



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 240
26 luglio 2022
Anno XXII

COMUNICAZIONE ai LETTORI

Carissimi,

con il numero di luglio 2022 cessa la pubblicazione di **neuro...PILLOLE**.

Ringrazio anche a nome dei colleghi della Redazione tutti coloro che ci hanno seguito in questi 22 anni e incoraggiato a portare avanti questa iniziativa d'informazione sui farmaci e le terapie, nata in un periodo in cui non eravamo ancora sommersi dalla divulgazione "scientifica" di massa.

Un caro saluto a tutti,

Manuela Contin

IN QUESTO NUMERO:

1. **STATO EPILETTICO in GRAVIDANZA: una REVISIONE della LETTERATURA e PROPOSTA di PROTOCOLLO**
2. **L'IMPATTO INDIRETTO del COVID-19 in TERMINI di ESITI CLINICI MAGGIORI in PERSONE con MALATTIA di PARKINSON o PARKINSONISMI: uno STUDIO di COORTE**

1. STATO EPILETTICO in GRAVIDANZA: una RASSEGNA della LETTERATURA e PROPOSTA di PROTOCOLLO

Lo stato epilettico (SE) convulsivo è un'emergenza neurologica che deve essere immediatamente trattata, essendo una condizione a rischio di vita e che può determinare sequele neurologiche molto rilevanti. Se si presenta in gravidanza i rischi riguardano la madre e il feto. Infatti lo SE può causare morte intrauterina o compromettere il flusso placentare causando ipossia fetale con ripercussioni sullo sviluppo neurologico. Lo SE in gravidanza è stato oggetto di una revisione di recente pubblicazione (*Expert Rev Neurother* 2022;22:301-12). Abbiamo chiesto alla dottoressa **Barbara Mostacci**, epilettologa dell'IRCCS-Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna (ISNB), responsabile della Commissione Epilessia e genere della Lega Italiana Contro l'Epilessia una sintesi degli aspetti salienti di questo lavoro.

La Redazione

In gravidanza lo SE può essere dovuto a fattori non legati allo stato di gravidanza, o a condizioni favorite dalla gravidanza (dosaggio inadeguato dei farmaci anticrisi- FAC- in donne con epilessia, trombosi venosa cerebrale, sindrome da vasocostrizione cerebrale reversibile). Può inoltre essere espressione di una condizione specifica della gravidanza, l'eclampsia. Gli autori di questo articolo hanno effettuato una revisione sistematica della letteratura sullo SE in gravidanza, e tratteggiato un possibile protocollo, tenendo conto dei rischi legati all'uso delle diverse terapie. Complessivamente hanno reperito 16 articoli, in buona parte case report, o piccole serie, per un totale di 39 casi descritti, per 33 dei quali (84,6%) lo stato si è risolto senza sequele significative; 18 feti (48,6%) sono nati a termine e 31,6% pretermine. Un esito fatale è stato riportato per due donne e

due feti. Gli studi esaminati non segnalavano dati di teratogenesi. Gli autori hanno quindi riportato i dati noti sugli effetti avversi fetali dei FAC, che tuttavia, è bene sottolinearlo, provengono da studi su donne con epilessia in terapia cronica, e sugli effetti avversi fetali degli anestetici, perlopiù provenienti da studi sul loro uso a breve termine nell'induzione dell'anestesia nel parto cesareo. Nello specifico i dati sull'uso di benzodiazepine in gravidanza sono scarsi e contraddittori, ma è possibile che ci sia un aumento del rischio di aborto, di malformazioni congenite maggiori (MCM) e ipotonia alla nascita. Studi preclinici hanno mostrato interferenza con lo sviluppo cerebrale dopo uso di midazolam (MDZ). Inoltre anche gli effetti emodinamici di MDZ debbono essere monitorati per le possibili conseguenze sulla dinamica di flusso materno-placentare. Infine, se questo farmaco viene somministrato subito prima del parto può sopravvenire una depressione respiratoria neonatale. Tra i FAC, il fenobarbital è associato a aumento dose-dipendente del rischio di MCM e, in un singolo studio, a ridotti punteggi di intelligenza verbale. La fenitoina (PHT) è stata associata ad aumento delle MCM, mentre i dati sullo sviluppo cognitivo sono scarsi e discordanti. L'acido valproico (VPA) è il FAC legato al maggior rischio di MCM, ed è stato associato a interferenze sullo sviluppo cognitivo e disturbi dello spettro autistico nei bimbi esposti in utero. Non sono descritti eventi fetali avversi per esposizione intrauterina al levetiracetam (LEV). I dati sulla lacosamide sono molto scarsi. I dati sul propofol (PPF) sono limitati, e le maggiori preoccupazioni riguardano una depressione respiratoria in caso di somministrazione in prossimità del parto. Dati preclinici suggeriscono una potenziale neurotossicità fetale della ketamina. Complessivamente, secondo gli autori, il trattamento dello SE in gravidanza dovrebbe ricalcare sostanzialmente i protocolli usuali per lo SE, con qualche considerazione

supplementare derivata dai dati succitati. La prima linea è quindi rappresentata dalle benzodiazepine. La seconda linea è costituita da LEV e PHT, mentre VPA dovrebbe essere preso in considerazione solo in caso di fallimento di altri FAC e possibilmente non nel primo trimestre. Nello SE refrattario gli anestetici da preferire sono PPF e MDZ. In caso di eclampsia il trattamento di scelta è il magnesio solfato che non ha dimostrato effetti avversi fetali. In caso di insuccesso degli anestetici il parto deve essere indotto oppure, a seconda dell'epoca di gestazione, l'aborto terapeutico dovrebbe essere discusso. Un team multidisciplinare, che includa neuroranimatore, epilettologo e ginecologo dovrebbe essere coinvolto. Non ultimo l'eziologia va ricercata e possibilmente trattata.

A cura di Barbara Mostacci

2. L'IMPATTO INDIRETTO del COVID-19 in TERMINI di ESITI CLINICI MAGGIORI in PERSONE con MALATTIA di PARKINSON o PARKINSONISMI: uno STUDIO di COORTE

Oltre agli effetti diretti dell'infezione, la pandemia di COVID-19 ha prodotto, attraverso le drastiche misure di restrizione e distanziamento attuate soprattutto nel primo anno, un impatto su molti determinanti della salute quali i fattori sociali, i fattori economici, i fattori ambientali, i comportamenti individuali e l'accessibilità ai servizi di assistenza sanitaria e sociale. Le persone con qualsiasi tipo di patologia hanno dovuto ridurre i propri comportamenti salutari e visto limitare il proprio accesso ai servizi sanitari. Uno studio recente ha valutato l'impatto indiretto del COVID-19 in termini di esiti clinici maggiori in persone con Malattia di Parkinson o parkinsonismi (*Front Neurol 2022; 13:873925*). Abbiamo chiesto al dottor **Luca Vignatelli**, neurologo ed epidemiologo dell'IRCCS-ISNB, primo autore del lavoro, di illustrarci questa ricerca.

La Redazione

Le persone con MP hanno probabilmente subito i maggiori svantaggi dall'applicazione delle misure di confinamento. Infatti, l'attività fisica è l'intervento terapeutico più importante per rallentare la progressione di malattia e numerosi studi hanno dimostrato un peggioramento dei sintomi, della qualità di vita e della salute mentale a causa del confinamento. Tuttavia, l'impatto indiretto della pandemia in termini di esiti clinici maggiori (infezioni, traumi, ecc.) non è stato studiato in questi pazienti. Presso l'IRCCS-ISNB dal 2015 è attivo il progetto **ParkLink Bologna** (<https://ambo.ausl.bologna.it/metro/som/istituto-scienze-neurologiche-bologna/ricerca/i-progetti/parklink-bologna>), attraverso il quale una rete di ricercatori e clinici raccoglie dati su pazienti con MP o parkinsonismo (PA). La coorte ParkLink (759 con MP, 192 con PA), confrontata con una coorte di soggetti di controllo (9.226), ci ha permesso: (1) di descrivere i cambiamenti nei servizi sanitari durante la prima ondata epidemica; (2) di confrontare gli esiti clinici maggiori nei primi 7 mesi di epidemia del 2020 con lo stesso periodo del 2019; (3) di indagare i fattori associati a tali esiti clinici e morte. Il metodo di analisi delle serie temporali interrotte ha rilevato una riduzione drastica degli indicatori assistenziali (visite ambulatoriali totali, visite neurologiche, visite fisiatriche,

trattamenti fisioterapici, esami diagnostici, ricoveri ospedalieri) a partire dalla settimana del 9-15 marzo 2020 fino al 30 settembre 2020, rispetto ai mesi precedenti (luglio 2019 - febbraio 2020). In particolare, le prestazioni si sono ridotte in un range compreso tra il 93% (visite fisiatriche/trattamenti fisioterapici nei soggetti con MP) e il 46% (esami diagnostici nei PA). Si sono osservati andamenti identici nei soggetti di controllo. Nei soli soggetti con MP, il rischio di esiti clinici maggiori è complessivamente raddoppiato da marzo a settembre 2020 rispetto allo stesso periodo del 2019. Questo risultato è stato determinato dai traumi maggiori e infezioni, con rischi relativi triplicati in entrambi i casi. I traumi hanno colpito soprattutto gli arti (rischio di 5 volte); le infezioni sono state soprattutto polmonari (rischio di 4 volte, escludendo il COVID-19) e sepsi (rischio di 2 volte). I soggetti con PA hanno mostrato tendenze simili ma statisticamente non significative. Nel gruppo di controllo, nessun esito clinico maggiore ha visto variare il rischio nel 2020 rispetto al 2019. L'analisi multivariata ha mostrato che la riduzione di fisioterapia ha triplicato il rischio di esiti clinici maggiori nei soggetti con MP e che l'aver subito almeno un esito clinico maggiore ha aumentato il rischio di morte di circa 30 volte. Una possibile spiegazione di tali osservazioni è che l'immobilità forzata possa aver influito sulla funzione motoria dei pazienti con MP. Questo, a sua volta, potrebbe aver aumentato il rischio di cadute e traumi gravi. Le infezioni polmonari potrebbero essere state conseguenza diretta della compromissione motoria dopo un trauma. La pandemia di COVID-19 si è rivelata un "esperimento naturale" senza precedenti che ha mostrato gli effetti di decisioni governative draconiane. Le persone con MP si sono rivelate particolarmente vulnerabili alle drastiche riorganizzazioni sanitarie. Nell'affrontare possibili future emergenze sanitarie, le autorità competenti dovranno considerare prioritario il mantenimento dell'attività e delle terapie fisiche per le persone vulnerabili.

A cura di Luca Vignatelli

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 Contin

Redazione Manuela Contin, Giovanna Lopane, Margherita Santucci, Chiara Cancellarini

Segreteria di redazione Antonella Ferretti

c/o Laboratorio di Neurofarmacologia Clinica, Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Università di Bologna e 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/>

Stampa in proprio

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