



Facoltà di Medicina ed Odontoiatria – CdL B – AA 2013-14

Terapia delle Epilessie

Prof. Oriano Mecarelli

Dipartimento Neurologia e Psichiatria
Neurofisiopatologia

E-mail: oriano.mecarelli@uniroma1.it

Farmaci Antiepilettici (AEDs)

- Tradizionali**
- Fenobarbital (PB) - 1912 (Luminale, Gardenale)
 - Fenitoina (PHT) - 1938 (Dintoina, Aurantin)
 - Carbamazepina (CBZ) - 1961 (Tegretol)
 - Valproato (VPA) - 1963 (Depakin)
 - Primidone (PRM) - 1952 (Mysoline)
 - Etosuccimide (ETS) - 1958 (Zarontin)
 - Benzodiazepine :
 - Clobazam (Frisium)
 - Clonazepam (Rivotril)
 - Diazepam (Valium, etc)
 - Lorazepam (Tavor)

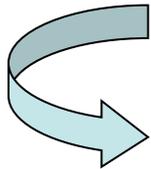
2° Generazione
(dal 1991 in poi)



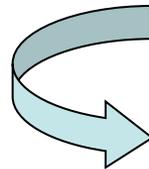
- Vigabatrin (VGB) (Sabril)
- Felbamato (FBM) (Taloxa)
- Gabapentin (GBP) (Neurontin)
- Lamotrigina (LTG) (Lamictal)
- Tiagabina (TGB) (Gabitril)
- Topiramato (TPM) (Topamax)
- Oxcarbazepina (OXC) (Tolep)
- Levetiracetam (LEV) (Keppra)
- Pregabalin (PGB) (Lyrica)
- Zonisamide (ZNS) (Zonegran)
- Rufinamide (RFM) (Inovelon)
- Lacosamide (LCM) (Vimpat)

Farmaci Antiepilettici

Bromuri (1857)
Barbiturici (1912)



Fenitoina (1938)
Primidone
Etosuccimide
Carbamazepina (1961)
Valproato (1963)
Benzodiazepine



1991-2006
Vigabatrin
Felbamato
Gabapentin
Tiagabina
Lamotrigina
Topiramato
Oxcarbazepina
Levetiracetam
Pregabalin

dal 2007
Zonisamide
Rufinamide
Lacosamide

Farmaci Antiepilettici IMPORTANTI

“ vecchi “

Fenobarbital

Fenitoina

Carbamazepina

Valproato



“ nuovi “

Lamotrigina

Topiramato

Oxcarbazepina

Levetiracetam

Zonisamide

Lacosamide

Farmaco AE ideale

- 1) Massima efficacia (spettro d'azione ampio)
- 2) Effetti Collaterali minimi o assenti
- 3) Meccanismo d'azione unico e ben noto
- 4) Farmacocinetica Lineare : Ottimo assorbimento gastro-intest.,
No legame proteine, No metaboliti attivi, eliminazione renale
- 5) No Interazioni Farmacologiche (No induz./inibiz. enzim. epatica)
- 6) Emivita lunga, Titration rapida, facile modalità sommin.
- 7) No Teratogenicità
- 8) Rapporto costo/benefici favorevole

.....

Problematiche principali

- 1- **Epilessie farmaco-resistenti 25-30 %**
- 2- **Effetti collaterali dei farmaci tradizionali**
- 3- **Interazioni Farmacocinetiche**
(azione inducente enzima CYP450)
- 4- **Problematiche Particolari**
(contraccezione, gravidanza, etc)

Farmaco AE ideale

1) Massima efficacia (spettro d'azione ampio)

2) Effetti Collaterali minimi o assenti

3) Meccanismo d'azione unico e ben noto

4) Farmacocinetica Lineare : Ottimo assorbimento gastro-intest.,
No legame proteine, No metaboliti attivi, eliminazione renale

5) No Interazioni Farmacologiche (No induz./inibiz. enzim. epatica)

6) Emivita lunga, Titration rapida, facile modalità sommin.

7) No Teratogenicità

8) Rapporto costo/benefici favorevole

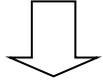
.....

Efficacia /Spettro d' azione

	VPA	CBZ	PB	PHT	LTG	TPM	OXC	LEV
Epi Parz Idio	+	+	-	-	+	+	+	+ ?
Epi Parz Sinto	+	+	+	+	+	+	+	+ ?
Epi Gen Idio Assenze	+	⚠	-	⚠	+	+	⚠	+ ?
Mioclonie	+	⚠	-	-	+	+	⚠	+ ?
Crisi T-C	+	+	+	+	+	+	+	+ ?
Epi Gen Sinto S. Lennox-Gastaut	+	+	-	+	+	+	+	+ ?

Terapia dell' Epilessia

MONOTERAPIA iniziale (I – II)



BI-POLITERAPIA successiva (2-3-4 farmaci in associazione)

Scelta del farmaco	prima scelta	seconda scelta
S. di Lennox-Gastaut	VPA,LTG,TPM	CBZ,GBP,LEV,ZNS
Epi. con Assenze Tipiche	VPA, LTG, ETS	LEV
Epi. Mioclonica Giovanile	VPA	PB,LTG,TPM,LEV
Epilessia Focale (sec Gen)	CBZ,OXC,TPM,LTG	PB, PHT, LEV,ZNS
Epilessia Gen. Idio. con crisi T-C	VPA	PB,LTG,TPM,LEV,ZNS

Sintesi delle Evidenze

Monoterapia Iniziale	➔	Seizure-free: 50%
Seconda Monoterapia	➔	Seizure-free 10%
Prima add-on terapia	➔	Seizure-free 5%
Altre add-on terapie	➔	Seizure-free 5%

Circa 20-25% di Epilessie Farmacoresistenti

> 30 milioni di persone nel mondo

80.000 – 100.000 persone in Italia



Farmaco AE ideale

1) Massima efficacia (spettro d'azione ampio)

2) Effetti Collaterali minimi o assenti

3) Meccanismo d'azione unico e ben noto

4) Farmacocinetica Lineare : Ottimo assorbimento gastro-intest.,
No legame proteine, No metaboliti attivi, eliminazione renale

5) No Interazioni Farmacologiche (No induz./inibiz. enzim. epatica)

6) Emivita lunga, Titration rapida, facile modalità sommin.

7) No Teratogenicità

8) Rapporto costo/benefici favorevole

.....

Effetti Collaterali dei Farmaci AE

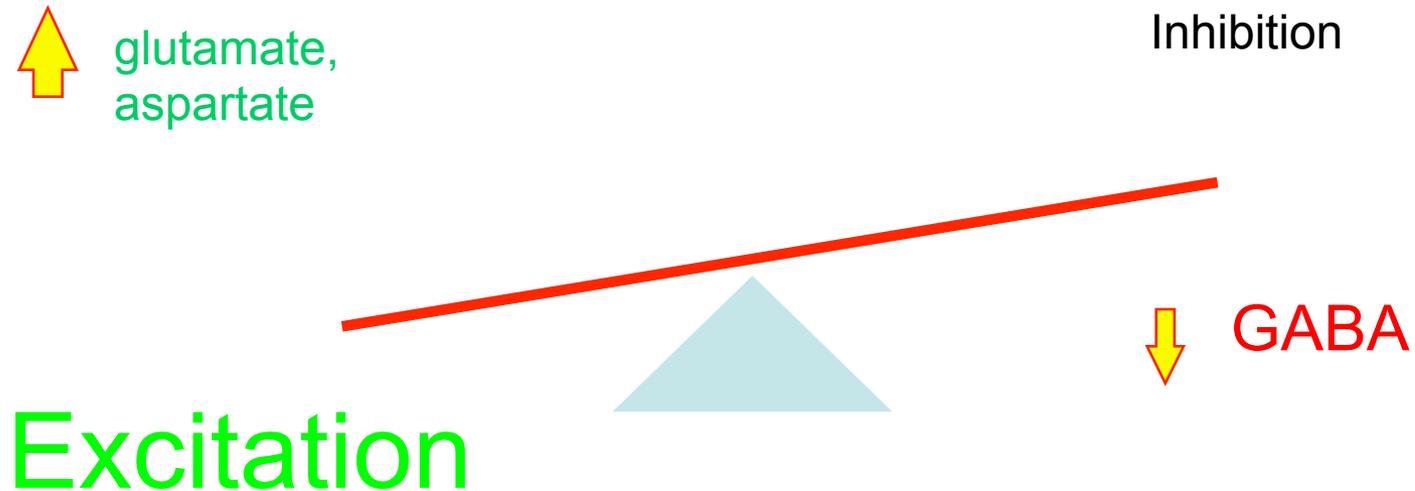
VPA	Disturbi gastro-intest., tremori, vertigini, sedazione Aumento peso, alopecia, epatopatopatie, pancreatite, etc
CBZ	Disturbi visivi, vertigini, atassia, cefalea, sedazione Rash cutaneo , epatopatie , linfadenopatie, etc
PB	Sedazione, Atassia, deficit cognitivi, dist.comportamentali (> bambino) Artropatie, S. Dupuytren, Dist. Metabolismo osseo, etc
PHT	Atassia, nistagmo, sedazione, Dist. Visivi, dist. psico.-comportamentali, Rash, iperplasia gengivale, alt. somatiche, epatopatie , discrasie ematiche
LTG	Vertigini, Dist. Visivi, Insonnia/Sonnolenza, Tics, Astenia Rash cutaneo, S. Steven-Johnson, Epatiti fulminanti
TPM	Disturbi cognitivi e del linguaggio, vertigini, dist.comportamentali Parestesie, perdita peso, nefrolitiasi, acidosi metabolica, glaucoma acuto
OXC	Vertigini, atassia, astenia, sedazione Rash cutaneo, Iposodiemia, disturbi crasi ematica, epatopatie
LEV	Vertigini, astenia, sonnolenza, nervosismo

Farmaco AE ideale

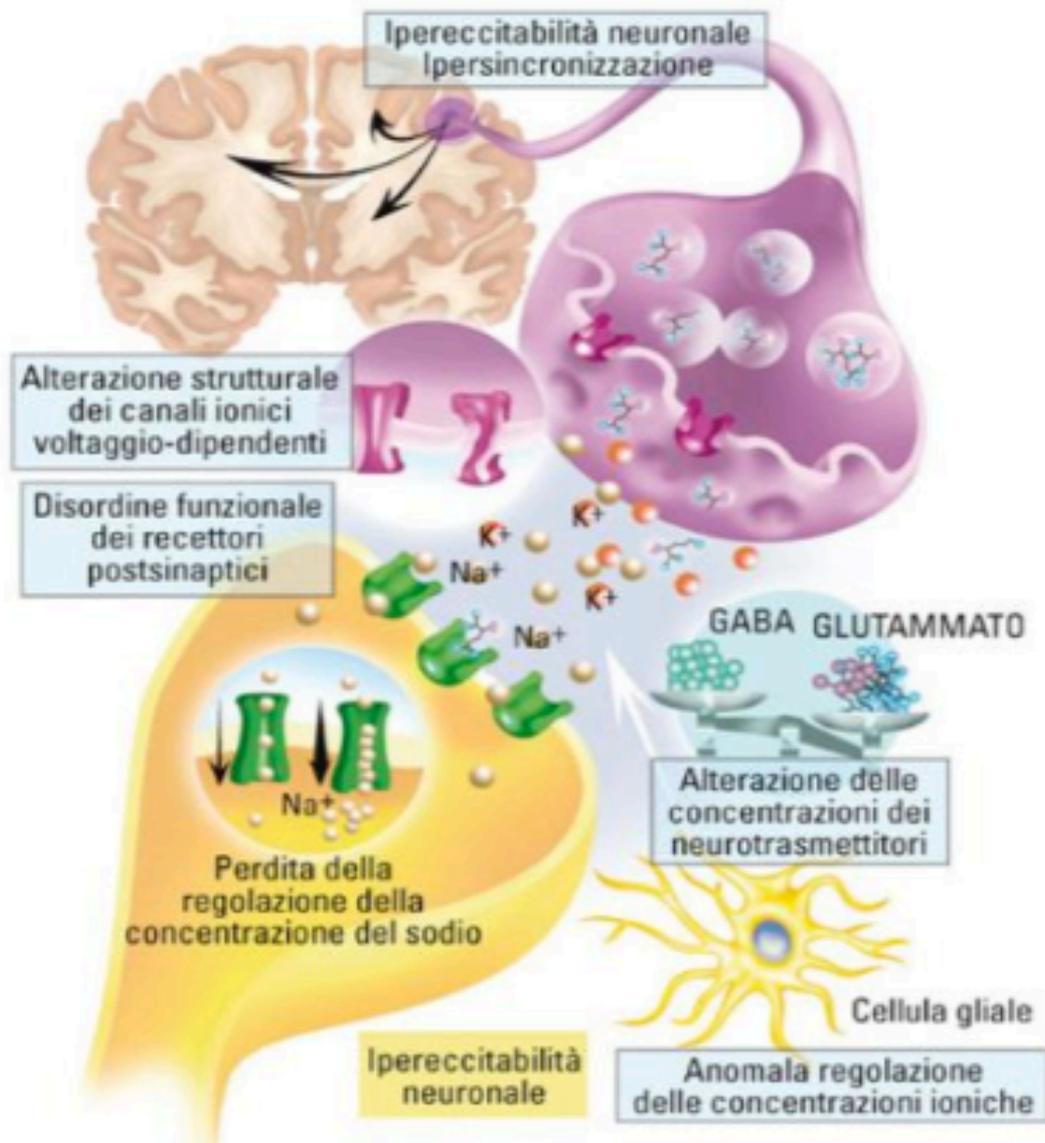
- 1) Massima efficacia (spettro d'azione ampio)
- 2) Effetti Collaterali minimi o assenti
- 3) Meccanismo d'azione unico e ben noto**
- 4) Farmacocinetica Lineare : Ottimo assorbimento gastro-intest.,
No legame proteine, No metaboliti attivi, eliminazione renale
- 5) No Interazioni Farmacologiche (No induz./inibiz. enzim. epatica)
- 6) Emivita lunga, Titration rapida, facile modalità sommin.
- 7) No Teratogenicità
- 8) Rapporto costo/benefici favorevole

.....

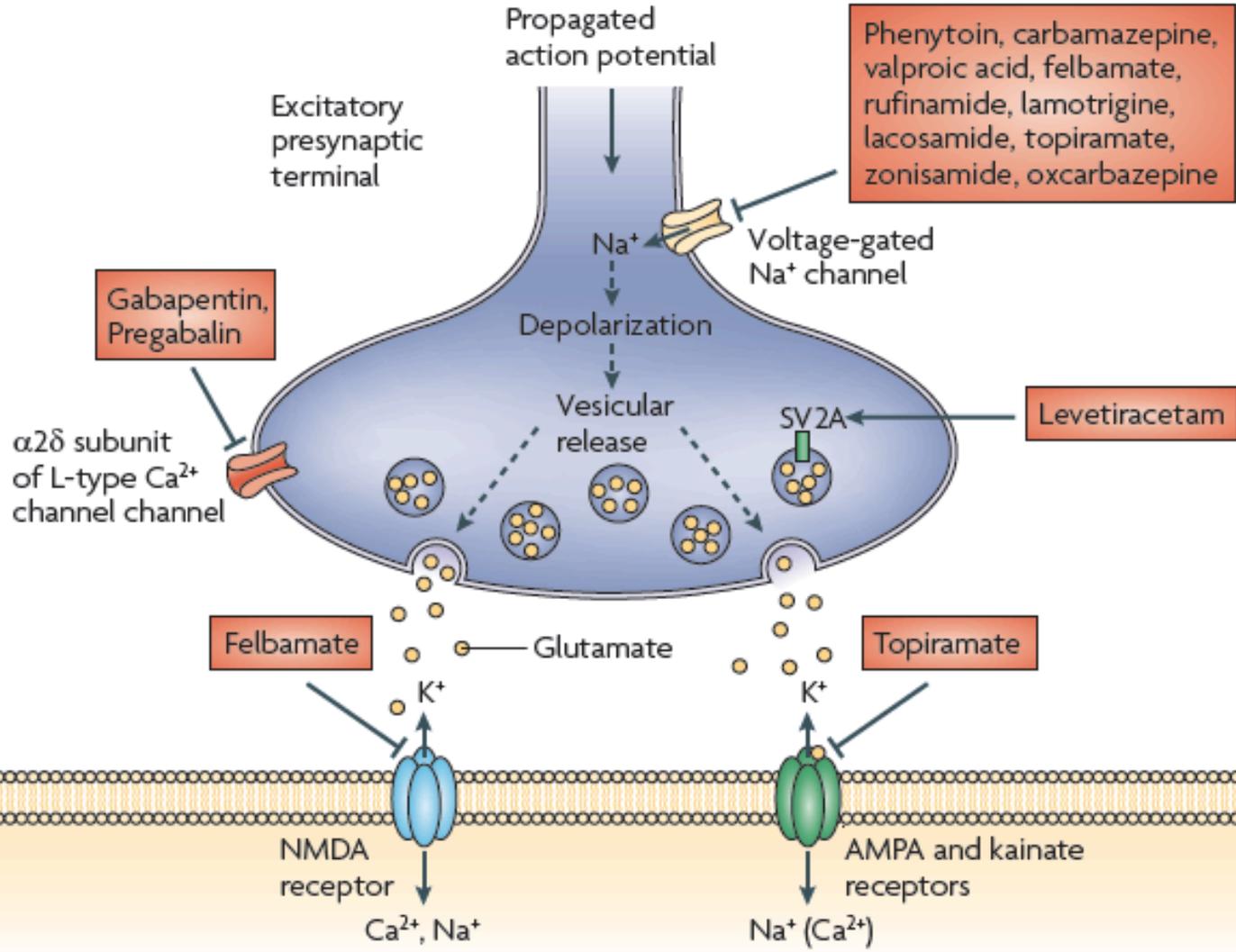
Hyperexcitability reflects both increased excitation and decreased inhibition



Meccanismi di comparsa e propagazione delle scariche epilettiche

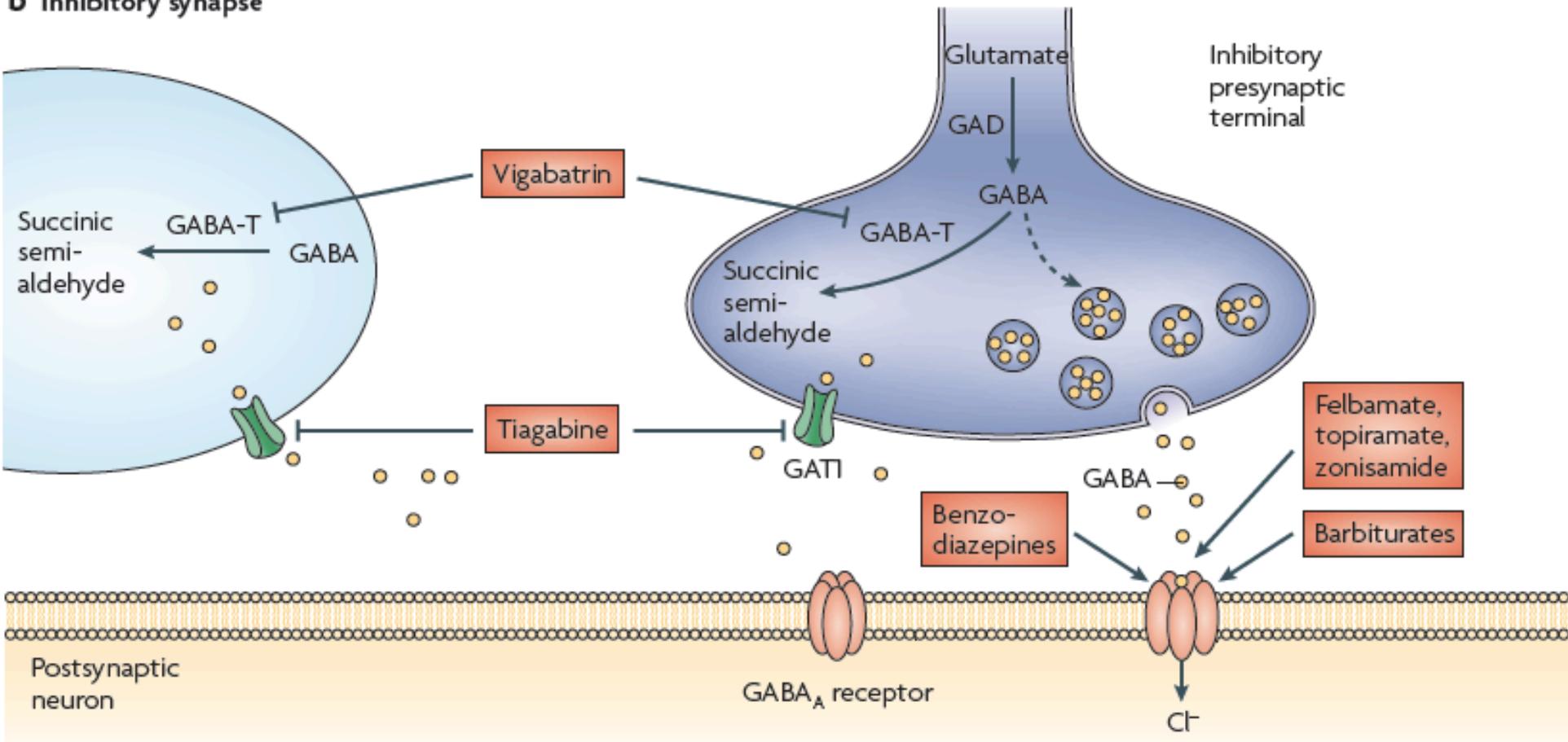


Excitatory synapse



Proposed mechanisms of action of currently available AEDs at excitatory synapses. Currently available antiepileptic drugs (AEDs) are thought to target several molecules at the excitatory synapse. These include voltage-gated Na⁺ channels, synaptic vesicle glycoprotein 2A (SV2A), the α2δ subunit of the voltage-gated Ca²⁺ channel, AMPA (α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid) receptors, and NMDA (*N-methyl-d-aspartate*) receptors. Many of the AEDs can modulate voltage-gated Na⁺ channels. This would be expected to decrease depolarization-induced Ca²⁺ influx and vesicular release of neurotransmitters. In addition, lacosamide (Vimpat; UCB) is thought to enhance slow-inactivation of voltage-gated Na⁺ channels. This effect is different from that of other AEDs listed, which are thought to enhance fast inactivation. Levetiracetam (Keppra; UCB) is the only available drug that binds to SV2A, which might have a role in neurotransmitter release. Gabapentin (Neurontin; Pfizer) and pregabalin (Lyrica; Pfizer) bind to the α2δ subunit of voltage-gated Ca²⁺ channels, which is thought to be associated with a decrease in neurotransmitter release. Excitatory neurotransmission at the postsynaptic membrane can be limited by topiramate (acting on AMPA and kainate receptors) and felbamate (acting on NMDA receptors).

b Inhibitory synapse



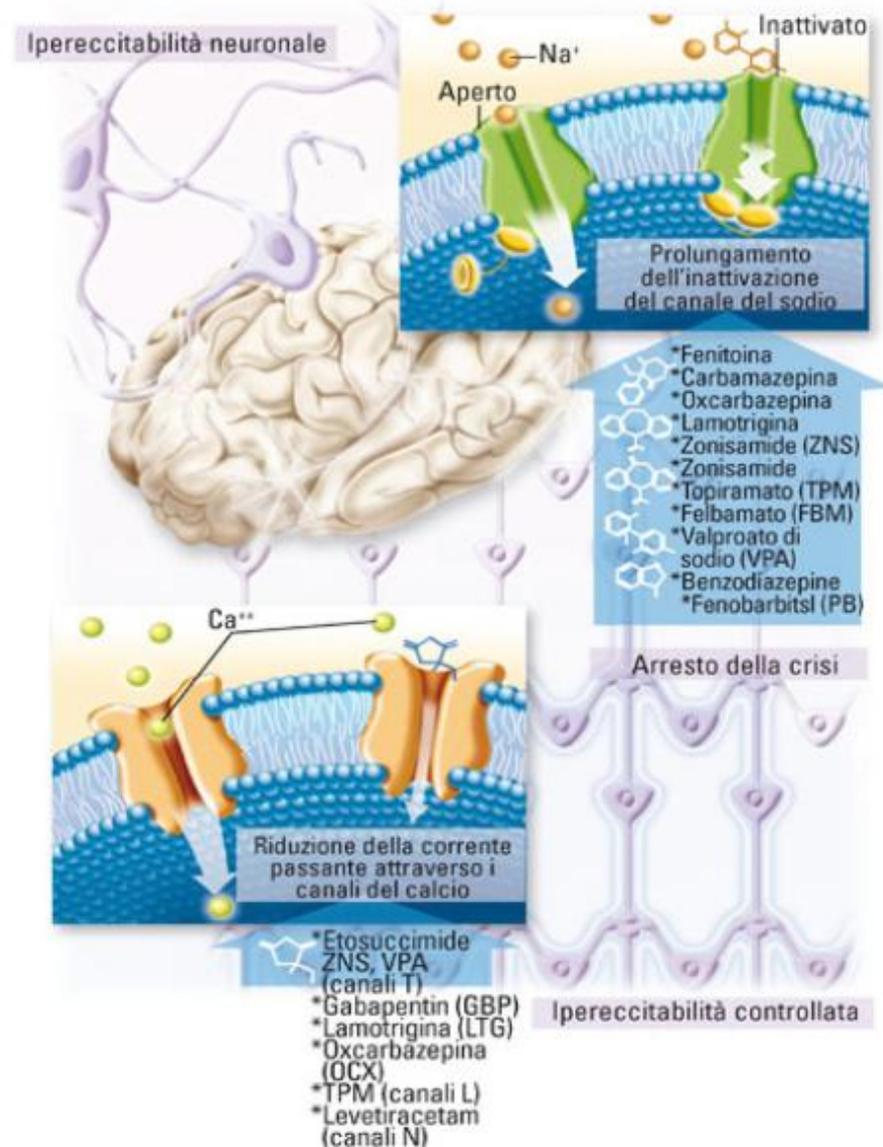
Proposed mechanisms of action of currently available AEDs at inhibitory synapses. AED targets at inhibitory synapses have also been proposed. These include the γ -aminobutyric acid (GABA) transporter GAT1 (also known as SLC6A1), which is inhibited by tiagabine, leading to a decrease in GABA uptake into presynaptic terminals and surrounding glia; and GABA transaminase (GABA-T), which is irreversibly inhibited by vigabatrin. This decreases the metabolism of GABA in presynaptic terminals and glial cells. The benzodiazepines, barbiturates, topiramate and felbamate have been found to enhance inhibitory neurotransmission by allosterically modulating GABA_A receptor-mediated Cl⁻ currents. However, the action of each of these drugs is different and is dependent on the subunit conformation of the GABA_A receptor complex. GAD, glutamic acid decarboxylase

Farmaci antiepilettici che agiscono modulando i canali ionici

Alcuni farmaci AE agiscono inattivando i canali del Sodio Voltaggio-dipendenti.

Altri farmaci invece agiscono inattivando i canali del Calcio Voltaggio-dipendenti

Entrambi questi meccanismi si traducono in una riduzione dell'ipereccitabilità neuronale



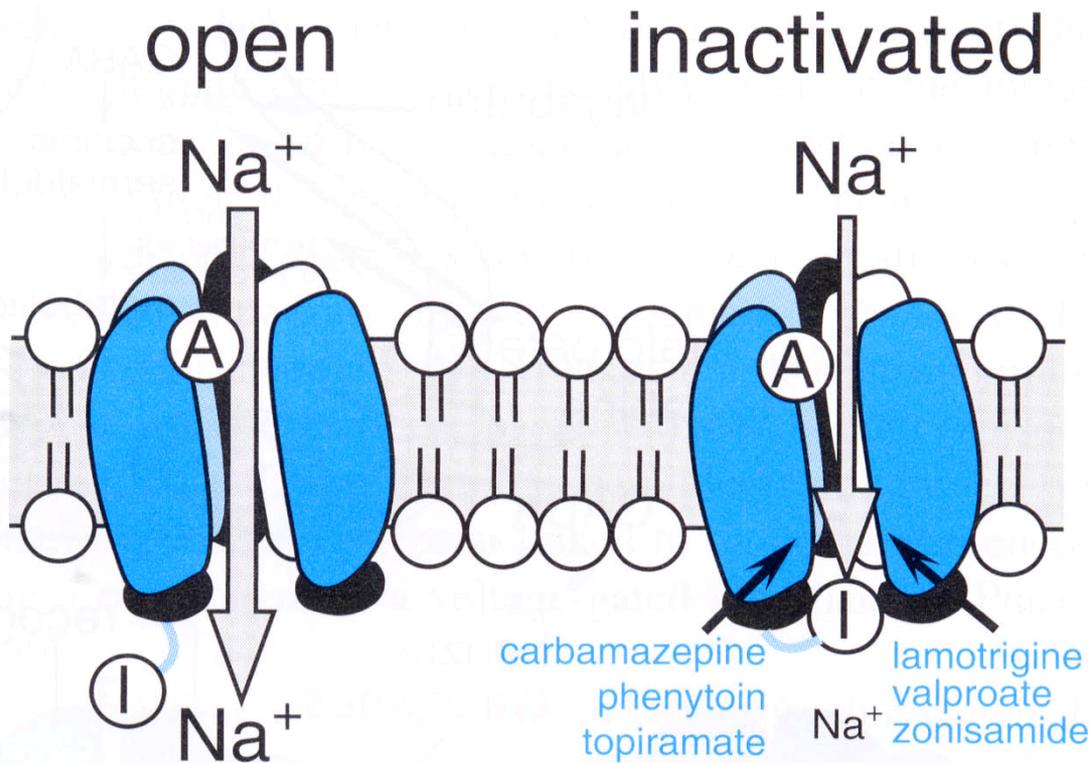


Figure 21-2. Antiseizure drug-enhanced Na⁺ channel inactivation.

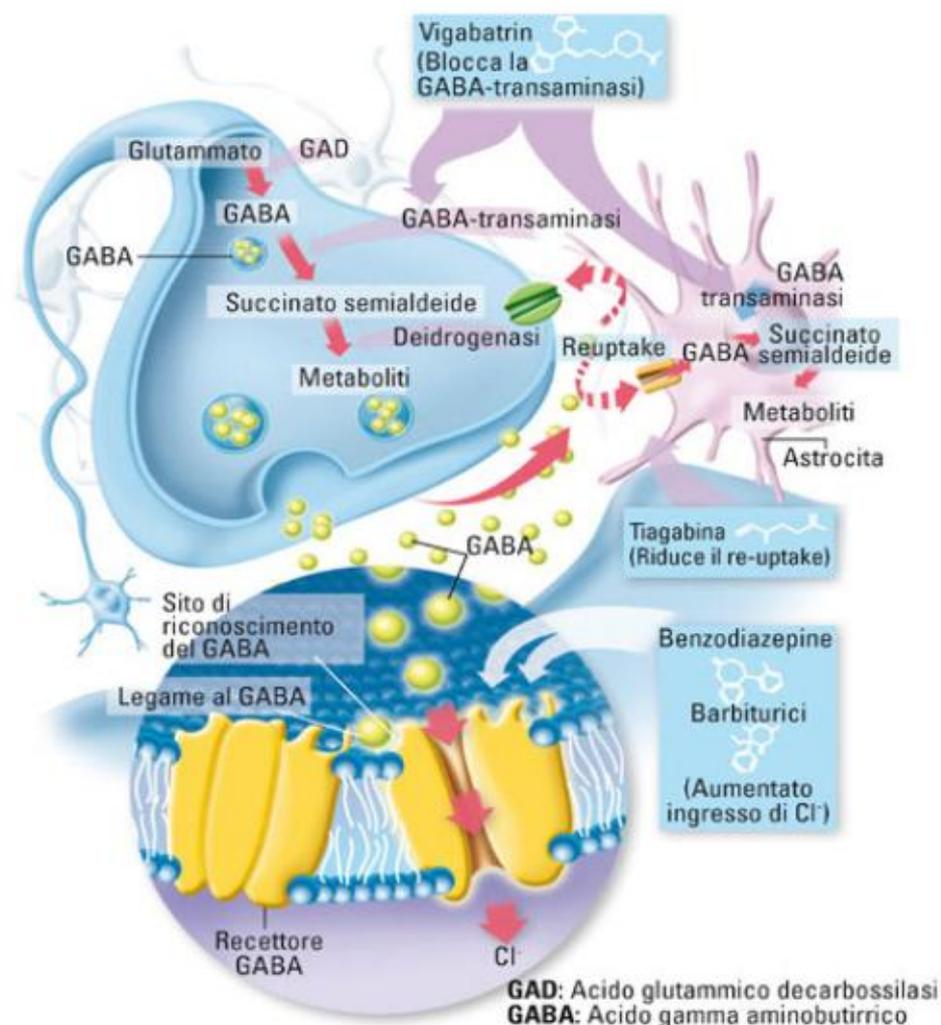
Some antiseizure drugs (shown in blue text) prolong the inactivation of the Na⁺ channels, thereby reducing the ability of neurons to fire at high frequencies. Note that the inactivated channel itself appears to remain open, but is blocked by the inactivation gate (I). A, activation gate.

Farmaci che agiscono potenziando l'attività GABAergica

Il GABA è il principale neurotrasmettitore inibitorio del sistema nervoso. Dopo il suo rilascio a livello sinaptico, agisce principalmente su due tipi di recettori: GABAA e GABAB. I recettori GABAA sono recettori ionici ligando-dipendenti che aumentano la conduttanza al cloro. I recettori GABAB sono recettori accoppiati a proteine G e la loro attivazione aumenta la conduttanza al potassio.

Dopo la liberazione, il GABA viene ricaptato dalle terminazioni nervose e dalle cellule gliali, dove viene trasformato nel suo metabolita inattivo (succinato semialdeide) mediante l'azione dell'enzima

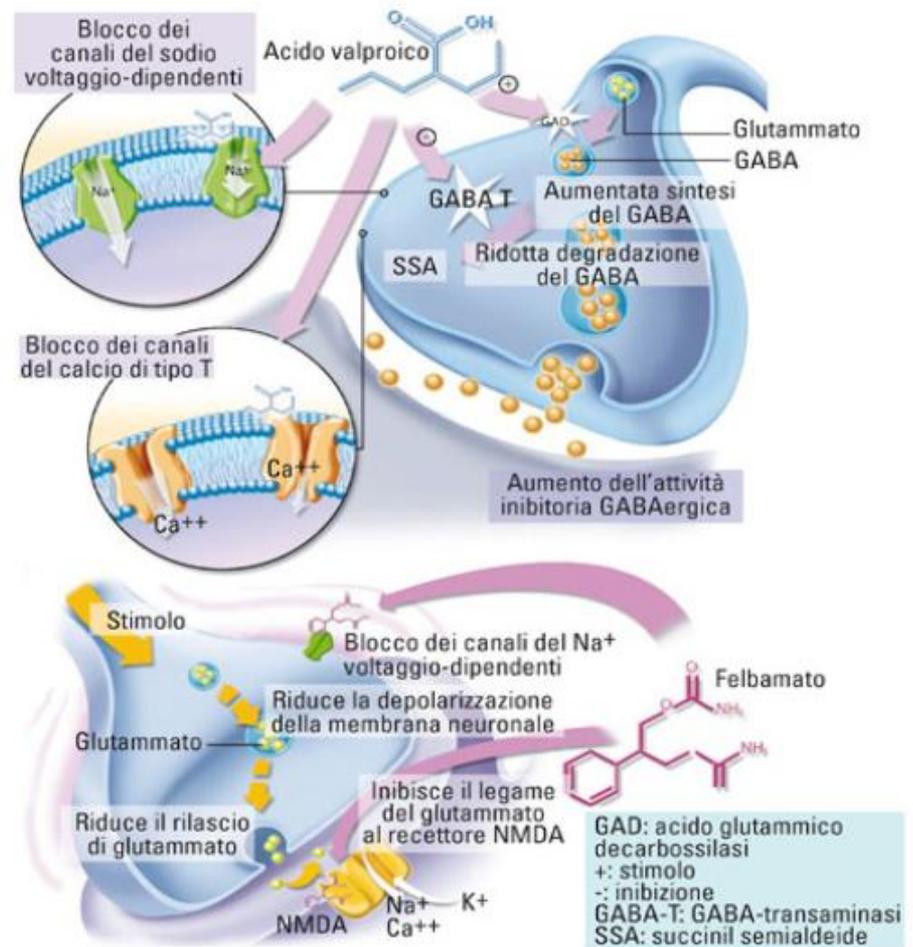
GABA-transaminasi. L'aumento dell'inibizione sinaptica mediata dal GABA riduce l'eccitabilità neuronale e innalza la soglia convulsiva. Il fenobarbital e il primidone agiscono in modo allosterico sul recettore GABA, aumentando la conduzione postsinaptica del cloro. Le benzodiazepine aumentano la frequenza di apertura dei canali del cloro legandosi al recettore GABAA. Il vigabatrin blocca irreversibilmente la GABA-transaminasi e la tiagabina riduce il re-uptake del GABA a livello neuronale e astrocitario. Esistono inoltre altri antiepilettici che agiscono a livello del sistema GABAergico (VPA, FLB, TPM).



L'acido valproico è un antiepilettico ad ampio spettro che agisce bloccando i canali del sodio voltaggio-dipendenti, in modo da limitare l'iniziazione ripetitiva dei potenziali d'azione; inoltre aumenta l'inibizione GABAergica riducendo la sua degradazione e aumentandone la sintesi; agisce anche sui canali del calcio di tipo T a basso voltaggio. Il gabapentin ha una molecola strutturalmente correlata al GABA e ne aumenta la sintesi. Inoltre, riduce la sintesi del glutammato ed esercita effetti sui canali del calcio ad alto voltaggio. Altri farmaci, quali il felbamato e il topiramato agiscono anche sui canali del sodio e sono in grado di antagonizzare l'attività eccitatoria del glutammato; il topiramato, inoltre, aumenta i livelli cerebrali di GABA, mentre la zonisamide blocca i canali del calcio di tipo T.

Infine, il levetiracetam agisce con un meccanismo non ancora completamente chiarito, ma probabilmente legato alla modulazione della fusione delle vescicole sinaptiche attraverso il legame con le proteine vescicolari SV2A.

Farmaci antiepilettici con più di un meccanismo d'azione



Meccanismo d' Azione dei Farmaci AE

	Blocco Canali Na ⁺ Voltaggio-dipendenti	Aumento Inibiz. Gabaergica	Blocco Canali Ca	Altro
VPA	+	+	+	
CBZ	+	-	+	
PB	-	+	-	Aumento conduttanza al Cloro
PHT	+	-	?	
LTG	+	-	+	
TPM	+	+	+	Blocco recettori AMPA Inibiz. Anidrase carbonica
OXC	+	-	+	
LEV	-	-	+	? Inibiz selett. N-type Ca ²⁺ Ch. Inib. Sel. correnti Gaba e Gli Binding spec.synapt vesicles 2A

Farmaco AE ideale

- 1) Massima efficacia (spettro d'azione ampio)
- 2) Effetti Collaterali minimi o assenti
- 3) Meccanismo d'azione unico e ben noto
- 4) Farmacocinetica Lineare** : Ottimo assorbimento gastro-intest.,
No legame proteine, No metaboliti attivi, eliminazione renale
- 5) No Interazioni Farmacologiche (No induz./inibiz. enzim. epatica)
- 6) Emivita lunga, Titration rapida, facile modalità sommin.
- 7) No Teratogenicità
- 8) Rapporto costo/benefici favorevole

.....

FARMACOCINETICA degli AE

	Assorbimento	Legame Proteico	Metaboliti Attivi	Eliminazione
VPA	~ 100%	85-95 %	NO	epatica
CBZ	~ 100%	~ 70 %	CBZ-10,11- epossido	epatica
PB	~ 100%	~ 50 %	NO	epatica e renale
PHT	~ 100%	~ 90 %	NO	epatica
LTG	~ 100%	55 %	NO	90% epatica
TPM	~ 100%	13 %	NO	40-70% renale
OXC	~ 100%	40 %	10-idrossi-CBZ (MHD)	70% epatica
LEV	~ 100%	NO	NO	Non epatica (> renale)

Farmaco AE ideale

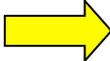
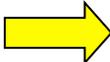
- 1) Massima efficacia (spettro d'azione ampio)
- 2) Effetti Collaterali minimi o assenti
- 3) Meccanismo d'azione unico e ben noto
- 4) Farmacocinetica Lineare : Ottimo assorbimento gastro-intest.,
No legame proteine, No metaboliti attivi, eliminazione renale
- 5) No Interazioni Farmacologiche** (No induz./inibiz. enzim.
epatica)
- 6) Emivita lunga, Titration rapida, facile modalità sommin.
- 7) No Teratogenicità
- 8) Rapporto costo/benefici favorevole

.....

INTERAZIONI FARMACOCINETICHE

- Assorbimento
- Distribuzione
- **METABOLISMO**
- Eliminazione

Il sistema enzimatico del **citocromo P450** (>epatico) è quello più coinvolto nel metabolismo di gran parte dei farmaci AE

- 1) Farmaci **INDUTTORI ENZIM.**  Riduzione concentrazione altri AE
- 2) Farmaci **INIBITORI ENZIM.**  Aumento concentrazione altri AE

Enzimi del Sistema cytochrome P450 (CYP)

Biotrasformazione della maggior parte delle sostanze “farmacologiche” esogene ed endogene

Si conoscono nell’ uomo oltre 30 diversi enzimi CYP, presenti in vari tessuti (> fegato) (**polimorfismo genetico**)

I più importanti per quanto riguarda il metabolismo dei farmaci AE

CYP 1A2 (indotto da fumo di sigaretta , cibi particolari, etc)

CYP 3A4 (++ nei bambini, -- negli anziani, + femmine)

CYP 2C (2C9,2C10,2C19,..)

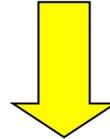
CYP 2D6

CYP 2E

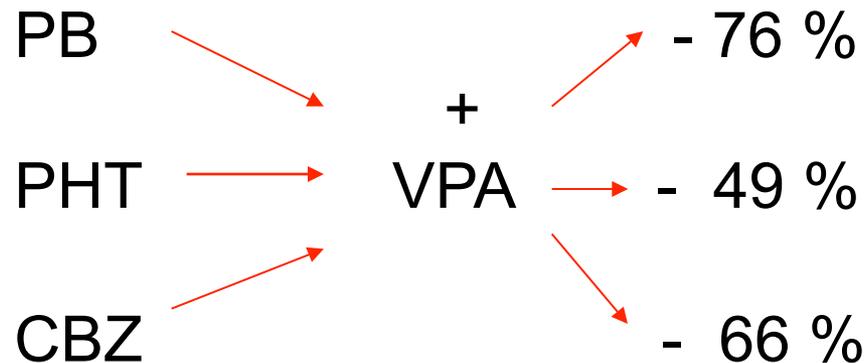
ENZIMI della Famiglia della Uridin-difosfato-glucuronosil-transferasi UGTs
(il VPA viene metabolizzato anche attraverso la glucuronazione-UGT)

PB , PHT e CBZ

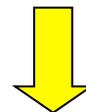
sono tra i Farmaci AE i più potenti **INDUTTORI ENZIMATICI**



riducono le concentrazioni di VPA, LTG, TPM, OXC, TGB



VPA → **Inibitore Enzimatico (CYP2C9)**



aumento concentrazioni PB, CBZ, **LTG**

NUOVI FARMACI AE

LTG (Glucuronazione)

TPM (CYP450; Glucuronazione)

Inibizione/Inibizione ?

OXC (CYP450; Glucuronazione)

Inibizione/Induzione

LEV (Elim. Renale)

N.B. Molte interazioni si sono evidenziate man mano che, nella pratica clinica la loro somministrazione concomitante con altri AE è aumentata

INTERAZIONI FARMACOLOGICHE

	Induz Enzim	Inibiz Enzim	Interaz con AE (modif. concentr. plasm.)	Interaz con altri farmaci
VPA	-	+	↓ PHT -TPM ↑ PB-CBZ-LTG	↑ nimodipina
CBZ	+	+	↓ VPA-LTG-TPM-OXC ↓↑ PB-PHT	↓ CO, Aco, betabloccanti, Aloperidolo, teofillina...
PB	+	+	↓ VPA-CBZ-LTG-TPM-OXC	↓ CO, Aco, steroidi, ciclosporina neurolettici, aminofillina
PHT	+	+	↓ VPA-CBZ-LTG-TPM-OCX ↓↑ PB	↓ CO, Aco, steroidi, neurolettici ciclosporina
LTG	±	-	↓ VPA (?)	LTG ↔ CO
TPM	±	+	↑ PHT ↓ VPA	↓ CO ↑ aloperidolo, litio, digossina
OXC	±	+	↑ PHT-PB ↓ LTG-CBZ	↓ CO, Felodipina
LEV	-	-	---	---

Pazienti in cui il problema delle Interazioni Farmacocinetiche è particolarmente rilevante

- Pazienti ANZIANI (ridotta capacità di eliminazione dei farmaci; assunzione di numerosi altri farmaci, etc)
 - Pazienti BAMBINI (metabolismo più rapido)
 - Pazienti di Sesso Femminile (contraccezione)
- *** Polimorfismo genetico (Variabilità Interindividuale)

INTERAZIONI tra Farmaci AE e Non-AE

CONTRACCETTIVI ORALI

PB, PHT e CBZ	riduzione dell' efficacia contraccettiva
VPA	No effetti
OXC	riduzione efficacia contraccettiva
TPM	No effetti (?)
LTG	I Contraccettivi Orali diminuiscono la concentrazione di LTG (e viceversa)
LEV	No effetti

INTERAZIONI tra Farmaci AE e Non-AE

ANTICOAGULANTI Orali

PB, PHT e CBZ riducono il potere anticoagulante

I Nuovi Farmaci AE sembrano non interferire

ANTIBIOTICI

Eritromicina – Claritromicina  Aumento concentrazione CBZ

INTERAZIONI tra Farmaci AE e Non-AE

CHEMIOTERAPICI

PB, PHT, CBZ riduzione livelli Ciclosporina, Vincristina, Taxani,etc

PB, PHT aumento clearance cortisonici

5-fluorouracil, tamoxifen aumento concentrazione PHT

**Cisplatino, carboplatino,
Vinblastina** riduzione concentrazione PHT

Metotrexate, cisplatino riduzione concentrazione VPA

I NUOVI AEDs sembrano interferire di meno con i Chemioterapici

INTERAZIONI tra Farmaci AE e Farmaci Psicotropi

ANTIDEPRESSIVI

PB, PHT, CBZ $\xrightleftharpoons{-}$ **Triciclici**
+

CBZ $\xleftarrow{+}$ **fluoxetina**

LTG $\xleftarrow{+}$ **sertralina**

ANTIPSIKOTICI

PB $\xrightarrow{-}$ **aloperidolo**

AE	Farmaci Psicotropi che Incrementano Livelli degli AE	Farmaci Psico. che Riducono i Livelli AE	Farmaci Psico. Incrementati dagli AE	Farmaci Psico. Ridotti dagli AE
CBZ	Fluoxetina Fluvoxamina Aloperidolo Nefazodone Nortriptilina	Clonazepam	clomipramina	bupropione buspirone olanzapina clozapina risperidone
LTG	sertralina			
PHT	fluoxetina sertralina	Bupropione Buspirone risperidone		Antipsicotici Paroxetina Triciclici
PB		Bupropione Busperidone Clozapina Paroxetina		Antipsicotici Aloperidolo Paroxetina triciclici
VPA				triciclici

Farmaco AE ideale

- 1) Massima efficacia (spettro d'azione ampio)
- 2) Effetti Collaterali minimi o assenti
- 3) Meccanismo d'azione unico e ben noto
- 4) Farmacocinetica Lineare : Ottimo assorbimento gastro-intest.,
No legame proteine, No metaboliti attivi, eliminazione renale
- 5) No Interazioni Farmacologiche (No induz./inibiz. enzim. epatica)
- 6) **Emivita lunga, Titration rapida, facile modalità sommin.**
- 7) No Teratogenicità
- 8) Rapporto costo/benefici favorevole

.....

EMIVITA e TITRATION dei Farmaci AE

	Emivita di Eliminazione T $\frac{1}{2}$ (ore)	Titration	n. somministraz. giornaliere
VPA	4-12	abbastanza rapida	2-3 (1)
CBZ	5-26	\pm lenta	2-3
PB	75-120	\pm lenta	1
PHT	7-42	\pm lenta	2-3
LTG	15-30	Molto lenta	2 (1)
TPM	15-23	lenta	2
OXC	4-9	abbastanza rapida	2-3
LEV	6-8	abbastanza rapida	2

Farmaco AE ideale

- 1) Massima efficacia (spettro d'azione ampio)
- 2) Effetti Collaterali minimi o assenti
- 3) Meccanismo d'azione unico e ben noto
- 4) Farmacocinetica Lineare : Ottimo assorbimento gastro-intest.,
No legame proteine, No metaboliti attivi, eliminazione renale
- 5) No Interazioni Farmacologiche (No induz./inibiz. enzim. epatica)
- 6) Emivita lunga, Titration rapida, facile modalità sommin.
- 7) **Teratogenicità**
- 8) Rapporto costo/benefici favorevole

.....

TERATOGENICITA' dei Farmaci AE

AE Tradizionali

(VPA-CBZ-PB-PHT)



**Tutti \pm teratogeni
a vari livelli**

AE NUOVI



**Mancanza di dati
(eccetto per LTG)**

Farmaco AE ideale

- 1) Massima efficacia (spettro d'azione ampio)
- 2) Effetti Collaterali minimi o assenti
- 3) Meccanismo d'azione unico e ben noto
- 4) Farmacocinetica Lineare : Ottimo assorbimento gastro-intest.,
No legame proteine, No metaboliti attivi, eliminazione renale
- 5) No Interazioni Farmacologiche (No induz./inibiz. enzim. epatica)
- 6) Emivita lunga, Titration rapida, facile modalità sommin.
- 7) Teratogenicità
- 8) Rapporto costo/benefici favorevole**

.....

RAPPORTO COSTO/ BENEFICIO

	dose giornaliera	Costo in euro
VPA	1000 mg	0.92
CBZ	800 mg	0.95
PB	100 mg	0.08
PHT	200 mg	0.12
LTG	200 mg	3.3
TPM	100 mg	2.05
OXC	1200 mg	1.29
LEV	1500 mg	5

Ricerca del Farmaco AE IDEALE

Massima efficacia

(deve controllare le crisi al 100%)

Massimo Spettro d' Azione

(deve andar bene per tutte le forme di Epilessia)

Massima Tollerabilità

(non deve avere effetti collaterali)

Maneggevole e poco costoso

Dall' Epilessia si può GUARIRE ?

in circa il **75 %** dei casi con i farmaci si riesce a tenere sotto controllo le crisi. I farmaci AE però non sono in grado di sopprimere i meccanismi epilettogenici.

- Alcune forme benigne dell' età infantile “guariscono” anche spontaneamente.
- I Farmaci AE di vecchia e nuova generazione ci permettono di controllare gran parte delle Epilessie ed in molti casi i Farmaci, dopo anni di terapia corretta, si possono anche sospendere.
- La **sospensione** dei Farmaci in genere si inizia dopo 2-3 anni di assenza di crisi. A seconda del tipo di epilessia il rischio di recidiva è più o meno rilevante.

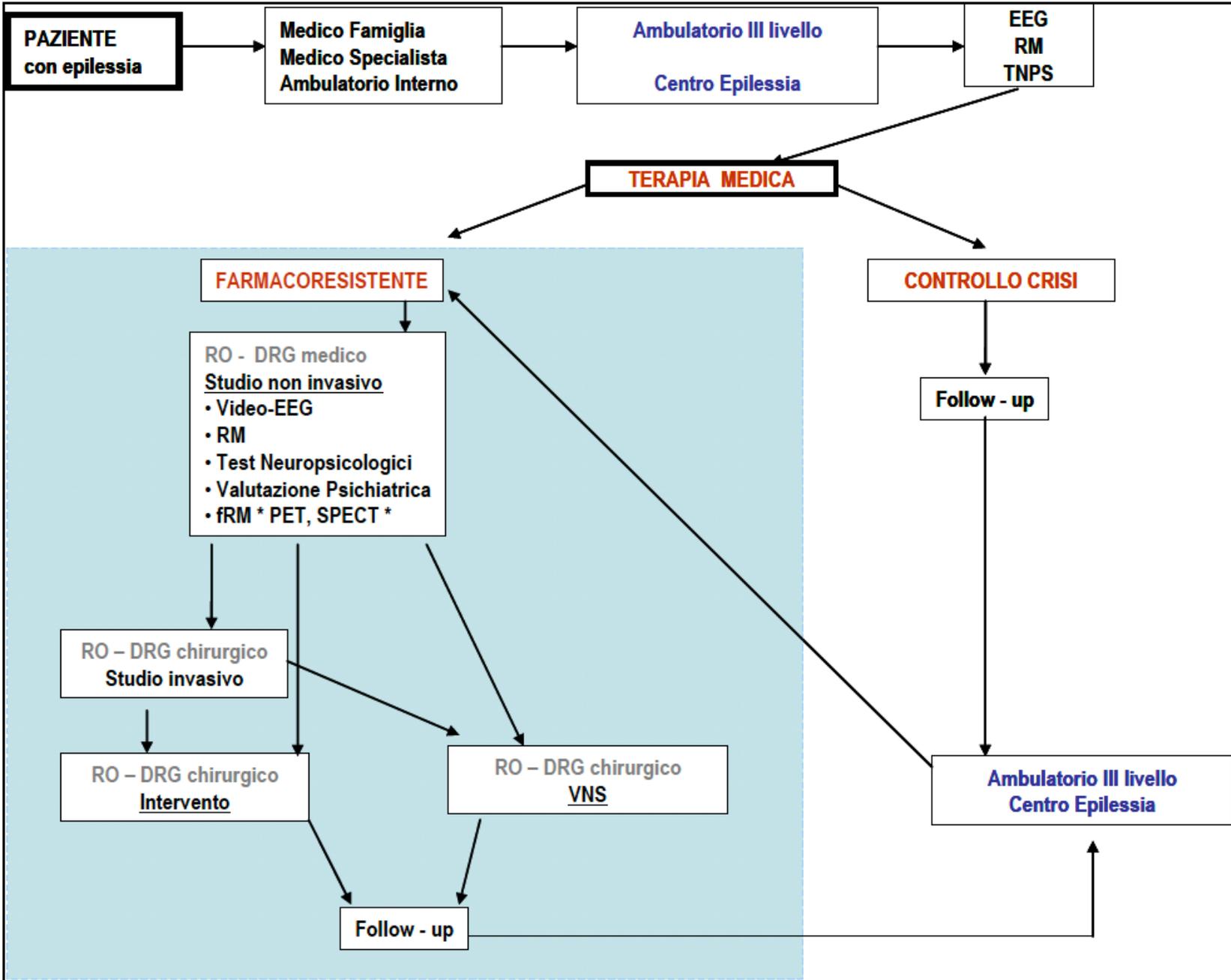
Sintesi delle Evidenze

Monoterapia Iniziale	➔	Seizure-free: 50%
Seconda Monoterapia	➔	Seizure-free 10%
Prima add-on terapia	➔	Seizure-free 5%
Altre add-on terapie	➔	Seizure-free 5%

Circa 25-30 % di Epilessie Farmacoresistenti

> 30 milioni di persone nel mondo

80.000 – 100.000 persone in Italia



Epilessia Farmaco-resistente

(25-30 %)

Altre strategie terapeutiche

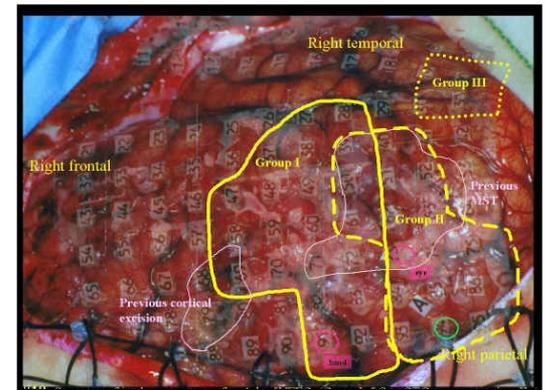
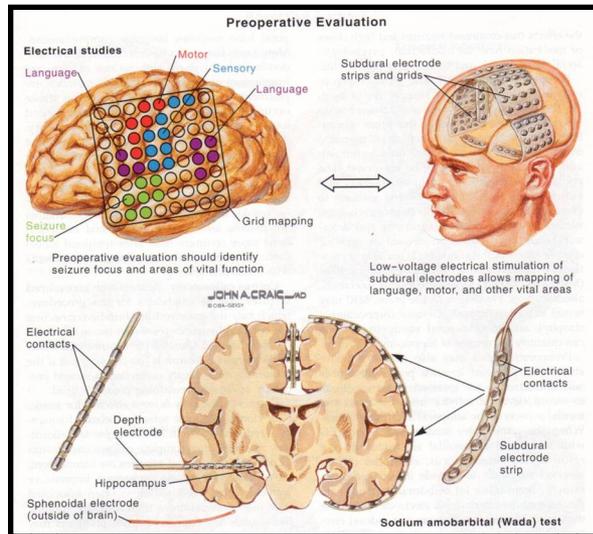
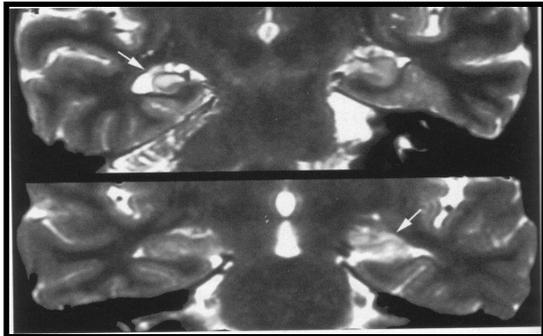
-Trattamento neurochirurgico

- Stimolazione Vagale
- Stimolazioni cerebrali profonde
- Dieta chetogena



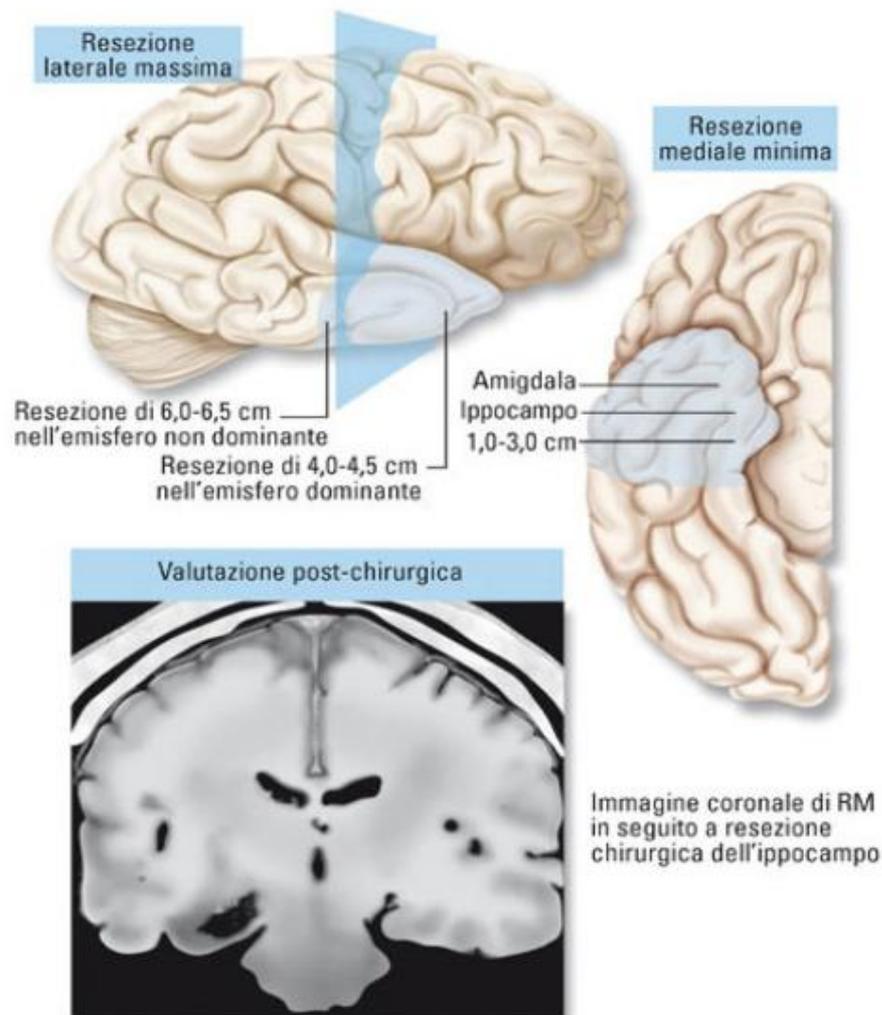
Terapia Neurochirurgica

Gold Standard:
Asportazione dell' area epilettogena
↓
Guarigione definitiva



In molti casi, nonostante gli sforzi profusi, non è possibile controllare le crisi epilettiche e pertanto è necessario prendere in considerazione altri trattamenti. In una consistente percentuale di casi con la chirurgia è possibile ottenere un completo controllo delle crisi oppure una sostanziale riduzione delle stesse. La valutazione pre-chirurgica richiede un'attenta analisi del quadro clinico così come dei reperti elettroencefalografici, che spesso comprendono monitoraggi video-elettroencefalografici e altre tecniche specialistiche quali RM ad alta risoluzione e studi funzionali quali la SPECT e la PET. Dopo aver identificato il sito d'origine della crisi, si può ricorrere ad ulteriori studi, ad esempio esami neuropsicologici e altri, allo scopo di localizzare le funzioni relative al linguaggio e alla memoria e per valutare le possibili conseguenze funzionali di una resezione chirurgica. I pazienti idonei più adatti ad essere indirizzati ad un trattamento chirurgico sono quelli con crisi parziali complesse e con un focus temporale unilaterale, nei quali le percentuali di guarigione e di miglioramento sono prossime al 90%.

Trattamento chirurgico

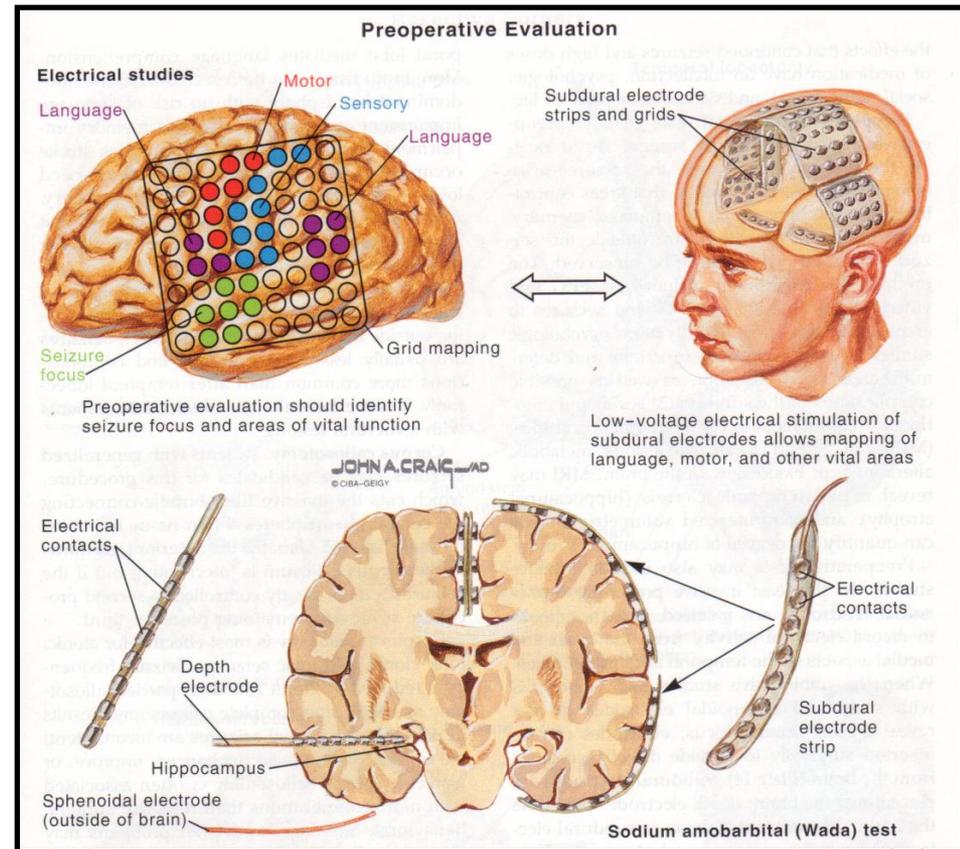


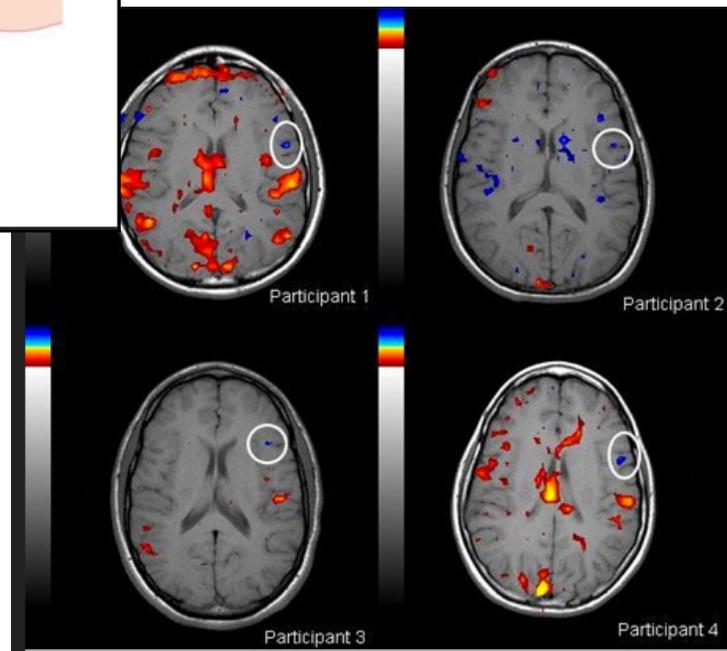
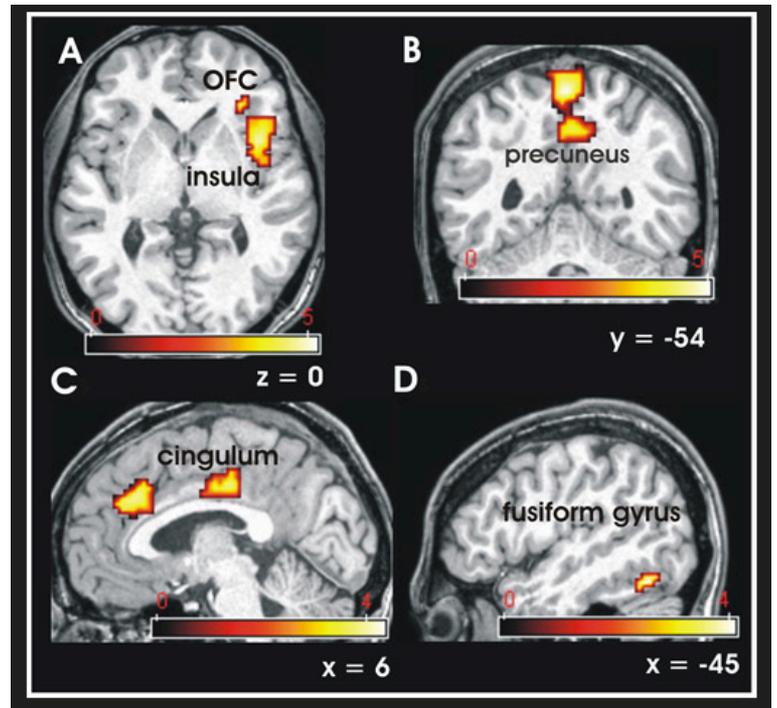
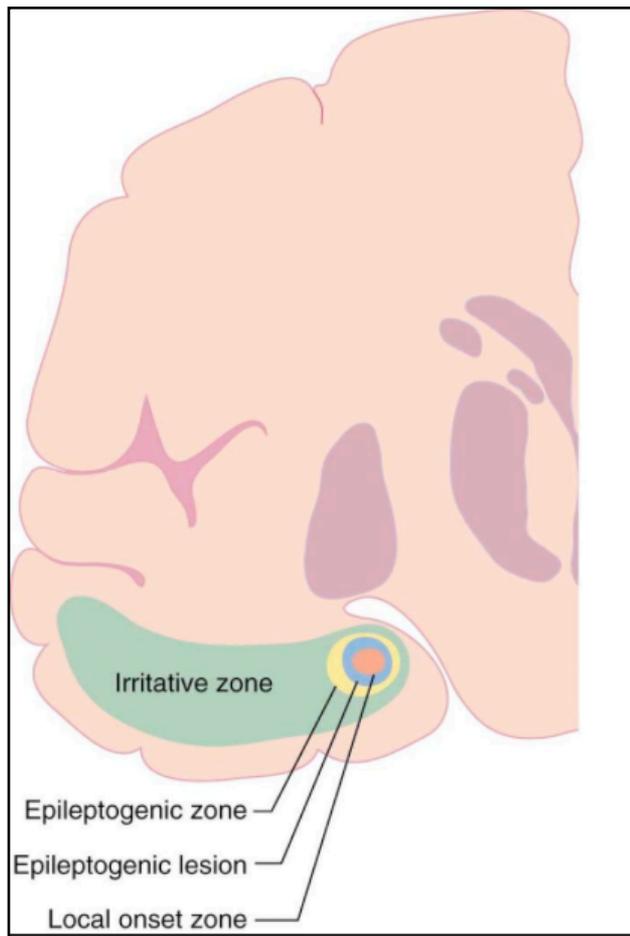
Studio EEG pre-operatorio

Registrazioni Video-EEG

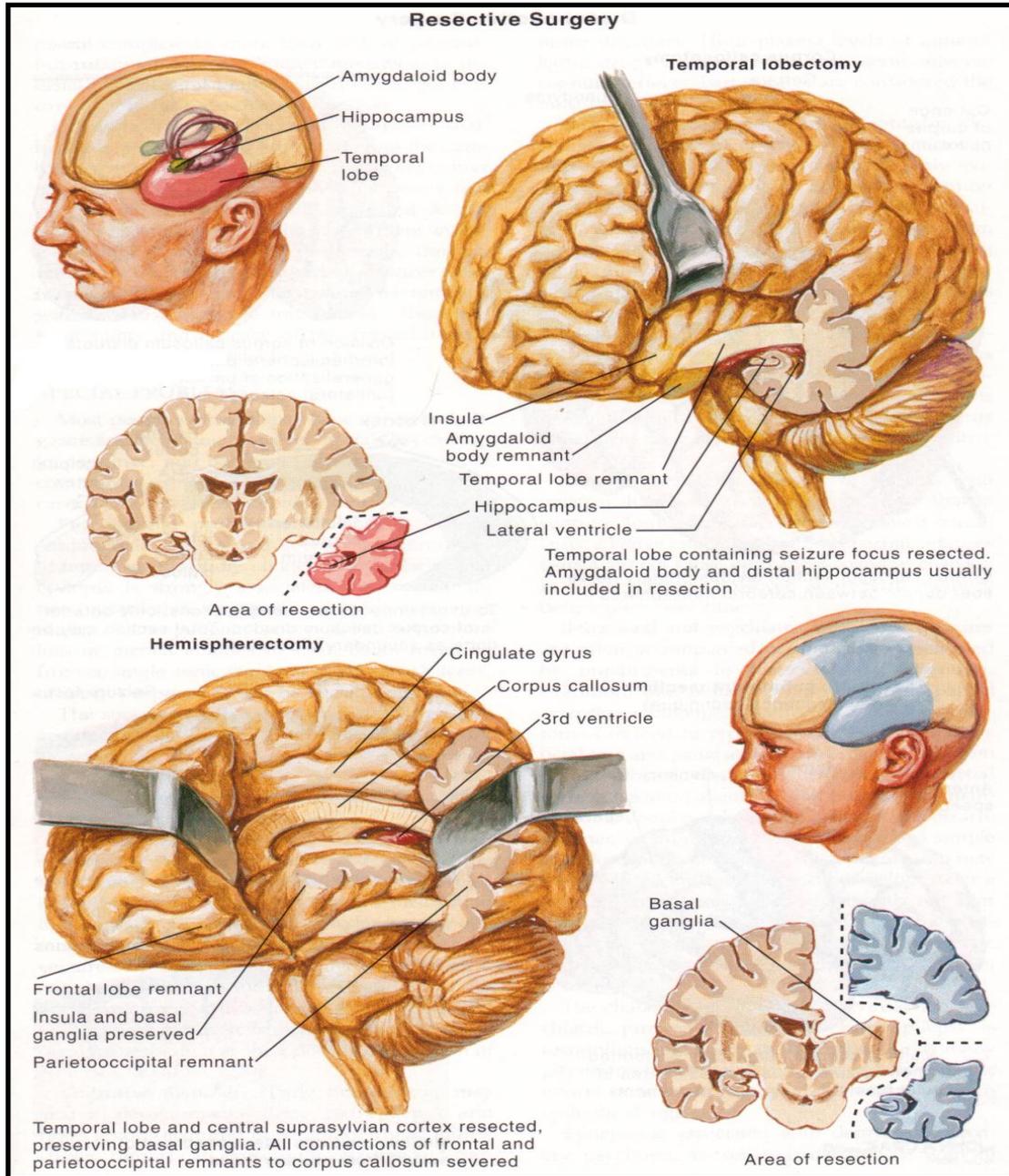


Registrazioni EEG invasive

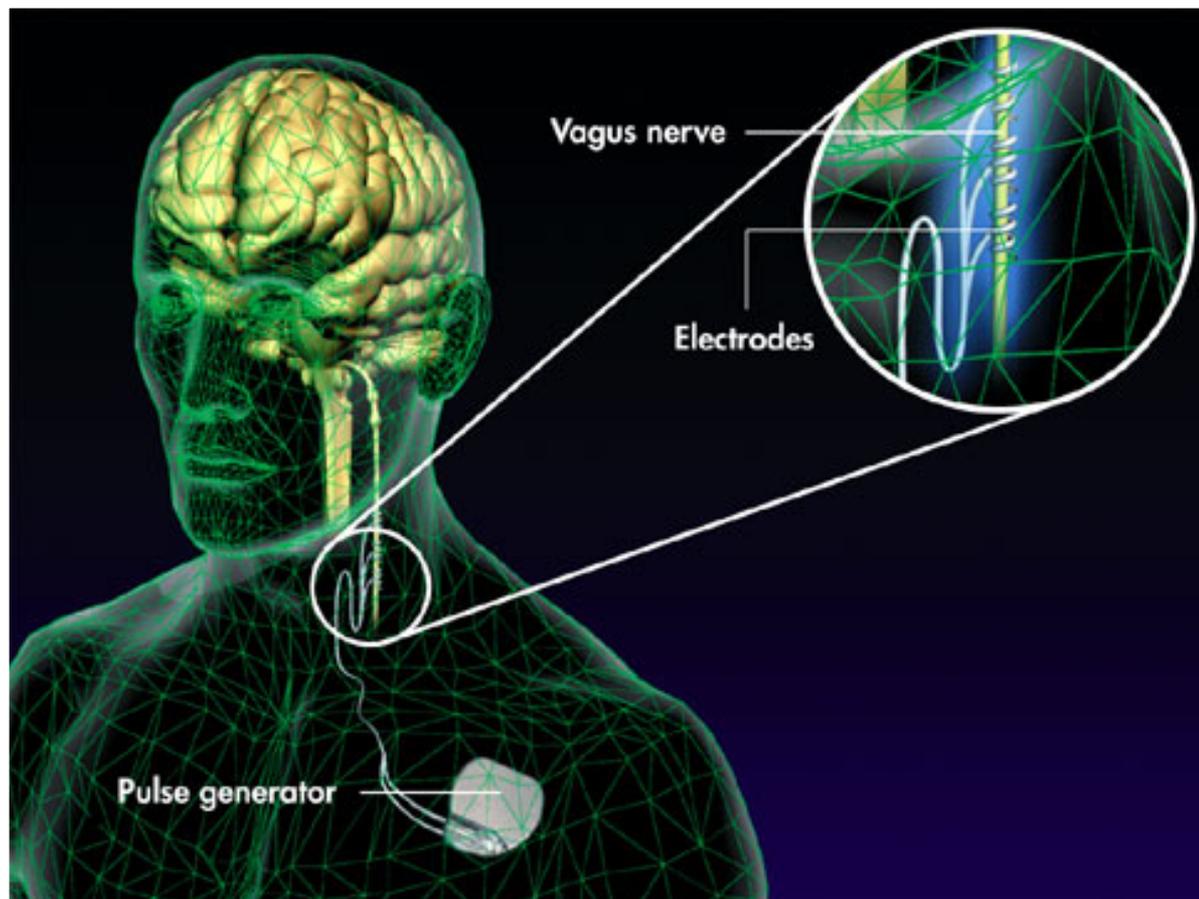




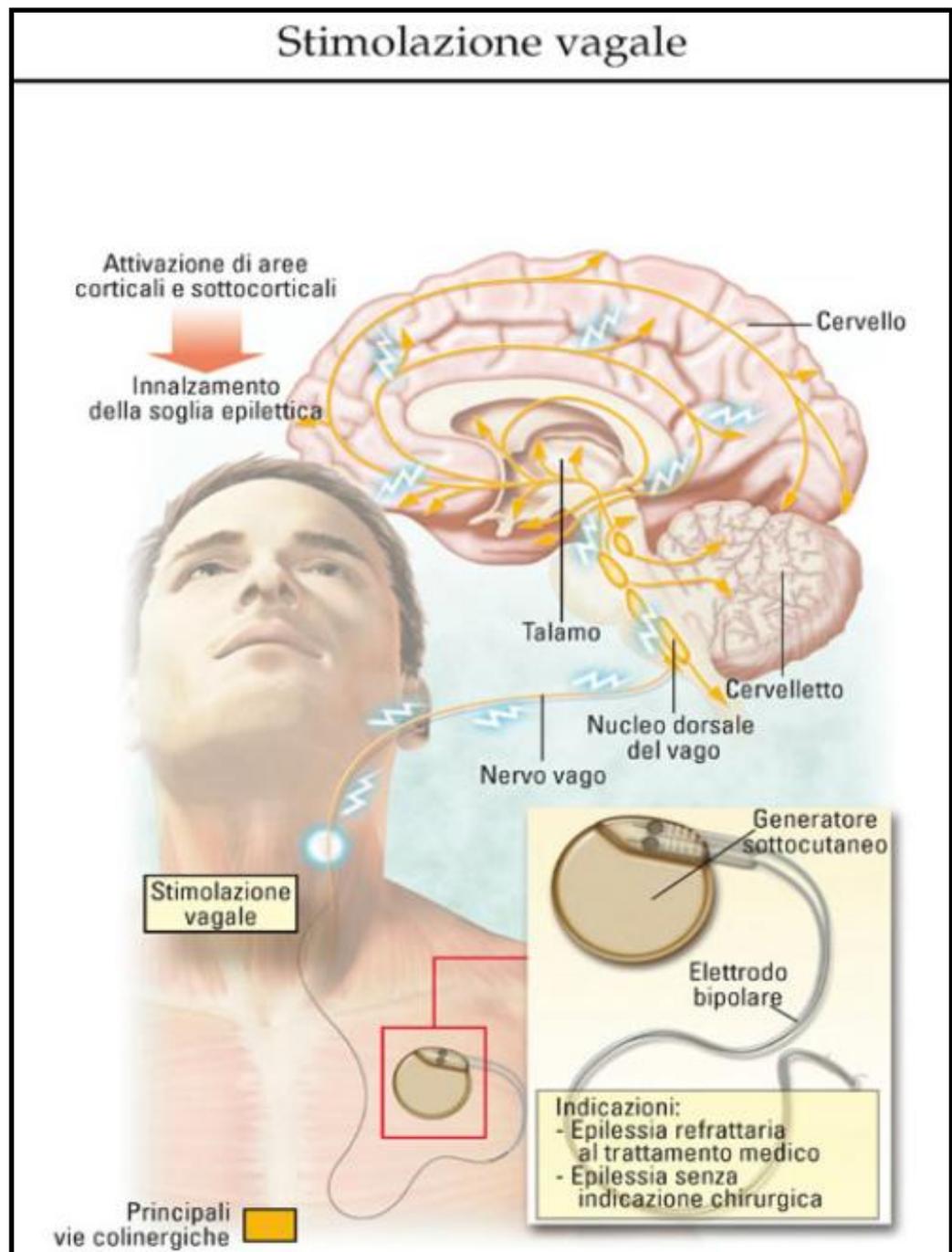
Resezione chirurgica dell' area epilettogena



Altri trattamenti : Stimolazione Vagale

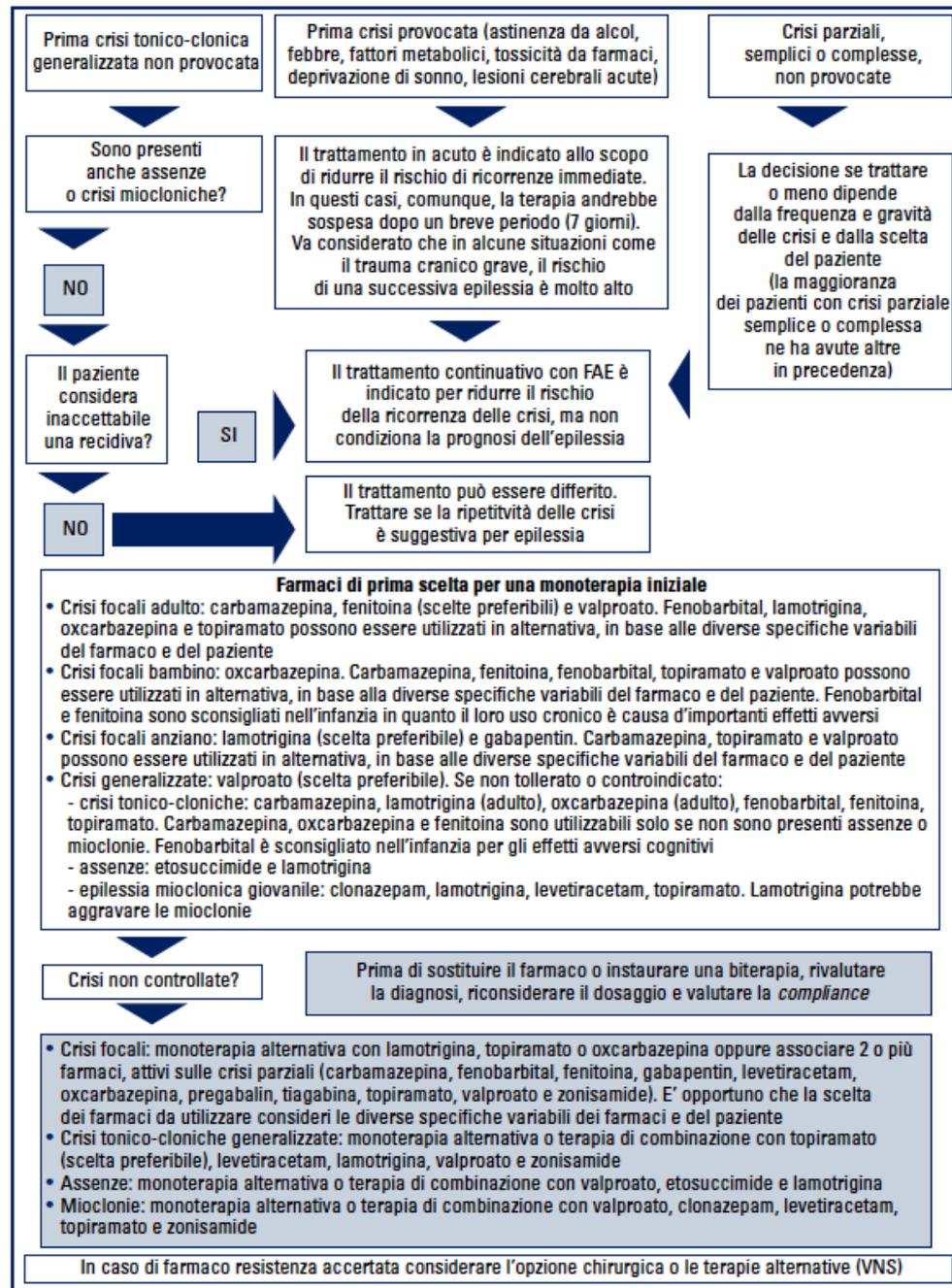


La stimolazione vagale è una metodica alternativa utilizzabile in quei pazienti che soffrono di epilessia refrattaria al trattamento farmacologico e non idonei alla resezione chirurgica cerebrale. Questa metodica consiste nel posizionamento di un elettrodo bipolare al di sopra del segmento cervicale medio del nervo vago di sinistra. L'elettrodo è connesso ad un generatore di impulsi sottocutaneo localizzato nella regione interclavicolare, e programmato per emettere stimoli elettrici intermittenti indirizzati al nervo vago. Solitamente l'apparecchio è ben tollerato, con pochi effetti collaterali. Il suo meccanismo d'azione non è completamente chiaro, sebbene si ritiene che la stimolazione possa portare all'attivazione di vie corticali e sottocorticali, innalzando la soglia convulsiva. Risulta efficace soprattutto nel ridurre le crisi parziali con o senza generalizzazione secondaria. Oltre al suo effetto preventivo, talvolta risulta in grado di arrestare o ridurre l'intensità delle crisi, qualora il generatore venga attivato utilizzando un magnete all'inizio di una crisi, determinando nel paziente una sensazione di sicurezza e positività.

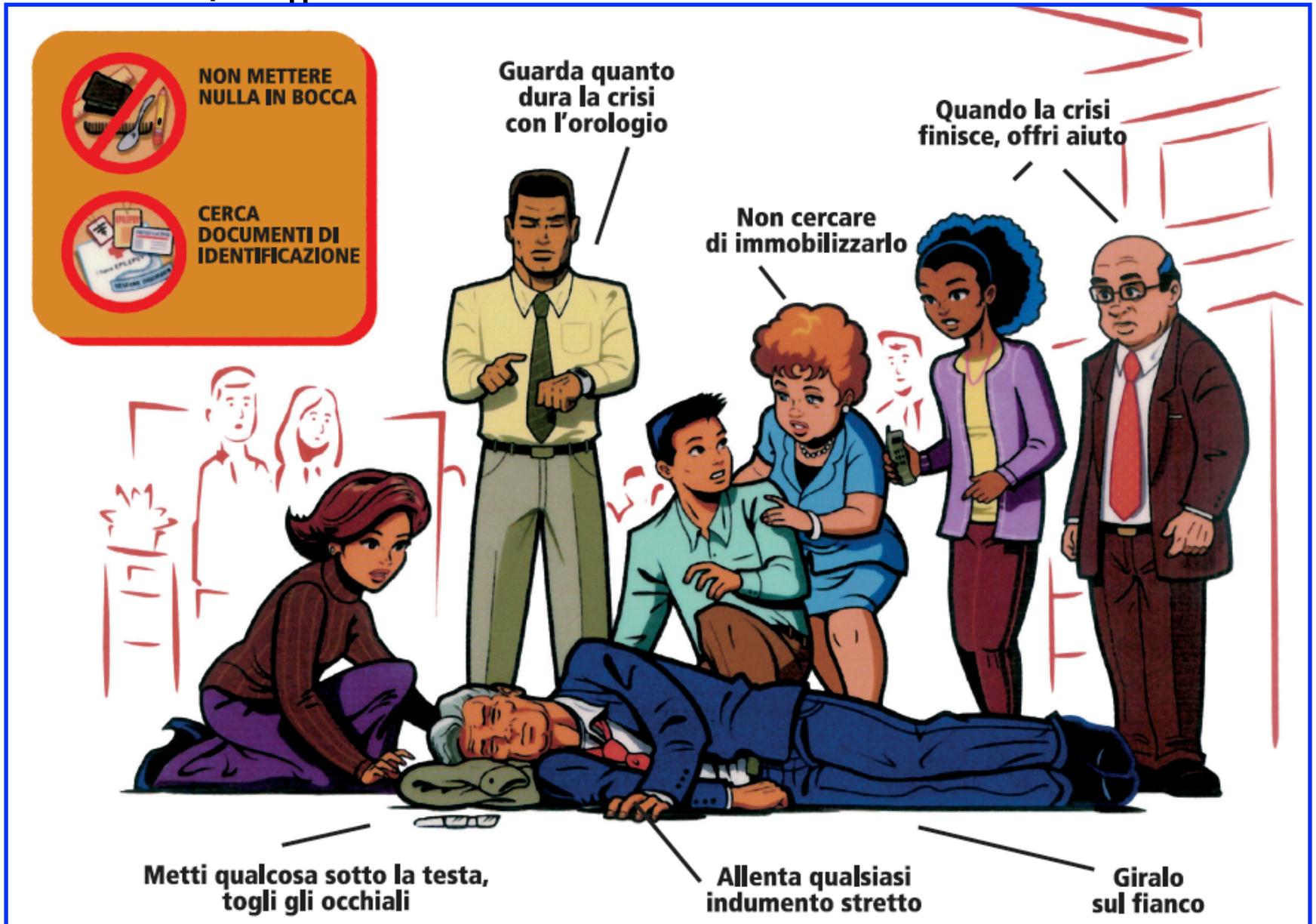


3. Decisioni terapeutiche

Linee Guida



Assistenza al paziente con crisi epilettica



Intervento Terapeutico in caso di STATO EPILETTICO

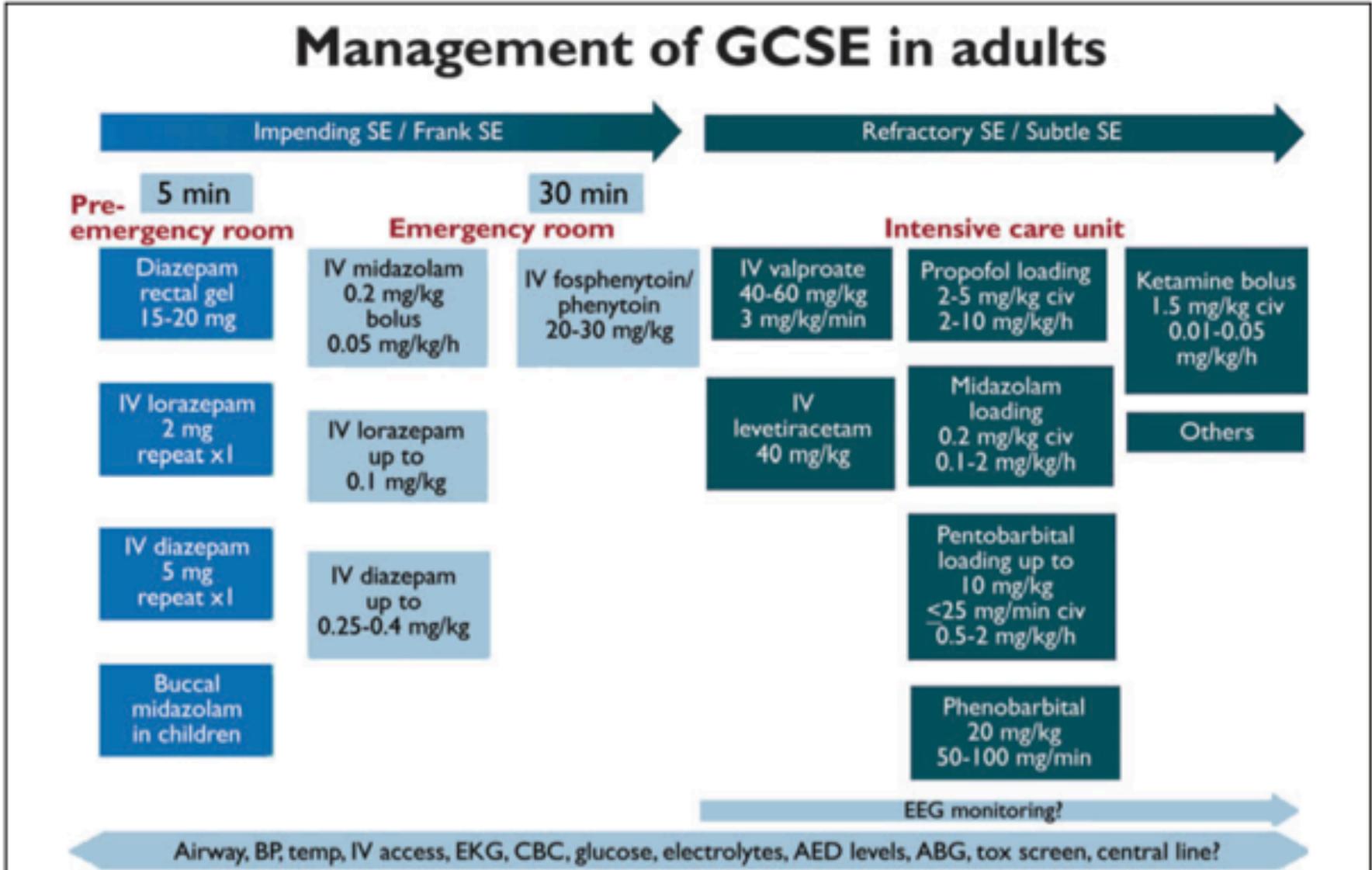


Figure 3.

STATUSEPILEPTICUS

Prevention

A Carers should treat serial or prolonged seizures in the community with rectal diazepam according to an agreed protocol (*protocol must include advice on when to transfer to hospital*).

Patients with generalised tonic-clonic status epilepticus



immediate measures

- D**
- secure airway
 - give oxygen
 - assess cardiac and respiratory function
 - secure intravenous (IV) access in large veins
 - collect blood for bedside blood glucose monitoring and full blood count, urea and electrolytes, liver function tests, calcium, glucose, clotting, AED levels and storage for later analyses
 - measure blood gases to assess extent of acidosis

A give lorazepam 4mg IV (*or diazepam 10 mg IV if lorazepam is unavailable*)

no response?

repeat after maximum of 10 minutes if in hospital

delay in IV access in community?

give 10-20mg diazepam rectally

- D Determine aetiology:**
- any suggestion of hypoglycaemia: give 50ml 50% glucose IV
 - any suggestion of alcohol abuse or impaired nutritional status: give thiamine IV (*as 2 pairs of ampoules Pabrinex*)
 - give usual AED treatment orally or by nasogastric tube (*or IV if necessary for phenytoin, sodium valproate and phenobarbital*)

if status persists



within 30 minutes

- B**
- give fosphenytoin 18mg/kg phenytoin equivalent IV, up to 150mg/min; or phenytoin 18mg/kg IV, 50mg/min, both with ECG monitoring; or phenobarbital 15mg/kg IV, 100mg/min

D call ITU to inform of patient

if status persists



>30 minutes

- D**
- administer general anaesthesia and admit to ITU
 - monitor using EEG to assess seizure control
 - refer for specialist advice

	AE	formulazione	mg/kg e.v.	vel inf	se inefficace	mantenimento
1° step	<u>Lorazepam</u>	4 mg/ml	0.05-0.1	2 mg/min	ripetibile dopo 10 min	-
	<u>Diazepam</u>	10 mg/2ml	0.1	2-5 mg/min	ripetibile dopo 10 min	-
2° step	<u>Fenitoina*</u>	250 mg/5ml	15-18	<50 mg/min	5 mg/kg e.v.	1/2 fl e.v. h12
	<u>Valproato di sodio**</u>	400 mg/4 ml	15-30	6 mg/kg/min	-	1-2 mg/kg/h
	<u>Fenobarbital</u>	100 mg/2ml	10-20	50-75 mg/min	-	-
	<u>Levetiracetam</u>	100 mg/ml;5 ml	2500-3000 mg in 15 min		-	-
	<u>Lacosamide*</u>	10 mg/ml;20 ml	200-400 mg in 40-80 mg/min		-	-
3° step	<u>Midazolam</u>	-	0.1-0.3	4 mg/min	ripetibile dopo 15 min	0.05-0.4 mg/kg/h
	<u>Thiopentale</u>	-	5-7 mg/kg ev in 20 sec seguiti da 50 mg ogni 2-3 min fino a EEG di <u>Suppression-Burst</u>			
			poi 3-5 mg/kg/h per 12-48 ore			
	<u>Propofol</u>	-	2-5 mg/kg in bolo (ripetibile), poi 5 mg/kg/h per 1 ora			-

- * Fenitoina e Lacosamide sono controindicate in caso di BAV e di ipotensione severa
- ** Valproato di Sodio è controindicato in caso di epatopatia severa