

APPUNTI DI TERAPIA

Il topiramato nell'emicrania dell'adolescente

Giorgio Bartolozzi

Membro della Commissione Nazionale Vaccini

Indirizzo per corrispondenza: bartolozzi@unifi.it

L'emicrania è abbastanza frequente nel bambino e nell'adolescente, nonostante che essa sia di regola poco diagnosticata e spesso scambiata per altre situazioni.

La **prevalenza dell'emicrania** aumenta con l'aumentare dell'età: dal 10,6% nei bambini e negli adolescenti in età fra 5 e 15 anni si passa al 28% di adolescenti fra i 15 e i 19 anni, con un netto incremento per il sesso femminile durante l'adolescenza (Abu-Arefeh I, Russell G. *BMJ* 1994;309:765-9).

Spesso l'emicrania si associa a un evidente peggioramento della qualità della vita: in uno studio su 1932 adolescenti fra gli 11 e i 18 anni, con emicrania, è stato visto che il maggior numero di attacchi insorge fra le 6 del mattino e le 18 del pomeriggio, con conseguenti ripercussioni sul rendimento scolastico.

La *Food and Drug Administration* (FDA) (il corrispettivo per gli Stati Uniti dell'EMA per l'Europa) non ha riconosciuto nessun farmaco per la profilassi dell'emicrania in pazienti in età pediatrica per la mancanza di studi clinici controllati, contro placebo, con un adeguato disegno sperimentale. Il topiramato è stato approvato dalla FDA per la profilassi dell'emicrania dell'adulto. È stato osservato in molti studi clinici, randomizzati, in doppio cieco, controllati contro placebo, che il topiramato alla dose di 100 mg al giorno è efficace, sicuro e ben tollerato per la profilassi dell'emicrania dell'adulto. In alcuni di questi studi erano compresi adolescenti da 12 a 17 anni e bambini/ragazzi da 6 a 15 anni.

La pubblicazione di cui si parla riporta uno studio randomizzato, in doppio cieco, in parallelo, controllato contro placebo per valutare l'efficacia e la sicurezza di due dosaggi di topiramato (50 e 100 mg/die) per la prevenzione dell'emicrania in adolescenti da 12 a 17 anni (Lewis D, Winner P, Saper J, et al. *Randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of topiramate for migraine prevention in pediatric subjects 12 to 17 years of age. Pediatrics* 2009;123:924-34).

IL DISEGNO DELLO STUDIO

Adolescenti (12-17 anni) con una storia di ≥ 6 mesi di emicrania, sono stati assegnati a caso (randomizzazione) a uno di due gruppi:

- Soggetti che hanno ricevuto per 16 settimane 50 o 100 mg al giorno di topiramato;
- Soggetti che hanno ricevuto il placebo.

La **misura dell'efficacia principale del trattamento** è stata giudicata sulla base della percentuale di riduzione degli attacchi mensili di emicrania, con l'uso della **"regola 48 ore"**, durante il periodo base di almeno 12 settimane nella fase doppio cieco. La "regola 48 ore" definisce come singolo episodio di emicrania tutti gli eventuali sintomi di ripresa dell'emicrania entro le 48 ore dall'inizio: regola molto opportuna per una precisa valutazione dell'effetto di un farmaco contro l'emicrania, perché esclude d'interpretare come più attacchi, le riprese o le riacerbazioni del dolore di una singola crisi, per la durata di 48 ore. La definizione di questa regola può sembrare arbitraria in qualche caso: ma importante è applicare questa regola sia nel gruppo dei soggetti trattati che nel gruppo placebo.

Accanto alla valutazione dell'efficacia principale (primaria) sono stati valutati altri end point secondari, come la riduzione mensile dei giorni di emicrania. Sono state inoltre valutate la sicurezza e la tollerabilità.

Per una migliore comprensione del disegno dello studio riporto lo schema, dal quale si rileva che vi è stata una fase di pretrattamento (9 settimane: 1 per lo screening, 4 per la sospensione di qualunque precedente tipo di trattamento e 4 di osservazione), una fase successiva di trattamento in doppio cieco (suddivisa in una prima parte di 4 settimane e in una successiva di 12) e infine in una fase posttrattamento di 6 settimane.

Figura 1. Disegno dello studio

Durante la prima fase (4 settimane) del periodo di trattamento con topiramato è stata usata una dose di 25 mg/die, dopo la quale il soggetto a caso era assegnato, a caso, al gruppo dei 50 mg o al gruppo dei 100 mg. È stato ottenuto in tutte le sedi dello studio il consenso informato da parte dei familiari dei partecipanti e da parte dei diretti interessati.

Nella terza fase (quella posttrattamento), il farmaco venne ridotto gradualmente nella quantità di 25 mg ogni 3 giorni, di topiramato o di placebo. In 102 soggetti è stato eseguito un controllo per la ricerca del farmaco (prova di Mann-Whitney 2-sides).

Lo studio è stato eseguito in 31 sedi diverse, negli Stati Uniti e al di fuori, fra il 10 agosto 2005 e l'11 novembre 2006. Degli 11 autori, i primi 3 hanno dichiarato di aver ricevuto fondi da un gran numero di Aziende farmaceutiche, gli altri 8 sono impiegati della Johnson & Johnson.

I criteri per la diagnosi di emicrania sono riportati nella Tabella 1

Tabella 1. Criteri per la diagnosi di emicrania pediatrica (proposti dalla *International Headache Society*) (Cephalalgia 2004, 24(Suppl 1):1-151).

Emicrania senza aura:

≥ 5 attacchi che rispondano ai seguenti criteri

-durata da 1 a 72 ore

-attacco con ≥ 2 dei seguenti aspetti:

-localizzazione bilaterale o unilaterale (frontale/temporale)

-di tipo pulsante

-d'intensità da moderata a grave

-aggravamento in seguito alle attività fisiche routinarie

-≥ una delle seguenti manifestazioni:

-nausea e/o vomito

-fotofobia o fonofobia (che possano interferire con il comportamento del

Emicrania

≥ 2 attacchi che rispondano ai seguenti criteri

-≥ 3 delle seguenti caratteristiche:

-≥ insorgenza di un episodio reversibile di aura, indicante una disfunzione corticale e/o del tronco

-≥ insorgenza di un episodio di aura che si sviluppi gradualmente > 4 minuti o ≥ 2

sintomi che si sviluppino in successione

-nessun sintomo di aura deve durare > 60 minuti

-cefalea deve insorgere entro 60 minuti.

I RISULTATI

29 di 35 soggetti (83%) trattati con topiramato alla dose di 50 mg al giorno, 30 di 35 soggetti (86%), trattati con 100 mg/die di topiramato e 26 (79%) di 33 soggetti, trattati con placebo hanno completato il trattamento in regime di doppio cieco.

Il topiramato, alla dose di 100 mg al giorno, ma non alla dose di 50 mg al giorno, ha determinato una riduzione, statisticamente significativa, degli attacchi di emicrania in confronto al placebo (72,2 % contro 44,4%) durante le ultime 12 settimane di trattamento in doppio cieco.

Nella Tabella 2 e nella Figura 2 sono riportati in dettaglio i risultati.

I risultati del trattamento con topiramato da 100 mg/die sono risultati statisticamente significativi per quanto riguarda la riduzione degli attacchi nei confronti del gruppo placebo:

- P = 0,002 nelle 12 settimane del trattamento in doppio cieco
- P = 0,015 nelle ultime 4 settimane della fase in doppio cieco

Infezioni delle vie aeree superiori, parestesie, vertigini, anoressia sono insorte più frequentemente nel gruppo topiramato che nel gruppo placebo. La proporzione dei soggetti con una o più segnalazioni di eventi avversi sono state del 74% per ciascuno dei due gruppi, ai quali è stato somministrato topiramato, contro il 48% del gruppo placebo.

Nel gruppo trattato con 50 mg di topiramato 3 soggetti sospesero il trattamento: uno per stanchezza, uno per "nervosismo" e uno per labilità emotiva/depressione. Nel gruppo trattato con 100 mg di topiramato due soggetti sospesero il trattamento: uno per stanchezza e uno per la presenza di calcoli renali.

Tabella 2. Riduzione degli attacchi di emicrania

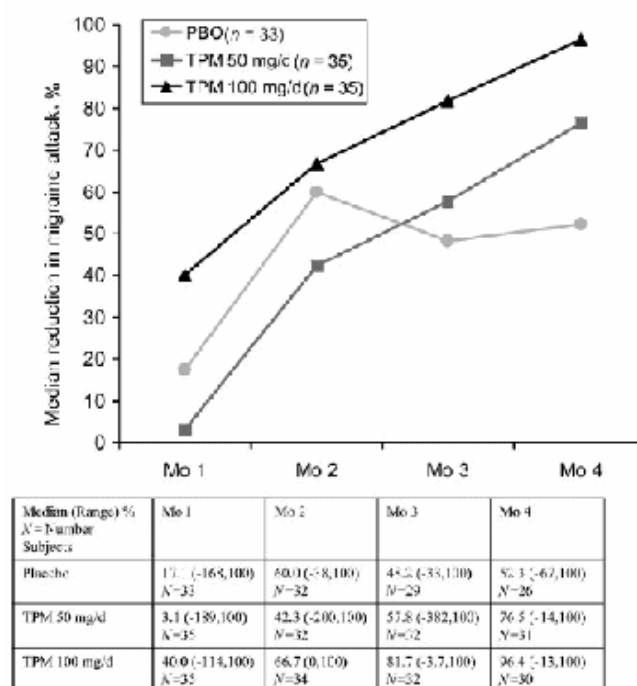


Figura 2. Riduzione percentuale degli attacchi di emicrania (TMP = Topiramato, PBO = placebo)

LE CONCLUSIONI

La somministrazione di topiramato alla dose di 100 mg al giorno dimostra di essere efficace nella prevenzione dell'emicrania negli adolescenti. Inoltre il trattamento con topiramato è sicuro e ben tollerato.

CONSIDERAZIONI PERSONALI

Uno degli Autori della pubblicazione sopracitata (Paul Winner del Centro Cefalee di Palm Beach), insieme ad altri studiosi hanno pubblicato circa 3 anni fa uno studio sull'uso del topiramato come preventivo dell'emicrania del bambino (Winner P, Pearlman EM, Linder SL, et al. Topiramato for migraine prevention in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 2005;45:1304-12).

Lo studio è stato condotto su 112 bambini da 6 a 15 anni, iniziando con la dose di 15 mg/die e aumentando da 2 a 3 mg al giorno, fino a una dose massima di 200 mg, per 12 settimane: la dose media giornaliera di topiramato durante il periodo di mantenimento fu di 2 mg/kg/die. Il gruppo placebo prevedeva 50 soggetti. È stato osservato che il topiramato è efficace nel trattamento preventivo dell'emicrania del bambino. Esso è risultato ben tollerato, anche nei bambini. Nonostante questi buoni risultati gli autori consigliano l'esecuzione di ulteriori studi per stabilire definitivamente l'utilità del topiramato nella prevenzione dell'emicrania del bambino. La pubblicazione recentissima di *Pediatrics*, di cui ho parlato all'inizio, fa proprio parte di questo approfondimento.

La speranza è che anche ricercatori italiani (in particolare neurologi pediatri) affrontino questi problemi per poter disporre, anche nel bambino e nell'adolescente di un farmaco efficace per la prevenzione degli attacchi.

Il **topiramato** appartiene al grande gruppo dei farmaci anti-epilettici; è venduto in Italia dall'azienda Janssen-Cilag, con il nome internazionale di *Topamax*.

Esso viene rapidamente assorbito quando somministrato per via orale, si lega poco alle proteine plasmatiche (10-20%) ed è escreto immutato nelle urine. Il rimanente viene metabolizzato per idrossilazione, idrolisi e glicuronoconiugazione: nessun metabolita da solo supera la cifra del 5% della dose orale. La sua emivita è di un giorno. Riduce la concentrazione plasmatica di estradiolo, per cui viene consigliato di aumentare la dose di anticoncezionale orale quando venga somministrato insieme al topiramato. Il topiramato sembra essere equivalente come efficacia al valproato e alla carbamazepina nel trattamento dei bambini e adulti con epilessia parziale e con epilessia primaria generalizzata di nuova diagnosi. Non induce aumento del citocromo P450, né della uridin-difosfato-glicuroniltransferasi, inibisce il citocromo 2C19 e non inibisce l'uridin-difosfato-glicuroniltransferasi.

In generale il topiramato è ben tollerato; gli **effetti collaterali più comunisono**:

- Sonnolenza
- Stanchezza
- Disturbi cognitivi
- Perdita di peso
- Irritabilità
- Calcolosi renale, dovuta all'inibizione dell'anidrasi carbonica (come è avvenuto in uno degli adolescenti trattati e riportati nella pubblicazione iniziale)
- Alterazioni nel gusto di bevande, contenenti anidride carbonica

Nell'eventuale trattamento dell'emicrania del bambino con la somministrazione per lunghi periodi di tempo di topiramato

va tenuto conto dei sopraricordati disturbi cognitivi in un'epoca della vita nella quale questa componente intellettuale ha enorme importanza. Nessun timore invece nei confronti di un aumentato metabolismo della vitamina D (come avviene con altri antiepilettici) per induzione del citocromo P450 epatico, perché il topiramato manca di questa induzione (Goodman & Gilman 11° edizione, pag. 509).

L'assunzione del farmaco viene consigliata alla sera, in una sola dose giornaliera.

Queste sono le **preparazioni** a disposizione in Italia:

- Compresse rivestite con film da 25 mg, 50 mg, 100 mg e da 200 mg
- Capsule rigide da 15 mg e da 25 mg

Le compresse non possono essere spezzate. Le capsule possono essere deglutite intere o possono essere aperte per disperdere il contenuto in una minima quantità di cibo semisolido (un cucchiaino). La miscela del farmaco deve essere inghiottita subito dopo la preparazione, senza masticare. La somministrazione di Topomax non è influenzata dai pasti. Nella confezione delle compresse è scritta l'indicazione "Profilassi dell'emicrania". Tutte le preparazioni sono in fascia A (Informatore Farmaceutico 2008, pag. 2273).

È prevista per il trattamento dell'epilessia, la somministrazione in bambini in età $\geq$ due anni.

Concludendo, è possibile affermare che abbiamo oggi a disposizione un farmaco per il trattamento dell'emicrania dell'adolescente: tuttavia questa indicazione non è ancora riconosciuta dalla *Food and Drug Administration* o da altre Agenzie.

È probabile che il topiramato sia utile anche nella prevenzione dell'emicrania del bambino, ma in questo caso, oltre alla mancanza di un riconoscimento ufficiale da parte delle diverse Agenzie, è necessario sapere la frequenza e l'entità dei riconosciuti effetti cognitivi (ricordo la sospensione della prevenzione delle convulsioni febbrili con fenobarbital, abbandonata anche per questa ragione). In altre parole bisogna essere sicuri che "il gioco valga la candela".