



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 174
25 Luglio 2016
Anno XVI

IN QUESTO NUMERO:

1. VALUTAZIONE dei POTENZIALI MARCATORI di PROGRESSIONE della MALATTIA di PARKINSON in FASE PRECOCE: lo STUDIO DeNoPa
2. FARMACI ANTIPSICOTICI di PRIMA e SECONDA GENERAZIONE a CONFRONTO nella VALUTAZIONE della QUALITÀ di VITA in PAZIENTI con SCHIZOFRENIA
3. FARMACI & ESTATE: i SUGGERIMENTI dell'AGENZIA ITALIANA del FARMACO
4. IL SITO WEB: F1000RESEARCH

1. VALUTAZIONE dei POTENZIALI MARCATORI di PROGRESSIONE della MALATTIA di PARKINSON in FASE PRECOCE: lo STUDIO DeNoPa

La ricerca di marcatori di progressione della Malattia di Parkinson (MP) clinicamente significativi è uno degli aspetti sui quali è maggiormente focalizzata l'attenzione dei ricercatori, finalizzata alla valutazione della reale efficacia degli agenti "neuroprotettivi" testati negli studi clinici (*Curr Neurol Neurosci Rep* 2003;3:314-20). Un recente studio prospettico, osservazionale, monocentrico ha valutato le variazioni occorse nell'arco di 24 mesi ad una serie di variabili cliniche, biochimiche e strumentali in 123 pazienti con MP *de novo* (DeNoPa), non ancora trattati farmacologicamente vs 106 soggetti di controllo comparabili per età (64 anni in media) (*Neurology* 2016;87:1-10). Tali variabili avevano mostrato in precedenza risultati promettenti nella diagnosi precoce di MP (*Neurology* 2013;81:1226-34). Fra i 30 marcatori individuati erano inclusi:

- test per la valutazione dei sintomi non motori (SNM), nello specifico disturbi autonomici e depressione;
- test per la valutazione delle funzioni cognitive;
- scale cliniche per la valutazione del sonno;
- polisonnografia (PSG) per la valutazione del Disturbo del Sonno REM (RBD);
- indagini di risonanza magnetica (morfometria basata sui Voxel-VBM);
- analisi liquorali di α -sinucleina totale, β -amiloide 1-42, proteina tau totale e fosforilata, neurofilamenti delle proteine a catena leggera.

Dei 30 marcatori considerati, solo 10 hanno mostrato delle differenze statisticamente significative nei due gruppi nell'arco dei 24 mesi di follow-up: tra i test per la valutazione dei SNM, sono risultati significativamente peggiorati nei pazienti con MP i punteggi della scala MDS-UPDRS I (Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale), della Autonomic Scale for Outcomes in Parkinson's Disease (SCOPA-AUT), e della Epworth Sleepiness Scale (EPS), mentre sono risultati migliorati i punteggi delle due scale di Beck (BDI) e di Montgomery-Asberg (MADRS) per la valutazione della depressione. Per

quanto riguarda le indagini di neuroimmagine effettuate tramite VBM, è stata evidenziata una significativa riduzione del volume totale della sostanza grigia cerebrale nei pazienti con MP, in particolare a livello ippocampale, rispetto al gruppo di controllo. La PSG ha mostrato un incremento significativo della prevalenza di RBD nei pazienti rispetto ai controlli, dato confermato anche dagli esiti dei questionari di autovalutazione. I risultati dei test cognitivi invece non hanno mostrato significatività rispetto al gruppo di controllo. Come sottolineato dagli autori, gran parte degli studi precedenti non avevano incluso un gruppo di controllo nel valutare la funzione cognitiva dei pazienti con MP; tali studi pertanto potrebbero aver sovrastimato, attribuendolo alla malattia, il fisiologico declino cognitivo associato all'invecchiamento. Quanto alle analisi biochimiche, nessuno degli ipotetici marcatori liquorali ha mostrato differenze significative fra i due gruppi nel corso del follow-up, contrariamente a quanto riportato in precedenti studi longitudinali, in cui era stato registrato un aumento delle concentrazioni liquorali della proteina tau e tau/A β 1-42 (*Acta Neuropathol* 2013;126:671-82) e una diminuzione delle concentrazioni di α -sinucleina nella MP (*Am J Pathol* 2014;184:966-75). Secondo gli autori, queste discrepanze potrebbero dipendere in parte dalle differenze cliniche e demografiche dei pazienti, oltre che analitiche, fra gli studi; inoltre, solo una minoranza dei pazienti con MP (37%) aveva acconsentito ad effettuare il controllo liquorale ai 24 mesi. Lo studio presenta dei limiti, primo fra tutti il disegno osservazionale, soggetto quindi all'effetto confondente di vari fattori, quali la terapia: è da sottolineare a questo proposito che i pazienti DeNoPa iniziavano la terapia dopaminergica subito dopo il controllo iniziale, ed alcuni SNM, quali la depressione, possono rispondere favorevolmente al trattamento, mentre altri, come l'eccessiva sonnolenza diurna, possono peggiorare. Inoltre, molti dei marcatori proposti avevano mostrato risultati promettenti nella diagnosi precoce di MP, requisito che non li qualifica necessariamente come marcatori di progressione. Sulla base di questi risultati, studi futuri sono necessari per testare la validità dei marcatori proposti, identificarne di più specifici e sensibili e standardizzare la valutazione dei SNM.

A cura di Giovanna Lopane

2. FARMACI ANTIPSIKOTICI di PRIMA e SECONDA GENERAZIONE a CONFRONTO nella VALUTAZIONE della QUALITÀ di VITA in PAZIENTI con SCHIZOFRENIA

Un recente lavoro pubblicato su *Lancet Psychiatry* aggiunge evidenze al dibattito sui benefici apportati nella pratica clinica dagli antipsicotici cosiddetti di seconda generazione (SGA), nello specifico aripiprazolo, quetiapina, olanzapina, rispetto ad antipsicotici di prima generazione (FGA) (aloperidolo, flupentixolo) nel trattamento per via orale della schizofrenia (*Lancet Psychiatry*. 2016 Jun 2. pii:S2215-0366(16)00085-7). Utilizzando un disegno sperimentale a doppia randomizzazione, ai pazienti sono state dapprima assegnate due possibili coppie di farmaci formate ciascuna da un FGA e un SGA, lasciando al clinico la possibilità di scegliere quella più adatta alle caratteristiche del paziente. Successivamente i pazienti sono stati randomizzati, in doppio cieco, a ricevere o il FGA, o il SGA della coppia prescelta. Come indicatori di esito, sono stati proposti il cambiamento, dopo 24 settimane di trattamento, rispetto alla valutazione basale, dell'area media sotto la curva (AUC) dei punteggi di una scala della qualità di vita generica (SF-36, Short Form 36 Health Survey) e della scala Clinical Global Impression-Improvement (CGI-I). Centoquarantatré pazienti sono stati randomizzati, 136 hanno ricevuto almeno una dose del farmaco in studio, 63 nel gruppo FGA e 73 nel gruppo SGA. Dopo 24 settimane, l'AUC della SF-36 è risultata significativamente maggiore nei pazienti trattati con SGA (85,1 vs 79,7, $p=0,011$). Entrambi i gruppi mostravano miglioramenti simili sulla scala CGI-I. Nei pazienti trattati con SGA è stato osservato un aumento significativamente maggiore dell'indice di massa corporea rispetto al gruppo FGA. Gli esiti sui sintomi psicopatologici, valutati in base alla scala PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale), non sono risultati diversi nei due gruppi. Elevata la percentuale di pazienti che ha abbandonato lo studio entro le 24 settimane: 83% (FGA) e 71% (SGA), problema peraltro molto comune in questo tipo di studi clinici (*JAMA* 2014;311:1045-51). Gli autori della ricerca sottolineano, fra i punti di forza del loro studio, l'utilizzo di una scala della qualità di vita generica, il cui punteggio ricomprende sia l'efficacia che gli effetti collaterali del trattamento. Come evidenziato anche nell'editoriale d'accompagnamento allo studio (*Lancet Psychiatry* 2016 Jun 2.pii:S2215-0366(16)30093-1), tale approccio potrebbe essere più calato nell'esperienza reale del paziente, rispetto alla sola valutazione della riduzione dei sintomi positivi, spesso considerata come risultato primario negli studi di efficacia degli antipsicotici. Viene commentato positivamente anche l'utilizzo dell'AUC nel quantificare la qualità di vita del paziente, parametro più rappresentativo dell'andamento medio nell'arco di tempo considerato rispetto ad un singolo indicatore di esito ad un tempo prefissato. Gli autori concludono che il vantaggio, in termini di qualità della vita apparentemente associato all'uso dei SGA deve essere comunque valutato tenendo conto del rischio metabolico che più frequentemente si associa a questa classe, peraltro eterogenea, di farmaci.

A cura di Manuela Contin

3. FARMACI & ESTATE: i SUGGERIMENTI dell'AGENZIA ITALIANA del FARMACO

Con la stagione estiva il caldo, l'umidità, l'escursione termica possono incidere sull'integrità dei farmaci, alterandone l'efficacia, la sicurezza, e i relativi effetti sull'organismo. Alcune categorie di farmaci inoltre, quali gli antipsicotici, antidepressivi, ansiolitici, beta-bloccanti, antipertensivi e diuretici possono esercitare un effetto diretto sulla termoregolazione, e/o alterare lo stato di idratazione, amplificando quindi gli effetti delle temperature elevate. Altri medicinali, come quelli a base dell'antinfiammatorio ketoprofene per uso topico cutaneo, possono provocare reazioni da fotosensibilizzazione in caso di esposizione diretta al sole (vedi n° 97 e 118 di *neuro...Pillole*). Segnaliamo che su questi aspetti importanti l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha messo a punto nel maggio scorso un opuscolo informativo sulla corretta modalità di utilizzo, conservazione e trasporto dei farmaci nei mesi estivi, scaricabile dal sito: http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Guida_F&E_Web.pdf Copyright © AIFA

A cura di Manuela Contin

4. IL SITO WEB: F1000RESEARCH

Nonostante la rivoluzione informatica degli ultimi decenni, il processo editoriale di valutazione e pubblicazione dei lavori scientifici rimane sostanzialmente quello fissato nella seconda metà del secolo scorso. Vi sono però alcuni tentativi di verificare fattibilità e sostenibilità di approcci innovativi. F1000Research ("Faculty of thousand"; <http://f1000research.com/>) è una piattaforma editoriale "Open Science" che offre l'immediata pubblicazione di poster, diapositive e articoli senza filtri editoriali. Tutto il processo di "peer review" (solo per gli articoli completi) avviene dopo la pubblicazione ed in maniera trasparente (le revisioni sono firmate) e l'articolo stesso può essere in qualche misura rivisto nel tempo per inserire elementi non considerati nella prima versione.

A cura di Fiorenzo Albani

ARRIVEDERCI a SETTEMBRE

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