



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 214
28 marzo 2020
Anno XX

IN QUESTO NUMERO:

1. Le INDICAZIONI dell'AGENZIA EUROPEA dei MEDICINALI sull'USO degli ANTINFIAMMATORI non STEROIDEI per COVID-19
2. Gli EFFETTI della SOMMINISTRAZIONE PERICONCEZIONALE di ACIDO FOLICO sullo SVILUPPO COGNITIVO dei BAMBINI NATI da DONNE con EPILESSIA
3. PARKINSONISMO ASSOCIATO a TRIMETAZIDINA: una RASSEGNA SISTEMATICA

1. Le INDICAZIONI dell'AGENZIA EUROPEA dei MEDICINALI sull'USO degli ANTINFIAMMATORI non STEROIDEI per COVID-19

A distanza di un mese dall'ultimo numero del nostro Notiziario la pandemia causata dal nuovo coronavirus COVID-19 si è manifestata in tutta la sua tragicità, cogliendoci in larga misura poco consapevoli dei rischi e impreparati ad affrontarli. Le informazioni disponibili dai mezzi di comunicazione sono spesso contraddittorie ed infarcite di "false notizie" che contribuiscono ad alimentare le nostre paure. Fra le tante, riprendiamo le segnalazioni sui *social media* riguardo un **possibile peggioramento del decorso della malattia da COVID-19 associato all'uso di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), quali ibuprofene e ketoprofene**. Con un comunicato del 18 marzo scorso l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) si è espressa in merito a queste segnalazioni, affermando che *"attualmente non vi sono prove scientifiche che stabiliscano una correlazione tra l'ibuprofene e il peggioramento del decorso della malattia da COVID-19. L'EMA sta monitorando attentamente la situazione e valuterà tutte le nuove informazioni che saranno disponibili su questo problema nel contesto della pandemia"*. Nel comunicato viene ricordato che nel maggio del 2019 il comitato per la sicurezza dell'EMA ha iniziato una revisione dei farmaci ibuprofene e ketoprofene, a seguito di un'indagine dell'Agenzia Nazionale Francese per la Sicurezza dei Medicinali che aveva suggerito che l'infezione dovuta alla varicella e alcune infezioni batteriche potessero essere aggravate da questi medicinali. Il Comunicato riporta inoltre che *"all'inizio del trattamento della febbre o del dolore in corso di malattia da COVID-19 i pazienti e gli operatori sanitari devono considerare tutte le opzioni di trattamento disponibili, incluso il paracetamolo e i FANS"*, ricordando come molte delle linee guida europee raccomandino il paracetamolo come opzione di primo trattamento nella febbre e nel dolore. EMA conclude che *"i pazienti e gli operatori sanitari possono continuare a utilizzare FANS, come l'ibuprofene, secondo le raccomandazioni attuali (dose minima efficace per il periodo più breve possibile, sia per i pazienti, sia per i sistemi sanitari)"*. © Copyright AIFA

Con una nota del 20 marzo, il National Health Service britannico consiglia cautelativamente di privilegiare l'uso di paracetamolo per trattare i sintomi del coronavirus, a meno che il medico curante non lo ritenga inadatto al singolo soggetto.

Per saperne di più:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847374/2020.03.18_IT_Comunicazione_EMA_ibuprofen.pdf/1eb7a327-e922-972e-b4b5-01d1ed643a21

<http://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/dettaglioFaqNuovoCoronavirus.jsp?lingua=italiano&id=228>

<https://www.nhs.uk/medicines/ibuprofen-for-adults/>

A cura di *Manuela Contin*

2. Gli EFFETTI della SOMMINISTRAZIONE PERICONCEZIONALE di ACIDO FOLICO sullo SVILUPPO COGNITIVO dei BAMBINI NATI da DONNE con EPILESSIA

Ci siamo già occupati in passato delle possibili conseguenze dell'esposizione in utero ad alcuni dei più utilizzati farmaci antiepilettici (FAE) sullo sviluppo cognitivo dei bambini (vedi n° 94, 136, 175 di **neuro...Pillole**). Abbiamo chiesto alla dottoressa **Barbara Mostacci**, neurologa dell'Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, esperta nella gestione clinica e terapeutica delle donne in età fertile con epilessia, di recensire per il nostro Notiziario un ulteriore contributo su questo tema, ottenuto nell'ambito dello studio multicentrico **NEAD (Neurology 2020;18;94:e729-e40)**. **La Redazione**

Lo studio multicentrico NEAD aveva come obiettivo principale il rilievo degli effetti dell'esposizione intrauterina ai più comuni FAE su diversi test di sviluppo psicomotorio e intellettuale a 3 e 6 anni di vita (*N Engl J Med 2009;360:1597-1605; Lancet Neurol 2013;12:244-52*). Il principale dato risultante era una interferenza sui parametri considerati, in particolare sul quoziente intellettivo (QI), dell'acido valproico (VPA) rispetto a carbamazepina, lamotrigina e fenitoina. Nel lavoro di recente pubblicazione sulla rivista *Neurology* si è indagato l'effetto dell'esposizione periconcezionale ai folati sullo sviluppo cognitivo in quella popolazione. Sono stati considerati criteri di esclusione alcuni elementi materni come QI inferiore a 70, abuso di sostanze, comorbidità maggiori, esposizione ad altri teratogeni, scarsa compliance ai FAE. Lo studio ha arruolato complessivamente 305 donne con epilessia in monoterapia con uno dei suddetti FAE, che hanno partorito 311 bambini. Le gravidanze erano arruolate mediamente alla 18esima settimana di gestazione e l'esposizione periconcezionale (folati assunti almeno un mese prima del concepimento) era ricostruita

anamnesticamente. L'esposizione era categorizzata per dose giornaliera (da 0 a 4 mg) ed ha riguardato complessivamente 174 gravidanze (57%). Una batteria di test neuropsicologici veniva somministrata a 3 e 6 anni da esaminatori in cieco rispetto al FAE a cui era stato esposto il bambino. E' stato osservato un effetto favorevole dei folati periconcezionali su diversi test a 3 e 6 anni tra cui il QI complessivo e test che esploravano diversi domini cognitivi, verbali, non verbali e di funzioni esecutive multiple. L'effetto favorevole si riscontrava con tutti i FAE utilizzati, anche se era più rilevante per i FAE diversi dal VPA. La correlazione è risultata significativa anche dopo aggiustamento per diversi noti confondenti del QI, tra cui QI materno, altri aspetti sociali, clinici e di esposizione voluttuaria della madre e fattori relativi al bambino. Si tratta di dati che si aggiungono a precedenti rilievi sull'effetto favorevole dei folati periconcezionali sullo sviluppo cognitivo nella popolazione generale e negli esposti a FAE in utero. E' uno studio rigoroso, prospettico, con attenzione ai fattori confondenti. Il limite principale è probabilmente la mancanza di una popolazione di controllo non esposta, tuttavia, considerata la trasversalità dell'effetto sui vari FAE, il dato resta molto rilevante per la pratica clinica. L'esposizione a folati periconcezionali ha un noto effetto protettivo da diverse malformazioni, particolarmente pronunciato per i difetti del tubo neurale, nella popolazione generale. Non è stato dimostrato tuttavia un effetto protettivo sulle malformazioni associate all'uso di FAE. E' tuttora dibattuto se la dose da utilizzare nelle donne che assumono FAE debba essere quella che viene raccomandata routinariamente a tutte le donne (0,4 mg/die) o dovrebbe essere notevolmente maggiore (oltre i 4 mg/die), in analogia a quella utilizzata in donne che hanno maggiore probabilità, causa familiarità, di avere figli con difetto del tubo neurale. La questione ha assunto un aspetto rilevante poichè alcuni studi hanno messo in luce la possibile non innocuità di dosi elevate di folati. In questo studio, benchè il campione limitato non consenta di trarre conclusioni, una dose superiore a 0,4 mg/die è stata associata all'effetto più rilevante. Lo studio non chiarisce il tempo per il quale protrarre l'uso dei folati. Si può indicare l'utilizzo di una dose compresa almeno tra 0,4 e 1 mg/die, da protrarsi, secondo normale prassi clinica, da almeno un mese prima del concepimento per tutto il primo trimestre. Ricordiamo che i comuni preparati multivitaminici in commercio in Italia spesso assunti dalle donne per tutta la gravidanza contengono 0,4 mg di acido folico. Si può infine considerare, come fanno gli autori dello studio, l'opportunità di una supplementazione costante di acido folico nelle donne in età fertile che assumono FAE, tenendo conto della incidenza di gravidanze non programmate.

A cura di Barbara Mostacci

3. PARKINSONISMO ASSOCIATO a TRIMETAZIDINA: una RASSEGNA SISTEMATICA

La trimetazidina è un farmaco indicato "come terapia aggiuntiva per il trattamento sintomatico dei pazienti con angina pectoris stabile non adeguatamente controllati o intolleranti alle terapie antianginose di prima linea". Nel 2012 l'Agenzia Europea dei

Medicinali (EMA) ne aveva raccomandato l'uso come trattamento di seconda linea dell'angina pectoris, eliminando le allora esistenti indicazioni per il trattamento di vertigini, acufeni e disturbi della visione. La rivalutazione dell'EMA era stata motivata, oltre che dalla non sufficientemente dimostrata efficacia della trimetazidina, dalla comparsa di disturbi del movimento (sintomi parkinsoniani, sindrome delle gambe senza riposo, tremori e instabilità nella deambulazione) associati al medicinale (<http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/pr-trimetazidina.pdf>). E' dello scorso mese una rassegna che ha rivalutato in maniera sistematica i dati relativi all'associazione trimetazidina e parkinsonismo (*Front Neurol* 2020;11:44.doi:10.3389/fneur.2020.00044). Gli autori hanno consultato i più comuni database elettronici alla ricerca di segnalazioni di pazienti che: a) avessero manifestato uno o più sintomi parkinsoniani (bradicinesia, tremore, rigidità, instabilità posturale) associati all'uso di trimetazidina; b) avessero mostrato un miglioramento dei sintomi dopo sospensione del farmaco. La ricerca è stata condotta fino al novembre 2019. Sono stati rintracciati ed esaminati cinque studi secondo i criteri d'inclusione per un totale di 88 casi. In quattro studi, relativi al periodo 2004-2011, l'utilizzo di trimetazidina era riconducibile al trattamento di vertigini, acufeni e disturbi della visione. L'età dei pazienti era ricompresa fra i 65 e i 91 anni. I sintomi più comunemente riportati, acinesia, rigidità, disturbi della marcia e posturali, si erano presentati per lo più in forma lieve e simmetrica, a dosaggi di 60-80 mg/die. Il tempo intercorso fra l'inizio della terapia e la comparsa dei sintomi era ricompreso fra 4 mesi e 20 anni. In 49 pazienti (56%) si è avuta una remissione completa dei sintomi alla sospensione del farmaco, mentre in 39 (44%) è stata osservata una riduzione significativa. Il meccanismo sotteso all'azione parkinsonizzante della trimetazidina non è del tutto chiarito. Da notare che la struttura molecolare del farmaco ricomprende un nucleo piperazinico, lo stesso presente in medicinali quali flunarizina e cinnarizina, anch'essi associati alla comparsa di parkinsonismi e disturbi del movimento mediante un meccanismo di blocco dei recettori dopaminergici D2 nei gangli della base (*J Cereb Blood Flow Metab* 1995;15:513-8). Gli autori sottolineano che nonostante le numerose segnalazioni il rischio di parkinsonismo associato all'uso di trimetazidina rimane tuttora poco riconosciuto fra i clinici.

A cura di Manuela Contini

neuro...Pillole

Periodico mensile d'informazione sui farmaci del Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Alma Mater Studiorum- Università di Bologna c/o Ospedale Bellaria - Via Altura 3 - 40139 Bologna

Proprietà Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Alma Mater Studiorum- Università di Bologna

Direttore responsabile Manuela Contini

Redazione Manuela Contini, 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

<https://dibinem.unibo.it/it/dipartimento>

Stampa in proprio

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