



Carissimi Colleghi,

la Commissione Farmaco ha il piacere di inviarvi la newsletter N°9 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 antiepilettici nell'epilessia focale di nuova diagnosi: una metanalisi**

*Lattanzi S, Zaccara G, Giovannelli F, Grillo E, Nardone R, Silvestrini M, Trinkka E, Brigo F. Antiepileptic Mono-therapy in Newly Diagnosed Focal Epilepsy. A network meta-analysis. Acta Neurol Scand. 2018*

L'epilessia è uno dei disordini neurologici più comuni, coinvolgendo circa 70 milioni di pazienti in tutto il mondo con un'incidenza da 16 a 51 per 100.000 abitanti. L'obiettivo principale del *management* di questa patologia è ottenere la libertà dalle crisi limitando l'insorgenza di eventi avversi (EA) e la monoterapia rappresenta l'opzione terapeutica migliore per i pazienti di nuova diagnosi.

Si prevede che circa la metà dei pazienti sarà libera da crisi dopo il primo trattamento con un AED appropriato, che potrebbe essere mantenuto per tutta la vita. Questo alto tasso di risposta è rassicurante, ma rende fondamentale la scelta del farmaco iniziale: controllare le crisi, avere un'ottima tollerabilità ed il minor numero di EA.

Ci sono poche evidenze in letteratura su come dovrebbe essere scelto il primo AED e le raccomandazioni pratiche sono per lo più empiriche. A riguardo, è necessario utilizzare l'anamnesi del paziente ed il suo profilo farmacologico ed il trattamento deve essere attentamente individuato tenendo conto delle variabili correlate al paziente, quali età, comorbidità, trattamenti concomitanti e caratteristiche dei farmaci come tollerabilità, farmacocinetica e facilità di dosaggio. Tutti questi fattori limitano, di fatto, il numero di AED che possono essere utilizzati.

La carbamazepina a rilascio controllato (CBZ-CR) è comunemente considerata il farmaco di scelta come comparatore attivo in quanto la sua efficacia somministrata in monoterapia in prima linea a pazienti con epilessia focale di nuova diagnosi è stata determinata da diversi studi di classe I.

Di recente gli antiepilettici (AED) di seconda e terza generazione sono stati comparati direttamente alla CBZ-CR come monoterapia iniziale per l'epilessia focale di nuova insorgenza ma, con l'unica eccezione per un trial randomizzato che ha comparato pregabalin (PGB) e lamotrigina (LMT), non sono stati effettuati altri *trial head-to-head*.

Per questo motivo è stata realizzata questa network metanalisi per stimare l'efficacia comparativa e la tollerabilità delle monoterapie con AED in pazienti adulti con nuova diagnosi di epilessia focale.

Sono stati considerati studi randomizzati, in doppio cieco e con gruppi paralleli che comparavano ogni AED con la CBZ-CR in adulti con epilessia focale di nuova diagnosi non ancora in trattamento. Le misure di *outcome* considerate sono state la libertà dalle crisi per 6 e 12 mesi, l'insorgenza di eventi avversi associati al trattamento (TEAE) e l'abbandono della terapia in seguito a questi ultimi.

I pazienti reclutati dagli studi dovevano rispettare i seguenti criteri: qualsiasi genere ed etnia, età maggiore di 16 anni, epilessia focale non trattata di nuova diagnosi (focale semplice, focale complessa o crisi generalizzate tonico-cloniche). Sono stati esclusi studi condotti esclusivamente in pazienti anziani (> di 60 anni) o che usavano come comparatore altri farmaci rispetto alla CBZ-CR.

Sono stati inclusi nella metanalisi quattro trial (*Brodie et al., 2007, Baulac et al., 2012, Baulac et al., 2017, Trinkka et al., 2018*) che hanno reclutato 2856 pazienti, 1445 in trattamento con CBZ-CR e 1411 con altri AED. Gli AED utilizzati in

monoterapia comparati con CBR-CR sono stati levetiracetam (LEV), zonisamide (ZNS), lacosamide (LCM) ed esclicarbazepina acetato (ESL) ed il numero di pazienti per tipo di terapia sono stati nello specifico: LEV (n=285), CBZ-CR (n=291), ZNS (n=281), CBZ-CR (n=300), LCM (n=444), CBZ-CR (n=442), ESL (n=401) e CBZ-CR (n=412).

Tre dei trial hanno incluso pazienti con crisi generalizzate tonico-cloniche con percentuali tra il 9.3% e 20.3% dell'intera popolazione di studio.

Non sono state evidenziate differenze statisticamente significative nei pazienti *seizure free* a 6 e 12 mesi e nell'insorgenza di TEAE tra LEV, ZNS, LCM, ESL comparati con CBZ-CR.

Nell'analisi per l'abbandono della terapia in seguito a TEAE, nel confronto diretto, il trattamento con LCM è stato associato con un più basso tasso di abbandono rispetto alla CBZ-CR (OR 0.659, 95% CrI 0.428-0.950), ciò può essere parzialmente spiegato dall'età avanzata della popolazione arruolata nello studio.

I farmaci LEV, ZNS, LCM ed ESL sono efficaci come trattamenti iniziali, in monoterapia, in pazienti adulti con epilessia focale di nuova diagnosi e possono rappresentare perciò delle alternative alla CBZ-CR. Questa metanalisi non ha dimostrato nessuna differenza significativa nell'efficacia (libertà dalle crisi da 6 a 12 mesi) con nessun nuovo AED in pazienti adulti con epilessia focale di nuova diagnosi.

I risultati di questa meta-analisi condividono le limitazioni dovute all'assenza di un controllo placebo. La valutazione della non inferiorità dei nuovi AED sulla CBZ-CR non esclude che i trattamenti potrebbero non essere più efficaci del placebo. Tuttavia, l'efficacia di CBZ-CR come monoterapia di prima linea per l'epilessia focale è stata ampiamente riconosciuta ed è generalmente considerata il miglior comparatore. Non sono stati inoltre confrontati i risultati in base al dosaggio utilizzato e l'ESL e la LCM sono stati titolati a dosaggi più alti delle dosi massime efficaci raccomandate per la terapia aggiuntiva.

È tuttavia improbabile che in futuro il settore promuova pragmatici confronti diretti, in quanto nessuna compagnia farmaceutica correrà il rischio di eseguire una nuova sperimentazione che produce risultati sfavorevoli al proprio farmaco già testato e le attuali linee guida dell'agenzia europea del farmaco (EMA) richiedono solo un confronto con lo standard di trattamento. In futuro, una migliore comprensione della fisiopatologia dell'epilettogenesi e di nuove strategie per identificare altri bersagli molecolari potrebbe consentire lo sviluppo di AED più efficaci e sicuri.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30194755>

### **Sospensione della terapia con carbamazepina a causa di preoccupazioni sulle conseguenze a lungo termine dell'induzione enzimatica**

*Mäkinen J, Rainesalo S, Raitanen J, Saarinen J, Sandell S, Peltola J. Discontinuation of carbamazepine due to concerns of long-term consequences of enzyme induction. Epilepsia Open. 2018*

L'epilessia richiede spesso un trattamento a lungo termine, anche per tutta la vita, con farmaci antiepilettici (AED). L'obiettivo della terapia antiepilettica è sempre la libertà dalle crisi con il minor numero possibile di eventi avversi (EA). La carbamazepina (CBZ) è considerata il trattamento di scelta nell'epilessia focale, anche se una serie di nuovi AED ben tollerati ed efficaci sono stati commercializzati negli ultimi 2 decenni. Oltre che nell'epilessia, la CBZ è utilizzata in modo ottimale nel trattamento delle sindromi dolorose nevralgiche, nell'emicrania ed in alcune condizioni psichiatriche.

La CBZ, come noto, è un potente induttore del sistema enzimatico del citocromo P450 (CYP450) che, oltre alla loro funzione sul metabolismo dei farmaci, sono anche coinvolti nelle vie metaboliche endogene.

Gli AED di seconda generazione hanno proprietà inducenti deboli od inesistenti. Ad oggi, una riduzione dei livelli di Colesterolo totale è stata documentata dopo lo *switch* da AED inducenti (CBZ o fenitoina) a lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, topiramato o zonisamide. La principale preoccupazione è che gli AED possano contribuire nell'insorgere o peggiorare le patologie vascolari e di conseguenza, è stato proposto che la CBZ non dovrebbe essere considerata come terapia di prima linea nell'epilessia focale di nuova diagnosi. Il trattamento con CBZ è infatti noto per la sua influenza sul profilo lipidico, sugli steroidi e sul metabolismo della vitamina D, ma ancora poco è noto sul possibile *outcome* in seguito allo *switch* da CBZ in pazienti *seizure free*.

In questo studio vengono fornite informazioni pratiche relative alla sospensione della CBZ a causa di preoccupazioni sugli effetti a lungo termine dell'induzione enzimatica (EI) da 3 diversi punti di vista: la prospettiva del paziente, l'esito sulle crisi ed i parametri di laboratorio (lipidi, globulina legante gli ormoni sessuali [SHBG], steroidi e vitamina D).

L'*endpoint* principale è stato quello di chiarire l'importanza di questi dati sui singoli parametri per decidere se continuare il trattamento con CBZ.

I pazienti con epilessia focale (di età maggiore di 18 anni), trattati all'ospedale universitario di Tampere, sono stati identificati dal registro dei pazienti. Sono stati inclusi i pazienti in trattamento con CBZ, in mono o politerapia, sia quelli in cui vi erano dubbi sul continuare o sospendere il trattamento. Questa situazione è stata definita come *baseline*.

Il gruppo che ha interrotto il trattamento è stato suddiviso in 2 sottogruppi: *switch* da CBZ ad un nuovo AED o diminuzione graduale del dosaggio della CBZ senza conversione ad altro AED.

I pazienti che hanno preferito continuare con la CBZ sono stati designati come gruppo di controllo per quelli sottoposti ad interruzione della CBZ.

Cinquantotto pazienti in trattamento con CBZ per epilessia focale sono stati valutati per l'interruzione del trattamento in seguito alla possibile insorgenza di eventi avversi (EA) a lungo termine; di questi 34 hanno interrotto la terapia e 24 hanno continuato la CBZ. L'*outcome* primario è stata la libertà dalle crisi a sei mesi (pazienti *seizure free* o *non-seizure free*; entrambi in trattamento con dosi terapeutiche) e sono stati inoltre ottenuti campioni di siero prima il trattamento e 3 mesi dopo per valutare: colesterolo totale (Col-Tot), lipoproteine a bassa densità (LDL), lipoproteine ad alta densità (HDL), trigliceridi, globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG), testosterone libero ed i livelli di 25-idrossivitamina D. È stato considerato un intervallo di 3 mesi per garantire un tempo sufficiente per la completa risoluzione dell'induzione del CYP450.

Dei 58 pazienti che hanno preso parte allo studio, 24 hanno deciso di continuare la CBZ, 10 hanno discontinuato la terapia con la CBZ (di cui 7 *seizure free*) per passare ad altri AED, e 24 (di cui 13 *seizure free*) hanno avuto uno *switch* da CBZ a qualche altro AED (8 a eslicarbazepina acetato, 8 a lacosamide, 7 a levetiracetam ed uno a gabapentin). Le principali motivazioni che influenzano le decisioni individuali di continuare il trattamento con CBZ sono state: 11 per insorgenza di ansia per paura di ricadute, 7 per problematiche sociali e lavorative, 2 per assenza di preoccupazione riguardo gli EA a lungo termine e 4 per motivi personali.

Ne è risultato che i pazienti *seizure free* avevano una probabilità di 5 volte superiore di ricorrenza delle crisi in seguito ad interruzione della terapia con CBZ (CI 95% [CI 0.51-49.3];  $p = 0.17$ ).

Per quanto riguarda i prelievi ematici, eseguiti ad una distanza tra 91 a 334 giorni (in media 141 giorni), sono state evidenziate significative diminuzioni nelle concentrazioni del Col-tot sierico (16%), delle HDL (11%), delle LDL (18%) del SHBG (18%) nei livelli di testosterone libero (39%) nel gruppo che ha interrotto il trattamento rispetto a quelli che hanno continuato la CBZ, mentre non vi sono state modifiche significative nelle concentrazioni sieriche di trigliceridi e vitamina D.

In conclusione, l'interruzione della CBZ in pazienti *seizure free* sembra perciò essere causa di moderato, ma previsto, rischio di ricaduta e per quanto riguarda il potenziale di EA cronici legati alla terapia nel lungo termine, la pratica clinica di effettuare lo *switch* da CBZ ad altri AED non inducenti dovrebbe essere tenuta in considerazione. La CBZ è responsabile di aumentati livelli di lipidi ematici, alterazioni nella funzione riproduttiva maschile e potenziali interazioni farmacologiche (specialmente con le statine). Pertanto, l'uso della CBZ è problematico, in particolare nell'epilessia post-traumatica e nei pazienti con un aumentato rischio di patologia vascolare

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6119761/>

### **Clearance dei farmaci antiepilettici durante la gravidanza ed implicazioni cliniche per le donne con epilessia**

Voinescu PE, Park S, Chen LQ, Stowe ZN, Newport DJ, Ritchie JC, Pennell PB. *Antiepileptic drug clearances during pregnancy and clinical implications for women with epilepsy. Neurology. 2018*

Le alterazioni farmacocinetiche pronunciate, incluso l'aumentato volume di distribuzione, un'elevata clearance renale e l'induzione del metabolismo epatico sono una sfida per la gestione dell'epilessia durante la gravidanza. Conoscere le variazioni di clearance gestazionale, che variano anche in base all'età, può aiutare a guidare il *timing* e gli aggiustamenti della dose di farmaci antiepilettici (AED) e contribuire a mantenere la stabilità delle crisi durante la gravidanza.

In uno studio precedente, è stato dimostrato come la clearance della lamotrigina aumenti significativamente durante la gravidanza. Perciò usando dati clinici precedenti è stata determinata una concentrazione target individualizzata degli AED ed è stato calcolato il rapporto della concentrazione target (RTC) come predittore significativo del peggioramento

delle crisi, identificando una soglia RTC di 0.65. Al contrario, è stato dimostrato come la clearance della carbamazepina non cambi sostanzialmente durante la gravidanza ed il peggioramento delle crisi non è stato associato ad un RTC inferiore.

Pertanto, mentre il monitoraggio terapeutico (TDM) con lamotrigina è critico, quello della carbamazepina potrebbe essere non necessario per tutte le donne in gravidanza.

In questo studio prospettico ed osservazionale, attraverso la raccolta dei dati clinici e le concentrazioni sieriche di AED in gravidanza, sono stati analizzati i *range* ed il decorso temporale delle modifiche di *clearance* per i seguenti AED: levetiracetam, oxcarbazepina, topiramato, fenitoina e valproato. *Endpoint* secondario è stato determinare se fosse ridotta la concentrazione sierica di AED associata ad una maggiore frequenza delle crisi.

Le donne con epilessia sono state reclutate prima o all'inizio della gravidanza e prospetticamente seguite per tutta la gravidanza ed il primo anno dopo il parto compilando diari quotidiani con le dosi di AED, aderenza e crisi insorte. Sono stati effettuate le misurazioni della concentrazione degli AED ogni 1-3 mesi.

La *clearance* degli AED in ciascun trimestre sono stati confrontati con una baseline di *clearance* di donne non in gravidanza utilizzando un modello di regressione lineare misto, con aggiustamenti per età, etnia ed ore post-dose.

Sono stati confrontati i valori di RTC tra le donne con e senza un peggioramento delle crisi ogni trimestre. Le donne con epilessia che pianificavano una gravidanza oppure ad un'età gestazionale (GA) minore di 16 settimane sono state sottoposte a screening per l'inclusione in un'indagine prospettica osservazionale sulle alterazioni farmacocinetiche degli AED durante la gravidanza dal dicembre 2002 al novembre 2007. Ad ogni visita effettuata ogni 3 mesi, venivano valutate le crisi giornaliere ed effettuati i prelievi ematici con registrazione del tempo trascorso dall'ultima dose. Sono stati raccolti campioni separati per scopi di ricerca e clinici.

Quaranta donne per un totale di 44 gravidanze sono rientrate nei criteri di inclusione. Trentadue gravidanze sono state escluse per non aderenza alla terapia ed assenza di valori di clearance al *baseline* o durante la gravidanza. Tutte le partecipanti con AED non interagenti in mono o politerapia sono state incluse nell'analisi della clearance. Solo le partecipanti in trattamento mono-terapico con AED sono state incluse nell'analisi di frequenza delle crisi e RTC.

Le clearance è stata analizzata per levetiracetam (n = 18 gravidanze), oxcarbazepina (n = 4), topiramato (n = 10), valproato (n = 5) e fenitoina (n = 7).

Il picco di clearance del LEV si verifica nel primo trimestre, 1.71 volte di più rispetto alla clearance basale ( $p < 0.0001$ ). I valori di clearance rimangono significativamente aumentati rispetto al basale per il resto della gravidanza ed è stata riportata una grande variabilità interindividuale. Sono stati notati cambiamenti significativi nella clearance per oxcarbazepina e topiramato, con un picco nel secondo trimestre di 1.63 maggiore rispetto al *baseline* ( $p = 0.0001$ ) per l'oxcarbazepina e 1.39 volte ( $p = 0.025$ ) per il topiramato; i valori aumentati sono perdurati nel terzo trimestre. Nessun cambiamento significativo nella clearance, sempre rispetto ai valori baseline, si è verificato per la fenitoina, totale o libera, e per il valproato.

Quindici donne in monoterapia AED con storia di crisi e concentrazioni di AED documentate sia al baseline che in almeno un trimestre di gravidanza sono state reclutate per l'analisi delle crisi: 4 in trattamento con levetiracetam, 1 con oxcarbazepina, 2 con fenitoina, 3 con topiramato e 5 con acido valproico. Il peggioramento della frequenza delle crisi si è verificato nel 40% delle partecipanti in almeno un trimestre. Questo peggioramento è stato associato a un RTC più basso nel primo trimestre ( $p = 0.012$ ), secondo trimestre ( $p = 0.042$ ) e per l'intera gravidanza ( $p = 0.004$ ), ma non per il terzo trimestre. Inoltre, è stato associato un RTC  $< 0.65$  con il peggioramento delle crisi e RTC  $> 0.65$  con stabilità e miglioramento della frequenza delle crisi.

Nonostante sia stata effettuata la valutazione in sole 4 gravidanze, è stata dimostrata una differenza significativa nella clearance dell'oxcarbazepina nel secondo e terzo trimestre.

Riassumendo la *clearance* massima media è stata raggiunta per levetiracetam nel primo trimestre (1.71 volte la clearance rispetto al *baseline*) ( $p = 0.0001$ ), oxcarbazepina nel secondo trimestre (1.63 volte) ( $p = 0.0001$ ) e topiramato nel secondo trimestre (1.39 volte) ( $p = 0.025$ ) ed in 15 donne in monoterapia con AED, l'aumento della frequenza delle crisi nel primo, secondo ed in tutti i trimestri era associata a un RTC inferiore ( $p < 0.05$ ). La clearance degli AED varia significativamente dal primo trimestre per levetiracetam e dal secondo trimestre per oxcarbazepina e topiramato nelle donne in gravidanza. L'RTC inferiore è risultato associato al peggioramento delle crisi.

Va sottolineato come si tratti di uno studio preliminare che non consente conclusioni definitive, ma suggerisce risultati clinicamente rilevanti che richiedono conferma in futuro, in particolare per il topiramato e l'oxcarbazepina. Il risultato

di un RTC inferiore nei diversi trimestri suggerisce che nella pratica clinica ambulatoriale, possibili cambiamenti nel dosaggio degli AED durante la gravidanza possono essere clinicamente importanti per la salute del paziente.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30185446>

### **L'influenza di carbamazepina, lamotrigina e levetiracetam sui marker di rischio vascolare e sugli ipo-lipidemizzanti in pazienti anziani**

*Mintzer S, Trinka E, Kraemer G, Chervoneva I, Werhahn KJ. Impact of carbamazepine, lamotrigine, and levetiracetam on vascular risk markers and lipid-lowering agents in the elderly. Epilepsia. 2018*

Numerosi studi hanno suggerito che l'induzione enzimatica di vari farmaci antiepilettici (AED) aumenti significativamente i livelli di lipidi e la proteina C-reattiva (CRP) del siero. È stato dimostrato come pazienti che assumono carbamazepina (CBZ), fenitoina (PHT), o fenobarbital abbiano concentrazioni lipidiche più elevate e una CRP superiore rispetto a pazienti in trattamento con altri farmaci.

Sono stati inoltre evidenziati aumenti nei lipidi sierici dopo l'inizio del trattamento con CBZ ed i pazienti che effettuano uno *switch* da CBZ o PHT ad altri AED, con minori o nessun effetto sul citocromo P450 (CYP), hanno una significativa diminuzione di questi *marker*. Ad oggi, non vi sono studi randomizzati sugli effetti degli AED sui lipidi e soprattutto vi sono pochi dati sui pazienti anziani. Quest'ultimo è il gruppo più a rischio di potenziale iper-lipidemia indotta da AED, visti i loro alti tassi di malattie cardiovascolari e cerebrovascolari.

Esiste una chiara evidenza farmacocinetica dell'interazione tra CBZ e molte statine; queste ultime sono metabolizzate dal sistema CYP, che è fortemente indotto da CBZ, ed è stato perciò misurato l'impatto della CBZ sui pazienti trattati con statine e non trattati con statine, ottenendo una misura dell'interazione farmacologica sui livelli lipidici rispetto alla CBZ da sola al fine di esaminare i marcatori sierologici del rischio vascolare in pazienti anziani in trattamento con farmaci AED in un contesto randomizzato e per determinare se la carbamazepina riduce l'efficacia degli inibitori della *idrossimetilglutaril (HMG)-CoA reduttasi (statine)*.

Questo studio randomizzato, in doppio cieco e multicentrico a gruppi paralleli è stato un'analisi *post hoc* di dati provenienti da studi effettuati in Germania, Austria e Svizzera, per valutare l'efficacia e la tollerabilità di 3 diversi AED, con un follow-up di 58 settimane, per il trattamento dell'epilessia di nuova insorgenza in pazienti anziani. Lo studio ha compreso una titolazione di 6 settimane seguita da un periodo di mantenimento di 52 settimane ed i pazienti sono stati randomizzati 1:1:1 a CBZ a rilascio controllato, LTG o LEV.

In questo studio sono stati inclusi 362 pazienti con età superiore ai 60 anni mai trattati con AED con una tra le seguenti caratteristiche: due crisi epilettiche spontanee all'anamnesi di cui una negli ultimi 6 mesi, una crisi più attività epilettiforme all'elettroencefalografia (EEG) o una lesione rilevante e duratura evidenziata all'*imaging*. Dopo la randomizzazione, l'AED in studio è stato titolato 6 settimane a dosi target iniziali di 400 mg/die per CBZ, 100 mg/die per LTG, o 1000 mg/die per LEV.

Dopo aver raggiunto le dosi *target*, sono stati permessi aggiustamenti della dose secondo tollerabilità e controllo delle crisi con dosi comprese tra 200 e 1200 mg per CBZ, 50 e 300 mg per LTG e 500 e 3000 mg per LEV.

Tra i pazienti che non assumono agenti ipolipemizzanti, quelli trattati con CBZ avevano livelli di Colesterolo totale superiore di 16.6 mg/dl rispetto a quelli trattati con LEV, con una differenza marginalmente significativa ( $P = 0.053$ ). Differenze nei livelli di HDL-C tra i pazienti che non assumevano agenti ipolipemizzanti erano minime e non significative, così come le differenze nei livelli di LDL-C.

Sono state riscontrate delle differenze nei valori per genere (sesso maschile o femminile) dovute ad interazioni; infatti, gli uomini trattati con CBZ avevano un più alto LDL-C e non-HDL-C (calcolato come Col-tot meno HDL) rispetto ai pazienti, sempre di sesso maschile, trattati con LTG o LEV ( $P < 0.05$  per CBZ vs LTG e  $P < 0.01$  per CBZ vs LEV) mentre non c'era alcuna differenza tra LTG e LEV.

Al contrario, tra le donne, i livelli di LDL-C e HDL-C erano più alti nel gruppo trattato con LEV e più bassi nel gruppo trattato con LTG ( $P = 0.023$  e  $P = 0.004$  rispettivamente), con il gruppo CBZ su valori intermedi. I trigliceridi (TRIG) non sono stati influenzati dai farmaci o dall'uso di agenti ipolipemizzanti; tuttavia, anche in questo caso, è stata documentata una differenza dovuta dal genere.

Tra gli uomini, i TRIG erano significativamente più alti in quelli che assumevano CBZ ( $P = 0.01$  vs entrambi LTG e LEV); nelle donne, quelli che assumevano CBZ avevano livelli significativamente più bassi di TRIG rispetto a quelle che assumevano LTG ( $P = 0.044$ ).

L'Ip (a) è risultata essere più alta sia nel gruppo CBZ che nel gruppo LEV rispetto a quello LTG ( $P < 0.05$ ). I pazienti trattati con CBZ avevano livelli più alti di CRP che i pazienti in terapia con LTG ( $P = 0.006$ ) e nessuna differenza significativa tra gli altri gruppi.

I pazienti in trattamento con agenti ipolipemizzanti avevano livelli lipidici inferiori rispetto a quelli in trattamento, indipendentemente da quale AED stessero assumendo, così come previsto.

È stata messa in evidenza una grande differenza nelle concentrazioni lipidiche plasmatiche tra i pazienti che assumevano LEV o LTG insieme agli ipolipidizzanti rispetto a coloro che non assumevano questi ultimi. Una lieve differenza è stata invece evidenziata confrontando pazienti in trattamento con CBZ più ipolipidizzanti rispetto a coloro che assumevano solo CBZ.

L'analisi dei dati ha dimostrato un'interazione statisticamente significativa tra AED e farmaci ipolipemizzanti per i valori di Col-tot ( $P = 0.035$ ) e LDL-C ( $P = 0.094$ ).

Sono necessari ulteriori studi per chiarire gli effetti degli AED sui lipidi in modo più dettagliato e poiché la CBZ è comunemente usata come braccio di trattamento standard nei *trial* europei, futuri studi randomizzati su questi farmaci dovrebbero pianificare in modo specifico la misurazione dei lipidi prima e dopo il trattamento per chiarire le ambiguità presenti in questi risultati. Nonostante le limitazioni ed alcune incongruenze, questi dati alimentano la preoccupazione che gli AED che inducono il CYP, come la CBZ, possano influenzare negativamente i marcatori di rischio vascolare; questi dati inoltre forniscono una forte evidenza che la CBZ influisce sull'azione primaria degli agenti ipolipemizzanti, rendendo la scelta di questo farmaco erronea per i pazienti a rischio di patologie vascolari.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30178473>

### **Considerazioni sul dosaggio della rufinamide in pazienti con sindrome di Lennox-Gastaut: risultati di un trial di fase III e dati clinici real-world**

*Kothare S, Kluger G, Sachdeo R, Williams B, Olhaye O, Perdomo C, Bibbiani F. Dosing considerations for rufinamide in patients with Lennox-Gastaut syndrome: Phase III trial results and real-world clinical data. Seizure. 2017*

La sindrome di Lennox-Gastaut (LGS) è una delle forme più gravi di epilessia ad esordio infantile, che rappresenta circa l'1-4% di tutti i casi di epilessia infantile, con un picco d'insorgenza tra i 3 ed i 5 anni. La LGS ha un'eziologia sconosciuta ed è caratterizzata da una triade di sintomi, tra cui la compromissione della funzione cognitiva, complessi lenti punta-onda all'elettroencefalogramma (EEG) e vari tipi di crisi. L'obiettivo del trattamento è la riduzione delle crisi con farmaci antiepilettici (AED) limitando gli eventi avversi (EA) e fornire al paziente la migliore qualità di vita possibile.

Le farmacoterapie per il trattamento della LGS prevedono rufinamide (RFM), clobazam, valproato, lamotrigina, topiramato, felbamato, zonisamide, levetiracetam ed il cannabidiolo di recente approvazione. Tra queste la RFM, un derivato triazolico strutturalmente dissimile da altri farmaci AED, è indicato come trattamento aggiuntivo nelle crisi da LGS nei pazienti pediatrici di età pari o superiore ad un anno e negli adulti.

Le analisi farmacocinetiche (PK) e farmacodinamiche (PD) hanno dimostrato una correlazione positiva tra le concentrazioni plasmatiche di RFM ed un migliore controllo delle crisi, sebbene gli AE siano maggiormente presenti in pazienti con concentrazioni plasmatiche più elevate.

In generale, la RFM può causare l'insorgenza di EA moderati ed ha un basso potenziale di interazioni farmaco-farmaco. L'interazione principale e clinicamente rilevante è con il valproato, che sostanzialmente riduce la clearance della RFM e diminuiti livelli sierici di RFM sono stati osservati quando co-somministrata con fenitoina, fenobarbital, primidone, carbamazepina e vigabatrin. Inoltre la RFM diminuisce le concentrazioni plasmatiche di carbamazepina e lamotrigina dal 7% al 13%, mentre aumenta i livelli plasmatici di fenobarbital dall'8% al 13% e della fenitoina dal 7% al 21%. L'emivita della RFM è relativamente breve, da 6 a 10 ore, e le sue concentrazioni plasmatiche aumentano lentamente. L'efficacia della RFM nella LGS è stata dimostrata in uno studio di fase III in doppio cieco, controllato con placebo con un'estensione in aperto (OLE). È stato inoltre descritto l'uso della RFM per il trattamento di pazienti affetti da LGS nella pratica clinica, fornendo ulteriori dati sugli schemi di dosaggio. In questo studio sono stati presi in considerazione i dati clinici relativi al dosaggio/titolazione rispetto all'insorgenza di AE, all'uso concomitante di AED e al dosaggio per pazienti pediatrici e adulti.

Lo studio principale di fase III in doppio cieco, controllato con placebo ha avuto una durata di 84 giorni e ha coinvolto 138 pazienti con LGS, di età compresa tra 4 e 30 anni (una mediana di 12 anni), che sono stati randomizzati a ricevere RFM (N = 74) o placebo (N = 64). L'OLE a lungo termine dello studio in doppio cieco ha coinvolto 124 pazienti che hanno partecipato per una durata media di 432 giorni (*range* 10-1149 giorni).

I criteri di inclusione per lo studio principale richiedevano un'anamnesi con vari tipi di crisi (anche atipiche e *drop attack*), 90 crisi nel mese precedente, *pattern* con complessi di picco-onda lenti e l'uso da 1 a 3 AED a dose fissa. Dopo un periodo *baseline* di 28 giorni, i pazienti hanno iniziato un periodo di titolazione di 14 giorni, seguito dal mantenimento di 70 giorni, per un periodo di studio totale in doppio cieco di 84 giorni.

Ai pazienti è stata somministrata una dose iniziale di circa 10 mg/ kg/die, con un *target* di dosaggio di 45 mg/kg/die od una dose massima giornaliera per peso.

Lo schema di titolazione dello studio OLE per i pazienti che hanno ricevuto placebo durante lo studio principale e sono passati a RFM è stato simile a quello dello studio principale, ossia un trattamento iniziale con 10 mg/kg/die seguito da un incremento a 25-60 mg/kg/die in 1-2 settimane.

La dose media dopo il periodo di titolazione da 7 a 14 giorni è stata di circa 1700 mg/die. La dose *target* (45 mg/kg/die) è stata raggiunta nell'87.8% (n = 65) dei pazienti trattati; 50 (76.9%) hanno raggiunto la dose *target* su un programma di 7 giorni, mentre i rimanenti 15 (23.1%) hanno seguito un periodo di titolazione di 14 giorni. Nello studio OLE la dose media di RFM è stata di 1800 mg/die (52.9 mg/kg/die).

Rispetto a quelli trattati con placebo, i soggetti trattati con RFM hanno avuto una riduzione significativa delle crisi totali (32.7% vs 11.7%, p = 0.0015) e delle *drop seizure* (decremento del 42.5% rispetto ad un aumento dell'1.4%, p <0.0001). Inoltre, un numero significativamente maggiore di pazienti nel gruppo RFM rispetto al placebo, hanno riportato miglioramenti nella gravità delle crisi (53.4% vs 30.6%; p = 0.0041) ed hanno riscontrato una riduzione del 50% della frequenza delle crisi (cioè un tasso di risposta del 50% più elevato sempre rispetto al placebo) sia per le crisi totali (31.1% vs 10.9%; p = 0.0045) sia per le crisi tonico-atoniche (42.5% vs 16.7%; p = 0.002).

Per lo studio in estensione OLE, poiché la durata variava tra i 43 centri in 9 nei paesi in cui è stato condotto, l'efficacia è stata misurata su 6 coorti di pazienti separatamente, in base alla durata minima del loro trattamento con RFM: 6, 12, 18, 24, 30 o 36 mesi.

Rispetto al basale, la frequenza mediana delle crisi è risultata ridotta in ogni coorte. La riduzione della frequenza delle crisi è continuata per i pazienti trattati con RFM durante lo studio principale, mentre i pazienti che avevano avuto precedentemente il placebo, in seguito allo *switch* a RFM, hanno avuto una riduzione media delle crisi totali del 22% dopo 2 settimane di trattamento.

Per quanto riguarda i dati provenienti da studi *real world*, sebbene gli studi in diverse popolazioni di pazienti e l'uso di modelli diversi non possano essere confrontati direttamente, è possibile riconoscere un modello di dosaggio, titolazione ed insorgenza di AE.

Rispetto ad altri studi sulla RFM nella LGS, la dose *target* è notevolmente più alta e la velocità di titolazione è più veloce che nella Fase III/OLE e mentre il tasso di eventi avversi è generalmente più elevato negli studi di fase III e OLE rispetto ad altri studi, il tasso di efficacia è generalmente coerente. Questi dati danno credito alla nozione che un approccio "*low e slow*" al dosaggio e alla titolazione è associato a risultati di trattamento di maggiore efficacia e tollerabilità. Poiché la maggior parte dei nuovi farmaci viene dosata maggiormente e con una titolazione più rapida durante lo sviluppo clinico rispetto a ciò che viene usato nel mondo reale, "*start low and go slow*" è un normale adattamento clinico.

In base alle evidenze presenti in letteratura, gli autori di questo studio consigliano che i pazienti dovrebbero iniziare con una dose di RFM di 5-10 mg/kg/die. Dopo 1 o 3 giorni di trattamento, la dose può essere aumentata a 15-20 mg/kg/die, a quel punto i clinici dovrebbero valutare la risposta al trattamento e, se non viene osservato alcun miglioramento clinico, la dose di RFM non deve essere ulteriormente aumentata. La dose massima che deve essere somministrata dovrebbe essere di 40-50 mg/kg/die e non dovrebbe essere superata in assenza di una risposta adeguata. La correzione della dose in pazienti pediatriche che sono contemporaneamente trattati con RFM e valproato dovrebbe essere presa in considerazione.

Perciò sembra che il trattamento con RFM sia efficace, mostrando riduzioni del 50% nella frequenza delle crisi e che abbia un buon profilo di sicurezza. Gli eventi avversi comuni si verificano tipicamente entro le prime settimane dall'inizio del trattamento, ma una titolazione più lenta, come dimostrato in numerosi studi retrospettivi e prospettici,

dovrebbe comportarne una minore incidenza. Considerando questo profilo di sicurezza favorevole, bisognerebbe prendere in considerazione la RFM prima di iniziare altri AED come il felbamato in pazienti con crisi refrattarie associate a LGS.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28284045>

### **Efficacia comparativa di otto farmaci antiepilettici in adulti con epilessia focale refrattaria: influenza dell'età, del sesso e della sequenza per la quale questi farmaci sono stati commercializzati.**

*Mäkinen J, Peltola J, Raitanen J, Alapirtti T, Rainesalo S. Comparative effectiveness of eight antiepileptic drugs in adults with focal refractory epilepsy: the influence of age, gender, and the sequence in which drugs were introduced into the market. J Neurol. 2017*

L'epilessia è un disturbo cronico che spesso richiede un trattamento con farmaci antiepilettici (AED) per tutta la vita. Durante l'ultimo decennio, è stato introdotto un nuovo AED per uso clinico quasi su base annuale e questo rende sempre più difficile per il clinico fare una scelta razionale su quale farmaco somministrare, soprattutto in pazienti con epilessia resistente. La tollerabilità e l'efficacia dei nuovi AED sono stati evidenziati in *trial* normativi, ma i loro criteri rigorosi di dosaggio limitano la quantità di dati utili che possono essere utilizzati nella pratica clinica.

Sia la Lega Internazionale contro l'Epilessia (ILAE) che l'Agenzia europea del farmaco (EMA) hanno sottolineato l'importanza di raccogliere dati a lungo termine come *endpoint* per i trial clinici degli AED, poiché questo fornirebbe informazioni che possono essere applicate prontamente nella pratica.

Il primo obiettivo di questo studio è stato determinare il tasso di ritenzione, nel lungo periodo, di otto AED comunemente utilizzati come terapia aggiuntiva negli adulti con epilessia focale refrattaria. Inoltre, sono stati valutati gli effetti dell'età e del genere sui tassi di ritenzione e per ultimo è stato valutato se il tasso di ritenzione potesse essere influenzato dalla sequenza in cui gli AED fossero stati commercializzati.

Sono stati valutati i tassi di ritenzione a lungo termine per otto degli AED più usati come terapia aggiuntiva in pazienti con epilessia focale refrattaria: clobazam, gabapentin, lacosamide, lamotrigina, levetiracetam, pregabalin, topiramato e zonisamide.

Brivaracetam e perampanel sono stati esclusi dall'analisi perché non erano autorizzati in Finlandia (sede del presente studio) al tempo dell'analisi, eslicarbazepina acetato perché non completamente rimborsato e carbamazepina, oxcarbazepina e valproato in quanto ampiamente utilizzati come terapia di prima linea.

Il basso tasso di ritenzione a lungo termine per la tiagabina (38.2%) nel centro dove è stato effettuato lo studio era stato determinato in precedenza nel 2004 e da allora non più prescritto, quindi escluso dallo studio. Il Vigabatrin è stato incluso nella prima fase dell'analisi, ma escluso dall'analisi finale a causa del basso numero di casi (N=37).

In secondo luogo, sono stati valutati gli effetti dell'età e del sesso sui tassi di ritenzione di tutti e otto gli AED a causa dell'attuale mancanza di specifiche indicazioni di prescrizione per questo sottogruppo di pazienti epilettici. È stato ipotizzato, ma non confermato in precedenza, che il tasso di ritenzione potrebbe essere influenzato dalla sequenza in cui gli AED siano stati introdotti sul mercato. Perciò è stato analizzato ogni farmaco in termini di prescrizioni annuali e ritiri dall'introduzione del farmaco sul mercato finlandese.

Sono stati identificati retrospettivamente pazienti con epilessia focale refrattaria trattati con uno qualsiasi degli otto AED considerati nell'ospedale universitario di Tampere (N = 507) ed i tassi di ritenzione valutati con il metodo Kaplan-Meier. Il *follow-up* è iniziato il giorno del primo trattamento e continuato per un massimo di 36 mesi. Sono stati evidenziati ed analizzati vari parametri: tassi di ritenzione a 3 anni: lacosamide 77.1% (N = 137), lamotrigina 68.3% (N = 177), levetiracetam 66.7% (N = 319), clobazam 65.6% (N = 130), topiramato 61.6% (N = 178), zonisamide 60.4% (N = 103), pregabalin 54.6% (N = 127) e gabapentin 40.2% (N = 66).

Lacosamide, levetiracetam e clobazam sono risultati gli AED più efficaci negli anziani. Il tasso di ritenzione per il pregabalin è stato più alto nei maschi (65%) rispetto alle femmine (51%), mentre queste ultime avevano tassi di ritenzione più elevati sia per il topiramato (72 vs 58%) che per la zonisamide (67 vs 57%).

In conclusione, il tasso di ritenzione sembra essere influenzato dalla sequenza in cui gli AED sono stati introdotti in commercio e questo studio fornisce vari dati su molti aspetti pratici della terapia con AED ed indica che ci sono differenze di efficacia tra gli otto AED considerati nel trattamento dell'epilessia focale refrattaria. Quegli AED che sono

modestamente efficaci ma associati ad un buon profilo di tollerabilità potrebbero funzionare meglio dei farmaci che sono più efficaci ma con significativi problemi di tollerabilità.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28567538>

#### **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