomandazione di restrizione d'uso di antibiotici fluorochinoloni e chinoloni espresse nell'ottobre del 2018 dall'Agencia Europea dei Medicinali (vedi n° 198 di **neuro...Pillole**), l'Agencia Italiana del Farmaco (AIFA) ha diramato l'8 aprile scorso una Nota Informativa Importante annunciando che “*i medicinali contenenti cinoxacina, flumechina, acido nalidixico e acido pipemidico verranno ritirati dal commercio*”. Nella Nota viene ricordato che “*queste classi di antibiotici sono associate al rischio di reazioni avverse gravi e persistenti, invalidanti e potenzialmente permanenti, principalmente a carico del sistema muscoloscheletrico e del sistema nervoso. A causa della gravità di tali reazioni, la decisione di prescrivere chinoloni e fluorochinoloni deve essere presa dopo un'attenta valutazione dei benefici e dei rischi in ogni singolo caso*”. Le informazioni sul prodotto dei medicinali contenenti fluorochinoloni verranno aggiornate con queste nuove informazioni. **Per saperne di più:**

www.aifa.gov.it/sites/default/files/NII_fluoroquinoloni_08.04.2019.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