



UNIVERSITA' POLITECNICA DELLE MARCHE

Facoltà di Medicina e Chirurgia

Corso di Laurea in:

MEDICINA E CHIRURGIA

**Utilizzo di perampanel nei pazienti anziani
con epilessia ad esordio focale**

Relatore:

Dott.ssa Simona Lattanzi

Tesi di Laurea di:

Maria Cristina Angeletti

Anno Accademico 2019-2020

A mio nonno Aldo

INDICE

Capitolo 1 INTRODUZIONE	1
1.1 L'EPILESSIA	1
I. DEFINIZIONE	1
II. CLASSIFICAZIONE DELLE CRISI EPILETTICHE	1
III. CLASSIFICAZIONE DELL'EPILESSIA	6
IV. EPIDEMIOLOGIA	8
V. EZIOLOGIA	8
VI. DIAGNOSI	10
VII. TERAPIA	13
VIII. PROGNOSI	14
IX. COSTI	15
1.2 OBIETTIVO DELLA TESI	16
Capitolo 2 MATERIALI E METODI	17
Capitolo 3 RISULTATI	18
Capitolo 4 DISCUSSIONE	21
I. I FARMACI ANTIEPILETTICI	21
II. PERAMPANEL	25
III. L'EPILESSIA NEI PAZIENTI ANZIANI	27
IV. CONFRONTO CON ALTRI STUDI	29
Capitolo 5 CONCLUSIONE	33
Bibliografia	35

Capitolo 1 INTRODUZIONE

1.1 L'EPILESSIA

I. DEFINIZIONE

L'epilessia è un disturbo cronico delle funzioni cerebrali caratterizzato dall'insorgenza periodica ed imprevedibile di crisi epilettiche. Queste sono alterazioni transienti del comportamento causate da scariche disordinate, sincrone e ritmiche di una popolazione di neuroni cerebrali. La semeiologia critica, oggettiva e/o soggettiva, dipende dalla localizzazione, dall'estensione, dalle connessioni dei gruppi neuronali interessati ed è dunque estremamente polimorfa. Esistono pertanto crisi con fenomenologia motoria, sensitivo-sensoriale, vegetativa, psichica o mista e con variabile compromissione dello stato di coscienza. [1]

II. CLASSIFICAZIONE DELLE CRISI EPILETTICHE

La crisi epilettica è la manifestazione ictale prodotta dall'anomala eccitabilità di una popolazione più o meno circoscritta di neuroni cerebrali.

La prima distinzione è quella tra crisi epilettiche acute o provocate e crisi epilettiche remote o non provocate. Le prime insorgono in stretto rapporto temporale con condizioni patologiche cerebrali strutturali o tossico/metaboliche. Le seconde si manifestano in assenza di fattori precipitanti e possono occorrere anche in presenza di un danno non recente del SNC.

La seconda suddivisione è quella tra crisi epilettiche ad esordio focale, ad esordio generalizzato ad esordio sconosciuto e non classificate.

Si definiscono crisi ad esordio focale quelle in cui la semeiologia d'esordio indica il coinvolgimento di una parte di emisfero cerebrale ed è spesso possibile, solo su base clinico-anamnestica, una formulazione diagnostica localizzatoria dell'origine del focus epilettogeno. Le crisi focali secondo la classificazione ILAE 2017 sono suddivise in crisi a consapevolezza integra e crisi a consapevolezza compromessa.

Le Crisi Focali a Consapevolezza Integra (CFCI) si manifestano per l'appunto senza alterazione dello stato di coscienza e, pertanto, sono ricordate e fedelmente riferite dal paziente. Sono classificate in Motorie o Non Motorie in base al primo segno o sintomo prominente, anche se questo poi non sarà il più rilevante nel corso della crisi.

Le CFCI ad esordio Motorio possono manifestarsi come crisi Cloniche, le più frequenti, le quali coinvolgono ab initio un intero emisoma o una sua parte per poi eventualmente estendersi agli altri segmenti omolaterali (marcia jacksoniana). La partenza focale è l'area corticale motoria controlaterale alla crisi. All'episodio critico può seguire una paresi del lato interessato (paresi di Todd).

Più raramente le CFCI Motorie possono manifestarsi ad esordio Atonico (perdita focale di tono in un arto), Mioclonico (brevi contrazioni di un arto), Tonico (irrigidimento di un arto o del collo), Ipercinetico (movimenti agitati e di pedalamento), con Automatismi (movimenti ripetitivi robotizzati come schioccare le labbra, strofinare le mani, dire frasi ripetitive, spogliarsi ecc.) o con Spasmi Epilettici (flessione del busto ed estensione delle braccia, di solito nei bambini piccoli).

Le CFCI ad esordio Non Motorio possono manifestarsi attraverso sintomi molto diversi. Le crisi Sensoriali comprendono le crisi emisomatosensitive, caratterizzate da parestesie accessuali di un emisoma. L'area colpita è quella sensitiva primaria

controlaterale. Se sono colpite le aree associative più posteriori nel lobo parietale, la clinica può essere relativa a un disturbo dell'equilibrio correlato a una distorsione percettiva del proprio schema corporeo. Altre CFCI non motorie di tipo sensoriale sono quelle uditive, in cui si ha una percezione indifferenziata di suoni o rumori, oppure vere e proprie allucinazioni uditive strutturate di vario contenuto (brani musicali). In questo caso il lobo colpito è quello temporale. Le CFCI non motorie visive, invece, sono determinate da un focus epilettogeno a livello delle aree occipitali visive e temporali posteriori. Possono manifestarsi con una distorsione percettiva delle dimensioni o della forma degli oggetti oppure come allucinazioni visive (scotomi, fosfeni, emianopsie, amaurosi). Le CFCI non motorie olfattive e gustative sono in genere a contenuto sgradevole, le prime sono riferibile all'uncus temporale o alla regione orbitofrontale, la seconda all'insula o all'opercolo rolandico.

Le CFCI non motorie possono essere a sintomatologia Autonoma: le manifestazioni sono polimorfe, vaghe e spesso a difficile interpretazione. Le più comuni sono oro-digestive (malessere epigastrico, salivazione, deglutizione), alterazioni della frequenza cardiaca, rossore o pallore del volto. L'origine è nell'amigdala o nelle strutture opercolo-insulari.

Le CFCI non motorie Cognitive possono presentarsi come crisi cognitivo-mnestiche, in cui si ha l'errata percezione di familiarità per esperienze prima ignote (dejà vu) o il contrario (jamais vu). Le crisi cognitivo-mnestiche si possono anche manifestare sotto forma di pensiero forzato (idee parassite) o di stato sognante (depersonalizzazione, distacco). Le crisi istintivo affettive invece consistono in fugaci sensazioni soggettive di paura, pianto, rabbia, ansia, fame, sete, del tutto immotivate.

Le crisi focali non motorie Emozionali possono presentarsi con fenomeni emotivi quali paura o gioia. Questo termine include anche manifestazioni affettive esteriori occorrenti senza componenti emozionali soggettive, come può accadere nelle crisi gelastiche o dacristiche.

Le crisi focali non motorie con Arresto Comportamentale, infine, sono caratterizzate da un breve arresto comportamentale all'inizio di una crisi, il quale è spesso impercettibile, pertanto non viene utilizzato come elemento di classificazione in CFCC, tranne nel caso in cui sia il fenomeno dominante nel corso della crisi.

Le Crisi Focali a Consapevolezza Compromessa (CFCC) sono crisi in cui, in associazione ad altri segni o sintomi, si ha un'alterazione (restringimento o perdita) dello stato di coscienza o una rottura con il contatto ambientale, presenti dall'inizio o insorgenti nel corso della crisi. Il paziente ha in genere amnesia più o meno completa dell'evento. La CFCC può esordire con una fase prodromica (aura) consistente in genere in un malessere epigastrico con contemporanea ridotta capacità di dare risposte verbali ed eseguire semplici ordini. La manifestazione clinica conclamata è caratterizzata da una più o meno profonda alterazione del contatto con l'ambiente, fissità dello sguardo, comparsa di automatismi (oro-alimentari, mimici, gestuali, verbali). La scarica parossistica origina nel lobo temporale o frontale. Alla crisi può seguire una fase di confusione post-critica.

Le crisi focali possono progredire in Crisi Focali con Evoluzione in Tonico-Cloniche Bilaterali (nuova denominazione delle crisi focali con secondaria generalizzazione).

Le Crisi ad esordio Generalizzato si definiscono come crisi epilettiche la cui semeiologia d'esordio è suggestiva di un interessamento sincrono e simmetrico dei due emisferi. Possono manifestarsi in forme Motorie o Non Motorie (assenze).

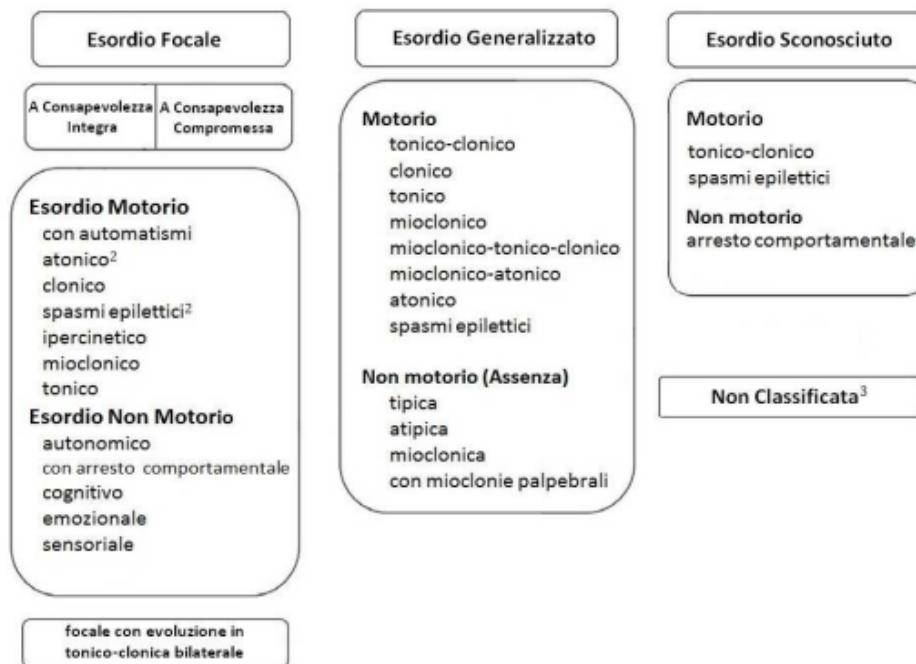
Per quanto riguarda le Non Motorie, l'assenza tipica è una brusca sospensione dello stato di coscienza, con subitaneo recupero, senza fenomeni motori né risoluzione del tono posturale. Nell'assenza atipica inizio e fine dell'episodio critico sono più sfumati e gradualmente con perdita di coscienza non totale.

Per quanto riguarda le Motorie, la crisi generalizzata tonico-clonica è caratterizzata da una fase tonica di esordio in cui abbiamo perdita di coscienza, diffusa contrattura muscolare con iperestensione assiale e degli arti e possibile morsicatura della lingua. Sono presenti anche disturbi vegetativi (midriasi, tachicardia, ipertensione). La fase successiva è la fase clonica, caratterizzata da ampie clonie bilaterali massive, decrescenti in frequenza e ampiezza; frequentemente si conclude con l'emissione di urine e bava. La fase post-critica può durare alcune ore ed è caratterizzata da uno stato comatoso con ipotonia generalizzata, cui segue una sonnolenza profonda. Il recupero è graduale e avviene attraverso una fase di stato confusionale, con possibili automatismi gestuali e verbali. Le crisi generalizzate motorie possono manifestarsi anche come crisi toniche, atoniche (con brusca risoluzione del tono posturale), cloniche, miocloniche, miocloniche negative, miocloniche-astatiche e spasmi infantili.

Le Crisi ad esordio Sconosciuto sono crisi il cui esordio è rimasto inosservato (ad esempio il paziente dormiva, si trovava solo, gli osservatori erano distratti). Si raccomanda di classificare una crisi come ad esordio focale o generalizzato quando c'è un grado elevato di confidenza nell'accuratezza della determinazione, altrimenti la crisi dovrebbe rimanere non classificata fino alla disponibilità di maggiori informazioni.

Può risultare del tutto impossibile classificare una crisi, o per carenza di informazioni o per la natura inusuale della crisi stessa, nel qual caso questa sarà definita come crisi Non Classificata. [2] [1]

Classificazione dei Tipi di Crisi ILAE 2017 – Versione Ampliata¹



Classificazione operativa dei tipi di crisi della ILAE: position paper della Commissione per la Classificazione e la Terminologia dell'ILAE. Dr. Robert S. Fisher et. Al, 2017

III. CLASSIFICAZIONE DELL'EPILESSIA

L'epilessia è una malattia cerebrale definita da una delle seguenti condizioni: almeno due crisi non provocate separate da > 24 ore; una crisi non provocata e una probabilità di ulteriori crisi simile al rischio generale di recidiva (almeno 60%) dopo due crisi non provocate, nei successivi 10 anni; diagnosi di una sindrome epilettica.

Una sindrome epilettica (SE) è definita dalla associazione di specifiche caratteristiche che comprendono i tipi di crisi, le anomalie dei reperti all'EEG e le anomalie dell'imaging neurologico. Spesso le sindromi hanno caratteristiche età dipendenti: l'età di esordio ed eventualmente di remissione, i fattori scatenanti le

crisi, le variazioni circadiane e talora la prognosi. La SE può anche essere connotata da comorbidità specifiche, come la presenza di disabilità intellettiva e di disturbi psichiatrici.

In base alla classificazione ILAE del 2017 abbiamo l'epilessia Generalizzata, Focale, Combinata Generalizzata e Focale ed infine l'epilessia di tipo Sconosciuto.

Nell' Epilessia Generalizzata l'EEG del paziente mostra tipicamente anomalie di punta-onda generalizzate. Le persone con epilessie generalizzate possono avere vari tipi di crisi, tra cui assenze, crisi miocloniche, crisi atoniche, crisi toniche e crisi tonico-cloniche. La diagnosi di epilessia generalizzata si basa sulle caratteristiche cliniche, supportate dalla presenza delle tipiche scariche intercritiche all'EEG.

Le Epilessie Focali comprendono crisi focali o multifocali, così come crisi che interessano un emisfero. Si possono riconoscere vari tipi di crisi focali, tra cui crisi focali a consapevolezza integra o compromessa, motorie e non motorie, e crisi focali che evolvono in crisi tonico-cloniche bilaterali. L'EEG mostra tipicamente anomalie epilettiformi focali ma la diagnosi deve basarsi su criteri clinici ed essere supportata dai risultati dell'EEG.

Le Epilessie Combinate Generalizzate e Focali sono caratterizzate dalla presenza di crisi sia generalizzate che focali nel singolo paziente. Anche in questo caso, la diagnosi si basa sulle caratteristiche cliniche, supportata dai reperti EEG che può mostrare sia anomalie epilettiformi sia focali che generalizzate. La sindrome di Dravet e la sindrome di Lennox Gastaut sono due esempi comuni di condizioni in cui si verificano entrambi i tipi di crisi.

Nell' Epilessia di tipo Sconosciuto il clinico non è in grado di definire se il tipo di Epilessia è focale o generalizzato per mancanza di informazioni sufficienti. Questo

potrebbe essere dovuto a motivi diversi, ad esempio ad un EEG non disponibile o ad un EEG non informativo. [3]

IV. EPIDEMIOLOGIA

Secondo l'OMS l'epilessia nei paesi industrializzati interessa circa 1 persona su 100: si stima quindi che nel mondo le persone con l'epilessia siano oltre 50 milioni, che in Europa il numero si aggiri intorno ai 6 milioni e che la malattia interessi circa 500.000/600.000 casi nel nostro paese. La prevalenza dell'epilessia attiva si attesta intorno a 6,4 casi per 1000 abitanti. Il tasso di incidenza annuo dell'epilessia è di 61,4 per 100.000 abitanti. Applicando questa stima al territorio nazionale il numero di nuovi casi di epilessia attesi in Italia ammonta a circa 36.000. Nei paesi a reddito elevato l'incidenza dell'epilessia presenta due picchi, rispettivamente nel primo anno di vita e dopo i 75 anni.

V. EZIOLOGIA

L'eziologia dell'epilessia è altamente eterogenea. È stata riconosciuta una serie di gruppi eziologici, con particolare attenzione a quelli che hanno implicazioni per il trattamento. Spesso la prima indagine condotta è uno studio di neuroimmagine, idealmente la Risonanza Magnetica ove disponibile. Ciò consente al medico di verificare se esiste una eziologia strutturale. Negli altri cinque gruppi eziologici troviamo quello genetico, infettivo, metabolico e immunitario, nonché il gruppo "sconosciuto".

Le eziologie strutturali comprendono cause acquisite o genetiche di epilessia. Le cause strutturali genetiche comprendono molte malformazioni dello sviluppo corticale. In questi casi, l'epilessia viene definita "strutturale" in quanto causata dalla malformazione, anche in presenza di una origine genetica della stessa. Le cause

strutturali acquisite, invece, includono l'encefalopatia ipossico-ischemica, il trauma, le neoplasie cerebrali, gli esiti di interventi neurochirurgici e l'ictus.

L'eziologia genetica si riferisce a una condizione in cui le crisi sono il sintomo principale di una patologia che è risultato diretto di una mutazione genetica nota o presunta. Le epilessie per le quali è stata ammessa un'eziologia genetica sono varie e, nella maggior parte dei casi, i geni sottostanti non sono ancora noti. L'ipotesi di un'eziologia genetica può basarsi sulla storia familiare di una malattia autosomica dominante ed in un numero crescente di pazienti vengono confermate anomalie genetiche causanti l'epilessia. Un'eziologia genetica non esclude il ruolo dell'ambiente: è noto che i fattori ambientali contribuiscono alla comparsa delle crisi. Ad esempio, molte persone con epilessia hanno più probabilità di avere crisi dopo privazione di sonno, in concomitanza di stress o di malattie intercorrenti.

L'eziologia infettiva è la causa più comune di epilessia a livello mondiale. Il concetto di eziologia infettiva implica che le crisi siano il sintomo principale di un disturbo derivato direttamente da un'infezione nota. Esempi comuni in specifiche regioni del mondo comprendono la neurocisticercosi, la tubercolosi, l'HIV, la malaria cerebrale, la panencefalite sclerosante subacuta, la toxoplasmosi cerebrale e le infezioni congenite come il virus Zika e il citomegalovirus. Un'eziologia infettiva comporta implicazioni specifiche sul trattamento.

L'eziologia metabolica riguarda una patologia in cui le crisi epilettiche conseguono direttamente a un disturbo metabolico noto o presunto. Le cause metaboliche si riferiscono a difetti ben delineati, con manifestazioni o alterazioni biochimiche sistemiche, come accade per la porfiria, l'uremia, le amminoacidopatie o per le crisi piridossino-dipendenti. È probabile che la maggior parte delle epilessie metaboliche

abbia una base genetica, ma alcune possono essere acquisite, come il deficit cerebrale di folati. L'identificazione di specifiche cause metaboliche dell'epilessia è estremamente importante dal momento che può portare all'impiego di terapie specifiche e alla potenziale prevenzione della compromissione intellettiva.

Il concetto di epilessia a eziologia autoimmune è quello di una situazione in cui le crisi sono il sintomo principale nel contesto di un disturbo immunitario. Recentemente è stata riconosciuta una gamma di epilessie immunitarie con presentazioni caratteristiche, sia negli adulti che nei bambini. Un'eziologia autoimmune può essere presa in considerazione quando vi è evidenza di infiammazione autoimmunemediata del sistema nervoso centrale. Le diagnosi di encefaliti autoimmuni sono in rapido aumento, in particolare grazie alla maggiore disponibilità di test immunologici. Oggi questo sottogruppo eziologico merita una categoria specifica, in particolare considerando le implicazioni nel trattamento attraverso immunoterapie mirate.

Eziologia sconosciuta significa che la causa dell'epilessia non è ancora nota. Ricordiamo però che la possibilità di identificare la causa dipende dalla disponibilità dei mezzi diagnostici. Ciò differisce nei diversi contesti sanitari e, si spera, migliorerà nel tempo nei paesi poveri di risorse. [3]

VI. DIAGNOSI

L'Epilessia è definita dall'occorrenza di due o più crisi epilettiche non provocate separate da un intervallo di tempo di almeno 24 ore. Crisi multiple che insorgono in un intervallo di 24 ore sono da considerarsi come un singolo evento. Le crisi febbrili e le convulsioni neonatali (insorte entro i primi 30 giorni di vita) sono escluse dalla diagnosi di epilessia. I fattori facilitanti o scatenanti le crisi epilettiche sono il sonno

e/o la sua privazione, l'assunzione eccessiva di alcool o di droghe eccitanti, la fotostimolazione o altri tipi di stimolazione (in soggetti predisposti), etc. Anche la febbre, gli squilibri idro-elettrolitici, i disordini endocrino-dismetabolici possono facilitare la comparsa di crisi epilettiche.

L'indagine anamnestica è il principale strumento diagnostico. Deve puntare a escludere altri eventi critici non epilettici, indicare se si tratta di una prima crisi epilettica o di ripetizione di crisi, descrivere eventuali sintomi premonitori, identificare e definire i sintomi localizzatori (con attenzione particolare al disturbo di coscienza), fornire informazioni riguardo la fase di recupero (sintomi post-critici) e a identificare eventuali fattori eziologici già conosciuti e/o scatenanti. Cianosi, ipersalivazione, morsus e stato confusionale post-critico sono gli elementi che depongono maggiormente per un evento critico di tipo epilettico.

Le indagini neurofisiologiche sono rappresentate dall'EEG, di fondamentale importanza nella valutazione e nel management della patologia su base epilettica. L'EEG è di grande utilità nella diagnosi differenziale tra crisi epilettiche e non, inoltre contribuisce alla definizione del tipo di crisi e/o della sindrome epilettica. L'EEG è utile a scopo prognostico (ad esempio in corso di sospensione del trattamento). È importante tenere presente che non si cura l'EEG ma la sintomatologia del paziente. I vari tipi di registrazione EEGrafica utilizzati per la diagnosi ed il management dei pazienti con epilessia sospetta o già accertata sono rappresentati da: EEG di routine, EEG Dinamico o EEG delle 24 ore, EEG con Videoregistrazione (Video-EEG), Monitoraggio Video-EEG a lungo termine (LTVEEG Monitoring).

L'EEG di routine può essere richiesto direttamente dal MMG o da altri operatori sanitari nel caso di prima crisi epilettica o nel follow-up del paziente con diagnosi di

epilessia. Le altre tecniche EEG rappresentano indagini di secondo livello e vengono richieste dallo specialista in particolari situazioni cliniche. Nel caso di una prima crisi è indicata l'esecuzione di un EEG il più precocemente possibile (entro 24-48 ore, non oltre 2 settimane). Nei pazienti con epilessia diagnosticata la ripetizione dell'EEG va programmata sulla base dei dati clinici, mentre la ripetizione routinaria è da evitare

L'affinamento delle tecniche di neuroimmagini ha accresciuto di molto il numero di epilessie che, da "verosimilmente lesionali", sono state definitivamente classificate come sintomatiche di una lesione morfologico-strutturale dell'encefalo. La RM cerebrale costituisce l'esame neuroradiologico gold standard per lo studio dei pazienti con epilessia. La Tomografia computerizzata (TC) mantiene il valore di esame d'elezione in acuto ed è utile nei pazienti non collaboranti o in coloro che per ragioni tecniche non possono eseguire la RM.

Le routinarie indagini ematochimiche in fase diagnostica iniziale e nei controlli successivi non sono sempre indispensabili, anche se possono essere utili in casi particolari per escludere squilibri elettrolitici, fattori endocrino-dismetabolici, tossicità, ecc. Questi esami costituiscono inoltre un'importante base di confronto con eventuali altri test eseguiti nel follow-up, ad esempio dopo inizio di una terapia farmacologica antiepilettica. Subito dopo una crisi convulsiva (che può essere su base epilettica o non) in genere si eseguono i dosaggi di creatininchinasi e di prolattina e la determinazione dell'equilibrio acido-base. Nessuno di questi test fornisce comunque dati affidabili per una eventuale diagnosi differenziale.

La rachicentesi per lo studio del liquor cerebro-rachidiano in fase acuta/subacuta è indicata soltanto in presenza di febbre e quando sussistano dubbi clinici che la crisi epilettica sia dovuta ad un processo infettivo meningo-encefalico.

Nell'ultimo decennio la genetica dell'epilessia ha subito importanti passi in avanti ed attualmente si conosce la causa genetica di molte encefalopatie epilettiche e di alcune epilessie un tempo definite "idiopatiche". Nel sospetto di una causa genetica è importante effettuare indagini sia cromosomiche che genetiche e richiedere un counselling genetico familiare. [4]

VII. TERAPIA

I farmaci antiepilettici riducono la frequenza e/o la severità delle crisi convulsive in pazienti affetti da epilessia; al momento attuale, essi agiscono tutti sul sintomo epilettico, non eliminando la condizione patologica sottostante, cioè non hanno alcuna proprietà nel prevenire l'epilettogenesi. La terapia farmacologica dell'epilessia entra in gioco quando non è possibile rimuovere le cause, quando le crisi proseguono nonostante la rimozione delle cause o quando le cause non sono note. L'obiettivo principale della terapia è il controllo, possibilmente completo, delle crisi in assenza di effetti collaterali rilevanti, liberando il paziente dall'ansia delle ricadute.

Nessun farmaco è in grado di controllare tutti i tipi di crisi e i diversi pazienti richiedono differenti tipi di farmaci. Ci sono alcuni principi generali per l'utilizzo degli antiepilettici: un solo farmaco, solitamente il primo o il secondo utilizzato, controlla gli attacchi epilettici in circa il 60% dei pazienti. Se le crisi sono difficili da controllare fin dall'inizio (30-40% dei pazienti), può essere necessario un numero ≥ 2 farmaci. Se le crisi sono intrattabili (refrattarie a un adeguato tentativo

con ≥ 2 farmaci), i pazienti devono essere affidati a un centro epilessia per determinare se sono candidabili alla chirurgia.

L'uso di un solo farmaco (monoterapia) è, se possibile, da preferire, poiché l'associazione di due o più farmaci (politerapia) rende più difficile l'aderenza del paziente, aumenta le interazioni farmacologiche e peggiora gli effetti tossici a lungo termine.

Il trattamento una volta iniziato va proseguito per un tempo stabilito in base alla prognosi attesa per lo specifico tipo di epilessia. Il farmaco può essere interrotto con sicurezza quando la forma epilettica tende spontaneamente alla guarigione (ad esempio le assenze dell'infanzia che tendono a cessare con la pubertà). In tutti gli altri casi, la sospensione del trattamento espone a rischio di recidive, anche dopo periodi liberi molto maggiori dei 3-5 anni, il quale è l'intervallo quasi universalmente richiesto prima di prendere in considerazione l'interruzione della terapia.

VIII. PROGNOSI

Da un punto di vista prognostico le sindromi epiletiche possono essere divise in quattro gruppi:

Le sindromi epiletiche a Prognosi Eccellente (20-30%): sono le epilessie ad evoluzione benigna, caratterizzate da una remissione spontanea età-correlata e non associate ad anomalie dello sviluppo psico-fisico. Il trattamento non è sempre necessario ma, se prescritto, sono sufficienti dosi modeste di farmaco per controllare immediatamente le crisi. Rientrano in questa categoria le Crisi Neonatali Benigne, l'Epilessia Focale Benigna, l'Epilessia Mioclonica Benigna dell'infanzia e altre epilessie le cui crisi sono scatenate da specifici fattori precipitanti.

Le sindromi epilettiche a Prognosi Buona (30-40%): è il gruppo delle epilessie farmacosensibili in cui la remissione delle crisi, una volta ottenuta mediante idoneo trattamento, è permanente. In tali pazienti la terapia può essere sospesa dopo un certo intervallo di tempo. Rientrano in questa categoria l'Epilessia con assenze dell'infanzia, l'Epilessia con crisi generalizzate tonico-cloniche al risveglio e alcune epilessie focali sia idiopatiche sia criptogeniche.

Le sindromi epilettiche a Prognosi Incerta (10-20%): sono le epilessie farmaco-dipendenti che non sembrano guarire spontaneamente, in cui i diversi aggiustamenti terapeutici possono portare ad un controllo delle crisi e che tuttavia tendono a ripresentarsi con la sospensione della terapia. Rientrano in questa categoria l'Epilessia Mioclonica Giovanile e la maggior parte delle epilessie focali sia lesionali sia verosimilmente lesionali

Le sindromi epilettiche a Prognosi Infausta (<20%) sono le epilessie farmaco-resistenti, caratterizzate da cronicità e resistenza al trattamento. Appartengono a questo gruppo i pazienti maggiormente a rischio di Sudden Unespected Death in Epilepsy (SUDEP), l'epilessia mioclonica progressiva, la sindrome di Lennox-Gestaut e altre sindromi in cui le manifestazioni principali sono crisi atoniche o toniche, epilessie focali associate a importanti lesioni strutturali e alcune epilessie focali lesionali o verosimilmente lesionali. [4]

IX. COSTI

I costi dell'epilessia in Italia si stimano in 880 milioni di euro a carico del SSN e un impatto sulla spesa farmaceutica di circa 300 milioni di euro pari a un costo medio per paziente di 600 euro. Tale costo tende a variare in funzione della gravità dell'epilessia.

1.2 OBIETTIVO DELLA TESI

L'obiettivo dello studio è stato valutare l'efficacia e la tollerabilità a 12 mesi di perampanel, usato come terapia aggiuntiva nei pazienti anziani (> 60 anni) con epilessia ad esordio focale.

Capitolo 2 MATERIALI E METODI

I soggetti partecipanti allo studio sono stati selezionati tra i pazienti afferenti al Centro Epilessia degli Ospedali Riuniti di Ancona. Sono stati presi in considerazione i pazienti a cui è stata prescritta una terapia aggiuntiva con il perampanel.

I criteri di inclusione sono stati i seguenti: età > 60 anni, diagnosi di epilessia con crisi ad esordio focale (con o senza generalizzazione secondaria) secondo la Classificazione delle Crisi Epilettiche dell'International League Against Epilepsy (ILAE) del 2017, almeno un episodio ictale durante l'anno precedente all'aggiunta di perampanel.

I criteri di esclusione sono stati i seguenti: epilessia generalizzata primaria, storia di alcolismo, abuso di droghe, eventi ictali non epilettici, impianto di stimolatore vagale.

Per ciascun paziente sono state ricavate le seguenti informazioni: dati demografici, storia clinica, frequenza e tipo di crisi, numero di farmaci usati.

Gli outcomes di efficacia dello studio sono stati la riduzione delle crisi > 50% rispetto alla frequenza pre-trattamento e la libertà da crisi a 12 mesi dall'inizio della terapia con perampanel.

Gli outcomes di tollerabilità e sicurezza sono stati la comparsa di eventi avversi ed il tasso di discontinuazione di perampanel a 12 mesi dalla sua introduzione.

I valori sono stati presentati come media $\pm$ SD o mediana (range interquartile [IQR]) per variabili continue e come numero (percentuale) di pazienti per variabili categoriali.

Capitolo 3 RISULTATI

Sono stati reclutati in totale 27 pazienti con età ≥ 60 anni, di cui 13 maschi (48,1%) e 14 femmine (51,9%). L'età media dei pazienti è di 67,2 anni, mentre l'età media di esordio dell'epilessia è 34,5 anni. Il numero mediano di farmaci antiepilettici assunti prima dell'introduzione di perampanel ammonta a 4, in un range che va da 2 a 15 farmaci.

La frequenza delle crisi la possiamo valutare attraverso 4 gruppi di assiduità: nel primo abbiamo la comparsa di episodi ictali tutti i giorni, nel secondo a cadenza settimanale, nel terzo mensile, mentre nel quarto le crisi si manifestano ancora più di rado, quindi sporadicamente.

Frequenza Crisi	n° pazienti su totale (n/27)	Percentuale (%)
Giornaliera	2/27	7,4%
Settimanale	8/27	29,6%
Mensile	11/27	40,7%
Sporadica	6/27	22,2%

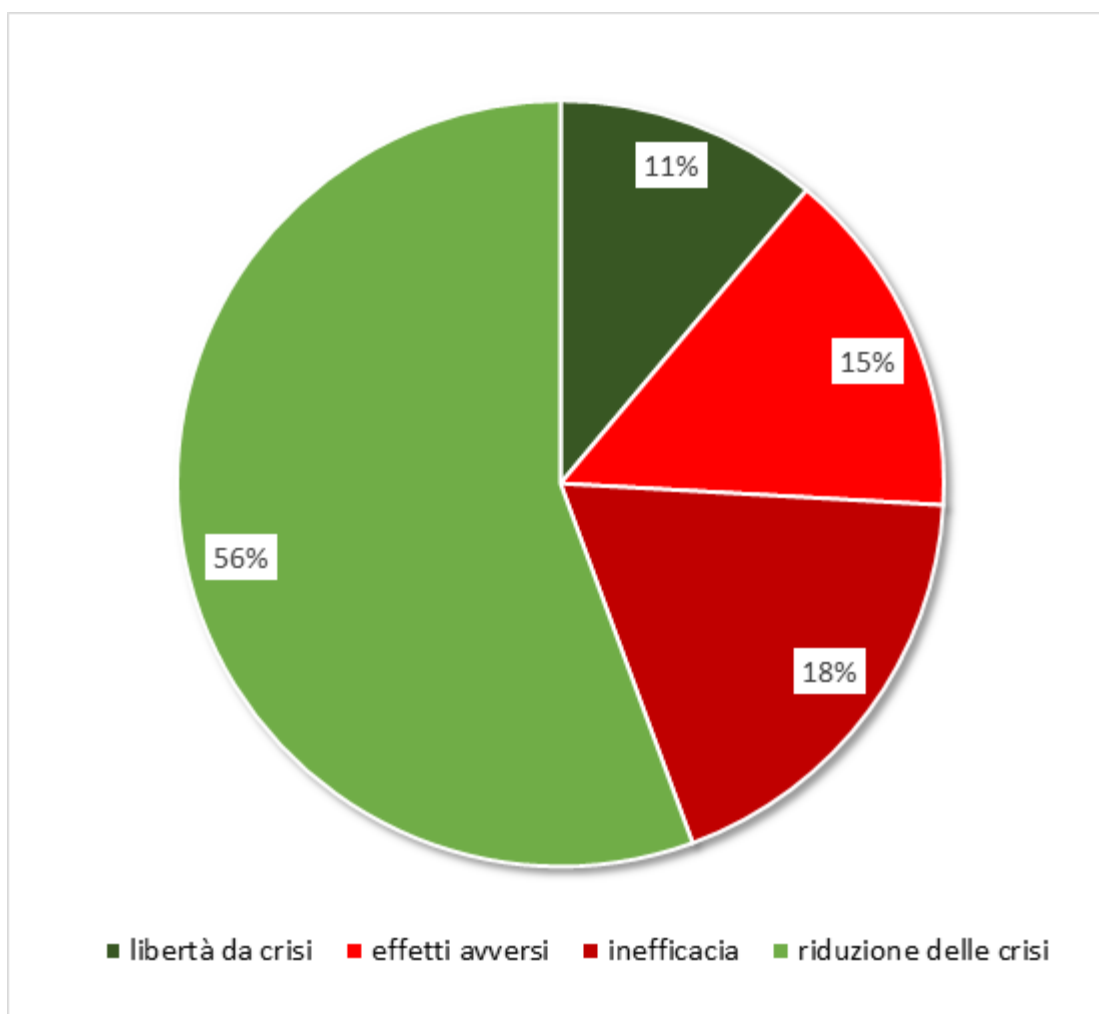
Per quanto riguarda la tipologia di crisi, 8 pazienti su 27 presentavano crisi focali con secondaria generalizzazione, mentre la restante parte, cioè 19/27 pazienti, presentavano crisi focali a consapevolezza integra o compromessa.

L'outcome è stato calcolato dopo 12 mesi di terapia in add-on con perampanel. Il dosaggio mediano del farmaco è stato di 6 mg/die, in un range che va da 4 a 10 mg/die.

La sospensione della terapia è sopravvenuta in 4 pazienti a causa di effetti avversi (2 per irritabilità, 1 per vertigini e uno per sonnolenza) e in 5 pazienti a causa di

inefficacia del farmaco. La riduzione delle crisi è avvenuta in 15 pazienti su 27, mentre la libertà da crisi è stata ottenuta in 3 pazienti su 27.

Outcome a 12 mesi	n° pazienti su totale (n/27)	Percentuale (%)
Sospensione per effetti avversi	4/27	14,81%
Irritabilità	2/27	7,41%
Dizziness	1/27	3,7%
Sonnolenza	1/27	3,7%
Sospensione per inefficacia	5/27	18,52%
Riduzione delle crisi	15/27	55,6%
Libertà da crisi	3/27	11,11%



Infine possiamo constatare che 9/27 pazienti hanno avuto un outcome negativo (porzione rossa del grafico) con conseguente sospensione del farmaco. Il resto dei pazienti, 18/27, hanno avuto un outcome positivo (porzione verde del grafico) e hanno continuato la terapia in aggiunta con perampanel.

Capitolo 4 DISCUSSIONE

I. I FARMACI ANTIEPILETTICI

L'evoluzione della terapia farmacologica dell'epilessia ha segnato delle tappe storiche per tutta la moderna farmacologia, da un lato rendendo disponibili farmaci antiepilettici che vengono oggi impiegati anche in altre patologie (dolore neuropatico, nevralgia del trigemino, disturbi dell'umore), e dall'altro utilizzando come antiepilettici farmaci che avevano una documentata efficacia in altre malattie.

I farmaci antiepilettici (FAE) attualmente disponibili in Italia sono oltre 20. I farmaci di I generazione sono i barbiturici (fenobarbital e pirimidone), le benzodiazepine, la fenitoina, la carbamazepina, l'acido valproico e l'etosuccimide. Tutti gli altri sono di II generazione. È possibile classificare i farmaci antiepilettici relativamente ai principali meccanismi molecolari di azione di cui sono dotati. Allo stato attuale i principali meccanismi molecolari d'azione dei farmaci antiepilettici sono rappresentati da: ridotta attività del canale del sodio voltaggio dipendente, aumentata attività della neurotrasmissione GABAergica e ridotta attività del canale del calcio voltaggio-dipendente di tipo T. A questi ultimi ne vanno aggiunti altri, individuati più recentemente per i farmaci di nuova generazione. Tali molecole, tra cui il perampanel, sono dotate di meccanismi d'azione, proprietà farmacologiche e spettri di efficacia distinti dai farmaci antiepilettici convenzionali e sono attualmente oggetto di intenso studio per definirne le condizioni ottimali di utilizzo. I FAE di II generazione, rispetto ai precedenti, mostrano un migliore profilo di tollerabilità, minori interazioni farmacocinetiche, nonché minori effetti cognitivo-comportamentali. È da notare però che l'introduzione di questi farmaci non ha

migliorato molto l'efficacia terapeutica, poiché i dati di frequenza della farmacoresistenza sono sostanzialmente stabili.

Il razionale di impiego dei FAE andrebbe costruito sulla base del meccanismo di azione. In base a tale assunto: i FAE bloccanti i canali di sodio e calcio (di tipo N e L) sarebbero efficaci contro le crisi focali. I FAE bloccanti i canali del calcio di tipo T agirebbero sulle assenze. I farmaci GABAergici agirebbero sulle crisi generalizzate convulsive, sulle focali e sulla generalizzazione clinica di queste ultime. I bloccanti dei recettori glutammatergici sarebbero attivi nelle crisi focali e nelle forme generalizzate convulsive idiopatiche. È quindi l'evidenza clinica sufficientemente consolidata che consente di definire le indicazioni specifiche dei FAE per le diverse forme di epilessia.

Qui sotto una tabella che indica le proprietà e gli effetti avversi dei principali FAE di cui oggi disponiamo.

Farmaco	Meccanismo d'azione	Indicazioni	Tossicità
Fenitoina	Blocco canali Na ⁺	Epilessie parziali, generalizzate tonico-cloniche	Segni cerebellari, reazioni ematologiche, iperplasia gengivale, irsutismo, osteomalacia, deficit vit. K
Carbamazepina	Blocco canali Na ⁺ e Ca ⁺⁺ tipo L	Epilessie parziali semplici e complesse, generalizzate tonico-cloniche	Segni cerebellari, reazioni ematologiche, iponatriemia
Oxacarbazepina	Blocco canali Na ⁺ e Ca ⁺⁺ tipo N	Monoterapia o add-on dell'epilessie parziali dell'adulto e add-on delle analoghe forme del bambino	Iponatriemia, rash cutaneo

Fenobarbital	Aumento inibizione GABA	Tutti i tipi di epilessie tranne le assenze	Sedazione, possibili interazioni per attività di farmacoinduzione, tolleranza e dipendenza fisica
Etosuccimide	Blocco canali Ca++ tipo T	assenze	Sintomi GI, sintomi SNC (letargia, cefalea, segni extrapiramidali), reaz. Immunologiche ed ematologiche
Acido Valproico	Blocco canali Na+, blocco canali Ca++ tipo T, aumento inibizione GABA	Epilessie parziali e generalizzate, tonico - cloniche	Sintomi GI (diarrea, nausea), SNC (atassia, tremore), tossicità epatica, teratogenesi
Benzodiazepine	Aumento inibizione GABA	Tutti i tipi di epilessie, mioclonie, stato epilettico	Sedazione, incoordinazione motoria, atassia, tolleranza, astinenza
Gabapentina	Blocco canali Ca++ tipo N, aumento inibizione GABA	Epilessie parziali dell'adulto	Peggioramento crisi miocloniche, sonnolenza, modificazioni del comportamento, obesità
Lamotrigina	Blocco canali Na+, blocco canali Ca++ tipo N e L	Epilessie parziali e generalizzate (spesso in add-on)	Vertigini, sedazione, rash cutaneo, vomito
Topiramato	Blocco canali Na+, blocco canali Ca++ tipo L, aumento inibizione GABA, diminuzione eccitazione Glu/Asp	Epilessie parziali e tonico cloniche generalizzate	Sonnolenza, irritabilità, parestesie, nefrolitiasi, glaucoma, depressione, psicosi
Tiagabina	Aumento inibizione del GABA	Epilessie parziali	Nervosismo, depressione, disorientamento

Felbamato	Blocco canali Na ⁺ , blocco canali Ca ⁺ tipo L, aumento inibizione GABA, diminuzione eccitazione Glu/Asp	Epilessie parziali, sindrome di Lennox- Gastaut	Anemia aplastica, epatite
Levetiracetam	Blocco canali Ca ⁺⁺ tipo N, aumento inibizione GABA, legame con SV2A	Epilessie tonico-cloniche parziali	Sonnolenza, astenia, vertigini, irritabilità
Vigabatrin	Aumento inibizione GABA	Add-on nelle epilessie complesse parziali e secondariamente generalizzate, spasmi infantili	Difetti campo visivo, psicosi, depressione, aumento ponderale
Retigabina	Attivazione canali K ⁺ voltaggio dipendenti	Trattamento adiuvante delle epilessie parziali farmacoresistenti	Manifestazioni neurologiche, ritenzione urinaria, depigmentazioni cutanee e retiniche
Lacosamide	Blocco canali Na ⁺	Trattamento adiuvante delle epilessie parziali farmacoresistenti con o senza generalizzazione	Sintomi neurologici centrali, allergie cutanee, bradicardia, blocco AV

Con un'appropriata monoterapia è possibile ottenere la remissione completa e stabile delle crisi in circa il 50% dei casi. Con la sostituzione del primo farmaco o con un'adatta combinazione di FAE la percentuale dei pazienti responsivi ascende al 65% circa. Il 5% manifesta, dopo un variabile intervallo libero, recidive di crisi. Questi pazienti, insieme al 35% dei non responsivi (quindi il 40% circa del totale), rappresentano i casi farmaco resistenti (o refrattari).

Con il termine farmacoresistenza (o refrattarietà) si intende la condizione di persistenza di crisi malgrado un appropriato trattamento farmacologico alle dosi massime tollerabili. È possibile definire tale condizione dopo l'impiego di 2-3 farmaci e combinazioni di farmaci nel tempo massimo di 1 anno dall'inizio della terapia. Fattori condizionanti la farmacoresistenza sono la precoce età di esordio, la durata di malattia, l'elevata frequenza di crisi, l'occorrenza di stato epilettico, la presenza di un quadro EEG multifocale. I meccanismi attraverso i quali si realizza la farmacoresistenza sono molteplici. Essi possono essere rappresentati dalle modificazioni della cinetica o del metabolismo del farmaco o possono consistere in modificazioni funzionali relative al bersaglio molecolare dell'azione farmacologica, tali da renderlo insensibile. Infine possono essere relativi al trasporto, con proteine endoteliali capaci di espellere i farmaci dal SNC.

Gli effetti avversi provocati dai FAE sono numerosi e pluridistrettuali. Esistono innanzitutto reazioni di ipersensibilità, consistenti in reazioni cutanee, agranulocitosi e prurito. Gli effetti dose dipendenti consistono in sedazione, disturbi cognitivo-comportamentali, disturbi oculari e dell'equilibrio, sintomi gastrointestinali, tremori (valproato), sintomi depressivi (GABAergici). Tra gli effetti non dose dipendenti comuni vanno ricordate possibili alterazioni della crasi ematica, sindrome dell'ovaio policistico (valproato), calcolosi renale, glaucoma, iposodiemia (carbamazepina). Gli effetti teratogeni più frequenti sono le malformazioni cardiache, l'ipospadia, i difetti del tubo neurale, le atresie del tratto GI e genitourinario. [5]

II. PERAMPANEL

Il perampanel è un FAE recentemente disponibile in Italia, capostipite di una nuova classe di farmaci per il trattamento dell'epilessia focale non controllata ed è indicato

nel trattamento aggiuntivo delle crisi a esordio focale, con o senza generalizzazione secondaria, nei pazienti con età pari o superiore a 12 anni. Il perampanel è un antagonista, altamente selettivo e non competitivo, dei recettori metabotropici del Glutammato di tipo AMPA. Questi sono un sottotipo di recettori del glutammato, il principale neurotrasmettitore eccitatorio nel SNC, coinvolto in numerosi disordini neurologici causati da una sovraeccitazione neuronale, come l'epilessia, l'ischemia cerebrale e la malattia di Parkinson.

Dal punto di vista farmacocinetico, dopo somministrazione orale, il picco delle concentrazioni plasmatiche si verifica dopo circa 1 ora; il cibo ritarda la velocità ma non l'entità dell'assorbimento. Il perampanel viene metabolizzato estensivamente per vie ossidative (CYP3A4 e CYP3A5), con un'emivita di 60-90 ore (mono somministrazione giornaliera); sono necessari circa 14 giorni per raggiungere lo stato stazionario. La clearance è di 0,7 L/h; questa sembra aumentata da carbamazepina, oxacarbazepina e fenitoina. Il perampanel è fortemente legato alle proteine plasmatiche (95%).

Gli eventi avversi maggiormente riportati dagli studi clinici di fase III sono stati vertigini, dizziness, sonnolenza, affaticamento, mal di testa, cadute, irritabilità e atassia. Sono stati anche riscontrati possibili effetti di interesse psichiatrico e comportamentali, incluse le tendenze suicidarie. [5]

Farmaco	Meccanismo d'azione	Indicazioni	Tossicità
Perampanel	Antagonismo dei recettori del Glut AMPA	Trattamento adiuvante delle epilessie parziali farmacoresistenti	Manifestazioni neurologiche e psichiatriche

III. L'EPILESSIA NEI PAZIENTI ANZIANI

Negli ultimi decenni c'è stato un progressivo aumento dell'aspettativa di vita nella popolazione generale. Studi epidemiologici indicano che l'incidenza e la prevalenza dell'epilessia è più elevata negli anziani. Pertanto, tra i pazienti con epilessia, le persone anziane costituiscono il segmento in più rapida crescita.

I pazienti anziani hanno molto più spesso crisi focali, con aeree e automatismi meno frequenti e una maggiore durata della confusione post-ictale (ore, talvolta giorni o settimane) rispetto ai pazienti più giovani. Tutto ciò può portare a una diagnosi errata di demenza. A volte le crisi possono manifestarsi solo attraverso uno sguardo vacuo e una alterazione della coscienza. Le differenze cliniche possono essere correlate all'origine anatomica delle crisi, che è più probabilmente temporale mesiale nei pazienti giovani ed extratemporale, specialmente frontale, negli anziani. La diagnosi può essere difficoltosa, sovra-diagnosi e sotto-diagnosi sono comuni.

[6]

Caratteristiche delle Crisi	Anziani	Giovani adulti
Aura	Infrequente, non specifica	Più comune
Automatismi	Meno comuni	comuni
Confusione post ictale	Ore/giorni	5-10 min
Probabile origine anatomica	Extratemporale, frontale	Temporale mesiale

La malattia cerebrovascolare sembra essere l'eziologia più comune. Le cause meno frequenti includono malattie neurodegenerative come il morbo di Alzheimer, traumi

e tumori cerebrali. In una parte sostanziale dei pazienti, l'eziologia è sconosciuta.

[7]

Cause	Frequenza (%)
Ictus	20-50%
Demenza	10-20%
Tumore SNC	10-30%
Trauma cranico	5-20%
Altre cause	2-20%
Sconosciute	20-50%

L'epilessia generalizzata idiopatica ex novo negli anziani è molto meno comune. Come nei pazienti più giovani, possono insorgere convulsioni sintomatiche acute da farmaci, disordini metabolici, infezione, ictus acuto e trauma cranico, che dovranno essere studiate ed escluse per il differente trattamento.

Esistono tre problemi rilevanti per gli anziani nel trattamento dell'epilessia: i cambiamenti nei parametri farmacocinetici, la politerapia e la suscettibilità agli effetti collaterali dei farmaci. La terapia è infatti complicata dai cambiamenti fisiologici legati all'invecchiamento (ad es. ridotta funzionalità epatica e renale, cambiamenti di numero e funzione dei recettori), alle comorbidità tipiche dell'anziano tra cui soprattutto i problemi cognitivi, nonché dalle interazioni farmacologiche e dalla ridotta compliance. Nonostante l'entità e la complessità del problema, in questa popolazione sono state svolte sorprendentemente poche ricerche cliniche e di base.

IV. CONFRONTO CON ALTRI STUDI

La popolazione anziana, a causa di diverse caratteristiche che la contraddistinguono, come le comorbidità, la polifarmacoterapia, le modificazioni metaboliche legate all'invecchiamento e la scarsa compliance, viene spesso esclusa da studi e clinical trials. Per questo abbiamo pochi dati con cui confrontarci.

Un'analisi aggregata di dati provenienti da differenti studi clinici condotti in 45 Centri in Europa, pubblicato su *Epilepsia* da *Rohracher et al.* [8], ha studiato il trattamento con perampanel in terapia aggiuntiva su una coorte eterogenea di 2000 pazienti affetti da epilessia. Tra questi, 134 avevano più di 65 anni e la maggior parte presentava convulsioni focali ad eziologia sconosciuta. La dose media di perampanel somministrata è stata di 6 mg/die (vs 8 mg della popolazione complessiva). Il tasso di ritenzione negli anziani a un anno è stato del 48% (vs 9% nel campione complessivo). La sospensione della terapia è stata causata dagli effetti avversi (24%), da mancanza di efficacia (3%) o da altri motivi (19%). La libertà da crisi, valutata per almeno 6 mesi, è stata raggiunta dal 28,3% dei pazienti anziani. È stato inoltre riscontrato che la possibilità di raggiungere la libertà da crisi aumenta insieme all'età e diminuisce all'aumentare del numero di FAE assunti in precedenza (in linea con l'assunto che un'epilessia resistente a più farmaci è anche più aggressiva).

Questo studio inoltre evidenzia che l'associazione con altri FAE, soprattutto induttori enzimatici di enzimi CYP (il quale metabolizza il perampanel), potrebbe ridurre l'efficacia del farmaco, determinandone livelli sierici più bassi. L'assunzione di questi farmaci, denominati EIAEDs (enzyme-inducing AEDs), come la carbamazepina, la fenitoina, l'oxacarbazepina, deve essere quindi considerata prima di prescrivere perampanel. Altri farmaci sembrano invece determinare un effetto sinergico,

soprattutto levetiracetam, brivaracetam (i modulatori di SV2A) e la retigabina (attivatore dei canali KCNQ del potassio), con una maggiore probabilità di raggiungere la libertà da crisi. La possibile efficacia sinergica di diverse combinazioni di FAE è un argomento che merita ulteriore attenzione.

La problematica più ragguardevole emergente da questo studio è che il perampanel determina diversi effetti collaterali, i quali sono stati riferiti da circa l'80% dei pazienti anziani trattati (vs 68% nel campione complessivo). Questi si manifestano soprattutto a livello psichiatrico (24%), cognitivo (33%), somatico (34%). In particolare i sintomi più frequenti sono stati: vertigini, atassia, alterazioni comportamentali (incluso rabbia, aggressività, irritabilità), sonnolenza, cadute, astenia, depressione e disordini dell'umore (tra cui ideazione suicidaria), aumento di peso.

Una sottoanalisi degli studi di fase 3 in pazienti affetti da crisi focali con o senza generalizzazione secondaria, pubblicato su *Epilepsia* da Ilo E. Leppik et al. [9], ha confrontato i 28 pazienti di età ≥ 65 anni con i 1307 pazienti adulti di età ≥ 18 e < 65 anni degli stessi studi. Al basale le crisi focali complesse erano il tipo più frequente nei pazienti anziani (quasi il 90%), seguite dalle crisi focali con secondaria generalizzazione, crisi focali semplici senza segni motori e crisi focali semplici con segni motori.

Lo studio ha evidenziato una maggiore efficacia di perampanel in add-on rispetto all'assunzione di placebo nei pazienti anziani, soprattutto a dosaggi di 8 e 12 mg/die, similmente a quanto accadeva nei pazienti adulti. Per quanto riguarda gli effetti avversi di perampanel, lo studio ha constatato che alcuni sintomi sono più frequenti nella popolazione anziana rispetto a quella adulta: tra questi soprattutto vertigini,

sonnolenza, astenia, vertigini, cadute. Il più alto rischio di cadute potrebbe essere associato anche alle comorbidità età-correlate.

Uno studio multicentrico, osservazionale e retrospettivo su dati provenienti da 18 centri di epilessia/neurologia in Spagna, ha reclutato 464 pazienti con crisi focali refrattarie (con o senza generalizzazione secondaria) valutandone l'outcome nel primo anno di trattamento. *Villanueva et al.* [10] hanno evidenziato che i pazienti con età ≥ 65 anni avevano una maggiore probabilità rispetto agli altri di raggiungere la libertà da crisi, soprattutto se l'eziologia era cerebrovascolare e se precedentemente assumevano un numero esiguo di FAE. Inoltre è stato segnalato che i pazienti che assumevano in concomitanza al perampanel farmaci non-EIAEDs avevano outcomes migliori rispetto a coloro che assumevano farmaci EIAEDs.

I nostri risultati sono sostanzialmente in linea con quelli rilevati da questi studi. Il nostro range di dosaggio giornaliero è stato di 6 mg/dl. Abbiamo appurato che sul dosaggio più appropriato ci sono opinioni discordanti, ma emerge che l'anziano presenta risposte più positive per dosaggi inferiori rispetto a quelli dell'adulto. I nostri outcomes a 12 mesi sono stati vantaggiosi in circa il 67% dei casi, con un tasso di ritenzione molto elevato: ciò è in linea con l'assunto secondo cui il perampanel in add-on sia maggiormente efficace con l'aumentare dell'età. Molto probabilmente questo dato è correlato al meccanismo neurobiologico intrinseco all'eziologia epilettica dell'anziano, frequentemente di natura cerebrovascolare. Anche nel nostro studio emerge che i pazienti anziani presentano crisi epilettiche simili per quanto riguarda tipologia e manifestazioni, inoltre abbiamo rilevato un alto tasso di generalizzazioni secondarie.

Nel nostro studio la sospensione della terapia è avvenuta per inefficacia o a causa degli eventi avversi, i quali rappresentano per l'appunto il problema più importante

del trattamento con perampanel. Gli effetti avversi che abbiamo individuato sono sostanzialmente gli stessi registrati dagli studi precedenti, soprattutto il dizzyness, l'irritabilità (che fa parte dello spettro dei cambiamenti comportamentali) e la sonnolenza. Il nostro campione ridotto di pazienti probabilmente non ci ha permesso di denotare altri sintomi, come la depressione, l'astenia, la perdita di appetito e le cadute, evidenziati negli altri studi.

Capitolo 5 CONCLUSIONE

L'efficacia di perampanel come terapia aggiuntiva sembra essere incoraggiante, soprattutto nei pazienti anziani, in cui più spesso si raggiunge la libertà dagli episodi ictali. Questo accade verosimilmente a causa di un meccanismo microbiologico che si innesca più spesso nella patogenesi delle epilessie sviluppate dagli anziani, le quali sono generalmente focali, più spesso con secondaria generalizzazione, idiopatiche o innescate da patologia vascolare. La diversa farmacodinamica di perampanel rispetto agli altri FAE potrebbe essere la chiave giusta per un peculiare substrato molecolare anomalo.

Considerando il paziente anziano come un soggetto fragile, vittima dei cambiamenti fisiologici dell'invecchiamento, spesso impegnato in una politerapia farmacologica per le numerose comorbidità, è necessario soppesare diversi aspetti nella prescrizione di perampanel. Dopo aver valutato le possibili interazioni con gli altri farmaci (ad esempio con gli EIAEDs), occorre ridurre al minimo il rischio di effetti avversi: è consigliabile iniziare con basse dosi facendo una titolazione (generalmente consigliata ogni 2 settimane), aumentare lentamente, monitorando la risposta del paziente. La dose ottimale sarà così individualizzata e risulterà quella determinante la massima efficacia con la maggiore tollerabilità.

Alcuni effetti avversi, quali le vertigini, il dizziness, la sonnolenza, l'astenia, nonché il rischio di cadute, possono essere minimizzati assumendo la dose di perampanel prima di coricarsi (il picco di concentrazione infatti viene raggiunto circa 0,5 – 2,5 ore dopo la somministrazione). Antipertensivi, diuretici e altri farmaci attivi sul SNC possono aggravare questi sintomi. È necessario avvertire il paziente dimodoché

possa mettere in atto precauzioni e monitorare eventuali cambiamenti nell'equilibrio e nell'andatura.

Per quanto riguarda gli altri sintomi più frequenti nell'anziano, quali i disturbi comportamentali e quelli psichiatrici (rabbia, aggressività, depressione, disturbi dell'umore), sembrerebbe opportuno evitare l'uso di perampanel nei pazienti con una storia di gravi problemi di gestione della rabbia, comportamento ostile o aggressivo, grave depressione endogena, demenza, disturbi della personalità. La possibilità di irritabilità, ira da impulsività e violenza deve essere discussa sensibilmente con il paziente e la sua famiglia quando viene presa in considerazione la prescrizione di perampanel.

In ultima analisi possiamo affermare che nonostante i limiti del nostro studio, cioè il campione limitato e la mancanza di un gruppo di controllo, abbiamo aggiunto un tassello che prova l'efficacia di perampanel nell'anziano. Occorrono però ulteriori studi che ne verifichino l'efficacia su campioni più ampi, attraverso gruppi di controllo, che evidenzino meglio il peso degli effetti avversi e che si soffermino sugli approcci polifarmacologici che presentano attività sinergica con perampanel migliorandone l'outcome (ad es levetiracetam, brivaracetam, retigabina).

Bibliografia

- [1] A. Federico, C. Caltagirone, L. Provinciali e G. Tedeschi, *Neurologia Pratica*, EdiSES, 2018.
- [2] R. S. Fisher, J. H. Cross, J. A. French, N. Higurashi e al, «Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology» *Epilepsia*, 2017.
- [3] I. Scheffer, S. Berkovic, G. Capovilla, M. B. Connolly e al, «ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology» *Epilepsia*, 2017.
- [4] R. Michelucci, A. L. Neve, O. Mecarelli e al, «Guida pratica per la gestione del paziente affetto da epilessia» *LICE*.
- [5] L. Annunziato, G. F. D. Renzo e al, *Trattato di Farmacologia*, Idelson-Gnocchi, 2016.
- [6] S. K. Lee, «Epilepsy in the Elderly: Treatment and Consideration of Comorbid Diseases» *Journal of Epilepsy Research*, 2019.
- [7] J. N. Acharya e V. J. Acharya, «Epilepsy in the elderly: Special considerations and challenges» *Annals of Indian Academy of Neurology*, 2014.
- [8] A. Rohrer, G. Zimmermann, V. Villanueva e al, «Perampanel in routine clinical use across Europe: Pooled, multicenter, observational data» *Epilepsia*, 2018.
- [9] I. E. Leppik, R. T. Wechsler, B. Williams e al., «Efficacy and safety of perampanel in the subgroup of elderly patients included in the phase III epilepsy clinical trials» *Elsevier Epilepsy Research*, 2015.
- [10] V. Villanueva, M. Garcés, F. López-González, X. Rodríguez-Osorio e al, «Safety, efficacy and outcome-related factors of perampanel over 12 months in a real-world setting: The FYDATA study» *Elsevier Epilepsy Research*, 2016.