



# SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

Riconosciuta con D.M. del MURST del 02/01/1996  
Iscritta Registro Persone Giuridiche Prefettura di Milano n. 467 pag 722 vol. 2°  
C.F.: 97053420150 – P.I.: 11453180157



## **Malattie rare e pericolosità COVID-19 nei malati rari. Quali farmaci assumere con prudenza?**

A cura di: Sabata Pierno e Annamaria De Luca, Società Italiana di Farmacologia, Unità di Crisi SIF su SARS-CoV-2 (COVID-19)

7 aprile 2020

*I malati rari sono più vulnerabili. Quali le strategie farmacologiche da mantenere o da usare con cautela nelle malattie rare non oncologiche.*

GIORGIO RACAGNI  
**Presidente**

GIUSEPPE CIRINO  
**Presidente Eletto**

GIAMBATTISTA BONANNO  
NICOLETTA BRUNELLO  
ROMANO DANESI  
ANNAMARIA DE LUCA  
PATRIZIA HRELIA  
MARCO PISTIS  
**Consiglieri**

CARLA GHELARDINI  
**Segretario**

ALESSANDRO MUGELLI  
**Past President**

## **I pazienti rari e la paura del COVID-19**

La pandemia COVID-19 e le emergenze sanitarie correlate hanno evidenziato le problematiche delle popolazioni fragili, quali gli anziani, i pazienti cronici e con poli-patologie e non ultimi i pazienti affetti da malattie rare. Questa rappresenta una categoria variegata di pazienti con diversi gradi di invalidità e che richiedono approcci terapeutici e fisioterapici congiunti e complessi. Non è oggi chiaro l'impatto che questi approcci possono avere sul decorso di COVID-19 e la sua gestione, inoltre alcune patologie rare alterano organi e sistemi che possono predisporre ad un maggior rischio di complicanze legate all'infezione. Ciò genera grande preoccupazione e tante domande in pazienti e famiglie.

Si prende come paradigma il caso delle malattie rare neuromuscolari (NMD), per le quali gli esperti internazionali definiscono il rischio a causa di diversi fattori, molti dei quali possono essere traslati ad altre patologie rare. Per tale motivo associazioni di pazienti, di medici specialisti e scienziati esperti hanno prodotto documenti, linee guida, webinar etc. per aiutare i pazienti e i caregivers nonché i medici di riferimento.

## **Il paradigma delle patologie NMD. Quali fattori aumentano il rischio (o la pericolosità) di COVID-19 nei malati rari NMD? Quali le misure di prevenzione?**

Le principali condizioni di rischio per il paziente raro neuromuscolare in caso di infezione da Sars-CoV-2 sono legate alla debolezza muscolare che può interessare l'orofaringe, i muscoli respiratori ed il diaframma. Ciò infatti riduce i volumi respiratori, causa tosse non espulsiva, determina la necessità di ventilazione assistita e tracheostomia, favoriscono il rischio di complicanze polmonari. Inoltre molti pazienti NMD hanno alterazioni cardiovascolari, considerate un fattore prognostico negativo, e stati di atrofia, deperimento e dismetabolismi. Alcuni pazienti sono in terapia con farmaci immunosoppressori e steroidi.

È quindi prima regola mettere in atto tutte le precauzioni per ridurre il rischio di contagio: l'aumento delle norme igieniche, l'uso di dispositivi di protezione

**Segreteria Organizzativa:**

Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia  
Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: [presidente@sif-farmacologia.it](mailto:presidente@sif-farmacologia.it) – [sif.farmacologia@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.it)

**Sede del Presidente:**

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretti, 9 – 20133 Milano, Italia  
Tel. +39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: [giorgio.racagni@unimi.it](mailto:giorgio.racagni@unimi.it)

**Sede del Presidente Eletto:**

Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia  
Tel. +39 081678442 – E-mail: [cirino@unina.it](mailto:cirino@unina.it)

**Sede del Segretario:**

Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia  
Tel. +39 0552758 196 - E-mail: [carla.ghelardini@unifi.it](mailto:carla.ghelardini@unifi.it)



# SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

Riconosciuta con D.M. del MURST del 02/01/1996  
Iscritta Registro Persone Giuridiche Prefettura di Milano n. 467 pag 722 vol. 2°  
C.F.: 97053420150 – P.I.: 11453180157



individuale ed il distanziamento sociale, inclusa la fisioterapia da praticare a distanza. È importante essere preparati per ogni emergenza, inclusa la modalità per trattare il paziente senza ricorrere al ricovero.

GIORGIO RACAGNI  
*Presidente*

GIUSEPPE CIRINO  
*Presidente Eletto*

GIAMBATTISTA BONANNO  
NICOLETTA BRUNELLO  
ROMANO DANESI  
ANNAMARIA DE LUCA  
PATRIZIA HRELIA  
MARCO PISTIS  
*Consiglieri*

CARLA GHELARDINI  
*Segretario*

ALESSANDRO MUGELLI  
*Past President*

## Quali conseguenze ha il rischio di infezione da Covid-19 per i trattamenti usati nelle persone con NMD?

Sebbene per la maggior parte delle patologie NM rare non esistano terapie specifiche, i pazienti con NMD sono in trattamento con diversi farmaci e sistemi di ventilazione per la gestione dei sintomi primari e secondari della patologia. Il loro approvvigionamento deve essere garantito durante il periodo di isolamento. Le terapie in corso devono essere mantenute e, in caso di infezione COVID-19, i possibili cambiamenti di terapia devono essere valutati dagli specialisti in relazione allo stato della malattia neuromuscolare e la funzione respiratoria. Questo include l'**immunosoppressione** nelle malattie muscolari infiammatorie, miastenia grave e malattie dei nervi periferici e la **terapia steroidea** nei pazienti affetti da distrofia muscolare di Duchenne. Occorre continuare l'assunzione di **vitamina D**, se carente, anche in virtù del potenziale ruolo di quest'ultima per la funzione immunitaria. Analogamente, le terapie per sostenere la funzione cardio-respiratoria, come gli **ACE inibitori**, non devono essere sospese se non specificamente indicato, in quanto non sono al momento disponibili chiare evidenze circa il rapporto rischio/beneficio nel COVID-19. Anche in caso di miotonia congenita, malattia rara caratterizzata da dolorosa rigidità muscolare, si consiglia di non alterare il regime farmacologico sintomatico con **mexiletina**. Il distanziamento sociale può influire sui regimi di trattamento che richiedono procedure ospedaliere (ad es. **nursinersen**, **alglucosidase alfa**, **immunoglobuline** per via endovenosa (IVIg) e **rituximab** o altri trattamenti correlati a studi clinici). Questi trattamenti in genere non devono essere interrotti, ma quando possibile trasferiti in un ambiente non ospedaliero. Analogamente, i numerosi trials clinici in corso possono essere garantiti grazie ad accordi specifici con gli sponsor e la rimodulazione delle valutazioni cliniche con procedure non a rischio.

## I trattamenti per Covid-19 possono avere effetti sul paziente con patologia neuromuscolare rara?

Sono in fase di studio pre-clinico e clinico numerosi trattamenti e vaccini per Covid-19 e si considera l'uso di farmaci approvati per altre patologie (off-label), come **anti-virali** utilizzati per HIV e per altre infezioni virali, **antibiotici**, **antimalarici**, nonché immunosoppressori ed **anticorpi monoclonali** per controllare la tempesta citochinica. Alcuni di questi farmaci possono influire

*Segreteria Organizzativa:*

Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia  
Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: [presidente@sif-farmacologia.it](mailto:presidente@sif-farmacologia.it) – [sif.farmacologia@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.it)

*Sede del Presidente:*

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretti, 9 – 20133 Milano, Italia  
Tel. +39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: [giorgio.racagni@unimi.it](mailto:giorgio.racagni@unimi.it)

*Sede del Presidente Eletto:*

Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia  
Tel. +39 081678442 – E-mail: [cirino@unina.it](mailto:cirino@unina.it)

*Sede del Segretario:*

Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia  
Tel. +39 0552758 196 - E-mail: [carla.ghelardini@unifi.it](mailto:carla.ghelardini@unifi.it)



# SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

Riconosciuta con D.M. del MURST del 02/01/1996  
Iscritta Registro Persone Giuridiche Prefettura di Milano n. 467 pag 722 vol. 2°  
C.F.: 97053420150 – P.I.: 11453180157



GIORGIO RACAGNI  
*Presidente*

GIUSEPPE CIRINO  
*Presidente Eletto*

GIAMBATTISTA BONANNO  
NICOLETTA BRUNELLO  
ROMANO DANESI  
ANNAMARIA DE LUCA  
PATRIZIA HRELIA  
MARCO PISTIS  
*Consiglieri*

CARLA GHELARDINI  
*Segretario*

ALESSANDRO MUGELLI  
*Past President*

negativamente sulla funzione neuromuscolare: ad esempio, la **clorochina** e l'**azitromicina** non sono sicuri nella miastenia grave, tranne quando è disponibile un supporto ventilatorio. Inoltre, l'uso degli stessi farmaci, specialmente in combinazione, così come di anti HIV **lopinavir/ritonavir** e altri antivirali deve essere attentamente monitorato, soprattutto nei pazienti DMD o nei pazienti rari cardiologici con sindrome del tratto QT lungo, per il rischio di aritmie cardiache severe e arresto cardiaco da prolungamento del tratto QT (un parametro dell'elettrocardiogramma che si chiama intervallo QT). Altri trattamenti possono avere effetti su specifiche malattie neuromuscolari (disordini metabolici, mitocondriali, miotonici e neuromuscolari). Sebbene le agenzie regolatorie abbiano recentemente sottolineato che non esistono evidenze scientifiche che prevedano la restrizione nell'uso di farmaci anti-infiammatori non steroidei (**FANS**) nel COVID-19, è da sottolineare che molti pazienti NMD sono sotto terapia steroidea (DMD) o con immunosoppressori (miastenia grave) suggerendo il **paracetamolo** come farmaco di prima scelta per il trattamento della febbre. Sebbene la polmonite da COVID-19 sia caratterizzata da uno stato infiammatorio, **acetazolamide** e **inibitori delle fosfodiesterasi** potrebbero essere considerati, con cautela, per migliorare l'ossigenazione e la ventilazione polmonare.

I trattamenti di emergenza per COVID-19, vengono aggiunti ai trattamenti standard o in fase di studio nei pazienti NMD. Dovrebbero quindi essere assunti solo dopo aver consultato i diversi specialisti, per le possibili interazioni farmacodinamiche e farmacocinetiche.

**La raccomandazione degli esperti è quindi di mantenere gli standard of care farmacologici nei malati rari per mantenere al meglio le funzioni vitali e di rafforzare le norme di prevenzione. È sempre importante limitare l'automedicazione, anche per la semplice decisione di assumere integratori, e di rivolgersi a siti istituzionali e medici per proteggersi dalle informazioni errate che circolano sui media. La sinergia tra medici, scienziati e pazienti mira ad accelerare l'adozione di trattamenti specifici e a ridurre le incertezze dovute alla pandemia.**

## Sitografia

<https://treat-nmd.org/>

<http://international.orphannews.org/summary/editorial/nl/id-200327.html>

<https://www.worldmusclesociety.org/news/view/150>

<https://www.eurordis.org/>

<http://www.enmc.org>

*Segreteria Organizzativa:*

Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia  
Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: [presidente@sif-farmacologia.it](mailto:presidente@sif-farmacologia.it) – [sif.farmacologia@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.it)

*Sede del Presidente:*

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretti, 9 – 20133 Milano, Italia  
Tel. +39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: [giorgio.racagni@unimi.it](mailto:giorgio.racagni@unimi.it)

*Sede del Presidente Eletto:*

Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia  
Tel. +39 081678442 – E-mail: [cirino@unina.it](mailto:cirino@unina.it)

*Sede del Segretario:*

Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia  
Tel. +39 0552758 196 - E-mail: [carla.ghelardini@unifi.it](mailto:carla.ghelardini@unifi.it)

Sito Web: <https://www.sifweb.org/>



# SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

Riconosciuta con D.M. del MURST del 02/01/1996  
Iscritta Registro Persone Giuridiche Prefettura di Milano n. 467 pag 722 vol. 2°  
C.F.: 97053420150 – P.I.: 11453180157



<https://www.worldduchenne.org/>

## Bibliografia

Solaimanzadeh I. Acetazolamide, Nifedipine and Phosphodiesterase Inhibitors: Rationale for Their Utilization as Adjunctive Countermeasures in the Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Cureus*. 2020 Mar 20; 12(3):e7343. doi: 10.7759/cureus.7343.

Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Mar 30. doi: 10.1056/NEJMSr2005760.

White NJ. Cardiotoxicity of antimalarial drugs. *Lancet Infect Dis*. 2007 Aug; 7(8): 549-58.

GIORGIO RACAGNI  
**Presidente**

GIUSEPPE CIRINO  
**Presidente Eletto**

GIAMBATTISTA BONANNO  
NICOLETTA BRUNELLO  
ROMANO DANESI  
ANNAMARIA DE LUCA  
PATRIZIA HRELIA  
MARCO PISTIS  
**Consiglieri**

CARLA GHELARDINI  
**Segretario**

ALESSANDRO MUGELLI  
**Past President**

*Segreteria Organizzativa:*

Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia  
Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: [presidente@sif-farmacologia.it](mailto:presidente@sif-farmacologia.it) – [sif.farmacologia@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.it)

*Sede del Presidente:*

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretti, 9 – 20133 Milano, Italia  
Tel + 39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: [giorgio.racagni@unimi.it](mailto:giorgio.racagni@unimi.it)

*Sede del Presidente Eletto:*

Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia  
Tel. +39 081678442 – E-mail: [cirino@unina.it](mailto:cirino@unina.it)

*Sede del Segretario:*

Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia  
Tel. +39 0552758 196 - E-mail: [carla.ghelardini@unifi.it](mailto:carla.ghelardini@unifi.it)

Sito Web: <https://www.sifweb.org/>