



Carissimi Colleghi,

la Commissione Farmaco ha il piacere di inviarvi la newsletter N°8 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.

**Valutazione long-term dell'uso di farmaci antiepilettici in pazienti con epilessia del lobo temporale: valutazione dei fattori di rischio per farmacoresistenza e politerapia**

*Bjørke AB, Nome CG, Falk RS, Gjerstad L, Taubøll E, Heuser K. Evaluation of long-term antiepileptic drug use in patients with temporal lobe epilepsy: Assessment of risk factors for drug resistance and polypharmacy. Seizure. 2018*

Nonostante il gran numero di farmaci antiepilettici (AED) disponibili, gli attuali trattamenti ancora falliscono nel controllare le crisi nel 20-30% dei pazienti epilettici. L'epilessia del lobo temporale (TLE), soprattutto se lesionale, è spesso associata a farmacoresistenza ed anche i pazienti con sclerosi mesiale temporale (MTS) hanno più probabilità di sviluppare epilessia refrattaria al trattamento farmacologico, con una proporzione di due volte più alta rispetto ad i pazienti TLE.

La conseguenza di un'epilessia non controllata può essere severa e portare a disabilità sociale, problematiche neuro-psicologiche e psichiatriche ed una minore durata della vita d'altro canto, l'uso inappropriato degli AED ha anche il potenziale di indurre conseguenze negative quali il peggioramento della patologia o gravi eventi avversi (EA) che possono compromettere la qualità della vita del paziente ancor più delle crisi stesse. I nuovi AED sembrano contribuire solo modestamente nel controllare le crisi. Quando i nuovi farmaci falliscono, l'identificazione di sottogruppi di pazienti clinicamente distinguibili e strategie di trattamento più individualizzate possono migliorare i risultati. Quindi, la valutazione degli effetti dei vari AED disponibili, la ricerca di potenziali fattori di rischio per specifici risultati negativi, come un trattamento inefficace o la necessità di utilizzare una politerapia, e l'identificazione di biomarcatori affidabili per prevedere il fallimento del trattamento iniziale e la progressione della malattia può migliorare la stratificazione dei pazienti e facilitare il management del trattamento.

Dati *long-term* sull'uso degli AED sono rari e spesso disponibili solo su trial *community-based*. Studi che identificano i fattori di rischio per la farmacoresistenza ed altri *outcome* dopo il fallimento del primo AED sono spesso infrequenti e condotti in coorti di pazienti epilessia non selezionati.

Scopo di questo studio osservazionale e retrospettivo è stato perciò valutare i fattori di rischio per l'insorgenza di farmacoresistenza e la politerapia in pazienti con TLE reclutati in centri per il trattamento dell'epilessia in Norvegia tra il 2000 ed il 2004. Sono stati inclusi nello studio pazienti con TLE, tranne quelli con lesioni oltre che MTS, di età maggiore di 18 anni, di razza caucasica, senza patologie psichiatriche ed in trattamento da più di 5 anni con AED. I 135 pazienti così reclutati hanno completato un questionario standardizzato sulle loro caratteristiche cliniche e demografiche con particolare focus sui primi segni di

epilessia, il tipo di crisi e sull'utilizzo ed efficacia degli AED. Un modello di regressione logistica è stato utilizzato per l'analisi dei fattori di rischio.

Gli AED utilizzati dai pazienti sono risultati essere: carbamazepina, valproato, fenitoina, fenobarbitale, clonazepam, primidone, etosuccimide, acetazolamide (classificati come farmaci di prima generazione), nonché lamotrigina, vigabatrin, topiramato, levetiracetam, oxcarbazepina, gabapentin, clobazam, tiagabina, zonisamide, retigabina e felbamato (classificati come farmaci di seconda generazione).

Tra 135 pazienti con TLE, 80 (59%) femmine e 55 (41%) maschi, 88 (65%) sono stati classificati come farmacoresistenti, 56 (41%) erano in politerapia e 33 (24%) sono stati sottoposti a resezione del lobo temporale. L'età media all'esordio delle crisi è stata di 12 anni (*range* 0-52 anni) e l'età media al primo AED è stata di 15 anni (*range* 0-55 anni).

A differenza dei pazienti non farmacoresistenti, i pazienti resistenti al trattamento hanno diverse differenze fenotipiche: maggiore frequenza di MTS (36% vs 19%,  $p = 0.04$ ), età media d'insorgenza della patologia inferiore (8 anni vs. 17 anni,  $p = 0.007$ ) ed una minore frequenza di epilessia nei membri della famiglia (9% vs 23%,  $p = 0.02$ ). La presenza di convulsioni febbrili non differiva tra i due gruppi ed, inoltre, i pazienti farmacoresistenti avevano una durata mediana della patologia più lunga rispetto ai pazienti non farmacoresistenti (27 anni vs. 14 anni;  $p < 0.001$ ).

Complessivamente, sono stati utilizzati 19 diversi AED di cui 8 di prima generazione e 11 di seconda generazione. Poiché gli AED sono stati utilizzati sia in monoterapia che in politerapia, i 19 diversi farmaci hanno portato a 737 osservazioni di risposta al trattamento [391 (53%) di prima generazione e 346 (47%) di seconda generazione].

Tra gli AED di prima generazione, la carbamazepina è stata sia la più utilizzata (17%) che la più efficace, seguita da valproato (12%) e fenitoina (10%). Tra gli AED di seconda generazione, la lamotrigina è stata la più frequentemente utilizzata (13%), ma solo al sesto posto come efficacia, infatti il levetiracetam è risultato essere il più efficace in assoluto, compresi gli AED di prima generazione (anche se di poco rispetto alla carbamazepina).

L'inefficacia od un effetto limitato degli AED di prima linea è stato riportato da 80 pazienti (59%) e 83 (70%) non hanno avuto un effetto soddisfacente nemmeno con gli AED di seconda linea.

Ogni paziente ha utilizzato una media di 5 AED (*range* 1-14).

Le analisi logistiche univariate hanno mostrato un'associazione significativa tra farmacoresistenza e MTS, insorgenza delle crisi epilettiche, un'età inferiore a 18 anni, ed un'assente storia familiare di epilessia. Tuttavia, all'analisi logistica multivariata, dopo aggiustamenti per efficacia del primo AED e durata dell'epilessia, queste caratteristiche non sono risultate più associate con la resistenza farmacologica.

Trattamenti non efficaci con il primo AED hanno aumentato il rischio di farmacoresistenza di 18 volte (18.3, 95% CI 6.6-50.7;  $p < 0.001$ ) ed il rischio di avere scarsa efficacia anche con il secondo AED di 9 volte. La durata della patologia era associata ad un rischio annuale di sviluppare farmacoresistenza del 7% OR 1.07, IC 95% 1.02-1.12;  $p = 0.004$ ) e di politerapia del 5% (OR 1.05, IC 95% 1.01-1.08;  $p = 0.009$ ).

La regressione logistica sia univariata che multivariata ha dimostrato che un effetto scarso o assente dell'AED di prima scelta ha aumentato il rischio di non avere effetto anche con l'AED di seconda scelta di 9.05 volte (OR: 9.05, 95% CI 3.5-23.2;  $p < 0.001$ ). Gli AED di seconda generazione non hanno fornito effetti addizionali per i *non-responders* con gli AED di prima generazione.

Perciò un monitoraggio dettagliato dell'effetto dei farmaci di prima scelta può migliorare le strategie di trattamento. Studi prospettici, utilizzando metodi statistici multivariati in popolazioni ben selezionate di pazienti, sono necessarie per identificare segni di progressione precoce della malattia. Ciò può contribuire a ridurre al minimo le disabilità, la farmacoresistenza, la politerapia ed un utilizzo ritardato della chirurgia.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30099235>

### **Uso clinico routinario del perampanel in Europa: dati raggruppati, multicentrici ed osservazionali**

Rohracher A, Zimmermann G, [...], Carpenter KJ, Trinka E. Perampanel in routine clinical use across Europe: Pooled, multicenter, observational data. *Epilepsia*. 2018

Gli studi clinici forniscono dati per l'approvazione degli antiepilettici (AED) ma non forniscono tutte le informazioni richieste dai prescrittori per un uso ottimale del farmaco nella pratica clinica. Popolazioni limitate, una titolazione rapida e rigorosa, i criteri di dosaggio e l'esclusione di alcune sottopopolazioni (ad esempio, gli anziani od i pazienti con disabilità intellettive) non riflettono l'uso degli AED nella reale pratica clinica. Dati provenienti da studi *real world* sono perciò fondamentali

Il perampanel (PER) è approvato per il trattamento *add-on* in pazienti di età  $\geq 12$  anni con crisi focali refrattarie e con epilessia idiopatica generalizzata con crisi tonico-cloniche. Per valutare l'efficacia del PER molti centri hanno raccolto e pubblicato dati clinici di pazienti a cui era stato prescritto il PER nella routine clinica. Alcuni casi sono stati anche pubblicati come uso del PER in situazioni specifiche come crisi associate ad un glioma, epilessie miocloniche progressive ed altre mioclonie, stato epilettico e *case reports* su insorgenza di eventi avversi.

Scopo dello studio è stato raccogliere dati sull'uso routinario del PER per ottenere un set di dati di grandi dimensioni che riflettesse l'uso clinico del farmaco negli ultimi 4 anni e fornisse informazioni in sottopopolazioni tipicamente non rappresentate negli studi clinici; infine per ottenere dei dati preliminari su caratteristiche cliniche che possono essere associate ad una maggiore probabilità dei pazienti di essere *seizure free* o di avere AE legati al trattamento.

I dati sono stati raccolti da 45 centri per il trattamento dell'epilessia presenti in vari paesi europei. Il trattamento con PER è iniziato per tutti i pazienti tra giugno 2009 e luglio 2016. I singoli centri e ricercatori hanno determinato i propri criteri di inclusione ma in generale solo i pazienti che hanno iniziato la terapia con PER e con una visita di *follow-up* sono stati inclusi nello studio.

Sono state predefinite le popolazioni valutabili per ogni *outcome* (in base ad i dati disponibili individualmente) che sono stati: tasso di ritenzione ad 1 anno (proporzione di pazienti che hanno mantenuto PER 1 anno), il tasso di pazienti *seizure free* ad 1 anno (definiti come i pazienti liberi da crisi per più di 6 mesi) e l'incidenza di eventi avversi legati dal trattamento (TEAE).

Il *dataset* totale (DT) ha incluso i dati di 1457 pazienti già pubblicati in studi precedenti ed i dati di 909 pazienti mai pubblicati. Il DT ha compreso perciò 2396 individui di cui: 2332 pazienti valutabili per il *retention rate*, 1947 valutabili per i TEAE ed 803 valutabili per la libertà dalle crisi.

Sul numero di pazienti con dati disponibili a riguardo (2343 sul totale del DT), i più comuni AED prescritti al basale sono stati levetiracetam (873/2343 pazienti, 37.3%), lamotrigina (669/2343; 28.6%), lacosamide (614/2343, 26.2%) e carbamazepina (551/2343, 23.5%). La maggior parte dei pazienti (38.0%) assumevano 2 AED concomitanti al basale (890/2343).

Sul totale del DT, il 78.5% dei pazienti aveva una storia di crisi focali, una minoranza (5.1%; n=114) crisi generalizzate ed il 16.4% (n = 366) ha avuto entrambi i tipi di crisi. Una storia di disturbi psichiatrici è stata registrata nel 30% dei pazienti mentre il 29.8% (264/885) aveva comorbidità psichiatriche al momento del trattamento. La maggior parte dei pazienti si trovava nel *range* di età 18-64 (91%, 1982/2170), 5 avevano un'età inferiore ai 12 anni e 134 avevano più di 65 anni.

Nel DT, pochi pazienti avevano un dosaggio di PER inferiore ai 4 mg (n = 23) o superiore a 12 mg (n = 5). Di quelli con dati disponibili, alla maggior parte (87.2%, 945/1084), il farmaco è stato titolato in incrementi di 2 mg ad intervalli minori di 2 settimane (titolazione rapida); ed il 12.8% (139/1084) è stato titolato più lentamente (intervalli maggiori di 2 settimane). Il tempo medio di utilizzo del PER è stato 11.3 mesi (intervallo interquartile [IQR] 5-13 mesi) nel DT.

La maggior parte dei pazienti (84%) ha assunto PER come trattamento *add-on* dopo più di 2 precedenti AED (1881/2227), il 10% ha assunto PER come *add-on* precoce ( $\leq 2$  precedenti AED; 214/2227), 54 hanno preso PER come parte di un trattamento poli-terapico *de novo* e 78 come monoterapia.

A 12 mesi, il 47.9% della popolazione valutabile per il *retention rate* stava ancora assumendo PER (1117/2332; IC 95% 45.9-49.9), il 16% aveva sospeso il trattamento a causa di intollerabilità (380/2332), l'11% a causa di inefficacia (250/2332), il 6% a causa di entrambi (129/2332) ed altri motivi, o non specificati, in 411 pazienti.

Per quanto riguarda le sottopopolazioni, i pazienti con solo crisi focali hanno avuto un *retention rate* a 12 mesi sono stati il 49.5% (856/1728, IC 95% 47.2-51.9) ed in quelli con solo crisi generalizzate il 57.0% (61/107; IC 95% 47.6-66.4).

Per il tasso di pazienti *seizure free*, un anno dopo l'inizio del trattamento con PER, il 9.2% della popolazione valutabile era stata libera da crisi per  $\geq 6$  mesi (74/803; IC 95% 7.2-11.2).

Il tasso di *seizure free* tra le persone con crisi focali è risultato essere solo del 9.3% (72/773, IC al 95% 7.3-11.4). I pazienti con crisi generalizzate primarie (n = 18) erano in numero troppo esiguo per consentire stime di *seizure free rate* in questo gruppo.

Complessivamente, il 67.6% della popolazione valutabile (1317/1947; 95% CI 65.6-69.7) ha segnalato insorgenza di TEAE fino a 12 mesi. La frequenza era simile nei pazienti con crisi focali (65.0%; 950/1462). Considerata l'esclusione dalla stima di tutti quei pazienti senza dati registrati per i TEAE è probabile che questa stima sia sopravvalutata. L'incidenza dei TEAE sembra essere simile tra quelli con titolazione lenta (80.2%; 105/131; 95%CI 73.3-87.0) e titolazione rapida (77.7%; 585/753; IC 95% 74.7-80.7). I tipi più comuni di TEAE segnalati sono stati: *dizziness/vertigini*, problematiche psichiatriche e sonnolenza.

Quando i TEAE sono stati raggruppati in categorie più ampie, il 26% dei pazienti aveva almeno 1 TEAE psichiatrico; il 22% almeno un problema cognitivo ed il 28% almeno un TEAE somatico.

La regressione logistica ha evidenziato come un'età più elevata all'inizio del trattamento con PER fosse associata ad una maggior tasso di pazienti *seizure free* ed un numero più elevato di AED somministrati in precedenza con un minor numero di crisi. In 135 individui di età  $\geq 65$  anni, il *retention rate* ad 1 anno era del 48% (47.8%; 95% CI 39.3-56.2) ed il tasso di pazienti *seizure free* del 28% (28.3%;95% CI 15.2-41.3).

I TEAE erano in linea con i precedenti studi *real world* e meno frequenti rispetto all'impostazione della sperimentazione clinica e non c'erano nuovi o imprevisi AE. Nonostante i limiti degli studi osservazionali, i nostri dati sembrano indicare che alcuni pazienti possano trarre un vantaggio dall'uso del PER.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30047129>

### **Lamotrigina versus monoterapia con acido valproico per l'epilessia generalizzata: una meta-analisi di studi comparativi**

*Tang L, Ge L, Wu W, Yang X, Rui P, Wu Y, Yu W, Wang X. Lamotrigine versus valproic acid monotherapy for generalised epilepsy: A meta-analysis of comparative studies. Seizure. 2017*

Nel mondo 65 milioni di persone soffrono di epilessia con circa il 30-40% dei pazienti che manifestano crisi convulsive generalizzate suddivise in cloniche, toniche, assenze, atoniche, tonico-cloniche e miocloniche. Le epilessie con crisi generalizzate (GE) sono caratterizzate da un coinvolgimento diffuso delle regioni corticali bilateralmente e sono solitamente accompagnate da compromissione della coscienza.

La gestione farmacologica di prima linea delle GE è la monoterapia ed è preferibile, finché efficace, in quanto ben tollerata, di basso costo ed i pazienti hanno una maggiore *compliance* alla terapia. Uno studio a lungo termine, della durata di 6 anni ed in doppio cieco, è stato progettato da *Standard and New Antiepileptic Drugs (SANAD)*, che dichiarò che l'acido valproico (VPA) fosse il miglior trattamento di prima linea per i pazienti con diagnosi di crisi generalizzate.

Il VPA è un anticonvulsivante molto efficace, ma comporta alcuni rischi connessi con l'insorgenza di eventi avversi (EA). In particolare per le donne in età fertile, il VPA è implicato in più alti tassi di teratogenicità e di ritardo nello sviluppo cognitivo nei bambini. Considerando ciò, la lamotrigina (LTG) è stata suggerita come trattamento alternativo per le assenze infantili e giovanili, le mioclonie e l'epilessia tonico-clonica generalizzata. La LTG è un derivato della feniltriazina che agisce attraverso l'inibizione dei canali del sodio voltaggio-dipendente e dei canali del calcio, prevenendo il rilascio di glutammato. Inoltre, la LTG è anche efficace nel controllare le crisi di tipo assenza e le crisi tonico-cloniche generalizzate. Anche se il VPA e la LTG sono identificati come ottimali in monoterapia, in prima od in seconda linea per la GE, l'efficacia ed il ciclo di trattamento variano tra i pazienti e rimangono ancora oggetto di discussione. Nel 2007, è stata eseguita una

meta-analisi per confrontare gli AED da utilizzare in diversi tipi di epilessia. Tuttavia, è stato incluso un solo studio per confrontare il VPA con la LTG.

Scopo di questa meta-analisi è stato di confrontare il VPA con la LTG per valutare il numero di abbandoni della terapia, il tasso di pazienti *seizure-free* e l'insorgenza di EA in pazienti con GE.

I dati sono stati ottenuti mediante una ricerca effettuata sui database di *Pubmed*, *Embase* e *Cochrane* fino a febbraio 2017. I criteri di inclusione per gli studi sono stati: trial comparativi (randomizzati e controllati (RCT), coorti, casi-controlli e osservazionali), che includessero pazienti con diagnosi di GE, studi che hanno confrontato il VPA ad LTG, e studi che hanno riportato il numero di EA.

Sono stati identificati inizialmente un totale di 657 potenziali trial ma dopo aver applicato i criteri di inclusione solo cinque RCT e quattro studi di coorte, pubblicati tra il 2003 e il 2016, sono stati inclusi nell'analisi finale. Gli studi comprendevano un totale di 1732 pazienti ed avevano una durata di follow-up che variava da 1 a 24 mesi.

Sei studi avevano disponibili i dati sull'abbandono del trattamento a 12 mesi che includevano 747 pazienti. L'OR *pooled* stimato è stato 0.39 (IC 95%: 0.27-0.56), che favoriva il trattamento con VPA ( $p < 0.01$ ). Per quanto riguarda l'abbandono della terapia a 24 mesi i dati erano disponibili per due trial. Le stime di OR *pooled* sono state 0.40 (95%CI: 0.24-0.68), favorendo ancora il trattamento con VPA ( $p < 0.01$ ).

Le ragioni più comuni per l'abbandono della terapia sono state l'inefficacia nel controllare le crisi e gli EA. La maggior parte dei pazienti che hanno sospeso il trattamento a causa dello scarso controllo delle crisi, erano nel gruppo LTG (OR, 0.15; IC 95% 0.10-0.23;  $p < 0.01$ ). D'altro canto la più grande percentuale di pazienti che ha interrotto la terapia a causa di intollerabili AE erano nel gruppo VPA (OR, 1.75; IC 95% 1.10-2.80;  $p = 0.02$ ). Dati sugli intervalli liberi da crisi a 12 mesi erano disponibili per 1383 pazienti in sei trial. I risultati hanno dimostrato come il trattamento con VPA fosse superiore ad LTG (OR, 3.51; IC 95% da 2.68 a 4.59;  $p < 0.01$ ). Tre studi, per un totale di 991 partecipanti inclusi avevano dati disponibili sugli intervalli liberi da crisi a 24 mesi; i risultati hanno dimostrato ancora una superiorità del VPA rispetto alla LTG (OR, 8.58, IC 95% 5.40-13.63;  $p < 0.01$ ).

Gli EA più comuni riportati nel gruppo VPA sono stati: sedazione, tremore, aumento di peso e perdita di capelli; mentre nel gruppo in trattamento con LTG sono stati: cefalea, eruzioni cutanee e vertigini. Otto studi hanno riportato l'incidenza complessiva di EA nel gruppo VPA e nel gruppo LTG. Non è stata evidenziata alcuna differenza significativa tra i gruppi VPA e LTG (OR = 1.11; IC 95% = 0.61-2.01;  $p = 0.73$ ).

In conclusione, questa meta-analisi pare dimostrare che, in generale, il VPA sembra essere la scelta migliore per controllare le crisi nelle GE tenendo conto delle nuove restrizioni sull'utilizzo di questo farmaco soprattutto nelle donne in età fertile ed in età pediatrica.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28826049>

### **I pazienti epilettici hanno più prescrizioni di statine rispetto alla popolazione generale ma non hanno un più alto rischio cardiovascolare: risultati di uno studio trasversale.**

*Vivanco-Hidalgo RM, Elosua R, Gómez González A, Moreira A, Díez L, Grau M, Degano IR, Roquer J. People with epilepsy receive more statins than the general population but have no higher cardiovascular risk: results from a cross-sectional study. Eur J Neurol. 2017*

Le malattie cardiovascolari (CVD) rimangono la causa di un terzo di tutti i decessi nella popolazione di età superiore a 35 anni. Identificare e controllare i fattori di rischio cardiovascolari (CVRF) rimane la strategia fondamentale per prevenire le CVD. I pazienti epilettici hanno un rischio maggiore di comorbidità somatiche rispetto alla popolazione generale e le CVD sono le più prevalenti. Alcuni studi hanno provato ad identificare un'associazione tra CVRF, CVD ed epilessia ma le osservazioni sono state incoerenti. Studi precedenti non sono riusciti a dimostrare alcuna associazione tra un più alto rischio cardiovascolare e l'epilessia.

Obiettivo dello studio è stato confrontare la prevalenza dei CVRF, del rischio cardiovascolare e dell'uso di statine nei pazienti con epilessia e la popolazione generale.

Questo studio trasversale ha utilizzato due dataset l'EPIVASMAR (*Epilepsy and Cardiovascular Risk Factors in Hospital del Mar*), un registro retrospettivo di pazienti con epilessia reclutati all'hospital del mar di

Barcelona, ed il REGICOR (*Registre Gironi del Cor*), uno studio trasversale che ha reclutato partecipanti dalla popolazione generale.

I CVRF ed il punteggio di rischio cardiovascolare sono stati confrontati tra 815 pazienti epilettici provenienti dal *dataset* EPIVASMAR e 5336 soggetti dal registro REGICOR.

I pazienti con epilessia hanno un minor tasso d'ipertensione (43.3% vs 50.4%), di diabete (15.8% vs 19.2%), più dislipidemia (40.2% vs 34.6%) ed inferiore rischio cardiovascolare globale rispetto alla popolazione generale ( $p < 0.01$ ). Nessuna patologia è associata con un peggiore profilo CVRF od ad un rischio cardiovascolare più elevato.

I pazienti che assumono farmaci antiepilettici (AED) che inducono gli enzimi epatici avevano più casi di dislipidemia rispetto alla popolazione generale (41.6% vs 34.6%) ma simile rischio cardiovascolare. Indipendentemente dal rischio o dai CVRF, i pazienti con epilessia avevano il 60% in più di probabilità di ricevere prescrizione di statine rispetto alla popolazione generale.

Per concludere, è stato evidenziato come i pazienti epilettici presentino più dislipidemia, correlata a AED inducenti gli enzimi epatici, e ridotto rischio cardiovascolare, ma hanno un maggior numero di prescrizioni di statine rispetto alla popolazione generale.

I medici dovrebbero usare giudizio clinico per decidere se sia necessario un ulteriore trattamento dei CVRF nei pazienti con epilessia che sono al di sotto della soglia di rischio raccomandata per il trattamento e dovrebbero considerare le anomalie lipidiche come un potenziale effetto collaterale degli AED inducenti enzimi. Inoltre, altre opzioni terapeutiche dovrebbero essere valutate prima di iniziare un trattamento ipolipemizzante.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28000339>

### **I bambini con la sindrome di Dravet continuano a trarre beneficio dal trattamento con stiripentolo nell'età adulta?**

*Chiron C, Helias M, Kaminska A, Laroche C, de Toffol B, Dulac O, Nabbout R, An I. Do children with Dravet syndrome continue to benefit from stiripentol for long through adulthood? Epilepsia. 2018 Aug*

Lo stiripentolo (STP), è un farmaco antiepilettico approvato in Europa, Giappone e Canada in associazione con clobazam e valproato, per il trattamento delle convulsioni tonico-cloniche generalizzate (GTCS) nei bambini con sindrome di Dravet (DS). I trial pilota di fase 3 randomizzati e controllati con placebo includevano pazienti dai 3 anni di età in su, ma dati di supporto del trattamento con STP in pazienti più giovani ha permesso un ampio utilizzo dello STP fin dal primo anno di vita, non appena la DS viene sospettata.

Al contrario, i dati sull'utilizzo dello STP nell'età adulta sono ancora scarsi. In particolare, serie significative di pazienti adulti con DS (STP-naïve) sono stati descritti solo recentemente. Quasi tutti questi pazienti (85% - 100%) continuano ad avere GTCS nell'età adulta, ma con una frequenza più bassa e lo stato epilettico tende a scomparire. Tutti questi pazienti inoltre hanno una disabilità intellettiva, ma la prognosi a lungo termine sembra meno grave nella DS atipica (senza mioclono e senza assenze) rispetto alle forme tipiche. La terapia appropriata durante l'infanzia potrebbe svolgere un ruolo cruciale per l'esito dell'epilessia nell'età adulta. Quando i pazienti adolescenti con DS ricevono STP, si consiglia di continuare il farmaco in età adulta se il paziente è stabilizzato, ma non vi sono abbastanza dati sugli effetti a lunghissimo termine del persistere del trattamento dall'infanzia.

Obiettivo dello studio è stato valutare l'efficacia nel continuare il trattamento con STP nell'età adulta nella DS.

I dati dello studio provengono da una coorte storica francese di pazienti che hanno continuato il trattamento con STP dall'infanzia, o dall'adolescenza, fino all'età adulta. I dati sono stati raccolti dall'ultima visita prima dei 15 anni di età ( $V_{15}$ ) fino all'ultima visita in età adulta ( $V_{adult}$ ) di 40 pazienti (22 uomini e 18 donne) con DS (32 tipici ed 8 atipici). Tra questi ci sono i primi casi trattati con STP nel mondo, dal 1992 in poi, e 10 di questo erano inclusi nel trial pilota di fase 3.

Tra i pazienti reclutati in età pediatrica presso il *Necker Hospital* a Parigi dal 1992 e con diagnosi di DS, sono stati inclusi nello studio quelli che rientravano nei seguenti criteri: trattamento con STP iniziato nell'infanzia o nell'adolescenza e continuato in età adulta, almeno una visita durante l'infanzia o l'adolescenza e almeno una visita durante l'età adulta. Sono stati raccolte le principali informazioni su: caratteristiche delle GTCS e

degli altri tipi di crisi, lo stato neurologico ed intellettuale, sui farmaci antiepilettici ed altri farmaci del sistema nervoso centrale e lo stato di autonomia sociale.

A  $V_{adult}$  (18-40 anni, media di 23 anni), tutti i pazienti stavano ancora ricevendo il trattamento con STP (3-24 anni di trattamento, media di 18 anni), associata a clobazam (40/40), valproato (39/40) e topiramato (21/40). Tra  $V_{15}$  e  $V_{adult}$ , lo STP è stato interrotto in cinque pazienti [due per eventi avversi (EA)] ma reintrodotta in seguito al peggioramento delle convulsioni.

La perdita di appetito ha interessato 15 dei 40 pazienti, ma si è risolta dopo la riduzione della dose di STP o valproato; nessun altro nuovo EA correlato allo STP è stato segnalato. La dose media di STP è stata progressivamente ridotta da 39 a 25 mg/kg/die ( $p = 0.0002$ ), mentre il dosaggio di clobazam (0.27 mg/kg/die) e valproato (14 mg/kg/die) è rimasto stabile. A  $V_{adult}$ , 37 pazienti su 40 avevano ancora crisi tonico-cloniche generalizzate, ma nessuno aveva stato epilettico e solo uno aveva mioclonie.

Durante l'età adulta, la frequenza e la durata delle crisi generalizzate tonico-cloniche hanno continuato a diminuire ( $p = 0.02$ ,  $p = 0.008$ ) e 10 pazienti hanno avuto periodi liberi da crisi maggiori ad 1 anno (fino a 5 anni). Tutti i pazienti avevano già disabilità intellettive a  $V_{15}$ , ma il ritardo è risultato più grave a  $V_{adult}$  ( $p = 0.03$ ). Inoltre, le condizioni neurologiche sono peggiorate (due pazienti sono costretti a letto) ed anche il comportamento è risultato peggiorato ( $p < 0.0002$ ). Tuttavia, i 33 pazienti in trattamento con STP dall'infanzia (<15 anni) tendevano ad avere meno crisi in età adulta rispetto ai sette trattati dall'adolescenza (> 15 anni) ed ai pazienti con DS trattati solo in età adulta o soggetti naïve all'STP riportati in letteratura.

L'efficacia e la sicurezza del trattamento in combinazione STP / valproato / clobazam iniziato in età pediatrica sono mantenuti a lunghissimo termine durante l'età adulta. Tale terapia prolungata con STP tende ad avere un impatto positivo sulla prognosi tardiva di epilessia, soprattutto se iniziata prima dell'adolescenza.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30132836>

### **Esposizione ai farmaci antiepilettici e rischio di morte fetale in utero**

*Vajda FJE, O'Brien TJ, Graham J, Hitchcock AA, Lander CM, Eadie MJ. Anti-epileptic drug exposure and risk of foetal death in utero. Acta Neurol Scand. 2018*

Dal 1964, vi è stato un intermittente interesse sugli eventuali rischi di aborto spontaneo o di morte intrauterina dovuti all'esposizione a farmaci antiepilettici (AED) durante la gravidanza.

Recenti studi e metanalisi, che hanno valutato i rischi di un'esposizione agli AED in gravidanza, valutando dosaggio dei farmaci, tipo di AED (soprattutto quelli più utilizzati quali lamotrigina, carbamazepina, valproato, levetiracetam, oxcarbazepina e fenobarbitale), hanno avuto risultati contrastanti, alcuni evidenziando un aumento della mortalità intrauterina e degli aborti spontanei relativi alla dose ma non alla politerapia altri invece esattamente il contrario.

Scopo dello studio è chiarire se l'esposizione agli AED durante la gravidanza è associata ad un aumentato rischio di morte fetale intrauterina.

I dati sono stati ottenuti dal registro australiano sull'uso degli AED in gravidanza (APR) creato, appunto, per indagare sull'associazione tra l'uso di questi farmaci durante la gravidanza ed i decessi intrauterini. L'APR contiene un sottoinsieme di gravidanze di donne epilettiche non esposte agli AED almeno nella prima metà della gravidanza e questo sottoinsieme è utilizzato come controllo. Dopo aver escluso le gravidanze perse durante il follow-up ( $n = 10$ ), sono stati analizzati i dati di 2064 gravidanze con esiti noti e di 170 pazienti che non hanno avuto esposizione agli AED almeno nella prima metà della gravidanza.

Sul totale dei pazienti, 66 hanno avuto aborti spontanei e 7 morti intrauterine. Nel gruppo delle 170 pazienti non esposte ad AED vi è stato un solo aborto spontaneo.

Delle gravidanze con esposizione agli AED, 1367 (compresi 48 aborti spontanei ed una morte intrauterina) erano in trattamento con un solo AED. Le rimanenti 527 gravidanze esposte agli AED (inclusi 18 aborti spontanei e 6 morti intrauterine) erano in trattamento poli-terapico. Come già detto, vi è stata una morte fetale intrauterina (a 14 settimane di gravidanza) nel gruppo-non esposto (0.59%) e 72 nelle gravidanze del gruppo esposte agli AED in mono od in poli-terapia (3.80%; R.R. = 6.46; 95% C.I. 0.90, 46.22).

Tuttavia, la sola morte intrauterina alla quattordicesima settimana di gestazione, rappresenta un tasso di mortalità del 3.4% in quel sottogruppo, rispetto ad un tasso del 4.5% nelle prime 14 settimane nel gruppo esposto.

Quindi è risultato un rischio relativo più alto di morte intrauterina, anche se non statisticamente significativo. Ci sono stati 47 decessi intrauterini nel gruppo di 1367 pazienti trattate con la monoterapia ed uno nel gruppo di pazienti non esposte (3.44% vs 0.59%: R.R. = 5.84; 95% C.I. 0.81, 42.09).

Non è stato evidenziato un aumento del rischio statisticamente significativo associato alla politerapia con AED rispetto alla monoterapia (3.58%: R.R. 1.22; 95% C.I. 0.75, 1.98). L'analisi di regressione logistica ha dimostrato un aumento statisticamente significativo e correlato alla dose di rischio di morte intrauterina in seguito all'esposizione alla carbamazepina (4.70% vs 3.12%: R.R. 1.51; 95% C.I. 0.86, 2.65).

I risultati di questo studio sono in linea con quanto già presente nella letteratura recente e nonostante non sia possibile ottenere conclusioni inequivocabili, dai dati ottenuti pare che l'esposizione intrauterina ad alcuni AED di uso comune, ed in particolare alla carbamazepina possa essere associata ad un aumento del rischio di morte intrauterina. Se alcune delle morti evidenziate sia causata da malformazioni fetali non riconosciute non può essere determinato dalla presente analisi.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28857118>

#### News :

- **Nota AIFA:** *Farmaci contenenti Valproato: Nuove restrizioni per l'uso ed istituzione di un Programma di Prevenzione delle Gravidanze*  
[http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Valproato\\_DHPC\\_08.08.2018.pdf](http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Valproato_DHPC_08.08.2018.pdf)

#### 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