



IN QUESTO NUMERO:

1. La FARMACOCINETICA CLINICA del CANNABIDILOLO nelle EPILESSIE FARMACORESISTENTI: i RISULTATI dello STUDIO COMPASSIONEVOLITANO
2. EFFETTI dell'ERADICAZIONE dell'INFEZIONE da HELICOBACTER PYLORI sulla SINTOMATOLOGIA della MALATTIA di PARKINSON: uno STUDIO RANDOMIZZATO CONTROLLATO con PLACEBO
3. PRIMO RAPPORTO dell'AGENZIA ITALIANA del FARMACO sulla SORVEGLIANZA dei VACCINI COVID-19

1. LA FARMACOCINETICA CLINICA del CANNABIDILOLO nelle EPILESSIE FARMACORESISTENTI: i RISULTATI dello STUDIO COMPASSIONEVOLITANO

Sono stati pubblicati molti studi sull'impiego del **cannabidiolo** (CBD), derivato non psicoattivo della Cannabis, in svariate patologie, inclusa l'**epilessia**, ma i dati sulle concentrazioni plasmatiche e la farmacocinetica clinica di questo agente sono limitati (*Br J Clin Pharmacol* 2019;85:1880-90). Il CBD mostra delle caratteristiche farmacocinetiche peculiari, fra le quali, una biodisponibilità orale molto bassa e variabile e un alto potenziale d'interazione fra farmaci (*Drugs* 2019;79:1435-54). Il nostro Laboratorio di Neurofarmacologia clinica ha intrapreso nel 2019, con il supporto della Lega Italiana per la Lotta contro l'Epilessia (LICE), una raccolta controllata di campioni plasmatici nell'ambito di un protocollo italiano sull'uso compassionevole di una formulazione orale di CBD approvata sia negli Stati Uniti d'America, sia in Europa (Epidiolex®, GW Pharma International B.V., Olanda). Il farmaco è indicato in Europa nella terapia aggiuntiva, in associazione al clobazam, delle crisi associate a gravi forme di epilessie farmacoresistenti, le sindromi di Lennox-Gastaut (SLG) e di Dravet (SD), in soggetti di età ≥ 2 anni (vedi n° 194 di *neuro...Pillole*). Nel periodo 29/01/19 - 19/03/20 sono stati raccolti 127 campioni plasmatici provenienti da 43 pazienti (24 maschi), 16 con SD e 27 con SLG, età media (\pm DS) di 26 ± 15 anni. Il protocollo di raccolta prevedeva 2 prelievi per ciascun paziente, il primo di base, prima dell'assunzione della dose abituale del mattino di CBD, il secondo a distanza di 2,5 ore dalla somministrazione della dose, effettuata dopo una piccola colazione. Fra i risultati principali, in corso di pubblicazione (*Front Pharmacol*, doi: 10.3389/fphar.2021.637801):

- le concentrazioni plasmatiche di base di CBD sono risultate ricomprese fra 17 e 311 ng/mL, ad un range di dosi fra 4,6-22,8 mg/kg/die, in due somministrazioni giornaliere;
- i valori mediani di concentrazione plasmatica di CBD misurati dopo 2,5 ore dall'assunzione della dose abituale del mattino sono risultati raddoppiati ($p < 0,001$) rispetto ai valori di base;
- osservata una correlazione lineare significativa ($r = 0,564$, $p < 0,001$) fra concentrazione plasmatica basale di CBD e

dose (mg/kg/die). Tale correlazione è però caratterizzata, a parità di dose, da un'ampia (fino a 10 volte) variabilità intersoggetto delle concentrazioni del farmaco;

- osservato un rapporto concentrazione plasmatica/dose (C/D) mediano di CBD significativamente più alto (32%, $p < 0,02$) negli adulti (età 35 ± 11 anni) rispetto ai bambini (età 10 ± 4 anni) (**Figura 1**);

- nessuna differenza significativa nei valori C/D di CBD, né in base al sesso, né alle coterapie antiepilettiche. Questi dati sono da interpretare con cautela, a causa di differenze significative di età nei gruppi confrontati;

- nessuna differenza significativa nel rapporto C/D di CBD, né sulla base della risposta terapeutica, né della comparsa di effetti avversi riconducibili a CBD;

- gli effetti avversi più comunemente osservati sono stati di tipo gastrointestinale, seguiti da sonnolenza. Aumento delle transaminasi e iperammoniemia sono stati riportati, in tutti i casi osservati, in coterapia con acido valproico.

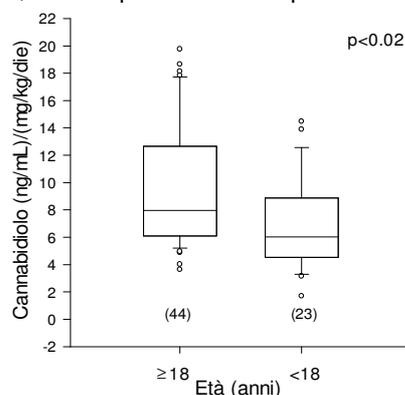


Figura 1. Box-plot dei rapporti concentrazione/dose di CBD ottenuti dai campioni plasmatici dei pazienti, suddivisi in base all'età (fra parentesi il numero dei campioni).

A nostra conoscenza, questi sono i primi dati di farmacocinetica clinica di CBD ottenuti in una popolazione di pazienti «reali», sia bambini che adulti con SLG e SD. Il risultato più rilevante riguarda le più alte concentrazioni plasmatiche di CBD, normalizzate per la dose pro chilo, osservate al crescere dell'età. Da un punto di vista pratico, dosi più basse di CBD potrebbero essere necessarie nella popolazione adulta rispetto a quella pediatrica per ottenere le medesime concentrazioni plasmatiche del farmaco.

A cura di Manuela Contin

2. EFFETTI dell'ERADICAZIONE dell'INFEZIONE da *HELICOBACTER PYLORI* sulla SINTOMATOLOGIA della MALATTIA di PARKINSON: uno STUDIO RANDOMIZZATO CONTROLLATO con PLACEBO

L'infezione da *Helicobacter pylori* (HP), batterio gram negativo che vive nello stomaco e nel duodeno, è stato spesso associata ad un peggioramento delle prestazioni motorie nei pazienti con Malattia di Parkinson (MP) (*Parkinsonism Relat Disord* 2015;21:221-5). Tale peggioramento è stato messo in relazione ad alterazioni della farmacocinetica della levodopa (LD), il farmaco più utilizzato nella terapia della MP, che potrebbero rendere conto di fenomeni quali il ritardo nella comparsa dell'effetto motorio e l'accorciamento della sua durata dopo assunzione delle dosi di LD osservati in pazienti con MP e HP (*J Parkinson Disease* 2021;11:61-9). Tuttavia le evidenze a supporto di questa ipotesi sono contraddittorie: alcuni autori hanno evidenziato un miglioramento nella biodisponibilità di LD dopo trattamento di eradicazione dell'HP (*Neurology* 2006;66:1824-9), mentre altri non hanno rintracciato alcuna differenza nei parametri farmacocinetici di LD fra pazienti HP positivi e negativi (*Clin Neuropharmacol* 2014;37:96-9). Fra le altre ipotesi, l'ipoacidità gastrica e la dismotilità intestinale associate all'HP aumentano il rischio di sovracrescita batterica nell'intestino tenue (SIBO), che potrebbe essere anch'essa implicata in un peggioramento della risposta alla LD (*Mov Disord* 2013;28:1241-9). Uno studio randomizzato in doppio cieco, controllato con placebo ha di recente esaminato l'efficacia dell'eradicazione dell'HP in una ampia popolazione di pazienti con MP (*Mov Disord* 2020; 35:2250-60). Da uno screening di 310 pazienti con MP, 67 soggetti con positività sierologica e all'*urea breath test* per HP sono stati inclusi nello studio: 32 sottoposti a trattamento standard per l'eradicazione dell'HP (triplice terapia con amoxicillina, 1 g per 2 volte/die, claritromicina, 500 mg per 2/die e omeprazolo 20 mg per 2/die, per 1 settimana); 30 trattati con placebo. Non è emersa nessuna differenza significativa fra i due gruppi, né sulla base dell'indicatore primario di esito dello studio (cambiamento, a distanza di 12 settimane dal trattamento rispetto alle valutazioni basali, della sintomatologia motoria secondo il punteggio della scala MDS-UPDRS parte III), né degli indicatori secondari (test oggettivi motori tramite sensori inerziali, sintomi non motori, funzione cognitiva, qualità della vita e severità della dispepsia) misurati fino a 52 settimane dal trattamento. Due studi controllati pubblicati in precedenza su casistiche limitate (30-34 pazienti con MP) avevano riportato benefici dall'eradicazione di HP, misurati in termini di durata della risposta motoria esercitata da una dose test di LD ad una settimana e a 3 mesi dal trattamento (*Neurology* 2006;66: 1824-9) e di lunghezza del passo ad 1 anno dall'eradicazione (*Helicobacter* 2010;15:279-94). Differenze metodologiche fra gli studi potrebbero rendere conto in parte degli esiti discordanti. Gli autori concludono che dal punto di vista pratico i risultati di questo studio non supportano l'eradicazione di HP nel trattamento routinario dei pazienti con MP.

A cura di Manuela Contin

3. PRIMO RAPPORTO dell'AGENZIA ITALIANA del FARMACO sulla SORVEGLIANZA dei VACCINI COVID-19

Il 4 febbraio scorso l'Agencia Italiana del Farmaco ha pubblicato il primo Rapporto di farmacovigilanza sui vaccini COVID-19 (vedi n° 223 di **neuro...Pillole**). I dati raccolti riguardano le segnalazioni di sospetta reazione avversa registrate nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza tra il 27 dicembre 2020 e il 26 gennaio 2021 per i vaccini **Comirnaty** (Pfizer/BioNTech), autorizzato dal 22/12/2020 e utilizzato dal 27/12/2020 e **COVID-19 Vaccino Moderna** (Moderna Biotech), autorizzato dal 07/01/2021 e utilizzato dal 14/01/2021. Le segnalazioni hanno riguardato soprattutto la prima dose del vaccino Comirnaty (99%), il più fin qui utilizzato e solo in minor misura il vaccino Moderna (1%). Nel primo mese di campagna vaccinale sono pervenute 7.337 segnalazioni su un totale di 1.564.090 dosi somministrate (tasso di segnalazione di 469 ogni 100.000 dosi). Le segnalazioni sono state prevalentemente riferite ad eventi non gravi (92,4%), come dolore in sede di iniezione, febbre, astenia/stanchezza, dolori muscolari. Con Comirnaty sono state osservate anche cefalea, parestesie, vertigini, sonnolenza e disturbi del gusto mentre con il vaccino Moderna, nausea e dolori addominali. Meno frequenti le altre reazioni locali e i dolori articolari diffusi. La febbre è stata segnalata con maggior frequenza dopo la seconda dose rispetto alla prima. Nell'85% dei casi gli eventi segnalati sono insorti prevalentemente lo stesso giorno della vaccinazione o il giorno successivo. Le segnalazioni classificate come "gravi" hanno riguardato il 7,6% del totale; nel 74% dei casi non hanno richiesto intervento specifico in ambito ospedaliero. Sono stati segnalati anche 13 decessi avvenuti nelle ore successive alla vaccinazione: si è trattato nel 54% di donne e nel 46% di uomini, con un'età media di 86,5 anni, tutti affetti da una più patologia cronica e complicata di base. Gli eventi segnalati non sono risultati correlati alla vaccinazione ma in larga parte attribuibili alle condizioni di base della persona vaccinata. Viene sottolineato nel rapporto che **"le analisi condotte sui dati fin qui acquisiti confermano quindi un buon profilo di sicurezza di questi due vaccini a mRNA"**. Per saperne di più: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1315190/Rapporto_sorveglianza_vaccini_COVID-19_1.pdf/9d9b4c1f-ea05-c87e-426e-29d14dee1a6b

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.farmaco@unibo.it

<https://dibinem.unibo.it>

Stampa in proprio

Registrazione del Tribunale di Bologna, n. 7673 del 06/06/06