



Neurocentro della Svizzera Italiana
Neurocenter of Southern Switzerland

TERAPIA FARMACOLOGICA DELL'EPILESSIA

Dr.ssa med. Pamela Agazzi

Neurocentro della Svizzera Italiana EOC Lugano

Mercoledì 26 settembre 2018

16° corso di aggiornamento per il medico di Base, Giubiasco

TERAPIA FARMACOLOGICA DELL'EPILESSIA

1. Quali sono le caratteristiche principali dei farmaci anti-epilettici

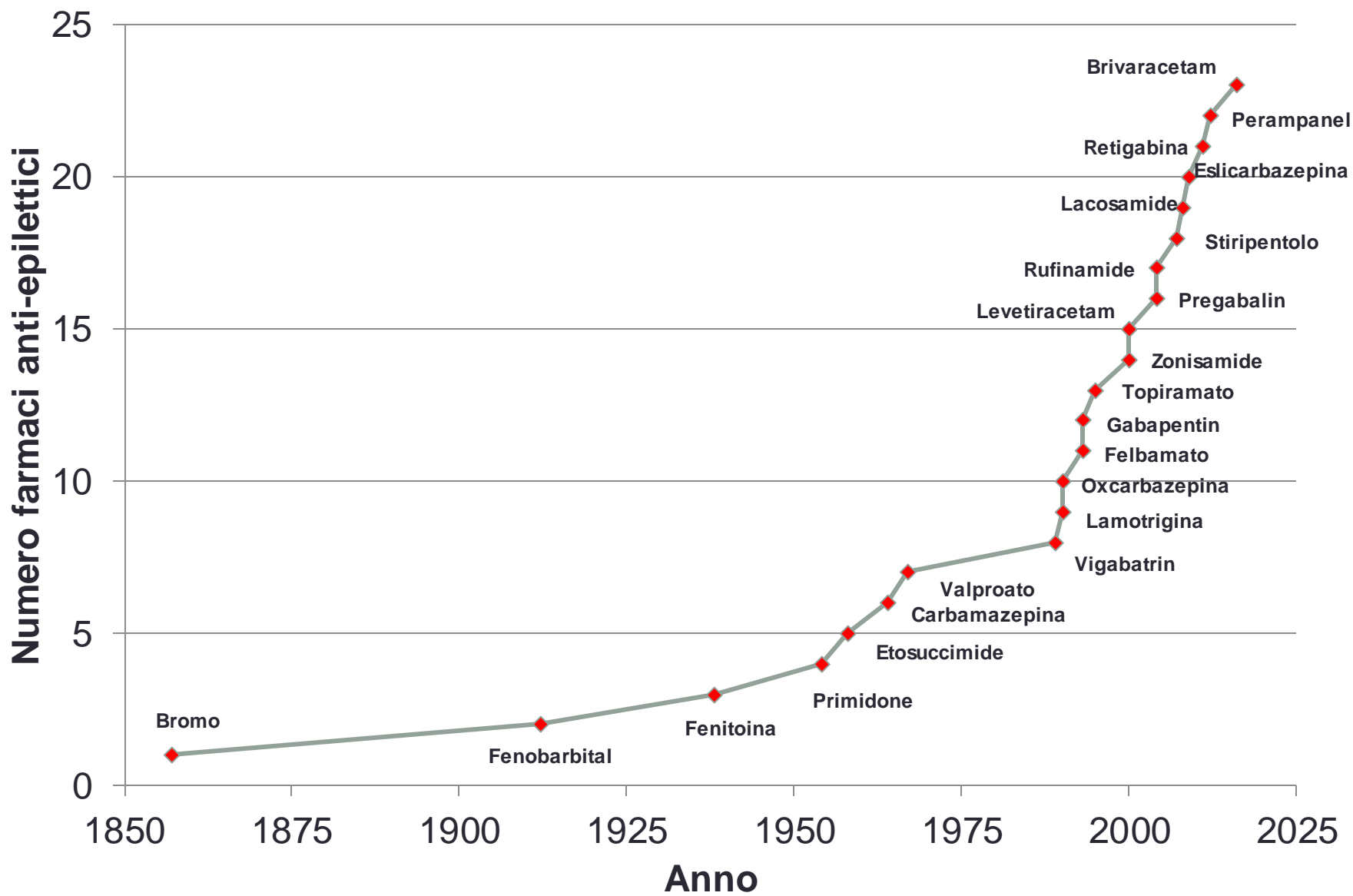
2. Come avviene la scelta di un farmaco

3. È possibile interrompere la terapia

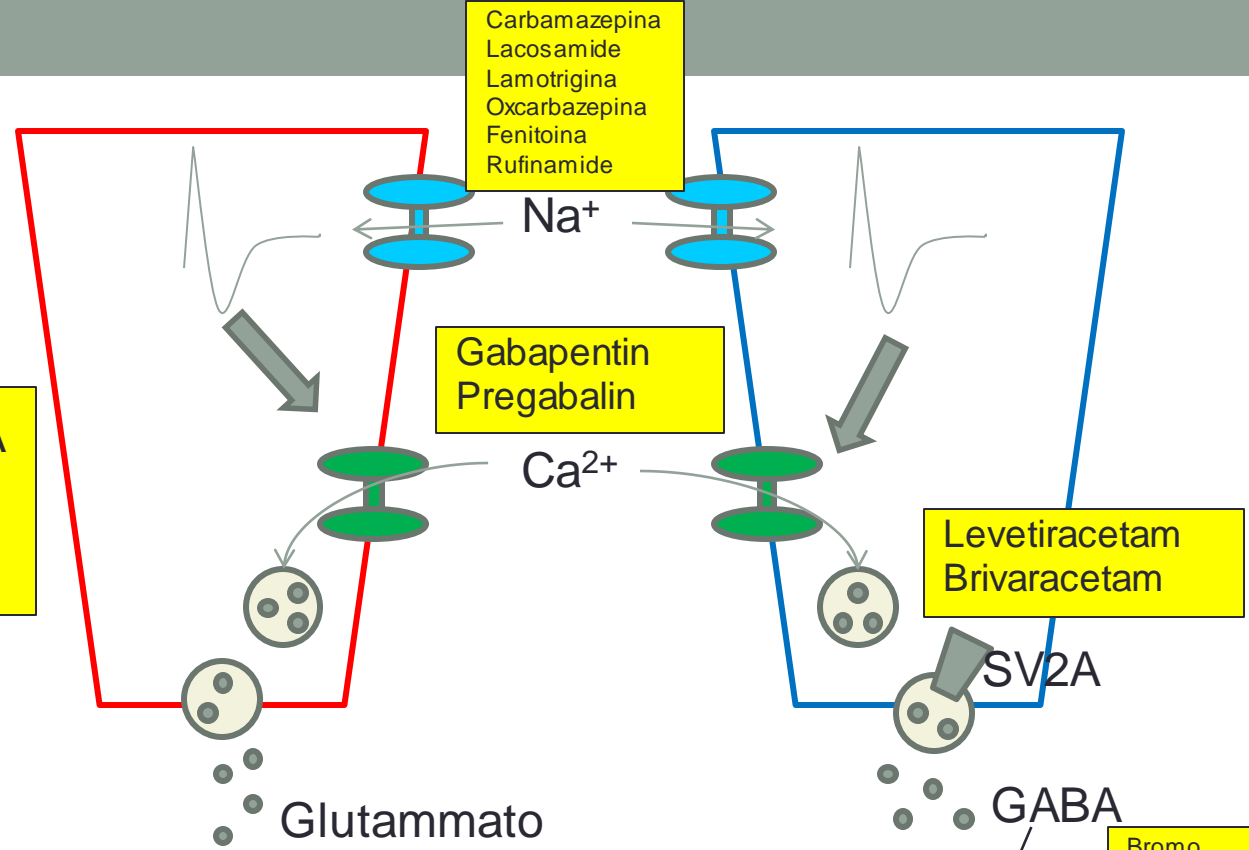
4. Novità e alcuni esempi

FARMACI ANTI-EPILETTICI

- O “anti-convulsivanti”
- Composti che somministrati in maniera sistematica (tutti i giorni) riducono la frequenza e/o la gravità delle crisi epilettiche
- Trattano il sintomo, rappresentato dalla crisi
- Obiettivo della terapia: controllo delle crisi, a fronte di minimi effetti collaterali, per una buona qualità della vita

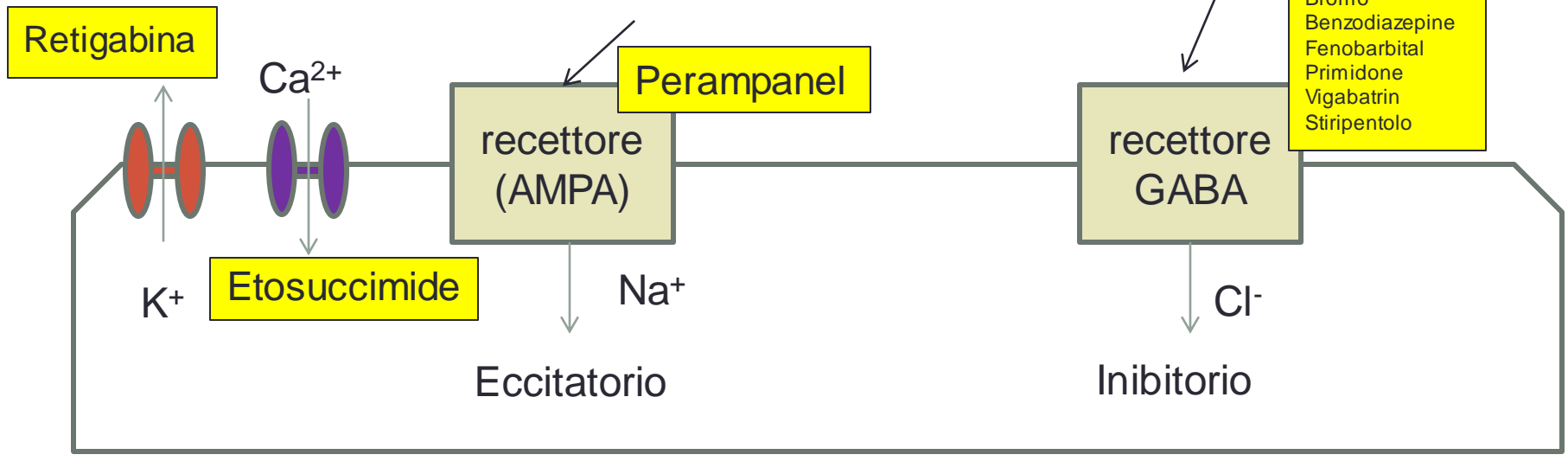


Neurone pre-sinaptico



Molteplici meccanismi
Canali Na^+ , Ca^{2+} , GABA
Topiramato
Valproato
Zonisamide

Neurone post-sinaptico



Retigabina

Etosuccimide

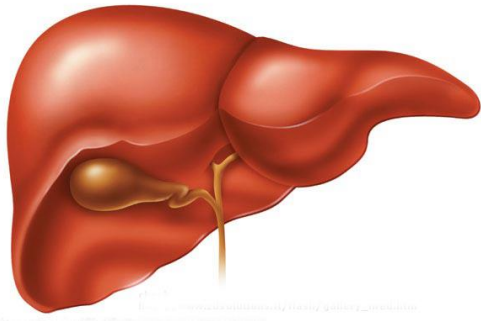
recettore (AMPA)
Perampanel

recettore GABA
Bromo
Benzodiazepine
Fenobarbital
Primidone
Vigabatrin
Stiripentolo

Eccitatorio

Inibitorio

FARMACOCINETICA



Farmaci **INDUTTORI**
enzimatici a livello
epatico:

CARBAMAZEPINA
FENITOINA
FENOBARBITAL

(LAMOTRIGINA)
(TOPIRAMATO)

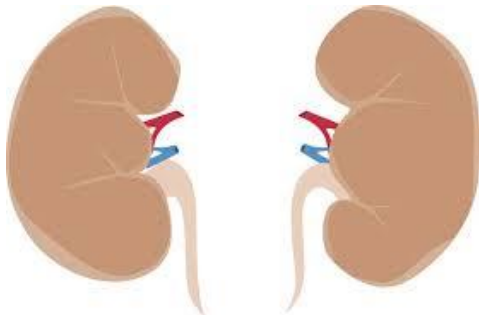
riducono effetto

Farmaci **INIBITORI**
enzimatici a livello
epatico:

VALPROATO

aumentano effetto

farmaci assunti
contemporaneamente



Farmaci escreti immutati a
livello renale

GABAPENTIN e PREGABALIN

EFFETTI COLLATERALI PIU' FREQUENTI

Cognitivo-comportamentali

Aumento/riduzione peso corporeo

Nausea

Incoordinazione

Capogiro

Instabilità nel cammino



SINDROME DI STEVENS-JOHNSON E CARBAMAZEPINA

- Compare entro 2 mesi
- Associazione con **HLA-B*1502 in asiatici**
- **HLA-A*3101: minor correlazione, nei caucasici**
- Raccomandata esecuzione del test per HLA-B*1502 prima di iniziare la terapia con Carbamazepina in asiatici, nei quali questo allele è frequente (con HLA-B*1502 rischio 100 volte maggiore di sviluppare questa sindrome)

TERAPIA FARMACOLOGICA DELL'EPILESSIA

1. Quali sono le caratteristiche principali dei farmaci anti-epilettici

2. Come avviene la scelta di un farmaco

3. È possibile interrompere la terapia

4. Novità e alcuni esempi



FARMACO

Efficacia per il tipo di crisi e sindrome epilettica

Tollerabilità

Formulazione

PAZIENTE

Età

Maschio/femmina

Potenziale gravidanza

Interazioni farmacologiche

Comorbidità (psichiche e somatiche)

Compromissione cognitiva

Facilità di impiego

Costi

CRISI FOCALI (con o senza evoluzione a crisi tonico-clonico generalizzata)	CRISI FOCALI e GENERALIZZATE	Solo per assenze
Carbamazepina	Valproato	Etosuccimide
Fenitoina	Benzodiazepine	
Gabapentin	Perampanel	
Lacosamide	Phenobarbital	
Oxcarbazepina	Lamotrigina	
Pregabalin	Levetiracetam	
Vigabatrin	Topiramato	
Retigabina	Zonisamide	
Brivaracetam	Rufinamide	
	Felbamato	

GIOVANE



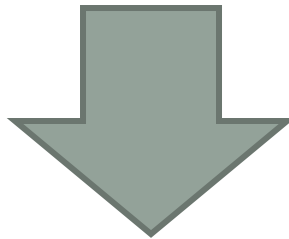
Obesità (NO Valproato, Gabapentin, Pregabalin)

Disturbi dell'alimentazione (NO Topiramato, Zonisamide)

ANZIANO



- Cambiamento farmacocinetica (es. ridotta funzione renale): maggiore suscettibilità ad effetti collaterali
- Altre malattie e spesso numerosi farmaci
- Effetti collaterali più frequenti: sedazione, disequilibrio, capogiro, OSTEOPOROSI, TREMORE



È preferibile una **MONOTERAPIA** con i nuovi farmaci e a basse dosi

DONNA CON EPILESSIA

Contraccettivi orali

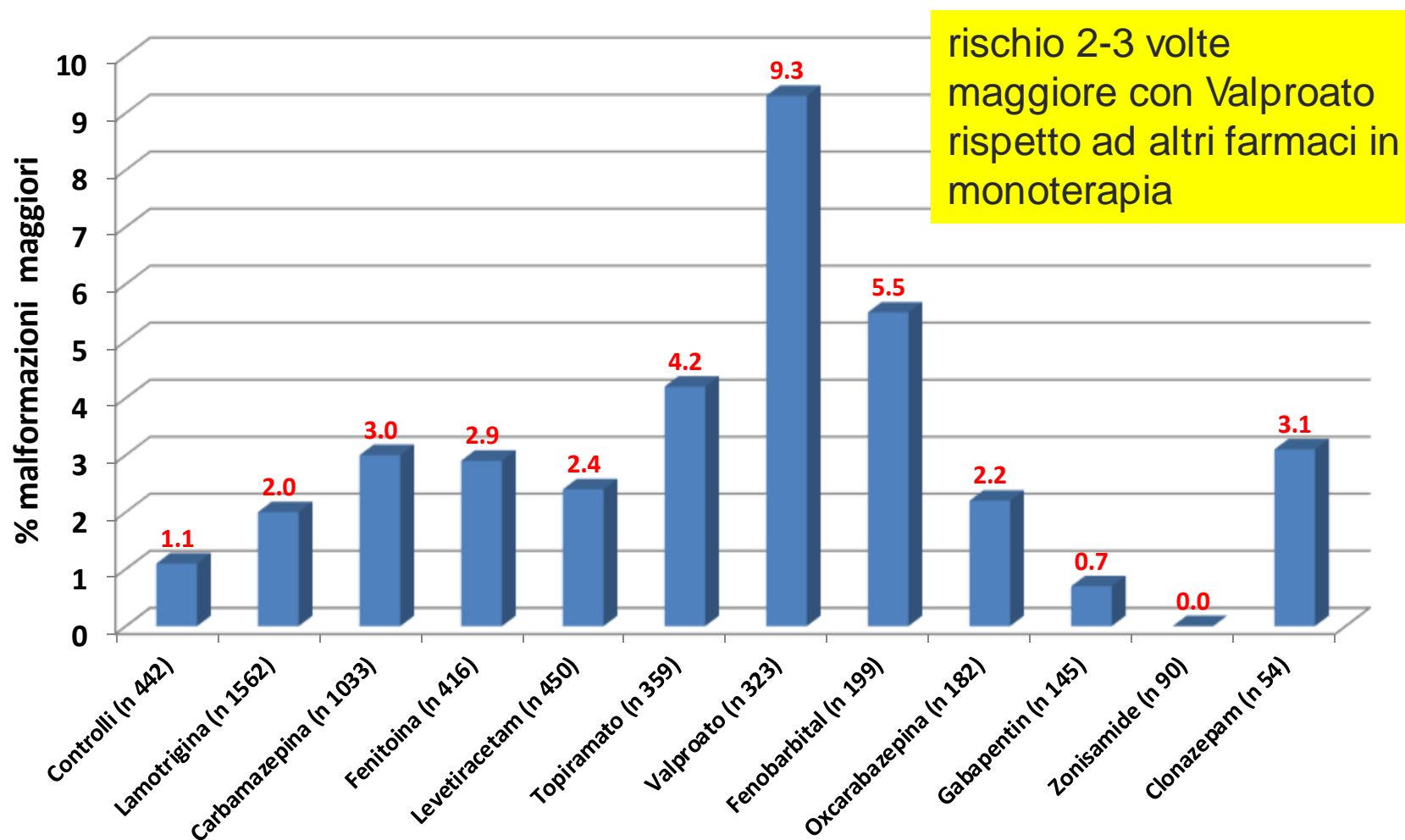
*Interazioni con rischio
di ridotta protezione!*



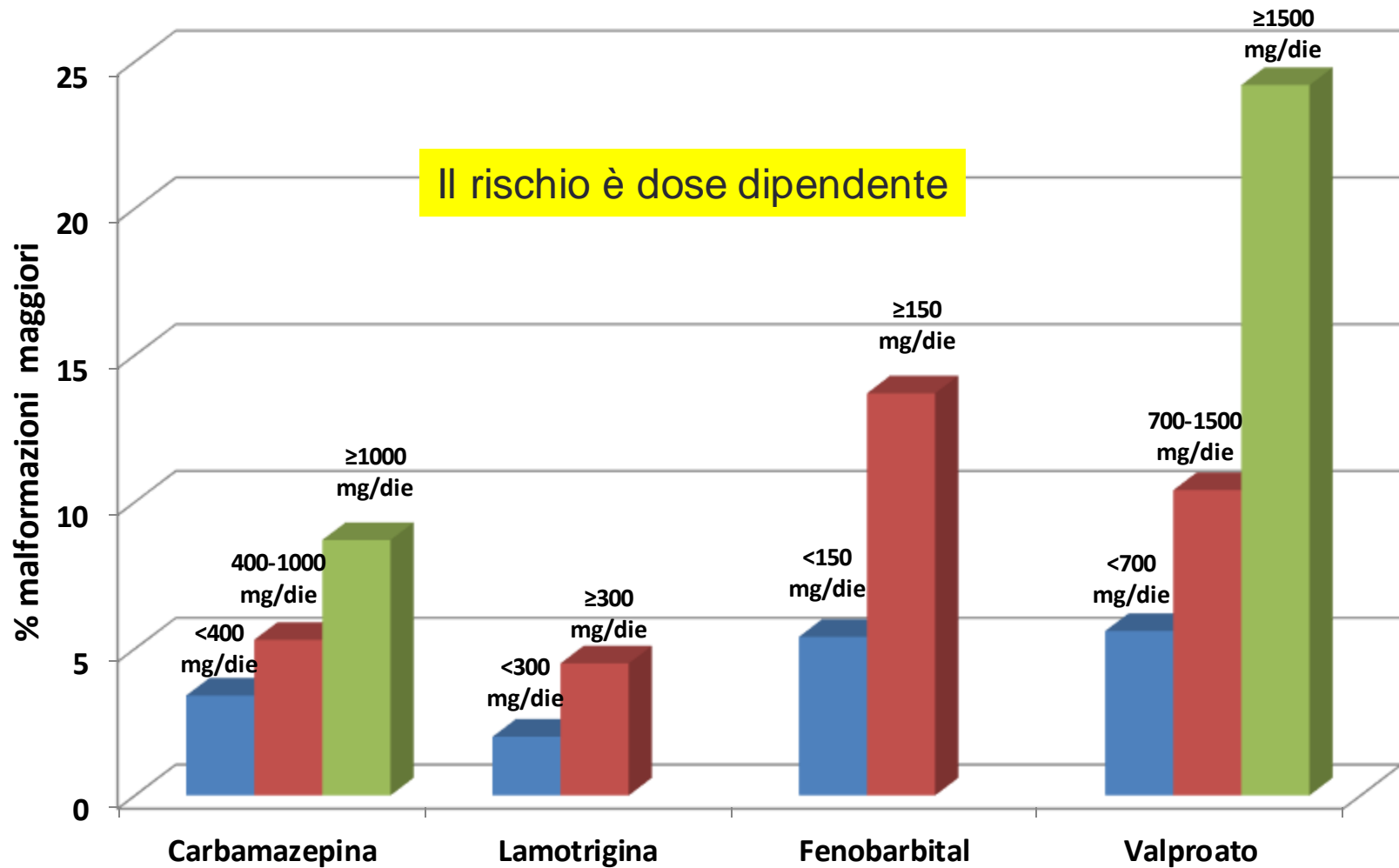
Desiderio di gravidanza

Teratogenesi

MALFORMAZIONI MAGGIORI: REGISTRO NORD AMERICANO



MALFORMAZIONI MAGGIORI: REGISTRO EUROPEO



Oltre alle malformazioni, il Valproato può determinare disturbi dello sviluppo cognitivo

DONNA E VALPROATO

1. Informazione del rischio in fase pre-concepimento (eventuali alternative?)
2. Se non può essere sostituito: dose minore possibile (<500-600 mg/die?)
3. Se la donna è già in gravidanza il rischio legato al cambio di farmaco potrebbe superare i benefici

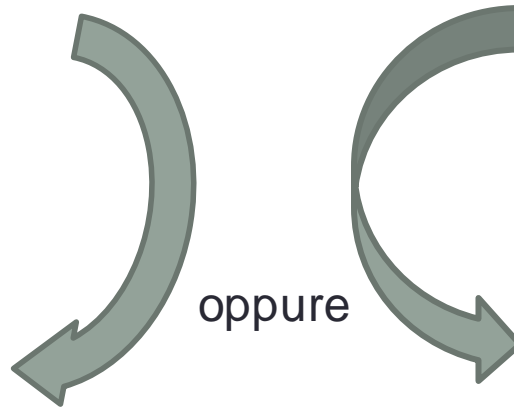
Per una donna in terapia per l'epilessia che desideri una gravidanza

- La gravidanza se possibile va pianificata
- Valutare prima della gravidanza se la dose di farmaco può essere ridotta e puntare ad una monoterapia
- Acido Folico va iniziato in periodo pre-concepimento
- Allattamento in generale è consentito

MONOTERAPIA



se non funziona



MONOTERAPIA
ALTERNATIVA

BI-TERAPIA



se non funziona

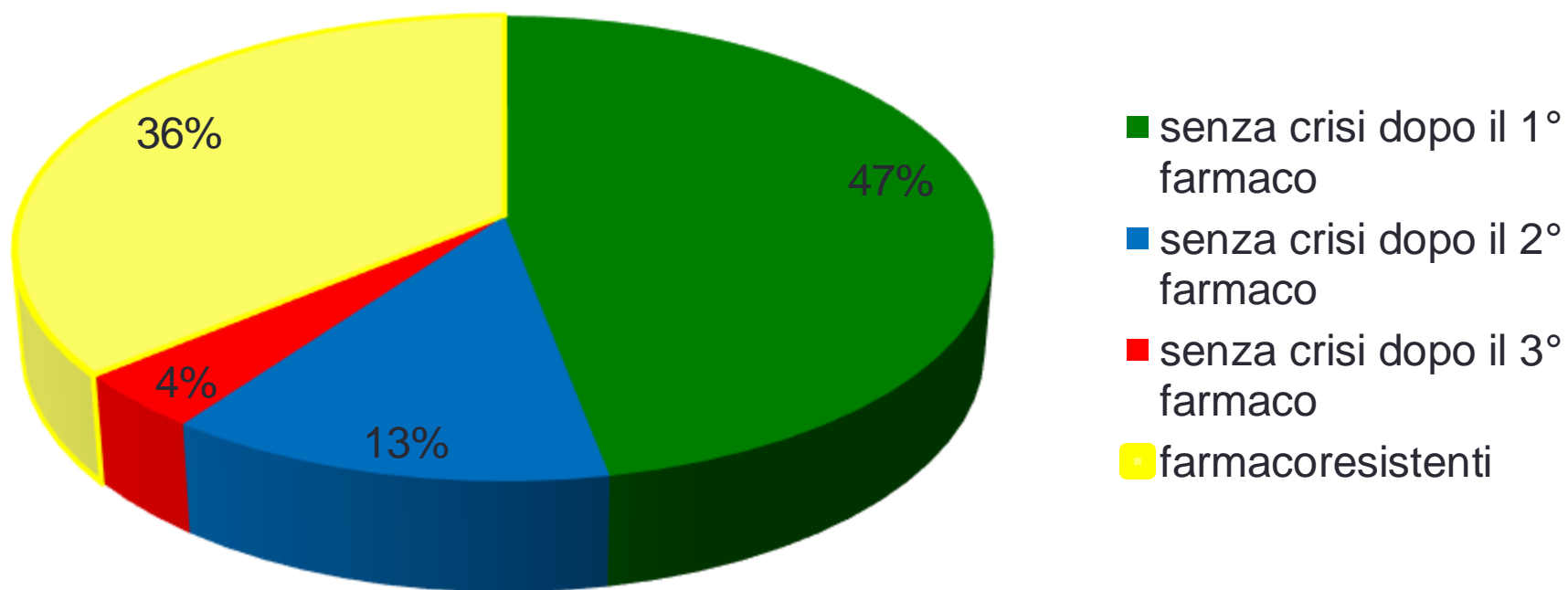


SI PUO' AGGIUNGERE
UN TERZO FARMACO A
BASSO DOSAGGIO

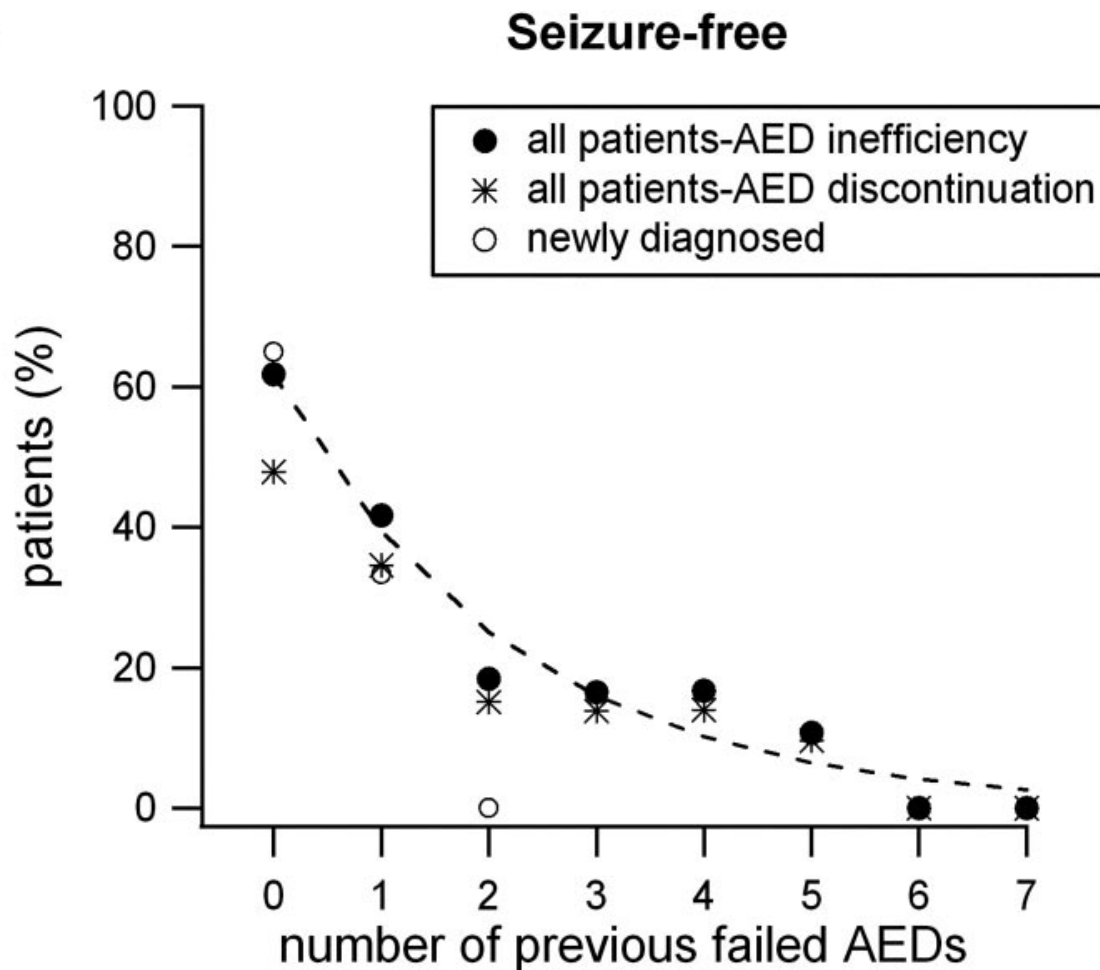
FARMACO-RESISTENZA

**fallimento di 2 farmaci a dosi
adeguate in monoterapia
sequenziale o in bi-terapia**

N= 470 pazienti con nuova diagnosi



Nei soggetti che non rispondono al 1° farmaco la probabilità di risposta si riduce proporzionalmente al numero di altri farmaci provati senza successo



BITERAPIA

- Combinazione di 2 farmaci a basso dosaggio meglio tollerata rispetto a dose alta di uno solo?
- 2 farmaci con diverso meccanismo d'azione
- Valproato e Lamotrigina: interazione farmacocinetica?
- Il secondo farmaco può essere impiegato per un'altra malattia concomitante:
 - Dolore neuropatico: Gabapentin, Pregabalin
 - Nevralgia del trigemino: Carbamazepina, Oxcarbazepina
 - Emicrania: Topiramato, Valproato
 - Disturbo bipolare: Lamotrigina, Valproato, Carbamazepina
 - Ansia: Pregabalin, Clobazam
 - Obesità: Zonisamide e Topiramato

LIVELLO PLASMATICO



- ❖ Intervallo terapeutico di POPOLAZIONE: riportato nel dato di laboratorio, al quale la maggior parte dei soggetti presenta una buona risposta
- ❖ Intervallo terapeutico INDIVIDUALE
Importante in caso di:
 - interazioni farmacologiche*
 - gravidanza*
 - aderenza terapeutica*
- ❖ Orario del prelievo: costante, al mattino prima della assunzione della terapia



TERAPIA FARMACOLOGICA DELL'EPILESSIA

1. Quali sono le caratteristiche principali dei farmaci anti-epilettici
2. Come avviene la scelta di un farmaco
3. È possibile interrompere la terapia
4. Novità e alcuni esempi

È POSSIBILE INTERROMPERE LA TERAPIA?

- Il mio paziente non ha più crisi, ed ora?
- Dopo quanti anni posso proporre una sospensione della terapia?

- Non esistono linee guida
- Ci sono tuttavia studi che ci possono guidare nella pratica clinica

2 anni

5 anni

- Rischio di ricaduta alla sospensione della terapia:

- 12-66% in media 34% (**1/3**)
- per i bambini il rischio è più basso
- ricaduta soprattutto nei primi **6-12 mesi**

- In caso di ricaduta alla reintroduzione del farmaco...

- **1/5** non raggiunge la remissione o ci mette molto tempo

PRO interruzione



- anche con il farmaco si possono avere recidive
- i farmaci anti epilettici possono avere effetti collaterali
- rischi della terapia in gravidanza
- eventuali interazioni tra farmaci

CONTRO interruzione

- conseguenze mediche, psicologiche, sociali
- recidiva direttamente correlata alla interruzione
- diversi farmaci sono sicuri e bene tollerati nel lungo termine

RISCHIO DI RICADUTA

BASSO	ALTO
Epilessia con esordio nell'infanzia	Esordio in adolescenza e nell'adulto
Lunga durata del periodo senza crisi	Crisi focali
Epilessie "idiopatiche"	Causa strutturale
EEG normale (bambini)	Ritardo mentale
	EEG alterato (bambini)
	Severità di malattia (stato epilettico)
	Alterazione ippocampale alla risonanza magnetica
	Epilessia Mioclonica Giovanile

TERAPIA FARMACOLOGICA DELL'EPILESSIA

1. Quali sono le caratteristiche principali dei farmaci anti-epilettici
2. Come avviene la scelta di un farmaco
3. È possibile interrompere la terapia
4. Novità e alcuni esempi

Dan L. Longo, M.D., *Editor*

Cannabinoids in the Treatment of Epilepsy

Daniel Friedman, M.D., and Orrin Devinsky, M.D.



Dati preclinici e preliminari mostrano che Cannabidiolo e $\Delta 9$ -THC possono essere efficaci nel trattamento di alcuni pazienti con epilessia

Tuttavia i dati attuali nell'uomo sono estremamente limitati e non si possono trarre conclusioni definitive

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MAY 25, 2017

VOL. 376 NO. 21

Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome

Orrin Devinsky, M.D., J. Helen Cross, Ph.D., F.R.C.P.C.H., Linda Laux, M.D., Eric Marsh, M.D., Ian Miller, M.D., Rima Nabbut, M.D., Ingrid E. Scheffer, M.B., B.S., Ph.D., Elizabeth A. Thiele, M.D., Ph.D., and Stephen Wright, M.D., for the Cannabidiol in Dravet Syndrome Study Group*



Riduzione della frequenza delle crisi convulsive, rispetto al placebo, a fronte di un maggior numero di effetti avversi

EVEROLIMUS NELLA SCLEROSI TUBEROSA



- Gene TSC1 (proteina Amartina) e gene TSC2 (proteina Tuberina)
 - Amartina e tuberina normalmente formano un complesso che regola mTOR (coinvolto in proliferazione e metabolismo cellulare)
 - Vengono a mancare in questa malattia e dunque si ha una iperfunzione di mTOR
 - Everolimus inibisce mTOR
 - Indicazione:
 - *Astrocitomi a cellule giganti subependimali*
 - *Angiomiolipomi renali*
 - *Epilessia*
- Everolimus diverso da anti-epilettici tradizionali!
 - mTOR come NUOVO BERSAGLIO (Antiepilettogenesi?)
 - Studi su mTOR in modelli animali di epilessia diversi da sclerosi tuberosa (es. displasia, epilessia post-traumatica)

Terapie NON farmacologiche

- Chirurgia dell'epilessia
- Terapia metabolica (dieta ketogenica e varianti)
- Stimolazione cerebrale (VNS: stimolatore del nervo vago)

Donna di 23 anni con crisi focali con perdita di coscienza e automatismi. Riscontro di cavernoma ippocampale. Al momento non considerata ipotesi chirurgica. Ha una storia di anoressia in età giovanile e disturbo bipolare. Continua presa a carico psichiatrica ma non ha farmaci. Ha la pillola contraccettiva. Al momento non ha un programma di gravidanza. Quale farmaco scegliere?

- Valproato
- Topiramato
- Lamotrigina
- Levetiracetam
- Lacosamide
- Perampanel
- Carbamazepina

Uomo di 27 anni, lavora come rappresentante, con diagnosi di epilessia generalizzata idiopatica (con crisi tonico-clonico generalizzate) esordita in adolescenza. Iniziale trattamento con Fenobarbital, poi si è passati a Valproato per assenza di risposta completa. Con Valproato 1500 mg/die ha avuto un paio di crisi su probabili fattori favorenti (alcol, deprivazione di sonno). Da 4 anni non ha più nulla. Chiede se può sospendere la terapia.

- Sì
- No
- Sono necessari altri esami per decidere?
- E per la guida?

<https://www.epi.ch>: LEGA SVIZZERA CONTRO L'EPILESSIA

NORME GENERALI

1. Prima crisi (per veicoli cat. A e B):

- a. **3 mesi** se crisi provocata (fattore reversibile, ad eccezione della deprivazione di sonno) o post-traumatica/post-operatoria precoce (entro 1 settimana)
- b. **6 mesi** se crisi non provocata

2. Epilessia (crisi con compromissione della coscienza) (per veicoli cat. A e B)

(Epilessia = 2 crisi non provocate o 1 crisi ed un rischio di recidiva >60%/10 anni)

- a. **1 anno** dopo l'ultima crisi
- b. **3 mesi** se recidiva provocata - **6 mesi** se recidiva non provocata, in soggetto con epilessia controllata nei 3 anni precedenti
- c. **Inabilità a lungo termine** se epilessia attiva

3. In caso di **sospensione completa della terapia antiepilettica**, durante tutta la durata della riduzione e nei 3 mesi successivi all'interruzione dell'ultimo medicamento è indicato astenersi dalla guida (sussistono eccezioni)

AUTISTI PROFESSIONALI E ALTRE CATEGORIE DI VEICOLI

1. Camion (cat. C e C1), taxi-minibus (cat. D1):

- a. **6 mesi** se crisi isolata provocata, **2 anni** se non provocata
- b. **5 anni** senza crisi e senza trattamento in caso di epilessia

2. Pullman, bus (cat. D):

- a. **5 anni** senza crisi e senza trattamento se unica crisi provocata o non provocata
- b. **Perdita del permesso** se epilessia

Uomo di 75 anni, con una prima crisi focale motoria in esiti di ictus art. cerebri media su fibrillazione atriale, avvenuto 2 anni prima. In corso Sintrom. Ha una lieve emisindrome destra e una lieve afasia. Dopo l'ictus per l'afasia divenuto irritabile e scontroso. Iniziamo una terapia? Con quale farmaco?

- Valproato
- Levetiracetam
- Carbamazepina
- Lamotrigina
- Lacosamide

Uomo di 50 anni, operato per un grande meningioma fronto-basale. Residuano deficit neuropsicologici e comportamentali. Era stato scoperto per una prima crisi epilettica. Aveva iniziato terapia con Lamotrigina 300 mg/die. Fa altre 2 crisi epilettiche mentre si trova in vacanza all'estero. Assicura di prendere adeguatamente il farmaco. Come procediamo?

- Tasso plasmatico
- Aumentiamo il dosaggio
- Sospendiamo e introduciamo un nuovo farmaco. Quale?
- Manteniamo la lamotrigina ed aggiungiamo un secondo farmaco. Quale?
 - Levetiracetam
 - Topiramato
 - Zonisamide
 - Perampanel
 - Valproato
 - Carbamazepina
 - Lamotrigina
 - Lacosamide

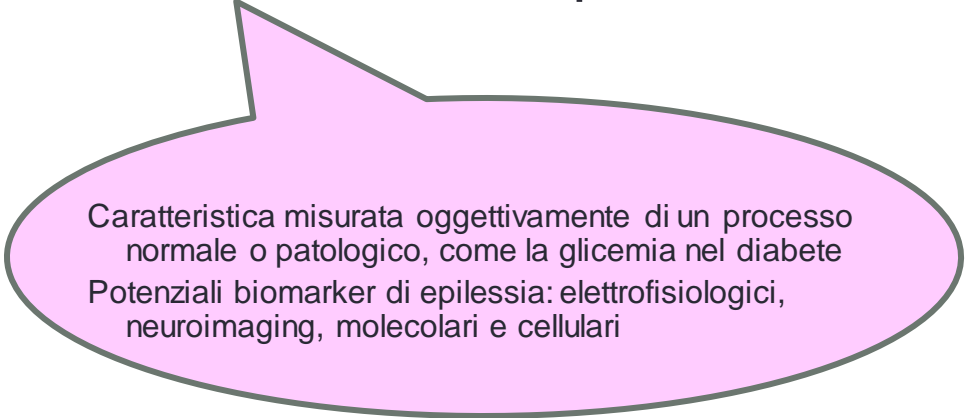
IN CONCLUSIONE IL TRATTAMENTO E'...

- **INDIVIDUALIZZATO:** scelta del farmaco/combinazioni, dose più bassa possibile, per raggiungere un controllo clinico con buona tollerabilità
- **DINAMICO:** aggiustamento nel tempo a seconda di controllo clinico/tolleranza/cambiamenti fisiologici e medici
- **GLOBALE:** deve considerare non solo il controllo delle crisi ma anche le comorbidità

LIMITI DELLA TERAPIA FARMACOLOGICA

Non esiste un metodo/strumento/**biomarker** che possa predire la risposta clinica

Approccio tentativo-errore



Caratteristica misurata oggettivamente di un processo normale o patologico, come la glicemia nel diabete
Potenziali biomarker di epilessia: elettrofisiologici, neuroimaging, molecolari e cellulari

I farmaci anti-epilettici hanno un effetto sintomatico

Un terzo dei pazienti rimane tuttora farmaco-resistente