



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 154
30 ottobre 2014
Anno XIV

IN QUESTO NUMERO:

1. **MALNUTRIZIONE e MALATTIA di PARKINSON**
2. **MEDICINALI CONTENENTI VALPROATO e LORO UTILIZZO in GRAVIDANZA: le RACCOMANDAZIONI del COMITATO per la FARMACOVIGILANZA dell'AGENZIA EUROPEA del FARMACO**
3. **SICUREZZA dei PAZIENTI e RIDUZIONE degli SPRECHI: la LISTA dei FARMACI da EVITARE**
4. **INTERAZIONI FARMACI-ALIMENTI: le LINEE GUIDA della FOOD and DRUG ADMINISTRATION**

1. MALNUTRIZIONE e MALATTIA di PARKINSON

Non è raro riscontrare nei pazienti affetti da Malattia di Parkinson (MP) uno stato di malnutrizione per difetto, con una prevalenza fino al 24% ed un rischio compreso tra il 3 ed il 60% (*Nutr Rev 2011;69:520-32*). Tale perdita di peso sarebbe riconducibile a numerosi fattori, fra i quali: aumentato fabbisogno energetico conseguente all'ipertono muscolare ed alle discinesie indotte dall'uso cronico di farmaci dopaminergici; difficoltà nella deglutizione e nella masticazione; alterazione della motilità intestinale; perdita dell'appetito, del senso del gusto e dell'olfatto; ridotta efficienza dei sistemi dopaminergici nel controllo del centro della fame; senso di nausea indotto dalle terapie farmacologiche (*Mov Disord 2009;24:1881-92*). Uno studio recente ha esaminato lo stato nutrizionale di un gruppo di 75 pazienti anziani (età > 65 anni), affetti da MP, in terapia cronica con farmaci dopaminergici: 92% con levodopa (LD), 75% con agonisti dopaminergici (DA), 67% con entrambi. Il rischio di malnutrizione per difetto è stato rintracciato nel 35% dei pazienti in esame (*Mov Disord 2014;29:1543-7*). Le informazioni riguardanti lo stato nutrizionale dei pazienti sono state ottenute somministrando il questionario denominato Mini Nutritional Assessment (MNA), assieme ad una serie di altri questionari per indagare abitudini di vita e possibili fattori di rischio, quali consumo di alcol, depressione, stato cognitivo. Dall'analisi dei dati è risultato che i pazienti in terapia con LD presentavano uno stato nutrizionale peggiore, indipendentemente da qualsiasi altro fattore. Inoltre, più elevato era il dosaggio giornaliero di LD, maggiore risultava il rischio di malnutrizione. Speculativamente, numerosi fattori possono giustificare la correlazione negativa tra LD e stato nutrizionale nei pazienti con MP. Come ricordato precedentemente, le discinesie indotte dalla LD possono determinare un maggiore consumo energetico e compromettere la fase orale dell'alimentazione (masticazione e deglutizione). Anche le diete ipoproteiche suggerite per ottimizzare l'assorbimento delle dosi di LD e ridurre la variabilità della risposta terapeutica agli stadi più avanzati della malattia possono contribuire alla perdita di peso (*Mov Disord 2006;21:1229-31*). E' stato inoltre ipotizzato un effetto diretto della LD sul metabolismo del tessuto adiposo

(*Eur J Clin Pharmacol 2008;64:863-70*), così come sul consumo glucidico del tessuto muscolare, e su di una serie di ormoni, compresa la prolattina, potenzialmente coinvolti nei comportamenti alimentari (*J Endocrinol 1997;153:423-8*). L'analisi dei dati ha d'altro canto dimostrato un'assenza di correlazione tra stato nutrizionale dei pazienti e uso di farmaci DA. In passato l'utilizzo di DA, in particolare di pramipexolo, è stato associato ad aumento di peso (*Mov Disord 2006;21:1972-4*), fenomeno possibilmente riconducibile ad un effetto farmacologico diretto sui recettori dopaminergici D3 del sistema limbico, coinvolti nel controllo dell'alimentazione. Il miglioramento del tono dell'umore nei pazienti in terapia con DA è un altro fattore che potrebbe influire sull'aumento di peso (*J Neurol 2006;253:601-7*). I DA sembrerebbero inoltre indurre un comportamento alimentare compulsivo in alcuni pazienti (*Curr Drug Saf 2012;7:63-75*). Fra i limiti dello studio, il disegno sperimentale trasversale, che non permette di stabilire nessuna relazione causa-effetto, e l'esiguità del campione di pazienti esaminato. Studi ulteriori sono necessari per chiarire gli aspetti nutrizionali nei pazienti con MP e prevenire i possibili stati carenziali.

A cura di **Giovanna Lopane**

2. MEDICINALI CONTENENTI VALPROATO e LORO UTILIZZO in GRAVIDANZA: le RACCOMANDAZIONI del COMITATO per la FARMACOVIGILANZA dell'AGENZIA EUROPEA del FARMACO

A distanza di un anno dall'avvio della rivalutazione dell'uso dell'acido valproico (VPA) in gravidanza intrapresa dall'Agenzia Europea del Farmaco (EMA) (vedi n° 143 di **neuro...Pillole**), il comitato competente per la valutazione dei rischi di sicurezza per i medicinali per uso umano (PRAC) ha raccomandato il rafforzamento delle restrizioni all'utilizzo, a causa del rischio di malformazioni e di problemi di sviluppo nei bambini esposti al farmaco in utero. In particolare: "Il valproato non deve essere utilizzato per trattare l'epilessia o il disturbo bipolare nelle donne che sono o possono restare incinte a meno che altri trattamenti non siano risultati inefficaci o non tollerati. Le donne per cui il valproato rappresenta l'unica scelta terapeutica, dopo che sono state trattate senza successo

con altri trattamenti, devono utilizzare metodi contraccettivi efficaci e la terapia deve essere iniziata e supervisionata da un medico con esperienza nel trattare queste condizioni. Le donne a cui è stato prescritto il valproato non devono smettere di assumere il farmaco senza aver prima consultato il proprio medico". Il Comitato riconosce che il valproato rimane la scelta terapeutica per pazienti in cui altri trattamenti non sono stati efficaci o non sono stati tollerati, sottolineando però che le donne e i professionisti sanitari devono essere meglio informati sui rischi di esposizione al farmaco in utero. Viene ricordato come studi recenti abbiano dimostrato una percentuale di rischio di problemi dello sviluppo fino al 30-40% nei bambini di età prescolare esposti al valproato in utero, comprendenti ritardo nell'iniziare a camminare e a parlare, problemi di memoria, difficoltà nell'eloquio e nel linguaggio e ridotta abilità intellettuale. Dai dati disponibili, i bambini esposti al valproato in utero presenterebbero anche un rischio aumentato di disturbi dello spettro autistico (circa 3 volte maggiore rispetto alla popolazione generale). Il rischio stimato di malformazioni alla nascita, come difetti del tubo neurale e palatoschisi è dell'11% nei neonati esposti al valproato rispetto al 2-3% nella popolazione generale. In base alle raccomandazioni del PRAC, i riassunti delle caratteristiche del prodotto e i fogli illustrativi nei paesi dell'Unione Europea devono essere aggiornati con le ultime informazioni e raccomandazioni utili per gli operatori sanitari ed i pazienti. Per saperne di più:

<http://www.agenziafarmac.gov.it/content/raccomandazioni-prac-su-valproato-10102014> Copyright © AIFA

A cura di Manuela Contin, Roberto Riva

3. SICUREZZA dei PAZIENTI e RIDUZIONE degli SPRECHI: la LISTA dei FARMACI da EVITARE

In tema di appropriatezza prescrittiva e contenimento degli sprechi, segnaliamo l'iniziativa della Fondazione Gimbe che ha tradotto in italiano, dalla rivista indipendente "*Prescrivere International*", una lista di 54 farmaci dal profilo rischio-beneficio sfavorevole [Evidence 2014;6(9):e1000890]. Come ricordato nell'articolo, "per definire il profilo rischio-beneficio di un farmaco *Prescrivere* segue una metodologia rigorosa che prevede la revisione sistematica della letteratura, l'identificazione di *end-point* rilevanti per i pazienti, la definizione della gerarchia delle evidenze, il confronto con i trattamenti standard e l'analisi degli effetti avversi sia noti che potenziali". I farmaci sono riportati nella lista per aree terapeutiche, specificando per ciascuna molecola le principali motivazioni per cui il profilo rischio-beneficio è considerato sfavorevole. Per quanto riguarda il campo neurologico, la lista si sofferma sui farmaci utilizzati per la **malattia di Alzheimer: donezepil, galantamina e rivastigmina**, inibitori della colinesterasi, e **memantina**, antagonista del recettore NMDA del glutammato. A tutti questi farmaci viene attribuito un effetto sintomatico minimo e transitorio, a fronte di numerosi effetti avversi (neuropsichiatrici, gastrointestinali e cardiaci), e nessuna efficacia nel rallentare la progressione verso la perdita di autonomia. In ambito psichiatrico, vengono presi in considerazione tre farmaci **antidepressivi**, potenzialmente associati a gravi effetti

indesiderati e non più efficaci di altre molecole: **agomelatina** (vedi n° 133 di *neuro...Pillole*), associato al rischio di epatossicità e gravi disturbi cutanei, inclusa la sindrome di Stevens-Johnson; **duloxetina cloridrato** e **venlafaxina**, inibitori della ricaptazione di serotonina e noradrenalina, associati al rischio di disturbi cardiaci per la loro attività noradrenergica.

A cura di Manuela Contin

4. INTERAZIONI FARMACI-ALIMENTI: le LINEE GUIDA della FOOD and DRUG ADMINISTRATION

L'importanza delle potenziali interazioni fra farmaci, alimenti, prodotti erboristici ed integratori è stata più volte sottolineata nel nostro Notiziario. Fra gli esempi più eclatanti, l'interazione farmacocinetica fra **farmaci e pompelmo**, identificata per più di 85 molecole: l'azione inibitoria di alcuni dei componenti del pompelmo sull'isoenzima CYP3A4 del citocromo P450, coinvolto nel metabolismo di circa il 50% dei farmaci in circolazione, si può tradurre in un aumento anche marcato della biodisponibilità orale dei farmaci assunti in concomitanza, con un potenziamento dell'effetto farmacologico e la possibile comparsa di reazioni avverse, anche fatali (vedi n° 134 di *neuro...Pillole*). L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha di recente richiamato l'attenzione degli operatori sanitari su queste tematiche, proponendo fra l'altro una **sintesi delle Linee guida sulle interazioni farmaci-alimenti** elaborate nel 2014 dalla Food and Drug Administration statunitense in collaborazione con la Lega nazionale dei consumatori. Come evidenziato dall'AIFA, "la guida riporta le principali interazioni di alimenti e bevande con i più comuni farmaci impiegati per il trattamento di allergie, artriti, dolore e febbre, ansia, disturbi cardiovascolari, malattia da reflusso gastroesofageo e ulcere, ipotiroidismo, infezioni, disturbi psichiatrici e osteoporosi. Indica inoltre quali alimenti e/o bevande andrebbero evitati o ridotti e quali farmaci vanno assunti a stomaco pieno o vuoto". Per saperne di più:

http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/sintesi_interazioni_farmaci_alimenti.pdf 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
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, 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