



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 156
16 dicembre 2014
Anno XIV

IN QUESTO NUMERO:

1. L'ESORDIO dei SINTOMI non MOTORI nella MALATTIA di PARKINSON ("The ONSET PD STUDY")
2. IPOGLICEMIA SEVERA ASSOCIATA all'USO di GABAPENTIN in PAZIENTI DIABETICI e non DIABETICI
3. UN CASO di LEUCOENCEFALOPATIA MULTIFOCAL PROGRESSIVA CORRELATO all'USO di DIMETIL FUMARATO (TECFIDERA®) nel TRATTAMENTO della SCLEROSI MULTIPLA
4. IL SITO WEB: "HEALTH at a GLANCE: EUROPE 2014"

1. L'ESORDIO dei SINTOMI non MOTORI nella MALATTIA di PARKINSON

I Sintomi Non Motori (SNM) possono precedere di molti anni l'insorgenza dei classici Sintomi Motori (SM) nella Malattia di Parkinson (MP). L'iposmia, il disturbo comportamentale in sonno REM (RBD), la stipsi e i disturbi dell'umore sono fra i SNM più frequenti (*Neurology* 2001; 57: 456-62). L'intervallo di tempo e la frequenza con cui essi possono insorgere non sono ancora chiari: secondo alcuni studi, la comparsa dei SNM potrebbe precedere di più di 10 anni l'esordio dei SM (*Neurology* 2006;66:845-51). Inoltre, vari studi hanno evidenziato una correlazione tra la presenza di alcuni SNM e sottotipi di MP, in particolare tra iposmia, apatia, RBD e depressione ed il sottotipo acinetico-rigido di MP (*Parkinsonism Relat Disord* 2009; 15: 379-82; *Sleep Med* 2007; 8: 779-83). Un recente studio multicentrico, "the ONSET PD Study" (*Mov Disord* 2014 Dec 1. doi:10.1002/mds.26077. Epub ahead of print), ha valutato la prevalenza dei SNM confrontando prospettivamente un gruppo di 109 pazienti con MP non ancora in terapia (*de novo* MP) con 107 soggetti di controllo, paragonabili per sesso ed età. L'analisi è stata fatta somministrando un questionario appositamente redatto per questo scopo, che ha indagato la presenza di 31 tipi di SNM e l'intervallo di tempo nel quale erano stati identificati rispetto ai SM. Scopi secondari dello studio sono stati la valutazione del periodo di tempo intercorso tra l'inizio dei SNM e l'esordio dei SM, e la correlazione dei primi con i sottotipi di MP. L'impatto dei SNM sulle attività quotidiane è stato valutato nei pazienti con MP utilizzando la scala UPDRS modificata, [MDS-UPDRS-I] (*Mov Disord* 2008;23.2129-70). Dall'analisi dei risultati, 17 su 31 dei SNM sono risultati più frequenti nel campione dei pazienti rispetto ai controlli ($p < 0.05$): i SNM maggiormente registrati sono stati iposmia, RBD, stipsi e disturbi dell'umore. La frequenza dei SNM è stata quindi analizzata nei pazienti in relazione all'intervallo d'insorgenza di tali sintomi rispetto ai SM, distinguendo 3 gruppi:

- 1° gruppo, insorgenza entro 2 anni: tra i SNM più frequenti, anedonia, apatia, deficit di memoria e disturbi dell'attenzione;

- 2° gruppo, insorgenza tra 2 e 10 anni: SNM più frequenti, iposmia, disturbi dell'umore, perdita del gusto ed eccessiva sudorazione;

- 3° gruppo, insorgenza > 10 anni: più frequenti, stipsi, sogni spiacevoli e vividi, sonnolenza diurna e sensazione di pienezza postprandiale.

Non è stata individuata nessuna correlazione significativa tra SNM e severità del quadro motorio di MP, sesso ed età dei pazienti. Sulla base della tipologia clinica dei SNM, gli autori hanno ulteriormente individuato 4 sottogruppi di pazienti, caratterizzati da: 1) disturbi dell'umore; 2) disturbi sensitivi; 3) disturbi cognitivi; 4) sintomatologia correlata a RBD-stipsi. Tutti i SNM individuati incidono apparentemente in maniera lieve sulle attività della vita quotidiana dei pazienti, ad eccezione dei disturbi cognitivi. La sintomatologia di nessuno di questi gruppi è risultata essere correlata a qualche sottotipo di MP. Fra i punti di forza di questo studio, la non retrospettività dell'analisi che caratterizza invece la maggior parte degli studi sull'argomento e l'utilizzo di un questionario apposito che ha indagato su un ampio spettro di sintomi e non solo sui più noti ed invalidanti. Questa particolarità potrebbe spiegare il dato emerso dall'indagine di un impatto nel complesso modesto dei SNM sulle attività quotidiane, a differenza di quanto riportato in studi precedenti (*Mov Disord* 2011;26:653-8).

A cura di Giovanna Lopane

2. IPOGLICEMIA SEVERA ASSOCIATA all'USO di GABAPENTIN in PAZIENTI DIABETICI e non DIABETICI

Dal Centro di Farmacovigilanza olandese "Lareb" (<http://www.lareb.nl/?lang=en-GB>) riprendiamo la segnalazione di sei casi di ipoglicemia severa associata all'uso del farmaco gabapentin (GBP) collezionati fra il 2002 e il 2012 (*Br J Clin Pharmacol*. 2014 Nov 11. doi: 10.1111/bcp.12548. Epub ahead of print). Gabapentin è indicato nel trattamento delle epilessie parziali e del dolore neuropatico periferico, quale la neuropatia diabetica dolorosa e la nevralgia post-erpetica. I casi verificatisi hanno riguardato tre uomini e tre donne, di età compresa fra i

36 e i 71 anni, in trattamento con GBP per un dolore neuropatico; una storia di diabete mellito era presente in quattro pazienti. Nei pazienti diabetici l'ipoglicemia è definita da concentrazioni molto basse di glucosio (< 3,9 mmol/L), accompagnate da sintomi quali palpitazioni, tremore, sudorazione. In tutti i casi segnalati è stata osservata una relazione temporale fra l'inizio del trattamento con GBP e comparsa della reazione avversa, in un intervallo di tempo compreso fra diversi giorni e settimane, con remissione dei sintomi alla sospensione del farmaco. Benché fluttuazioni del glucosio ematico siano riconosciute fra le possibili reazioni avverse al GBP, ipoglicemia era stata precedentemente riportata solo in un caso riguardante una donna di 58 anni, non diabetica, con malattia renale all'ultimo stadio, in dialisi peritoneale da 6 anni (*Am J Kidney Dis* 2003;42:E3-E5). Fra i possibili meccanismi sottesi al fenomeno, gli autori suggeriscono che il GBP agisce a livello dei recettori dell'acido gamma-aminobutirrico (GABA_A e GABA_B), che sembrerebbero esercitare un ruolo nella secrezione di insulina. In alternativa, un legame diretto del GBP a specifiche sub unità dei canali del calcio voltaggio dipendenti ($\alpha 2\text{-}\delta 1$ e $\alpha 2\text{-}\delta 2$), presenti fra l'altro nel pancreas, potrebbe contribuire al rilascio di insulina.

A cura di Manuela Contin

3. UN CASO di LEUCOENCEFALOPATIA MULTIFOCALE PROGRESSIVA CORRELATO all'USO di DIMETILFUMARATO (TECFIDERA®) nel TRATTAMENTO della SCLEROSI MULTIPLA

Con una Nota Informativa Importante del 3 dicembre 2014, redatta su richiesta del Comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza dell'Agenzia Europea dei Medicinali, la ditta Biogen Idec ha diramato importanti informazioni di sicurezza riguardanti un caso di **leucoencefalopatia multifocale progressiva** (PML) correlato all'uso di Tecfidera®, specialità medicinale a base di **dimetilfumarato**, autorizzata di recente nel trattamento della sclerosi multipla recidivante-remittente nei pazienti adulti. Come ricordato nel comunicato, "la PML è una rara e grave infezione cerebrale causata dal virus JC. Questo virus è comunemente presente nella popolazione generale ma causa la PML solo se il sistema immunitario è stato indebolito. La PML si manifesta come malattia demielinizante con sintomi simili alla sclerosi multipla". Il caso segnalato ha interessato un paziente che partecipava allo studio clinico in aperto ENDORSE e aveva ricevuto la terapia con Tecfidera® per 4,5 anni. Durante il trattamento il paziente aveva sviluppato una linfocitopenia severa e prolungata, che può essere associata a un maggiore rischio di PML. Il paziente è deceduto a causa di complicanze associate al deterioramento delle condizioni neurologiche e a polmonite da aspirazione. Nella Nota Informativa viene spiegato che "la linfocitopenia è una reazione avversa nota di Tecfidera® e i pazienti in trattamento devono essere monitorati regolarmente. Una valutazione della conta ematica completa (emocromo con formula), compresa la conta linfocitaria deve essere effettuata regolarmente e a intervalli ravvicinati, se clinicamente indicato. I pazienti che ricevono Tecfidera® e sviluppano linfocitopenia devono essere sottoposti a stretto e frequente monitoraggio per rilevare i segni e i sintomi della disfunzione neurologica. Quando si sospetta la

PML, il trattamento con Tecfidera® deve essere interrotto immediatamente". Per saperne di più:

http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Tecfidera_D_HPC.pdf Copyright © AIFA

A cura di Manuela Contin, Fiorenzo Albani

4. IL SITO WEB: "HEALTH at a GLANCE: EUROPE 2014"

Health at a Glance (http://ec.europa.eu/health/reports/european/health_glance_2014_en.htm) è una pubblicazione sulla salute e sui sistemi sanitari in Europa prodotto dalla OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development) in collaborazione con la Direzione Generale Salute e Sicurezza alimentare della Commissione Europea. Il rapporto presenta i principali indicatori di salute (aspettativa di vita, cause di mortalità, spesa sanitaria) nei 28 paesi dell'Unione Europea, in quattro paesi candidati (Islanda, Ex Repubblica iugoslava di Macedonia, Turchia, Montenegro) e tre paesi dell'Associazione di libero scambio commerciale (Norvegia, Svizzera, Islanda). Il rapporto utilizza gli *European Core Health Indicators on public health*, un set di indicatori messo a punto per rendere valutabili e confrontabili i dati sulla salute nell'Unione Europea. Sono disponibili sia il rapporto completo ([Report](#) , 11 MB), che il sommario, in 23 lingue, ([Executive summary](#) ) e dei grafici di compendio ([Infograph](#) ; [Health at a Glance 2014 highlights](#) ).

A cura di Fiorenzo Albani

Buone Feste!

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 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