



IN QUESTO NUMERO:

1. **MALATTIA di PARKINSON e GRAVIDANZA**
2. **ANGIOPLASTICA VENOSA EXTRACRANICA nella SCLEROSI MULTIPLA: gli ESITI dello STUDIO "BRAVE DREAMS"**
3. **APPROVATA dalla FOOD and DRUG ADMINISTRATION STATUNITENSE una FORMULAZIONE a BASE di ARIPIRAZOLO con un SISTEMA di TRACCIAMENTO DIGITALE di INGESTIONE**

1. MALATTIA di PARKINSON e GRAVIDANZA

L'evenienza di gravidanze nel corso di malattie croniche neurodegenerative quali la Malattia di Parkinson (MP) è rara (vedi n° 108 di *neuro...Pillole*): l'età d'insorgenza tipica della MP è intorno ai 60 anni e l'esordio dei sintomi prima dei 40 anni interessa solo il 5% della popolazione generale. I casi di MP nelle donne sotto i 50 anni sono stimati intorno ai 400 all'anno negli Stati Uniti (*Mov Disord* 2010;25:665-71). I dati in letteratura sull'argomento sono limitati, ma è importante per il neurologo esserne a conoscenza per poter consigliare al meglio le donne in età fertile con MP. Una rassegna pubblicata di recente ha considerato in maniera sistematica i dati pubblicati fra il 1985 ed il 2016, rintracciando 28 lavori in lingua inglese, nei quali venivano descritte gravidanze in donne con MP (*Parkinsonism Relat Disord* 2017;40:11-7). Nell'insieme questi lavori riportano una casistica di 74 bambini nati vivi, e in 64 dei casi includono valutazioni, anche oggettive, dei sintomi parkinsoniani delle madri durante la gravidanza. Un peggioramento dei sintomi veniva registrato nel 48% dei casi; un miglioramento o nessun cambiamento nel rimanente 52%. Nel complesso, l'83% delle donne descritte era in terapia con farmaci anti MP: nella maggior parte (64%) veniva osservato un miglioramento o nessun cambiamento nel controllo dei sintomi durante la gravidanza. Per quanto riguarda le donne non in terapia, un miglioramento o nessuna variazione della sintomatologia venivano registrati nel 33% dei casi. Fra i meccanismi sottesi al peggioramento clinico sono stati ipotizzati modifiche della farmacocinetica, cambiamenti della dieta, che potrebbero contribuire ad una alterata biodisponibilità delle terapie anti MP, con conseguenti concentrazioni sotto terapeutiche dei farmaci. Lo stress psicofisico che accompagna la gravidanza potrebbe inoltre contribuire al peggioramento della sintomatologia. Il ruolo esercitato dal nuovo e al tempo stesso variabile assetto ormonale durante la gravidanza, con particolare riferimento alla concentrazione di estrogeni, rimane tuttora controverso. Non è facile trarre delle considerazioni definitive da queste osservazioni, a causa della eterogeneità dei metodi di valutazione dei sintomi, dei diversi stadi e diversa durata di malattia, di terapia e dell'ampio intervallo di età delle donne al momento della gravidanza, ricompreso nei casi esaminati fra i 23 e i 46 anni. Per quanto riguarda il trattamento farmacologico, i

dati disponibili riguardo la possibile tossicità per il feto dei farmaci anti MP sono limitati nell'uomo, pertanto è consigliata cautela nel loro utilizzo in gravidanza. D'altro canto, da quanto sopra esposto, le terapie sembrerebbero assicurare un miglior decorso clinico durante la gestazione. Le evidenze disponibili da case report, registri nazionali, su casistiche relative a donne in terapia anti MP anche per altri disturbi, sono riportate in **Tabella 1**. Dalle evidenze disponibili, la levodopa associata a carbidopa sembrerebbe un trattamento sicuro; l'amantadina più di ogni altro farmaco anti MP è sconsigliato in gravidanza.

TABELLA 1. EVIDENZE SULL'USO DEI FARMACI ANTIPARKINSONIANI IN GRAVIDANZA

FARMACO	DATI	RACCOMANDAZIONI
Levodopa/ carbidopa	114 casi, 47 donne con MP, 67 con altri disturbi. Non si evidenzia un incremento di aborti spontanei, complicanze alla nascita o teratogenicità	Gran parte delle evidenze ne suggeriscono un uso sicuro
Agonisti dopaminergici	35 casi, 14 donne con MP, 21 con altri disturbi (specie sindrome delle gambe senza riposo). Nessun caso di teratogenicità; segnalati 3 aborti spontanei ed una rottura di placenta	Uso possibilmente sicuro, ma i dati sono limitati
Anticolinergici	21 casi, 7 donne con MP, 14 con altri disturbi. Non si evidenzia un incremento di aborti spontanei, complicanze alla nascita o teratogenicità	Uso possibilmente sicuro, ma i dati sono limitati
Inibitori COMT	Solo due casi riportati	Dati troppo limitati
Inibitori MAO-B	Due casi con selegilina, uno con rasagilina	Dati troppo limitati
Amantadina	Teratogenicità nell'uomo, incremento del rischio di aborti spontanei	Da evitare

Tabella riadattata da: Seier M, Hiller A. *Parkinsonism Relat Disord* 2017; 40:11-7.

A cura di Manuela Contin

2. ANGIOPLASTICA VENOSA EXTRACRANICA nella SCLEROSI MULTIPLA: gli ESITI dello STUDIO "BRAVE DREAMS"

Il termine di insufficienza venosa cerebro-spinale cronica (CCSVI) descrive "una difficoltà di deflusso del sangue dal cervello e dal midollo spinale, per la presenza di restringimenti o occlusioni delle vene del collo, del torace o della colonna vertebrale" (<http://www.neuro.it/documents/Poster%20CCSVI-Pz.pdf>). Uno studio pubblicato nel 2009 da un gruppo di ricercatori italiani guidato da Paolo Zamboni aveva evidenziato una possibile associazione fra CCSVI e sclerosi multipla (SM) (*J Vasc Surg* 2009;50:1348-58). Il medesimo studio, condotto in aperto su di una casistica di 65 persone con SM recidivante remittente (SMRR), aveva suggerito l'efficacia dell'angioplastica percutanea transluminale (APT, un intervento con palloncino dilatatore finalizzato a disostruire le vene occluse) nel migliorare la disabilità funzionale dei pazienti e nel ridurre l'accumulo di nuove lesioni cerebrali ad un anno dall'intervento. L'ipotesi sottesa alla strategia d'intervento è che il flusso del sangue venoso rallentato o invertito possa determinare, a monte, un danno al tessuto cerebrale, innescando il processo infiammatorio immunomediato caratteristico della SM. Questi risultati hanno suscitato da subito molto clamore, sia nella comunità scientifica internazionale, sia nei *mass media* (*Jama Neurol* doi:10.1001/jamaneurol.2017.3825). In particolare, veniva obiettato dagli scettici che la CCSVI è riscontrabile con percentuali del tutto analoghe sia nelle persone con SM, sia in soggetti con altre malattie neurologiche, sia nei controlli sani (*Ann Neurol* 2010;68:173-83; *Ann Neurol* 2011;70:51-8). Questo mese sono stati pubblicati i risultati dello studio "Brave Dreams", intrapreso dallo stesso Zamboni nel 2012, finanziato dalla Regione Emilia Romagna, allo scopo di verificare, con un disegno sperimentale controllato, la possibile efficacia e sicurezza della CCSVI nella SM (*Jama Neurol* doi:10.1001/jamaneurol.2017.3825). Lo studio, multicentrico, in doppio cieco, per gruppi paralleli, controllato vs una procedura simulata di APT (cateterizzazione venosa senza angioplastica), ha visto la partecipazione di 115 persone con SMRR, portatori di CCSVI, randomizzati a ricevere, in un rapporto 2:1, l'APT o la "finta" APT. I risultati non hanno evidenziato una differenza significativa fra i due gruppi, né nell'indicatore composito di disabilità, misurata mediante una batteria di test oggettivi, né nel numero di nuove lesioni cerebrali valutate mediante risonanza magnetica, a distanza di un anno dall'intervento. L'APT ha permesso di ripristinare il flusso ematico venoso solo nel 54% dei soggetti trattati. Non sono emersi effetti avversi maggiori riconducibili all'intervento. Gli autori concludono che l'APT è una tecnica sicura, ma rivela inefficace nel trattare la CCSVI in circa la metà dei soggetti. Tale procedura non è raccomandata indiscriminatamente nei pazienti con SM.

A cura di Manuela Contini

3. APPROVATA dalla FOOD and DRUG ADMINISTRATION STATUNITENSE una FORMULAZIONE a BASE di ARIPIPRAZOLO con un SISTEMA di TRACCIAMENTO DIGITALE di INGESTIONE

Con un comunicato del 13 novembre scorso la Food and Drug Administration (FDA) statunitense ha annunciato l'approvazione del primo medicinale con un sistema di tracciamento digitale incorporato, che ne registra l'ingestione. La formulazione (Ablify MyCite®) è a base di aripiprazolo, farmaco approvato per il trattamento della schizofrenia, di episodi maniacali acuti e misti associati a disturbo bipolare e come trattamento aggiuntivo per la depressione negli adulti. Il sistema funziona inviando un messaggio, dal sensore ingeribile incorporato nelle compresse, ad un cerotto indossato dal paziente. Il cerotto a sua volta trasmette le informazioni ad un'applicazione mobile consultabile tramite *smartphone*. In questo modo i pazienti possono sia monitorare autonomamente l'ingestione del farmaco, sia consentire anche ai medici e a quanti li assistono di accedere alle informazioni attraverso un portale web. Come si legge nel documento, "l'FDA supporta lo sviluppo e l'uso di nuove tecnologie nei medicinali e si impegna a collaborare con le aziende per comprendere come pazienti e prescrittori possano beneficiare della tecnologia. In particolare, essere in grado di tracciare l'assunzione dei medicinali prescritti per le malattie mentali potrebbe essere utile per alcuni pazienti". Il medicinale viene dispensato con una guida che contiene importanti informazioni sugli usi e sui rischi. Nell'etichettatura si precisa che la capacità del prodotto di migliorare l'aderenza terapeutica da parte del paziente non è stata dimostrata.

Per saperne di più:

<https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm584933.htm> Copyright AIFA ©

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

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

Stampa in proprio

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