



Carissimi Colleghi,

la Commissione Farmaco ha il piacere di inviarvi la newsletter N°7 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.

Network meta-analisi sulla tollerabilità dei nuovi farmaci antiepilettici

Zaccara G, Giovannelli F, Giorgi FS, Franco V, Gasparini S, Benedetto U. Tolerability of new antiepileptic drugs: a network meta-analysis. Eur J Clin Pharmacol. 2017

Negli ultimi anni, molti nuovi farmaci antiepilettici (AED) sono stati approvati come trattamento *add-on* in pazienti con epilessia farmaco-resistente. Sebbene i dati sull'efficacia e la tollerabilità comparativa di questi farmaci sia di importanza strategica per la scelta dell'antiepilettico appropriato, studi registrativi, in doppio cieco e controllati con placebo non forniscono questa informazione.

L'obiettivo di questo studio è stato effettuare una valutazione comparativa di tollerabilità di tutti i nuovi AED attraverso una metanalisi che ha incluso i trial clinici in doppio cieco controllati con placebo (RCT) includendo tutte le condizioni in cui questi farmaci sono stati testati e sono stati comparati gruppi di pazienti che hanno abbandonato la terapia per l'insorgenza di eventi avversi (AE).

L'analisi è stata effettuata per tutte le dosi e specificatamente per le alte dosi terapeutiche. I pazienti trattati con dosi non terapeutiche sono stati esclusi.

I seguenti farmaci sono stati inclusi nell'analisi: brivaracetam (BRV), eslicarbazepina (ESL), gabapentin (GBP), lacosamide (LCM), lamotrigina (LTG), levetiracetam (LEV), oxcarbazepina (OXC), perampanel (PER), pregabalin (PGB), tiagabina (TGB), topiramato (TPM), e zonisamide (ZNS).

Gli AED a rilascio prolungato (ER) sono stati considerati come differenti rispetto all'omologo non-ER e sono stati inclusi nell'analisi anche se alcuni di essi non sono ancora disponibili nella pratica clinica. Gli AED sono stati analizzati nell'utilizzo in varie patologie raggruppate in sette categorie principali (epilessia, dolore, disturbi del movimento, obesità, disturbi psichiatrici, abuso di sostanze e miscellanea).

Gli studi sono stati identificati utilizzando *MEDLINE* ed *EMBASE* fino ad aprile 2016.

Dei 231 RCT totali, dopo l'esclusione dei trial che analizzavano solo dosi non terapeutiche (n = 36), sono stati inclusi nella NMA (*network meta-analysis*) 195 RCT che comprendevano 28.013 pazienti trattati con AED e 17.908 pazienti trattati con placebo. Gli RCT inclusi erano suddivisi in 8 per BRV, 5 per ESL, 22 per GBP, 7 per LCM, 14 per LEV, 14 per LTG, 6 per OXC, 9 per PER, 50 per PGB, 5 per TGB, 36 per TPM, 7 per ZNS. Sei AED

avevano formulazioni ER corrispondenti (4 per il GBP-ER, 2 per LEV-ER, 1 per LTG-ER e TPM-ER, ed 1 per OXC-ER e PGB-ER).

La dimensione del campione di pazienti trattati con AED e con il placebo variava, tra i trial, da un minimo di 20 e 16 pazienti, fino ad un massimo di 680 e 261 pazienti, rispettivamente nei due gruppi. La durata media di tutti i periodi in doppio cieco (fase di titolazione più mantenimento) è stata di $13,9 \pm 8,4$ settimane (range 4-60).

BRV, GBP-ER e LEV hanno un tasso significativamente più basso di essere discontinuati comparati con gli altri AED, mentre ESL, LCM, OXC e TPM hanno un elevato tasso di abbandono. PER, LTG, PGB, TGB e ZNS hanno dimostrato un pattern intermedio di tollerabilità.

Un totale di 18 comparazioni accoppiate erano disponibili per tutte le dosi per ogni AED e 14 solo per l'analisi degli alti dosaggi. Analisi addizionali sono state effettuate selezionando le dosi maggiormente raccomandate per ogni farmaco. Questa analisi ha confermato i risultati delle comparazioni testa a testa di tutte le dosi in analisi con alcune eccezioni.

È stata riscontrato come tutte le formulazioni ER non mostrino differenza significativa rispetto al placebo, entrambi con l'analisi di tutte le dosi e con le analisi delle dosi più alte. Anche BRV, in entrambe le analisi, e LEV, solo alle dosi più alte, non hanno dimostrato differenza comparati con il placebo. Tutti gli alti AED hanno dimostrato una significativa bassa tollerabilità sempre in confronto al placebo.

Infine è stata effettuata un'ulteriore analisi escludendo quegli studi nei quali i pazienti erano randomizzati senza differenza di titolazione. Questa analisi è stata effettuata per 7 AED per un totale di 25 RCT. Tra questi studi, 5 valutavano BRV, 9 GBP, 1 LEV e LEV-ER, 1 PER, 7 PGB ed 1 ZNS. Con questa analisi la tollerabilità del LEV è stata leggermente migliore e pare significativamente meglio tollerato non solo rispetto ad ESL ed OXC ma anche al TPM. I dati riguardanti il BRV ed il PER non hanno dimostrato differenze significative. Per il PGB, il GBP, LEV-ER e ZNS, non sono state osservate modifiche rispetto all'analisi generale di tutte le dosi sopra riportate.

Differenze rilevanti nella tollerabilità a breve termine tra gli AED è stata osservata. Il brivaracetam, il gabapentin ed il levetiracetam hanno dimostrato il miglior profilo di tollerabilità mentre gli altri AED erano a più alto rischio di causare eventi avversi intollerabili.

In conclusione, questa meta-analisi comparativa costituisce una valutazione obiettiva della tollerabilità relativa a breve termine di AED. È noto che la frequenza e la gravità degli AE siano influenzati da fattori biologici e psicologici e la loro valutazione è altamente dipendente dal disegno clinico-sperimentale.

Pertanto, questi effetti possono essere valutati con precisione solo in studi controllati con placebo e, a causa della mancanza di ampi studi controllati comparativi, questo confronto indiretto può costituire l'unico modo per aggirare il problema.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28378057>

Outcome terapeutici in pazienti con epilessia di nuova diagnosi trattati con vecchi e nuovi farmaci antiepilettici. Uno studio longitudinale di 30 anni.

Chen Z, Brodie MJ, Liew D, Kwan P. Treatment outcomes in patients with newly diagnosed epilepsy treated with established and new antiepileptic drugs: A 30-year longitudinal cohort study. JAMA Neurol. 2018

L'epilessia è uno dei più comuni disordini neurologici cronici che coinvolge circa 68 milioni di persone in tutto il mondo. La maggior parte di questi pazienti avrà bisogno di un trattamento con farmaci antiepilettici (AED) per tutta la vita. Per permettere la formulazione di un piano di terapia razionale è fondamentale conoscere gli *outcome* di risposta al trattamento a lungo termine

Uno studio pubblicato nel 2000, che ha reclutato 470 pazienti con epilessia di nuova diagnosi, ha dimostrato che più di un terzo di questi pazienti ha un inadeguato controllo delle crisi con AED e quelli che hanno avuto un inadeguato controllo con il primo od il secondo regime di trattamento con AED erano più propensi a sviluppare un'epilessia refrattaria.

Da allora l'introduzione di diversi AED con differenti meccanismi d'azione ha ampliato le opzioni terapeutiche. I nuovi AED sono generalmente efficaci e molti hanno profili di sicurezza favorevoli ma tutti hanno dimostrato efficacia simile ai precedenti AED quando usati in mono-terapia o come trattamento aggiuntivo.

Questo studio ha l'obiettivo di valutare l'esito del trattamento a lungo termine in pazienti con epilessia di nuova diagnosi o già in trattamento considerata l'introduzione nella pratica clinica, nelle ultime due decadi, di più di una dozzina di nuovi AED.

Questo studio osservazionale-longitudinale di coorte è stato condotto a Glasgow e sono stati reclutati ed inclusi nell'analisi un totale di 1795 pazienti trattati per la prima volta con AED tra luglio 1982 ed ottobre 2012. Tutti i pazienti sono stati seguiti per un minimo di 2 anni (fino ad ottobre 2014) o fino al decesso se precedente alla fine del periodo di studio. Per i primi 6 mesi dopo l'inizio del trattamento, i pazienti sono stati visitati ogni 4 o 6 settimane. Ad ogni visita di controllo sono stati registrate le informazioni cliniche e le risposte alla terapia con AED.

La probabilità di essere *seizure-free* è stata stimata per ogni regime terapeutico prescritto. Sono state inoltre valutate le associazioni tra fattori di rischio e trattamento dopo correzione per caratteristiche demografiche e cliniche.

Un totale di 2282 pazienti sono stati trattati per la prima volta con AED durante il periodo di studio. Di questi 487 sono stati esclusi dall'analisi (287 per scarsa aderenza, 122 hanno avuto crisi per uso di alcool o droghe e 78 hanno avuto diagnosi di crisi non epilettiche).

Dei 1795 pazienti inclusi, 964 (53,7%) erano maschi, l'età media era di 33 anni con un *range* 9-93.

La durata media del follow-up è stata di 11 anni (*range* 7-16).

Alla fine del periodo di studio, 1440 pazienti (80,2%) hanno assunto AED in mono-terapia e 355 (19,8%) hanno ricevuto una combinazione di 2 o più AED. Un totale di 1144 pazienti (63,7%) sono risultati *seizure-free* per almeno l'anno precedente prima della conclusione del *follow-up* e 993 (55,3%) hanno raggiunto questo obiettivo con la monoterapia.

Sul totale dei pazienti, 906 (50,5%) sono rimasti liberi da crisi per 1 anno o più con il primo AED somministrato. Se questo AED non ha avuto efficacia, il secondo ed il terzo regime terapeutico hanno garantito un'addizionale 11,6% e 4,4% di probabilità al paziente, rispettivamente, di diventare *seizure-free*.

Solo il 2,12% dei pazienti ha ottenuto un controllo delle crisi con trattamenti conseguenti al terzo. Le crisi che non sono state sufficientemente controllate con il primo AED hanno 1,73 volte in più la probabilità di non rispondere al trattamento per ogni regime terapeutico seguente (*odds ratio*, 1,73; 95% CI, 1,56-1,91; $P < 0,001$).

Perciò, nonostante la disponibilità di molti nuovi AED con differenti meccanismi d'azione, gli *outcome* nell'epilessia di nuova diagnosi non sono migliorati. La maggior parte dei pazienti che hanno ottenuto il controllo delle crisi lo hanno fatto con il primo od il secondo AED somministrato. La probabilità di diventare *seizure-free* diminuisce sostanzialmente con ogni regime di trattamento somministrato. Più di un terzo dei pazienti con epilessia non riesce a controllare le crisi.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29279892>

La scelta del farmaco antiepilettico influenza l'outcome in pazienti oncologici con epilessia

Cacho-Diaz B, San-Juan D, Salmeron K, Boyzo C, Lorenzana-Mendoza N. Choice of antiepileptic drugs affects the outcome in cancer patients with seizures. *Clin Transl Oncol*. 2018

L'epilessia è una manifestazione comune in pazienti oncologici; ad esempio, un terzo dei pazienti con meningioma, più dei due terzi con gliomi ed il 60% di pazienti con metastasi cerebrali manifestano crisi epilettiche. L'incidenza complessiva dell'epilessia associata ai tumori varia dal 35 al 90%.

Le crisi in pazienti oncologici possono verificarsi come risultato di un tumore primario del sistema nervoso centrale (pSNC) od in seguito a metastasi (mSNC), neurochirurgia, patologie vascolari, trattamenti farmacologici (inclusa la chemioterapia), radioterapia o disordini metabolici.

Il controllo delle crisi è una sfida importante in ambito clinico ed i medici dovrebbero essere a conoscenza delle possibili interazioni farmacocinetiche tra agenti chemioterapici e farmaci antiepilettici (AED) quando si sceglie un AED adeguato. Inoltre, la somministrazione di profilassi con AED non è generalmente giustificabile. L'obiettivo di questo studio è stato: determinare se le crisi in questi pazienti hanno implicazione prognostica e se gli *outcome* si modificano al variare dell'AED utilizzato.

È stato perciò disegnato uno studio comparativo prospettico che ha incluso pazienti oncologici adulti con e senza crisi epilettiche da maggio 2010 a novembre 2016. Le variabili considerate hanno incluso: l'età, il sesso, le caratteristiche oncologiche, il tipo di crisi, il trattamento e l'*outcome*.

Sono stati inclusi pazienti con età maggiore di 18 anni ed esame istopatologico di conferma di patologia tumorale.

Il gruppo con le crisi comprendeva pazienti con cancro ed una storia di almeno una crisi epilettica. Il gruppo di controllo ha incluso pazienti con pSNC o mSNC senza crisi valutato dall'unità di neuro-oncologia per altri sintomi neurologici. Nello studio sono stati inclusi tumori primari del SNC inclusi gliomi e meningiomi di basso ed alto grado. Le neoplasie ginecologiche includevano quelle della ghiandola mammaria, dell'ovaio, dell'utero, della cervice e dell'endometrio.

Sono stati inclusi un totale di 823 pazienti, 419 (51%) hanno avuto almeno una crisi e sono stati comparati con i 404 pazienti (49%) del gruppo controllo. Del primo gruppo, il 53% presentava metastasi cerebrali, il 36% non aveva nessun tumore del SNC e l'11% pSNC. Non sono state evidenziate differenze nella sopravvivenza tra pazienti mSNC o pSNC con o senza crisi.

Il tipo di crisi è stato classificato come focale 226 (54%), generalizzate 172 (41%) e non classificate 21 (5%). Sempre nel gruppo di pazienti con crisi epilettiche, 249 (59%) hanno richiesto solo un farmaco antiepilettico, mentre 134 (32%) ne hanno richiesti due o più. I pazienti che non hanno ricevuto AED hanno mostrato un aumento del tasso complessivo di mortalità (84%) rispetto a coloro che hanno ricevuto almeno un AED (65%, $p = 0,004$).

Tra i pazienti trattati con un AED, 152 (40%) hanno ricevuto fenitoina (PHT), 107 (28%) acido valproico (VPA), 89 (23%) oxcarbazepina (OXC), 84 (22%), levetiracetam (LEV), 54 (14%) lamotrigina (LMT), 51 (13%) carbamazepina (CBZ), 8 (2%) lacosamide, 7 (2%) topiramato, 6 (2%) gabapentin e 2 (0,5%) pregabalin.

La sopravvivenza globale mediana (mOS) dell'intera coorte è stata di 20 mesi (IC 95% 16,2-23,8). Come detto, i pazienti con metastasi o tumori primari cerebrali hanno avuto la stessa sopravvivenza con o senza crisi epilettiche.

I pazienti che hanno avuto crisi senza metastasi o pSNC hanno avuto una migliore mOS (340 mesi) ed i soggetti con pSNC con crisi avevano una mOS migliore rispetto a quelli con mSNC e crisi epilettiche (170 vs 75 mesi; $p < 0,038$). Considerando tutti i pazienti ($n=823$), 481 (58%) sono sopravvissuti per più di un anno.

È stato evidenziato come i pazienti ai quali è stata prescritta l'OXC avevano un aumento del rischio di mortalità rispetto agli altri pazienti (OR-1,2; IC 95% 1,05-1,3). Al contrario è stato osservato un rischio minore per CBZ (OR-0,74), LMT (OR-0,72), LEV (OR-0,8), e VPA (OR-0,8). Perciò una migliore sopravvivenza è stata osservata per pazienti a cui è stata prescritta la CBZ (p=0,02), la LMG (p= 0,015), il LEV (p=0,03) ed il VPA (p=0,009).

In conclusione, i pazienti con pSNC e mSNC hanno la stessa sopravvivenza globale con o senza crisi epilettiche. Però, pazienti che manifestano crisi e non sono trattati con gli AED mostrano una sopravvivenza generale peggiore.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29869040>

Perampanel: un potenziale ad ampio spettro?

Potschka H, Trinka E. Perampanel: Does it have broad-spectrum potential? Epilepsia. 2018

Nel mondo si stima che a 2,4 milioni di persone sarà diagnosticata l'epilessia ogni anno. Lo standard terapeutico per questi pazienti è la farmacoterapia, con l'obiettivo di preservare le funzioni cognitive e prevenire la morbilità e la mortalità attraverso il controllo completo o la riduzione della frequenza delle crisi e limitando gli eventi avversi (AE).

I farmaci antiepilettici (AED) variano nel loro spettro di attività contro diversi tipi di crisi e vengono suddivisi in AED ad ampio o ristretto spettro d'azione. Tuttavia, non esiste una definizione universalmente accettata del termine "ampio spettro".

In questa review "ampio spettro" viene utilizzato quando il farmaco ha presentato efficacia dimostrata in grandi studi randomizzati contro le crisi focali, con o senza generalizzazione secondaria, e primariamente generalizzate. I meccanismi d'azione specifici che distinguono un AED ad ampio spettro da un altro a spettro ristretto non è ancora stato chiarito.

La scelta del trattamento dipende dal tipo di crisi e dalla sindrome epilettica. Tuttavia, la caratterizzazione del tipo di crisi al momento della diagnosi è spesso molto difficoltosa o addirittura impossibile, ed una diagnosi errata dopo la prima crisi si verifica in circa il 5-30% dei pazienti. Pertanto, gli AED ad ampio spettro sono una scelta logica per una fase iniziale di trattamento, in particolare durante il periodo diagnostico.

Nonostante i recenti progressi nello sviluppo di nuovi AED la resistenza alla farmacoterapia si verifica in circa il 30-40% dei pazienti con epilessia. Perciò è necessario un continuo sviluppo di nuovi trattamenti con nuovi meccanismi d'azione ed un potenziale ad ampio spettro per l'epilessia farmaco-resistente.

Questa review valuta il profilo farmacodinamico del perampanel (PER), un nuovo antagonista del recettore amino-3-idrossi-5-metil-4-isossazolo-propionato (AMPA) ed il suo ruolo come potenziale antiepilettico ad ampio spettro nel trattamento dell'epilessia. Il PER è stato approvato come terapia aggiuntiva per crisi focali con o senza generalizzazione secondaria in pazienti di età pari o superiore a 12 anni in 55 paesi. Il PER è stato anche approvato come terapia aggiuntiva per le crisi generalizzate tonico-cloniche (GTC) nel Nord America, Europa, Asia e Russia in pazienti di età maggiore di 12 anni.

Sono stati considerati gli studi presenti su *PubMed* che hanno riportato evidenze dell'efficacia del PER in modelli preclinici, studi clinici di fase 3, studi osservazionali ed evidenze descrittive.

I recettori AMPA svolgono un ruolo chiave nel mediare l'azione del glutammato sulle sinapsi eccitatorie. Nei modelli animali, il PER è stato protettivo contro le crisi e ne ha ridotto la severità e la durata. Ciò ha dimostrato come il blocco dei recettori AMPA costituisca un target promettente per la terapia antiepilettica; infatti, il PER blocca la neurotrasmissione eccitatoria del glutammato a livello postsinaptico e perciò può bloccare alti

livelli di glutammato, dimostrando una potente attività antiepilettica. Sono richieste dosi più basse di PER al fine di controllare le crisi di quanto potrebbe essere necessario utilizzando un agonista competitivo; ciò implica una grande riduzione della possibilità di insorgenza di eventi avversi (AE).

Il PER è stato approvato come terapia aggiuntiva per le crisi focali, con o senza generalizzazione secondaria, sulla base di tre trial multicentrici randomizzati di fase 3 (RCT, studi 304, 305, 306) ed uno studio di estensione *open-label* (studio 307). L'analisi aggregata dei 1478 pazienti con epilessia refrattaria ha evidenziato una riduzione nella frequenza delle crisi focali per 28 giorni e una percentuale di pazienti *responder* (ossia con una riduzione del 50% delle crisi) significativamente maggiore con l'utilizzo del PER 4, 8 e 12 mg rispetto al placebo (23,3 -28,8% vs 12,8% [P <0,01] e 28,5 -35,3% vs 19,3% [P <0,05], rispettivamente).

La riduzione della frequenza nelle crisi focali complesse secondariamente generalizzate è risultata significativamente maggiore con PER a 4, 8 e 12 mg rispetto al placebo (31,2% -35,6% vs 13,9% [P <0,001]).

Gli AE più frequenti che si verificano nel 10% dei pazienti in qualsiasi gruppo sono stati: vertigini, sonnolenza, mal di testa, stanchezza, cadute, irritabilità ed atassia.

Più recentemente, il PER è stato approvato per le crisi GTC basato su evidenze di classe I sull'efficacia di ridurre la frequenza delle crisi rispetto al placebo in pazienti con epilessia refrattaria (studio 332).

Il PER 8 mg ha ridotto la frequenza delle crisi per 28 giorni (76,5% vs 38,4%; $P < 0.0001$) ed ha incrementato il tasso di risposta (64,2% vs 39,5%; $P = 0.0019$) rispetto al placebo. È stato ben tollerato con la sola segnalazione di EA comuni quali cefalea, vertigini ed astenia.

L'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità del PER è stata confermata nella pratica clinica reale ed il farmaco ha dimostrato di essere efficace in varie sindromi epilettiche.

In conclusione, gli studi sui modelli preclinici di epilessia e prove cliniche dimostrano come il PER abbia un potenziale anticonvulsivo e sia ben tollerato ed efficace per il trattamento delle crisi focali, con o senza generalizzazione secondaria, crisi GTC, ed altri tipi di crisi. Inoltre, vi è una vasta esperienza clinica con PER nella pratica clinica. Va sottolineato come sembra che il PER non abbia peggiorato alcuni tipi di crisi come le assenze o le crisi miocloniche.

Il PER è perciò potenzialmente un farmaco antiepilettico ad ampio spettro con un nuovo meccanismo d'azione che può essere utile nella terapia di pazienti farmaco-resistenti, con crisi focali, con o senza generalizzazione secondaria, e con crisi GTC.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29953584>

La sfida della farmacoterapia in bambini ed adolescenti con epilessia e ADHD

Verrotti A, Moavero R, Panzarino G, Di Paolantonio C, Rizzo R, Curatolo P. *The Challenge of Pharmacotherapy in Children and Adolescents with Epilepsy-ADHD Comorbidity. Clin Drug Investig. 2018*

L'epilessia è una patologia comune nei bambini e negli adolescenti con una prevalenza di 3,2-5,5 ogni 1000 abitanti. Circa un terzo di questi pazienti (12-39%) hanno in comorbilità il disturbo da deficit di attenzione ed iperattività (ADHD). Diverse ipotesi sono state avanzate per spiegare l'associazione tra le due patologie, compresa una predisposizione genetica ed una fisiopatologia comune. Comunque, la possibile relazione tra epilessia ed ADHD è ancora poco chiara ed i sintomi di quest'ultima, come inattenzione, iperattività e disturbi comportamentali, sono frequentemente sottostimati nel paziente epilettico o considerati come eventi avversi (EA) del trattamento con farmaci antiepilettici (AED) o come conseguenza dello scarso controllo delle crisi.

La scelta dell'AED appropriato è cruciale, dal momento che oltre a controllare le crisi non dovrebbe peggiorare i sintomi dell'ADHD e, se possibile, migliorarli. In particolare, un dosaggio elevato per alcuni farmaci, come il perampanel, hanno dimostrato di peggiorare le manifestazioni dell'ADHD e l'utilizzo della poli-terapia può essere associata ad una peggiore performance cognitiva rispetto alla mono-terapia.

Obiettivo di questa *review* è fornire alcuni consigli clinici pratici per scegliere l'AED più appropriato in bambini ed adolescenti con epilessia in comorbidità con l'ADHD. È stata perciò effettuata una ricerca in letteratura per trovare i dati sugli effetti comportamentali degli AED.

Il fenobarbital è il farmaco più frequentemente riportato di causare sintomi ADHD-simili, seguito dal topiramato e dall'acido valproico. La fenitoina sembra causare effetti modesti mentre il levetiracetam ha riportato dati contrastanti. La lacosamide induce alcuni effetti benefici sul comportamento; la carbamazepina e la lamotrigina esercitano effetti favorevoli sull'attenzione ed il comportamento. Il gabapentin ed il vigabatrin causano pochi eventi avversi nella sfera comportamentale. L'oxcarbazepina, la rufinamide e l'eslicarbazepina pare non aggravino od inducano i sintomi dell'ADHD, mentre il perampanel può portare ad un alta incidenza di comportamenti ostili/aggressivi che incrementa con l'aumentare del dosaggio.

Dati sugli effetti comportamentali dell'etosuccimide, zonisamide, tiagabina, pregabalin, stiripentolo e retigabina sono ancora limitati.

Poiché l'ADHD influisce in modo significativo e negativo sulla qualità di vita e sulle funzioni cognitive dei bambini e negli adolescenti con l'epilessia, la sua gestione clinica è una priorità.

Nella pratica clinica, il rischio di EA psichiatriche indotti da AED sembra essere in gran parte correlato a molti fattori, inclusa una patologia psichiatrica in anamnesi remota, la gravità dell'epilessia, la poli-terapia e l'alto dosaggio dei farmaci.

Nei pazienti con epilessia ed ADHD, la carbamazepina e la lamotrigina possono esercitare effetti più favorevoli rispetto ad altri AED, poiché oltre a controllare le crisi possono migliorare l'attenzione ed il comportamento. Per quanto riguarda i nuovi AED, la lacosamide ha dimostrato alcuni effetti positivi sul comportamento, mentre la rufinamide e l'eslicarbazepina non hanno mostrato alcun effetto, né positivo né negativo, sui sintomi dell'ADHD.

Il perampanel è stato segnalato in alcuni casi di aumentare l'ostilità e l'aggressività, suggerendo un maggiore controllo di questi eventi in pazienti in trattamento con questo AED.

Dati sul profilo di tollerabilità dei nuovi AED nei bambini e negli adolescenti sono ancora limitati. Tuttavia, alcune informazioni indirette sui loro effetti in pazienti con ADHD possono essere ricavati dalla letteratura. In questi pazienti, il controllo delle crisi può migliorare i problemi d'attenzione, ed ulteriori miglioramenti possono essere ottenuti con un trattamento stimolante. I dati disponibili sul trattamento dell'epilessia e l'ADHD in comorbidità sono ancora insufficienti a causa di alcune limitazioni quali: l'inadeguata dimensione del campione, la mancanza di studi controllati, i brevi periodi di trattamento e l'eterogeneità dei casi clinici. Ulteriori studi dovrebbero essere effettuati per comprendere i meccanismi fisiopatologici d'azione che causano EA neuropsichiatriche da AED in modo da individuare nuove ed efficaci strategie di trattamento.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29071470>

Trattamento dell'epilessia con melatonina add-on

Brigo F, Igwe SC, Del Felice A. Melatonin as add-on treatment for epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016

L'epilessia è una delle più comuni patologie neurologiche croniche. Nonostante il grande numero di farmaci antiepilettici (AED) disponibili attualmente, il 30% dei pazienti in trattamento non riesce ad ottenere un controllo delle crisi. Questo gruppo di soggetti richiede un trattamento più aggressivo se la mono-terapia fallisce. Non di meno, la politerapia spesso causa un numero di eventi avversi (AE) inclusi problemi neurologici (es. sonnolenza, atassia, *dizziness*), sintomi psichiatrici e comportamentali ed alterazioni metaboliche (es. osteoporosi, induzione od inibizione di enzimi epatici, ecc.). Il bisogno di AED maggiormente tollerati è perciò indispensabile. In letteratura è riportato il potenziale ruolo antiepilettico della melatonina con un buon profilo di sicurezza.

Vari studi hanno suggerito un ruolo antiepilettico della melatonina, un'indolamina sintetizzata a partire dal triptofano nella ghiandola pineale e rilasciata in modo circadiano. Nella pratica clinica, la melatonina è usata per trattare i disturbi del ciclo sonno-veglia e nel trattamento di disturbi del sonno nei bambini con problematiche neurologiche e di sviluppo. Vari studi in vitro ed in vivo hanno suggerito un ruolo anti-convulsivante mediato da un effetto antiossidante, un aumento della concentrazione di acido gamma ammino-butirrico (GABA) e dell'affinità per il suo recettore, od una riduzione dell'effetto eccitatorio dell'N-metil-D-aspartato (NMDA).

Obiettivo di questa *review* è valutare l'efficacia e la tollerabilità della melatonina come trattamento *add-on* per l'epilessia. I dati sono stati ottenuti tramite il *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL), il *Cochrane Register of Studies Online* (CRSO) e MEDLINE. Non sono state applicate restrizioni di linguaggio e sono stati contattati i produttori di melatonina per ottenere dati non ancora pubblicati.

Sono stati inclusi trial controllati randomizzati in doppio e singolo cieco oppure senza schermatura e studi *cross-over*. I pazienti inclusi nello studio erano tutti epilettici, senza distinzione di sesso ed età, a cui è stata somministrata la melatonina in trattamento *add-on* a qualunque AED e comparata con placebo o trattamento senza *add-on*.

Sono stati inclusi sei studi, per un totale di 125 pazienti (di cui 106 con meno di 18 anni). Sono disponibili due differenti comparazioni: melatonina contro placebo e melatonina 5 mg contro melatonina 10 mg. Considerati i dati insufficienti sull'*outcome* non è stata effettuata una metanalisi.

Degli studi considerati, 4 erano randomizzati, *cross-over* in doppio cieco e due randomizzati, in doppio cieco e controllati con placebo. Solo due di questi trial hanno riportato il numero esatto di crisi durante lo studio comparato al *baseline*; nessuno dei pazienti con crisi durante il trial ha avuto una modifica delle frequenza delle crisi comparato sempre con il *baseline*. Due studi hanno sistematicamente valutato gli AE (un peggioramento della cefalea è stato riportato in un bambino con emicrania in trattamento con melatonina). Solo uno studio ha sistematicamente valutato la qualità della vita, dimostrando un miglioramento non statisticamente significativo nel gruppo in trattamento *add-on* con melatonina.

Gli studi inclusi hanno una bassa qualità metodologica e non hanno valutato sistematicamente la frequenza delle crisi e gli eventi avversi e perciò non è stato possibile effettuare una metanalisi. Dai dati attualmente presenti in letteratura non sono ottenibili conclusioni sull'efficacia o meno della melatonina nel ridurre la frequenza delle crisi o migliorare la qualità della vita in pazienti con epilessia.

Ulteriori studi, in particolare grandi trial clinici, ben condotti, randomizzati e con adeguato *follow-up*, sono necessari prima di raggiungere una conclusione definitiva sull'efficacia e sulla tollerabilità della melatonina come trattamento aggiuntivo nei pazienti epilettici. Questi studi dovrebbero inoltre valutare e segnalare sistematicamente l'insorgenza di eventi avversi.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27513702>

Lacosamide: efficacia in pazienti epilettici con crisi ad insorgenza focale

Hoy SM. Lacosamide: A Review in Focal-Onset Seizures in Patients with Epilepsy. CNS Drugs. 2018

La lacosamide (LCM) è un amminoacido funzionalizzato (disponibile per via orale o per via intravenosa) approvato in EU e negli USA per l'uso in monoterapia e come terapia aggiuntiva per il trattamento di crisi ad insorgenza focale negli adulti, negli adolescenti e nei bambini di età ≥ 4 anni. Negli adulti e negli adolescenti (di età ≥ 16 anni), l'LCM orale come terapia aggiuntiva ad altri farmaci antiepilettici (AED) è stata generalmente efficace nel ridurre la frequenza delle crisi nel trattamento a breve termine (18 settimane) con efficacia mantenuta anche nel lungo termine (8 anni).

L'esatto meccanismo d'azione non è stato ancora chiarito; in vitro, la LCM stabilizza selettivamente l'inattivazione lenta dei canali del sodio voltaggio-dipendenti ed ha dimostrato attività antiepilettica in una vasta gamma di modelli animali di epilessia focale o secondariamente generalizzata. Inoltre ha effetti sinergici od additivi anticonvulsivanti quando somministrata in associazione con carbamazepina, gabapentin, lamotrigina, levetiracetam, fenitoina, topiramato o valproato.

La LCM ha un profilo farmacocinetico favorevole come disponibilità sia per la somministrazione orale che endovenosa con il passaggio tra le formulazioni che non richiede aggiustamenti della dose. L'assorbimento è rapido e completo e non è influenzato dal cibo, il legame con le proteine è minimo.

A differenza di vari AED (ad esempio eslicarbazepina acetato, lamotrigina e oxcarbazepina) presenta un basso potenziale di interazioni clinicamente rilevanti con altri farmaci (anche con vari AED comunemente usati come terapia aggiuntiva).

La LCM orale è risultata efficace come agente monoterapico ed ha dimostrato non-inferiorità alla carbamazepina a rilascio controllato (ER) in termini di libertà dalle crisi.

I benefici del trattamento in monoterapia si sono mantenuti nel lungo periodo (>2 anni). L'efficacia della LCM nei bambini ≥ 4 anni è stata estrapolata dai dati di adulti ed adolescenti con una risposta attesa simile utilizzando i dosaggi pediatrici adattati.

Infine, dati preliminari hanno dimostrato l'efficacia del trattamento a breve termine (16 settimane) della LCM *add-on* in pazienti di età compresa tra i 4 ed i 17 anni. La LCM orale è stata generalmente ben tollerata, sia nel breve che nel lungo periodo, quando somministrata come terapia aggiuntiva, come conversione alla monoterapia, come *add-on* in bambini di età inferiore ai 4 anni e come monoterapia in adulti ed adolescenti. La natura degli eventi avversi (AE) segnalati con la LCM in monoterapia in pazienti di età superiore ai 65 anni era generalmente simile a quelli di età inferiore ai 65 anni. La maggior parte degli eventi avversi negli adulti, adolescenti e bambini erano di gravità lieve o moderata. Diplopia, vertigini e cefalea sono state le EA più frequentemente segnalate nei trial clinici e nel post-marketing in adulti e adolescenti, con incidenza e gravità generalmente decrescenti nel tempo.

Perciò la LCM pare sia un'opzione utile per il management delle crisi ad insorgenza focale in un'ampia fascia di età, a partire dai 4 anni.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29785508>

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