



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 228  
28 giugno 2021  
Anno XXI

## IN QUESTO NUMERO:

1. La **DISFAGIA** nella **ATROFIA MULTISISTEMICA**: **CONSENSUS** INTERNAZIONALE su **DIAGNOSI, PROGnosi e TRATTAMENTO**
2. I **RISULTATI** dello **STUDIO COMPASSIONEVOL**E ITALIANO sull'**UTILIZZO** del **CANNABIDIOL**O nel **TRATTAMENTO** delle **CRISI** in **SO**GGETTI con **SINDROME** di **DRAVET** e di **LENNOX-GASTAUT**
3. L'**AGGIORNAMENTO** dell'**AGENZIA EUROPEA** dei **MEDICINALI** sulla **VALUTAZIONE** dei **CASI** di **MIOCARDITE** e **PERICARDITE** dopo **VACCINAZIONE COVID-19**

### 1. La **DISFAGIA** nella **ATROFIA MULTISISTEMICA**: **CONSENSUS** INTERNAZIONALE su **DIAGNOSI, PROGnosi e TRATTAMENTO**

L'atrofia multisistemica (Multiple System Atrophy, MSA) è una malattia neurodegenerativa caratterizzata da disautonomia cardiovascolare e/o urinaria associata a una sindrome cerebellare (MSA-C) e/o a un parkinsonismo (MSA-P). Rientra fra i sintomi che caratterizzano la MSA la **disfagia**, ossia la difficoltà a deglutire i cibi. L'Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico delle Scienze Neurologiche di Bologna (IRCCS-ISNB) ha organizzato una *Consensus Conference* Internazionale con esperti nel campo e supporto metodologico (6-7 ottobre 2017 e successivo processo di revisione agosto 2019-maggio 2020) con la finalità di raggiungere una posizione condivisa sulla diagnosi e sul trattamento della disfagia nella MSA, definirne la prognosi in relazione alla sopravvivenza e individuare linee di ricerca future. Abbiamo chiesto alla professoressa **Giovanna Calandra Buonauro**, neurologa esperta nel campo dei disturbi del movimento dell'IRCCS-ISNB, e primo autore della pubblicazione sulla *Consensus Conference* (*Parkinsonism Relat Disord* 2021; 86:124-32) di illustrarcene il contenuto. **La Redazione**

La prevalenza della disfagia nella MSA è compresa fra il 31 e il 78%. Le conseguenze cliniche della disfagia includono in generale la polmonite e la morte improvvisa per aspirazione, la malnutrizione e la disidratazione e possono pertanto influenzare la prognosi. La disfagia severa tale da richiedere la gastrotomia percutanea endoscopica (PEG) è considerata un elemento cardine di progressione di malattia nella MSA. Nonostante l'importanza di questo sintomo, pochi studi hanno analizzato in maniera sistematica l'impatto della disfagia sulla prognosi della MSA e non sono presenti linee guida condivise sulla diagnosi precoce e sul trattamento della disfagia. Tutte le fasi della deglutizione (fase preparatoria, orale, faringea e esofagea) risultano compromesse nella MSA. In particolare nella MSA-C, nei primi stadi di malattia appare alterata la fase orale, per incoordinazione del trasporto di cibo all'interno bocca,

mentre nella MSA-P la fase orofaringea, determinando una maggiore gravità del quadro fin dall'esordio. Con la progressione della malattia la fase orofaringea viene coinvolta anche nella MSA-C per il sovrapporsi del parkinsonismo. Tale fase è infatti compromessa prevalentemente a causa del parkinsonismo, con un *pattern* simile anche se più grave, rispetto a quello osservato nella Malattia di Parkinson (MP). I pazienti con MSA devono essere valutati per disfagia durante tutto il decorso della malattia. Poiché il paziente difficilmente riferisce tale sintomo, la raccolta della storia clinica deve includere: presenza di tosse, sensazione di soffocamento o voce gorgogliante in relazione al pasto, voce rauca, sensazione di avere il cibo o le compresse bloccate in gola, messa in atto di strategie in autonomia per modificare la consistenza delle pietanze (ad esempio, sminuzzamento, triturazione del cibo) o della postura durante il pasto, allungamento della durata o faticabilità durante il pasto, saliva o cibo che tende a fuoriuscire dalla bocca, polmoniti ricorrenti o episodi febbrili di origine incerta, calo di peso. Alternativamente la presenza di disfagia può essere indagata mediante uno degli *item* della scala UMSARS (Unified Multiple System Atrophy Rating Scale), o tramite questionari autosomministrati, generici o specifici per MP, in quanto non esistono questionari specifici per MSA. Il passaggio successivo è l'utilizzo di valutazioni cliniche standardizzate, tra cui il "*volume-viscosity swallow test*" validato per la MP, che misura il volume che può essere deglutito con un atto deglutitorio (5, 10, 20 ml) a consistenza diversa. Le indagini strumentali comprendono la "*fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing*" (FEES) e lo studio della deglutizione tramite videofluoroscopia, che permettono di individuare gli episodi di penetrazione (il bolo entra nel vestibolo laringeo senza ulteriore progressione oltre le corde vocali vere) e aspirazione (il bolo entra nelle vie aeree oltre le corde vocali) anche silenti. La FEES è la metodica di più semplice utilizzo e recentemente è stato sperimentato un protocollo standardizzato per valutare la presenza di disfagia e la sua gravità con l'utilizzo di scale specifiche, tramite la FEES, nei pazienti con MSA. Vi sono evidenze che la disfagia sia associata a una riduzione della

sopravvivenza nella MSA, ma non che questo dipenda da specifiche caratteristiche della stessa. Poiché non esiste un trattamento specifico per la disfagia nella MSA, la *Consensus* suggerisce di adottare i provvedimenti terapeutici utilizzati nella MP, per la componente orofaringea, come strategie compensatorie (e.g. modificazioni della dieta, assunzione di particolari posture del capo durante il pasto). Tuttavia non vi sono evidenze che tali trattamenti siano efficaci nella MSA o che la PEG possa migliorare la sopravvivenza o la qualità di vita dei pazienti.

*A cura di Giovanna Calandra Buonauro*

**2. I RISULTATI dello STUDIO  
COMPASSIONEVOLITÀ ITALIANO sull'UTILIZZO del  
CANNABIDIOLIO nel TRATTAMENTO delle CRISI in  
SOGGETTI con SINDROME di DRAVET e di  
LENNOX-GASTAUT**

Sono stati pubblicati il mese scorso (*Front Neurol 2021;12:673135*) i risultati dello studio compassionevole italiano che ha indagato **efficacia** e **tollerabilità** di una formulazione orale di **cannabidiolo** (CBD) (Epidiolex®, GW Pharma International B.V., Olanda) nel trattamento delle crisi associate a gravi forme di epilessie farmaco-resistenti, le sindromi di Dravet (SD) e di Lennox-Gastaut (SLG). Il medicinale, approvato in Europa già nel 2019, non ancora in commercio in Italia, è indicato nella terapia aggiuntiva, in associazione al clobazam, delle crisi associate a SLG e SD, in soggetti di età  $\geq 2$  anni (vedi n° 194 e 224 di *neuro...Pillole*). Lo studio ha visto la partecipazione di 30 centri clinici, fra cui il Centro Epilessia, l'Unità di Neurologia e l'Unità di Neuropsichiatria infantile dell'IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna. Nel periodo da dicembre 2018 a dicembre 2019, 93 pazienti, equamente distribuiti fra bambini ed adulti sono stati arruolati ed inclusi nell'analisi sulla tollerabilità del farmaco. Epidiolex® veniva somministrato ad una dose iniziale di 2-5 mg/kg/die, fino ad un massimo di 25 mg/kg/die. Ottantadue soggetti con un periodo di trattamento di almeno 3 mesi sono stati inclusi nell'analisi di efficacia. Fra i farmaci anti crisi più frequentemente associati al CBD, l'acido valproico (VPA) (62%), il clobazam (CLB) (41%) e la lamotrigina (26%). La durata media del trattamento con CBD è risultata di 8,7 mesi; i dati sull'efficacia ai 12 mesi di follow-up disponibili nel 62% dei casi. La percentuale di pazienti con una riduzione della frequenza delle crisi  $\geq 50\%$  rispetto alla valutazione pre-trattamento con CBD è risultata del 40% al follow-up dei 3 mesi e del 49% ai 12 mesi, indipendentemente dal cotrattamento con CLB. Il 52% dei pazienti ha riportato almeno un effetto avverso: i più comuni sono risultati sonnolenza (23%) e diarrea (12%), seguiti da un aumento degli enzimi epatici  $> 3$  volte il limite superiore del range di normalità (~10%). Tutti i pazienti con rialzo degli enzimi epatici o iperammoniemia assumevano anche VPA. La comparsa di sonnolenza è risultata più frequentemente associata alla coterapia con CLB. In complesso efficacia e tollerabilità sono risultate indipendenti dalle dosi utilizzate. Questi risultati sono sostanzialmente in linea con quanto già pubblicato da analoghi

protocolli di studio compassionevoli sull'uso di CBD nella SD e SLG. Gli autori sottolineano che la percentuale dei pazienti "responder" è risultata indipendente dalla coterapia con CLB. Come si ricorderà (vedi n° 185 di *neuro...Pillole*) il CBD è un potente inibitore degli isoenzimi CYP 2C19 e CYP 3A4 del citocromo P-450 e può aumentare del 60% le concentrazioni plasmatiche del CLB, e del 500% quelle del suo principale metabolita attivo, N-desmetil CLB (*Epilepsia 2015;56:1246-51*). È stato obiettato che i risultati sull'efficacia del CBD potrebbero essere condizionati in parte da questa interazione farmacocinetica. Recenti meta-analisi di studi clinici randomizzati sembrerebbero confermare l'efficacia del CBD indipendentemente dalla coterapia con CLB (*Epilepsia 2020;61:1082-9; Epilepsia 2020;61:1090-8*).

*A cura di Manuela Contin*

**3. L'AGGIORNAMENTO dell'AGENZIA EUROPEA dei  
MEDICINALI sulla VALUTAZIONE dei CASI di  
MIOCARDITE e PERICARDITE dopo  
VACCINAZIONE COVID-19**

Con un comunicato dell'11 giugno scorso il Comitato per la sicurezza (PRAC) dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha informato che è in corso la valutazione delle segnalazioni di **miocardite** (infiammazione del muscolo cardiaco) e **pericardite** (infiammazione della membrana attorno al cuore) segnalate in un piccolo numero di persone dopo la vaccinazione COVID-19. Tali segnalazioni hanno interessato, in Israele e in Europa, soggetti trattati sia con vaccini a mRNA messaggero (Cominarty®, Pfizer Biontech; COVID-19 Vaccine Moderna®, Moderna Biotech), sia a vettore virale (Vaxzevria®, Astra Zeneca; COVID-19 Vaccine Janssen®, Janssen-Cilag International NV). La maggior parte dei casi è stata lieve, si è risolta in pochi giorni, e ha interessato principalmente maschi di età  $< 30$  anni. I sintomi si sono manifestati in genere entro alcuni giorni dalla somministrazione della seconda dose di vaccino. EMA raccomanda agli operatori sanitari di segnalare gli eventuali casi di miocardite e pericardite riconducibili alla somministrazione dei vaccini. Ai pazienti viene consigliato di consultare il proprio medico in caso di comparsa di sintomi post vaccinazione quali respiro affannoso, battito cardiaco accelerato e irregolare, dolore toracico. **Per saperne di più:** [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1289823/2021\\_06\\_11\\_Com-EMA\\_agg\\_valutazione\\_miocarditi\\_pericarditi\\_IT.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1289823/2021_06_11_Com-EMA_agg_valutazione_miocarditi_pericarditi_IT.pdf). 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  
**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.famaco@unibo.it](mailto:dsn.famaco@unibo.it)  
<https://dibinem.unibo.it/>  
**Stampa** in proprio  
**Registrazione** del Tribunale di Bologna, n. 7673 dello 06/06/06