



Carissimi Colleghi,

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

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

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

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

[http://www.lice.it/LICE\\_ita/commissioni/farmaco/attivita.php?idpadre=18](http://www.lice.it/LICE_ita/commissioni/farmaco/attivita.php?idpadre=18)

[http://www.lice.it/pdf/Lettera\\_Commissione\\_08\\_02\\_18.pdf](http://www.lice.it/pdf/Lettera_Commissione_08_02_18.pdf)

#### **Selected Article**

**Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial**

*Elizabeth A Thiele, Eric D Marsh, Jacqueline A French, Maria Mazurkiewicz-Beldzinska, Selim R Benbadis, Charuta Joshi, Paul D Lyons, Adam Taylor, Claire Roberts, Kenneth Sommerville, on behalf of the GWPCARE4 Study Group\* The Lancet, published online January 24, 2018*

[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30136-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30136-3)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29395273>

*Comments in Varadkar S. Cannabidiol for drop seizures in Lennox-Gastaut syndrome. Lancet. 2018 Jan 25. pii: S0140-6736(18)30135-1. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30135-1.*

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29395274>

## RIASSUNTO

È uno studio prospettico, multicentrico, randomizzato, placebo-controllato, in doppio cieco che valuta efficacia e sicurezza del cannabidiolo (CBD) utilizzato in terapia aggiuntiva in pazienti con Sindrome di Lennox-Gastaut resistenti al trattamento.

L'endpoint primario dello studio è la variazione percentuale della frequenza mensile delle crisi con caduta durante il periodo di trattamento di 14 settimane rispetto al basale. Endpoints secondari sono: analisi dei *responder* (pazienti che hanno raggiunto una riduzione  $\geq 25\%$ ,  $\geq 50\%$ ,  $\geq 75\%$  o del 100% delle crisi di caduta rispetto al basale); variazione percentuale della frequenza delle crisi non associate a caduta nel periodo di trattamento rispetto al basale; percentuale di pazienti con eventi avversi; valutazione della *Global Impression of Change (GIC)* alla fine dello studio.

Sono stati reclutati 171 pazienti randomizzati 1:1 a ricevere CBD 20 mg/kg per via orale (n = 86) o placebo (n = 85) per 14 settimane (2 settimane di titolazione e 12 settimane di mantenimento).

La riduzione percentuale mediana della frequenza mensile delle crisi associate a caduta rispetto al basale è stata del 43.9% (IQR -69.6 a -1.9) nel gruppo randomizzato a CBD e 21.8% (IQR -45.7 a 1.7) nel gruppo randomizzato a placebo (p=0.0135), nel periodo di 14 settimane, e rispettivamente del 48.8% e del 20.4% (p=0.0096) nel periodo di mantenimento di 12 settimane.

In riferimento agli endpoints secondari:

- il gruppo in trattamento con CBD ha presentato una statisticamente significativa maggiore percentuale di pazienti che hanno raggiunto una riduzione  $\geq 25\%$ ,  $\geq 50\%$ ,  $\geq 75\%$  o del 100% delle crisi con caduta (crisi atoniche, toniche, tonico-cloniche) rispetto al basale;
- il gruppo in trattamento con CBD ha presentato una riduzione statisticamente significativa delle crisi non associate a caduta e del numero delle crisi globalmente considerate;
- il gruppo in trattamento con CBD ha presentato un miglioramento della CIG alla fine dello studio.

Sono stati segnalati eventi avversi in 74/86 (86%) pazienti nel gruppo CBD e in 59/85 (69%) pazienti nel gruppo placebo. Gli eventi avversi più comuni sono stati diarrea, sonnolenza, febbre, diminuzione dell'appetito e vomito.

Gli eventi avversi hanno determinato l'uscita dallo studio in 12/86 (14%) pazienti nel gruppo trattato con CBD e in 1/85 (1%) dei pazienti nel gruppo con placebo.

Gli eventi avversi più gravi nel gruppo in trattamento con CBD sono stati rappresentati dall'incremento delle transaminasi epatiche ( $>3\%$  dei pazienti) (in 16/20 casi il CBD era associato a valproato) e insufficienza respiratoria/polmonite (la maggior parte dei pazienti assumevano in associazione clobazam)

Le evidenze suggeriscono che il CBD in terapia aggiuntiva potrebbe essere efficace nei pazienti affetti da Sindrome di Lennox-Gastaut per il trattamento di crisi associate a caduta. L'efficacia a lungo termine e la sicurezza del CBD saranno valutate nell'estensione in aperto di questo studio.

## COMMENTI by Angela La Neve, Emilio Russo & Luigi Specchio

1. Il disegno dello studio è quello di un trial, randomizzato in doppio cieco per cui fornisce delle evidenze di classe I che il CBD utilizzato alla dose di 20 mg/die in associazione ad altri farmaci antiepilettici può ridurre la frequenza delle crisi con caduta nei pazienti affetti da sindrome di Lennox-Gastaut. Benchè non sia possibile da una singola pubblicazione risalire a tutte le caratteristiche di nessuno studio,

l'appendice pubblicata online fornisce molteplici dettagli valutabili dal lettore ([http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(18\)30136-3/supplemental](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(18)30136-3/supplemental)).

2. Partendo dal presupposto che la sindrome di Lennox-Gastaut è una sindrome epilettica notevolmente farmaco-resistente con un ampio ventaglio di manifestazioni critiche i risultati ottenuti appaiono rilevanti. In particolare se si considera che le crisi con caduta (crisi atoniche, toniche, tonico-cloniche) sono apparse ridotte di oltre tre quarti nel 24% pazienti e nel 6% (5 pazienti) dei quali (3 di questi hanno completato lo studio) non si sono presentate nelle 12 settimane della fase di mantenimento (ricordando che il criterio di inclusione era di almeno 2 crisi di caduta/settimana).
3. Nello studio, il 34 % dei pazienti arruolati ha una età superiore ai 18 anni. Sarà interessante in futuro determinare se il CBD abbia una efficacia diversa nelle varie fasce d'età. Un'analisi di questo tipo non è riportata nel manoscritto e probabilmente la numerosità del campione non è sufficiente per ottenere risultati statisticamente solidi.
4. Benché l'efficacia di CBD secondo tale protocollo sia indiscutibile, la scelta di analizzare tutti i tipi di crisi con caduta (atoniche, toniche, tonico-cloniche) come un unico parametro per endpoint primario così come di analizzare come endpoint secondario tutte le altre crisi (incluso nuovamente le crisi tonico-cloniche) non permette di determinare una efficacia specifica verso un tipo di crisi. Da notare che comunque il numero di pazienti arruolati non permetterebbe comunque il raggiungimento di un potere statistico adeguato per questo tipo di sottoanalisi.
5. Non è possibile tuttavia concludere quanto il CBD determini questo miglioramento per una sua specifica azione anticonvulsivante o per un meccanismo farmacocinetico di interazione con il clobazam. Il CBD infatti determina un incremento della concentrazione plasmatica del metabolita attivo del clobazam, l'N-desmethyl-clobazam. Nello studio, 41/86 (48%) dei pazienti in trattamento con CBD assumevano contemporaneamente clobazam. In relazione a questo, durante lo studio il 9% dei pazienti in placebo e 27% di quelli in CBD hanno ridotto il clobazam. Benché sia un caso particolare all'interno di un trial clinico randomizzato in cieco, tale comportamento è eticamente giustificato dalla conoscenza dell'interazione stessa. I dati riportati nel lavoro non consentono di determinare le caratteristiche di tale atteggiamento clinico e sicuramente l'inibizione del CYP3A4 o potenziali altri effetti su farmaci concomitanti dovrà essere oggetto di studio nel futuro per meglio definire l'utilizzo in sicurezza di CBD.
6. Infine relativamente all'efficacia, rimane da definire se esista una relazione dose-risposta al trattamento con CBD oltre che il mantenimento dell'efficacia o la comparsa di effetti collaterali nel lungo termine (oltre le 14 settimane). Chiarimenti in questo senso verranno fuori alla conclusione dello studio di estensione attualmente in corso.
7. In riferimento agli eventi avversi, che hanno portato alla sospensione del farmaco, l'interazione farmacocinetica fra CBD e clobazam potrebbe essere alla base di effetti collaterali ricorrenti quali insufficienza respiratoria e sonnolenza segnalati specialmente nei pazienti che assumevano i due farmaci in associazione. La riduzione posologica del clobazam ha determinato la regressione di tali eventi durante il trial ma necessita sicuramente di ulteriori studi.
8. La frequente comparsa di incremento delle transaminasi nella associazione fra CBD e valproato suggerisce cautela e monitoraggio dei parametri epatici in questo tipo di co-prescrizione. La natura di tale interazione non è attualmente determinabile

In conclusione, si impongono, ovviamente, ulteriori studi su altre forme di epilessia e altri dosaggi. In particolar modo sui parametri di efficacia e tollerabilità con dosi maggiori o inferiori oltre che attendere il parere degli organi competenti per la commercializzazione e la determinazione delle indicazioni terapeutiche approvate.

### **Efficacia e sicurezza della eslicarbazepina acetato contro la carbamazepina a rilascio-controllato nelle nuove diagnosi di epilessia: uno studio di fase III, in doppio cieco, randomizzato e multicentrico**

*Trinka E, Ben-Menachem E, et al. Efficacy and safety of eslicarbazepine acetate versus controlled-release carbamazepine monotherapy in newly diagnosed epilepsy: A phase III double-blind, randomized, parallel-group, multicenter study. Epilepsia. 2018*

Questo trial di fase III, di non inferiorità, randomizzato ed in doppio cieco, ha reclutato 929 pazienti da 170 strutture ospedaliere dislocate in 30 paesi, per valutare la sicurezza e l'efficacia della somministrazione una volta al giorno dell'eslicarbazepina acetato (ESL) comparata alla somministrazione due volte al giorno (BID) della carbamazepina a rilascio controllato (CBZ-CR).

Obiettivo primario è stato analizzare i pazienti rimasti liberi da crisi per l'intera fase di valutazione di sei mesi.

850 pazienti sono stati divisi in modo casuale; 785 sono stati inclusi nel gruppo *per protocol* (388 nel gruppo ESL e 397 nel gruppo CBZ-CR) e 813 sono stati inclusi nel gruppo dell'analisi completa.

Sono stati utilizzati 3 graduali dosaggi predefiniti per ogni trattamento suddivisi in: livello A - ESL 800 mg/CBZ-CR 200 mg BID; Livello B - ESL 1200 mg/CBZ-CR 400 mg BID e livello C - ESL 1600 mg/CBZ-CR 600 mg BID.

Pazienti in trattamento con dosi del livello A, rimasti liberi dalle crisi per il periodo di valutazione della durata di 26 settimane, sono entrati in un periodo di 6 mesi di mantenimento. Se una crisi si è manifestata durante il periodo di valutazione i pazienti sono stati spostati al successivo livello target di trattamento (livello B e livello C) ed il periodo di valutazione è ricominciato. Se una crisi si è verificata durante l'ultimo livello di trattamento, il paziente è stato escluso dallo studio. La maggior parte dei pazienti (ESL 67.6% e CBZ-CR 76.9%) sono rimasti in trattamento alla dose di livello A; 17.5% dell'ESL e 14.8% di CBZ-CR alla dose di livello B e 15% di ESL e 8.3% di CBZ-CR alla dose di livello C.

La percentuale di eventi avversi segnalati è simile in entrambi i gruppi. La non-inferiorità è stata dimostrata nel gruppo *per protocol*, infatti il 71.1% dei pazienti con ESL ed il 75.6% con CBZ-CR sono risultati liberi dalle crisi fino all'ultima dose valutata. La non-inferiorità è stata inoltre dimostrata nel gruppo dell'analisi completa.

Il trattamento con ESL sembra essere, quindi, non inferiore alla somministrazione due volte al giorno di CBZ-CR. Con questa formulazione una volta al giorno, l'eslicarbazepina potrebbe essere un'opzione per la monoterapia di prima linea in pazienti adulti con nuova diagnosi di epilessia a crisi focali.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29369348>

### **Sospensione della terapia con farmaci anticonvulsivanti in pazienti con epilessia nella popolazione generale**

*Giussani G, Bianchi E, Canelli V, Erba G. Antiepileptic drug discontinuation by people with epilepsy in the general population. Epilepsia. 2017*

Obiettivo dello studio è stato valutare la motivazione, il tasso e la prevedibilità della sospensione dei trattamenti antiepilettici in una ben definita coorte di popolazione con epilessia per verificare l'efficacia e la tollerabilità del trattamento fino a 20 anni dall'inizio della terapia.

Il campione dello studio è composto da 747 pazienti affetti da epilessia di età compresa tra 11 mesi e 94 anni, rappresentativo della popolazione generale, che hanno assunto almeno un antiepilettico nel periodo compreso tra il 2000 ed il 2008. La probabilità di rinuncia alla terapia anticonvulsivante per ragioni specifiche è stata stimata utilizzando funzioni di incidenza cumulativa.

La probabilità di abbandono del primo AED per remissione della sintomatologia è stata dell'1% ad un anno ed è incrementato al 20% dopo 20 anni. I tassi di inefficacia evidenziati sono stati 2.9 e 23.6 e la percentuale di eventi avversi dello 0.5% e del 3.3% rispettivamente dopo uno e 20 anni

Il primo AED somministrato è stato interrotto dai pazienti nella maggior parte dei casi; le ragioni più comuni sono state, in ordine decrescente: la remissione sintomatologica, la perdita di efficacia e l'insorgenza di eventi avversi. Le motivazioni per l'abbandono della terapia sono comunque numerose e potrebbero essere predette valutando l'età, il sesso, le caratteristiche della patologia ed il farmaco utilizzato.

I risultati ottenuti possono aiutare i clinici a predire la risposta ed il tasso di abbandono del trattamento e valutare, con maggiore precisione, quando sia necessario un cambio di terapia.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28744867>

### **Efficacia comparativa di farmaci antiepilettici in pazienti con epilessia del lobo temporale mesiale con sclerosi ippocampale**

*Androsova G, Krause R, et al. Comparative effectiveness of antiepileptic drugs in patients with mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. Epilepsia. 2017*

L'epilessia del lobo temporale con sclerosi ippocampale (MTLE-HS) è una comune sindrome epilettica scarsamente controllata dal trattamento con farmaci anticonvulsivanti. Studi di comparazione dell'efficacia degli AED in questa patologia sono scarsi. In questo studio vengono valutati il mantenimento, l'efficacia e la tollerabilità della terapia in una coorte di pazienti con MTLE-HS.

I dati clinici sono stati ottenuti dal database europeo dei pazienti con epilessia (*EpiPGX*). Sono stati analizzati i dati riguardanti il mantenimento della terapia, l'efficacia (valutata come 12 mesi liberi da crisi) ed il tasso di eventi avversi per i 10 più comuni AED usati nei pazienti con MTLE-HS.

Sono stati inclusi nello studio 767 pazienti provenienti da vari paesi europei con un totale complessivo di 3249 antiepilettici somministrati.

Il più alto tasso di mantenimento della terapia è stato evidenziato con la carbamazepina (85.9%) seguita dal valproato (85.9%) e dal clobazam (79%). Il motivo dell'abbandono terapeutico è stato registrato nel 54.4% dei trattamenti. Le ragioni principali sono state la mancanza di efficacia (24.9%) e gli eventi avversi (12.8%).

Il tasso di efficacia, valutata come 12 mesi di libertà dalle crisi varia dall'11% della carbamazepina all'1.2% del gabapentin mentre il tasso di fallimento varia tra il 41.9% per il pregabalin ed il 71.8% dell'oxcarbazepina.

L'insorgenza di eventi avversi è stata segnalata in 365 pazienti (47.6%) e sono stati maggiormente frequenti con l'oxcarbazepina, il topiramato ed il pregabalin (35.7, 30.9 e 27.4% rispettivamente).

I risultati sembrano non dimostrare nessun significativo vantaggio tra nuovi (lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, topiramato e gabapentin) e vecchi AED (carbamazepina, valproato e clobazam) in questa patologia e possono fornire, inoltre, una maggiore comprensione sugli eventi avversi, l'efficacia ed il tasso di mantenimento della terapia in pazienti con MTLE-HS.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28857179>

### **Associazione tra assunzione di acido folico durante la gravidanza con il rischio di sviluppare tratti autistici in bambini esposti a farmaci antiepilettici in utero**

*Bjørk M, Riedel B, Spigset O, Veiby G, Kolstad E, Daltveit AK, Gilhus NE* *Association of Folic Acid Supplementation during Pregnancy With the Risk of Autistic Traits in Children Exposed to Antiepileptic Drugs In Utero. JAMA Neurol. 2017*

I bambini esposti a farmaci antiepilettici (AED) in utero pare abbiano un rischio aumentato di sviluppare tratti autistici caratterizzati da difficoltà nelle capacità sociali-comunicative e comportamenti ripetitivi e stereotipati. Questi tratti rappresentano i sintomi cardine dei disturbi dello spettro autistico e spesso coesistono con altri disturbi neuropsichiatrici.

Lo studio ha l'obiettivo di valutare se le supplementazioni di acido folico ed i livelli di folato in gravidanza siano associati alla riduzione del rischio di sviluppare tratti autistici dovuti all'esposizione in utero di AEDs. I dati sono stati estrapolati dallo studio *Norwegian Mother and Child Cohort (MoBa)*. Questo studio di coorte, prospettico, *population-based* a lungo termine ha reclutato donne norvegesi che effettuavano esami ecografici di routine da giugno 1999 fino a dicembre 2008.

Sono stati identificati 268 bambini esposti a AED in monoterapia e 65 esposti a politerapia. Tutti i figli di donne senza epilessia sono stati utilizzati come gruppo di controllo mentre i bambini di madri affette da epilessia, ma non in terapia, come gruppo di controllo interno.

Le informazioni su terapia, supplementazioni di acido folico ed altri dati clinici sono state ottenute tramite somministrazione di questionari durante la gravidanza, alla 17esima, 18esima e 30esima settimana, ed a 18 e 36 mesi dopo il parto ed è stata valutata, inoltre, la concentrazione di acido folico tramite prelievo di campioni di sangue dalla 17esima alla 19esima settimana di gravidanza e dal cordone ombelicale, infine i dati sono stati incrociati con quelli presenti nel *Medical Birth Registry of Norway*. I tratti autistici sono stati valutati utilizzando i questionari *Modified Checklist for Autism in Toddlers e Social Communication (M-CHAT e SQC)* a 16 e 36 mesi di età dei bambini.

Il rischio di sviluppare tratti autistici è stato significativamente più alto a 18 ed a 36 mesi di età in bambini esposti ad AED di donne che non hanno fatto uso di acido folico rispetto ai bambini, comunque esposti ai farmaci, ma di madri che hanno fatto uso di folati.

È stata evidenziata infatti, nei bambini esposti agli AED, una correlazione inversa tra lo score medio SCQ e la concentrazione di folati nel plasma materno durante le settimane da 17 a 19 di gestazione.

L'associazione di supplementi di acido folico in età peri-concezionale ed il rischio di sviluppare tratti autistici nei bambini esposti ad AED sembra esserci indistintamente per tutti gli AED analizzati (carbamazepina, valproato, levetiracetam, lamotrigina, oxcarbazepina, topiramato, clonazepam, fenitoina, fenobarbital, gabapentin, primidone e clobazam). Il rischio di sviluppare disturbi dello spettro autistico in bambini esposti a AED in utero pare possa essere modulato da supplementi peri-concezionali di acido folico. È consigliato, perciò, alle donne fertili in trattamento con AED di assumere supplementi di acido folico in maniera continuativa.

Studi effettuati su coorti di popolazioni diverse sono necessari per confermare questi risultati.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29279889>

### **Alterato sviluppo muscolare ed osseo in giovani pazienti trattati con farmaci antiepilettici**

*Simm PJ, Seah S, Gorelik A, Gilbert L, Nuguid J Impaired bone and muscle development in young people treated with antiepileptic drugs. Epilepsia. 2017*

I farmaci antiepilettici (AEDs) sono associati ad una riduzione della densità ossea, a difficoltà di equilibrio ed aumentato rischio di fratture nell'adulto. I dati pediatrici sull'argomento sono però limitati. Obiettivo di questo studio è esaminare l'osso, il muscolo e l'equilibrio in giovani pazienti in terapia con AEDs.

I pazienti reclutati hanno un'età compresa tra 5 e 18 anni con un'esposizione agli AED di almeno 12 mesi. Sono state valutate delle coppie di soggetti imparentate tra loro come gemelli, fratelli non gemelli e primi cugini. Ovviamente, utilizzare soggetti consanguinei come controllo permette di ottenere un dato migliore rispetto all'utilizzo di soggetti non imparentati. Sono stati eseguiti la DXA (*Dual X-ray absorptometry*), la tomografia computerizzata quantitativa periferica (pQTC) ed è stata testata la forza muscolare degli arti; in contemporanea sono stati somministrati questionari per l'autovalutazione sulla salute dell'osso e sull'epilessia.

Sono state reclutate in totale 23 coppie composte da 7 gemelli, 14 fratelli e 2 coppie di cugini. Ne è risultato come tutti i soggetti in trattamento con AEDs abbiano un'aumentata prevalenza di fratture rispetto ai controlli. La *volumetric bone mineral density* trabecolare misurata tramite pQTC alla tibia risulta ridotta del 14%. Non sono state evidenziate differenze nei parametri di mineralizzazione ossea ottenute con DXA e nelle misure sull'equilibrio.

In conclusione, si è evidenziato come pazienti giovani in trattamento con AEDs siano soggetti a maggior rischio di fratture, abbiano una riduzione del vBMD tibiale ed una forza muscolare degli arti inferiore rispetto ai corrispettivi controlli.

Queste evidenze suggeriscono come sia necessaria maggiore attenzione nella valutazione del sistema muscolo-scheletrico in giovani pazienti in terapia con anticonvulsivanti. In futuro saranno necessari studi longitudinali per confermare questi dati ed analizzare gli outcomes clinici.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28880998>

### **Rischio di sviluppare la sindrome di Stevens-Johnson e la necrolisi epidermica tossica in pazienti trattati per la prima volta con farmaci antiepilettici.**

*Frey N, Bodmer M, Bircher A, Rüegg S, Jick SS, Meier CR, Spoendlin J. The risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in new users of antiepileptic drugs. Epilepsia. 2017*

Mentre sia ampiamente documentato come gli antiepilettici (AEDs) convenzionali possano causare la sindrome di Stevens-Johnson e la necrolisi epidermica tossica (SJS\TEN), dati riguardanti i nuovi AEDs sono carenti. In questo studio viene quantificato ed analizzato il rischio di insorgenza delle patologie in seguito a terapia con anticonvulsivanti nuovi e convenzionali nel Regno Unito.

In 480 casi validati di SJS/TEN dal 1995 al 2003 è stata calcolata l'odds ratio (ORs) ed il rischio assoluto di sviluppare la patologia, in seguito a terapia, in coorti separate di pazienti che hanno iniziato il trattamento con 28 AEDs.

Il nesso di casualità tra farmaci e SJS/TEN nei casi esposti è stato valutato usando una versione adattata dell'algoritmo per lo score di casualità tra farmaco e necrosi dell'epidermide (ALDEN).

È stata evidenziata una forte associazione tra SJS/TEN e uso di carbamazepina, fenitoina e lamotrigina, con una casualità, in accordo con lo score di ALDEN, altamente probabile. Il rischio assoluto di sviluppare SJS/TEN è risultato più alto con la fenitoina, a seguire la lamotrigina e la carbamazepina.

Per valproato, gabapentin, pregabalin e clobazam lo score di ALDEN non ha evidenziato nesso di causalità. Non sono stati osservati, inoltre, casi di SJS/TEN in nuove terapie utilizzando levetiracetam, clonazepam e topiramato.

Il risultato dello studio evidenzia un aumentato rischio di insorgenza di SJS/TEN nei pazienti che iniziano il trattamento con carbamazepina, fenitoina e lamotrigina. Nonostante l'uso frequente, lo score di ALDEN non ha confermato l'associazione con gabapentin, pregabalin, levetiracetam, topiramato o clonazepam e l'insorgenza di SJS/TEN.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29027197>

## **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