

# **Possiamo raggiungere i nostri obiettivi nella gestione delle crisi per l'epilessia focale farmaco-resistente?**

# Esonero da responsabilità

- *I prodotti non approvati o gli utilizzi non approvati dei prodotti approvati possono essere discussi dalla facoltà; queste situazioni possono riflettere lo stato di approvazione in una o più giurisdizioni*
- *La facoltà che si occupa della presentazione è stata informata da touchIME affinché indichi eventuali riferimenti a utilizzi non etichettati o non approvati*
- *touchIME non supporta in alcun modo prodotti non approvati o utilizzi non approvati né sottintende il proprio supporto ad essi qualora vi siano riferimenti a tali prodotti o utilizzi nelle attività di touchIME*
- *touchIME non si assume alcuna responsabilità per errori od omissioni*

# Epilessia farmacoresistente: cosa significa per i pazienti?

**Dott. Christian Brandt**

Centro Bethel per la cura dell'epilessia  
Mara Hospital, Bielefeld, Germania



# Prevalenza dell'epilessia farmacoresistente (DRE)



- La DRE è un'importante sfida a livello clinico
- La prevalenza della DRE è all'incirca il 30% nei pazienti epilettici
- L'incidenza della DRE non varia a livello geografico

# Definizione ILAE di epilessia farmacoresistente

La DRE è riferita al fatto che sperimentazioni **adeguate** su **due** regimi AED **appropriati** non siano riuscite a raggiungere una libertà duratura delle crisi<sup>1</sup>

Dose e frequenza adeguata di un AED ben tollerato per un periodo di tempo sufficientemente lungo (monoterapia o terapia combinata)

AED precedentemente noto per la sua efficacia sulle crisi e sulla tipologia di epilessia del paziente, preferibilmente in RCT

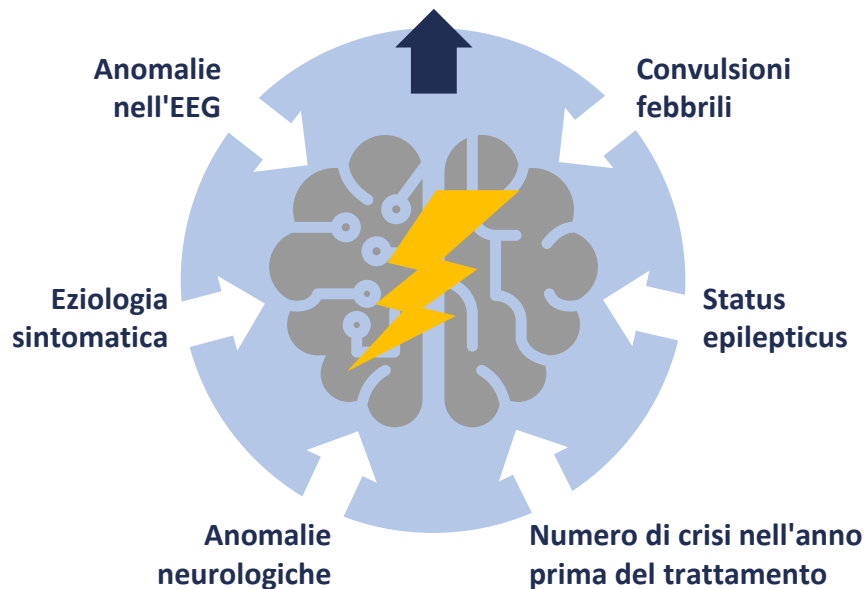
Assenza di crisi o aurre per  $\geq 3$  volte l'intervallo più lungo tra le crisi raggiunto nei 12 mesi precedenti la sperimentazione su AED

Deviazioni comuni dalla definizione ILAE nella segnalazione relativa alla DRE:<sup>2</sup>

- Numeri maggiori o minori di AED non efficaci
- Periodo di follow-up più breve o più lungo
- Non sono inclusi tutti i componenti dell'adeguatezza (sperimentazione) del trattamento con AED

# Potenziali fattori di rischio per l'epilessia farmacoresistente<sup>1,2</sup>

## Correlati alla malattia



## Correlati al paziente



EEG, elettroencefalografia.

1. Kalilani L, et al. *Epilepsia*. 2018;59:2179–93; 2. Löscher W, et al. *Pharmacol Rev*. 2020;72:606–38.

# Qualità della vita nelle persone affette da epilessia

Necessità di strumenti di screening per rilevare i fattori che incidono negativamente sulla QoL

## Compromissione della qualità della vita



Depressione

Mancata percezione della padronanza di sé

Ansia

Stigma percepito

Elevata frequenza delle crisi

- Depressione e ansia vengono spesso sottodiagnosticate nell'epilessia con crisi persistenti

- Potrebbero essere necessari interventi educativi, psicologici e sociali da affiancare alla terapia farmacologica

# Approccio attuali all'epilessia farmacoresistente: abbiamo raggiunto il nostro obiettivo?

**Dott. Manuel Toledo**

Ospedale Universitario Vall d'Hebron  
Barcellona, Spagna





# Potenziali cause di pseudo-resistenza agli AED

Incertezza diagnostica e mancata classificazione dei pazienti possono contribuire alla pseudo-refrattarietà<sup>1</sup>



Correlate alla  
diagnosi<sup>1-3</sup>

- **Tipologia di crisi errata**
- **Sindromi non epilettiche/diagnosi**  
sincope, aritmia cardiaca, emicrania, TIA
- **Crisi non epilettiche psicogene**
- **Potenziale candidato per il trattamento chirurgico**

→ **Occorre una rivalutazione approfondita**



Correlate agli  
antiepilettici<sup>1,2</sup>

- **Farmaco errato per la tipologia di crisi**
- **Dose/frequenza insufficienti**
- **Scarsa aderenza**

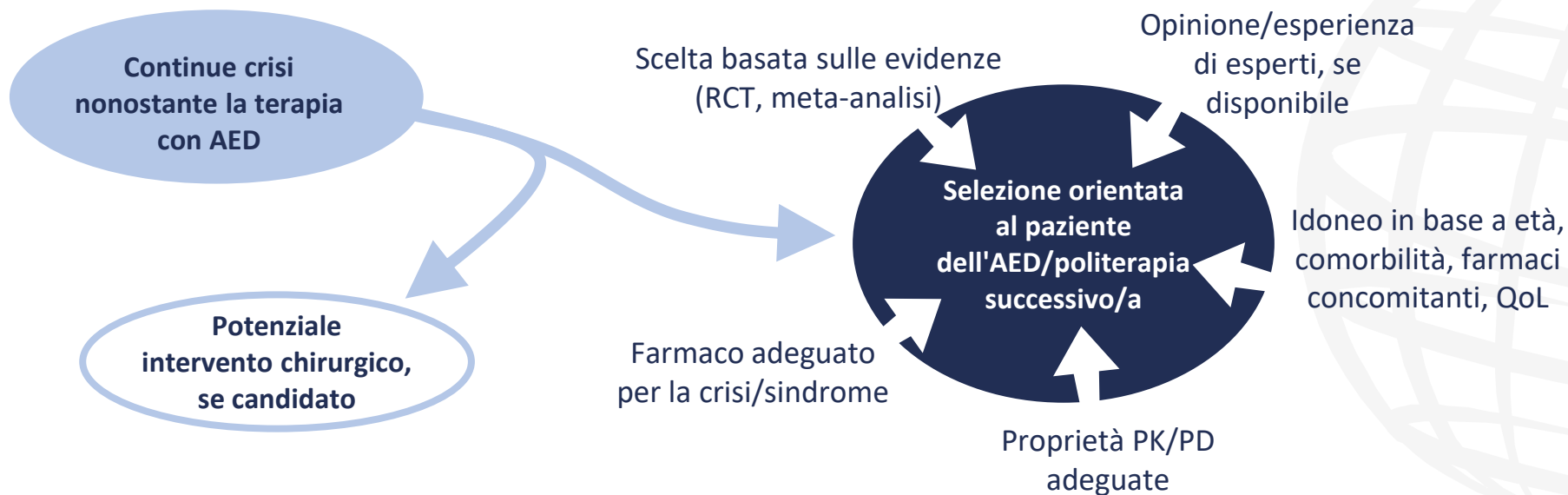
→ **Si consigliano sperimentazioni razionali sui farmaci**

AED, farmaco antiepilettico; TIA, attacco ischemico transitorio.

1. Park KM, et al. *J Epilepsy Res.* 2019;9:14–26; 2. Dalic L, Cook MJ. *Neuropsychiatric Dis Treat.* 2016;12:2605–16; 3. Anzellotti F, et al. *Front Neurol.* 2020;11:461.

# Selezione della terapia nell'epilessia focale farmaco-resistente

L'attuale standard di cura si basa su un approccio a tentativi per regimi sequenziali di AED



# Politerapia e difficoltà di gestione

L'uso simultaneo degli AED incrementa il rischio di effetti avversi e interazioni tra farmaci

## Fattori che influenzano la scelta di terapie aggiuntive

AED preferenziali presso il centro di cura  
Precedente efficacia nel paziente  
Comorbidità del paziente



Interazioni farmacocinetiche con AED  
Interazioni farmacologiche con non AED  
Indice terapeutico elevato

MOA vantaggioso/sinergico  
Effetti collaterali diversi rispetto  
all'attuale terapia



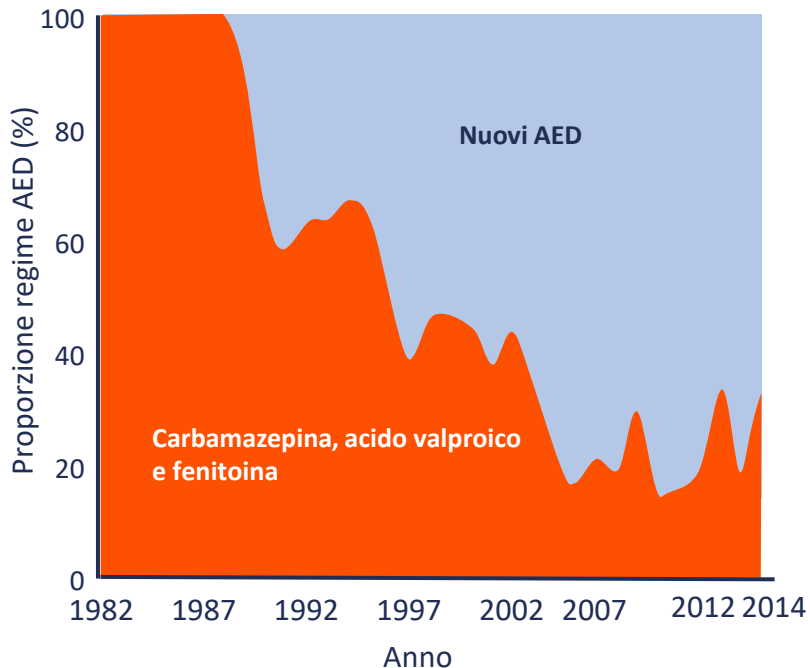
## Comorbidità da considerare

- Condizioni psichiatriche
- Ansia/depressione
- Disfunzione cognitiva
- Tremore/parkinsonismo
- Eemicrania
- Obesità
- Rash cutaneo
- Neuropatia
- Funzionalità epatica/renale
- Aritmia cardiaca
- Aterosclerosi
- Tumore

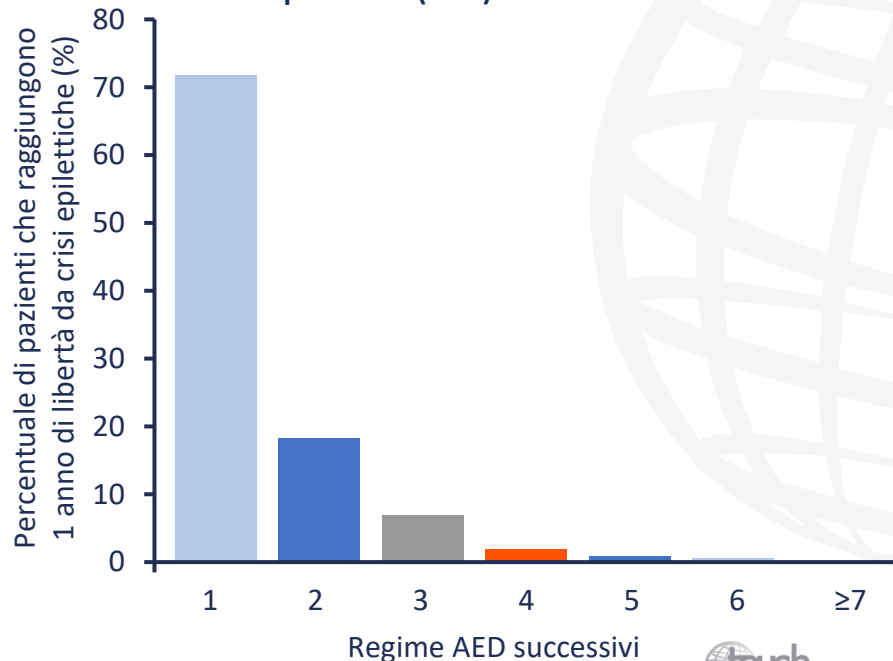
# Effetto della disponibilità di nuovi AED sulla libertà da crisi epilettiche

Studio di coorte longitudinale della durata di 30 anni

Prescrizioni e disponibilità di AED



Libertà da crisi epilettiche con regimi successivi  
1.144/1.795 pazienti hanno raggiunto la libertà da crisi epilettiche (64%)



AED, farmaco antiepilettico.

Chen Z, et al. *JAMA Neurology*. 2018;75:279–86.

# Ottimizzare il trattamento dei pazienti farmacoresistente: la libertà dalle crisi epilettiche è un obiettivo realistico?

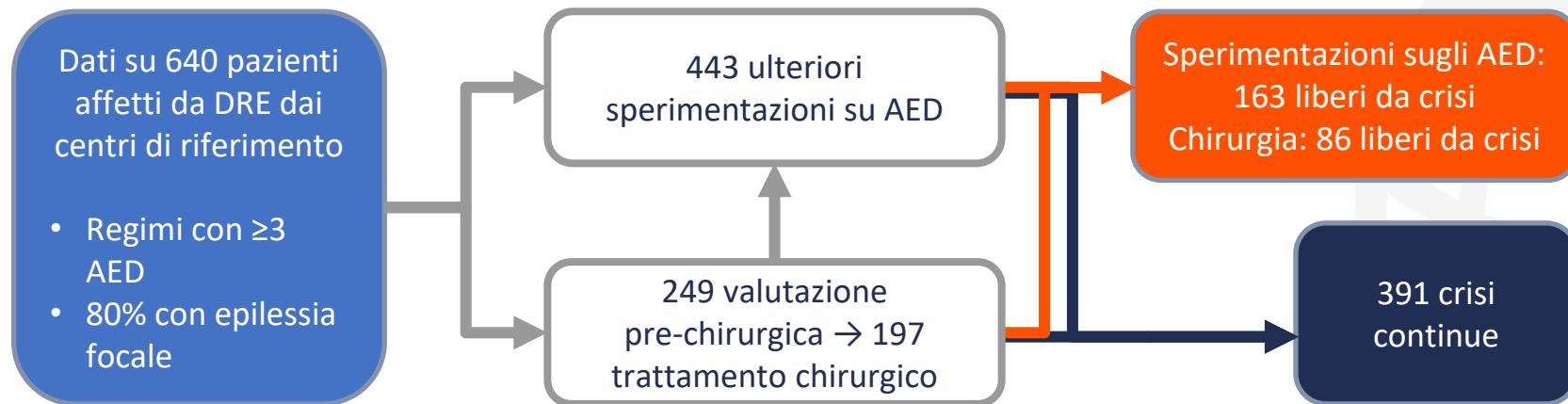
**Prof.ssa Louise Tyvaert**

Ospedale universitario di Nancy  
Nancy, Francia



# Traiettorie di trattamento in pazienti affetti da epilessia farmaco-resistente (DRE)

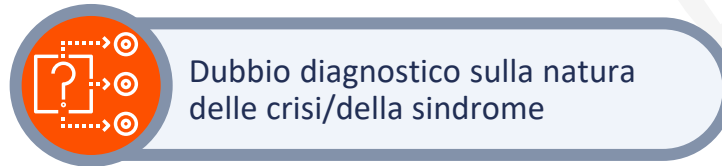
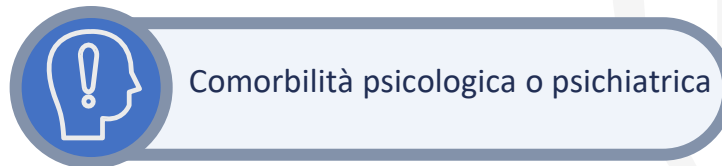
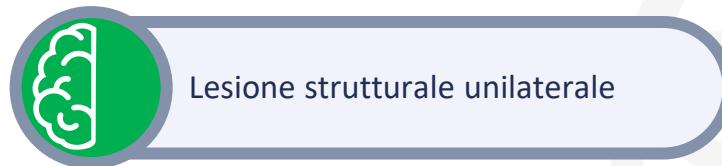
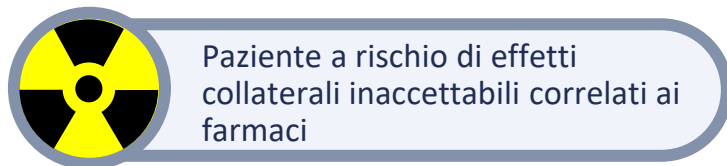
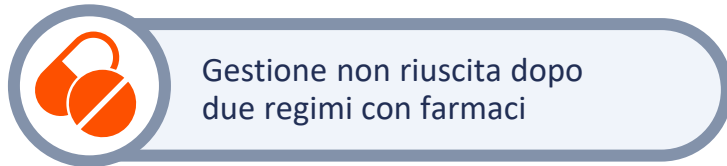
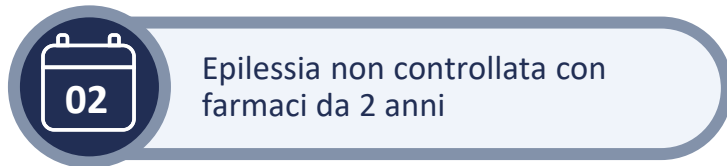
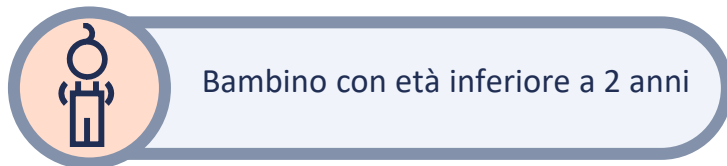
Possibilità di sviluppo continuo di nuovi trattamenti per la DRE



- 163 su 443 (37%) pazienti che hanno partecipato a ulteriori studi su AED hanno raggiunto la libertà da crisi per  $\geq 1$  anno

# Considerazioni per il deferimento a un centro specializzato per l'epilessia

Sono presenti uno o più criteri



# Effetto della frequenza ridotta delle crisi sulla qualità di vita e sulla mortalità

Dati del registro pre- e post-operatorio di 550 pazienti<sup>1</sup>

**73%** Riduzione relativa media delle crisi      **67%** Libero da crisi all'ultimo follow-up

**49,8** Riduzione del punteggio medio di severità delle crisi LSSS  
**→42,1**

**↑ 27,8** Miglioramento significativo nel punteggio QOLIE-10 medio  
**→22,5**

**↓ 8,5** Riduzione significativa nel punteggio di depressione PHQ-9 medio  
**→6,4**

**↑ 9,5%** Incremento significativo dei pazienti in grado di guidare  
**→37,3%**

Linee guida dell'American Epilepsy Society<sup>2</sup>

**Rischio di decesso improvviso inatteso nell'epilessia in base a 12 studi di Classe I**

**Bambini**  
**≤17 anni**

**0,22**

per 1000 anni-paziente  
CI 95% 0,16–0,31

**Adulti**

**1,20**

per 1000 anni-paziente  
CI 95% 0,64–2,32

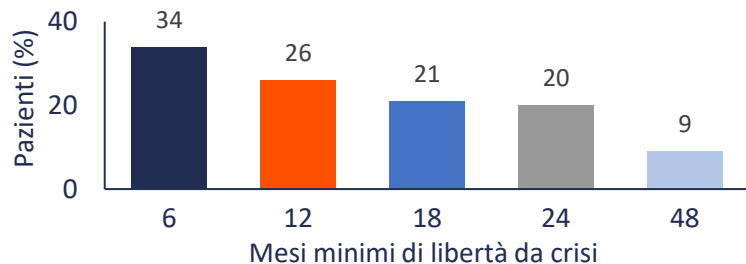
- Libertà da crisi fortemente associata al rischio ridotto di decesso improvviso inatteso
- La mancata libertà da crisi per 1-5 anni ha incrementato il rischio di decesso improvviso inatteso di **4,7 volte**



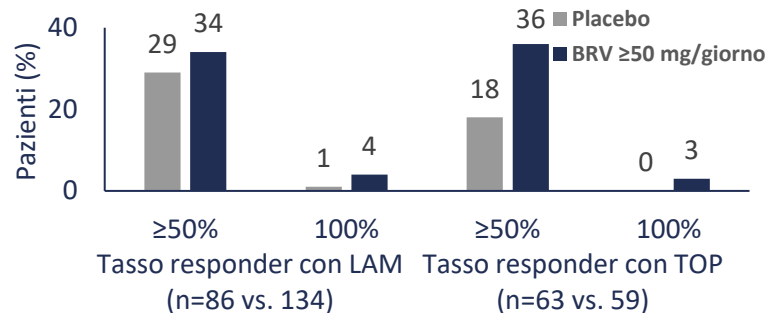
# Potenziale di libertà da crisi con nuovi agenti

## Brivaracetam<sup>1, 2</sup>

Monoterapia (86 adulti con esposizione ≥6 mesi)

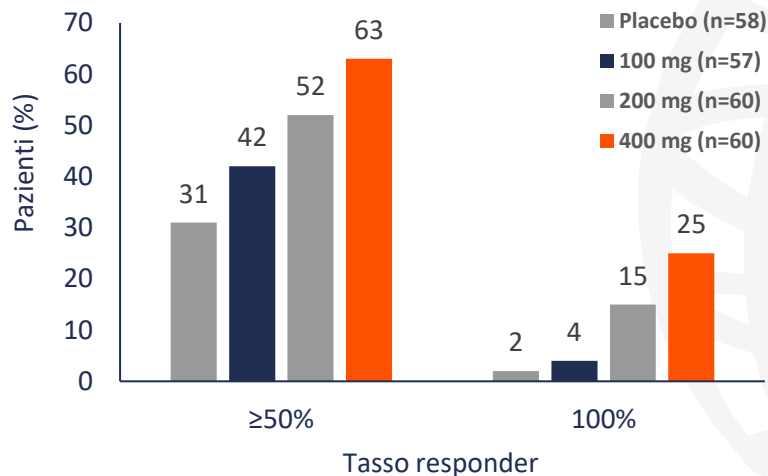


Terapia aggiuntiva con LAM o TOP



## Cenobamate<sup>3</sup>

Terapia aggiuntiva con 1–3 AED (sottogruppo di pazienti europei)



- La libertà da crisi si è verificata nel 4/15/25% dei pazienti a cui sono stati somministrati 100/200/400 mg di cenobamate vs 2% con placebo
- Dati coerenti con gli esiti relativi alla popolazione complessiva

AED, farmaco antiepilettico; BRV, brivaracetam; LAM, lamotrigina; TOP, topiramato

1. Arnold S, et al. *Epilepsy Res.* 2020;166:106404; 2. Benbadis S, et al. *Epilepsy Behav.* 2018;80:129–34; 3. Brandt C, et al. *Eur J Neurol.* 2020;27(Suppl. 1):148.