



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 133  
26 novembre 2012  
Anno XII

## IN QUESTO NUMERO:

1. **VARIAZIONI STAGIONALI delle CONCENTRAZIONI di DOPAMINA STRIATALE nella MALATTIA di PARKINSON**
2. **BENZODIAZEPINE e RISCHIO di DEMENZA negli ANZIANI**
3. **NUOVE IMPORTANTI INFORMAZIONI di SICUREZZA sul RISCHIO di EPATOTOSSICITÀ ASSOCIATO all'USO di AGOMELATINA**
4. **IL SITO WEB: "PATIENT VIEW"**

### 1. VARIAZIONI STAGIONALI delle CONCENTRAZIONI di DOPAMINA STRIATALE nella MALATTIA di PARKINSON

Studi di neuroimmagine mediante tomografia ad emissione di positroni con il tracciante 6-[<sup>18</sup>F]fluoro-L-Dopa (FDOPA-PET) hanno suggerito in passato una possibile variazione stagionale nella capacità di sintesi del neuromediatore **dopamina** da parte dei neuroni dopaminergici striatali in soggetti sani (*J Neurosci* 2010;30:14691-4), evidenziando una maggiore concentrazione di dopamina nello spazio intersinaptico durante l'autunno e l'inverno rispetto alla primavera e all'estate. Questi dati hanno suscitato interesse nei ricercatori impegnati nello studio di patologie che vedono coinvolta la dopamina cerebrale, come la **malattia di Parkinson**. Un gruppo di ricercatori finlandesi ha analizzato di recente gli esiti di esami FDOPA-PET in una popolazione di 109 pazienti con MP, 89 dei quali "de novo", confrontando la captazione di dopamina nei nuclei del putamen e del caudato in un gruppo di pazienti esaminati in autunno-inverno (n=60) vs un gruppo esaminato in primavera estate (n=49) (*Neurosci Lett* 2012;530:80-4). I due gruppi di pazienti erano paragonabili per età, sesso e severità dei sintomi parkinsoniani. Dall'analisi è emersa una captazione di dopamina a livello del putamen destro maggiore di circa il 15% (p<0,05) nei pazienti esaminati in autunno-inverno rispetto a quelli esaminati in primavera-estate. Inoltre, lo studio suggerirebbe anche un effetto della stagione di nascita sulla funzionalità dopaminergica striatale, con livelli di captazione di dopamina maggiori (8-16%, p<0,05) nei pazienti nati nei mesi invernali e primaverili. Pur riconoscendo alcuni dei limiti metodologici della ricerca (disegno retrospettivo, confronto intersoggettivo, eterogeneità della popolazione esaminata), gli autori sottolineano la concordanza di questi risultati con i dati precedentemente descritti nei volontari sani e suggeriscono che la stagione in cui viene effettuata l'analisi FDOPA-PET dovrebbe essere considerata fra le variabili di cui tener conto nell'interpretazione di indagini funzionali del sistema dopaminergico striatale in pazienti con MP. Da osservare comunque che il presunto effetto mediato dalle stagioni

potrebbe essere più evidente in paesi come la Finlandia, in cui i cambiamenti stagionali dei fattori climatici e dei periodi di illuminazione sono particolarmente marcati. Le implicazioni cliniche delle possibili variazioni stagionali della disponibilità di dopamina cerebrale in pazienti con MP non sono peraltro conosciute. Alcuni pazienti riportano l'impressione soggettiva di una variabilità della sintomatologia al cambiare delle stagioni, ma l'unico studio clinico che ha preso specificatamente in considerazione questo aspetto in pazienti con MP non ha evidenziato nessuna variazione significativa intrasoggettivo nel punteggio della scala UPDRS in relazione alle diverse stagioni in cui venivano valutati i sintomi (*Mov Dis* 2005;20:476-9). Il dato infine di un possibile effetto della stagione di nascita sulla capacità di sintesi della dopamina striatale potrebbe essere indice di fattori gestionali o perinatali ancora da definire in grado di esercitare un effetto sulla funzionalità dopaminergica, decenni più avanti.

*A cura di Manuela Contin*

### 2. BENZODIAZEPINE e RISCHIO di DEMENTIA negli ANZIANI

Le benzodiazepine (BZD) sono una classe di farmaci principalmente utilizzati per il trattamento dei sintomi d'ansia e dei disturbi del sonno. Sono ampiamente prescritte nei paesi occidentali, anche nella popolazione anziana (>65 anni), e nonostante l'esistenza di linee guida che ne consigliano l'utilizzo per una durata limitata ad un paio di settimane, vengono sovente assunte cronicamente anche per molti anni. L'effetto a breve termine delle BDZ a livello cognitivo è ben conosciuto (*Curr Pharm Des* 2002;8:45-58), ed è mediato dall'interazione con i recettori dell'acido gamma-aminobutirrico (GABA), uno dei principali neurotrasmettitori a carattere inibitorio del sistema nervoso centrale. Al contrario gli effetti a lungo termine delle BDZ sul sistema cognitivo sono ancora oggetto di controversie (*J Epidemiology Community Health* 2012;66:869-73; *Age Ageing* 2009;38:226-8). Un gruppo di ricercatori francesi ha di recente pubblicato i risultati di uno studio prospettico di coorte sull'invecchiamento cerebrale normale e patologico

denominato PAQUID, nel quale 3.777 persone di età > 65 anni sono state seguite a partire dal 1987, per oltre 20 anni, con visite periodiche ogni 2 o 3 anni circa ([BMJ 2012;345:e6231](#)). Da questa popolazione sono stati selezionati 1.063 soggetti (età media 78 anni), che al momento dell'arruolamento non presentavano demenza e non avevano utilizzato BDZ nei primi tre anni di *follow-up*. Durante i 15 anni di osservazione sono stati diagnosticati 253 casi di demenza (23,8%), di cui 30 (32%) tra i nuovi consumatori di BDZ (n=95) e 223 (23%) tra coloro che non ne facevano uso (n=968). La diagnosi di demenza veniva formulata in base ai criteri del "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders" (DSM-III-R) e confermata clinicamente da un neurologo. Gli autori hanno calcolato un *hazard ratio* (HR) di demenza pari a 1,60 nei soggetti che avevano iniziato ad utilizzare BDZ tra il terzo e il quinto anno del *follow-up*. Dall'analisi inoltre dei dati raccolti da un secondo studio complementare caso-controllo di tipo nidificato (467 pazienti con demenza e 1.810 controlli), l'uso di BDZ è risultato associato ad un aumento di circa il 50% del rischio di demenza (*odds ratio*-OR 1,55) rispetto ai non utilizzatori. I risultati erano simili tra gli utilizzatori di lunga data (OR 1,56) e gli utilizzatori recenti (OR 1,48), ma raggiungevano la significatività statistica solo per i primi. Questo studio presenta diversi punti di forza, quali il disegno prospettico, la numerosità della popolazione analizzata, il basso numero di *drop-out* nonostante il lungo periodo di osservazione longitudinale, la identificazione dei pazienti con demenza tramite il doppio strumento dei test neuropsicologici e della valutazione clinica. Fra i punti di debolezza, il numero relativamente basso di nuovi utilizzatori di BDZ all'inizio del *follow-up* e la mancata raccolta di dati relativi a diagnosi di disturbi d'ansia o del sonno, possibili sintomi prodromici di demenza ([Ann Neurol 2008;64:492-8](#)), per cui non è stato possibile aggiustare i risultati in base a questi fattori. I ricercatori concludono mettendo in guardia da un uso non controllato delle BDZ, ricordando anche come il loro utilizzo si possa associare, specie nell'anziano, ad un aumentato rischio di cadute e delle relative fratture ([BMJ 2001;322:704-8](#)).

*A cura di Giovanna Lopane*

### 3. NUOVE IMPORTANTI INFORMAZIONI di SICUREZZA sul RISCHIO di EPATOTOSSICITÀ ASSOCIATO all'USO di AGOMELATINA

Segnaliamo questo mese la Nota Informativa Importante diramata dall'Agenzia Italiana del Farmaco nell'ottobre scorso in merito alle nuove segnalazioni di tossicità grave associate all'uso di **agomelatina** (Valdoxan®, Les Laboratoires Servier, Francia; Thymanax®, Servier Industries Ltd, Irlanda), autorizzata per il trattamento di episodi di **depressione maggiore** negli adulti. Come ricordato nel documento "il rischio di innalzamento delle transaminasi nei pazienti che assumono agomelatina è noto fin dalla sua

autorizzazione, nel febbraio 2009. Episodi di insufficienza epatica, innalzamenti degli enzimi epatici, epatite e ittero sono stati riportati in pazienti trattati con agomelatina nell'esperienza post-marketing. La maggior parte di queste anomalie si è verificata nel corso dei primi mesi di trattamento. Le transaminasi sieriche sono solitamente tornate a livelli normali con l'interruzione del trattamento con agomelatina". Il Comitato per i Medicinali per Uso Umano dell'Agenzia Europea dei Medicinali ha di recente analizzato tutti i dati derivanti dalle sperimentazioni cliniche e dall'esperienza post-marketing sull'aumento delle transaminasi con l'uso di agomelatina concludendo che "le Informazioni sul Prodotto devono essere ampliate con l'inclusione di nuove avvertenze, di ulteriori controlli sui test di funzionalità epatica in caso di aumento del dosaggio e di un ulteriore promemoria relativamente alle avvertenze già esistenti sulla funzionalità epatica. I medici devono ricordare inoltre che **agomelatina è controindicata nei pazienti affetti da disfunzioni epatiche, quali cirrosi o epatopatie in atto**". Per saperne di più: [http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/dhpc\\_agomelatine\\_25\\_09\\_2012\\_fina\\_l\\_draft\\_3.pdf](http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/dhpc_agomelatine_25_09_2012_fina_l_draft_3.pdf). Copyright © AIFA *A cura di Manuela Contin*

### 4. IL SITO WEB: "PATIENT VIEW"

**PatientView** (<http://www.patient-view.com>) è una società inglese che si occupa di editoria, consulenza e ricerche di mercato, creata per sostenere il principio che "l'opinione del paziente debba essere considerata in ogni decisione sanitaria di rilievo". L'attività principale di **PatientView** è collegare tra di loro le organizzazioni ONLUS di pazienti, per rendere la loro azione più incisiva e efficace. Per questo, ha censito e raccolto in specifici repertori le organizzazioni di pazienti in Europa (<http://patientview.posterous.com/4th-edition-of-the-european-patient-group-dir>) e produce rapporti su specifici temi in ambito sanitario. I più recenti riguardano l'opinione di 300 organizzazioni di pazienti sulla reputazione delle industrie di dispositivi medici (<http://patientview.posterous.com/123866702#>), la valutazione dell'impatto e dell'efficacia delle organizzazioni di pazienti (<http://patientview.posterous.com/benchmarking-the-impact-of-the-patient-movement-86216>) e delle migliori "app" per smartphone dedicate alla salute (<http://www.patient-view.com/-bull-directories.html>)

*A cura di Fiorenzo Albani*

#### 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** Fiorenzo Albani, Manuela Contin, Giovanna Lopane, Roberto Riva; **Segreteria di redazione** Antonella Ferretti

c/o Laboratorio di Neurofarmacologia Clinica, Clinica Neurologica, Via Foscolo 7- 40123 Bologna

Tel: 0512092750; Fax: 0512092751

**E-mail:** [dsn.farmaco@unibo.it](mailto:dsn.farmaco@unibo.it)

<http://www.dibinem.unibo.it/>

**Stampa** in proprio

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