



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 234
26 gennaio 2022
Anno XXII

IN QUESTO NUMERO:

1. L'APPLICAZIONE "EpiPICK" per SELEZIONARE i FARMACI ANTICRISI APPROPRIATI nei PAZIENTI con EPILESSIA: STUDI di VALIDAZIONE e AGGIORNAMENTI
2. La TERAPIA DOPAMINERGICA nel TRATTAMENTO dei SINTOMI MOTORI ai PRIMI STADI della MALATTIA di PARKINSON: le LINEE GUIDA PRATICHE dell'ACCADEMIA AMERICANA di NEUROLOGIA
3. COMUNICATO dell'AGENZIA ITALIANA del FARMACO a PROPOSITO della CARENZA di AZITROMICINA sul MERCATO

1. L'APPLICAZIONE "EpiPICK" per SELEZIONARE i FARMACI ANTICRISI APPROPRIATI nei PAZIENTI con EPILESSIA: STUDI di VALIDAZIONE e AGGIORNAMENTI

La scelta di un farmaco anticrisi (FAC) deve essere adeguata al singolo individuo con riferimento a molteplici caratteristiche riguardanti sia il tipo di epilessia che dati personali del paziente (ad esempio, età, sesso, comorbidità). La scelta più appropriata tra i circa 20 FAC attualmente disponibili e di fronte a diverse variabili richiede competenze ed esperienze non sempre disponibili. Nel 2020 è stato sviluppato un sistema di supporto basato su algoritmo, disponibile liberamente su web (<https://www.epipick.org>) con lo scopo di assistere il medico nella scelta ottimale di FAC, in soggetti affetti da epilessia con esordio delle crisi dopo i 10 anni di età (*Epilepsia* 2020;61:1668-77). L'ingresso nell'algoritmo comporta la immissione di dati demografici, 7 parametri per la caratterizzazione delle crisi, 14 per comorbidità, coterapie e precedenti reazioni allergiche a farmaci (tempo previsto per la compilazione inferiore ai 2 minuti). Inserite le informazioni, l'applicazione (app) fornisce una lista di FAC "su misura" per il paziente, classificati in 3 gruppi (il gruppo 1 ricomprende la migliore opzione). Un quarto gruppo comprende i FAC meno indicati, qualora non siano disponibili quelli raccomandati. Tutti gli altri FAC considerati "non raccomandati" non sono mostrati dall'app. Per ogni farmaco elencato sono riportate dosi, informazioni prescrittive, spiegazione sull'elaborazione dell'algoritmo per giungere alla "graduatoria finale" dei FAC (*Epilepsia* 2020;61:1668-77). In uno studio successivo le indicazioni dell'algoritmo sono state messe a confronto con i FAC scelti da 24 medici esperti, su un campione di 25 pazienti rappresentativi di diversi tipi di crisi e condizioni personali (*Epilepsia* 2021;62:220-7). Il grado di concordanza tra le selezioni dell'app con il punteggio più alto e le selezioni degli esperti è stata del 73% (IC 95%, 64%-82%). Il 95% degli esperti ha ritenuto che nessun FAC errato o potenzialmente dannoso fosse stato classificato fra i FAC "raccomandabili" dall'app e la maggior parte degli esperti è risultata fortemente in accordo con le selezioni dell'app. In

Novembre 2021 lo stesso gruppo di ricercatori ha pubblicato un nuovo studio finalizzato a validare l'app: sono stati presi in esame dati clinici di pazienti "reali", retrospettivi, indipendenti, per valutare se i FAC raccomandati dall'algoritmo fossero associati ad un migliore andamento rispetto a quelli considerati non indicati o meno desiderabili dallo stesso sistema (*Eur J Neurol* 2021;00:1-8). La casistica presa in esame era costituita da 425 pazienti consecutivi, di nuova diagnosi, con esordio delle crisi ad età >10 anni, seguiti presso il Dipartimento di Neurologia della Università di Szeged (Ungheria) tra gennaio 2005 e marzo 2021, con un follow-up di almeno un anno dopo inserimento di FAC. I dati di ciascun paziente sono stati inseriti nell'app da un investigatore "cieco" rispetto alla terapia e all'evoluzione, distinto dal medico curante. Sono stati presi in esame il mantenimento della terapia, la libertà da crisi e l'interruzione del FAC per eventi avversi. I FAC liberamente prescritti, rientranti nelle migliori opzioni dell'algoritmo (gruppo 1) avevano una percentuale di mantenimento e di libertà da crisi significativamente superiore e un tasso di sospensione per eventi avversi inferiore rispetto ai FAC classificati come "non desiderabili". I risultati si confermavano quando veniva confrontato il gruppo di pazienti a cui era stato prescritto un FAC rientrante tra quelli raccomandati dall'algoritmo (gruppi 1, 2 o 3), rispetto a quelli non indicati. Gli autori concludono che i dati dello studio mostrano migliori risultati, compresi controllo delle crisi e tollerabilità, nel caso di prescrizione ai pazienti di FAC riconosciuti come la migliore opzione dall'algoritmo *epipick.org*, rispetto a FAC che nell'algoritmo hanno posizione inferiore o sono esclusi. In una successiva lettera (*Epilepsia* 2021;00:1-2) i medesimi autori propongono un aggiornamento dell'app, che vedono come strumento in continua evoluzione con il progredire dell'esperienza nell'uso, l'emergere di nuove evidenze scientifiche e l'immissione in commercio di nuovi FAC. Lo scopo finale è quello di rendere disponibile agli operatori sanitari uno strumento di facile applicazione che contribuisca al miglioramento della presa in carico del paziente con epilessia.

A cura di Margherita Santucci

2. La TERAPIA DOPAMINERGICA nel TRATTAMENTO dei SINTOMI MOTORI ai PRIMI STADI della MALATTIA di PARKINSON: le LINEE GUIDA PRATICHE dell'ACCADEMIA AMERICANA di NEUROLOGIA

La scelta della terapia ottimale ai primi stadi della Malattia di Parkinson (MP) rimane uno dei temi più dibattuti dagli esperti, tuttora basata largamente su evidenze empiriche e l'esperienza clinica personale del neurologo curante. L'Accademia Americana di Neurologia (AAN) ha pubblicato di recente delle **Linee Guida Pratiche** sull'argomento (*Neurology* 2021;97:942-57) con l'obiettivo di fornire dati scientifici che possano supportare il clinico nella scelta. Il comitato degli esperti creato *ad hoc* ha selezionato da una serie di *data base* (Medline, ClinicalTrials.gov, Cochrane Register of Controlled Trials) 255 articoli pubblicati entro giugno 2020 che rispondevano ai seguenti criteri d'inclusione: a) pazienti con diagnosi di MP agli stadi 1 o 2 della scala Hoehn & Yahr, o con durata dei sintomi ≤ 2 anni; b) in trattamento con i seguenti agenti: levodopa (LD); agonisti dopaminergici (DA); inibitori degli enzimi monoamino-ossidasi B (MAO-B); inibitori catecol-O-metil transferasi (COMT). Come indicatori di esito sono state scelte: a) la differenza media nel punteggio della scala UPDRS sezione III motoria ottenuta dal confronto post vs pre-trattamento; b) la differenza fra i diversi trattamenti del rischio (in percentuale) di comparsa di una serie di eventi avversi (EA), quali discinesie, allucinazioni, disturbi del controllo degli impulsi (DCI). Dallo screening iniziale dei 255 articoli ne sono stati selezionati 59 per l'analisi. Di seguito, in estrema sintesi, le principali evidenze:

1. Il trattamento iniziale con LD è associato ad un miglioramento maggiore delle prestazioni motorie in base al punteggio della scala UPDRS-III, rispetto alla terapia con DA, almeno per i primi 5 anni di *follow-up*. Per periodi di osservazione più lunghi i confronti diventano meno significativi, in quanto alla quasi totalità dei pazienti inizialmente randomizzati a ricevere DA viene aggiunta LD. Dal confronto LD vs gli inibitori MAO-B (I-MAO-B) emerge la maggiore efficacia della LD nel trattamento dei sintomi motori e un tasso di sospensione della terapia a causa di EA maggiore nei pazienti inizialmente trattati con gli I-MAO-B. La LD è associata ad un rischio maggiore di sviluppare discinesie sia rispetto a DA che I-MAO-B. La prevalenza di discinesie gravi e disabilitanti rimane comunque bassa nei primi 5 anni di trattamento.

2. La terapia iniziale con DA è associata ad un rischio maggiore di DCI (disturbo da gioco d'azzardo, shopping compulsivo, ipersessualità, alimentazione incontrollata) rispetto a LD. Rinvenuta anche la tendenza ad un rischio maggiore di allucinazioni con DA vs LD, anche se la differenza fra i due trattamenti è trascurabile nei primi 5 anni di terapia, probabilmente per l'inclusione negli studi di pazienti più giovani, senza deficit cognitivi.

Le Linee Guida sottolineano come le caratteristiche cliniche dei pazienti possano influenzare la comparsa dei diversi EA associati ai vari trattamenti e contribuire ad orientare la scelta iniziale. Ad esempio, una giovane età d'esordio dei sintomi, un

basso peso corporeo, il sesso femminile, una maggiore severità di malattia possono predisporre alla comparsa di discinesie da LD. D'altro canto, il sesso maschile, la giovane età, una storia di depressione, apatia, l'abuso di sostanze può favorire la comparsa di DCI. I pazienti più anziani sono esposti ad un rischio maggiore di EA cognitivi e comportamentali associati ai DA. Indipendentemente dal principio attivo, la raccomandazione è quella di ricercare la dose minima efficace, nel tentativo di contrastare la comparsa degli EA. Per la LD, gli studi clinici agli stadi iniziali di MP hanno mostrato beneficio sintomatico a dosi di 150-300 mg/die, ed un rischio minore di comparsa di discinesie a dosi < 400 mg/die. Fra i suggerimenti per ricerche future, l'approfondimento del ruolo di trattamenti non farmacologici, quali esercizio fisico e fisioterapia, ai primi stadi di MP.

A cura di Manuela Contin

3. COMUNICATO dell'AGENZIA ITALIANA del FARMACO a PROPOSITO della CARENZA di AZITROMICINA sul MERCATO

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) è intervenuta con un Comunicato del 13 gennaio scorso a proposito dell'attuale carenza sul mercato dell'antibiotico **azitromicina**. AIFA, dopo aver ricondotto tale carenza ad un uso "eccessivo e improprio" per il COVID-19 sottolinea che **l'azitromicina e nessun antibiotico in generale è approvato né tantomeno raccomandato per il trattamento del COVID-19**. AIFA precisa che tale conclusione è supportata da numerosi e ben condotti studi clinici pubblicati sulle migliori riviste internazionali, dai quali non si evince "alcuna evidenza che l'utilizzo dell'azitromicina abbia un effetto protettivo sulla evoluzione di COVID-19, né in termini di riduzione della trasmissione, né dei tempi di guarigione, o della mortalità". Il Comunicato ricorda peraltro che "gli antibiotici non sono efficaci per il trattamento di nessuna infezione virale, inclusa l'influenza stagionale, e che il loro uso indiscriminato espone al duplice rischio di creare condizioni di carenza per i soggetti che ne abbiano effettivamente bisogno per trattare infezioni batteriche e di aumentare il rischio di sviluppo e diffusione di batteri resistenti agli antibiotici". **Per saperne di più:** <https://www.aifa.gov.it/-/aifa-non-esistono-antibiotici-efficaci-per-il-covid-19> © 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
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, Margherita Santucci, Chiara Cancellorini
Segreteria di redazione Antonella Ferretti
c/o Laboratorio di Neurofarmacologia Clinica, Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Università di Bologna e IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna - Via Altura 1/8- 40139 Bologna - Tel: 0514966750; Fax: 0514966208
E-mail: dsn.farmaco@unibo.it - <https://dibinem.unibo.it/it>
Stampa in proprio
Registrazione del Tribunale di Bologna, n. 7673 dello 06/06/06