



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 235
24 febbraio 2022
Anno XXII

IN QUESTO NUMERO:

1. FARMACI ANTICRISI ed ECCESSIVA SONNOLENZA DIURNA
2. UTILIZZO di PREPARATI a BASE di CANNABINOIDI in AMBITO NEUROLOGICO: una INDAGINE CLINICA e FARMACOCINETICA
3. L'EFFETTO NOCEBO nella VACCINAZIONE anti COVID-19

1. FARMACI ANTICRISI ed ECCESSIVA SONNOLENZA DIURNA

Eccessiva sonnolenza diurna (ESD) ricorre spesso nei pazienti con epilessia, sottesa a cause diverse, tra cui crisi/scariche epilettiformi elettroencefalografiche e comorbidità, come la sindrome delle apnee ostruttive in sonno (OSAS). ESD può essere anche causata o peggiorata dai farmaci anticrisi (FAC) e può compromettere sicurezza ed aspetti cognitivi: nei pazienti con epilessia che presentano tali disturbi è importante considerare la sonnolenza indotta dai FAC ed un eventuale trattamento con farmaci psicostimolanti. Un recente lavoro (*Epilepsy Behav* 2021;124:108311) ha analizzato la relazione tra FAC e sonnolenza e fornito un quadro generale sulla farmacologia (compresa interazione con i FAC), efficacia e sicurezza di farmaci psicostimolanti in epilessia. La sonnolenza è uno degli eventi avversi più comuni dei FAC; generalmente proprietà sedative sono maggiori per i FAC di prima generazione, rispetto ai più nuovi. Riguardo ai FAC di nuova generazione più usati, nello studio sono state considerate numerose metanalisi che ne prendevano in esame sicurezza e tollerabilità. Lamotrigina (LTG), lacosamide (LCS) e in minor grado eslicarbazepina (ESL), sono risultati avere minor effetto sedativo rispetto agli altri FAC, quindi da preferire in pazienti che tendono ad avere sonnolenza. Alcuni psicostimolanti sono utilizzati nella sindrome da deficit dell'attenzione e ipercinesia (ADHD) e nella ESD, correlata a narcolessia e OSAS; inoltre, come *off label*, in altri quadri di ESD, ivi compreso in pazienti affetti da epilessia. Tra questi, gli psicostimolanti metilfenidato (MPH), modafinil, armodafinil, solriamfetol e pitolisant, indicati come "agenti promotori della veglia (APV)", hanno differenti meccanismi d'azione e caratteristiche farmacocinetiche che condizionano le possibili interazioni con i FAC. MPH è indicato nel trattamento di ADHD e ESD nella narcolessia; dati positivi per efficacia e sicurezza sono riportati in bambini con ADHD ed epilessia (*Epilepsia* 2018;59:1867-80). Modafinil, armodafinil, solriamfetol e pitolisant hanno mostrato efficacia nella ESD in pazienti con narcolessia, e, ad eccezione di pitolisant, in pazienti con OSAS. Non vi sono studi clinici con questi psicostimolanti in epilessia. Nel lavoro vengono esaminati gli aspetti

riguardanti la sicurezza dell'uso di psicostimolanti in epilessia. Il trattamento con questi APV non è stato associato ad aumentata incidenza di crisi epilettiche in pazienti non affetti da epilessia (*J Clin Psychiatry* 2016; 77:e25-8). Gli psicostimolanti possono aggravare disturbi comportamentali e in rari casi sono stati associati a psicosi e/o disturbi dell'umore (*CNS Drugs* 2020;34:9-27), anche in soggetti senza precedente psicopatologia. Speciale cautela è quindi necessaria nei pazienti con epilessia che sono a maggior rischio di disturbi psichiatrici. Gli psicostimolanti (a parte pitolisant) possono indurre aumento pressorio e della frequenza cardiaca; con modafinil è stata riscontrata maggiore incidenza di *stroke* e con pitolisant ad alte dosi allungamento del QT; riportati inoltre casi di morte improvvisa in bambini con cardiopatia trattati con MPH. Data la maggior frequenza di disturbi cardiovascolari e di morte improvvisa in soggetti con epilessia (SUDEP), l'uso di psicostimolanti deve essere considerato con attenzione in questo ambito e devono essere monitorati gli effetti sul sistema cardiovascolare. Riguardo ai fenomeni idiosincrasici, con modafinil, armodafinil e MPH sono stati descritti rari casi di reazione cutanea grave. Occorre quindi valutarne attentamente l'uso in pazienti con pregressa storia di reazioni idiosincrasiche con FAC, per il maggior rischio di complicità simile. Tra le possibili interazioni tra FAC e psicostimolanti, l'associazione tra modafinil, armodafinil, pitolisant e FAC forti induttori enzimatici richiede monitoraggio farmacologico e aggiustamenti posologici. Modafinil, armodafinil e MPH, deboli inibitori degli enzimi CYP del citocromo P450 possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di fenobarbitale e fenitoina. In conclusione, in un paziente con epilessia ed ESD è utile passare a FAC con minore effetto sedativo (LTG, LCS, ESL). Se permane ESD grave, valutare l'utilizzo di psicostimolanti (*off label* in epilessia), con attenzione alla sicurezza nell'uso.

A cura di Margherita Santucci

2. UTILIZZO di PREPARATI a BASE di CANNABINOIDI in AMBITO NEUROLOGICO: una INDAGINE CLINICA e FARMACOCINETICA

In letteratura sono presenti diversi lavori che hanno esaminato efficacia e sicurezza di preparati a base di cannabinoidi (CB), in particolare **delta-9-tetraidrocannabinolo (THC)** e **cannabi-**

diolo (CBD) nel trattamento di una serie di sintomi associati a patologie neurologiche, quali sclerosi multipla, malattia di Parkinson, distonia cervicale, sindrome di Tourette, ed epilessie (*Front Integr Neurosci* 2018;12:51). In Italia, le indicazioni all'utilizzo dei preparati a base di CB (*Decreto 9 novembre 2015, Ministero della Salute*) ricomprendono, fra le altre, l'analgesia in patologie che implicano spasticità associata a dolore (sclerosi multipla, lesioni del midollo spinale) e nel dolore cronico, con particolare riferimento al dolore neurogeno. Attualmente nel nostro paese sono in commercio due specialità medicinali a base di CB: **Sativex®** (GW Pharmaceuticals, UK), contenente **THC e CBD**, in un rapporto all'incirca 1:1, in spray per mucosa orale, autorizzato "in pazienti adulti affetti da spasticità da moderata a grave dovuta alla sclerosi multipla"; **Epidyolex®** (GW Pharma International B.V.), a base di **CBD**, in soluzione oleosa per via orale, indicato: "come terapia aggiuntiva, in associazione con clobazam, per le crisi epilettiche associate a sindrome di Lennox Gastaut o di Dravet; come terapia aggiuntiva per le crisi epilettiche associate a sclerosi tuberosa complessa". Sempre in Italia, sono disponibili anche preparati magistrali (olii, decotti) a base di estratti vegetali di infiorescenze femminili di Cannabis, a vario contenuto di THC e CBD. I dati relativi alla farmacocinetica dei CB sono molto carenti in letteratura, specie per quanto riguarda le preparazioni galeniche. La gestione di questi preparati è largamente empirica, basata sulla ricerca di un equilibrio fra effetti terapeutici e indesiderati, secondo la regola "inizia basso, vai piano, rimani basso" (*Eur J Intern Med* 2018;49:12-9). Da un'indagine intrapresa dal nostro Laboratorio all'interno dell'**Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna** sull'uso terapeutico dei preparati a base di CB, accompagnata dalla misura delle concentrazioni plasmatiche di THC e CBD nei soggetti trattati, sono emersi i seguenti risultati, in corso di pubblicazione <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2022.784748/abstract>:

- da aprile 2019 ad agosto 2020 sono stati inclusi nello studio 33 pazienti (16 donne, 17 uomini), con un'età media di 55 anni (range 33-78). Le indicazioni terapeutiche sono risultate riconducibili al trattamento di: spasticità in pazienti con sclerosi multipla (n=22) o con paraparesi spastica ereditaria (n=3); dolore cronico in sindromi quali dolore neuropatico (n=4), Malattia di Parkinson (n=3) e fibromialgia (n=1).
- Sedici pazienti erano in terapia con Sativex®, 17 con preparazioni galeniche in olio, prevalentemente Bediol® (6% di THC e 7,5% di CBD, n=10).
- Le concentrazioni plasmatiche basali di THC e CBD, misurate ad un intervallo mediano di 12 ore rispetto all'ultima somministrazione serale dei preparati a base di CB sono risultate al di sotto del limite di determinazione della metodica analitica (0,1 ng/ml) nella maggior parte dei pazienti.
- Le concentrazioni plasmatiche di THC e CBD misurate 2,5 ore dopo la somministrazione della dose del mattino sono aumentate significativamente rispetto ai valori di base, sia nei pazienti trattati con Bediol® ($p<0,05$), sia con Sativex® ($p<0,01$). I livelli misurati sono risultati comunque bassi in un'alta percentuale di soggetti, < 1 ng/ml, valore minimo di

concentrazione terapeutica suggerito in letteratura (*Eur J Clin Pharmacol* 2018; 74:1427-36).

- Non è stata osservata una differenza significativa nella biodisponibilità delle dosi del mattino fra Bediol® e Sativex®.
- Nell'insieme i pazienti hanno riportato un miglioramento significativo ($p<0,01$), sulla scala di autovalutazione del dolore (NRS), a distanza di 2,5 dall'assunzione della dose di CB del mattino, parallelamente all'aumento significativo delle concentrazioni plasmatiche di THC e CBD. Anche se limitato ad una coorte di pazienti relativamente piccola, questo è il primo studio che ha esaminato le concentrazioni plasmatiche dei CB in pazienti "reali" con disturbi neurologici. In particolare, il dato di una biodisponibilità simile sia per THC che CBD con il preparato in olio galenico vs spray per oromucosa può avere dei risvolti pratici dal punto di vista clinico e necessita di conferma in una popolazione più ampia.

A cura di Manuela Contin

3. L'EFFETTO NOCEBO nella VACCINAZIONE anti COVID-19

Una rassegna e meta-analisi pubblicata il mese scorso (*JAMA Network Open* 2022;5:e2143955) ha analizzato 12 studi clinici randomizzati in merito agli eventi avversi (EA) segnalati nel corso delle sperimentazioni sui vaccini anti COVID-19, sia nei soggetti realmente vaccinati, sia in coloro che avevano ricevuto il placebo (controlli). Sono stati considerati i diversi tipi di vaccino (mRNA, vettore virale o basato su proteine) e le diverse fasi degli studi. Dopo la prima dose, il 35% dei soggetti trattati con placebo ha riportato almeno un EA sistemico (fra i più comuni, mal di testa ed affaticamento) ed il 16% un EA locale (dolore al braccio, gonfiore al sito d'iniezione). Tali percentuali sono risultate più alte nei soggetti trattati con il vaccino, 46% per gli EA sistemici e 67% per quelli locali. Dal rapporto fra le percentuali di EA nei due gruppi, il 76% degli EA sistemici e il 24% di quelli locali potrebbero essere attribuiti all'effetto **nocebo** (*N Engl J Med.* 2020 Feb 6;382:554-561). Dopo la seconda dose è stata osservata una diminuzione della frequenza di EA nei controlli, ed un aumento nei soggetti vaccinati. Complessivamente, il 52% degli EA sistemici e il 16% di quelli locali riportati dopo la seconda dose sarebbero riconducibili all'effetto nocebo. Gli autori del lavoro sottolineano che il programma di vaccinazione pubblica dovrebbe prendere in considerazione l'alta frequenza di EA nei bracci placebo. Informare il pubblico mediante opportune strategie di comunicazione sulla possibilità di "risposte nocebo" potrebbe aiutare a ridurre le preoccupazioni sulla vaccinazione anti COVID-19 e contribuire a diminuire l'esitazione vaccinale.

A cura di Chiara Cancellineri

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 Cancellineri

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