



Carissimi Colleghi,

la Commissione Farmaco ha il piacere di inviarvi la newsletter N°4 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.

Monoterapia con anticonvulsivanti per l'epilessia: una network meta-analisi IPD

Nevitt SJ, Sudell M, Weston J, Tudur Smith C, Marson AG. Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy: a network meta-analysis of individual participant data. Cochrane Database Syst Rev. 2017

L'epilessia è una comune patologia neurologica con una prevalenza mondiale di circa l'1% ed approssimativamente il 60-70% dei pazienti avrà una remissione a lungo termine dalle crisi in seguito al trattamento farmacologico.

Molti pazienti sono trattati in monoterapia e le attuali linee guida del *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* nel Regno Unito raccomandano (n.d.r. alla data di pubblicazione), per adulti e bambini, carbamazepina o lamotrigina come trattamento di prima linea delle crisi focali ed il valproato (n.d.r. tenere presenti le attuali raccomandazioni) per le crisi generalizzate.

Obiettivo della review è comparare il tempo di abbandono della terapia, la remissione e l'insorgenza della prima crisi di 10 AEDs (carbamazepina, fenitoina, valproato, fenobarbitale, oxcarbazepina, lamotrigina, gabapentin, topiramato, levetiracetam e zonisamide) attualmente utilizzati come monoterapia in bambini ed adulti con crisi ad insorgenza focale (focali semplici, focali complesse o secondariamente generalizzate) o crisi tonico-cloniche generalizzate con o senza altri tipi di crisi associate (assenza o miocloni).

La ricerca, effettuata fino a luglio 2016, è stata eseguita sui database *Cochrane Epilepsy's Specialised Register*, *CENTRAL*, *MEDLIN* e *SCOPUS*. Sono stati inclusi trial controllati randomizzati che valutavano la monoterapia negli adulti e nei bambini con crisi parziali o generalizzate tonico-cloniche (con o senza altri tipi di crisi associate).

Obiettivo primario è stata la valutazione del tempo di abbandono della terapia, mentre obiettivi secondari sono stati: il tempo per ottenere 12 mesi di remissione, il tempo per raggiungere sei mesi di remissione, l'insorgenza della prima crisi dopo la randomizzazione ed infine la valutazione degli eventi avversi (EAs).

Sono state effettuate meta-analisi comparando testa a testa trial clinici di AEDs per ottenere una stima diretta dell'effetto del trattamento ed inoltre, è stata realizzata una "frequentist network meta-analysis" per combinare le prove dirette con quelle indirette tra i trattamenti con i 10 AEDs.

A causa della variabilità nei metodi di segnalazione non è stata effettuata alcuna analisi degli AEs ma sono stati semplicemente riportati e descritti quelli più frequenti.

L'IPD (*individual participant data*) è risultato composto da 12.391 soggetti su un totale di 17.961 (69% dei dati totali) e da 36 dei 77 studi selezionati (47% dei totali). Non è stato possibile includere IPD dai rimanenti 41 trial nell'analisi per numerosi ragioni come non essere in grado di contattare l'autore o lo sponsor, dati persi o non più disponibili, costi e risorse necessari proibitivi o restrizioni specifiche per paese.

La network meta-analisi ha dimostrato come il levetiracetam, in pazienti con crisi parziali, per l'outcome primario "tempo di abbandono della terapia" sia migliore di entrambi i farmaci attualmente in prima linea carbamazepina e lamotrigina; quest'ultima è risultata migliore di tutti gli altri trattamenti (escluso ovviamente il levetiracetam) mentre la carbamazepina ha dimostrato maggiore efficacia di gabapentin e fenobarbitale, tutti risultati statisticamente significativi.

Per i pazienti con crisi generalizzate, la prima linea di trattamento con sodio valproato è risultata essere più efficace di carbamazepina, topiramato e fenobarbitale.

Inoltre, sia per le crisi parziali che per le generalizzate, il fenobarbitale pare essere peggiore di tutti gli altri trattamenti.

Per l'outcome secondario "tempo della prima crisi" per i pazienti con crisi focali, il fenobarbitale è risultato maggiormente efficace di entrambi i farmaci attualmente in prima linea lamotrigina e carbamazepina. Quest'ultima è risultata migliore del valproato, del gabapentin e della lamotrigina. Anche la fenitoina è risultata più efficace della lamotrigina.

In generale, i primi farmaci approvati, fenitoina e fenobarbitale sono risultati migliori degli altri trattamenti per entrambi i tipi di crisi.

Il più comuni eventi avversi riportati tra tutti i farmaci sono stati: vertigini/astenia, cefalea od emicrania, disturbi gastrointestinali, dizziness e rash o disturbi della pelle.

Complessivamente, le evidenze di alta qualità ottenute da questa review supportano le attuali linee guida (linee NICE) dove carbamazepina e lamotrigina sono utilizzabili come prime linee di trattamento per pazienti con crisi focali ed ha anche dimostrato come il levetiracetam potrebbe essere utilizzato come alternativa. Altre prove di alta qualità, sempre ottenute con queste review, supportano l'uso di valproato come prima linea di trattamento per pazienti con crisi tonico-cloniche generalizzate (con o senza altri tipi di crisi associate) e dimostrano anche come la lamotrigina ed il levetiracetam potrebbero essere utili come alternative per ognuna di queste prime linee di trattamento, in particolare per le donne in età fertile, per le quali il valproato potrebbe non essere un trattamento appropriato data la sua teratogenicità.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29243813>

Interazioni tra farmaci antiepilettici e sistema endocrino

Svalheim S, Sveberg L, Mochol M, Taubøll E. *Interactions between antiepileptic drugs and hormones. Seizure. 2015*

I farmaci antiepilettici (AEDs) sono causa di eventi avversi ormonali che possono influenzare negativamente varie aree importanti della vita, come la fertilità, la funzione sessuale ed il metabolismo osseo. Altri eventi avversi endocrinologici riportati con il loro utilizzo sono l'aumento di peso, l'alopecia e l'acne. I vari AEDs influenzano il sistema endocrino in modo diverso e possono causare specifici e diversi disturbi ormonali.

Gli AEDs che inducono gli enzimi epatici, come fenobarbitale, fenitoina, carbamazepina ed anche il valproato (VPA), sono usualmente coinvolti nell'insorgenza di tali eventi avversi. Il trattamento con questi AEDs può alterare i livelli di vari ormoni sessuali ed incrementa la concentrazione di globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG) sia negli uomini che nelle donne. Nel tempo, questo aumento può portare ad una diminuzione dei livelli di testosterone ed estradiolo bioattivo che possono causare disturbi del ciclo mestruale, problemi della sfera sessuale e ridotta fertilità.

Il VPA può anche causare aumento di peso in uomini e donne. In queste ultime, questo farmaco può anche causare l'androgenizzazione per l'incremento delle concentrazioni sieriche di testosterone, disturbi mestruali e cisti ovariche. La lamotrigina non ha invece causato insorgenza di eventi avversi endocrini.

I nuovi AEDs non sono stati ancora approfonditamente studiati ma alcuni *case reports* pare indichino una possibile associazione anche tra questi farmaci e modifiche endocrine.

Una maggiore consapevolezza di questi eventi avversi può migliorare la possibilità di personalizzare i regimi terapeutici in base alle caratteristiche dei singoli pazienti, con particolare attenzione all'età e al sesso.

È importante perciò, prestare attenzione agli eventi avversi endocrini degli AEDs in quanto possono avere un grande impatto sulla qualità della vita, e sono, almeno parzialmente, reversibili dopo la sospensione del trattamento.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25797888>

Switch tra prodotti generici di lamotrigina in pazienti con epilessia: il trial EQUIGEN

Privitera MD, Welty TE, Gidal BE, Diaz FJ, Krebill R, Szaflarski JP, Dworetzky BA, Pollard JR, Elder EJ Jr, Jiang W, Jiang X, Berg M. Generic-to-generic lamotrigine switches in people with epilepsy: the randomised controlled EQUIGEN trial. Lancet Neurol. 2016

Spesso i pazienti ed i clinici condividono il concetto che la sostituzione ad un farmaco generico possa portare a perdita di efficacia terapeutica ed insorgenza di eventi avversi. In questo trial, sono stati valutati gli standard di bioequivalenza della *US Food and Drug Administration (FDA)* studiando l'effetto dello switch tra due diversi farmaci generici di lamotrigina a rilascio prolungato in pazienti con epilessia.

Lo studio EQUIGEN (*Equivalence among Generic Antiepileptic Drugs*) randomizzato, in doppio cieco e crossover ha arruolato adulti, di età maggiore di 18 anni, con epilessia che hanno ricevuto lamotrigina alle dosi di 100, 200, 300 o 400 mg due volte al giorno. I pazienti rientranti in questi criteri sono stati casualmente divisi (1:1) ad una delle due sequenze di trattamento (identificate come sequenza 1 o sequenza 2) comprendenti quattro periodi di studio di 14 giorni ciascuno.

Obiettivo primario di questo trial è stato valutare la bioequivalenza tra i prodotti generici, i quali sono stati analizzati alla fine dello studio attraverso la comparazione della concentrazione massima nel plasma (C_{max}) e l'area sotto la curva (AUC) per ogni prodotto nella popolazione in analisi (ossia i pazienti che hanno completato tutti i 4 periodi di trattamento).

Durante ogni periodo di 14 giorni di trattamento, i pazienti hanno ricevuto dosi bilanciate di una lamotrigina generica a somministrazione orale ogni 12 ore (200- 800 mg totali, una dose identica a quella utilizzata nel periodo di reclutamento); dopo ogni periodo di 14 giorni, i soggetti sono stati incrociati per ricevere un altro prodotto generico. Sia i pazienti che il personale addetto allo studio non erano a conoscenza del prodotto generico selezionato, del gruppo di appartenenza e della dose somministrata.

Trentacinque pazienti rientranti nei criteri sono stati arruolati ed assegnati alla sequenza di trattamento 1 (n=15) o alla sequenza di trattamento 2 (n=20). 33 pazienti hanno completato tutti e 4 i periodi di trattamento e sono stati inclusi nell'analisi dell'outcome primario. Entrambi i parametri C_{max} ed AUC rientravano nei

limiti di equivalenza (AUC 90% CI 98-103, Cmax 90% CI 99 -105), dimostrando l'equivalenza tra i due prodotti generici.

Non sono stati evidenziati cambi significativi nella frequenza delle crisi o negli eventi avversi tra i due prodotti. Durante il trial non vi sono stati decessi e non sono stati riportati eventi avversi severi o modifiche nei valori di laboratorio o nei segni vitali.

Nonostante il basso numero di pazienti trattati, pare che i generici della lamotrigina in pazienti con epilessia mostrino bioequivalenza con differenze negli effetti clinici non evidenziabili e confermano come gli standard di bioequivalenza della FDA siano appropriati.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26875743>

La sicurezza della sostituzione al generico in epilessia (commento al trial EQUIGEN)

Perucca E. The safety of generic substitution in epilepsy. Lancet Neurol. 2016

L'utilizzo di farmaci equivalenti comporta benefici economici sia alla società che ai consumatori. Il report dell'FDA ha evidenziato come l'uso dei generici negli USA (dove 8 di 10 prescrizioni sono per farmaci generici) ha fatto risparmiare ai pazienti circa 158 miliardi di dollari solo nel 2010. Nei paesi in via di sviluppo, potrebbe essere effettuata una riduzione dei costi per i farmaci tra il 9 e l'89% solo con lo switch dal brand originator ad un equivalente a basso costo. Ampliando la prospettiva, la disponibilità di equivalenti promuove la ricerca di nuovi farmaci in quanto, la perdita dell'esclusiva, stimola gli investimenti.

Comunque, questi benefici sono accompagnati da varie preoccupazioni. Per molto tempo, pazienti e prescrittori erano preoccupati del fatto che i farmaci generici non fossero terapeuticamente equivalenti alla loro versione brand. Tuttavia studi di bioequivalenza dell'FDA, effettuati tra il 1996 ed il 2007, hanno dimostrato che la differenza di biodisponibilità tra brand e generici è solo del 3-5%.

Un'altra preoccupazione è data dal fatto che i regolamenti richiedono la bioequivalenza tra un farmaco generico ed il suo brand, ma non necessariamente ad altri generici della stessa molecola.

Anche le autorità di regolamentazione hanno posizioni conflittuali riguardo questi farmaci: ad esempio, l'FDA sostiene l'uso di generici e non da disposizioni speciali per il loro utilizzo nell'epilessia, mentre "l'UK Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA)" classifica i farmaci antiepilettici in tre categorie basandosi sui rischi di una sostituzione generica, e sconsiglia di effettuare switch dei farmaci appartenenti alla categoria 1 (fenitoina, carbamazepina, fenobarbital e primidone). Non sorprendentemente, anche le raccomandazioni delle organizzazioni scientifiche differiscono, anche all'interno del stesso paese: nel Regno Unito, la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* afferma che lo switch di routine tra diversi produttori di farmaci antiepilettici dovrebbe essere evitato, mentre il *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* non pone nessuna limitazione.

Lo studio EQUIGEN fornisce forti evidenze che, almeno per la lamotrigina, le preoccupazioni sulla sua sostituzione al generico dal brand è in gran parte mal riposta.

Come descritto nello studio, dove venivano comparate le concentrazioni allo steady state della lamotrigina in 33 pazienti ripetutamente sottoposti a switch tra due prodotti generici, le concentrazioni plasmatiche di lamotrigina sono equivalenti tra i due prodotti.

È stata dimostrata la bioequivalenza (Cmax 90% CI 98–103, AUC 90% CI 99–105) e non vi sono stati cambi significativi nel controllo delle crisi o negli eventi avversi.

Complessivamente, le evidenze risultate dallo studio EQUIGEN sono abbastanza rassicuranti, e secondo l'autore del commento, le organizzazioni con un atteggiamento negativo nei confronti del generico dovrebbero rivedere la loro posizione.

Questi risultati potrebbero però non essere adattati ad altri antiepilettici. Infatti i dati di bioequivalenza della lamotrigina potrebbero non essere rappresentativi di farmaci noti per essere più suscettibili a problemi di biodisponibilità, con minore solubilità o permeabilità gastrointestinale differente. Ulteriori studi di comparazione tra i vari farmaci generici sono perciò necessari.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26875742>

Il trattamento con farmaci antiepilettici delle crisi tonico-cloniche generalizzate: una valutazione dei dati regolatori e dei 5 criteri per la scelta del trattamento

Shorvon SD, Bermejo PE, Gibbs AA, Huberfeld G, Kälviäinen R. Antiepileptic drug treatment of generalized tonic-clonic seizures: An evaluation of regulatory data and five criteria for drug selection. Epilepsy Behav. 2018

La crisi tonico-clonico generalizzata (GTCS) è la più severa forma di crisi epilettica comune e comporta un grande rischio di danno ai pazienti. Ad esempio, le GTCSs comportano un maggiore rischio di morte accidentale, da morte inaspettata in epilessia (SUDEP) ed infortuni rispetto alle crisi focali e sono state inoltre associate con danno cerebrale e declino cognitivo.

Obiettivo di questa review è cercare di fornire una guida basata sull'evidenza per selezionare i farmaci antiepilettici (AEDs) da utilizzare per i pazienti con GTCSs.

Sono stati considerati gli otto AEDs (carbamazepina, clobazam, lamotrigina, levetiracetam, perampanel, fenitoina, topiramato e valproato) approvati in Europa e negli USA per il trattamento sia delle GTCS primarie (PGTCSs) che secondarie (SGTCSs).

Ogni AED è stato valutato utilizzando cinque criteri: (1) efficacia per tipo di crisi (primarie o secondarie), (2) eventi avversi; (3) interazioni; (4) aderenza e dosaggio e (5) meccanismo d'azione (MOA).

Sono stati inclusi nella review solo dati accettati dalle autorità regolatorie e le informazioni riguardanti gli eventi avversi, le interazioni, l'aderenza e il MOA sono stati tutti estratti dall'*UK Summaries of Product Characteristics (SPCs)*.

Ne è risultato come vi sia una classe di evidenza 1 di efficacia per solo 4 AEDs nel controllare le PGTCSs (lamotrigina, levetiracetam, perampanel e topiramato). Non c'è evidenza di classe 1 di efficacia per nessun AED nelle SGTCSs sebbene alcune evidenze da analisi di sottogruppi o metanalisi supportino l'uso di 4 AEDs (levetiracetam, perampanel, topiramato e con dati meno robusti, anche la lamotrigina).

Gli AEDs sono associati con diversi, ma in certa misura sovrapposti, profili di insorgenza di eventi avversi. Va considerato però che l'estrapolazione dei dati degli AE dagli studi clinici è difficile; ciò è dato dalla difficoltà della valutazione degli AE a causa della breve durata dell'osservazione, delle differenze tra le segnalazioni e la classificazione degli eventi avversi e dal non addestramento per il clinico nel distinguere e valutare gli AE.

Tenendo conto delle varie interazioni, è possibile distinguere un gruppo di farmaci antiepilettici con interazioni critiche (fenitoina, carbamazepina, acido valproico, lamotrigina e fenobarbital) ed un altro gruppo con meno interazioni critiche (clobazam, topiramato, perampanel e levetiracetam).

La scarsa aderenza al trattamento è una delle cause primarie di fallimento delle terapie in epilessia ed i tassi di mancata aderenza terapeutica variano dal 40% al 60% negli adulti.

Una buona aderenza è importante per il controllo delle crisi ed è influenzata, tra gli altri fattori, dalla frequenza di somministrazione delle dosi.

I farmaci efficaci nelle GTCS hanno vari MOA ma nessun meccanismo specifico ha dimostrato di essere superiore nel controllo delle crisi; nei pazienti in cui l'epilessia non è controllata con il primo farmaco è pratica comune prescrivere un AED con un MOA diverso. È infatti logico sostituire un AED che ha fallito con un altro farmaco con meccanismo diverso, ossia carbamazepina, fenitoina o lamotrigina (bloccanti dei canali del

sodio) a clobazam (un GABA agonista), a levetiracetam (inibitore del rilascio neurotransmittitoriale), al perampanel (antagonista non competitivo recettori AMPA), o ad AEDs con meccanismi d'azione multipli (valproato o topiramato).

Nella pratica clinica, la scelta del trattamento dipende da tutti i fattori analizzati ma soprattutto è guidata da efficacia ed insorgenza di eventi avversi.

I pazienti considerano i rischi in maniera differente e valuteranno gli effetti in modo diverso; il ruolo del clinico è assicurare un'appropriate informazione per permettere ai pazienti di fare scelte consapevoli.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29602083>

Sicurezza, tollerabilità e outcome delle crisi in pazienti con epilessia focale trattati con perampanel aggiuntivo per 4 anni in un'estensione open label dello studio 307, randomizzato e di fase III

Krauss GL, Perucca E, Kwan P, Ben-Menachem E, Wang XF, Shih JJ, Patten A, Yang H, Williams B, Laurenza A. Final safety, tolerability, and seizure outcomes in patients with focal epilepsy treated with adjunctive perampanel for up to 4 years in an open-label extension of phase III randomized trials: Study 307. Epilepsia. 2018

Nella pubblicazione vengono riportati i risultati finali dello studio di estensione *open label* (studio 307, OLEx) condotto con 1218 pazienti di età ≥ 12 anni (media 30-34 anni) con epilessia focale e crisi focali (F) \pm secondariamente generalizzate (SG) provenienti da uno dei tre trial in doppio cieco (380 pazienti avevano ricevuto placebo), trattati fino a 4 anni consecutivi con perampanel (PER) in somministrazione giornaliera unica alla posologia media di 10 ± 2 mg/die (titolata a partire da 2 mg/die) in aggiunta ad 1-3 antiepilettici (AEDs) assunti in concomitanza (peso medio dei pazienti =70 Kg). Durante lo studio una percentuale di pazienti variabile dal 21 al 37% circa ha avuto aggiunto un nuovo AED, mentre nell'1% circa dei pazienti è stato possibile interrompere tutti gli AEDs assunti al basale.

Nello studio sono state valutate la tollerabilità al PER ed il controllo delle crisi F e SG espresso mediante la riduzione percentuale della frequenza, la percentuale di pazienti *responder* (con almeno un dimezzamento della frequenza) rispetto al basale e la libertà dalle crisi.

Il profilo di tollerabilità di PER è risultato sovrapponibile a quello osservato negli studi in doppio cieco, senza eventi avversi emergenti nuovi/inattesi. I principali eventi avversi che hanno portato ad interruzione del trattamento con PER sono risultati: capogiri (4%), irritabilità (1%) ed astenia (1%).

La frequenza mediana mensile delle crisi F si è ridotta del 62% e del 71% circa nelle coorti di pazienti trattati per ≥ 3 anni e ≥ 4 anni, con almeno un dimezzamento della frequenza critica del 60% e 68% rispettivamente nelle due coorti, e libertà da crisi dell'11% e 13%, rispettivamente. Le crisi SG si sono ridotte nelle due coorti dell'88% e del 100% rispettivamente, con almeno un dimezzamento della frequenza critica nel 59% e 64% rispettivamente nelle due coorti, e con una libertà dalle crisi rispettivamente del 40% e 54%.

Il tasso di permanenza nello studio è stato del 73%, 56%, 46% e 39% rispettivamente ad 1, 2, 3 e 4 anni di trattamento con PER.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29574701>

Strategie di trattamento per la sindrome di Dravet

Knupp KG, Wirrell EC. Treatment Strategies for Dravet Syndrome. CNS Drugs. 2018

La sindrome di Dravet (SD) è un'epilessia caratterizzata da refrattarietà alla terapia che insorge nei primi anni di vita con frequenti episodi di crisi prolungate, spesso scatenate da cambi di temperatura.

La DS è una patologia genetica con un'incidenza compresa tra 1/15.000 ed 1/20.000, nel 85% dei bambini affetti sono state riscontrate mutazioni del gene SCN1A che codifica per la subunità 1 alpha del canale del sodio. La presentazione clinica della DS è solitamente divisa in tre fasi. La prima fase è la presentazione iniziale, solitamente confusa con una crisi febbrile atipica è distinguibile da queste in quanto le crisi iniziali sono solitamente emicloniche e prolungate. La seconda fase è caratterizzata da un incremento della frequenza delle crisi, solitamente insorge nel secondo anno di vita con diversi tipi di crisi (mioclonica, focale, assenza atipica e crisi atoniche). La terza fase usualmente si sviluppa durante i primi anni di scolarizzazione e persiste nell'età adulta; è caratterizzata da una transizione delle crisi in eventi convulsivi notturni, solitamente in gruppo ma meno frequentemente prolungate.

La mortalità è alta, può raggiungere circa il 10% nei primi 10 anni di vita, decessi correlati allo stato epilettico e da morte inaspettata in epilessia (SUDEP).

Nella DS il completo controllo delle crisi è solitamente non raggiungibile con le terapie attuali e l'obiettivo del trattamento è la riduzione della frequenza delle crisi minimizzando gli eventi avversi delle terapie stesse. Prima dei 2 anni, l'obiettivo principale è evitare le crisi prolungate e lo stato epilettico, i quali portano a numerose visite nei pronti soccorsi e conseguenti ricoveri. Questo può essere ottenuto con un'appropriata terapia profilattica anticonvulsivante, terapia di salvataggio a domicilio ed un piano d'azione in caso di crisi. In aggiunta al controllo delle crisi il trattamento deve focalizzarsi anche sulle comorbidità le quali possono avere un profondo impatto sulla qualità della vita dei pazienti e delle loro famiglie.

Alcuni antiepilettici (AEDs) causano un peggioramento delle crisi nella DS e generalmente dovrebbero essere evitati, in particolare quelli che agiscono sui canali del sodio.

È stato dimostrato come la carbamazepina possa aggravare le crisi nel 61% dei pazienti ed oxcarbazepina e fenitoina sono anche tipicamente evitati a causa dei meccanismi d'azione simili. In uno studio di 21 bambini con DS la lamotrigina ha aumentato le crisi nell'80% dei pazienti.

Altri farmaci coinvolti nel peggioramento delle crisi nella DS includono il vigabatrin e la rufinamide.

Attualmente i farmaci di prima linea utilizzati includono il clobazam ed il valproato, sebbene raramente si ottenga con il loro uso un adeguato controllo delle crisi e si richieda l'utilizzo delle seconde linee terapeutiche. Benefici terapeutici sono stati evidenziati sia con altri AED come il topiramato, il levetiracetam e lo stiripentolo (utilizzati come seconda linea), ma anche con presidi non farmacologici quali la dieta chetogenica e la stimolazione del nervo vago.

Numerosi agenti attualmente in sviluppo, come la fenfluramina ed il cannabidiolo, hanno dimostrato efficacia in alcuni trial clinici e per quest'ultimo si è in attesa dell'approvazione definitiva dell'FDA prevista in giugno.

Essendo la DS una patologia che può essere peggiorata da un incorretto management medico, un accurata e precoce diagnosi permette un'opportunità di fornire un ottimo trattamento e potenzialmente migliorare gli outcomes.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29594870>

Effetti dell'eslicarbazepina acetato sui livelli sierici dei lipidi in pazienti con crisi focali: impatto delle terapie concomitanti con statine ed antiepilettici induttori enzimatici

Mintzer S, Wechsler RT, Rogin JB, Gidal B, et al. Effects of adjunctive eslicarbazepine acetate on serum lipids in patients with partial-onset seizures: Impact of concomitant statins and enzyme-inducing antiepileptic drugs. Epilepsy Res. 2018

È noto che tra i vari effetti dei farmaci antiepilettici induttori enzimatici, vi è anche quello di indurre gli enzimi deputati alla sintesi del colesterolo con conseguente incremento dei lipidi plasmatici.

È anche noto che gli induttori enzimatici inducono il metabolismo di alcune statine, farmaci di larghissimo uso per la prevenzione delle malattie vascolari, il cui effetto principale è proprio quello di ridurre i livelli plasmatici del colesterolo. Per il combinato effetto di questi due meccanismi, nei pazienti affetti da epilessia ed in trattamento con induttori enzimatici, questi farmaci potrebbero aumentare il rischio di malattie cardiovascolari o, se la patologia vascolare è già presente, concorrere ad un suo aggravamento.

Il nuovo farmaco eslicarbazepina acetato (ESL) è anch'esso un induttore enzimatico ma di minore potenza rispetto ai tradizionali carbamazepina, fenitoina e fenobarbitale.

Nello studio in oggetto è stata fatta una indagine *post hoc* sui dati acquisiti durante gli studi clinici registrativi per valutare se il farmaco modifica in modo apprezzabile i lipidi plasmatici dei pazienti trattati con ESL.

In una popolazione di oltre 1000 pazienti trattati con farmaco attivo e oltre 400 trattati con placebo, sono stati misurati sia prima dell'inizio del trattamento sperimentale che al termine dei tre mesi di trattamento, i livelli di colesterolo totale, colesterolo HDL e colesterolo LDL. I risultati sono stati analizzati considerando la dose giornaliera del farmaco (400mg, 800 mg e 1200mg)

La popolazione dei pazienti è stata quindi analizzata nel suo complesso ma anche in relazione alla concomitante assunzione di induttori enzimatici maggiori (carbamazepina, fenitoina) e di statine.

I risultati dello studio sono tre: 1) Se i pazienti sono già in trattamento con induttori enzimatici, l'aggiunta di ESL non modifica i livelli dei lipidi. 2) Nei pazienti che invece non sono già trattati con un potente induttore, la ESL determina un modesto incremento dei livelli di lipidi. 3) Infine, il confronto tra i pazienti contemporaneamente trattati con statine rispetto ai pazienti non trattati con questi agenti ipolipemizzanti, mostra che l'ESL non determina differenze significative delle concentrazioni dei lipidi serici.

L'interpretazione dei risultati è complessa. Nel primo caso, se gli enzimi microsomiali sono già indotti dagli altri farmaci il cui effetto induttore è maggiore, l'effetto induttore aggiuntivo della ESL è trascurabile. Al contrario, se i pazienti non sono "indotti" l'effetto della ESL sui lipidi si manifesta, seppure in misura modesta. Nel terzo caso, poiché il metabolismo di alcune statine è indotto in una certa misura anche dalla ESL ci si poteva aspettare che vi fosse un incremento dei lipidi, ciò non accade perché evidentemente l'interazione farmacocinetica tra la ESL e le statine è modesta e non sufficiente a produrre effetti apprezzabili di tipo farmacodinamico.

Si può concludere, in accordo con gli autori, che l'effetto di ESL sui lipidi è modesto almeno in relazione a quello esercitato dalla carbamazepina e dalla fenitoina. Tuttavia vi sono alcuni aspetti metodologici che inducono ad interpretare con cautela i risultati dello studio (si tratta di una *post hoc* analisi, per certe valutazioni come quella basata sul confronto tra pazienti che assumono statine e quelli che non le assumono, i gruppi di pazienti erano troppo piccoli).

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29499473>

Ultimi aggiornamenti dal mondo del farmaco:

- 1) Unanimous Positive Result of FDA Advisory Committee Meeting for First Plant-Based Pharmaceutical Cannabidiol Treatment for Seizures in Patients with Two Rare, Severe Forms of Epilepsy

https://www.drugs.com/nda/epidiolex_180419.html

- 2) Immissione in Commercio in Italia dei prodotti Farmaceutici a base di Brivaracetam con il nome Nubriveo (in Europa Briviact).

Link al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170420137468/anx_137468_it.pdf

Link alla pagina banca dati farmaci AIFA:

<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/farmaco?farmaco=044698>

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