



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 182
26 aprile 2017
Anno XVII

IN QUESTO NUMERO:

1. TRATTAMENTO dei DISTURBI GASTROENTERICI nella MALATTIA di PARKINSON
2. AMITRIPTILINA e TOPIRAMATO nel TRATTAMENTO dell'EMICRANIA nei BAMBINI: gli ESITI dello STUDIO "CHAMP"
3. COMUNICAZIONE dell'AGENZIA EUROPEA dei MEDICINALI sui MEZZI di CONTRASTO a base di GADOLINIO
4. STUDI CLINICI: COMBATTERE lo SPRECO nella RICERCA CLINICA

1. TRATTAMENTO dei DISTURBI GASTROENTERICI nella MALATTIA di PARKINSON

I disturbi gastroenterici sono fra i sintomi non motori più frequenti nella Malattia di Parkinson (MP), riferiti dal 45% al 76% dei pazienti in relazione allo stadio di malattia e possono precedere anche di diversi anni l'esordio dei sintomi motori ([Lancet Neurol 2015;14:625-39](#)). Abbiamo chiesto alla dottoressa Giovanna Calandra Buonauro, ricercatrice del nostro Dipartimento, neurologa esperta dei disordini del movimento, di preparare per il Notiziario una sintesi dello stato dell'arte sul trattamento di questi disturbi.

La Redazione

I disturbi gastroenterici della MP includono principalmente le infezioni occulte (**Helicobacter Pylori, HP** e "**Small Intestinal Bacterial Overgrowth**", **SIBO**) e i disordini della motilità che coinvolgono tutti i tratti del sistema gastroenterico ([Parkinsonism Relat Disord 2017;in press, doi:10.1016/j.parkreldis.2017.02.029](#)). Tali disturbi compromettono la qualità di vita del paziente sia causando sintomi come disfagia con rischio di aspirazione, scialorrea con deterioramento dei denti, nausea, gonfiore, sazietà precoce, calo di peso e stipsi, sia interferendo con l'assorbimento della levodopa (LD) e la relativa risposta terapeutica. Come per la maggior parte dei sintomi non motori le evidenze di efficacia e profilo di sicurezza di trattamento di tali disturbi nei pazienti con MP sono scarse, soprattutto per la scarsità di studi specifici in questi pazienti.

L'**HP** è un batterio gram negativo considerato fra i maggiori fattori di rischio per ulcera peptica e cancro gastrico. Alcuni studi hanno dimostrato che l'eradicazione di HP può portare ad un miglioramento dell'assorbimento della LD e delle prestazioni motorie in pazienti con MP ([J Clin Neurol 2016;12:147-50](#)).

La **SIBO**, un'alterazione del numero e della composizione del microbiota intestinale, oltre a causare malassorbimento e sintomi come meteorismo, diarrea o perdita di peso potrebbe anch'essa contribuire alle fluttuazioni motorie associate al trattamento con LD. Uno studio in aperto ha dimostrato un miglioramento delle fluttuazioni motorie in pazienti con MP con SIBO dopo trattamento con l'antibiotico rifaximina, senza tuttavia rilevare modifiche nella farmacocinetica della LD. Alto (43%) è risultato il tasso di recidiva a 6 mesi ([Mov Disord 2013;28:1241-9](#)).

Le possibilità di trattamento dei sintomi correlati ai disordini della motilità gastroenterica nella MP sono limitate. Una revisione sistematica che ha valutato sia i trattamenti riabilitativi sia farmacologici della **disfagia** nella MP ha indicato come unici trattamenti possibilmente efficaci quelli riabilitativi quali l'"*Expiratory Muscle Strength Training*" e il "*Video-assisted Swallowing Therapy*", mentre rimane controversa l'utilità della terapia con LD o della stimolazione cerebrale profonda ([Parkinsonism Relat Disord 2014;20:800-7](#)). Per la **scialorrea**, l'unico trattamento che si è dimostrato efficace e con rischi di effetti collaterali accettabili è l'iniezione di tossina botulinica nelle ghiandole parotidi e sottomandibolari. I farmaci anticolinergici (ad esempio, glicopirrolato e atropina sublinguale) possono essere utilizzati, ma possibili effetti indesiderati come lo stato confusionale e la stipsi devono essere presi in considerazione prima di iniziare la terapia ([Mov Disord 2011;26 Suppl 3:S42-80](#)). Il trattamento della **stipsi** deve essere preceduto da un'identificazione della eziologia della stessa, in quanto nella MP il disturbo può dipendere sia da anomalie del transito intestinale, sia da una defecazione dissinergica, ossia una incoordinazione funzionale della muscolatura del pavimento pelvico, che si contrae durante la defecazione anziché rilassarsi. In caso di stipsi da rallentato transito, poiché gli studi disponibili sul trattamento nei pazienti con MP sono limitati, viene suggerito di seguire gli stessi algoritmi di trattamento utilizzati nei pazienti con stitichezza cronica ([Can J Gastroenterol 2011;25:22B-28](#)). Tali algoritmi prevedono innanzi tutto interventi non farmacologici, quali modifiche dello stile di vita, della dieta e supplemento di fibre. In caso di inefficacia, è consigliato il trattamento con lassativi osmotici tra i quali il lattulosio e il polietilenglicole (macrogol 3350) ([Mov Disord 2007;22:1239-44](#)). Come ultima linea di trattamento si possono utilizzare farmaci procinetici tra i quali potrebbe essere efficace la prucalopride, un agonista selettivo dei recettori 5-HT della serotonina con effetti enterocinetici, che pur in assenza di studi nella MP, ha dimostrato efficacia nei pazienti con stitichezza cronica. Infine il trattamento della defecazione dissinergica include il *biofeedback* e l'iniezione di tossina botulinica nello sfintere anale ([Lancet Neurol 2015;14:625-39](#)).

A cura di Giovanna Calandra Buonauro

2. AMITRIPTILINA e TOPIRAMATO nel TRATTAMENTO dell'EMICRANIA nei BAMBINI: gli ESITI dello STUDIO "CHAMP"

Segnaliamo questo mese la pubblicazione degli esiti dello studio "CHAMP" (Childhood and Adolescent Migraine Prevention), un trial clinico intrapreso negli Stati Uniti d'America (USA) per valutare l'efficacia dell'antidepressivo tricyclico **amitriptilina** (AMI) e del farmaco antiepilettico **topiramato** (TPM) nella profilassi dell'emicrania nei bambini (*N Engl J Med* 2017;376:115-24). Come riportato nel lavoro, si stima che oltre 6 milioni di bambini e adolescenti negli USA soffrano di questo disturbo (*BMJ* 1994;309:765-9); le linee guida per il trattamento dell'emicrania in età pediatrica sono basate sul parere degli specialisti più che sulle evidenze scientifiche e nessun farmaco è autorizzato dalla Food and Drug Administration (FDA) statunitense nella profilassi dell'emicrania nei bambini al di sotto dei 12 anni di età. Lo studio, randomizzato, in doppio cieco contro placebo, ha visto la partecipazione di 361 soggetti fra gli 8 e i 17 anni di età, randomizzati a ricevere AMI, 1 mg/kg/die (n=144), TPM (n=145), 2 mg/kg/die o placebo (n=72), in un rapporto 2:2:1. L'outcome primario era fissato in una riduzione di almeno il 50% del numero di episodi di mal di testa giornalieri, calcolato dal confronto del periodo basale di 28 giorni, prima d'iniziare il trattamento vs gli ultimi 28 giorni del trial, della durata di 24 settimane. Lo studio, interrotto prima della conclusione sulla base delle evidenze di un'analisi *ad interim* pianificata, non ha evidenziato alcuna differenza fra i tre trattamenti nell'outcome primario, che è stato riscontrato nel 52% dei pazienti trattati con AMI, nel 55% dei trattati con TPM, e nel 61% di coloro che avevano ricevuto il placebo. D'altro canto, il trattamento con i due farmaci è risultato associato a percentuali più alte di effetti indesiderati rispetto al placebo, in particolare fatica e secchezza delle fauci per AMI, parestesie e perdita di peso per TPM. Tre soggetti del gruppo trattato con AMI hanno mostrato eventi avversi seri di modificazione dell'umore, ed un tentativo di suicidio si è verificato nel gruppo in TPM. Nel commentare i risultati, gli autori sottolineano l'elevata risposta al placebo, analogamente a quanto osservato in studi precedenti (*Cephalalgia* 2009;29:436-44). Tale effetto potrebbe essere sfruttato vantaggiosamente nel trattamento dei bambini e ragazzi con emicrania (*J Pediatric* 2014;165:659-65).

A cura di Manuela Contin

3. COMUNICAZIONE dell'AGENZIA EUROPEA dei MEDICINALI sui MEZZI di CONTRASTO a base di GADOLINIO

Con un comunicato del marzo scorso il Comitato di Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza (PRAC) dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha raccomandato la **sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio** di quattro mezzi di contrasto lineari a base di **gadolinio** a seguito dell'evidenza che piccole quantità del gadolinio in essi contenute si depositano nel cervello. I mezzi di contrasto coinvolti sono acido gadobenico, gadodiamide,

acido gadopentetico e gadoversetamide, usati per via endovenosa come intensificatori del contrasto per migliorare la qualità delle immagini delle scansioni di risonanza magnetica. Come specificato nel comunicato, il PRAC ha adottato un approccio precauzionale, pur in assenza di segnalazioni di sintomi o patologie legate alla presenza di gadolinio nel cervello, tenendo in considerazione che i dati sugli effetti a lungo termine di questo elemento nel cervello sono limitati. L'accumulo di gadolinio in altri organi e tessuti è stato associato a effetti indesiderati rari di placche cutanee e fibrosi nefrogenica sistemica, nei pazienti con insufficienza renale. Per saperne di più:

<http://www.aifa.gov.it/content/comunicazione-ema-su-gadolinio> Copyright © AIFA *A cura di Manuela Contin*

4. STUDI CLINICI: COMBATTERE lo SPRECO nella RICERCA CLINICA

Sempre in tema di studi clinici, segnaliamo questo mese due siti dedicati a combattere il "research waste", lo spreco nella ricerca biomedica. Il primo è quello della iniziativa REWARD (*REduce research Waste And Reward Diligence*) (<http://researchwaste.net/>), promossa dalla rivista *The Lancet* attraverso una serie di cinque articoli (http://researchwaste.net/?page_id=35) che hanno portato a delle formali raccomandazioni (<http://researchwaste.net/reward-statement/>). Queste raccomandazioni sono disponibili in italiano grazie al lavoro della Fondazione GIMBE: www.evidence.it/articoli/pdf/e1000142.pdf. Il secondo sito è quello del "The Evidence-Based Research Network" (<http://ebnetwork.org/>), particolarmente dedicato alla promozione e diffusione delle "systematic reviews" come strumento per migliorare l'efficienza della ricerca clinica. Il sito contiene molte risorse e strumenti per rassegne sistematiche e anche presentazioni di ricercatori del Network su questo tema che possono essere liberamente riutilizzate riportando la fonte.

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