

EFFICACIA E SICUREZZA DI RILUZOLO NELLE MALATTIE NEURODEGENERATIVE

A cura della Dott.ssa Roberta Roberti

INTRODUZIONE

Le malattie neurodegenerative (ND) comprendono un gruppo di disturbi neurologici caratterizzati da degenerazione e perdita di neuroni, frequentemente associata ad accumulo di aggregati proteici patologici. Alcune ND, come il morbo di Parkinson (PD), i parkinsonismi atipici, la malattia di Huntington (HD) e l'ataxia di Friedreich (FA), si manifestano principalmente con sintomi motori, sebbene siano frequenti anche i sintomi non motori, come l'iposmia, la demenza e le disfunzioni autonome (Liu and Wang, 2014). Il PD sporadico e i parkinsonismi atipici sono solitamente patologie correlate all'età e attribuite a tauopatia o sinucleinopatia (Dickson, 2012), mentre l'HD e la FA sono malattie ereditarie da accumulo di poliglutamina (PolyQ) ad esordio precoce (Katsuno et al., 2014). La sclerosi laterale amiotrofica (SLA), la cui patogenesi non è stata completamente chiarita, è una severa ND che interessa i motoneuroni e può interessare anche neuroni della corteccia frontale e altre regioni neuroanatomiche (Oskarsson et al., 2018). Ad oggi non ci sono interventi in grado di prevenire completamente la progressione della neurodegenerazione, e i trattamenti attualmente a disposizione mirano a controllare la sintomatologia e a prolungare la sopravvivenza. Sono in corso numerosi studi per valutare l'efficacia di composti con potenziali effetti neuroprotettivi (Tsou et al., 2009; Liu et al., 2014; Liu and Wang, 2017).

RILUZOLO

Riluzolo, un agente antiglutammatergico, è un farmaco approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) per la terapia della SLA. Il meccanismo con cui il riluzolo svolge la sua attività è sconosciuto; gli effetti neurali riportati a concentrazioni clinicamente rilevanti includono (Bellingham, 2011):

- ✓ inibizione della corrente di Na⁺ persistente (inibizione del firing ripetitivo);
- ✓ potenziamento della corrente di K⁺ calcio-dipendente;
- ✓ inibizione del rilascio di neurotrasmettitore;
- ✓ inibizione della corrente rapida di Na⁺.

L'efficacia di riluzolo è stata stabilita in due studi randomizzati controllati (RCT) (Bensimon et al., 1994; Lacomblez et al., 1996). I pazienti arruolati in questi trial erano affetti da SLA da meno di 5 anni e avevano una capacità vitale forzata (FVC) basale ≥60%. Nel primo studio, 155 pazienti con SLA reclutati da Francia e

Belgio, sono stati sottoposti a randomizzazione assumendo 100 mg/die di riluzolo o placebo e sono stati sottoposti a follow up per almeno 13 mesi. Nei pazienti in trattamento con riluzolo è stato osservato un prolungamento significativo della sopravvivenza rispetto ai pazienti in trattamento con placebo. Il tempo mediano di sopravvivenza è stato di 17.7 mesi nel gruppo riluzolo e di 14.9 mesi nel gruppo placebo (Bensimon et al., 1994). Nel secondo studio, 959 pazienti con SLA reclutati dal Nord America e dall'Europa, sono stati randomizzati in uno dei 4 gruppi di trattamento: riluzolo 50, 100, 200 mg/die, o placebo, e sono stati sottoposti a follow up per 18 mesi. Nei pazienti trattati con riluzolo alla dose di 100 mg/die, la sopravvivenza è stata significativamente maggiore rispetto al gruppo placebo, con un tempo di sopravvivenza mediano di 16.5 mesi nel gruppo riluzolo e di 13.5 mesi nel gruppo placebo. Il trattamento con 50 mg/die di riluzolo non ha mostrato una differenza statisticamente significativa rispetto al trattamento con placebo, mentre l'efficacia di 200 mg/die è risultata comparabile all'efficacia di 100 mg/die (Lacomblez et al., 1996). Una recente analisi dei dati di trial su 959 pazienti con SLA ha evidenziato che il riluzolo prolunga la sopravvivenza nell'ultimo stadio della malattia (stadio 4) e che la maggior parte dei benefici associati al trattamento si verifica durante questo stadio (Fang et al., 2018). Il riluzolo ha mostrato effetti neuroprotettivi in modelli sperimentali di PD, MSA e HD (Douhou et al., 2002; Schiefer et al., 2002; Scherfler et al., 2005). In modelli animali di MSA, il riluzolo ha ridotto i disturbi motori, e in pazienti con PD ha dimostrato di poter prevenire le discinesie indotte da levodopa (Merims et al., 1999; Scherfler et al., 2005). Nei pazienti con HD, il riluzolo può migliorare i sintomi e ridurre le manifestazioni coreiche, proteggendo la perdita di volume della sostanza grigia e aumentando la produzione di neurotrofine (Bonelli and Hofmann, 2007; Squitieri et al., 2009). I risultati di questi studi suggeriscono che l'impiego di riluzolo nelle ND con manifestazioni cliniche motorie potrebbe avere potenziali effetti neuroprotettivi e migliorare la funzione motoria.

METANALISI

È stata recentemente condotta un'analisi sistematica dell'efficacia e della sicurezza di riluzolo nei pazienti con ND con manifestazioni cliniche motorie (Liu et al., 2018). Gli RCT eleggibili sono stati selezionati da database elettronici come PubMed, EMBASE, CINAHL, Cochrane Library e China National Knowledge Infrastructure (CNKI) fino a giugno 2017. Per gli studi non ancora pubblicati e in corso, è stato consultato il sito di studi clinici del National Institute of Health degli Stati Uniti e la piattaforma di registro dei trial clinici internazionali dell'Organizzazione Mondiale della Sanità. Sono stati inclusi solo RCT con disegno parallelo o cross-over. Per i dati continui sono state calcolate le differenze medie (MD) con intervalli di confidenza (IC) al 95% o le differenze medie standardizzate (SMD) quando gli studi non hanno utilizzato le stesse scale per misurare i risultati. Per i dati dicotomici, sono stati calcolati i rapporti di rischio (RR) con IC del 95%. Se un trial (o un gruppo all'interno di un trial) non ha riportato eventi avversi o abbandoni, sono state calcolate le

differenze di rischio (RD) invece degli RR. I risultati sono stati raggruppati utilizzando un modello a effetti casuali.

RISULTATI

Efficacia nei sintomi motori

Sono stati selezionati 9 RCT che hanno confrontato l'impiego di riluzolo rispetto al placebo su un totale di 1320 pazienti con ND con manifestazioni cliniche motorie (Jankovic and Hunter, 2002; Huntington Study Group, 2003; Braz et al., 2004; Bara-Jimenez et al., 2006; Seppi et al., 2006; Landwehrmeyer et al., 2007; Bensimon et al., 2009; Ristori et al., 2010; Romano et al., 2015). 3 RCT hanno incluso un totale di 51 pazienti con PD. L'outcome motorio è stato valutato in due RCT con la sezione motoria della UPDRS (Unified Parkinson Rating Scale) e in un RCT con lo score Movement Time Index (Jankovic and Hunter, 2002; Braz et al., 2004; Bara-Jimenez et al., 2006). È stato evidenziato un cambiamento del punteggio motorio SMD= -0.08, IC 95% da -0.66 a 0.51, p = 0.80; livello di eterogeneità $Chi^2 = 0.22$, df = 2, p = 0.90, $I^2 = 0\%$. Due RCT hanno incluso un totale di 734 pazienti con parkinsonismi atipici (MSA o PSP). L'outcome motorio è stato valutato in un trial con la sezione motoria della UPDRS e nell'altro con la Short Motor Disability Scale (Seppi et al., 2006; Bensimon et al., 2009). È stato evidenziato un cambiamento del punteggio motorio SMD= 0.02, IC 95% da -0.12 a 0.17, p = 0.74; livello di eterogeneità $Chi^2 = 0.001$, df = 1, p = 0.99, $I^2 = 0\%$. Due RCT hanno incluso un totale di 442 pazienti con HD. L'outcome motorio è stato valutato in entrambi i trial con la sezione motoria della UHDRS (Unified Huntington's Disease Rating Scale) (Huntington Study Group, 2003; Landwehrmeyer et al., 2007). È stato evidenziato un cambiamento del punteggio motorio SMD= 0.01, IC 95% da -0.19 a 0.20, p = 0.95; livello di eterogeneità $Chi^2 = 0.46$, df = 1, p = 0.50, $I^2 = 0\%$. Due RCT hanno incluso un totale di 93 pazienti con atassia ereditaria (atassia cerebellare, atassia spinocerebellare o FA). L'outcome motorio è stato valutato con ICARS (International Cooperative Ataxia Rating Scale) e con SARA (Scale for the Assessment and Rating of Ataxia) (Ristori et al., 2010; Romano et al., 2015). È stato riscontrato un significativo miglioramento dei sintomi motori: SMD= -1.39, IC 95% da -2.0 a -0.74, p <0.0001; livello di eterogeneità $Chi^2 = 1.89$, df = 1, p = 0.17, $I^2 = 47\%$. Dalla meta-analisi di tutti i dati è risultato un cambiamento del punteggio motorio statisticamente significativo: SMD= -0.29, IC 95% da -0.62 a 0.03, p = 0.08; livello di eterogeneità $Chi^2 = 34.75$, df = 8, p <0.0001, $I^2 = 77\%$.

Efficacia negli effetti neuroprotettivi

Due RCT hanno considerato anche gli effetti neuroprotettivi (Jankovic and Hunter, 2002; Landwehrmeyer et al., 2007). In particolare, lo studio di Landwehrmeyer et al. ha riportato come misura degli effetti neuroprotettivi il punteggio di capacità funzionale totale (TFC), che non ha evidenziato differenze significative tra riluzolo e placebo (MD= -0.10, IC 95% da -0.60 a 0.40, p = 0.69).

SICUREZZA

I 3 RCT sui pazienti con PD (Jankovic and Hunter, 2002; Braz et al., 2004; Bara-Jimenez et al., 2006), non hanno evidenziato differenze significative tra il numero di partecipanti con eventi avversi nel gruppo riluzolo rispetto al gruppo placebo (RD= 0.04 ,IC 95% da -0.13 a 0.21, p = 0.65; livello di eterogeneità $\text{Chi}^2 = 1.28$, df = 2, p = 0.53, $I^2 = 0\%$). Un solo RCT sui pazienti con parkinsonismo atipico (Bensimon et al., 2009) ha valutato gli eventi avversi nei due gruppi, concentrandosi esclusivamente sugli eventi avversi gravi (RD= 0.02, IC 95% da -0.05 a 0.09, p = 0.59). Due RCT sui pazienti con HD (Huntington Study Group, 2003; Landwehrmeyer et al., 2007) hanno confrontato il numero di partecipanti con eventi avversi nei due gruppi, da cui è risultata una RD=0.09, IC 95% da -0.19 a 0.37, p = 0.51; livello di eterogeneità $\text{Chi}^2 = 5.08$, df = 1, p = 0.02, $I^2 = 80\%$). I 2 RCT sui pazienti con atassia ereditaria (Ristori et al., 2010; Romano et al., 2015) hanno riportato una RD =0.03, IC 95% da -0.07 a 0.14, p = 0.54; livello di eterogeneità $\text{Chi}^2 = 0.80$, df = 1, p = 0.37, $I^2 = 0\%$). Dalla meta-analisi di 8 RCT su un totale di 1516 partecipanti (Jankovic and Hunter, 2002; Huntington Study Group, 2003; Braz et al., 2004; Bara-Jimenez et al., 2006; Landwehrmeyer et al., 2007; Bensimon et al., 2009; Ristori et al., 2010; Romano et al., 2015), il confronto tra il numero di partecipanti con eventi avversi nel gruppo riluzolo e il numero di partecipanti con eventi avversi nel gruppo placebo ha evidenziato una RD=0.02, IC 95% da -0.03 a 0.06, p = 0.50; livello di eterogeneità $\text{Chi}^2 = 7.63$, df = 7, p = 0.37, $I^2 = 8\%$.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Il riluzolo è ben tollerato nei pazienti con ND con manifestazioni cliniche motorie, sia nel breve che nel lungo termine (più di un anno di trattamento). Gli RCT inclusi nella metanalisi hanno valutato gli effetti del trattamento del riluzolo rispetto al placebo. I sintomi motori sono stati valutati con la sezione motoria della UPDRS, la Short Motor Disability Scale, il Movement Time Index Score, la sezione motoria della UHDRS, l'ICARS e la SARA. L'eterogeneità del disegno degli outcome ha determinato difficoltà nella sintesi e nell'interpretazione dei dati, sebbene punteggi più alti significassero disturbi del movimento più severi in tutte le scale. Nonostante la strategia di ricerca degli RCT sia stata rigorosa è possibile che alcuni studi non

siano stati identificati e il numero di studi selezionato non sia stato sufficiente per valutare la presenza di bias di pubblicazione. La stimolazione glutammatergica ha un ruolo importante nella neurodegenerazione (Schapira et al., 2014; de Bartolomeis et al., 2015; Oertel and Schulz, 2016) e il riluzolo potrebbe avere effetti positivi sulla storia naturale delle ND. Tuttavia, i risultati della metanalisi concludono che non ci sono dati sufficienti per supportare l'uso di riluzolo in pazienti con PD, parkinsonismi atipici e HD per migliorare i sintomi motori o per modificare il decorso della malattia. Gli RCT che hanno confrontato il trattamento a lungo termine con riluzolo rispetto al placebo, in pazienti con parkinsonismi atipici e HD, non hanno evidenziato effetti neuroprotettivi significativi. La valutazione degli effetti neuroprotettivi del riluzolo è stata condotta solo su 2 trial e su un campione di piccole dimensioni, pertanto questi effetti dovrebbero essere maggiormente esplorati in futuro mediante trial a lungo termine. Infine, il riluzolo sembra avere effetti positivi sui sintomi motori nei pazienti con atassia ereditaria, ma tali risultati devono essere confermati da ulteriori studi.

TAKE-HOME MESSAGE

- *Le malattie neurodegenerative (ND) con manifestazioni cliniche motorie comprendono la malattia di Parkinson (PD), i parkinsonismi atipici, la malattia di Huntington (HD) e l'atassia di Friedreich (FA);*
- *Studi condotti su modelli sperimentali suggeriscono che il riluzolo, agente antiglutammatergico approvato per la terapia della SLA, possa avere potenziali effetti neuroprotettivi e migliorare la funzione motoria nelle ND con manifestazioni cliniche motorie;*
- *È stata condotta un'analisi sistematica dell'efficacia e della sicurezza di riluzolo nei pazienti con ND con manifestazioni cliniche motorie;*
- *I risultati della metanalisi concludono che riluzolo è ben tollerato nei trattamenti sia a breve che a lungo termine, non ci sono dati sufficienti per supportarne l'uso in pazienti con PD, parkinsonismi atipici e HD per migliorare i sintomi motori o per modificare il decorso della malattia;*
- *Il riluzolo sembra avere effetti positivi sui sintomi motori nei pazienti con atassia ereditaria, ma tali risultati devono essere confermati da ulteriori studi.*

BIBLIOGRAFIA

- Bara-Jimenez W, Dimitrova TD, Sherzai A, Aksu M, Chase TN (2006) Glutamate release inhibition ineffective in levodopa-induced motor complications. *Mov Disord*.
- Bellingham MC (2011) A Review of the Neural Mechanisms of Action and Clinical Efficiency of Riluzole in Treating Amyotrophic Lateral Sclerosis: What have we Learned in the Last Decade? *CNS Neurosci Ther*.
- Bensimon G et al. (2009) Riluzole treatment, survival and diagnostic criteria in Parkinson plus disorders: The NNIPPS Study. *Brain*.
- Bensimon G, Lacomblez L, Meininger V (1994) A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. ALS/Riluzole Study Group. *N Engl J Med*.
- Bonelli RM, Hofmann P (2007) A systematic review of the treatment studies in Huntington's disease since 1990. *Expert Opin Pharmacother*.
- Braz CA, Borges V, Ferraz HB (2004) Effect of Riluzole on Dyskinesia and Duration of the ON State in Parkinson Disease Patients: A Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study. *Clin Neuropharmacol*.
- De Bartolomeis A, Errico F, Aceto G, Tomasetti C, Usiello A, Iasevoli F (2015) D-aspartate dysregulation in Ddo^{-/-}-mice modulates phencyclidine-induced gene expression changes of postsynaptic density molecules in cortex and striatum. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry* 62:35–43.
- Dickson DW (2012) Parkinson's Disease and Parkinsonism : Neuropathology. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2:a009258.
- Douhou A, Debeir T, Murer MG, Do L, Dufour N, Blanchard V, Moussaoui S, Bohme GA, Agid Y, Raisman-Vozari R (2002) Effect of chronic treatment with riluzole on the nigrostriatal dopaminergic system in weaver mutant mice. *Exp Neurol*.
- Fang T, Al Khleifat A, Meurgey JH, Jones A, Leigh PN, Bensimon G, Al-Chalabi A (2018) Stage at which riluzole treatment prolongs survival in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a retrospective analysis of data from a dose-ranging study. *Lancet Neurol*.
- Huntington Study Group (2003) Dosage effects of riluzole in Huntington's disease: A multicenter placebo-controlled study. *Neurology*.
- Jankovic J, Hunter C (2002) A double-blind, placebo-controlled and longitudinal study of riluzole in early Parkinson's disease. *Park Relat Disord*.
- Katsuno M, Watanabe H, Yamamoto M, Sobue G (2014) Potential therapeutic targets in polyglutamine-mediated diseases. *Expert Rev Neurother*.
- Lacomblez L, Bensimon G, Leigh PN, Guillet P, Meininger V (1996) Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet* 347:1425–1431.
- Landwehrmeyer GB, Dubois B, De Yébenes JG, Kremer B, Gaus W, Kraus PH, Przuntek H, Dib M, Doble A, Fischer W, Ludolph AC (2007) Riluzole in Huntington's disease: A 3-year, randomized controlled study. *Ann Neurol*.
- Liu J, Bader B, Danek A (2014) Neuroacanthocytosis in china: a review of published reports. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*.
- Liu J, Wang L, Wang L (2018) The efficacy and safety of riluzole for neurodegenerative movement disorders : a systematic review with meta-analysis. 25:43–48.
- Liu J, Wang LN (2014) Mitochondrial enhancement for neurodegenerative movement disorders: A systematic review of

- trials involving creatine, coenzyme Q10, idebenone and mitoquinone. *CNS Drugs*.
- Liu J, Wang LN (2017) Hyperkinesia in ancient China: Perspectives and prescriptions. *CNS Spectr*.
- Merims D, Ziv I, Djaldetti R, Melamed E (1999) Riluzole for levodopa-induced dyskinesias in advanced Parkinson's disease. *Lancet* 353:1764–1765.
- Oertel W, Schulz JB (2016) Current and experimental treatments of Parkinson disease: A guide for neuroscientists. *J Neurochem*.
- Oskarsson B, Gendron TF, Staff NP (2018) Amyotrophic Lateral Sclerosis: An Update for 2018. *Mayo Clin Proc*.
- Ristori G, Romano S, Visconti A, Cannoni S, Spadaro M, Frontali M, Pontieri FE, Vanacore N, Salvetti M (2010) Riluzole in cerebellar ataxia: A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Neurology*.
- Romano S, Coarelli G, Marcotulli C, Leonardi L, Piccolo F, Spadaro M, Frontali M, Ferraldeschi M, Vulpiani MC, Ponzelli F, Salvetti M, Orzi F, Petrucci A, Vanacore N, Casali C, Ristori G (2015) Riluzole in patients with hereditary cerebellar ataxia: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*.
- Schapira AHV, Olanow CW, Greenamyre JT, Bezdard E (2014) Slowing of neurodegeneration in Parkinson's disease and Huntington's disease: Future therapeutic perspectives. *Lancet* 384:545–555.
- Scherfler C, Sather T, Diguët E, Stefanova N, Puschban Z, Tison F, Poewe W, Wenning GK (2005) Riluzole improves motor deficits and attenuates loss of striatal neurons in a sequential double lesion rat model of striatonigral degeneration (parkinson variant of multiple system atrophy). *J Neural Transm* 112:1025–1033.
- Schiefer J, Landwehrmeyer GB, Lüesse HG, Sprünken A, Puls C, Milkereit A, Milkereit E, Kosinski CM (2002) Riluzole prolongs survival time and alters nuclear inclusion formation in a transgenic mouse model of Huntington's disease. *Mov Disord*.
- Seppi K, Peralta C, Diem-Zangerl A, Puschban Z, Mueller J, Poewe W, Wenning GK (2006) Placebo-controlled trial of riluzole in multiple system atrophy. *Eur J Neurol*.
- Squitieri F, Orobello S, Cannella M, Martino T, Romanelli P, Giovacchini G, Frati L, Mansi L, Ciarmiello A (2009) Riluzole protects Huntington disease patients from brain glucose hypometabolism and grey matter volume loss and increases production of neurotrophins. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*.
- Tsou AY, Friedman LS, Wilson RB, Lynch DR (2009) Pharmacotherapy for Friedreich Ataxia. *CNS Drugs*.