



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 207
22 luglio 2019
Anno XIX

IN QUESTO NUMERO:

1. AMBIENTE, STILI di VITA e MALATTIA di PARKINSON: le IMPLICAZIONI per la PREVENZIONE nei PROSSIMI DIECI ANNI
2. TERAPIE ANTICOLINERGICHE e RISCHIO di DEMENZA
3. NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE su MODAFINIL e RISCHIO POTENZIALE di MALFORMAZIONI CONGENITE QUANDO SOMMINISTRATO in GRAVIDANZA

1. AMBIENTE, STILI di VITA e MALATTIA di PARKINSON: le IMPLICAZIONI per la PREVENZIONE nei PROSSIMI DIECI ANNI

Diversi studi osservazionali hanno suggerito che fattori ambientali e stili di vita possono modulare il rischio di Malattia di Parkinson (MP). Inoltre l'ipotesi che la MP possa originare in organi periferici, quali l'intestino e il bulbo olfattivo (*Neuropathol Appl Neurobiol* 2007;33:599-6) ha accresciuto l'interesse sul possibile ruolo esercitato dall'ambiente sul rischio di malattia. Queste osservazioni sono importanti perché potrebbero offrire opportunità nella prevenzione e/o nella modifica del decorso di MP a livello sia individuale che di popolazione. Un articolo pubblicato il mese scorso su *Movement Disorders* ricapitola i principali fattori di rischio ambientali e di stili di vita associati alla MP negli ultimi 10 anni (*Mov Disord* 2019;34:801-11).

1. Esposizione a pesticidi e altri agenti chimici

L'esposizione a pesticidi è risultata associata al rischio di MP, ed alcuni studi suggeriscono una relazione dose-dipendente (*Regul Toxicol Pharmacol* 2018;96:57-63). Gran parte delle evidenze deriva da coorti di soggetti sottoposti ad un rischio occupazionale, anche se sono emersi dei dati relativi all'esposizione non occupazionale tramite gli alimenti (acqua di pozzo, latte), o la residenza in prossimità di zone agricole caratterizzate dall'uso di pesticidi. L'uso occupazionale di **tricloroetilene**, solvente utilizzato nei lavasecco e come sgrassante è stato associato ad un aumentato rischio di MP (*Ann Neurol* 2012;63:184-92). Questo dato è stato confermato su modelli animali sperimentali.

2. Stress

L'occorrenza di stress emotivi maggiori è stata associata ad un aumentato rischio di MP, indipendentemente da depressione e ansietà concomitanti (*Eur J Neurol* 2016;23:751-6). Una relazione positiva fra il numero di fattori di stress ed il rischio di MP è stata riportata in uno studio caso-controllo (*Stress Health* 2013;29:50-55). I meccanismi sottesi a questa associazione devono essere tuttora chiariti.

3. Attività fisica

Dalle rassegne sistematiche di studi condotti negli ultimi anni emerge che più alti livelli di attività fisica moderata-intensa intrapresa nella mezza età sono associati ad un rischio ridotto di

MP (*Neurology* 2010;75:341-8). I meccanismi relati ai possibili effetti sia sulla prevenzione, sia sul decorso dei sintomi di MP non sono del tutto chiariti. Studi clinici condotti su piccole casistiche di pazienti e studi osservazionali hanno mostrato un aumento della concentrazione di fattori neurotrofici cerebrali indotto dall'attività fisica nei pazienti con MP (*Parkinsonism Relat Disord* 2016;22 suppl 1:s78-s81). Un possibile effetto neuroprotettivo dell'attività fisica è suggerito anche da studi condotti su modelli animali (*Lancet Neurol* 2013;12:716-26).

4. Dieta

Numerosi studi longitudinali hanno suggerito che bassi consumi di **caffaina** prima dell'insorgenza dei sintomi sono associati ad un più alto rischio di MP (*Ann Neurol* 2002;52:276-84). Studi trasversali hanno dimostrato una relazione fra bassi livelli di **vitamina D** e rischio di malattia (*Mov Disord* 2015;30:560-6). Negli ultimi anni sono emerse inoltre evidenze in merito ad un possibile effetto "neuroprotettivo" della **dieta mediterranea** (*Mov Disord* 2012;27:771-4). Il consumo di **latticini** è stato infine associato ad un aumentato rischio di MP, possibilmente a causa di un maggior apporto di tossine solubili nei grassi (*Neurology* 2017;89:46-52).

5. Fumo di sigaretta

Gli studi epidemiologici hanno riportato con consistenza il dato di un rischio notevolmente ridotto di sviluppare MP fra i fumatori rispetto ai non fumatori (vedi n° 104 di **neuro...Pillole**). Si è molto dibattuto in questi anni sul possibile effetto "neuroprotettivo" dell'esposizione continua e a lungo termine dei componenti del fumo, o se la relazione inversa fra fumo e rischio di MP rifletta semplicemente la "personalità parkinsoniana", molto controllata, introversa, poco incline alle novità e in particolare al consumo di alcolici e tabacco. Gli studi che hanno indagato l'associazione fra fumo passivo e MP confermerebbero una riduzione del rischio di malattia fra i non fumatori che vivono con un fumatore e fra coloro che lavorano in luoghi pieni di fumo (*Int J Epidemiol*, 2018,1-14 doi:10.1093/ije/dyy230).

In un editoriale a commento del lavoro (*Mov Disord* 2019;34:799-800) viene rimarcato come gli attuali stili di vita, caratterizzati sempre di più da esigenze *multitasking* e condizioni di stress pressochè permanenti in molti individui, sembrano spingerci in una direzione che aumenta piuttosto che prevenire il rischio di neurodegenerazione.

A cura di Manuela Contin

2. TERAPIE ANTICOLINERGICHE e RISCHIO di DEMENZA

Il mese scorso è stato pubblicato sulla rivista *JAMA Internal Medicine* (doi:10.1001/jamainternmed.2019.0677) un interessante studio farmacoepidemiologico su 284.343 soggetti (58.769 con demenza e 225.574 controlli) tra i 55-100 anni di età selezionati, in base ad una serie di criteri di inclusione/esclusione riportati nell'articolo, dall'archivio della medicina di base inglese (QRResearch) comprendente 20.005.739 soggetti. Lo studio ha valutato se l'esposizione ad una terapia con un "forte" farmaco anticolinergico fosse associata al rischio di demenza. La lista dei farmaci anticolinergici inclusi nella ricerca è stata fatta in base alla definizione di "forte attività anticolinergica" stilata dalla American Geriatric Society (criteri di Beers 2015) (*J Am Geriatr Soc* 2015; 63:2227-46), aggiornata con altri forti anticolinergici indicati da successive rassegne e dal British National Formulary. Complessivamente sono stati selezionati 56 farmaci, indicati nel file supplementare del lavoro. Gli autori hanno trovato che i farmaci con attività anticolinergica più frequentemente prescritti erano della classe degli antidepressivi (circa il 25%), degli antipsicotici (circa 23%) e dei farmaci antimuscarinici usati per l'incontinenza urinaria (circa 10%). Rappresentate anche altre classi come quella degli antiparkinsoniani, antiemetici/antivertigini, antistaminici, miorilassanti, antiaritmici, antiepilettici, broncodilatatori antimuscarinici e antispastici gastrointestinali. L'analisi è stata fatta considerando l'aggiustamento per diverse variabili confondenti (età, sesso, dosi, durata dell'esposizione, ecc.) e utilizzando una dose cumulativa standardizzata tra differenti farmaci secondo il metodo di Gray (*JAMA Intern Med* 2015;175:401-7). Dall'analisi è emerso che il rischio di demenza aumentava con l'incremento della dose cumulativa di farmaci e che tale rischio era già significativo con una terapia cronica a dosi standard di almeno un anno. La significatività aumentava con l'esposizione (dosi e tempo). Nell'insieme il lavoro mostra un rischio di circa il 46% maggiore di avere demenza nei soggetti che hanno assunto anticolinergici per almeno un anno ad una dose standardizzata superiore a 1095 (tale valore indica una dose standardizzata calcolata utilizzando la dose prescritta divisa per la dose minima efficace moltiplicata per le giornate di assunzione nell'intervallo di tempo considerato). Tra i vari anticolinergici il rischio era significativamente aumentato con l'uso di antidepressivi (+30%), antiparkinsoniani (+52%), antipsicotici (+70%), antimuscarinici per l'incontinenza urinaria (+65%) ed antiepilettici (+39%), mentre non è risultato significativo per gli antistaminici, gli antiemetici/antivertigini, i miorilassanti e antispastici gastrointestinali, gli antiaritmici e i broncodilatatori antimuscarinici. Questo studio condotto su una popolazione molto ampia mostra risultati in accordo con precedenti ricerche (*JAMA Inter Med* 2015;175:401-7; *BMJ* 2018;361:k1315) e aggiunge alcuni dati rispetto al rischio specifico soprattutto per gli antidepressivi, gli antiparkinsoniani, gli antiepilettici e i farmaci antimuscarinici utilizzati nella incontinenza urinaria. Lo studio indica che i farmaci anticolinergici dovrebbero essere utilizzati con molta cautela e che terapie alternative farmacologiche o non farmacologiche

dovrebbero essere preferite quando disponibili. L'editore di JAMA in un commento a questo lavoro, oltre a sottolinearne l'alto livello della qualità, auspica ulteriori studi che esaminino il meccanismo di questo effetto e che valutino la possibilità di prevenire queste demenze mediante la deprescrizione dei farmaci anticolinergici.

A cura di Roberto Riva

3. NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE su MODAFINIL e RISCHIO POTENZIALE di MALFORMAZIONI CONGENITE QUANDO SOMMINISTRATO in GRAVIDANZA

Con una Nota Informativa Importante dell'11 giugno scorso l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) e l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) hanno comunicato nuove informazioni di sicurezza relative al farmaco **modafinil**, indicato negli adulti per il trattamento dell'eccessiva sonnolenza associata a narcolessia con o senza cataplessia. A seguito di una revisione annuale dei dati provenienti dal Registro di Gravidanza Statunitense delle specialità a base di modafinil (Nuvigil® e Provigil®), l'uso di modafinil durante la gravidanza è sospettato di aver causato malformazioni congenite. Nel comunicato viene dichiarato che modafinil non deve essere usato in gravidanza. Viene peraltro specificato che "considerando la totalità dei dati attualmente disponibili, non è noto se le malformazioni riportate siano correlate all'uso di modafinil. Terapie non farmacologiche che includono modifiche del comportamento, igiene del sonno e riposi diurni programmati dovrebbero essere preferiti durante la gravidanza". Ai medici curanti viene pertanto raccomandato che le pazienti attualmente in trattamento siano informate del rischio. Viene inoltre ricordato che "modafinil può ridurre l'efficacia della contraccezione orale e che sono richiesti metodi contraccettivi alternativi o aggiuntivi". **Per saperne di più:**

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/nota-informativa-importante-su-modafinil-11062019> Copyright AIFA ©

A cura di Manuela Contin

Arrivederci a settembre!

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 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