



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 211
17 dicembre 2019
Anno XIX

IN QUESTO NUMERO:

1. USO di ANTIDEPRESSIVI e RISCHIO di MALATTIA di PARKINSON nell'AZIENDA USL di BOLOGNA: uno STUDIO di COORTE STORICA
2. FARMACI EQUIVALENTI: il "POSITION PAPER" della SOCIETA' ITALIANA di FARMACOLOGIA
3. LEMTRADA® per la SCLEROSI MULTIPLA: le MISURE per MINIMIZZARE il RISCHIO di GRAVI EFFETTI COLLATERALI RACCOMANDATE dall'AGENZIA EUROPEA dei MEDICINALI
4. RINGRAZIAMENTI ai REDATTORI ESTERNI di *neuro...PILLOLE* - ANNO 2019

1. USO di ANTIDEPRESSIVI e RISCHIO di MALATTIA di PARKINSON nell'AZIENDA USL di BOLOGNA: uno STUDIO di COORTE STORICA

La depressione è considerata uno dei "sintomi prodromici" non motori della Malattia di Parkinson (MP), insieme a disturbi del sonno, iposmia, stipsi, eccessiva sonnolenza diurna, impotenza e problemi urinari. Uno studio recente a cura, fra gli altri, di un gruppo di ricercatori del nostro Dipartimento e dell'IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna (ISNB) ha preso in esame l'associazione fra l'utilizzo di antidepressivi, inteso come misura indiretta di depressione, e il successivo esordio della MP, diagnosticato clinicamente nell'Azienda USL (AUSL) di Bologna tra il 2005 e il 2017 (*J Neurol Sci* 2019;405:116421). Abbiamo chiesto al dottor **Corrado Zenesini**, neuroepidemiologo e statistico dell'ISNB, primo autore dello studio di illustrarci la sua ricerca.

La Redazione

Solo due studi hanno finora indagato la relazione fra esposizione a farmaci antidepressivi e rischio di MP. Uno studio condotto nella popolazione danese ha evidenziato un rischio aumentato di trattamento con farmaci antiparkinsoniani in seguito ad utilizzo di farmaci antidepressivi, compreso il litio (*J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:781-3). Lo stesso dato è emerso da uno studio condotto in Gran Bretagna attingendo dalla banca dati di ricerca di medicina generale (*J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;77:671-4). Il disegno del nostro studio è stato di coorte storica. Questa coorte era composta da tutti i soggetti con più di 35 anni residenti nell'AUSL di Bologna nel 2005, escludendo chi nei 3 anni precedenti aveva fatto uso di antidepressivi. Questi soggetti erano seguiti nel tempo e sono stati considerati esposti (depressi) coloro che in un anno avevano ricevuto prescrizioni di antidepressivi corrispondenti ad almeno 180 giorni di terapia. I farmaci considerati sono stati: "inibitori non selettivi della ricaptazione delle monoamine" (N06AA), "inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina" (N06AB) e "altri antidepressivi" (N06AX). Le prescrizioni di farmaci sono state individuate attraverso i flussi amministrativi aziendali AFT (Assistenza Farmaceutica Territoriale) e FED (Farmaci a Erogazione Diretta). L'*outcome* (esordio di MP) è stato individuato attraverso "ParkLink", progetto di ricerca coordinato dall'ISNB e condotto su tutto il territorio dell'AUSL di Bologna. L'obiettivo è di creare,

attraverso la diagnosi clinica dei neurologi partecipanti, sia pubblici che privati, un *database* permanente dei pazienti con MP e parkinsonismi (www.researchgate.net/project/ParkLink-Bologna-a-record-linkage-system-for-Parkinsons-disease-and-parkinsonism). Il disegno di coorte prevede che i soggetti inclusi nello studio vengano osservati fino al verificarsi del primo dei seguenti eventi: esordio MP, migrazione, morte o termine dello studio (2017). L'Hazard Ratio (HR) è una misura sintetica che permette di confrontare nel tempo i casi di MP fra il gruppo di esposti e quello dei non esposti. Valori superiori ad uno indicano che il gruppo dei depressi ha un'incidenza superiore della MP rispetto al gruppo dei non depressi. Nello studio dell'associazione fra l'utilizzo di antidepressivi e l'esordio della MP, in fase di analisi si tiene conto di fattori di confondimento e modificazione d'effetto. Il confondimento si definisce come l'esistenza di un fattore associato all'esposizione e all'esito in esame e responsabile, interamente o in parte, dell'associazione. Le stime al netto dei fattori confondenti vengono chiamate "corrette". Il modificatore d'effetto invece, implica che l'effetto dell'esposizione sull'esito sia diverso in assenza, o in presenza, di questo fattore. In quest'ultimo caso verranno presentate le stime "stratificate" per il modificatore d'effetto. 424.298 soggetti sono stati inclusi nello studio, di questi 34.620 avevano utilizzato per almeno 6 mesi in un anno antidepressivi. Questo gruppo ha presentato un'incidenza superiore della MP con un HR corretto = 1,7 (Intervallo di Confidenza- IC al 95% = 1,3 - 2,3). Stratificando per le variabili risultate modificatori d'effetto si è evidenziato come questa associazione sia più forte per i soggetti < 65 anni (HR = 2,4, IC 95% = 1,6 - 3,6), di genere maschile (HR = 2,2, IC 95% = 1,5 - 3,2) e con poche comorbidità: Chronic Disease Score tra 0 e 4 punti (HR = 1,9, IC 95% = 1,3 - 2,7). Il tempo mediano trascorso fra l'inizio della terapia con antidepressivi e l'esordio della MP è risultato di 3 anni (range interquartile = 2 - 4). Concludendo, questo studio supporta l'ipotesi che la depressione possa essere un sintomo prodromico non motorio che precede la MP nell'AUSL di Bologna. Inoltre, è un esempio di come informazioni provenienti da flussi amministrativi (farmaceutica aziendale) e diagnosi cliniche definite dal neurologo (ParkLink), combinate con una buona base metodologica possano essere utilizzate per la conduzione di studi neuroepidemiologici. **A cura di Corrado Zenesini**

2. FARMACI EQUIVALENTI: il "POSITION PAPER" della SOCIETA' ITALIANA di FARMACOLOGIA

Ci siamo più volte occupati nel nostro Notiziario dei farmaci equivalenti, specie nell'ambito della terapia delle epilessie (vedi n° 170 e 200 di **neuro...Pillole**), e della diffidenza che tuttora ne limita l'utilizzo, sia da parte di molti pazienti, sia degli operatori sanitari. Su questo tema è intervenuta nell'ottobre scorso la Società Italiana di Farmacologia (SIF) con un "position paper" che sottolinea come tuttora sia carente una corretta informazione sull'argomento. Nel documento viene ricordato che "il farmaco di riferimento e gli equivalenti contengono lo stesso principio attivo. Perché un farmaco possa essere dichiarato equivalente occorre dimostrare che alcuni parametri rilevanti per il profilo farmacocinetico, quali il tempo di assorbimento e la concentrazione massima raggiunta nel sangue, non sono diversi rispetto all'intervallo di variabilità ritenuto internazionalmente compatibile con la bioequivalenza e quindi con la loro equivalenza terapeutica.". La "bioequivalenza" fra formulazioni equivalenti e di marca è la condizione richiesta dagli enti regolatori per la loro autorizzazione. Viene sottolineato come la letteratura scientifica più recente abbia escluso problemi nel passaggio da un equivalente ad un altro. Studi retrospettivi hanno invece indicato che la sostituzione multipla da un equivalente all'altro può aumentare il rischio di errori e ridurre l'aderenza alla terapia. In particolare, i pazienti anziani politrattati sono tra le popolazioni a maggiore rischio di errore nell'assunzione dei farmaci. In questi pazienti dispensare sempre lo stesso farmaco, equivalente o non, contribuisce a migliorare l'aderenza terapeutica. La SIF conclude che "l'esperienza nell'uso clinico quotidiano, i dati provenienti dalla letteratura scientifica, la qualità dei percorsi autorizzativi e dei controlli da parte delle autorità regolatorie deve assicurare sanitari e pazienti sulla loro sovrapposibilità in termini di qualità, efficacia e sicurezza". Per saperne di più:

https://www.sifweb.org/documenti/document_2019-10-21_Farmaci%2520Equivalenti

A cura di **Manuela Contin**

3. LEMTRADA® per la SCLEROSI MULTIPLA: le MISURE per MINIMIZZARE il RISCHIO di GRAVI EFFETTI COLLATERALI RACCOMANDATE dall'AGENZIA EUROPEA dei MEDICINALI

Con un comunicato del 15 novembre scorso l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha raccomandato di limitare l'uso del medicinale per la sclerosi multipla **Lemtrada®** (alemtuzumab) a causa di segnalazioni di effetti collaterali rari ma gravi, compresi decessi. Queste raccomandazioni sono l'esito di un processo di rivalutazione dei rischi e benefici avviato nell'aprile del 2019 che aveva già comportato una serie di misure temporanee di contenimento del rischio (vedi n° 206 di **neuro...Pillole**). Come si legge nel comunicato "effetti rari ma gravi che possono verificarsi entro 1-3 giorni dall'infusione di Lemtrada® includono ischemia miocardica, infarto del miocardio, emorragia cerebrale, dissezione arteriosa cervicocefalica, emorragia

alveolare polmonare e trombocitopenia. Gli effetti collaterali autoimmuni che si verificano entro 48 mesi o più dopo l'ultima dose del farmaco comprendono epatite autoimmune ed emofilia A, porpora trombocitopenica immune, disturbi della tiroide e, raramente, nefropatie". Viene raccomandato che Lemtrada® venga usato per trattare la sclerosi multipla recidivante-remittente, se la malattia è altamente attiva nonostante il trattamento con almeno una terapia modificante la malattia o se sta peggiorando rapidamente. Il medicinale inoltre deve essere somministrato solo in ospedali che hanno un accesso immediato ai reparti di terapia intensiva e con specialisti in grado di gestire gravi reazioni avverse. Per saperne di più: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847374/2019.11.15_IT_Lemtrada_Comunicato_EMA.pdf/f3240c5e-c80f-8ec7-76e3-d7be976c9a36 Copyright AIFA ©

A cura di **Manuela Contin**

4. RINGRAZIAMENTI AI REDATTORI ESTERNI DI **neuro...PILLOLE** - ANNO 2019

Anche quest'anno desideriamo rivolgere un ringraziamento particolare ai colleghi che con molta disponibilità hanno offerto il loro prezioso contributo al nostro Notiziario nel corso del 2019:

Dott.ssa Luisa Sambati Dott.ssa Ilaria Cani	Gestione peri-operatoria della terapia antiparkinsoniana - n° 203
Dott.ssa Cinzia Scandellari	Uso dei farmaci di decorso in gravidanza nella sclerosi multipla - n° 205
Dott. Corrado Zenesini	Uso di antidepressivi e rischio di Malattia di Parkinson nell'Azienda USL di Bologna: uno studio di coorte storica - n° 211



Buone Feste!

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