



ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA
DIPARTIMENTO DI SCIENZE
BIOMICHE E NEUROMOTORIE

neuro...PILLOLE

Notiziario sui farmaci neurologici *e non*
a cura del Laboratorio di Neurofarmacologia Clinica

Numero 236
25 marzo 2022
Anno XXII

IN QUESTO NUMERO:

1. Le **RACCOMANDAZIONI** della **LEGA INTERNAZIONALE** contro l'**EPILESSIA** per il **TRATTAMENTO** della **DEPRESSIONE** in **ADULTI** con **EPILESSIA**
2. **UTILIZZO** di **STATINE** nella **MALATTIA** di **PARKINSON** ed **EFFETTO** sulla **PROGRESSIONE MOTORIA**
3. **AGGIORNAMENTO** sulla **SICUREZZA** dei **VACCINI COVID-19** a cura dell'**AGENZIA EUROPEA** dei **MEDICINALI**

1. Le **RACCOMANDAZIONI** della **LEGA INTERNAZIONALE** contro l'**EPILESSIA** per il **TRATTAMENTO** della **DEPRESSIONE** in **ADULTI** con **EPILESSIA**

Circa un terzo dei pazienti adulti affetti da epilessia soffre nel corso della vita di disturbi psichiatrici; tra questi la depressione è la più frequente (*Neurol Clin Pract* 2021; 11(2):e112-20). Nonostante l'elevata frequenza di questa comorbidità, limitati sono i dati sulla sua gestione in epilessia. Una recente pubblicazione è stata indirizzata a fornire **raccomandazioni** per il trattamento medico della depressione in pazienti con epilessia (*Epilepsia* 2022;63:316-34): una *task force* della Commissione psichiatria della Lega Internazionale contro l'Epilessia (ILAE) si è basata su una revisione sistematica dei lavori sull'argomento e sul processo di adattamento delle Linee Guida (LG) esistenti relative al trattamento della depressione al di fuori dell'epilessia. Le raccomandazioni principali possono essere sintetizzate come segue:

1. Per episodi di depressione lieve, gli **inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI)** sono i farmaci di prima scelta. Gli SSRI rimangono farmaci di prima scelta negli episodi di depressione moderata o severa. Non sono stati correlati ad un peggioramento delle crisi nei pazienti con epilessia.
2. Un intervento psicologico può essere il trattamento iniziale nelle forme lievi di depressione, ma è raccomandato in associazione agli antidepressivi nelle forme moderate e severe, o con solo parziale risposta ai farmaci. La **terapia cognitivo-comportamentale** è attualmente l'intervento psicologico con maggiori evidenze in epilessia.
3. In caso di mancata o incompleta risposta alla terapia di prima linea, verificata la corretta aderenza al trattamento, è appropriato passare da SSRI a **venlafaxina, inibitore selettivo del reuptake della serotonina e noradrenalina (SSNRI)**.
4. La terapia con antidepressivi dovrebbe essere prolungata per almeno 6 mesi dopo la remissione dei sintomi, ma continuata più a lungo nel caso di pregressa storia di episodi depressivi, sintomatologia residua e depressione severa.

5. Raccomandato continuare con lo stesso farmaco antidepressivo per tutto il periodo di trattamento. L'eventuale sospensione deve essere graduale, nel giro di 1-4 settimane. Se la sospensione comporta una ricomparsa dei sintomi, il farmaco dovrebbe essere ripreso alle dosi originali.
6. In caso di fallimento della monoterapia, può essere presa in considerazione la combinazione fra un SSRI e la **mirtazapina**, agente alfa2-antagonista presinaptico che aumenta la neurotrasmissione noradrenergica e serotoninergica. Raramente considerata è l'aggiunta di litio, che presenta interazioni con alcuni dei farmaci anticrisi (FAC). L'associazione con **farmaci antipsicotici**, quali **quetiapina, aripiprazolo**, è un'alternativa al litio. Fra i possibili effetti collaterali (EC), sedazione ed aumento di peso (quetiapina) ed acatisia (aripiprazolo). Per quanto riguarda il rischio di crisi, olanzapina e quetiapina sono state associate ad un rischio leggermente maggiore.
7. Un'opzione per la depressione lieve, in particolare per chi preferisce la "medicina alternativa", può essere rappresentata dall'**iperico**, conosciuto anche come **Erba di San Giovanni**. Attenzione va posta ai potenziali EC, in particolare ricaduta delle crisi e alle interazioni con i FAC.

Per completezza infine un accenno ai trattamenti non farmacologici discussi nel lavoro. Le indicazioni per la **Terapia Electroconvulsiva (TEC)** sono depressione maggiore severa con sintomi psicotici o ritardo psicomotorio, farmacoresistenza, situazioni di "urgenza" quali rischio suicidario, controindicazioni ai farmaci. La TEC avrebbe proprietà anticrisi (*Biol Psychiatry* 1995;37:777-88). La **Stimolazione del Nervo Vago** può essere un'opzione in caso di scarsa risposta alla terapia farmacologica. I parametri di stimolo nella depressione possono essere differenti da quelli usati in epilessia e non vi sono protocolli al riguardo (*Epilepsy Behav* 2018;88S:25-32).

Le raccomandazioni cliniche pratiche proposte sono dirette ad epilettologi, psichiatri, psicologi clinici, medici di medicina generale, tutti gli operatori sanitari che seguono adulti con epilessia e che devono essere coinvolti secondo un modello di cura "a gradini", come illustrato nel lavoro.

A cura di Margherita Santucci

2. UTILIZZO di STATINE nella MALATTIA di PARKINSON ed EFFETTO sulla PROGRESSIONE MOTORIA

Nonostante i considerevoli progressi compiuti negli ultimi anni nella comprensione dell'eziologia e patogenesi della Malattia di Parkinson (MP) non è tuttora disponibile alcun trattamento in grado di rallentare o fermare la progressione dei sintomi. Le **statine**, utilizzate per abbassare i livelli di grassi (colesterolo e trigliceridi) nel sangue hanno attirato da tempo l'attenzione dei ricercatori come possibili agenti "neuroprotettivi" per una serie di effetti antiossidanti, antinfiammatori, immunomodulatori e antitrombotici (*Exp Neurol* 2011;230:27-34). Studi sperimentali hanno dimostrato inoltre un possibile effetto protettivo nei confronti della perdita di neuroni dopaminergici in modelli animali e una riduzione *in vitro* degli aggregati di α -sinucleina. D'altro canto, gli studi clinici che hanno esaminato l'associazione fra utilizzo di statine e incidenza e/o progressione della MP hanno dato risultati contrastanti, probabilmente condizionati da una serie di fattori confondenti, fra cui l'effetto ipocolesterolemizzante delle statine stesse (*Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017;256:294-300). Secondo alcune ricerche infatti alti livelli di colesterolo sarebbero associati ad un rischio ridotto di MP (*Mov Disord* 2018;33:1298-305). In questo filone di ricerca si colloca un lavoro di recente pubblicazione che ha valutato retrospettivamente il possibile effetto delle statine sulla progressione dei sintomi motori, nell'arco di 4 anni, in una popolazione di 104 pazienti con MP di nuova diagnosi, non ancora in terapia antiparkinsoniana (*J Parkinsons Dis* 2021;11:1651-62). I pazienti sono stati divisi in due gruppi, con (n=42) e senza (n=62) trattamento cronico con statine. Le statine utilizzate comprendevano simvastatina (20-40 mg/die, n=16), atorvastatina (20-40 mg/die, n=14); lovastatina (40 mg/die, n=6); rosuvastatina (10 mg/die, n=4) e pravastatina (40 mg/die, n=2). I due gruppi di pazienti presentavano un punteggio simile alla valutazione basale secondo la scala MDS-UPDRS III, ed erano paragonabili per caratteristiche demografiche e cliniche. Dopo 4 anni, tutti i soggetti erano in terapia antiparkinsoniana e mostravano un declino motorio significativo, che è risultato più modesto ($p=0.029$) nei soggetti trattati con statine, in particolar modo per quanto riguarda la rigidità. Nessun'altra variabile ha mostrato differenze nei due gruppi rispetto alla valutazione basale al termine del follow-up, ivi compresi i livelli plasmatici di colesterolo. Gli autori hanno preso in considerazione come ulteriore elemento nell'analisi anche il tipo di statina prescritta, confrontando la progressione dei sintomi motori nei pazienti in terapia con statine lipofile, in grado di oltrepassare la barriera ematoencefalica (simvastatina, lovastatina) vs statine idrofile (rosuvastatina e pravastatina). I risultati non hanno mostrato differenze significative fra i due gruppi nei punteggi MDS-UPDRS III. Gli autori, pur riconoscendo alcuni dei limiti del lavoro, quali il disegno in aperto, non controllato e la casistica limitata, specie per il confronto fra statine lipofile vs idrofile, mettono in risalto il risultato del possibile effetto esercitato dalle statine nel rallentare la progressione motoria in pazienti ai primi stadi di MP. Rimangono ancora da chiarire i meccanismi sottesi.

A cura di Manuela Contin

3. AGGIORNAMENTO sulla SICUREZZA dei VACCINI COVID-19 a cura dell'AGENZIA EUROPEA dei MEDICINALI

Con un comunicato del 17 marzo scorso il Comitato per la sicurezza (PRAC) dell'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ha pubblicato un aggiornamento sulla sicurezza dei vaccini COVID-19. L'EMA ribadisce come premessa che i benefici di tutti i vaccini in commercio continuano a superare i rischi della malattia da COVID-19. Sulla base delle ultime segnalazioni pervenute raccomanda l'aggiornamento del foglietto illustrativo per:

1. **COVID-19 Vaccino Janssen** (Janssen-Cilag International NV), in merito al possibile effetto collaterale, di frequenza sconosciuta, di **vasculite dei piccoli vasi con manifestazioni cutanee**, che può dar luogo ad eruzione cutanea, con puntini rossi o macchie sotto la superficie della pelle e lividi. Il PRAC ha esaminato 21 segnalazioni pervenute, su di un totale di 42,5 milioni di dosi di vaccino Janssen somministrate nel mondo al 31/12/21.

2. **Spikevax** (Moderna Biotech Spain, S.L.), relativamente alla comparsa di **perdita capillare**, una sindrome molto rara e grave che provoca perdite di liquidi dai piccoli vasi sanguigni, con gonfiore degli arti, ispessimento del sangue, bassi livelli ematici di albumina e bassa pressione sanguigna. L'EMA raccomanda agli operatori sanitari di essere a conoscenza dei sintomi di questa sindrome e del possibile rischio associato al vaccino, specie nei soggetti con evidenze pregresse di questa sindrome. Undici le segnalazioni pervenute in relazione alla vaccinazione con Spikevax, su di un totale di circa 559 milioni di dosi somministrate al momento della valutazione.

Per saperne di più:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccines-safety-update-17-march-2022_en.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
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