



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 167  
18 dicembre 2015  
Anno XV

## IN QUESTO NUMERO:

1. **IL TEST in SUBACUTO a BASSE DOSI di LEVODOPA nella DIAGNOSI DIFFERENZIALE fra ATROFIA MULTISISTEMICA con PARKINSONISMO e MALATTIA di PARKINSON**
2. **PITOLISANT RICEVE PARERE FAVOREVOLE dall'AGENZIA EUROPEA dei MEDICINALI per il TRATTAMENTO della NARCOLESSIA**
3. **IL SITO WEB: "STRUMENTI per la SCRITTURA SCIENTIFICA"**

### 1. IL TEST in SUBACUTO a BASSE DOSI di LEVODOPA nella DIAGNOSI DIFFERENZIALE fra ATROFIA MULTISISTEMICA con PARKINSONISMO e MALATTIA di PARKINSON

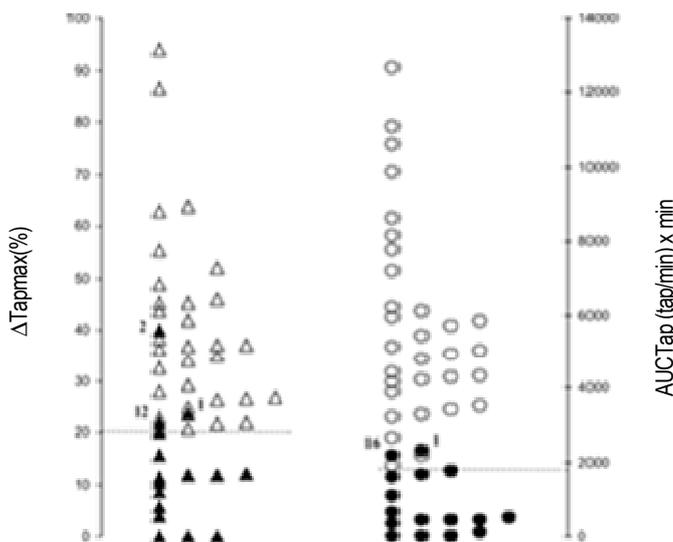
L'atrofia multisistemica (MSA) è una malattia neurodegenerativa a esordio nell'età adulta caratterizzata da insufficienza del sistema nervoso autonomo (cardiovascolare e/o urinaria) associata a una variabile combinazione di segni parkinsoniani, cerebellari e/o corticospinali. Abbiamo chiesto alla dottoressa Giovanna Calandra-Buonaura, neurologa della Clinica Neurologica del nostro Dipartimento e dell'Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, esperta di disturbi del movimento, di aiutarci ad inquadrare questa sindrome e a sintetizzare i risultati di un articolo pubblicato questo mese, di cui è il primo autore, sull'utilizzo del test in subacuto con basse dosi di levodopa (LD) nella diagnosi differenziale fra MSA con parkinsonismo (MSA-P) e Malattia di Parkinson (PD) (*J Neurol* 2015;doi10.1007/s00415-015-7961-7).

#### La Redazione

I criteri diagnostici internazionali definiscono tre livelli di probabilità diagnostica della MSA: 1) possibile, 2) probabile (formulata in vita prevalentemente sulla base del quadro clinico), 3) certa (posta *post-mortem* in seguito al riscontro dei reperti autoptici tipici della malattia). Nelle fasi iniziali la MSA-P può manifestarsi solamente con segni motori parkinsoniani (bradicinesia, rigidità, tremore o instabilità posturale) ponendosi in diagnosi differenziale con la PD, la cui evoluzione e prognosi sono tuttavia molto diverse. Tale diagnosi differenziale, ancora basata principalmente sulla successiva comparsa di segni neurologici tipici di MSA, può avvalersi dell'aiuto di indagini strumentali, tuttavia solo alcune di queste possono anche indirizzare le scelte terapeutiche (*N Engl J Med* 2015;372:249-63). La valutazione della risposta dei segni parkinsoniani alla terapia con LD può essere utile per entrambe le finalità. Una "scarsa" risposta alla LD è necessaria per la diagnosi di MSA-P probabile, mentre una risposta "buona" e prolungata è diagnostica per PD (*Arch Neurol* 1999;56:33-9). I principali studi prospettici e retrospettivi condotti su ampie popolazioni

di pazienti con MSA hanno analizzato la risposta alla LD tramite raccolta di dati ricavati da valutazioni cliniche o scale semiquantitative, evidenziando che circa il 30-40% dei pazienti con MSA può trarre beneficio dalla LD (*Mov Disord* 1997;12:133-47; *Lancet Neurol* 2013;12:264-74). Soltanto due studi hanno valutato in maniera obiettiva la risposta motoria dopo somministrazione di 250 mg LD/25 mg carbidopa in piccole popolazioni di pazienti con MSA-P, trovando un effetto positivo nel 50% dei pazienti (*J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:1009-13; *Clin Neuropharmacol* 1993;16:139-44). Da diversi anni è disponibile presso il Laboratorio di Neurofarmacologia clinica della nostra Clinica un test di misura oggettiva della risposta alla LD basato sulla somministrazione in subacuto (dopo almeno 3 mesi di terapia stabile) di una bassa dose (100/25 mg) di LD/carbidopa o benserazide e la misura seriale, simultanea delle concentrazioni plasmatiche del farmaco e dell'effetto motorio, rilevato in maniera computerizzata tramite il test del tapping alternato del dito indice, nell'arco di 3 ore (*Ther Drug Monit* 2001;23:621-9). Abbiamo confrontato retrospettivamente i risultati dei test con LD ottenuti in un gruppo di 16 pazienti seguiti in maniera prospettica per una sindrome parkinsoniana e che avevano ricevuto al *follow-up* la diagnosi di MSA-P, con un gruppo di 31 pazienti con diagnosi finale di PD. I parametri farmacocinetici della LD non sono risultati diversi fra i due gruppi, mentre l'intensità della **risposta motoria** (espressa come variazione massima percentuale della frequenza del tapping rispetto ai valori pre-dose test,  $\Delta\text{Tapmax}\%$ ) e l'**entità** della stessa, calcolata come area sottesa dalla curva frequenza tapping-tempo, nell'arco delle 3 ore del test (**AUCTap**) sono apparse significativamente ridotte nei pazienti con MSA-P. In particolare l'utilizzo combinato di valori soglia di  $\Delta\text{Tapmax}\%$  (<20%) e AUCTap [ $<1900$  (tapping/min) x min] ha permesso di discriminare 15 dei 16 pazienti con MSA-P rispetto ai pazienti con PD (**Figura 1**). La stima combinata di queste due variabili farmacodinamiche dopo somministrazione in subacuto di una bassa dose di LD può essere uno strumento clinico pratico, d'aiuto al clinico nella diagnosi differenziale tra MSA-P e PD.

**Figura 1.**  $\Delta$ Tapmax% (triangoli) e AUCTap (cerchi) nei due gruppi di pazienti: MSA-P (simboli neri) e PD (simboli bianchi). Le linee indicano i valori soglia identificati nella discriminazione dei due gruppi.



Riadattata da: G. Calandra-Buonaura, A. Doria, G. Lopane, et al. Pharmacodynamics of a low subacute levodopa dose helps distinguish between multiple system atrophy with predominant Parkinsonism and Parkinson's disease. *J Neurol* 2015;doi10.1007/s00415-015-7961-7.

**A cura di Giovanna Calandra-Buonaura**

**2. PITOLISANT RICEVE PARERE FAVOREVOLE dall'AGENZIA EUROPEA dei MEDICINALI per il TRATTAMENTO della NARCOLESSIA**

Con un comunicato del 20 novembre scorso ([http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion\\_-\\_Initial\\_authorisation/human/02616/WC500196742.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/02616/WC500196742.pdf)), l'Agenzia Europea dei Medicinali ha dato parere positivo all'approvazione per l'immissione in commercio di **pitolisant** (Wakix, Bioprojet Pharma, Francia), già designato come "farmaco orfano" nel 2007, antagonista/agonista inverso dei recettori istaminici H3, indicato "negli adulti, nel trattamento della narcolessia con e senza cataplessia". La narcolessia è una patologia rara caratterizzata dalla frammentazione del sonno durante la notte e da una eccessiva sonnolenza diurna. I sintomi comprendono paralisi da sonno (pazienti mentalmente svegli ma fisicamente in sonno REM con associata paralisi), abnormi percezioni uditive o visive all'inizio del sonno o durante il risveglio e cataplessia (improvvisa perdita del tono muscolare) durante il giorno (*Lancet* 2007;369:499-511). La cataplessia si verifica nel 60-75% dei pazienti con narcolessia, ed è spesso precipitata da emozioni quali il riso, la collera, o l'eccitazione. Come specificato nel documento "la raccomandazione favorevole si è basata sull'esame di due studi pilota, controllati verso placebo, che hanno coinvolto 259 pazienti, di uno studio in aperto non controllato su 102 pazienti con narcolessia e di uno studio di supporto su 105 pazienti. Gli studi hanno dimostrato che Wakix è

efficace nel ridurre l'eccessiva sonnolenza diurna nei pazienti con narcolessia. L'effetto benefico di Wakix sulla cataplessia è stato dimostrato in uno degli studi pilota nonché nello studio di supporto". Fra gli effetti indesiderati più comuni nel corso degli studi clinici, segnalati insonnia, mal di testa e nausea. In **Tabella** vengono riportate le principali caratteristiche farmacocinetiche di pitolisant.

<b>PITOLISANT: CARATTERISTICHE FARMACOCINETICHE *</b>	
Tempo di concentrazione plasmatica al picco (ore)	3
Emivita di eliminazione plasmatica (ore)	10-12
Biodisponibilità orale (%)	?
Legame alle proteine plasmatiche (%)	> 90
Eliminazione	Renale (63%) Metabolica: idrolisi
Dose giornaliera suggerita (mg/die)	20

\*[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/b7b1b2758b45044de74dd6becbc1d0e2.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/b7b1b2758b45044de74dd6becbc1d0e2.pdf)

**A cura di Manuela Contin**

**3. IL SITO WEB: "STRUMENTI per la SCRITTURA SCIENTIFICA"**

L'Associazione Europea degli "Editors" scientifici (EASE) riunisce persone diverse per formazione, tradizioni linguistiche ed esperienze professionali che condividono il comune interesse per la comunicazione e l'"editing" in ambito scientifico. Sul suo sito (<http://www.ease.org.uk/>), EASE mette a disposizione un "tool kit" per aiutare giovani ricercatori, in particolare non di madre lingua inglese, a migliorare le proprie capacità di scrivere articoli scientifici in inglese (ed arrivare alla pubblicazione!). Per saperne di più: <http://www.ease.org.uk/publications/ease-toolkit-authors>.

**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](mailto:dsn.farmaco@unibo.it)

<http://www.dibinem.unibo.it/>

**Stampa** in proprio

**Registrazione** del Tribunale di Bologna, n. 7673 dello 06/06/06