



Carissimi Colleghi,

la Commissione Farmaco ha il piacere di inviarvi la newsletter N°5 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.

L'effetto del Cannabidiolo nelle crisi con caduta nella sindrome di Lennox-Gastaut

Devinsky O, Patel AD, Cross JH, Villanueva V, Wirrell EC, Privitera M, Greenwood SM, Roberts C, Checketts D, Van Landingham KE, Zuberi SM; GWPCARE3 Study Group. Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox-Gastaut Syndrome. N Engl J Med. 2018

La sindrome di Lennox-Gastaut (LGS) è un'encefalopatia epilettica severa dello sviluppo con un'incidenza di circa 2/100.000. È caratterizzata da vari tipi di crisi, gravi disturbi cognitivi e pattern elettroencefalografici anormali.

Il cannabidiolo (CBD) ha dimostrato di ridurre la frequenza delle crisi in modelli animali di epilessia. Dati *open-label* suggeriscono che questo farmaco potrebbe essere anche efficace in pazienti con crisi resistenti al trattamento con epilessia severa ad insorgenza precoce.

In questo trial, doppio cieco, controllato con il placebo e multicentrico, sono state valutate l'efficacia e la sicurezza dell'aggiunta del CBD ad un regime di terapia antiepilettica convenzionale per trattare le crisi con caduta (drop seizures = crisi atoniche, toniche, tonico-cloniche) in pazienti con LGS.

I pazienti reclutati, tutti con diagnosi di LGS, di età compresa tra i 2 ed i 55 anni che hanno avuto 2 o più crisi con caduta per settimana durante un periodo baseline di 28 giorni, sono stati randomizzati per ricevere una soluzione orale di CBD alla dose di 20 mg/Kg (*gruppo 20mg-CBD*) o 10mg/kg (*gruppo 10 mg-CBD*) oppure il placebo, somministrati in due dosi divise giornalmente per 14 settimane. L'outcome primario è stata la percentuale di modifica nella frequenza delle crisi con caduta durante il periodo di trattamento rispetto al baseline.

Gli outcome secondari principali sono stati: i pazienti che hanno avuto almeno una riduzione del 50% della frequenza delle crisi con caduta rispetto al baseline, la modifica della frequenza di tutte le crisi e le modifiche

nel “*Patient Global Impression of Change*”, una scala che valuta tutti gli aspetti della salute del paziente e stabilisce se vi è stato un miglioramento o un declino dello stato clinico.

Sono stati arruolati un totale di 293 pazienti in 30 centri, 68 pazienti sono stati subito esclusi (38 non rispettavano i criteri di inclusione, 23 per altre ragioni, 4 ritirati dai caregiver e 3 dall’investigator).

Dei 225 pazienti rimasti, 76 di questi sono stati assegnati al gruppo 20mg-CBD, 73 nel gruppo 10mg-CBD e 76 nel placebo. Tutti hanno ricevuto almeno una dose di CBD o placebo. Durante il periodo baseline di 28 giorni, il numero medio di crisi con caduta è stato di 85 in tutti i gruppi combinati.

È risultata una riduzione media percentuale nella frequenza delle crisi atoniche durante il periodo di trattamento rispetto al baseline del 41.9% nel gruppo 20mg-CBD, del 37.2% nel gruppo 10mg-CBD e del 17.2% nel gruppo placebo. La differenza media stimata nella riduzione delle crisi è stata di 21.6 punti percentuali (95% CI, 6.7 a 34.8; $p = 0.005$) e di 19.2 punti percentuale (95% CI, 7.7 a 31.2; $p = 0.002$) rispettivamente nei gruppi 20mg-CBD e 10mg-CBD contro placebo.

Per quanto riguarda gli outcome secondari, durante il periodo di trattamento, un totale di 30 pazienti (39%) del gruppo 20mg-CBD, 26 pazienti (36%) del gruppo 10mg-CBD ed 11 pazienti (14%) nel gruppo placebo hanno avuto una riduzione almeno del 50% delle crisi con caduta rispetto al baseline.

La riduzione media nella frequenza di tutte le crisi, durante il periodo di trattamento, è stata del 38.4%, del 36.4% e del 18.5% rispettivamente nei tre gruppi.

Un miglioramento in tutte le condizioni secondo il *Patient Global Impression of Change* all’ultima visita è stata riportata in 43 pazienti del gruppo 20mg-CBD, in 48 pazienti (66%) nel gruppo 10mg-CBD e di 33 pazienti (44%) nel gruppo placebo.

I più comuni eventi avversi riportati tra i pazienti nei gruppi trattati con il CBD sono stati la sonnolenza, riduzione dell’appetito e la diarrea; questi eventi sono stati più frequenti nel gruppo ad alte dosi di CBD. Sei pazienti nel gruppo 20mg-CBD ed un paziente nel gruppo 10mg-CBD hanno interrotto il trattamento per l’insorgenza degli eventi avversi ed hanno abbandonato il trial. Sono state riscontrate concentrazioni elevate di enzimi epatici in quattordici pazienti in trattamento (9%).

In conclusione, per bambini ed adulti con LGS, l’aggiunta di CBD alla dose di 10mg o 20mg/kg/die ad un trattamento antiepilettico convenzionale determina una significativa riduzione delle frequenze nelle crisi con caduta; inoltre, sembra esserci anche una buona efficacia per tutte le crisi rispetto al placebo.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29768152>

Efficacia a lungo termine dell’aggiunta di lacosamide in bambini ed adolescenti con epilessie refrattarie: uno studio osservazionale monocentrico

Rosati A, Ilvento L, Rizzi R, Doccini V, Leo MC, Pugi A, De Masi S, Guerrini R. Long-term efficacy of add-on lacosamide treatment in children and adolescents with refractory epilepsies: A single-center observational study. Epilepsia. 2018

Per determinare l’efficacia e la tollerabilità della lacosamide (LCM) come trattamento aggiuntivo in bambini ed adolescenti con epilessie refrattarie focali o generalizzate è stato disegnato questo studio retrospettivo osservazionale utilizzando i dati provenienti dalle cartelle cliniche di tutti i pazienti con epilessia trattati con LCM in terapia *add-on* e seguiti all’ospedale pediatrico Meyer di Firenze tra gennaio 2011 e settembre 2015.

La LCM è un farmaco antiepilettico di terza generazione approvato dall’EMA e dall’FDA sia in mono che in terapia aggiuntiva per il trattamento delle crisi focali, con o senza generalizzazioni secondarie in pazienti di età superiore a 4 anni.

L'efficacia della LCM negli adulti con epilessia focale refrattaria è stata determinata in 3 trial clinici randomizzati controllati con placebo in doppio cieco e tre trial *open-label* di fase III mentre sono stati condotti solo studi osservazionali comprendenti anche la popolazione pediatrica alla pubblicazione di questo lavoro. In questo trial sono stati valutati il tasso di risposta, *la relapse-free survival ed il retention rate* dell'aggiunta di LCM al trattamento.

La tollerabilità è stata valutata riportando l'insorgenza degli eventi avversi.

Sono stati considerati 88 pazienti con epilessia refrattaria, di età compresa tra 4 mesi e 18 anni (età media 10.5), nei quali è stata valutata l'efficacia e la tollerabilità sul lungo termine (media del follow-up di 10 mesi con un range 0-76) del trattamento aggiuntivo con LCM.

Cinquantasette pazienti (64.7%) hanno ricevuto LCM come terapia *add-on* per l'epilessia focale e 13 (14.8%) per l'epilessia generalizzata, mentre 18 pazienti (20.5%) entrambe. Inoltre, 38 pazienti erano in trattamento con più di 2 antiepilettici.

Ne è risultato come 34 pazienti (38.6%) hanno avuto beneficio dal trattamento (pazienti *responders*) con un tempo di ricaduta medio di 48 mesi. Tra questi il *relapse free survival* è stato del 94.1% a sei mesi, 84.8% a 12 mesi, 66.8% a 36 mesi e 31.3% a 72 mesi. Nove dei 34 pazienti *responders* sono stati totalmente liberi dalle crisi (26.4%).

Il tempo medio di ricaduta per i pazienti *responder* con epilessia focale, generalizzata o combinata è stata di 45,49 e 37 mesi rispettivamente. Non vi è stata differenza significativa nel tempo di ricaduta rispetto all'epilessia, al tipo di crisi, alla durata ed al tipo e numero di antiepilettici co-somministrati. La probabilità di rimanere in terapia con LCM senza altri trattamenti, per tutti gli 88 pazienti, è stata 74.4% a 6 mesi, 47.7% ad un anno, 27.9% a 24 mesi, 18.0% a 48 mesi e 8.2% alla fine del *follow-up* di 72 mesi.

Eventi avversi sono stati riportati in 11 pazienti (12.5%) ed hanno portato ad interruzione del trattamento in 10 di loro. I più frequenti sono stati quelli dermatologici (4/11) e comportamentali (3/11).

Questo studio, con follow-up a lungo periodo, ha documentato una progressiva e cospicua riduzione dell'efficacia dell'LCM nel tempo in una popolazione pediatrica anche se questi risultati devono essere valutati considerando alcune limitazioni dello studio quali il piccolo campione in esame ed il disegno osservazionale e retrospettivo.

Sono perciò necessari ulteriori studi, possibilmente con un grande campione di popolazione e prospettici, per valutare l'efficacia ed il profilo di tolleranza della LCM.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29663335>

Il rischio di morte innaturale in pazienti con epilessia

Gorton HC, Webb RT, Carr MJ, Del Pozo-Banos M, John A, Ashcroft DM. *Risk of unnatural Mortality in People With Epilepsy. JAMA Neurol. 2018*

I pazienti con epilessia hanno un rischio di 2-3 volte superiore rispetto alla popolazione generale di morire prematuramente e questo rischio aumenta o diminuisce a seconda delle cause di morte. Numerose ricerche si sono focalizzate sulla SUDEP (*sudden unexpected death in epilepsy*) senza però porre attenzione alle altre cause.

Ad oggi, le cause specifiche per tutti i casi di morte non-naturale non sono stati ancora riportati.

In questo studio è stato stimato il rischio relativo di cause specifiche di morte non naturale in pazienti con epilessia comparati a soggetti sani utilizzando due database. Inoltre sono stati identificati e valutati anche i tipi di farmaci coinvolti nelle morti per avvelenamento volontario od involontario.

Per ottenere i dati sono stati utilizzati 2 database elettronici collegati a dati di ospedalizzazione e mortalità, il *Clinical Practice Research Datalink (CPRD)* (analizzato da gennaio 1998 a marzo 2014), che contiene informazioni anonime sui pazienti incluse le caratteristiche demografiche, le diagnosi, i risultati dei test ed il trattamento, ed il database *Secure Anonymised Information Linkage (SAIL)* del Galles (analizzato da gennaio 2001 al dicembre 2014) che contiene come il CPRD, le informazioni diagnostiche, i trattamenti ed i risultati dei test.

Ogni soggetto con epilessia, identificato tramite diagnosi e prescrizioni associate degli antiepilettici, è stato abbinato per età, sesso e *general practice* con 20 individui senza epilessia. La mortalità non per cause naturali è stata determinata utilizzando l'*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*.

In totale, sono stati identificati 44.678 pazienti nel CPRD e 14.051 pazienti nel database SAIL per la coorte dei soggetti epilettici, mentre per la coorte di comparazione sono stati selezionati, rispettivamente da CPRD e SAIL, 891.429 e 279.365 individui. In entrambi i *dataset* il 51% dei soggetti era di sesso maschile e l'età media era di 40 anni (range 25-60) nella coorte CPRD e 43 anni (range 24-64) nella coorte SAIL.

È risultato molto più probabile che i pazienti con epilessia avessero ricevuto una diagnosi di una qualsiasi comorbidità al baseline (con l'eccezione del dolore neuropatico) e di essere stati trattati con farmaci psicotropici rispetto alla coorte di comparazione.

Inoltre, i pazienti con epilessia avevano una probabilità maggiore di avere una diagnosi di patologia mentale durante il follow-up.

Per quanto riguarda le cause di morte è risultato come i pazienti epilettici abbiano significativamente più possibilità di morire per qualsiasi causa non naturale (HR, 2.77; 95%CI, 2.43-3.16), lesioni non intenzionali o avvelenamento (HR, 2.97; 95% CI, 2.54-3.48) e suicidio (HR, 2.15; 95%CI, 1.51-3.07) rispetto al gruppo di controllo.

Incrementi di rischio particolarmente elevati sono stati osservati nelle coorti di pazienti epilettici per avvelenamento non intenzionale da farmaci (HR, 4.99; 95%CI, 3.22-7.74) e per avvelenamento intenzionale (HR, 3.55; 95%CI, 1.01-12.53).

Analizzando i farmaci utilizzati, gli oppioidi (56.5% [95%CI, 43.3%-69.0%]) ed i farmaci psicotropi (32.3% [95%CI, 20.9%-45.3%]) erano più comunemente coinvolti rispetto ai farmaci antiepilettici (9.7% [95%CI, 3.6%-19.9%]) nella morte per avvelenamento in pazienti con epilessia.

In conclusione, i pazienti con epilessia pare abbiano un aumentato rischio di morte per cause non naturali e vari farmaci co-somministrati hanno un ruolo centrale nella mortalità da avvelenamento. È perciò necessario indagare circa le ideazioni od i comportamenti suicidari dei pazienti ed informare sulla possibilità di lesioni involontarie. L'adeguatezza e la tossicità dei trattamenti concomitanti dovrebbe essere sempre considerata.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29630689>

Uso *off-label* e manipolazione di farmaci antiepilettici in pazienti pediatrici: analisi delle prescrizioni ambulatoriali in un centro terziario

Kuchenbuch M, Chemaly N, Henniene KM, Kaminska A, Chiron C, Nabbout R. Off-label use and manipulations of antiepileptic drugs in children: Analysis of the outpatient prescriptions in a tertiary center. Epilepsy Behav. 2018

L'epilessia è la più comune patologia neurologica nel mondo con approssimativamente 10.5 milioni di bambini affetti. Nonostante siano disponibili numerosi farmaci antiepilettici (AEDs), il 6-28% dei bambini ha un'epilessia intrattabile dovuta alla mancanza d'efficacia della terapia od all'insorgenza di eventi avversi. I nuovi AEDs hanno incrementato la tollerabilità e l'aderenza ma solo pochi AEDs sono approvati per l'età pediatrica e pochissimi, come stiripentolo, rufinamide e recentemente cannabidiolo e fenfluramina sono stati registrati per l'uso nella sindrome di Dravet e di Lennox-Gastaut.

I pochi AEDs registrati per i bambini e l'alto rate di farmacoresistenza porta frequentemente i neurologi a prescrivere questi farmaci *off-label*. Un altro problema associato con la prescrizione di farmaci in questi pazienti è il rischio di errori nel dosaggio e nella somministrazione dovuto alla frequente mancanza di formulazioni pediatriche. I pazienti ed i *caregivers* spesso hanno bisogno di manipolare i farmaci per ottenere la dose prescritta. Essendo riportato poco in letteratura circa l'uso *off-label* e la manipolazione per ottenere la dose prescritta di AEDs in prescrizioni ambulatoriali è stato disegnato questo studio, prospettico e trasversale, per valutare questi comportamenti in un centro terziario per l'epilessia infantile.

È stata effettuata una regressione logistica multivariata per determinare i fattori associati con questi usi e modifiche.

Sono stati raccolti i dati da 511 visite di 332 pazienti per un totale di 811 prescrizioni di AEDs dopo visita ambulatoriale.

L'età dei pazienti andava da 3 mesi a 20.8 anni (7.1 anni in media). Il 61% delle prescrizioni era per AEDs di prima generazione (n-548), principalmente acido valproico (60.6%; n-322) e benzodiazepine, incluse clonazepam e clobazam (22.3%; n-122) mentre il 31.6% delle prescrizioni era per AEDs di seconda generazione (n-283) ed il 7.4% per AEDs di terza generazione (n-66), principalmente stiripentolo (80.3%; n-53). Sono state riportati 288 trattamenti in monoterapia e 223 in combinazione.

L'uso *off-label* ha coinvolto 182 prescrizioni di AEDs (20.3%). I principali farmaci prescritti *off-label*, dovuto probabilmente all'età dei pazienti ed al tipo di crisi, sono stati il clobazam (n = 53/107, 49.5% sul totale delle sue prescrizioni), la lacosamide (n = 5/6, 83%), il levetiracetam (n = 42/65, 65%), il sultiame (n = 13/13, 100%), e la zonisamide (n= 13/14, 93%).

Il sesso dei pazienti non ha impattato sul numero delle prescrizioni *off-label* (p=0.16) mentre l'età è risultata inversamente proporzionale. L'utilizzo *off label* è stato più presente in politerapia che in monoterapia (56% versus 12%) ed è stato riscontrato nel 54% delle prescrizioni contenenti almeno un nuovo AED ma solo nell'8% in quelle contenenti solo vecchi AEDs.

Nel gruppo con DEE (encefalopatia evolutiva ed epilettica) sono stati riscontrati più farmaci *off-label* rispetto agli altri gruppi (61% versus 17% per le epilessie genetiche farmacoresponsive ed il 15% per le eziologie strutturali-metaboliche).

Tra le 1725 dosi di AEDs prescritte per giorno, 33.5% sono state soggette a manipolazione (n= 582): il 40% inadeguate (n-237) ed il 60% adeguate.

La proporzione delle manipolazioni degli AED ha coinvolto perciò metà delle prescrizioni, con una percentuale direttamente proporzionale con la giovane età del paziente e la politerapia. Comunque vi sono 3 rischi maggiori nella manipolazione: il primo, il rischio di sovramedicazione, con gli anticonvulsivanti al primo posto tra i farmaci causa di overdose non intenzionale in età pediatrica; secondo il rischio di sottodosaggio, creando così una falsa non responsività al trattamento ed infine, terzo rischio, l'aumentare degli eventi avversi.

Ciò è principalmente una preoccupazione per i gruppi più vulnerabili, cioè i pazienti giovani, i pazienti sottoposti a politerapia ed i pazienti con DEE.

In questo studio è risultato un alto uso dei nuovi AEDs (40%) e gli sforzi per limitare il numero dei farmaci in politerapia ad un massimo di tre. Un terzo delle prescrizioni contengono almeno un farmaco *off-label*. Sono in corso numerose iniziative internazionali per migliorare la disponibilità di farmaci etichettati e adattati per questa popolazione.

Tutti i risultati devono essere però analizzati tenendo conto di alcuni limiti dello studio, in quanto è effettuato su una popolazione selezionata di un unico centro che tratta soprattutto epilessie farmacoresistenti. Va inoltre tenuta in considerazione che la definizione di *off-label* dipende dall'ente regolatore del paese dove lo studio è stato effettuato ossia il *French Medical Regulatory Authority (ANSM)*.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29625363>

Conversione alla monoterapia con brivaracetam per il trattamento di pazienti con epilessia focale: due studi di fase III, in doppio cieco, randomizzati, multicentrici con controllo storico

Arnold S, Badalamenti V, Diaz A, Gasalla T, McShea C, Whitesides J, Fakhoury T. Conversion to brivaracetam monotherapy for the treatment of patients with focal seizures: Two double-blind, randomized, multicenter, historical control, Phase III studies. Epilepsy Res. 2018

Il brivaracetam (BRV) è un antiepilettico di nuova generazione, ligando selettivo ad alta affinità per la proteina delle vescicole sinaptiche 2A (SV2A) approvato per la monoterapia (negli USA) e come trattamento aggiuntivo per il trattamento delle crisi focali negli adulti al dosaggio di 50-200mg/die preso in due dosi uguali, con una dose di partenza raccomandata di 100mg/die al momento dello studio. Recentemente autorizzato anche in Italia come terapia aggiuntiva nel trattamento delle crisi ad esordio parziale con o senza generalizzazione secondaria in pazienti adulti ed adolescenti a partire dai 16 anni di età con epilessia

Due studi (N01276 e N01306) con BRV di fase III, randomizzati, in doppio cieco, multicentrici, con controllo storico sono stati condotti per valutare l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità della conversione alla monoterapia con BRV 50 mg/die in adulti con crisi focali non controllate.

Sono stati arruolati pazienti con età compresa tra i 16 ed i 75 anni, con 2-40 crisi focali per 4 settimane durante un periodo baseline di 8 settimane ed una dose stabile di 1-2 AEDs.

I pazienti sono stati randomizzati a BRV 50 o 100 mg/die (3:1) in due dosi uguali senza titolazione. Il periodo di trattamento ha compreso una settimana di *add-on* con BRV, otto settimane di riduzione degli altri AED ed 8 settimane di trattamento in monoterapia con BRV.

L'endpoint primario di efficacia è stata la stima di Kaplan-Meier del tasso di uscita cumulativo dovuto a criteri di uscita predefiniti al giorno 112 (50 mg/giorno) quali: aumento duplice o maggiore, rispetto al basale, nella frequenza delle crisi focali per 28 giorni, insorgenza crisi convulsive tonico-cloniche generalizzate se nessuna di queste si è verificata nei 6 mesi precedenti alla randomizzazione e l'insorgenza di stato epilettico, prolungamento della durata delle crisi, peggioramento di frequenza delle crisi, o comparsa di un nuovo tipo di crisi. Tutti i risultati sono stati confrontati con la soglia storica di controllo.

La valutazione della sicurezza e della tollerabilità ha incluso la segnalazione degli eventi avversi da trattamento (TEAEs).

Dopo la randomizzazione di 150 pazienti entrambi gli studi sono stati interrotti a causa degli effetti confondenti di un tasso di interruzione più alto del previsto.

Per il BRV 50 mg/die, uno o più criteri di uscita sono stati raggiunti da 26/67 (38.8%) e 18/45 pazienti rispettivamente per gli studi N01276 e N01306.

In entrambi gli studi, il rate di uscita cumulativo è stato più basso rispetto alla soglia del controllo storico ((N01276: 0.487, 95% CI 0.347, 0.626; N01306: 0.474, 95% CI 0.310, 0.638).

L'incidenza totale di TEAEs è stata di 110/150, 73.3% (periodo di trattamento) 78/147, 53.1% (periodo di riduzione degli AED); 41/84, 48.8% (periodo monoterapia con BRV).

In conclusione, questi sono i primi dati pubblicati di sicurezza e tollerabilità per la monoterapia con BRV e pare che la monoterapia sia stata ben tollerata, con un'incidenza relativamente bassa di TEAE il BRV 50mg/die in monoterapia ha dimostrato un rate di uscita più basso rispetto al controllo storico.

I risultati dovrebbero essere interpretati con cautela in quanto, in seguito alla chiusura di entrambi gli studi, i numeri dei pazienti erano troppo bassi per valutare l'efficacia della monoterapia con BRV.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29486396>

Review sulla dieta chetogenica ed altri trattamenti dietetici per pazienti epilettici

Martin K, Jackson CF, Levy RG, Cooper PN. Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy. Cochrane Database Syst Rev. 2016

Varie diete sono state utilizzate nel corso dei secoli nel tentativo di controllare le crisi epilettiche.

La classica dieta chetogenica utilizza un rapporto 4:1 in calorie di grasso e carboidrati, mentre la dieta Atkins ha un rapporto 2:1 in calorie di grassi e carboidrati ed è notevolmente meno restrittiva. Numerose teorie biochimiche sono state suggerite per spiegare la possibile azione di queste diete sulle crisi epilettiche tra le quali l'effetto anticonvulsivante dei corpi chetonici (acetoacetato ed beta-idrossibutirrato), la riduzione chetonica dell'efflusso di alanina e lo squilibrio idroelettrolitico che si verifica nelle membrane dei neuroni.

Attualmente la dieta chetogenica è utilizzata principalmente in bambini non responsivi al trattamento farmacologico con antiepilettici (AEDs). Recentemente vi è un grande interesse in altre diete chetogeniche meno restrittive, inclusa la sopracitata dieta Atkins, e la possibilità di estendere l'uso di questi regimi dietetici nei pazienti adulti.

Obiettivo di questa review è stato valutare le evidenze provenienti da trial clinici randomizzati sull'efficacia della dieta chetogenica e di altre diete simili sulle crisi, sulla cognizione, sul comportamento e sulla qualità della vita.

La ricerca dei trial è stata effettuata utilizzando il *Cochrane Epilepsy Group's Specialised Register*, il *Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL 2011)*, *MEDLINE* ed *EMBASE*.

Non sono state poste restrizioni di linguaggio e sono state analizzate anche le *references* degli studi selezionati per dati addizionali. Tutti gli autori hanno eseguito la ricerca indipendentemente applicando dei criteri pre-definiti per estrarre i dati e selezionare studi di qualità.

Sono stati selezionati 4 trial controllati e randomizzati. Tutti i trial hanno applicato un'analisi *intention-to-treat* e vari metodi di randomizzazione.

Gli studi hanno reclutato un totale di 289 bambini ed adolescenti e nessun adulto. Non è stata possibile effettuare una metanalisi per l'eterogeneità degli studi. Sono stati inclusi nella review sette studi prospettici e quattro studi retrospettivi.

Questi studi osservazionali prospettici hanno riportato un'efficacia della dieta in una proporzione significativa di pazienti, sebbene fossero eterogenei, vi è stato un tasso di risposta cumulativa di almeno il 38% con una riduzione delle crisi del 50% a tre mesi.

Tuttavia, sono stati riportati vari effetti avversi, soprattutto gastrointestinali a breve termine (30%) e complicazioni cardiovascolari a lungo termine.

Uno studio a lungo termine ha inoltre dimostrato come un numero significativo di pazienti ha interrotto la dieta a causa della mancanza di efficacia o la natura troppo restrittiva della dieta stessa e con un tasso di aderenza del solo 10% da tre a sei anni.

Negli studi analizzati pare che la dieta chetogenica in pazienti pediatriche abbia un beneficio a breve e medio termine nel controllo delle crisi. Tuttavia, come detto, uno studio a lungo termine riporta un alto tasso di abbandono della terapia. Le ragioni principali per i drop-out sono stati gli effetti collaterali gastrointestinali e la scarsa palatabilità della dieta.

Comunque per tutti i pazienti che hanno un'epilessia farmacologicamente intrattabile o coloro che non sono adatti all'intervento chirurgico, la dieta chetogenica rimane un'opzione valida. Per le altre diete, come la Atkins, considerate più appetibili e meno restrittive, sono necessari ulteriori studi per determinarne l'efficacia.

L'efficacia dei farmaci anticonvulsivanti nell'epilessia autoimmune: una review sistematica

Cabezudo-García P, Mena-Vázquez N, Villagrán-García M, Serrano-Castro PJ. Efficacy of antiepileptic drugs in autoimmune epilepsy: A systematic review. Seizure. 2018

Le crisi epilettiche sono un sintomo frequente nelle encefaliti di origine autoimmune o nelle sindromi neoplastiche. Vi è inoltre una crescente evidenza di pazienti affetti da epilessie autoimmuni senza altre

manifestazioni sindromiche di encefaliti. In un recente studio con 127 pazienti con epilessia di origine sconosciuta, il 20.5% dei pazienti aveva degli alti indici autoanticorpali che fanno supporre implicitamente l'origine autoimmune di questa patologia. Di fatto, l'epilessia di origine autoimmune è inclusa nella nuova classificazione di International League Against Epilepsy (ILAE) 2017.

L'epilessia autoimmune è stata correlata ad anticorpi neuronali che hanno come target sia proteine intracellulari (*glutamic acid decarboxylase (GAD65)*, *type-1 anti-neuronal nuclear antibody (ANNA-1)*) ed altre e gli antigeni di superficie (*voltage-gated potassium channel complex (VGKC)* *specifically directed to leucine-rich glioma inactivated 1 (anti-IgL1)*) ed altri).

Una delle caratteristiche di questo tipo di epilessia è l'essere frequentemente resistente al trattamento con gli antiepilettici (AEDs). Perciò, è essenziale una diagnosi corretta, in quanto questi pazienti possono beneficiare dell'immunoterapia (IMT) in prima linea. Comunque non è stato ancora determinato un regime terapeutico ideale.

Questa review riporta le prove di efficacia degli AEDs nell'epilessia autoimmune. Una ricerca è stata effettuata su Medline ed Embase fino a Gennaio 2018. Sono stati inclusi i termini MeSH (*Medical Subject Headings*), testo libero e termini relativi a "epilessia autoimmune", "encefalite autoimmune", "encefalite limbica", "farmaci antiepilettici" e "trattamento dell'epilessia".

La ricerca è stata effettuata da due autori indipendentemente con gli stessi criteri di selezione. Il principale outcome è stata l'efficacia degli AEDs. I risultati riguardanti i vari tipi di AEDs e la presenza ed il tipo di anticorpi (Abs) sono stati considerati outcome secondari.

Dopo un'iniziale selezione di 1656 articoli, sono stati selezionati solo sei studi osservazionali retrospettivi (di coorte o *case series*) con un livello di evidenza tra 2+ e 3 ed una raccomandazione di tipo B.

Su un totale di 139 pazienti con epilessia autoimmune analizzati nei sei studi, 31 pazienti sono stati trattati solo con AEDs, dall'inizio della terapia (n-17) oppure dopo il fallimento dell'immunoterapia (IMT) (n-14). Di questi 31 pazienti trattati, 15 (48.3%) hanno risposto al trattamento con gli AEDs ma questi pazienti rappresentavano solo il 18% del totale dei pazienti che rispondevano a qualsiasi terapia (n = 83; 59.7% dei pazienti totali) ed il 10.7% dei pazienti analizzati.

Dei pazienti trattati con AEDs, almeno 11 (73%) hanno avuto come trattamento dei farmaci bloccanti del canale del sodio in monoterapia (n-8) od in politerapia con un farmaco con lo stesso meccanismo d'azione (n-1) o differente (n-1). Tra i pazienti responders, 2 hanno avuto beneficio al levetiracetam. Per gli altri due pazienti non sono disponibili informazioni sul tipo di AED utilizzato.

Per quanto riguarda l'analisi anticorpale, dei 139 pazienti con epilessia autoimmune analizzati negli studi selezionati, 117 pazienti sono risultati sieropositivi (VGCK n - 51, GAD65 n - 34, altri n - 32) e 22 sieronegativi.

Considerando il totale dei pazienti sieropositivi per ogni anticorpo, sei (11%) con positività a VGKC hanno risposto agli AEDs, così come tre pazienti (8%) positivi per GAD65, e due pazienti (6%) facenti parte del gruppo con positività per altri anticorpi. Quattro pazienti sieronegativi (18%) hanno risposto alla terapia con AEDs.

In conclusione ne è risultato come vi sia una scarsa efficacia agli AEDs nell'epilessia autoimmune, sebbene ciò potrebbe essere in parte dovuto a un errore di selezione. Tuttavia, questi pazienti potrebbero beneficiare degli AEDs anche dopo il fallimento dell'immunoterapia ed i sieronegativi pare abbiano una risposta migliore agli AEDs. Per confermare questi dati sono necessari ulteriori studi prospettici.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26859528>

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