

Pubblichiamo una sintesi delle Linee Guida per **“Il trattamento dell’epilessia in età pediatrica”** di utilità pratica nella gestione del bambino con epilessia da parte del Pediatra di Famiglia.

Il testo integrale delle Linee Guida è reperibile nel sito della FIMP: [www.fimp.pro](http://www.fimp.pro), nella sezione Linee Guida

# Linee Guida Il trattamento dell’epilessia in età pediatrica



**SINPIA**  
Società Italiana di Neuropsichiatria dell’Infanzia e dell’Adolescenza



## GRUPPO DI LAVORO

Responsabile del Progetto: Guerrini R. (AOU Meyer)

Comitato Promotore: Costantino A., Dalla Bernardina B., (SINPIA), Guerrini R. (SINPIA - AOU Meyer)

Coordinamento Dei Lavori: De Masi S., Rosati A. (AOU Meyer)

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

Esperti Documentalisti: Piazzini T. (Biblioteca Biomedica , Università di Firenze), Pistotti V. (IRCCS Mario Negri)

Organizzazione Tecnica: Salomoni E. (AOU Meyer)

## PANEL MULTIDISCIPLINARE DEGLI ESPERTI

### Società Scientifiche

Federazione Italiana Epilessie: Cervellione R. (Presidente), Borroni S. (Delegata), Sofia F. (Delegata)

Federazione Italiana Medici Pediatri: Chiamenti G. (Presidente), Flori V. (Delegato), Guarnieri M. (Delegata)

Società Italiana di Farmacologia: Mugelli A. (Presidente Eletto), Corradetti R. (Delegato), Desaphy J.F. (Delegato), De Sarro GB. (Delegato), Simonato M. (Delegato), Spina E. (Delegato)

Società Italiana di Medicina di Emergenza e Urgenza: Ruggieri M.P. (Presidente), Pepe G. (Delegato)

Società Italiana di Medicina di Emergenza e Urgenza Pediatrica: Lubrano R. (Presidente)

Società Italiana di Neurologia: Provinciali L. (Presidente), Aguglia U. (Delegato)

Società Italiana di Neurologia Pediatrica: Falsaperla R. (Presidente), Belcastro V. (Delegato)

Società Italiana di Neuropsichiatria dell’Infanzia e dell’Adolescenza: Costantino A. (Presidente), Dalla Bernardina B. (Past President), Guerrini R. (Coordinatore Sezione di “Neurologia”)

Società Italiana di Pediatria: Da Dalt L. (Consigliere), Vitali Rosati G. (Presidente Regionale Toscana)

## Associazioni Laiche

**Associazione Italiana Contro l'Epilessia:** Pesce GB. (Presidente), Albini L. (Rappresentante Delegata)

## Associazioni di Pazienti

**Associazione Italiana Sindrome di Dravet Onlus:** Brambilla I. (Presidente)

**CDKL5 Insieme verso la cura Onlus:** Fumagalli O. (Presidente), Pasqualetto U. (Delegato)

**Insieme per la Ricerca PCDH19 Onlus:** Squillante F. (Presidente)

## ESPERTI INDIPENDENTI

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

Bottini G. (Neuropsicologa, Università di Pavia)

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

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

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

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

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

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

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

Lucenteforte E. (Biostatistico, Neurofarba, Firenze)

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

Resti M. (Pediatra, AOU Meyer, Firenze)

Rosati A. (Neurologa, AOU Meyer, Firenze)

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

Sicca F. (Neuropsichiatra Infantile, IRCCS Stella Maris)

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

Tassi L. (Neurologa, Ospedale Niguarda, Milano)

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

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

## ANALISI E VALUTAZIONE DELLA LETTERATURA

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

<sup>1</sup> Clinical Trial Office, AOU Meyer, Firenze; <sup>2</sup> Neuropsichiatria Infantile, Azienda Ospedaliera Integrata, Verona; <sup>3</sup> Centro di Eccellenza in Neuroscienze, AOU Meyer, Firenze; <sup>4</sup> Neuropsichiatria Infantile, IRCCS Stella Maris - Calambrone (PI);

<sup>5</sup> Neuropsichiatria Infantile, IRCCS Besta, Milano; <sup>6</sup> Neuropsichiatra Infantile, IRCCS Bambino Gesù, Roma

## REVISORI ESTERNI

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

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

Il testo dei revisori esterni è disponibile al seguente indirizzo: <http://www.sinpia.eu/lineeguida/index/get/last>  
<http://www.meyer.it/index.php/didattica-e-formazione/documenti/2285-linee-guida-epilessia>

## PRESENTAZIONE

Il trattamento delle epilessie in età pediatrica ha implicazioni particolarmente complesse ed è gravato da un ampio margine di arbitrarietà che ha origini multiple. Un primo elemento di grande complessità risiede nella eterogeneità etiologica delle epilessie con esordio infantile e nella varietà delle forme sindromiche, talvolta molto rare, di diversa gravità e con profili evolutivi spesso imprevedibili. A questa complessità intrinseca si possono sovrapporre difficoltà da parte di chi deve studiare il bambino con epilessia nel disporre di tutti i mezzi necessari per approfondire e concentrare in breve tempo gli elementi su cui si fonda il processo decisionale terapeutico. Un secondo elemento di complessità deriva dalla bassa specificità dei trattamenti disponibili. Non solo per la maggioranza dei farmaci il meccanismo di azione rimane scarsamente o per nulla conosciuto, spesso tanto quanto lo è il meccanismo alla base del processo epilettogeno del malato, ma non vi è nemmeno evidenza sul profilo di efficacia nella specifica condizione che si vuole trattare. Le cause di questa situazione risiedono non solo nella eterogeneità di cui si è parlato sopra, ma anche nella macchinosità dell'iter che conduce alla autorizzazione e introduzione sul mercato di molecole ad azione antiepilettica. Storicamente, gli studi di efficacia e autorizzativi sono stati inizialmente condotti sugli adulti e solo successivamente, e non sistematicamente, su soggetti in età pediatrica. Alternativamente il giudizio di efficacia nel bambino è prodotto, in modo assai indiretto, tramite un processo deduttivo derivante da studi sugli adulti, inevitabilmente condotti su popolazioni con forme di epilessia scarsamente paragonabili a quelle tipiche dell'età infantile. Sebbene gli organi regolatori abbiano negli ultimi anni recepito queste gravi limitazioni e lavorato per ridurne le conseguenze, l'iter che conduce dalle fasi preliminari di individuazione di nuove molecole di interesse alla loro disponibilità in ambito pediatrico resta lungo e incerto e dipende da un numero elevato di fattori sui quali non necessariamente è possibile agire in modo efficace. Purtroppo, sullo sfondo restano molti passaggi limitanti, alcuni dei quali inconcepibili per chi è dalla parte del paziente o per chi opera in un sistema sanitario come il nostro che pone la cura dei soggetti più vulnerabili al centro della propria ragion d'essere. Basti pensare allo scarso interesse all'iniziativa industriale derivante dal ridotto ritorno economico per i farmaci approvati sui bambini, derivante dal ridotto numero di pazienti pediatrici, alla necessità di studiare bambini di diverse fasce di età (frazionando quindi ulteriormente il campione), a quella di preparare formulazioni dei farmaci appropriate per i bambini che non possono inghiottire compresse, alla difficoltà di reclutare i pazienti per trial farmacologici attraverso il consenso informato dei genitori, alla expertise non sempre sufficiente dei comitati etici in ambito pediatrico.

Proprio per tentare di circoscrivere le conseguenze negative di queste limitazioni e l'eccesso di soggettività della scelta terapeutica che ne può derivare, non sono mancate iniziative di gruppi di esperti che in vari paesi hanno tentato di raccogliere in modo sistematico evidenze o semplici esperienze, formulando 'raccomandazioni' o vere e proprie 'linee guida'. Vi è una differenza sostanziale però fra 'raccomandazioni' e 'linee guida'. Le prime sono basate su opinioni secondo un processo variamente documentato e spesso totalmente soggettivo, influenzato dalla propria esperienza personale e magari dalla pressione che la massa critica di informazioni non controllate, anche solo pubblicitarie, possono determinare, le seconde sono il frutto di un processo di validazione e classificazione del livello di evidenza, formulato dopo una analisi qualitativa e quantitativa di tutta la letteratura disponibile, finalizzato ad aiutare i clinici nel reperire in modo rapido tutte le informazioni reperibili per affrontare in modo documentato il processo decisionale o, almeno, a essere consapevoli che una vera evidenza per una determinata forma di epilessia o per un determinato farmaco non esiste e che la scelta sarà solo basata sulla propria esperienza o intuizione, secondo 'scienza e coscienza'. Le sole linee guida che hanno incluso in modo sistematico il trattamento della epilessia pediatrica sono quelle prodotte nel 2012 dal National Institute for Health and Care Excellence 'NICE', nel Regno Unito. Poiché la metodologia seguita per elaborare quelle linee guida ha seguito un processo standardizzato e ripetibile e la realtà sanitaria clinico-assistenziale di quell'area geografica non è molto differente da quella italiana, dopo averne analizzato criticamente nel dettaglio i contenuti specifici,

abbiamo utilizzato quanto prodotto dal NICE come base di evidenza per un aggiornamento che ha incluso la letteratura comparsa nel triennio successivo e le istanze più specifiche della nostra cultura e prassi nazionale in ambito di epilessia pediatrica. Questo sforzo è stato possibile grazie al contributo dei rappresentanti delle principali Società Scientifiche che, avendo un interesse nello studio delle epilessie, hanno accettato di partecipare all'iniziativa, delle principali Associazioni Laiche del mondo dell'epilessia e di vari esperti indipendenti di grande profilo scientifico, operanti all'interno di realtà istituzionali storicamente molto dedicate alla cura delle epilessie pediatriche. Con questo sforzo collettivo speriamo di avere fornito a tutti gli operatori del settore e ai pazienti un riferimento di facile consultazione che possa contribuire a ridurre il margine di arbitrarietà che inevitabilmente, in assenza di informazione sistematizzata, può condizionare l'operato o il giudizio di ognuno in questo ambito.

Renzo Guerrini

Società Italiana di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza (SINPIA)

## 1.1 DEFINIZIONI DI CRISI EPILETTICA ED EPILESSIA

Una **crisi epilettica** consiste nell'occorrenza transitoria di segni e/o sintomi dovuti a un'attività neuronale anomala, eccessiva e sincronizzata a livello cerebrale <sup>1</sup>.

Le crisi epilettiche si dividono in "provocate" e "non provocate" e, solo in quest'ultimo caso, il ripetersi delle stesse in presenza di una persistente predisposizione, definisce la condizione di epilessia.

Il rischio di una seconda crisi dopo una prima crisi non provocata oscilla tra il 40 e il 52% e, nel caso di due crisi epilettiche non febbrili non provocate, la probabilità entro 4 anni di avere un'altra crisi sale al 73%, con un intervallo di confidenza al 95% del 60-90% <sup>2,3</sup>.

La recente definizione di epilessia dell'*International League Against Epilepsy* (ILAE), adottata dal seguente documento ma non necessariamente condivisa da tutti i membri del *panel*, sostituisce il precedente termine di "disturbo" cerebrale con "malattia" e tiene conto del limite temporale tra una crisi e l'altra <sup>1</sup>.

La diagnosi di **epilessia** è quindi definita da una delle seguenti condizioni <sup>1</sup>:

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

## 1.2. Aspetti clinici

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

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

Le sindromi epilettiche sono distinte entità elettro-cliniche e implicano differenti trattamenti e prognosi. Una sindrome elettro-clinica è definita in base all'età d'esordio, tipo di crisi, *pattern* elettroencefalografici, reperti neuro-radiologici e alle eventuali comorbidità, come ad esempio la disabilità intellettiva e/o limitazioni motorie <sup>4</sup>. La sindrome elettro-clinica descrive una specifica modalità di presentazione che può spesso avere cause differenti, può essere età dipendente ed evolvere da una forma a un'altra. Le encefalopatie epilettiche rappresentano sindromi elettro-cliniche in cui il ripetersi delle crisi, le anomalie elettriche intercritiche, nonché la causa sottostante contribuiscono sia al persistere delle crisi sia al peggioramento cognitivo-comportamentale. Le encefalopatie epilettiche, pur potendo presentarsi a qualsiasi età, hanno il loro esordio soprattutto nell'età infantile.

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

In base all'etiologia, l'epilessia è inoltre classificabile in: genetica, strutturale, metabolica, immune, infettiva e da causa sconosciuta <sup>4</sup>.

Una corretta diagnosi circa il tipo di crisi, la sindrome elettro-clinica e l'etiologia è di fondamentale importanza nella scelta del trattamento.

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

La maggior parte delle epilessie con esordio in età pediatrica può essere suddivisa in quattro principali gruppi etiologici e prognostici, la cui rapida identificazione influenza la scelta del trattamento <sup>5</sup>.

Il primo gruppo include le **epilessie focali idiopatiche (benigne o "self-limited")** (20-30% dei soggetti) in cui la guarigione avviene spontaneamente nei primi anni e il trattamento antiepilettico può essere spesso evitato. Il secondo gruppo è rappresentato dalle **"epilessie farmacodipendenti"** (30% dei soggetti), quali ad esempio l'epilessia con crisi di assenza del bambino, nelle quali il controllo clinico può essere facilmente ottenuto e la guarigione spontanea si verifica dopo alcuni anni. Il terzo gruppo è quello delle cosiddette **"epilessie farmacoresistenti"** (circa 20% dei soggetti) in cui le crisi persistono in presenza di una poli-terapia con farmaci appropriati. In questo gruppo sono incluse le encefalopatie epilettiche (ad es. sindrome di West, sindrome di Dravet e sindrome di Lennox-Gastaut) e alcune delle epilessie focali sintomatiche dell'infanzia

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

La maggior parte dei farmaci di seconda e terza generazione è autorizzata per il solo trattamento dell'epilessia in età adulta, e quindi utilizzata in *off-label* e in *add-on* in età pediatrica, sulla base di deboli evidenze di efficacia in individui generalmente di età superiore ai 12 anni <sup>7</sup>.

Nonostante il numero crescente di antiepilettici disponibili negli ultimi 20 anni, la percentuale di epilessie farmacoresistenti non si è modificata <sup>7</sup>. Circa il 20% dei soggetti con epilessia continua, infatti, a presentare crisi nonostante una mono- e poli-terapia <sup>8</sup>.

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

### 1.3. Epidemiologia

Le persone con epilessia in Italia sono circa 500.000, di cui circa 125.000 con forme resistenti alla terapia farmacologica. L'incidenza della prima crisi non provocata è, aggiustata per età, compresa tra 18,9 per 100.000 e 69,5 per 100.000. L'incidenza annuale di epilessia in Italia è di 33,1 nuovi casi per 100.000 abitanti, per un totale di 29.500-32.500 nuovi casi per anno (Ministero della Salute; <http://www.salute.gov.it/>, 27 ottobre 2016). Esistono dati italiani che documentano l'incidenza e la prevalenza dell'epilessia in età pediatrica. Giussani et al. stimano una

prevalenza del 2,33/1.000 in età < 15 anni e del 4,57/1000 nella popolazione generale del distretto di Lecco. L'incidenza stimata è del 50,14/100.000 in età <15 anni e del 53,41/100.000 nella popolazione generale<sup>9</sup>.

## Bibliografia

- Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. *ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy*. *Epilepsia* 2014;55:475-582.
- Berg AT, Shinnar S. *The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure: a quantitative review*. *Neurology* 1991;41:965-72.
- Hauser WA, Rich SS, Lee JR, et al. *Risk of recurrent seizures after two unprovoked seizures*. *N Engl J Med* 1998;338:429-34.
- Berg AT, Berkovic, SF, Brodie, MJ, et al. *Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009*. *Epilepsia* 2010;51:676-85.
- Guerrini R. *Epilepsy in children*. *Lancet*. 2006;367:499-524.
- McCabe PH. *New anti-epileptic drugs for the 21<sup>st</sup> century*. *Expert Opin Pharmacother* 2000;1:633-74.
- Rosati A, De Masi S, Guerrini R. *Antiepileptic drug treatment in children with epilepsy: a review*. *CNS Drugs* 2015;29:847-63.
- Wirrell EC. *Predicting pharmacoresistance in pediatric epilepsy*. *Epilepsia* 2013;54(Suppl 2):19-22.
- Giussani G, Franchi C, Messina P, Nobili A, Beghi E; EPIRES Group. *Prevalence and incidence of epilepsy in a well-defined population of Northern Italy*. *Epilepsia* 2014;55:1526-33.

## ELENCO DELLE RACCOMANDAZIONI

### Quesito 1 - Quando dovrebbe essere iniziata una terapia antiepilettica?

#### RACCOMANDAZIONI

- **È raccomandato** l'inizio del trattamento antiepilettico dopo la seconda crisi non provocata, prendendo in considerazione il tempo intercorso tra la prima e la seconda crisi, gli eventuali fattori di rischio per la ricorrenza e gli specifici rischi connessi con il tipo di crisi e con lo stato della persona assistita.
- **Considera** l'inizio del trattamento antiepilettico dopo la prima crisi non provocata se il soggetto presenta deficit neurologici, se l'EEG mostra chiara attività epilettica, e/o se la RM evidenzia lesioni anatomiche.

### Quesito 2 - Quanti farmaci antiepilettici in monoterapia dovrebbero essere somministrati prima di prendere in considerazione una poli-terapia?

#### RACCOMANDAZIONE

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

### Quesito 3 - Qual è il ruolo del "monitoraggio" plasmatico dei farmaci nel soggetto con epilessia?

#### RACCOMANDAZIONI

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

### Quesito 4 - Che cosa influenza l'aderenza al trattamento con i farmaci antiepilettici?

#### RACCOMANDAZIONI

- **È raccomandata** la somministrazione di interventi personalizzati diretti alle persone in cura e alle loro famiglie/caregiver per migliorare l'aderenza al

trattamento. Informazione adeguata sulla patologia, predilezione per regimi terapeutici semplici e interazione ottimale (visite periodiche) tra i sanitari e le persone assistite, genitori e/o caregiver rappresentano i determinanti dell'aderenza.

### Quesito 5 - Quando e come dovrebbe essere sospesa la terapia antiepilettica?

#### RACCOMANDAZIONI

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

### Quesito 6 - Come il tipo di crisi, l'EEG e la diagnosi sindromica dovrebbero influenzare la scelta del farmaco antiepilettico?

#### Crisi focali di nuova diagnosi (mono-terapia)

#### RACCOMANDAZIONI

- È **raccomandato** l'uso di CBZ o LTG quali farmaci di prima linea nel trattamento delle crisi focali di nuova diagnosi. La scelta tra CBZ o LTG deve essere effettuata prendendo in considerazione la possibilità di una più rapida titolazione della CBZ e i rispettivi profili di sicurezza. *La raccomandazione è basata su studi di bassa qualità.*
- È **raccomandato** l'uso di OXC, LEV o VPA (farmaci di seconda linea) nel trattamento delle crisi focali di nuova diagnosi in caso di inefficacia o scarsa tollerabilità di CBZ e LTG. *La raccomandazione è basata su studi di bassa qualità.* L'uso di VPA negli individui di sesso femminile in età fertile deve essere **considerato con cautela** a causa del suo potenziale teratogeno.

#### Crisi focali farmacoresistenti

#### RACCOMANDAZIONI

- È **raccomandato** l'uso in *add-on* di CBZ, CLB, GPT, LEV, LTG, OXC, TPM, VPA o ZNS nel trattamento delle crisi focali farmacoresistenti. *La raccomanda-*

*zione è basata su studi di bassa qualità a eccezione degli studi sulla ZNS che risultano di moderata qualità e, in un caso, condotti su popolazione esclusivamente pediatrica.* L'uso di VPA negli individui di sesso femminile in età fertile deve essere **considerato con cautela** a causa del suo potenziale teratogeno.

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

#### Crisi generalizzate tonico-cloniche

#### RACCOMANDAZIONI

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

delle crisi generalizzate tonico-cloniche in caso di inefficacia o scarsa tollerabilità di VPA, LTG, CBZ e OXC. *La raccomandazione è basata sul parere degli esperti.*

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

### Crisi di assenza

#### RACCOMANDAZIONI

- È raccomandato l'uso dell'ETS o VPA nel trattamento delle assenze e delle epilessie con crisi di assenza. *La raccomandazione è basata su studi di moderata-alta qualità.* L'uso di VPA negli individui di sesso femminile in età fertile deve essere **considerato con cautela** a causa del suo potenziale teratogeno.
- È raccomandato l'uso del VPA nel trattamento delle epilessie con crisi di assenza e crisi generalizzate tonico-cloniche.
- È raccomandato l'uso della LTG nel trattamento delle assenze e delle epilessie con crisi di assenza in caso di inefficacia e scarsa tollerabilità a VPA e ETS.
- Considera l'uso in *add-on* di due tra VPA, ETS e LTG nel trattamento delle assenze e delle epilessie con crisi di assenza in caso della loro inefficacia in mono-terapia.
- Considera l'uso in *add-on* di CLB, CZP, LEV, TPM o ZNS nel trattamento delle assenze e delle epilessie con crisi di assenza, in centri specializzati nella cura dell'epilessia, in caso di inefficacia della terapia in *add-on* dei primi tre farmaci. *La raccomandazione è basata sul parere degli esperti.*
- Considera l'uso in associazione di VPA e ETS nel trattamento delle assenze miocloniche. *La raccomandazione è basata sul parere degli esperti.*
- L'uso di CBZ, GPT, GVG, OXC, PGB, PHT e TGB **non è indicato** per il rischio di peggioramento delle crisi di assenza.

### Crisi miocloniche

#### RACCOMANDAZIONI

- È raccomandato l'uso di VPA nel trattamento delle crisi miocloniche. *La raccomandazione è basata su studi di bassa qualità.* L'uso di VPA negli individui di

sesso femminile in età fertile deve essere considerato con cautela a causa del suo potenziale teratogeno.

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

### Crisi toniche e crisi atoniche

#### RACCOMANDAZIONI

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

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

### Spasmi infantili (Sindrome di West)

#### RACCOMANDAZIONI

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

### Sindrome di Dravet

#### RACCOMANDAZIONI

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

### Sindrome di Lennox-Gastaut

#### RACCOMANDAZIONI

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

### Epilessia con punte centro-temporali, Epilessia occipitale idiopatica a esordio precoce (*Panayiotopoulos syndrome*) ed epilessia occipitale idiopatica a esordio tardivo (*Gastaut type*)

#### RACCOMANDAZIONI

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

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

### Epilessie generalizzate idiopatiche (non riconducibili a specifiche sindromi)

#### RACCOMANDAZIONI

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

### Epilessia con crisi di assenza dell'infanzia, epilessia con crisi di assenza dell'adolescenza e altre sindromi con crisi di assenza

#### RACCOMANDAZIONI

- È raccomandato l'uso dell'ETS o VPA nel trattamento delle epilessie con crisi di assenza. *La raccoman-*

dazione è basata su studi di moderata-alta qualità. L'uso di VPA negli individui di sesso femminile in età fertile deve essere **considerato con cautela** a causa del suo potenziale teratogeno.

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

### Epilessia mioclonica giovanile

#### RACCOMANDAZIONI

- È raccomandato l'uso di VPA nel trattamento dell'epilessia mioclonica giovanile. *La raccomandazione è basata su studi di bassa qualità.* L'uso di VPA negli individui di sesso femminile in età fertile deve essere **considerato con cautela** a causa del suo potenziale teratogeno.
- Considera l'uso di LTG, LEV o TPM nel trattamento dell'epilessia mioclonica giovanile in caso di inefficacia, scarsa tollerabilità o controindicazioni a VPA. *La raccomandazione è basata su studi di bassa qualità.* **Considera con cautela** la LTG per il rischio di peggioramento delle crisi miocloniche.
- È raccomandato l'uso in *add-on* di VPA, LTG, LEV o TPM nel trattamento dell'epilessia mioclonica gio-

vanile in caso di inefficacia dei farmaci di prima linea. *La raccomandazione è basata su studi di bassa qualità.*

- Considera l'uso in *add-on* di CLB, CZP o ZNS nel trattamento dell'epilessia mioclonica giovanile in centri specializzati nella cura dell'epilessia in caso di inefficacia della terapia in *add-on*. *La raccomandazione è basata sul parere degli esperti.*
- L'uso di CBZ, GBP, OXC, PHT, PGB, TGB o GVG **non è indicato** nel trattamento dell'epilessia mioclonica giovanile per il rischio di esacerbazione delle crisi miocloniche.

### Epilessie con sole crisi generalizzate tonico-cloniche

#### RACCOMANDAZIONI

- È raccomandato l'uso di VPA o LTG quali farmaci di prima linea nel trattamento dell'epilessia con sole crisi generalizzate tonico-cloniche. *La raccomandazione è basata su studi di bassa qualità.* L'uso di VPA negli individui di sesso femminile in età fertile deve essere **considerato con cautela** a causa del suo potenziale teratogeno. La LTG deve essere **considerata con cautela** nei casi in cui si sospetti un'epilessia mioclonica giovanile.
- Considera con cautela l'uso di CBZ e OXC nel trattamento dell'epilessia con sole crisi generalizzate tonico-cloniche per il possibile peggioramento di eventuali crisi di assenza e crisi miocloniche. *La raccomandazione è basata su studi di qualità molto bassa.*
- È raccomandato l'uso in *add-on* di CLB, LTG, VPA, LEV o TPM nel trattamento dell'epilessia con sole crisi generalizzate tonico-cloniche in caso di inefficacia o scarsa tollerabilità dei farmaci di prima linea. *La raccomandazione è basata su studi di bassa qualità.*

### Quesito 7 – Qual è il ruolo dei trattamenti non farmacologici (stimolatore vagale e dieta chetogena) nel trattamento delle epilessie?

#### Stimolazione vagale (Vagus Nerve Stimulation, VNS)

##### RACCOMANDAZIONI

- Considera la stimolazione vagale ad alta frequenza nel trattamento delle epilessie focali farmacoresi-

stenti (con e senza secondaria generalizzazione) e delle crisi generalizzate solo dopo una ponderata esclusione delle indicazioni chirurgiche.

### Dieta chetogena (*Ketogenic Diet*, KD)

#### RACCOMANDAZIONI

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

### SICUREZZA DEI FARMACI ANTIEPILETTICI

#### NICE

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

#### UPDATE

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

### ACIDO VALPROICO

NICE Sette RCT documentano in soggetti trattati con VPA trombopenia (40%), alopecia (>30%), aumento di peso e anomalie della visione in oltre il 20%, modifiche del comportamento (>10%) e deficit di attenzione (11-49%).

UPDATE Masuccio et al. <sup>1</sup> riportano incremento ponderale e insulino-resistenza in 30 individui trattati con VPA rispetto a 30 non trattati. Yilmaz et al. <sup>2</sup> riportano in uno studio osservazionale prospettico su 223 bambini (3 mesi-18 anni) seguiti per 12 mesi un tasso di ipotiroidismo subclinico del 28% per VPA, superiore a quello di PB, OXC, CBZ.

### ACTH - PREDNISONE - PREDNISOLONE - IDROCORTISONE

NICE 10 RCT documentano irritabilità (30-40%), ipertensione (16-36%), disturbi gastrointestinali (oltre 20%), aumento di peso (25%), infezioni (10%) e decesso (6%) negli individui trattati con ACTH e terapia steroidea.

UPDATE Non sono disponibili studi pediatrici che documentano eventi avversi.

### CARBAMAZEPINA

NICE Tre RCT riportano sedazione e reazioni orticarioidi in circa il 20% dei soggetti trattati con CBZ.

UPDATE Arhan et al. <sup>3</sup> riportano un tasso di interruzione del trattamento a causa di eventi avversi più elevato nei soggetti trattati con CBZ rispetto a soggetti trattati con VPA e OXC. Yilmaz et al. <sup>2</sup> riportano in uno studio osservazionale prospettico su 223 bambini (3 mesi-18 anni) seguiti per 12 mesi un tasso di ipotiroidismo subclinico del 13%, inferiore a quello registrato per OXC, PB e VPA.

### CLOBAZAM

NICE Non sono disponibili studi pediatrici che documentano eventi avversi.

UPDATE Due studi riportano un tasso di infezioni del tratto respiratorio superiore del 14-28% dei casi su oltre 500 individui <sup>4,5</sup>.

**ETOSUCCIMIDE**

NICE 4 RCT documentano deficit di attenzione (33%), sedazione e nausea (20%) nei soggetti trattati con ETS.

UPDATE Non sono disponibili studi pediatrici che documentano eventi avversi.

**LACOSAMIDE**

NICE Non sono disponibili studi pediatrici che documentano eventi avversi.

UPDATE Casa-Fernandez et al. <sup>6</sup> in 130 individui dopo 12 mesi di follow-up riportano un tasso di eventi avversi del 30% tra cui instabilità motoria, vertigini e visione offuscata, con un tasso di sospensione del farmaco del 10%.

**LAMOTRIGINA**

NICE In 4 RCT si osservano deficit di attenzione (24%), rash eritematoso (12%) e infezioni (13%) in soggetti trattati con LTG.

UPDATE Bansal et al. <sup>7</sup> riportano scarsi rendimenti scolastici nel 100% dei soggetti trattati con LTG.

**LEVETIRACETAM**

NICE 3 RCT riportano riduzione dell'appetito (14%) quale evento avverso più frequentemente osservato.

UPDATE Dureau-Pourin et al. <sup>8</sup> riportano problemi comportamentali in circa la metà di 147 individui trattati con LEV.

**OXCARBAZEPINA**

NICE Due RCT non riportano eventi avversi.

UPDATE Yilmaz et al. <sup>2</sup> riportano in uno studio osservazionale prospettico su 223 bambini (3 mesi-18 anni) seguiti per 12 mesi un tasso di ipotiroidismo subclinico del 21,4%, superiore a quello registrato per CBZ, PB.

**PREGABALIN**

NICE Non sono disponibili studi pediatrici che documentano eventi avversi.

UPDATE Uthman et al. <sup>9</sup> seguono 2061 individui in uno studio di estensione registrando oltre il 20% di casi di infezioni e aumento di peso in soggetti trattati con PGB in *add-on*.

**TOPIRAMATO**

NICE 2 RCT documentano deficit di attenzione (15%), alopecia (10%), perdita di peso (10%) e parestesie (10%) tra gli effetti più comuni in soggetti trattati con TPM.

UPDATE Anoressia <sup>10-12</sup> e ritardo di crescita <sup>13</sup> sono riportati in soggetti trattati con TPM.

**VIGABATRIN**

NICE 6 RCT riportano sonnolenza nel 20-40% dei casi, disturbi gastrointestinali e aumento di peso in oltre il 20% dei casi e decesso in circa il 5% dei soggetti trattati con GVG.

UPDATE Westall et al. <sup>14</sup> riportano un danno retinico nel 21% dei soggetti di età pediatrica trattati con GVG.

Aurich-Barrera et al. <sup>15</sup> in uno studio post-marketing seguono oltre 10.000 individui di cui 3196 pediatrici trattati con GVG, registrando eventi avversi in un numero esiguo di individui.

**ZONISAMIDE**

NICE Non sono disponibili studi pediatrici che documentano eventi avversi.

UPDATE Lo studio osservazionale di Lagae <sup>16</sup> riporta una perdita di peso > 5% in circa un terzo di 179 soggetti trattati con ZNS.

Altri studi di piccole dimensioni e con disegno talvolta retrospettivo non riportano significativi tassi di eventi avversi <sup>17-36</sup>.

Lindell-Osuagwu et al. <sup>37</sup> seguono 6000 individui registrando eventi avversi riferiti dai genitori correlati a farmaci antiepilettici. Non emerge nessun risultato di rilievo.

## Glossario

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

## Bibliografia

- 1 Masuccio F, Verrotti A, Chiavaroli V, et al. *Weight gain and insulin resistance in children treated with valproate: the influence of time.* J Child Neurol 2010;25:941-7.
- 2 Yilmaz U, Yilmaz TS, Akinci G, et al. *The effect of antiepileptic drugs on thyroid function in children.* Seizure 2014;23:29-35.
- 3 Arhan E, Serdaroglu A, Kurt AN, et al. *Drug treatment failures and effectivity in children with newly diagnosed epilepsy.* Seizure 2010;19:553-7.
- 4 Conry JA, Ng YT, Kernitsky L, et al. *Stable dosages of clobazam for Lennox-Gastaut syndrome are associated with sustained drop-seizure and total-seizure imevidenzements over 3 years.* Epilepsia 2014;55:558-67.
- 5 Ng YT, Conry J, Paolicchi J, et al. *Long-term safety and efficacy of clobazam for Lennox-Gastaut syndrome: interim results of an open-label extension study.* Epilepsy & Behav 2012;25:687-94.
- 6 Casas-Fernandez C, Martinez-Bermejo A, Rufo-Campos M, et al. *Efficacy and tolerability of lacosamide in the concomitant treatment of 130 patients under 16 years of age with refractory epilepsy a prospective, open-label, observational, multicenter study in Spain.* Drugs R D 2012;12:187-97.
- 7 Bansal D, Azad C, Kaur M, et al. *Adverse effects of antiepileptic drugs in North Indian pediatric outpatients.* Clin Neuropharmacol 2013;36:107-13.
- 8 Dureau-Pournin C, Pedespan JM, Droz-Perroteau C, et al. *Continuation rates of levetiracetam in children from the EULEVp cohort study.* Eur J Paediatr Neurol 2014;8:19-24.
- 9 Uthman BM, Bazil CW, Beydoun A, et al. *Long-term add-on pregabalin treatment in patients with partial-onset epilepsy: pooled analysis of open-label clinical trials.* Epilepsia 2010;51:968-78.
- 10 Puri V, Ness S, Sattaluri SJ, et al. *Long-term open-label study of adjunctive topiramate in infants with refractory partial-onset seizures.* J Child Neurol 2011;26:1271-83.
- 11 Sreenivasan P, Kunju PA. *Efficacy of Topiramate as an add-on drug in seizures in Indian children—an observational study.* Indian J Pediatr 2011;78:1221-4.
- 12 Ness S, Todd MJ, Wang S, et al. *Adaptive behavior outcomes in infants treated with adjunctive topiramate.* Pediatr Neurol 2012;46:350-8.
- 13 Ford LM, Todd MJ, Polverejan E. *Effect of topiramate monotherapy on height in newly diagnosed children with epilepsy.* Pediatr Neurol 2013;48:383-9.
- 14 Westall CA, Wright T, Cortese F, et al. *Vigabatrin retinal toxicity in children with infantile spasms: an observational cohort study.* Neurology 2014;83:2262-8.
- 15 Aurich-Barrera B, Wilton L, Brown D, Shakir S. *Paediatric post-marketing pharmacovigilance: comparison of the adverse event profile of vigabatrin prescribed to children and adults.* Pharmacoepidemiol Drug Saf 2011;20:608-18.
- 16 Lagae L, Meshram C, Giorgi L, Patten A. *Effects of adjunctive zonisamide treatment on weight and body mass index in children with partial epilepsy.* Acta Neurol Scand 2015;131:341-6.
- 17 Bakhshandeh Bali MK, Otaghsara SM, Soltansanjari M, et al. *Electroretinographic responses in epileptic children treated with vigabatrin.* J Child Neurol 2014;29:765-68.
- 18 Coppola G, Zamponi N, Kluger G, et al. *Rufinamide for refractory focal seizures: an open-label, multicenter European study.* Seizure 2013;22:33-6.
- 19 Moavero R, Cusmai R, Specchio N, et al. *Rufinamide efficacy and safety as adjunctive treatment in children with focal drug resistant epilepsy: the first Italian prospective study.* Epilepsy Res 2012;102:94-9.
- 20 Cusmai R, Verrotti A, Moavero R. *Rufinamide for the treatment of refractory epilepsy secondary to neuronal migration disorders.* Epilepsy Res 2014;108:542-6.
- 21 Djuric M, Kravljanc R, Tadic B, et al. *Long-term outcome in children with infantile spasms treated with vigabatrin: a cohort of 180 patients.* Epilepsia 2014;55:1918-25.
- 22 Goldberg-Stern H, Izhaki T, Landau Z, et al. *Endocrine effects of valproate versus carbamazepine in males with epilepsy: a prospective study.* Horm Res Paediatr 2015;83:332-9.
- 23 Goldberg-Stern H, Yaacobi E, Phillip M, et al. *Endocrine effects*

- of valproic acid therapy in girls with epilepsy: a prospective study. *Eur J Paediatr Neurol* 2014;18:759-65.
- <sup>24</sup> Goldberg-Stern H, Feldman L, Eidlitz-Markus T, et al. *Levetiracetam in children, adolescents and young adults with intractable epilepsy: efficacy, tolerability and effect on electroencephalogram—a pilot study*. *Eur J Paediatr Neurol* 2013;177:248-53.
- <sup>25</sup> Incecik F, Hergüner MO, Altunbasak S. *The efficacy and side effects of levetiracetam on refractory epilepsy in children*. *J Pediatr Neurosci* 2012;7:19-22.
- <sup>26</sup> Kim SH, Lee JH, Ryu H. *Short-term efficacy and tolerability of rufinamide adjunctive therapy in children with refractory generalized epilepsy*. *Epileptic Disord* 2013;15:49-54.
- <sup>27</sup> Kluger G, Glauser T, Krauss G, et al. *Adjunctive rufinamide in Lennox-Gastaut syndrome: a long-term, open-label extension study*. *Acta Neurol Scand* 2010;122:202-8.
- <sup>28</sup> Lee YJ, Park KM, Kim YM, et al. *Longitudinal Change of Vitamin D Status in Children With Epilepsy on Antiepileptic Drugs: Prevalence and Risk Factors*. *Pediatric Neurol* 2015;52:153-9.
- <sup>29</sup> Li J, Xiao N, Chen S. *Efficacy and tolerability of levetiracetam in children with epilepsy*. *Brain Dev* 2011;33:145-51.
- <sup>30</sup> Holland KD, Monahan S, Morita D, et al. *Valproate in children with newly diagnosed idiopathic generalized epilepsy*. *Acta Neurol Scand* 2010;121:149-53.
- <sup>31</sup> Hussain SA, Zhou R, Jacobson C, et al. *Perceived efficacy of cannabidiol-enriched cannabis extracts for treatment of pediatric epilepsy: a potential role for infantile spasms and Lennox-Gastaut syndrome*. *Epilepsy & Behav* 2015;47:138-41.
- <sup>32</sup> Topf HG1, Lischetzki G, Trollmann R, et al. *The effect of valproate therapy on thrombin generation determined by calibrated automated thromography*. *Klin Padiatr* 2011;223:165-8.
- <sup>33</sup> Thome-Souza S, Valente KD. *Valproate and lamotrigine in pediatric patients with refractory epilepsy: after the first year*. *Pediatr Neurol* 2013;48:436-42.
- <sup>34</sup> Thome-Souza S, Kadish NE, Ramgopal S, et al. *Safety and retention rate of rufinamide in 300 patients: a single pediatric epilepsy center experience*. *Epilepsia* 2014;55:1235-44.
- <sup>35</sup> Schiemann-Delgado J, Yang H, Loge Cde L, et al. *A long-term open-label extension study assessing cognition and behavior, tolerability, safety, and efficacy of adjunctive levetiracetam in children aged 4 to 16 years with partial-onset seizures*. *J Child Neurol* 2012;27:80-9.
- <sup>36</sup> Stephen LJ, Kelly K, Parker P, et al. *Adjunctive lacosamide-5 Years' clinical experience*. *Epilepsy Res* 2014;108:1385-91.
- <sup>37</sup> Lindell-Osuagwu L, Sepponen K, Farooqui S, et al. *Parental reporting of adverse drug events and other drug-related problems in children in Finland*. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69:985-94.