

STIRIPENTOLO PER LA SINDROME DI DRAVET

A cura del dott. Luigi Iannone

La **sindrome di Dravet (DS)**, descritta la prima volta nel 1978 e nota come *epilessia mioclonica severa dell'infanzia*, è un'epilessia genetica refrattaria alla terapia con frequenti episodi di crisi prolungate (stato epilettico) spesso provocate da cambi di temperatura¹. Questa sindrome può essere riconosciuta e diagnosticata nei primi due anni di vita quando si manifesta tipicamente con una o più crisi prolungate durante una febbre od in seguito a vaccinazione. L'incidenza della sindrome è approssimativamente di 1/40.000 bambini negli Stati Uniti, 1/30.000 in Francia e 1/28.000 nel Regno Unito^{2,3}. La DS è una patologia genetica, con una percentuale intorno all'80% di pazienti portatori di una mutazione del gene SCN1A, che codifica per la subunità 1- α del canale del sodio voltaggio dipendente di tipo 1 (*Nav1.1*). Sono state individuate più di 500 mutazioni associate con la DS e sono casualmente distribuite su tutto il gene. Mutazioni della sequenza sono state trovate in circa il 70% dei casi e comprendono troncamenti (40%) e mutazioni missense (40%) con le restanti modifiche allo *splice-site*. La maggior parte delle mutazioni sono de novo anche se recenti scoperte suggeriscono come possa esserci familiarità con mutazioni gametiche o mosaicismi che sono responsabili del 5-10% dei casi e sono solitamente missense⁴⁻⁶. In questi casi, altri membri della famiglia con mutazione del SCN1A possono avere lievi fenotipi compatibili con lo spettro della DS. La presenza di mutazioni somatiche o germinali potrebbero spiegare la presenza di genitori, che trasmettano la mutazione, ma sani o lievemente affetti dalla patologia. Il canale del sodio coinvolto è localizzato in tutto il sistema nervoso centrale (SNC) ma è maggiormente presente negli interneuroni inibitori della neocorteccia e dell'ippocampo; la sua disfunzionalità, data dalla mutazione, sembra comportare una ridotta inibizione in queste aree causando le crisi⁷.

La **presentazione clinica della DS** è solitamente divisa in tre fasi. La *prima fase* è la prima manifestazione della patologia e può essere confusa con una crisi atipica febbrile. La *seconda fase* è caratterizzata da un incremento nella frequenza delle crisi, usualmente nel secondo anno di vita con vari tipi di crisi diverse. Durante questa fase, le crisi potrebbero presentarsi in serie oppure essere prolungate (o entrambe). La terza fase, usualmente presente intorno ai 5-6 anni di età, persiste nell'età adulta ed è caratterizzata dalla transizione delle crisi in eventi convulsivi notturni, solitamente in *cluster* ma meno frequentemente prolungate^{8,9}. Così come in molte patologie genetiche, anche nella DS sono presenti varie co-morbilità quali l'interruzione della crescita, problematiche cognitive, lo sviluppo di anomalie nella marcia e problemi comportamentali. Molti genitori hanno riportato altri tipi di problemi apparentemente associati alla sindrome, ancora non ben caratterizzati, quali disturbi del sonno, disfunzioni del sistema autonomo ed inappetenza. Sono riportati in letteratura anche casi di anomalie nello sviluppo e nel sistema endocrino come bassa statura e deficit dell'ormone della crescita. La mortalità è molto alta, raggiungendo il 10% nei

primi 10 anni di vita^{1,8-10}. Alcuni farmaci comunemente utilizzati nella terapia dell'epilessia (quali carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoina, vigabatrin, rufinamide e lamotrigina) possono peggiorare la sindrome in quanto agiscono sui canali del sodio perciò sono fondamentali un'accurata diagnosi ed una terapia precisa¹¹.

OBIETTIVI TERAPEUTICI

Nella DS, il completo controllo delle crisi è solitamente non ottenibile. *L'obiettivo terapeutico, perciò, è tentare di ridurre la frequenza delle crisi minimizzando il più possibile gli eventi avversi della terapia anticonvulsivante*¹². Poiché i tipi e la severità delle crisi si modificano con l'età, gli obiettivi per il controllo delle crisi si modificano nel tempo. Prima dei 2 anni l'obiettivo principale è di evitare le crisi prolungate e lo stato epilettico, le quali comportano numerosi ingressi al pronto soccorso e ricoveri. Il rischio di crisi prolungate decresce solitamente intorno ai 6 anni ed è minimo dopo i 10 anni di età. Con l'emergere di altri tipi di crisi, tra i 2 ed i 10 anni di età vi è la necessità di evitare le crisi prolungate così come ridurre le crisi non convulsive, che possono influire negativamente sullo sviluppo cognitivo. Nell'adolescenza e nell'età adulta, le crisi non convulsive tipicamente si riducono o scompaiono mentre sono principalmente presenti le crisi tonico-cloniche generalizzate, tipicamente brevi e notturne; in questa fascia d'età l'obiettivo terapeutico è la riduzione delle crisi convulsive notturne^{9,13-15}. Lo sviluppo è tipicamente normale all'esordio delle crisi, ma disabilità cognitive sono virtualmente presenti in tutti i pazienti in età prescolare con una gravità della patologia da media a profonda. Un attento monitoraggio ed un'assistenza da parte di neuropsichiatri infantili e pediatri sono essenziali per tutto il percorso scolastico¹³. Il trattamento della DS dovrebbe iniziare quando la diagnosi è sospetta prima di aspettare la conferma genetica¹⁶.

TERAPIE FARMACOLOGICHE

Ad oggi, la *prima linea di trattamento include il valproato ed il clobazam*, ma evidenze per queste terapie sono deboli, infatti le raccomandazioni sono basate solo sul *consensus* degli esperti e nessuno dei due farmaci è stato studiato in maniera rigorosa nella DS. Questi farmaci hanno però dimostrato una bassa efficacia con solo una modesta riduzione nella frequenza e nella severità delle crisi ed è solitamente necessario associare *i farmaci di seconda linea quali il topiramato e lo stiripentolo (STP)*^{17,18}. Nuovi farmaci sono in corso di sperimentazione, come la fenfluramina ed il cannabidiolo, che hanno dimostrato efficacia in vari trial clinici. Il cannabidiolo è stato approvato definitivamente dell'FDA in giugno^{12,18}.

In questo articolo ci si focalizzerà sull'efficacia e la sicurezza dello STP, un farmaco studiato ed utilizzato in Francia ed in Canada per più di 10 anni, il cui sviluppo clinico è stato però ritardato a causa del suo effetto inibitorio sul citocromo P450 e delle sue conseguenti interazioni con molti farmaci. Tuttavia, vari studi pediatrici hanno dato risultati tali che **lo STP ha ottenuto lo status di farmaco orfano nell'Unione europea per il trattamento della DS** e numerosi altri studi sono in corso per il suo utilizzo non solo nella DS ma anche in altre sindromi epilettiche¹⁹.

STIRIPENTOLO

Lo STP è un farmaco antiepilettico approvato in Europa, Giappone e Canada per le crisi refrattarie nella DS in combinazione con i farmaci di prima linea valproato e clobazam. *Ha numerosi meccanismi d'azione: l'azione GABAergica che potenzia la neurotrasmissione inibitoria, l'inibizione della lattato deidrogenasi con risultante iperpolarizzazione neuronale ed il blocco della neuro-tossicità calcio-mediata.* Per quanto riguarda la sua azione GABAergica, lo STP si lega ad un sito diverso rispetto alle benzodiazepine ed ai neurosteroidi. Inoltre, a differenza di queste ultime, che perdono efficacia nello stato epilettico presumibilmente a causa dell'internalizzazione dei recettori GABA_A, lo STP mantiene la sua efficacia^{19,20}. Come detto lo STP ha significative interazioni farmacocinetiche con molti farmaci, la più importante è quella con il clobazam, somministrato solitamente in co-trattamento¹⁸. Infatti, inibendo i citocromi (CYP) 2C19 e 3A4, causa un significativo incremento del clobazam e del suo metabolita N-desmetilclobazam. Sono stati evidenziati anche elevati livelli di valproato quando lo STP è aggiunto alla terapia, soprattutto se il paziente riceve anche topiramato. Nel paziente con DS, lo STP deve essere sempre combinato con valproato e\o clobazam in quanto non vi sono evidenze sul suo uso in monoterapia^{21,22}. La dose di partenza standard è 10-15 mg/kg/die diviso in due dosi; il target di dosaggio usuale è circa di 20-50 mg/kg/die ma è età dipendente. Dosi superiori a 100 mg/kg/die sono state utilizzate nei bambini, mentre la tipica dose di mantenimento negli adolescenti e negli adulti è di 20-30 mg/kg/die. Il clobazam co-somministrato è tipicamente ridotto a 0.2mg/kg/die per via delle interazioni farmacocinetiche^{12,23}. *Gli eventi avversi dello STP sono dose dipendenti ed includono sonnolenza, atassia, anoressia e perdita di peso.* Esami emocromocitometrici completi e valutazioni degli enzimi epatici devono essere eseguiti prima dell'inizio della terapia con STP e ripetute ogni sei mesi.

TRIALS CLINICI

Il primo studio sull'efficacia dello STP nella DS è stato ottenuto in un grande trial osservazionale dove è stato studiato come terapia aggiuntiva per l'epilessia refrattaria causata da varie sindromi epilettiche pediatriche.

Più di 200 pazienti, di età compresa tra 1 mese e 20 anni sono stati inclusi in questo studio pilota che ha mostrato un tasso di risposta (valutato come riduzione della frequenza delle crisi del 50%) del 49% ed un 10% di pazienti liberi da crisi a 3 mesi dall'inizio della terapia con STP. Per quanto riguarda le sindromi specifiche, i pazienti con DS hanno avuto un elevato tasso di risposta al trattamento; 10 dei 20 pazienti con DS reclutati nello studio hanno avuto una riduzione delle crisi maggiore del 50% quando è stato combinato lo STP alle precedenti ed inefficaci co-terapie (valproato e clobazam)²⁴. Tale efficacia nella DS è stata inaspettata ed ha portato al disegno di due studi incentrati specificamente su questa patologia.

Il primo trial è stato uno studio multicentrico francese, doppio cieco, randomizzato e controllato con placebo che ha analizzato l'efficacia dello STP al dosaggio di 50 mg/kg/die come terapia aggiuntiva al valproato ed al clobazam per 2 mesi, in bambini con DS con più di 3 anni di età. Il primo criterio di valutazione è stato la percentuale di pazienti responders in ogni gruppo, definiti come i pazienti che hanno mostrato una diminuzione della frequenza delle crisi del 50% alla fine dello studio comparato con il baseline. La risposta allo STP è stata significativamente più alta rispetto al placebo con il 71 % dei pazienti responders allo STP rispetto al 5% del gruppo placebo (p < 0.0001) e 9 pazienti seizure free nel gruppo STP e nessuno con il placebo. La modifica nella frequenza delle crisi è stata più alta nel gruppo STP (69%) che nel placebo (7%) (p < 0.0001).

Un secondo trial randomizzato, utilizzando lo stesso dosaggio e gli stessi parametri di valutazione del trial francese, realizzato indipendentemente in Italia, ha mostrato risultati simili: 67% di responders allo STP contro il 9% del gruppo placebo. È interessante notare come piccoli campioni di pazienti siano stati sufficienti per evidenziare la superiorità dello STP in entrambi gli studi, 41 pazienti in Francia, 22 in Italia. Ciò è stato probabilmente dovuto all'omogeneità delle popolazioni incluse.

La valutazione sul lungo periodo ha dimostrato che l'efficacia è stata mantenuta nel 57% dei pazienti trattati con STP per una media di 2 anni di follow-up. In uno studio retrospettivo di 46 pazienti con DS trattati con STP combinato con valproato e clobazam per un tempo medio di tre anni, la frequenza delle crisi ed il numero di episodi di stato epilettico sono risultati significativamente ridotti (p<0.001). L'efficacia dello STP è risultata migliore nei pazienti giovani, particolarmente sotto i due anni di età^{19,25}. Altri studi sono stati successivamente eseguiti negli USA ed in Giappone. Il primo di questi è stato uno studio retrospettivo comprendente 82 pazienti con DS che ha documentato un tasso di risposta del 63% con STP in terapia aggiuntiva con valproato e clobazam. Inoltre lo STP è stato associato con marcate riduzione della frequenza delle crisi prolungate, uso di farmaci di salvataggio ed accessi al pronto soccorso²⁶. Lo studio giapponese è stato invece uno studio prospettico, open-label, che ha incluso 24 pazienti di età compresa tra 1 e 30 anni con DS. In seguito all'aggiunta dello STP alla terapia di prima linea, clobazam e valproato, il 67% dei pazienti hanno ottenuto una riduzione delle crisi durante il periodo dello studio mentre il 54% ha mantenuto questa

riduzione per un lungo periodo^{27,28}. Solo pochi dati sono disponibili per l'uso dello STP negli adulti con DS, un piccolo studio ha documentato un tasso di risposta del 23%²⁹. Gli eventi avversi (AEs) sono stati riportati in circa metà dei pazienti ma potrebbero essere minimizzati riducendo la dose dei farmaci co-somministrati. *Gli AEs più frequentemente riportati sono stati: perdita di appetito, perdita di peso, ipotonia, sonnolenza e disturbi del sonno. È stata occasionalmente osservata l'insorgenza di neutropenia asintomatica*²⁴. Nel trial francese, sono stati riportati AEs in 21 pazienti in trattamento con STP contro 5 del gruppo placebo; dopo la diminuzione della dose dei farmaci co-somministrati, in 17 pazienti, gli AEs sono scomparsi. Sono stati riportati AEs severi in 5 pazienti in trattamento con STP ed in un paziente nel gruppo placebo, solo quest'ultimo ha abbandonato lo studio¹⁹.

CONCLUSIONI

La DS è una patologia grave e poco controllata con le attuali terapie di prima linea. Considerati i risultati dei vari trial clinici, lo STP dovrebbe essere considerato precocemente nella terapia per la DS, in particolare se non si è riusciti ad ottenere un adeguato controllo con clobazam e prima di utilizzare altri farmaci quali topiramato, levetiracetam o l'etosuccimide. Questo approccio potrebbe ridurre l'esposizione a farmaci antiepilettici inefficaci o dannosi, riducendo i costi sanitari e migliorando soprattutto la qualità della vita per i pazienti e le loro famiglie.

PUNTI CHIAVE

- *La DS è un'epilessia genetica refrattaria alla terapia con frequenti episodi di crisi prolungate*
- *Il completo controllo delle crisi è solitamente non ottenibile, l'obiettivo terapeutico è la riduzione della frequenza delle crisi*
- *Lo STP è un farmaco antiepilettico approvato in Europa, Giappone e Canada per le crisi refrattarie nella DS in combinazione con i farmaci di prima linea valproato e clobazam*
- *Sembra che lo STP sia un farmaco efficace e tollerato dai pazienti e dovrebbe essere considerato precocemente nella terapia della DS.*

BIBLIOGRAFIA

1. Dravet, C. The core Dravet syndrome phenotype. *Epilepsia* **52**, 3–9 (2011).
2. Wu, Y. W. *et al.* Incidence of Dravet Syndrome in a US Population. *Pediatrics* **136**, e1310-5 (2015).
3. Syvertsen, M. *et al.* Prevalence of juvenile myoclonic epilepsy in people. *Epilepsia* **58**, 105–112 (2017).
4. Gataullina, S. & Dulac, O. From genotype to phenotype in Dravet disease. *Seizure* **44**, 58–64 (2017).
5. Brunklaus, *et al.* Prognostic, clinical and demographic features in SCN1A mutation-positive Dravet syndrome. *Brain* **135**, 2329–2336 (2012).
6. De Jonghe, P. Molecular genetics of Dravet syndrome. *Dev. Med. Child Neurol.* **53 Suppl 2**, 7–10 (2011).
7. Barela, A. J. *et al.* An Epilepsy Mutation in the Sodium Channel SCN1A That Decreases Channel Excitability. *J. Neurosci.* **26**, 2714–2723 (2006).
8. Connolly, M. B. Dravet Syndrome: Diagnosis and Long-Term Course. *Can. J. Neurol. Sci.* **43 Suppl 3**, S3-8 (2016).
9. Knupp *et al.* Treatment Strategies for Dravet Syndrome. *CNS Drugs* 1–16 (2018).
10. Jensen, M. P. *et al.* The humanistic and economic burden of Dravet syndrome on caregivers and families: Implications for future research. *Epilepsy Behav.* **70**, 104–109 (2017).
11. Brigo *et al.* Antiepileptic drugs for the treatment of infants with severe myoclonic epilepsy. *Cochrane database Syst. Rev.* **5**, CD010483 (2017).
12. Wirrell, E. C. Treatment of Dravet Syndrome. *Can. J. Neurol. Sci.* **43 Suppl 3**, S13-8 (2016).
13. Ragona, F. Cognitive development in children with Dravet syndrome. *Epilepsia* **52 Suppl 2**, 39–43 (2011).
14. Ragona, F. *et al.* Cognitive development in Dravet syndrome: a retrospective, multicenter study of 26 patients. *Epilepsia* **52**, 386–92 (2011).
15. Dravet, C. & Oguni, H. Dravet syndrome (severe myoclonic epilepsy in infancy). in *Handbook of clinical neurology* **111**, 627–633 (2013).
16. Wirrell, E. C. *et al.* Optimizing the Diagnosis and Management of Dravet Syndrome: Recommendations From a North American Consensus Panel. *Pediatr. Neurol.* **68**, 18–34.e3 (2017).
17. Wilmshurst, J. M. *et al.* Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task Force Report for the ILAE Commission of Pediatrics. *Epilepsia* **56**, 1185–97 (2015).
18. Wallace *et al.* Pharmacotherapy for Dravet Syndrome. *Paediatr. Drugs* **18**, 197–208 (2016).
19. Chiron, C. Stiripentol. **4**, 123–125 (2007).
20. Nickels *et al.* Stiripentol in the Management of Epilepsy. *CNS Drugs* **31**, 405–416 (2017).
21. Jogamoto, T. *et al.* Add-on stiripentol elevates serum valproate levels in patients with or without concomitant topiramate therapy. *Epilepsy Res.* **130**, 7–12 (2017).
22. Cho, M. J. *et al.* Efficacy of Stiripentol in Dravet Syndrome with or without SCN1A Mutations. *J. Clin. Neurol.* **14**, 22–28 (2018).
23. Knupp, K. G. & Wirrell, E. C. Treatment Strategies for Dravet Syndrome. *CNS Drugs* **32**, 335–350 (2018).
24. Perez, J. *et al.* Stiripentol: efficacy and tolerability in children with epilepsy. *Epilepsia* **40**, 1618–26 (1999).
25. Chiron, C. *et al.* Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy: A randomised placebo-controlled syndrome-dedicated trial. *Lancet* **356**, 1638–1642 (2000).
26. Wirrell, E. C. *et al.* Stiripentol in Dravet syndrome: Results of a retrospective U.S. study. *Epilepsia* **54**, 1595–1604 (2013).
27. Inoue, Y. *et al.* Long-term safety and efficacy of stiripentol for the treatment of Dravet syndrome: A multicenter, open-label study in Japan. *Epilepsy Res.* **113**, 90–97 (2015).
28. Inoue, Y. *et al.* Stiripentol open study in Japanese patients with Dravet syndrome. *Epilepsia* **50**, 2362–2368 (2009).
29. Balestrini, S. & Sisodiya, S. M. Audit of use of stiripentol in adults with Dravet syndrome. *Acta Neurol. Scand.* **135**, 73–79 (2017).