



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 152  
22 luglio 2014  
Anno XIV

## IN QUESTO NUMERO:

1. **ASSETTO ORMONALE e RISCHIO di MALATTIA di PARKINSON nelle DONNE: QUALE RELAZIONE ?**
2. **USO di ANTIDEPRESSIVI in GRAVIDANZA e RISCHIO di DIFETTI CARDIACI nel NEONATO**
3. **NOTA dell'AGENZIA ITALIANA del FARMACO sul POTENZIALE PERICOLO per la VITA da ESPOSIZIONE ACCIDENTALE a FENTANIL per via TRANSDERMICA**
4. **IL SITO WEB: ANCORA sui FARMACI "GENERICI"**

### 1. ASSETTO ORMONALE e RISCHIO di MALATTIA di PARKINSON nelle DONNE: QUALE RELAZIONE ?

Da diversi anni si parla del controverso ruolo neuroprotettivo degli estrogeni nella Malattia di Parkinson (MP). I dati che emergono da vari studi epidemiologici indicano una minore incidenza di MP nelle donne rispetto agli uomini (in un rapporto di 1:2) (*Mov Disord* 2010;25:2695-703); le donne tenderebbero inoltre ad avere un'età d'esordio dei sintomi di MP più avanzata, con una progressione più lenta ed un minor numero di sintomi (*J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:819-24). Queste differenze sono state attribuite, tra l'altro, all'assetto ormonale, al profilo genetico o alle interazioni gene-ambiente, ma fino ad oggi nessun dato è stato realmente confermato. I numerosi studi sperimentali sull'argomento attribuiscono agli estrogeni un effetto neuroprotettivo mediato da proprietà antinfiammatorie (*Brain* 2012;135:124-38), antiapoptosiche (*J Mol Neurosci* 2011;45:236-45) o antiossidanti (*J Korean Med Sci* 2000; 15:327-36). Un recente studio (*Mov Disord* 2014; 29:889-96) ha valutato l'associazione tra MP e vari fattori legati al sesso femminile quali la storia riproduttiva, l'utilizzo di terapie ormonali e/o contraccettive, l'età del menarca, le gravidanze, la menopausa e la relativa Terapia Ormonale Sostitutiva (TOS). Il campione di donne analizzato è stato estrapolato da un pregresso studio di popolazione (NIH-AARP Diet and Health) condotto tra il 1995 e il 1997 che includeva 566.398 soggetti di età compresa tra 50 e 70 anni (40% circa donne) e si proponeva di analizzare le abitudini dietetiche e di vita in relazione all'eziologia del cancro. Lo studio prevedeva la compilazione di un questionario autosomministrato per analizzare le abitudini di vita, la storia riproduttiva e medica dei soggetti. È stato successivamente condotto un follow-up, tra il 2004 e il 2006, sul campione di soggetti sopravvissuti e delle 130.761 donne rivalutate, 410 sono risultate affette da MP, con diagnosi confermata da un neurologo. Dall'analisi dei dati è emerso che:

- il rischio di MP non sembra significativamente associato ad età del menarca, della prima gravidanza, della menopausa, o ad eventuali aborti;

- l'uso di contraccettivi orali mostrerebbe un effetto protettivo nei confronti della MP se usato per un numero di anni > 10, mentre un utilizzo < 5 anni non mostrerebbe alcuna correlazione con la malattia;

- l'utilizzo di TOS in menopausa ha mostrato risultati inconsistenti. Ad esempio è di difficile interpretazione il dato emerso che mostrerebbe un aumentato rischio di MP per le donne che hanno utilizzato la TOS per un numero di anni < 5 (Rischio Relativo = 1,52, 95% di Intervallo di Confidenza 1,11-2,08), mentre non si evidenzia nessuna associazione con la malattia per un utilizzo ≥ 5 anni.

Nell'insieme, dallo studio non sembra emergere un ruolo significativo esercitato dagli ormoni femminili e dai fattori riproduttivi sul rischio di MP. Per stessa ammissione degli autori non è possibile trarre delle conclusioni esaustive dai risultati ottenuti: i limiti maggiori includono la retrospettività dell'analisi dei dati, effettuata partendo da uno studio che aveva finalità diverse in origine e la possibile imprecisione delle informazioni raccolte mediante l'utilizzo di un questionario autosomministrato. Inoltre è molto difficile valutare la reale assunzione di estrogeni a causa della variabilità di fattori confondenti, quali il tipo di estrogeni utilizzati, i relativi dosaggi e formulazioni, la durata dei trattamenti.

*A cura di Giovanna Lopane*

### 2. USO di ANTIDEPRESSIVI in GRAVIDANZA e RISCHIO di DIFETTI CARDIACI nel NEONATO

L'assunzione di antidepressivi, in particolare degli **inibitori selettivi della ricaptazione di serotonina (SSRI)** è stata associata in passato ad un aumentato rischio di difetti congeniti cardiaci nel neonato. In particolare, l'uso di **paroxetina** è stato correlato ad un rischio raddoppiato o triplicato di ostruzione del tratto di efflusso del ventricolo destro (*N Engl J Med* 2007; 356:2675-83; *N Engl J Med* 2007;356:2684-92), mentre la **sertralina** è stata associata a difetti del setto ventricolare (*N Engl J Med* 2007;356:2675-83; *BMJ* 2009;339:b3569). L'argomento è stato riesaminato da un gruppo di ricercatori statunitensi che hanno effettuato dal 2000 al 2007 uno studio di coorte attingendo da un *data base* (Medicaid Analytic eXtract)

che raccoglie i dati demografici e clinico-sanitari della popolazione di 46 stati degli USA (*N Engl J Med* 2014;370:2397-407). Sono state incluse nello studio 949.504 gravidanze: durante il primo trimestre 46.144 donne (6,8%) avevano assunto antidepressivi (SSRI nel 4,9% dei casi). Nel complesso 6403 neonati non esposti agli antidepressivi presentavano difetti cardiaci (72,3 neonati su 10.000) vs 580 neonati esposti (90,1 su 10.000). L'associazione fra uso di antidepressivi e difetti cardiaci è risultata via via più attenuata applicando diversi livelli di aggiustamenti statistici: restringendo in particolare il confronto fra donne con una diagnosi di depressione presenti anche nel gruppo i cui neonati non erano stati esposti ad antidepressivi, il rischio relativo è sceso da 1,25 a 1,12. Come ricordato dagli autori, consumo di fumo e alcol, una dieta materna sbilanciata, diabete ed ipertensione sono variabili più comuni nei soggetti con depressione e sono possibili fattori di rischio per malformazioni cardiache congenite (*Circulation* 2007;115:2295-3014). Una successiva analisi, ristretta al confronto fra donne con depressione, tenendo conto inoltre di una serie di potenziali variabili confondenti prespecificate, ha mostrato un rischio relativo di difetti cardiaci ulteriormente ridotto (1,06). Non è stata rintracciata in particolare nessuna associazione fra uso di paroxetina e ostruzione del tratto di efflusso del ventricolo destro né di sertralina e difetti del setto ventricolare. Fra i limiti dello studio, l'inclusione nell'analisi esclusivamente dei nati vivi, per cui potrebbero non essere state considerate malformazioni cardiache severe associate sovente ad aborti spontanei o ad interruzioni di gravidanza (limite peraltro presente anche nelle indagini precedentemente pubblicate). Gli autori stessi inoltre mettono in guardia circa l'affidabilità e la completezza delle informazioni riguardanti lo stile di vita o la severità del quadro clinico ricavate dal *data base* utilizzato. I risultati di questo ampio studio di coorte di popolazione non sembrano suggerire un aumentato rischio di malformazioni cardiache attribuibili all'assunzione di antidepressivi nel primo trimestre di gravidanza. Nel decidere se continuare o meno la prescrizione di antidepressivi durante la gravidanza i clinici e le donne devono bilanciare i potenziali rischi del trattamento farmacologico con quelli legati ai sintomi depressivi severi non trattati.

*A cura di Manuela Contin*

### 3. NOTA dell'AGENZIA ITALIANA del FARMACO sul POTENZIALE PERICOLO per la VITA da ESPOSIZIONE ACCIDENTALE a FENTANIL per via TRANSDERMICA

Con un comunicato del mese scorso l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha richiamato l'attenzione sui gravi rischi legati ad esposizione accidentale ai cerotti di **fentanil**, potente analgesico oppioide, in soggetti non utilizzatori. Si sono verificati infatti casi di esposizione accidentale a questa formulazione e alcuni hanno avuto esito fatale (tutti riguardanti bambini). Viene raccomandato in particolare agli operatori sanitari di fornire informazioni chiare ai pazienti e a chi si prende cura di loro sul rischio di trasferimento e ingestione dei cerotti e sulla necessità del loro smaltimento in modo appropriato. Attenzione ad esempio bisogna porre al trasferimento

accidentale del cerotto mentre si dorme nello stesso letto. Per evitare l'ingestione accidentale da parte di bambini, il sito di applicazione del cerotto deve essere scelto con cura e l'adesione dello stesso controllata attentamente. È importante inoltre ripiegare il cerotto in modo che la parte adesiva aderisca su se stessa e successivamente il cerotto deve essere eliminato in sicurezza. Da una revisione europea condotta dal PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) è emerso che la mancanza di visibilità del cerotto può aver contribuito ai casi di esposizione accidentale e sono in corso modifiche per migliorare questo aspetto. Copyright © AIFA

*A cura di Manuela Contin*

### 4. IL SITO WEB: ANCORA sui FARMACI "GENERICI"

I farmaci equivalenti (o "generici") sono uno strumento utile per il contenimento della spesa farmaceutica pubblica e privata, ma in Italia il loro utilizzo è ancora modesto rispetto ad altri paesi europei. Sul sito regionale dedicato alla salute è disponibile il "**Prontuario dei farmaci a brevetto scaduto**", uno strumento di consultazione, a disposizione di medici, farmacisti e pazienti, utile per individuare i farmaci senza oneri o a minor costo (<http://www.saluter.it/documentazione/rapporti/equivalenti-prontuario-giugno-2014>). Sul sito della Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Centrale (<http://www.cfavec.it>), invece, è pubblicata una guida che fornisce risposte ai dubbi degli operatori sanitari e del pubblico in generale su questi prodotti: "**farmaci a brevetto scaduto. Perché promuoverne l'uso, la prescrizione e l'assunzione?**".

*A cura di Fiorenzo Albani*

## 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** 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