



IN QUESTO NUMERO:

1. EFFETTI AVVERSI NEUROLOGICI ASSOCIATI alla TERAPIA con ANTIBIOTICI
2. NUOVE RESTRIZIONI sull'USO del VALPROATO in GRAVIDANZA RACCOMANDATE dall'AGENZIA EUROPEA dei MEDICINALI
3. SICUREZZA d'USO dei FARMACI in CORSO di ALLATTAMENTO al SENO: il POSITION STATEMENT del MINISTERO della SALUTE

1. EFFETTI AVVERSI NEUROLOGICI ASSOCIATI alla TERAPIA con ANTIBIOTICI

Gli antibiotici sono fra i farmaci più prescritti, sia in ambito ospedaliero che domiciliare. Se usati in maniera appropriata sono in genere sicuri e ben tollerati. Le reazioni avverse gravi sono rare e quelle di media severità, anche se comuni, sono transitorie e regrediscono spontaneamente nell'arco di alcuni giorni nella maggioranza dei casi (*Clin Infect Dis* 2008;47:735-43). Le reazioni avverse possono interessare il sistema nervoso, sia periferico che centrale. Questo argomento è stato oggetto di una interessante rassegna pubblicata di recente (*Int J Antimicrob Ag* 2017;50:1-8).

1. Antibiotici β -lattamici

Sono fra gli antibiotici più utilizzati: penicilline, cefalosporine, carbapenemi sono ricompresi in questa classe. Il loro utilizzo può essere associato ad un ampio spettro di reazioni avverse neurologiche, ivi comprese le crisi epilettiche. Il meccanismo sotteso alla neurotossicità dei β -lattamici sarebbe riconducibile ad una interferenza o inibizione della funzionalità dei recettori gabaergici ($GABA_A$), con conseguente ipereccitabilità neuronale, depolarizzazione della membrana post sinaptica e diminuzione della soglia di epilettogenesi (*Neuropharmacology* 2003;45:304-14). La benzilpenicillina è la più neurotossica fra le penicilline (Tabella 1). Ansietà, iperattività, confusione, convulsioni e modifiche comportamentali sono state riportate in associazione all'uso di amoxicillina e ampicillina, le due penicilline col più basso rischio di neurotossicità. Per quanto riguarda le cefalosporine, mal di testa e stordimento sono gli effetti avversi neurologici più comuni con questo tipo di antibiotici. La cefalosporina associata al maggior numero di segnalazioni di neurotossicità è il cefepime.

2. Macrolidi

Gran parte delle segnalazioni di neurotossicità, sia pur rare, sono state associate all'uso di eritromicina e claritromicina. Il meccanismo sotteso non è stato ancora chiarito. Fra i fattori di rischio viene sottolineata la ridotta funzionalità renale.

3. Aminoglicosidi

La principale reazione avversa neurologica di questa classe di antibiotici è la tossicità a livello dell'apparato uditivo e vestibolare

dell'orecchio interno. Il meccanismo sotteso a questa reazione sarebbe riconducibile all'attività di chelanti del ferro di queste molecole, con la produzione a cascata di radicali liberi che danneggerebbero irreversibilmente le cellule dell'orecchio. Più raramente gli aminoglicosidi possono causare encefalopatia, neuropatia periferica, blocco neuromuscolare.

4. Fluorochinoloni

Sintomi quali emicrania, stordimento e sonnolenza sono reazioni avverse relativamente comuni dei fluorochinoloni. Più raramente possono essere associati ad agitazione, delirio, encefalopatia, psicosi acuta e crisi epilettiche. Analogamente ai β -lattamici, la neurotossicità di questi agenti è principalmente attribuita all'inibizione dei recettori $GABA_A$. Inoltre, anche la neuropatia periferica è un effetto indesiderato noto di questa classe di antibiotici, associato specialmente all'utilizzo di ciprofloxacina e levofloxacina (*Ann Epidemiol* 2014;4:279-85).

TABELLA 1. REAZIONI AVVERSE NEUROLOGICHE ASSOCIATE ALL'USO DEGLI ANTIBIOTICI

CLASSE DI ANTIBIOTICI/ MOLECOLE	EFFETTI NEUROTOSSICI
1. β-lattamici - Penicilline Benzilpenicillina Penicillina G Piperacillina - Cefalosporine Cefepime	Crisi epilettiche Encefalopatia Psicosi Encefalopatia, mioclono, stato epilettico non convulsivo
2. Macrolidi Eritromicina Claritromicina	Delirio acuto Psicosi, allucinazioni
3. Aminoglicosidi Amicacina Gentamicina Kanamicina, neomicina, streptomycin, tobramicina	Ototoxicità Encefalopatia, neuropatia periferica Blocco neuromuscolare
4. Fluorochinoloni Norfloxacina Enoxacina Ciprofloxacina Levofloxacina	Agitazione Delirio Encefalopatia Emicrania

Tabella riadattata da: Esposito S, et al.: *Int J Antimicrob Ag* 2017;50:1-8

2. NUOVE RESTRIZIONI sull'USO del VALPROATO in GRAVIDANZA RACCOMANDATE dall'AGENZIA EUROPEA dei MEDICINALI

Con un comunicato del 9 febbraio scorso gli esperti del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) hanno diramato nuove misure per evitare l'esposizione in utero del farmaco **valproato** (VPA), autorizzato in Italia nel trattamento dell'epilessia e del disturbo bipolare. Come già riportato (vedi n° 136 e 181 di **neuro... Pillole**), la precedente revisione dell'EMA del 2014 aveva già introdotto avvertenze e limitazioni all'uso del VPA in donne in età fertile, a causa del rischio di malformazioni e di problemi legati allo sviluppo nei bambini esposti al farmaco nel primo trimestre di gravidanza. Sulla base della nuova revisione l'EMA raccomanda di evitare l'uso di VPA in gravidanza, sia nel trattamento del disturbo bipolare, sia dell'epilessia. Per quest'ultima indicazione tuttavia viene riconosciuto che alcune donne potrebbero non essere in grado di sospendere il farmaco durante la gravidanza. In tal caso la continuazione del trattamento necessita di una appropriata valutazione specialistica. Per entrambe le indicazioni il VPA non dovrebbe essere utilizzato nelle donne in età fertile, "salvo che non vengano soddisfatte le condizioni del programma di prevenzione della gravidanza". Tale programma prevede: il coinvolgimento delle pazienti nella valutazione della possibilità di intraprendere una gravidanza; l'esecuzione di un test di gravidanza prima di iniziare e durante il trattamento; la spiegazione della necessità di una contraccezione efficace per tutta la durata del trattamento; la rivalutazione della terapia con uno specialista almeno una volta all'anno; l'introduzione di un nuovo modulo di accettazione dei rischi che le pazienti ed i medici prescrittori devono sottoscrivere ad ogni valutazione per confermare che è stata fornita e compresa adeguata informazione. Il confezionamento esterno dei medicinali a base di VPA dovrebbe includere un'avvertenza visiva relativa ai rischi in gravidanza. Per saperne di più:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2018/02/news_detail_002903.jsp&mid=W00b01ac058004d5c1

A cura di Manuela Contin

3. SICUREZZA d'USO dei FARMACI in CORSO di ALLATTAMENTO al SENO: il POSITION STATEMENT del MINISTERO della SALUTE

Segnaliamo in questo numero il documento pubblicato alcuni giorni fa dal Ministero della Salute sul tema della **sicurezza dell'uso dei farmaci in corso di allattamento**. Come ricordato nella premessa "il Ministero lavora da tempo per promuovere l'allattamento materno, per i suoi benefici sulla salute materno-infantile, sia a breve sia a lungo termine. La salute della mamma in allattamento è fondamentale per quella del bambino. In caso di malattia può essere valutata l'opportunità di iniziare una terapia farmacologica o di non interromperla, qualora sia già in

atto". L'assunzione di farmaci da parte della donna che allatta può comportare dei rischi per il lattante, per i possibili effetti legati al passaggio del farmaco nel latte materno. Le informazioni sull'escrezione dei farmaci nel latte materno sono state ricavate principalmente dalla banca di riferimento internazionale *Lactamed*, aggiornate al 31 maggio 2017. Fra le caratteristiche chimico-fisiche e farmacocinetiche che favoriscono il passaggio dei medicinali nel latte materno vengono citati il basso peso molecolare, il basso legame alle proteine plasmatiche, l'elevata liposolubilità. Altre variabili che possono incidere sulla quantità di farmaco assunta dal neonato sono la via di somministrazione utilizzata, la quantità di latte materno assunta giornalmente dal lattante, la biodisponibilità del medicinale, il grado di maturazione del metabolismo epatico e la filtrazione renale del neonato. L'elenco dei farmaci generalmente compatibili con l'allattamento riportato nel documento è basato sulle richieste pervenute nel 2016 al Centro Antiveneni di Bergamo, considerato il centro italiano con la maggiore esperienza nel campo della consulenza sull'uso dei farmaci in gravidanza e durante l'allattamento. Tale elenco, ritenuto dagli esperti incaricati dal Ministero come il più rappresentativo dei bisogni di informazione in Italia, vede al primo posto i farmaci antinfiammatori non steroidei, seguiti dagli antibiotici e dai farmaci per i disturbi gastrointestinali. Frequente la richiesta di consulenza anche per i farmaci attivi a livello del sistema nervoso centrale, in particolare per gli ansiolitici, seguiti da antidepressivi, antiepilettici e antipsicotici. Sulla base dei dati di letteratura disponibili, i farmaci assunti dalle mamme "sono risultati compatibili con l'allattamento nel 91% dei casi". Per saperne di più:

http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2715_allegato.pdf
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 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