



## IN QUESTO NUMERO:

1. TERAPIA di SOCCORSO in EPILESSIA
2. CANNABINOIDI per il DOLORE CRONICO: una REVISIONE SISTEMATICA della LETTERATURA
3. PRINCIPALI INTERAZIONI FARMACOLOGICHE di NIRMATRELVIR/RITONAVIR (PAXLOVID®) nel TRATTAMENTO di COVID-19

### 1. TERAPIA di SOCCORSO in EPILESSIA

Circa il 30-40% dei pazienti con epilessia presenta farmacoresistenza, con rischio maggiore, ma non esclusivo, di emergenze quali crisi a grappolo (CG), crisi prolungate (CP), fino allo stato epilettico (SE) che necessitano in urgenza di un trattamento adeguato. Risulta quindi importante la prescrizione di "terapia di soccorso" (*rescue therapy* - RTh), sottoutilizzata negli adulti rispetto ai bambini. Le benzodiazepine (BZD) sono il trattamento di scelta come RTh; la via endovenosa è la più rapida, ma nella maggior parte dei casi non praticabile perché il paziente si trova al di fuori dei servizi medici. Possibili vie di somministrazione alternative, disponibili o in fase di studio includono la via rettale (rett), oromucosale (omc), intranasale (nas), inalatoria (inal), intramuscolare (im) e sottocutanea. Possibili candidati a Rth sono: pazienti epilettici con storia di SE, CP e CG, o presenza di queste prima dell'inizio della terapia anticrisi; convulsioni febbrili recenti prolungate o in grappolo; specifici fattori scatenanti identificabili (*Epilepsy Behav* 2021;117:107836). Caratteristiche ideali per una Rth sono: ampio spettro di azione; rapida comparsa (minuti) e durata intermedia dell'effetto; facilità e sicurezza d'uso; minor variabilità inter e intrapaziente; sistema di somministrazione e dosaggi adeguati per bambini ed adulti; conservazione prolungata (*Epilepsia* 2018;59-Suppl.2:207-15). In Italia sono disponibili come Rth due formulazioni: **diazepam (DZP) rett** (Micropam®) e **midazolam (MDZ) soluzione omc** (Buccolam®). Quest'ultimo è stato approvato dall'Agenzia Europea dei Medicinali nel 2011 per il trattamento delle "crisi convulsive acute prolungate", per età dai 3 mesi a <18 anni, sulla base di parità di efficacia e sicurezza con DZP rett, rispetto al quale maggiore è la praticità e accettabilità sociale, in particolare per gli adolescenti; con Determina n. 884/2020 ne è stato esteso l'uso agli adulti. Una recente revisione ha analizzato le RTh approvate dalla Food and Drug Administration (FDA) e disponibili negli USA per il trattamento di CG (*Curr Opin Neurol* 2022;35:155-60) (**Tabella 1**). Farmacocinetica, principali eventi avversi (EA) ed interazioni, posologia, costi sono riportati nello studio citato e in un altro dedicato alle RTh per il trattamento delle crisi epilettiche nei bambini, al di fuori dell'ospedale (*J Pediatr* 2021;229:19-25).

TABELLA 1: FORMULAZIONI RTh APPROVATE NEGLI USA PER CG

NOME "BRAND"	PRINCIPIO ATTIVO/ VIA SOMM.	INDICAZIONI PER ETÀ	T <sub>MAX</sub> (MIN)	T <sub>1/2</sub> (ORE)	METABOLISMO (CITOCROMO P450)
DIASSTAT®	DZP/ rett	≥ 2 anni	90	45-46	CYP2C19 CYP3A4
NAYZILAM®	MDZ/nas	≥ 12 anni	7,8-28,2	2,1-6,2	CYP3A4
VALTOCO®	DZP/nas	≥ 6 anni	90	49	CYP2C19 CYP3A4

Riadattata da: *J Pediatr* 2021;229:19-25.

Gli studi clinici che hanno portato all'approvazione della FDA per MDZ nas e DZP nas nelle CG non erano disegnati per l'uso nelle CP o SE; queste formulazioni sono comunque spesso prescritte *off-label* per il trattamento dello SE precoce al di fuori dell'ospedale (*J Pediatr* 2021;229:19-25). Sono in corso di sviluppo clinico RTh per cessazione rapida di crisi epilettiche (CRCE) con nuovi sistemi di dispensazione non invasivi (**Tabella 2**): alprazolam inal; MDZ per iniezione transdermica senza ago; MDZ per autoiniezione im (*Epilepsy Behav Rep* 2021;15:100409).

TABELLA 2: TRATTAMENTI IN SVILUPPO PER CRCE

FARMACO	METODO DI SOMMINISTRAZIONE	TEMPO CRCE	FASE DI SVILUPPO
Stacatto® alprazolam (Engage Therapeutics)	Inalazione vapore di farmaco riscaldato	30 s tmax = 2 min	Fase 3 CRCE in corso
Zeneo® midazolam (Crossject)	Iniezione im senza ago transdermica	3,3 min tmax = non riportato	Farmaco orfano FDA per SE
Seizalam® midazolam autoiniettore (Meridian Medical)	Soluzione per autoiniezione im	3,3 min tmax = 30 min	Completata fase 3 per SE

Riadattata da: *Epilepsy Behav Rep* 2021;15:100409.

Le formulazioni nas, omc, rett sono assorbite rapidamente, con differenti vantaggi e svantaggi riguardo alla facilità d'uso, inizio e durata d'azione, EA; il preciso tempo d'inizio dell'effetto, più breve del tmax (**Tabella 1**), necessita di ulteriori studi. La possibilità di disporre di RTh in grado di bloccare una crisi prolungata in atto al di fuori di un ospedale, pur con la necessità di stabilirne i limiti per l'uso in sicurezza, può ridurre morbilità e mortalità ed avere positivi effetti psicologici per i pazienti a rischio di emergenze critiche e i loro caregiver. **A cura di Margherita Santucci**

## 2. CANNABINOIDI per il DOLORE CRONICO: una REVISIONE SISTEMATICA della LETTERATURA

Il dolore cronico, definito come dolore di durata superiore ai 3-6 mesi, esercita effetti disabilitanti sulle funzioni fisiche e mentali, la produttività, la qualità della vita. E' spesso refrattario ai trattamenti, che includono fra gli altri i farmaci oppioidi, accompagnati da effetti avversi (EA) e rischio di abuso (vedi n° 179 e 189 di **neuro... Pillole**) ed interventi non farmacologici (ad es., agopuntura, yoga, terapia laser a basso livello, massaggi). La ricerca di agenti con un rapporto rischio/beneficio più favorevole ha portato all'impiego di derivati della Cannabis nel dolore cronico. Su due cannabinoidi (CB) in particolare, i più abbondanti nella pianta, si è concentrata l'attenzione all'uso terapeutico: il delta-9-tetraidrocannabinolo (THC) e il cannabidiolo (CBD). Fra i principali effetti farmacologici del THC è ricompresa l'analgesia; gli effetti psicogeni ne complicano la gestione. Il CBD possiede proprietà miorilassanti ed ansiolitiche; non gli sono attribuiti effetti psicogeni. Una revisione di recente pubblicazione ha preso in esame gli studi controllati randomizzati (RCT) (CB vs placebo) e studi osservazionali di coorte (CB vs trattamento abituale) pubblicati in lingua inglese fino al gennaio 2022 nell'ambito del trattamento del dolore cronico ([Ann Intern Med. doi:10.7326/M21-4520](https://doi.org/10.7326/M21-4520)). I prodotti a base di CB sono stati suddivisi in relazione al contenuto THC/CBD, la derivazione (sintetica o da pianta), la via di somministrazione (orale, sublinguale, topica). In sintesi i principali risultati della revisione:

- Sono stati inclusi nell'analisi 18 RCT (n° pazienti =1740) e 7 studi osservazionali (n=13095), secondo criteri d'inclusione predefiniti. La durata dei RCT era ricompresa fra 4 e 8 settimane; gli studi osservazionali presentavano un *follow-up* più lungo, dalle 12 alle 208 settimane.
- Gran parte dei pazienti arruolati (56%) presentavano dolore neuropatico, con un punteggio medio basale da 5 a 6 sulla scala NRS (Numeric Rating Scale, da 0 - nessun dolore a 10 - il peggior dolore immaginabile).
- Gli studi facevano riferimento prevalentemente a prodotti di sintesi ad alto rapporto THC/CBD (THC/CBD  $\geq$  2:1) e derivati da pianta a contenuto simile di THC e CBD (THC/CBD da < 2:1 a >1:2).
- I prodotti sintetici ad alto rapporto THC/CBD sono risultati nel complesso associati ad un modesto miglioramento nel punteggio medio della severità del dolore, ad un rischio aumentato di sedazione e *probabilmente* ad un grande rischio di vertigini. Gli estratti da pianta ad alto rapporto THC/CBD (range: 3:1 - 47:1) possono essere associati ad un aumentato, ampio rischio di sospensione dello studio clinico a causa di EA. Il prodotto spray per via oromucosa a rapporto simile di THC/CBD (Sativex®) è *probabilmente* associato ad un piccolo miglioramento nella severità del dolore e nella funzionalità generale, ad un aumentato, ampio rischio di vertigini e sedazione e ad un aumentato, moderato rischio di nausea.
- Fra i limiti delle evidenze disponibili, l'eterogeneità degli interventi terapeutici, la mancata standardizzazione del contenuto di THC e CBD delle varie formulazioni utilizzate,

l'uso di prodotti non disponibili commercialmente, la mancanza di informazioni clinico-terapeutiche sui pazienti inclusi negli studi. Come sottolineato nell'*Editoriale* d'accompagnamento alla revisione ([Ann Intern Med. doi:10.7326/M22-1512](https://doi.org/10.7326/M22-1512)), si tratta di limiti evidenziati in gran parte delle rassegne disponibili sull'argomento, che rendono al momento difficile l'elaborazione di linee guida per i clinici sull'utilizzo efficace e sicuro dei prodotti a base di CB, ma che non devono scoraggiare l'uso.

**A cura di Manuela Contin**

## 3. PRINCIPALI INTERAZIONI FARMACOLOGICHE di NIRMATRELVIR/RITONAVIR (PAXLOID®) nel TRATTAMENTO di COVID-19

Il farmaco antivirale Paxlovid®, indicato per il trattamento precoce (entro 5 giorni dall'insorgenza dei sintomi) del COVID-19 (vedi n° 237 di **neuro... Pillole**) è un'associazione di due principi attivi, **nirmatrelvir** e **ritonavir**, quest'ultimo utilizzato come **potenziatore farmacocinetico** di nirmatrelvir. Ritonavir è da un lato un potente inibitore del metabolismo mediato dalle isoforme CYP3A4 e CYP2D6 del citocromo P450 e può aumentare le concentrazioni plasmatiche dei farmaci principalmente metabolizzati da questi enzimi, ivi compreso nirmatrelvir; ha anche un'elevata affinità per la glicoproteina P e può inibire questo trasportatore. D'altro canto può indurre la via di glucuronidazione e quelle di ossidazione mediate da CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 e CYP2C19, aumentando quindi la biotrasformazione dei farmaci metabolizzati attraverso queste vie metaboliche e diminuendone le concentrazioni. Inoltre sia nirmatrelvir che ritonavir sono substrati del CYP3A4; pertanto, i medicinali che inducono questo isoenzima possono ridurre le concentrazioni plasmatiche e potenzialmente il relativo effetto. A causa del rischio delle numerose interazioni la prescrizione di Paxlovid® richiede innanzi tutto un'attenta ricognizione delle eventuali terapie assunte dal paziente. Segnaliamo d'utilità per il medico prescrittore il documento messo a punto dal Gruppo di Lavoro della Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare, Commissione del farmaco della regione Emilia Romagna che ricapitola le principali interazioni farmacologiche con Paxlovid®, e fornisce indicazioni pratiche, che tengono conto del breve tempo a disposizione per la prescrizione:

[https://salute.regione.emilia-romagna.it/ssr/strumenti-e-informazioni/ptr/elaborati/332-agg-maggio2022/@@download/file/Agg%20DocPTR%20332\\_%20Antivirali%20e%20MoAb%20COVID19%209Febbr2022.pdf](https://salute.regione.emilia-romagna.it/ssr/strumenti-e-informazioni/ptr/elaborati/332-agg-maggio2022/@@download/file/Agg%20DocPTR%20332_%20Antivirali%20e%20MoAb%20COVID19%209Febbr2022.pdf)

**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, Margherita Santucci, Chiara Cancellieri  
**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/it>  
**Stampa** in proprio  
**Registrazione** del Tribunale di Bologna, n. 7673 dello 06/06/06