



Assessorato Politiche per la Salute

Commissione Regionale Farmaco

(D.G.R. 1999/2006)

Documento relativo a:

TETRABENAZINA

Febbraio 2009

Tetrabenazina

Indicazioni registrate e meccanismo di azione

La tetrabenazina è indicata nei: disordini del movimento associati a Corea di Huntington. Tetrabenazina 25 mg è indicato anche nel trattamento della discinesia tardiva da moderata a severa invalidante e/o socialmente imbarazzante. Tale condizione deve permanere anche dopo sospensione di una terapia con antipsicotici, oppure nei casi in cui non c'è possibilità di interrompere il trattamento antipsicotico; indicato anche in casi in cui la discinesia persiste nonostante riduzione del dosaggio dell'antipsicotico o sostituzione con antipsicotici atipici.

Il meccanismo principale d'azione della tetrabenazina è di inibire il “vescicular monoamine transporter 2” (VMAT2) producendo così una deplezione di dopamina ed altre monoamine (serotonina, noradrenalina) nel sistema nervoso centrale. Non sembra invece che abbia effetti importanti di antagonismo dei recettori D2. In base a queste proprietà viene spiegato perché la tetrabenazina abbia gli stessi effetti collaterali dei neurolettici (parkinsonismo, depressione, sonnolenza, sindrome maligna da neurolettici) ma non provochi discinesie tardive.

Trattamento di riferimento disponibile per le patologie elencate

Per entrambe le indicazioni sono disponibili i neurolettici tradizionali, ed in particolare aloperidolo.

Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

La tetrabenazina è stata impiegata fin dagli anni 70 nel trattamento di numerosi disturbi del movimento (1). Nonostante ciò le evidenze disponibili sono soprattutto provenienti da studi osservazionali per quanto riguarda le discinesie tardive e da un solo studio randomizzato in doppio cieco contro placebo, di discreta qualità, nella Corea di Huntington. Vengono illustrate di seguito le valutazioni basate sulle migliori evidenze. Discinesie tardive: esiste un solo studio di confronto con aloperidolo condotto su 13 pazienti (1). Non sembravano esserci differenze tra i due trattamenti anche se la numerosità campionaria non era tale da poter trarre alcuna conclusione. I restanti risultati sono ottenuti da studi di casistiche che comprendevano vari disturbi del movimento e che avevano l'obiettivo di valutare la sicurezza del trattamento con circa il 60% dei pazienti ancor in terapia dopo un periodo di trattamento medio di 2 anni (2). Gli effetti collaterali più frequentemente riportati erano: sonnolenza (25%), parkinsonismo (15%), depressione (8%) e acatisia (8%). La valutazione degli sperimentatori, in aperto, era di marcata riduzione dei movimenti anormali nel 60% dei casi.

Corea di Huntington: non ci sono studi rilevanti verso trattamento attivo. C'è un singolo studio, randomizzato verso placebo, di discreta qualità della durata di 13 settimane (3). In questo studio sono stati randomizzati 84 pazienti ambulatoriali, 54 al trattamento attivo e 30 al trattamento placebo. I risultati si possono riassumere così: si osservava un miglioramento statisticamente significativo con la scala UHDRS (Unified Huntington Disease Rating Scale) nella gravità dei movimenti coreici (-5 punti nei trattati, -1.5 nel gruppo placebo in una scala che va da 0 a 30), mentre non si osservavano differenze nel Total Motor index ed un peggioramento statisticamente significativo nella functional checklist della stessa scala. Era osservato un miglioramento statisticamente significativo nella scala “CGI for global improvement” (3,7 verso 3,0), che probabilmente valutava principalmente i movimenti coreici. Nel gruppo trattato sono stati osservati 5 effetti avversi gravi in 4 pazienti: 1 suicidio, 1 irrequietezza motoria seguita da depressione grave con idee di suicidio, una emorragia cerebrale secondaria a trauma cranico da caduta, 1 omissione di malattia grave. In pratica l'effetto è quello di una riduzione dei movimenti involontari senza miglioramento della disabilità.

Sicurezza

Sono stati segnalati piccoli aumenti (approssimativamente 8 msec) nell'intervallo QTc con la terapia con tetrabenazina. L'uso concomitante di altri farmaci per cui è noto un effetto sul prolungamento dell'intervallo QT (ad es. farmaci antipsicotici, antibiotici, antiaritmici classe I e classe III) o l'utilizzo in pazienti con una sindrome congenita di allungamento del QT o episodi di aritmie cardiache deve essere evitato (4).

Conclusioni

La tetrabenazina sembra migliorare i movimenti coreici della Corea di Huntington e le ipercinesie nella discinesia tardiva ma non è chiaro se questo si traduce in un reale beneficio per i pazienti in termini di riduzione della disabilità. Gli effetti collaterali possono essere anche gravi. Tuttavia la Corea di Huntington e le discinesie tardive sono manifestazioni rare e con limitati trattamenti disponibili. La CRF ritiene che il farmaco debba essere inserito in PTR con l'avvertimento di impiego esclusivo nelle condizioni indicate e limitatamente ai casi in cui le ipercinesie producono una disabilità fisica o sociale. Inoltre la CRF limita l'utilizzo del farmaco in distribuzione diretta, su prescrizione del neurologo con richiesta motivata personalizzata (RMP).

Bibliografia

- 1) Kazamatsuri H, Chien C-P, & Cole JO Long -term treatment of tardive dyskinesia with haloperidol and tetrabenazine. Am J Psychiatry, 1973; 130:479-483
- 2) Kenney C., Hunter C, Jankovic J. Long Term tolerability of tetrabenazine in the treatment of Hyperkinetic Movement Disorders. Mod Dis;2007,22:193-197
- 3) Huntington Study Group. Tetrabenazine as antichorea therapy in Huntington Disease. A randomized controlled trial. Neurology: 2006;66:366-372
- 4) Micromedex , Drugdex Evaluations Tetrabenazine, ultimo accesso 26 feb 2009

Documento approvato nella seduta della CRF del 12 febbraio 2009