



ALMA MATER STUDIORUM  
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA  
DIPARTIMENTO DI SCIENZE  
BIOMICHE E NEUROMOTORIE

# neuro...PILLOLE

Notiziario sui farmaci neurologici *e non*  
a cura del Laboratorio di Neurofarmacologia Clinica

Numero 215  
22 aprile 2020  
Anno XX

## IN QUESTO NUMERO:

1. **COMUNICAZIONE AIFA sull'UTILIZZO di CLOROCHINA e IDROSSICLOROCHINA nella TERAPIA dei PAZIENTI AFFETTI da COVID-19**
2. **AGOPUNTURA nella EMICRANIA e nella CEFALEA TENSIVA**
3. **A POMORFINA in PELLICOLA SUBLINGUALE nel TRATTAMENTO degli EPISODI di "OFF" nei PAZIENTI con MALATTIA di PARKINSON: i RISULTATI di uno STUDIO CLINICO di FASE 3**

### 1. COMUNICAZIONE AIFA sull'UTILIZZO di CLOROCHINA e IDROSSICLOROCHINA nella TERAPIA dei PAZIENTI AFFETTI da COVID-19

**Clorochina e idrossiclorochina** sono medicinali autorizzati nella profilassi e trattamento della malaria e nel trattamento di malattie autoimmuni come il lupus eritematosus o l'artrite reumatoide. Evidenze sperimentali hanno dimostrato una loro attività contro i coronavirus, incluso SARS-CoV-2 (il virus che causa COVID-19). Attualmente sono oggetto di studio in tutto il mondo in quanto potenzialmente in grado di curare i soggetti con COVID-19. Con un comunicato del 31 marzo scorso l'Agenzia Italiana del farmaco (AIFA) ha richiamato l'attenzione degli operatori sanitari sull'uso appropriato di questi due farmaci nel trattamento di COVID-19, ed in particolare sulle informazioni di sicurezza. Il documento sottolinea che *"osservazioni cliniche preliminari suggeriscono che questi farmaci potrebbero offrire benefici nel trattamento di pazienti affetti da infezione da SARS-CoV2, ma sono necessari studi clinici per raccogliere prove definitive sulla reale efficacia di questi trattamenti. In Italia, il loro utilizzo per il trattamento dei pazienti affetti da infezione da SARS-CoV-2 è stato autorizzato a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale con Determinazione Aifa del 17 marzo 2020. L'utilizzo approvato è da intendersi unicamente per il trattamento e non per la profilassi di COVID-19"*. Il comunicato prosegue ricordando che l'utilizzo di questi farmaci è stato associato recentemente, nella terapia dei pazienti affetti da COVID-19 a livello mondiale, a casi di **cardiotossicità**, con particolare riguardo al **prolungamento dell'intervallo QT**, un effetto avverso noto per questa categoria di medicinali. Prima della prescrizione viene raccomandata *"una attenta valutazione del paziente, in particolare nei casi di disturbi della conduzione cardiaca, la carenza di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (favismo) o la presenza di altre terapie concomitanti"*. A questo proposito il comunicato riporta integralmente e rimanda alle **avvertenze e precauzioni** contenute nel "Riassunto delle Caratteristiche" di clorochina e idrossiclorochina, per un'informazione completa.

Per saperne di più:

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1097058/2020.03.31\\_NII\\_clorochina\\_idrossiclorochina\\_GP\\_consolidata+COVID-19.pdf/c928750d-dcb2-f38a-41a1-1fbf6af7a767](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1097058/2020.03.31_NII_clorochina_idrossiclorochina_GP_consolidata+COVID-19.pdf/c928750d-dcb2-f38a-41a1-1fbf6af7a767)

© Copyright AIFA

A cura di **Manuela Contin**

### 2. AGOPUNTURA nella EMICRANIA e nella CEFALEA TENSIVA

Il mese scorso è stato pubblicato un nuovo Trial Randomizzato e Controllato (RCT) sull'effetto della agopuntura nella profilassi della emicrania senza aura (*BMJ 2020;368:m697*). L'articolo ha meritato un editoriale (*BMJ 2020;368:m1096*) e una successiva discussione (*rapid-responses to editorial*) soprattutto per il disegno sperimentale utilizzato. Infatti, in studi come questo in cui è impossibile avere il doppio cieco, è necessario un disegno molto rigoroso anche nei piccoli dettagli per ridurre al minimo qualsiasi effetto interferente. Questo trial ha il merito di aver studiato esclusivamente l'emicrania senza aura e di aver utilizzato come placebo una falsa introduzione dell'ago, ma ha la lacuna di aver impiegato aghi e punti di inserzione differenti e di aver posizionato i pazienti proni o supini, interagendo quindi in modo differente durante la seduta tra i due gruppi. Considerando la non cecità del clinico, la diversa interazione con il paziente nei due gruppi può essere un forte elemento interferente, da considerare nella interpretazione dei risultati. Gli autori concludono che la "vera" agopuntura è significativamente più efficace della "falsa" agopuntura nel ridurre i giorni con emicrania e la frequenza degli attacchi. L'Editoriale che accompagna l'articolo da un lato afferma che lo studio offre solide prove dell'effetto profilattico dell'agopuntura. Tale approccio potrebbe essere la terapia di prima scelta in pazienti che non vogliono o non possono assumere trattamenti farmacologici. D'altro canto evidenzia che l'entità dell'effetto osservato è comunque inferiore a quello riportato in un altro studio (*N Engl J Med 2017;377:2123-32*) con il nuovo farmaco erenumab, appartenente alla classe degli **anticorpi monoclonali anti-CGRP** (Calcitonin Gene Related Peptide) (vedi n° 190 di **neuro...Pillole**). Come la successiva discussione fa notare, il confronto citato nell'Editoriale è stato fatto sui dati crudi, non normalizzati, mentre dai dati normalizzati l'agopuntura mostra un'efficacia media superiore a quella dell'anti-CGRP anche quando quest'ultimo è utilizzato ad alte dosi. Vista la complessa problematica, crediamo utile approfittare di quest'occasione per riassumere le principali evidenze scientifiche e cliniche riguardanti gli effetti dell'agopuntura nell'emicrania e nelle cefalee. Numerosi studi clinici di buona qualità metodologica

e con il coinvolgimento di molti pazienti hanno da diverso tempo dimostrato che l'agopuntura è un trattamento efficace nella profilassi della cefalea tensiva e dell'emicrania sia con che senza aura. Questi studi sono stati esaminati da diverse revisioni sistematiche e meta-analisi. Le principali e recenti sulla profilassi sono: due revisioni sistematiche pubblicate nella Cochrane Library (cefalea tensiva, [doi:10.1002/14651858.CD007587.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD007587.pub2); emicrania con e senza aura, [doi:10.1002/14651858.CD001218.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD001218.pub3)); una revisione e meta-analisi pubblicata come appendice della pubblicazione discussa all'inizio ([www.bmj.com/content/bmj/suppl/2020/03/23/bmj.m697.DC1/xus053060.vv4.pdf](http://www.bmj.com/content/bmj/suppl/2020/03/23/bmj.m697.DC1/xus053060.vv4.pdf)); due rassegne delle varie revisioni sistematiche e meta-analisi sulle emicranie (*Pain Res Manag* 2019;2019:5930627; *Pain Res Manag* 2020;2020:3825617) e una revisione sistematica e meta-analisi sugli RCT riguardanti l'effetto sulla qualità della vita (*Front Pharmacol* 2018;9:1190). Le pubblicazioni prese in considerazione adottano diversi sistemi di agopuntura, con differenti tempi, numero, frequenza delle sedute, e stimoli differenti. Utilizzano inoltre gruppi di confronto diversi: cura sintomatica abituale, finta agopuntura e profilassi farmacologica. Nonostante queste variabili, che rendono difficoltosi i confronti tra i vari studi, tutte le revisioni giungono alle stesse conclusioni: la terapia con agopuntura ha un significativo effetto preventivo nella emicrania con e senza aura e nella cefalea tensiva. L'effetto si evidenzia già durante le sedute e si mantiene per diversi mesi dopo la loro sospensione. Gli effetti più significativi riportati sono la riduzione della frequenza degli attacchi, l'aumento del numero di pazienti con riduzione di almeno il 50% degli attacchi e il miglioramento della qualità della vita rispetto ai vari gruppi di controllo. Altri effetti positivi riguardano la riduzione dell'intensità degli attacchi, l'aumento dei giorni liberi dagli attacchi e la riduzione nell'uso degli analgesici e dei farmaci sintomatici rispetto ai gruppi di controllo. L'agopuntura è suggerita dal 1998 dal National Institutes of Health (NIH) statunitense come metodo alternativo per i trattamenti dell'emicrania e delle cefalee. In Emilia Romagna l'agopuntura per il trattamento della cefalea tensiva e dell'emicrania è inserita nei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) dal 2014. Presso l'Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna è attivo da qualche anno un ambulatorio di agopuntura per la terapia delle cefalee e dell'emicrania. Nello stesso Istituto è in corso uno studio sulla relazione tra efficacia dell'agopuntura nelle emicranie con e senza aura e variazione delle concentrazioni plasmatiche del peptide vasoattivo CGRP. Infine, l'agopuntura è inserita nel PDTA delle cefalee non traumatiche dell'AUSL Bologna.

**A cura di Roberto Riva**

**3. APOMORFINA in PELLICOLA SUBLINGUALE nel TRATTAMENTO degli EPISODI di "OFF" nei PAZIENTI con MALATTIA DI PARKINSON: i RISULTATI di uno STUDIO CLINICO di FASE 3**

La gestione delle fluttuazioni, motorie e non motorie che si manifestano col progredire dei sintomi nei pazienti con Malattia di Parkinson (MP) in terapia con levodopa rimane uno dei punti critici del trattamento terapeutico. La ricerca

farmaceutica si è indirizzata da tempo verso nuove forme di somministrazione sia della levodopa, sia degli agenti dopaminergici più in generale, in grado di fronteggiare con rapidità i momenti di "off" lamentati dai pazienti nel corso della giornata. In questo contesto si colloca lo studio multicentrico di fase 3, randomizzato, in doppio cieco contro placebo sull'utilizzo di una formulazione di apomorfina in pellicola sublinguale in pazienti con MP con fluttuazioni motorie (*Lancet Neurology* 2020;19:135-44). Ricordiamo che l'apomorfina è un agonista dopaminergico già disponibile per iniezioni sottocutanee mediante un iniettore a penna (*penject*), nel "trattamento al bisogno delle fluttuazioni motorie resistenti alla terapia con levodopa e altri dopamino-agonisti". Tale formulazione tuttavia presenta importanti limitazioni, legate sia a difficoltà pratiche nell'utilizzo, sia alla comparsa di noduli e ulcerazioni al sito d'iniezione. Lo studio prevedeva una prima fase di titolazione della dose di apomorfina in pellicola sublinguale da testare (da 10 a 35 mg) che ha interessato 141 pazienti. Trentadue pazienti sono usciti dallo studio in questa fase, 12 (9%) a causa di effetti indesiderati, in particolare nausea, stordimento, sonnolenza. I 109 pazienti rimasti sono stati quindi randomizzati a ricevere apomorfina (54) alla dose ottimale individuata nella fase di titolazione, o placebo (55) per 12 settimane. Come *end-point* primario è stata considerata la variazione media dal pre-dose ai 30 minuti post-somministrazione della dose nel punteggio della scala MDS-UPDRS (Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale) parte III alla 12a settimana. Tale variazione è risultata significativamente maggiore ( $p=0,0002$ ) nel gruppo trattato con apomorfina (miglioramento di 11,1 punti) rispetto al gruppo con placebo (miglioramento di 3,5 punti). Gli effetti indesiderati più frequenti hanno interessato la bocca e la gola dei pazienti trattati con apomorfina (31%) vs il 7% dei pazienti con placebo, determinando la sospensione del trattamento nel 17% dei pazienti con apomorfina rispetto al 2% dei pazienti con placebo. Altri effetti indesiderati dell'apomorfina sono stati nausea (28%), sonnolenza (13%) e capogiro (9%). Si tratta di risultati purtroppo solo in parte positivi, che necessitano di una conferma nel lungo termine, specie per quanto riguarda l'alta percentuale di effetti indesiderati a carico dell'apparato oro-faringeo, come evidenziato nell'Editoriale d'accompagnamento (*Lancet Neurology* 2020; 19:105-6). **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 c/o Ospedale Bellaria - Via Altura 3 - 40139 Bologna

**Proprietà** Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Alma Mater Studiorum- Università di Bologna

**Direttore responsabile** Manuela Contin

**Redazione** 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](mailto:dsn.farmaco@unibo.it)

<https://dibinem.unibo.it/dipartimento>

**Stampa** in proprio

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