



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 221
26 novembre 2020
Anno XX

IN QUESTO NUMERO:

1. TEST di LABORATORIO per SARS-COV-2 e LORO USO in SANITA' PUBBLICA: NOTA TECNICA AD INTERIM del MINISTERO della SALUTE
2. TERAPIE FARMACOLOGICHE in FASE di SVILUPPO per la MALATTIA di PARKINSON: un AGGIORNAMENTO al GENNAIO 2020
3. NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE dell'AGENZIA ITALIANA del FARMACO per MINIMIZZARE il RISCHIO di DANNO EPATICO in PAZIENTI TRATTATI con FINGOLIMOD (GILENYA®)

1. TEST di LABORATORIO per SARS-COV-2 e LORO USO in SANITA' PUBBLICA: NOTA TECNICA AD INTERIM del MINISTERO DELLA SALUTE

Tamponi molecolari, test antigenici rapidi, test sierologici: quali sono le differenze e le più appropriate indicazioni d'uso di queste metodiche nella diagnosi dell'infezione da SARS-COV-2? Dalla necessità di questi chiarimenti ed in funzione di un uso razionale e sostenibile delle risorse è nata la "Nota tecnica ad interim", aggiornata al 23 ottobre 2020 a cura del Ministero della Salute (https://www.iss.it/documents/20126/0/COVID+19+_test+v4k_last.pdf/9ab1f211-7d88-bcb1-d454-cfed04aa8b05?t=1604483686312). Come sottolineato nell'Introduzione, le indicazioni riportate nel documento sono in linea con quelle dell'Organizzazione Mondiale della Sanità per i prodotti diagnostici che hanno come target COVID-19, che soddisfino non solo i criteri di specificità e sensibilità, ma anche di rapidità. Qui di seguito una breve sintesi dei principali aspetti trattati e delle indicazioni fornite.

1. TEST MOLECOLARE SU TAMPONE ORO/NASO FARINGEO

Si tratta di una indagine molecolare *reverse transcription (rt)-Real Time PCR* per la rilevazione del genoma (RNA) del virus SARS-CoV-2 nel campione biologico. Questa metodica permette di identificare in modo altamente specifico e sensibile uno o più geni bersaglio del virus presenti nel campione. E' il saggio di riferimento internazionale per sensibilità e specificità per la diagnosi di COVID-19. Per la sua complessità viene eseguito esclusivamente in laboratori specializzati con operatori esperti. Il risultato può essere ottenuto in un minimo di 3-5 ore ma situazioni organizzative e logistiche possono richiedere anche 1-2 giorni. E' il test di prima scelta in caso di sospetto sintomatico, di contatto stretto con un caso confermato che manifesta sintomi, negli *screening* degli operatori sanitari, nei soggetti a contatto con persone fragili o per l'ingresso in comunità chiuse.

2. TEST ANTIGENICO RAPIDO SU TAMPONE NASALE/NASO-ORO-FARINGEO

Analogamente ai test molecolari i saggi antigenici sono di tipo diretto, ossia valutano direttamente la presenza del virus nel campione biologico, ma non tramite l'RNA bensì per

mezzo delle sue proteine (antigeni). Questi test contengono come substrato anticorpi specifici in grado di legarsi agli antigeni virali di SARS-CoV-2 ed il risultato della reazione antigene-anticorpo può essere direttamente visibile a occhio nudo o letto mediante una semplice apparecchiatura al punto di assistenza. Presentano quindi il vantaggio di una maggior rapidità dei risultati (30-60 minuti), con minor costo e senza la necessità di personale specializzato. Sono potenzialmente utili soprattutto per le indagini di *screening*. Fino ad oggi non vi sono sufficienti studi pubblicati sulla sensibilità e specificità di questi test rapidi in tutte le situazioni. I dati disponibili sono quelli dichiarati dal produttore: 70-86% per la sensibilità e 95-97% per la specificità. Si attendono inoltre maggiori evidenze sull'uso di questa metodica in soggetti asintomatici, per i quali non è fino ad ora indicata. Il test può risultare negativo se la concentrazione degli antigeni è inferiore al limite di rilevamento del test (ad esempio, se il prelievo è stato eseguito troppo precocemente rispetto all'ipotetico momento di esposizione) o se il campione è stato prelevato, trasportato o conservato in maniera scorretta. I produttori dei test antigenici sottolineano che un risultato negativo non esclude la possibilità di un'infezione da SARS-CoV-2 e la negatività del campione, a fronte di forte sospetto di COVID-19, dovrebbe essere confermata mediante test molecolare. Riguardo al **tampone salivare**, il dispositivo di rilevazione è lo stesso, ma cambiando il campione analizzato possono cambiare le caratteristiche di sensibilità e specificità del test.

3. TEST SIEROLOGICO

I test sierologici sono di tipo indiretto, cioè rilevano l'esposizione al virus SARS-COV-2 tramite la presenza di anticorpi specifici, ma non sono in grado di confermare o meno un'infezione in atto. In caso di positività è quindi necessario un test molecolare su tampone per conferma. Possono essere processati rapidamente, anche in sede di prelievo. L'affidabilità dell'utilizzo del test sierologico nello *screening* di comunità è in via di valutazione. Il Ministero della Salute raccomanda l'utilizzo di test del tipo CLIA e/o ELISA, con una specificità $\geq 95\%$ e una sensibilità $\geq 90\%$, al fine di ridurre il numero di falsi positivi e falsi negativi.

A cura di **Manuela Contin**

2. TERAPIE FARMACOLOGICHE in FASE di SVILUPPO per la MALATTIA di PARKINSON: un AGGIORNAMENTO al GENNAIO 2020

Gran parte dei farmaci utilizzati per la terapia della Malattia di Parkinson (MP) sono stati autorizzati negli anni 70 e 80 del secolo scorso e come più volte sottolineato nel nostro Notiziario sono in grado di agire sui sintomi della malattia ma non ne rallentano la progressione. Nonostante i numerosi studi l'identificazione di nuovi, efficaci agenti terapeutici in grado soprattutto di modificare il decorso di malattia è stato fin qui deludente. Un articolo di recente pubblicazione (*J Parkinsons Dis 2020;10:757-74*) ha censito i trial clinici sulle terapie farmacologiche in fase di sviluppo per la MP, attivi al 21 gennaio 2020, attingendo dal sito <https://www.clinicaltrials.gov/>, il più completo registro al mondo delle sperimentazioni cliniche. Gli autori hanno identificato 145 studi clinici: 51 di fase 1 (35%), 66 di fase 2 (46%) e 28 di fase 3 (19%). Cinquantasette trial (39%) riguardano agenti modificanti il decorso di malattia, i rimanenti 88 sono relativi ad agenti sintomatici. Cinquanta (34%) gli studi in merito a farmaci "riposizionati". In **Tabella 1** sono riportati gli agenti in corso di sperimentazione clinica di fase 3 e le relative categorie terapeutiche.

TABELLA 1. AGENTI IN CORSO DI SPERIMENTAZIONE CLINICA DI FASE 3

CATEGORIA TERAPEUTICA	AGENTE/PROMOTORE DEL TRIAL CLINICO
Prodotti vegetali	- Lingzhi/Capital Medical Univ, Beijing
Agenti per il trattamento dei sintomi dopaminergici	- ABBV-951/Abbvie - Accordion Pill/Intec. Pharma - APL-130277/Sunovion - Apomorfina (pompa)/Rennes Univ Hospital - Apomorfina (infusione sc)/US WorldMeds - Duodopa/Abbvie - IPX203/Impax Laboratories - Levodopa/carbidopa gel intestinale/ Abbvie, Quintiles - ND0612/NeuroDerm - P2B001/Pharma Two B - Safinamide/Zambon SpA - Tavapadon/Cerevel Therapeutics
Agenti per il trattamento dei sintomi non dopaminergici	- Amprelosetina/Theravance Biopharma - Buspirone/Publique H. de Paris - Nabilone/Medical Univ. Innsbruck - Solifenacina/VA Office of R&D - N-acetilcisteina/Centre Hospitalier Univ., Amiens - Nortriptilina & Escitalopram/Univ. Coll., London - Rivastigmina/University of Bristol
Agonisti GLP1	- Exenatide/University College, London
Agenti che hanno come target l'alfa sinucleina	- Memantina/Wayne St. Univ.

Tabella riadattata da: K. McFarthing et al., *J Parkinsons Dis 2020;10:757-74*
Tre (11%) gli agenti in corso di sperimentazione con **potenziale azione modificante la MP**: l'**exenatide**, esempio di farmaco "riposizionato", agonista del recettore GLP1 (glucagon-like peptide 1), originariamente sviluppato come

antidiabetico; il **lingzhi**, fungo utilizzato dalla medicina tradizionale cinese in molteplici indicazioni; la **memantina**, utilizzata nella terapia della malattia di Alzheimer, antagonista non competitivo dei recettori NMDA (N-metil-D-aspartato), testata per la supposta capacità di inibire la trasmissione intercellulare di alfa sinucleina. Dall'analisi dei dati gli autori sottolineano che il passaggio alla clinica di agenti in grado di modificare il decorso della MP si presenta tuttora arduo.

A cura di Manuela Contin

3. NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE dell'AGENZIA ITALIANA del FARMACO per MINIMIZZARE il RISCHIO di DANNO EPATICO in PAZIENTI TRATTATI con FINGOLIMOD (GILENYA®)

Fingolimod (Gilenya®, Novartis Pharma S.p.A) è indicato in monoterapia come farmaco modificante la malattia nella sclerosi multipla recidivante-remittente ad elevata attività, in soggetti di età ≥10 anni. A seguito della più recente revisione periodica dei dati di sicurezza sono stati riportati tre casi di insufficienza epatica che ha richiesto trapianto di fegato in pazienti trattati con fingolimod. Segni di danno epatico, inclusi enzimi epatici marcatamente elevati nel siero e bilirubina totale elevata, si sono presentati già dieci giorni dopo la somministrazione della prima dose e sono stati riportati anche dopo l'uso prolungato. L'aumento degli enzimi epatici è una reazione avversa molto comune del farmaco ma a causa della gravità e della severità dei recenti casi segnalati l'Agenzia Italiana del Farmaco ha diramato il 10 novembre scorso con una **Nota Informativa Importante** un aggiornamento delle raccomandazioni per minimizzare il rischio di danno epatico potenzialmente associato al farmaco. In particolare, *"la bilirubina deve essere controllata insieme alle transaminasi epatiche e gli esami di funzionalità epatica devono essere effettuati regolarmente fino a 2 mesi dopo l'interruzione di fingolimod. In caso di sintomi indicativi di disfunzione epatica, il trattamento con fingolimod deve essere interrotto se un danno epatico significativo viene confermato e il trattamento non deve essere ripreso, a meno che non si possa stabilire una plausibile eziologia alternativa per i segni e sintomi di danno epatico"*. Per saperne di più: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1097058/2020.11.10_NII_su_Gilenya_IT.pdf/314c6165-52af-d1a2-9f8b-f4cd5f5f15b8 © 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
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/dipartimento>
Stampa in proprio
Registrazione del Tribunale di Bologna, n. 7673 dello 06/06/06