

Lg

LINEA GUIDA

Il trattamento dell'epilessia in età pediatrica



Azienda Ospedaliero-Universitaria



SINPIA

Società Italiana di Neuropsichiatria
dell'Infanzia e dell'Adolescenza







Il trattamento dell'epilessia in età pediatrica

Redazione

Giulia Candiani, Luca Carra, Patrizia Salvaterra, Zadig, Milano

Impaginazione

Luisa Goglio

Presentazione

Il trattamento delle epilessie in età pediatrica ha implicazioni particolarmente complesse ed è gravato da un ampio margine di arbitrarietà che ha origini multiple. Un primo elemento di grande complessità risiede nella eterogeneità etiologica delle epilessie con esordio infantile e nella varietà delle forme sindromiche, talvolta molto rare, di diversa gravità e con profili evolutivi spesso imprevedibili.

A questa complessità intrinseca si possono sovrapporre difficoltà da parte di chi deve studiare il bambino con epilessia nel disporre di tutti i mezzi necessari per approfondire e concentrare in breve tempo gli elementi su cui si fonda il processo decisionale terapeutico.

Un secondo elemento di complessità deriva dalla bassa specificità dei trattamenti disponibili. Non solo per la maggioranza dei farmaci il meccanismo di azione rimane scarsamente o per nulla conosciuto, spesso tanto quanto lo è il meccanismo alla base del processo epilettogeno del malato, ma non vi sono nemmeno evidenze sul profilo di efficacia nella specifica condizione che si vuole trattare.

Le cause di questa situazione risiedono non solo nella eterogeneità di cui sopra, ma anche nella macchinosità dell'iter che conduce alla autorizzazione e introduzione sul mercato di molecole ad azione antiepilettica. Storicamente, gli studi di efficacia e autorizzativi sono stati inizialmente condotti sugli adulti e solo successivamente, e non sistematicamente, su soggetti in età pediatrica. Alternativamente il giudizio di efficacia nel bambino è prodotto, in modo assai indiretto, tramite un processo deduttivo derivante da studi sugli adulti, inevitabilmente condotti su popolazioni con forme di epilessia scarsamente paragonabili a quelle tipiche dell'età infantile.

Sebbene gli organi regolatori abbiano negli ultimi anni recepito queste gravi limitazioni e lavorato per ridurne le conseguenze, l'iter che conduce dalle fasi preliminari di individuazione di nuove molecole di interesse alla loro disponibilità in ambito pediatrico resta lungo e incerto e dipende da un numero elevato di fattori sui quali non necessariamente è possibile agire in modo efficace.

Purtroppo, sullo sfondo restano molti passaggi limitanti, alcuni dei quali inconcepibili per chi è dalla parte del paziente o per chi opera in un sistema sanitario come il nostro che pone la cura dei soggetti più vulnerabili al centro della pro-

pria ragion d'essere. Basti pensare allo scarso interesse all'iniziativa industriale derivante dal ridotto ritorno economico per i farmaci approvati sui bambini, derivante dal ridotto numero di pazienti pediatrici, alla necessità di studiare bambini di diverse fasce di età (frazionando quindi ulteriormente il campione), a quella di preparare formulazioni dei farmaci appropriate per i bambini che non possono inghiottire compresse, alla difficoltà di reclutare i pazienti per trial farmacologici attraverso il consenso informato dei genitori, alla expertise non sempre sufficiente dei comitati etici in ambito pediatrico.

Proprio per tentare di circoscrivere le conseguenze negative di queste limitazioni e l'eccesso di soggettività della scelta terapeutica che ne può derivare, non sono mancate iniziative di gruppi di esperti che in vari paesi hanno tentato di raccogliere in modo sistematico evidenze o semplici esperienze, formulando 'raccomandazioni' o vere e proprie 'linee guida'. Vi è una differenza sostanziale, però, fra 'raccomandazioni' e 'linee guida'. Le prime sono basate su opinioni secondo un processo variamente documentato e spesso totalmente soggettivo, influenzato dalla propria esperienza personale e magari dalla pressione che la massa critica di informazioni non controllate, anche solo pubblicitarie, possono determinare; le seconde sono il frutto di un processo di validazione e classificazione del livello di prova, formulato dopo un'analisi qualitativa e quantitativa di tutta la letteratura disponibile, finalizzato ad aiutare i clinici nel reperire in modo rapido tutte le informazioni disponibili per affrontare in modo documentato il processo decisionale o, almeno, ad essere consapevoli che vera prova per una determinata forma di epilessia o per un determinato farmaco non esiste e che la scelta sarà solo basata sulla propria esperienza o intuizione, secondo 'scienza e coscienza'.

Le sole linee guida che hanno incluso in modo sistematico il trattamento della epilessia pediatrica sono quelle prodotte nel 2012 dal National Institute for Health and Care Excellence 'NICE', nel Regno Unito. Poiché la metodologia seguita per elaborare quelle linee guida ha seguito un processo standardizzato e ripetibile e la realtà sanitaria clinico-assistenziale di quell'area geografica non è molto differente da quella italiana, dopo averne analizzato criticamente nel dettaglio i contenuti specifici, abbiamo utilizzato quanto prodotto dal NICE come base di prova per un aggiornamento che ha incluso la letteratura comparsa nel triennio successivo e le istanze più specifiche della nostra cultura e prassi nazionale in ambito di epilessia pediatrica.

Questo sforzo è stato possibile grazie al contributo dei rappresentanti delle

principali società scientifiche che, avendo un interesse nello studio delle epilessie, hanno accettato di partecipare all'iniziativa, delle principali associazioni laiche del mondo dell'epilessia e di vari esperti indipendenti di grande profilo scientifico, operanti all'interno di realtà istituzionali storicamente molto dedicate alla cura delle epilessie pediatriche. Con questo sforzo collettivo speriamo di avere fornito a tutti gli operatori del settore e ai pazienti un riferimento di facile consultazione che possa contribuire a ridurre il margine di arbitrarietà che inevitabilmente, in assenza di informazione sistematizzata, può condizionare l'operato o il giudizio di ognuno in questo ambito.

Renzo Guerrini

*Società Italiana di Neuropsichiatria
dell'Infanzia e dell'Adolescenza (SINPLA)*

Gruppo di lavoro

RESPONSABILE DEL PROGETTO

Guerrini R. (AOU Meyer)

COMITATO PROMOTORE

Costantino A., Dalla Bernardina B. (SINPIA)

Guerrini R. (SINPIA - AOU Meyer)

COORDINAMENTO DEI LAVORI

De Masi S., Rosati A. (AOU Meyer)

SEGRETERIA SCIENTIFICA

Biermann K.P., De Masi S., Ilvento L., Rosati A.
(AOU Meyer)

ESPERTI DOCUMENTALISTI

Piazzini T. (Biblioteca Biomedica, Università degli Studi
di Firenze)

Pistotti V. (IRCCS Mario Negri)

ORGANIZZAZIONE TECNICA

Salomoni E. (AOU Meyer)

PANEL MULTIDISCIPLINARE DEGLI ESPERTI

SOCIETÀ SCIENTIFICHE

Federazione Italiana Medici Pediatri

Chiamenti G. (Presidente)

Flori V. (Rappresentante Delegato)

Guarnieri M. (Rappresentante Delegata)

Società Italiana di Farmacologia

Mugelli A. (Presidente Eletto)

Corradetti R. (Rappresentante Delegato)

Desaphy J.F. (Rappresentante Delegato)

De Sarro GB. (Rappresentante Delegato)

Spina E. (Rappresentante Delegato)

Simonato M. (Rappresentante Delegato)

Società Italiana di Medicina di Emergenza e Urgenza

Ruggieri M.P. (Presidente)

Pepe G. (Rappresentante Delegato)

Società Italiana di Medicina di Emergenza e Urgenza Pediatrica

Lubrano R. (Presidente)

Società Italiana di Neurologia

Provinciali L. (Presidente)

Aguglia U. (Rappresentante Delegato)

Società Italiana di Neurologia Pediatrica

Falsaperla R. (Presidente)

Belcastro V. (Rappresentante Delegato)

Società Italiana di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza

Costantino A. (Presidente)

Dalla Bernardina B. (Past President)

Guerrini R. (Coordinatore Sezione di 'Neurologia')

Società Italiana di Pediatria

Villani A. (Presidente)

Da Dalt L. (Consigliere)

Vitali Rosati G. (Presidente Regionale SIP Toscana)

**ASSOCIAZIONI A TUTELA DELLE PERSONE
CON EPILESSIA**

Associazione Italiana Contro l'Epilessia

Pesce GB. (Presidente)

Albini L. (Rappresentante Delegata)

Associazione Italiana Sindrome di Dravet Onlus

Brambilla I. (Presidente)

CDKL5 Insieme verso la cura Onlus

Fumagalli O. (Presidente)

Pasqualetto U. (Rappresentante Delegato)

Federazione Italiana Epilessie

Cervellione R. (Presidente)

Borroni S. (Rappresentante Delegata)

Sofia F. (Rappresentante Delegata)

Insieme per la Ricerca PCDH19 Onlus

Squillante F. (Presidente)

ESPERTI INDIPENDENTI

Biermann K.P. (Infermiere, AOU Meyer – Firenze)

Bottini G. (Neuropsicologa, Università degli Studi di Pavia)

Darra F. (Neuropsichiatra Infantile, Azienda Ospedaliera Integrata – Verona)

De Masi S. (Epidemiologo, AOU Meyer – Firenze)

Di Simone L. (Farmacista, AOU Meyer – Firenze)

Ferrari A.R. (Neuropsichiatra Infantile, IRCCS Stella Maris – Calambrone, PI)

Fontana E. (Neuropsichiatra Infantile, Azienda Ospedaliera Integrata – Verona)

Fusco L. (Neurologa, IRCCS Bambino Gesù – Roma)

Granata T. (Neuropsichiatra Infantile, IRCCS Besta – Milano)

Lucenteforte E. (Biostatistico, Neurofarba – Firenze)

Ragona F. (Neuropsichiatra Infantile, IRCCS Besta – Milano)

Resti M. (Pediatra, AOU Meyer – Firenze)

Rosati A. (Neurologa, AOU Meyer – Firenze)

Scarpa P. (Neuropsicologa, Centro di Neuropsicologia Cognitiva, ASST Niguarda – Milano)

Sicca F. (Neuropsichiatra Infantile, IRCCS Stella Maris – Calambrone, PI)

Specchio N. (Neurologo, IRCCS Bambino Gesù – Roma)

Tassi L. (Neurologa, Ospedale Niguarda – Milano)

Veggiotti P. (Neuropsichiatra Infantile, IRCCS Mondino – Pavia)

Vigevano F. (Neurologo, IRCCS Bambino Gesù – Roma)

ANALISI E VALUTAZIONE DELLA LETTERATURA

Biermann K.P.¹, Caputo D.², De Masi S.¹, Doccini V.³, Ferrari AR.⁴, Fontana E.², Granata T.⁵, Ilvento L.³, Matricardi S.⁵, Mingarelli A.², Montomoli M.³, Pellacani S.⁴, Pontrelli G.⁶, Pugi A.¹, Rizzi R.³, Ronzano N.⁴, Rosati A.³, Serino D.⁶, Sicca F.⁴, Specchio N.⁶, Valvo G.⁴

¹ Clinical Trial Office, AOU Meyer – Firenze

² Neuropsichiatria Infantile, Azienda Ospedaliera Integrata – Verona

³ Centro di Eccellenza in Neuroscienze, AOU Meyer – Firenze

⁴ Neuropsichiatria Infantile, IRCCS Stella Maris – Calambrone (PI)

⁵ Neuropsichiatria Infantile, IRCCS Besta – Milano

⁶ Neuropsichiatria Infantile, IRCCS Bambino Gesù – Roma

REVISORI ESTERNI

Addis A. (Farmacologo, Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale – Regione Lazio)

Avanzini G. (Primario emerito dell'Istituto Nazionale Neurologico "Carlo Besta" di Milano; Past President International League Against Epilepsy)

Il testo dei revisori esterni è disponibile all'indirizzo <http://www.sinpia.eu/lineeguida/index/get/last>

Indice

Elenco delle raccomandazioni	11
1. Introduzione	21
1.1. Definizioni di Crisi epilettica ed Epilessia	21
1.2. Aspetti clinici	21
1.3. Epidemiologia	23
2. Metodi	25
2.1. Chi ha elaborato la linea guida	25
2.2. Di cosa si occupa la linea guida	25
2.3. Fasi di sviluppo della linea guida	25
2.3.1. Gruppo promotore	26
2.3.2. Costituzione del <i>panel</i> multidisciplinare di esperti	26
2.3.3. Adattamento/aggiornamento della linea guida NICE	26
2.3.4. Revisione sistematica della letteratura	28
2.3.5. Sistema di <i>grading</i>	28
2.3.6. <i>Editing</i>	29
3. Risultati	33
3.1. Quando dovrebbe essere iniziata una terapia antiepilettica?	36
3.2. Quanti farmaci antiepilettici in mono-terapia dovrebbero essere somministrati prima di prendere in considerazione una poli-terapia?	37
3.3. Qual è il ruolo del "monitoraggio" del soggetto con epilessia?	38
3.4. Che cosa influenza l'aderenza al trattamento con i farmaci antiepilettici?	43
3.5. Quando e come dovrebbe essere sospesa la terapia antiepilettica?	45
3.6. Come il tipo di crisi, l'EEG e la diagnosi sindromica dovrebbero influenzare la scelta del farmaco antiepilettico?	47
3.6.1. Crisi focali di nuova diagnosi (mono-terapia)	47
3.6.2. Crisi focali farmacoresistenti	49
3.6.3. Crisi generalizzate tonico-cloniche	51
3.6.4. Crisi di assenza	53
3.6.5. Crisi miocloniche	54
3.6.6. Crisi toniche e crisi atoniche	56
3.6.7. Spasmi infantili (Sindrome di West)	58
3.6.8. Sindrome di Dravet	61

3.6.8. Sindrome di Lennox-Gastaut	62
3.6.10. Epilessia con punte centro-temporali. Epilessia occipitale idiopatica a esordio precoce (Sindrome di Panayiotopoulos). Epilessia occipitale idiopatica a esordio tardivo (<i>Gastaut type</i>)	64
3.6.11. Epilessie generalizzate idiopatiche (non riconducibili a specifiche sindromi)	65
3.6.12. Epilessia con crisi di assenza dell'infanzia. Epilessia con crisi di assenza dell'adolescenza e altre sindromi con crisi di assenza	67
3.6.13. Epilessia mioclonica giovanile	68
3.6.14. Epilessie con sole crisi generalizzate tonico-cloniche	70
3.6.15. Sicurezza dei farmaci antiepilettici	71
3.7. Qual è il ruolo dei trattamenti non farmacologici (stimolatore vagale e dieta chetogena) nel trattamento delle epilessie?	74
3.7.1. Stimolazione vagale (<i>Vagus Nerve Stimulation, VNS</i>)	74
3.7.2. Dieta chetogena (<i>Ketogenic Diet, KD</i>)	76
Glossario	79
Allegato	80

Elenco delle raccomandazioni

• Quesito 1 •

Quando dovrebbe essere iniziata una terapia antiepilettica?

RACCOMANDAZIONI

► **È raccomandato** l'inizio del trattamento antiepilettico dopo la seconda crisi non provocata, prendendo in considerazione il tempo intercorso tra la prima e la seconda crisi, gli eventuali fattori di rischio per la ricorrenza e gli specifici rischi connessi con il tipo di crisi e con lo stato della persona assistita.

► **Considera** l'inizio del trattamento antiepilettico dopo la prima crisi non provocata se il soggetto presenta *deficit* neurologici, se l'EEG mostra chiara attività epilettica, e/o se la RM evidenzia lesioni anatomiche.

• Quesito 2 •

Quanti farmaci antiepilettici in mono-terapia dovrebbero essere somministrati prima di prendere in considerazione una poli-terapia?

RACCOMANDAZIONE

► **È raccomandato** il ricorso a mono-terapia con gli appropriati farmaci e dosaggi prima di considerare una terapia di associazione.

• Quesito 3 •

Qual è il ruolo del “monitoraggio” plasmatico dei farmaci nel soggetto con epilessia?

RACCOMANDAZIONI

► **Non vi sono evidenze sufficienti per raccomandare** un monitoraggio routinario dei livelli plasmatici dei farmaci antiepilettici se non clinicamente indicato dallo specialista.

► **Considera** il monitoraggio dei livelli plasmatici dei farmaci antiepilettici nelle seguenti circostanze:

1. Dopo l'inizio del trattamento e dopo aggiustamenti posologici, quando vi è esigenza di arrivare a una predefinita concentrazione ottimale per l'interessato.
2. Una volta ottenuta la risposta clinica attesa, per identificare il *range* terapeutico individuale.

3. Per guidare la titolazione in presenza di farmaci con PK dose-dipendente (es: PHT).
4. In caso di non chiari segni di tossicità concentrazione-dipendenti o nei casi in cui i segni clinici di tossicità sono difficilmente identificabili (soggetti con disabilità intellettiva).
5. In caso di persistenza delle crisi alla dose apparentemente ottimale.
6. In caso di sospette alterazioni farmacocinetiche dipendenti da età, gravidanza, comorbidità, interazioni farmacologiche, ecc.
7. In caso di cambi di formulazione o passaggio al generico.
8. In caso di modifica imprevista della risposta clinica.
9. In caso di sospetta non aderenza al trattamento.

• Quesito 4 •

Che cosa influenza l'aderenza al trattamento con i farmaci antiepilettici?

RACCOMANDAZIONE

- ▶ **È raccomandata** la somministrazione di interventi personalizzati diretti alle persone in cura e alle loro famiglie/*caregiver* per migliorare l'aderenza al trattamento. Informazione adeguata sulla patologia, predilezione per regimi terapeutici semplici e interazione ottimale (visite periodiche) tra i sanitari e le persone assistite, genitori e/o *caregiver* rappresentano i determinanti dell'aderenza.

• Quesito 5 •

Quando e come dovrebbe essere sospesa la terapia antiepilettica?

RACCOMANDAZIONI

- ▶ **È raccomandata** la sospensione della terapia antiepilettica dopo almeno 2 anni di remissione al fine di ridurre il rischio di ricaduta. La presenza di anomalie elettroencefalografiche parossistiche e di crisi focali sono fattori prognostici sfavorevoli.
- ▶ **Considera** l'etiologia/entità sindromica nel decidere il momento della sospensione della terapia antiepilettica.

• Quesito 6 •

Come il tipo di crisi, l'EEG e la diagnosi sindromica dovrebbero influenzare la scelta del farmaco antiepilettico?

Crisi focali di nuova diagnosi (mono-terapia)

RACCOMANDAZIONI

► **È raccomandato** l'uso di CBZ o LTG quali farmaci di prima linea nel trattamento delle crisi focali di nuova diagnosi. La scelta tra CBZ o LTG deve essere effettuata prendendo in considerazione la possibilità di una più rapida titolazione della CBZ e i rispettivi profili di sicurezza. *La raccomandazione è basata su studi di bassa qualità.*

► **È raccomandato** l'uso di OXC, LEV o VPA (farmaci di seconda linea) nel trattamento delle crisi focali di nuova diagnosi in caso di inefficacia o scarsa tollerabilità di CBZ e LTG. *La raccomandazione è basata su studi di bassa qualità.* L'uso di VPA negli individui di sesso femminile in età fertile deve essere **considerato con cautela** a causa del suo potenziale teratogeno.

Crisi focali farmacoresistenti

RACCOMANDAZIONI

► **È raccomandato** l'uso in *add-on* di CBZ, CLB, GPT, LEV, LTG, OXC, TPM, VPA o ZNS nel trattamento delle crisi focali farmacoresistenti. *La raccomandazione è basata su studi di bassa qualità ad eccezione degli studi sulla ZNS che risultano di moderata qualità e, in un caso, condotti su popolazione esclusivamente pediatrica.* L'uso di VPA negli individui di sesso femminile in età fertile deve essere **considerato con cautela** a causa del suo potenziale teratogeno.

► **Considera** l'uso in *add-on* di ESL, GVG, LCS, PB, PGB, PHT, TGB o PER nel trattamento delle crisi focali farmacoresistenti in centri specializzati nella cura dell'epilessia in caso di inefficacia o scarsa tollerabilità dei precedenti farmaci. *La raccomandazione è basata su studi di bassa qualità.*

Crisi generalizzate tonico-cloniche

RACCOMANDAZIONI

► **È raccomandato** l'uso di VPA quale farmaco di prima linea nel trattamento delle crisi generalizzate tonico-cloniche. *La raccomandazione è basata su studi di bassa qualità.* L'uso di VPA negli individui di sesso femminile in età fertile deve essere **considerato con cautela** a causa del suo potenziale teratogeno.

► **È raccomandato** l'uso di LTG quale farmaco di prima linea nel trattamento delle crisi generalizzate tonico-cloniche in caso di controindicazioni al VPA. *La raccomandazione è basata su studi di bassa-moderata qualità condotti su popolazioni adulte.* La LTG deve essere **considerata con cautela** in soggetti con crisi miocloniche ed epilessia mioclonica giovanile per il rischio di peggioramento delle crisi.

► **Considera** l'uso di CBZ e OXC nel trattamento delle crisi generalizzate tonico-cloniche in caso di inefficacia, scarsa tollerabilità o controindicazioni a LTG e VPA. *La raccomandazione è basata su studi di bassa qualità.* CBZ e OXC devono essere **considerate con cautela** in soggetti con anche crisi di assenza e crisi miocloniche per il rischio di un loro peggioramento.

► **È raccomandato** l'uso in *add-on* di CLB, LTG, LEV, TPM o VPA nel trattamento delle crisi generalizzate tonico-cloniche in caso di inefficacia o scarsa tollerabilità di VPA, LTG, CBZ e OXC. *La raccomandazione è basata su studi di bassa qualità.*

► **Considera** l'uso in *add-on* di PB e PRI nel trattamento delle crisi generalizzate tonico-cloniche in caso di inefficacia o scarsa tollerabilità di VPA, LTG, CBZ e OXC. *La raccomandazione è basata sul parere degli esperti.*

► **Non è indicato** l'uso di CBZ, GPT, GVG, OXC, PGB, PHT e TGB nel trattamento delle crisi generalizzate tonico-cloniche in caso di sospette crisi di assenze, crisi miocloniche ed epilessia mioclonica giovanile per un possibile peggioramento delle crisi.

Crisi di assenza

RACCOMANDAZIONI

► **È raccomandato** l'uso dell'ETS o VPA nel trattamento delle assenze e delle epilessie con crisi di assenza. La raccomandazione è basata su studi di moderata-alta qualità. L'uso di VPA negli individui di sesso femminile in età fertile deve essere **considerato con cautela** a causa del suo potenziale teratogeno.

► **È raccomandato** l'uso del VPA nel trattamento delle epilessie con crisi di assenza e crisi generalizzate tonico-cloniche.

► **È raccomandato** l'uso della LTG nel trattamento delle assenze e delle epilessie con crisi di assenza in caso di inefficacia e scarsa tollerabilità a VPA e ETS.

► **Considera** l'uso in *add-on* di due tra VPA, ETS e LTG nel trattamento delle assenze e delle epilessie con crisi di assenza in caso della loro inefficacia in mono-terapia.

► **Considera** l'uso in *add-on* di CLB, CZP, LEV, TPM o ZNS nel trattamento delle assenze e delle epilessie con crisi di assenza, in centri specializzati nella cura dell'epilessia, in caso di inefficacia della terapia in *add-on* dei primi tre farmaci. *La raccomandazione è basata sul parere degli esperti.*

► **Considera** l'uso in associazione di VPA e ETS nel trattamento delle assenze miocloniche. *La raccomandazione è basata sul parere degli esperti.*

► L'uso di CBZ, GPT, GVG, OXC, PGB, PHT e TGB **non è indicato** per il rischio di peggioramento delle crisi di assenza.

Crisi miocloniche

RACCOMANDAZIONI

- ▶ **È raccomandato** l'uso di VPA nel trattamento delle crisi miocloniche. *La raccomandazione è basata su studi di bassa qualità.* L'uso di VPA negli individui di sesso femminile in età fertile deve essere **considerato con cautela** a causa del suo potenziale teratogeno.
- ▶ **Considera** l'uso di LEV o TPM nel trattamento delle crisi miocloniche in caso di controindicazioni, inefficacia o scarsa tollerabilità a VPA. *La raccomandazione è basata su studi di bassa qualità.*
- ▶ **È raccomandato** l'uso in *add-on* di LEV, VPA o TPM nel trattamento delle crisi miocloniche in caso di inefficacia o scarsa tollerabilità dei farmaci di prima linea.
- ▶ **Considera** l'uso in *add-on* di CLB, CZP, piracetam o ZNS nel trattamento delle crisi miocloniche in centri specializzati nella cura dell'epilessia in caso di inefficacia della terapia in *add-on*. *La raccomandazione è basata sul parere degli esperti.*
- ▶ **Considera** l'uso di ETS nel trattamento del mioclono negativo. *La raccomandazione è basata sul parere degli esperti.*
- ▶ L'uso di CBZ, GBP, OXC, PHT, PGB, TGB o GVG **non è indicato** nel trattamento delle crisi miocloniche per il rischio di esacerbazione delle stesse. La LTG **deve essere evitata** nel trattamento delle crisi miocloniche.

Crisi toniche e crisi atoniche

RACCOMANDAZIONI

- ▶ **È raccomandato** l'uso di VPA nel trattamento delle crisi toniche e atoniche. *La raccomandazione è basata su studi di bassa qualità.* L'uso di VPA negli individui di sesso femminile in età fertile **deve essere considerato con cautela** a causa del suo potenziale teratogeno.
- ▶ **È raccomandato** l'uso di LTG in *add-on* nel trattamento delle crisi toniche e atoniche in caso di inefficacia e controindicazioni al VPA. *La raccomandazione è basata su studi di bassa qualità.*
- ▶ **Considera** l'uso di RUF, TPM e CLB nel trattamento delle crisi toniche e crisi atoniche in centri specializzati nella cura dell'epilessia in caso di inefficacia, scarsa tollerabilità o controindicazioni a VPA e LTG. *La raccomandazione è basata su studi di bassa-moderata qualità.*
- ▶ **Considera** l'uso di ETS nel trattamento delle crisi atoniche. *La raccomandazione è basata sul parere degli esperti.*
- ▶ L'uso di CBZ, GPT, GVG, OXC, PGB e TGB **non è indicato** per il rischio di peggioramento delle crisi.

Spasmi infantili (Sindrome di West)

RACCOMANDAZIONI

- ▶ **È raccomandato** il trattamento dei soggetti con spasmi infantili esclusivamente in centri specializzati nella cura dell'epilessia.
- ▶ **È raccomandato** l'uso degli steroidi (ACTH o prednisolone) o del GVG quali farmaci di prima linea nel trattamento degli spasmi infantili con etiologia diversa dalla sclerosi tuberosa. *La raccomandazione è basata su studi di bassa qualità.*
- ▶ **È raccomandato** l'uso del GVG quale farmaco di prima linea nel trattamento degli spasmi infantili in soggetti con sclerosi tuberosa. *La raccomandazione è basata su studi di bassa e moderata qualità.*
- ▶ **È raccomandato** l'uso di steroidi (ACTH o prednisolone) come seconda linea di trattamento negli spasmi infantili in soggetti con sclerosi tuberosa nei quali il GVG è risultato inefficace. *La raccomandazione è basata su studi di bassa qualità.*

Sindrome di Dravet

RACCOMANDAZIONI

- ▶ **È raccomandato** il trattamento dei soggetti con sindrome di Dravet esclusivamente in centri specializzati nella cura dell'epilessia.
- ▶ **Considera** l'uso di VPA o TPM quali farmaci di prima linea nel trattamento dei soggetti con sindrome di Dravet. *Tale raccomandazione è basata sull'efficacia dei due farmaci nel controllo delle crisi generalizzate tonico-cloniche e crisi miocloniche, che caratterizzano l'esordio di una sindrome di Dravet.*
- ▶ **Considera** l'uso dell'associazione STP e CLB in *add-on* al VPA nel trattamento dei soggetti con sindrome di Dravet in caso di inefficacia di VPA e TPM, in centri specializzati nella cura dell'epilessia. *La raccomandazione è basata su un singolo studio di bassa qualità.*
- ▶ L'uso di CBZ, GPT, GVG, OXC, PGB, PHT e TGB **non è indicato** nel trattamento dei soggetti con sindrome di Dravet per il rischio di peggioramento delle crisi.

Sindrome di Lennox-Gastaut

RACCOMANDAZIONI

- ▶ **È raccomandato** il trattamento dei soggetti con sindrome di Lennox-Gastaut esclusivamente in centri specializzati nella cura dell'epilessia.
- ▶ **È raccomandato** l'uso di VPA quale farmaco di prima linea nel trattamento dei soggetti con sindrome di Lennox-Gastaut. *Tale raccomandazione è basata sull'efficacia del VPA nel controllo delle crisi generalizzate tonico-cloniche nelle epilessie generalizzate idiopatiche.* L'uso di VPA negli individui di sesso femminile in età fertile deve essere **considerato con cautela** a causa del suo potenziale teratogeno.

► **È raccomandato** l'uso di LTG in *add-on* nel trattamento della sindrome di Lennox-Gastaut in caso di inefficacia e controindicazioni al VPA. *La raccomandazione è basata su studi di bassa qualità.*

► **Considera** l'uso di RUF, TPM e CLB nel trattamento della sindrome di Lennox-Gastaut in centri specializzati nella cura dell'epilessia in caso di inefficacia, scarsa tollerabilità o controindicazioni a VPA e LTG. *La raccomandazione è basata su studi di bassa-moderata qualità.*

► **È raccomandato** l'uso di FBM nel trattamento della sindrome di Lennox-Gastaut in centri specializzati nella cura dell'epilessia in caso di inefficacia di tutti i precedenti farmaci.

► L'uso di CBZ, GPT, GVG, OXC, PGB, e TGB **non è indicato** per il rischio di peggioramento delle crisi.

Epilessia con punte centro-temporali. Epilessia occipitale idiopatica a esordio precoce (*Panayiotopoulos syndrome*). Epilessia occipitale idiopatica a esordio tardivo (*Gastaut type*)

RACCOMANDAZIONI

► **È raccomandato** l'inizio del trattamento antiepilettico, nei soggetti con epilessia con punte centro-temporali, epilessia occipitale a esordio precoce ed epilessia occipitale ad esordio tardivo, solo dopo attenta valutazione clinica e discussione con le famiglie. Fattori che possono far prendere in considerazione il trattamento sono la comparsa di crisi che generalizzano e crisi molto frequenti.

► **È raccomandato** l'uso di CBZ, LTG o STM nel trattamento dei soggetti con epilessia con punte centro-temporali, epilessia occipitale con esordio precoce ed epilessia occipitale con esordio tardivo. *La raccomandazione è basata su dati estrapolati da studi su individui con crisi focali ad eccezione del STM per il quale esistono studi condotti su individui con epilessia con punte centro-temporali.*

► **È raccomandato** l'uso di LEV, OXC o VPA, nel trattamento dei soggetti con epilessia con punte centro-temporali, epilessia occipitale con esordio precoce ed epilessia occipitale con esordio tardivo, in caso di inefficacia o scarsa tollerabilità dei farmaci di prima linea. *La raccomandazione è basata su studi di qualità molto bassa.* L'uso di VPA negli individui di sesso femminile in età fertile deve essere **considerato con cautela** a causa del suo potenziale teratogeno.

► **Considera con cautela** l'uso di CBZ e OXC, nel trattamento dei soggetti con epilessia con punte centro-temporali, epilessia occipitale a esordio precoce ed epilessia occipitale a esordio tardivo, per il rischio di esacerbazione o slatentizzazione di uno stato di punta onda continua nel sonno in alcuni individui con epilessia con punte centro-temporali.

► **È raccomandato** l'uso in *add-on* di CBZ, CLB, GPT, LTG, LEV, OXC, VPA o TPM, nel trattamento dei soggetti con epilessia con punte centro-temporali, epilessia occipitale a esordio precoce ed epilessia occipitale a esordio tardivo, in caso di inefficacia dei farmaci di prima e seconda linea. *La raccomandazione è basata su studi di qualità molto bassa.* L'uso di VPA negli individui di sesso femminile in età fertile deve essere **considerato con cautela** a causa del suo potenziale teratogeno.

► **Considera** la possibilità di un *follow-up* degli aspetti neuropsicologici, nei soggetti con epilessia con punte centro-temporali, epilessia occipitale a esordio precoce ed epilessia occipitale a esordio tardivo, indipendentemente dalla decisione di iniziare un trattamento antiepilettico. *La raccomandazione è basata sul parere degli esperti.*

Epilessie generalizzate idiopatiche (non riconducibili a specifiche sindromi)

RACCOMANDAZIONI

- ▶ **È raccomandato** l'uso di VPA quale farmaco di prima linea nel trattamento dei soggetti con epilessie generalizzate idiopatiche e soprattutto con evidenza di risposta fotoparossistica. *La raccomandazione è basata su studi di bassa qualità.* L'uso di VPA negli individui di sesso femminile in età fertile deve essere **considerato con cautela** a causa del suo potenziale teratogeno.
- ▶ **È raccomandato** l'uso della LTG nel trattamento dei soggetti con epilessie generalizzate idiopatiche in caso di inefficacia, scarsa tollerabilità o controindicazioni a VPA. *La raccomandazione è basata su studi di bassa qualità.* **Considera con cautela** la LTG per il rischio di peggioramento delle crisi miocloniche.
- ▶ **Considera** l'uso del TPM nel trattamento dei soggetti con epilessie generalizzate idiopatiche in caso di inefficacia, scarsa tollerabilità o controindicazioni a VPA e LTG. *La raccomandazione è basata su studi di bassa qualità.*
- ▶ **È raccomandato** l'uso in *add-on* di VPA, LTG, TPM o LEV nel trattamento dei soggetti con epilessie generalizzate idiopatiche in caso di inefficacia e scarsa tollerabilità dei farmaci di prima linea. *La raccomandazione è basata su studi di bassa qualità.*
- ▶ **Considera** l'uso di CLB, CZP o ZNS nel trattamento dei soggetti con epilessie generalizzate idiopatiche in caso di inefficacia della terapia *add-on* e nei soli centri specializzati nella cura dell'epilessia. *La raccomandazione è basata sul parere degli esperti.*
- ▶ L'uso di CBZ, GPT, GVG, OXC, PGB, e TGB nel trattamento dei soggetti con epilessie generalizzate idiopatiche **non è indicato** per il rischio di peggioramento delle crisi.

Epilessia con crisi di assenza dell'infanzia. Epilessia con crisi di assenza dell'adolescenza e altre sindromi con crisi di assenza

RACCOMANDAZIONI

- ▶ **È raccomandato** l'uso dell'ETS o VPA nel trattamento delle epilessie con crisi di assenza. La raccomandazione è basata su studi di moderata-alta qualità. L'uso di VPA negli individui di sesso femminile in età fertile deve essere **considerato con cautela** a causa del suo potenziale teratogeno.
- ▶ **È raccomandato** l'uso del VPA nel trattamento delle epilessie con crisi di assenza e crisi generalizzate tonico-cloniche.
- ▶ **È raccomandato** l'uso della LTG nel trattamento delle epilessie con crisi di assenza in caso di inefficacia e scarsa tollerabilità di VPA e ETS. *La raccomandazione è basata su studi di bassa-alta qualità.*
- ▶ **Considera** l'uso in *add-on* di due tra VPA, ETS e LTG nel trattamento delle epilessie con crisi di assenza in caso di loro inefficacia in mono-terapia.
- ▶ **Considera** l'uso in *add-on* di CLB, CZP, LEV, TPM o ZNS nel trattamento delle epilessie con crisi di assenza in centri specializzati nella cura dell'epilessia in caso di inefficacia della terapia di associazione tra VPA, ETS o LTG. *La raccomandazione è basata sul parere degli esperti.*

► **Considera** l'uso in associazione di VPA e ETS nel trattamento delle epilessie con assenze miocloniche. *La raccomandazione è basata sul parere degli esperti.*

► L'uso di CBZ, GPT, GVG, OXC, PGB, PHT e TGB **non è indicato** nel trattamento delle epilessie con crisi di assenza per il rischio di peggioramento delle crisi.

Epilessia mioclonica giovanile

RACCOMANDAZIONI

► **È raccomandato** l'uso di VPA nel trattamento dell'epilessia mioclonica giovanile. *La raccomandazione è basata su studi di bassa qualità.* L'uso di VPA negli individui di sesso femminile in età fertile deve essere **considerato con cautela** a causa del suo potenziale teratogeno.

► **Considera** l'uso di LTG, LEV o TPM nel trattamento dell'epilessia mioclonica giovanile in caso di inefficacia, scarsa tollerabilità o controindicazioni a VPA. *La raccomandazione è basata su studi di bassa qualità.* **Considera con cautela** la LTG per il rischio di peggioramento delle crisi miocloniche.

► **È raccomandato** l'uso in *add-on* di VPA, LTG, LEV o TPM nel trattamento dell'epilessia mioclonica giovanile in caso di inefficacia dei farmaci di prima linea. *La raccomandazione è basata su studi di bassa qualità.*

► **Considera** l'uso in *add-on* di CLB, CZP o ZNS nel trattamento dell'epilessia mioclonica giovanile in centri specializzati nella cura dell'epilessia in caso di inefficacia della terapia in *add-on*. *La raccomandazione è basata sul parere degli esperti.*

► L'uso di CBZ, GBP, OXC, PHT, PGB, TGB o GVG **non è indicato** nel trattamento dell'epilessia mioclonica giovanile per il rischio di esacerbazione delle crisi miocloniche.

Epilessie con sole crisi generalizzate tonico-cloniche

RACCOMANDAZIONI

► **È raccomandato** l'uso di VPA o LTG quali farmaci di prima linea nel trattamento dell'epilessia con sole crisi generalizzate tonico-cloniche. *La raccomandazione è basata su studi di bassa qualità.* L'uso di VPA negli individui di sesso femminile in età fertile deve essere **considerato con cautela** a causa del suo potenziale teratogeno. La LTG deve essere **considerata con cautela** nei casi in cui si sospetti un'epilessia mioclonica giovanile.

► **Considera con cautela** l'uso di CBZ e OXC nel trattamento dell'epilessia con sole crisi generalizzate tonico-cloniche per il possibile peggioramento di eventuali crisi di assenza e crisi miocloniche. *La raccomandazione è basata su studi di qualità molto bassa.*

► **È raccomandato** l'uso in *add-on* di CLB, LTG, VPA, LEV o TPM nel trattamento dell'epilessia con sole crisi generalizzate tonico-cloniche in caso di inefficacia o scarsa tollerabilità dei farmaci di prima linea. *La raccomandazione è basata su studi di bassa qualità.*

• Quesito 7 •

Qual è il ruolo dei trattamenti non farmacologici (stimolatore vagale e dieta chetogena) nel trattamento delle epilessie?

Stimolazione vagale (*Vagus Nerve Stimulation, VNS*)

RACCOMANDAZIONI

- ▶ **Considera** la stimolazione vagale ad alta frequenza nel trattamento delle epilessie focali farmacoresistenti (con e senza secondaria generalizzazione) e delle crisi generalizzate solo dopo una ponderata esclusione delle indicazioni chirurgiche.

Dieta chetogena (*Ketogenic Diet, KD*)

RACCOMANDAZIONI

- ▶ **È raccomandato** il ricorso alla dieta chetogena in soggetti con epilessia e specifiche patologie metaboliche che possono beneficiare degli effetti della dieta.
- ▶ **È raccomandato** il ricorso alla dieta chetogena in soggetti con epilessia farmacoresistente.
- ▶ **Considera** prima la dieta chetogena classica 4:1 nel trattamento dei soggetti con epilessia da patologia metabolica e/o farmacoresistente in virtù del più favorevole rapporto rischi/benefici rispetto alla dieta di Atkins modificata (MAD).

Introduzione

1.1. Definizioni di Crisi epilettica ed Epilessia

Una **crisi epilettica** consiste nell'occorrenza transitoria di segni e/o sintomi dovuti a un'attività neuronale anomala, eccessiva e sincronizzata a livello cerebrale¹.

Le crisi epilettiche si dividono in “provocate” e “non provocate” e, solo in quest'ultimo caso, il ripetersi delle stesse in presenza di una persistente predisposizione, definisce la condizione di epilessia. Il rischio di una seconda crisi dopo una prima crisi non provocata oscilla tra il 40 e il 52% e, nel caso di due crisi epilettiche non febbrili non provocate, la probabilità entro 4 anni di avere un'altra crisi sale al 73%, con un intervallo di confidenza al 95% del 60-90%^{2,3}.

La recente definizione di epilessia dell'*International League Against Epilepsy* (ILAE), adottata dal seguente documento ma non necessariamente condivisa da tutti i membri del *panel*, sostituisce il precedente termine di “disturbo” cerebrale con “malattia” e tiene conto del limite temporale tra una crisi e l'altra¹.

La diagnosi di **epilessia** è quindi definita da una delle seguenti condizioni¹:

1. almeno due crisi non provocate o riflesse verificatesi a >24 h di distanza;
2. una crisi non provocata (o riflessa) e una probabilità di ulteriori crisi simile al rischio generale di recidiva (almeno 60%) dopo due crisi non provocate, nei successivi 10 anni;
3. diagnosi di una sindrome epilettica.

1.2. Aspetti clinici

La diagnosi di epilessia è soprattutto una diagnosi clinica, basata sulla descrizione degli eventi prima, durante e dopo la crisi, secondo quanto riportato dalla persona stessa e/o da chi era presente. La semeiologia clinica di una crisi dipende da numerosi fattori: l'area cerebrale coinvolta, la modalità di diffusione dell'attività neuronale anomala, le cause dell'epilessia e l'età dell'individuo.

L'elettroencefalogramma (EEG), la risonanza magnetica (RM) e la tomografia computerizzata (TC) cerebrali rappresentano le metodiche strumentali fondamentali nell'inquadramento diagnostico.

Le sindromi epilettiche sono distinte entità elettro-cliniche e implicano differenti trattamenti e prognosi. Una sindrome elettro-clinica è definita in base all'età d'esordio, tipo di crisi, *pattern* elettroencefalografici, reperti neuroradiologici e alle eventuali comorbidità, come ad esempio la disabilità intellettiva e/o limitazioni motorie⁴. La sindrome elettro-clinica descrive una specifica modalità di presentazione che può spesso avere cause differenti, può essere età dipendente ed evolvere da una forma a un'altra. Le encefalopatie epilettiche rappresentano sindromi elettro-cliniche in cui il ripetersi delle crisi, le ano-

malie elettriche intercritiche, nonché la causa sottostante contribuiscono sia al persistere delle crisi sia al peggioramento cognitivo-comportamentale. Le encefalopatie epilettiche, pur potendo presentarsi a qualsiasi età, hanno il loro esordio soprattutto nell'età infantile.

La classificazione dell'epilessia tiene conto del tipo di crisi epilettiche (crisi focali, crisi generalizzate e crisi non classificabili) e delle condizioni soggiacenti che possono essere diverse in relazione all'età.

In base all'etiologia, l'epilessia è inoltre classificabile in: genetica, strutturale, metabolica, immune, infettiva e da causa sconosciuta⁴. Una corretta diagnosi circa il tipo di crisi, la sindrome elettro-clinica e l'etiologia è di fondamentale importanza nella scelta del trattamento.

In un terzo delle epilessie, la diagnosi specifica in termini di entità sindromica o etiologia rimane non nota. In questi casi, la scelta del trattamento può risultare più difficile, soprattutto se si tiene conto della possibilità di peggioramento delle crisi da parte di alcuni farmaci antiepilettici.

La maggior parte delle epilessie con esordio in età pediatrica può essere suddivisa in quattro principali gruppi etiologici e prognostici, la cui rapida identificazione influenza la scelta del trattamento⁵.

Il primo gruppo include le **epilessie focali idiopatiche (benigne o "self-limited")** (20-30% dei soggetti) in cui la guarigione avviene spontaneamente nei primi anni e il trattamento antiepilettico può essere spesso evitato. Il secondo gruppo è rappresentato dalle **"epilessie farmacosensibili"** (30% dei soggetti), quali ad esempio l'epilessia con crisi di assenza del bambino, nelle quali il controllo clinico può essere facilmente ottenuto e la guarigione spontanea si verifica dopo alcuni anni. Il terzo gruppo è quello delle cosiddette **"epilessie farmacodipendenti"** (20% dei soggetti), nelle quali un adeguato trattamento è in grado di controllare le crisi ma non vi è guarigione spontanea, come nel caso dell'epilessia mioclonica giovanile o di alcune epilessie focali sintomatiche. In questo gruppo di epilessie, infatti, la sospensione del trattamento è seguita dalla ricomparsa di crisi e la terapia è necessaria per tutta la vita. Il quarto gruppo è quello delle **"epilessie farmacoresistenti"** (circa 20% dei soggetti) in cui le crisi persistono in presenza di una poli-terapia con farmaci appropriati. In questo gruppo sono incluse le encefalopatie epilettiche (ad esempio: sindrome di West, sindrome di Dravet e sindrome di Lennox-Gastaut) e alcune delle epilessie focali sintomatiche dell'infanzia (ad esempio: malformazioni dello sviluppo corticale, ecc).

L'armamentario farmacologico per il trattamento dell'epilessia include farmaci di prima generazione: acido valproico (VPA), carbamazepina (CBZ), clobazam (CLB), etosuccimide (ETS), fenitoina (PHT), fenobarbitale (PB), primidone (PRI) e sultiame (STM); di seconda generazione: felbamato (FBM), gabapentin (GPT), lamotrigina (LTG), levetiracetam (LEV), oxcarbazepina (OXC), pregabalin (PGB), tiagabina (TGB), topiramato (TPM), vigabatrin (GVG), zonisamide (ZNS), e di terza generazione: eslicarbazepina acetato (ESL), lacosamide (LCS), perampanel (PER), retigabina (RTG), rufinamide (RUF), e stiripentolo (STP)⁶.

La maggior parte dei farmaci di seconda e terza generazione è autorizzata per il solo

trattamento dell'epilessia in età adulta, e quindi utilizzata in *off-label* e in *add-on* in età pediatrica, sulla base di deboli evidenze di efficacia in individui generalmente di età superiore ai 12 anni⁷.

Nonostante il numero crescente di antiepilettici disponibili negli ultimi 20 anni, la percentuale di epilessie farmacoresistenti non si è modificata⁷. Circa il 20% dei soggetti con epilessia continua, infatti, a presentare crisi nonostante una mono- e poli-terapia⁸.

Una scelta inappropriata di un farmaco, conseguente a una diagnosi errata o alla mancanza di indicazione per tipo di crisi, sindrome elettro-clinica ed etiologia, può essere alla base dell'inefficacia terapeutica. Alcuni farmaci antiepilettici, inoltre, con il loro meccanismo d'azione possono addirittura peggiorare determinati tipi di crisi, simulando una "falsa farmacoresistenza"⁸.

1.3. Epidemiologia

Le persone con epilessia in Italia sono circa 500.000, di cui circa 125.000 con forme resistenti alla terapia farmacologica. L'incidenza della prima crisi non provocata è,aggiustata per età, compresa tra 18,9 per 100.000 e 69,5 per 100.000. L'incidenza annuale di epilessia in Italia è di 33,1 nuovi casi per 100.000 abitanti, per un totale di 29.500-32.500 nuovi casi per anno (Ministero della Salute; <http://www.salute.gov.it/>, 27 Ottobre 2016). Esistono dati italiani che documentano l'incidenza e la prevalenza dell'epilessia in età pediatrica. Giussani *et al.* stimano una prevalenza del 2,33/1.000 in età <15 anni e del 4,57/1.000 nella popolazione generale del distretto di Lecco. L'incidenza stimata è del 50,14/100.000 in età <15 anni e del 53,41/100.000 nella popolazione generale⁹.

Bibliografia

1. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55:475-582.
2. Berg AT, Shinnar S. The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure: a quantitative review. *Neurology*. 1991;41:965-972.
3. Hauser WA, Rich SS, Lee JR, et al. Risk of recurrent seizures after two unprovoked seizures. *N Engl J Med*. 1998;338:429-434.
4. Berg AT, Berkovic, SF, Brodie, MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010;51:676-685.
5. Guerrini R. Epilepsy in children. *Lancet*. 2006;367:499-524.
6. McCabe PH. New anti-epileptic drugs for the 21st century. *Expert Opin Pharmacother*. 2000;1:633-674.
7. Rosati A, De Masi S, Guerrini R. Antiepileptic Drug Treatment in Children with Epilepsy: A Review. *CNS Drugs*. 2015;29:847-863.
8. Wirrell EC. Predicting pharmacoresistance in pediatric epilepsy. *Epilepsia*. 2013;54(Suppl 2):19-22.
9. Giussani G, Franchi C, Messina P, et al.; EPIRES Group. Prevalence and incidence of epilepsy in a well-defined population of Northern Italy. *Epilepsia*. 2014;55:1526-1533.

Metodi

Il presente documento è stato elaborato sulla base di una proposta di un Gruppo Promotore (GP) composto dalla Società Italiana di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza (SINPIA) e dall'Azienda Ospedaliero-Universitaria (AOU) "A. Meyer". L'idea nasce dalla necessità di fare chiarezza sull'uso appropriato dei farmaci antiepilettici in età pediatrica, per i quali esiste una carenza di evidenze, senz'altro maggiore di quella che interessa il mondo degli adulti, e una eterogeneità di comportamenti clinici.

2.1. Chi ha elaborato la linea guida

L'elaborazione del documento ha coinvolto diversi gruppi di lavoro:

- il *panel* multidisciplinare di esperti (PdE), che ha selezionato i quesiti clinici di interesse, discusso le evidenze di efficacia e formulato le raccomandazioni;
- i documentalisti del settore documentazione dell'IRCCS Mario Negri di Milano e dell'Università degli Studi di Firenze, che hanno curato la strategia di ricerca bibliografica;
- un gruppo di revisori della letteratura composto da neurologi, neuropsichiatri infantili, farmacisti ed epidemiologi, che ha valutato la letteratura selezionata e compilato le tabelle delle evidenze per ciascun quesito clinico;
- la segreteria scientifica, che sotto la guida dei coordinatori, ha curato l'organizzazione, la gestione dei gruppi di lavoro, la programmazione e la supervisione.

2.2. Di cosa si occupa la linea guida

Il documento si occupa del trattamento dell'epilessia in individui di età compresa tra 0 e 18 anni, che di seguito viene indicata come "*età pediatrica*", sebbene tale definizione si riferisca agli individui di età compresa tra 0 e 14 anni. È esclusa la chirurgia dell'epilessia e sono invece inclusi i trattamenti farmacologici, la dieta chetogena (KD) e la stimolazione vagale (VNS).

Il documento è destinato agli operatori sanitari: pediatri di libera scelta, medici di medicina generale, neuropsichiatri infantili e neurologi operanti sul territorio, in strutture ospedaliere e in centri specializzati nella cura dell'epilessia che entrano in contatto con soggetti in età pediatrica con epilessia all'esordio o nota.

2.3. Fasi di sviluppo della linea guida

Qui di seguito sono riportate le diverse fasi di sviluppo del documento.

2.3.1. Gruppo promotore

Il GP ha definito l'argomento di interesse, rappresentato dal trattamento dell'epilessia in età pediatrica. A partire dalla definizione dell'argomento, il GP ha selezionato il PdE che ha gestito lo sviluppo complessivo della Linea Guida (LG). La composizione del PdE è stata definita invitando le principali società scientifiche direttamente e indirettamente coinvolte nel trattamento delle persone con epilessia, oltre che un gruppo di specialisti esperti indipendenti, un rappresentante dei pediatri di libera scelta e un rappresentante delle principali associazioni a tutela delle persone con epilessia.

Il GP ha inoltre concordato con il PdE la decisione di dirigere il lavoro verso un aggiornamento del documento "*The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2012*"¹, in ragione della completezza e del rigore con cui quel documento è stato formulato, limitando tuttavia l'aggiornamento all'ambito dell'epilessia pediatrica.

2.3.2. Costituzione del *panel* multidisciplinare di esperti

Il PdE, costituito sulla base delle indicazioni del GP, comprende rappresentanti delle principali società scientifiche, associazioni laiche ed esperti indipendenti.

Qui di seguito sono riportate le figure professionali coinvolte:

- neurologo
- neuropsichiatra infantile
- neuropsicologo
- epidemiologo
- pediatra
- farmacista
- farmacologo
- infermiere
- rappresentante delle persone con epilessia e dei loro familiari.

Tutti i membri del PdE hanno sottoscritto una dichiarazione di eventuale conflitto di interesse e la condivisione della metodologia di stesura di una LG secondo i principi del Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG-ISS) e del Manuale metodologico adottato dal NICE^{2,3}.

2.3.3. Adattamento/aggiornamento della linea guida NICE

Il PdE si è riunito in tre occasioni (12 febbraio 2013; 27 giugno 2016; 5 ottobre 2016).

Nel primo incontro (12 febbraio 2013) è stata illustrata e condivisa la metodologia di sviluppo della LG, sono state concordate le modalità di adattamento/aggiornamento del documento del NICE e sono stati selezionati i quesiti clinici di interesse. Nel corso della seconda riunione (27 giugno 2016) sono stati illustrati i lavori selezionati dalla ricerca bibliografica e discussi i risultati. Durante l'ultima riunione (5 ottobre 2016) sono state discusse e concordate le raccomandazioni della LG.

Il PdE ha identificato sette quesiti clinici tra quelli affrontati dal documento NICE, procedendo all'aggiornamento della ricerca bibliografica per il periodo compreso tra gennaio 2010 (data dell'ultimo aggiornamento della ricerca bibliografica utilizzata dal NICE) e agosto 2015.

Le strategie di ricerca adottate nella LG originaria sono state replicate sulle banche dati PubMed e Embase, per il periodo considerato.

Qui di seguito è riportato un estratto della stringa di ricerca utilizzata sulla banca dati PubMed:

("Random Allocation"[Mesh] OR "Double Blind Method"[Mesh] OR "Single Blind Method"[Mesh] OR "Clinical Trials as topic"[Mesh] OR "Cross-Over Studies"[Mesh] OR "Prospective Studies"[Mesh] OR "Placebos"[Mesh] OR Clinical-Trial[pt] OR ((clinical[TLAB] OR control[TLAB] OR controlled[TLAB]) AND (study[TLAB] OR trial[TLAB])) OR ((single[TLAB] OR double[TLAB] OR triple[TLAB]) AND (blind[TLAB] OR mask*[TLAB])) OR ((randomised[TLAB] OR randomized[TLAB] OR random*[TLAB]) AND (assign*[TLAB] OR allocat*[TLAB] OR group[TLAB] OR grouped[TLAB] OR patients[TLAB] OR study[TLAB] OR trial[TLAB] OR distribut*[TLAB])) OR (crossover[TLAB] AND (design[TLAB] OR study[TLAB] OR trial[TLAB])) OR placebo[TLAB] OR placebos[TLAB]) NOT (((("Case Reports"[Pt] NOT "Randomized Controlled Trial"[Pt]) OR Letter[Pt] OR "Historical Article"[Pt]) NOT (Animal[Mesh] NOT Human[Mesh]))*

OR

"cohort studies"[Mesh] OR "epidemiologic methods"[Mesh] OR "case-control studies"[Mesh] OR cohort[TLAB] OR (case*[TLAB] AND control*[TLAB]) OR (case*[TLAB] AND series[TLAB]) NOT (Animal[Mesh] NOT Human[Mesh])*

OR

metaanalys[TLAB] OR meta-analys*[TLAB] OR (meta AND analys*[TLAB]) OR (systematic*[TLAB] AND (review*[TLAB] OR overview*[TLAB])) OR ((("selection criteria"[TLAB] OR "data extraction"[TLAB]) AND review[pt]) OR cochrane[TLAB] OR embase[TLAB] OR psychlit[TLAB] OR psyclit[TLAB] OR psychinfo[TLAB] OR psycinfo[TLAB] OR cinahl[TLAB] OR cinhal[TLAB] OR "science citation index"[TLAB] OR bids[TLAB] OR cancerlit[TLAB] OR (reference list*[TLAB] OR bibliograph*[TLAB] OR hand search*[TLAB] OR hand-search*[TLAB] OR manual search*[TLAB] OR relevant journals[TLAB]) NOT ((comment[pt] OR letter[pt] OR editorial[pt]) OR (animal[mesh] NOT human[mesh]))*

AND

epilep[TLAB] OR "continuous spike wave of slow sleep"[TLAB] OR "landau-kleffner syndrome"[TLAB] OR (infant*[TLAB] AND spasm*[TLAB]) OR seizure*[TLAB] OR convulsion*[TLAB] OR Epilepsy[Mesh]*

Sono stati inclusi:

- studi randomizzati controllati (*Randomized Controlled Study-RCT*), revisioni sistematiche e studi osservazionali;
- studi in lingua inglese;
- studi condotti su popolazioni pediatriche (0-18 anni), con età media <18 anni, o su popolazioni miste (pediatriche-adulte) purché fossero disponibili analisi disaggregate per età;
- studi con *outcome* di efficacia (riduzione della frequenza delle crisi >50% e/o scomparsa delle crisi) o sicurezza.

2.3.4. Revisione sistematica della letteratura

È stata effettuata una ricerca sulla letteratura scientifica relativa ai seguenti quesiti già affrontati dal documento del NICE aggiornato a gennaio 2010:

-
- **Quesito 1** • Quando dovrebbe essere iniziata una terapia antiepilettica?
 - **Quesito 2** • Quanti farmaci antiepilettici in mono-terapia dovrebbero essere somministrati prima di prendere in considerazione una poli-terapia?
 - **Quesito 3** • Qual è il ruolo del “monitoraggio” del soggetto con epilessia?
 - **Quesito 4** • Che cosa influenza l'aderenza al trattamento con i farmaci antiepilettici?
 - **Quesito 5** • Quando e come dovrebbe essere sospesa la terapia antiepilettica?
 - **Quesito 6** • Come il tipo di crisi, l'EEG e la diagnosi sindromica, dovrebbero influenzare la scelta del farmaco antiepilettico?
 - **Quesito 7** • Qual è il ruolo dei trattamenti non farmacologici (stimolatore vagale e dieta chetogena) nel trattamento delle epilessie?
-

Dall'interrogazione delle banche dati è stato generato un elenco di titoli e *abstract*, sottoposti a un primo *screening* per la valutazione della pertinenza. Un secondo *screening* è stato eseguito sui *full-text* degli articoli selezionati. Gli studi inclusi sono stati sottoposti a una valutazione qualitativa e i dati salienti di ciascuno studio sono stati riportati su tabelle delle evidenze (TdE).

La valutazione di qualità degli RCT è stata eseguita da specialisti opportunamente formati, mediante l'uso di strumenti validati⁴.

2.3.5. Sistema di *grading*

La qualità complessiva delle evidenze è stata valutata utilizzando il metodo GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)⁵, adottato anche

dal documento del NICE. Il metodo prevede, per ciascun *outcome* selezionato, l'identificazione di eventuali **limitazioni nel disegno** degli studi, la rilevazione di **eterogeneità non spiegata** tra i risultati dei diversi studi (*Inconsistency*), di eventuali **limitazioni nella generalizzabilità** dei risultati (*Indirectness*) e di **imprecisione** dei risultati stessi (*Imprecision*).

Non è stata effettuata una valutazione formale della rilevanza degli *outcome* (prevista dal metodo GRADE attraverso una votazione dei membri del *panel*) poiché tutti i componenti del gruppo di lavoro concordavano sulla rilevanza della “totale scomparsa delle crisi” e, parimenti, sulla necessità di considerare con cautela gli studi il cui esito consisteva nella riduzione delle crisi $\geq 50\%$ rispetto al basale.

La qualità complessiva delle evidenze per ciascun *outcome* è così classificata:

High	+ + + +
Moderate	+ + +
Low	+ +
Very low	+

Il disegno dello studio definisce la qualità di partenza, che per gli RCT è fissata al valore **high** (+ + + +). **Limitazioni nel disegno** consistono in:

- problemi seri (-1) o molto seri (-2) nel mascheramento dell'allocazione
- problemi seri (-1) o molto seri (-2) nella cecità
- problemi seri (-1) o molto seri (-2) nell'ampiezza delle perdite al *follow-up*
- problemi seri (-1) o molto seri (-2) nell'analisi *Intention-To-Treat* (ITT).

L'identificazione di eventuali limitazioni nel disegno prevede la valutazione degli stessi *items* previsti dallo strumento “*Risk of Bias*” della Cochrane⁴.

La presenza di **eterogeneità non spiegata** (*Inconsistency*), si valuta sui risultati che i diversi studi riportano per gli stessi *outcome*. In presenza di differenze non spiegate nei risultati forniti dai diversi studi, la qualità delle evidenze subisce un *downgrade* secondo l'algoritmo:

- eterogeneità seria (-1) o molto seria (-2).

L'identificazione di **limitazioni nella generalizzabilità** (*Indirectness*) riguarda lo studio dei determinanti della validità esterna, cioè di quei determinanti che influenzano l'applicabilità dei risultati degli studi analizzati, alle popolazioni cui la LG è destinata. I determinanti della generalizzabilità riguardano generalmente le popolazioni, gli interventi e i confronti. La qualità dello studio subisce un *downgrade* a causa di problemi legati alla generalizzabilità dei risultati, secondo il seguente algoritmo:

- problemi seri (-1) o molto seri (-2) derivanti da confronti indiretti
- problemi seri (-1) o molto seri (-2) derivanti da differenti popolazioni
- problemi seri (-1) o molto seri (-2) derivanti da differenti interventi

- problemi seri (-1) o molto seri (-2) derivanti da confronti inappropriati
- problemi seri (-1) o molto seri (-2) derivanti da differenti *outcome*.

L'**imprecisione** (*Imprecision*) dei risultati degli studi è generalmente funzione della dimensione del campione, delle numerosità assolute degli eventi studiati e dei limiti di confidenza delle stime. In presenza di imprecisione le evidenze subiscono una riduzione del livello di qualità secondo il seguente algoritmo:

- problemi seri (-1) o molto seri (-2) derivanti da dimensione del campione inadeguata
- problemi seri (-1) o molto seri (-2) derivanti da un esiguo numero di eventi
- problemi seri (-1) o molto seri (-2) derivanti da intervalli di confidenza molto ampi.

La valutazione di qualità effettuata sugli studi inclusi è stata allineata a quella fornita dal NICE con lo stesso metodo. Le raccomandazioni fornite dal NICE per le popolazioni pediatriche sono state quindi aggiornate tenendo conto di:

- qualità e quantità delle evidenze fornite dal NICE relativamente a ciascun quesito clinico
- qualità e quantità delle evidenze selezionate dal lavoro di aggiornamento
- parere del PdE.

Il *grading* delle raccomandazioni è stato espresso attraverso il ricorso a termini espliciti. Il termine “**è raccomandato**” esprime una convinzione maggiore di quella espressa dal termine “**considera**” e la scelta tra i due termini è funzione diretta della qualità complessiva delle evidenze e del parere del PdE. Il peso attribuito al parere del PdE è stato inversamente proporzionale alla qualità e quantità delle evidenze disponibili. Il termine “**non è indicato**” è invece riservato alle raccomandazioni negative (a non fare).

Al fine di esplicitare il clima all'interno del quale è maturata la raccomandazione formulata, per ciascun quesito sono stati riportati i punti salienti della discussione del PdE.

L'aggiornamento delle informazioni sulla sicurezza è stato ottenuto dando rilievo agli studi osservazionali, riportati in un paragrafo a parte. L'aggiornamento delle raccomandazioni del NICE in materia di efficacia include il bilancio rischio/beneficio.

2.3.6. Editing

I risultati del lavoro di stesura della linea guida sono presentati secondo l'ordine adottato dal documento del NICE¹.

Per ciascun quesito sono stati presentati:

- i risultati del NICE. Per informazioni riguardanti gli studi inclusi si rimanda al testo originale del NICE.
- i risultati dell'aggiornamento bibliografico
- una breve descrizione della discussione del PdE
- il testo delle raccomandazioni
- la bibliografia relativa a ogni quesito.

Il quesito relativo all'efficacia è stato paragrafato in funzione della classificazione per tipo di crisi e sindromica, riportando la bibliografia per ciascun paragrafo.

Le voci bibliografiche riportate si riferiscono unicamente agli studi inclusi dall'aggiornamento della ricerca bibliografica. Le citazioni bibliografiche a supporto delle raccomandazioni elaborate dal NICE non sono state riportate in bibliografia, ma citate nel testo quando opportuno.

Bibliografia

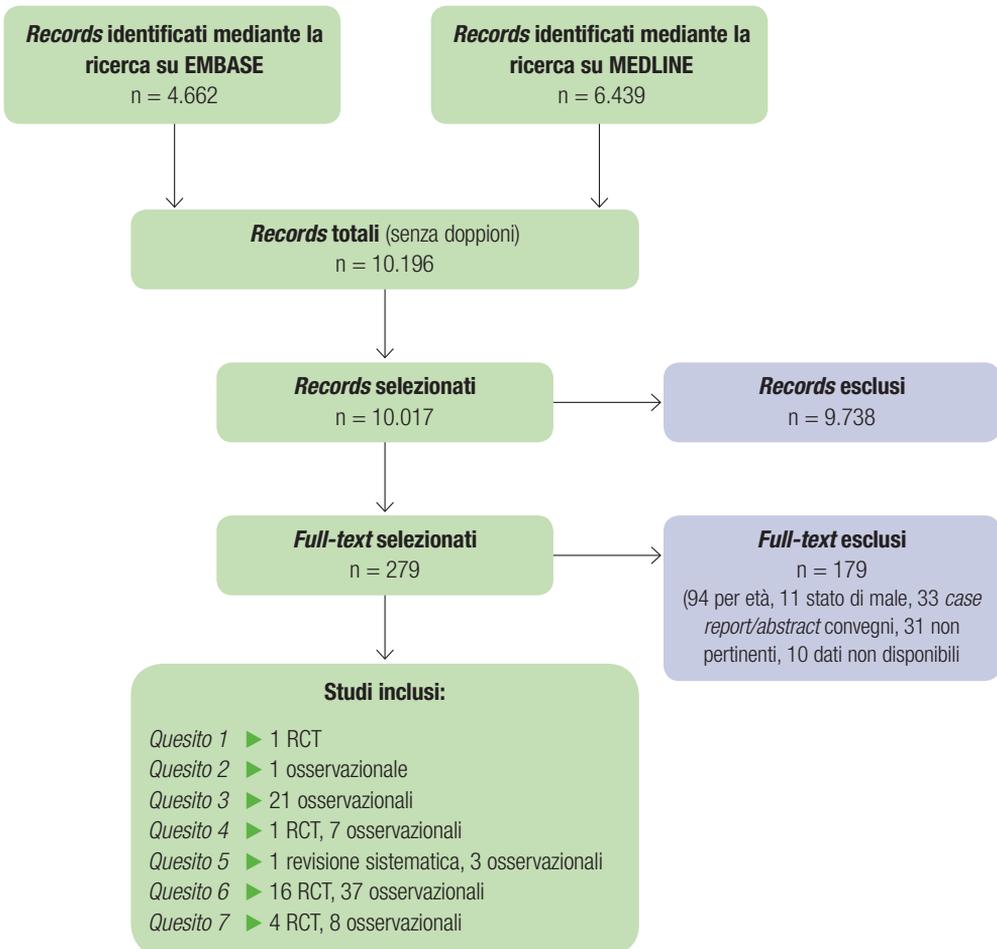
1. The Epilepsies. The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. London: Published by the National Clinical Guideline Centre at The Royal College of Physicians. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg137>; 24 Sep 2014.
2. PNLG. Manuale metodologico. Come produrre, diffondere e aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica. Zedig Editore – Milano: Zedig, editore 2002.
3. National Institute for Health and Care Excellence. Developing NICE guidelines: the manual. October 2014.
4. Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from <http://handbook.cochrane.org>.Cochrane.
5. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. What is “quality of evidence” and why is it important to clinicians? *BMJ*. 2008;336:995-998.

Risultati

Un totale di 10.196 articoli sono stati selezionati dalla strategia di ricerca condotta sulle banche dati EMBASE e MEDLINE nel periodo compreso tra gennaio 2010 e agosto 2015. Al primo *screening*, effettuato su titoli e *abstract* sono stati esclusi 9.738 articoli.

Il secondo *screening*, effettuato sul *full text*, ha individuato 100 studi su 279 selezionati, di cui 22 RCT, 1 revisione sistematica e 77 osservazionali (Figura 1).

Figura 1. Flow diagram (25 agosto 2015)



La valutazione di qualità delle evidenze condotta con il metodo GRADE è riportata in **Tabella 1**.

Tabella 1. Valutazione secondo il metodo GRADE

Referenza	Limitazione disegno dello Studio	Eterogeneità
<i>Come il tipo di crisi, l'EEG e la diagnosi sindromica, dovrebbero influenzare la scelta del farmaco antiepilettico?</i>		
Bitton, 2012	Molto seria (-2)	Nessuna
Chellamuthu, 2014	Seria (-1)	Nessuna
Darke, 2010	Nessuna (0)	Nessuna
Elterman, 2010	Nessuna (0)	Nessuna
Eun, 2011	Seria (-1)	Nessuna
Eun, 2012	Seria (-1)	Nessuna
Fallah, 2014	Nessuna (0)	Nessuna
Glauser, 2013	Nessuna (0)	Nessuna
Guerrini, 2013	Nessuna (0)	Nessuna
Mahmoud, 2013	Seria (-1)	Nessuna
Ng, 2011	Molto seria (-2)	Nessuna
Otsuka, 2014	Nessuna (0)	Nessuna
Park, 2013	Molto seria (-2)	Nessuna
Rosenfeld, 2015	Nessuna (0)	Nessuna
Wanisagasinghe, 2014	Nessuna (0)	Nessuna
Zou, 2010	Seria (-1)	Nessuna
<i>Quando dovrebbe essere iniziata una terapia antiepilettica?</i>		
Leone, 2015	Nessuna (0)	Nessuna
<i>Che cosa influenza l'aderenza al trattamento con i farmaci antiepilettici?</i>		
Modi, 2013	Molto seria (-2)	Nessuna
<i>Quale è il ruolo dei trattamenti non farmacologici (stimolatore vagale e dieta chetogena) nel trattamento delle epilessie?</i>		
Klinkenberg, 2012	Nessuna (0)	Nessuna
El-Rashidy, 2013	Molto seria (-2)	Nessuna
Hoon-Chul Kang, 2011	Seria (-1)	Nessuna
Sharma, 2013	Seria (-1)	Nessuna

3.1. Quando dovrebbe essere iniziata una terapia antiepilettica?

Studi selezionati	9
Studi inclusi	1 RCT; 0 revisioni sistematiche; 0 osservazionali

NICE

Il NICE raccomanda di iniziare il trattamento antiepilettico dopo un secondo episodio critico. Tale decisione dovrebbe esser concordata tra familiari e specialista dopo ampia discussione su rischi e benefici legati alla tempistica del trattamento.

La terapia antiepilettica dovrebbe essere iniziata dopo il primo episodio critico se il soggetto presenta *deficit* neurologici, l'EEG mostra chiara attività epilettica, la RM anomalie strutturali, e se l'interessato o i *caregivers* considerano inaccettabile la ricorrenza di un secondo episodio critico. Studi randomizzati mostrano che nei soggetti pediatrici il trattamento dopo una prima crisi epilettica non provocata non migliora la prognosi a lungo termine (remissione dalle crisi), se confrontato con il trattamento dopo la seconda crisi.

UPDATE

Leone *et al.*¹ arruolano 419 individui di età >2 anni randomizzandoli a trattamento “immediato” alla prima crisi tonico-clonica generalizzata, oppure a trattamento “differito” (solo in caso di ricorrenza). Dopo un lungo periodo di *follow-up* (circa 20 anni) non si osservano differenze di mortalità tra i due gruppi [**LOW QUALITY**].

Discussione del panel

Il PdE ha discusso circa la necessità di problematizzare il tempo intercorso tra la prima e la seconda crisi quando si parla di *timing* di inizio terapia. Il PdE concorda con la definizione dell'ILAE circa il tempo minimo tra la prima e la seconda crisi che deve essere superiore alle 24 ore al fine di poter definire la seconda crisi come tale². Relativamente al tempo massimo, il PdE osserva che una seconda crisi a distanza di un anno dalla prima non ha lo stesso significato di una che insorge dopo un mese. La dizione adottata dal NICE relativa all'inaccettabilità del rischio di ricorrenza quale determinante della scelta, è stata contestata poiché troppo generica e comunque ambigua e deresponsabilizzante per il medico.

Nel complesso il *panel* ritiene difficile formulare una raccomandazione sul *timing* appropriato, mentre conviene sulla necessità di discutere e riflettere sui singoli casi, anche in relazione agli specifici rischi connessi con il tipo di crisi.

RACCOMANDAZIONI

- **È raccomandato** l'inizio del trattamento antiepilettico dopo la seconda crisi non provocata, prendendo in considerazione il tempo intercorso tra la prima e la seconda crisi, gli eventuali fattori di rischio per la ricorrenza e gli specifici rischi connessi con il tipo di crisi e con lo stato della persona assistita.

► **Considera** l'inizio del trattamento antiepilettico dopo la prima crisi non provocata se il soggetto presenta deficit neurologici, se l'EEG mostra chiara attività epilettica, e/o se la RM evidenzia lesioni anatomiche.

Figura 2. Valutazione del rischio di bias: Leone et al., 2011

+	Random sequence generation (selection bias)
+	Allocation concealment (selection bias)
-	Blinding of participants and personnel (performance bias)
-	Blinding of outcome assessment (detection bias)
+	Incomplete outcome data (attrition bias)
+	Selective reporting (reporting bias)

Bibliografia

1. Leone MA, Vallalta R, Solari A, et al. Treatment of first tonic-clonic seizure does not affect mortality: long-term follow-up of a randomised clinical trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82:924-927.

2. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55:4754-4782.

3.2. Quanti farmaci antiepilettici in mono-terapia dovrebbero essere somministrati prima di prendere in considerazione una poli-terapia?

Studi selezionati	11
Studi inclusi	0 RCT; 0 revisioni sistematiche; 1 osservazionale

NICE

Il NICE raccomanda che i soggetti in età pediatrica e adulta con epilessia inizino una terapia con un singolo farmaco quando possibile. Se la prima terapia è inefficace, si raccomanda la scelta di un farmaco alternativo da utilizzare in regime monoterapico.

La terapia in *add-on* dovrebbe esser considerata quando falliscono i tentativi con mono-terapie. Se le poli-terapie non risultano efficaci, deve essere preso in considerazione il ritorno a mono-terapie o, in alternativa, il passaggio a differenti regimi politerapici.

Se un farmaco non si è mostrato efficace, deve essere iniziato un secondo antiepilettico (che può essere di prima o seconda linea) e titolato fino a una dose adeguata o alla dose massima tollerata; solo successivamente il primo farmaco deve essere sospeso gradualmente [**LOW QUALITY**].

Il parere degli esperti suggerisce che prima di iniziare una poli-terapia siano utilizzati gli appropriati regimi terapeutici in mono-terapia, ed è necessaria prudenza durante la fase di sostituzione dei farmaci.

UPDATE

È stato incluso un unico studio prospettico non randomizzato su 331 individui che valuta l'esito di due strategie terapeutiche: sostituzione *vs* aggiunta di farmaco antiepilettico¹. Non si osservano differenze in termini di controllo della malattia [**LOW QUALITY**].

Discussione del panel

Il *panel* non ha dissentito da quanto proposto dal documento del NICE, valutando la coerenza di lavoro di Millul *et al.*¹ con quanto già raccomandato.

RACCOMANDAZIONI

► **È raccomandato** il ricorso a mono-terapia con gli appropriati farmaci e dosaggi prima di considerare una terapia di associazione.

Bibliografia

1. Millul A, Iudice A, Adami M, et al. Alternative monotherapy or add-on therapy in patients with epilepsy whose seizures do not respond to the first monotherapy: an Italian multicenter prospective observational study. *Epilepsy Behavior* 2013;28:494-500.

3.3. Qual è il ruolo del “monitoraggio” del soggetto con epilessia?

Studi selezionati	30
Studi inclusi	0 RCT; 0 revisioni sistematiche; 21 osservazionali

Monitoraggio dei livelli plasmatici dei farmaci antiepilettici

NICE

In risposta al quesito circa l'indicazione al **monitoraggio routinario dei livelli plasmatici dei farmaci antiepilettici** in età pediatrica, il NICE riporta due RCT (Jannuzzi 2000; Froscher 1981) dai quali non emerge alcuna differenza in merito al controllo delle crisi tra i soggetti sottoposti a monitoraggio plasmatico dei farmaci e quelli sottoposti alla sola valutazione clinica. Emerge invece un tendenziale sovradosaggio negli individui che non effettuano controlli plasmatici routinari.

Il NICE riporta le seguenti raccomandazioni della Commissione sui farmaci antiepilettici della ILAE (*Commission on Antiepileptic Drugs ILAE. Guidelines for therapeutic monitoring on antiepileptic drugs*. Epilepsia. 1993; 344:585-587):

- Non è raccomandato il ricorso indiscriminato al dosaggio plasmatico dei farmaci antiepilettici.
- Il ricorso al dosaggio plasmatico dei farmaci antiepilettici con la finalità di aggiustamento posologico è una perdita di tempo e denaro e può risultare dannoso.
- Il dosaggio appropriato per ciascun individuo deve essere identificato sulla base della gravità dell'epilessia e della tollerabilità agli eventi avversi.

UPDATE

La commissione sui farmaci antiepilettici della ILAE ha aggiornato il *position statement* del 1993 apportando sostanziali modifiche¹. In particolare, il monitoraggio dei farmaci antiepilettici è raccomandato:

- dopo l'inizio del trattamento o dopo ogni aggiustamento di dose,
- per assistere il clinico durante la fase di titolazione, in particolare per farmaci con PK dose-dipendente,
- nel sospetto di tossicità di difficile valutazione clinica (ad esempio in soggetti con disabilità intellettiva),
- in caso di persistenza delle crisi a posologia adeguata,
- in caso di poli-terapia per possibili interazioni farmacologiche,
- in caso di sostituzione con farmaco generico,
- in caso di modifica clinica non altrimenti spiegabile,
- nel sospetto di scarsa aderenza al trattamento.

Uno studio analizza la correlazione tra dose di LEV e livello ematico del farmaco, dimostrando una correlazione diretta solo a distanza di due settimane ($r=0,824$) e un anno ($r=0,779$) dopo il raggiungimento della dose di mantenimento². La correlazione si riduce a due anni dal raggiungimento della dose di mantenimento ($r=0,581$).

Coppola *et al.* documentano l'assenza di influenza della dieta chetogena sui livelli plasmatici di VPA e PB in 36 individui seguiti per un mese dopo l'inizio della dieta³.

Monitoraggio dei parametri ematochimici

Funzione tiroidea

Sono stati inclusi 5 studi osservazionali: 3 prospettivi⁴⁻⁶, 1 retrospettivo⁷ e 1 serie di casi⁸ che valutano l'effetto dei farmaci antiepilettici sulla funzione tiroidea in età pediatrica. I farmaci considerati nella valutazione sono VPA (in tutti gli studi), CBZ (3 studi), PB (2 studi), OXC, LEV e PRI (1 studio ciascuno).

Si osserva un incremento del rischio di ipotiroidismo subclinico all'aumentare della durata della terapia con VPA. In particolare, Sahu *et al.*⁶ riportano un incremento del

rischio di circa 5 volte a 24 mesi (OR=4,8; CI 95% 1,1-21,0). Yılmaz *et al.*⁷ dimostrano una riduzione significativa di fT4 già dopo il primo mese di *follow-up*. Amirjalali *et al.*⁸ e Kafadar *et al.*⁴ riportano una riduzione di fT4 dopo sei mesi di trattamento, mentre Yılmaz *et al.*⁷ documentano un incremento del TSH dopo il primo mese di *follow-up*.

La CBZ riduce i livelli di T3, T4, fT3, fT4 a 1-3-6-12 mesi di *follow up*^{4,7,8}. Il TSH risulta significativamente aumentato solo nel lavoro di Yılmaz⁷.

Nello stesso studio⁷, che valuta l'effetto dell'OXC sulla funzione tiroidea in età pediatrica, vengono inoltre riportate variazioni significative (riduzione del fT4 e aumento del TSH) a 1, 6 e 12 mesi di *follow-up*.

Non sono state riscontrate modifiche nei livelli ematici degli ormoni tiroidei nei soggetti trattati con PB, LEV e PRI.

Vitamina D, paratormone (PTH) e metabolismo osseo

Sono stati inclusi quattro studi osservazionali che valutano l'effetto della terapia antiepilettica sui valori ematici di Vitamina D, paratormone (PTH) e metabolismo osseo in età pediatrica. La CBZ riduce il valore di vitamina D e aumenta il valore del PTH⁹⁻¹².

Valori significativamente ridotti di calcio si osservano nei soggetti in età pediatrica trattati con VPA, OXC e STM⁹.

La LTG non modifica i livelli plasmatici della vitamina D mentre riduce la concentrazione di fosforo e PTH⁹.

I farmaci antiepilettici, soprattutto se usati in poli-terapie, riducono la concentrazione di vitamina D, senza una chiara correlazione con alterazioni del metabolismo osseo¹².

In 41 individui trattati con TPM sono documentate ipercalciuria e ipocitraturia, indipendenti dalla dose e dalla durata del trattamento¹³.

Parametri ematochimici (profilo lipidico ed enzimi epatici)

Quattro studi osservazionali valutano gli effetti dei farmaci antiepilettici sul profilo lipidico e gli enzimi epatici¹⁴⁻¹⁷.

Il VPA è associato a un aumento dell'insulino-resistenza e di *non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD)¹⁴. Ozdemir *et al.*¹⁵ descrivono una correlazione tra durata della terapia con VPA e aumento dei trigliceridi. Salehiomrant *et al.*¹⁶ osservano incrementi significativi di lipoproteina a, HDL, SGOT, SGPT e fosfatasi alcalina a 0, 3 e 6 mesi. Non si osservano invece aumenti del colesterolo totale, dell'LDL e dei trigliceridi¹⁶. Tokgoz *et al.*¹⁷ non trovano alcuna modifica degli indici epatici e alterazioni del profilo lipidico in 20 individui trattati con VPA. L'uso di CBZ è associato a dislipidemia¹⁴.

Il PB incrementa i livelli di colesterolo totale, LDL, HDL, fosfatasi alcalina, SGOT e SGPT, ma non quelli dei trigliceridi¹⁶.

Parametri ematochimici (omocisteina, vitamina B12, acido folico)

Due studi valutano le modifiche che il trattamento di almeno 6 mesi con VPA¹⁵ e con CBZ¹⁸ induce sui livelli ematici di omocisteina, vitamina B12 e acido folico in soggetti in

età pediatrica. Il VPA è associato ad un aumento significativo della vitamina B12, dell'omocisteina e della dimetilarginina (ADMA). Tale aumento è direttamente proporzionale alla durata della terapia e, per l'ADMA, alla dose di farmaco assunta. La CBZ sembra associata a un aumento dell'omocisteina, dell'acido folico e della vitamina B12.

In conclusione

Esistono deboli evidenze circa gli effetti di CBZ, OXC e VPA sulla funzione tiroidea.

La CBZ riduce i livelli di vitamina D e aumenta il PTH. VPA, STM e OXC riducono i livelli ematici del calcio.

VPA, PB e CBZ aumentano la concentrazione di colesterolo, trigliceridi, lipoproteina a ed enzimi epatici.

Il VPA aumenta i livelli ematici di omocisteina, vitamina B12 e acido folico.

Altri parametri ematochimici

Un piccolo studio su 22 individui mostra linfocitopenia dopo 6 mesi di trattamento con LEV¹⁹.

Rauchenzauner *et al.*²⁰ in uno studio pilota mostrano un incremento dell'androstenedione in soggetti in età adolescenziale trattati con VPA rispetto a quelli trattati con LEV e ai controlli.

Sonmez *et al.*²¹ documentano un incremento di insulina in assenza di iperinsulinismo e insulino-resistenza in 21 individui trattati con VPA. Negli stessi individui è riportato un aumento di peso, altezza e indice di massa corporea (*Body Mass Index*). Nessuna alterazione di parametri ematochimici è dimostrata nel gruppo di controllo sottoposto a trattamento con TPM (20 soggetti).

Il profilo coagulativo in 20 soggetti trattati con VPA e arruolati da Zighetti *et al.*²² non mostra alterazioni significative.

Discussione del panel

Gli studi disponibili (solo osservazionali) non consentono di raccomandare il monitoraggio routinario dei parametri ematochimici e metabolici nei soggetti in trattamento con farmaci antiepilettici. Gli studi inclusi sono di piccole dimensioni e disegnati in modo da fornire evidenze indirette sull'appropriatezza del monitoraggio. Il breve periodo di *follow-up* d'altra parte non fornisce informazioni esaustive sul monitoraggio dei parametri ematochimici. Sono sollecitati studi sulla sicurezza a lungo termine adeguatamente disegnati.

RACCOMANDAZIONI

- ▶ **Non vi sono evidenze sufficienti per raccomandare un monitoraggio routinario dei livelli plasmatici dei farmaci antiepilettici se non clinicamente indicato dallo specialista.**

► **Considera** il monitoraggio dei livelli plasmatici dei farmaci antiepilettici nelle seguenti circostanze:

1. Dopo l'inizio del trattamento e dopo aggiustamenti posologici, quando vi è esigenza di arrivare a una predefinita concentrazione ottimale per l'interessato.
2. Una volta ottenuta la risposta clinica attesa, per identificare il *range* terapeutico individuale.
3. Per guidare la titolazione in presenza di farmaci con PK dose-dipendente (es: PHT).
4. In caso di non chiari segni di tossicità concentrazione-dipendenti o nei casi in cui i segni clinici di tossicità sono difficilmente identificabili (soggetti con disabilità intellettiva).
5. In caso di persistenza delle crisi alla dose apparentemente ottimale.
6. In caso di sospette alterazioni farmacocinetiche dipendenti da età, gravidanza, comorbidità, interazioni farmacologiche, ecc.
7. In caso di cambi di formulazione o passaggio al generico.
8. In caso di modifica imprevista della risposta clinica.
9. In caso di sospetta non aderenza al trattamento.

Bibliografia

1. Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BF, Cloyd JC, et al. Antiepileptic drugs – best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2008;49:1239-76.
2. Iwasaki T, Toki T, Nonoda Y, et al. The efficacy of levetiracetam for focal seizures and its blood levels in children. *Brain Dev*. 2015;37:773-779.
3. Coppola G, Verrotti A, Ammendola E, et al. Ketogenic diet for the treatment of catastrophic epileptic encephalopathies in childhood. *Eur J Paediatr Neurol*. 2010;14:229-234.
4. Kafadar I, Kılıç BA, Arapoglu M, et al. Evaluation of thyroid hormones in children receiving carbamazepine or valproate: a prospective study. *J Child Neurol*. 2015;30:63-68.
5. Kim SH, Chung HR, Kim SH, et al. Subclinical hypothyroidism during valproic acid therapy in children and adolescents with epilepsy. *Neuropediatrics*. 2012;43:135-139.
6. Sahu JK, Gulati S, Kabra M. Evaluation of subclinical hypothyroidism in ambulatory children with controlled epilepsy on valproate monotherapy. *J Child Neurol*. 2012;27:594-597.
7. Yılmaz U, Yılmaz TS, Akıncı G, et al. The effect of anti-epileptic drugs on thyroid function in children. *Seizure*. 2014;23:29-35.
8. Amirsalari S, Kayhanidost ZT, Kavemanesh Z, et al. Thyroid function in epileptic children who receive Carbamazepine, Primidone, Phenobarbital and Valproic Acid. *Iran J Child Neurol*. 2013;5:15-20.
9. Borusiak P, Langer T, Heruth M, et al. Antiepileptic drugs and bone metabolism in children: data from 128 patients. *J Child Neurol*. 2013;28:176-183.
10. Misra A, Aggarwal A, Singh O, et al. Effect of carbamazepine therapy on vitamin D and parathormone in epileptic children. *Pediatr Neurol*. 2010;43:320-324.
11. Ramelli V, Ramelli GP, Lava SA, et al. Vitamin D status among children and adolescents on anticonvulsant drugs in southern Switzerland. *Swiss Med Wkly*. 2014;144:w13996.
12. Paticheep S, Chotipanich C, Khusiwilai K, et al. Antiepileptic Drugs and Bone Health in Thai Children with Epilepsy. *J Med Assoc Thai*. 2015;98:535-541.
13. Bush NC, Twombly K, Ahn J, et al. Prevalence and spot urine risk factors for renal stones in children taking topiramate. *J Pediatr Urol*. 2013;9:884-889.
14. Saleh DA, Ismail MA, Ibrahim AM. Non alcoholic fatty liver disease, insulin resistance, dyslipidemia and atherogenic ratios in epileptic children and adolescents on long term antiepileptic drug therapy. *Pak J Biol Sci*. 2012;15:68-77.
15. Ozdemir O, Yakut A, Dinleyici EC, et al. Serum asymmetric dimethylarginine (ADMA), homocysteine, vitamin B(12), folate levels, and lipid profiles in epileptic children treated with valproic acid. *Eur J Pediatr*. 2011;170:873-877.
16. Salehiomrant MR, Hosseini KordKheily SE. The effect of anticonvulsant drugs (phenobarbital and valproic acid) on the serum level of cholesterol, triglyceride, lipoprotein and liver enzymes in convulsive children. *Iran J Child Neurol*. 2010;4:33-38.
17. Tokgoz H, Aydin K, Oran B, et al. Plasma leptin, neuropeptide Y, ghrelin, and adiponectin levels and carotid artery

intima media thickness in epileptic children treated with valproate. *Childs Nerv Syst.* 2012;28:1049-1053.

18. Kumar V, Aggarwal A, Sharma S, et al. Effect of carbamazepine therapy on homocysteine, vitamin B12 and folic acid levels in children with epilepsy. *Indian Pediatr.* 2013;8;50:469-472.

19. Dinopoulos A, Attilakos A, Paschalidou M, et al. Short-term effect of levetiracetam monotherapy on haematological parameters in children with epilepsy: A prospective study. *Epilepsy Res.* 2014;108:820-823.

20. Rauchenzauner M, Bitsche G, Svalheim S, et al. Effects

of levetiracetam and valproic acid monotherapy on sex-steroid hormones in prepubertal children-Results from a pilot study. *Epilepsy Res.* 2010;88:264-268.

21. Sonmez FM, Zaman D, Aksoy A, et al. The effects of topiramate and valproate therapy on insulin, c-peptide, leptin, neuropeptide Y, adiponectin, visfatin, and resistin levels in children with epilepsy. *Seizure.* 2013;22:856-861.

22. Zighetti ML, Fontana G, Lussana F, et al. Effects of chronic administration of valproic acid to epileptic patients on coagulation tests and primary hemostasis. *Epilepsia.* 2015;56:49-52.

3.4. Che cosa influenza l'aderenza al trattamento con i farmaci antiepilettici?

Studi selezionati	14
Studi inclusi	1 RCT; 7 osservazionali

NICE

Il NICE predilige il termine “*adherence*” a “*compliance*” (termine “problematico” che lascia sottintendere una certa passività da parte dell’individuo), per definire il comportamento del soggetto nell’assunzione della terapia, in accordo (aderenza) o meno (non aderenza) con quanto prescritto dal medico. Il termine “*concordance*” si riferisce al processo di consultazione tra l’interessato ed il medico, che devono “concordare-essere in accordo” su una data terapia.

La risposta al quesito è basata su una sola revisione sistematica senza meta-analisi che include studi osservazionali. Sebbene la revisione non sia focalizzata sulla popolazione pediatrica, l’età adolescenziale è associata a scarsa aderenza al trattamento e per tale motivo gli autori raccomandano particolare attenzione a questa fascia di età.

Secondo il NICE l’aderenza al trattamento può essere migliorata mediante diversi accorgimenti, da attuarsi soprattutto in soggetti adolescenti:

- informazione adeguata alla persona in cura, genitori e/o *caregivers* sulla patologia e sul razionale del trattamento
- riduzione dello stigma attraverso un miglioramento delle conoscenze della patologia nelle scuole
- regimi terapeutici semplici
- interazione ottimale tra i sanitari e gli interessati, genitori e/o *caregivers*.

UPDATE

Sono stati inclusi 8 studi, di cui 7 osservazionali e 1 RCT. Tra i 7 studi osservazionali 5 sono *cross-sectional* e due longitudinali prospettici.

Carbone *et al.*¹ studiano l'aderenza al trattamento antiepilettico in 88 coppie di adolescenti (12-17 anni) e genitori utilizzando il *Pediatric Epilepsy Medication Self-Management Questionnaire* (PEMSQ). Gli autori ritengono che il livello di conoscenza della malattia (*Epilepsy Treatment Knowledge and Expectations*), il livello di accordo genitori-figli e il minor numero di farmaci usati sono direttamente proporzionali all'aderenza al trattamento.

Nazziwa *et al.*² osservano 122 individui di età 6 mesi-16 anni identificando quale determinante dell'aderenza l'occupazione del *caregiver* (OR 5,83; CI 95% 1,18-28,78). Un *caregiver* diverso dalla figura materna riduce invece l'aderenza del 75%.

I determinanti dell'aderenza sono valutati in tre studi, di cui due longitudinali^{3,4}, per un totale di circa 250 soggetti, e uno randomizzato⁵, condotto su 27 famiglie. Stato socio-economico e visite periodiche migliorano l'aderenza secondo i risultati degli studi osservazionali, mentre gli interventi personalizzati alle famiglie (*Family-tailored-adherence-interventions*, AI) sono testati all'interno dello studio randomizzato mostrando buona efficacia (MEMS 6 *Track-cap*) su 8 famiglie (incremento *score* aderenza 31,5) rispetto agli interventi usuali (incremento *score* aderenza 9,3) [**LOW QUALITY**].

Liu *et al.*⁶ dimostrano che in 146 individui di età 0-19 anni, un non ottimale rapporto con colui che prescrive il farmaco e il verificarsi di eventi avversi peggiorano l'aderenza soprattutto in persone di età <10 anni. Crisi generalizzate (OR 4,66; CI 95% 1,37-15,81) e stato depressivo (OR 3,60; CI 95% 1,16-11,41) peggiorano, invece, l'aderenza al trattamento nei 100 individui di età <18 anni studiati da Shah *et al.*⁷.

Miner *et al.*⁸ infine, studiano 100 *caregiver* di soggetti in età 0-14 anni giungendo a risultati non conclusivi circa il ruolo di opinioni e preoccupazioni dei *caregiver* nel determinismo dell'aderenza.

Discussione del panel

Il PdE ha sottolineato la scarsa attenzione al funzionamento cognitivo da cui dipende invece in gran parte l'efficacia degli interventi tesi a migliorare l'aderenza. Un membro del *panel* ha menzionato esperienze relative agli effetti del livello cognitivo sull'aderenza ai trattamenti. Emerge la necessità di tenere in seria considerazione tale determinante sia nella pianificazione di interventi tesi a migliorare l'aderenza, sia nell'ideazione di studi clinici miranti a stimare l'efficacia di tali interventi.

RACCOMANDAZIONE

- **È raccomandata** la somministrazione di interventi personalizzati diretti alle persone in cura e alle loro famiglie/*caregiver* per migliorare l'aderenza al trattamento. Informazione adeguata sulla patologia, predilezione per regimi terapeutici semplici e interazione ottimale (visite periodiche) tra i sanitari e le persone assistite, genitori e/o *caregiver* rappresentano i determinanti dell'aderenza.

Figura 3. Valutazione del rischio di bias: Modi et al., 2013

	Random sequence generation (selection bias)
	Allocation concealment (selection bias)
	Blinding of participants and personnel (performance bias)
	Blinding of outcome assessment (detection bias)
	Incomplete outcome data (attrition bias)
	Selective reporting (reporting bias)

Bibliografia

1. Carbone L, Zebrack B, Plegue M, et al. Treatment adherence among adolescents with epilepsy: what really matters? *Epilepsy Behav.* 2013;27:59-63.
2. Nazziwa R, Mwesige AK, Obua C, et al. Adherence to antiepileptic drugs among children attending a tertiary health unit in a low resource setting. *Pan Afr Med J.* 2014;22:17-44.
3. Modi AC, Rausch JR, Glauser TA. Patterns of nonadherence to antiepileptic drug therapy in children with newly diagnosed epilepsy. *JAMA.* 2011;305:1669-1676.
4. Modi AC, Ingerski LM, Rausch JR, et al. White coat adherence over the first year of therapy in pediatric epilepsy. *J Pediatr.* 2012;161:695-659.
5. Modi AC, Guilfoyle SM, Rausch J. Preliminary feasibility, acceptability, and efficacy of an innovative adherence intervention for children with newly diagnosed epilepsy. *J Pediatr Psychol.* 2013;38:605-616.
6. Liu J, Liu Z, Ding H, et al. Adherence to treatment and influencing factors in a sample of Chinese epilepsy patients. *Epileptic Disord.* 2013;15:289-294.
7. Shah NM, Hawwa AF, Millership JS, et al. Adherence to antiepileptic medicines in children: a multiple-methods assessment involving dried blood spot sampling. *Epilepsia.* 2013;54:1020-1027.
8. Miner PJ, Alexander J, Ewing H, et al. Caregivers' beliefs associated with medication adherence among children and adolescents with epilepsy. *Neurosci Nurs.* 2013;45:211-218.

3.5. Quando e come dovrebbe essere sospesa la terapia antiepilettica?

Studi selezionati	6
Studi inclusi	0 RCT; 1 revisione sistematica; 3 osservazionali

NICE

Il NICE raccomanda di discutere con i soggetti con epilessia e i loro *caregiver* la sospensione delle terapie in individui in remissione da almeno 2 anni, ponendo particolare attenzione a barbiturici e benzodiazepine. La presenza di anomalie parossistiche all'EEG e il periodo di remissione <2 anni sono, insieme alla disabilità intellettiva, i maggiori determinanti di ricorrenza.

UPDATE

Sono stati inclusi 3 studi osservazionali e l'*update* di una revisione sistematica Cochrane, la cui precedente versione era stata inclusa nelle valutazioni del NICE.

Strozzi *et al.*¹ eseguono una meta-analisi di oltre 900 individui con epilessia (5 RCT) di età <16 anni, analizzando gli effetti sulle ricorrenze della sospensione precoce (<2 anni dalla remissione) rispetto a quella tardiva (>2 anni dalla remissione). Dopo 5-6 anni di *follow-up* si osserva un aumento significativo del rischio di ricorrenze (RR 1,34; CI 95% 1,13-1,59) nel gruppo delle sospensioni precoci. Per le crisi focali tale rischio aumenta (RR 1,51; CI 95% 0,97-2,35), mentre è segnalato un ridotto rischio di ricorrenza per le assenze. La presenza di anomalie elettroencefalografiche (RR 1,44; CI 95% 1,13-1,83), e in particolare di attività parossistica (RR 2,58; CI 95% 2,03-3,28), aumenta il rischio di ricorrenze ed è pertanto da considerare quale fattore prognostico sfavorevole.

Il tasso di ricorrenze a 2 anni è 23% (28% a 5 anni) tra i 216 individui dello studio di Ramos-Lizana *et al.*², ai quali è sospesa la terapia 2 anni dopo la remissione. Si segnalano tassi più elevati nelle epilessie focali sintomatiche (45%), generalizzate sintomatiche (54%) e nelle forme remote sintomatiche (41%). Tassi ridotti si osservano invece nelle forme focali criptogenetiche (20%), nelle assenze (16%), nelle forme benigne infantili (13%) e benigne rolandiche (10%). Nessuna ricorrenza è osservata negli 8 soggetti con sindrome di West.

Su *et al.*³ dimostrano in 99 individui senza crisi da circa 2 anni, il ruolo prognostico sfavorevole delle anomalie parossistiche all'EEG registrate entro un anno dalla sospensione. La sospensione precoce della terapia (<3 anni dalla remissione) non aumenta il rischio di ricorrenze rispetto alla sospensione tardiva (>3 anni dalla remissione).

Pavlović *et al.*⁴, infine, riportano i tassi di ricorrenza sindrome-specifici in un piccolo studio su 59 individui di età <16 anni, segnalando tassi elevati per epilessia mioclonica giovanile (100%), epilessie idiopatiche generalizzate con crisi tonico-cloniche (80%) ed epilessia con crisi di assenza dell'adolescenza (50%), confermando il ruolo prognostico sfavorevole delle anomalie parossistiche all'EEG dopo la sospensione. Lo studio ha un *follow-up* di 2-10 anni, ma è palesemente sottodimensionato.

Discussione del panel

È stata ribadita l'importanza delle anomalie elettroencefalografiche parossistiche come predittive di recidiva. Il *panel* ha sottolineato la necessità di tenere in considerazione l'etiologia quando si decide il momento della sospensione.

RACCOMANDAZIONI

► **È raccomandata** la sospensione della terapia antiepilettica dopo almeno 2 anni di remissione al fine di ridurre il rischio di ricaduta. La presenza di anomalie elettroencefalografiche parossistiche e di crisi focali sono fattori prognostici sfavorevoli.

► **Considera** l'etiologia/entità sindromica nel decidere il momento della sospensione della terapia antiepilettica.

Bibliografia

1. Strozzi I, Nolan SJ, Sperling MR, et al. Early versus late anti-epileptic drug withdrawal for people with epilepsy in remission. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 11: CD001902.
2. Ramos-Lizana J, Aguirre-Rodríguez J, Aguilera-López P, et al. Recurrence risk after withdrawal of antiepileptic drugs in children with epilepsy: a prospective study. *Eur J Paediatr Neurol.* 2010;14:116-124.
3. Su L, Di Q, Yu N, et al. Predictors for relapse after antiepileptic drug withdrawal in seizure-free patients with epilepsy. *J Clin Neurosci.* 2013;20:790-794.
4. Pavlović M1, Jović N, Pekmezović T. Antiepileptic drugs withdrawal in patients with idiopathic generalized epilepsy. *Seizure.* 2011;20:520-525.

3.6. Come il tipo di crisi, l'EEG e la diagnosi sindromica dovrebbero influenzare la scelta del farmaco antiepilettico?

Studi selezionati	157
Studi inclusi	16 RCT; 0 revisioni sistematiche; 37 osservazionali

Secondo una nota informativa dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) concordata con l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) del 5/12/2014, il VPA “non deve essere prescritto alle bambine, alle adolescenti, alle donne in età fertile o in gravidanza, a meno che altri trattamenti abbiano dimostrato di essere inefficaci o non siano tollerati”. Tale nota motiva la cautela nell'uso del farmaco in forza delle osservate associazioni tra esposizione in utero e disordini dello sviluppo (30-40%) e/o di malformazioni congenite (10%), riduzione di 7-10 punti del quoziente intellettivo (QI) misurato a 6 anni di età, sviluppo di disordini dello spettro autistico (rischio circa 3 volte maggiore), di autismo nell'infanzia (circa 5 volte maggiore) e di disturbo da *deficit* di attenzione/ipertattività (ADHD).

3.6.1. Crisi focali di nuova diagnosi (mono-terapia)

NICE

La linea guida NICE (aggiornamento 2012) raccomanda l'uso di CBZ o LTG come prima linea terapeutica nel trattamento delle crisi focali di nuova diagnosi in età pediatrica. Lo studio di Nieto-Barrera (2001) randomizza 417 individui di età >2 anni a CBZ o LTG, riportando un tasso di soggetti senza crisi a 16 settimane del 73% nel braccio allocato alla CBZ rispetto al 65% registrato nel gruppo trattato con LTG ($p=0,085$). Il profilo di sicurezza (interruzioni dello studio ed eventi avversi) sembra leggermente più favorevole alla LTG, anche se i risultati non raggiungono la significatività statistica. È riportato un eccesso di infezioni (12,7%) nel gruppo LTG rispetto al gruppo CBZ (0%), mentre la somministrazione di CBZ aumenta il rischio di vertigini (14,7%) rispetto alla LTG (0,6%) [**VERY LOW QUALITY**].

Evidenze derivanti da meta-analisi di dati individuali di soggetti soprattutto adulti inducono il NICE a considerare la possibilità di utilizzare LEV, OXC e VPA in caso di inefficacia di CBZ o LTG [**LOW QUALITY**]. Sono esclusi CLB, GVG, PB, PHT e TPM a causa del loro sfavorevole profilo di sicurezza e GPT per la scarsa efficacia.

Sulla base di una procedura di consenso il NICE considera l'uso in *add-on* di CBZ, LEV, LTG, OXC e VPA in caso di inefficacia della seconda linea. L'uso di VPA negli individui di sesso femminile in età fertile deve essere considerato con cautela a causa del suo potenziale teratogeno.

UPDATE

Sono stati inclusi 2 RCT. Il primo confronta differenti dosaggi di ZNS in individui di età 2-16 anni con epilessia focale (62 individui) e generalizzata (21 individui)¹. Dopo 28 settimane di *follow-up*, il 60,3% dei soggetti con epilessia focale allocati al braccio ZNS *low-dose* (3-4 mg/kg/*die*) e il 66% di quelli del braccio ZNS *high-dose* (6-8 mg/kg/*die*) raggiungono il controllo delle crisi. Il secondo studio confronta LTG e CBZ in 84 individui di età 6-12 anni².

Non si osservano differenze significative in termini di controllo delle crisi (LTG 53,5% *vs* CBZ 56,1%) e di riduzione superiore al 50% della frequenza delle crisi (LTG 79,1% *vs* CBZ 85,4%) dopo 32 settimane di *follow-up*. Una percentuale di soggetti persi al *follow-up* leggermente più elevata è registrata nel gruppo della LTG (LTG 25,6% *vs* CBZ 14,3%). Non sono segnalate differenze significative in termini di eventi avversi [**LOW QUALITY**].

Discussione del panel

Il PdE ha ribadito la limitata esperienza dei centri italiani nell'uso della LTG e sottolineato i problemi di titolazione di questo farmaco, già menzionati dal NICE. È stata suggerita la possibilità di distinguere le indicazioni in funzione di specifici profili di sicurezza e della necessità di ottenere il controllo delle crisi in tempi brevi.

RACCOMANDAZIONI

► **È raccomandato** l'uso di CBZ o LTG quali farmaci di prima linea nel trattamento delle crisi focali di nuova diagnosi. La scelta tra CBZ o LTG deve essere effettuata prendendo in considerazione la possibilità di una più rapida titolazione della CBZ e i rispettivi profili di sicurezza. *La raccomandazione è basata su studi di bassa qualità.*

► **È raccomandato** l'uso di OXC, LEV o VPA (farmaci di seconda linea) nel trattamento delle crisi focali di nuova diagnosi in caso di inefficacia o scarsa tollerabilità di CBZ e LTG. *La raccomandazione è basata su studi di bassa qualità.* L'uso di VPA negli individui di sesso femminile in età fertile deve essere **considerato con cautela** a causa del suo potenziale teratogeno.

Bibliografia

1. Eun SH, Kim HD, Eun BL, et al. Comparative trial of low- and high-dose zonisamide as monotherapy for childhood epilepsy. *Seizure*. 2011;20:558-563.

2. Eun SH, Eun BL, Lee JS, et al. Effects of lamotrigine on cognition and behavior compared to carbamazepine as monotherapy for children with partial epilepsy. *Brain Dev*. 2012;34:818-823.

Figura 4. Valutazione del rischio di *bias*: crisi focali di nuova diagnosi

Jun 2011	Jun 2012	
+	+	Random sequence generation (selection bias)
-	?	Allocation concealment (selection bias)
-	-	Blinding of participants and personnel (performance bias)
-	-	Blinding of outcome assessment (detection bias)
-	-	Incomplete outcome data (attrition bias)
+	+	Selective reporting (reporting bias)

3.6.2. Crisi focali farmacoresistenti

NICE

Il NICE considera, in accordo con l'EMA, le evidenze relative alle crisi focali farmacoresistenti derivate dagli studi su adulti, generalizzabili alle popolazioni pediatriche di età >4 anni. Gli studi quindi a sostegno delle raccomandazioni sono indistintamente tratti da popolazioni adulte e pediatriche. Il NICE consiglia l'uso in *add-on* di CBZ, CLB, GPT, LEV, LTG, OXC, TPM e VPA in caso di inefficacia della prima linea [**LOW-VERY LOW QUALITY**]. Studi di bassa qualità su adulti e verso placebo (PLB) dimostrano un'efficacia di LCS, PHT, PB, ESL, TGB, GVG e PGB [**LOW-VERY LOW QUALITY**]. Studi di moderata qualità sono riportati per la ZNS *vs* PLB in adulti [**MODERATE QUALITY**]. Il NICE considera la possibilità di uso di questi farmaci in centri di terzo livello in caso di inefficacia o di intolleranza a trattamenti in *add-on* e motiva tale cautela ricordando l'assenza di dati a lungo termine relativi alla sicurezza dei farmaci di più recente introduzione.

UPDATE

Sono stati inclusi 2 RCT che utilizzano farmaci in *add-on* e riguardano il trattamento dell'epilessia focale farmacoresistente. Guerrini *et al.*¹ confrontano la ZNS con PLB in *add-on* (1-2 farmaci antiepilettici) su 200 individui di età 6-17 anni, in uno studio di moderata qualità. Si osservano differenze significative in termini di controllo totale delle crisi (ZNS 14% *vs* PLB 3%) e di riduzione superiore al 50% della loro frequenza (ZNS 50% *vs* PLB 31%) dopo 20 settimane di *follow-up*. Un terzo dei soggetti allocati al gruppo della ZNS presenta eventi avversi farmaco correlati contro un quarto circa dei soggetti del gruppo PLB. Lo studio di Guerrini *et al.* arruola una popolazione esclusivamente pediatrica e conferma i risultati ottenuti da studi precedenti su popolazione miste e di moderata qualità [**MODERATE QUALITY**].

Rosenfeld *et al.*² conducono una *pooled-analysis* di 3 RCT confrontando differenti dosaggi di PER con PLB in *add-on* in individui di età >12 anni. I dati riferiti alla popolazione 12-17 anni (143/1.480) mostrano, dopo 19 settimane di *follow-up*, una riduzione

delle crisi del 35,6% (PER 12 mg/kg/die), del 34,8% (PER 8 mg/kg/die), del 23,9% (PER 4 mg/kg/die) e del 18% (PLB). Nessuna riduzione delle crisi si osserva nei soggetti trattati con 2 mg/kg/die. Vertigini, sonnolenza e aggressività sono i più frequenti eventi avversi registrati nei soggetti trattati con PER (8-20%) [**LOW QUALITY**].

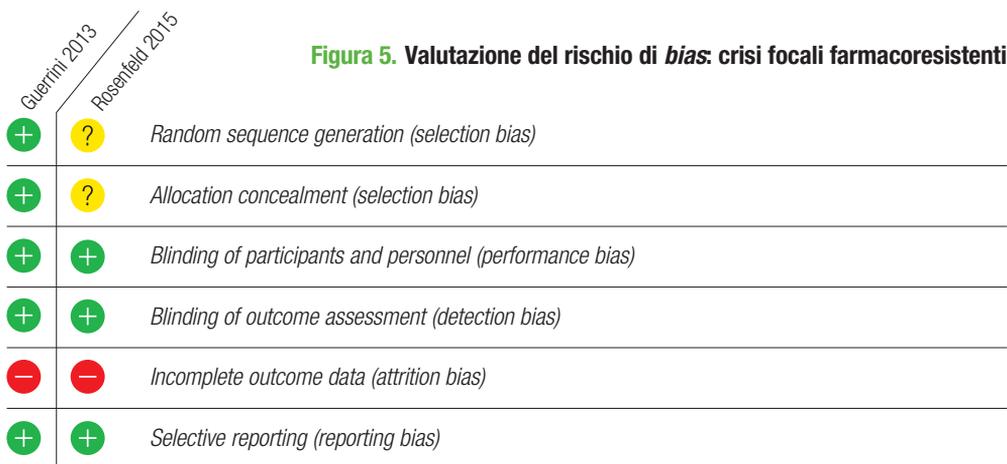
Discussione del panel

Il PdE ha discusso circa il divario tra gli aspetti regolatori e le esigenze della pratica clinica. È stata sottolineata la relazione inversa tra posologia e tollerabilità del PER e la necessità di valutare i soggetti eleggibili al trattamento con PER per identificare eventuali problemi comportamentali. A favore del farmaco è emersa l'ampia maneggevolezza legata alla rapidità di titolazione e la mono-somministrazione giornaliera.

RACCOMANDAZIONI

► **È raccomandato** l'uso in *add-on* di CBZ, CLB, GPT, LEV, LTG, OXC, TPM, VPA o ZNS nel trattamento delle crisi focali farmaco-resistenti. La raccomandazione è basata su studi di bassa qualità ad eccezione degli studi sulla ZNS che risultano di moderata qualità e, in un caso, condotti su popolazione esclusivamente pediatrica. L'uso di VPA negli individui di sesso femminile in età fertile deve essere **considerato con cautela** a causa del suo potenziale teratogeno.

► **Considera** l'uso in *add-on* di ESL, GVG, LCS, PB, PGB, PHT, TGB o PER nel trattamento delle crisi focali farmaco-resistenti in centri specializzati nella cura dell'epilessia in caso di inefficacia o scarsa tollerabilità dei precedenti farmaci. La raccomandazione è basata su studi di bassa qualità.



Bibliografia

<p>1. Guerrini R, Rosati A, Segieth J, et al. A randomized phase III trial of adjunctive zonisamide in pediatric patients with partial epilepsy. <i>Epilepsia</i>. 2013;54:1473-1480.</p> <p>2. Rosenfeld W, Conry J, Lagae L, et al. Efficacy and safety of</p>	<p>perampanel in adolescent patients with drug-resistant partial seizures in three double-blind, placebo-controlled, phase III randomized clinical studies and a combined extension study. <i>Eur J Paediatr Neurol</i>. 2015;19:435-445.</p>
--	---

3.6.3. Crisi generalizzate tonico-cloniche

NICE

Il NICE raccomanda l'uso di VPA (prima linea) e LTG (seconda linea o prima linea in caso di controindicazioni al VPA) in soggetti in età pediatrica e adulta in considerazione del miglior profilo di sicurezza, a parità di efficacia, rispetto a CBZ, OXC, PB, PHT e TPM [**LOW-VERY LOW QUALITY**].

Il trattamento in *add-on* con CLB, LEV, LTG, TPM e VPA è raccomandato in caso di fallimento della prima linea. Le raccomandazioni sono basate su studi condotti con PLB e di bassa qualità, fatta eccezione per lo studio su LEV, che pur essendo di alta qualità arruola popolazioni per lo più adulte [**LOW QUALITY**].

Il NICE invita alla cautela nell'uso CBZ, LTG e OXC in individui con crisi miocloniche e di CBZ, GBP, GVG, OXC, PGB, PHT e TGB in soggetti con crisi di assenza e miocloniche e nell'epilessia mioclonica giovanile, per il rischio di peggioramento delle crisi.

UPDATE

L'unico studio incluso è il lavoro di Eun *et al.*¹, che confronta differenti dosaggi di ZNS in mono-terapia in 125 individui di età 2-16 anni e di cui 21 con epilessia generalizzata idiopatica (12 dei quali con epilessia con assenze). Si osserva un completo controllo delle crisi dopo 28 settimane di *follow-up*, con un valore leggermente più elevato nel gruppo con basse dosi (45,5% *low-dose* vs 30% *high-dose*).

Sebbene l'*outcome* non sia riportato né per tipo di crisi né per tipo di sindrome nel gruppo delle epilessie generalizzate idiopatiche, questo studio rappresenta l'unica evidenza a supporto di un potenziale impiego della ZNS nel trattamento delle crisi generalizzate tonico-cloniche [**LOW QUALITY**]. Disturbi del comportamento e delle competenze sociali sono riportati e/o peggiorati negli individui trattati con alte dosi. Riduzione dell'appetito e perdita di peso erano più frequenti nel gruppo *low-dose* mentre sonnolenza e vertigine erano più frequenti nel gruppo *high-dose*.

Discussione del panel

È stato ribadito il potenziale terapeutico della CBZ, per la quale, a giudizio del PdE, sono stati eccessivamente enfatizzati i problemi di sicurezza e tollerabilità. In particolare è stato ricordato il potenziale di impiego della CBZ in soggetti con epilessia mioclonica giovanile nei quali le crisi generalizzate tonico-cloniche rappresentano il problema maggiore. A proposito di questa e di altre aree di incertezza è stata sottolineata con forza la necessità di istituzione di registri finalizzati all'acquisizione di informazioni sul campo in merito a efficacia e sicurezza, anche a lungo termine, in sottogruppi di popolazione per i quali non vi sono evidenze dirette.

RACCOMANDAZIONI

- ▶ **È raccomandato** l'uso di VPA quale farmaco di prima linea nel trattamento delle crisi generalizzate tonico-cloniche. *La raccomandazione è basata su studi di bassa qualità.* L'uso di VPA negli individui di sesso femminile in età fertile deve essere **considerato con cautela** a causa del suo potenziale teratogeno.
- ▶ **È raccomandato** l'uso di LTG quale farmaco di prima linea nel trattamento delle crisi generalizzate tonico-cloniche in caso di controindicazioni al VPA. *La raccomandazione è basata su studi di bassa-moderata qualità condotti su popolazioni adulte.* La LTG deve essere **considerata con cautela** in soggetti con crisi miocloniche ed epilessia mioclonica giovanile per il rischio di peggioramento delle crisi.
- ▶ **Considera** l'uso di CBZ e OXC nel trattamento delle crisi generalizzate tonico-cloniche in caso di inefficacia, scarsa tollerabilità o controindicazioni a LTG e VPA. *La raccomandazione è basata su studi di bassa qualità.* CBZ e OXC devono essere **considerate con cautela** in soggetti con anche crisi di assenza e crisi miocloniche per il rischio di un loro peggioramento.
- ▶ **È raccomandato** l'uso in *add-on* di CLB, LTG, LEV, TPM o VPA nel trattamento delle crisi generalizzate tonico-cloniche in caso di inefficacia o scarsa tollerabilità di VPA, LTG, CBZ e OXC. *La raccomandazione è basata su studi di bassa qualità.*
- ▶ **Considera** l'uso in *add-on* di PB e PRI nel trattamento delle crisi generalizzate tonico-cloniche in caso di inefficacia o scarsa tollerabilità di VPA, LTG, CBZ e OXC. *La raccomandazione è basata sul parere degli esperti.*
- ▶ **Non è indicato** l'uso di CBZ, GPT, GVG, OXC, PGB, PHT e TGB nel trattamento delle crisi generalizzate tonico-cloniche in caso di sospette crisi di assenze, crisi miocloniche ed epilessia mioclonica giovanile per un possibile peggioramento delle crisi.

Figura 6. Valutazione del rischio di bias: crisi generalizzate tonico-cloniche

+	Random sequence generation (selection bias)
-	Allocation concealment (selection bias)
-	Blinding of participants and personnel (performance bias)
-	Blinding of outcome assessment (detection bias)
-	Incomplete outcome data (attrition bias)
+	Selective reporting (reporting bias)

Bibliografia

1. Eun SH, Kim HD, Eun BL, et al. Comparative trial of low- and high-dose zonisamide as monotherapy for childhood epilepsy. *Seizure.* 2011;20:558-563.

3.6.4. Crisi di assenza

NICE

Le evidenze disponibili per il trattamento delle crisi di assenza derivano da studi su individui con epilessia con assenza dell'infanzia e dell'adolescenza ed epilessia mioclonica giovanile, nonché da altre forme di epilessia generalizzata con crisi di assenza non riconducibili alle precedenti condizioni sindromiche. Il NICE raccomanda l'uso di ETS o VPA (prima linea) nel trattamento delle assenze, considerando prima il VPA in caso di presenza anche di crisi generalizzate tonico-cloniche [**LOW QUALITY**]. In caso di inefficacia consiglia l'uso di LTG [**LOW QUALITY**]. L'uso in *add-on* di due dei tre farmaci citati è previsto in caso di inefficacia di ETS, VPA e LTG in mono-terapia. L'uso in *add-on* di CLB, CZP, LEV, TPM e ZNS è contemplato in caso di inefficacia della terapia in *add-on* dei primi tre farmaci sulla base dell'esperienza clinica degli esperti.

UPDATE

Sono stati inclusi 2 RCT che testano l'efficacia di LTG, ETS e VPA nelle epilessie con crisi di assenza dell'infanzia e dell'adolescenza. Glauser *et al.*¹ studiano 453 individui in età 2-13 anni, ottenendo un controllo delle crisi del 45% nel braccio allocato all'ETS, del 44% nel braccio del VPA e del 21% nel braccio della LTG. La LTG mostra il più basso tasso di eventi avversi [**HIGH QUALITY**].

Lo studio di Eun *et al.*², inoltre, confronta differenti dosaggi di ZNS in mono-terapia in 125 individui (età 2-16 anni) di cui 21 con epilessia generalizzata idiopatica (12 dei quali con epilessia con assenze). Nel gruppo con epilessia generalizzata idiopatica si osserva un controllo delle crisi dopo 28 settimane di *follow-up* del 45,5% nei soggetti trattati con basse dosi rispetto al 30% in quelli trattati con alte dosi (percentuale su tutti i 12 individui e non per singola sindrome) [**LOW QUALITY**]. Disturbi del comportamento e competenze sociali peggiorano nel gruppo di soggetti trattati con alte dosi, mentre un simile profilo di sicurezza è riportato nei due gruppi (riduzione dell'appetito e perdita di peso erano più frequenti nel gruppo *low-dose* mentre sonnolenza e vertigine sono di maggior riscontro nel gruppo *high-dose*).

Discussione del panel

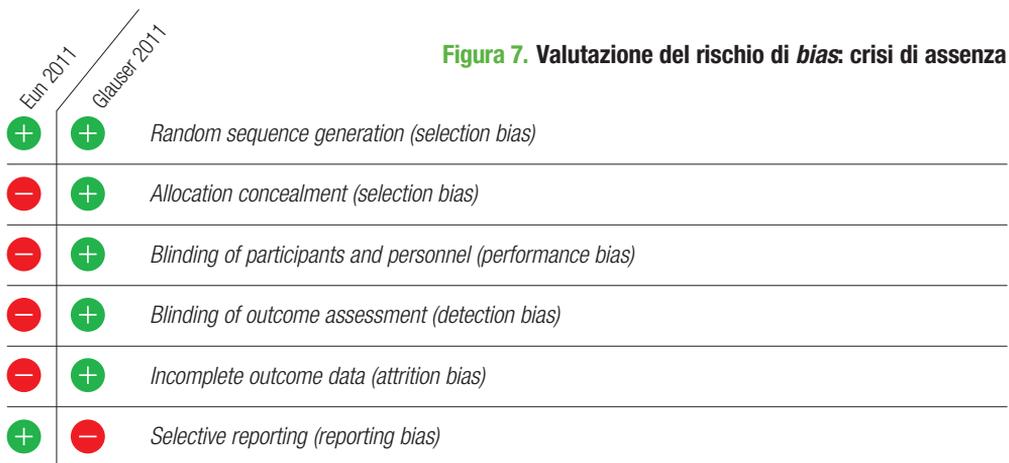
Il PdE concorda con quanto raccomandato dal NICE e confermato da recenti evidenze.

RACCOMANDAZIONI

► **È raccomandato** l'uso dell'ETS o VPA nel trattamento delle assenze e delle epilessie con crisi di assenza. La raccomandazione è basata su studi di moderata-alta qualità. L'uso di VPA negli individui di sesso femminile in età fertile deve essere **considerato con cautela** a causa del suo potenziale teratogeno.

► **È raccomandato** l'uso del VPA nel trattamento delle epilessie con crisi di assenza e crisi generalizzate tonico-cloniche.

- ▶ **È raccomandato** l'uso della LTG nel trattamento delle assenze e delle epilessie con crisi di assenza in caso di inefficacia e scarsa tollerabilità a VPA e ETS.
- ▶ **Considera** l'uso in *add-on* di due tra VPA, ETS e LTG nel trattamento delle assenze e delle epilessie con crisi di assenza in caso della loro inefficacia in mono-terapia.
- ▶ **Considera** l'uso in *add-on* di CLB, CZP, LEV, TPM o ZNS nel trattamento delle assenze e delle epilessie con crisi di assenza, in centri specializzati nella cura dell'epilessia, in caso di inefficacia della terapia in *add-on* dei primi tre farmaci. *La raccomandazione è basata sul parere degli esperti.*
- ▶ **Considera** l'uso in associazione di VPA e ETS nel trattamento delle assenze miocloniche. *La raccomandazione è basata sul parere degli esperti.*
- ▶ L'uso di CBZ, GPT, GVG, OXC, PGB, PHT e TGB **non è indicato** per il rischio di peggioramento delle crisi di assenza.



Bibliografia

1. Glauser TA, Cnaan A, Shinnar S, et al. Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy: initial monotherapy outcomes at 12 months. *Epilepsia*. 2013;54:141-155.
2. Eun SH, Kim HD, Eun BL, et al. Comparative trial of low- and high-dose zonisamide as monotherapy for childhood epilepsy. *Seizure*. 2011;20:558-563.

3.6.5. Crisi miocloniche

NICE

Le evidenze disponibili per il trattamento delle crisi miocloniche derivano da studi su soggetti con epilessia mioclonica giovanile e dal parere degli esperti. Il NICE raccomanda l'uso di VPA in popolazioni adulte e pediatriche come trattamento di prima linea delle **crisi miocloniche** sulla base di 2 studi di bassa qualità che hanno arruolato individui

con epilessia mioclonica giovanile [**LOW QUALITY**]. Le successive raccomandazioni si basano su dati estrapolati da popolazioni miste e dallo studio SANAD.

In caso di inefficacia e controindicazione (effetto teratogeno) all'uso di VPA possono essere presi in considerazione LEV o TPM, quest'ultimo da considerare dopo il LEV per la bassa qualità degli studi e l'elevato tasso di eventi avversi [**LOW QUALITY**].

L'uso in *add-on* di LEV, VPA e TPM è contemplato in caso di inefficacia della monoterapia di prima e seconda linea [**LOW QUALITY**]. L'uso in *add-on* di CLB, CZP, piracetam e ZNS è contemplato in caso di inefficacia della terapia in *add-on* dei primi tre farmaci nei centri di terzo livello. La raccomandazione è basata sul parere degli esperti.

L'uso di CBZ, GBP, OXC, PHT, PGB, TGB o GVG è controindicato nel trattamento delle crisi miocloniche per il rischio di esacerbazione delle stesse. La LTG dovrebbe essere evitata nel trattamento delle crisi miocloniche.

UPDATE

Park *et al.*¹ confrontano TPM e VPA in uno studio in aperto su 33 individui di età media 18 anni con diagnosi di epilessia mioclonica giovanile. Gli autori hanno osservato un tasso di scomparsa delle crisi a 24 settimane leggermente superiore nel gruppo del TPM che è comunque gravato di un più elevato numero di soggetti persi al *follow-up*. Un profilo simile di sicurezza è stato osservato per i due farmaci [**VERY LOW QUALITY**].

Discussione del panel

È ribadita la necessità di gestire questi trattamenti in centri specializzati nella cura dell'epilessia.

RACCOMANDAZIONI

► **È raccomandato** l'uso di VPA nel trattamento delle crisi miocloniche. *La raccomandazione è basata su studi di bassa qualità.* L'uso di VPA negli individui di sesso femminile in età fertile deve essere **considerato con cautela** a causa del suo potenziale teratogeno.

► **Considera** l'uso di LEV o TPM nel trattamento delle crisi miocloniche in caso di controindicazioni, inefficacia o scarsa tollerabilità a VPA. *La raccomandazione è basata su studi di bassa qualità.*

► **È raccomandato** l'uso in *add-on* di LEV, VPA o TPM nel trattamento delle crisi miocloniche in caso di inefficacia o scarsa tollerabilità dei farmaci di prima linea.

► **Considera** l'uso in *add-on* di CLB, CZP, piracetam o ZNS nel trattamento delle crisi miocloniche in centri specializzati nella cura dell'epilessia in caso di inefficacia della terapia in *add-on*. *La raccomandazione è basata sul parere degli esperti.*

► **Considera** l'uso di ETS nel trattamento del mioclono negativo. *La raccomandazione è basata sul parere degli esperti.*

► L'uso di CBZ, GBP, OXC, PHT, PGB, TGB o GVG **non è indicato** nel trattamento delle crisi miocloniche per il rischio di esacerbazione delle stesse. La LTG **deve essere evitata** nel trattamento delle crisi miocloniche.

Figura 8. Valutazione del rischio di bias: crisi miocloniche

+	Random sequence generation (selection bias)
?	Allocation concealment (selection bias)
-	Blinding of participants and personnel (performance bias)
-	Blinding of outcome assessment (detection bias)
-	Incomplete outcome data (attrition bias)
+	Selective reporting (reporting bias)

Bibliografia

1. Park KM, Kim SH, Nho SK, et al. A randomized open-label observational study to compare the efficacy and tolerability between topiramate and valproate in juvenile myoclonic epilepsy. *J Clin Neurosci.* 2013;20:1079-1082.

3.6.6. Crisi toniche e crisi atoniche

NICE

Le raccomandazioni formulate dal NICE per il trattamento di crisi toniche e atoniche derivano da studi su soggetti con sindrome di Lennox-Gastaut e dal parere degli esperti. Il NICE considera quale prima linea di trattamento delle crisi toniche e crisi atoniche il VPA sulla base di studi non randomizzati e dello studio SANAD. In caso di inefficacia del, o intolleranza a VPA il NICE raccomanda l'uso di LTG come farmaco in *add-on* sulla base di due studi di bassa qualità [**LOW QUALITY**].

Possono essere considerati il TPM o la RUF nei centri specializzati nella cura dell'epilessia in caso di inefficacia della terapia in *add-on* con LTG. Gli studi a sostegno di questa indicazione sono di bassa qualità e dimostrano un tasso di eventi avversi superiori al PLB [**LOW QUALITY**]. Sulla base di una procedura di consenso il NICE considera inappropriato l'uso di CBZ, GBP, OXC, PGB, TGB e GVG nel trattamento delle crisi toniche e crisi atoniche per un loro possibile peggioramento.

UPDATE

Sono stati inclusi 2 RCT che testano l'efficacia di CLB¹ e RUF² rispetto al PLB.

Lo studio di Ng *et al.*¹ confronta diversi dosaggi di CLB in 217 individui di età media di 12 anni (*range* 2-60 anni), il 50% dei quali era in trattamento con VPA. Il CLB a dosaggio 10 mg/*die* riduce la media settimanale dei *drop-attacks* del 41% dopo 15 settimane di *follow-up*. Dosaggi medi (20 mg/*die*) ottengono una riduzione del 49,4% che raggiunge il 68,3% con alti dosaggi (40 mg/*die*). Nel gruppo del PLB la riduzione dei

drop-attacks si aggira intorno al 12%, risultando significativamente inferiore. Analoghi risultati si osservano per tutti i tipi di crisi, mentre emerge un tasso di soggetti persi al *follow-up* dose-dipendente (CLB *low-dose* 13%, *medium-dose* 27,4%, *high-dose* 30,5%) [**LOW QUALITY**].

Sonnolenza, aumento della temperatura corporea, letargia, scialorrea e costipazione sono gli eventi avversi registrati nei gruppi CLB in percentuale del 10% superiore rispetto al gruppo del PLB. Due studi di estensione, anche con lungo *follow-up*, segnalano un elevato tasso di infezioni soprattutto delle vie respiratorie superiori, vie urinarie e otiti nei soggetti trattati con CLB^{2,3}.

Ohtsuka *et al.* (2014)⁴ arruolano 59 individui in età 4-30 anni (età media 16 anni) in corso di trattamento con 1-3 farmaci antiepilettici (VPA, LTG e CLB, più frequenti associazioni). Dopo 12 settimane di *follow-up* si osserva una riduzione significativa di crisi totali del 32,9% dei trattati con RUF e del 3,1% dei soggetti allocati al PLB. Analoga significatività si osserva nella riduzione della percentuale mediana delle crisi tonico-atoniche in tutti gli individui (RUF -24,2% *vs* PLB -3,3%).

L'efficacia sulle crisi tonico-atoniche non raggiunge la significatività statistica né nel gruppo 4-12 anni (riduzione delle crisi del 24,2% nel gruppo della RUF *vs* 10,4% nel gruppo PLB), né in quello di 12-17 anni (25,4% *vs* 5,1%) [**MODERATE QUALITY**]. Studi osservazionali riportano per la RUF tra gli eventi avversi più comuni la perdita di appetito, il vomito e l'irritabilità.

Discussione del panel

Sono state discusse le possibili temibili complicanze infettive legate all'uso di CLB soprattutto quando utilizzato ad alti dosaggi, come riportato nello studio di Ng *et al.* (2011).

RACCOMANDAZIONI

► **È raccomandato** l'uso di VPA nel trattamento delle crisi toniche e atoniche. La raccomandazione è basata su studi di bassa qualità. L'uso di VPA negli individui di sesso femminile in età fertile **deve essere considerato con cautela** a causa del suo potenziale teratogeno.

► **È raccomandato** l'uso di LTG in *add-on* nel trattamento delle crisi toniche e atoniche in caso di inefficacia e controindicazioni al VPA. La raccomandazione è basata su studi di bassa qualità.

► **Considera** l'uso di RUF, TPM e CLB nel trattamento delle crisi toniche e crisi atoniche in centri specializzati nella cura dell'epilessia in caso di inefficacia, scarsa tollerabilità o controindicazioni a VPA e LTG. La raccomandazione è basata su studi di bassa-moderata qualità.

► **Considera** l'uso di ETS nel trattamento delle crisi atoniche. La raccomandazione è basata sul parere degli esperti.

► L'uso di CBZ, GPT, GVG, OXC, PGB, e TGB **non è indicato** per il rischio di peggioramento delle crisi.

Figura 9. Valutazione del rischio di bias: crisi toniche e crisi atoniche

	Ng 2011	Ohtsuka 2014	
	+	?	Random sequence generation (selection bias)
	?	+	Allocation concealment (selection bias)
	+	+	Blinding of participants and personnel (performance bias)
	+	+	Blinding of outcome assessment (detection bias)
	-	+	Incomplete outcome data (attrition bias)
	+	+	Selective reporting (reporting bias)

Bibliografia

1. Ng YT, Conry JA, Drummond R, et al. Randomized, phase III study results of clobazam in Lennox-Gastaut syndrome. *Neurology*. 2011;77:1473-1481.
2. Conry JA, Ng YT, Kernitsky L, et al. Stable dosages of clobazam for Lennox-Gastaut syndrome are associated with sustained drop-seizure and total-seizure improvements over 3 years. *Epilepsia*. 2014;55:558-567.
3. Ng YT, Conry J, Paolicchi J, et al. Long-term safety and efficacy of clobazam for Lennox-Gastaut syndrome: Interim results of an open-label extension study. *Epilepsy Behav*. 2012;25:687-694.
4. Ohtsuka Y, Yoshinaga H, Shirasaka Y, et al. Rufinamide as an adjunctive therapy for Lennox-Gastaut syndrome: a randomized double-blind placebo controlled trial in Japan. *Epilepsy Res*. 2014;108:1627-1636.

3.6.7. Spasmi infantili (Sindrome di West)

NICE

Il NICE raccomanda che il trattamento dei soggetti con spasmi avvenga in soli centri di terzo livello in cui siano valutati rischi e benefici delle diverse terapie farmacologiche. Tale raccomandazione è basata esclusivamente sul parere degli esperti. Il NICE formula raccomandazioni sul solo trattamento di prima linea per gli spasmi. Nella sindrome di West con etiologia diversa dalla sclerosi tuberosa gli steroidi (ACTH e prednisolone) e il GVG sono ugualmente consigliati come farmaci di prima linea [**LOW QUALITY**]. Nei soggetti con sclerosi tuberosa il GVG è raccomandato quale trattamento iniziale, seguito da steroidi (ACTH e prednisolone) in caso di inefficacia [**LOW-MODERATE QUALITY**]. Le raccomandazioni si basano su studi di scarsa qualità, in cui l'etiologia, i dosaggi dei farmaci, la durata dei trattamenti e dei *follow-up* hanno un'elevata eterogeneità che limita le possibilità di una sintesi.

UPDATE

Sono stati inclusi 8 RCT che testano l'efficacia comparativa di diversi farmaci, fatta eccezione per lo studio di Bitton *et al.* (2012)¹, che confronta la flunarizina con PLB. Chellamuthu *et al.* (2014)² e Wanigasinghe *et al.* (2014)³ confrontano prednisolone a basse

dosi *versus* alte dosi e prednisolone *vs* ACTH, rispettivamente. Chellamuthu (2014)² confronta il prednisolone a dosaggio di 2 mg/kg/die con dosaggi di 4 mg/kg/die in uno studio in aperto condotto su 63 individui di età compresa fra 3 mesi e 2 anni. Si osserva un miglioramento significativo nel gruppo trattato con alte dosi, in termini di controllo delle crisi dopo 2 settimane di *follow-up* (51,6% *vs* 25%, $p=0,03$) con un tasso doppio (41,9% *vs* 22,6%) di effetti collaterali (*facies cushingoide*). La proporzione di soggetti che raggiungono una riduzione delle crisi superiore al 50% non è, invece, diversa nei due gruppi. Wanigasinghe *et al.* (2014)³ confrontano prednisolone con ACTH *depot* in 92 individui di età compresa fra 2 mesi e 2 anni, seguiti per 2 settimane. Il miglioramento dello *score* di gravità dell'ipsaritmia dimostra la superiorità del prednisolone per il quale è riportato un tasso di eventi avversi significativamente superiore. Zou *et al.* (2010)⁴ randomizzano 38 bambini (età media 9 mesi) ad ACTH (19) o ACTH+MgSO₄ (19). Dopo 24 settimane di *follow-up* si osserva un tasso di controllo delle crisi significativamente superiore nel gruppo ACTH+MgSO₄ (63,2% *vs* 52,6%). Insonnia, ipertensione e irritabilità sono riportati nel solo gruppo ACTH. Darke *et al.* (2010)⁵ confrontano trattamenti ormonali (prednisolone o ACTH) con GVG per testarne l'efficacia in 107 bambini (età 2-12 mesi) attraverso l'uso della scala VABS (*Vineland Adaptive Behaviour Scales*). La valutazione a 4 anni dimostra una superiorità del trattamento ormonale solo nel gruppo di soggetti ad etiologia sconosciuta. Elterman *et al.* (2011)⁶ confrontano due diversi dosaggi di GVG in 221 individui con età media di 7 mesi. Dopo 3 settimane di *follow-up* si osserva un controllo delle crisi maggiore nel gruppo ad alte dosi (15,9% *vs* 7%).

Non vi sono differenze in termini di eventi avversi, mentre si registra un tasso più elevato di soggetti persi al *follow-up* nel gruppo allocato ad alte dosi. Fallah *et al.* (2014)⁷ e Mahmoud *et al.* (2013)⁸ confrontano il TPM con NZP e con LEV, rispettivamente. Il primo autore randomizza 50 individui di età compresa tra 2 mesi e 2 anni ottenendo una riduzione del 50% delle crisi significativamente superiore nel braccio TPM (80%) rispetto al braccio NZP (44%) [**LOW QUALITY**]. Il secondo autore randomizza 20 bambini di età inferiore a 2 anni a TPM *versus* LEV, ottenendo risultati non conclusivi anche a causa dei gravi problemi metodologici [**VERY LOW QUALITY**]. Lo studio di Bitton *et al.* (2012)¹ infine confronta flunarizina 10 mg/die con PLB in 68 individui (età 3-18 mesi) ottenendo risultati irrilevanti a causa delle ampie perdite al *follow-up*.

Discussione del panel

Il PdE ha ribadito il ruolo centrale di prednisolone e ACTH nel trattamento degli spasmi, ricordando come sia difficile scegliere tra questi due farmaci in base alle evidenze scientifiche. Il *panel* concorda nel formulare raccomandazioni all'uso di prednisolone e/o ACTH senza distinzione.

RACCOMANDAZIONI

► **È raccomandato** il trattamento dei soggetti con spasmi infantili esclusivamente in centri specializzati nella cura dell'epilessia.

- ▶ **È raccomandato** l'uso degli steroidi (ACTH o prednisolone) o del GVG quali farmaci di prima linea nel trattamento degli spasmi infantili con etiologia diversa dalla sclerosi tuberosa. *La raccomandazione è basata su studi di bassa qualità.*
- ▶ **È raccomandato** l'uso del GVG quale farmaco di prima linea nel trattamento degli spasmi infantili in soggetti con sclerosi tuberosa. *La raccomandazione è basata su studi di bassa e moderata qualità.*
- ▶ **È raccomandato** l'uso di steroidi (ACTH o prednisolone) come seconda linea di trattamento negli spasmi infantili in soggetti con sclerosi tuberosa nei quali il GVG è risultato inefficace. *La raccomandazione è basata su studi di bassa qualità.*

Figura 10. Valutazione del rischio di bias: spasmi infantili (Sindrome di West)

	Bitton 2012	Chellamuthu 2014	Darke 2010	Elterman 2010	Fallah 2014	Mahmoud 2013	Wanigasinghe 2014	Zou 2010	
	+	+	+	+	+	+	+	+	Random sequence generation (selection bias)
	+	+	+	-	-	?	+	-	Allocation concealment (selection bias)
	+	-	-	-	-	-	+	-	Blinding of participants and personnel (performance bias)
	+	-	+	+	+	-	-	-	Blinding of outcome assessment (detection bias)
	-	-	-	+	+	-	+	+	Incomplete outcome data (attrition bias)
	+	+	+	-	+	-	+	+	Selective reporting (reporting bias)

Bibliografia

1. Bitton JY, Sauerwein HC, Weiss SK, et al. A randomized controlled trial of flunarizine as add-on therapy and effect on cognitive outcome in children with infantile spasms. *Epilepsia*. 2012;53:1570-1576.
2. Chellamuthu P, Sharma S, Jain P, et al. High dose (4 mg/kg/day) versus usual dose (2 mg/kg/day) oral prednisolone for treatment of infantile spasms: an open-label, randomized controlled trial. *Epilepsy Res*. 2014;108:1378-1384.
3. Wanigasinghe, Arambepola, Sri Ranganathan, et al. The efficacy of moderate-to-high dose oral prednisolone versus low-to-moderate dose intramuscular corticotropin for improvement of hypsarrhythmia in West syndrome: a randomized, single-blind, parallel clinical trial. *Pediatr Neurol*. 2014;51:24-30
4. Zou LP, Wang X, Dong CH, et al. Three-week combination treatment with ACTH + magnesium sulfate versus ACTH monotherapy for infantile spasms: a 24-week, randomized, open-label, follow-up study in China. *Clinical therapeutics*. 2010;32:692-700.
5. Darke K, Edwards SW, Hancock E, et al. Developmental and epilepsy outcomes at age 4 years in the UKISS trial comparing hormonal treatments to vigabatrin for infantile spasms: a multi-centre randomised trial. *Arch Dis Child*. 2010;95:382-386.
6. Elterman RD, Shields WD, Bittman RM, et al. Vigabatrin for the treatment of infantile spasms: final report of a randomized trial. *J Child Neurol*. 2010;25:1340-1347.
7. Fallah R, Salor F, Akhavan Karbasi S, et al. Randomised clinical efficacy trial of topiramate and nitrazepam in treatment of infantile spasms. *Iran J Child Neurol*. 2014;8:12-19.
8. Mahmoud AA, Rizk TM, Mansy AA, et al. Ineffectiveness of topiramate and levetiracetam in infantile spasms non-responsive to steroids. Open labeled randomized prospective study. *Neurosciences (Riyadh)*. 2013;18:143-146.

3.6.8. Sindrome di Dravet

NICE

Il NICE raccomanda che il trattamento dei soggetti con Sindrome di Dravet sia effettuato in soli centri specializzati nella cura dell'epilessia in cui siano valutati rischi e benefici delle varie terapie farmacologiche. Tale raccomandazione è basata esclusivamente sul parere degli esperti. Il NICE considera il VPA e il TPM come farmaci di prima linea sulla base del parere di esperti, mutuando i dati di efficacia da studi condotti sulle epilessie generalizzate idiopatiche con crisi generalizzate tonico-cloniche e crisi miocloniche, rispettivamente. È raccomandata l'associazione tra STP e CLB in forza di uno studio di piccole dimensioni e bassa qualità contro PLB [**LOW QUALITY**]. Sulla sola base di una procedura di consenso il NICE considera inappropriato l'uso di CBZ, GBP, LTG, OXC, PHT, PGB, TGB e GVG per un possibile peggioramento delle crisi.

UPDATE

Nessun RCT è stato reperito. Due studi di estensione anche con lungo *follow-up* segnalano un elevato tasso di infezioni soprattutto delle vie respiratorie superiori, vie urinarie e oti negli individui trattati con CLB^{1,2}.

Discussione del panel

Il PdE concorda con quanto raccomandato dal NICE in assenza di più recenti evidenze.

RACCOMANDAZIONI

- ▶ **È raccomandato** il trattamento dei soggetti con sindrome di Dravet esclusivamente in centri specializzati nella cura dell'epilessia.
- ▶ **Considera** l'uso di VPA o TPM quali farmaci di prima linea nel trattamento dei soggetti con sindrome di Dravet. *Tale raccomandazione è basata sull'efficacia dei due farmaci nel controllo delle crisi generalizzate tonico-cloniche e crisi miocloniche, che caratterizzano l'esordio di una sindrome di Dravet.*
- ▶ **Considera** l'uso dell'associazione STP e CLB in *add-on* al VPA nel trattamento dei soggetti con sindrome di Dravet in caso di inefficacia di VPA e TPM, in centri specializzati nella cura dell'epilessia. *La raccomandazione è basata su un singolo studio di bassa qualità.*
- ▶ L'uso di CBZ, GPT, GVG, OXC, PGB, PHT e TGB **non è indicato** nel trattamento dei soggetti con sindrome di Dravet per il rischio di peggioramento delle crisi.

Bibliografia

1. Conry JA, Ng YT, Kernitsky L, et al. Stable dosages of clobazam for Lennox-Gastaut syndrome are associated with sustained drop-seizure and total-seizure improvements over 3 years. *Epilepsia*. 2014;55:558-567.
2. Ng YT, Conry J, Paolicchi J, et al. Long-term safety and efficacy of clobazam for Lennox-Gastaut syndrome: Interim results of an open-label extension study. *Epilepsy Behav*. 2012;25:687-694.

3.6.9. Sindrome di Lennox-Gastaut

NICE

Il NICE raccomanda che il trattamento dei soggetti con sindrome di Lennox-Gastaut sia effettuato in soli centri specializzati nella cura dell'epilessia in cui siano valutati i rischi e i benefici delle varie terapie farmacologiche. Questa raccomandazione è basata esclusivamente sul parere degli esperti. Il NICE considera quale prima linea di trattamento della sindrome di Lennox-Gastaut il VPA, sulla base di dati estrapolati da studi sulle epilessie generalizzate idiopatiche e sulla base del parere degli esperti. In caso di inefficacia del, o intolleranza a VPA, il NICE raccomanda l'uso di LTG come farmaco in *add-on* sulla base di due studi di bassa qualità [**LOW QUALITY**]. Possono essere presi in considerazione TPM o la RUF in caso di inefficacia della terapia in *add-on* con LTG.

Gli studi a sostegno di questa indicazione sono di bassa qualità e dimostrano un tasso di eventi avversi superiori al PLB [**LOW QUALITY**]. Il farmaco di terza linea da considerare è il FBM, nel caso di inefficacia dei farmaci precedentemente considerati [**VERY LOW QUALITY**]. Sulla sola base di una procedura di consenso il NICE considera inappropriato l'uso di CBZ, GBP, OXC, PGB, TGB e GVG per un possibile peggioramento delle crisi.

UPDATE

Sono stati inclusi 2 RCT che testano l'efficacia di CLB (Ng *et al.* 2011)¹ e RUF (Ohtsuka *et al.* 2014)² rispetto al PLB.

Lo studio di Ng (2011)¹ confronta diversi dosaggi di CLB in 217 individui di età media di 12 anni (*range* 2-60 anni), il 50% dei quali era in trattamento con VPA. Il CLB a dosaggio 10 mg/*die* ha ridotto la media settimanale dei *drop-attacks* del 41% dopo 15 settimane di *follow-up*. Dosaggi medi (20 mg/*die*) hanno ottenuto una riduzione del 49,4% che arriva a 68,3% per alti dosaggi (40 mg/*die*). Nel gruppo del PLB la riduzione dei *drop-attacks* si aggira intorno al 12%, risultando significativamente inferiore. Analoghi risultati si osservano su tutti i tipi di crisi, mentre emerge un tasso di soggetti persi al *follow-up* che è dose-dipendente (CLB *low-dose* 13%, *medium-dose* 27,4%, *high-dose* 30,5%) [**LOW QUALITY**]. Sonnolenza, aumento della temperatura corporea, letargia, scialorrea e costipazione sono gli eventi avversi registrati nei gruppi CLB in percentuale del 10% superiore rispetto al gruppo PLB. Due studi di estensione anche con lungo *follow-up* segnalano un elevato tasso di infezioni soprattutto delle vie respiratorie superiori e vie urinarie, e di otiti nei soggetti trattati con CLB^{2,3}.

Ohtsuka *et al.*⁴ arruolano 59 individui in età compresa fra 4 e 30 anni (età media 16 anni) in corso di trattamento con 1-3 farmaci antiepilettici (VPA, LTG e CLB, più frequenti associazioni). Dopo 12 settimane di *follow-up* si osserva una riduzione significativa di crisi totali del 32,9% nei soggetti trattati con RUF e del 3,1% nei soggetti allocati al PLB. Analoga significatività si osserva nella riduzione della percentuale mediana delle crisi tonico-atoniche in tutti i soggetti (RUF -24,2% *vs* PLB -3,3%). L'efficacia sulle crisi tonico-atoniche non raggiunge la significatività statistica né nel gruppo 4-12 anni (riduzione delle crisi del 24,2% nel gruppo della RUF *vs* 10,4% nel gruppo PLB), né in quello

12-17 anni (25,4% vs 5,1%) [**MODERATE QUALITY**]. Studi osservazionali riportano tra gli eventi avversi più comuni per la RUF la perdita di appetito, il vomito e l'irritabilità.

Discussione del panel

Sono state discusse le possibili temibili complicanze infettive legate all'uso di CLB soprattutto quando utilizzato ad alti dosaggi¹.

RACCOMANDAZIONI

- ▶ **È raccomandato** il trattamento dei soggetti con sindrome di Lennox-Gastaut esclusivamente in centri specializzati nella cura dell'epilessia.
- ▶ **È raccomandato** l'uso di VPA quale farmaco di prima linea nel trattamento dei soggetti con sindrome di Lennox-Gastaut. *Tale raccomandazione è basata sull'efficacia del VPA nel controllo delle crisi generalizzate tonico-cloniche nelle epilessie generalizzate idiopatiche. L'uso di VPA negli individui di sesso femminile in età fertile deve essere **considerato con cautela** a causa del suo potenziale teratogeno*
- ▶ **È raccomandato** l'uso di LTG in *add-on* nel trattamento della sindrome di Lennox-Gastaut in caso di inefficacia e controindicazioni al VPA. *La raccomandazione è basata su studi di bassa qualità.*
- ▶ **Considera** l'uso di RUF, TPM e CLB nel trattamento della sindrome di Lennox-Gastaut in centri specializzati nella cura dell'epilessia in caso di inefficacia, scarsa tollerabilità o controindicazioni a VPA e LTG. *La raccomandazione è basata su studi di bassa-moderata qualità.*
- ▶ **È raccomandato** l'uso di FBM nel trattamento della sindrome di Lennox-Gastaut in centri specializzati nella cura dell'epilessia in caso di inefficacia di tutti i precedenti farmaci.
- ▶ L'uso di CBZ, GPT, GVG, OXC, PGB, e TGB **non è indicato** per il rischio di peggioramento delle crisi.

Figura 11. Valutazione del rischio di bias: sindrome di Lennox-Gastaut

Ng 2011	Ohhsuka 2014	
+	?	Random sequence generation (selection bias)
?	+	Allocation concealment (selection bias)
+	+	Blinding of participants and personnel (performance bias)
+	+	Blinding of outcome assessment (detection bias)
-	+	Incomplete outcome data (attrition bias)
+	+	Selective reporting (reporting bias)

Bibliografia

1. Ng YT, Conry JA, Drummond R, et al. Randomized, phase III study results of clobazam in Lennox-Gastaut syndrome. *Neurology*. 2011;77:1473-1481.
2. Conry JA, Ng YT, Kernitsky L, et al. Stable dosages of clobazam for Lennox-Gastaut syndrome are associated with sustained drop-seizure and total-seizure improvements over 3 years. *Epilepsia*. 2014;55:558-567.
3. Ng YT, Conry J, Paolicchi J, et al. Long-term safety and efficacy of clobazam for Lennox-Gastaut syndrome: Interim results of an open-label extension study. *Epilepsy Behav*. 2012;25:687-694.
4. Ohtsuka Y, Yoshinaga H, Shirasaka Y, et al. Rufinamide as an adjunctive therapy for Lennox-Gastaut syndrome: a randomized double-blind placebo controlled trial in Japan. *Epilepsy Res*. 2014;108:1627-1636.

3.6.10. Epilessia con punte centro-temporali. Epilessia occipitale idiopatica a esordio precoce (Sindrome di Panayiotopoulos). Epilessia occipitale idiopatica a esordio tardivo (*Gastaut type*)

NICE

Il NICE raccomanda di discutere con le famiglie circa l'opportunità di iniziare una terapia farmacologica in queste forme. Il NICE, inoltre, invita a considerare l'uso di CBZ e LTG nel trattamento dell'epilessia con punte centro-temporali, dell'epilessia occipitale a esordio precoce (Sindrome di Panayiotopoulos) e dell'epilessia occipitale a esordio tardivo (*Gastaut type*) sulla base di dati estrapolati da studi su soggetti con crisi focali.

Il NICE non considera l'uso del STM nonostante la presenza di un unico studio *versus* PLB di alta qualità nella epilessia con punte centro-temporali [**HIGH QUALITY**].

I farmaci LEV, OXC e VPA sono raccomandati in caso di fallimento o intolleranza alla prima linea, sulla base di un unico studio [**LOW QUALITY**] e del parere degli esperti. Il NICE considera la terapia in *add-on* solo in caso di inefficacia di un secondo trattamento ben tollerato. Una terapia di associazione con LEV, CBZ, GBP, OXC, LTG, TPM, CBZ e VPA è consigliata in caso di inefficacia o intolleranza ai farmaci di prima linea [**VERY LOW QUALITY**].

ELS, LCS, PB, PHT, TGB, GVG e ZNS devono essere considerati solo in centri specializzati nella cura dell'epilessia e dopo fallimento o intolleranza della terapia in *add-on* (parere degli esperti).

UPDATE

Nessun RCT è stato reperito.

Discussione del panel

È emerso il fenomeno dell'*over-treatment* per questi soggetti, molti dei quali giungono all'attenzione medica specialistica già in trattamento farmacologico, sovente con LEV nell'assunto che questo farmaco non determini effetti secondari e non necessiti di dosaggi plasmatici. Il PdE concorda con la particolare necessità di discutere con le famiglie l'inizio di una eventuale terapia, ma ricorda di porre attenzione agli aspetti neuro-psicologici, spesso trascurati proprio a causa della benignità dell'*outcome* relativamente alle crisi. Nel

corso della discussione è emersa l'importanza di considerare eventuali effetti dell'attività elettrica patologica tramite una valutazione delle funzioni cognitive e degli apprendimenti al fine di effettuare un bilancio costi/benefici prima di intraprendere una terapia farmacologica. È emersa altresì la necessità di un monitoraggio periodico del profilo cognitivo-comportamentale, ove possibile presso centri specialistici oppure tramite il rilievo di indici globali del funzionamento intellettuale.

RACCOMANDAZIONI

- ▶ **È raccomandato** l'inizio del trattamento antiepilettico, nei soggetti con epilessia con punte centro-temporali, epilessia occipitale a esordio precoce ed epilessia occipitale ad esordio tardivo, solo dopo attenta valutazione clinica e discussione con le famiglie. Fattori che possono far prendere in considerazione il trattamento sono la comparsa di crisi che generalizzano e crisi molto frequenti.
- ▶ **È raccomandato** l'uso di CBZ, LTG o STM nel trattamento dei soggetti con epilessia con punte centro-temporali, epilessia occipitale con esordio precoce ed epilessia occipitale con esordio tardivo. *La raccomandazione è basata su dati estrapolati da studi su individui con crisi focali ad eccezione del STM per il quale esistono studi condotti su individui con epilessia con punte centro-temporali.*
- ▶ **È raccomandato** l'uso di LEV, OXC o VPA, nel trattamento dei soggetti con epilessia con punte centro-temporali, epilessia occipitale con esordio precoce ed epilessia occipitale con esordio tardivo, in caso di inefficacia o scarsa tollerabilità dei farmaci di prima linea. *La raccomandazione è basata su studi di qualità molto bassa.* L'uso di VPA negli individui di sesso femminile in età fertile deve essere **considerato con cautela** a causa del suo potenziale teratogeno.
- ▶ **Considera con cautela** l'uso di CBZ e OXC, nel trattamento dei soggetti con epilessia con punte centro-temporali, epilessia occipitale a esordio precoce ed epilessia occipitale a esordio tardivo, per il rischio di esacerbazione o slatentizzazione di uno stato di punta onda continua nel sonno in alcuni individui con epilessia con punte centro-temporali.
- ▶ **È raccomandato** l'uso in *add-on* di CBZ, CLB, GPT, LTG, LEV, OXC, VPA o TPM, nel trattamento dei soggetti con epilessia con punte centro-temporali, epilessia occipitale a esordio precoce ed epilessia occipitale a esordio tardivo, in caso di inefficacia dei farmaci di prima e seconda linea. *La raccomandazione è basata su studi di qualità molto bassa.* L'uso di VPA negli individui di sesso femminile in età fertile deve essere **considerato con cautela** a causa del suo potenziale teratogeno.
- ▶ **Considera** la possibilità di un *follow-up* degli aspetti neuropsicologici, nei soggetti con epilessia con punte centro-temporali, epilessia occipitale a esordio precoce ed epilessia occipitale a esordio tardivo, indipendentemente dalla decisione di iniziare un trattamento antiepilettico. *La raccomandazione è basata sul parere degli esperti.*

3.6.11. Epilessie generalizzate idiopatiche (non riconducibili a specifiche sindromi)

NICE

Il NICE raccomanda l'uso del VPA quale farmaco di prima linea per le epilessie gene-

ralizzate idiopatiche non sindromiche e considera la LTG in caso di inefficacia della prima linea, con la riserva di utilizzo nei casi in cui si sospetti un'epilessia mioclonica giovanile [**LOW QUALITY**]. Viene considerato il TPM in mono-terapia in caso di inefficacia o intolleranza di VPA e LTG [**Low quality**]. Il trattamento in *add-on* con VPA, LTG, LEV e TPM viene consigliato in caso di inefficacia o intolleranza ai farmaci di prima linea [**LOW QUALITY**].

In caso di inefficacia della terapia in *add-on*, il NICE suggerisce di far riferimento ad un centro di terzo livello per l'utilizzo in *add-on* di CBZ, CZP, e ZNS. Sulla sola base di una procedura di consenso il NICE considera inappropriato l'uso di CBZ, PHT, GBP, OXC, PGB, TGB e GVG nel trattamento delle epilessie generalizzate idiopatiche non classificate per un possibile peggioramento delle crisi miocloniche.

UPDATE

Nessun RCT è stato reperito.

Discussione del panel

Il PdE concorda con quanto raccomandato dal NICE in assenza di più recenti evidenze.

RACCOMANDAZIONI

- ▶ **È raccomandato** l'uso di VPA quale farmaco di prima linea nel trattamento dei soggetti con epilessie generalizzate idiopatiche e soprattutto con evidenza di risposta fotoparossistica. *La raccomandazione è basata su studi di bassa qualità.* L'uso di VPA negli individui di sesso femminile in età fertile deve essere **considerato con cautela** a causa del suo potenziale teratogeno.
- ▶ **È raccomandato** l'uso della LTG nel trattamento dei soggetti con epilessie generalizzate idiopatiche in caso di inefficacia, scarsa tollerabilità o controindicazioni a VPA. *La raccomandazione è basata su studi di bassa qualità.* **Considera con cautela** la LTG per il rischio di peggioramento delle crisi miocloniche
- ▶ **Considera** l'uso del TPM nel trattamento dei soggetti con epilessie generalizzate idiopatiche in caso di inefficacia, scarsa tollerabilità o controindicazioni a VPA e LTG. *La raccomandazione è basata su studi di bassa qualità.*
- ▶ **È raccomandato** l'uso in *add-on* di VPA, LTG, TPM o LEV nel trattamento dei soggetti con epilessie generalizzate idiopatiche in caso di inefficacia e scarsa tollerabilità dei farmaci di prima linea. *La raccomandazione è basata su studi di bassa qualità.*
- ▶ **Considera** l'uso di CLB, CZP o ZNS nel trattamento dei soggetti con epilessie generalizzate idiopatiche in caso di inefficacia della terapia *add-on* e nei soli centri specializzati nella cura dell'epilessia. *La raccomandazione è basata sul parere degli esperti.*
- ▶ L'uso di CBZ, GPT, GVG, OXC, PGB, e TGB nel trattamento dei soggetti con epilessie generalizzate idiopatiche **non è indicato** per il rischio di peggioramento delle crisi.

3.6.12. Epilessia con crisi di assenza dell'infanzia. Epilessia con crisi di assenza dell'adolescenza e altre sindromi con crisi di assenza

NICE

Il NICE raccomanda l'uso di ETS o VPA (prima linea) nel trattamento delle assenze, considerando prima il VPA in caso di presenza anche di crisi generalizzate tonico-cloniche [**LOW QUALITY**]. In caso di inefficacia consiglia l'uso di LTG [**LOW QUALITY**]. L'uso in *add-on* di due dei tre farmaci citati è previsto in caso di inefficacia di ETS, VPA e LTG in mono-terapia. L'uso in *add-on* di CLB, CZP, LEV, TPM e ZNS è contemplato in caso di inefficacia della terapia in *add-on* dei primi tre farmaci sulla base dell'esperienza clinica degli esperti.

UPDATE

Sono stati inclusi 2 RCT che testano l'efficacia di LTG, ETS e VPA nelle epilessie con crisi di assenza dell'infanzia e dell'adolescenza. Glauser *et al.*¹ trattano 453 individui in età 2-13 anni ottenendo un controllo delle crisi del 45% nel braccio allocato all'ETS, del 44% nel braccio del VPA e del 21% nel braccio della LTG. La LTG mostra il più basso tasso di eventi avversi [**HIGH QUALITY**].

Lo studio di Eun *et al.*², inoltre, confronta differenti dosaggi di ZNS in mono-terapia in 125 individui (età 2-16 anni) di cui 21 con epilessia generalizzata idiopatica (12 dei quali con epilessia con assenze). Nel gruppo delle epilessie generalizzate idiopatiche si osserva un controllo delle crisi dopo 28 settimane di *follow-up* del 45,5% nei soggetti trattati con basse dosi rispetto al 30% in quelli trattati con alte dosi (percentuale su tutti i 12 soggetti e non per singola sindrome). Disturbi del comportamento e competenze sociali risultano peggiorati nel gruppo degli individui trattati con alte dosi, mentre un simile profilo di sicurezza è riportato nei due gruppi (riduzione dell'appetito e perdita di peso erano più frequenti nel gruppo *low-dose* mentre sonnolenza e vertigine erano di maggior riscontro nel gruppo *high-dose*).

Discussione del panel

Il PdE concorda con quanto raccomandato dal NICE in assenza di maggiori e più recenti evidenze.

RACCOMANDAZIONI

- ▶ **È raccomandato** l'uso dell'ETS o VPA nel trattamento delle epilessie con crisi di assenza. La raccomandazione è basata su studi di moderata-alta qualità. L'uso di VPA negli individui di sesso femminile in età fertile deve essere **considerato con cautela** a causa del suo potenziale teratogeno.
- ▶ **È raccomandato** l'uso del VPA nel trattamento delle epilessie con crisi di assenza e crisi generalizzate tonico-cloniche.
- ▶ **È raccomandato** l'uso della LTG nel trattamento delle epilessie con crisi di assenza in caso di inefficacia e scarsa tollerabilità di VPA e ETS. *La raccomandazione è basata su studi di bassa-alta qualità.*

► **Considera** l'uso in *add-on* di due tra VPA, ETS e LTG nel trattamento delle epilessie con crisi di assenza in caso di loro inefficacia in mono-terapia.

► **Considera** l'uso in *add-on* di CLB, CZP, LEV, TPM o ZNS nel trattamento delle epilessie con crisi di assenza in centri specializzati nella cura dell'epilessia in caso di inefficacia della terapia di associazione tra VPA, ETS o LTG. *La raccomandazione è basata sul parere degli esperti.*

► **Considera** l'uso in associazione di VPA e ETS nel trattamento delle epilessie con assenze miocloniche. *La raccomandazione è basata sul parere degli esperti.*

► L'uso di CBZ, GPT, GVG, OXC, PGB, PHT e TGB **non è indicato** nel trattamento delle epilessie con crisi di assenza per il rischio di peggioramento delle crisi.

Figura 12. Valutazione del rischio di bias: epilessie con crisi di assenza

Eun 2011	Glauser 2011	
+	+	Random sequence generation (selection bias)
-	+	Allocation concealment (selection bias)
-	+	Blinding of participants and personnel (performance bias)
-	+	Blinding of outcome assessment (detection bias)
-	+	Incomplete outcome data (attrition bias)
+	-	Selective reporting (reporting bias)

Bibliografia

1. Glauser TA, Cnaan A, Shinnar S, et al. Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy: initial monotherapy outcomes at 12 months. *Epilepsia*. 2013;54:141-155.
2. Eun SH, Kim HD, Eun BL, et al. Comparative trial of low- and high-dose zonisamide as monotherapy for childhood epilepsy. *Seizure*. 2011;20:558-563.

3.6.13. Epilessia mioclonica giovanile

NICE

Il NICE raccomanda l'uso di VPA in popolazioni adulte e pediatriche come trattamento di prima linea nell'epilessia mioclonica giovanile sulla base di 2 studi di bassa qualità [**LOW QUALITY**]. Le successive raccomandazioni si basano su dati estrapolati da popolazioni miste e dallo studio SANAD.

In caso di inefficacia e controindicazione (rischio di effetto teratogeno) all'uso di VPA possono essere presi in considerazione LTG, LEV e TPM, quest'ultimo da considerare dopo il LEV per la bassa qualità degli studi e l'elevato tasso di eventi avversi [**LOW QUALITY**].

L'uso in *add-on* di LEV, VPA e TPM è contemplato in caso di inefficacia della monoterapia di prima e seconda linea [**LOW QUALITY**].

L'uso in *add-on* di CLB, CZP o ZNS è contemplato in caso di inefficacia della terapia in *add-on* dei primi tre farmaci nei centri di terzo livello. La raccomandazione è basata su studi di bassa qualità e sul parere degli esperti.

L'uso di CBZ, GBP, OXC, PHT, PGB, TGB o GVG non è indicato nel trattamento delle crisi miocloniche per il rischio di esacerbazione delle stesse.

UPDATE

Park *et al.*¹ confrontano TPM e VPA in uno studio in aperto su 33 individui di età media 18 anni. Si osserva un tasso di *seizure-free* a 24 settimane leggermente superiore nel gruppo del TPM che è comunque gravato di un più elevato numero di soggetti persi al *follow-up*. Un profilo simile di sicurezza si osserva per i due farmaci [**VERY LOW QUALITY**].

Discussione del panel

È ribadita la necessità di gestire tali trattamenti in centri specializzati nella cura dell'epilessia.

RACCOMANDAZIONI

► **È raccomandato** l'uso di VPA nel trattamento dell'epilessia mioclonica giovanile. *La raccomandazione è basata su studi di bassa qualità. L'uso di VPA negli individui di sesso femminile in età fertile deve essere considerato con cautela* a causa del suo potenziale teratogeno.

► **Considera** l'uso di LTG, LEV o TPM nel trattamento dell'epilessia mioclonica giovanile in caso di inefficacia, scarsa tollerabilità o controindicazioni a VPA. *La raccomandazione è basata su studi di bassa qualità. Considera con cautela* la LTG per il rischio di peggioramento delle crisi miocloniche.

► **È raccomandato** l'uso in *add-on* di VPA, LTG, LEV o TPM nel trattamento dell'epilessia mioclonica giovanile in caso di inefficacia dei farmaci di prima linea. *La raccomandazione è basata su studi di bassa qualità.*

► **Considera** l'uso in *add-on* di CLB, CZP o ZNS nel trattamento dell'epilessia mioclonica giovanile in centri specializzati nella cura dell'epilessia in caso di inefficacia della terapia in *add-on*. *La raccomandazione è basata sul parere degli esperti.*

► L'uso di CBZ, GBP, OXC, PHT, PGB, TGB o GVG **non è indicato** nel trattamento dell'epilessia mioclonica giovanile per il rischio di esacerbazione delle crisi miocloniche.

Figura 13. Valutazione del rischio di *bias*: epilessia mioclonica giovanile

Park 2013

+	Random sequence generation (selection bias)
?	Allocation concealment (selection bias)
-	Blinding of participants and personnel (performance bias)
-	Blinding of outcome assessment (detection bias)
-	Incomplete outcome data (attrition bias)
+	Selective reporting (reporting bias)

Bibliografia

1. Park KM, Kim SH, Nho SK, et al. A randomized open-label observational study to compare the efficacy and tolerability between topiramate and valproate in juvenile myoclonic epilepsy. *J Clin Neurosci.* 2013;20:1079-1082.

3.6.14. Epilessie con sole crisi generalizzate tonico-cloniche

NICE

Il NICE raccomanda l'uso di LTG o VPA quali farmaci di prima linea per l'epilessia con sole crisi generalizzate tonico-cloniche e considera l'utilizzo della LTG con riserva nei casi in cui si sospetti un'epilessia mioclonica giovanile [**LOW QUALITY**]. L'uso della PHT non è contemplato a causa del suo sfavorevole profilo di sicurezza. L'impiego di CBZ e OXC deve essere **considerato con cautela** per il possibile peggioramento delle crisi di assenza e miocloniche [**VERY LOW QUALITY**]. In caso di fallimento o scarsa tollerabilità ai farmaci di prima linea è raccomandato l'uso di CLB, LTG, VPA, LEV o TPM in *add-on* [**LOW QUALITY**].

UPDATE

Nessun RCT è stato reperito.

Discussione del panel

Il PdE concorda con quanto raccomandato dal NICE in assenza di più recenti evidenze.

RACCOMANDAZIONI

► **È raccomandato** l'uso di VPA o LTG quali farmaci di prima linea nel trattamento dell'epilessia con sole crisi generalizzate tonico-cloniche. *La raccomandazione è basata su studi di bassa qualità.* L'uso di VPA negli individui di sesso femminile in età fertile deve essere **considerato con cautela** a causa del suo potenziale teratogeno. La LTG deve essere **considerata con cautela** nei casi in cui si sospetti un'epilessia mioclonica giovanile.

► **Considera con cautela** l'uso di CBZ e OXC nel trattamento dell'epilessia con sole crisi generalizzate tonico-cloniche per il possibile peggioramento di eventuali crisi di assenza e crisi miocloniche. La raccomandazione è basata su studi di qualità molto bassa.

► **È raccomandato** l'uso in *add-on* di CLB, LTG, VPA, LEV o TPM nel trattamento dell'epilessia con sole crisi generalizzate tonico-cloniche in caso di inefficacia o scarsa tollerabilità dei farmaci di prima linea. La raccomandazione è basata su studi di bassa qualità.

3.6.15. Sicurezza dei farmaci antiepilettici

NICE

Il documento del NICE riporta i dati sulla sicurezza dei singoli farmaci nelle tabelle delle evidenze e include la valutazione del bilancio rischio/beneficio nelle raccomandazioni di pratica clinica. Sono stati valutati gli eventi avversi registrati in pazienti arruolati in RCT e quelli registrati in pazienti arruolati in 17 studi osservazionali. Questi ultimi riguardano esclusivamente l'uso di farmaci in gravidanza. Sono documentate malformazioni cardiache e ritardi dello sviluppo psicomotorio per esposizione intrauterina alla PHT. Gli eventi avversi identificati attraverso RCT si riferiscono indistintamente a studi condotti su popolazione adulta e pediatrica.

UPDATE

Per la valutazione della sicurezza e tollerabilità dei farmaci antiepilettici sono stati selezionati 37 studi osservazionali. L'aggiornamento delle raccomandazioni elaborato dal presente documento tiene conto del bilancio rischio-beneficio. I dati di *safety* enucleati dagli studi osservazionali selezionati con l'aggiornamento della ricerca bibliografica sono, per comodità di esposizione, riportati nella tabella sottostante.

Farmaco	NICE	UPDATE
Acido valproico	Sette RCT documentano in soggetti trattati con VPA trombopenia (40%), alopecia (>30%), aumento di peso e anomalie della visione in oltre il 20%, modifiche del comportamento (>10%) e deficit di attenzione (11-49%).	Masuccio <i>et al.</i> ¹ riportano incremento ponderale e insulino-resistenza in 30 individui trattati con VPA rispetto a 30 non trattati. Yilmaz <i>et al.</i> ² riportano in uno studio osservazionale prospettico su 223 bambini (3 mesi-18 anni) seguiti per 12 mesi un tasso di ipotiroidismo subclinico del 28% per VPA, superiore a quello di PB, OXC, CBZ.
ACTH - Prednisone - Prednisolone - Idrocortisone	10 RCT documentano irritabilità (30-40%), ipertensione (16-36%), disturbi gastrointestinali (oltre 20%), aumento di peso (25%), infezioni (10%) e decesso (6%) negli individui trattati con ACTH e terapia steroidea.	Non sono disponibili studi pediatrici che documentano eventi avversi.

Farmaco	NICE	UPDATE
Carbamazepina	Tre RCT riportano sedazione e reazioni orticarioidi in circa il 20% dei soggetti trattati con CBZ.	Arhan <i>et al.</i> ³ riportano un tasso di interruzione del trattamento a causa di eventi avversi più elevato nei soggetti trattati con CBZ rispetto a soggetti trattati con VPA e OXC. Yilmaz <i>et al.</i> ² riportano in uno studio osservazionale prospettico su 223 bambini (3 mesi-18 anni) seguiti per 12 mesi un tasso di ipotiroidismo subclinico del 13%, inferiore a quello registrato per OXC, PB e VPA.
Clobazam	Non sono disponibili studi pediatrici che documentano eventi avversi.	Due studi riportano un tasso di infezioni del tratto respiratorio superiore del 14-28% dei casi su oltre 500 individui ^{4,5} .
Etosuccimide	4 RCT documentano <i>deficit</i> di attenzione (33%) con sedazione e nausea (20%) nei soggetti trattati con ETS.	Non sono disponibili studi pediatrici che documentano eventi avversi.
Lacosamide	Non sono disponibili studi pediatrici che documentano eventi avversi.	Casa-Fernandez <i>et al.</i> ⁶ in 130 individui dopo 12 mesi di <i>follow-up</i> riportano un tasso di eventi avversi del 30% tra cui instabilità motoria, vertigini e visione offuscata, con un tasso di sospensione del farmaco del 10%.
Lamotrigina	In 4 RCT si osservano <i>deficit</i> di attenzione (24%), <i>rash</i> eritematoso (12%) e infezioni (13%) in soggetti trattati con LTG.	Bansalet <i>et al.</i> ⁷ riportano scarsi rendimenti scolastici nel 100% dei soggetti trattati con LTG.
Levetiracetam	3 RCT riportano riduzione dell'appetito (14%) quale evento avverso più frequentemente osservato.	Dureau-Pourin <i>et al.</i> ⁸ riportano problemi comportamentali in circa la metà di 147 individui trattati con LEV.
Oxcarbazepina	Due RCT non riportano eventi avversi.	Yilmaz <i>et al.</i> ² riportano in uno studio osservazionale prospettico su 223 bambini (3 mesi-18 anni) seguiti per 12 mesi un tasso di ipotiroidismo subclinico del 21,4%, superiore a quello registrato per CBZ, PB.
Pregabalin	Non sono disponibili studi pediatrici che documentano eventi avversi.	Uthman <i>et al.</i> ⁹ seguono 2.061 individui in uno studio di estensione registrando oltre il 20% di casi di infezioni e aumento di peso in soggetti trattati con PGB in <i>add-on</i> .
Topiramato	Due RCT documentano <i>deficit</i> di attenzione (15%), alopecia (10%), perdita di peso (10%) e parestesie (10%) tra gli effetti più comuni in soggetti trattati con TPM.	Anoressia ¹⁰⁻¹² e ritardo di crescita ¹³ sono riportati in soggetti trattati con TPM.
Vigabatrin	6 RCT riportano sonnolenza nel 20-40% dei casi, disturbi gastrointestinali e aumento di peso in oltre il 20% dei casi e decesso in circa il 5% dei soggetti trattati con GVG.	Westall <i>et al.</i> ¹⁴ riportano un danno retinico nel 21% dei soggetti di età pediatrica trattati con GVG. Aurich-Barrera <i>et al.</i> ¹⁵ in uno studio <i>post-marketing</i> seguono oltre 10.000 individui di cui 3.196 pediatrici trattati con GVG, registrando eventi avversi in un numero esiguo di individui.
Zonisamide	Non sono disponibili studi pediatrici che documentano eventi avversi.	Lo studio osservazionale di Lagae <i>et al.</i> ¹⁶ riporta una perdita di peso >5% in circa un terzo di 179 soggetti trattati con ZNS.

Altri studi di piccole dimensioni e con disegno talvolta retrospettivo non riportano significativi tassi di eventi avversi¹⁷⁻³⁶.

Lindell-Osuagwu *et al.*³⁷ seguono 6.000 individui registrando eventi avversi riferiti dai genitori correlati a farmaci antiepilettici. Non emerge nessun risultato di rilievo.

Bibliografia

- Masuccio F, Verrotti A, Chiavaroli V, et al. Weight gain and insulin resistance in children treated with valproate: the influence of time. *J Child Neurol.* 2010;25:941-947.
- Yilmaz U, Yilmaz TS, Akıncı G, et al. The effect of antiepileptic drugs on thyroid function in children. *Seizure.* 2014;23:29-35.
- Arhan E, Serdaroglu A, Kurt AN, et al. Drug treatment failures and effectivity in children with newly diagnosed epilepsy. *Seizure.* 2010;19:553-557.
- Conry JA, Ng YT, Kernitsky L, et al. Stable dosages of clobazam for Lennox-Gastaut syndrome are associated with sustained drop-seizure and total-seizure improvements over 3 years. *Epilepsia.* 2014;55:558-567.
- Ng YT, Conry J, Paolicchi J, et al. Long-term safety and efficacy of clobazam for Lennox-Gastaut syndrome: Interim results of an open-label extension study. *Epilepsy & Behav.* 2012;25:687-694.
- Casas-Fernandez C, Martinez-Bermejo A, Rufo-Campos M, et al. Efficacy and Tolerability of Lacosamide in the Concomitant Treatment of 130 Patients Under 16 Years of Age with Refractory Epilepsy A Prospective, Open-Label, Observational, Multicenter Study in Spain. *Drugs R D* 2012;12:187-197.
- Bansal D, Azad C, Kaur M, et al. Adverse effects of antiepileptic drugs in North Indian pediatric outpatients. *Clin Neuropharmacol.* 2013;36:107-113.
- Dureau-Pournin C, Pedespan JM, Droz-Perroteau C, et al. Continuation rates of levetiracetam in children from the EU-LEVP cohort study. *Eur J Paediatr Neurol.* 2014;8:19-24.
- Uthman BM, Bazil CW, Beydoun A, et al. Long-term add-on pregabalin treatment in patients with partial-onset epilepsy: Pooled analysis of open-label clinical trials. *Epilepsia.* 2010;51:968-978.
- Puri V, Ness S, Sattaluri SJ, et al. Long-term open-label study of adjunctive topiramate in infants with refractory partial-onset seizures. *J Child Neurol.* 2011;26:1271-1283.
- Sreenivasan P, Kunju PA. Efficacy of Topiramate as an add-on drug in seizures in Indian children – an observational study. *Indian J Paediatr.* 2011;78:1221-1224.
- Ness S, Todd MJ, Wang S, et al. Adaptive behavior outcomes in infants treated with adjunctive topiramate. *Pediatr Neurol.* 2012;46:350-358.
- Ford LM, Todd MJ, Polverejan E. Effect of topiramate monotherapy on height in newly diagnosed children with epilepsy. *Pediatr Neurol.* 2013;48:383-389.
- Westall CA, Wright T, Cortese F, et al. Vigabatrin retinal toxicity in children with infantile spasms: An observational cohort study. *Neurology.* 2014;83:2262-2268.
- Aurich-Barrera B, Wilton L, Brown D, et al. Paediatric post-marketing pharmacovigilance: comparison of the adverse event profile of vigabatrin prescribed to children and adults. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011;20:608-618.
- Lagae L, Meshram C, Giorgi L, et al. Effects of adjunctive zonisamide treatment on weight and body mass index in children with partial epilepsy. *Acta Neurol Scand.* 2015;131:341-346.
- Bakhshandeh Bali MK, Otaghsara SM, Soltansanjari M, et al. Electroretinographic responses in epileptic children treated with vigabatrin. *J Child Neurol.* 2014;29:765-768.
- Coppola G, Zamponi N, Kluger G, et al. Rufinamide for refractory focal seizures: An open-label, multicenter European study. *Seizure.* 2013;22:33-36.
- Moavero R, Cusmai R, Specchio N, et al. Rufinamide efficacy and safety as adjunctive treatment in children with focal drug resistant epilepsy: the first Italian prospective study. *Epilepsy Res.* 2012;102:94-99.
- Cusmai R, Verrotti A, Moavero R. Rufinamide for the treatment of refractory epilepsy secondary to neuronal migration disorders. *Epilepsy Res.* 2014;108:542-546.
- Djuric M, Kravljanac R, Tadic B, et al. Long-term outcome in children with infantile spasms treated with vigabatrin: A cohort of 180 patients. *Epilepsia.* 2014;55:1918-1925.
- Goldberg-Stern H, Itzhaki T, Landau Z, et al. Endocrine Effects of Valproate versus Carbamazepine in Males with Epilepsy: A Prospective Study. *Horm Res Paediatr.* 2015;83:332-339.
- Goldberg-Stern H, Yaacobi E, Phillip M, et al. Endocrine effects of valproic acid therapy in girls with epilepsy: a prospective study. *Eur J Paediatr Neurol.* 2014;18:759-765.
- Goldberg-Stern H, Feldman L, Eidlitz-Markus T, et al. Levetiracetam in children, adolescents and young adults with intractable epilepsy: efficacy, tolerability and effect on electroencephalogram – a pilot study. *Eur J Paediatr Neurol.* 2013;177:248-253.

25. Incecik F, Hergüner MO, Altunbasak S. The efficacy and side effects of levetiracetam on refractory epilepsy in children. *J Pediatr Neurosci.* 2012;7:19-22.
26. Kim SH, Lee JH, Ryu H. Short-term efficacy and tolerability of rufinamide adjunctive therapy in children with refractory generalized epilepsy. *Epileptic Disord.* 2013;15:49-54.
27. Kluger G, Glauser T, Krauss G, et al. Adjunctive rufinamide in Lennox-Gastaut syndrome: a long-term, open-label extension study. *Acta Neurol Scand.* 2010;122:202-208.
28. Lee YJ, Park KM, Kim YM, et al. Longitudinal Change of Vitamin D Status in Children With Epilepsy on Antiepileptic Drugs: Prevalence and Risk Factors. *Pediatric Neurol.* 2015;52:153-159.
29. Li J, Xiao N, Chen S. Efficacy and tolerability of levetiracetam in children with epilepsy. *Brain Dev.* 2011;33:145-151.
30. Holland KD, Monahan S, Morita D, et al. Valproate in children with newly diagnosed idiopathic generalized epilepsy. *Acta Neurol Scand.* 2010;121:149-153.
31. Hussain SA, Zhou R, Jacobson C, et al. Perceived efficacy of cannabidiol-enriched cannabis extracts for treatment of pediatric epilepsy: A potential role for infantile spasms and Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsy & Behav.* 2015;47:138-141.
32. Topf HG, Lischetzki G, Trollmann R, et al. The effect of valproate therapy on thrombin generation determined by calibrated automated thromography. *Klin Padiatr.* 2011;223:165-168.
33. Thome-Souza S, Valente KD. Valproate and lamotrigine in pediatric patients with refractory epilepsy: after the first year. *Pediatr Neurol.* 2013;48:436-442.
34. Thome-Souza S, Kadish NE, Ramgopal S, et al. Safety and retention rate of rufinamide in 300 patients: a single pediatric epilepsy center experience. *Epilepsia.* 2014;55:1235-1244.
35. Schiemann-Delgado J, Yang H, Loge Cde L, et al. A long-term open-label extension study assessing cognition and behavior, tolerability, safety, and efficacy of adjunctive levetiracetam in children aged 4 to 16 years with partial-onset seizures. *J Child Neurol.* 2012;27:80-89.
36. Stephen LJ, Kelly K, Parker P, et al. Adjunctive lacosamide-5 Years' clinical experience. *Epilepsy Res.* 2014;108:1385-1391.
37. Lindell-Osuagwu L, Sepponen K, Farooqui S, et al. Parental reporting of adverse drug events and other drug-related problems in children in Finland. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013;69:985-994.

3.7. Qual è il ruolo dei trattamenti non farmacologici (stimolatore vagale e dieta chetogena) nel trattamento delle epilessie?

Studi selezionati	52
Studi inclusi	4 RCT; 0 revisioni sistematiche; 8 osservazionali

3.7.1. Stimolazione vagale (*Vagus Nerve Stimulation, VNS*)

NICE

Il NICE considera l'indicazione alla VNS ad alta frequenza nel trattamento dell'epilessia farmacoresistente, quando la terapia chirurgica non è indicata, in bambini, adolescenti e adulti con crisi focali (con e senza secondaria generalizzazione) e crisi generalizzate. Tale raccomandazione è basata su una revisione sistematica (Privitera *et al.* 2003), includente due RCT che confrontano la VNS ad alta e bassa frequenza, e su un documento di *Health Technology Assessment (HTA)* (Corabian *et al.* 2001).

UPDATE

È stato incluso un unico RCT che mette a confronto la VNS ad alta stimolazione con quella a bassa stimolazione. Lo studio è stato condotto su 41 individui di età compresa tra 4 e 18 anni, seguiti per 20 settimane (senza menzione del tipo di crisi e/o di sindrome¹). La

mediana di riduzione nella frequenza delle crisi è stata del 3,1% (bassa frequenza) e 5,1% (alta frequenza) ($p=0,47$). Nella successiva fase dello studio (in aperto e non controllata) i soggetti sono stati sottoposti ad alta stimolazione e la frequenza delle crisi si è ridotta significativamente da una mediana di 1,61 crisi/*die* al *baseline* a una mediana di 1,12 crisi/*die* ($p=0,02$) [**LOW QUALITY**]. Gli eventi avversi associati al trattamento (abbassamento della voce, tosse, dolore al collo, parestesie e dispnea) sono stati ragionevolmente tollerati così come testimoniato dal basso tasso di *drop-out*.

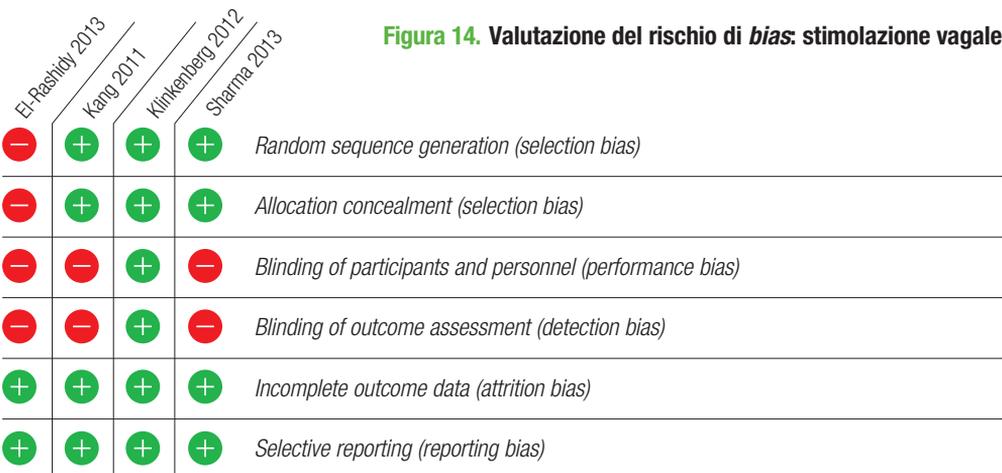
Due studi osservazionali prospettici^{2,3} hanno arruolato rispettivamente 64 e 57 individui con epilessia farmaco-resistente, documentando l'efficacia della VNS a bassa frequenza. A 32 mesi, una riduzione della frequenza delle crisi >50% è osservata in oltre il 50% dei soggetti con sindrome di Lennox-Gastaut, con una risposta migliore per crisi toniche e *drop-attacks*². A 48 mesi è stata osservata una riduzione significativa del numero delle crisi in 18/56 soggetti, nello studio di Majkowska-Zwolinska *et al.*³, gravato da ampie perdite al *follow-up*. Orosz *et al.*⁴ hanno ricostruito retrospettivamente l'efficacia della VNS a bassa frequenza in 347 individui con epilessia focale e generalizzata farmaco-resistente. A 12 mesi è stata osservata una riduzione della frequenza delle crisi >50% nel 38% degli arruolati, con il 5,5% di scomparse delle crisi. Disfonia, tosse e raucedine sono stati gli eventi avversi più frequentemente segnalati.

Discussione del panel

Il PdE ha complessivamente ridimensionato il ruolo della VNS nella cura delle epilessie. L'invito alla cautela deriva dalla consapevolezza delle incertezze relative alle indicazioni alla chirurgia, che potrebbero riflettersi sull'appropriatezza d'uso della VNS.

RACCOMANDAZIONE

► **Considera** la stimolazione vagale ad alta frequenza nel trattamento delle epilessie focali farmaco-resistenti (con e senza secondaria generalizzazione) e delle crisi generalizzate solo dopo una ponderata esclusione delle indicazioni chirurgiche.



Bibliografia

1. Klinkenberg S, Aalbers MW, Vles JS, et al. Vagus nerve stimulation in children with intractable epilepsy: a randomized controlled trial. *Dev Med Child Neurol.* 2012;54:855-861.
2. Cersosimo RO, Bartuluchi M, Fortini S, et al. Vagus nerve stimulation: effectiveness and tolerability in 64 paediatric patients with refractory epilepsies. *Epileptic Disord.* 2011; 13:382-388.
3. Majkowska-Zwolinska B, Zwoliriski P, Roszkowski M, et al. Long-term results of vagus nerve stimulation in children and adolescents with drug-resistant epilepsy. *Childs Nerv Syst.* 2012;28:621-628.
4. Orosz I, McCormick D, Zamponi N, et al. Vagus nerve stimulation for drug-resistant epilepsy: A European long-term study up to 24 months in 347 children. *Epilepsia.* 2014;55:1576-1584.

3.7.2. Dieta chetogena (*Ketogenic Diet, KD*)

NICE

Il NICE non formula raccomandazioni sull'uso della dieta chetogena a causa della scarsità di evidenze e della bassa qualità dei pochi (3) studi disponibili. Sulla base della procedura di consenso si raccomanda l'invio a centri specializzati nella cura dell'epilessia per l'utilizzo di questo tipo di dieta.

UPDATE

Sono stati inclusi 3 RCT, di cui uno in soggetti con sindrome di West¹. El-Rashidy *et al.*² arruolano 40 individui di età compresa tra 12 e 36 mesi, e confrontano la KD classica 4:1, la dieta di Atkins modificata (MAD) e la dieta abituale. I dati emersi mostrano una correlazione inversa non significativa tra la chetosi e la frequenza delle crisi epilettiche nel gruppo MAD ($r=0,27$, $p=0,08$), mentre non vi è una chiara correlazione nel gruppo KD. In termini di riduzione e gravità delle crisi la KD classica mostra una netta superiorità rispetto a quella di Atkins, la quale mostra a sua volta una superiorità rispetto al non trattamento [**LOW QUALITY**].

Nello studio di Sharma *et al.*³ il 52% *vs* l'11,5% degli individui ottiene una riduzione superiore al 50% delle crisi, rispettivamente nella dieta di Atkins e nella dieta abituale. Al *follow-up* di tre mesi, la frequenza media delle crisi rispetto al *baseline* si riduce nei due gruppi, rispettivamente, del 41% e del 4,5% [**LOW QUALITY**].

Il terzo studio¹, infine, analizza i dati emersi dal trattamento breve (8 +/- 1 mese) o prolungato (29 gg +/- 2 mesi) con KD in 35 individui con sindrome degli spasmi infantili. Non si osservano differenze significative in termini di libertà dalle crisi (rispettivamente 81,2% e 84,2%), di reperti EEG e di esiti evolutivi tra i due gruppi [**LOW QUALITY**]. Nell'analisi della sicurezza si segnala maggior gravità e frequenza degli eventi avversi nella dieta MAD rispetto alla KD, che, nel breve termine, comprendono disturbi gastrointestinali (disidratazione, ipoglicemia, vomito, diarrea e anoressia) e, nel lungo termine, nefrolitiasi (8,3% dei bambini trattati), infezioni ricorrenti, alterazioni metaboliche (iperuricemia, ipocalcemia, riduzione degli aminoacidi plasmatici, acidosi, ipercolesterolemia), irritabilità e letargia.

Cinque studi osservazionali valutano l'efficacia e la sicurezza della dieta chetogena nel trattamento delle epilessie farmacoresistenti⁴⁻⁸. Suo *et al.*⁴ dimostrano un'efficacia a 12 mesi del 10% (*seizure-free*) in 317 individui con epilessia farmacoresistente sottoposti

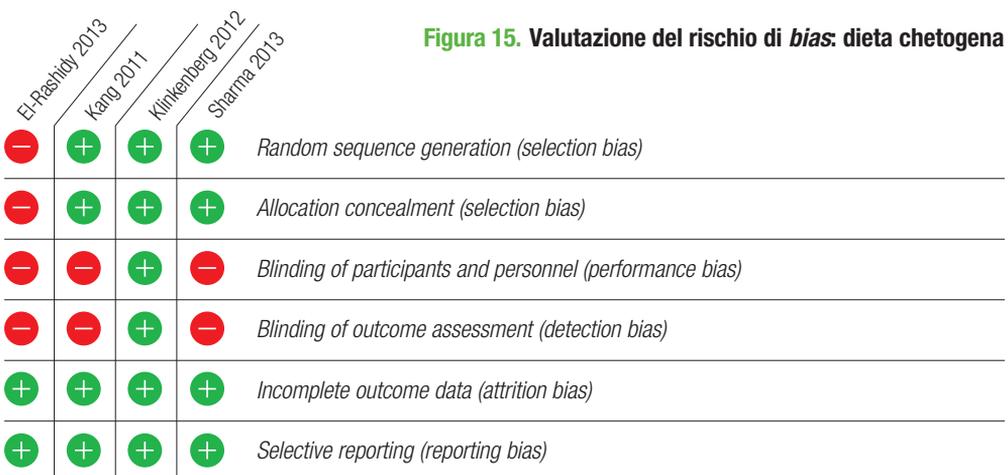
a dieta classica. L'efficacia è migliore in soggetti di età inferiore a 10 anni e durata di malattia inferiore a 5 anni. Chen *et al.*⁵ ricostruiscono retrospettivamente l'efficacia della dieta MAD in 87 individui con epilessia ad etiologia varia e differenti tipi di crisi. Il 18% diventa *seizure-free* a 12 mesi, con miglior risposta terapeutica in soggetti con epilessia mioclono-astatica. Hong *et al.*⁶ studiano l'efficacia della dieta classica in 104 individui con spasmi infantili; il 38% risulta *seizure-free* a 24 mesi. In 38 soggetti con encefalopatia epilettica ad esordio in età infantile, le informazioni sull'efficacia a 12 mesi sono disponibili per 20 individui (tutti con riduzione delle crisi >50%), di cui 9 *seizure-free*⁷. Sharma *et al.*⁸ non trovano alterazioni elettrocardiografiche del tratto QT in 27 individui seguiti per 12 mesi e sottoposti a dieta classica.

Discussione del panel

Il PdE ha sottolineato le indicazioni specifiche alla dieta chetogena in caso di patologie metaboliche (es: deficit di *GLUT-1*) e non ha condiviso lo scetticismo del NICE in merito al suo impiego in altri casi. È stata inoltre ribadita la necessità di istituire specifici registri finalizzati all'acquisizione di dati di efficacia e sicurezza sul campo.

RACCOMANDAZIONI

- ▶ **È raccomandato** il ricorso alla dieta chetogena in soggetti con epilessia e specifiche patologie metaboliche che possono beneficiare degli effetti della dieta.
- ▶ **È raccomandato** il ricorso alla dieta chetogena in soggetti con epilessia farmacoresistente.
- ▶ **Considera** prima la dieta chetogena classica 4:1 nel trattamento dei soggetti con epilessia da patologia metabolica e/o farmacoresistente in virtù del più favorevole rapporto rischi/benefici rispetto alla dieta di Atkins modificata (MAD).



Bibliografia

1. Kang HC, Lee YJ, Lee JS, et al. Comparison of short- versus long-term ketogenic diet for intractable infantile spasms. *Epilepsia*. 2011;52:781-787.
2. El-Rashidy OF, Nassar MF, Abdel-Hamid IA, et al. Modified Atkins diet vs classic ketogenic formula in intractable epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 2013;128:402-408.
3. Sharma S, Sankhyan N, Gulati S, et al. Use of the modified Atkins diet for treatment of refractory childhood epilepsy: A randomized controlled trial. *Epilepsia*. 2013;54:481-486.
4. Suo C, Liao J, Lu X, et al. Efficacy and safety of the ketogenic diet in Chinese children. *Seizure*. 2013; 22:174-178.
5. Chen W, Kossoff EH. Long-term follow-up of children treated with the modified Atkins diet. *J Child Neurol*. 2012;27:754-758.
6. Hong AM, Turner Z, Hamdy Sharma RF, et al. Infantile spasms treated with the ketogenic diet: Prospective single-center experience in 104 consecutive infants. *Epilepsia*. 2010;51:1403-1407.
7. Coppola G, Verrotti A, Ammendola E, et al. Ketogenic diet for the treatment of catastrophic epileptic encephalopathies in childhood. *European journal of paediatric neurology*. 2010;14:229-234.
8. Sharma S, Gulati S. The ketogenic diet and the QT interval. *J Clin Neurosci*. 2012;19:181-182.

Glossario

ACTH	Ormone Adrenocorticotropo	PdE	<i>Panel</i> multidisciplinare di esperti
AIFA	Agenzia Italiana del Farmaco	PER	Perampanel
CBZ	Carbamazepina	PGB	Pregabalin
CLB	Clobazam	PHT	Fenitoina
CNZ	Clonazepam	PK	Farmacocinetica
EMA	<i>European Medicine Agency</i>	PLB	Placebo
ESL	Eslicarbazepina acetato	PRI	Primidone
ETS	Etosuccimide	PTH	Paratormone
FBM	Felbamato	RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
GPT	Gabapentin	RTG	Retigabina
GVG	Vigabatrin	RUF	Rufinamide
KD	Dieta Chetogena	TGB	Tiagabina
LCS	Lacosamide	TPM	Topiramato
LEV	Levetiracetam	SANAD	<i>Standard Against New Antiepileptic Drugs</i>
LTG	Lamotrigina	STM	Sultiame
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>	STP	Stiripentolo
MAD	Dieta di Atkins modificata	VABS	<i>Vineland Adaptive Behaviour Scales</i>
OXC	Oxcarbazepina	VNS	<i>Vagus Nerve Stimulation</i>
PB	Fenobarbitale	VPA	Acido Valproico
		ZNS	Zonisamide

Allegato

Qui di seguito sono riportate le malattie genetiche associate ad encefalopatie epilettiche ed epilessie per le quali sono disponibili specifiche indicazioni o controindicazioni al trattamento.

Si tratta di un'area di ricerca in pieno sviluppo, per la quale sono auspicabili approfondimenti in grado di ottimizzare l'efficacia terapeutica, ridurre i fenomeni di farmacoresistenza e contenere gli eventi avversi.

<i>Nome del gene Ereditarietà Numero OMIM</i>	<i>Fenotipo/i</i>	<i>Terapia</i>
ALDH7A1 AR *107323	Epilessia Piridossina-dipendente	Piridossina, acido folico, L-arginina e dieta priva di Lisina [1-6]
BRAT1 AR *614506	EE	
DEPDC5 AD *614506	FFEVF, ADNFL, FMTLE, ADEAF, IS	
FOLR1 AR *136430	Crisi responsive all'acido folico	Leucovorina [12-15]
FOXP1 (duplicazione genomica) AD (de novo) *164874	WS	
GABRG2 AD (de novo) *137164	DS, DS-like, GEFS+, GGE	
GRIN2A AD (de novo) *138253	EAS, WS	
GRIN2B AD (de novo) *138252	WS, LGS	

<i>Evidenze aneddotiche</i>	<i>Verifica teorica</i>	<i>Peggioramento delle crisi</i>
ZNS [7]		
	Inibitori di mTOR (Rapamicina) [8-11]	
Steroidi [16-20]		
		LTG [21]
	Inibitori di NMDA (Memantina) [22,23]	
	Inibitori di NMDA (Memantina) [24,25]	

<i>Nome del gene Ereditarietà Numero OMM</i>	<i>Fenotipo/i</i>	<i>Terapia</i>
GRIN2D AD *602717	EE	
KCNQ2 AD (de novo in EE-ereditarie in epilessie "benigne") *602235	BFNS, EE	PHT, CBZ [27-29]
KCNT1 AD (de novo) *608167	EIFMS, ADNFLE, EIEE, WS	
MEF2C AD (de novo) *600662	WS	VPA [37,38]
MTOR AD (de novo) *601231		
PCDH19 XL (limitato alle femmine e, in mosaicismo, ai maschi) *300460	EFMR, DS-like	
PNPO AR *603287	Epilessia responsiva al Piridossal-5'-fosfato	Piridossal-5'-fosfato [1,4,44-47]
SCN1A AD *182389	DS, GEFS+	Stiripentolo, VPA, BDZ [48-54]
SCN2A AD (de novo in EE-ereditaria in epilessie "benigne") *182390	EIEE, EIMFS, EOOE, WS, BFNIS	
SCN8A AD (de novo) *600702	EIMFS, WS	
SLC2A1 AD *138140	Sindrome da deficit del gene Glut1, EOAE, EMA	KD [61-69]

<i>Evidenze aneddotiche</i>	<i>Verifica teorica</i>	<i>Peggioramento delle crisi</i>
	Inibitori di NMDA (Memantina) [26]	
Retigabina [27,30-32]		
	Quinidina [33-36]	
	Inibitori di mTOR (Rapamicina) [39-41]	
CLB, Bromide [42]	Neurosteroidi [43]	
Fenfluramina, TPM [53,55,56]		CBZ, OXC, LTG [51,53,54]
PHT, altri bloccanti dei canali del sodio (nelle mutazioni GoF) [57]		
PHT, altri bloccanti dei canali del sodio (nelle mutazioni GoF) [58-60]		

Nome del gene Ereditarietà Numero OMIM	Fenotipo/i	Terapia
STRADA AR *608626	PMSE	
STXBP1 AD (de novo) *602926	EIEE, EOEE, WS, DS	

Legenda: AD autosomico dominante; ADEAF epilessia autosomica dominante con caratteristiche uditive; ADNLE epilessia frontale notturna autosomica dominante; AR autosomico recessivo; BDZ benzodiazepina; BFNIS crisi infantili neonatali familiari benigne; BFNS crisi neonatali familiari benigne; CBZ carbamazepina; DS sindrome di Dravet; DS-like sindrome di Dravet-like; EAS sindrome con epilessia-afasia; EE encefalopatia epilettica; EFMR epilessia limitata alle femmine con associato ritardo mentale; EIEE encefalopatia epilettica prima infanzia; EIMFS epilessia dell'infanzia con crisi focali migranti; EMA epilessia con assenze miocloniche; EOAE epilessia-assenza ad esordio precoce; EOEE encefalopatia epilettica ad esordio precoce; FFEVF epilessia focale familiare a foci variabili; FMTLE epilessia familiare del lobo temporale mesiale; GEFS+ epilessia genetica con crisi febbrili *plus*; GGE epilessia generalizzata genetica; GoF guadagno di funzione; IS spasmi infantili; KD dieta chetogena; LGS sindrome di Lennox-Gastaut; LTG lamotrigina; mTOR *target* del meccanismo della Rapamicina; NMDA N-metil-D-aspartato; OMIM ereditarietà mendeliana nell'uomo *online*; OXC oxcarbazepina; PHT fenitoina; PMSE sindrome con epilessia sintomatica, polidramnios e megalencefalia – sindrome di Pretzel; PPI inibitore dell'interazione proteina-proteina; TPM topiramato; VPA acido valproico; WS sindrome di West; ZNS zonisamide.

<i>Evidenze aneddotiche</i>	<i>Verifica teorica</i>	<i>Peggioramento delle crisi</i>
	Inibitori di mTOR (Rapamicina) [70,71]	
	Inibitore di PPI [72,73]	

Bibliografia

- Plecko B. Pyridoxine and pyridoxal phosphate-dependent epilepsies. *Handb Clin Neurol.* 2013;113:1811-1817.
- Plecko B, Paul K, Paschke E, et al. Biochemical and molecular characterization of 18 patients with pyridoxine-dependent epilepsy and mutations of the antiquitin (ALDH7A1) gene. *Hum Mutat.* 2007;28:19-26.
- Gallagher RC, Van Hove JLK, Scharer G, et al. Folinic acid-responsive seizures are identical to pyridoxine-dependent epilepsy. *Ann Neurol.* 2009;65:550-556.
- Stockler S, Plecko B, Gospe SM, et al. Pyridoxine dependent epilepsy and antiquitin deficiency. Clinical and molecular characteristics and recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Mol Genet Metab.* 2011;104:48-60.
- Mercimek-Mahmutoglu S, Cordeiro D, Cruz V, et al. Novel therapy for pyridoxine dependent epilepsy due to ALDH7A1 genetic defect: L-arginine supplementation alternative to lysine-restricted diet. *Eur J Paediatr Neurol.* 2014;18:741-746.
- Van Kamebeek CDM, Tiebout SA, Niermeijer J, et al. Pyridoxine-Dependent Epilepsy: An Expanding Clinical Spectrum. *Pediatr Neurol.* 2016;59:6-12.
- Saitsu H, Yamashita S, Tanaka Y, et al. Compound heterozygous BRAT1 mutations cause familial Ohtahara syndrome with hypertonia and microcephaly. *J Hum Genet.* 2014;59:687-690.
- Scheffer IE, Heron SE, Regan BM, et al. Mutations in mammalian target of rapamycin regulator DEPDC5 cause focal epilepsy with brain malformations. *Ann Neurol.* 2014;75:782-787.
- Marsan E, Ishida S, Schramm A, et al. Depdc5 knockout rat: A novel model of mTORopathy. *Neurobiol Dis.* 2016;89:180-189.
- Weckhuysen S, Marsan E, Lambrecq V, et al. Involvement of GATOR complex genes in familial focal epilepsies and focal cortical dysplasia. *Epilepsia.* 2016;57:994-1003.
- Lal D, Reinthaler EM, Schubert J, et al. DEPDC5 mutations in genetic focal epilepsies of childhood. *Ann Neurol.* 2014;75:788-792.
- Ferreira P, Luco SM, Sawyer SL, et al. Late diagnosis of cerebral folate deficiency: Fewer seizures with folinic acid in adult siblings. *Neurol Genet.* 2015;22:e38.
- Ramaekers V, Sequeira JM, Quadros EV. Clinical recognition and aspects of the cerebral folate deficiency syndromes. *Clin Chem Lab Med.* 2013;1:497-511.
- Hyland K, Shoffner J, Heales SJ. Cerebral folate deficiency. *J Inher Metab Dis.* 2010;33:563-570.
- Pérez-Dueñas B, Ormazábal A, Toma C, et al. Cerebral folate deficiency syndromes in childhood: clinical, analytical, and etiologic aspects. *Arch Neurol.* 2011;68:615-621.
- Brunetti-Pierrri N, Paciorkowski AR, Ciccone R, et al. Duplications of FOXP1 in 14q12 are associated with developmental epilepsy, mental retardation, and severe speech impairment. *Eur J Hum Genet.* 2011;19:102-107.
- Bertossi C, Cassina M, De Palma L, et al. 14q12 duplication including FOXP1: Is there a common age-dependent epileptic phenotype? *Brain Dev.* 2014;36:402-407.
- Pontrelli G, Cappelletti S, Claps D, et al. Epilepsy in patients with duplications of chromosome 14 harboring FOXP1. *Pediatr Neurol.* 2014;50:530-535.
- Seltzer LE, Ma M, Ahmed S, et al. Epilepsy and outcome in FOXP1-related disorders. *Epilepsia.* 2014;55:1292-1300.
- Yeung A, Bruno D, Scheffer IE, et al. 4.45 Mb microduplication in chromosome band 14q12 including FOXP1 in a girl with refractory epilepsy and intellectual impairment. *Eur J Med Genet.* 2009;52:440-442.
- Harkin LA, Bowser DN, Dibbens LM, et al. Truncation of the GABA(A)-receptor gamma2 subunit in a family with general-

- ized epilepsy with febrile seizures plus. *Am J Hum Genet.* 2002;70:530-536.
22. Pierson TM, Yuan H, Marsh ED, et al. GRIN2A mutation and early-onset epileptic encephalopathy: personalized therapy with memantine. *Ann Clin Transl Neurol.* 2014;1:190-198.
 23. Lemke JR, Lal D, Reintaler EM, et al. Mutations in GRIN2A cause idiopathic focal epilepsy with rolandic spikes. *Nat Genet.* 2013;45:1067-1072.
 24. Lemke JR, Hendrickx R, Geider K, et al. GRIN2B mutations in west syndrome and intellectual disability with focal epilepsy. *Ann Neurol.* 2014;75:147-154.
 25. Smigiel R, Kostrzewa G, Kosinska J, et al. Further evidence for GRIN2B mutation as the cause of severe epileptic encephalopathy. *Am J Med Genet A.* 2016;170:3265-3270.
 26. Li D, Yuan H, Ortiz-Gonzalez XR, et al. GRIN2D recurrent de novo dominant mutation causes a severe epileptic encephalopathy treatable with NMDA receptor channel blockers. *Am J Hum Genet.* 2016;99:802-816.
 27. Weckhuysen S, Ivanovic V, Hendrickx R, et al. Extending the KCNQ2 encephalopathy spectrum: clinical and neuroimaging findings in 17 patients. *Neurology.* 2013;81:1697-1703.
 28. Kato M, Yamagata T, Kubota M, et al. Clinical spectrum of early onset epileptic encephalopathies caused by KCNQ2 mutation. *Epilepsia.* 2013;54:1282-1287.
 29. Pisano T, Numis AL, Heavin SB, et al. Early and effective treatment of KCNQ2 encephalopathy. *Epilepsia.* 2015;56:685-691.
 30. Gunthorpe MJ, Large CH, Sankar R. The mechanism of action of retigabine (ezogabine), a first-in-class K⁺ channel opener for the treatment of epilepsy. *Epilepsia.* 2012;53:412-424
 31. Sachdeo R, Partiot A, Biton V, et al. A novel design for a dose finding, safety, and drug interaction study of an antiepileptic drug (retigabine) in early clinical development. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2014;52:509-518.
 32. Orhan G, Bock M, Schepers D, et al. Dominant-negative effects of KCNQ2 mutations are associated with epileptic encephalopathy. *Ann Neurol.* 2014;75:382-394.
 33. Milligan CJ, Li M, Gazina EV, et al. KCNT1 gain of function in 2 epilepsy phenotypes is reversed by quinidine. *Ann Neurol.* 2014;75:581-590.
 34. Chong PF, Nakamura R, Saitsu H, et al. Ineffective quinidine therapy in early onset epileptic encephalopathy with KCNT 1 mutation. *Ann Neurol.* 2016;79:502-503.
 35. Bearden D, Strong A, Ehnnot J, et al. Targeted treatment of migrating partial seizures of infancy with quinidine. *Ann Neurol.* 2014;76:457-461.
 36. Mikati MA, Jiang Y-H, Carboni M, et al. Quinidine in the treatment of KCNT1-positive epilepsies. *Ann Neurol.* 2015;78:995-999.
 37. Le Meur N, Holder-Espinasse M, Jaillard S, et al. MEF2C haploinsufficiency caused by either microdeletion of the 5q14.3 region or mutation is responsible for severe mental retardation with stereotypic movements, epilepsy and/or cerebral malformations. *J Med Genet.* 2010;47:22-29.
 38. Bienvenu T, Diebold B, Chelly J, et al. Refining the phenotype associated with MEF2C point mutations. *Neurogenetics.* 2013;14:71-75.
 39. Lim JS, Kim W, Kang H-C, et al. Brain somatic mutations in MTOR cause focal cortical dysplasia type II leading to intractable epilepsy. *Nat Med.* 2015;21:395-400.
 40. French JA, Lawson JA, Yapici Z, et al. Adjunctive everolimus therapy for treatment-resistant focal-onset seizures associated with tuberous sclerosis (EXIST-3): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet.* 2016;29;388:2153-2163.
 41. Mirzaa GM, Campbell CD, Solovieff N, et al. Association of MTOR mutations with developmental brain disorders, including megalencephaly, focal cortical dysplasia, and pigmented mosaicism. *JAMA Neurol.* 2016;73:836-845.
 42. Lotte J, Bast T, Borusiak P, et al. Effectiveness of antiepileptic therapy in patients with PCDH19 mutations. *Seizure.* 2016;35:106-110.
 43. Tan C, Shard C, Ranieri E, et al. Mutations of protocadherin 19 in female epilepsy (PCDH19-FE) lead to allopregnanolone deficiency. *Hum Mol Genet.* 2015;24:5250-5259.
 44. Hoffmann GF, Schmitt B, Windfuhr M, et al. Pyridoxal 5'-phosphate may be curative in early-onset epileptic encephalopathy. *J Inher Metab Dis.* 2007;30:96-99.
 45. Mills PB, Surtees RAH, Champion MP, et al. Neonatal epileptic encephalopathy caused by mutations in the PNPO gene encoding pyridox(am)ine-phosphate oxidase. *Hum Mol Genet.* 2005;14:1077-1086.
 46. Plecko B, Stöckler S. Vitamin B6 dependent seizures. *Can J Neurol Sci.* 2009;36(Suppl 2):S73-77.
 47. Mills PB, Camuzeaux SSM, Footitt EJ, et al. Epilepsy due to PNPO mutations: genotype, environment and treatment affect presentation and outcome. *Brain.* 2014;137:1350-1360.
 48. Chiron C, Marchand MC, Tran A, et al. Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy: a randomised placebo-controlled syndrome-dedicated trial. STICLO study group. *Lancet.* 2000;356:1638-1642.
 49. Nabbout R, Chiron C. Stiripentol: An example of antiepileptic drug development in childhood epilepsies. *Eur J Paediatr Neurol.* 2012;16(Suppl 1):S13-17.
 50. Kassai B, Chiron C, Augier S, et al. Severe myoclonic epilepsy in infancy: a systematic review and a meta-analysis of individual patient data. *Epilepsia.* 2008;49:343-348.
 51. Guerrini R. Dravet syndrome: The main issues. *Eur J Paediatr Neurol.* 2012;16(Suppl 1):S1-4.

52. Wallace A, Wirrell E, Kenney-Jung DL. Pharmacotherapy for Dravet Syndrome. *Pediatr Drugs*. 2016;18:197-208.
53. Wirrell EC. Treatment of Dravet Syndrome. *Can J Neurol Sci*. 2016;43:13-18.
54. Brunklaus A, Ellis R, Reavey E, et al. Prognostic, clinical and demographic features in SCN1A mutation-positive Dravet syndrome. *Brain*. 2012;135:2329-2336.
55. Ceulemans B, Schoonjans AS, Marchau F, et al. Five-year extended follow-up status of 10 patients with Dravet syndrome treated with fenfluramine. *Epilepsia*. 2016;57:e129-134.
56. Chiron C. Current therapeutic procedures in Dravet syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 2011;53(Suppl 2):16-18.
57. Howell KB, McMahon JM, Carvill GL, et al. SCN2A encephalopathy. *Neurology*. 2015;85:958-966.
58. Larsen J, Carvill GL, Gardella E, et al. The phenotypic spectrum of SCN8A encephalopathy. *Neurology*. 2015;84:480-489.
59. Boerma RS, Braun KP, van de Broek MPH, et al. Remarkable phenytoin sensitivity in 4 children with SCN8A-related epilepsy: a molecular neuropharmacological approach. *Neurotherapeutics*. 2016;13:192-197.
60. Barker BS, Ottolini M, Wagnon JL, et al. The SCN8A encephalopathy mutation p.Ile1327Val displays elevated sensitivity to the anticonvulsant phenytoin. *Epilepsia*. 2016;57(9):1458-1466.
61. Klepper J. GLUT1 deficiency syndrome in clinical practice. *Epilepsy Res*. 2012;100:272-277.
62. Rauchenzauner M, Klepper J, Leidencker B, et al. The Ketogenic diet in children with Glut1 deficiency syndrome and epilepsy. *J Pediatr*. 2008;153:716-718.
63. Klepper J. Glucose transporter deficiency syndrome (GLUT1DS) and the ketogenic diet. *Epilepsia*. 2008;49(Suppl 8):46-49.
64. Kass HR, Winesett SP, Bessone SK, et al. Use of dietary therapies amongst patients with GLUT1 deficiency syndrome. *Seizure*. 2016;35:83-87.
65. Veggjotti P, De Giorgis V. Dietary treatments and new therapeutic perspective in GLUT1 deficiency syndrome. *Curr Treat Options Neurol*. 2014;16:291.
66. Pasca L, de Giorgis V, Macasaet JA, et al. The changing face of dietary therapy for epilepsy. *Eur J Pediatr*. 2016;175:1267-1276.
67. Ito Y, Oguni H, Ito Set al. A modified Atkins diet is promising as a treatment for glucose transporter type 1 deficiency syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 2011;53:658-663.
68. Dhamija R, Eckert S, Wirrell E. Ketogenic diet. *Can J Neurol Sci*. 2013;40:158-167.
69. Ramm-Petersen A, Nakken KO, Skogseid IM, et al. Good outcome in patients with early dietary treatment of GLUT-1 deficiency syndrome: Results from a retrospective Norwegian study. *Dev Med Child Neurol*. 2013;55:440-447.
70. Parker WE, Orlova KA, Parker WH, et al. Rapamycin prevents seizures after depletion of STRADA in a rare neurodevelopmental disorder. *Sci Transl Med*. 2013;5:182ra53.
71. Bi W, Glass IA, Muzny DM, et al. Whole exome sequencing identifies the first STRADA point mutation in a patient with polyhydramnios, megalencephaly, and symptomatic epilepsy syndrome (PMSE). *Am J Med Genet A*. 2016;170:2181-2185.
72. Ma C, Su L, Seven AB, et al. Reconstitution of the vital functions of Munc18 and Munc13 in neurotransmitter release. *Science*. 2013;339:421-425.
73. Hussain S. Developing a PPI inhibitor-based therapy for STXBP1 haploinsufficiency-associated epileptic disorders. *Front Mol Neurosci*. 2014;7:6.

