



IN QUESTO NUMERO:

1. FATTORI di RISCHIO per la COMPARSA di FLUTTUAZIONI MOTORIE e DISCINESIE ASSOCIATE alla TERAPIA con LEVODOPA nella MALATTIA di PARKINSON
2. VENLAFAXINA e PARESTESIE DOSE-CORRELATE: SEGNALAZIONE di un CASE REPORT
3. METOCLOPRAMIDE ed EFFETTI INDESIDERATI NEUROLOGICI: CONFERMATE le MODIFICHE dell'USO da PARTE dell'AGENZIA EUROPEA dei MEDICINALI
4. AGENZIA SANITARIA e SOCIALE REGIONALE dell' EMILIA ROMAGNA: i DOCUMENTI d'INDIRIZZO su FARMACI INNOVATIVI o PSEUDO-INNOVATIVI

1. FATTORI di RISCHIO per la COMPARSA di FLUTTUAZIONI MOTORIE e DISCINESIE ASSOCIATE alla TERAPIA con LEVODOPA nella MALATTIA di PARKINSON

Il 30 novembre 2013 si celebra in tutta Italia la **Giornata della Malattia di Parkinson (MP)**, durante la quale sono previsti incontri informativi ed eventi organizzati localmente dalle singole strutture che aderiscono all'iniziativa. Questa ricorrenza ci offre lo spunto per occuparci di uno dei temi terapeutici ancora più discussi e critico per i pazienti con MP, rappresentato dalla identificazione dei fattori di rischio per la comparsa delle fluttuazioni motorie e delle discinesie che accompagnano la risposta terapeutica a lungo termine alla levodopa (Figura 1).

FIGURA 1. LEVODOPA E MALATTIA DI PARKINSON: PROBLEMI TERAPEUTICI



Un'analisi di questi fattori è stata pubblicata di recente a corollario dello studio STRIDE-PD (*Ann Neurol* 2010;68:18-27), ricerca intrapresa fra il 2004 e il 2008 con lo scopo principale di verificare se la somministrazione di una formulazione a base di levodopa/carbidopa/entacapone potesse contribuire a ritardare la comparsa di discinesie e fluttuazioni motorie nella MP, in confronto al trattamento standard con levodopa/carbidopa. 747 pazienti, ai primi stadi della MP, che dovevano iniziare la terapia con levodopa, sono stati arruolati in 77 centri in 14 paesi in Europa e Nord America, sottoposti al trattamento farmacologico per un periodo di tempo compreso fra

134 e 208 settimane e valutati in cieco ad intervalli fissi (*Mov Disord* 2013;28:1064-71). I pazienti sono stati suddivisi in 4 gruppi, in base alla dose nominale di levodopa che stavano assumendo al momento della comparsa delle complicanze motorie, oppure in base alla dose assunta al termine dello studio, nel caso non si fossero manifestate fluttuazioni e/o discinesie: gruppo (g-)1, <400 mg/die (n=157); g-2, 400 mg/die (n=310); g-3, 401-600 mg/die (n=201); g-4, >600 mg/die (n=77). Il rischio di manifestare discinesie e fluttuazioni motorie è risultato aumentare nei pazienti in maniera dose-dipendente ($p<0,001$). Dall'analisi multivariata, la dose di levodopa sembra contribuire alla comparsa delle complicanze motorie indipendentemente dalla severità della malattia e da altri fattori risultanti predittivi del rischio, come la giovane età all'esordio della MP, il sesso femminile, un più alto punteggio sulla scala UPDRS sezione II rilevato prima di iniziare il trattamento con levodopa, ed il minor peso corporeo (solo per le discinesie). Questa ricerca si caratterizza per il periodo prospettico d'osservazione relativamente lungo e per l'ampiezza della popolazione esaminata e presenta importanti implicazioni terapeutiche. Alla luce dei risultati gli autori raccomandano l'individuazione della "dose minima efficace" in ciascun paziente, suggerendo di evitare dosi di levodopa > 400 mg/die quando "non necessarie clinicamente".

A cura di Manuela Contin

2. VENLAFAXINA e PARESTESIE DOSE-CORRELATE: SEGNALAZIONE di un CASE REPORT

La **venlafaxina** è un farmaco appartenente alla classe degli inibitori della ricaptazione della serotonina e norepinefrina (SNRI), utilizzato nella terapia dei disturbi di ansia generalizzata, depressione maggiore, attacchi di panico e fobia sociale. Un recente case report (*J Pharm Pract* 2013;26:514-7) ha descritto la comparsa di parestesie, apparentemente dose-relate, in un paziente di 32 anni, alcolista, con una storia di disturbi depressivi maggiori, cui era stata prescritta venlafaxina a rilascio prolungato. La dose del farmaco era stata aumentata progressivamente, da 37,5 a 150 mg/die nell'arco di 2 settimane. Al controllo, alla dose di 150 mg/die, il paziente

segnalava un miglioramento del tono dell'umore, accompagnato però dalla presenza di parestesie non dolorose agli arti superiori (formicolio, intorpidimento e pizzicore), associate ad altri effetti indesiderati serotonergici, quali sudorazione, bruxismo ed incubi notturni. La dose del farmaco veniva ridotta a 75 mg/die, con remissione delle parestesie nell'arco di 3-5 giorni, ma con un peggioramento del controllo dei sintomi depressivi. Un secondo tentativo terapeutico (*rechallenge*) alla dose di 150 mg/die confermava il riemergere delle parestesie, ed il dosaggio di venlafaxina veniva definitivamente riportato a 75 mg/die. Il nesso di casualità fra farmaco ed evento indesiderato è stato valutato come **probabile** secondo la scala di Naranjo (*Clin Pharmacol Ther* 1981;30:239-45). Gli autori della segnalazione sottolineano che, dalla revisione della letteratura, l'assunzione di venlafaxina è stata raramente associata alla comparsa di parestesie. Il foglietto illustrativo del farmaco riporta peraltro le parestesie fra i sintomi da brusca sospensione del trattamento. Rari casi di parestesie sono stati segnalati in associazione ad altre classi di antidepressivi, quali i triciclici (amitriptilina), gli inibitori della ricaptazione di dopamina e noradrenalina (bupropione), gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (escitalopram), anche se mancano le informazioni sulle dosi utilizzate. Il possibile meccanismo sotteso alla comparsa di parestesie indotte dalla venlafaxina è sconosciuto. Fra i limiti di questo *case report*, la mancanza di informazioni circa lo stato nutrizionale del paziente e le concentrazioni plasmatiche di acido folico e vitamina B12, variabili che potrebbero teoricamente contribuire alla comparsa della sintomatologia descritta. D'altro canto, la rapida remissione dei sintomi alla riduzione della dose di venlafaxina non sembra supportare il contributo di questi fattori nutrizionali nella comparsa delle parestesie. **A cura di Giovanna Lopane**

3. METOCLOPRAMIDE ed EFFETTI INDESIDERATI NEUROLOGICI: CONFERMATE le MODIFICHE dell'USO da PARTE dell'AGENZIA EUROPEA dei MEDICINALI

Con un comunicato del 25 ottobre 2013 l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha confermato le raccomandazioni, già diramate nel mese di luglio di quest'anno, riguardo le modifiche nell'uso dei medicinali a base di **metoclopramide, farmaco con una potente attività antiemetica di tipo centrale e procinetica intestinale**. Il suo utilizzo è autorizzato nel trattamento di nausea e vomito dipendente da varie cause (ad esempio, dopo il trattamento chemioterapico o radioterapia antitumorale, dopo un intervento chirurgico, o associati ad emicrania) e nei disturbi della motilità gastrointestinale. E' disponibile in formulazioni per via orale (compresse, sciroppo, soluzione) e parenterale (intramuscolo e endovena). Come riportato nel comunicato "la revisione ha confermato i rischi ben noti di effetti neurologici a breve termine, quali movimenti involontari, spesso a livello della testa e del collo, e discinesie tardive. Il rischio di effetti neurologici a breve termine è maggiore nei bambini; la discinesia tardiva è stata segnalata più spesso

negli anziani, e il rischio aumenta con dosi elevate o con un trattamento a lungo termine". Fra le raccomandazioni:

- la metoclopramide è attualmente autorizzata solo per l'**uso a breve termine (fino a 5 giorni)**. Non deve più essere utilizzata in condizioni croniche come gastroparesi, dispepsia e malattia da reflusso gastro-esofageo, né come coadiuvante nelle procedure chirurgiche e radiologiche;
- nei bambini deve essere utilizzata solo come trattamento di seconda linea per la prevenzione di nausea e vomito ritardati indotti da chemioterapia e nel trattamento di nausea e vomito post-operatori accertati. L'**uso è controindicato nei bambini al di sotto di 1 anno di età**;
- per adulti e bambini il dosaggio massimo nelle 24 ore è di 0,5 mg/kg di peso corporeo; negli adulti il dosaggio abituale nelle formulazioni convenzionali (tutte le vie di somministrazione) è di 10 mg fino a 3 volte al giorno. Nei bambini la dose raccomandata è da 0,1 a 0,15 mg/kg, ripetuto fino a tre volte al giorno.

Per saperne di più: http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Metoclopramide_Comunicato_EMA.pdf.

Copyright © AIFA.

A cura di Manuela Contin

4. AGENZIA SANITARIA e SOCIALE REGIONALE dell' EMILIA ROMAGNA: i DOCUMENTI d'INDIRIZZO su FARMACI INNOVATIVI o PSEUDO-INNOVATIVI

Segnaliamo, nell'ambito delle attività dell'Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia Romagna, **area valutazione del farmaco**, la pubblicazione periodica di documenti d'indirizzo su importanti categorie di farmaci innovativi o pseudo-innovativi che, come esplicitato dai curatori, "rappresentano rilevanti capitoli di spesa, in cui è forte il rischio di usi impropri in presenza di valide o preferibili alternative terapeutiche". Nell'anno in corso sono stati redatti due documenti, il primo relativo ai "**Criteri d'interpretazione della nuova Nota AIFA n.13**", che modifica i criteri per l'appropriatezza prescrittiva dei farmaci ipolipemizzanti; il secondo relativo al "**Ruolo dei nuovi anticoagulanti orali (NAO) nella prevenzione del cardioembolismo nel paziente con fibrillazione atriale non valvolare**". I documenti sono consultabili e scaricabili all'indirizzo: http://assr.regione.emilia-romagna.it/it/aree_attivita_valutazione-del-farmaco/linee-guida/documenti-di-indirizzo.

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 Fiorenzo Albani, 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 3- 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