



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 226
28 aprile 2021
Anno XXI

IN QUESTO NUMERO:

1. **AGOPUNTURA vs MIGLIOR PROFILASSI TRADIZIONALE nell'EMICRANIA EPISODICA: i RISULTATI dello STUDIO "ACUMIGRAN"**
2. **NUOVI FARMACI per la TERAPIA dell'EPILESSIA: FOCUS sul CENOBAMATO**
3. **VACCINAZIONI anti COVID-19 nelle PERSONE con EPILESSIA: DOMANDE FREQUENTI e RISPOSTE a CURA della COMMISSIONE FARMACO della LEGA ITALIANA CONTRO L'EPILESSIA**

1. AGOPUNTURA vs MIGLIOR PROFILASSI TRADIZIONALE nell'EMICRANIA EPISODICA: i RISULTATI dello STUDIO "ACUMIGRAN"

Uno studio denominato "ACUMIGRAN" recentemente pubblicato da un gruppo di ricercatori dell'IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna in collaborazione con l'Associazione Medici Agopuntori Bolognesi ha messo a confronto il trattamento con agopuntura vs migliore profilassi tradizionale per singolo paziente in una popolazione di persone con emicrania (*Front Neurol 2021 Jan 15;11:570335*). Abbiamo chiesto alla dottoressa **Sabina Cevoli**, neurologa esperta nella diagnosi, cura e ricerca delle cefalee e coordinatrice dello studio di illustrare per il nostro Notiziario i principali contenuti della ricerca.

La Redazione

L'emicrania è una comune sindrome neurologica che affligge circa il 15% della popolazione dei paesi occidentali. E' considerata una delle prime cinque cause di disabilità al mondo secondo i dati dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (Global Burden of Disease), soprattutto nelle donne prima dei 50 anni. Il peso dell'emicrania è dovuto non solo alla gravità della sintomatologia ma anche da elevati costi sia diretti, in termine di consumo di risorse sanitarie, sia indiretti per l'individuo e per la società. Considerando il rapporto tra efficacia e profilo di tollerabilità, i farmaci di profilassi attualmente utilizzati sono i beta-bloccanti, gli antidepressivi triciclici, la flunarizina, il pizotifene, il topiramato, il valproato e la tossina botulinica di tipo A (solo per l'emicrania cronica). In aggiunta, nell'ultimo anno, abbiamo assistito all'immissione in commercio degli anticorpi monoclonali anti CGRP e anti recettore del CGRP (vedi n° 190 di *neuro... Pillole*), prescrivibili nelle forme di emicrania più disabilitanti e resistenti alle principali profilassi di prima linea. Il trattamento dell'emicrania prevede l'utilizzo di farmaci per trattare i singoli attacchi e strategie di profilassi volte alla riduzione della frequenza e dell'intensità degli episodi cefalgici. Malgrado tutti i progressi avvenuti nel campo della terapia farmacologica dell'emicrania, non tutti i pazienti sono soddisfatti della gestione della loro cefalea, chi per scarsa efficacia e chi per

scarsa tollerabilità delle terapie croniche orali. Nelle ultime decadi, grazie alla pubblicazione di evidenze convincenti, l'agopuntura è sempre più considerata una valida alternativa non farmacologica per la prevenzione dell'emicrania (vedi n° 215 di *neuro... Pillole*). Una recente revisione sistematica della letteratura ha evidenziato come l'agopuntura sia lievemente più efficace e molto più sicura delle terapie farmacologiche tradizionali per la profilassi dell'emicrania, sebbene il grado di certezza delle evidenze sia considerato ancora moderato (*Front Neurol 2020 Dec 15;11:576272*). Il nostro studio ha coinvolto 148 persone emicraniche (124 donne e 24 uomini) che sono state randomizzate ad agopuntura (69) o alla migliore profilassi tradizionale per quel singolo paziente (66). Dopo 4 mesi di terapia la frequenza dei giorni con emicrania si è ridotta da 8.58 ± 3.21 a 6.43 ± 3.45 nel gruppo agopuntura e da 8.29 ± 2.72 a 6.27 ± 4.01 nel gruppo farmacologico. La riduzione della frequenza mensile degli attacchi e della conseguente terapia dell'attacco è risultata significativa in entrambi i gruppi ($p < 0.001$) senza differenze tra i due gruppi. Circa il 34% del campione totale ha avuto una riduzione degli attacchi di almeno il 50%. Si è registrata una minore *compliance* alla terapia farmacologica e una efficacia mantenuta maggiormente nel tempo nel gruppo trattato con agopuntura dopo 3 e 6 mesi dalla fine della terapia. Questo studio ha dimostrato che l'agopuntura ha una efficacia almeno paragonabile alla terapia farmacologica tradizionale con una maggiore tollerabilità, in attesa di futuri confronti con i nuovi anticorpi monoclonali anti CGRP.

A cura di Sabina Cevoli

2. NUOVI FARMACI per la TERAPIA dell'EPILESSIA: FOCUS sul CENOBAMATO

Il 26 marzo scorso l'Agenzia Europea dei Medicinali ha concesso l'autorizzazione all'immissione in commercio del **cenobamato (CNB)** (Ontozry®, Arvelle Therapeutics, Netherlands B.V), farmaco indicato "nel trattamento aggiuntivo delle crisi a esordio focale con o senza generalizzazione secondaria in pazienti adulti con epilessia che non sono stati adeguatamente controllati con almeno due farmaci anticonvulsivanti". Il CNB era già stato

autorizzato nel 2019 negli Stati Uniti. Il meccanismo d'azione di questo farmaco non è del tutto chiarito: viene ricondotto principalmente ad una modulazione allosterica positiva dei recettori GABA A ad un sito di legame non benzodiazepinico, con blocco preferenziale della corrente del sodio ed un potenziamento dello stato d'inattivazione dei canali del sodio (*Eur J Pharmacol* 2019;855:175-82). Le principali caratteristiche farmacocinetiche del CNB sono riassunte in **Tabella 1**. Da sottolineare la lunga emivita plasmatica (50-60 ore), che consente un'unica somministrazione giornaliera, ed il complesso profilo metabolico, con il coinvolgimento primario della via di glucuronazione (isoenzimi UGT2B7, UGTB4) e secondariamente di ossidazione tramite il citocromo P450 (isoenzimi CYP2E1, CYP2A6, CYP2B6, e in misura minore CYP2C19 e CYP3A4/5) (*Epilepsia* 2020;61:2365-85).

TABELLA 1. CENOBAMATO: CARATTERISTICHE FARMACOCINETICHE	
Tempo di concentrazione plasmatica al picco (ore)	1-4
Emivita di eliminazione plasmatica (ore)	50-60
Biodisponibilità orale (%)	88
Legame alle proteine plasmatiche (%)	60
Eliminazione (%)	Metabolica: 93 Renale: ~7
Dose giornaliera suggerita (mg/die)	200-400

Il CNB può interagire in maniera significativa con le terapie concomitanti, sia come induttore, sia come inibitore del metabolismo (**Tabella 2**). Nel primo caso il rischio è quello di una riduzione della biodisponibilità e delle concentrazioni plasmatiche delle coterapie associate (vedi interazione con i contraccettivi orali) con potenziale perdita di efficacia; nel secondo, l'incremento delle concentrazioni plasmatiche dei farmaci associati (vedi fenitoina) può dar luogo ad effetti indesiderati e richiedere una riduzione preventiva delle dosi degli agenti interagenti.

TABELLA 2. CENOBAMATO: INTERAZIONI FARMACOCINETICHE	
CENOBAMATO	COTERAPIA/ESITO SULLA BIODISPONIBILITÀ (AUC)
	Farmaci anticrisi
	Carbamazepina /↓ (11-34%)
	Clobazam/↑ metabolita attivo desmetilclobazam
	Lamotrigina /↓ (21-52%)
	Fenitoina/↑ (84%)
	Fenobarbitale/↑ (37%)
	Altri farmaci
	Contraccettivi orali/↓
	Midazolam/↓ (72%)
Omeprazolo/↑ (107%)	
COTERAPIA	ESITO SULLA BIODISPONIBILITÀ (AUC) DI CNB
Clobazam	↑ (24%)
Fenitoina	↓ (28%)

Anche il CNB può essere oggetto di interazioni da parte di farmaci concomitanti (vedi clobazam, fenitoina, **Tabella 2**), con diminuzione o incremento della biodisponibilità. Il monitoraggio terapeutico può essere d'aiuto nella

ottimizzazione complessiva ed individualizzazione della terapia anticonvulsivante. Nel corso degli studi clinici le reazioni avverse più comunemente segnalate sono state sonnolenza, vertigini, affaticamento e mal di testa. La reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) è riconosciuta come un rischio importante del CNB. Un altro potenziale rischio importante è l'accorciamento dell'intervallo QT. La dose iniziale di CNB è di 12,5 mg al giorno, da aumentare gradualmente fino alla dose raccomandata di 200 mg. In base alla risposta clinica la dose può essere aumentata fino a un massimo di 400 mg al giorno. **Per saperne di più:** <https://www.ema.europa.eu/en/b/medicines/human/EPAR/ontozry>.

A cura di Manuela Contin

3. VACCINAZIONI anti COVID-19 nelle PERSONE con EPILESSIA: DOMANDE FREQUENTI e RISPOSTE a CURA della COMMISSIONE FARMACO della LEGA ITALIANA CONTRO L'EPILESSIA

Sempre in tema di epilessia segnaliamo che dal sito della Lega Italiana Contro l'Epilessia (LICE) è possibile consultare una sezione che riporta le domande più frequenti pervenute sui vaccini anti COVID-19 e le possibili interazioni con la patologia ed i relativi trattamenti (https://lice.it/pdf/FAQ_LICE_31.3.2021.pdf). Con una nota del 31 marzo scorso la Commissione Farmaco LICE afferma che "Non ci sono al momento evidenze che questi vaccini aggravino l'epilessia, né che le persone con epilessia abbiano un più alto rischio di effetti indesiderati dopo la vaccinazione. Come per ogni vaccino, alcune persone possono sviluppare un rialzo termico, che può abbassare la loro soglia epilettogena a breve termine, e raramente risultare nell'emergenza di una nuova crisi". La Commissione ribadisce l'importanza della vaccinazione nella prevenzione della patologia da COVID-19, ed il favorevole rapporto rischio/beneficio dei vaccini.

A cura di Manuela Contin

neuro..Pillole

Periodico mensile d'informazione sui farmaci del Dipartimento di Scienze Biomediche e Neurootorie, Alma Mater Studiorum-Università di Bologna
c/o Ospedale Bellaria - Via Altura 3, 40139 Bologna

Proprietà Dipartimento di Scienze Biomediche e Neurootorie, 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 Neurootorie, 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/>

Stampa in proprio

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