

PROFILO DI SICUREZZA DEI NUOVI ANTIEPILETTICI

A cura del Dott. Giuseppe Cozza

Nel corso degli ultimi 20 anni, l'introduzione di 15 nuovi antiepilettici, dotati di innovativi meccanismi d'azione oltreché di un miglior profilo farmacocinetico e di sicurezza rispetto agli antiepilettici di vecchia generazione, ha sicuramente ampliato l'armamentario farmacologico a disposizione degli specialisti per il trattamento delle epilessie parziali refrattarie, nell'ottica di una terapia sempre più personalizzata ed orientata ai bisogni del paziente [1].

La ILAE (international league against epilepsy) ha definito l'epilessia farmaco-resistente, come la presenza di almeno una crisi al mese per i precedenti 3 mesi a causa del fallimento terapeutico nonostante l'utilizzo di almeno 2 differenti antiepilettici [2]. La terapia di combinazione è largamente utilizzata nei pazienti farmaco-resistenti e non necessariamente gravata da maggiori effetti collaterali [3], anzi, come evidenziato da recenti studi, il miglior profilo di tollerabilità dimostrato dai nuovi farmaci antiepilettici ha sicuramente un impatto positivo sugli outcomes di efficacia [4], legato sicuramente in parte anche alla maggiore aderenza terapeutica. Infatti, la principale causa di fallimento terapeutico in corso di trattamento con farmaci antiepilettici sono gli eventi avversi, che non solo rendono conto della sospensione precoce della terapia da parte di una quota importante di pazienti (fino al 25%), quanto pregiudicano anche il raggiungimento di un regime terapeutico ottimale a causa della scarsa compliance al trattamento [1]. Il focus di molti dei trials regolatori e dei successivi studi osservazionali condotti, è spesso incentrato sulla efficacia più che sulla tollerabilità e sicurezza, che vengono considerati aspetti meno "affascinanti" dei farmaci antiepilettici. Nonostante ciò, se il paziente non tollera la terapia, l'efficacia diventa irrilevante, inoltre, gli eventi avversi e ciò che ne deriva comportano un "carico" anche in termini di spesa sanitaria sia per il paziente che per il sistema sanitario [5].

Lo scopo di questo articolo è quello di evidenziare, nei pazienti trattati con i nuovi antiepilettici, gli eventi avversi più frequenti e la loro rilevanza clinica, nonostante i "settings" degli studi clinici regolatori da cui tali dati sono estrapolati, risultano spesso poco rappresentativi della reale pratica clinica e tipicamente vengono esclusi i pazienti potenzialmente ad alto rischio; inoltre, gli eventi avversi seri di un farmaco vengono spesso scoperti molto tempo dopo rispetto alla sua approvazione [1].

LACOSAMIDE

La Lacosamide (LCM) è stata approvata in Europa nel 2008 come terapia aggiuntiva, e successivamente anche in monoterapia, per il trattamento delle crisi ad esordio parziale, con o senza generalizzazione secondaria, in pazienti adulti e adolescenti (16-18 anni) con epilessia [6]; presenta un buon profilo di tollerabilità [7]. I più

comuni eventi avversi comprendono confusione, cefalea, diplopia, naso-faringite, nausea, vomito, atassia e tremore [8]. Un esantema morbilliforme può comparire nelle prime settimane di terapia, tuttavia è generalmente di lieve intensità e scompare rapidamente dopo la sospensione del farmaco [9]. Occasionalmente, specie durante l'utilizzazione di Lacosamide ad alte dosi in pazienti cardiopatici, sono state evidenziate alterazioni elettrocardiografiche come blocco A-V, flutter atriale [10]. Infine, ad oggi non ci sono evidenze di teratogenicità correlate all'utilizzo di Lacosamide.

ESLICARBAZEPINA ACETATO (ESL)

L'Eslicarbazepina acetato è un profarmaco, approvato in Europa nel 2009 come terapia di associazione per il trattamento delle crisi ad esordio parziale, con o senza generalizzazione secondaria, negli adulti, negli adolescenti e nei bambini di età superiore ai 6 anni con epilessia [11]; è prevista l'approvazione anche in monoterapia. I principali eventi avversi includono confusione, sonnolenza, cefalea, nausea, vertigine, diplopia, atassia [12], ma la tollerabilità globale sembra essere particolarmente buona [13]. Occasionalmente, durante il suo utilizzo sono state riportate reazioni idiosincrasiche [14] e lo sviluppo di sindrome DRESS. Infine, l'Eslicarbazepina acetato può associarsi allo sviluppo di iponatremia dose-dipendente [15], e ad alto dosaggio può produrre un prolungamento dell'intervallo P-R [10].

PERAMPANEL (PER)

L'utilizzo del Perampanel è stato approvato nel 2012, come terapia di associazione per il trattamento delle crisi epilettiche parziali, con o senza generalizzazione secondaria, in pazienti dai 12 anni di età con epilessia [16], e più recentemente per il trattamento aggiuntivo delle crisi generalizzate tonico-cloniche, in soggetti di età pari o superiore ai 12 anni affetti da epilessia generalizzata idiopatica [17]. I più comuni eventi avversi dose-dipendenti sono confusione mentale, sonnolenza, cefalea, fatica, cadute e irritabilità [18], occasionalmente aumento di peso [19], gli eventi avversi psichiatrici e comportamentali che includono, in particolare, rabbia, ostilità e aggressività, possono presentarsi o peggiorare prevalentemente alla dose giornaliera di 8 mg [20]. Non ci sono dati disponibili relativi alla teratogenicità.

BRIVARACETAM (BRV)

Il Brivaracetam è stato l'ultimo dei nuovi antiepilettici approvato (febbraio 2016) come terapia aggiuntiva per il trattamento delle crisi ad esordio parziale, con o senza generalizzazione secondaria, nei pazienti a partire dai 16 anni di età con epilessia [21], pertanto, l'esperienza relativa al suo utilizzo nella pratica clinica

quotidiana è al momento limitata. I più frequenti eventi avversi riportati negli studi clinici includono sonnolenza, confusione, cefalea, fatica [22-24]. Tra i sintomi psichiatrici di maggior rilievo: depressione, insonnia, irritabilità, ansia [25]. Non ci sono dati disponibili relativi alla teratogenicità.

Nella seguente tabella sono riassunte le caratteristiche dei singoli farmaci e i relativi eventi avversi noti.

| FARMACO | MECCANISMO D'AZIONE | INDICAZIONE APPROVATA | DOSAGGIO DI MANTENIMENTO | EVENTI AVVERSI |
|---------------------------------|---|---|---------------------------|--|
| LACOSAMIDE | Blocco dello stato di inattivazione lenta dei canali del sodio voltaggio dipendenti | Terapia aggiuntiva e monoterapia delle crisi parziali con o senza generalizzazione secondaria | 100-600 mg/ due volte/die | Confusione Cefalea Diplopia Nasofaringite Nausea Vomito Atassia Tremore |
| ESLICARBAZEPIN A ACETATO | Blocco dello stato di inattivazione lenta dei canali del sodio voltaggio-dipendenti | Terapia aggiuntiva delle crisi parziali con o senza generalizzazione secondaria | 800-1600 mg/die | Sonnolenza Confusione Cefalea Nausea Vertigine Diplopia Atassia |
| PERAMPANEL | Blocco non competitivo dei recettori AMPA | Terapia aggiuntiva delle crisi parziali con o senza generalizzazione secondaria e delle crisi generalizzate tonico-cloniche | 4-12 mg/die | Confusione Sonnolenza Cefalea Astenia Cadute Irritabilità |
| BRIVARACETAM | Legame selettivo alla proteina 2A della vescicola sinaptica (SV2A) | Terapia aggiuntiva delle crisi parziali con o senza generalizzazione secondaria | 50-200 mg/due volte/die | Sonnolenza Confusione Cefalea Fatica |

In questa ottica, ridurre gli eventi avversi di un farmaco antiepilettico è un processo “multistep” che richiede l’implementazione di misure preventive, un attento monitoraggio delle condizioni cliniche del paziente e un pronto intervento nella eventuale sospensione/modifica della terapia in atto.

Il primo “step” è la prevenzione degli eventi avversi, che inizia con la scelta di una terapia personalizzata quanto più adatta alle caratteristiche del singolo paziente. Bisogna inoltre porre attenzione ai fattori di rischio che possono predisporre allo sviluppo di tossicità, oltreché agli altri farmaci assunti dal singolo paziente per altre patologie, al fine di ridurre le potenziali interazioni farmacologiche. Più nello specifico, il rischio di sviluppo di un effetto avverso può essere ridotto iniziando la somministrazione al minimo dosaggio raccomandato (scalando gradualmente la dose), cercando nel contempo di individuare la minima dose efficace di mantenimento, considerato che la gran parte degli eventi avversi relativi agli antiepilettici sono dose-dipendenti.

Il secondo “step” è il monitoraggio clinico, ad intervalli regolari, per valutare ogni eventuale segno e sintomo rappresentativo di un possibile effetto tossico del farmaco, che in taluni casi (es. pazienti con difficoltà di valutazione e apprendimento, bambini) potrebbe essere necessario indagare attraverso misurazioni dirette delle concentrazioni sieriche [1].

In definitiva, “iniziare lentamente e procedere lentamente” può rappresentare la condotta clinica nella maggior parte dei casi, sebbene nei pazienti che presentano molte crisi giornaliere o settimanali potrebbe essere opportuno uno schema terapeutico a dosaggi maggiori ab inizio o a più rapido incremento delle dosi [5]. Una conoscenza dettagliata del profilo di tollerabilità e sicurezza di tutti i farmaci antiepilettici è una componente essenziale per garantire un’efficace terapia antiepilettica assicurando nel contempo una qualità di vita soddisfacente ad ogni paziente, in particolare per coloro che necessitano di una “politerapia” farmacologica per il controllo delle crisi farmaco-resistenti [26].

Bibliografia

1. Perucca P, Gilliam FG. Adverse effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurol.* 2012; 11:792–802.
2. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010; 51: 1069–77.
3. Canevini MP, De Sarro G, Galimberti CA, et al, and the SOPHIE Study Group. Relationship between adverse effects of antiepileptic drugs, number of coprescribed drugs, and drug load in a large cohort of consecutive patients with drug-refractory epilepsy. *Epilepsia* 2010; 51: 797–804.
4. Fattore C, Perucca E. Novel medications for epilepsy. *Drugs* 2011; 71: 2151–78.
5. Brodie MJ. Tolerability and Safety of Commonly Used Antiepileptic Drugs in Adolescents and Adults: A Clinician’s Overview. *CNS Drugs.* 2017.
6. Vimpat (lacosamide) Summary of Product Characteristics, 2009. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000863/human_med_001139.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
7. Brodie MJ, Kelly K, Stephen LJ. Prospective audits with new antiepileptic drugs: insights into population responses. *Epilepsy Behav.* 2014; 31:73–6.
8. Stephen LJ, Kelly K, Parker P, Brodie MJ. Adjunctive lacosamide: 5 years clinical experience. *Epilepsy Res.* 2014; 108:1385–91.
9. Stephen LJ, Brodie MJ. Pharmacotherapy of epilepsy. Newly approved and developmental agents. *CNS Drugs.* 2011; 25:89–107.
10. Fattore C, Perucca E. Novel medications for epilepsy. *Drugs.* 2011; 71:2151–78.
11. Zebinix® (eslicarbazepine acetate) Summary of product characteristics, 2009. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000988/human_med_001172.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
12. Gil-Nagel A, Elger C, Ben-Menachem E, Halasz P, Lopes-Lima J, Gabbai AA, et al. Efficacy and safety of eslicarbazepine acetate as add-on treatment in patients with focal seizures: integrated analysis of pooled data from double-blind phase III clinical trials. *Epilepsia.* 2013; 54:98–107.
13. Brodie MJ. Practical use of newer antiepileptic drugs as adjunctive therapy in focal epilepsy. *CNS Drugs.* 2015; 11:893–904.
14. Keating GM. Eslicarbazepine acetate: a review of its use as adjunctive therapy in refractory partial-onset seizures. *CNS Drugs.* 2014; 28:583–600.
15. Gupta DK, Bhoi SK, Kalita J, Misra UR. Hyponatraemia following eslicarbazepine therapy. *Seizure.* 2015; 29:11–4.
16. Fycompa (perampanel) Summary of product characteristics, 2012. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002434/human_med_001572.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
17. Brodie MJ. Perampanel. In: Shorvon S, Perruca E, Engel J, editors. *The treatment of epilepsy.* 4th ed. West Sussex: Wiley; 2015. p. 546–54.

18. Steinhoff BJ, Ben-Menacham E, Ryvlin P, Shorvon S, Kramer L, Satlin A, et al. Efficacy and safety of adjunctive perampanel for the treatment of refractory partial seizures: a pooled analysis of three phase III studies. *Epilepsia*. 2013; 54:1481–9.
19. Brodie MJ, Stephen LJ. Prospective audit with adjunctive perampanel: preliminary observations in focal epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2016; 54:100–3.
20. Ettinger AB, LoPresti A, Yang H, Williams B, Zhou S, Fain R, Laurenza A. Psychiatric and behavioural adverse events in randomized clinical studies of the non-competitive AMPA.
21. Briviact (brivaracetam) Summary of product characteristics, 2016. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003898/human_med_001945.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
22. Ryvlin P, Werhahn KJ, Blaszczyk B, Johnson ME, Lu S. Adjunctive brivaracetam in adults with uncontrolled focal epilepsy: results from a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Epilepsia*. 2014; 55:47–56.
23. Biton V, Berkovic SF, Abou-Khalil B, Sperling MR, Johnson ME, Lu S. Brivaracetam as adjunctive treatment for uncontrolled partial epilepsy in adults: a phase III randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsia*. 2014; 55:57–66.
24. Klein P, Schiemann J, Sperling M, Whitesides J, Liang W, Stalvey T, et al. A randomized double-blind, placebo-controlled, multicenter, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of adjunctive brivaracetam in adult patients with uncontrolled partial-onset seizures. *Epilepsia*. 2015; 56:1890–8.
25. Hoy SH. Brivaracetam: a review in partial-onset (focal) seizures in patients with epilepsy. *CNS Drugs*. 2016; 30:761–72.
26. Kwan P, Schachter SC, Brodie MJ. Drug-resistant epilepsy. *N Engl J Med*. 2011; 369:919–26.