

## IL PERAMPANEL PER LA SINDROME DI LENNOX GASTAUT

*A cura della Dott.ssa Francesca Maida*

La sindrome di Lennox-Gastaut (LGS) è una **encefalopatia epilettica** che si manifesta in genere tra il primo e il settimo anno di vita, con un picco di incidenza a 5 anni ma che può essere più raramente diagnosticata anche durante l'adolescenza o l'età adulta [1,2]. L'incidenza è stimata in 1/1.000.000/anno e la prevalenza in 15/100.000 e si ritiene che la LGS costituisca il 10% delle forme di epilessia diagnosticate prima dei 5 anni e l'1-2% di tutti i casi di epilessia infantile [3,4].

Il quadro clinico della malattia è caratterizzato da tre sintomi: crisi epilettiche multiple (assenze atipiche, convulsioni assiali toniche e cadute atoniche o miocloniche improvvise); all'elettroencefalogramma, onde lente diffuse durante la veglia di lunghezza < 3 Hz e picchi ritmici rapidi di 10 Hz durante il sonno ed infine, compromissione cognitiva (spesso accompagnata da problemi comportamentali), osservata nel 75-95% dei pazienti [1,2].

Altra caratteristica della LGS è la **farmacoresistenza** che aggrava ulteriormente la malattia, già associata ad una notevole morbilità, che compromette la qualità di vita non solo di chi ne è affetto ma anche di chi lo assiste, e mortalità, che interessa una percentuale di pazienti (< 11 anni) dal 4 al 7% [5,6].

Le terapie attualmente disponibili prevedono l'associazione di diversi farmaci al fine di potenziare l'efficacia clinica e ridurre gli effetti collaterali [1].

Ad oggi i farmaci approvati per il trattamento della LGS sono rappresentati dal felbamato, dalla lamotrigina, topiramato, rufinamide e dal clobazam anche se il trattamento ottimale resta incerto e nessuno studio ha dimostrato la piena efficacia dei singoli principi attivi [7]. Anche per queste ragioni, nella pratica clinica continua l'uso off-label [8] di molti altri farmaci e nuove prospettive terapeutiche potrebbero emergere con il Perampanel.

Il Perampanel è uno dei più recenti farmaci antiepilettici introdotti ed approvato in 45 paesi del mondo come trattamento aggiuntivo delle crisi parziali con o senza generalizzazione secondaria e crisi cloniche, e per le crisi tonico-cloniche generalizzate primarie in pazienti con epilessia generalizzata idiopatica di età uguale o maggiore di 12 anni. È l'unico trattamento che **agisce antagonizzando la trasmissione glutammatergica**, attraverso il blocco altamente selettivo del recettore del glutammato denominato acido  $\alpha$ -amino-3-idrossi-5-metil-4-isossazolepropionico (AMPA) [9] e dai risultati ottenuti in alcuni studi condotti in pazienti pediatrici con epilessie farmaco-resistenti, tra cui la LGS, sembra essere efficace nel ridurre la frequenza delle crisi anche in questi pazienti [10,11].

In particolare, recentemente è stato condotto uno studio su 13 pazienti (età media 12,8 anni) affetti da LGS e trattati con il Perampanel per un periodo medio di 10,8 mesi [12]. Dall'analisi è emerso che **il farmaco ha indotto benefici nella maggior parte dei pazienti trattati (9 su 13): benefici che hanno significato una riduzione del 50% della frequenza delle crisi tonico-clonico generalizzate e delle cadute (crisi atoniche)** (per tre pazienti, la riduzione è stata del 75% rispetto ai valori basali). I restanti 4 pazienti hanno sospeso la terapia per inefficacia o peggioramento delle crisi (2). Quest'ultimo dato è in linea con quanto riscontrato in studi precedenti che hanno valutato l'efficacia del Perampanel nei bambini e che hanno evidenziato un aggravamento delle crisi nell'8,8% dei casi (8 pazienti su un campione di 58).

In considerazione della storia naturale della malattia, caratterizzata da molteplici tipi di crisi che variano nel tempo e che spesso sono refrattari alla terapia (farmacologica e non farmacologica), è rilevante osservare innanzitutto che il campione in esame **ha mantenuto la responsività al trattamento per tutta la durata dello studio ed inoltre l'aggiunta del Perampanel ha portato alla riduzione del dosaggio e/o alla sospensione di altri trattamenti nel 53,8% dei pazienti.**

Per contro, sono stati segnalati aggressività, irritabilità, rabbia, agitazione come effetti collaterali ma, in nessun caso, sono stati di entità tale da determinare l'interruzione del trattamento e nella maggior parte dei casi, si sono risolti quando il dosaggio impiegato è stato ridotto da 8 a 6mg/die. Questo è di nota per i pazienti affetti da LGS, dal momento che la completa remissione dalle crisi è generalmente irraggiungibile e gli effetti collaterali del trattamento spesso compromettono la qualità della vita più delle crisi stesse [1].

**In conclusione, la LGS è una condizione patologica rara ma molto invalidante con limitate opzioni terapeutiche per la quale il Perampanel ha dimostrato delle incoraggianti potenzialità che dovranno essere confermate da studi più ampi e controllati.**

## **Bibliografia**

1. Arzimanoglou A, French J, Blume WT, Cross JH, Ernst JP, Feucht M. Lennox-Gastaut syndrome: a consensus approach on diagnosis, assessment, management, and trial methodology. *Lancet Neurol* 2009; 8:82–93
2. Arzimanoglou A, Resnick T. All children who experience epileptic falls do not necessarily have Lennox-Gastaut syndrome. But many do. *Epileptic Disord* 2011;13(Suppl. 1): S3–13.
3. Crumrine PK. Lennox-Gastaut syndrome. *J Child Neurol*. 2002;17(Suppl 1): S70–S75.
4. Markand ON. Lennox-Gastaut syndrome (childhood epileptic encephalopathy). *J Clin Neurophysiol*. 2003;20(6):426–441-
5. Camfield PR. Definition and natural history of Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia*. 2011;52(Suppl 5):3–9.
6. François C, Stern JM, Ogbonnaya A, Lokhandwala T, Landsman-Blumberg P, Amy Duhig A, Shen V, Tan R. Use and cost comparison of clobazam to other antiepileptic drugs for treatment of Lennox-Gastaut syndrome. *J Mark Access Health Policy*. 2017; 5(1): 1318691. Published online 2017 May 19.
7. Hancock EC, Cross JH. Treatment of Lennox-Gastaut syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Feb 28;(2):CD003277.
8. Montouris GD, Wheless JW, Glauser TA. The efficacy and tolerability of pharmacologic treatment options for Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia*. 2014 Sep;55 Suppl 4:10-20.
9. De Liso P, Moavero R, Coppola G, Curatolo P, Cusmai R, De Sarro G, Franzoni E, Vigeveno F, Verrotti A. Current role of perampanel in pediatric epilepsy. *Ital J Pediatr*. 2017; 43: 51. Published online 2017 Jun 2.
10. Mudigoudar B, Weatherspoon S, Wheless JW. Emerging Antiepileptic Drugs for Severe Pediatric Epilepsies. *Semin Pediatr Neurol*. 2016 May;23(2):167-79.
11. Biró A, Stephani U, Tarallo T, Bast T, Schlachter K, Flegler M, Kurlemann G, Fiedler B, Leiz S, Nikanorova M, Wolff M, Müller A, Selch C, Staudt M, Kluger G. Effectiveness and tolerability of perampanel in children and adolescents with refractory epilepsies: first experiences. *Neuropediatrics*. 2015 Apr;46(2):110-6.
12. Auvin S, Dozieres B, Ilea A, Delanoë C. Use of perampanel in children and adolescents with Lennox-Gastaut Syndrome. *Epilepsy Behav*. 2017 Sep; 74:59-63. doi: 10.1016/j.yebeh.2017.05.036. Epub 2017 Jul 14.