



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 169  
27 Febbraio 2016  
Anno XVI

## IN QUESTO NUMERO:

1. **INIBITORI di POMPA PROTONICA e AUMENTATO RISCHIO di DEMENZA negli ANZIANI**
2. **RIVASTIGMINA nel TRATTAMENTO dei DISTURBI della MARCIA nei PAZIENTI con MALATTIA di PARKINSON**
3. **NUOVE e IMPORTANTI RACCOMANDAZIONI RELATIVE agli EFFETTI IMMUNOSOPPRESSIVI di FINGOLIMOD (GILENYA®)**
4. **IL SITO WEB: "ENCePP"**

### 1. INIBITORI di POMPA PROTONICA e AUMENTATO RISCHIO di DEMENZA negli ANZIANI

Si susseguono le segnalazioni dei molteplici, possibili rischi associati all'uso cronico degli **inibitori di pompa protonica** (IPP, fra gli altri, omeprazolo, esomeprazolo, pantoprazolo), farmaci largamente utilizzati nel trattamento di patologie gastriche, quali ulcere, reflusso gastroesofageo e come "protettivi" nei confronti delle possibili lesioni gastriche derivanti dall'assunzione di farmaci antiinfiammatori non steroidei. Dopo la recente segnalazione dell'aumentato rischio di eventi cardiaci acuti, tra cui l'infarto del miocardio, riconducibili all'impiego degli IPP (*PLoS One* 2015;10(6): e0124653), uno studio pubblicato questo mese su *Jama Neurology* pone in evidenza il dato del possibile aumentato rischio di demenza in soggetti anziani (> 75 anni) associato all'utilizzo di IPP (*JAMA Neurol*.doi:10.1001/jamaneurol.2015.4791). Lo studio, osservazionale prospettico, è stato effettuato analizzando le prescrizioni di IPP fatte fra il 2004 e il 2011 a soggetti, sia ricoverati che ambulatoriali, aderenti alla maggiore assicurazione sanitaria pubblica obbligatoria tedesca. Dei 73.679 pazienti considerati reclutabili per l'analisi, senza segni di demenza di base, 2950 (età media 84 anni, 77% donne), sono risultati in terapia "regolare" (almeno una prescrizione ogni trimestre in un intervallo di 18 mesi) con IPP. L'incidenza di demenza è risultata aumentata di 1,4 volte in questo sottogruppo di pazienti, rispetto ai 70.729 pazienti non trattati, paragonabili per età e sesso. Pur con alcuni limiti metodologici, riconducibili all'utilizzo del data-base sanitario-assicurativo, gli autori ricordano che i risultati dell'analisi sono in linea con i dati di loro precedenti ricerche (*Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2015;265:419-28), sottolineando comunque che lo studio è in grado di suggerire unicamente un'associazione statistica fra uso di IPP e rischio di demenza. Come osservato nell'editoriale di commento al lavoro (*JAMA Neurol*.doi:10.1001/jamaneurol.2015.4931), l'incidenza di demenza e la prevalenza di patologia cerebrale (deposizione di amiloide, atrofia), sono alte nei soggetti molto anziani. Anche un

rischio relativamente basso di demenza può risultare in un rischio sostanzialmente aumentato nei soggetti più anziani, andando ad incrementare il numero di pazienti con demenza nella popolazione generale. Un aumento, ad esempio, pari a 1,4 volte di rischio di demenza, come rintracciato in questo studio, porterebbe il tasso stimato d'incidenza di demenza da un 6% annuo (*Alzheimers Dement* 2016;12:170-83) a circa l'8,4%. Il dato in questione è pertanto importante e merita ulteriori studi prospettici, randomizzati, su ampie casistiche di soggetti. Quanto ai possibili meccanismi sottesi, gli IPP possono attraversare la barriera emato-encefalica (*J Alzheimers Dis* 2010;19:573-89), e dai dati sperimentali sembrerebbero interagire nei processi di formazione della placca amiloide (*PLoS One* 2013;8(3):e58837), una delle caratteristiche microscopiche principali della malattia di Alzheimer. Altri studi hanno suggerito una possibile associazione fra utilizzo di IPP e basse concentrazioni di vitamina B12 (*JAMA* 2013;310:2435-42), la cui carenza si associa a deficit neurologici e può incidere negativamente sui processi cognitivi (*Br J Nutr* 2012;108:1948-61).

*A cura di Manuela Contini*

### 2. RIVASTIGMINA nel TRATTAMENTO dei DISTURBI della MARCIA nei PAZIENTI con MALATTIA di PARKINSON

Alcuni dei sintomi che possono complicare le fasi avanzate della Malattia di Parkinson (MP), quali disturbi cognitivi, dell'equilibrio e del cammino, sono il risultato di complesse interazioni multisistemiche che non coinvolgono solamente il sistema dopaminergico nigrostriatale. In queste interazioni, un ruolo importante è ricoperto dal sistema colinergico, la cui azione è mediata dal neurotrasmettitore acetilcolina. Tra i sintomi correlati al deficit del sistema colinergico si annoverano i disturbi del cammino e dell'equilibrio, inclusi i fenomeni di "freezing" della marcia, causa frequente di cadute nei pazienti con MP (*Behav Brain Res* 2011;221:564-73), per i quali il trattamento con levodopa (LD) spesso risulta inefficace o insufficiente. Nella ricerca di strategie terapeutiche alternative è stato ipotizzato un possibile ruolo di agenti in grado di supplire alla

neurodegenerazione colinergica, quali gli **inibitori** dell'**acetilcolinesterasi** (donepezil, galantamina, rivastigmina). Questi farmaci esercitano la loro azione legandosi all'enzima acetilcolinesterasi, deputato alla degradazione dell'acetilcolina, rallentandone l'inattivazione e facilitando la neurotrasmissione colinergica. Uno studio di fase II pubblicato questo mese sulla rivista *Lancet Neurology* ha testato l'efficacia della **rivastigmina** (RIV) sui disturbi del cammino e dell'equilibrio in una popolazione di pazienti con MP (*Lancet Neurol* 2016;15:249-58). Centotrenta pazienti sono stati reclutati per lo studio, condotto in doppio cieco contro placebo, suddivisi in due gruppi, randomizzati a ricevere, per 32 settimane, rispettivamente placebo vs RIV a dosi crescenti, da 3 fino a 12 mg/die. Tutti i pazienti non presentavano sintomi di demenza ed erano considerati ad alto rischio di caduta (storia clinica con una media di almeno 5 cadute/anno). L'obiettivo principale dello studio era documentare un eventuale miglioramento nella variabilità del passo, considerata un indicatore del rischio di caduta. La valutazione del cammino, lungo un percorso di 18 metri, è stata effettuata in tre condizioni: cammino libero; cammino+compito verbale semplice (dire parole che iniziano per una certa lettera); cammino + compito verbale complesso (dire parole che iniziano con due lettere consecutive). L'analisi dei risultati ha mostrato un miglioramento significativo con RIV nelle prime due condizioni, rispettivamente del 28% (p=0.002) e del 21% (p=0.045), mentre non sono state osservate differenze significative fra i due trattamenti nella condizione di cammino durante compiti verbali complessi. La frequenza delle cadute è risultata ridotta nel gruppo trattato con RIV per tutta la durata dello studio, mentre il farmaco non è risultato efficace nel ridurre gli episodi di *freezing*. Un alto numero di effetti indesiderati è stato registrato in tutti i pazienti coinvolti nello studio, indipendentemente dal trattamento, fenomeno in parte riconducibile all'alta presenza di comorbidità in questa coorte di pazienti con MP complicata. Più frequenti nel gruppo con RIV gli effetti indesiderati gastrointestinali, specie nausea e vomito. I risultati ottenuti sembrano promettenti, ma come viene sottolineato nell'editoriale a commento di questo articolo (*Lancet Neurol* 2016;15:232-3) alcuni aspetti sono ancora da chiarire, come i possibili diversi effetti della RIV sulla stabilità posturale statica o dinamica. Uno studio di fase III è necessario sia per confermare questi risultati, sia per valutare l'effettivo costo-beneficio di un eventuale trattamento con RIV nell'instabilità della marcia.

**A cura di Giovanna Lopane**

### 3. NUOVE e IMPORTANTI RACCOMANDAZIONI RELATIVE agli EFFETTI IMMUNOSOPPRESSIVI di FINGOLIMOD (GILENYA®)

Con una Nota Informativa Importante del 7 gennaio scorso l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha diramato nuove raccomandazioni in merito ai possibili **effetti indesiderati immunosoppressivi** associati all'uso di **fingolimod** (Gilenya®), farmaco utilizzato in monoterapia nel trattamento della sclerosi multipla recidivante-remittente ad elevata attività

(vedi n° 125 e 128 di *neuro...Pillole*). Come evidenziato nel comunicato "a causa dei suoi effetti immunosoppressivi, fingolimod può predisporre all'insorgenza di gravi reazioni avverse, quali carcinoma basocellulare, leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) e altre infezioni da patogeni opportunisti, comprese le infezioni del sistema nervoso centrale". Le informazioni sul medicinale sono state recentemente aggiornate, mettendo in evidenza questi rischi e le relative precauzioni. Nel caso del carcinoma basocellulare, viene raccomandato di eseguire un controllo medico della cute prima e durante il trattamento (almeno annualmente). Quanto alla PML, è un'infezione opportunistica causata dal virus JC, che può rivelarsi fatale o determinare grave disabilità. Tra i sintomi, debolezza, perdita di visione, disturbi della parola e deterioramento cognitivo. Viene raccomandato che "prima di iniziare il trattamento con fingolimod sia disponibile una risonanza magnetica (RM) basale (di norma effettuata entro 3 mesi dall'inizio del trattamento) da usare come riferimento. Durante le RM di routine, i medici devono prestare particolare attenzione alle lesioni indicative di PML. In caso di sospetta PML, si deve eseguire immediatamente una RM con finalità diagnostiche e si deve interrompere il trattamento con fingolimod fino a quando la PML non sia stata esclusa".

Per saperne di più:

[http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Gilenya-DHPC-PML\\_7-gennaio-2016.pdf](http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Gilenya-DHPC-PML_7-gennaio-2016.pdf) Copyright © AIFA

**A cura di Manuela Contin**

#### 4. IL SITO WEB: "ENCePP"

L'European Network of Centres for Pharmacoepidemiology & Pharmacovigilance (ENCePP), (<http://www.encepp.eu/>) è una iniziativa coordinata dalla Agenzia Europea dei Medicinali che raccoglie competenze e risorse in farmacoepidemiologia e farmacovigilanza di tutta Europa. ENCePP vuole rafforzare il monitoraggio del rapporto rischio/beneficio dei prodotti medicinali attraverso studi post-autorizzazione indipendenti, multi-centrici e di alta qualità. La partecipazione è volontaria, e nuovi partner (centri di ricerca o network di centri) sono i benvenuti.

**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, 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](mailto:dsn.farmaco@unibo.it)

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

**Stampa** in proprio

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