



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 184  
22 giugno 2017  
Anno XVII

## IN QUESTO NUMERO:

1. USO degli ESTRATTI di CANNABIS SATIVA nelle EPILESSIE GRAVI dell'INFANZIA
2. INFUSIONI DUODENALI di LEVODOPA-CARBIDOPA in PAZIENTI con MALATTIA di PARKINSON: ATTENZIONE alla GESTIONE del DISPOSITIVO nel LUNGO TERMINE
3. DEPRESCRIZIONE degli INIBITORI di POMPA PROTONICA: le NUOVE LINEE GUIDA del *CANADIAN FAMILY PHYSICIAN*

### 1. USO degli ESTRATTI di CANNABIS SATIVA nelle EPILESSIE GRAVI dell'INFANZIA

Negli ultimi anni si è sviluppato un notevole interesse riguardo all'uso dei derivati della pianta **Cannabis sativa** nelle epilessie, specie nei bambini con gravi forme di epilessia farmacoresistente. Abbiamo chiesto alla dottoressa Margherita Santucci, ricercatrice del nostro Dipartimento, neuropsichiatra infantile esperta nel campo delle epilessie, di aiutarci a fare il punto sulla situazione, alla luce dei più recenti dati della letteratura. **La Redazione**

L'utilizzo proposto in campo pediatrico prevede formulazioni a base di **cannabidiolo** (CBD), fitocannabinoidi privo di effetti psicogeni, o preparati ad alto contenuto di CBD e basso di **tetraidrocannabinolo**. La ricerca clinica è in corso, ma a tutt'oggi non sono disponibili studi clinici controllati a supporto dell'uso degli estratti di Cannabis nelle epilessie gravi dell'infanzia. Uno studio prospettico in aperto ha suggerito l'efficacia del CBD nel ridurre le crisi in bambini con epilessie severe, in particolare la Sindrome di Lennox-Gastaut (SLG) e la Sindrome di Dravet (SD) (*Lancet Neurology* 2016;15:235-7), segnalando tuttavia effetti indesiderati (sonnolenza, diminuzione dell'appetito, diarrea, fatica), di severità media-moderata, nel 79% dei casi (vedi n° 170 di *neuro...Pillole*). Recentemente è stato pubblicato uno studio retrospettivo che ha indagato la durata dell'uso di estratti orali di Cannabis (EOC), come indicatore del beneficio percepito dai caregiver, in una coorte di bambini con epilessia (*Epilepsia* 2017;58:123-7). Sono stati presi in esame soggetti di età compresa tra 30 giorni e 18 anni, a cui i genitori riferivano somministrare EOC nel periodo dicembre 2013 - luglio 2015 e per i quali era riportata la frequenza delle crisi prima e dopo trattamento. Venivano considerati *responder* i pazienti con riduzione delle crisi >50%. Sono stati analizzati 119 casi. La durata media del trattamento è stata di 12 mesi (0,3-17 mesi); nel periodo di riferimento dello studio l'interruzione della somministrazione di EOC è stata registrata nel 71% dei casi. Il 24% dei pazienti era stato giudicato *responder* sulla base della riduzione delle crisi riferita dai genitori; effetti indesiderati venivano riportati nel 19% dei casi, in particolare peggioramento delle crisi e sonnolenza. L'unico fattore significativamente correlato ad

una durata maggiore del trattamento è stata la percezione di qualche beneficio da parte dei genitori. Sono risultati associati ad una minor durata dell'utilizzo di EOC, la presenza di effetti indesiderati e la diagnosi di SD. Globalmente l'interruzione dell'uso di questi prodotti è stata alta in un periodo relativamente breve. Dato inatteso, l'interruzione più precoce del trattamento nei pazienti con SD, possibilmente per le maggiori aspettative ed una valutazione più rapida a causa dell'elevata frequenza delle crisi. In alcuni casi la prosecuzione di EOC era legata a benefici, quali miglioramento del comportamento, vivacità, qualità del sonno e prestazioni motorie, indipendentemente dall'andamento delle crisi. La frequenza degli effetti collaterali è stata nettamente inferiore a quella riportata nello studio con CBD già citato (19% vs 79%), probabilmente per le maggiori dosi utilizzate nel *trial*. Gli stessi autori sottolineano i limiti della ricerca, principalmente la metodologia retrospettiva, il fatto di basarsi totalmente su quanto riportato dai genitori, la eterogeneità degli EOC utilizzati. Concludono che per comprendere la reale efficacia e sicurezza dei trattamenti a base di cannabinoidi sono indispensabili studi controllati in cieco, con formulazioni a dosaggi noti e costanti, basati su dati oggettivi, come il numero delle crisi, valutazioni cognitive ed elettroencefalografiche. E a questo riguardo, promettenti appaiono i dati preliminari presentati nel dicembre 2016 al convegno della Società Americana dell'Epilessia ([www.epilepsy.com/article/2016/12/cannabidiol-shows-promise-treating-people-drug-resistant-epilepsy](http://www.epilepsy.com/article/2016/12/cannabidiol-shows-promise-treating-people-drug-resistant-epilepsy)). Si tratta di due studi multicentrici randomizzati, in doppio-cieco, CBD contro placebo, rispettivamente in pazienti con SD e con SLG. In entrambi viene documentato il raggiungimento degli *end-point* primari, cioè la riduzione significativa con CBD delle crisi convulsive nei pazienti con SD e delle crisi di caduta nei pazienti con SLG. In aggiunta, in entrambi gli studi il trattamento con CBD ha determinato una significativa riduzione di tutte le crisi vs placebo ed un miglioramento della condizione clinica globale. Da studi controllati sono quindi attese evidenze scientifiche, a supporto dell'efficacia di CBD e di eventuali altri cannabinoidi, almeno per una parte delle epilessie farmacoresistenti dell'età pediatrica.

**A cura di Margherita Santucci**

## 2. INFUSIONI DUODENALI di LEVODOPA-CARBIDOPA in PAZIENTI con MALATTIA di PARKINSON: ATTENZIONE alla GESTIONE del DISPOSITIVO nel LUNGO TERMINE

Formulazioni a base di levodopa/carbidopa in gel (Duodopa®), per somministrazione intestinale continua sono indicate “nel trattamento della Malattia di Parkinson in stadio avanzato, con gravi fluttuazioni motorie e discinesie, quando le combinazioni disponibili di medicinali antiparkinsoniani non hanno dato risultati soddisfacenti”. Per la terapia a lungo termine, il gel deve essere somministrato con una pompa portatile direttamente nel duodeno o nel primo tratto del digiuno tramite un sondino permanente attraverso gastrostomia endoscopica percutanea, con una sonda transaddominale esterna e un sondino intestinale interno (PEG-J). Una *Lettera* pubblicata di recente su *Movement Disorder* invita a prestare attenzione agli effetti avversi, riconducibili alla gestione del dispositivo infusivo, che si possono manifestare non solo poco dopo l'impianto, ma anche, in maniera più insidiosa, nel trattamento a lungo termine (*Mov Dis 2017;32:300-1*). Su di una casistica di 56 pazienti, con una età media di 72 anni e una durata di MP all'inizio del trattamento con Duodopa® di 18 anni, gli autori segnalano il verificarsi di una serie di effetti avversi severi, derivanti dalla pompa o dal sondino, in 5 pazienti, ad una distanza massima di 2 anni dall'inizio del trattamento. Tali effetti includevano ulcera relata alla PEG-J, con perforazione del duodeno (pz. 1); invaginazione dell'intero intestino tenue nel colon ascendente (pz. 2); sanguinamento da erosione duodenale diffusa (pz. 3); stenosi pilorica (pz. 4) da erosione della parete dell'antro gastrico, per spostamento della PEG-J; bezoario (concrezioni di materiale indigesto, come fibre non digeribili di frutta o verdura) attorno all'apice della sonda digiunale (pz. 5). I sintomi all'esordio comprendevano: dolore addominale acuto (pz. 1-2); vomito (pz. 1-4); intolleranza al cibo (pz. 4); shock ipovolemico (pz. 3); dolore addominale cronico (pz. 5). Questi sintomi erano preceduti da perdita di peso in 4 pazienti. L'identificazione delle cause sottese alla comparsa dei sintomi e le relative contromisure non sono state del tutto semplici, comportando in taluni casi esami strumentali (endoscopia), in altri ripetuti accessi al pronto soccorso, interventi chirurgici, trattamenti farmacologici (inibitori di pompa protonica ad alte dosi, antibiotici). La risoluzione completa dei sintomi è stata ottenuta in 4 casi, in un arco di tempo da alcuni giorni a mesi (pz. 2). Si è verificato un decesso (pz. 4), a causa di sepsi da infezione della stomia da batterio *enterobacter cloacae*. Come misure preventive, gli autori dichiarano di tendere ad astenersi dal trattamento con Duodopa® in pazienti con disfunzioni sistemiche intestinali e raccomandano il test dell'*Helicobacter pylori* prima dell'inserimento del dispositivo, per un'eventuale opportuna eradicazione. La raccomandazione è di un attento monitoraggio della gestione del dispositivo d'infusione nel lungo termine, supportato da una collaborazione clinica multidisciplinare e dalla definizione di procedure operative standard per i centri abilitati al trattamento con Duodopa®.

*A cura di Manuela Contini*

## 3. DEPRESCRIZIONE degli INIBITORI di POMPA PROTONICA: le NUOVE LINEE GUIDA del CANADIAN FAMILY PHYSICIAN

Come già segnalato (vedi n° 169 di *neuro...Pillole*) diffusa è la preoccupazione per l'uso eccessivo ed inappropriato degli **inibitori di pompa protonica** (PPI), classe di farmaci alla base del trattamento di patologie quali l'ulcera duodenale e gastrica e l'esofagite da reflusso. Il motivo non riguarda solo lo spreco di risorse, ma anche i possibili rischi associati al loro utilizzo, quali interazioni farmacologiche, interferenze con alcuni processi di assorbimento, sviluppo di patologie infettive (<http://www.cfavec.it/Docs-prodotti-dalla-CRF2/Documenti-della-CRF/INIBITORI-DI-POMPA-PROTONICA>). Pubblicate il mese scorso, le linee guida della rivista *Canadian Family Physician* hanno l'obiettivo di accompagnare il clinico nel percorso di **deprescrizione** (riduzione della dose, sospensione, utilizzo “al bisogno”) dei PPI dopo un'appropriata durata del trattamento o nel momento di rivalutazione di una terapia a lungo termine (*Can Fam Physician 2017;63:354-64*). L'algoritmo, elaborato da un gruppo multidisciplinare di professionisti sanitari, riguarda soggetti adulti, con sintomi a carico del tratto gastrointestinale superiore (pirosi gastrica o malattia da reflusso gastroesofageo di grado lieve-moderato o esofagite) trattati con PPI per un minimo di 4 settimane, che abbiano raggiunto la risoluzione dei sintomi. Per questi pazienti viene suggerito di ridurre la dose giornaliera di PPI o di sospenderli e usarli al bisogno. Per quanto riguarda la modalità di riduzione della dose, approcci ugualmente raccomandati sono il passaggio da due a una somministrazione/die, il dimezzamento della dose, o l'assunzione a giorni alterni. Nel caso i sintomi dovessero ricomparire, il farmaco va utilizzato di nuovo, quotidianamente, fino alla risoluzione della sintomatologia (uso al bisogno). Queste indicazioni non si applicano nei pazienti con esofago di Barrett, esofagite severa o storia di ulcere gastrointestinali sanguinanti. Fondamentale il coinvolgimento dei pazienti nel processo di deprescrizione, mettendoli in condizione di comprenderne il razionale e le modalità. L'auspicio è che queste nuove linee guida possano favorire una prescrizione consapevole dei PPI da parte dei medici, al fine di ridurre i rischi, specie nei soggetti anziani.

*A cura di Manuela Contini*

### **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 Contini

**Redazione** Fiorenzo Albani, Manuela Contini, 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