



Carissimi Colleghi,

la Commissione Farmaco ha il piacere di inviarvi la newsletter N°6 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.

Farmaci antiepilettici come profilassi per le crisi post-craniotomia

Greenhalgh J, Weston J, Dunder Y, Nevitt SJ, Marson AG. Antiepileptic drugs as prophylaxis for postcraniotomy seizures. Cochrane Database Syst Rev. 2018

L'incidenza di epilessia conseguente a craniotomia sovratentoriale per patologie non traumatiche è stata stimata essere tra il 15 ed il 20% ed a causa della natura della patologia sottostante per la quale è stata effettuata la chirurgia, il rischio di crisi post-craniotomia può variare dal 3 al 92% in un periodo di cinque anni dall'operazione.

La probabilità che insorgano crisi de novo in pazienti che non hanno in anamnesi una storia di epilessia decresce nel tempo dopo la chirurgia. La più alta incidenza di epilessia postoperatoria (due terzi delle crisi) si verifica entro il primo mese dopo la chirurgia ed il 75% di questi sviluppano l'epilessia entro un anno; alcuni pazienti (circa l'8%) hanno la loro prima crisi anche due anni dopo. Il rischio di crisi per alcuni particolari gruppi di pazienti è più alto rispetto ad altri; ad esempio, pazienti con un ascesso continuo ad avere un alto rischio di sviluppare epilessia (92%) anche dopo cinque anni, mentre quelli con una malformazione artero-venosa o con un ematoma intracerebrale spontaneo, il rischio complessivo tra i due ed i cinque anni non scende sotto il 10% dopo l'intervento chirurgico.

Studi retrospettivi non controllati supportano l'uso del trattamento con farmaci antiepilettici (AEDs) in pazienti con una predisposizione allo sviluppo di crisi postoperatorie. Altri dati suggeriscono che alcuni AEDs potrebbero avere anche un'azione neuro-protettiva sulla corteccia cerebrale danneggiata.

In questa review è stato analizzato, considerando dati provenienti da trial clinici randomizzati, l'uso di AEDs somministrati pre- o post-operazione per determinare l'efficacia e la sicurezza di questi farmaci utilizzati nella profilassi in pazienti sottoposti a craniotomia e quale tra questi trattamenti sia il più efficace.

Per ottenere i dati dei trial sono stati esaminati i database *Cochrane Epilepsy Group Specialized Register*, *CENTRAL*, *MEDLINE*, *ClinicalTrials.gov*, e la *WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)* fino al giugno 2017 e non sono state applicate restrizioni linguistiche.

Nella review sono stati inclusi trial clinici randomizzati (RCTs) comprendenti pazienti con nessuna storia di epilessia sottoposti a craniotomia a fini diagnostici o terapeutici. I trial considerati erano tutti randomizzati ed in cieco. Non è stato stabilito a priori un periodo minimo di trattamento e sono stati inclusi trial che utilizzavano altri farmaci o placebo come gruppo di controllo.

Gli outcome primari indagati includevano il numero di partecipanti con crisi precoci (insorte nella prima settimana dopo craniotomia) e con crisi tardive (insorte dopo una settimana dalla craniotomia incluso un periodo di follow-up di uno, due o 5 anni postoperatori). Come outcomes secondari sono stati valutati il numero di decessi nel periodo di trattamento o durante il follow-up ed il numero di pazienti che hanno riportato disabilità od eventi avversi (AEs) (irritazioni cutanee, vertigini, astenia, nausea e cefalea).

Considerata la natura eterogenea dei trial, non è stata effettuata una meta-analisi.

Degli 80 trial clinici selezionati sono stati inclusi nella review solo 10 RCTs (numero di pazienti complessivi = 1815) pubblicati tra il 1983 ed il 2015. Tre trial hanno comparato solo un singolo AED, la fenitoina, con placebo o nessun trattamento. Due trial a tre gruppi hanno comparato rispettivamente due AEDs, fenitoina e carbamazepina o fenitoina e fenobarbital contro placebo.

Dei trial che hanno comparato l'AEDs al placebo od a nessun trattamento, due trial hanno riportato un significativo vantaggio per il trattamento nell'insorgenza di crisi precoci; tutte le altre comparazioni hanno mostrato non significative o non chiare differenze tra gli AEDs ed i controlli. Nessuno dei trial dove sono stati effettuati confronti testa a testa tra AEDs (fenitoina - valproato, fenitoina - fenobarbital, levetiracetam - fenitoina e zonisamide - fenobarbital) hanno riportato differenze statisticamente significative nella frequenza di crisi precoci o tardive tra i trattamenti.

Sono stati riportati decessi solo in 5 trial; uno studio ha riportato un numero significativamente inferiore di decessi nei gruppi trattati con carbamazepina e senza terapia rispetto al gruppo fenitoina dopo 24 mesi ma non dopo 6 mesi di trattamento.

Otto trial, per un totale di 1165 pazienti, hanno riportato il numero di AEs insorti durante il trial.

Comunque l'incidenza di AEs è stata segnalata in maniera non sufficiente; tuttavia, tre studi hanno dimostrato che un numero significativamente maggiore di eventi si sono verificati nella somministrazione di fenitoina rispetto al valproato, al placebo od a nessun trattamento. Nessun trial ha riportato alcun risultato relativo ad esiti funzionali come la disabilità.

Considerando tutti i dati, la qualità delle prove è stata considerata bassa a causa di potenziali problemi con il disegno stesso dei trial e della difficoltà di confrontare i risultati tra loro.

I risultati di questa review indicano che non vi sono evidenze per suggerire se il trattamento farmacologico con AEDs può o non può essere raccomandato per ridurre le crisi post-craniotomia.

Sono perciò necessari ulteriori studi di buona qualità, per convalidare i dati sopra menzionati, che devono essere disegnati per superare i punti deboli e le incongruenze evidenziate nei trial analizzati in questa review

come: il tempo di somministrazione degli AEDs, adeguata durata del trattamento e del periodo di follow-up, controlli testa a testa o con gruppi di controllo e riportare adeguatamente gli outcome (differenziando tra crisi precoci e tardive, eventi avversi e riportando i dati mancanti).

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29791030>

Effetto dell'acido valproico sulla farmacocinetica del perampanel in pazienti con epilessia

Contin M, Bisulli F, Santucci M, Riva R, Tonon F, Mohamed S, Ferri L, Stipa C, Tinuper P; Perampanel Study Group. Effect of valproic acid on perampanel pharmacokinetics in patients with epilepsy. Epilepsia. 2018

Il perampanel (PMP) è un farmaco antiepilettico (AED) autorizzato in Europa e negli USA come trattamento aggiuntivo per le crisi ad insorgenza focale (FOS) con o senza generalizzazione secondaria e crisi tonico-cloniche generalizzate in pazienti di età uguale o superiore ai 12 anni.

È stato approvato dalla FDA nel 2017 anche in monoterapia per le FOS con o senza generalizzazione secondaria. Dati provenienti da studi in vitro hanno dimostrato come sia ampiamente metabolizzato attraverso l'ossidazione epatica dal citocromo P450 CYP3A4/5 e la successiva glucuronidazione a metaboliti inattivi. Analisi farmacocinetiche effettuate in trial clinici di fase III ed il *therapeutic drug monitoring (TDM)* hanno dimostrato che la co-prescrizione di AEDs induttori enzimatici del CYP3A4 come carbamazepina (CBZ), fenitoina (PHT) ed oxcarbazepina (OXC) possano ridurre significativamente (di circa il 50-60%) le concentrazioni plasmatiche del PMP.

Al contrario, il potenziale effetto degli inibitori enzimatici sul metabolismo del PMP non è chiaro. Studi in vitro hanno dimostrato un effetto significativo del ketoconazolo, un potente inibitore dell'enzima CYP3A4, sulla farmacocinetica del PMP che causa una riduzione nella formazione di tutti i metaboliti. La co-somministrazione del ketoconazolo in soggetti sani ha determinato solo un modesto (circa il 20%) incremento della disponibilità sistemica del PMP in uno studio di fase I. Dalle analisi preliminari è stato suggerito che l'acido valproico (VPA), un inibitore enzimatico ad ampio spettro, possa incrementare le concentrazioni plasmatiche del PMP in pazienti sottoposti a trattamento cronico. Obiettivo del presente studio è confermare questi dati preliminari in un numero più ampio di pazienti epilettici trattati con PMP.

È stato perciò disegnato uno studio multicentrico, *open label* e prospettico che ha reclutato pazienti con epilessia trattati con PMP. I criteri di inclusione utilizzati sono stati l'età superiore od uguale ad i 12 anni, terapia cronica con PMP per almeno 1 mese e nessuna modifica del dosaggio del PMP o concomitanti AEDs nelle 3 settimane precedenti al reclutamento. Campioni di sangue venoso (3mL) sono stati prelevati nei pazienti approssimativamente 12 ore dopo la somministrazione della dose di PMP una volta al giorno.

È stato inoltre esaminato prospetticamente l'effetto della co-terapia con AEDs sulle concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario di PMP in pazienti epilettici. Gli AEDs sono stati classificati in forti induttori enzimatici (carbamazepina, fenobarbital, fenitoina ed oxcarbazepina), induttori non forti/non inibitori (levetiracetam, lamotrigina, topiramato, rufinamide, lacosamide, zonisamide e clobazam) ed inibitori enzimatici (acido valproico [VPA]). Il principale outcome considerato è stato la comparazione della concentrazione plasmatica di PMP, con dose aggiustata per il peso (C/D; [lg/mL] /mg kg⁻¹ d⁻¹), tra i sottogruppi in co-terapia.

Dei 78 pazienti (43 donne e 37 uomini) con un età media di 33 anni (range = 12-66 anni), sono stati raccolti 114 campioni di sangue. Ventotto pazienti sono stati co-trattati con induttori enzimatici (gruppo A), 21 con induttori non forti/non inibitori (gruppo B), 21 con gli stessi induttori non forti/ non inibitori più VPA (gruppo C) e 9 con induttori enzimatici con l'aggiunta di VPA (gruppo D).

La PMP C/D è risultata ridotta nel gruppo A (56% , 1.79 ± 0.80 ; $p < .001$) rispetto al gruppo B (4.05 ± 2.16) ed aumentata nel gruppo C (6.72 ± 4.04 ; $p < .001$) comparata con i gruppi A (+275%), B (+66%), e D (2.76 ± 2.00 , +143%).

I 4 sottogruppi sono sovrapponibili per sesso e dose giornaliera di PMP somministrata, il gruppo D è significativamente differente dagli altri tre gruppi per l'età e differente dai gruppi A e B per il peso. Le concentrazioni plasmatiche di PMP erano comprese in un range tra 27.7 e 1232 ng/mL, la concentrazione media di PMP è stata di 334 ± 253 ng/mL.

La concentrazione plasmatica di PMP ha mostrato linearità della dose nei gruppi A e C, mentre nessuna correlazione significativa è stata trovata nei restanti 2 gruppi.

Questo studio sembra documentare una PMP C/D superiore in pazienti trattati con VPA rispetto agli altri gruppi. Questi risultati possono avere una rilevanza sia teorica, in quanto meglio caratterizzano delle vie metaboliche del PMP con studi ad hoc, sia un'utilità clinica nella gestione dei pazienti in poli-terapia con AEDs.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29897632>

Sospensione della terapia anticonvulsivante in pazienti con epilessia nella popolazione generale

Giussani G, Bianchi E, Canelli V, Erba G, Franchi C, Nobili A, Sander JW, Beghi E; EPIRES Group. Antiepileptic drug discontinuation by people with epilepsy in the general population. Epilepsia. 2017

La risposta ai farmaci antiepilettici (AEDs) è un importante indicatore di prognosi per l'epilessia.

Nei trial randomizzati, ma anche nella pratica clinica, la libertà dalle crisi è ottenibile in circa il 50% dei pazienti con precedente epilessia intrattabile. In pazienti che non rispondono al primo AED, l'uso del secondo farmaco porta al controllo completo delle crisi in una bassa percentuale di pazienti e vi è un'ulteriore diminuzione per ogni seguente modifica di terapia.

Tuttavia, se il primo farmaco fallisce, i tassi di pazienti *seizure-free* variano tra gli studi e sebbene l'epilessia farmaco-resistente è stata definita come il fallimento terapeutico di due farmaci antiepilettici appropriati, vi sono casi di pazienti che raggiungono la libertà dalle crisi anche dopo aver cambiato diversi AEDs.

Sebbene venga di solito chiaramente documentato quando un paziente abbandona una terapia inefficace, quando somministrati sia come primo che seguente trattamento, le informazioni riguardo ai motivi della sospensione sono spesso non riportati o frammentari.

Infine, non vi sono dati sul trattamento con AEDs in campioni di pazienti in età pediatrica ed adulti epilettici appartenenti alla stessa popolazione e controllati per un lungo periodo di tempo.

In questo studio sono stati valutati il tasso, le motivazioni ed i predittori della sospensione del trattamento con AEDs in una ben definita popolazione, con un follow-up di 20 anni dopo l'inizio del trattamento, per verificare l'efficacia e la tollerabilità della terapia.

Gli obiettivi sono stati: stimare il tasso di ritenzione (*retention rate*), in generale e per farmaco, degli AEDs in base all'ordine di somministrazione (primo, secondo o seguenti), l'analisi delle motivazioni per l'interruzione del trattamento ed evidenziare possibili predittori di abbandono della terapia.

È stata registrato ed analizzato l'utilizzo di AEDs in bambini ed adulti con epilessia visitati da 123 medici di famiglia in un'area del Nord Italia tra il 2000 e il 2008.

La diagnosi di epilessia si basava su una storia di due o più crisi ad almeno 24 ore di distanza e confermati da un neurologo. Pazienti con crisi sintomatiche acute, convulsioni neonatali e singole convulsioni non provocate sono stati esclusi. Sono stati raccolti dati demografici (data di nascita, sesso, etc), tipi di crisi, data della diagnosi, tipo di epilessia e numero e tipo di farmaci usati dall'inizio del trattamento. Per ciascun AED sono stati raccolti i dettagli sulla data di prima somministrazione, sulla dose giornaliera massima di mantenimento e sulla data di sospensione o sull'ultimo giorno di *follow-up*.

Se vi è stata sospensione del farmaco i motivi per la quale è avvenuta sono stati registrati (inefficacia, eventi avversi, *terminal remission*, o altro).

Il campione dello studio era composto da 747 pazienti epilettici di età compresa tra 11 mesi e 94 anni.

Sono state valutate le probabilità di abbandonare la terapia per *terminal remission* e di ottenere una remissione prolungata in pazienti ancora in trattamento. Il ruolo di sesso, età alla diagnosi, tipi di crisi, durata della patologia e presenza di sindromi associate sono stati valutati con rapporti di rischio ed intervalli di confidenza al 95%.

Dei 747 individui totali, 731 sono stati trattati con uno o più AEDs durante il decorso della malattia. I tre farmaci più comunemente utilizzati sono stati il valproato, la carbamazepina ed il fenobarbital. Gli stessi farmaci sono risultati anche la seconda opzione più comune. La terza opzione includeva invece, in ordine decrescente, carbamazepina, levetiracetam e topiramato.

I motivi riportati per l'abbandono dell'AED erano, in ordine decrescente, la *terminal remission*, l'inefficacia e l'insorgenza di eventi avversi. La probabilità di abbandonare il primo AED per *terminal remission* è stata dell'1% al primo anno ed è aumentata al 20% a 20 anni. I tassi corrispondenti, sempre nel primo anno e dopo 20 anni, sono stati rispettivamente del 2.9% e del 12.6% per l'inefficacia e dello 0.5% e del 3.3% per l'insorgenza di eventi avversi.

La probabilità cumulativa di abbandono del primo AED per inefficacia incrementa dal 2.9% ad un anno al 12.6% a 20 anni. L'unico predittore evidenziato è stata l'età alla diagnosi: rispetto a quelli di età inferiore ai 15 anni, quelli nel gruppo di età compresa tra i 15 ei 64 anni avevano meno probabilità di abbandonare la terapia a causa dell'inefficacia (HR = 0.46, IC 95%), mentre quelli più anziani non hanno mostrato differenze significative (HR = 1.26, IC 95%).

La probabilità cumulativa, sempre a 20 anni, di abbandono del secondo e del terzo AED somministrato per inefficacia è stato rispettivamente del 15.8% e del 39.3% per AEs, 13.3% e 8.0% per *terminal remission* e 7.7% e 5.0% per altre ragioni.

Inoltre, a 20 anni, la probabilità cumulativa tempo-dipendente di abbandono della carbamazepina per inefficacia è stato del 10.8%, del 13.5% per il fenobarbital e del 12.3% per il valproato. Considerando la *terminal remission* invece le probabilità di discontinuare la terapia sono state del 12.9%, del 14.8% e del 27.4% rispettivamente per carbamazepina, fenobarbital e valproato.

I predittori di sospensione della terapia a causa dell'inefficacia sono stati il tipo di crisi per la carbamazepina e l'età per il fenobarbital. Non sono stati identificati predittori per il valproato. Variabili associate all'abbandono della terapia a causa della *terminal remission* è stato il sesso per la carbamazepina e l'età ed il sesso per il valproato. Non sono stati trovati predittori per il fenobarbital.

I pazienti, nella coorte considerata da questo studio, che hanno assunto carbamazepina, valproato o fenobarbital hanno interrotto il trattamento per eventi avversi rispettivamente nel 5.6%, 1.1% e 2.8% dei casi; percentuali più basse di quelle presenti in letteratura.

La sospensione per inefficacia è aumentata dal primo al settimo AED somministrato, mentre per la *terminal remission* la percentuale di sospensione diminuiva progressivamente.

Gli eventi avversi hanno mostrato un aumento moderato dal primo all'ultimo farmaco somministrato. Le motivazioni della sospensione variavano in base all'età dei pazienti, dal sesso, dalle caratteristiche della patologia ed al farmaco stesso.

Ne è risultato come il primo AED utilizzato sia stato mantenuto nella maggior parte dei casi e la *terminal remission*, la mancanza di efficacia e gli AEs sono stati, in ordine decrescente, i motivi più comuni per l'interruzione del trattamento.

L'abbandono della terapia potrebbe essere previsto utilizzando come parametro l'età alla diagnosi, il sesso, le caratteristiche cliniche e la varietà degli AEDs utilizzati.

Questi risultati potrebbero essere utili nella pratica clinica per prevedere la risposta al trattamento e quando è necessario un cambio di terapia, ovviamente sono richiesti ulteriori studi per confermare i dati.

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

Farmaci antiepilettici generici: pericolosi o sicuri nei pazienti con epilessia?

Holtkamp M, Theodore WH. Generic antiepileptic drugs - Safe or harmful in patients with epilepsy? Epilepsia. 2018

Il motivo principale per considerare l'uso di farmaci antiepilettici (AEDs) generici è il costo. Almeno negli Stati Uniti gli AEDs brand possono costare 200 volte di più di un farmaco generico.

La differenza è più piccola, sebbene ancora significativa, nei paesi con sistemi sanitari nazionali in grado di negoziare i prezzi. Inoltre, anche se i pazienti hanno un'assicurazione sanitaria adeguata, questo fattore aumenta il costo delle cure mediche, un onere crescente in tutti i paesi sviluppati. Il problema è più grave per i paesi in via di sviluppo: il costo degli AED brand li rende del tutto irraggiungibili tranne che per una piccola percentuale della popolazione.

Anche se generalmente questo problema viene sopravvalutato, alcuni AEDs possono avere un indice terapeutico ristretto (NTI): piccole fluttuazioni nei livelli plasmatici del farmaco possono potenzialmente portare alla perdita di efficacia o ad eventi avversi. L'FDA definisce NTI quei farmaci con una differenza inferiore di 2 volte tra la dose letale mediana (LD50) e la dose mediana efficace (ED50) od una differenza inferiore di 2 volte tra il minimo tossico plasmatico e la concentrazione efficace, che richiede un'attenta titolazione e monitoraggio. Attualmente, la FDA classifica solo la carbamazepina e la fenitoina come AEDs NTI e richiede criteri più stringenti per l'approvazione di generici per questi farmaci.

Considerando la definizione della FDA per i farmaci NTI, uno studio recente, che ha stimato l'indice terapeutico di alcuni AEDs con una review sistematica della letteratura, ha identificato solo la fenitoina come farmaco rientrante nei parametri per essere definito NTI; infatti, l'indice terapeutico del fenobarbital e del valproato non sono rientrati nella definizione di NTI ed i dati disponibili per carbamazepina e lamotrigina erano insufficienti per effettuare dei calcoli appropriati.

Gli enti regolatori, come l'FDA, richiedono dati di bioequivalenza tra brand e generici come criterio per approvare quest'ultimo. Nello specifico, i criteri dell'FDA per la bioequivalenza, sono basati sul confronto dei parametri farmacocinetici che caratterizzano la biodisponibilità. I parametri farmacocinetici obbligatori da valutare sono la concentrazione plasmatica di picco (Cmax), il tempo di picco (Tmax) e l'area sotto la curva (AUC) che deve rientrare nel range dell'80% -125%.

L'Agenzia europea del farmaco (EMA) e l'autorità di regolamentazione canadese utilizzano un intervallo più ristretto del 90% -111% per i farmaci NTI.

La determinazione della bioequivalenza si basa sull'analisi statistica dei dati di trial di fase I e non è sempre semplice. Gli studi, eseguiti in volontari sani, riflettono diversi parametri, tra cui variabili soggettive ed inspiegabili variazioni casuali come le differenze intrinseche del prodotto stesso; alcuni studi suggeriscono che applicare i limiti più severi a tutti i farmaci potrebbe portare a inadeguati fallimenti di equivalenza. Uno standard alternativo, la *bioequivalenza media ridimensionata* che comprende le misure di variabilità sovraccitate, è stato raccomandato come bozza di guida per alcuni farmaci NTI come carbamazepina e fenitoina. Il problema principale è se la bioequivalenza garantisce anche l'equivalenza terapeutica.

Questa review ha l'obiettivo di fornire delle linee per effettuare una valutazione clinica corretta di quando e se effettuare uno switch da farmaco brand a generico o tra AED generici e comprendere se i farmaci non brand sono completamente sicuri o potenzialmente dannosi nei pazienti con epilessia.

Nella maggior parte dei casi, le variazioni dell'AUC e della Cmax erano trascurabili quando si confrontava il farmaco brand ed i generici. A causa dell'interindividuale variabilità della farmacocinetica e della farmacodinamica, le differenze misurate tra brand e generico possono essere le stesse di quelle misurate tra diversi lotti della stessa marca. Analizzando vari studi effettuati in diversi paesi è stato evidenziato elevati tassi di *switch-back*, ossia il ritorno al farmaco brand dopo il passaggio al generico, per gli AEDs rispetto ad altri composti.

Gli studi clinici non riportano però cambiamenti nella frequenza e nella tollerabilità delle crisi attribuibili ai generici. Sufficienti evidenze indicano che la maggior parte dei generici sono bioequivalenti agli AEDs brand e non hanno un rischio rilevante per i pazienti con epilessia.

Nonostante una serie di rapporti aneddotici, supportati da alcuni sondaggi e dati economici, gli studi clinici controllati evidenziano un basso rischio nello switch tra brand e generico. Le fluttuazioni teoriche dei livelli sierici del farmaco che potrebbero essere dovuti alla variabilità generica probabilmente sono rese ininfluenti da altri eventi come l'aderenza e non sembrano maggiori né più significativi di quelli visti nei pazienti che continuano la terapia con un AED brand. L'idea che tutti gli AEDs abbiano realmente uno stretto indice terapeutico potrebbe non essere corretta; tendiamo infatti a richiedere molto meno frequentemente concentrazioni sieriche dei nuovi AEDs rispetto al passato. Tuttavia, nonostante sembra non vi siano ricadute cliniche nello switch tra brand e generico, alcuni pazienti riportano di sentirsi a disagio quando vengono somministrate varianti dello stesso AED. La loro riluttanza a cambiare può comportare non aderenza, insorgenza di più crisi e quindi costi aggiuntivi.

Considerati i dati dei trial clinici e la pratica clinica, gli autori di questa review raccomandano di somministrare farmaci generici quando viene avviato un nuovo AED. Lo switch da AED brand a generico, effettuato per ridurre i costi e tra generici, raramente richiesto, in genere sembra essere sicuro, ma dovrebbe essere accompagnato da esame approfondito dei pazienti.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29894004>

Rischio di interazioni farmacocinetiche tra antiepilettici ed altri farmaci in pazienti anziani e fattori di rischio associati

Faught E, Szaflarski JP, Richman J, Funkhouser E, Martin RC, Piper K, Dai C, Juarez L, Pisu M. Risk of pharmacokinetic interactions between antiepileptic and other drugs in older persons and factors associated with risk. *Epilepsia*. 2018

In questo studio è stata analizzata la frequenza delle potenziali interazioni tra farmaci antiepilettici (AEDs) e farmaci non-antiepilettici (NEDs) comunemente utilizzati. Come noto, le interazioni farmacologiche possono essere suddivise in 2 tipi principali: farmacocinetiche (PK) e farmacodinamiche (PD).

Le interazioni PK alterano la dose efficace di uno o di entrambi i farmaci co-somministrati, mentre le interazioni PD sono quelle che risultano da effetti additivi o sottrattivi di più farmaci sullo stesso bersaglio biologico. La maggior parte delle interazioni PK sono correlate al metabolismo epatico, ma possono essere correlate anche all'assorbimento, al trasporto delle proteine od alla clearance renale. Le interazioni tra gli AEDs sono ben note, ma le interazioni tra gli AEDs e altre classi di farmaci sono meno indagate e conosciute. Gli AEDs più vecchi hanno maggiori probabilità di avere delle interazioni PK, in particolare quei farmaci che inducono gli enzimi epatici quali la fenitoina, la carbamazepina ed i barbiturici. Questi farmaci incrementano il metabolismo epatico e riducono l'effetto dei farmaci metabolizzati dalla stessa via. Al contrario, il valproato è spesso, ma non sempre, un inibitore enzimatico, aumentando perciò i livelli plasmatici degli altri farmaci somministrati.

I nuovi AEDs, invece, hanno relativamente poche interazioni PK, infatti alcuni come il topiramato e l'oxcarbazepina, interagiscono significativamente con il metabolismo epatico solo a dosaggi elevati.

Nel progetto *Quality of Epilepsy Treatment and Costs in Older Americans by Race (QUIET CARE)*, sono stati analizzati e valutati degli indicatori di assistenza per i pazienti epilettici, concentrandosi sulle differenze nel trattamento con AEDs a seconda della razza/etnia, a causa di precedenti segnalazioni di disparità nella terapia. Come parte di questo progetto, è stata esaminata la frequenza e la possibile gravità delle interazioni tra gli AEDs ed i NEDs usati ed è stato valutato il possibile contributo di fattori etnici, socio-economici e demografici.

Obiettivo di questo studio è stato infatti determinare, negli USA, la percentuale di anziani con epilessia che ricevono prescrizioni concomitanti con AEDs e NEDs che potrebbero comportare un'interazione farmacocinetica significativa.

Lo studio è stato realizzato mediante un'analisi retrospettiva dei dati ottenuti dai centri *Medicare* ed i servizi *Medicaid*. Il dataset ha incluso un campione random del 5% di tutti i *claims* dei beneficiari del *Medicare*. I criteri di inclusione sono stati un'età maggiore o uguale di 67 anni nel 2009 con copertura *Medicare* di tipo A, B e D (ospedalizzazioni, visite ambulatoriali od esterne e prescrizione di farmaci) durante il periodo di studio. La prevalenza dei casi di epilessia è stata identificata utilizzando i criteri: ≥ 1 *claim* con codice dell'*International Classification of Diseases*, versione 9 (ICD-9) di 345.xx (epilessia), o ≥ 2 *claims* con codice 780.3x (crisi) e ≥ 1 prescrizioni di 60 giorni o più di AEDs.

L'*index date* è stato definito come la data del primo *claim* nel 2009 che ha soddisfatto i criteri precedenti. Tra questi casi, definiti prevalenti, sono stati classificati come incidenti quei casi con copertura *Medicare* continua per l'anno precedente la data dell'*index* e nessun *claim* con codici ICD-9 per epilessia, crisi od eventuali prescrizioni di AEDs durante quell'anno. Usando i *claims* rientranti nel gruppo D per i farmaci con obbligo di prescrizione medica, sono stati determinati i 50 NEDs più comunemente prescritti ai pazienti con epilessia per le quali avevano una prescrizione all'*index date*. L'evento primario ricercato è stata la presenza simultanea di prescrizioni per una combinazione di un AED ed un NED con rischio di interazione PK. È stato valutato il rischio per fenitoina, carbamazepina, fenobarbital, valproato, topiramato ed oxcarbazepina.

Il rischio di interazione di AEDs sull'efficacia dei NEDs è stato definito elevato (potenzialmente pericoloso per la vita o soggetto a gravi conseguenze di tossicità), medio (significativo ma con effetti meno marcati o ritardati) o rischio probabile ma non specificato. Le interazioni ad alto e medio rischio sono di solito, ma non sempre, elencate nelle informazioni prescrittive.

Sono state inoltre considerate alcune covarianti come fattori individuali, fattori socioeconomici e geografici. È stata stimata la frequenza complessiva e specifica per razza di casi incidenti e prevalenti con un rischio di

interazione tra AEDs e NED alto, medio o probabile ma non specificato e la frequenza di casi con rischio di interazione dei NED sull'efficacia degli AEDs.

Sono stati identificati 36.912 casi prevalenti e 3706 casi incidenti di epilessia. La combinazione di farmaci con rischio di interazione alto, medio e probabile ma non specificato era presente rispettivamente nel 6.9%, 10.3% e 18.5% dei casi incidenti. Un paziente potrebbe anche avere più rischi di interazione: per il totale della popolazione in esame, il 75.5% non ha avuto rischi di interazione ed il 24.5% era potenzialmente a rischio per alcune interazioni di qualsiasi rischio.

Tra i casi prevalenti, il 39% assumeva una combinazione di farmaci che potrebbe alterare l'efficacia dei NED per qualsiasi rischio. Le coppie di farmaci che influiscono sull'efficacia dei NEDs sono state riscontrate nel 24.5% dei casi incidenti e nel 39% dei casi prevalenti. Le combinazioni che influenzano l'efficacia degli AEDs sono state riscontrate nel 20.4% dei casi incidenti e nel 29.3% dei casi prevalenti. I fattori che predicavano un rischio di interazione più elevato includevano: comorbidità ≥ 1 , essere eleggibili per il gruppo D a basso reddito e non vivere negli Stati Uniti nordorientali. I fattori protettivi sono risultati la razza asiatica/etnia ed il trattamento prescritto da un neurologo.

I NEDs più comuni sono risultati metoprololo e simvastatina, con circa il 25% dei casi delle prescrizioni totali. I fattori associati a una maggiore probabilità di qualsiasi rischio sono stati: avere una comorbidità o più (1-3 vs nessuna comorbidità; OR 2.14, CI 1.26-3.64 e 4+ vs nessuna comorbidità; OR 2.73, CI 1.61-4.64), e residenza al di fuori del Nordest degli USA. I risultati erano simili quando si è considerato il rischio alto e medio-alto; tuttavia, per queste stratificazioni del rischio, essere nel gruppo a basso reddito era associato ad una maggiore probabilità di avere un rischio elevato (OR 2.05, CI 1.36-3.09) ed alto-medio (OR 1.44, CI 1.10-1.88). La minore frequenza tra i casi di incidenti e quelli prevalenti può riflettere i cambiamenti nelle pratiche di prescrizione

In conclusione, in questa popolazione di anziani americani, uno su quattro con epilessia di nuova insorgenza, potrebbero aver ricevuto un trattamento farmacologico che non ha minimizzato il rischio di interazioni tra gli AEDs appena prescritti ed i farmaci concomitanti, ossia con quanto in linea con gli indicatori QUIET. Gli AEDs più recenti hanno meno probabilità di essere coinvolti con le interazioni PK e, quindi, potrebbe essere la scelta più appropriata per le persone anziane. Se l'uso di un AED che può interagire con altri farmaci in co-terapia è inevitabile, diventa necessario un attento monitoraggio per gli eventi avversi e, in alcuni casi, potrebbero essere necessarie misurazioni dei livelli sierici dei NEDs o degli AEDs.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29411348>

Perampanel co-somministrato con levetiracetam e topiramato: analisi post-hoc degli eventi avversi relati all'ostilità ed all'aggressività

Chung S, Williams B, Dobrinsky C, Patten A, Yang H, Laurenza A. Perampanel with concomitant levetiracetam and topiramate: Post hoc analysis of adverse events related to hostility and aggression. Epilepsy Behav. 2017

Il perampanel (PMN) è un antagonista altamente selettivo del recettore per l'acido α -amino-3-idrossi-5-metil-4-isoxazol propionico (AMPA) del glutammato. Approvato per il trattamento aggiuntivo in pazienti con crisi focali, con o senza crisi secondariamente generalizzate, e per crisi generalizzate tonico-cloniche generalizzate (PGTCS) in pazienti con epilessia di età maggiore o uguale a 12 anni.

Alla data di pubblicazione dell'articolo, il PMN è stato valutato in 4 studi clinici di fase III (3 in pazienti con crisi parziali, N = 1480; uno in pazienti con PGTCS, N = 163), in doppio cieco, controllati con placebo, pubblicati tra il 2012 e il 2015. Il PMN è stato inoltre approvato per l'uso in monoterapia per le crisi focali negli Stati

Uniti. Tre di questi studi di Fase III (Studi 304, 305 e 306) hanno avuto una durata di 19 settimane e sono stati condotti in pazienti con crisi focali farmacoresistenti, con o senza crisi secondariamente generalizzate, che ricevevano da 1 a 3 farmaci antiepilettici (AEDs) concomitanti.

Sebbene il trattamento con PMN sia stato in generale ben tollerato negli studi di Fase III, le informazioni per la prescrizione negli Stati Uniti del PMN includono un avviso per gravi reazioni psichiatriche e comportamentali. Queste reazioni includono "aggressività, ostilità, irritabilità, rabbia e minacce omicide" e sono state osservate in pazienti con e senza l'uso concomitante di farmaci associati a questi eventi avversi (EAs).

Inoltre, la sezione dedicata alle avvertenze ed alle precauzioni del PMN riporta che i pazienti trattati con il PMN hanno manifestato "più reazioni avverse legate all'ostilità e all'aggressività, anche gravi, che hanno portato più frequentemente a riduzione della dose ed interruzione della terapia rispetto ai pazienti trattati con placebo".

Questo studio è un'analisi post hoc dei dati provenienti dai 4 trial di fase III precedentemente citati per determinare se il trattamento concomitante con levetiracetam (LEV) e/o topiramato (TOP) aumenti il rischio di eventi avversi legati all'ostilità ed all'aggressività. Gli eventi avversi relati al trattamento (TEAE) per eventi relativi all'ostilità ed all'aggressione sono stati determinati utilizzando *MedDRA*.

La popolazione di pazienti che è entrata nelle fasi in doppio cieco dei rispettivi studi di crisi focali includeva 1480 pazienti: 1038 hanno ricevuto PMN e 442 hanno ricevuto placebo. I risultati per la popolazione totale di PMN indicano che il 19.1% dei 47 pazienti + LEV/+TOP avevano TEAE correlati all'ostilità e all'aggressività, mentre nella popolazione -LEV / -TOP (n = 1072), solo l'11.9% ha avuto esperienza di TEAE correlati all'ostilità e all'aggressività (p = 0.14).

Nel sottogruppo LEV (pazienti che ricevono o non ricevono in co-trattamento il LEV), è stato riscontrato un tasso di irritabilità leggermente superiore per +LEV rispetto a -LEV (8.2% vs 6.9%). Una differenza simile è stata evidenziata nel sottogruppo TOP (pazienti che ricevono o non ricevono in co-trattamento il TOP), con un tasso leggermente più alto per +TOP rispetto a -TOP (9.4% vs 6.8%) e per +LEV/+TOP rispetto a -LEV/-TOP (10.6% vs 7.2%).

TEAE severi e gravi legati all'ostilità e all'aggressione sono risultati rari e si sono verificati con una frequenza simile indipendentemente dal concomitante trattamento con levetiracetam e/o topiramato.

Questa analisi post-hoc suggerisce che il trattamento concomitante con LEV e/o TOP pare non conferisca rischi aggiuntivi per i TEAE relati all'ostilità od all'aggressione. Comunque i pazienti con epilessia sottoposti a trattamento con PMN ed i loro *caregivers* dovrebbero essere consapevoli della possibile insorgenza del verificarsi dei TEAE correlati ad ostilità o aggressività nei pazienti che ricevono PMN, in mono o politerapia.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28830031>

Update linee guida pratiche: Efficacia e tollerabilità dei nuovi farmaci antiepilettici: trattamento dell'epilessia di nuova insorgenza

Kanner AM, Ashman E, Gloss D, Harden C, Bourgeois B, et al. Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: Treatment of new-onset epilepsy: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. Neurology. 2018

Nel 2004 l'Accademia Americana di Neurologia (AAN) e la Società Americana di Epilessia (AES) ha pubblicato le prime linee guida basate sull'evidenza dell'uso di 7 farmaci antiepilettici di seconda generazione (AEDs). Le linee guida per il felbamato (FBM) sono state pubblicate separatamente nell'epilessia intrattabile nel luglio 2016.

Dalla pubblicazione nel 2004 sono stati pubblicati nuovi studi per gli 8 AEDs di seconda generazione ed i 6 nuovi AEDs di terza generazione (eslicarbazepina [ESL], ezogabina [EZG], lacosamide [LCM], perampanel [PER], pregabalin [PGB] e rufinamide [RFN]).

La FDA ha approvato due vecchi AEDs (clobazam [CLB] e vigabatrin [VGB] in uso da decenni in Canada, Europa ed America Latina) per il trattamento di alcuni tipi di epilessia negli Stati Uniti.

Questo aggiornamento esamina le nuove prove di efficacia, sicurezza e tollerabilità di CLB, VGB e degli AEDs di seconda e terza generazione. Le linee guida del 2004 esaminano i meccanismi di azione, gli eventi avversi comuni e gravi (EAs) e le proprietà farmacocinetiche degli AEDs di seconda generazione. Questo articolo riassume i risultati, le conclusioni e le raccomandazioni delle linee guida sopracitate.

I criteri AAN del 2004 sono stati utilizzati per revisionare sistematicamente la letteratura (gennaio 2003-novembre 2015), per classificare gli studi pertinenti in base allo schema di valutazione terapeutica e collegare le raccomandazioni alla forza delle prove.

Diversi AEDs di seconda generazione sono efficaci per trattare l'epilessia focale di nuova insorgenza. Mancano dati di efficacia sulle crisi tonico-cloniche generalizzate (GTC) sempre di nuova insorgenza, sull'epilessia mioclonica giovanile e sull'efficacia degli AEDs di terza generazione nell'epilessia di nuova insorgenza.

L'LTG è probabilmente efficace nei pazienti di età ≥ 60 anni con epilessia focale di nuova insorgenza (uno studio di classe I ed un altro di classe II). In questi 2 studi, LTG è stato meglio tollerato rispetto al CBZ ma non al CBZ-CR (a rilascio controllato). Il GBP è probabilmente altrettanto efficace e meglio tollerato del CBZ-IR in pazienti di età ≥ 60 anni con epilessia focale di nuova insorgenza (uno studio di classe II).

Il LEV è probabilmente efficace quanto il CBZ-CR nei pazienti con epilessia focale di nuova insorgenza (uno studio di classe II). Gli eventi avversi (EAs) erano comparabili tra i 2 AEDs.

La ZNS è probabilmente efficace quanto l'CBZ-CR nei pazienti con epilessia focale di nuova insorgenza (uno studio di classe II). I due AEDs avevano una frequenza di AEs comparabile. I dati sono risultati insufficienti per confrontare l'efficacia di GBP, OXC e TPM con quella di CBZ-IR o CBZ-CR in pazienti con epilessia focale di nuova insorgenza o recidiva o crisi GTC non classificate (uno studio di classe III).

Il VGB è probabilmente meno efficace del CBZ-IR nell'epilessia focale di nuova insorgenza (uno studio di classe I ed uno studio di classe III). Inoltre, il VGB è associato ad un aumentato rischio di eventi avversi gravi.

Il PGB è probabilmente meno efficace dell'LTG alle dosi utilizzate nello studio, ma la dose di PGB era inferiore a quella normalmente utilizzata in pazienti con epilessia (uno studio di classe II). Dati provenienti da questo studio e da 3 studi sull'LTG esaminati nelle linee guida del 2014 suggeriscono che questo farmaco è probabilmente efficace nel trattamento dell'epilessia focale di nuova insorgenza. Non è possibile determinare se il TPM è equivalente al PHT nel trattamento di crisi di nuova insorgenza o ricorrenti nell'epilessia focale, nelle crisi GTC non classificate o nelle GE che presentano crisi di GTC (uno studio di classe II).

Nessun studio di alta qualità suggerisce che CLB, ESL, EZG, FBM, GBP, LCM, LEV, LTG, OXC, PER, PGB, RFN, TGB, TPM, VGB o ZNS siano efficaci nel trattamento dell'epilessia di nuova insorgenza.

Le prove non sono sufficienti per dimostrare l'efficacia degli AEDs in crisi GTC non classificate (nessuno studio ha avuto abbastanza pazienti con questo tipo di crisi).

Le raccomandazioni risultanti da questa update sono che: la lamotrigina deve (livello B) ed il levetiracetam e la zonisamide possono (Livello C) essere considerati per diminuire la frequenza delle crisi negli adulti con epilessia focale di nuova insorgenza.

L'LTG deve (livello B) e il gabapentin (GBP) può (Livello C) essere considerato nel diminuire la frequenza delle crisi in pazienti di età ≥ 60 anni con epilessia focale di nuova insorgenza. A meno che non ci siano problematiche correlate ad effetti avversi, l'etosuccimide o l'acido valproico devono essere considerati prima dell'LTG nel trattamento delle crisi di assenza dell'infanzia (livello B). Nessun studio di alta qualità suggerisce clobazam, eslicarbazepina, ezogabina, felbamato, GBP, lacosamide, LEV, LTG, oxcarbazepina, perampanel, pregabalin, rufinamide, tiagabina, topiramato, vigabatrin o ZNS nel trattamento dell'epilessia di nuova insorgenza perché non esistono studi di alta qualità negli adulti di varie età. Una recente strategia dell'FDA consente l'estrapolazione dell'efficacia tra le popolazioni; pertanto, per l'epilessia focale, l'eslicarbazepina e lacosamide hanno ricevuto l'approvazione, solo per uso pediatrico, come *add-on* o monoterapia in pazienti di età ≥ 4 anni e perampanel in monoterapia.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29898971>

Update linee guida pratiche: Efficacia e tollerabilità dei nuovi farmaci antiepilettici: trattamento dell'epilessia farmaco-resistente

Kanner AM, Ashman E, Gloss D, Harden C, Bourgeois B, et al. Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment-resistant epilepsy: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. Neurology. 2018

Questo articolo riassume l'aggiornamento dei risultati, delle conclusioni e delle raccomandazioni delle linee guida dell'Accademia Americana di Neurologia per la gestione delle epilessie focali resistenti al trattamento (TR) con farmaci antiepilettici di seconda e terza generazione (DAE). Nel 2004, l'*American Academy of Neurology (AAN)* e l'*American Epilepsy Society (AES)* hanno pubblicato una linea guida sul felbamato (FBM) ed un'altra linea guida su 8 farmaci antiepilettici di seconda generazione (AEDs). Dalla sua pubblicazione l'FDA ha approvato sei nuovi AEDs di terza generazione e 2 AED più vecchi per il trattamento delle epilessie TR.

Questo aggiornamento esamina le nuove evidenze sull'efficacia degli AEDs nella gestione delle TR e delle epilessie generalizzate (GE) nei bambini e negli adulti. L'FDA ha anche approvato un nuovo farmaco aggiuntivo, il brivaracetam, ed un'ulteriore indicazione per perampanel per le crisi tonico-cloniche generalizzate [GTC].

I criteri AAN del 2004 sono stati utilizzati per revisionare sistematicamente la letteratura (gennaio 2003-novembre 2015), per classificare gli studi pertinenti in base allo schema di valutazione terapeutica e collegare le raccomandazioni alla forza delle prove e sono state inclusi 42 articoli.

Quanto segue è stato stabilito come efficace per ridurre la frequenza delle crisi nelle TR (livello A): pregabalin e perampanel per l'epilessia focale dell'adulto TR (TRAFE); vigabatrin per TRAFE (non in prima linea di trattamento); rufinamide per la sindrome di Lennox-Gastaut (LGS) in terapia aggiuntiva.

Inoltre, devono essere considerati per ridurre la frequenza delle crisi (livello B): lacosamide, eslicarbazepina e topiramato a rilascio prolungato per TRAFE, tenendo conto che, rispetto al 2004, la produzione di ezogabina è stata interrotta; lamotrigina a rilascio prolungato per l'epilessia con crisi GTC TR negli adulti; levetiracetam, in terapia aggiuntiva per l'epilessia focale infantile TR (TRCFE) (1 mese a 16 anni), crisi TR GTC ed epilessia mioclonica giovanile TR; clobazam per LGS, in terapia aggiuntiva; zonisamide per TRCFE (6-17 anni); l'oxcarbazepina per TRCFE (1 mese-4anni).

La scelta dell'AED dipende dal tipo di crisi/sindrome, dall'età del paziente dalla, terapia concomitante, dalla tollerabilità, dalla sicurezza e dall'efficacia degli AEDs. Per pazienti pediatriche con epilessia focale TR non vi sono evidenze che la monoterapia con AEDs riduca la frequenza delle crisi e non sono stati identificati nuovi eventi avversi seri rispetto alle linee guida del 2004.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29898974>

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