

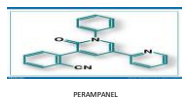
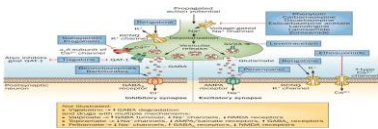
TITOLO: PERAMPANEL COME TERAPIA AGGIUNTIVA IN PAZIENTI CON EPILESSIA FARMACORESISTENTE

Venturelli Elisabetta, Quadri Stefano, Frigeni Barbara, Servalli Maria Cristina, Viscardi Massimo, Rottoli Maria Rosa

USC Neurologia - ASST Papa Giovanni XIII, Bergamo

Razionale e Obiettivi:

Perampanel (PER) è un antagonista, non competitivo, selettivo del recettore AMPA per il glutammato. Il glutammato è un neurotrasmettitore eccitatorio e i recettori AMPA per il glutammato sono coinvolti nella generazione e nella diffusione dell'attività epilettica. La selettività esprime la specificità della molecola per i recettori AMPA e l'assenza di affinità significativa verso i recettori per NMDA, kainato e per altri recettori. Pertanto, PER inibisce l'attività neuronale a concentrazioni ininfluenti sull'attività dei recettori per NMDA e per il Kainato. PER ha dimostrato un'attività antiepilettica in diversi modelli animali ed è stato approvato come trattamento aggiuntivo delle crisi focali in adulti e adolescenti. Concentrazioni plasmatiche di PER nell'intervallo terapeutico inibirebbero, senza annullarla, l'attività del recettore AMPA e consentirebbero pertanto la normale trasmissione nervosa mediata dal recettore nel SNC, esercitando nel contempo un'azione anticonvulsivante. PER è tollerato solo alla dose di 12 mg/die e deve essere titolato con incrementi di 2 mg ogni 2 settimane per raggiungere il dosaggio target di 4-8 mg/die. La maggior parte degli eventi avversi registrati con tale farmaco è risultata di intensità da lieve a moderata con un buon profilo di sicurezza e scarsa interazione con altri AE. Ha una lunga emivita e ciò consente un'unica somministrazione/die (1-3). Abbiamo condotto un'analisi retrospettiva circa l'efficacia e la tollerabilità di PER in pazienti affetti da epilessia farmacoresistente. Abbiamo voluto valutare l'efficacia, nella pratica clinica quotidiana, di PER in associazione alla terapia antiepilettica in pazienti adulti farmacoresistenti con crisi parziali con o senza secondaria generalizzazione.



Metodi:

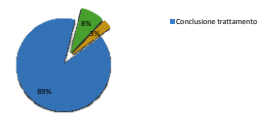
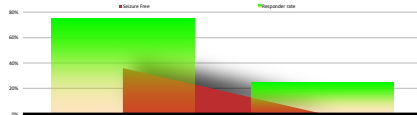
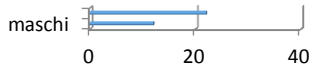
Le caratteristiche basali dei pazienti trattati con PER sono state raccolte retrospettivamente. L'efficacia e la tollerabilità sono state valutate attraverso la responder rate al 50%, la retention rate, l'incidenza delle reazioni avverse. Questa è un'analisi retrospettiva osservazionale condotta in pazienti con crisi farmacoresistenti trattati con PER. I pazienti sono stati valutati al basale, a 3 e a 6 mesi. Tutti i pazienti assumevano in concomitanza da 1 a 5 farmaci antiepilettici (FAE) con fallimento pregresso di 4 FAE. La posologia di PER è stata aumentata fino al raggiungimento di un controllo soddisfacente delle crisi, non superando la posologia di 12 mg/die. Gli endpoint di efficacia comprendevano il tasso di responder (percentuale dei pazienti con una riduzione di almeno il 50% della frequenza delle crisi vs basale) e la percentuale di pazienti con una riduzione inferiore al 50% della frequenza delle crisi. Per valutare la tollerabilità, abbiamo valutato l'incidenza e la gravità delle reazioni avverse e la percentuale di pazienti che ha sospeso PER a causa di reazioni avverse.

Risultati:

Sono stati inclusi 36 pazienti (14 maschi, 22 femmine; età 17-76 anni, mediana 42 anni). Al basale i pazienti stavano assumendo una mediana di 2,2 FAE concomitanti (da 1 a 5), con fallimento pregresso di una mediana di 4 regimi terapeutici. Con un FU medio di 3,5 mesi, il 36% dei pazienti è risultato seizure-free, mentre la responder rate è stata del 75%. Nel 25% dei casi non vi è stato beneficio/l'effetto è stato marginale. Il 14% dei pazienti (n=4) ha sospeso il trattamento, nel 10% dei casi (n=3) per effetti indesiderati (alopecia, capogiri, cadute) e nel 3,6% (n=1) per inefficacia. Il trattamento concomitante con FAE induttori non ha influenzato la dose di perampanel nei pazienti responder o che hanno sospeso il farmaco per effetti indesiderati. Parametri di laboratorio ed ECG non hanno subito variazioni e non si sono verificati casi di alterazioni del comportamento con comparsa di aggressività o irritabilità.

Discussione:

Perampanel ha un meccanismo d'azione unico, basato sull'antagonismo dei recettori AMPA ed ha il potenziale per risultare efficace nei pazienti non responder ad altri FAE. Ad un follow-up per ora breve (4 mesi) meno della metà dei pazienti ottiene libertà dalle crisi, tuttavia bisogna considerare che la nostra coorte è composta da pazienti affetti da epilessia focale ad alto indice di refrattarietà.



Conclusioni:

Perampanel si è dimostrato un farmaco sicuro, ben tollerato, efficace quando utilizzato come terapia aggiuntiva in pazienti farmacoresistenti, con una seizure freedom rate del 36,1%. I nostri dati suggeriscono che PER come trattamento aggiuntivo può portare ad un miglioramento significativo della frequenza delle crisi in più di un quarto dei pazienti. Antiepilettici con nuovi meccanismi d'azione offrono un'opportunità per migliorare sia il controllo delle crisi sia la tollerabilità al trattamento. I risultati di questa analisi retrospettiva, coerenti con quanto emerge dagli studi su efficacia e tollerabilità di PER, appaiono notevoli considerando la gravità della farmacoresistenza che i nostri pazienti presentavano.

Bibliografia

1. Juhl and Rubboli: Perampanel as add-on treatment in refractory focal epilepsy. The Dianalund experience; Acta Neurologica Scandinavica 2015.
2. Brodie and Stephen: Prospective audit with adjunctive perampanel: preliminary observations in focal epilepsy; Epilepsy & Behavior 2016.
3. Trinka E et al: Perampanel for focal epilepsy: insights from early clinical experience; Acta Neurol Scand 2016.
4. French JA et al: Another Choice for Patients with Idiopathic Generalized Epilepsy Who Have Tonic-Clonic Seizures Epilepsy Currents Vol 16 2016 pp 27-28.
5. Glauser T et al: Efficacy and tolerability of adjunct perampanel based on number of antiepileptic drugs at baseline and baseline predictors of efficacy Epilepsy Research 119 (2016) 34-40.
6. Shah E et al: Clinical experience with adjunctive perampanel in adult patients with uncontrolled epilepsy: A UK and Ireland multicentre study Seizure 34 (2016) 1-5.

