



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 172
20 Maggio 2016
Anno XVI

IN QUESTO NUMERO:

1. **SCONFIGGERE** la MALATTIA di ALZHEIMER e le ALTRE DEMENZE: il DOCUMENTO della COMMISSIONE di *LANCET NEUROLOGY*
2. **OXCARBAZEPINA ASSOCIATA** ad AUMENTO di PESO nei BAMBINI
3. **IL SITO WEB: EUPATI**, "EUROPEAN PATIENTS' ACADEMY on THERAPEUTIC INNOVATION"

1. **SCONFIGGERE** la MALATTIA di ALZHEIMER e le ALTRE DEMENZE: il DOCUMENTO della COMMISSIONE di *LANCET NEUROLOGY*

Segnaliamo in questo numero un articolo pubblicato il mese scorso su *Lancet Neurology*, a cura di una Commissione di esperti nominati *ad hoc* dalla rivista, che ricapitola le problematiche, discute e delinea delle linee di indirizzo rivolte ai leader politici europei per affrontare in maniera sistematica la "lotta" alla Malattia di Alzheimer (MA) e alle demenze, considerate una drammatica emergenza clinica e sociale a livello mondiale (*Lancet Neurol 2016;15:455-532*). Il documento è suddiviso in 9 capitoli, che trattano l'economia sanitaria, l'epidemiologia, la prevenzione, la genetica, la biologia, la diagnosi, il trattamento, la cura e gli aspetti etici delle demenze. In **termini economici**, vengono sottolineati gli alti costi indiretti di gestione del paziente con demenza, intesi come risorse perse causa improduttività, perdita di lavoro dei malati e dei famigliari di supporto: tali costi sono stati stimati intorno ai 14.500 dollari/anno per i soggetti che possono vivere ancora in relativa autonomia nella propria abitazione e aumentano fino a 72.000 dollari/anno nei casi di ricovero in residenze assistite. Solo l'1% delle risorse è a supporto dei costi diretti, legati alle spese di prevenzione e di cura, a sottolineare la drammatica mancanza di terapie realmente efficaci per queste patologie. Dal punto di vista **epidemiologico**, emerge la maggiore prevalenza ed incidenza di MA e demenze in generale nelle donne rispetto agli uomini, specie alle età più avanzate, con una sintomatologia, progressione e risposta ai trattamenti che possono essere diverse fra i due sessi (*Lancet Neurol 2016;15:451-2*). La demenza non è comunque una conseguenza inevitabile dell'invecchiamento: studi neuropatologici condotti in popolazioni di ultranovantenni negli Stati Uniti hanno dimostrato che circa il 50% dei soggetti con demenza non presentavano evidenze neuropatologiche tali da spiegare i sintomi cognitivi (*Neurology 2008;71:337-43*), mentre alte concentrazioni intracerebrali di marcatori di MA (placche amiloidi, aggregati di proteina tau) erano presenti in circa un terzo dei soggetti molto anziani in assenza di sintomi cognitivi (*Neurology 2012;79:915-21*). E' stato suggerito che una serie di

meccanismi di compensazione (istruzione, coinvolgimento sociale, salute cardiovascolare) possano consentire agli individui di tollerare il substrato neuropatologico di MA senza manifestarne i sintomi clinici, anche in presenza di geni di suscettibilità per la malattia, quali l'apolipoproteina E (ApoE), allele $\epsilon 4$ (*Neurobiol Aging 2013; 34:13-21*). Il documento di *Lancet Neurology* elenca i **fattori di rischio modificabili** per le demenze (basso livello d'istruzione, ipertensione e obesità nella mezza età, diabete, inattività fisica, fumo e depressione), dando risalto all'importanza della **prevenzione**: una riduzione del 10-20% per decade nella prevalenza di questi fattori potrebbe ridurre la prevalenza mondiale di MA entro il 2050 dell'8-15% (8,8-16,2 milioni di casi) (*Lancet Neurol 2014;13:788-94*). Dal punto di vista **farmacologico**, quattro sono i farmaci attualmente commercializzati in Europa per il trattamento della MA, la cui efficacia e costo-efficacia rimane controversa: donepezil, galantamina e rivastigmina, appartenenti alla classe degli inibitori dell'acetilcolinesterasi e la memantina, antagonista del recettore glutammatergico NMDA. Le **nuove strategie terapeutiche**, in fase di studio e sperimentazione da almeno venti anni, mirano all'interazione con i biomarcatori di MA precedentemente citati, β amiloide e proteina tau, ed includono vaccini, anticorpi monoclonali anti-amiloide, inibitori degli enzimi coinvolti nella produzione di β amiloide e dei processi di iperfosforilazione, deposizione e fibrillazione della proteina tau. Il documento ricapitola le sperimentazioni effettuate ed in corso, sottolineando come in molti casi i risultati siano stati deludenti, a fronte degli ingenti investimenti. Questi dati impongono una riconsiderazione delle strategie di sviluppo dei farmaci, e degli obiettivi terapeutici: ha senso, si domandano gli esperti, perseguire come *outcome* clinico un miglioramento di 1,5 punti su di una scala di valutazione dei disturbi cognitivi della MA, o gli sforzi, le risorse potrebbero essere meglio indirizzate altrove? Ed a questo proposito, la Commissione auspica per il futuro la creazione di consorzi pubblici-privati, nell'ambito dei quali le case farmaceutiche e le agenzie governative dei farmaci possano massimizzare le risorse, indirizzare al meglio le ricerche e dividerne i rischi.

A cura di Manuela Contin

2. OXCARBAZEPINA ASSOCIATA ad AUMENTO di PESO nei BAMBINI

Ci siamo occupati in diverse occasioni dei possibili effetti delle terapie antiepilettiche sul peso corporeo. Si tratta di un aspetto dalle implicazioni cliniche importanti, sia per il rischio metabolico associato nel lungo termine, sia perché può compromettere l'aderenza alla terapia, specie negli adolescenti. Fra i farmaci antiepilettici di "seconda generazione" l'**oxcarbazepina** (OXC) è stata associata ad evidenze contraddittorie, ed è per di più considerata come un farmaco "neutro" nei confronti del peso (**Tabella 1**).

TABELLA 1. FARMACI ANTIEPILETTICI ED EFFETTO SUL PESO

FAE	PESO	MECCANISMI/NOTE
Acido valproico	↑	- ↑ trasmissione gabaergica ipotalamica → ↑ appetito, ↑ sete - Iperinsulinemia e resistenza all'insulina (pancreas) - Iperleptinemia e resistenza alla leptina (adipociti)
Gabapentin Pregabalin Vigabatrin	↑	- ↑ trasmissione gabaergica ? → ↑ appetito - Ritenzione idrica
Carbamazepina	↑; ↔	↑ appetito, ↑ deposizione di grasso, ritenzione idrica
Perampanel	↑	Studio di estensione fase III (<i>Epilepsia</i> 2014;55-1048-58)
Lacosamide	↓?	Evidenze limitate post-marketing (<i>Curr Med Res Opin</i> 2012;28:1027-37)
Felbamato	↓	
Topiramato	↓	↓ appetito; ↓ leptina; ↓ galanina; stimolazione lipoproteina lipasi
Rufinamide	↓	↓ appetito, nausea (n=7) (<i>Epilepsia</i> 2013;54:e4-5)
Zonisamide	↓	↓ leptina
Levetiracetam	↔ ↓ ↑	Meta analisi 4 trial clinici (<i>Epilepsy Res</i> 2003;56:121-6) 4 casi (<i>BMJ</i> 2003;327:905) Studio retrospettivo (<i>JNNP</i> 2013; 84:796-9)
Etosuccimide Fenitoina Fenobarbitale Lamotrigina Oxcarbazepina Tiagabina	↔	

Riadattata in parte da: **Chukwu J, et al. Expert Rev Clin Pharmacol** 2014;7:43-51.

Un recente lavoro condotto su di un gruppo di pazienti in età pediatrica mette in discussione queste nozioni (*Epilepsy Res* 2016;122:110-3). Cinquantanove bambini ed adolescenti (età 4-16 anni) con diagnosi di epilessia generalizzata, parziale o parziale secondariamente generalizzata, sono stati assegnati a due gruppi, destinati a ricevere acido valproico (VPA) o OXC in monoterapia, sulla base della scelta effettuata dal pediatra neurologo valutando tipologia di crisi e tracciato elettroencefalografico. Ventisei pazienti sono

stati assegnati al trattamento con OXC e 33 pazienti al VPA: peso, altezza, indice di massa corporea (BMI) sono stati confrontati nei due gruppi prima di iniziare la terapia e a distanza di 8 mesi. Un aumento significativo di peso e di BMI è stato registrato nel gruppo trattato con OXC, di entità simile a quello osservato nei pazienti con VPA. In particolare, la percentuale di soggetti sovrappeso/obesi è aumentata del 15% circa nel gruppo con OXC e del 21% con VPA. Non è stato osservato nessun effetto dei due farmaci sulla crescita lineare dell'altezza. Pur riconoscendo fra i limiti dello studio il numero esiguo di soggetti e la mancanza di un gruppo di controllo di bambini senza epilessia, o con epilessia non in terapia, gli autori sottolineano l'importanza di un attento controllo del peso nei bambini che iniziano OXC, insieme ad una corretta informazione su stile di vita, alimentazione ed attività fisica.

A cura di Manuela Contin

3. IL SITO WEB: EUPATI, "EUROPEAN PATIENTS' ACADEMY on THERAPEUTIC INNOVATION"

Il Progetto europeo **EUPATI** (<http://www.patientsacademy.eu/>) offre ai pazienti e ai loro familiari un'opportunità di formazione sulla Ricerca e Sviluppo dei farmaci e terapie innovative attraverso corsi e divulgazione di materiale scientificamente valido, oggettivo ed esaustivo. EUPATI è un progetto unico nel suo genere perché è il primo ad essere guidato dalle associazioni di pazienti, rappresentate a livello europeo dall'EPF (European Patients' Forum) e include tutte le categorie coinvolte nel processo di sviluppo e ricerca dei farmaci (pazienti, medici, istituzioni, industrie farmaceutiche, farmacisti, giornalisti). EUPATI non vuole informare i pazienti e il pubblico circa le problematiche o le terapie di specifiche malattie, ma formarli sul processo e le questioni connesse allo sviluppo di nuovi farmaci, quali, ad esempio, il disegno degli studi clinici, le procedure di consenso informato, la valutazione rischio/beneficio. EUPATI è un progetto pubblico-privato, finanziato nell'ambito della "Innovative Medicines Initiative (IMI)" (<http://www.imi.europa.eu/>), condotta dalla Unione Europea e dalla EFPIA (European Pharmaceutical Industry Association).

A cura di Fiorenzo Albani

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