



Carissimi Colleghi,

la Commissione Farmaco ha il piacere di inviarvi la newsletter N°3 di aggiornamento relativa al mondo dei farmaci antiepilettici.

Si fa presente come gli articoli riportati siano una breve e non esaustiva selezione di articoli pubblicati su riviste internazionali ai quali bisogna comunque approcciarsi con una ottica critica soprattutto nel contesto degli studi “*real-life*” che spesso riportano dati che necessitano ulteriori studi al fine di validare le conclusioni ottenute.

Lo spirito di tale iniziativa è quello di mantenere un aggiornamento costante che possa migliorare nel tempo al fine di garantire una sempre migliore qualità e dare supporto ed informazioni utili nella gestione clinica-farmacologica dei pazienti e non quello di sostituirsi alla Buona Pratica Clinica e capacità di Gestione dei pazienti con epilessia da parte degli specialisti.

Vi ricordiamo inoltre come la Commissione Farmaco sia impegnata nella promozione di Studi collaborativi a livello nazionale; ulteriori informazioni ai seguenti links

http://www.lice.it/LICE_ita/commissioni/farmaco/attivita.php?idpadre=18

http://www.lice.it/pdf/Lettera_Commissione_08_02_18.pdf

Interruzione tardiva o precoce della terapia antiepilettica per pazienti con epilessia in remissione

Strozzi I, Nolan SJ, Sperling MR, Wingerchuk DM, Sirven J. Early versus late antiepileptic drug withdrawal for people with epilepsy in remission. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015

Nonostante i farmaci antiepilettici (AED) siano un trattamento efficace in molti casi, il loro uso può essere correlato ad eventi avversi a lungo termine come disturbi cognitivi e comportamentali. Potrebbe essere nell'interesse del paziente con patologia in remissione sospendere la terapia anche per non incorrere in possibili eventi avversi. Non è ancora però noto il tempo ottimale per farlo né la reale fattibilità in molti casi specifici.

L'obiettivo principale di questa review è stato quantificare e comparare il rischio di ripresa delle crisi, stato epilettico e mortalità dopo interruzione precoce o tardiva della terapia con AEDs in pazienti adulti e pediatrici con epilessia. Inoltre è stato valutato quali variabili possano modificare il rischio di ricorrenza delle crisi ed è stata, infine, definita una sottopopolazione nella quale l'interruzione precoce di terapia è considerata sicura.

Per ottenere i dati sono stati utilizzati i registri CENTRAL (*Cochrane Epilepsy Group Specialised Register*), MEDLINE, CINAHL, Scopus, ClinicalTrials.gov ed il registro dei trial clinici dell'OMS.

Sono stati selezionati trial clinici randomizzati che valutano l'interruzione della terapia con AEDs dopo vari periodi di remissione dalle crisi in adulti e bambini con epilessia. Sono stati inoltre inclusi studi che

comparavano un tempo di sospensione precoce della terapia, definito come tempo di remissione delle crisi inferiore ai due anni, contro un tempo di discontinuità terapeutica tardivo, definito come periodo di remissione dalle crisi maggiore di due anni.

Sono stati valutati 5 trial clinici randomizzati, per un numero complessivo di 924 bambini con epilessia, tutti sotto i 16 anni di età al momento della randomizzazione e con un follow-up medio di 5.6 anni. Sono stati inclusi solo pazienti con almeno due crisi non provocate o diagnosticati precedentemente come epilettici. Nessun trial clinico con pazienti adulti, o che valutava lo stato epilettico o la morte come *outcome*, sono risultati eleggibili per la review.

Ne è risultato come il rischio cumulativo per ripresa delle crisi dopo l'interruzione della terapia con AEDs sia stato 1.34 (CI 1.13 to 1.59, $p = 0.0007$).

In linea con questa stima, il numero di pazienti necessario da trattare, cioè che espone un individuo ad un rischio maggiore di recidiva delle crisi a causa della sospensione anticipata del trattamento con AEDs, è risultata essere di 8 (95% CI 5 to 20).

L'interruzione precoce di terapia è associata con un elevato rate di ricaduta della patologia in pazienti con crisi parziali con un rischio cumulativo di 1.51 (95% CI 0.97 to 2.35, $p = 0.07$), mentre l'epilessia di tipo assenza ha mostrato un basso tasso di ricaduta.

Le variabili associate ad un alto rischio sono state: anomalie all'EEG, attività prevalentemente epilettiforme, inizio dell'epilessia prima dei 2 o dopo i 10 anni, storia di stato epilettico e alta frequenza di crisi prima e durante il trattamento.

Gli autori hanno concluso come vi sia evidenza di attendere un periodo libero da crisi di almeno due anni prima di interrompere la terapia con AED nei bambini, in particolare se i pazienti presentano anomalie all'EEG, crisi parziali o entrambe. Comunque il tempo preciso non è chiaro in quanto il limite di due anni è stato scelto in maniera arbitraria.

Non vi sono, inoltre, sufficienti prove per stabilire il tempo di interruzione della terapia in adulti ed in bambini con crisi generalizzate.

Sono ovviamente necessari nuovi trial randomizzati per confermare queste ipotesi, in particolare reclutando adulti e pazienti con crisi generalizzate in modo da ottenere l'ideale tempistica nella quale interrompere la terapia ed identificare i fattori predittivi e di rischio per le ricadute.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25922863>

Associazione tra variabili psicosociali con l'aderenza al trattamento con farmaci antiepilettici in pazienti con epilessia del lobo temporale.

Wang S, Chen C et al. The association of psychosocial variables with adherence to antiepileptic drugs in patients with temporal lobe epilepsy. Epilepsy Behav. 2017

Obiettivo dello studio è stato valutare l'associazione tra fattori psicosociali ed aderenza alla terapia con antiepilettici (AEDs) in pazienti con epilessia del lobo temporale (TLE).

Questo studio trasversale è stato condotto reclutando 123 pazienti con TLE da dicembre 2015 a maggio 2017. I partecipanti hanno completato un questionario standardizzato che valuta l'aderenza alla terapia, l'ansia, la depressione ed il supporto sociale e familiare. L'aderenza è stata misurata con la scala del *Morinsky* (MMAS).

È stato evidenziato un 33.3% di bassa aderenza nel trattamento agli AEDs. L'ansia da moderata a severa e la presenza di sclerosi ippocampale (HS) sono risultate positivamente associate con scarsa aderenza alla terapia antiepilettica mentre il supporto sociale è stato associato negativamente. La depressione ed il supporto familiare non sono risultate significativamente associate con l'aderenza terapeutica.

Fornire guida psicologica ed istruire i pazienti sull'importanza e la necessità della terapia possono incrementare l'aderenza in questi soggetti.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29107200>

Gli antiepilettici aumentano il rischio di suicidio nell'epilessia? 10 anni dopo l'allerta dell'FDA

Mula M. Do anti-epileptic drugs increase suicide in epilepsy? 10 years after the FDA alert, Expert Review of Neurotherapeutics. 2018

Nel 2008, la *Food and Drug Administration (FDA)*, ha emesso un *alert* sull'aumentato rischio di suicidio in pazienti epilettici trattati con farmaci anticonvulsivanti (AEDs) basato su una metanalisi di studi multicentrici, randomizzati e controllati con placebo in seguito a terapia con 11 AEDs dove venivano analizzate segnalazioni spontanee di ideazioni suicidarie e tentativi di suicidio.

Una task force appositamente creata dell'*International League Against Epilepsy (ILAE)* ha evidenziato e discusso le limitazioni di questa metanalisi. Conseguentemente, vari autori hanno provato a confermare o confutare i dati dell'FDA ma molti di questi studi hanno avuto limitazioni metodologiche.

Gli AEDs hanno dimostrato il loro potenziale psicotropico, anche negativo, soprattutto nel trattamento dell'epilessia se comparati ad altre condizioni neurologiche dove gli AEDs sono frequentemente prescritti.

Per tutte queste ragioni, la questione del suicidio durante il trattamento con AEDs in pazienti con epilessia risulta più complesso di un semplice evento avverso da terapia.

Nella popolazione generale, il suicidio causa circa l'1,5% di tutte le morti, rappresentando la decima causa di morte con un'incidenza di 10.7/100.000 per anno, nella fascia di età tra i 15 ed i 44 anni rappresenta invece la seconda causa di morte.

Il tasso di suicidio in pazienti con epilessia è invece tre volte superiore che nella popolazione generale causando l'11.5% di tutte le morti con un'incidenza di 16.9/100.000 per anno.

Numerosi autori hanno cercato di identificare le ragioni di questo aumentato rischio, ma con risultati contrastanti.

La gravità della patologia epilettica non sembra avere un ruolo e anche se la depressione pare essere uno dei fattori predittivi più importanti, il rischio rimane alto anche dopo aver escluso pazienti con storia di patologie psichiatriche ed effettuati aggiustamenti per fattori socioeconomici, suggerendo così che l'epilessia, di per se, sia associata con un incrementato rischio di suicidio.

Altri autori hanno suggerito un collegamento in particolare con l'epilessia del lobo temporale ma non è stata supportata da altri studi. È quindi evidente come altri fattori, ancora non identificati, contribuiscano ad aumentare il rischio di suicidio nel paziente epilettico.

Si potrebbe supporre come l'aumentato rischio di suicidio osservato nell'epilessia sia dovuto al trattamento con AEDs e, per questa ragione, questi pazienti presentino un aumentato rischio comparati alla popolazione generale. Comunque, dati epidemiologici circa la relazione bilaterale tra epilessia e suicidio pare dimostrino che non vi sia correlazione con il trattamento e suggeriscono l'implicazione di altri fattori, probabilmente biologici ed intrinseci della fisiopatologia dell'epilessia stessa.

Per lungo tempo, il suicidio è stato considerato un problema innominabile nell'epilessia ma l'*alert* dell'FDA ha finalmente indotto la comunità scientifica ad affrontare il problema, anche se la maggioranza dei pazienti è ancora inadeguatamente istruita circa i disturbi dell'umore nell'epilessia.

Numerosi strumenti clinici sono stati validati per lo screening periodico della depressione nel soggetto epilettico e il *Neurological Depression Disorder Inventory for Epilepsy (NDDIE)* è stato validato per lo screening delle idee suicidarie.

Nel Maggio 2013, l'organizzazione mondiale della sanità (OMS) ha istituito il primo *Mental Health Action Plan* dove la prevenzione del suicidio è una parte integrante, con l'obiettivo di ridurre il rate del 10% entro il 2020. Questa è un'eccellente opportunità per focalizzare l'attenzione sul rischio di suicidio nell'epilessia e sviluppare appropriate strategie di prevenzione.

Quindi, dopo 10 anni, le prove a favore o contrarie all'*alert* dell'FDA sono ancora carenti. Il suicidio è un fenomeno complesso che richiede attenzione e conoscenze e per questa ragione ulteriori ricerche nell'epilessia sono urgentemente necessarie.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29319362>

Risposta iniziale agli antiepilettici in pazienti con epilessia di nuova diagnosi come parametro di outcome a lungo termine

Xia L, Ou S and Pan S. Initial Response to Antiepileptic Drugs in Patients with Newly Diagnosed Epilepsy as a Predictor of Long-term Outcome. Front. Neurol. (2017)

Al fine di investigare se la correlazione tra la risposta iniziale ad una terapia antiepilettica entro 6 mesi e la libertà dalle crisi sul lungo periodo, in pazienti con una nuova diagnosi di epilessia, può essere utilizzato come fattore predittivo precoce di prognosi e identificare, inoltre, le variabili cliniche potenzialmente associate, è stato disegnato questo studio prospettico reclutando, in ambito ospedaliero, 204 pazienti epilettici di nuova diagnosi seguiti per i successivi 36 mesi dalla somministrazione del primo farmaco antiepilettico (AED).

L'epilessia è stata classificata, in base all'etiologia, in sintomatica ed idiopatica e le crisi sono state suddivise in generalizzate e parziali. Gli AEDs utilizzati ed analizzati nello studio sono stati l'acido valproico (VPA), la carbamazepina (CBZ), l'oxcarbazepina (OXC), la lamotrigina (LTG), il topiramato (TPM), il levetiracetam (LEV) ed il clonazepam (CZP).

Tutti i pazienti hanno avuto un follow-up di più di 3 anni attraverso visite cliniche e chiamate telefoniche. Durante questo periodo è stata registrata la presenza o assenza di crisi ed il trattamento farmacologico in corso.

Le risposte sul breve e lungo periodo agli AEDs sono state definite, rispettivamente dall'assenza di crisi per 3 e per 36 mesi. È stata comparata l'evoluzione della risposta in pazienti che erano inizialmente liberi da crisi a sei mesi (6MSF) o a 12 mesi (12MSF) e che non avevano crisi alla fine del follow-up a 36 mesi con i pazienti che non hanno avuto risposta al trattamento sempre a 6 (6SMNF) o a 12 mesi (12MNSF) ma che non hanno avuto crisi da quella data in poi.

Inoltre, è stata analizzata l'influenza di fattori quali l'età ed il sesso dei pazienti, l'eziologia dell'epilessia, la presenza di lesioni strutturali alla risonanza magnetica (RM) od alla tomografia computerizzata (TC) ed altri parametri.

Di tutti i 204 pazienti, 131 sono risultati 6MSF dopo inizio della terapia. Di questi, 94 hanno mantenuto la libertà dalle crisi anche a 36 mesi (36MSF). Contrariamente, di 73 pazienti 6MNSF (73/204, 35.8%), solo 16 (16/73, 21.9%) sono risultati liberi da crisi da 7 a 36 mesi di follow-up.

All'analisi comparativa, il numero di pazienti 36MSF è risultato significativamente maggiore per coloro già liberi da crisi a 6 mesi (94/131, 71.8%) rispetto a quelli 6MNSF sempre alla stessa data (16/73, 21.9%).

Valutando l'altro *outcome* temporale a 12 mesi, i pazienti 36MSF erano significativamente di più tra i pazienti 12MSF rispetto a quelli con perdurare delle crisi alla stessa data (19/86, 22.1%).

L'analisi univariata ha dimostrato che la risposta precoce a 6 mesi è stata negativamente correlate con il numero di crisi prima del trattamento ($p = 0.005$), mentre anomalità alla RM od alla TC sono risultate associate a scarsa risposta agli AED a sei mesi ($p = 0.027$). Gli altri parametri non sono risultati significativamente associati con la risposta a sei mesi dal trattamento.

È stato perciò dedotto come la risposta iniziale al trattamento nei primi sei mesi agli AEDs possa essere un fattore valutabile di risposta a lungo termine in pazienti con epilessia di nuova diagnosi. Il numero di crisi prima del trattamento e le anomalità cerebrali rilevate all'*imaging* sono invece possibili fattori prognostici dell'iniziale libertà dalle crisi a sei mesi.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29276500>

Aggiunta di zonisamide alla terapia con levodopa per il parkinsonismo nella DLB: studio di fase II, randomizzato in doppio cieco.

Murata M, Odawara T, Hasegawa K, Iiyama S, Nakamura M, Tagawa M, Kosaka K. Adjunct zonisamide to levodopa for DLB parkinsonism: a randomized, double-blind phase 2 study. Neurology. 2018

La zonisamide (ZNS), largamente utilizzata nel trattamento dell'epilessia, dal 2009 viene utilizzata in Giappone come farmaco anti-parkinson dove ha dimostrato efficacia nel diminuire la sintomatologia motoria ed il fenomeno del "wearing off".

È stato disegnato uno studio di fase 2, controllato con placebo ed in doppio cieco per investigare l'efficacia e la sicurezza della zonisamide in aggiunta alla levodopa nella terapia del parkinsonismo in pazienti con demenza a corpi di Lewy (DLB).

La zonisamide è stata somministrata alle dosi di 25 e 50 mg una volta al giorno per 12 settimane. Lo studio è consistito in un periodo di preparazione di 4 settimane seguito da un periodo di trattamento di 12 settimane. Endpoint primario è stato la modifica del punteggio, rispetto al baseline, nella parte terza della *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) alla fine del trattamento; obiettivo secondario è stato la modifica, sempre rispetto al baseline, dello score di tutte le parti del UPDRS, del test MMSE, del *Neuro-psychiatric Inventory 10* (NPI-10) e del *Zarit Burden Interview* (ZBI).

Di 173 pazienti valutati, 15 si sono ritirati dallo studio durante il periodo di preparazione. I rimanenti sono stati divisi casualmente per ricevere il trattamento con ZNS od il placebo. Tra tutti i pazienti, ventuno pazienti hanno interrotto il trattamento e 137 hanno completato la terapia. Il tasso di interruzione durante il periodo di trattamento è stato moderatamente più alto nel gruppo con la ZNS rispetto al controllo.

Alla fine delle 12 settimane lo score del UPDRS è risultato significativamente migliore nel gruppo ZNS 50 mg e migliore nel gruppo ZNS 25 mg se comparati al placebo. La zonisamide sembra non peggiorare le funzioni cognitive ed il BPSD. L'incidenza totale di eventi avversi è risultata uguale per il gruppo con trattamento a 25

mg e placebo ma maggiore per il gruppo con 50 mg di ZNS. Gli eventi avversi gravi sono invece “*non frequenti*” ed uguali in tutti i gruppi.

In conclusione sembra come la zonisamide, in aggiunta alla levodopa, migliori il parkinsonismo correlato alla DLB senza peggiorare le funzioni cognitive od i sintomi psichiatrici.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29367449>

Studio retrospettivo e multicentrico sulla somministrazione in monoterapia del perampanel in pazienti epilettici nella pratica clinica

Gil-Nagel, S. Burd, M. Toledo, J. W. Sander, A. Lebedev, A. Patten, A. Laurenza. A retrospective, multicentre study of perampanel given as monotherapy in routine clinical care in people with epilepsy. Seizure 2018

Il perampanel (PER) è un nuovo farmaco antiepilettico (AED) approvato per il trattamento aggiuntivo per le crisi focali, con o senza generalizzazione secondaria, e per le crisi primariamente generalizzate tonico-cloniche in pazienti con epilessia di età maggiore o uguale a 12 anni. Il PER è stato recentemente approvato per l'uso in monoterapia per le crisi parziali negli Stati Uniti.

Il PER in mono-somministrazione ha dimostrato un effetto anticonvulsivante in diversi modelli animali di epilessia e di stato epilettico, ma non vi sono ancora prove controllate dell'efficacia del farmaco nell'uomo. Analisi basate su dati del mondo reale possono essere un utile approccio per esplorare la possibilità di utilizzare la monoterapia con AEDs.

Questo studio retrospettivo e multicentrico (NCT02736162) ha come endpoint primario di valutare l'utilizzo e la sicurezza del PER in monoterapia nella pratica clinica, attraverso la valutazione della proporzione di pazienti rimasti in trattamento con PER somministrato da solo.

Lo studio è stato condotto da gennaio 2013 a marzo 2016 in centri specializzati sull'epilessia in varie nazioni europee (Austria, Danimarca, Germania, Spagna e Regno Unito) ed in Russia. I pazienti reclutati nello studio avevano diagnosi confermata di epilessia ed hanno ricevuto il trattamento con PER primariamente in monoterapia o secondariamente in terapia combinata. Sono state valutate, perciò, le proporzioni dei tassi di ritenzione (retention rate) dei pazienti a 3, 6, 12, 18 e 24 mesi come *endpoint* primari, con un'ulteriore analisi al *cut-off* di fine studio a marzo 2016.

Tutti i pazienti che hanno ricevuto almeno una dose di PER sono stati inclusi nel *safety set* e tutti i soggetti che hanno ricevuto PER ma avevano anche informazioni disponibili sulla frequenza delle crisi (pre e post somministrazione) sono stati inclusi nel set di analisi totale.

La dose massima (tra 2 e 12mg) e media (6.0mg ed 8.0 mg) di PER somministrata durante il trattamento aggiuntivo ed in monoterapia sono state registrate. Altri *safety endpoints* sono stati analizzati, inclusi eventi avversi relati al trattamento (TEAEs) e TEAs gravi, valutati dal primo giorno di trattamento con PER in monoterapia fino a 30 giorni dopo l'ultima dose somministrata di farmaco.

Nel set di analisi totale, vari endpoint secondari, relati al cambio della frequenza delle crisi sono stati stabiliti: la proporzione di individui che sono stati liberi da crisi per gli ultimi 3 mesi mentre erano in trattamento in mono-somministrazione con PER, i cambi nella frequenza delle crisi tra il baseline pre-PER (valutati da tre mesi prima dell'inizio della terapia) e gli ultimi 3 mesi di trattamento aggiuntivo con PER e gli ultimi 3 mesi di PER in monoterapia prima dell'ultimo follow-up.

Di 1225 pazienti con prescrizione di perampanel tra tutti i centri, 69 (6%) erano in prescrizione come monoterapia.

Sono stati registrati i dati di 60 individui, provenienti da 19 centri, che sono stati inclusi nel *safety set*; la maggior parte aveva ricevuto PER come monoterapia secondaria (n = 51; 85%) mentre 9 (15%) in monoterapia primaria. Quaranta individui sono stati inclusi nel set completo di analisi (monoterapia secondaria, n = 37 e monoterapia primaria, n = 3).

Al *cut-off* dello studio, il 68% dei pazienti continuava la monoterapia con PER. La durata media della ritenzione al trattamento non è stata calcolabile a causa dell'elevato numero di individui in mono-somministrazione. Dei 60 pazienti nel *safety set*, 14 (23%), 18 (30%) e 7 (12%) pazienti sono stati trattati, precedentemente al PER, rispettivamente a 1-2, 3-5 o 6-10 AEDs, che sono stati interrotti prima della terapia con PER.

Il più frequente AED utilizzato è stato il levetiracetam (n= 27; 45%), l'acido valproico (n= 20; 33%) e la lamotrigina (n=19; 32%). I rimanenti 21 pazienti (35%) non avevano ricevuto nessun AEDs prima di ricevere il trattamento con PER.

Sono stati segnalati eventi avversi in 12 pazienti durante la monoterapia con PER ed il più frequente è risultato essere le vertigini (5%). È stato riportato, inoltre, un evento avverso grave, una polmonite, in corso di trattamento.

Ne è risultato come la maggioranza dei pazienti abbia mantenuto la monoterapia con PER. Secondo gli autori, la monoterapia con PER può essere, perciò, un'opzione valida in alcuni pazienti con epilessia. Questo studio presenta però varie limitazioni, tra cui, il disegno retrospettivo e le dimensioni ridotte della popolazione in esame, inoltre non ha coinvolto un braccio di confronto.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29288911>

Ultimi aggiornamenti dal mondo del farmaco:

Approvate nuove misure per evitare l'esposizione a valproato in gravidanza - <http://www.aifa.gov.it/content/comunicazione-ema-su-valproato-23032018>

La Commissione Farmaco

Alfonso Iudice
Emilio Russo
Angela La Neve
Ettore Beghi
Giuseppe Capovilla
Carlo di Bonaventura
Filippo Sean Giorgi
Salvatore Grosso
Andrea Romigi
Luigi Maria Specchio
Gaetano Zaccara

Con l'aiuto del Dr. Luigi Iannone, Specializzando in Farmacologia, Università di Catanzaro