



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 238
23 maggio 2022
Anno XXII

IN QUESTO NUMERO:

1. TRATTAMENTI FARMACOLOGICI per l'EMICRANIA in ETÀ PEDIATRICA: EVIDENZE ATTUALI e DATI EMERGENTI
2. EFFICACIA e SICUREZZA di OPICAPONE in ASSOCIAZIONE a LEVODOPA nel TRATTAMENTO delle FLUTTUAZIONI MOTORIE in PAZIENTI con MALATTIA di PARKINSON: una RASSEGNA SISTEMATICA e METANALISI
3. FREQUENZA di MANIFESTAZIONI NEUROLOGICHE in SOGGETTI con COVID-19

1. TRATTAMENTI FARMACOLOGICI per l'EMICRANIA in ETÀ PEDIATRICA: EVIDENZE ATTUALI e DATI EMERGENTI

La cefalea ha elevata incidenza nei bambini ed adolescenti. Nonostante la disabilità individuale e i costi per la comunità, in età pediatrica sono stati condotti pochi studi su terapia acuta e preventiva dell'emicrania, con dati contraddittori. Risultati inconsistenti e discrepanti negli studi randomizzati controllati (RCT) sono in parte dovuti all'elevato effetto *placebo*. Esempio il RCT "CHAMP" (Childhood and Adolescent Migraine Prevention) che non ha mostrato differenza significativa nella riduzione di frequenza e disabilità dell'emicrania tra amitriptilina, topiramato e placebo, a fronte di maggiori eventi avversi con i farmaci attivi (*N Engl J Med* 2017;376:115-24). Una recente revisione di ricercatori italiani ha fatto il punto sulle evidenze attualmente disponibili riguardo al trattamento acuto e preventivo dell'emicrania in età infantile e adolescenziale e sui *trial* clinici in corso (*Life* 2022;12:536). Linee guida (LG) pratiche sono state pubblicate tre anni fa dall'*American Academy of Neurology* (AAN) (*Neurology* 2019;93:487-99 e 500-9). Riguardo al trattamento acuto dell'attacco, vi sono evidenze di efficacia per ibuprofene e paracetamolo (bambini ed adolescenti) e per i triptani (soprattutto adolescenti): gli adolescenti trattati con sumatriptan/naprossene per via orale (os) e zolmitriptan spray nasale (SN) hanno maggiori possibilità di essere liberi dall'attacco emicranico alle 2 ore post-dose rispetto a quelli trattati con placebo (*Neurology* 2019;93:487-99). L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha approvato sumatriptan SN per gli adolescenti; la Food and Drug Administration (FDA) statunitense ha autorizzato zolmitriptan SN e almotriptan compresse (cpr) per gli adolescenti, e rizatriptan cpr per i bambini dai 6 anni di età. I triptani sono stati i farmaci più studiati per il trattamento acuto dell'emicrania pediatrica ed una recente revisione (*Expert Opin Pharmacother* 2019;20:455-63) ha preso in esame gli RCT: globalmente i risultati sono stati meno significativi che nell'adulto. Circa 1/3 dei pazienti non risponde al trattamento e vi può essere ricorso al Pronto Soccorso (PS) (*Curr Pain Headache Rep*

2020;24:45); in questa evenienza vi sono studi su proclorperazina, metoclopramide, ketorolac, e diidroergotamina (*JAMA Neurol* 2018;75:881-7), ma non vi è ancora un consenso in merito. Lo scenario riguardo alla terapia preventiva è ancora più ristretto. Le LG della AAN riportano evidenza di superiorità: a) elevata rispetto al *placebo* solo per amitriptilina associata a terapia cognitivo-comportamentale (CBT); b) moderata per topiramato e cinnarizina; c) bassa per propranololo; d) insufficiente per valproato, tossina botulinica, amitriptilina (da sola), flunarizina e nimodipina. Non vengono presi in considerazione trattamenti non farmacologici e nutraceutici (vedi n° 232 di *neuro...Pillole*). Nell'adulto, il recente sviluppo di inibitori del sistema CGRP (*Calcitonin Gene-Related Peptide*), quali anticorpi monoclonali e gepanti (*N Engl J Med* 2020;383:1866-76) e agonisti dei recettori della serotonina 5-HT_{1F} (ditani) (*J Headache Pain* 2020;21:71), sta modificando la presa in carico del paziente emicranico. In età pediatrica, per la terapia preventiva dell'emicrania cronica o episodica, la maggior parte degli RCT in corso riguarda farmaci anti-CGRP, ma i risultati non sono ancora disponibili. Altri RCT comprendono onabotulinumtoxinA, topiramato a rilascio prolungato e acido alfa lipoico. Sempre in età pediatrica, per il trattamento acuto dell'attacco emicranico, la metà circa degli studi in corso riguarda piccole molecole anti-CGRP (gepanti) e ditani. Altri trattamenti di PS in fase di studio includono: desametasone per endovena (ev) vs placebo (fase I); sumatriptan in polvere SN vs placebo (fase III); blocco del ganglio sfenopalatino mediante somministrazione intranasale di lidocaina al 2% vs proclorperazina ev (fase III). La Società Internazionale delle Cefalee (IHS) ha stilato LG *ad hoc* per la conduzione di RCT per il trattamento preventivo (farmacologico e non) in età pediatrica (*Cephalalgia* 2019;39:803-16). Tra i trattamenti non farmacologici, interventi psicologici come la CBT sono stati documentati sicuri ed efficaci in età evolutiva e dovrebbero essere presi in considerazione precocemente per i giovani affetti da emicrania (*Curr Pain Headache Rep* 2022;26:85-91), implementandone disponibilità ed accesso.

A cura di Margherita Santucci

2. EFFICACIA e SICUREZZA di OPICAPONE in ASSOCIAZIONE a LEVODOPA nel TRATTAMENTO delle FLUTTUAZIONI MOTORIE in PAZIENTI con MALATTIA di PARKINSON: una RASSEGNA SISTEMATICA e METANALISI

Opicapone (Ongentys®, Bial-Portela, Portogallo), appartenente alla classe degli inibitori della catecol-O-metiltransferasi (COMT), è uno dei pochissimi nuovi farmaci introdotti sul mercato nell'ultimo decennio per la terapia della Malattia di Parkinson (MP). E' indicato in associazione a formulazioni di levodopa (LD) + inibitori delle DOPA decarbossilasi "in pazienti adulti con MP e fluttuazioni motorie di fine dose che non sono stabilizzati con queste combinazioni". Il razionale d'uso consiste nel ridurre il metabolismo periferico della LD ad opera dell'enzima COMT, prolungando l'emivita di eliminazione della LD e aumentandone la biodisponibilità. Lo scopo è quello di ottenere delle concentrazioni plasmatiche di LD più stabili nel corso della giornata, e possibilmente un effetto più duraturo delle singole dosi (vedi n° 186 di **neuro...Pillole**). Rispetto agli altri due inibitori COMT disponibili (entacapone e tolcapone), opicapone esercita un'inibizione più marcata e prolungata dell'enzima; la dose è generalmente assunta in un'unica somministrazione giornaliera serale (**Tabella 1**).

Tabella 1. Inibitori COMT: caratteristiche cinetiche-dinamiche

Inibitore COMT	t _{max} (ore)	t _{1/2} (ore)	Biodisponibilità orale (%)	Inibizione COMT eritrocitarie (%)/dose inibitore (mg)	Durata inibizione (ore)
Opicapone	1-2,5	0,7-3	22	> 90/ 50	> 24
Entacapone	1	0,5	35	65/200	8
Tolcapone	2	2	65	72/100	18

Una rassegna sistematica recente ha preso in considerazione gli studi pubblicati fino ad aprile 2021 in merito a efficacia e sicurezza d'uso dell'opicapone, sulla base di due indicatori: diminuzione del tempo di "off" giornaliero e aumento del rischio di discinesie (*J Parkinsons Dis* 2022;12:773-83). Dopo un primo screening di 981 studi solo 5 lavori relativi a 3 trial clinici controllati (BIPARK-I e II; ONO-2370) sono stati inclusi nella metanalisi. Tre studi hanno riportato la riduzione del tempo di "off" mettendo a confronto il trattamento in doppio cieco con 50 mg/die di opicapone (407 pazienti) vs placebo (402 pazienti). I risultati hanno evidenziato una riduzione media del tempo di "off" giornaliero di 49,9 minuti con opicapone, significativamente più alta rispetto al placebo (95% CI: -71,39, -28,43, p<0,001). Il rischio relativo di discinesie è risultato 3,4 volte maggiore (95% CI: 2,14, 5,51, p<0,0001) nei soggetti trattati con opicapone; il tempo in "on" senza discinesie "problematiche" è risultato significativamente maggiore con opicapone rispetto al placebo. Il tempo in "on" con discinesie problematiche è risultato simile nei due gruppi. Gli autori della rassegna concludono che la metanalisi supporta l'utilità dell'opicapone nella gestione dei pazienti agli stadi avanzati di MP (*Mov Disord* 2018;33:1248-66). Fra i limiti del lavoro, il numero esiguo di studi clinici considerati che può

aver compromesso la potenza statistica della metanalisi; le diverse formulazioni (comprese vs capsule) di opicapone usate in un paio di sperimentazioni; le eterogenee caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti fra i diversi studi.

A cura di Manuela Contin

3. FREQUENZA di MANIFESTAZIONI NEUROLOGICHE in SOGGETTI con COVID-19

Sono numerosi i lavori che hanno evidenziato la presenza di complicanze neurologiche associate al COVID-19. Una rassegna di recente pubblicazione ha preso in esame i lavori pubblicati fra il 31 dicembre 2019 e il 15 dicembre 2020, con lo scopo di aggiornare le evidenze già disponibili, esplorare i motivi dell'eterogeneità dei dati raccolti e l'eventuale correlazione fra presenza di manifestazioni neurologiche, severità e mortalità di COVID-19 (*Neurology* 2021;97:e2269-81). Dallo screening di 2455 articoli ne sono stati utilizzati 350 per la rassegna e metanalisi. Cinquantuno manifestazioni neurologiche (24 sintomi e 17 diagnosi) sono state individuate. Fra i sintomi prevalenti, fatica (32%), alterazione del gusto (21%), mialgia (20%), alterazione dell'olfatto (19%) e mal di testa (13%). Fra le diagnosi, l'ictus è risultato il più comune (prevalenza 2%). Nei soggetti malati di COVID-19 di età ≥ 60 anni la prevalenza aggregata di confusione acuta/delirio ha raggiunto il 34%; in questa fascia d'età la presenza di qualsiasi tipo di manifestazione neurologica è risultata associata ad un rischio due volte maggiore di mortalità. In generale, circa un terzo dei soggetti con COVID-19 inclusi nella metanalisi presentava almeno una manifestazione neurologica, e una persona su 50 sviluppava ictus. Numerosi meccanismi, potenzialmente interagenti sono stati proposti per spiegare le manifestazioni neurologiche: ipossia, rilascio massivo di citochine durante l'infezione e risposta autoimmune post-infezione, ipercoagulabilità, endotelio-patia, una potenziale azione neuroinvasiva diretta del virus (*ACS Chem Neurosci* 2020;11:995-98). Gli autori sottolineano fra i limiti della metanalisi: la mancanza di studi prospettici (gran parte dei dati disponibili provengono da coorti retrospettive); la mancata definizione in molti dei lavori pubblicati dei criteri utilizzati per la diagnosi dei disturbi neurologici; la casistica riferita per l'89% a soggetti ospedalizzati, che può non essere rappresentativa della casistica di comunità.

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 Cancellerin
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://ddibinem.unibo.it/it>
Stampa in proprio
Registrazione del Tribunale di Bologna, n. 7673 dello 06/06/06