NUOVI ORIZZONTI E MEDICINA DI PRECISIONE NELLA CURA DELLE PERSONE CON EPILESSIA

Stefano Meletti
Università di Modena e Reggio Emilia
Neurologia - OCSAE AOU Modena
UNIMORE

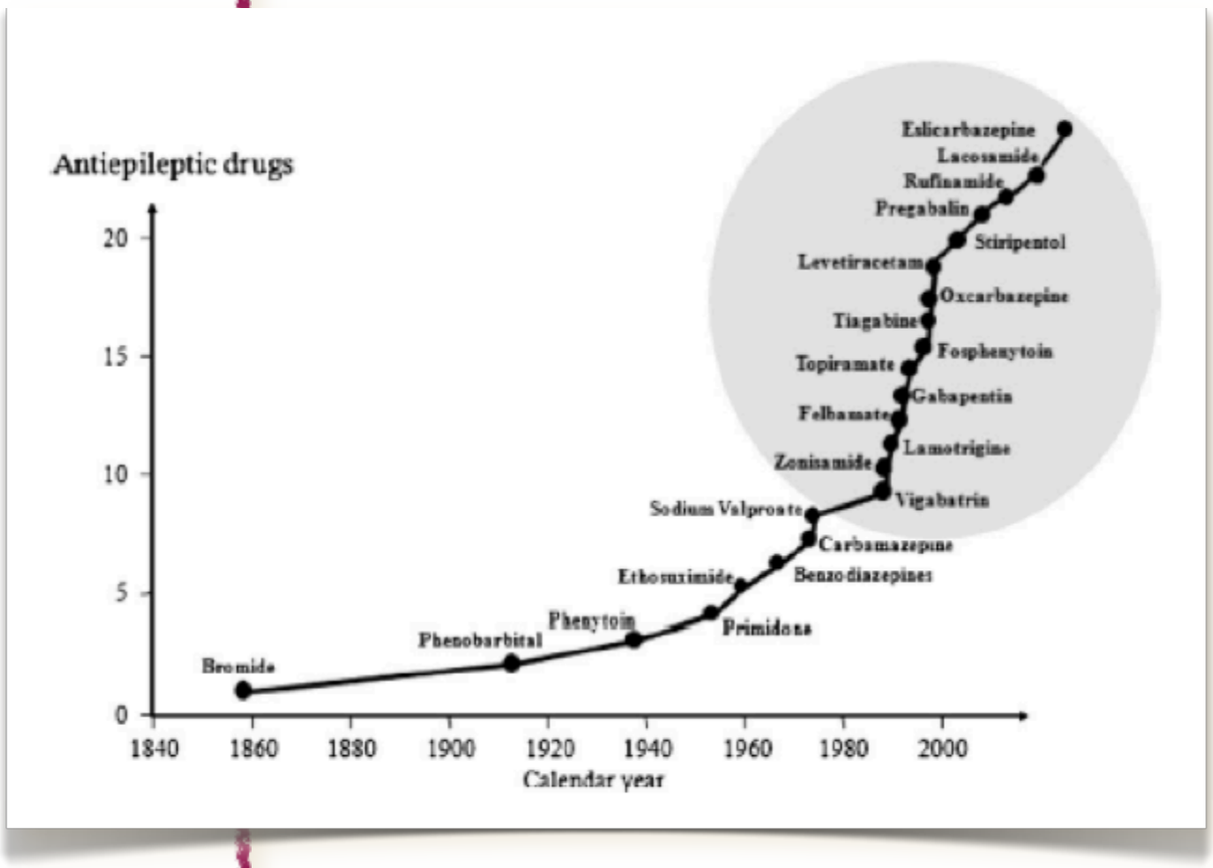
Attualità

- **Nuovi farmaci: quanto ci hanno aiutato?**
- **Nuovi effetti collaterali**
- **Epilessia e qualità della vita**
- **La diagnosi di epilessia: nuovi criteri**
- **Quando i farmaci non bastano**

Nuovi farmaci

Lo sviluppo dei farmaci

Drug	Year of introduction
Bromide	1857
Phenobarbital	1912
Phenytoin	1938
Primidone	1952
Ethosuximide	1955
Benzodiazepines	1963
Carbamazepine	1963
Sodium valproate	1967
Zonisamide	1989
Vigabatrin	1989
Lamotrigine	1990
Oxcarbazepine	1990
Felbamate	1993
Gabapentin	1993
Topiramate	1995
Fosphenytoin	1996
Tiagabine	1997
Levetiracetam	1999
Pregabalin	2004
Rufinamide	2007
Stiripentol	2007
Lacosamide	2008
Eslicarbazepine acetate	2009
Retigabine	2011



MJ Brodie, GJ Sills; Seizure, 2011

Abbiamo tante possibilità

- Un numero elevato di nuovi AED
- Oltre 20 "nuovi farmaci"
- Eventuali 200 possibili associazioni
- Oltre 1000 possibili combinazioni di 3 farmaci

Come sono cambiati gli esiti?

Antiepileptic drug combinations—Have newer agents altered clinical outcomes?

Linda J. Stephen, Murray Forsyth, Kevin Kelly, Martin J. Brodie*

- Analisi pazienti 2000 – 2010
- Identica % di pz liberi da crisi in una duo-terapia 86-81%
- Identica % di pz liberi da crisi in tri-terapia 13-17%

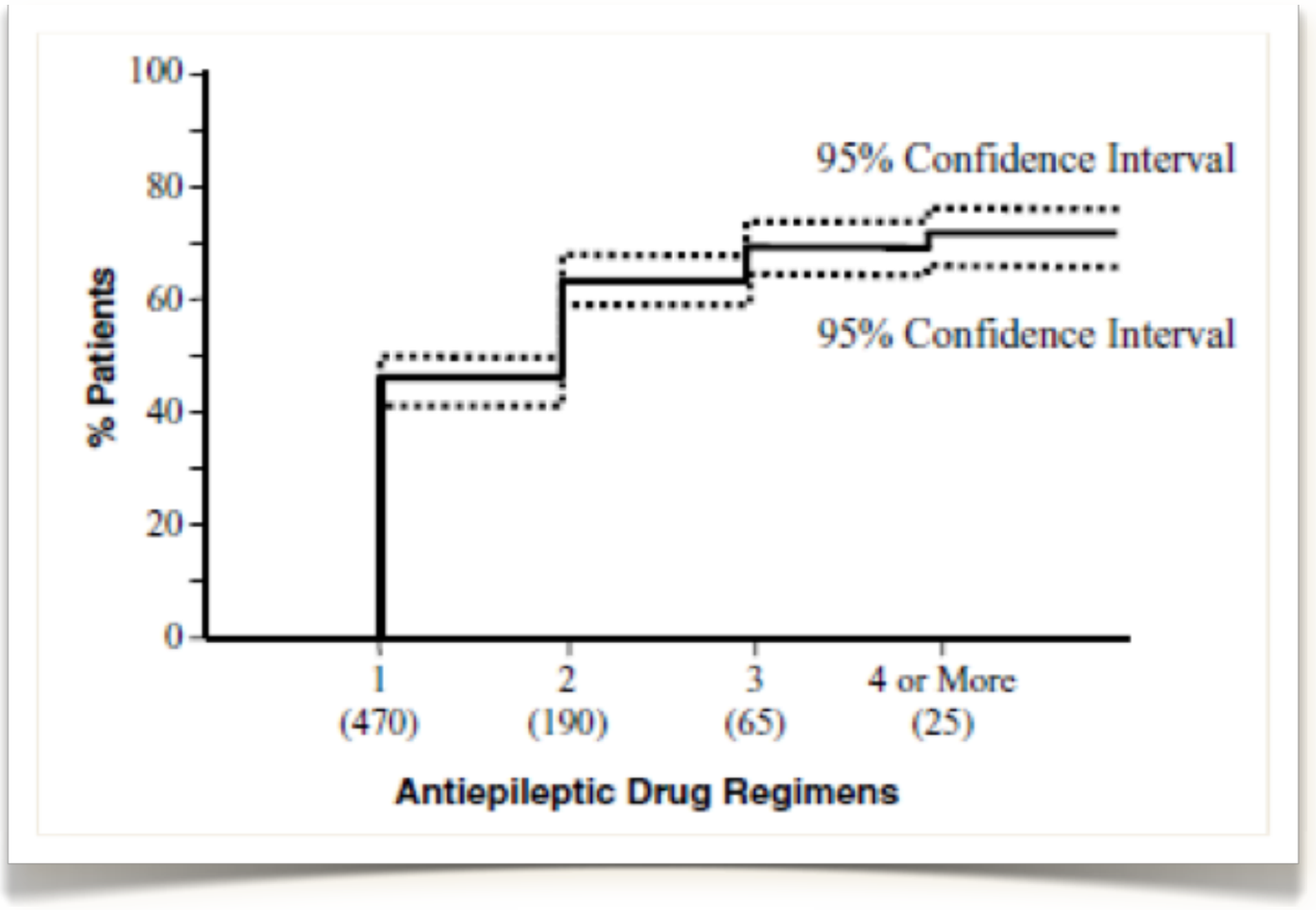
Table 2 Commonest successful duotherapy regimens.

Antiepileptic drug combination	Mean dose (mg)	Dose ranges (mg)	Defined daily dose (mg)	Localisation-related epilepsies	Primary generalised epilepsies	Total (%)
Lamotrigine Sodium valproate	155* 1200*	25–425 200–3000	300 1500	59	37	96 (24.3)
Carbamazepine Sodium valproate	820 1431*	400–1400 300–4000	1000 1500	12	14	26 (6.6)
Phenobarbital Phenytoin	125 312	30–360 150–650	100 300	11	13	24 (6.1)
Carbamazepine Levetiracetam	1009 1467	400–2000 250–4000	1000 1500	19	4	23 (5.8)
Carbamazepine Topiramate	955 258	400–1600 75–800	1000 300	16	4	20 (5.1)
Levetiracetam Lamotrigine	1579 429*	500–3000 150–800	1500 300	15	4	19 (4.8)
Levetiracetam Sodium valproate	1359 1931*	250–3000 800–3000	1000 1500	9	7	16 (4.1)
Lamotrigine Topiramate	432* 214	50–900 25–1000	300 300	9	5	14 (3.5)
Carbamazepine Phenobarbital	658 116	200–1200 60–180	1000 100	7	6	13 (3.3)
Carbamazepine Gabapentin	667 1700	300–1000 300–3600	1000 1800	10	2	12 (3.0)

UNIMORE

Come possiamo migliorare?

% risposta in funzione del "tentativo"



Kwan, Brodie Seizure 2000

Quali informazioni abbiamo per ottimizzare la scelta di un secondo farmaco?

Un politerapia razionale?

Contents lists available at ScienceDirect

Seizure

journal homepage: www.elsevier.com/locate/yseiz

Review

Combining antiepileptic drugs—Rational polytherapy?

Martin J. Brodie [a,*],

[a] Epilepsy Unit, Western Infirmary
[b] Department of Molecular and C

Contents lists available at ScienceDirect

Epilepsy & Behavior

journal homepage: www.elsevier.com/locate/yebeh

Review

Antiepileptic drug therapy: Does mechanism of action matter?

Martin J. Brodie [a,*], Athanasios Covanis [b], Antonio Gil-Nagel [c], Holger Lerche [d], Emilio Perucca [e,f], Graeme J. Sills [g], H. Steve White [h]

journal homepage: www.elsevier.com/locate/epilepsyres

Antiepileptic drug combinations—Have newer agents altered clinical outcomes?

Linda J. Stephen, Murray Forsyth, Kevin Kelly, Martin J. Brodie*

politerapia razionale

Multiple modes of action
Topiramate
Valproate
Zonisamide

Sodium channel blockers
Carbamazepine
Lacosamide
Lamotigine
Oxcarbazepine
Phenytoin

GABAergic drugs
Clobazam
Phenobaritone
Primidone
Tiagabine
Vigabatrin

Vesicular protein SV2a
Levetiracetam
Brivaracetam

Presynaptic calcium channel
Gabapentin
Pregabalin

Glutamatergic drugs
Perampanel
Felbamate

Potassium channel
Retigabine

dell'epilessia

nuova diagnosi

fallimento monoterapia

resistenza al trattamento

della persona

genere

comorbidità

paziente con nuova diagnosi

- Potrò avere un controllo delle crisi?
- Potrò in futuro sospendere la terapia?
- Avrò delle limitazioni nella vita personale e nel lavoro?

obiettivi:

- controllo completo delle crisi senza effetti collaterali
- normale stile di vita

Effetti collaterali e rischi

alterazioni psichiatriche & AED

- Topiramato: alterazioni cognitive, depressione, psicosi
- Levetiracetam: agitazione, ostilità, depressione, psicosi
- Zonisamide: depressione

FDA analisi di 11 AED trials
increased risk of suicidiality 0.43% (0.22 placebo)

risk increase only in depressed pts
and for new drugs a topiramate, levetiracetam
Anderson et al., 2010 neurology

donna in età fertile

EURAP

- **3909 gravidanze. Malformazioni fetali maggiori:**
  - **LTG** 2.5 (<300) a 4.5% (<300)
  - **CBZ** 3.4 a 8.7%
  - **PB** 5.4% a 13.7%
  - **VPA** 5.6 a 24.2% (dosi > 1000 e poli-tp)
  - 239 gravidanze senza AED = 3.5%
  - non abbiamo dati sufficienti per AED più recenti. Sembra basso rischio teratogeno con LEV

Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry

*Torbjörn Tomson, Dina Battino, Erminio Bonizzoni, John Craig, Dick Lindhout, Anne Sabers, Emilio Perucca, Frank Vajda, for the EURAP study group**

www.thelancet.com/neurology **Vol 10 July 2011**

Findings After excluding pregnancies that ended in spontaneous abortions or chromosomal or genetic abnormalities, those in which the women had treatment changes in the first trimester, and those involving other diseases or treatments that could affect fetal outcome, we assessed rates of major congenital malformations in 1402 pregnancies exposed to carbamazepine, 1280 on lamotrigine, 1010 on valproic acid, and 217 on phenobarbital. An increase in malformation rates with increasing dose at the time of conception was recorded for all drugs. Multivariable analysis including ten covariates in addition to treatment with antiepileptic drugs showed that the risk of malformations was greater with a parental history of major congenital malformations (odds ratio 4·4, 95% CI 2·06–9·23). We noted the lowest rates of malformation with less than 300 mg per day lamotrigine (2·0% [17 events], 95% CI 1·19–3·24) and less than 400 mg per day carbamazepine (3·4% [5 events], 95% CI 1·11–7·71). Compared with lamotrigine monotherapy at doses less than 300 mg per day, risks of malformation were significantly higher with valproic acid and phenobarbital at all investigated doses, and with carbamazepine at doses greater than 400 mg per day.

	Sample size	Congenital malformation up to birth to 2 months	Congenital malformation up to 1 year	Number seizure free (%)
Carbamazepine				
<400	148	2 (1·3%, 0·16–4·80)	5 (3·4%, 1·11–7·71)	95 (64%)
≥400 to <1000	1047	34 (3·2%, 2·26–4·51)	56 (5·3%, 4·07–6·89)	699 (67%)
≥1000	207	16 (7·7%, 4·48–12·25)	18 (8·7%, 5·24–13·39)	129 (62%)
Lamotrigine				
<300	836	14 (1·7%, 0·92–2·79)	17 (2·0%, 1·19–3·24)	562 (67%)
≥300	444	16 (3·6%, 2·07–5·79)	20 (4·5%, 2·77–6·87)	303 (68%)
Phenobarbital				
<150	166	7 (4·2%, 1·71–8·50)	9 (5·4%, 2·51–10·04)	117 (71%)
≥150	51	7 (13·7%, 5·70–26·26)	7 (13·7%, 5·70–26·26)	35 (69%)
Valproic acid				
<700	431	18 (4·2%, 2·49–6·52)	24 (5·6%, 3·60–8·17)	306 (71%)
≥700 to <1500	480	43 (9·0%, 6·56–11·88)	50 (10·4%, 7·83–13·50)	316 (66%)
≥1500	99	23 (23·2%, 15·33–32·79)	24 (24·2%, 16·19–33·89)	63 (63%)

Data are events (rate, 95% CI) unless otherwise stated.

***Table 2*: Number of offspring with malformations for the four monotherapies at different doses at conception (mg per day)**

gravidanza

- discuterne prima!
- consigliarne la pianificazione
- ridurre AED alle dosi minime efficaci se possibile
- supplementazione acido folico >400 ug
- diagnosi prenatale, eco etc.,
- monitoraggio livelli plasmatici, in particolare LTG

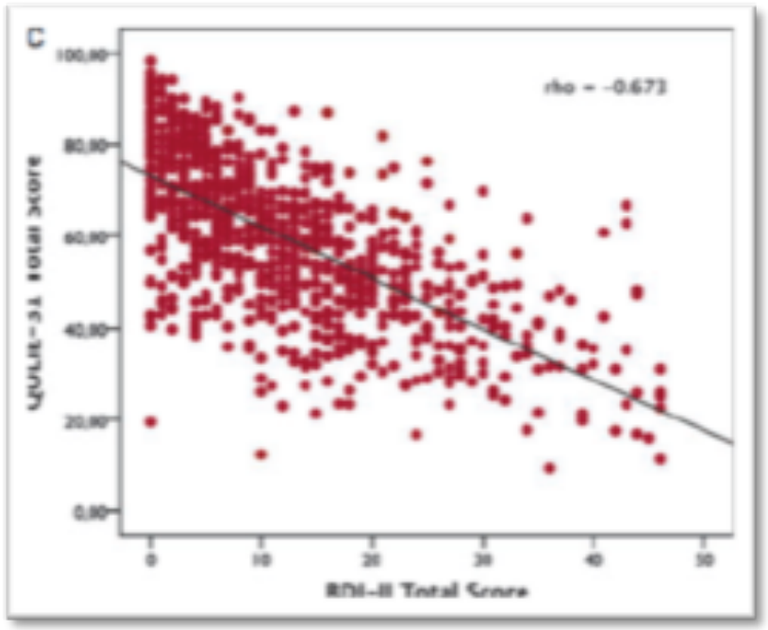
interazioni con contraccettivi orali

- CBZ, PHT, PB
- ma anche OXC e TPM (dose > 200mg): formulazioni con > 50ug estrogeni

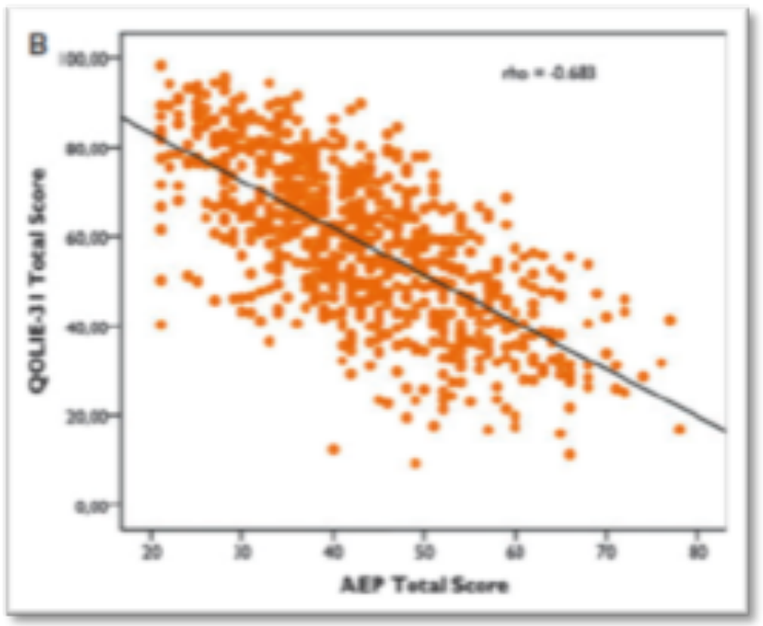
- non interazioni LEV, LCM, ZNZ; VPA, LTG
- nb: riduzione liv plasmatici di LTG

Qualità della vita

Studio SOPHIE – qualità della vita



- QOLIE inversamente correlato al carico di sintomi depressivi



- QOLIE inversamente correlato agli effetti collaterali

Luoni C, et al. Epilepsia 2011

La diagnosi

ILAE OFFICIAL REPORT

Epilepsia
The Journal of the International League Against Epilepsy

A practical clinical definition of epilepsy

*Robert S. Fisher, †Carlos Acevedo, ‡Alexis Arzimanoglou, §Alicia Bogacz, ¶J. Helen Cross, #Christian E. Elger, **Jerome Engel Jr, ††Lars Forsgren, ‡‡Jacqueline A. French, §§Mike Glynn, ¶¶Dale C. Hesdorffer, ##B.I. Lee, ***Gary W. Mathern, †††Solomon L. Moshé, ‡‡‡Emilio Perucca, §§§Ingrid E. Scheffer, ¶¶¶Torbjörn Tomson, ###Masako Watanabe, and ****Samuel Wiebe

Epilepsia, 55(4):475–482, 2014

Epilepsy is a disease of the brain defined by any of the following conditions

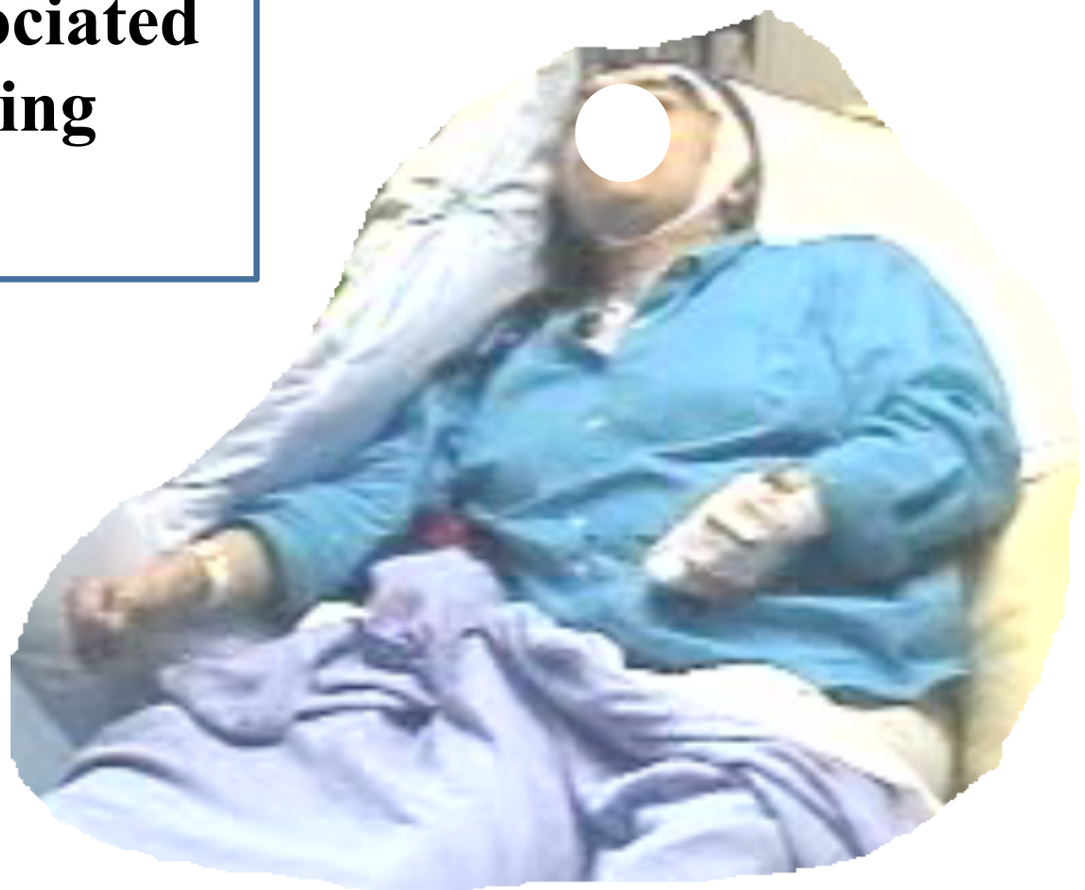
1. A least two unprovoked (or reflex) seizures occurring >24 h apart
2. One unprovoked (or reflex) seizure and a probability of further seizures similar to the general recurrence risk (at least 60%) after two unprovoked seizures, occurring over the next 10 years
3. Diagnosis of an epilepsy syndrome

Epilepsy is considered to be resolved for individuals who had an age-dependent epilepsy syndrome but are now past the applicable age or those who have remained seizure-free for the last 10 years, with no seizure medicines for the last 5 years.

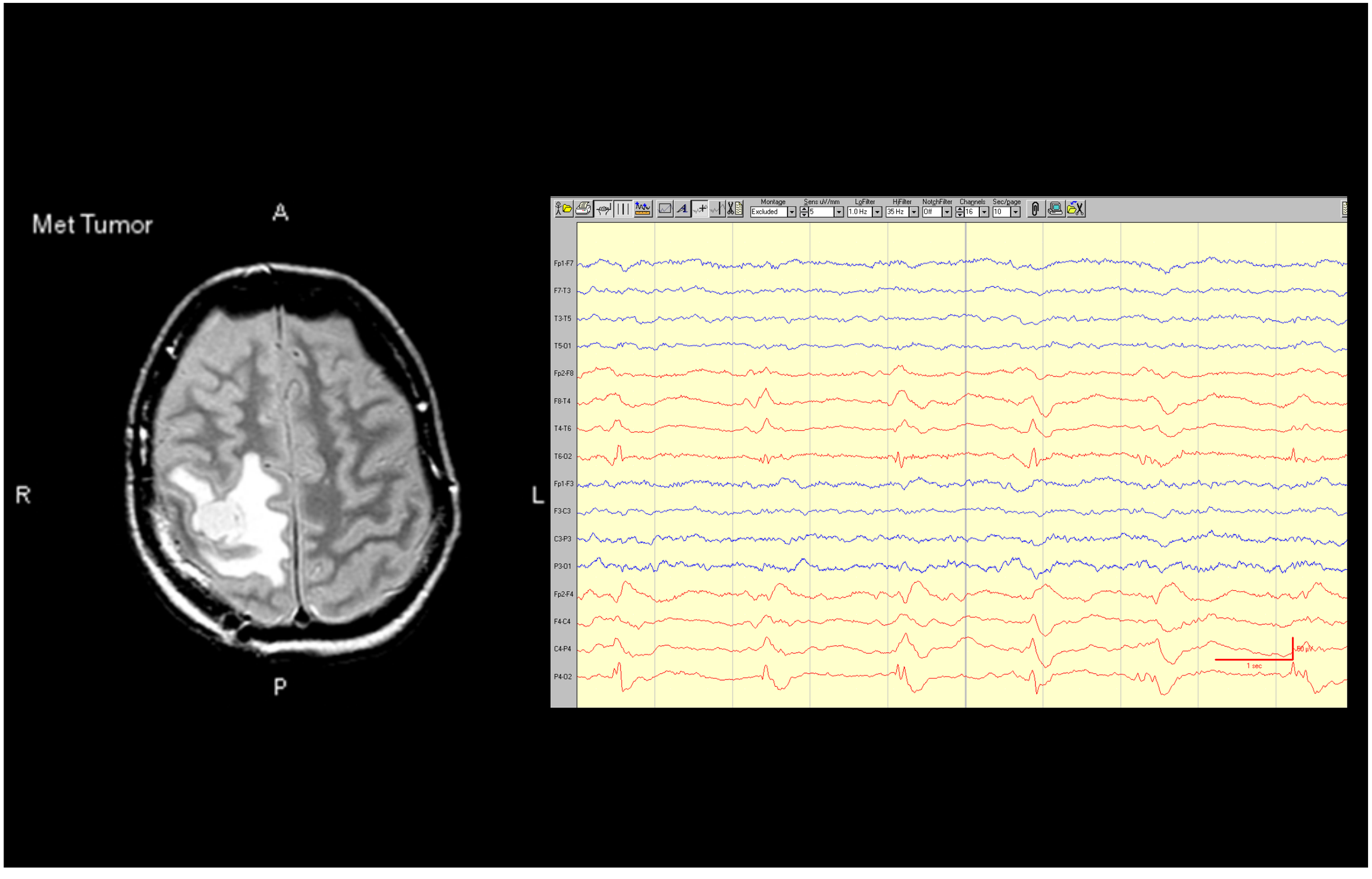
UNIMORE

Seizure versus Epilepsy

- **A seizure is the event**
- **Epilepsy is the disease associated with spontaneously recurring seizures**



- **Some people now are treated as if they have epilepsy after 1 seizure**



quando i farmaci non bastano

Popolazione farmaco-resistente

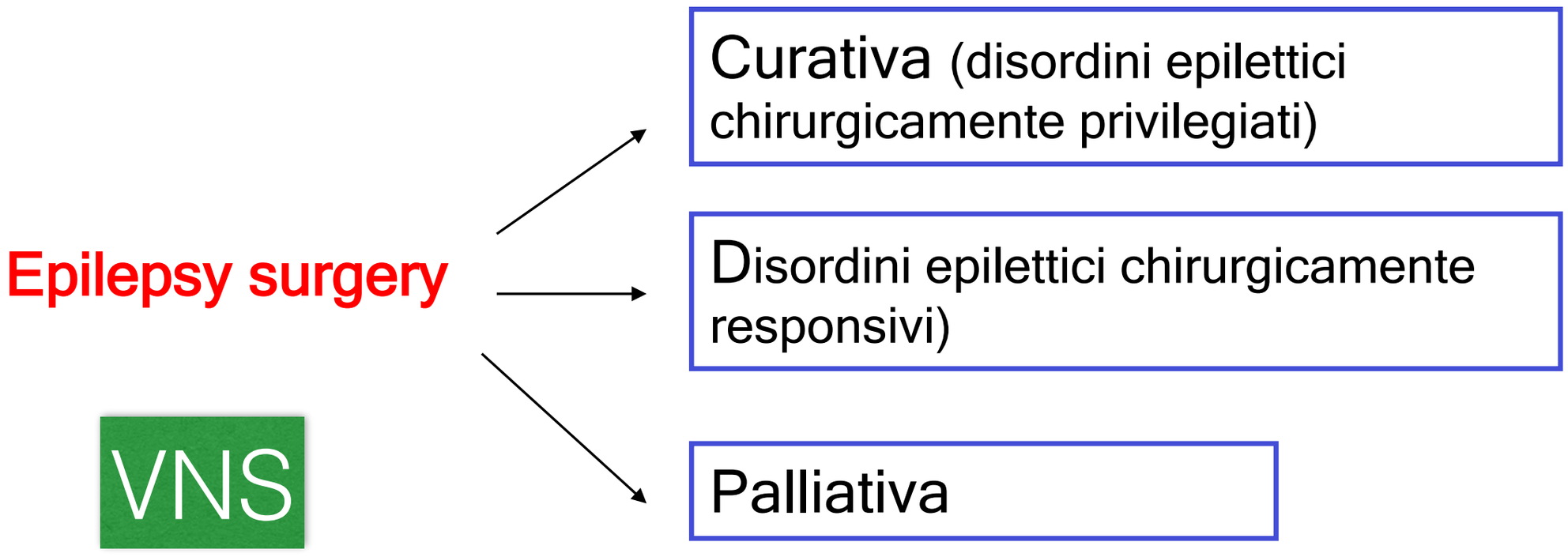
15-25% della popolazione di
pazienti affetti da epilessia

USA
100.000 - 200.000 persone
5.000 nuovi casi/anno

ITALIA
20.000 - 30.000 persone

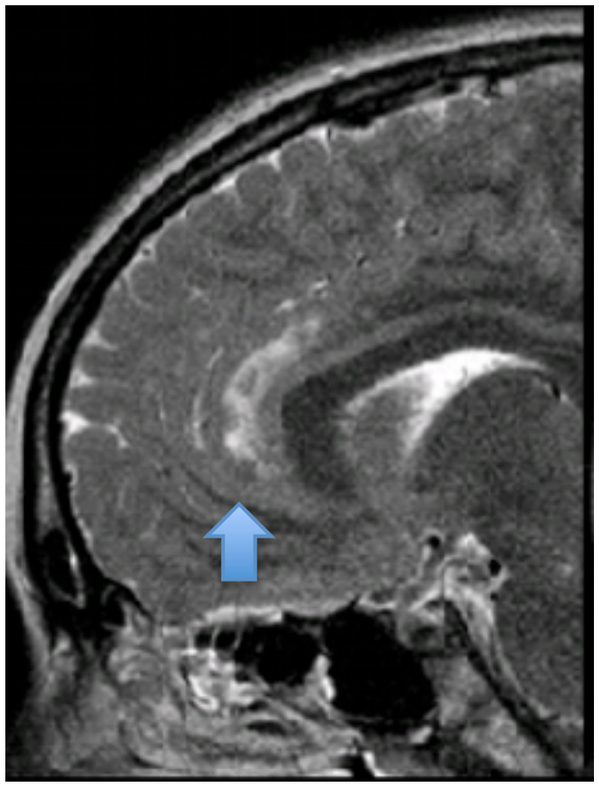
Progressi terapeutici – la chirurgia dell'epilessia

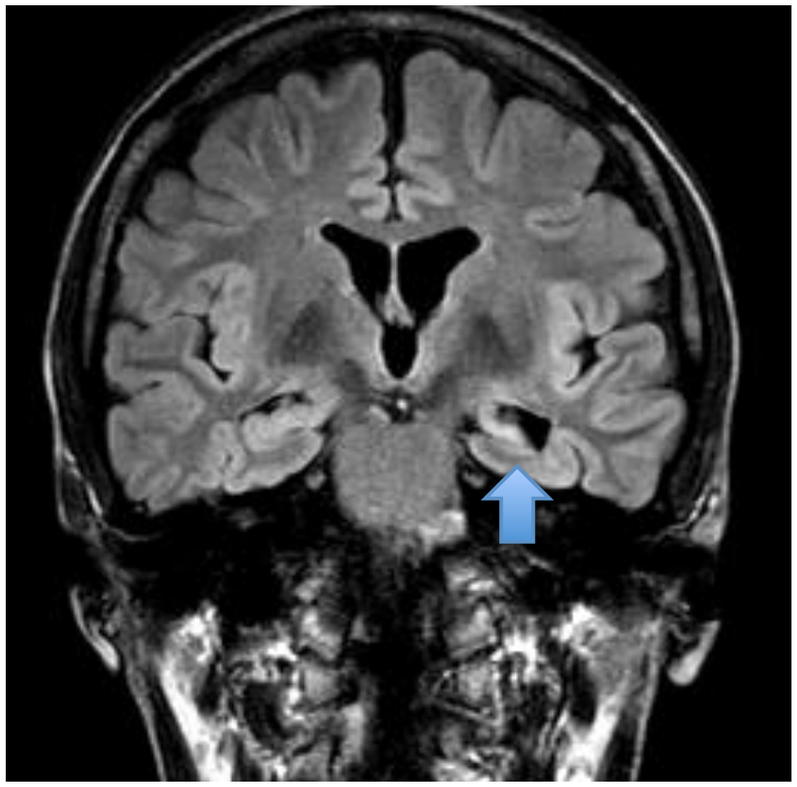
La chirurgia viene ancora considerata come l'ultima spiaggia terapeutica. Una errata opinione che ha causato, e causa, dei ritardi spesso inaccettabili nell'esecuzione di una procedura che in casi selezionati può fornire risultati eccellenti.

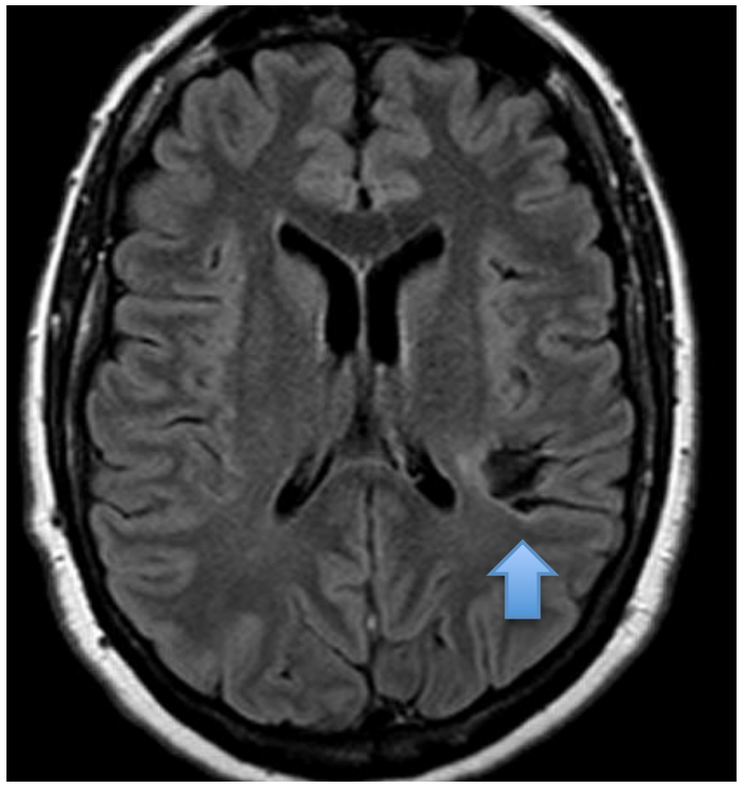


Disturbi epilettici chirurgicamente privilegiati

- ✓ presenza di una lesione strutturale ben circoscritta alla MRI
- ✓ presenza di attività parossistiche intercritiche focali nell'EEG
- ✓ crisi con caratteristiche indicative di un esordio focale
- ✓ assenza di discordanza tra i punti sopraelencati
- ✓ la zona epilettogena individuata in base alle caratteristiche anatomo-elettro-cliniche è chirurgicamente accessibile e non coinvolge are di corteccia eloquente (e.g. linguaggio)
- ✓ assenza di altre anomalie strutturali potenzialmente epilettogene







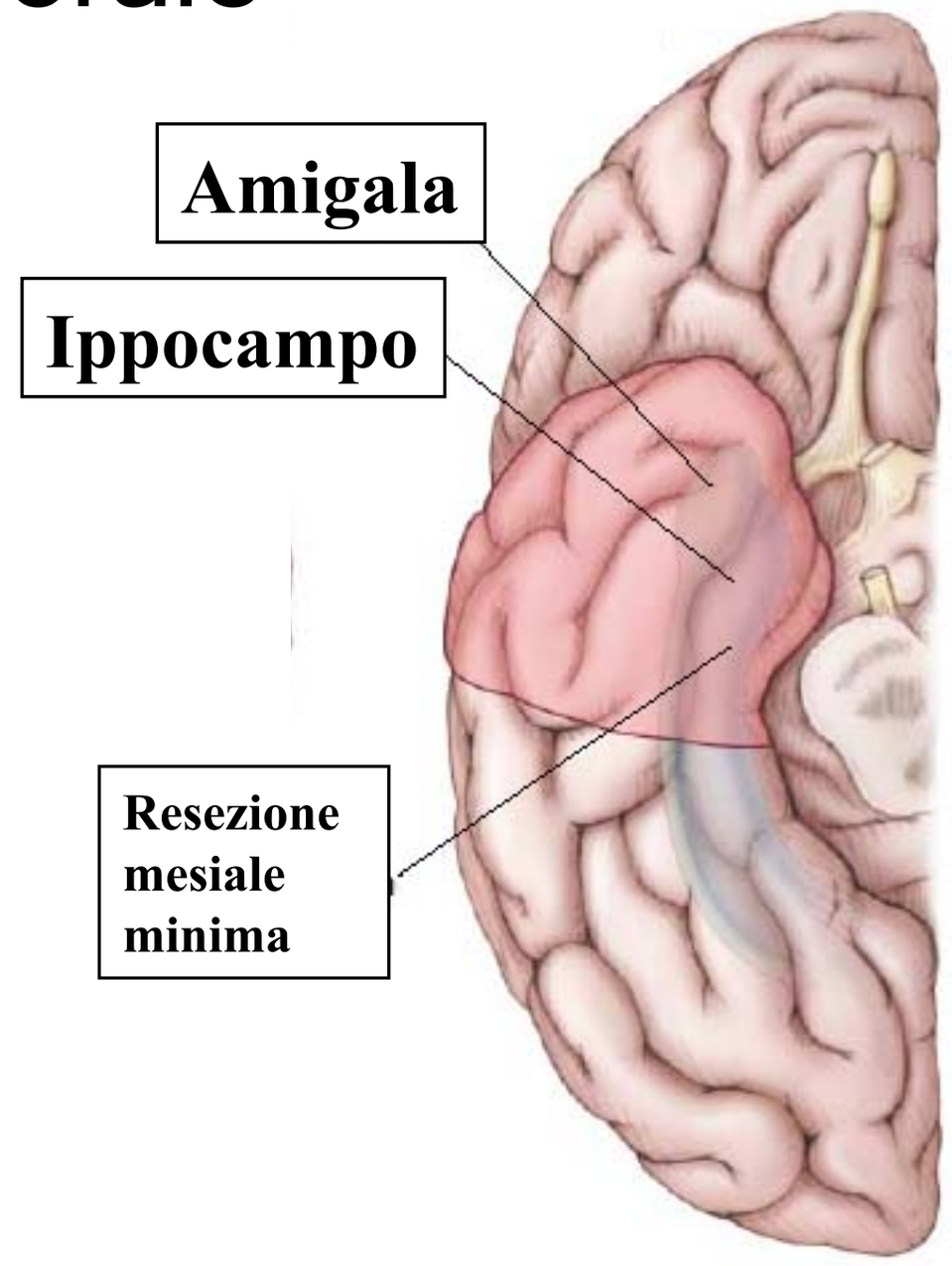
Chirurgia del lobo temporale

Guarigione 70 – 90%

Eziologie:

- ✓ atrofia strutture temporo-mesiali (sclerosi ippocampale) — 70%

- ✓ Tumori basso grado
- ✓ Displasie focali
- ✓ Aree malaciche
- ✓ Malformazioni vascolari — 30%



New England J. Med.; Wiebe et al., 2001)

Valutazione prechirurgica

PROCEDURE STANDARD

✓Revisione storia clinica ed EO

✓ Esecuzione MRI alta risoluzione (1.5, 3.0 Tesla)

✓ Monitoraggio video-EEG (fondamentale per registrare le caratteristiche elettro-cliniche delle crisi abituali del paziente)

PROCEDURE ADDIZIONALI

✓ SPECT
✓ PET
✓ fMRI

PROCEDURE INVASIVE SE DATI ANATOMO-ELETTROCLINICI DUBBI O NON CONCORDANTI

✓Elettrodi intracerebrali