



**VALUTAZIONE DI EFFICACIA E TOLLERABILITA' DELLA LACOSAMIDE IN TERAPIA AGGIUNTIVA E MONOTERAPIA IN PAZIENTI CON EPILESSIA PARZIALE E GENERALIZZATA**

M. Pagliuca<sup>1</sup>, M. Pezzella<sup>1</sup>, F. Pagliuca<sup>2</sup>

<sup>1</sup> U.O.C. di Neurologia A.O.R.N. "A. Cardarelli" <sup>2</sup> Clinica Neurologica "SUN" - Napoli.

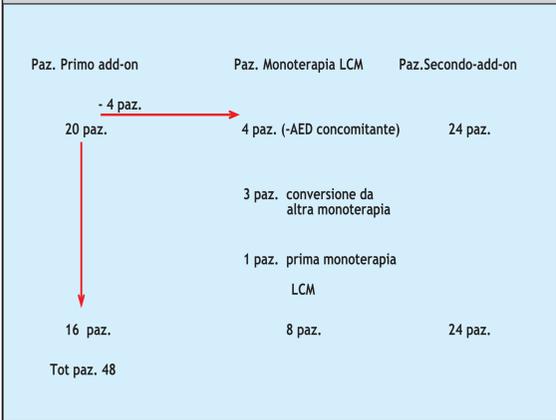
**RAZIONALE E OBIETTIVI**

La Lacosamide (LCM) è un nuovo antiepilettico approvato in terapia aggiuntiva in pazienti adulti (≥ 16 anni), con crisi parziali con o senza generalizzazione secondaria (1). Recentemente è stata dimostrata l'efficacia della LCM anche in forme di epilessia generalizzata (2,3). Chimicamente è un aminoacido, R-2acetamide-N-benzil-3-metossipropionamide, che incrementa l'inattivazione lenta del calcio dipendente senza influenzare l'inattivazione rapida, inoltre interferisce con la proteina 2 mediatore di risposta della collapsina (CRMP-2), meccanismo che contribuisce alla sua efficacia sull'epilessia con possibile effetto neuroprotettivo ed all'azione nel dolore neuropatico. E' disponibile per via orale ed intravenosa. L'intervallo terapeutico abitualmente efficace è compreso tra i 200 e i 400 mg/die e la somministrazione consigliata è due volte al giorno. Riportiamo la nostra esperienza con LCM in terapia aggiuntiva e in monoterapia in pazienti con crisi parziali con o senza generalizzazione secondaria o generalizzate. L'obiettivo primario era di valutare la percentuale media di riduzione della frequenza delle crisi e la tollerabilità.

**METODI**

Sono stati studiati 48 pazienti (32 M, 16 F) di età compresa tra i 19 e 68 anni (media 39 aa) con crisi parziali nel 37,5% (18/48), secondariamente generalizzate nel 45,8% (22/48) o generalizzate nel 16,6% (8/48), idiopatica nel 31,25%, criptogenica nel 18,75% e sintomatica nel 50%, in terapia aggiuntiva o in monoterapia con LCM a dosi comprese tra i 100 e 400 mg/die (media 247 mg/die). I 48 pazienti studiati sono stati trattati, 44 con LCM in terapia aggiuntiva di cui 20 dopo una prima monoterapia (primo add-on) e 24 in terapia aggiuntiva con due precedenti antiepilettici (secondo add-on) e 4 sono stati trattati in monoterapia iniziale con LCM (3 pazienti da conversione da altra monoterapia e 1 paziente in prima monoterapia con LCM). Successivamente 4 pazienti arruolati inizialmente in primo add-on sono stati convertiti in monoterapia risultando in numero di 8 i pazienti in monoterapia con LCM (Tab n°1). Il periodo di osservazione è stato tra 3 e 48 mesi. I pazienti sono stati sottoposti ad esame neurologico, elettroencefalogramma e ad esame RMN dell'encefalo.

**Tab.1 PAZIENTI STUDIATI E MODIFICHE TERAPEUTICHE**



**Tab. 3 RISPOSTA TERAPEUTICA DELLE CRISI PARZIALI**

	RESPONDERS	S. FREE	≥ 75%	≥ 50%	NR
Crisi parziali (18)	14/18 paz.	3/18 paz.	6/14 paz.	5/14 paz.	3/18 paz.
add-on	3 paz. 1° add-on	4 paz. 1° add-on	1 paz. 1° add-on	2 paz. 2° add-on	4 paz. 2° add-on
Monoterapia LCM	1 paz. ≥ 75%	1/18 paz. (prima mono LCM)			NR

**Tab. 4 RISPOSTA TERAPEUTICA DELLE CRISI SEC. GENERALIZZATE**

	RESPONDERS	S. FREE	≥ 75%	≥ 50%	NR
C. SEC. GEN.ZATE (22)	15/22 paz.	6/15 paz.	6/15 paz.	3/15 paz.	5/22 paz. (22%)
add-on	4 paz. 1° add-on	2 paz. 1° add-on	1 paz. 1° add-on	1 paz. 1° add-on	1 paz. 2° add-on
Monoterapia LCM	2 paz. S. Free	1/22 paz. LCM da T. conv.	1/22 paz. LCM da T. conv.		1 paz. NR

Nota esplicitiva: Terapia conversione (Terapia conv.): Prima monoterapia LCM (prima mono LCM) Passaggio da 1° add-on a monoterapia LCM (mono LCM da 1° add-on)

**RISULTATI**

**Risposta terapeutica: Terapia aggiuntiva e Monoterapia LCM (Tab. n.2)**

- Primo add-on (20 paz.): Responders 43%, S. Free 53% paz.
- Secondo add-on (24 paz.): Responders 36%, S. Free 12,5% paz.
- Paz. monoterapia iniziale LCM (4 paz.): 3/4 paz.
- Paz. monoterapia LCM dopo conversione da 1° add-on (8 paz.): Responders 6/8 paz.

**Tipo di crisi e risposta terapeutica**

**Crisi parziali (18 paz.). Tab n.2**

- Terapia primo add-on: S. Free 37,5% paz.
- Riduzione frequenza crisi ≥ 50%: 62,5% paz.
- Terapia secondo add-on: Riduzione frequenza crisi ≥ 50%: 43% paz.
- Monoterapia LCM iniziale (1 paz.): Non responder

**Crisi secondariamente generalizzate (22 paz.). Tab n.3**

- Terapia primo add-on: S. Free 57% paz.
- Riduzione frequenza crisi ≥ 50%: 43% paz.
- Terapia secondo add-on: S. Free 25% paz.
- Riduzione frequenza crisi ≥ 50%: 75% paz.
- Monoterapia LCM iniziale (2 paz.): S. Free: 1 paz.
- Riduzione frequenza crisi ≥ 75%: 1 paz.

**Crisi generalizzate (8 paz.). Tab n.4**

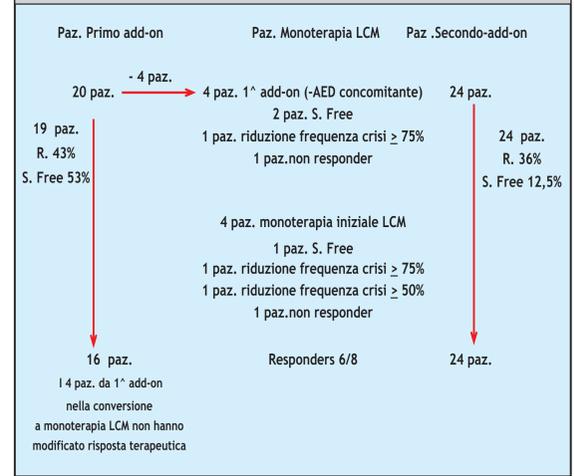
- Responders: 7/8 paz.
- Terapia add-on 6/8 paz.
- Monoterapia iniziale LCM: 1/8 paz.
- Non responders: 1/8 paz.
- Terapia Primo add-on: Responders: 4/6 paz.
- S. Free: 3 paz.
- Riduzione frequenza crisi ≥ 50%: 1 paz.
- Secondo add-on: Responders: 2/6 paz.
- Riduzione frequenza crisi ≥ 50%: 2 paz.
- Non responder: 1/8 paz.
- Monoterapia iniziale LCM: Riduzione frequenza crisi ≥ 50%: 1 paz.

**Pazienti monoterapia LCM (8 paz.). Tab n.5**  
(4 paz. LCM iniziale + 4 paz. da conversione 1° add on)

- Responders 6/8 paz.
- S. Free: 3 paz. (c. sec. gen.zate)
- Riduzione frequenza crisi ≥ 75%: 2 paz. (1 paz. c. parziale, 1 paz. c. sec. gen.zate)
- Riduzione frequenza crisi ≥ 50%: 1 paz. (c. gen.zate)
- Non responders: 2/8 paz.

**Effetti collaterali: 31,5% paz. (Drop-outs: 14,5% paz.). Tab. 6**

**Tab. 2 RISPOSTA TERAPEUTICA TERAPIA AGGIUNTIVA E MONO LCM**



**Tab. 5 RISPOSTA TERAPEUTICA DELLE CRISI GENERALIZZATE**

	RESPONDERS	S. FREE	≥ 75%	≥ 50%	NR
Crisi generalizzate (8)	6/8 paz.	3/6 paz.	3/6 paz.	3/6 paz.	1/8 paz.
add-on	3 paz. 1° add-on	1 paz. 1° add-on	2 paz. 2° add-on	1 paz. 2° add-on	
Monoterapia con LCM			1/8 paz. (LCM, T conv.)		

Nota esplicitiva: Terapia conversione (Terapia conv.)

**Tab. 6 EFFETTI COLLATERALI**

DEFICIT MEMORIA LEV + LCM	VERTIGINE (4)	VERTIGINE LCM	DROP(2)	5
ZNS+CBZ+LCM				
OXA+ZNS+LCM				
OXA+TPM+LCM (DROP)				
CBZ+VPA+LCM (DROP)				
Idea suicida (LEV+OXA+LCM)			DROP	1
Aggressività (ZNS+OXA+LCM)			DROP	1
Edemi arti inf. (OXA+ZNS+LCM)			DROP	1
Irritabilità (OXA+LTG+LCM)				1
Ny isolato (LEV+VPA+LCM)				1
Agitazione psicomotoria (ZNS+PHT+LCM)			DROP	1
Cardiopalm (TPM+LEV+LCM)				1
Sopore (ZNS+VPA+LCM)			DROP	1
		Dolori muscolari LCM		1
			Tot. 7 (14,5%)	15 Paz. (31,25%)

**DISCUSSIONE**

La Lacosamide è risultata essere nella nostra esperienza un antiepilettico efficace sia in terapia aggiuntiva che in monoterapia. I pazienti in terapia aggiuntiva primo add-on rispetto a quelli in secondo add-on hanno presentato una risposta terapeutica maggiore (43% rispetto al 36%) e una percentuale di pazienti liberi da crisi nettamente superiore (53% rispetto al 12,5%). Nei pazienti con crisi parziali in primo add-on è stata riscontrata sia una significativa percentuale di pazienti liberi da crisi (37,5%) sia una rilevante riduzione della frequenza di crisi ≥50% (62,5%) mentre nei pazienti in terapia aggiuntiva secondo add-on soltanto il 43% ha risposto alla terapia con una riduzione della frequenza delle crisi ≥50%. I pazienti con crisi secondariamente generalizzate hanno risposto alla terapia aggiuntiva in primo add-on con una percentuale di pazienti liberi da crisi più del doppio messi a confronto con i pazienti in secondo add-on (57% rispetto al 25%) mentre significativamente maggiore è stata la percentuale di riduzione della frequenza delle crisi ≥50% in secondo add-on (75% rispetto al 43%). I pazienti con crisi generalizzate, pur tenendo conto dell'esiguo numero di pazienti, hanno mostrato una buona risposta terapeutica in prima terapia aggiuntiva. La monoterapia con Lacosamide nel ridotto numero di pazienti esaminati è risultata efficace nelle crisi secondariamente generalizzate. Nei soggetti responders la terapia aggiuntiva in primo add-on della Lacosamide all'Acido Valproico ha mostrato un relativo vantaggio nelle crisi parziali e secondariamente generalizzate mentre la terapia aggiuntiva della LCM in secondo add-on ha evidenziato una relativa migliore risposta nei pazienti con crisi secondariamente generalizzate e crisi generalizzate che presentavano come concomitante antiepilettico il Levetiracetam in associazione con l'Acido Valproico. Inoltre, in merito agli effetti collaterali, si segnala che la terapia aggiuntiva in secondo add-on della Lacosamide ai due concomitanti farmaci antiepilettici Zonisamide e Oxacarbazepina ha mostrato una relativa minore tollerabilità.

**CONCLUSIONI**

La Lacosamide in terapia aggiuntiva e in monoterapia si è dimostrato un farmaco di buona efficacia e ben tollerato in pazienti con epilessia parziale e secondariamente generalizzate, mostrando una significativa risposta terapeutica anche nelle crisi generalizzate.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Adjunctive lacosamide-5 years' clinical experience. Stephen LJ, Kelly K, Parker P, Brodie MJ. Epilepsia Res. 2014
2. Epilepsy (generalised seizures). JH Croce. BMJ Clin Evid. 2015
3. Pharmacotherapy for tonic-clonic seizure. Reims S, Rylvlin P., Expert Opinion Pharmacother 2014