



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 186
27 settembre 2017
Anno XVII

IN QUESTO NUMERO:

1. **FREEZING del CAMMINO nella MALATTIA di PARKINSON: PATOGENESI e STRATEGIE TERAPEUTICHE**
2. **NUOVI AGENTI TERAPEUTICI nel TRATTAMENTO della MALATTIA di PARKINSON: FOCUS sull'OPICAPONE**
3. **FORMULAZIONI LIQUIDE ORALI a BASE di LEVETIRACETAM: NOTA INFORMATIVA dell'AGENZIA ITALIANA del FARMACO sul RISCHIO di ERRORI ASSOCIATI al SOVRADOSAGGIO**

1. **FREEZING del CAMMINO nella MALATTIA di PARKINSON: PATOGENESI e STRATEGIE TERAPEUTICHE**

Il *freezing* del cammino è uno dei sintomi maggiormente invalidanti nel complesso quadro clinico della Malattia di Parkinson (MP). E' definito come un improvviso blocco o riduzione della capacità di camminare, a dispetto della volontà della persona di voler compiere l'atto stesso del cammino. Si presenta più frequentemente nelle fasi avanzate di malattia e per molti pazienti diventa un sintomo molto invalidante, con pesanti ricadute sull'autonomia e la qualità della vita. Inoltre è uno dei sintomi che più di altri predispone al rischio di caduta. Una rassegna pubblicata di recente ha riesaminato in maniera sistematica le ipotesi patogenetiche e i possibili trattamenti del *freezing* (*Mov Disord Clin Pract*; doi:10.1002/mdc3.12463). Occorre specificare che il termine "*freezing*" può indicare: a) il blocco nell'inizio del cammino; b) il blocco durante il cammino; c) entrambe le situazioni coesistenti. Le ipotesi patogenetiche sottese al fenomeno sono numerose, ma si è ancora lontani dall'identificazione di una teoria che le accomuni tutte attraverso evidenze chiare e condivise. I meccanismi proposti includono:

1. Alterazioni dei centri generatori del cammino, deputati al controllo del ritmo, della coordinazione e delle simmetrie del passo.
2. Un disturbo del controllo centrale e dell'automatismo del passo, che vede il *freezing* come un'interruzione dei circuiti Gangli della Base (GB)-Corteccia (in particolare Area Supplementare Motoria-ASM).
3. Una mancata corrispondenza tra aggiustamenti posturali ed inizio del cammino.
4. Disturbi della percezione, in particolare visiva.
5. Alterazioni delle funzioni cognitive, in particolare delle funzioni esecutive frontali che si traducono in disturbi dell'attenzione e di risoluzione dei problemi.

Prese individualmente queste ipotesi giustificano tuttavia solo alcuni aspetti del disturbo e probabilmente tutti i meccanismi proposti sono coinvolti nella genesi del problema. Il circuito GB-ASM, ad esempio, regola l'automatismo del cammino. In particolare i GB detterebbero le "istruzioni" per la determinazione dell'ampiezza e del ritmo di ogni sotto movimento che compone

la sequenza motoria del cammino. Nella MP il deficit di dopamina nello striato determina inizialmente una progressiva riduzione dell'ampiezza dei movimenti (passi piccoli e lenti) e successivamente un'alterazione della sequenza dei movimenti, che nel cammino si traduce nella comparsa del *freezing*. In particolare si assiste ad una minor attivazione della ASM e ad un aumento dell'attività di altre aree motorie corticali, quali l'area motoria del cingolo, l'area motoria dorso-frontale e il precuneo (*Cereb Cortex* 2015;25:3330-42), che migliorano l'attività di controllo del movimento attraverso l'aumento dell'attenzione. Questo meccanismo di controllo corticale può determinare un aumento della lunghezza del passo ma non riesce a normalizzare del tutto il cammino; inoltre, tale correzione si riduce o scompare quando si fanno due o più azioni contemporaneamente (effetto "*dual task*"). L'aumento dell'attenzione d'altro canto può migliorare la lunghezza ma non agisce sulle alterazioni della sequenza del passo, che sono coinvolte nella genesi del *freezing*. La sostanziale inefficacia della terapia farmacologica, ivi compresa la levodopa (*Mov Disord* 2006;21:1419-24) ha portato ad un sempre maggior interesse per interventi riabilitativi volti alla correzione e al controllo del disturbo. Tra le strategie riabilitative più efficaci viene ricordato l'utilizzo di stimoli esterni, che hanno lo scopo di oltrepassare il circuito alterato GB-ASM, dando al paziente il ritmo e conseguentemente la sequenza del passo dall'ambiente esterno. Rientrano fra questi l'impiego di guide visive tracciate sul pavimento che il paziente deve superare. Per il *freezing* che si manifesta come esitazione nell'iniziare il cammino, una strategia efficace è quella di dare al paziente informazioni vocali precise su come deve essere effettuato il primo passo (ad esempio, "effettui un passo di 30 centimetri"), utilizzando quindi due stimoli che si rafforzano, sia uditivo che visivo. Gli stimoli uditivi da soli invece possono essere usati per dare e mantenere la cadenza del passo. E' evidente comunque come queste strategie, pur efficaci e a basso costo, non siano facilmente utilizzabili nel lungo periodo, e presentino il limite di non poter essere estese ai pazienti con deficit cognitivi. Ci si augura che gli studi in corso per perfezionare le conoscenze sulla patogenesi del *freezing* possano portare all'individuazione di interventi terapeutici sempre più efficaci e mirati, applicabili nel lungo termine.

A cura di Giovanna Lopane

**2. NUOVI AGENTI TERAPEUTICI nel
TRATTAMENTO della MALATTIA di PARKINSON:
FOCUS sull'OPICAPONE**

Sempre in tema di Malattia di Parkinson (MP) ci occupiamo questo mese di un nuovo farmaco denominato **opicapone** (Ongentys®, Bial-Portela, Portogallo), appartenente alla classe degli **inibitori della catecol-O-metiltransferasi** (COMT), enzima coinvolto nel metabolismo sia periferico che centrale della levodopa (LD). Opicapone è indicato in associazione a formulazioni di LD+ inibitori delle DOPA decarbossilasi (IDDC, carbidopa, benserazide), "in pazienti adulti con MP e fluttuazioni motorie di fine dose che non sono stabilizzati con queste combinazioni". Analogamente agli altri due inibitori COMT già sul mercato (entacapone, Comtan®, presente anche nella formulazione di LD+IDDC chiamata Stalevo® e tolcapone, Tasmart®) l'opicapone è inefficace se usato da solo. Il razionale d'uso consiste nel ridurre il metabolismo periferico della LD ad opera dell'enzima COMT, prolungando l'emivita di eliminazione della LD e aumentandone la biodisponibilità. Lo scopo è quello di ottenere delle concentrazioni plasmatiche di LD più stabili nel corso della giornata, e possibilmente un effetto più duraturo delle singole dosi del farmaco. Le principali caratteristiche farmacocinetiche dell'opicapone sono riassunte in **Tabella**.

OPICAPONE: CARATTERISTICHE FARMACOCINETICHE	
Tempo di concentrazione plasmatica al picco (ore)	1-2,5
Emivita di eliminazione plasmatica (ore)	0,7-3
Biodisponibilità orale (%)	22
Legame alle proteine plasmatiche (%)	99
Eliminazione	Metabolica: solfatazione (principale), glucuronazione, metilazione, riduzione
Dose giornaliera suggerita (mg/die)	50

Dal punto di vista farmacodinamico, l'opicapone è un inibitore periferico, selettivo e reversibile delle COMT, dotato di un'alta affinità di legame, che si traduce in un'inibizione marcata (>90%) e prolungata (> 24 ore) dell'enzima dopo somministrazione di una singola dose da 50 mg. Dal punto di vista clinico questo composto presenta il vantaggio, rispetto ai due inibitori COMT sopra menzionati, di poter essere assunto in un'unica somministrazione giornaliera, alla sera, prima di coricarsi, un'ora prima o dopo l'ultima dose di LD+IDDC. La somministrazione in doppio cieco, contro placebo, di una dose di 30 mg/die di opicapone per un periodo di 28 giorni è stata associata ad un incremento di circa il 65% della biodisponibilità di LD+DDCI in una coorte di 36 pazienti con MP (*Eur J Neurol 2015;22:815-25*). Dagli studi clinici che hanno contribuito alla sua autorizzazione in Europa, l'opicapone è risultato significativamente più efficace del placebo e non inferiore all'entacapone nel ridurre la durata delle fasi "off" in pazienti con MP e fluttuazioni motorie associate alla terapia con LD (*Lancet Neurol 2016;15:154-65; JAMA Neurology 2017;74:197-206*). In entrambi gli studi gli effetti indesiderati più comuni sono risultati discinesie, costipazione, secchezza delle

faucci, insonnia. La commercializzazione del farmaco in Italia, prescrivibile in fascia A, è prevista per gennaio 2018.

A cura di Manuela Contin

**3. FORMULAZIONI LIQUIDE ORALI a BASE
di LEVETIRACETAM: NOTA INFORMATIVA
dell'AGENZIA ITALIANA del FARMACO sul RISCHIO
di ERRORI ASSOCIATI al SOVRADOSAGGIO**

Con una Nota Informativa Importante del luglio scorso l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha richiamato l'attenzione su alcuni casi di sovradosaggio verificatisi con soluzioni liquide orali del farmaco antiepilettico **levetiracetam** (LEV), specie in bambini fra i 6 mesi e gli 11 anni di età. Come si legge nella Nota, "una causa importante è stata identificata nell'utilizzo di un dispositivo di dosaggio inadeguato, ad esempio, una siringa da 10 mL utilizzata al posto di quella da 1 mL, con il risultato di un dosaggio aumentato di circa 10 volte". Come si ricorderà (vedi n° 177 di **neuro...Pillole**), l'Agenzia Europea dei Medicinali aveva sullo stesso problema rilasciato già l'anno scorso delle raccomandazioni per un uso sicuro delle soluzioni orali di LEV. La Nota AIFA raccomanda ai medici di prescrivere la formulazione orale di LEV con la siringa appropriata, sulla base dell'età/peso del paziente, secondo il seguente schema:

- Infanti da 1 mese a meno di 6 mesi: flacone da 150 mL con siringa da 1 mL

- Bambini da 6 mesi a meno di 4 anni e di peso < 50 kg: flacone da 150 mL con siringa da 3 mL

- Bambini di età ≥ 4 anni e di peso < 50 kg: flacone da 300 mL con siringa da 10 mL

- Bambini, adolescenti, adulti del peso ≥ 50 kg: flacone da 300 mL con siringa da 10 mL.

E' importante inoltre che medici e farmacisti ricordino ai pazienti o a chi se ne prende cura di usare solo la siringa fornita con il medicinale e che tale siringa deve essere gettata e non conservata una volta terminato il flacone. Il sovradosaggio di LEV può portare a gravi eventi avversi, come ridotto livello di coscienza, depressione respiratoria e coma. Per saperne di più:

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/nota-informativa-importante-su-levetiracetam-18072017> Copyright AIFA ©

A cura di Manuela Contin

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