

MeB – Pagine Elettroniche

Volume VII

Luglio 2004

numero 7

IL PUNTO SU

L'epilessia

di M. Lazzerini

*Clinica Pediatrica, IRCCS, Burlo Garofolo, Trieste***Indirizzo per corrispondenza:** marzia_lazzerini@libero.it

La rubrica riporta i risultati delle maggiori metanalisi, facendo riferimento in particolare alla banche dati della Cochrane, Clinica Evidence ed altri siti dedicati. Ma anche singoli studi clinici randomizzati possono essere oggetto di interesse e di citazione. Le evidenze sono riportate in modo fedele rispetto ai risultati delle revisioni. Alcune volte sono di grande aiuto per la pratica clinica, altre volte, in assenza di informazioni, no. Ma il medico, di fronte ad un quesito clinico, dovrebbe sempre tenere conto delle conoscenze disponibili che si ricavano dai livelli di evidenza prodotti in letteratura. Le variabili di esperienza, contesto, di scelta del paziente fanno, alla fine, l'atto medico.

**L'EPILESSIA PRIMA PARTE (PAGINE
ELETTRONICHE - APRILE/MAGGIO 2004)**

**L'EPILESSIA SECONDA PARTE (PAGINE
ELETTRONICHE - GIUGNO 2004)**

**QUALI FARMACI COME TERAPIA AGGIUNTIVA
PER L'EPILESSIA PARZIALE RESISTENTE AD UN
TRATTAMENTO DI PRIMA LINEA? EVIDENZE
DELL'EFFICACIA E DEGLI EFFETTI
COLLATERALI DEI FARMACI VERSO PLACEBO
(COCHRANE)**

- Gabapentina: efficace
- Topiramato: efficace
- Oxcarbazepina: efficace
- Lamotrigina: efficace
- Zonisamide: efficace
- Levetiracetam: efficace
- Remacemide: efficacia modesta, rischio di sospensione
- Calcio antagonisti: pochi studi non convincenti

QUANDO SOSPENDERE LA TERAPIA?

- Sospensione anticipata rispetto a tardiva nell'epilessia in remissione: aspettare almeno due anni per i bambini (cochrane)
- In che tempi discontinuare la terapia antiepilettica: bastano 6 settimane

Quali farmaci come terapia aggiuntiva per l'epilessia parziale resistente ad un trattamento di prima linea? *Background:* nella maggioranza dei casi l'epilessia ha una buona prognosi e rimane controllata in terapia con un unico farmaco, tuttavia fino ad al 30% dei casi sviluppa una forma refrattaria, specialmente nel caso delle epilessie parziali e necessita di farmaci aggiuntivi. *Obiettivi:* Valutare l'efficacia e la tollerabilità dei diversi farmaci verso placebo come trattamento delle forme di epilessia parziale farmaco-resistente. *Outcomes:* riduzione di frequenza delle crisi >50%, sospensione del trattamento (per qualsiasi ragione), effetti collaterali, qualità di vita.

GABAPENTINA EFFICACE

Risultati: Sono stati selezionati 5 trial per un totale di 997 partecipanti. La gabapentina rispetto al placebo dimostra:

- Efficacia nella riduzione di frequenza delle crisi >50% (OR 1.93, con 95% CI 1.37 - 2.71). L'analisi di regressione rispetto alla dose dimostra maggiore efficacia per dosi maggiori, con il 28.5% (21.5 - 36.7) dei pazienti che rispondono al 1800 mg di gabapentina rispetto al placebo, NNT 6.7 (3.0 - 10.5).
- Non differenza per la sospensione del trattamento (OR 1.05, 95% CI 0.68 - 1.61).
- Effetti collaterali significativamente associati alla gabapentina: giramenti di testa 2.22 (99% CI 1.28 - 3.85); fatica 2.28 (99% CI 1.15 - 4.52) e sonnolenza 2.01 (99% CI 1.24 - 3.28).

Conclusioni: La gabapentina è efficace come terapia aggiuntiva nei pazienti affetti da epilessia parziale resistente ad una terapia di prima linea. Tuttavia gli studi disponibili sono di breve durata e l'efficacia a lungo termine del farmaco non è documentata. I risultati non possono essere estrapolati verso l'utilizzo della gabapentina in monoterapia o per altri tipi di epilessia.

Marson AG, Kadir ZA, Hutton JL, Chadwick DW. The Cochrane Library, Issue 2, 2004.

TOPIRAMATO: EFFICACE

Risultati: sono stati selezionati 9 trial per un totale di 1049 partecipanti. Il topiramato rispetto al placebo dimostra:

- Efficacia nella riduzione di frequenza delle crisi >50% (OR 3.32, con 95% CI 2.52 - 4.39). L'analisi di regressione rispetto alla dose dimostra maggior efficacia per dosi maggiori, ma non vantaggio per dosi superiori ai 300 mg.
- Non differenza per la sospensione del trattamento 2.06 (95% CI 1.38 - 3.08).
- Effetti collaterali significativamente associati al topiramato: giramento di testa 1.55 (99% CI 1.07 - 2.24); fatica 2.21 (99% CI 1.42 - 3.45); nausea 2.75 (99% CI 1.36 - 5.57); sonnolenza 2.26 (99% CI 1.48 - 3.46) e "pensieri strani" 5.54 (99% CI 2.34 - 13.12).

Conclusioni: Il topiramato è efficace come terapia aggiuntiva nei pazienti affetti da epilessia parziale resistente ad una terapia di prima linea. Tuttavia gli studi disponibili sono di breve durata e l'efficacia a lungo termine del farmaco non è documentata. I risultati non possono essere estrapolati verso l'utilizzo del topiramato in monoterapia o per altri tipi di epilessia.

Jette NJ, Marson AG, Hutton JL. The Cochrane Library, Issue 2, 2004.

OXCARBAZEPINA EFFICACE

Risultati: sono stati selezionati 2 studi per un totale di 961 pazienti. L'oxcarbazepina rispetto al placebo dimostra:

- Efficacia nella riduzione della frequenza delle crisi (OR 2.96, IC95% 2.20-4.00).
- Non differenza per la sospensione del trattamento (OR 2.17, IC95% 1.59-2.97).
- Effetti collaterali significativamente associati all'oxcarbazepina: atassia 2.93 (1.72, 4.99); giramento di testa 3.05 (1.99, 4.67); fatica 1.80 (1.02, 3.19); nausea 2.88 (1.77, 4.69); sonnolenza 2.55 (1.84, 3.55); diplopia 4.32 (2.65, 7.04).

Conclusioni: L'oxcarbazepina è efficace come terapia aggiuntiva nei pazienti affetti da epilessia parziale resistente ad una terapia di prima linea, sia in adulti che bambini. Tuttavia gli studi disponibili sono di breve durata e l'efficacia a lungo termine del farmaco non è documentata. I risultati non possono essere estrapolati verso l'utilizzo dell'oxcarbazepina in monoterapia o per altri tipi di epilessia.

Castillo S, Schmidt DB, White S. The Cochrane Library, Issue 2, 2004.

LAMOTRIGINA EFFICACE

Risultati: sono stati selezionati 3 studi paralleli e 8 studi cross-over, per un totale di 1243 partecipanti (199 bambini e 1044 adulti). La lamotrigina rispetto al placebo dimostra:

- Efficacia nella riduzione delle crisi >50% (OR 2.71 con 95% CI 1.87 - 3.91).
- Non differenza per la sospensione del trattamento (OR 1.12 con 95% CI 0.78 - 1.61).
- Effetti collaterali significativamente associati alla lamotrigina: atassia, giramento di testa, nausea, diplopia.

Conclusioni: La lamotrigina è efficace come terapia aggiuntiva nei pazienti affetti da epilessia parziale resistente ad una terapia di prima linea, sia in adulti che bambini. Tuttavia gli studi disponibili sono di breve durata e l'efficacia a lungo termine del farmaco non è documentata. I risultati non possono essere estrapolati verso l'utilizzo della lamotrigina in monoterapia o per altri tipi di epilessia.

Ramaratnam S, Marson AG, Baker GA. The Cochrane Library, Issue 2, 2004.

ZONISAMIDE: EFFICACE

Risultati: sono stati selezionati 3 trial per un totale di 499 partecipanti. La zonisamide rispetto a placebo dimostra:

- Efficacia nella riduzione delle crisi >50% (OR 2.07, con 95% CI 1.36 - 3.15) per una dose giornaliera di 400mg. Non ci sono sufficienti evidenze per supportare un'efficacia dose-dipendente.
- Non differenza per la sospensione del farmaco (OR 1.74, con 95% CI 1.03 - 2.95).
- Effetti collaterali significativamente associati alla zonisamide: atassia 3.94 (99% CI 1.23 - 12.57); sonnolenza 2.11 (99% CI 1.11 - 3.98); agitazione 3.52 (99% CI 1.26 - 9.68); irritabilità 2.43 (99% CI 1.04 - 5.66) and anoressia 2.98 (99% CI 1.38 - 6.42).

Conclusioni: La zonisamide è efficace come terapia aggiuntiva nei pazienti affetti da epilessia parziale resistente ad una terapia di prima linea. Non è stato possibile identificare la dose minima efficace e la dose massima tollerata. Gli studi disponibili sono di breve durata e l'efficacia a lungo termine del farmaco non è documentata. I risultati non possono essere estrapolati verso l'utilizzo della zonisamide in monoterapia o per altri tipi di epilessia.

Chadwick DW, Marson AG. The Cochrane Library, Issue 2, 2004.

LEVETIRACETAM COME TERAPIA AGGIUNTIVA NELL'EPILESSIA PARZIALE SECONDARIA A LOCALIZZAZIONE: EFFICACE

Risultati: sono stati selezionati 4 studi per 1023 partecipanti. Il levetiracetam rispetto a placebo dimostra:

- Efficacia nella riduzione delle crisi (OR 3.81, con 95% CI 2.78 - 5.22). L'analisi di regressione dimostra maggior efficacia per dosi maggiori: circa il 15% dei pazienti in terapia con 1000mg ed il 20-30% dei pazienti in terapia con 3000mg raggiungono una riduzione di frequenza delle crisi di almeno il 50%.
- Non differenza nella sospensione (OR 1.25, con 95% CI 0.87 - 1.80).
- Effetti collaterali significativamente associati con il levetiracetam: giramento di testa 2.36 (95% CI 1.21 to 4.61) and infezioni 1.82 (95% CI 1.05 - 3.14), mentre il rischio di traumi accidentali è associato al placebo 0.55 (95% CI 0.32 - 0.93).
- La valutazione della qualità della vita e degli aspetti cognitivi suggerisce un effetto positivo del levetiracetam.

Conclusioni: Il levetiracetam è efficace come terapia aggiuntiva nei pazienti affetti da epilessia parziale resistente ad altra terapia. L'efficacia è dose dipendente. Gli studi disponibili sono di breve durata (16-24 settimane) e l'efficacia a lungo termine del farmaco non è documentata. I risultati non possono essere estrapolati verso l'utilizzo della levetiracetam in monoterapia o per altri tipi di epilessia.

Chaisewikul R, Privitera MD, Hutton JL, Marson AG. The Cochrane Library, Issue 2, 2004.

REMACEMIDE: EFFICACIA MODESTA, RISCHIO DI SOSPENSIONE

Risultati: sono stati selezionati 2 studi paralleli per un totale di 514 partecipanti. Sono state testate dosi giornaliere di 300, 600, 800mg. Rispetto al placebo la remacemide dimostra:

- Efficacia non significativa nella riduzione delle crisi (OR 1.59, con 95% CI 0.91 - 2.79). In seguito alle differenze di efficacia nei diversi studi l'analisi di regressione non è in grado di fornire una stima affidabile dell'efficacia rispetto a dosi diverse, tuttavia suggerisce un effetto significativo per le dosi di 800 e 1200 mg.
- Maggior rischio di sospensione rispetto al placebo (OR 1.90, con 95% CI 1.00 - 3.60).
- Effetti collaterali significativamente associati alla remacemide: giramento di testa (OR 3.08, con 99% CI 1.37 - 6.95).

Conclusioni: per il modesto effetto sulla frequenza delle crisi ed il significativo rischio di sospensione è poco probabile che la remacemide venga sviluppata come un farmaco antiepilettico.

Leach JP, Marson AG, Hutton JL. The Cochrane Library, Issue 2, 2004.

CALCIO ANTAGONISTI: POCHI STUDI NON CONVINCENTI

Nello sforzo di identificare nuovi farmaci anche i calcio antagonisti, che possono alterare la trasmissione nei canali calcio dipendenti a livello delle cellule del SNC, sono stati valutati per il loro possibili ruolo terapeutico. **Risultati:** Selezionati 11 RCT (1 studio parallelo e 7 studi cross-over sulla flunarizina, 2 studi cross-over sulla nimodipina, 1 studio cross-over sulla nifedipina).

- Per la flunarizina, dallo studio parallelo l'OR verso la riduzione delle crisi è di 1.64 con 95% CI 0.55-4.94, indicando un vantaggio non significativo per la flunarizina. Per i sette studi cross-over non è stato possibile ricavare dati riguardo questo outcome.
- L'OR per la sospensione della flunarizina è 5.83 (95% CI 2.06 - 16.45), indicando un maggior frequenza di sospensione del farmaco rispetto al placebo. Nessun effetto avverso è risultato statisticamente associato alla flunarizina.
- Per la nifedipina non è stato possibile ricavare dati per questo outcome.

- Per la nimodipina risultati riguardo questo outcome derivano solo dal primo periodo di uno dei due studi cross-over (17 partecipanti). L'OR per la riduzione delle crisi è 11.34 (95% CI 1.00 - 128.03), l'OR per la sospensione del trattamento è 2.46 (95% CI 0.22 - 27.75).

Conclusioni: la flunarizina potrebbe avere un debole effetto nel diminuire la frequenza delle crisi epilettiche, ma ha un alto rischio di sospensione, probabilmente legato agli effetti collaterali, e non dovrebbe quindi essere raccomandata come terapia aggiuntiva. Similmente non ci sono evidenze a supporto della nifedipina e della nimodipina.

Chaisewikul R, Baillie N, Marson AG. The Cochrane Library, Issue 2, 2004.

QUANDO SOSPENDERE LA TERAPIA?

Sospensione anticipata rispetto a tardiva nell'epilessia in remissione: aspettare almeno due anni per i bambini. **Background:** I farmaci antiepilettici sono utilizzati come profilassi delle crisi ma sono associati ad effetti collaterali sia a breve che a lungo termine. Quando l'epilessia è in remissione può essere nel miglior interesse del paziente sospendere la terapia, tuttavia non è noto quale sia la migliore indicazione alla sospensione. **Obiettivi:** Quantificare il rischio di ricorrenze dopo la sospensione della terapia epilettica a breve termine (definita come meno di due anni liberi da crisi) rispetto alla sospensione dopo profilassi a lungo termine (più di due anni liberi da crisi) in pazienti adulti e bambini. Valutare quale variabile modifica il rischio di ricorrenza delle crisi. **Risultati:** Sette studi controllati sono stati inclusi nell'analisi per un totale di 924 bambini. Non sono stati identificati studi includibili nell'analisi per i pazienti in età adulta.

- Il rischio relativo (RR) di ricorrenze nella sospensione a breve termine rispetto a quella a lungo termine è 1.32 (95% CI 1.02 - 1.70). Sulla base di questa stima il number needed to harm, cioè esporre un individuo ad un maggior rischio di ricorrenze, è 10. La sospensione precoce dei farmaci antiepilettici è associata con maggiori tassi di ricadute in pazienti con crisi parziali (RR 1.52 (95% CI 0.95 - 2.41)) o anomalie all'EEG (RR 1.67 (95% CI 0.93 - 3.00)).

Conclusioni: Nei bambini ci sono evidenze a supporto dell'attestamento di attesa per almeno due anni liberi da crisi prima della sospensione dei farmaci antiepilettici, in particolare in pazienti con anomalie all'EEG e con forme di epilessia parziale. Non ci sono dati sufficienti per indicare quando sospendere i farmaci nelle forme generalizzate. Negli adulti non ci sono evidenze. Ulteriori RCT sono necessari per identificare il tempo ottimale di sospensione dei farmaci ed i fattori predittivi di ricorrenze.

Sirven JI, Sperling M, Wingerchuk DM. The Cochrane Library, Issue 2, 2004.

IN CHE TEMPI DISCONTINUARE LA TERAPIA ANTIEPILETTICA: BASTANO 6 SETTIMANE

Robert Smith and Robin Ball, Archives of Disease in Childhood 2002;87:259-260. *Background:* Non c'è accordo sui tempi necessari per discontinuare la terapia antiepilettica. In questa revisione vengono raccolte le evidenze in letteratura.

- Raccomandazione degli esperti: la sospensione deve essere lenta (mesi) per minimizzare il rischio di ricadute.
- Raccomandazioni da libri di testo:
 - da Acardi J. Diseases of the nervous system in childhood. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1992: non indicazioni.
 - da Nelson: la sospensione deve avvenire nel corso di 3-6 mesi per il rischio di ricadute con stato epilettico.
- Pratiche riferite da due pediatri generalisti con interesse nel trattamento delle epilessie: sospensione della terapia in 6-8 settimane.

Risultati: Viene identificato un singolo RCT.

- Non c'è differenza nel rischio di ricorrenza tra la sospensione dei farmaci antiepilettici nel corso di sei settimane rispetto alla sospensione più lenta in nove mesi.
- Diversi tipi di farmaci non presentano diverso rischio di ricaduta. La maggior parte dei pazienti in ogni gruppo (66%) era in terapia con fenobarbital o fenitoina. Solo il 9% era in terapia con valproato. I risultati non si applicano quindi al valproato.
- Il tasso di ricorrenza nello studio identificato risulta del 40%, nel range riferito in letteratura (11-41%), sebbene ai limiti superiori. Questo verosimilmente riflette una popolazione afferente ad un centro terziario con epilessia più severa.
- Rischio di ricorrenza in base alla durata dell'intervallo libero da crisi: nello studio i gruppi sono divisi a loro volta per durata del periodo libero da crisi (due o quattro anni). C'è un trend (anche se non significativo) per maggior rischio di ricorrenza per i pazienti con periodo libero di soli due anni.
- La presenza di ritardo mentale o di alterazione EEG pre-sospensione aumenta il rischio di ricorrenza alla sospensione in questo ed in altri studi. Lo studio è relativamente piccolo e di conseguenza a basso potere, come indicato dagli intervalli di confidenza molto ampi. Non permette quindi un'analisi per sottogruppi per indicare differenze in pazienti con diversi tipi di epilessia e con diversa terapia anticonvulsivante. Per identificare una riduzione del rischio relativo del 9% (la minima accettabile) con un livello di significatività allo 0.05 (l'usuale) ed una potenza dell'80% è necessaria una popolazione di 465 soggetti in ogni gruppo, quindi uno studio su una popolazione ben maggiore.

Conclusioni: Molti fattori devono essere presi in considerazione nella decisione della sospensione del trattamento antiepilettico nei bambini; non ultima la visione dei genitori e del bambino stesso. Nell'unico studio identificato in letteratura non risulta esserci differenza nella ricorrenza di delle convulsioni primarie generalizzate per la sospensione della terapia antiepilettica nel corso di sei settimane rispetto alla sospensione

più lenta nel corso di 9 mesi. Per determinare il rischio di ricorrenza alla sospensione del sodio valproato sono necessari altri studi.