

Antiepilettici, effetti cognitivi e QoL

Marta Maschio

**Centro per la Cura dell'Epilessia
Tumorale**

UOSD Neuroncologia

Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena"
Roma



IRE

ISTITUTO NAZIONALE TUMORI

REGINA ELENA

ISTITUTO DI RICOVERO E CURA A CARATTERE SCIENTIFICO



Primo corso di perfezionamento:
Neurologia Cognitiva

International School
of Neurological Sciences
Sezione di Neuro-oncologia, Epilessia e Nutrizione



International School University
ISOLA SAN SERVOLO - VENEZIA

27/28
Aprile 2018

Con il patrocinio di:



- **La diagnosi di epilessia** implica una importante modificazione del concetto di qualità di vita che viene condizionato da tre fattori:

**i possibili effetti collaterali dei farmaci
l'impatto psicologico negativo dovuto
alla perdita del controllo sul proprio
corpo e sull'ambiente circostante
durante il manifestarsi di una crisi
epilettica e
il rifiuto e l'emarginazione da parte
della società della persona con crisi
epilettiche, considerata ancora oggi
come "diversa"**

(Leppik IE 2001; Theo PB et al, 2001)

Percezione soggettiva della QoL in pazienti con Epilessia

- **Variabili "mediche" 25%**
 - aspetti clinici e farmacologici
- **Variabili "sociologiche e psicologiche" 75%**
 - funzioni sociali
 - Adattamento all'ambiente
 - **Funzioni psicologiche e salute mentale**

(Theo PB et al, 2001)



Per molti pazienti gli effetti collaterali neurocognitivi degli antiepilettici sono più debilitanti che la presenza delle stesse crisi e contribuiscono in maniera incisiva al peggioramento della loro qualità di vita

(Arif H et al, 2009)

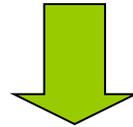
Cause dei deficit neurocognitivi in pazienti con Epilessia

- Tono dell'umore
- Etiologia dell'epilessia
- Crisi
- **Effetti degli antiepilettici**

(Ortinski P et al, 2004; Arif H et al, 2009)

Effetti degli AE sugli aspetti neurocognitivi

Gli AE agiscono riducendo l'eccitabilità neuronale



riducono la possibilità di sviluppo e propagazione delle crisi

MA



La diminuzione dell'eccitabilità neuronale è il fattore principale responsabile della riduzione delle funzioni neurocognitive

(Salinsky 2005)

Meccanismi del disturbo cognitivo da AE

Diretti (Farmaco correlati)	Indiretti (Non farmaco-correlati)
Meccanismi di azione dell'AE: Classe di AE GABAergici	Correlati all'epilessia: Tipo di sindrome epilettica Presenza di patologia cerebrale Età di esordio dell'epilessia Durata dell'epilessia Localizzazione del focus epilettogeno Frequenza delle crisi Rallentamento EEG o presenza di anomalie
Farmacocinetici: Concentrazioni plasmatiche tossiche Formulazioni (es: CR) Interazioni farmacocinetiche	Correlati al paziente: Età Performance cognitive in basale Tono dell'umore psicosi
Farmacodinamici: Politerapia Interazioni farmacodinamiche	

Rischio aumentato di deficit neurocognitivi da AE con:

- Politerapia
- Aumento dosaggi
- Aumento livelli plasmatici
- Aumento età (> 65 anni)

(Loring DW, 2007)

3. Epilessia e disturbi cognitivi

(Vlooswijk MCG et al. 2010)

	Patients reporting moderate-to-severe disorders
Mental health	
Fear of recurring seizures	32-73%*†
Change of outlook for future plans and ambitions	28-47%†‡
(Fear of) stigma	40-51%†‡
General health	
Lack of energy	22-47%†‡
Side-effects or adverse effects from an antiepileptic drug	58%‡
Cognitive functions	
Impaired memory; as an adverse effect of an antiepileptic drug	46%*; 50%‡
Impaired concentration; as an adverse effect of an antiepileptic drug	46%*; 48%‡
Impaired thinking; as an adverse effect of an antiepileptic drug	40%*; 40%‡
Lifestyle	
Impaired ability to drive a car	36%*
Adverse effect on leisure pursuit	31%†
Relationships	
Adverse effect on relations with family and close others	28-41%*†‡
Negative effect on sex life	21%*
Concerns about having children	39%*
Social activities	
Adverse effect on school performance	58%*
Adverse effect on job performance	17-38%*†‡

* Community-based postal survey in 1023 patients with epilepsy. † Postal survey in 192 patients with recent diagnosis of epilepsy (<3 years). ‡ Postal survey in more than 5000 members of epilepsy support groups. †

Table 1: Major disorders in patients with epilepsy

E per i pazienti?

- 63% riferiscono che **gli effetti collaterali degli AE impediscono di raggiungere i loro obiettivi**
- 44% riferiscono difficoltà di apprendimento
- 45% riferiscono rallentamento nell'ideazione

(Meador KJ, 2006; Mula M et al, 2009)

Antiepilettici e Deficit Neurocognitivi

1. Difficile isolare l'effetto dell'antiepilettico da altre cause
2. Gli AE influiscono **direttamente** sulla percezione soggettiva del proprio stato fisico e mentale
3. Gli AE influiscono **indirettamente** sui processi cognitivi

Effetti Cognitivi degli AE

(Asconapè JJ, 2002)

Minimi o nessuno	Qualcuno	Potenzialmente significativi
Gabapentin	Fenitoina	Fenobarbitale
Tiagabina	Carbamazepina	Primidone
Lamotrigina	Valproato	Topiramato
Oxcarbazepina		Zonisamide
Levetiracetam		

Antiepilettici di vecchia generazione

- Hanno **importanti effetti negativi sulle funzioni neurocognitive**
- Fenobarbitale e Fenitoina peggiorano maggiormente le funzioni cognitive
- Carbamazepina e Acido Valproico influiscono meno

(Trimble MR, 1987; Vinning EPG 1987; Voorhies 1988; Mula M et al, 2009)

Antiepilettici di vecchia generazione

- **Fenobarbitale:** effetti peggiori!
- **Fenitoina:** Riduzione della velocità motoria, deficit di risoluzione dei problemi ed attenzionali
- **Carbamazepina:** Alterazione nei compiti motori
- **Acido Valproico:** effetto modesto su velocità mentale e psicomotoria

(Trimble MR, 1987; Vinning EPG 1987; Voorhies 1988; Mula M et al 2009)

Riepilogo AE vecchia generazione

- **Effetti sul versante cognitivo** (specie deficit mnesici ed attentivi) non significativamente diversi uno dall'altro (**eccetto fenobarbital e benzodiazepine !!!**)
- **L'impatto** cognitivo sulla **velocità psicomotoria, attenzione, accuratezza di risposta** è **lieve** (Drane L, 2002)

Topiramato

- **Deterioramento globale delle funzioni cognitive**, specie **linguaggio e memoria**, ma non delle *performance* motorie, **diminuzione della concentrazione, sonnolenza** (per aumenti rapidi e politerapia)
- **Effetti collaterali riducibili** con una titolazione lenta

(Mula M, 2003; Salinsky MC, 2005)

Lamotrigina e Gabapentin

- La **Lamotrigina ha minori effetti negativi cognitivo-comportamentali** rispetto alla Carbamazepina (memoria, velocità cognitiva, modificazione dell'umore, percezione della performance cognitiva)
- La Lamotrigina **migliora la percezione di benessere psicologico**

(Meador KJ, 2001; Drane DL, 2002; Dimond KR, 1996)

Lamotrigina e Gabapentin

- Il **Gabapentin genera un senso di benessere** indipendentemente dalla riduzione delle crisi, ma induce **sonnolenza**
- E' il farmaco più usato negli anziani e sembra dare **minori effetti cognitivi** rispetto alla carbamazepina

(Martin, 2001; Loring DW 2007)

Levetiracetam

- Miglioramento della QoL
- **Disturbi psichici, sedazione, comportamenti aggressivi**
- La specifica sindrome epilettica del paziente è il predittore migliore della comparsa di effetti collaterali cognitivi da LEV
 - **Peggior prognosi con epilessia generalizzata sintomatica**
 - **Migliore prognosi con epilessia focale sintomatica**

(Ben-Menachem 2003; Brodie 2003; Leppik 2002; Hildebrand 2004, White 2003)

AE di nuova generazione

○ **ZONISAMIDE**

- Effetti negativi su molti test cognitivi in uno studio randomizzato

○ **PREGABALIN**

- Memoria episodica delle informazioni verbali e visive

(Mula M et al, 2009)

Problemi metodologici

1. L'umore e la rilevanza clinica delle informazioni ottenute dai test neuropsicologici rappresentano variabili importanti da tenere in considerazione quando si studiano gli eventi avversi cognitivi degli AE
2. Affidabilità dei dati
3. Correttezza del disegno dello studio
4. Eterogeneità degli strumenti neuropsicologici utilizzati
5. Campione ridotto

Scelta dell'AE in base agli effetti sulla sfera cognitiva?

1. Klein et al (2002): in pazienti con LGG forte **associazione** tra assunzione di AED e declino cognitivo (in particolare sulle funzioni attentive ed esecutive)
2. Klein et al (2003): crisi e AE incidono **negativamente** su performance cognitive in pazienti con LLG, specie se già con deficit dovuti alla neoplasia. AE di **nuova generazione** (OXC, LTG, GBP) hanno un impatto minore rispetto ai vecchi
3. De Groot et al (2013): **VPA e LEV** in pazienti con HGG non inducono peggioramento performance cognitive anzi si osserva un miglioramento ai test di memoria verbale > con LEV

Scelta dell'AE in base agli effetti sulla sfera cognitiva?

L'uso di AED in pazienti con neoplasie cerebrali **HA ricadute negative sulle performance cognitive**, anche separatamente nelle diverse istologie:

- Nei **MENINGIOMI** (Waagemans et al 2011)
- Nei **Low Grade Glioma** (Yavas et al 2011)
- Negli **High Grade Glioma** (Bosma et al 2007): in uno studio prospettico eseguito su 32 pazienti HGG mostrano un **marcato declino cognitivo** nel corso della malattia, nei pazienti in progressione di malattia; la differenza di comportamento esistente tra pazienti in progressione e senza viene **attribuita alla terapia antiepilettica** (utilizzata con maggior frequenza nei pazienti con progressione di malattia)

Scelta dell'AE in base agli effetti sulla sfera cognitiva?

1. In pazienti con **neoplasia cerebrale frontale in terapia con LEV** più frequente la comparsa di eventi avversi di tipo neuropsichiatrico (Bedetti et al 2017, Belcastro et al 2017)
2. In pazienti con epilessia secondaria a neoplasia cerebrale in terapia con **ZNS in add-on** **peggioramento nella fluenza verbale** (Maschio et al 2017)
3. **Effetto degli AE sul tono dell'umore:**
 - Positivo sulla sintomatologia depressiva con OXC (Maschio 2012)
 - Positivo sui sintomi ansiosi con PGB (Maschio 2012)

1° Take Home Message

1. Tutti gli AEDs possono dare effetti sulla sfera cognitiva, anche quelli di nuova generazione, ma questi ultimi in maniera inferiore
2. VPA e LEV impatto inferiore sulla sfera cognitiva
3. LEV potrebbe migliorare le performance verbali
4. Pazienti con disturbi del linguaggio: evitare TPM o ZNS

Scelta dell'AE in base agli effetti sulla QoL?

1. In uno studio retrospettico su 100 pazienti il **trattamento farmacologico, più delle crisi, peggiora la QOL dei pazienti con epilessia tumorale** con impatto negativo su funzioni cognitive e sociali percepite, **indipendentemente dagli AED utilizzati**. La politerapia determina risultati ancora peggiori (Maschio et al, 2014)
2. In uno studio prospettico su 89 pazienti (Rahaman et al, 2015) viene evidenziato un impatto negativo sulla QOL, sulle funzioni cognitive e sulla situazione neuropsichiatrica **dell'epilessia come fattore indipendente**
3. In pazienti con meningioma ed epilessia la QoL è ridotta, **in maniera maggiore se assumono AED** (Tanti et al, 2016)

Scelta dell'AE in base agli effetti sulla QoL?

1. In uno studio prospettico condotto su 25 pazienti BTRE seguiti per una media di 4,1 mesi, viene dimostrato come **PGB** in add-on abbia effetti positivi sulla sfera emotiva, in particolare sulla sintomatologia ansiosa. Si osserva inoltre un **miglioramento nei punteggi dei test di qualità di vita**, rispetto alla "paura delle crisi" e ai livelli di distress.
2. In un lavoro prospettico osservazionale in 25 pazienti BTRE con **OXC** in monoterapia per una media di 12 mesi i risultati mostrano una buona efficacia e tollerabilità del farmaco, effetti positivi sui sintomi depressivi, **senza influenzare gli indici di qualità di vita** del QOLIE 31-P. (Maschio et al, 2012)

Scelta dell'AE in base agli effetti sulla QoL?

1. In uno studio su **LCM** in add-on su 25 pazienti BTRE a confronto con un gruppo di controllo storico trattato con il LEV. I risultati mostrano assenza di effetti collaterali sia di tipo fisico, che psichiatrico e una **stabilità nei punteggi dei test di qualità di vita.** (Maschio et al. 2017)
2. In pazienti affetti da BTRE, Maschio et al. nel 2017 dimostrano che la terapia con **ZNS non altera la percezione della QOL.**

QoL, Epilessia e Neoplasia cerebrale

- studio europeo su larga scala in pazienti con epilessia che indica che l'HRQOL misurata dai punteggi di SF-36 varia a seconda del carico epilettico espresso dal tipo e dalla frequenza delle crisi e dallo stigma associato a esso (Backer et al, 1997)
- In modo interessante, i dati dello studio europeo suggeriscono che l'HRQOL dei pazienti con glioma è equivalente a quella dei pazienti con epilessia non oncologica.
- L'analisi di regressione ha indicato che il carico di epilessia era predittivo per la salute fisica e mentale auto-percepita espressa dai punteggi alle scale di valutazione.

QoL, Epilessia e Neoplasia cerebrale

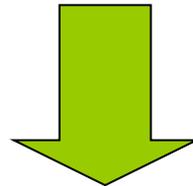
- Pazienti che sono diventati completamente liberi da crisi hanno riportato cambiamenti significativamente più positivi in HRQOL rispetto a quelli che non lo hanno fatto. (Birbeck et al, 2002)
- Inoltre, l'impatto più deleterio sulla HRQOL è dato dalla presenza delle crisi piuttosto che dall'uso di AE (Klein et al, 2003)

2° Take Home Message

1. Gli AEDs di nuova generazione sembrano avere un impatto nulla o minimo sulla QoL
2. Pazienti con neoplasia frontale: monitorizzare funzioni neuropsichiatriche se si decide di scegliere LEV come prima scelta
3. Pazienti con sintomatologia ansiosa associata: pensare al PGB
4. Pazienti con sintomatologia depressiva: pensare a OXC
5. Sono le **CRISI**, più che gli AEDs, ad avere un profondo impatto sulla QoL dei pazienti

Conclusioni

1. **Tutti gli AE** influiscono in qualche modo sulle funzioni cognitive, sebbene questo effetto sia molto più limitato dell'effetto delle crisi stesse
2. L'etiologia delle crisi e l'età di esordio incidono in maniera determinante sulle performances cognitive



L'integrità delle funzioni cognitive è fortemente correlata alla possibilità di raggiungere importanti obiettivi nella vita, come un buon lavoro e buone relazioni sociali

Conclusioni

**La scelta dell'AE andrà
"confezionata" a misura del
singolo paziente, ed insieme a
lui, sulla base di una attenta
valutazione medica e
neurocognitiva**



“Not everything that can be counted counts, and not everything that counts can be counted.”

Albert Einstein



Primo corso di perfezionamento:
Neurologia Cognitiva

International School
of Neurological Sciences
Sezione di Neuro-oncologia, Epilessia e Nutrizione



International School University
ISOLA SAN SERVOLO - VENEZIA

27/28
Aprile 2018

Con il patrocinio di:

