

19.Novembre

FANS e “terza dose” una *liaison dangereuse*?

*C'è qualcosa che ti voglio mostrare,
qualcosa che voglio che tu tocchi.
È una stanza non lontano da qui, infatti,
è vicina quanto la prossima pagina. Partiamo?*
Stephen King
dalla premessa di *A volte ritornano*

Come in un romanzo di Stephen King a volte ritornano sempre gli stessi dubbi e le stesse domande. In occasione di questa faticosa “terza dose” amici cefalgici e consumatori occasionali di **paracetamolo** mi chiedono se la terapia che stanno facendo può interferire sull'imminente burst vaccinale. Le domande sono due: *Il trattamento dell'emicrania compromette l'efficacia, o influisce sulla sicurezza, del vaccino COVID-19 ? Il vaccino COVID-19 influisce negativamente sull'efficacia dei trattamenti contro l'emicrania?*

Queste domande sembrano essersi concentrate maggiormente sull'**onabotulinumtoxinA** e sugli **anticorpi monoclonali (mAbs)** al **CGRP**, forse perché vengono somministrati per iniezione. Poiché i farmaci antinfiammatori **non steroidei (FANS)** sono comunemente usati anche per il trattamento acuto dell'emicrania, c'è anche la questione se il loro uso debba essere ridotto per un periodo di tempo dopo la somministrazione del vaccino per evitare che possa inibire la risposta immunitaria. Analoghe preoccupazioni sono anche avvertite dai consumatori occasionali del **paracetamolo**.

Sebbene sia passato un anno, ad oggi, non sono stati condotti studi specifici su una effettiva azione dei **FANS** e del **paracetamolo** in particolare, sull'immunogenicità del vaccino COVID-19 negli adulti.

Nonostante i **CDC** (Centri per il controllo e la prevenzione delle malattie) non raccomandino l'uso profilattico di routine di **FANS** o **paracetamolo** prima di un vaccino, tuttavia ne raccomandano l'assunzione per il trattamento dei sintomi locali o sistemici post-vaccinazione, se necessario.

"... la somministrazione profilattica di routine di questi farmaci allo scopo di prevenire i sintomi post-vaccinazione non è attualmente raccomandata, poiché le informazioni sull'impatto di tale uso sulle risposte anticorpali indotte dal vaccino mRNA COVID-19 non sono disponibili all'indirizzo questa volta."

Prevention CfDca . *Interim Clinical Considerations for Use of mRNA COVID-19 Vaccines Currently Authorized in the United States*; 2021. <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/clinical-considerations.html>)

Inoltre, negli studi clinici di **AstraZeneca** sul vaccino con vettore di **adenovirus**, in diversi contesti è stato utilizzato **il paracetamolo profilattico pre-iniezione per ridurre la reattogenicità** del vaccino senza registrare nessun effetto dannoso apparente sulla successiva risposta anticorpale. Inoltre, i vaccini COVID-19 con vettore di **mRNA** e **adenovirus** sembrano indurre livelli molto elevati di livelli **anticorpali protettivi**, superiori a quanto molti credono possa essere necessario per l'efficacia protettiva.

È stato pubblicato solo uno studio su “topolini” che dimostra un modesto effetto negativo sull'immunità umorale dopo la somministrazione di **FANS** in associazione con l'infezione da SARS-CoV-2. Non è stato tuttavia dimostrato che questi risultati suggeriscano un effetto simile sull'immunogenicità del vaccino.

Sulla questione se la produzione di anticorpi in risposta al vaccino COVID-19 renderebbe questi trattamenti preventivi dell'emicrania meno efficaci, non c'è motivo di pensare che gli anticorpi contro la **proteina spike** del virus SARS-CoV-2 possano neutralizzare l'azione della **onabotulinumtoxinA**, o il legame del **CGRP** o al suo **recettore**, dato che i vaccini COVID-19 inducono anticorpi specifici ed esclusivi per la **proteina spike** di SARS-CoV-2. Pertanto, non vi è alcun motivo concreto per riprogrammare questi trattamenti per la preoccupazione di comprometterne l'efficacia.

A proposito dell'utilizzo di FANS durante la pandemia

Durante la pandemia COVID-19 attualmente ancora in corso, una preoccupazione comune è stata se i farmaci antinfiammatori ampiamente utilizzati influenzino il rischio di infezione da sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2 (SARS-CoV-2).

Usati ubiquitariamente per alleviare il dolore e l'infiammazione, i **farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)** sono stati uno di questi motivi di preoccupazione, per il **ministro della salute francese** e il direttore medico del **National Health Service of England** che hanno vigorosamente raccomandato uso del **paracetamolo** rispetto ai FANS per il trattamento dei sintomi del COVID-19 .

I **FANS** funzionano inibendo le **isoforme della cicloossigenasi (COX) COX-1 e COX-2**.

La COX-1 è costitutivamente espressa nella maggior parte delle cellule, mentre l'espressione della COX-2 è indotta da stimoli infiammatori. COX-1 e COX-2 metabolizzano l'acido arachidonico in **prostaglandina H2** , che può quindi essere convertita in diverse **prostaglandine bioattive (PG)**, tra cui **PGD2** , **PGE2** , **PGF2a** e **PGI2** . Le **PG** segnalano attraverso recettori specifici per svolgere diversi ruoli, come la regolazione delle risposte immunitarie e l'integrità della barriera gastrointestinale

Diverse ipotesi potenziali hanno collegato l'uso dei **FANS** e la patogenesi del COVID-19.

In primo luogo, è stato suggerito che l'uso di **FANS** può sovraregolare *l'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2)*, il recettore di ingresso cellulare per SARS-CoV-2, e aumentare così il rischio di infezione . **In secondo luogo**, i **FANS** possono influenzare direttamente la replicazione di SARS-CoV-2, poiché è stato dimostrato che la **segnalazione COX** regola la replicazione di altri virus, incluso il coronavirus del topo . **In terzo luogo**, date le loro proprietà antinfiammatorie, i **FANS** possono compromettere la risposta immunitaria alla SARS-CoV-2 e ritardare la risoluzione della malattia o, in alternativa, smorzare la tempesta di citochine associata a malattie gravi

L'uso diffuso dei **FANS**, giustifica una attenta valutazione dell'interazione tra **FANS** e SARS-CoV-2. I **FANS** possono modulare più fasi del ciclo di vita di SARS-CoV-2. proprio attraverso la sovraregolazione di ACE2 e quindi aumentarne la suscettibilità alla SARS-CoV-2.

Modelli sperimentali

È stato scoperto che il trattamento con ibuprofene dei ratti diabetici aumenta l'espressione di ACE2 nel cuore). Inoltre, l'inibizione del recettore EP4 della PGE 2 negli organoidi intestinali umani e di topo aumenta l'espressione di ACE2, suggerendo che l'inibizione da parte dei FANS della segnalazione di COX/PGE2 potrebbe portare allo stesso modo alla sovraregolazione di ACE2. Inoltre, SARS-CoV, il parente più prossimo di SARS-CoV-2 tra i coronavirus umani e causa dell'epidemia 2002-2003), stimola l'espressione di COX-2 attraverso le sue proteine spike e nucleocapside, indicando il potenziale rilevanza di questo percorso per SARS-CoV-2.

I **FANS** potrebbero anche intervenire nella risposta immunitaria al SARS-CoV-2 in molteplici modi che migliorano o esacerbano il COVID-19. Sebbene sia necessario attivare una risposta immunitaria per eliminare l'infezione da SARS-CoV-2 e stabilire una memoria immunologica per

combattere la reinfezione, è stato anche dimostrato che le risposte iperinfiammatorie sono alla base della patologia del COVID-19 grave.

Gli studi che utilizzano **agenti immunomodulatori** per il trattamento di COVID-19 ci dicono che l'immunostimolazione è utile all'inizio del decorso della malattia, mentre l'immunosoppressione può essere più vantaggiosa in seguito.

Ad esempio, il trattamento con desametasone riduce la mortalità nei pazienti COVID-19 con supporto respiratorio ma è potenzialmente dannoso per quelli con malattia più lieve, suggerendo che la malattia in fase avanzata è mediata dall'iperinfiammazione e quindi beneficia dell'immunosoppressione .

La gravità e la mortalità della malattia nei pazienti COVID-19 sono associate a livelli elevati di citochine proinfiammatorie, tra cui **interleuchina-1 β (IL-1 β)**, **IL-6**, **interferone gamma (IFN- γ)** e **fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- α)** , così come **chemochine come CCL2, CCL4, CXCL9 e CXCL10**.

Poiché le **PG** possono regolare e amplificare la produzione di queste citochine, i **FANS** potrebbero potenzialmente mitigare la patologia iperinfiammatoria del COVID-19. Tuttavia, le **PG** possono anche essere immunosoppressivi in determinati contesti, in modo tale che i FANS possano invece promuovere risposte immunitarie.

Azione delle Prostaglandine

Ad esempio, è stato dimostrato che la PGD2 e la PGE2 compromettono l'immunità sia innata che adattativa al virus dell'influenza A, con la PGD2 che ha un impatto simile sulla SARS-CoV. Inoltre, la segnalazione PGD22 previene l'eccessiva attivazione dell'inflammasoma durante l'encefalite indotta da coronavirus murino. Pertanto, riducendo PGD2 e PGE2 livelli con il trattamento con FANS potrebbero migliorare l'induzione dell'immunità antivirale e tuttavia anche promuovere risposte iperinfiammatorie. Al contrario, il trattamento con FANS potrebbe avere effetti dannosi sulla risoluzione dell'infezione inibendo la produzione di PGI2 , che è antivirale nell'infezione da virus respiratorio sinciziale. Inoltre, i FANS possono inibire la produzione di anticorpi contro SARS-CoV-2, che è stata osservata per altri virus, ma l'effetto di ciò sulla gravità della malattia non è chiaro poiché gli anticorpi possono essere protettivi o patogeni. Complessivamente, dati i ruoli complessi e talvolta conflittuali dei PG, è difficile prevedere l'effetto complessivo dei FANS sulla risposta immunitaria alla SARS-CoV-2 e, in definitiva, sull'esito della malattia.

Questi risultati complessivamente suggeriscono che l'uso di **FANS** nell'uomo potrebbe influenzare la patogenesi del COVID-19 mitigando la risposta infiammatoria e la produzione di anticorpi protettivi piuttosto che influenzare direttamente la replicazione virale.

Considerazioni

La ineludibile necessità della “terza dose” e la comprovata efficacia delle terapie preventive per l'emicrania sottolineano ulteriormente l'importanza di non ritardare nessuno di questi interventi. **Amy Gelfand** responsabile del *Programma per la cefalea infantile e adolescenziale del Università della California* ritiene che sebbene l'uso di routine di FANS o paracetamolo prima di un vaccino non sia raccomandato, se i sintomi si sviluppano dopo il vaccino (ad es. febbre o mal di testa), l'uso di questi trattamenti non è controindicato e sarebbe considerato un trattamento di prima linea

Riferimenti

Gelfand AA, Poland G. Migraine treatment and COVID-19 vaccines: No cause for concern. Headache. 2021 Mar;61(3):409-411.