



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 219
22 settembre 2020
Anno XX

IN QUESTO NUMERO:

1. **MANIFESTAZIONI NEUROLOGICHE PRECOCI** in PAZIENTI OSPEDALIZZATI AFFETTI da COVID-19
2. **RELAZIONE** fra CONCENTRAZIONE PLASMATICA di PERAMPANEL, EFFICACIA e TOLLERABILITÀ in PAZIENTI con EPILESSIA: uno STUDIO MULTICENTRICO, PROSPETTICO OSSERVAZIONALE
3. L'AGENZIA EUROPEA dei MEDICINALI CONFERMA la SOSPENSIONE dell'AUTORIZZAZIONE alla COMMERCIALIZZAZIONE di TUTTI i MEDICINALI a BASE di RANITIDINA

1. MANIFESTAZIONI NEUROLOGICHE PRECOCI in PAZIENTI OSPEDALIZZATI AFFETTI da COVID-19

Negli ultimi mesi un numero crescente di lavori scientifici ha evidenziato la presenza di disturbi neurologici durante l'infezione da Covid-19 (*JAMA Neurol* 2020;10:e201127). Tra i disturbi del sistema nervoso centrale (SNC), i più frequentemente riportati in letteratura sono la cefalea e i disturbi dell'equilibrio, mentre i disturbi dell'olfatto, del gusto e le mialgie sembrano essere i più comuni nell'ambito del sistema nervoso periferico (SNP). Nel mese di agosto sono stati pubblicati i risultati di un'indagine sulle manifestazioni neurologiche precoci riscontrate in pazienti affetti da Covid-19 ricoverati presso l'Ospedale Bellaria di Bologna (*Neurol Sci* 2020;41:2029-31), designato il 15 marzo 2020 come "ospedale Covid-19". Abbiamo chiesto alla dottoressa **Veria Vacchiano**, neurologa del nostro Dipartimento e primo autore del lavoro di illustrarci questa ricerca.

La Redazione

I pazienti ospedalizzati sono stati sottoposti, previa approvazione dello studio da parte del Comitato Etico e firma del consenso informato, ad un questionario mediante un'intervista telefonica ripetuta settimanalmente per un periodo di circa un mese. I disturbi indagati erano: presenza di disturbi del SNC (cefalea, disturbi dell'equilibrio) e del SNP (disturbi dell'olfatto e del gusto, mialgie). Inoltre gli esami di laboratorio eseguiti all'ingresso in ospedale, comprensivi dei livelli plasmatici di interleuchina 6 (IL-6), creatininasasi (CK), lattato deidrogenasi (LDH) e proteina C reattiva (PCR) venivano collezionati allo scopo di valutare eventuali correlazioni con i disturbi clinici riportati. Centotto pazienti hanno completato lo studio (57% maschi, età media 59 anni, range 18-83 anni). La cefalea era il disturbo più frequentemente riportato (43%), con caratteristiche per lo più tensivo e usualmente responsiva al paracetamolo. Inoltre la cefalea veniva riscontrata più frequentemente in soggetti che riportavano anche mialgie ed artralgie, oltre che in pazienti con storia clinica di cefalea. I disturbi dell'olfatto e del gusto erano frequentemente associati, e nel 28% e 21% dei casi, rispettivamente, persistevano oltre un mese. I disturbi dell'olfatto non erano associati alla presenza di rinorrea, né ad un aumento del livello plasmatico degli indici di flogosi

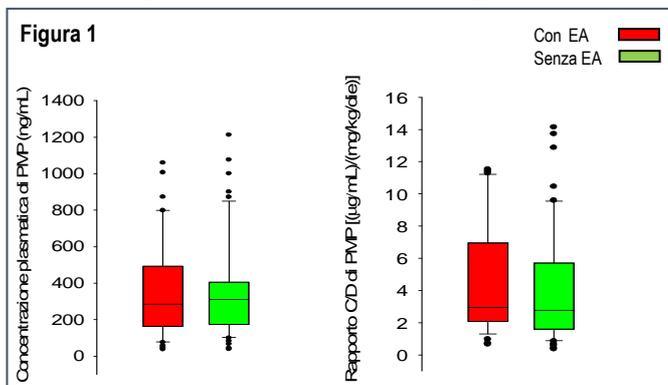
(PCR e IL-6). Inoltre, i pazienti con disturbo dell'olfatto avevano meno frequentemente bisogno di ossigenoterapia rispetto ai pazienti che non lamentavano questo disturbo. La presenza di mialgie non correlava con i livelli plasmatici di CK né di LDH. I risultati di questo studio quindi confermano che la cefalea è un disturbo comune nei soggetti con infezione da Covid-19, più frequente in soggetti con mialgie ed artralgie, nell'ambito di una sindrome simil-influenzale. I disturbi dell'olfatto non sembrano correlare con una componente infiammatoria locale (rinorrea), né infiammatoria sistemica (IL-6 e PCR). Questo suggerisce che i disturbi olfattivi nel Covid-19 potrebbero essere dovuti ad una invasione diretta da parte del virus attraverso l'epitelio olfattivo, anche se altri meccanismi infiammatori non possono essere completamente esclusi. Inoltre i disturbi olfattivi sembrano essere più frequenti in soggetti con forme più lievi di malattia, come era già stato suggerito da un altro studio in cui si evidenziava che le alterazioni dell'olfatto erano molto frequenti in pazienti seguiti solo ambulatorialmente (*Eur Arch Otorhinolaryngol* 2020;277:2251-61). I pazienti con mialgie non presentano un aumento delle CK; ciò suggerisce che il disturbo non sembrerebbe dovuto ad un danno diretto del muscolo da parte del virus. Questa osservazione è in accordo con il dato che il recettore ACE2, utilizzato dal virus per entrare nelle cellule, non è stato trovato nel tessuto muscolare scheletrico in studi post mortem (*J Pathol* 2004;203:622-30). Il nostro studio presenta delle limitazioni, in quanto il campione è relativamente piccolo, i sintomi sono riferiti dai pazienti e manca un gruppo di pazienti non ospedalizzati. I risultati confermano dati già presenti in letteratura, in particolare l'associazione del disturbo dell'olfatto a forme più lievi di malattia, anche tra i pazienti ospedalizzati per l'infezione da Covid-19.

A cura di Veria Vacchiano

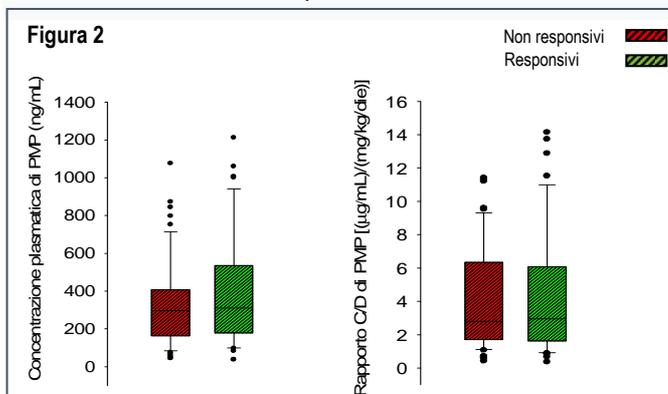
2. RELAZIONE fra CONCENTRAZIONE PLASMATICA di PERAMPANEL, EFFICACIA e TOLLERABILITÀ in PAZIENTI con EPILESSIA: uno STUDIO PROSPETTICO OSSERVAZIONALE

Segnaliamo questo mese la recente pubblicazione di uno studio multicentrico, prospettico, osservazionale condotto dal nostro Laboratorio di Neurofarmacologia clinica incentrato

sull'analisi della possibile relazione fra le concentrazioni plasmatiche del farmaco **perampanel** (PMP), antiepilettico di più recente generazione (vedi n° 132 di **neuro...Pillole**) ed evidenze di efficacia terapeutica e di effetti indesiderati (EA) in pazienti con epilessia (*Epilepsy & Behavior* 2020;112:107385). Novantasette pazienti (54% uomini), con un'età (media±DS) di 36±14 anni sono stati arruolati nello studio. La dose di PMP era di 6,7±2,3 mg, la durata del trattamento di 46±34 settimane. La concentrazione plasmatica di PMP, misurata a distanza di 12 ore dalla somministrazione del farmaco, assunto in un'unica dose serale, è risultata di 360±268 ng/mL (intervallo: 37-1213 ng/mL). Quaranta pazienti (41%) hanno riportato almeno un EA, principalmente vertigini e cambiamenti comportamentali. Non è stata trovata alcuna differenza significativa nelle concentrazioni plasmatiche di PMP, sia come tali, sia corrette per la dose (mg/kg) fra pazienti con e senza eventi avversi, altrimenti confrontabili per una serie di variabili demografiche e cliniche, quali età, sesso, peso, tipo di epilessia, tipologia di farmaci antiepilettici (FAE) concomitanti (**Figura 1**).



Quarantaquattro pazienti (45%) sono risultati responsivi al trattamento con PMP, sulla base di una riduzione ≥50% della frequenza delle crisi rispetto ad un periodo di 3 mesi di osservazione basale pretrattamento. Le concentrazioni plasmatiche di PMP sono risultate simili nei due gruppi di pazienti con e senza evidenze di efficacia terapeutica (**Figura 2**). Anche questi due gruppi erano sovrapponibili per le caratteristiche cliniche sopra menzionate.



L'analisi ha confermato inoltre l'alta variabilità intersoggetto delle concentrazioni plasmatiche di PMP a parità di dose, riconducibile in buona parte all'effetto esercitato dai FAE concomitanti sulla biodisponibilità di PMP, sia induttori metabolici (carbamazepina, fenitoina, fenobarbitale,

oxcarbazepina), sia inibitori (acido valproico) (*Epilepsia* 2018; 59:e103-8). Questo studio è il primo che ha esaminato in maniera prospettica la relazione concentrazione-effetto di PMP in una popolazione di pazienti "reali" con epilessia. In accordo con l'unico studio analogo, retrospettivo, fin qui pubblicato (*Seizure* 2019;67:18-22) non è stato individuato un "range di riferimento" delle concentrazioni plasmatiche di PMP (*Ther Drug Monit* 2018;40:526-48).

A cura di Manuela Contin

3. L'AGENZIA EUROPEA dei MEDICINALI CONFERMA la SOSPENSIONE dell'AUTORIZZAZIONE alla COMMERCIALIZZAZIONE di TUTTI i MEDICINALI a BASE di RANITIDINA

La ranitidina appartiene alla classe dei farmaci antagonisti dei recettori H2 dell'istamina. Si tratta di agenti che inibiscono i recettori dell'istamina nello stomaco, riducendo la produzione di acido gastrico. È utilizzata nel trattamento e nella prevenzione di condizioni quali il bruciore di stomaco e le ulcere gastriche. Con un comunicato del 18 settembre scorso l'Agenzia Europa dei Medicinali (EMA) ha confermato la sospensione dell'autorizzazione al commercio di tutti i medicinali a base di ranitidina a causa della presenza di livelli, seppur bassi, di un'impurezza denominata N-nitrosodimetilammina (NDMA). NDMA è classificata come probabile agente cancerogeno per l'uomo sulla base di studi condotti sugli animali. Nel comunicato viene sottolineato che sulla base dei dati sulla sicurezza disponibili, "la ranitidina non aumenta il rischio di cancro e ogni possibile rischio è probabilmente molto basso. Tuttavia, quantità di NDMA al di sopra dei livelli considerati accettabili sono state riscontrate in diversi medicinali a base di ranitidina, e permangono incertezze sull'origine di tale impurezza". Molte formulazioni a base di ranitidina non sono disponibili già da diversi mesi, poiché le autorità nazionali ne hanno bloccato i lotti per precauzione, mentre era in corso la revisione dell'EMA. EMA ricorda inoltre che "dal 2018 NDMA e composti simili, noti come nitrosammine, sono stati riscontrati in vari medicinali e le autorità regolatorie dell'UE sono intervenute per individuare la possibile causa delle impurezze e fissare obblighi rigorosi per i produttori".

Per saperne di più:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847374/Ranitidine_re-exam_outcome_ITA.pdf/de88052f-5711-395e-280c-4666a094fb75 © Copyright AIFA

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, 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