

Primo corso di perfezionamento:
Neurologia Cognitiva

ISOLA SAN SERVOLO - VENEZIA

27/28
Aprile 2018



Terapie farmacologiche e impatto sulla sfera cognitiva

Roberto Michelucci

IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche
UOC di Neurologia Ospedale Bellaria Bologna



Outline

- Effetto dei singoli farmaci sulla sfera cognitiva nei soggetti in trattamento
- Effetto dei singoli farmaci sulla sfera cognitiva nei bambini nati da madri esposte al trattamento farmacologico in gravidanza

Epilessia e disturbi cognitivi

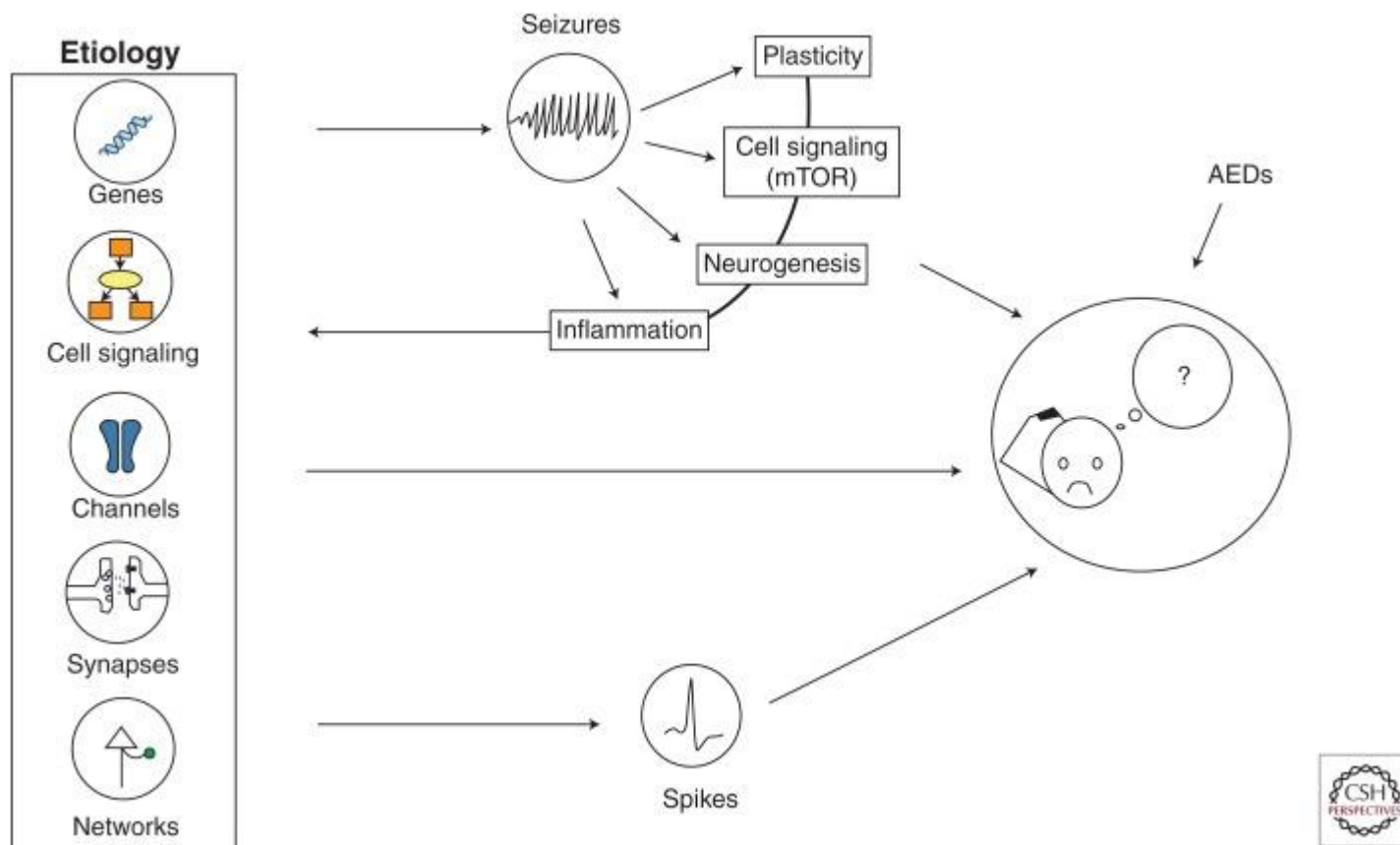
- 44% delle persone con epilessia riferisce difficoltà di apprendimento
- 45% delle persone con epilessia dichiara di avere rallentamento del pensiero
- 63% delle persone con epilessia sostiene che gli effetti collaterali dei farmaci antiepilettici hanno impedito loro di raggiungere gli obiettivi che si erano proposti nella vita e nel lavoro

Meador 2006

Disturbi cognitivi: cosa sono?

Alterazione di:

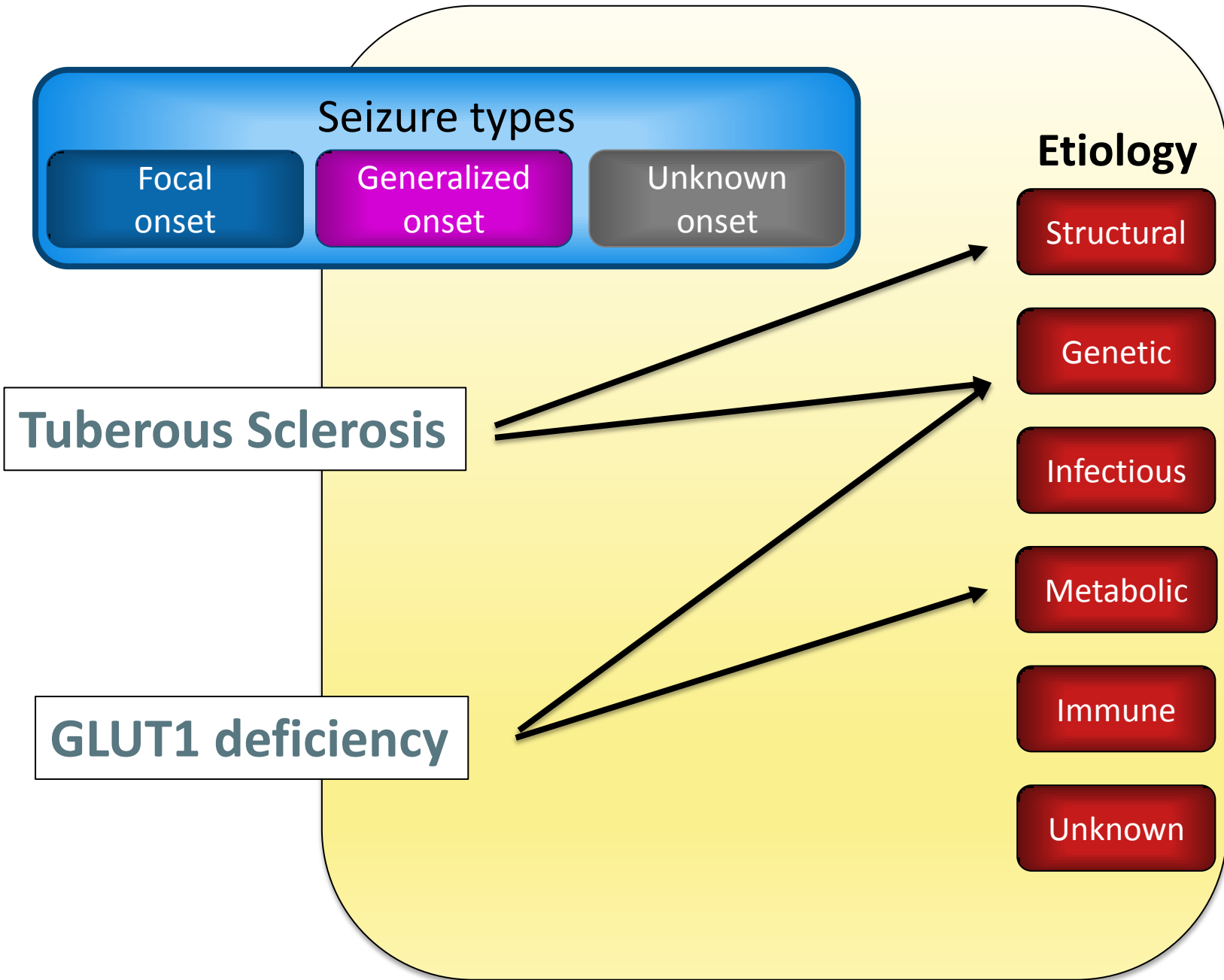
- Attenzione
- Funzioni esecutive
- Intelligenza
- Abilità verbali
- Memoria
- Velocità dei processi mentali



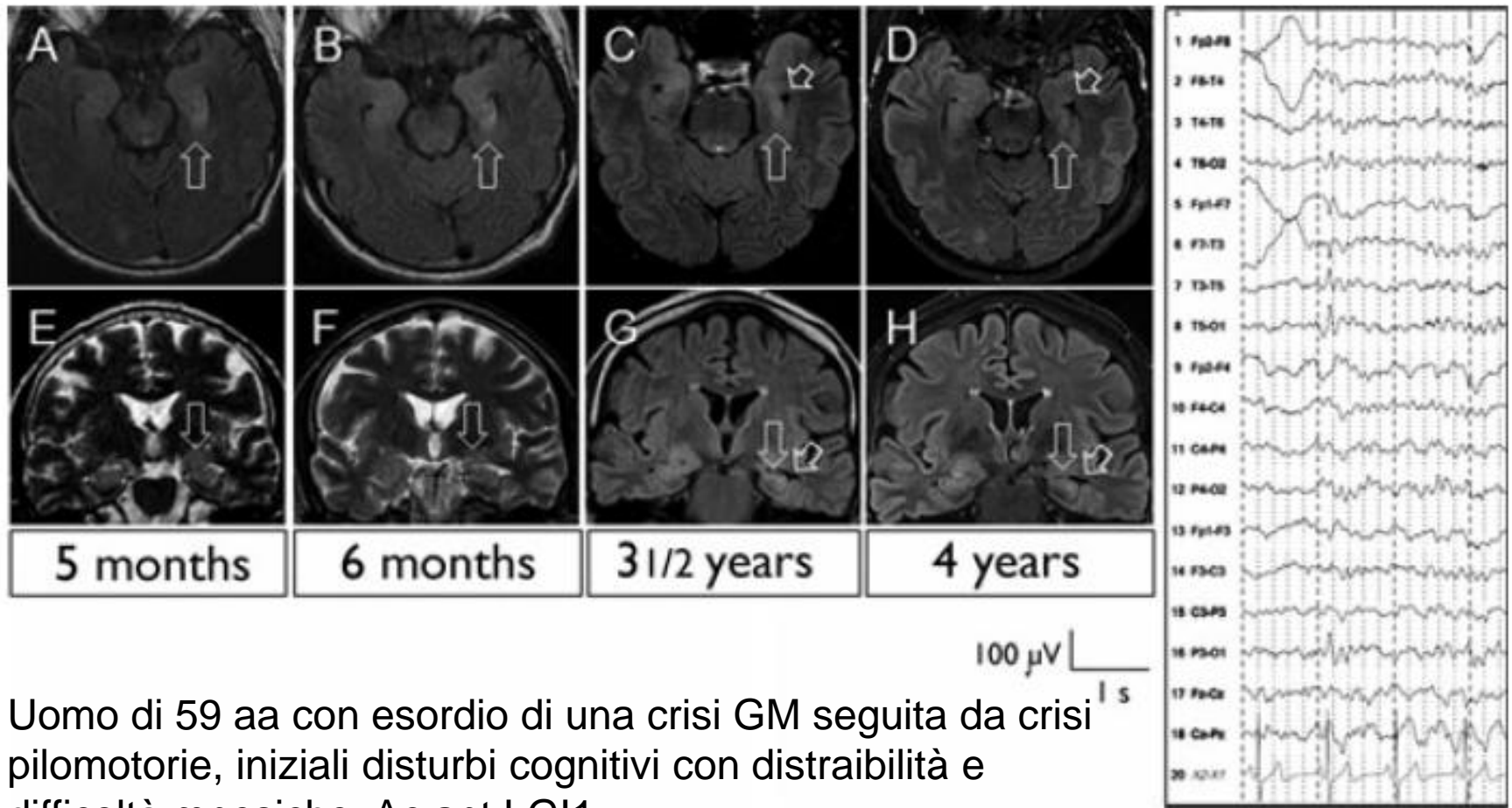
Mechanisms Responsible for Cognitive Impairment in Epilepsy

[Pierre-Pascal Lenck-Santini](#)¹ and [Rodney C. Scott](#)²:

Cold Spring Harb Perspect Med 2015



Limbic encephalitis



Uomo di 59 aa con esordio di una crisi GM seguita da crisi pilomotorie, iniziali disturbi cognitivi con distraibilità e difficoltà mnesiche. Ac ant LGI1.

Developmental and/or Epileptic encephalopathies

R09:25:12

Fp2-F8

F8-T4

T4-T6

T6-O2

Fp1-F7

F7-T3

T3-T5

T5-O1

Fp2-F4

F4-C4

C4-P4

P4-O2

Fp1-F3

F3-C3

C3-P3

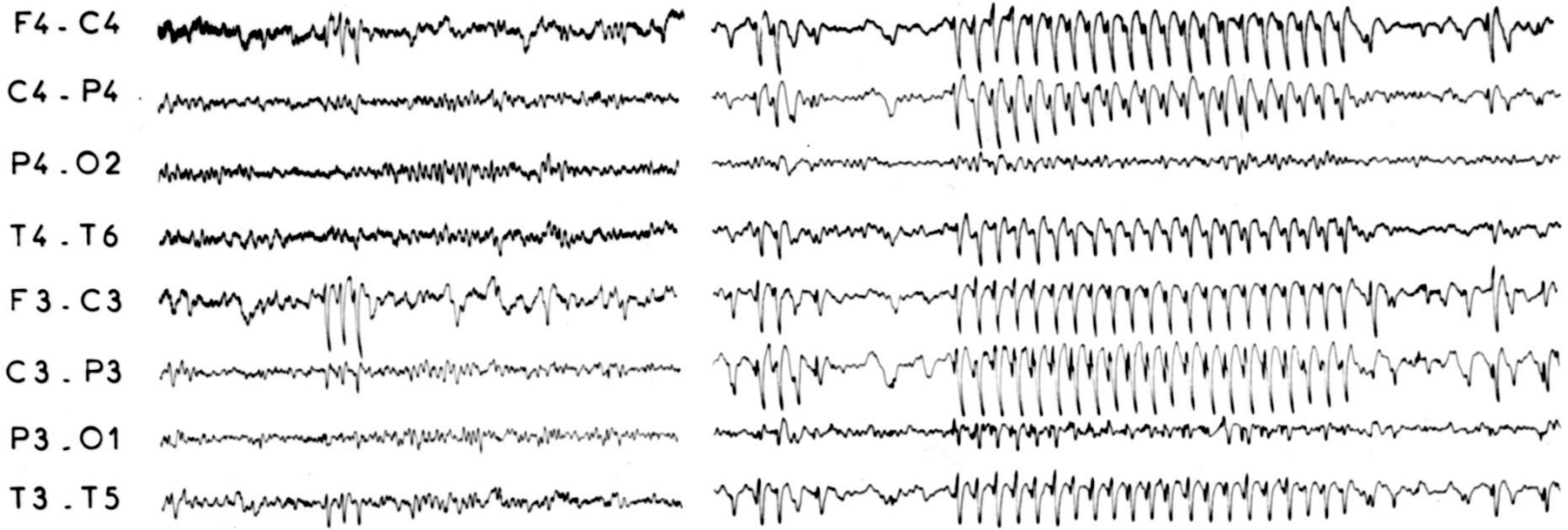
P3-O1

**Epileptic activity itself
contributes to severe cognitive and
behavioral impairment above and
beyond that expected from the
underlying pathology and that
these can worsen over time**

Berg et al 2010

ESES o CSWS

AWAKE



7 YRS

SLOW SLEEP

8 YRS 9 MTHS



ZAMP. R

8 YRS 9 MTHS

200 μ V
1 sec

Developmental *and/or* Epileptic Encephalopathy

- For many encephalopathies, there is a developmental component *independent* of the epileptic encephalopathy
- Developmental delay may precede seizure onset
- Co-morbidities
eg. cerebral palsy, autism spectrum disorder, intellectual disability
- Outcome poor even though seizures stop
eg. KCNQ2, STXBP1 encephalopathies

SEVERE MYOCLONIC EPILEPSY OF INFANCY – DRAVET SYNDROME

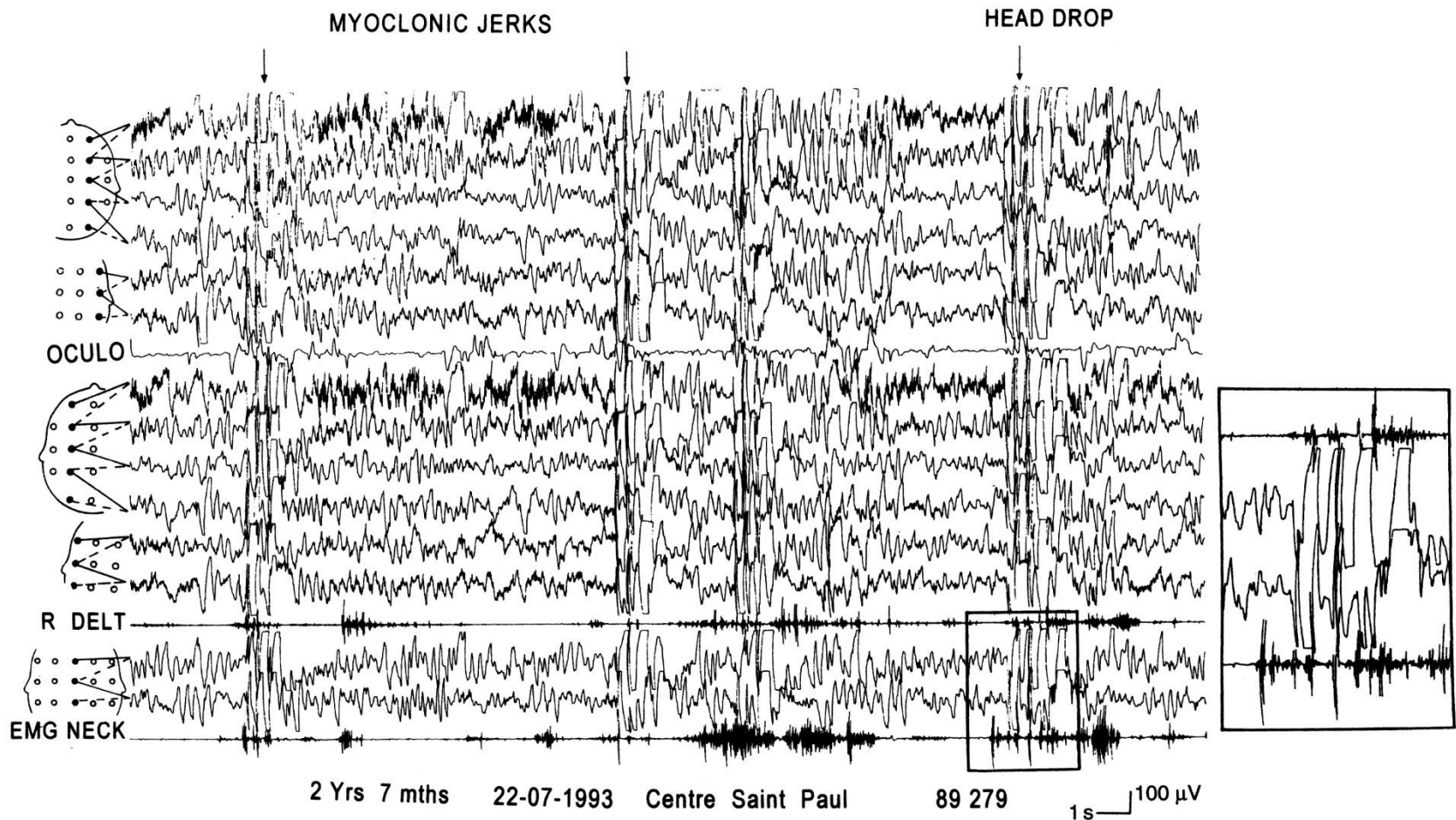
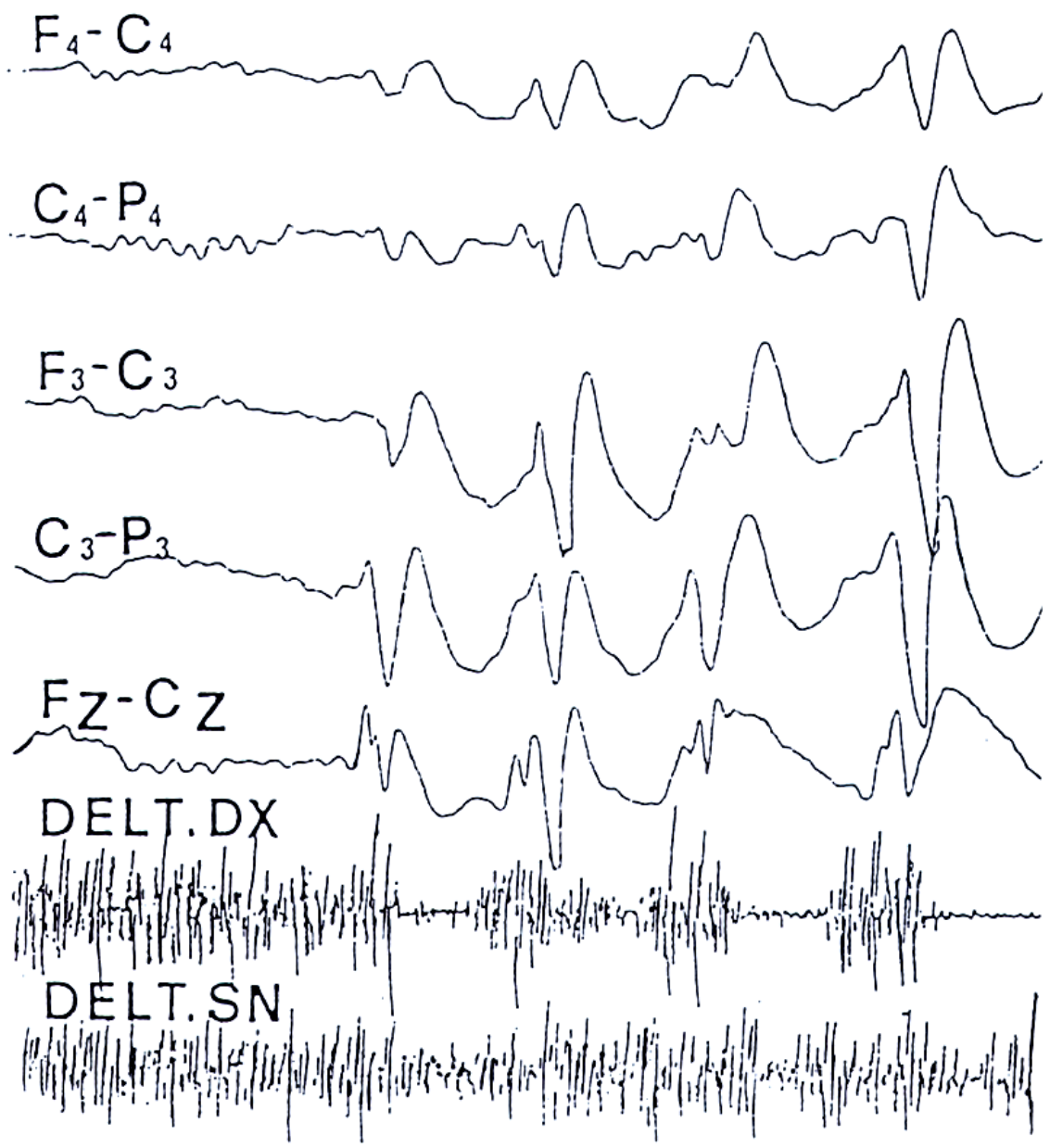


FIG. 6-6. Myoclonic jerks in a 2-year 7-month-old boy. Four discharges of rapid, high-voltage, generalized spike-waves, during 1 to 2 s, accompanied by generalized jerks recorded on the deltoid and the neck muscles. The last discharge is accompanied by a brief head drop. On the right, the enlargement of the image shows the postmyoclonic inhibition responsible for this clinical event.



1 second

Origine dei disturbi cognitivi in epilessia

Etiology



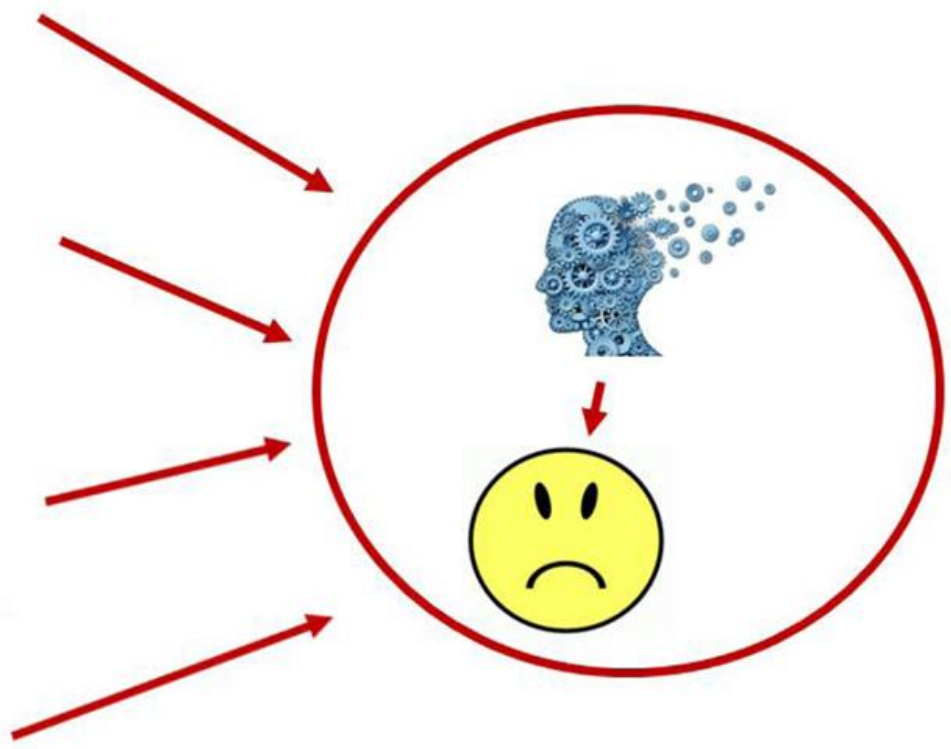
Seizures



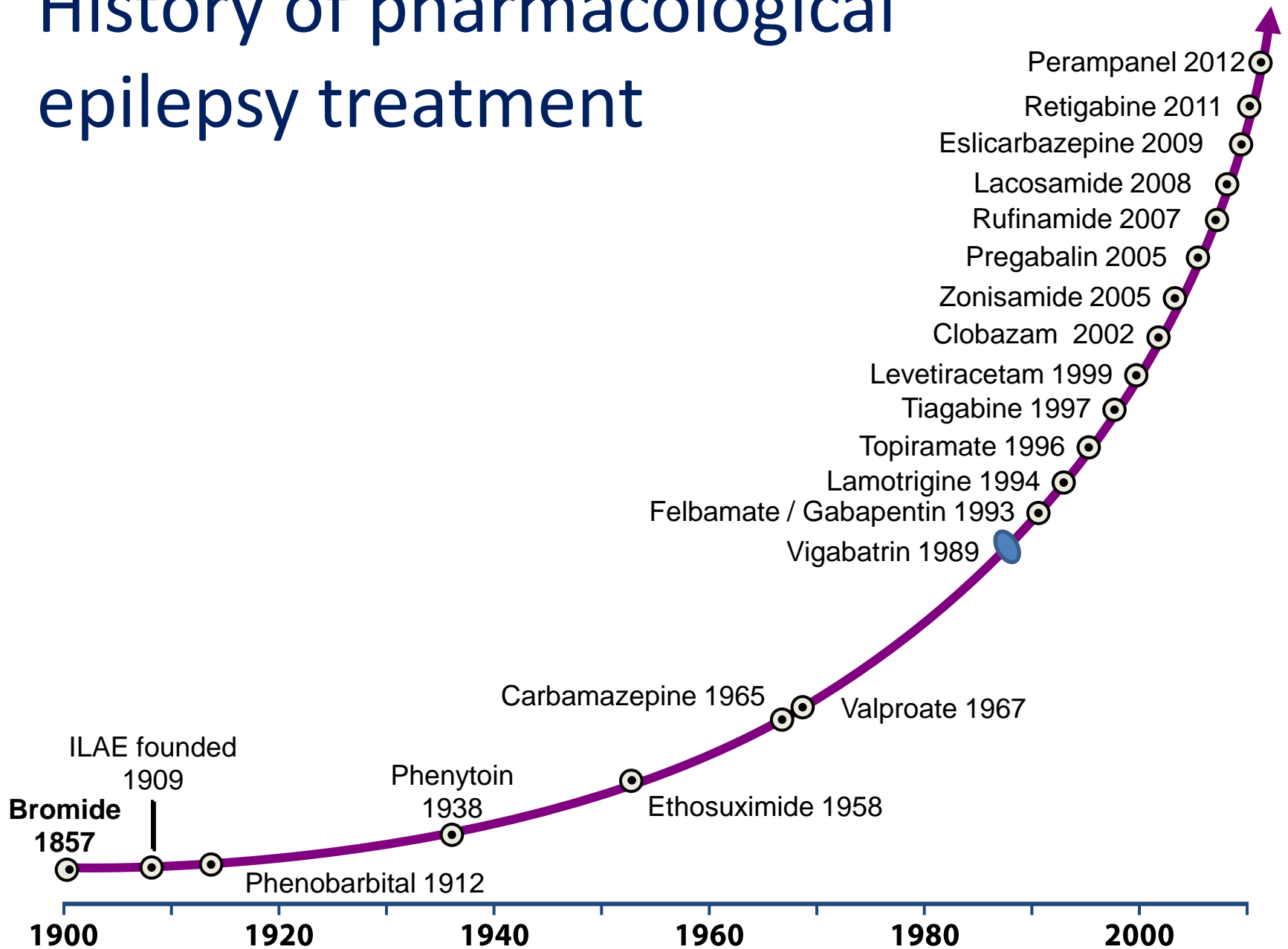
**Antiepileptic
Drugs**



**Interictal
Spikes**



History of pharmacological epilepsy treatment



AEDs ed effetti cognitivi

- Complessivamente ogni farmaco antiepilettico può avere effetti di ordine cognitivo, ma tali effetti sono di solito modesti o assenti per la maggior parte dei farmaci di più frequente impiego (CBZ, VPA), mentre appaiono preponderanti per pochi farmaci (PB, TPM)
(Aldenkamp 2002)
- Certo è che la eliminazione della terapia antiepilettica comporta in genere un miglioramento delle prestazioni cognitive
(Hessen et al 2006)

Influence of Major Antiepileptic Drugs on Attention, Reaction Time, and Speed of Information Processing: Results from a Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Withdrawal Study of Seizure-free Epilepsy Patients Receiving Monotherapy

*†Erik Hessen, *†‡Morten I. Lossius, §Ivar Reinvang, and ||Leif Gjerstad

Summary: *Purpose:* All major antiepileptic drugs (AEDs) have been reported to be associated with cognitive side effects. Uncertainty exists regarding the degree of cognitive effects, primarily because many studies do not adhere to basic standards of methodology and design. The aim of this study was to assess the effect of discontinuation of AEDs in patients receiving monotherapy on measures of attention, reaction time, and speed of information processing.

Methods: The 150 subjects who had been seizure free >2 years on drug monotherapy went through a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Each patient was included for 12 months or until seizure relapse. Cognitive function was assessed with the California Computerized Assessment Package at baseline and 7 months after discontinuation.

Results: The major finding in this study is that discontinuation of major AEDs significantly improved performance on tests

that require complex cognitive processing under time pressure. The difference in speed of cognitive processing between the two groups on these tasks was between 24 to 43 ms. Simple tasks of attention and reaction time revealed no significant differences between the discontinuation group and the nondiscontinuation group. Most of the subjects in the study were medicated with carbamazepine (CBZ) and valproate (VPA). The outcome of discontinuation of CBZ was similar to the outcome for the total study population, whereas withdrawal of VPA revealed only a nonsignificant tendency in the same direction.

Conclusions: The results suggest that seizure-free epilepsy patients receiving monotherapy can obtain improvement in cognitive function if they discontinue AED treatment. **Key Words:** Antiepileptic drugs—AED—Cognitive side effects—CalCAP—Carbamazepine—Valproate.

Table I. Mechanisms for cognitive adverse effects of antiepileptic drugs

Direct (drug-related)

Mechanisms of action of the drug

drug class

GABAergic

Pharmacokinetics

toxic plasma concentrations

formulations (i.e. controlled release)

pharmacokinetic interactions

Pharmacodynamics

polytherapy

pharmacodynamic interactions

Indirect (drug-unrelated)

Epilepsy-related

nature of the epilepsy syndrome

presence of underlying brain pathology

age at onset of epilepsy

duration of epilepsy

localization of epileptogenic focus

frequency of seizures

EEG showing interictal spikes

Patient-related

age

baseline cognitive performance

mood state

psychosis



Antiepileptic Drug-Induced Cognitive Adverse Effects

Potential Mechanisms and Contributing Factors

Marco Mula¹ and Michael R. Trimble²

Limitazioni degli studi

- Problemi metodologici per il contributo di vari fattori nell'indurre turbe cognitive
- Difficile verificare l'effetto di singoli farmaci
- Considerare solo i deficit oggettivabili con test psicometrici o anche le manifestazioni soggettive?
- Effetto della dose e della politerapia
- Effetto delle copatologie

Most common adverse events and associated discontinuations due to adverse events in open-label pregabalin trials (1480 pz)

13% discontinuations due to adverse events

Adverse event	Frequency %	Withdrawals %
Dizziness	32.8	1.4
Somnolence	26.5	1.6
Accidental inj.	25.7	0.3
Weight gain	22.2	2.0
Infection	19.2	0
Asthenia	18.5	1.2
Headache	17.8	0.6
Pain	15.1	0.1
Ataxia	13.5	0.8
Amblyopia	13.4	0.4
Diplopia	11.3	0.2
Thinking abn.	10.9	0.8

Self reporting

Pooled data from studies 008-010-012-035

Come si studiano i difetti cognitivi in epilessia

- Test di screening di autopercezione dei pz e /o dei caregivers → **The A-B neuropsychological assessment schedule (ABNAS)** (Aldenkamp-Baker) + altri test più generali (es. Quality of Life in Epilepsy (QOLIE-10, QOLIE-31)).
- Correlazione con *test di valutazione oggettiva* → buona concordanza
- Fattori che influenzano l'autopercezione di difetto cognitivo da parte di pz: sintomatologia depressiva, numero di farmaci e frequenza delle crisi (Feldman et al 2018)

Valutazione Neuropsicologica in soggetti adulti con epilessia

IRCCS-ISNB Osp. Bellaria

Test di Screening Generale
MMSE (vers. Measso et al., 1993; vers. Magni,1996)
Funzioni attentive ed esecutive
Matrici Attentive (Spinnler e Tognoni, 1987)
Trail Making (Giovagnoli et al.,1996)
Test di Stroop-Breve (Caffarra, 2002)
Frontal Assessment Battery FAB (Apollonio, 2005)
Ragionamento logico-astrattivo
Raven CPM 47 in MDB (Carlesimo, 1995)
Abilità visuo-percettive e visuo-costruttive
Figura complessa di Rey: copia (Caffarra, 2002)
Copia disegni in MDB (Carlesino et al., 1995 e 1996)

Memoria visuo-spaziale
Test di Corsi (Spinnler e Tognoni, 1987)
Memoria visiva immediata in MDB (Carlesimo et al., 1995)
Test di Corsi Supra-Span (Spinnler e Tognoni, 1987)
Test di Corsi Supra-Span (Spinnler e Tognoni, 1987) rievocazione
Figura Complessa di Rey: rievocazione (10') (Caffarra, 2002)
Memoria verbale
Digit span: avanti (Orsini et al.,1987)
Test di Ripetizione Seriale di Parole Bisillabiche (Spinnler e Tognoni, 1987)
15 parole di Rey (Carlesimo et al.,1995)
Raccontino Babcock (vers. Spinnler e Tognoni, 1987; vers. Novelli, 1986)
Apprendimento di coppie di parole (Novelli et al.,1986)
Linguaggio/Funzioni esecutive verbali
Fluenza fonemica FAS in MDB (Carlesimo,1995)
Fluenza semantica (Novelli, 1986)
Token Test (Spinnler e Tognoni, 1987)
Denominazione Visiva (Sartori, 1988,1992)

Scale Funzionali

ADL (Katz, 1970)

IADL (Lawton et al., 1969)

Scale Qualità della Vita e Stato di Salute

Qolie-31 (Beghi et al., 2005)

SF-12 (John E. Ware Jr., 1995)

Scale affettivo-comportamentali

BDI-II (Ghisi et al., 2006)

STAI- Y (Pedrabissi e Santiniello, 1989)

STAI Y-1 Stato

STAI Y-2 Tratto

AEDs di prima generazione: effetti cognitivi

- CBZ: scarsi effetti alle dosi usuali, dati contrastanti
- PHT: influenza la rapidità di pensiero ad alte dosi e in politerapia (contributo del disturbo di incoordinazione motoria?)
- PB: sedazione, **effetti cognitivi** (età pediatrica Farwell 1990), in misura significativamente maggiore rispetto ad altri AEDs (CBZ, VPA)
- PRI: sedazione, **effetti cognitivi**
- ETS: non segnalati
- VPA: disturbi cognitivi lievi (> CBZ), in particolare se in associazione a iperammonemia

ORIGINAL ARTICLE

Phenobarbital for Febrile Seizures — Effects on Intelligence and on Seizure Recurrence

Jacqueline R. Farwell, M.D., et al NEJM 1990

Table 2. Average Stanford–Binet IQ Scores at the Two-Year Visit, According to Expected IQ Level and Treatment Group.

EXPECTED IQ LEVEL*	PHENOBARBITAL GROUP			PLACEBO GROUP		
	NO. AT BASE LINE	NO. AT 2 YR	AVERAGE IQ	NO. AT BASE LINE	NO. AT 2 YR	AVERAGE IQ
1	24	11	85.64	19	11	97.73
2	17	11	92.00	26	21	98.00
3	22	17	97.47	21	17	105.35
4	21	18	97.33	22	20	107.65
5	24	20	114.30	21	20	115.70
Total	108	77	—	109	89	—
Horvitz–Thompson average†	—	—	95.54	—	—	103.95

*The higher the number, the higher the expected Stanford–Binet IQ score of the children at that level.

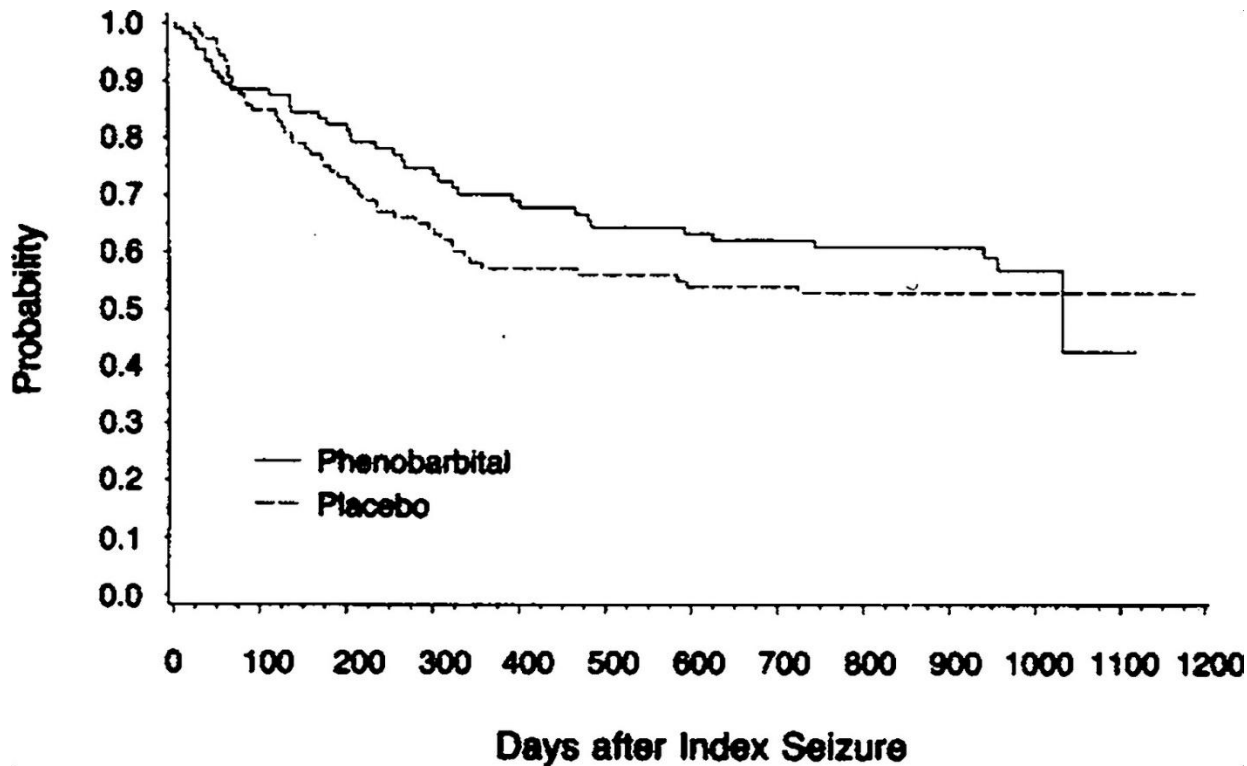
†The Horvitz–Thompson average is the weighted average of the averages for each level. The weight is the inverse of the proportion of the number of observations. For example, the weight for the third level of the placebo group is 21 divided by 17. The Horvitz–Thompson average of the placebo group is greater by 8.41, and its t statistic is 3.48 (P adjusted for three interim analyses, 0.0057).

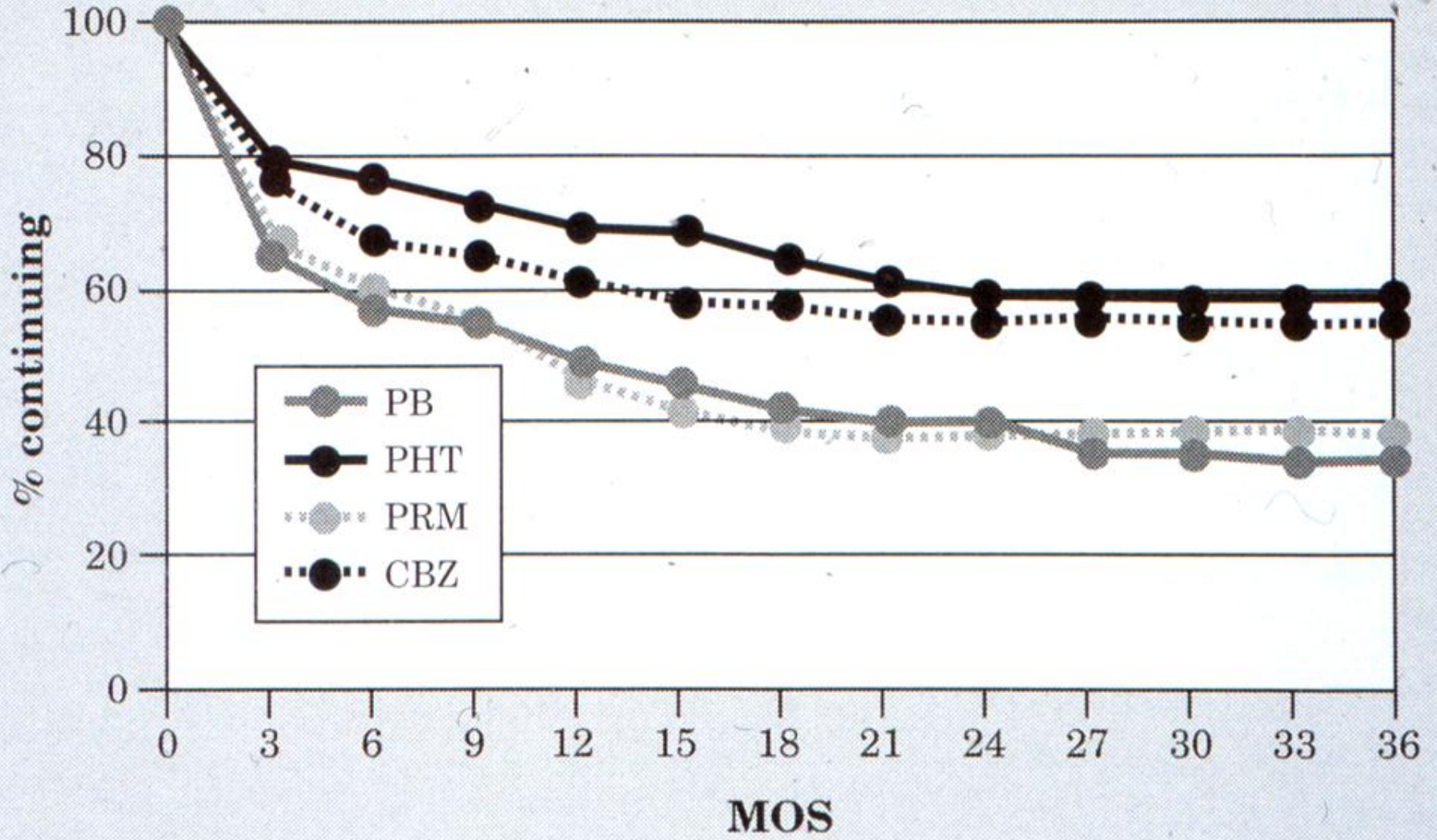
Dopo 6 mesi dalla sospensione del PB, il QI rimane inferiore rispetto al gruppo con PL di 5 punti → 100,9 vs 106,1

ORIGINAL ARTICLE

Phenobarbital for Febrile Seizures — Effects on Intelligence and on Seizure Recurrence

Jacqueline R. Farwell, M.D., et al NEJM 1990





Mattson et al 1985

AEDs di 2° generazione: effetti cognitivi

- VGB: non effetti cognitivi, disturbi psichiatrici
- GBP: sonnolenza, turbe comportamentali (bambini)
- FLB: pochi dati, disturbi cognitivi non dimostrati
- TPM: **disturbi cognitivi** dimostrati (fluenza verbale, memoria verbale a breve termine, IQ verbale)
- TGB: pochi dati ma disturbi cognitivi non dimostrati, vertigini, psicosi
- LTG: non effetti cognitivi, effetto migliorativo (?)
- OXC: non effetti cognitivi significativi
- LEV: non effetti cognitivi, disturbi comportamentali, irritabilità

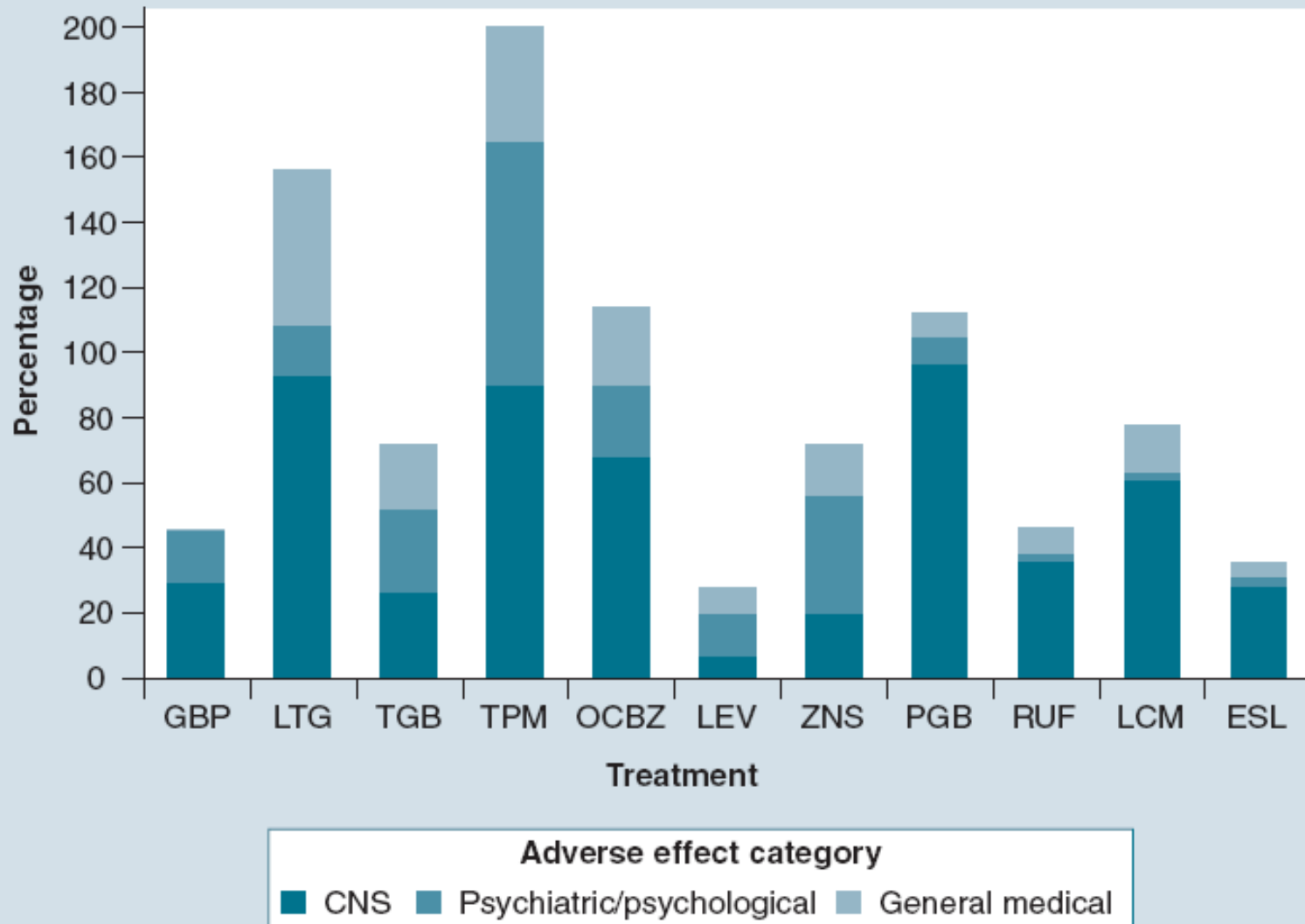
AEDs di 2° generazione: effetti cognitivi

- PGB: pochi dati disponibili, vertigini, sonnolenza,
- ZNS: pochi dati disponibili, effetti cognitivi dose-dipendenti e titolazione-dipendenti, sonnolenza
- RUF: pochi dati disponibili, vertigini, sonnolenza
- LCM: pochi dati disponibili, vertigini
- RTG: pochi dati disponibili, vertigini, sonnolenza, retinopatia, deficit visivo
- ESL: non documentati effetti cognitivi, vertigini
- PRP: non dimostrati effetti cognitivi, sonnolenza, irritabilità

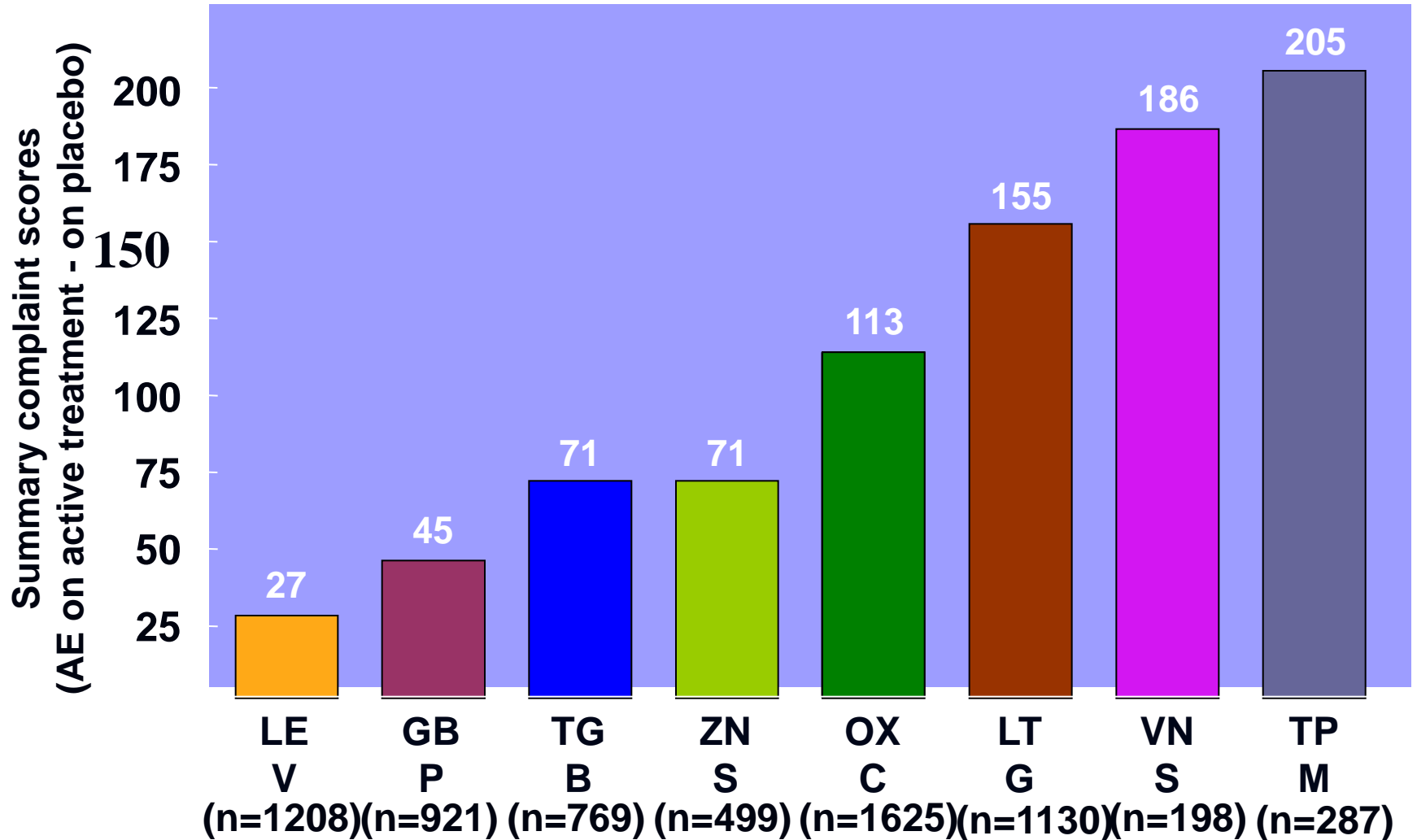
Joyce A Cramer^{1,2},
Scott Mintzer³,
James Wheless⁴ and
Richard H Mattson¹

Adverse effects of antiepileptic drugs: a brief overview of important issues

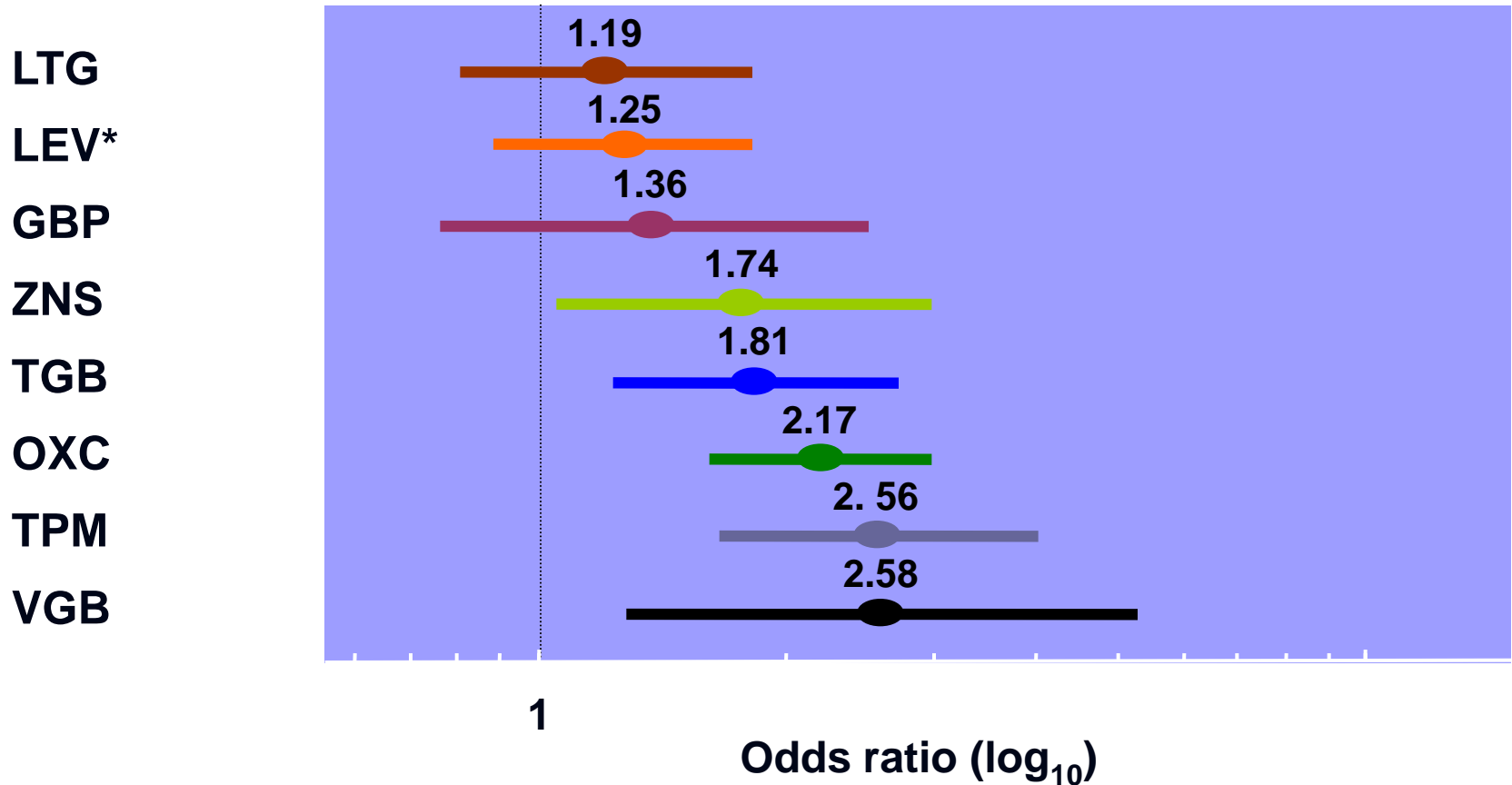
Expert Rev. Neurother. 10(6), 885–891 (2010)



New AEDs: complaint scores at the recommended dosage



Odds ratios for withdrawal from add-on treatment



Observational Study

Chronic antiepileptic drug use and functional network efficiency: A functional magnetic resonance imaging study

Tamar M van Veenendaal, Dominique M IJff, Albert P Aldenkamp, Richard H C Lazeron, Paul A M Hofman, Anton J A de Louw, Walter H Backes, Jacobus F A Jansen

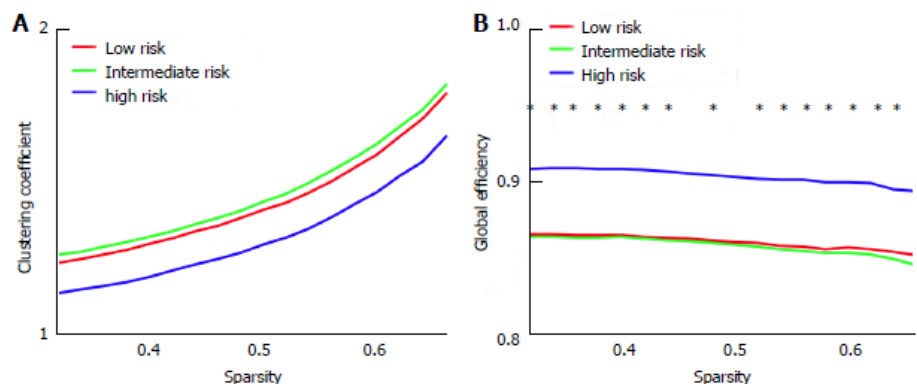
Table 2 Results of the neuropsychological investigation, represented as mean \pm SD for each risk category

Risk category	Cognitive test results	
	CVST (s) ¹	Raven ²
Low risk	11.5 \pm 2.9	71.7% \pm 10.3%
Intermediate risk	15.7 \pm 6.4	73.2% \pm 10.1%
High risk	20.2 \pm 6.7	71.7% \pm 3.1%
P value ³	0.008	0.85

¹Mean reaction time on the Computerized Visual Searching Task (CVST)^[22];

²Percentage correct answers on the Raven Standard Progressive Matrices^[24];

³Tested with ANOVA.



Practical strategies for optimal AED administration to minimize adverse effects

- Choose AED therapy appropriate for the epilepsy syndrome;
- Consider patient characteristics and co-morbidities when choosing AEDs;
- Employ AED monotherapy at the lowest effective dosage to achieve seizure freedom;
- Reserve AED polytherapy (combining two or more AEDs) for refractory patients and minimize total drug load to limit adverse effects;
- Treat according to the patient's clinical response, not the AED level;
- Monitor for long-term complications of older AED therapy and consider withdrawal of therapy when appropriate;
- Choose affordable AED therapy.

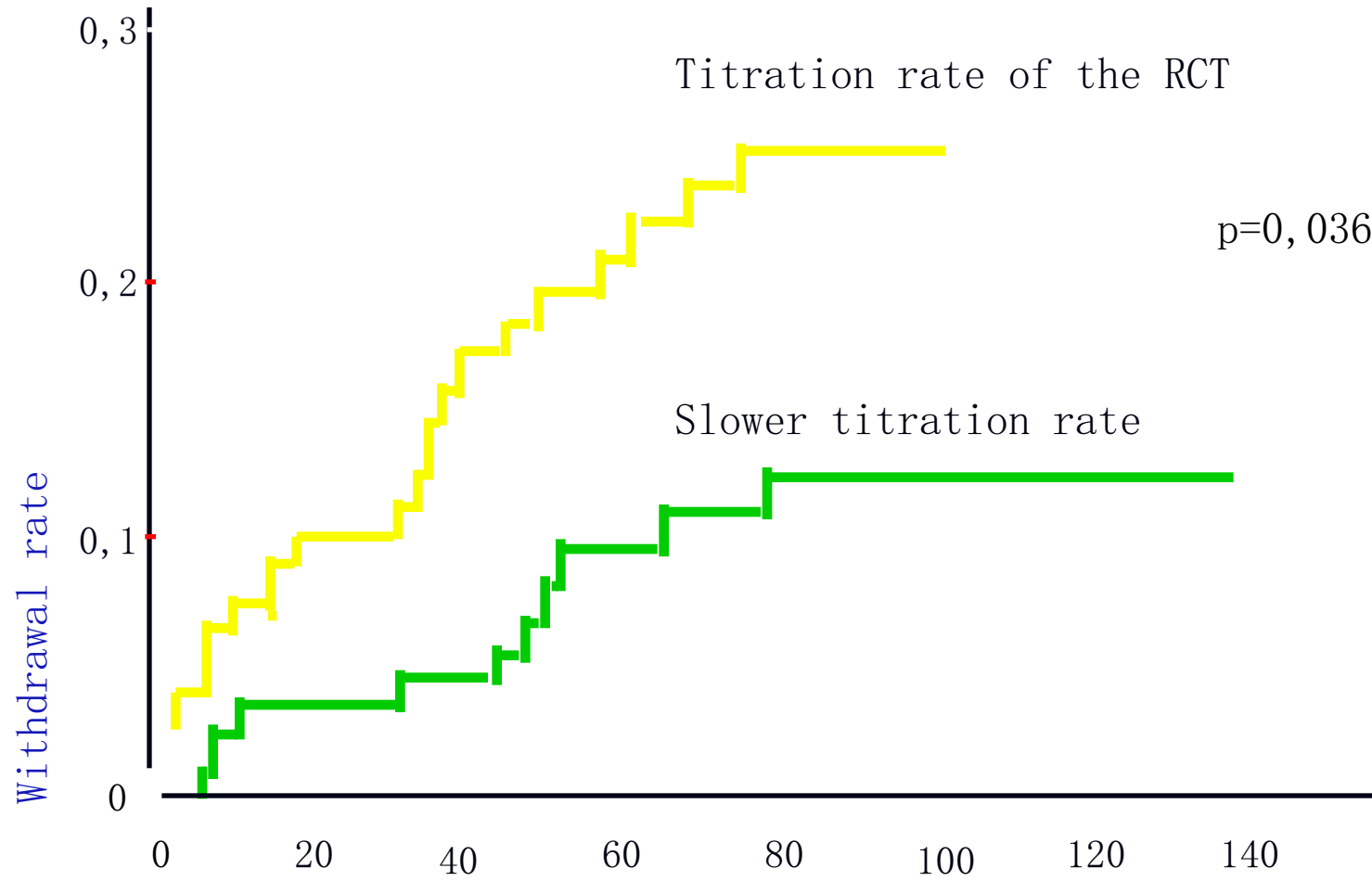
Dose/titolazione del farmaco ed eventi avversi dose-dipendenti

- E' altrettanto importante quanto la scelta del farmaco giusto!
- Alcuni farmaci richiedono una lenta titolazione e.g. CBZ, LTG, TPM e TGB
- La dose dovrebbe essere personalizzata in base alle necessità dei pazienti. Gli eventi avversi dose-dipendenti sono massimi all'inizio della terapia e tendono a ridursi nel tempo → arresta la titolazione o riduci la dose!
- Il monitoraggio dei livelli plasmatici può migliorare l'individualizzazione della dose

Randomized clinical trials: % of withdrawal for adverse events in relation to the dosage

	DOSAGE	% WITHDRAWAL
TPM	PL	5
	200-400	16
	600-1000	28
LEV	PL	6
	1000	7
	2000	14
	3000	9
OXC	PL	9
	600	12
	1200	36
	2400	67

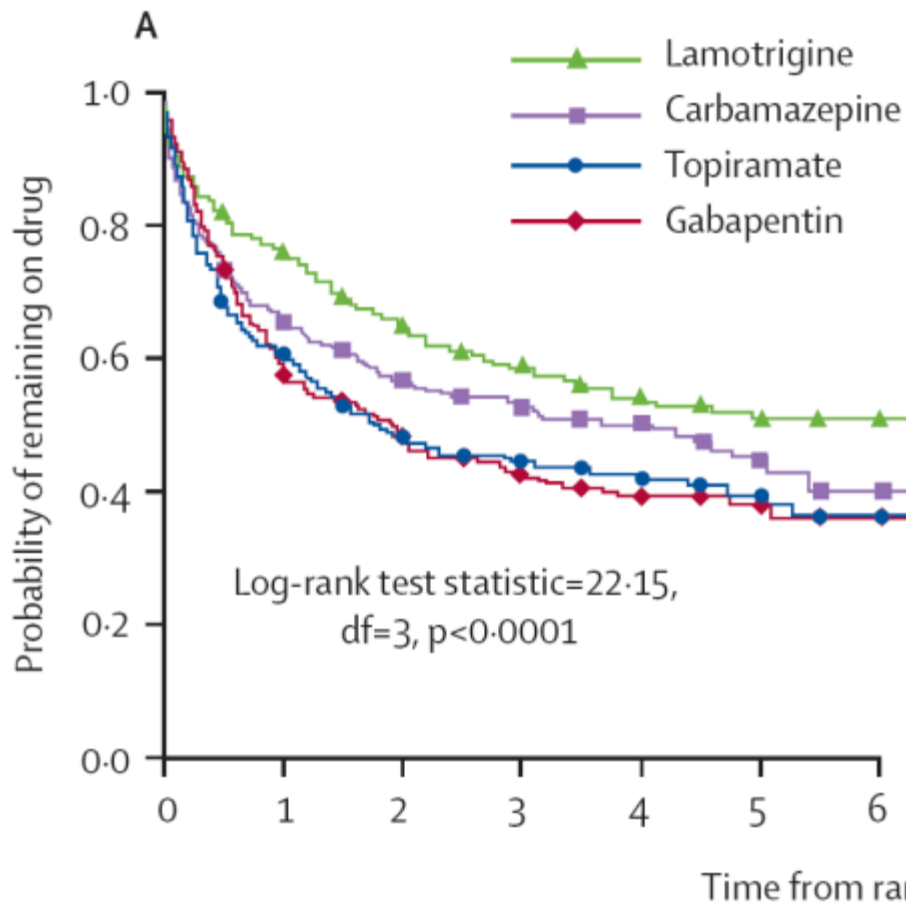
TOPIRAMATE as add-on therapy: withdrawal rate as a function of the titration rate



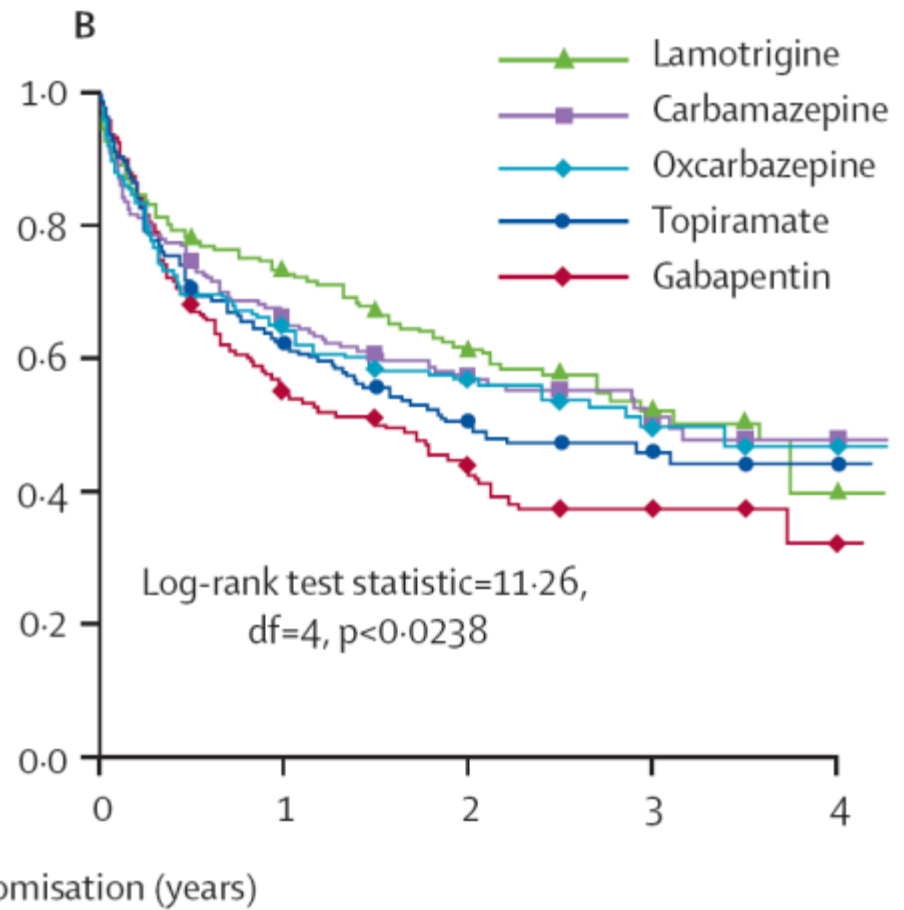
Data on file

Days

Arm A – Time to Treatment failure before and after june 2001 (OXC)

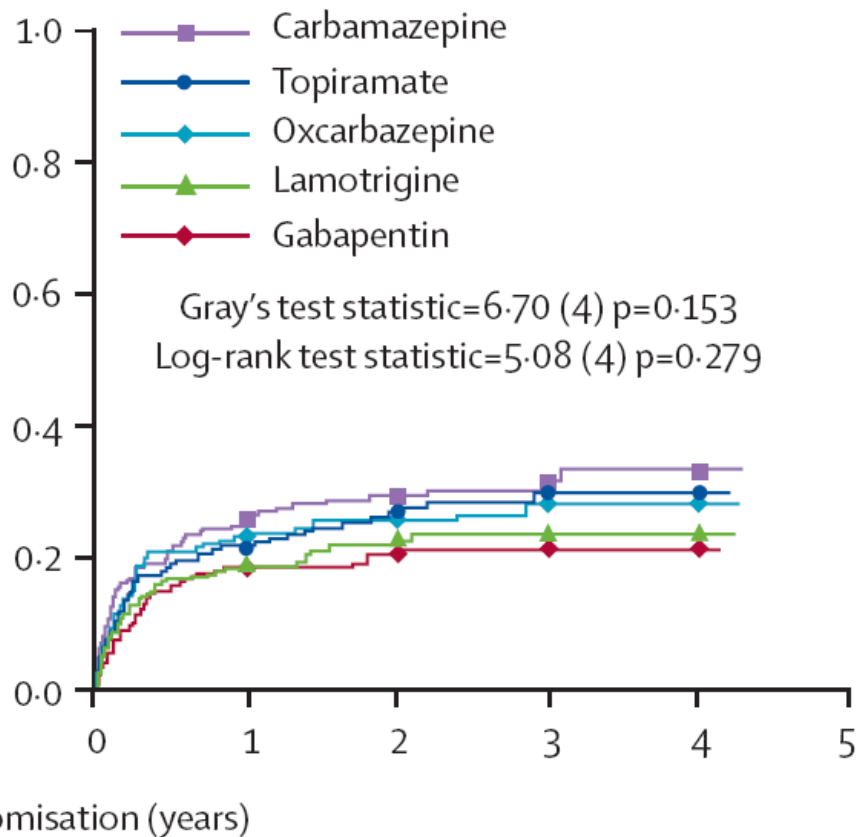
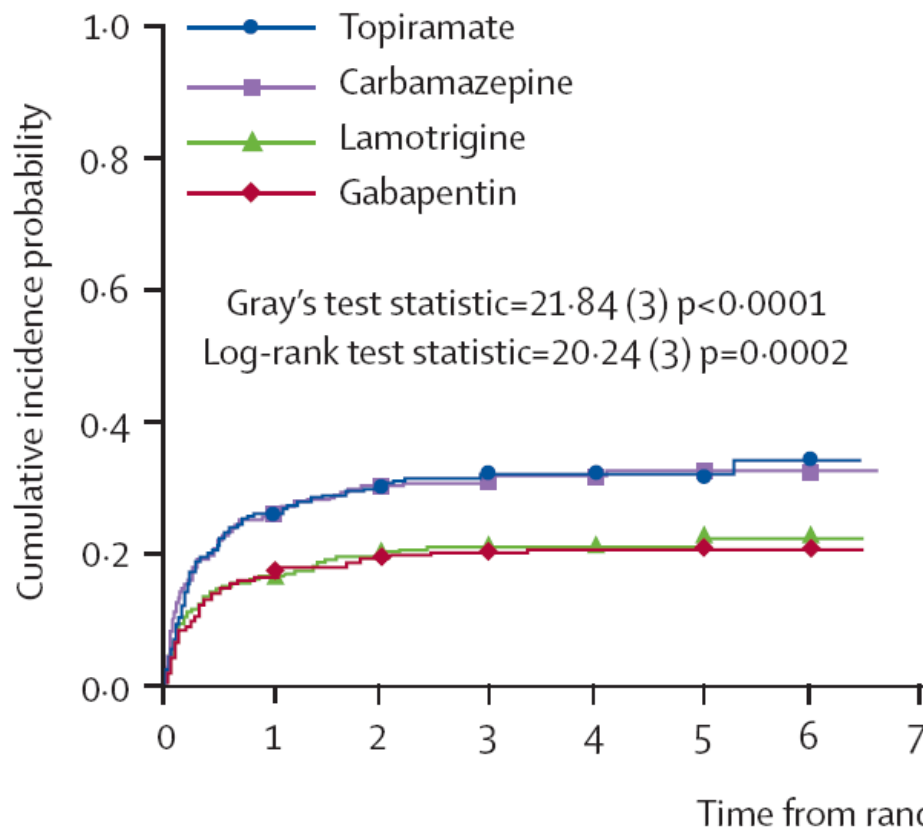


n≈360/gruppo



n≈200/gruppo

Arm A – Unacceptable Adverse Events before and after June 2001 (OXC)

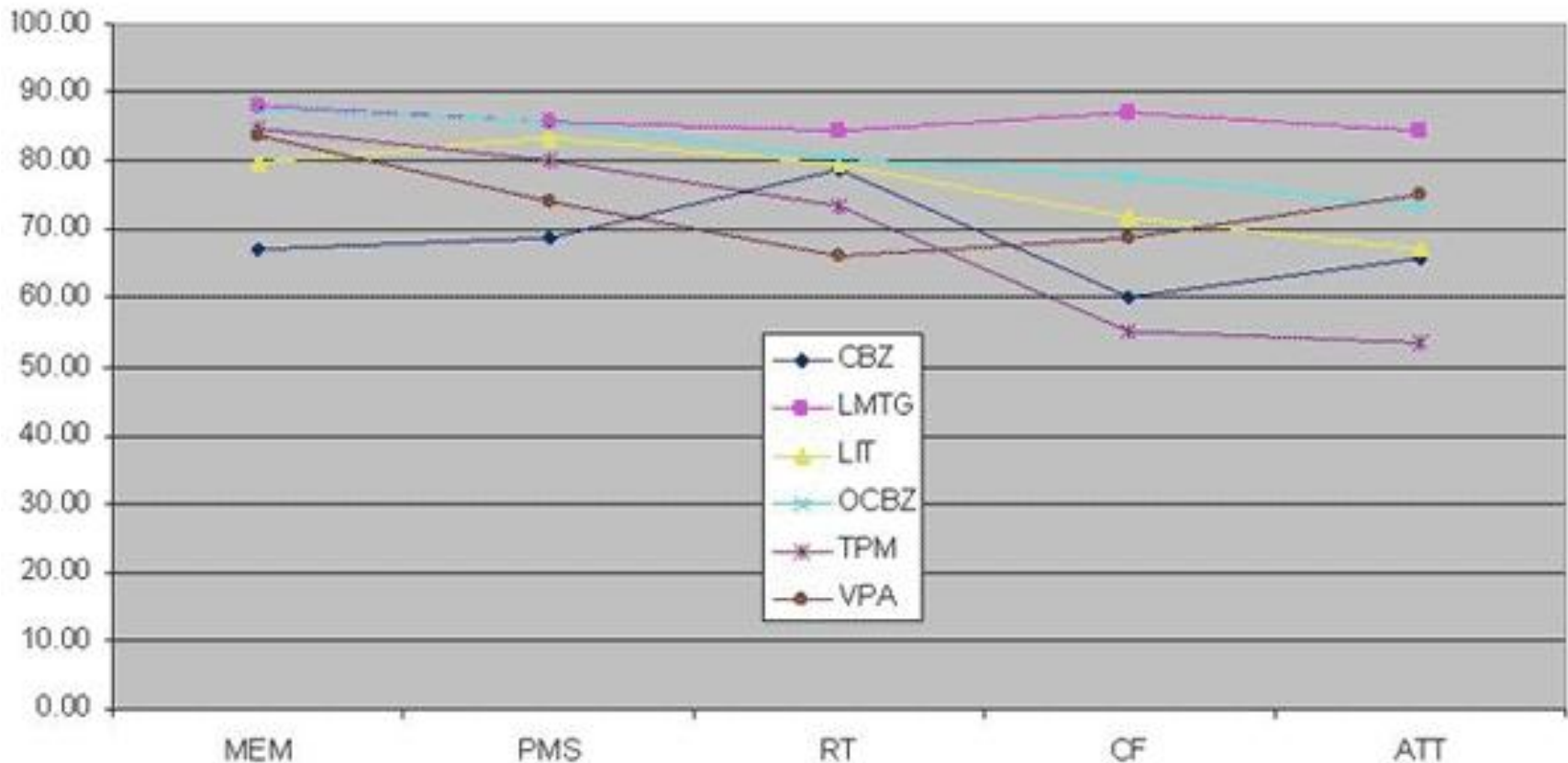


Comparative Neurocognitive Effects of 5 Psychotropic Anticonvulsants and Lithium (Gualtieri CT et al)

Medscape®

www.medscape.com

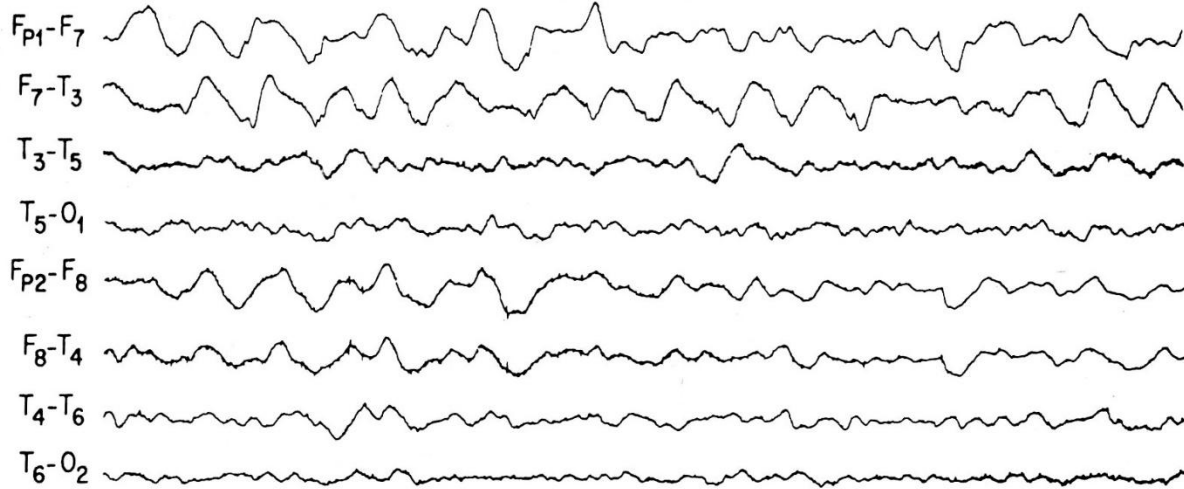
COGNITIVE EFFECTS OF 6 MOOD-STABILIZERS



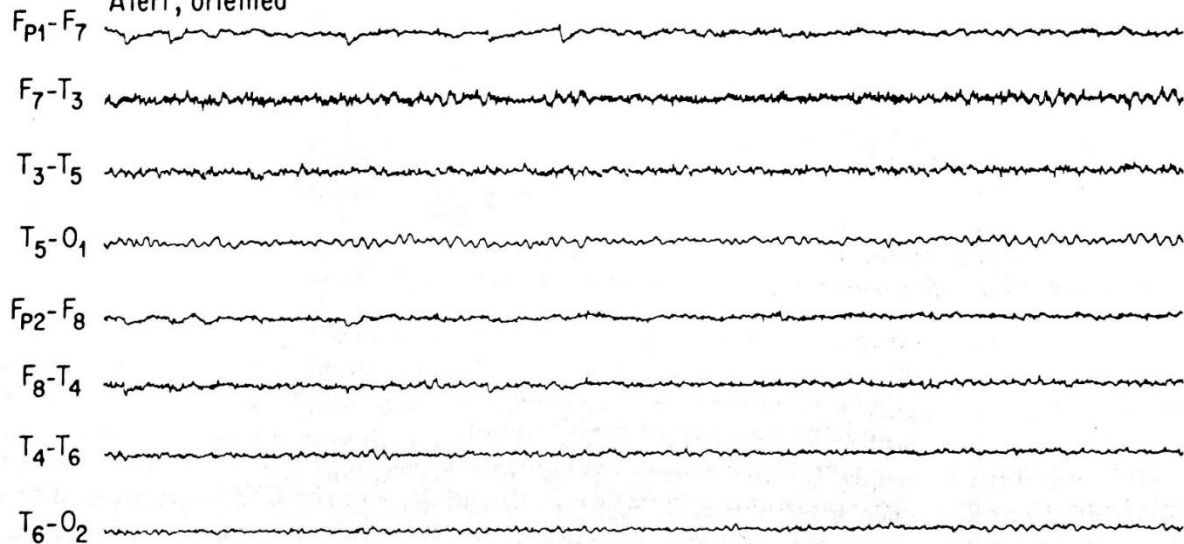
Eventi avversi sul SNC

- *Effetti avversi sulla vigilanza*
(sonnolenza → stupor, ++ PB, ma anche con i nuovi AEDs - - LTG)
- *Effetto dei farmaci antiepilettici sulle funzioni cognitive* (effetto negativo di PB sullo sviluppo cognitivo nel bambino – Farwell 90. Effetto di TPM su memoria e linguaggio – dosi e titolazione)
- *Effetto sul sistema vestibolocerebellare e sul tronco encefalico*
(disequilibrio, atassia, diplopia, oscillopsia, nistagmo da iperdosaggio di CBZ, PHT, OXC, LTG. Sintomi intermittenti con CBZ (formulazioni CR). PB e BDZ → atassia dopo sonnolenza. Dizziness possibile con gli altri AEDs - - LEV)
- *Effetti sulla motricità oculare*
(PB, PHT, CBZ, LTG, FLB possono causare disturbi motilità oculare, nistagmo → oftalmoplegia)

♀ Age: 20 Yr Ataxic, slurred speech, stuporous



Alert, oriented



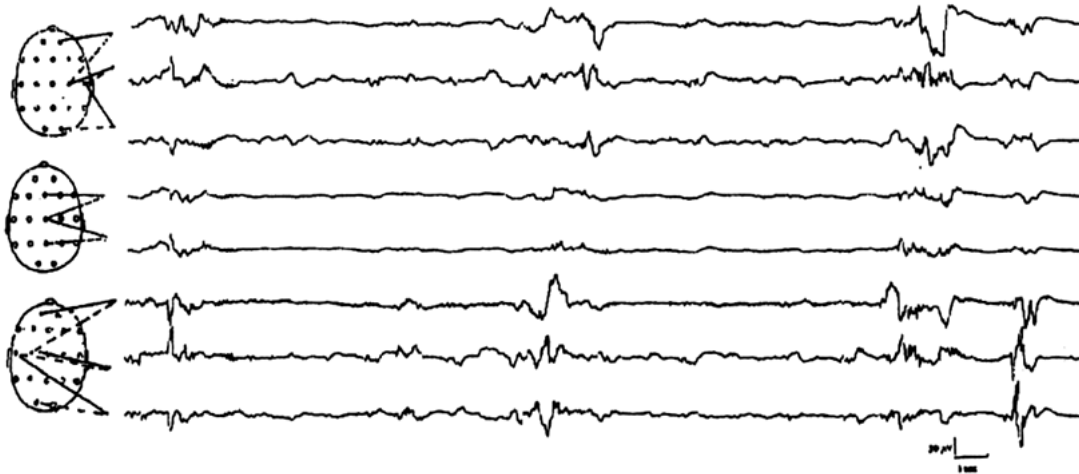
Pt had removal (L) temporal glioma 4 months ago

40 μ v
1 sec

Intossicazione da dintoia

G. E. female

A



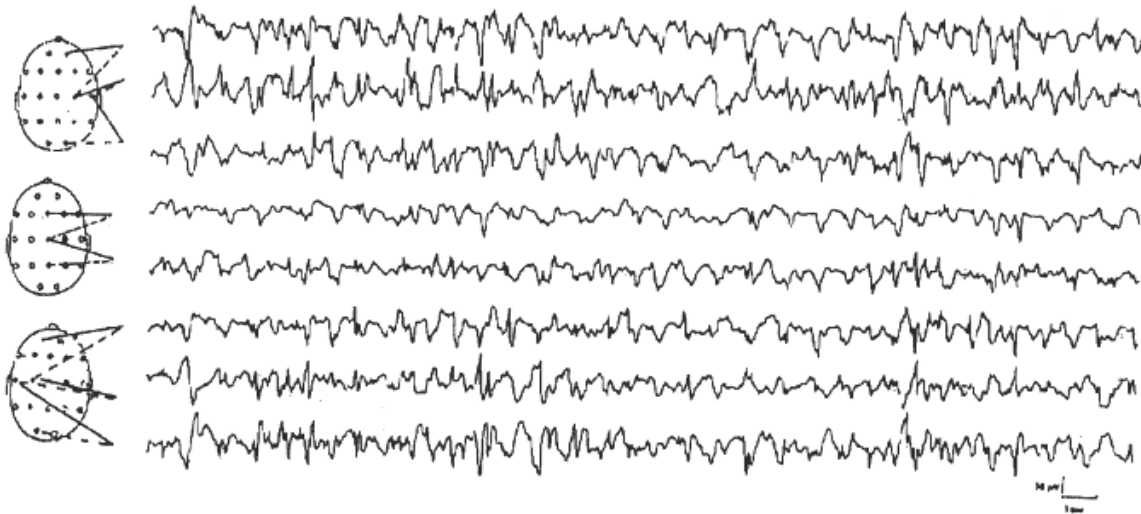
31.12.1994

B



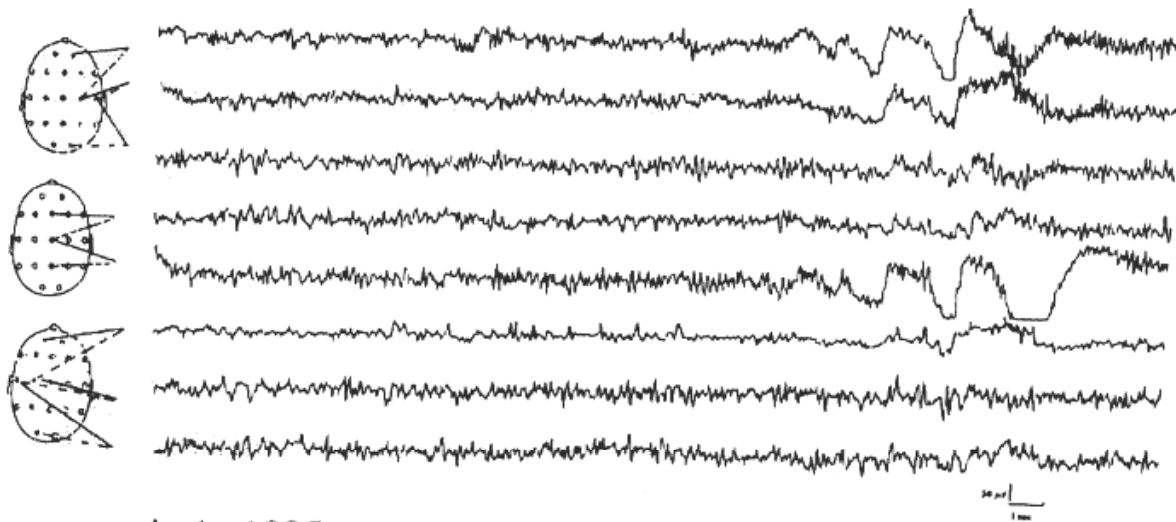
1.1.1995

C



2.1.1995

D



4.1.1995

Disturbi di tipo psichiatrico osservati in corso di trattamento con i nuovi farmaci

Farmaco	Psicosi	Disturbi umore	Disturbi comportamentali
Vigabatrin	***	* * *	**
Topiramato	**	*	*
Tiagabina	**	* *	-
Zonisamide	**	* *	*
Levetiracetam	*	*	**
Lamotrigina	*	-	*
Felbamato	*	-	*
Gabapentin	-	-	* *
Oxcarbazepina	-	-	-
Pregabalin	-	-	-

Effetti sul bambino per esposizione prenatale al valproato

- Teratogenesi (difetti del tubo neurale)

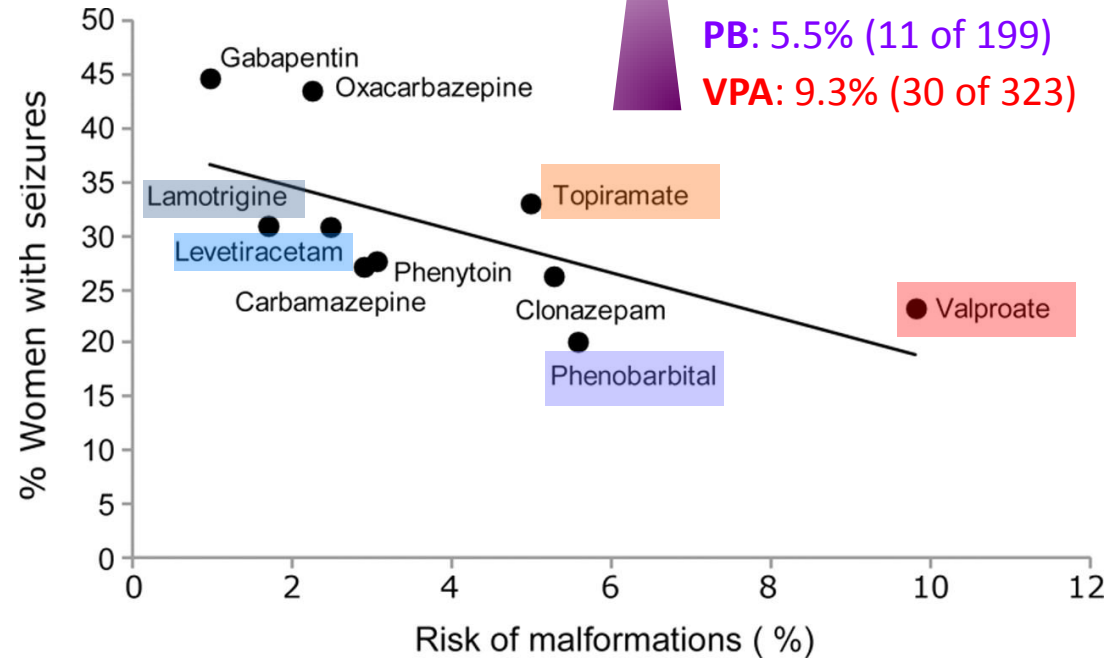
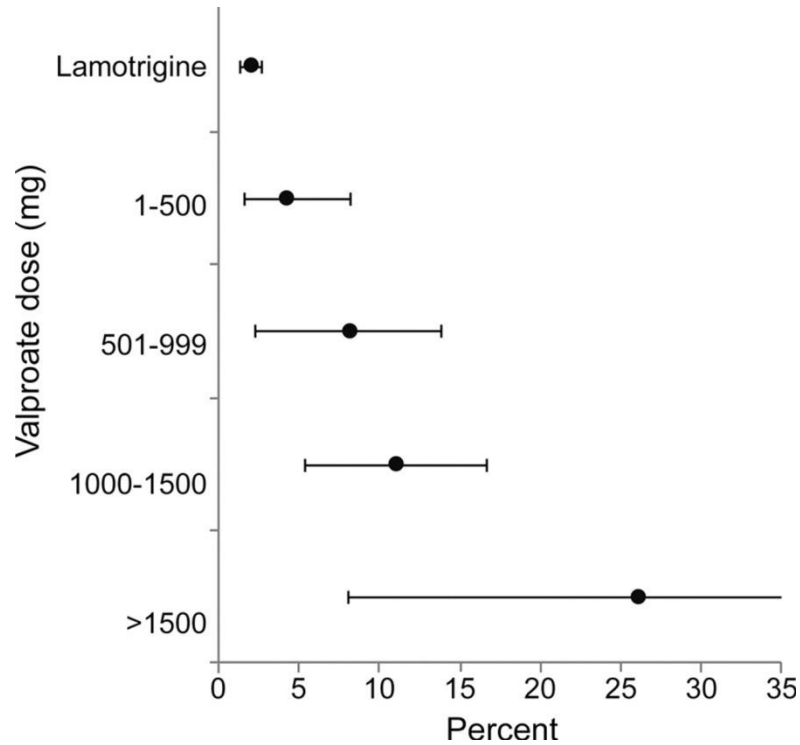
- Ritardo intellettivo/disturbi spettro

autistico/disturbi del comportamento nei

bambini esposti in utero al valproato

Risk of major malformations

LTG: 2% (31 of 1.562)
LEV: 2.4% (11 of 450)
TPM: 4.2% (15 of 359)
PB: 5.5% (11 of 199)
VPA: 9.3% (30 of 323)



Esposizione a VPA in utero e rischio di alterazione dello sviluppo cognitivo post-natale

Molti studi retrospettivi o prospettici, controllati o non controllati, concordano nel dimostrare che l'esposizione a VPA nella vita intrauterina si associa ad alterazioni cognitive nella vita post-natale, sia in termini di QI tot che verbale. Modificate anche le abilità motorie e segnalata associazione con ASD e ADHD

The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy

N Adab, U Kini, J Vinten, J Ayres, G Baker, J Clayton-Smith, H Coyle, A Fryer, J Gorry, J Gregg, G Mawer, P Nicolaides, L Pickering, L Tunnicliffe, D W Chadwick

J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004;75:1575-1583.

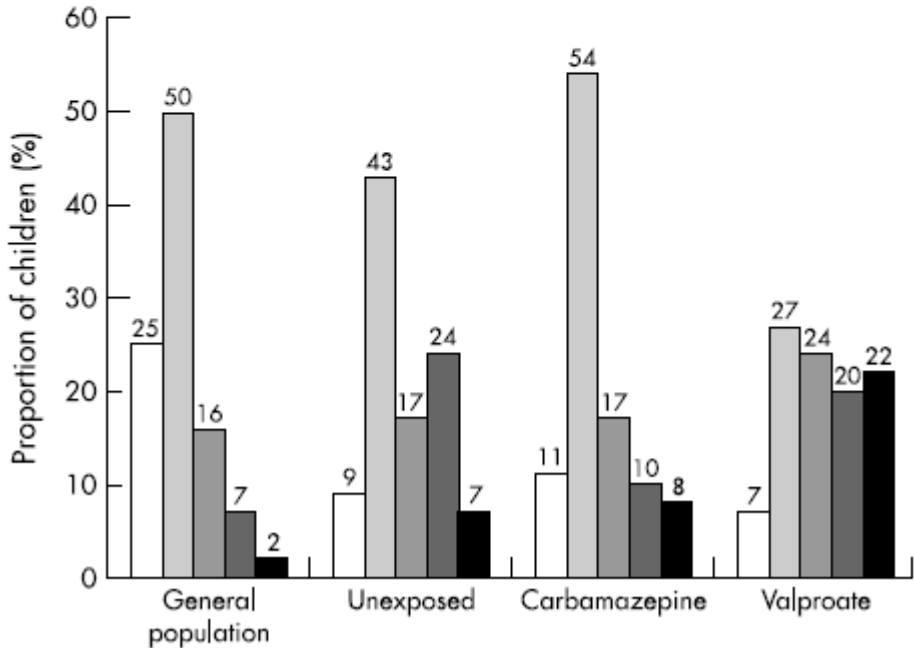
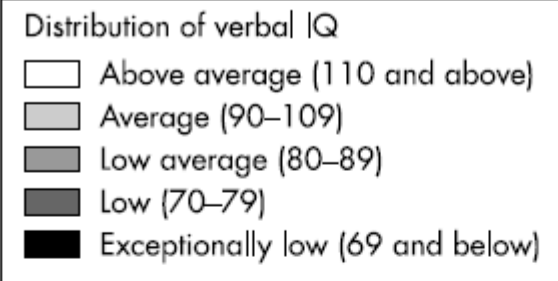


Table 6 Dose effect of valproate monotherapy in utero on VIQ in children

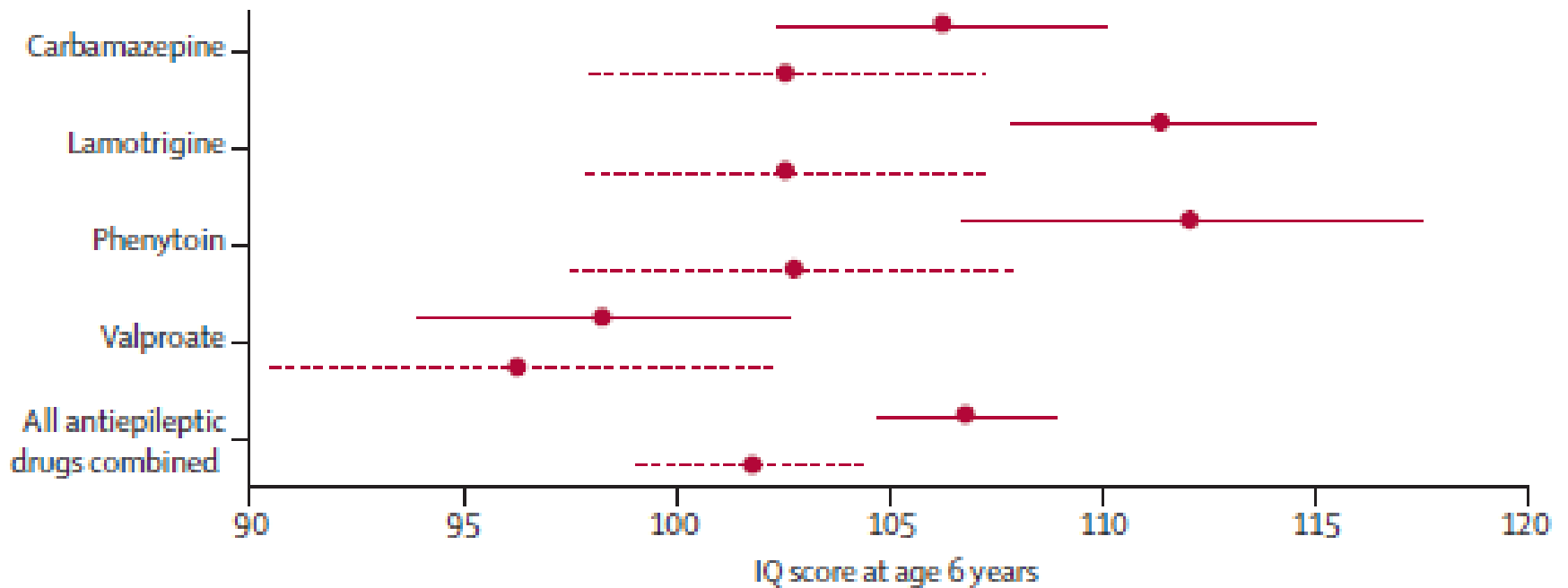
	n*	Mean VIQ	95% CI
Mean AED dose in whole pregnancy			
VPS ≤ 800	11	90.7	80.6 to 101.4
VPS 801-1500	23	82.0	74.3 to 89.7
VPS >1500	6	73.8	60.2 to 87.4
Mean AED dose in first trimester			
VPS ≤ 800	6	88.7	67.1 to 110.2
VPS 801-1500	21	81.0	72.7 to 89.3
VPS >1500	7	75.9	63.8 to 87.9
Unexposed group	80	90.9	87.2 to 94.6

*Values for those where dose was available.

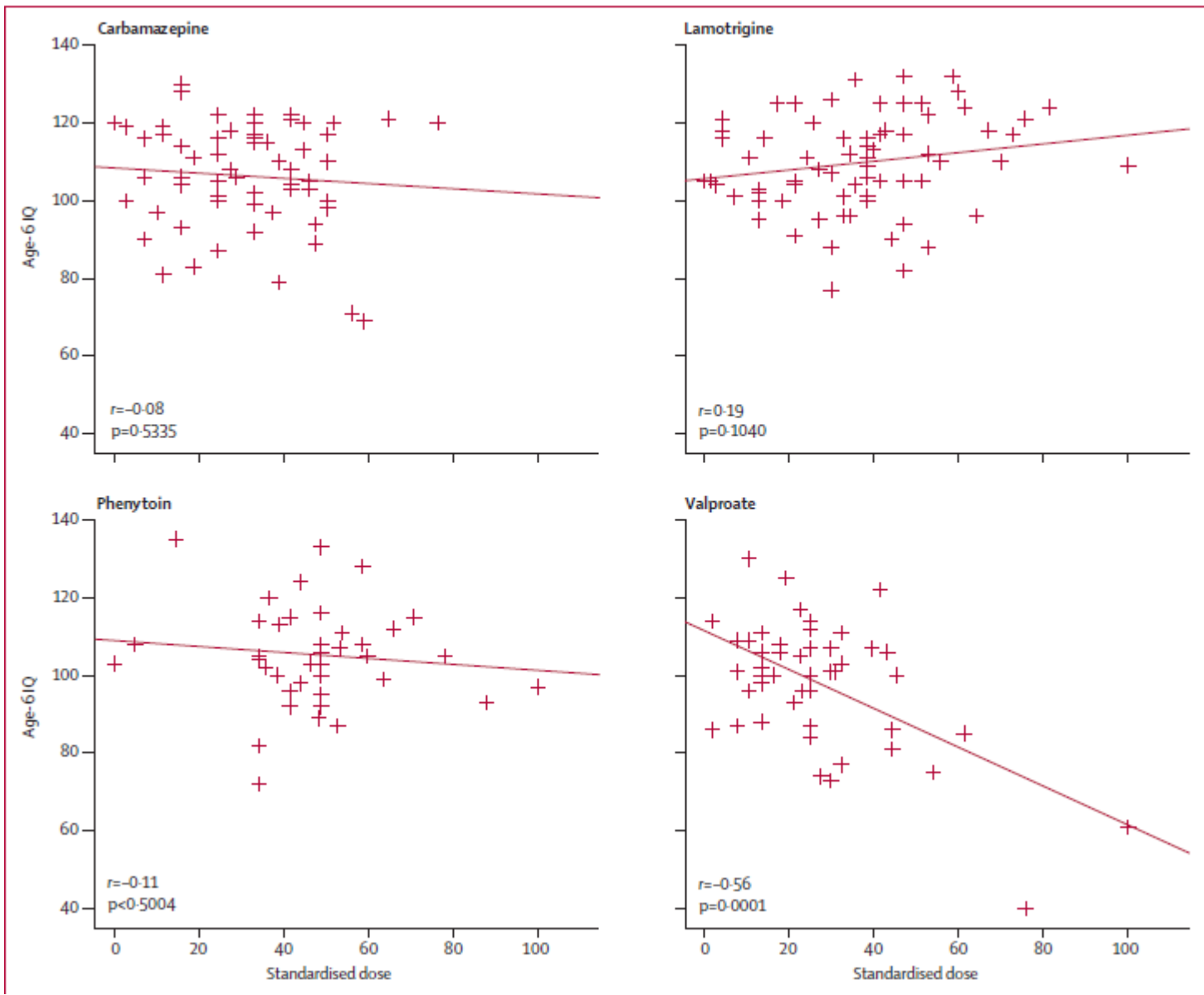
NEAD study

	Carbamazepine	Lamotrigine	Phenytoin	Valproate
Total-enrolled				
Participants	94 (30%)	100 (32%)	55 (18%)	62 (20%)
Mean IQ [*]	105 (102–108)	108 (105–110)	108 (104–112)	97 (94–101)
Difference	7 (3–12)	10 (6–15)	10 (5–16)	NA
p value [†]	0.0015	0.0003	0.0006	NA
Age-6-completers				
Participants	61 (27%)	74 (33%)	40 (18%)	49 (22%)
Mean IQ [*]	106 (103–109)	108 (105–111)	109 (105–113)	98 (95–102)
Difference	8 (3–13)	10 (6–15)	11 (5–16)	NA
p value [†]	0.0010	0.0003	0.0004	NA

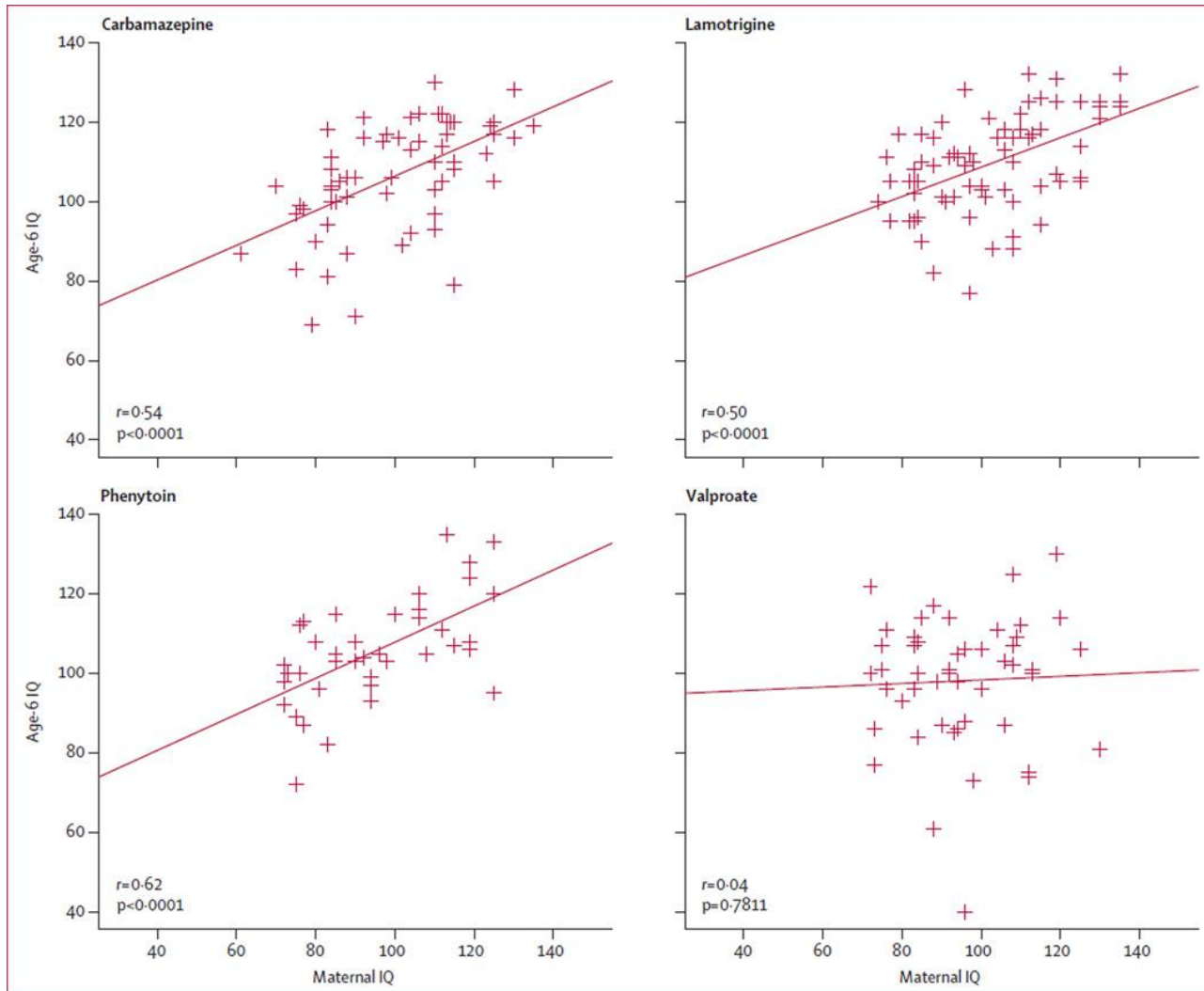
NEAD study



Meador et al 2013



Correlazione fra QI bambini a 6 aa e dose standardizzata di VPA



Correlazione fra QI bambini a 6 aa e QI materno

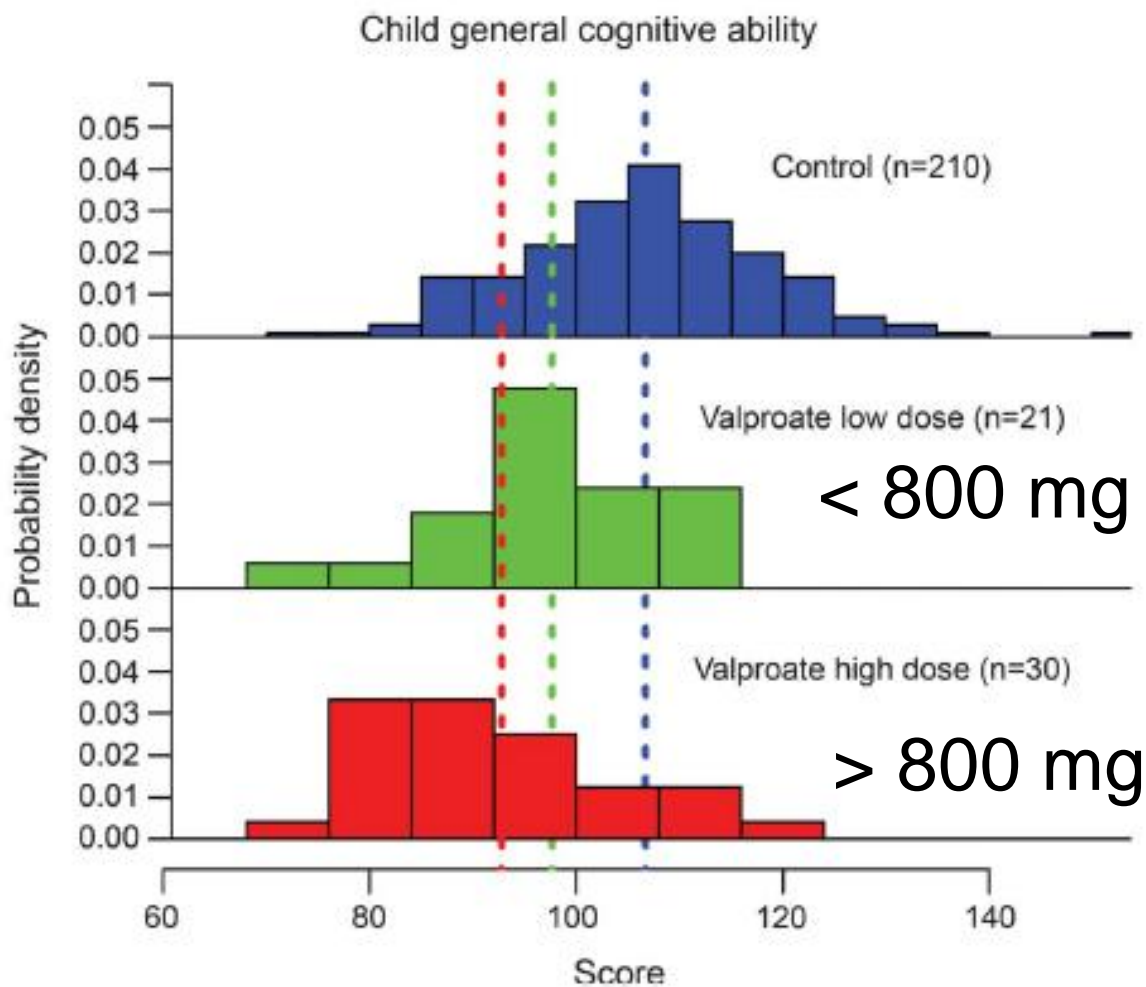
IQ at 6 years after in utero exposure to antiepileptic drugs

A controlled cohort study

Neurology® 2015;84:1-9

Gus A. Baker, PhD
Rebecca L. Bromley, PhD
Maria Briggs, RGN
Christopher P. Cheyne, PhD
Morris J. Cohen, EdD
Marta García-Fiñana, PhD
Alison Gummery, BSc
Rachel Kneen, MD
David W. Loring, PhD
George Mawer, PhD, FRCP
Kimford J. Meador, MD
Rebekah Shallcross, PhD
Jill Clayton-Smith, MD
On behalf of the
Liverpool and
Manchester
Neurodevelopment
Group

Figure 1 Distribution of IQ scores across the control and valproate-exposed groups





THE COCHRANE
COLLABORATION®

Treatment for epilepsy in pregnancy: neurodevelopmental outcomes in the child (Review)

Bromley R, Weston J, Adab N, Greenhalgh J, Sanniti A, McKay AJ, Tudur Smith C, Marson AG

Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 10. Art. No.: CD010236.

Authors' conclusions

The most important finding is the reduction in IQ in the VPA exposed group, which are sufficient to affect education and occupational outcomes in later life. However, for some women VPA is the most effective drug at controlling seizures. Informed treatment decisions require detailed counselling about these risks at treatment initiation and at pre-conceptual counselling. We have insufficient data about newer AEDs, some of which are commonly prescribed, and further research is required. Most women with epilepsy should continue their medication during pregnancy as uncontrolled seizures also carries a maternal risk.

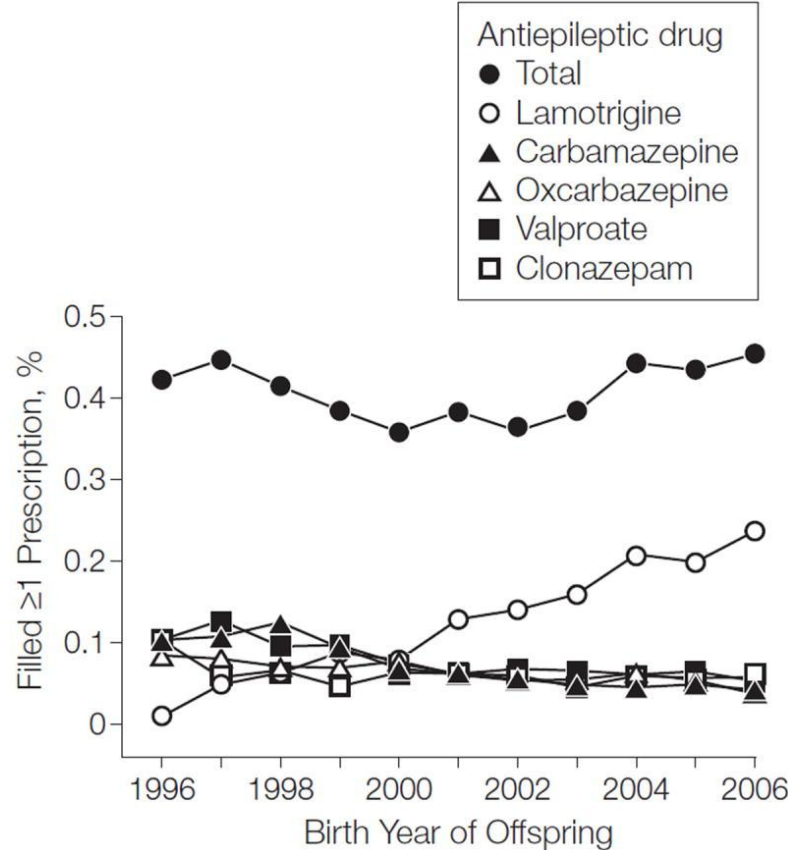
Educational attainment of children born to mothers with epilepsy

Lacey et al [J Neurol Neurosurg Psychiatry](#). 2018 Mar 27. pii: jnnp-2017-317515

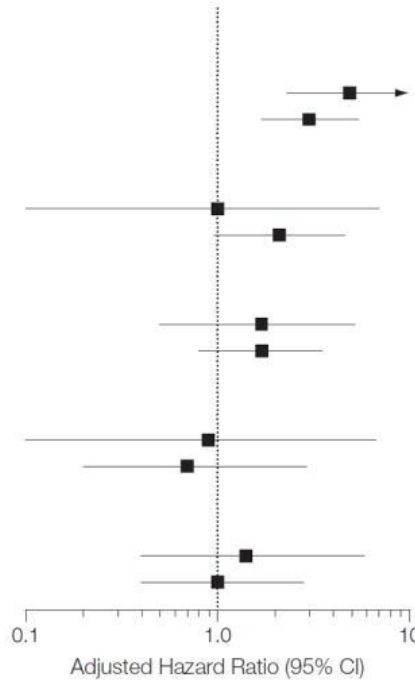
- 440 bambini nati da madri con epilessia in terapia valutati all'età di 7 aa con i test scolastici nazionali
- Rispetto ai controlli i bambini esposti al valproato in utero avevano prestazioni inferiori in matematica (-12.1%), lingua (-10.4%) e scienze (-12.2%).
- Analogamente, rispetto ai controlli, i bambini esposti a politerapia in utero avevano prestazioni inferiori in matematica (-21.9%), lingua (-19.3%) e scienze (-19.4%).
- Non deficit nei bambini esposti in utero a monoterapia con carbamazepina

Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism.

Christensen J, et al JAMA 2013, 309:1696-703



	No.		Adjusted Hazard Ratio (95% CI)
	Unexposed	Exposed	
Valproate			
Total	655 107	388	
Childhood autism	2058	7	4.9 (2.3-10.3)
Autism spectrum disorder	5423	12	3.0 (1.7-5.4)
Oxcarbazepine			
Total	655 205	321	
Childhood autism	2064	1	1.0 (0.1-6.9)
Autism spectrum disorder	5427	7	2.1 (0.96-4.6)
Lamotrigine			
Total	654 747	647	
Childhood autism	2062	4	1.7 (0.5-5.2)
Autism spectrum disorder	5426	8	1.7 (0.8-3.5)
Clonazepam			
Total	655 233	269	
Childhood autism	2063	2	0.9 (0.1-6.7)
Autism spectrum disorder	5431	3	0.7 (0.2-2.9)
Carbamazepine			
Total	655 153	386	
Childhood autism	2065	2	1.4 (0.4-5.8)
Autism spectrum disorder	5433	4	1.0 (0.4-2.8)



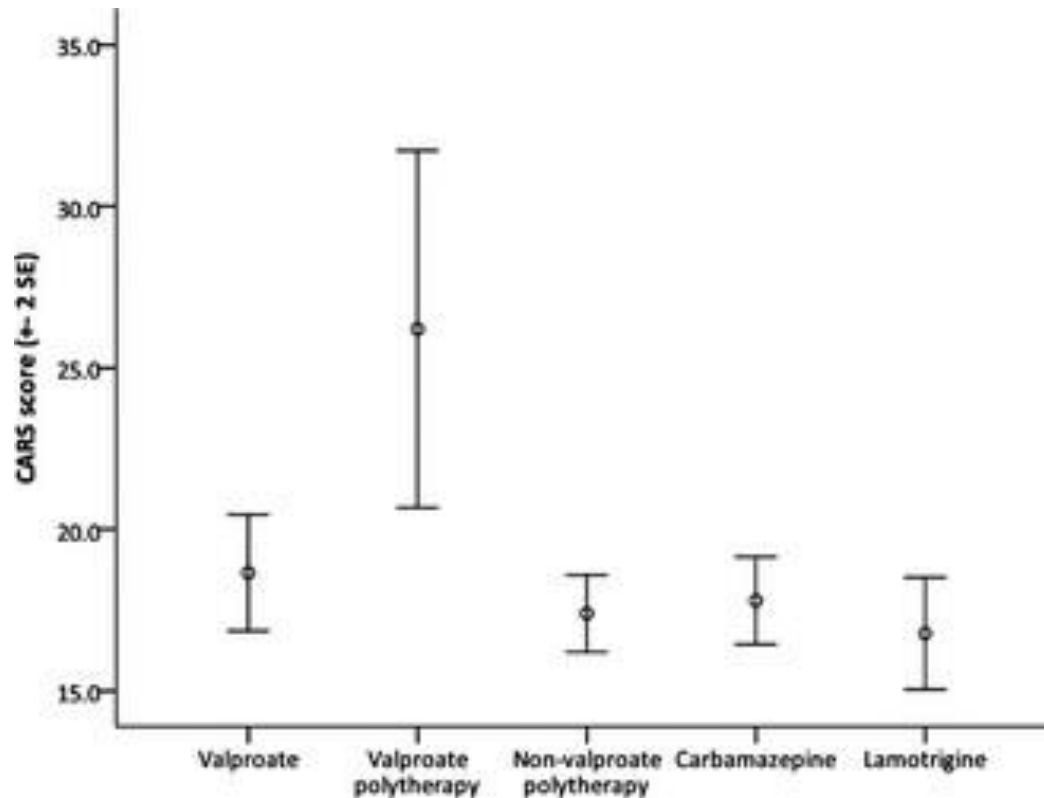
Strengths: large population based cohort, extended longitudinal follow-up, few patients lost at follow-up, analyses adjusting for many confounding factors

Limitations: inadequate information on folate, illicit drug, alcohol exposure, VPA levels, no adjustments for other prescribed drugs and medication compliance. **Comment by Meador 2013**

Wood AG et al

Prospective assessment of autism traits in children exposed to antiepileptic drugs during pregnancy

Epilepsia 2015, 56:1047-55



CARS: Childhood Autism Rating Scale

2/26 children exposed prenatally to VPA monotherapy

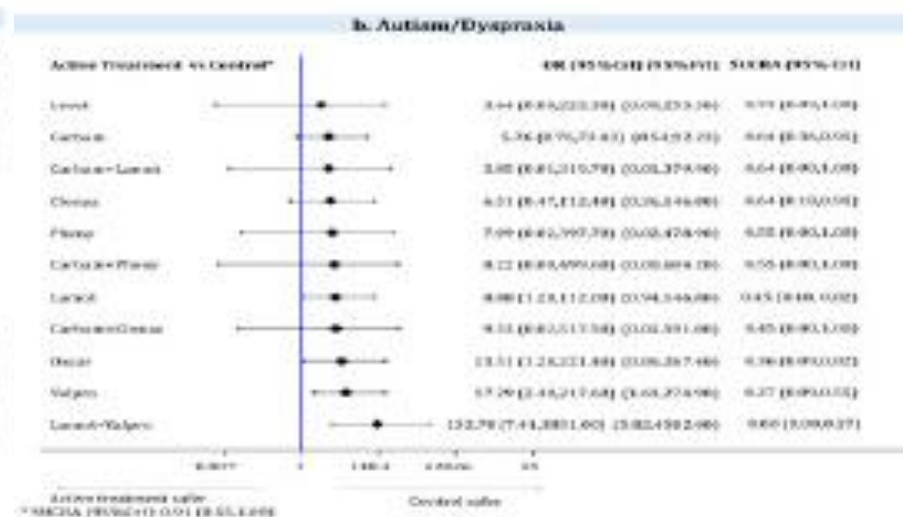
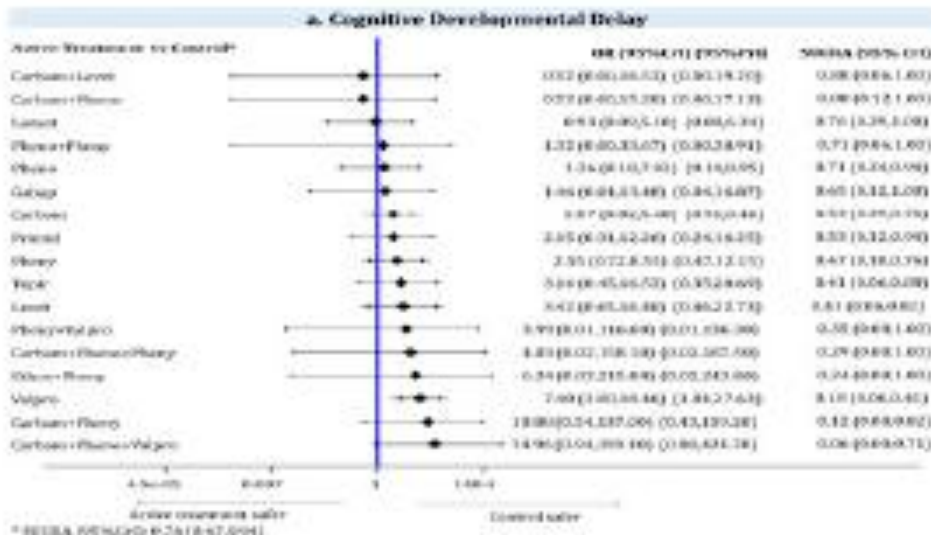
7/15 children exposed prenatally to VPA polytherapy

} Raised scores of ASD

BMJ Open Comparative safety of antiepileptic drugs for neurological development in children exposed during pregnancy and breast feeding: a systematic review and network meta-analysis

- Diap
- Ver

Areti Angeliki Veroniki,¹ Patricia Rios,¹ Elise Cogo,¹ Sharon E Straus,^{1,2} Yaron Finkelstein,^{3,4,5} Ryan Kealey,¹ Emily Reynen,¹ Charlene Soobiah,^{1,6} Kednapa Thavorn,^{7,8,9} Brian Hutton,^{7,10} Brenda R Hemmelgarn,¹¹ Fatemeh Yazdi,¹ Jennifer D'Souza,¹ Heather MacDonald,¹ Andrea C Tricco^{1,12}



Altered cortical thickness following prenatal sodium valproate exposure

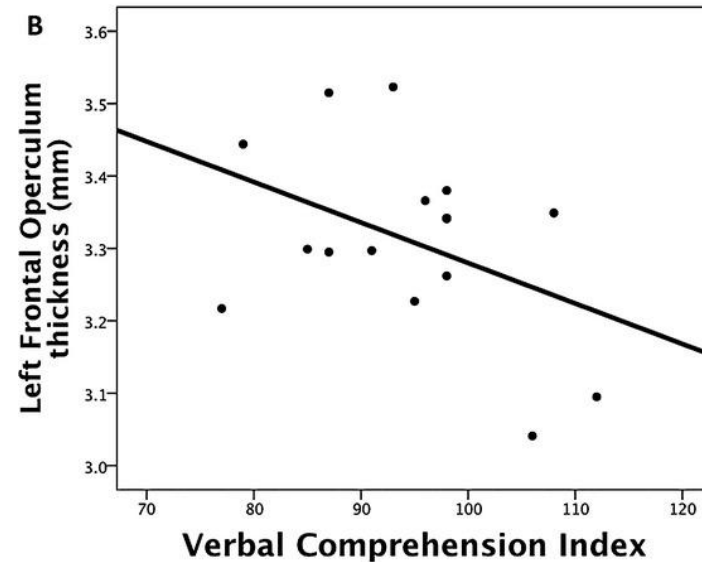
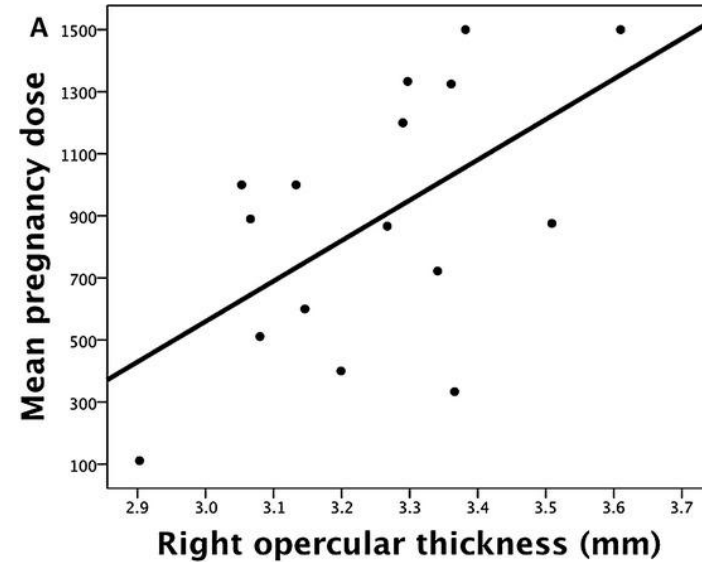
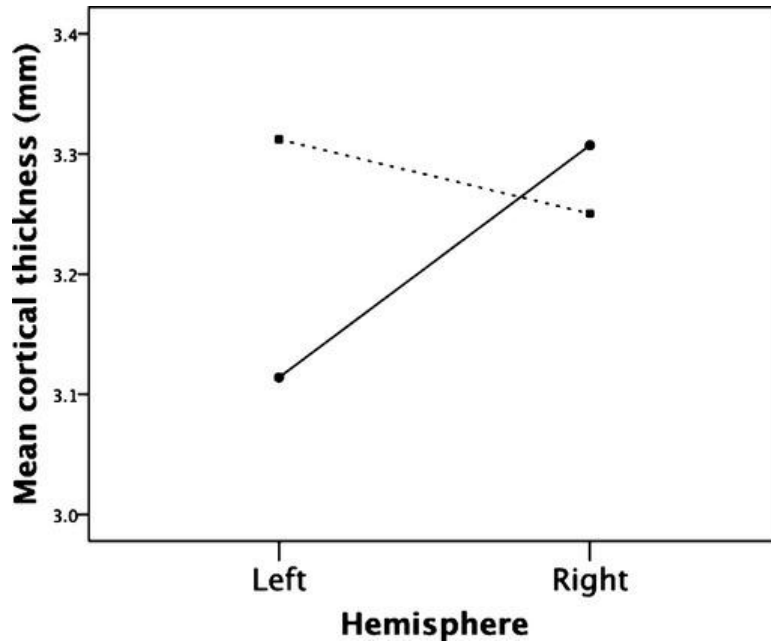
Wood AG, Chen J, Barton S, et al. *Ann Clin Transl Neurol*. 2014 Jul;1(7):497-501

Cortical thickness was measured in 16 children exposed prenatally to VPA and 16 controls.

Results in VPA group:

- increased left inferior frontal gyrus (IFG; BA45) and left pericalcarine sulcus (BA18) thickness
- an association between VPA dose and right IFG thickness
- a close relationship between verbal skills and left IFG thickness
- absence of the normal asymmetry in the IFG region

These data provide preliminary insights into the putative neural basis of difficulties experienced by some VPA-exposed children.



Rapporti fra assunzione di valproato e modificazioni sviluppo cognitivo/autismo

- Scarsi dati relativi al periodo di esposizione al rischio (tutte le fasi della gravidanza? e l'allattamento?)
- Fattori di predisposizione (genetici? Variazioni del metabolismo acido folico? Metilazione DNA? Variazione dell'espressione degli enzimi che metabolizzano il VPA?)

Conclusioni (I)

- I disturbi cognitivi in epilessia sono frequenti e di origine polifattoriale (ruolo dell'eziologia, delle crisi, delle anomalie EEG, dei farmaci)
- La terapia antiepilettica gioca un ruolo rilevante ma difficile da definire per i singoli farmaci (fattori confondenti, metodologia)
- Fenobarbitale e torpiramato danno luogo ai maggiori effetti cognitivi

Conclusioni (II)

- Il ruolo dell'esposizione in utero ha avuto grande impatto nell'allargare lo spettro degli effetti dei farmaci sulle funzioni cognitive
- Bambini esposti in utero al valproato (ma anche a una politerapia ?) presentano riduzione del livello intellettuale in misura significativa
- Necessario chiarirne il meccanismo (neuroimmagini?)
- Importanti conseguenze nelle attitudini prescrittive

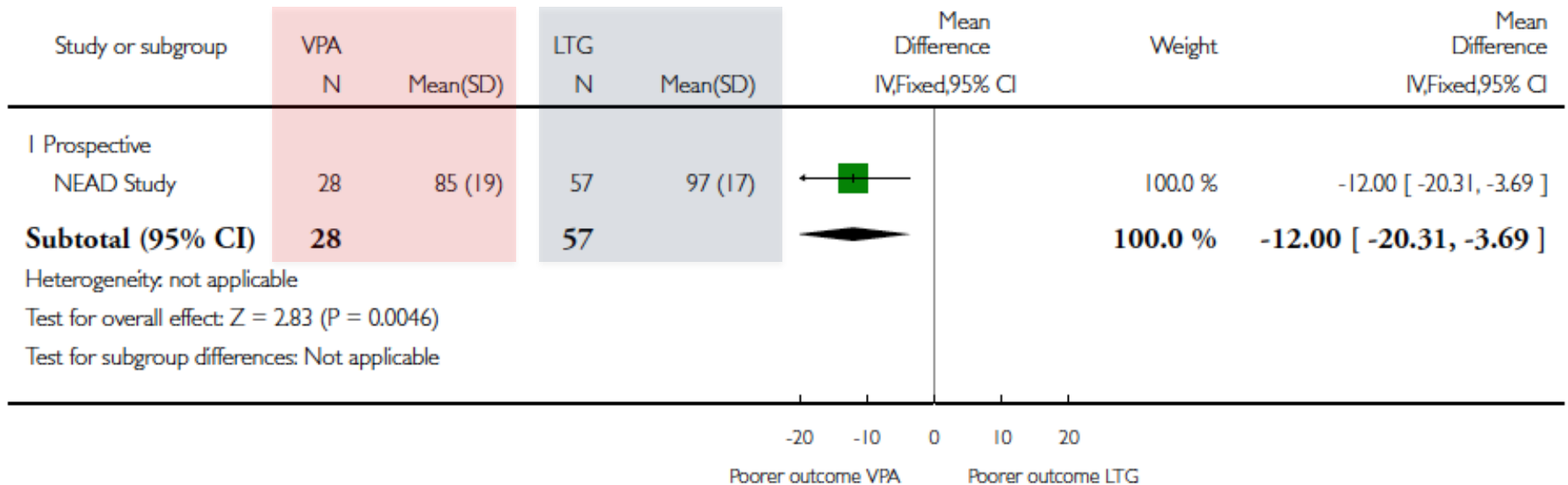
Treatment for epilepsy in pregnancy: neurodevelopmental outcomes in the child (Review)

Analysis 14.1. Comparison 14 VPA versus LTG, Outcome 1 Development (Bayley).

Review: Treatment for epilepsy in pregnancy: neurodevelopmental outcomes in the child

Comparison: 14 VPA versus LTG

Outcome: 1 Development (Bayley)





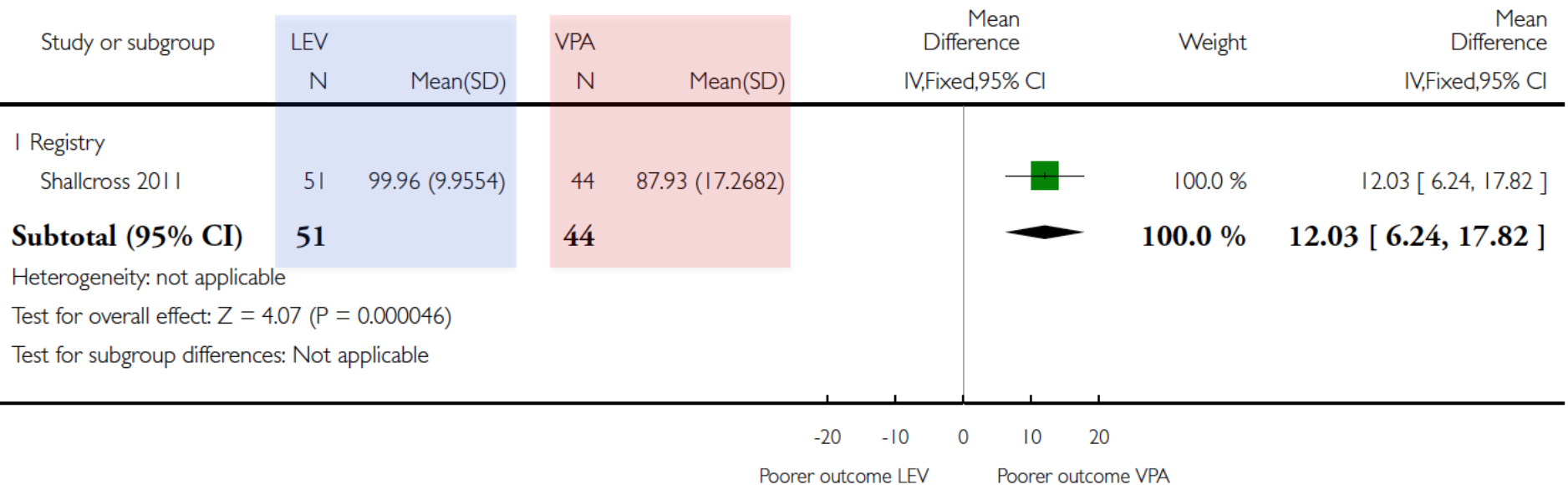
Treatment for epilepsy in pregnancy: neurodevelopmental outcomes in the child (Review)

Analysis 15.1. Comparison 15 LEV versus VPA, Outcome 1 Development (Griffiths).

Review: Treatment for epilepsy in pregnancy: neurodevelopmental outcomes in the child

Comparison: 15 LEV versus VPA

Outcome: 1 Development (Griffiths)



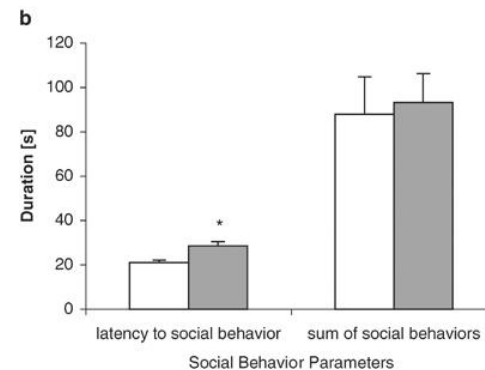
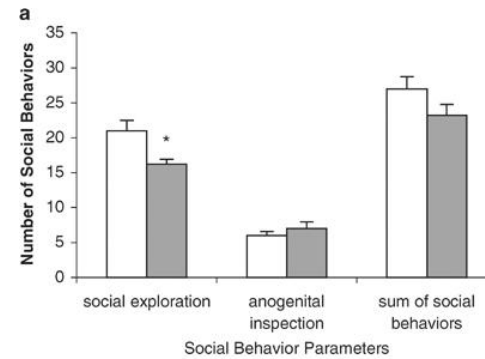
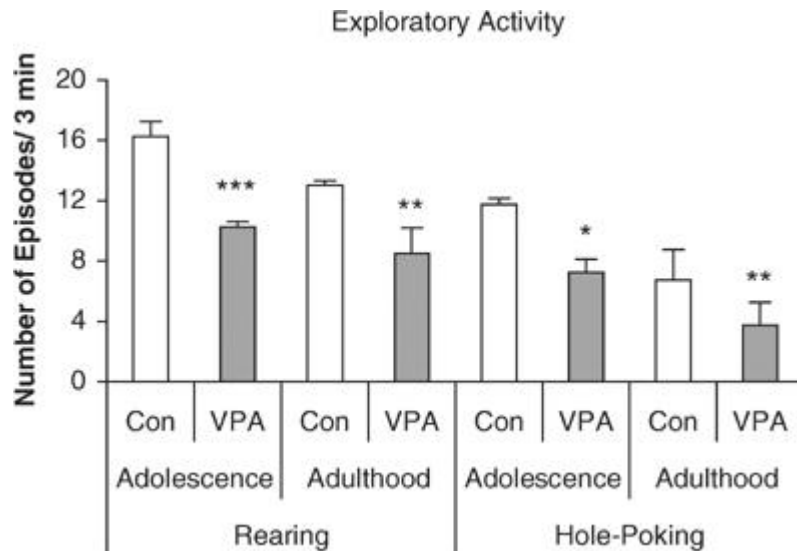
Original Article

Neuropsychopharmacology (2005) **30**, 80–89, advance online publication, 7 July 2004; doi:10.1038/sj.npp.1300518

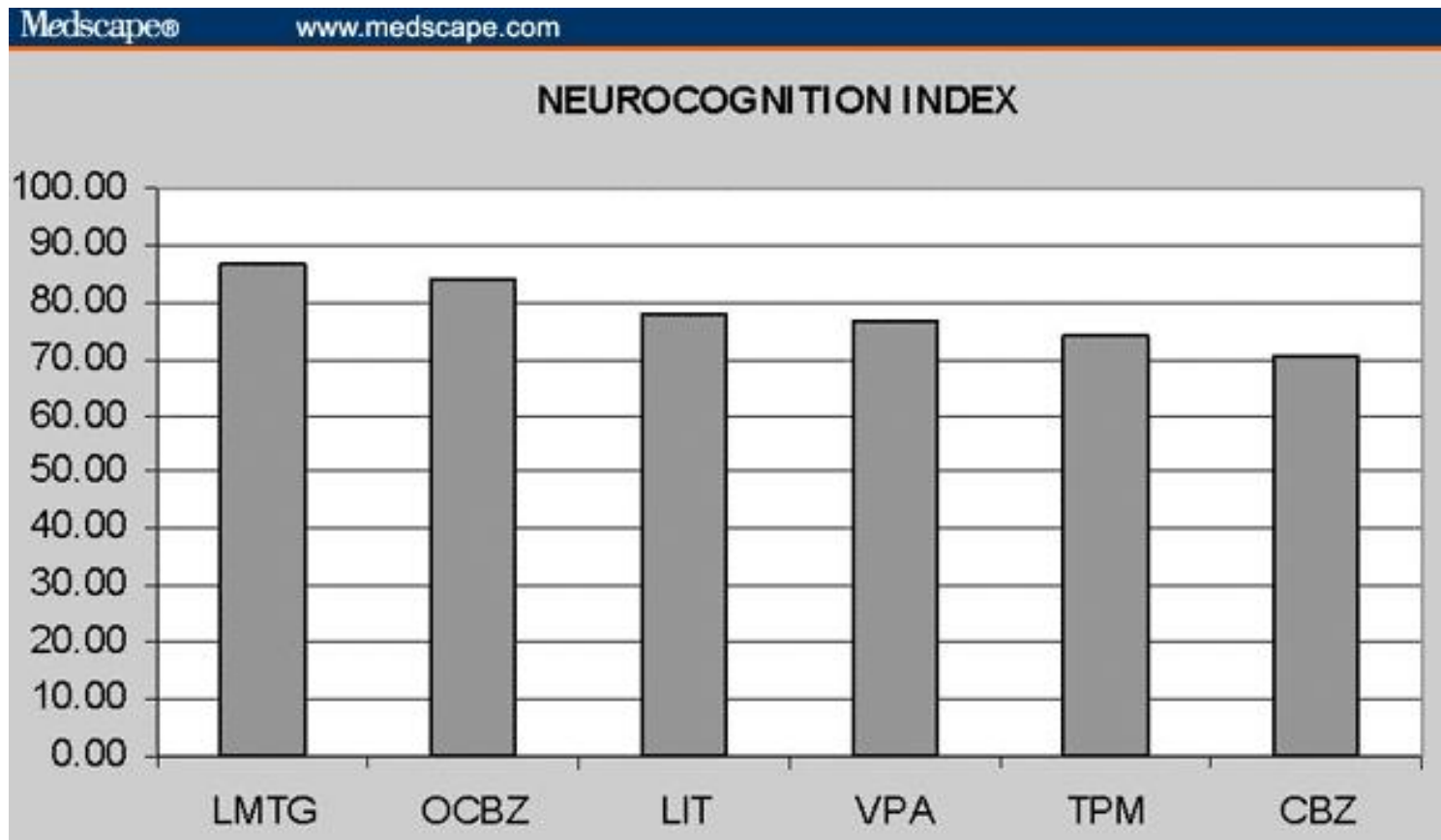
Preclinical Research

Behavioral Alterations in Rats Prenatally Exposed to Valproic Acid: Animal Model of Autism

Tomasz Schneider and Ryszard Przewłocki



Comparative Neurocognitive Effects of 5 Psychotropic Anticonvulsants and Lithium (Gualtieri CT et al)



Disturbi psichiatrici in epilessia

- Psicosi da normalizzazione forzata (etosuccimide)
- Depressione (VGB, TGB, TPM, ZNS)
- Psicosi (VGB, TGB, TPM, ZNS)
- Turbe comportamentali (LEV)

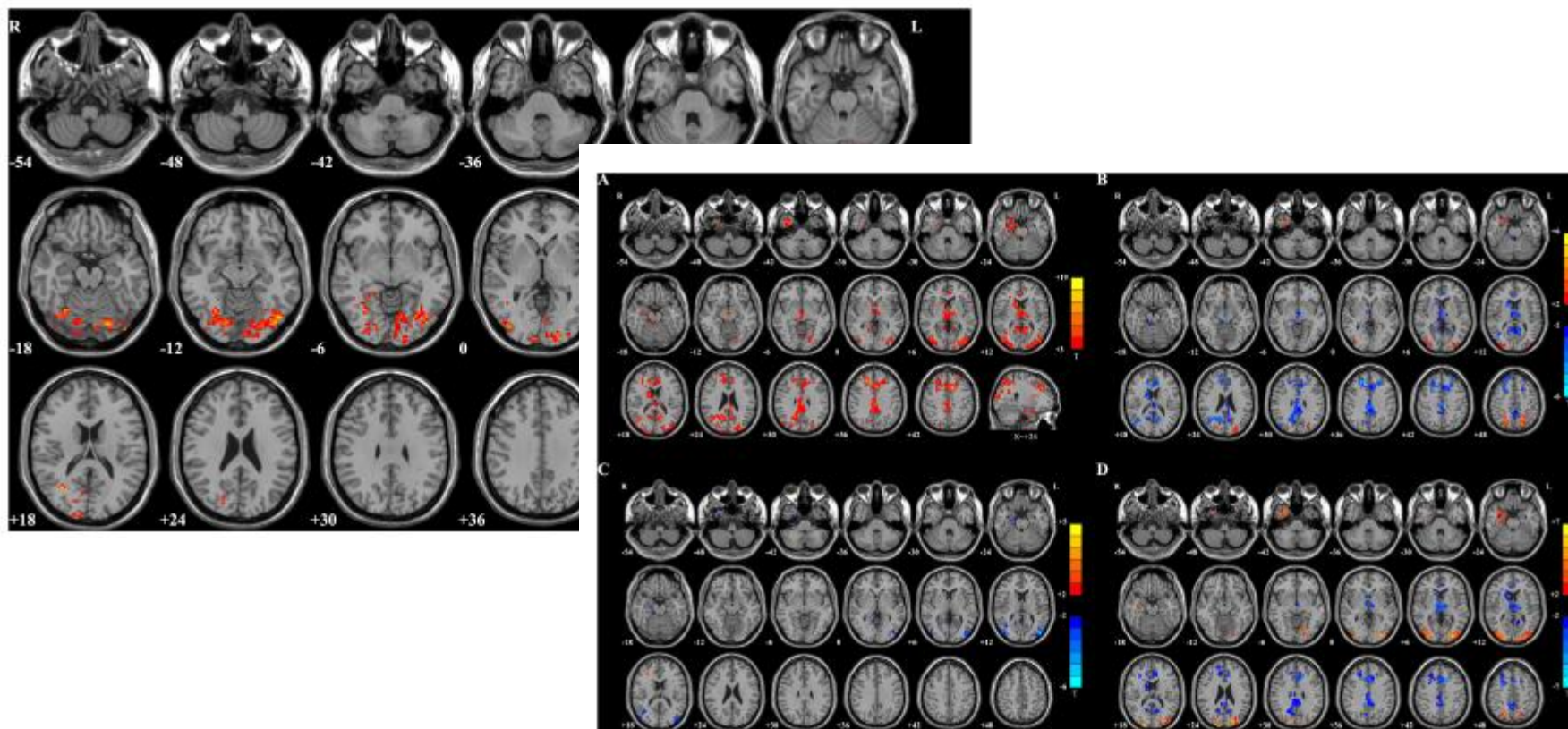
Depressione ed epilessia

- La depressione è più frequente nelle persone con epilessia (20-22% fino al 40% in popolazioni selezionate farmacoresistenti)
- Il rischio di suicidio è 3-5 volte più elevato nelle persone con epilessia
- Nel 2008 warning della FDA sulla esistenza di un rischio (odds ratio for suicidal behaviour e ideation) collegato all'uso di AEDs pari a 1.8.
- Non vi sono dati conclusivi e gli studi appaiono di difficile interpretazione.

RESEARCH ARTICLE

The Brain Activity in Brodmann Area 17: A Potential Bio-Marker to Predict Patient Responses to Antiepileptic Drugs

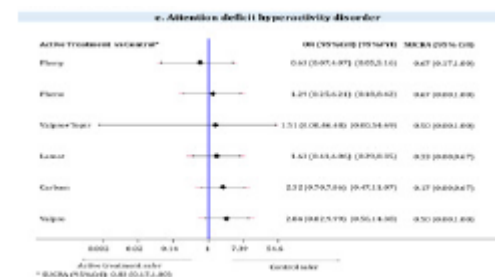
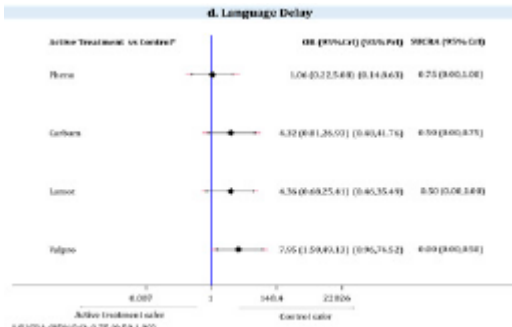
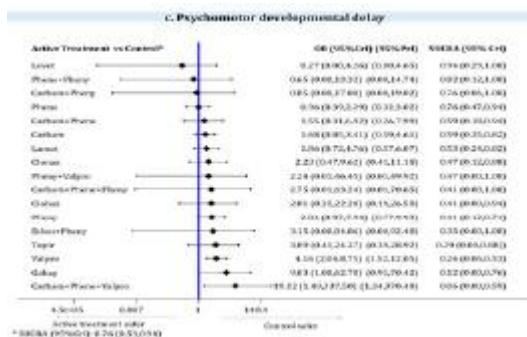
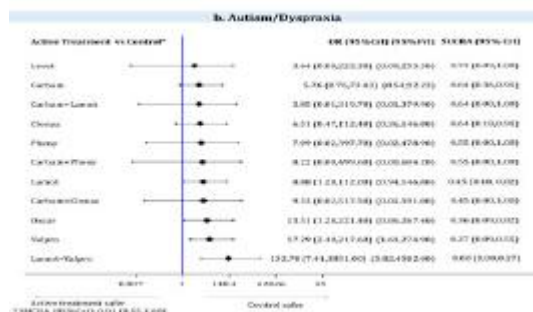
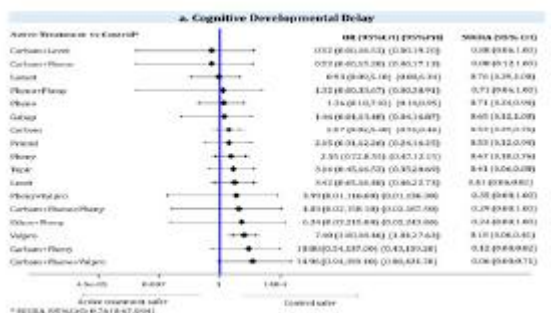
Yida Hu¹*, Xiujuan Mi¹*, Xin Xu¹, Weidong Fang², Kebin Zeng¹, Mingming Yang³, Chenyu Li⁴, Shasha Wang⁵, Minghui Li⁶, Xuefeng Wang¹*



BMJ Open Comparative safety of antiepileptic drugs for neurological development in children exposed during pregnancy and breast feeding: a systematic review and network meta-analysis

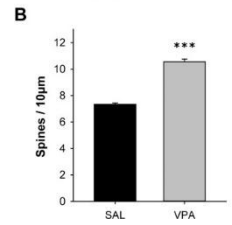
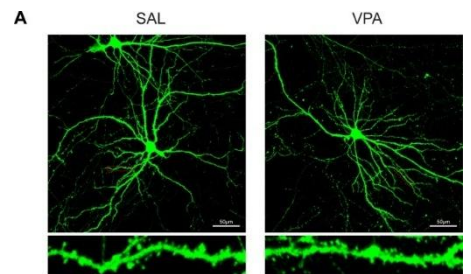
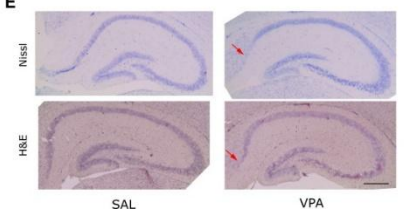
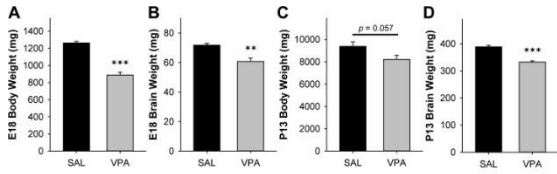
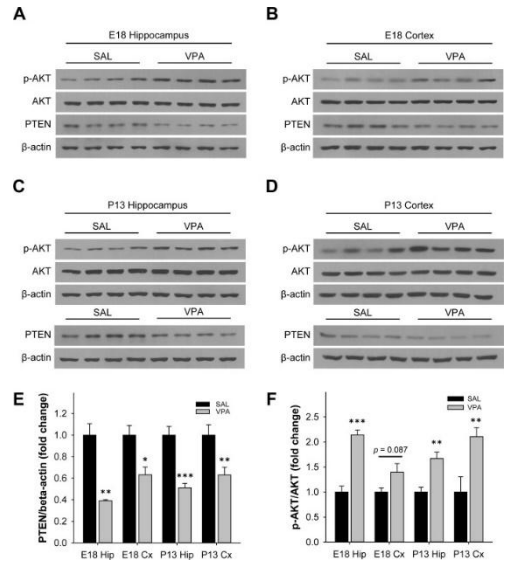
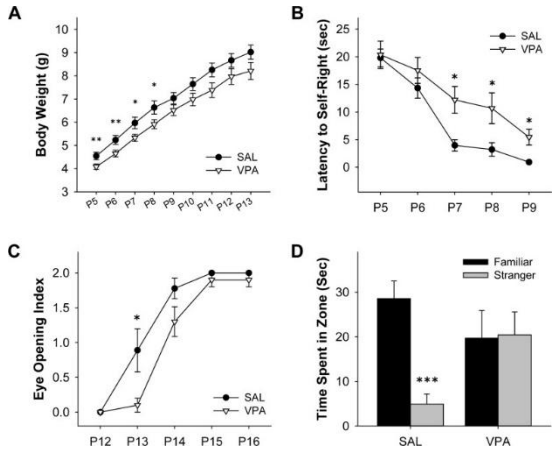
- Diap
- Ver

Areti Angeliki Veroniki,¹ Patricia Rios,¹ Elise Cogo,¹ Sharon E Straus,^{1,2} Yaron Finkelstein,^{3,4,5} Ryan Kealey,¹ Emily Reynen,¹ Charlene Soobiah,^{1,6} Kednapa Thavorn,^{7,8,9} Brian Hutton,^{7,10} Brenda R Hemmelgarn,¹¹ Fatemeh Yazdi,¹ Jennifer D'Souza,¹ Heather MacDonald,¹ Andrea C Tricco^{1,12}



Early Behavioral Abnormalities and Perinatal Alterations of PTEN/AKT Pathway in Valproic Acid Autism Model Mice

Yang EJ et al. Plos One 2016, 11(4):e0153298.

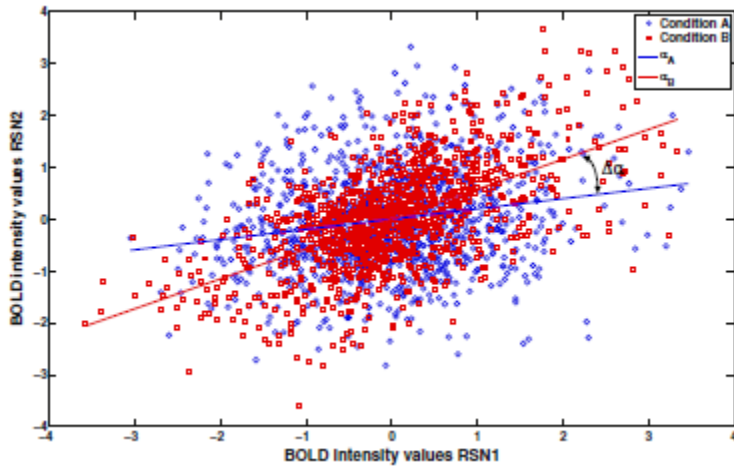




Network analysis of EEG related functional MRI changes due to medication withdrawal in focal epilepsy



Kees Hermans^{a,b,*}, Pauly Ossenblok^c, Petra van Houdt^{a,b}, Liesbeth Geerts^d, Rudolf Verdaasdonk^b, Paul Boon^a, Albert Colon^e, Jan C. de Munck^b



- Diapo della metanalisi di Areti Angeliki Veroniki,1

Eventi avversi riferibili a disturbi cognitivi

- Sedazione
- difficoltà di memoria
- Distraibilità
- Turbe dell'attenzione
- Rallentamento del pensiero
- Difficoltà di apprendimento
- Disturbi di linguaggio

Valproic acid after five decades of use in epilepsy: time to reconsider the indications of a time-honoured drug

Torbjörn Tomson, Dina Battino, Emilio Perucca

Lancet Neurol 2016; 15: 210-18

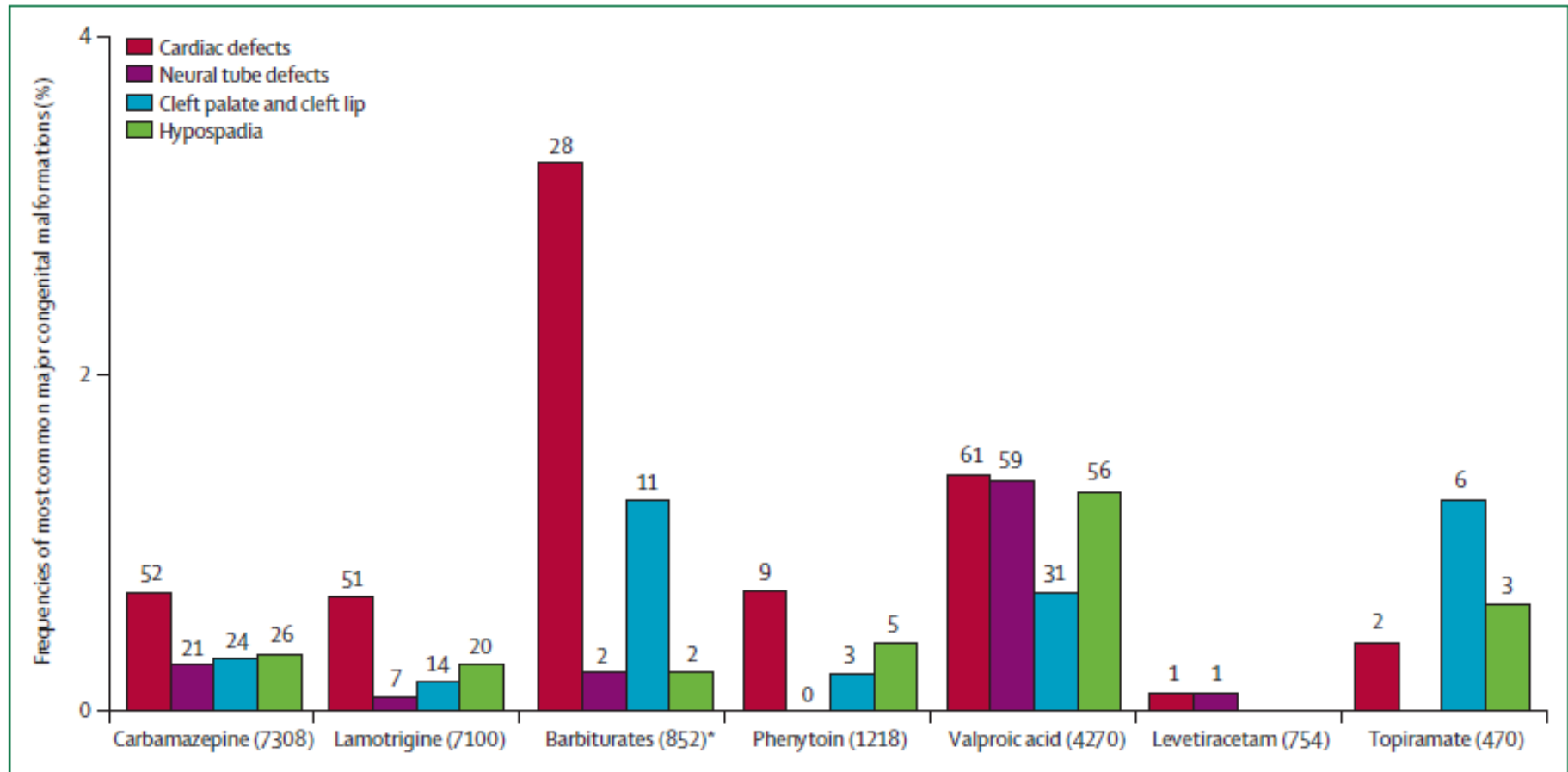


Figure 2: Most common major congenital malformations associated with prenatal monotherapy exposure to widely used antiepileptic drugs



Valproato e gravidanza: aggiornata scheda tecnica su farmaciegravidanza.gov.it

.....La terapia con Acido Valproico è sconsigliata, se clinicamente possibile, in donne in età fertile ed in gravidanza per l'associato rischio malformativo e di anomalie dello sviluppo neuro-comportamentale (per maggiori informazioni si riporta la *pagina di approfondimento sul valproato* dell'EMA 2014 e *la Nota Informativa Importante AIFA 2014 e successive comunicazioni*).

Valproate in the treatment of epilepsy in girls and women of childbearing potential

Tomson T et al *Epilepsia* 2015 56: 1006-19

- (1) Where possible, valproate should be avoided in women of childbearing potential.
- (2) For seizure (or epilepsy) types where valproate is the most effective treatment, the risks and benefits of valproate and other treatment alternatives should be discussed and valproate could be offered as a first-line treatment (e.g. IGE with tonic-clonic seizures)
- (3) Valproate should not be prescribed as a first-line treatment for focal epilepsy.
- (4) Valproate may be offered as a first-line treatment in situations where pregnancy is highly unlikely (e.g., significant intellectual or physical disability).
- (5) Women and girls taking valproate require regular follow-up for ongoing consideration of the most appropriate treatment regimen.

Obiettivi del trattamento

- Obiettivo principale: “no seizures, no side effects”
- Gli obiettivi possono variare in relazione alla severità dell'epilessia

Obiettivo realistico: la migliore qualità di vita possibile compatibilmente col tipo di epilessia del paziente.....



Relatività degli obiettivi

**Epilessie comuni
trattabili**

controllo delle crisi
senza eventi avversi

nel modo più conveniente e
meno costoso

Epilessie severe

minimizzare le frequenza e
severità delle crisi

con eventi avversi tollerabili

epilessia + terapia con minima
interferenza sullo sviluppo

Effetti collaterali: problemi

- Definizione
- Classificazione
- Frequenza
- Quantificazione

Effetti collaterali: definizione

- Eventi avversi o esperienze avverse
(comparsa di qualsiasi evento indesiderato durante l'uso di un farmaco, sia esso correlato o non correlato al farmaco → definizione rilevante nei RCTs)
- Effetti avversi o collaterali → correlati al farmaco
- Elevata eterogeneità nella *terminologia* usata per descrivere gli eventi avversi

Effetti collaterali: classificazioni

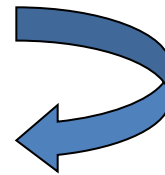
- Dose-correlati, idiosincrasici, cronici, ritardati
- In base all'organo coinvolto: cardiovascolari, gastrointestinali, epatici, dermatologici,...
- In base al meccanismo: metabolici/tossici, endocrini, immunologici, teratogenici, oncogenici..

.

Effetti avversi: frequenza

- Incidenze diverse in funzione della modalità con cui vengono registrati

- self reporting



20-30%

- active interview

40-60%

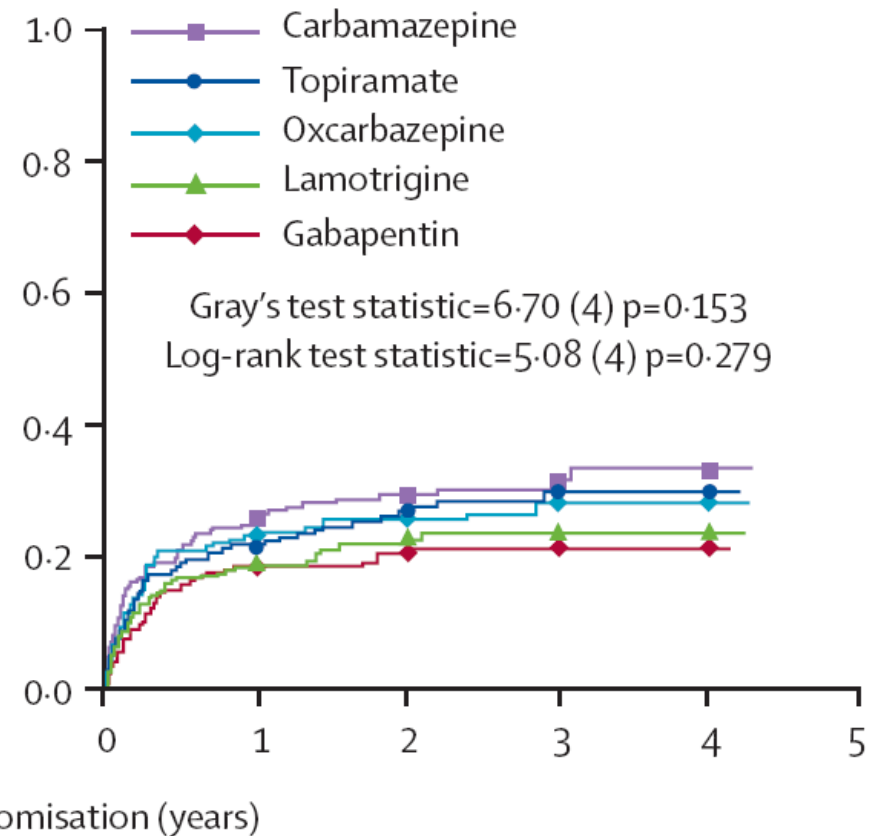
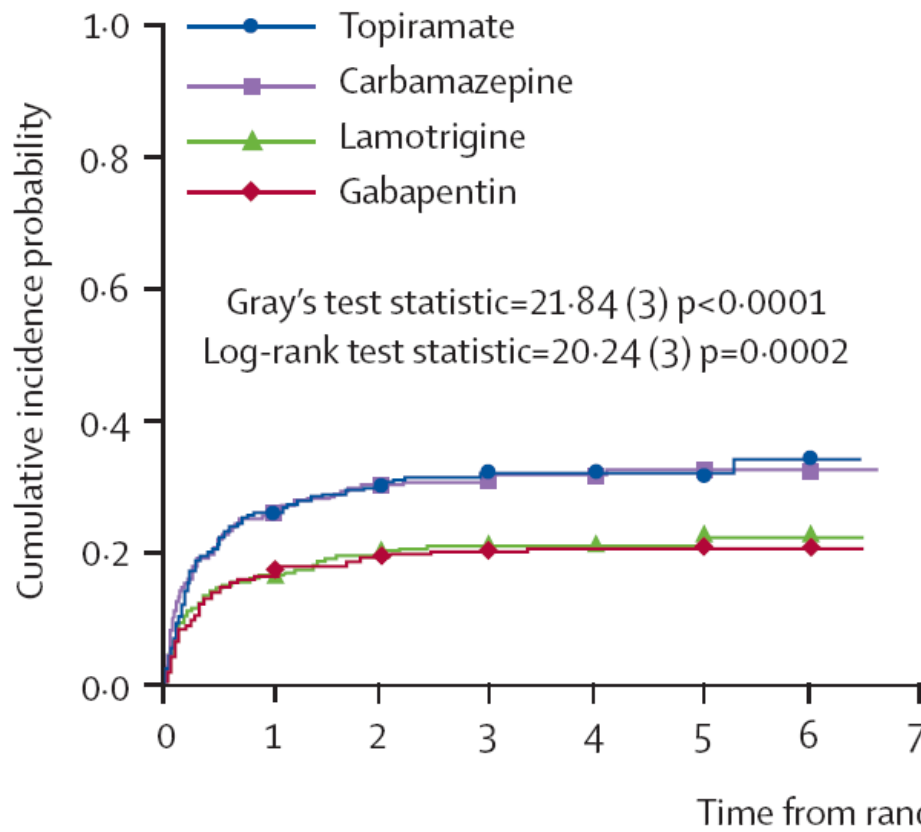
- standardized questionnaire

40-60%

Effetti avversi: quantificazione

- Sono usate raramente negli studi dei farmaci scale di misurazione quantificabile oggettiva degli eventi avversi (Adverse Events Profile SCORES, Baker et al, 1997)
- Vi sono quindi difficoltà di comparazione degli effetti avversi dei vari farmaci
- La *drop out rate* può consentire di giudicare meglio l'importanza degli effetti avversi farmaco-correlati

Arm A – Unacceptable Adverse Events before and after June 2001 (OXC)



Eventi avversi indotti dai farmaci antiepilettici

- ~~Dose-dipendenti~~
- Reazioni idiosincrasiche
- Peggioramento delle crisi
- Cronici
- Interazioni avverse dei farmaci

Eventi avversi dose-dipendenti

- Correlati agli effetti farmacologici di un farmaco (prevedibili, dose-dipendenti, a comparsa all'inizio del trattamento)
- Più comuni, in genere interessano il SNC
 - fattori correlati al paziente (età, ...)
 - fattori correlati al farmaco
 - scelta del farmaco
 - dose
 - titolazione
- *Questi parametri devono essere personalizzati in base ai bisogni individuali dei pazienti*

Aspetti terapeutici distintivi nell'anziano

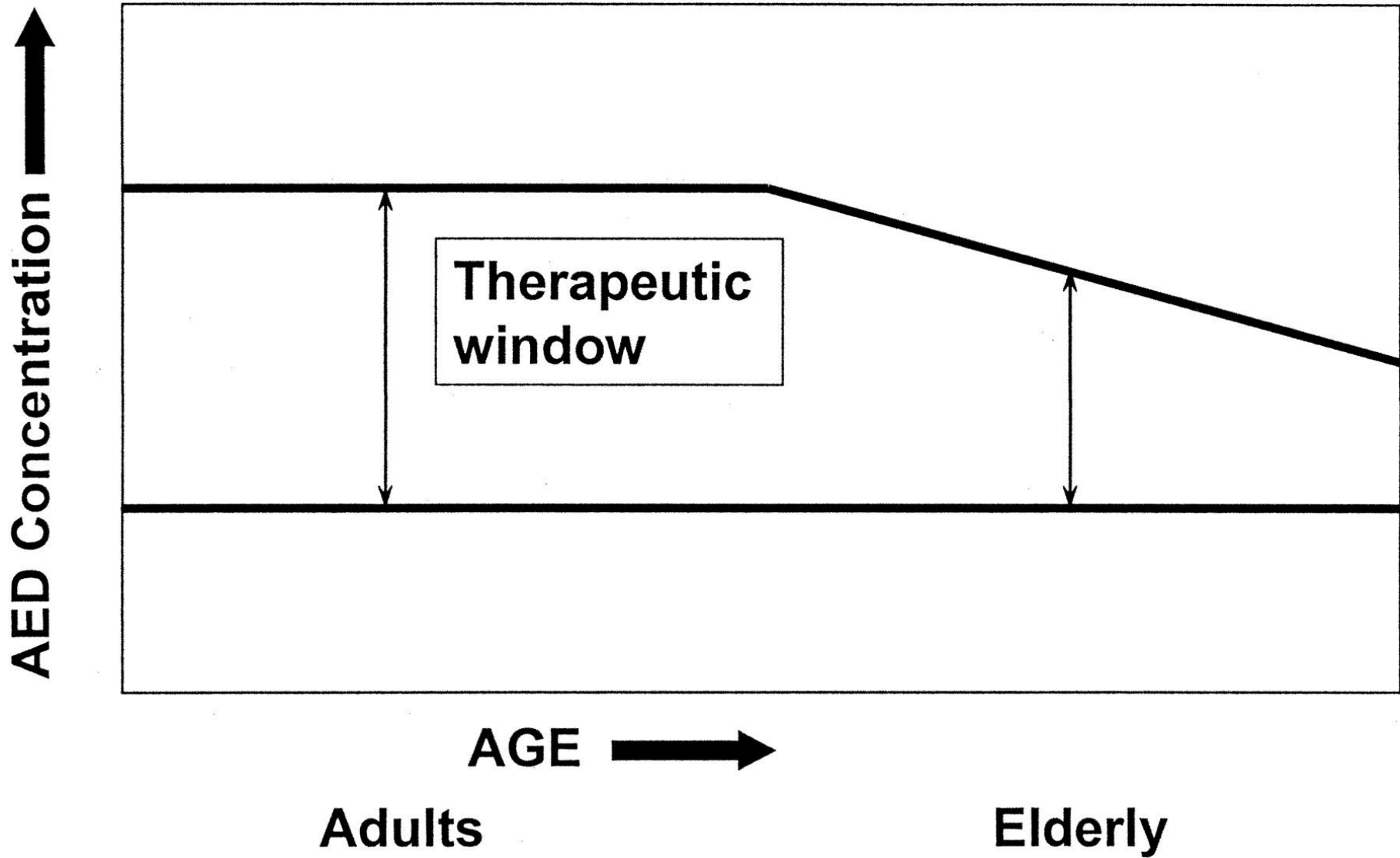
- Modificazioni età-correlate di farmacocinetica (FK) e farmacodinamica (PD) degli AEDs
- Sono efficaci dosi e concentrazioni inferiori
- La tollerabilità agli AEDs è inferiore rispetto ai giovani adulti
- Difficoltà a riconoscere gli eventi avversi da AEDs
- Coesistenza di altre patologie o altre terapie che possono interferire con AEDs e con l'epilessia
- Necessità di informazione e motivazione

Variazioni di farmaco-cinetica indotte dall'età

- *Assorbimento* (↑ PH gastrico, rallentato transito, riduzione superficie assorbimento)
- *Distribuzione* (alterazione legame alle proteine plasmatiche,ipoproteinemia)
- *Metabolismo* (riduzione metabolismo epatico 10% per decade dopo i 40 anni)
- *Eliminazione* (riduzione filtrazione glomerulare 10% per decade dopo i 40 anni)

Variazioni di farmaco-dinamica indotte dall'età

- ~~Maggiore sensibilità recettoriale ed alterazione dei meccanismi di omeostasi~~
- Aumento di sensibilità dell'anziano agli effetti dei farmaci antiepilettici sia a carico del sistema nervoso centrale che di altri apparati
- Utilizzo di dosi comparativamente inferiori, gradualità di titolazione, monitoraggio della quota libera



Efficacia e tollerabilità di AEDs nell'anziano

Gli anziani:

- ❖ rispondono ai farmaci a dosi e concentrazioni inferiori
- ❖ hanno un rischio maggiore di eventi avversi

Correlazione fra età e concentrazioni ottimali di CBZ e VPA

VA Cooperative Studies 118 & 264

Concentrazioni plasmatiche al termine degli studi

Età (anni)	CBZ (mg/L)	VPA (mg/L)
< 40 aa	7.8	43.7
40-64 aa	5.7	43.7
> 65 aa	3.7	31.0

Scelta del farmaco ed eventi avversi dose-dipendenti

- ~~Ogni farmaco antiepilettico ha un suo preciso~~ profilo di tollerabilità, che deve essere valutato in funzione delle caratteristiche individuali del paziente
- Caratteristiche relative alla storia clinica personale del soggetto (es. nefrolitiasi), peso, abitudini alimentari, precedenti eventi avversi ad altri farmaci, etc

Efficacy Spectrum of Available AEDs

All seizures & syndromes	All seizures except absences	Partial & tonic clonic	Absences only
Valproic acid	Phenobarbital	Carbamazepine*	Ethosuximide
Benzodiazepines	Primidone	Phenytoin*	
Lamotrigine* *		Oxcarbazepine*	
Topiramate (?)		Vigabatrin*	
Zonisamide (?)		Gabapentin*	
Levetiracetam (?)		Pregabalin*	
Rufinamide (?)		Tiagabine *	
Phelbamate (?)		Lacosamide	

May exacerbate myoclonic and absence seizures

Vigabatrin is also effective in infantile spasms

** Lamotrigine may aggravate severe myoclonic epilepsy

AEDs di prima generazione: profilo di tollerabilità

- CBZ: effetti acuti sul SNC, rash
- PHT: effetti acuti sul SNC, rash, tossicità cronica
- PB: sedazione, effetti cognitivi
- PRI: sedazione, effetti cognitivi
- ETS: disturbi gastroenterici
- VPA: disturbi gastroenterici, aumento di peso, tremore, trombocitopenia, epatiti

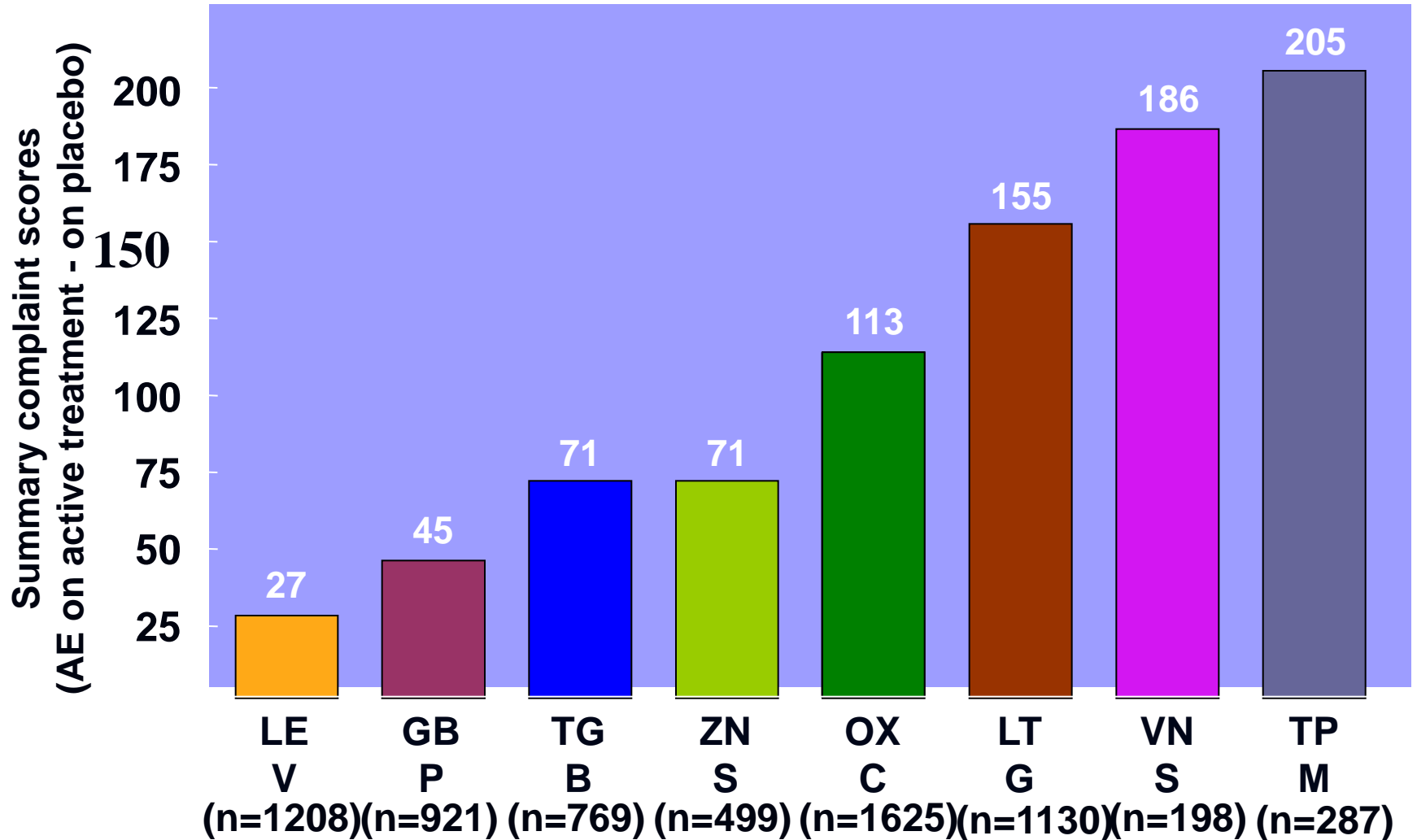
AEDs di seconda generazione: profilo di tollerabilità

- VGB: difetti del campo visivo, disturbi psichiatrici
- GBP: sonnolenza, turbe comportamentali (bambini)
- FLB: anemia aplastica, insufficienza renale
- TPM: problemi cognitivi, riduzione di peso, nefrolitiasi
- TGB: vertigini, psicosi, spike-wave stupor
- LTG: rash + reazioni da ipersensibilità (anche gravi)
- OXC: rash, iponatremia
- LEV: disturbi comportamentali, irritabilità
- PGB: vertigini, sonnolenza, aumento di peso
- ZNS: sonnolenza, atassia, anoressia, nefrolitiasi
- RUF: vertigini, nausea, diplopia, sonnolenza

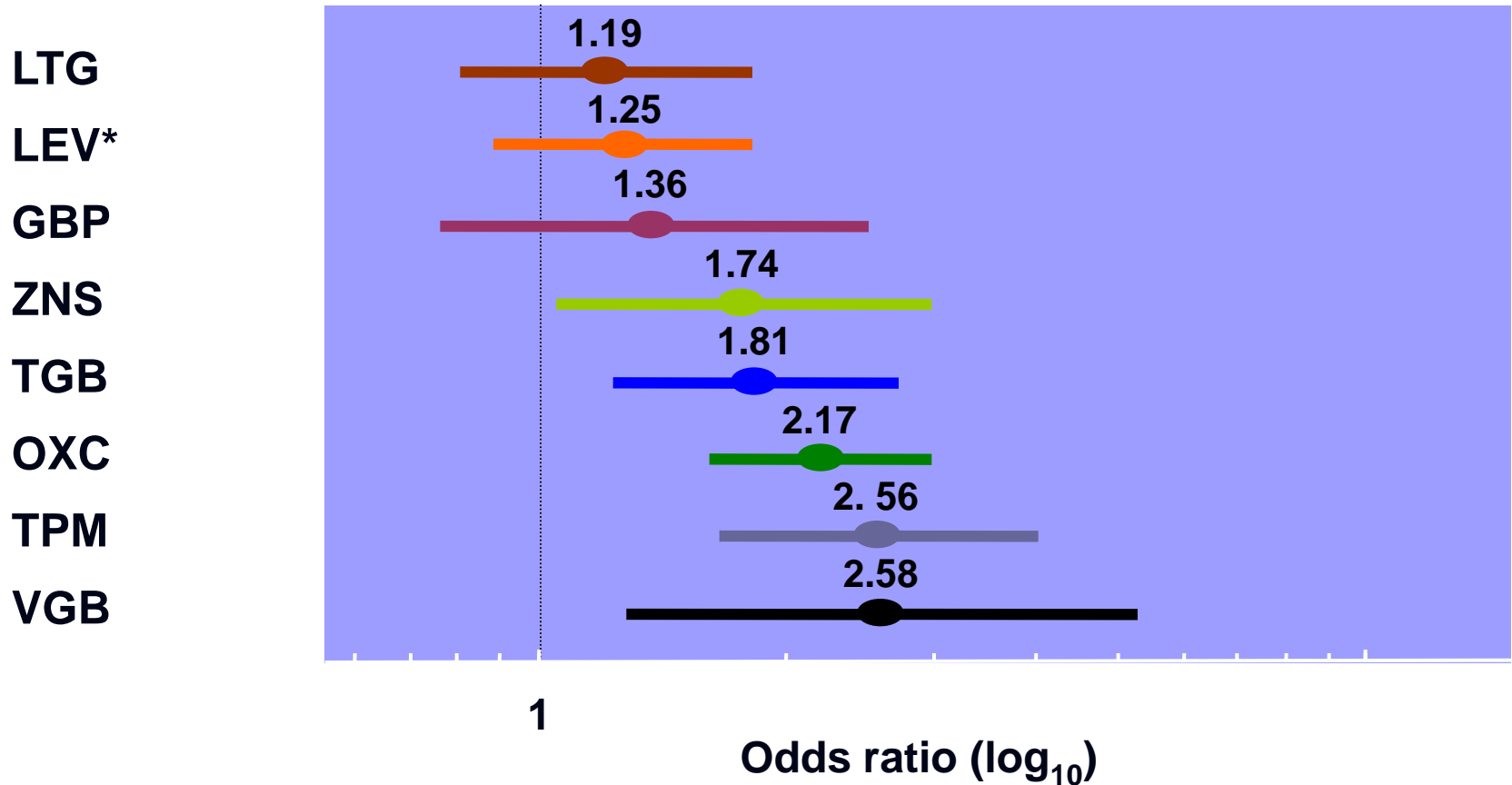
Efficacia e tollerabilità dei nuovi AEDs: trials clinici controllati in add-on Cochrane library 1.2001

AEDs	Studies (n°)	Doses (mg/d)	Pz. (n°)	Response OR	withdrawal OR
B	5	600-1800	997	1.93	1.05
LTG	11	75-500	1243	2.71	1.12
ZNS	3	100-400	499	2.07	1.74
OXC	2	600-2400	961	2..96	2.17
TGB	3	16-56	769	3.03	1.81
VGB	4	1000-6000	495	3.68	2.58
TPM	6	200-1000	743	4.06	2.57
LEV	4	1000-3000	1023	3.81	1.25

New AEDs: complaint scores at the recommended dosage



Odds ratios for withdrawal from add-on treatment



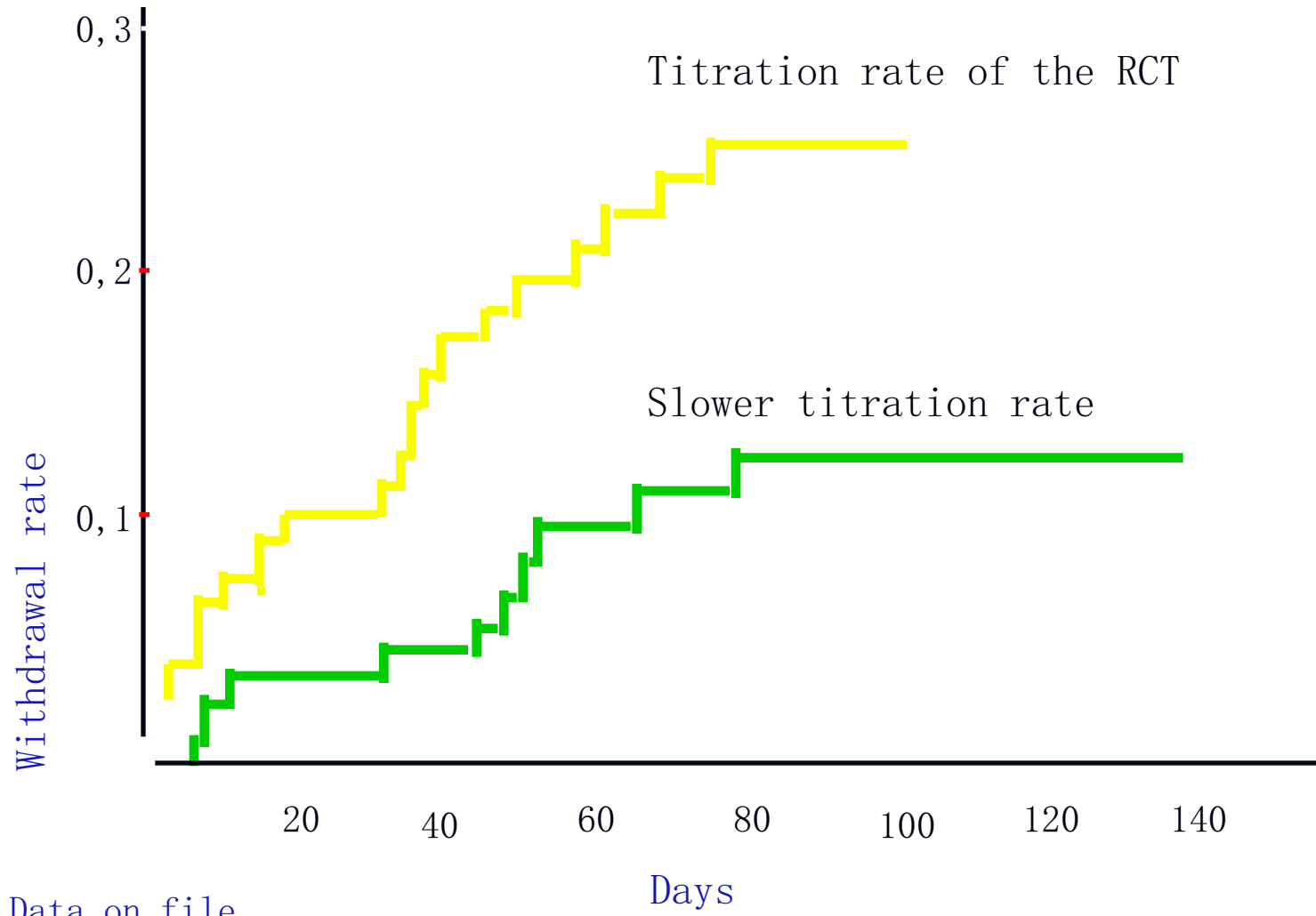
Dose/titolazione del farmaco ed eventi avversi dose-dipendenti

- E' altrettanto importante quanto la scelta del farmaco giusto!
- Alcuni farmaci richiedono una lenta titolazione e.g. CBZ, LTG, TPM e TGB
- La dose dovrebbe essere personalizzata in base alle necessità dei pazienti. Gli eventi avversi dose-dipendenti sono massimi all'inizio della terapia e tendono a ridursi nel tempo → arresta la titolazione o riduci la dose!
- Il monitoraggio dei livelli plasmatici può migliorare l'individualizzazione della dose

Randomized clinical trials: % of withdrawal for adverse events in relation to the dosage

	DOSAGE	% WITHDRAWAL
TPM	PL	5
	200-400	16
	600-1000	28
LEV	PL	6
	1000	7
	2000	14
	3000	9
OXC	PL	9
	600	12
	1200	36
	2400	67

TOPIRAMATE as add-on therapy: withdrawal rate as a function of the titration rate

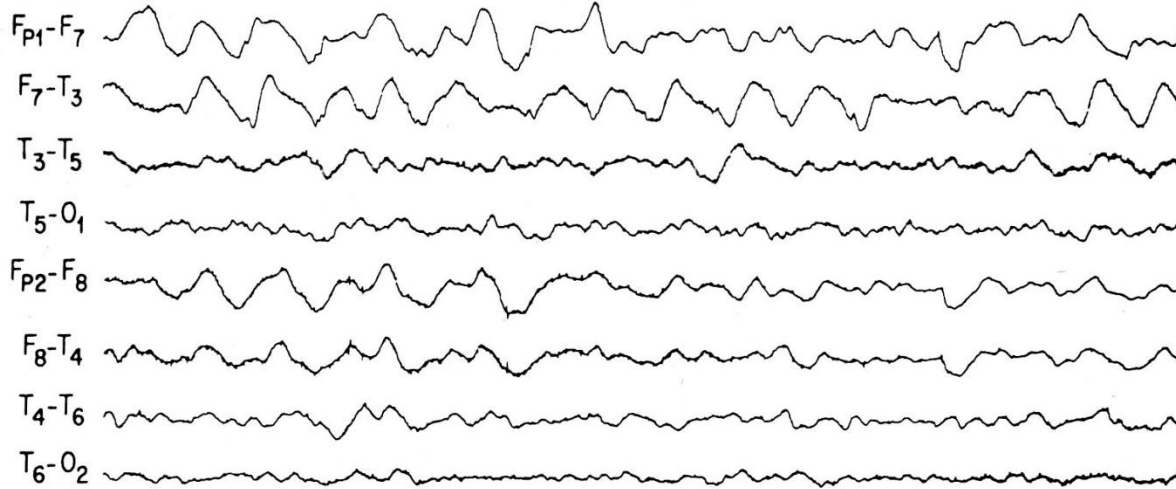


Data on file

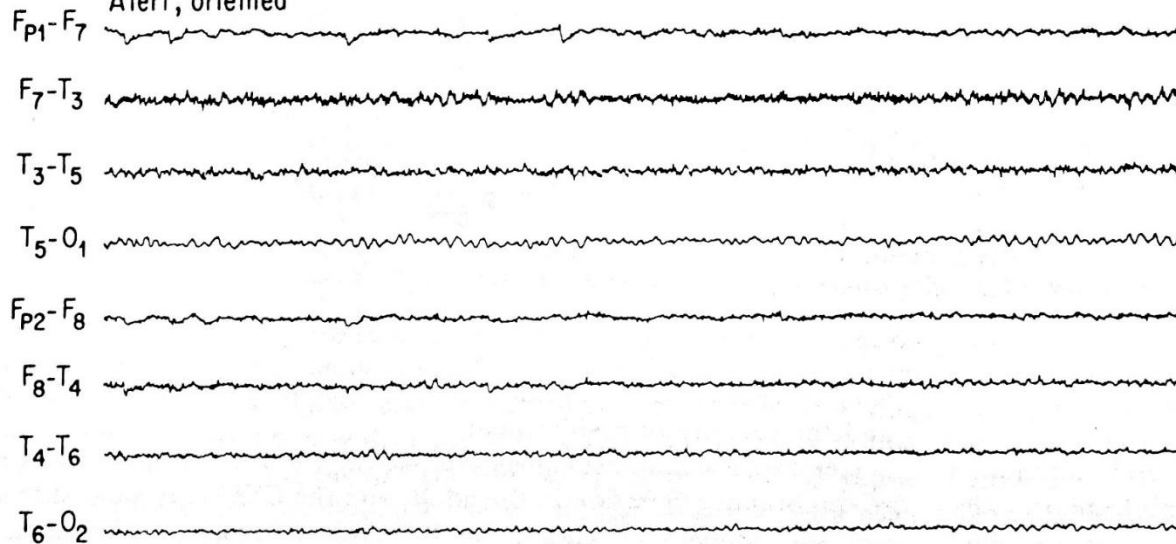
Eventi avversi sul SNC

- *Effetti avversi sulla vigilanza*
(sonnolenza → stupor, ++ PB, ma anche con i nuovi AEDs - - LTG)
- *Effetto dei farmaci antiepilettici sulle funzioni cognitive* (effetto negativo di PB sullo sviluppo cognitivo nel bambino – Farwell 90. Effetto di TPM su memoria e linguaggio – dosi e titolazione)
- *Effetto sul sistema vestibolocerebellare e sul tronco encefalico*
(disequilibrio, atassia, diplopia, oscillopsia, nistagmo da iperdosaggio di CBZ, PHT, OXC, LTG. Sintomi intermittenti con CBZ (formulazioni CR). PB e BDZ → atassia dopo sonnolenza. Dizziness possibile con gli altri AEDs - - LEV)
- *Effetti sulla motricità oculare*
(PB, PHT, CBZ, LTG, FLB possono causare disturbi motilità oculare, nistagmo → oftalmoplegia)

♀ Age: 20 Yr Ataxic, slurred speech, stuporous



Alert, oriented



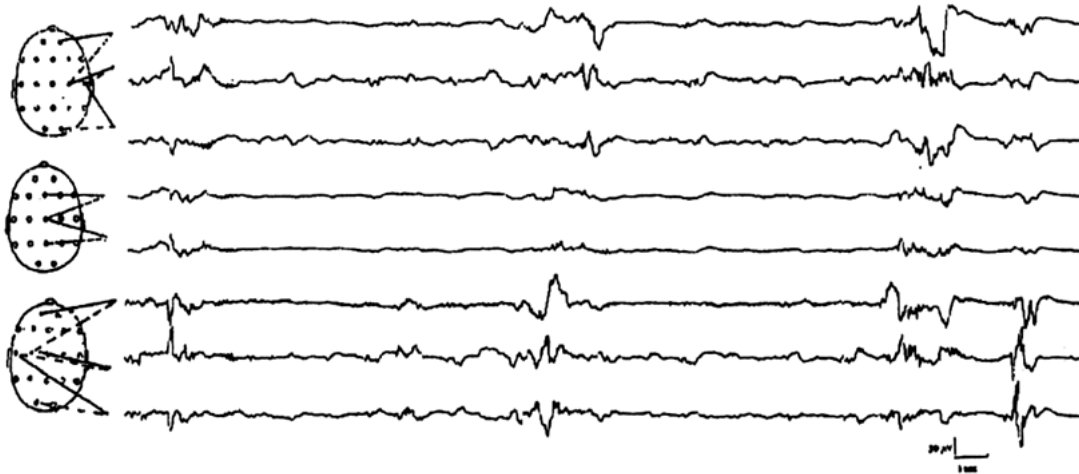
Pt had removal ⊕ temporal glioma 4 months ago

40 μ v
1 sec

Intossicazione da dintoia

G. E. female

A



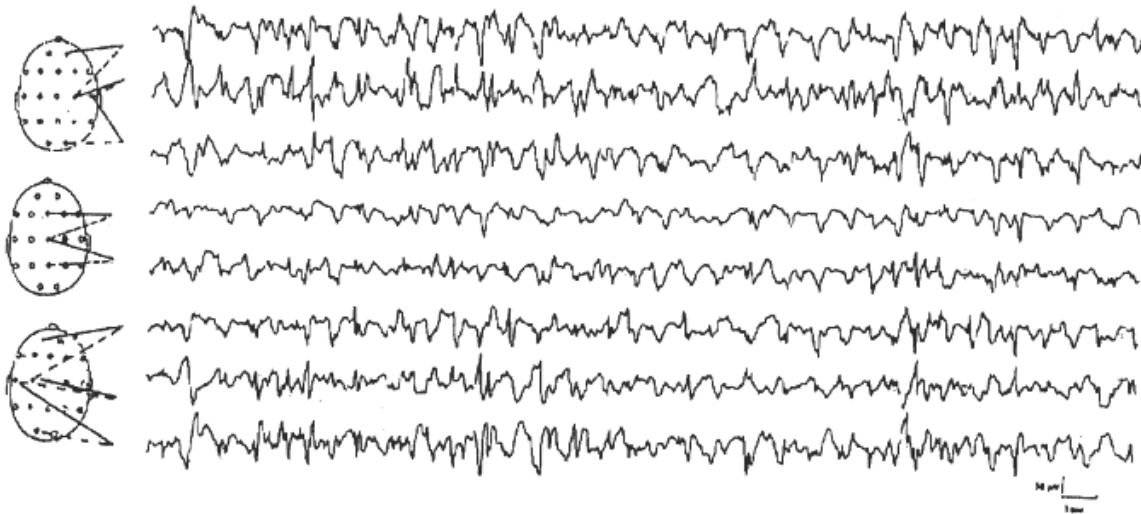
31.12.1994

B



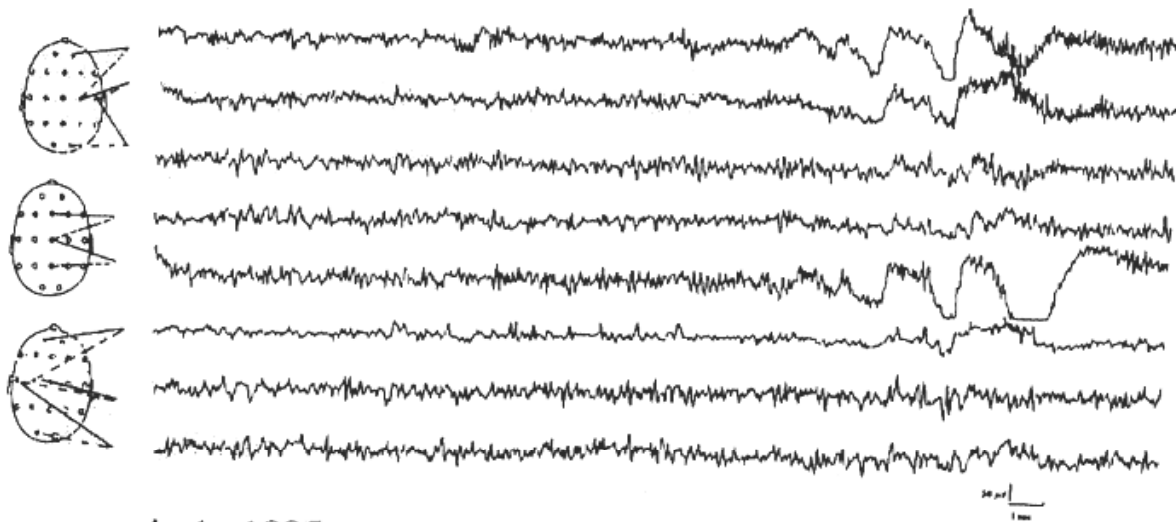
1.1.1995

C



2.1.1995

D



4.1.1995

Effetti avversi dose-dipendenti sul SNC, significativamente associati con il farmaco sperimentale

Farmaco	Evento avverso	RD	IC 95%
GBP	Sonnolenza	0.13	0.06 – 0.20
	Disequilibrio	0.11	0.07 – 0.15
LTG	Atassia	0.12	0.01 – 0.24
	Diplopia	0.12	0.00 – 0.24
	Disequilibrio	0.11	0.05 – 0.17
LEV	Sonnolenza	0.07	0.01 – 0.12
OXC	Diplopia	0.23	0.18 – 0.28
	Disequilibrio	0.20	0.14 – 0.27
	Sonnolenza	0.15	0.09 – 0.21
	Atassia	0.15	0.10 – 0.19
	Nistagmo	0.13	0.09 – 0.17
	Vertigine	0.08	0.05 – 0.12
	Fatica	0.07	0.02 – 0.12
	Tremore	0.05	0.01 – 0.08

Effetti avversi dose-dipendenti sul SNC, significativamente associati con il farmaco sperimentale

Farmaco	Evento avverso	RD	IC 95%
PGB	Disequilibrio	0.22	0.16 – 0.28
	Sonnolenza	0.11	0.07 – 0.15
	Atassia	0.10	0.06 – 0.14
	Fatica	0.04	0.01 – 0.08
TGB	Disequilibrio	0.18	0.06 – 0.30
	Alterazione cognitiva	0.06	0.01 – 0.12
TPM	Alterazione cognitiva	0.14	0.06 – 0.22
	Sonnolenza	0.09	0.04 – 0.14
	Disequilibrio	0.06	0.00 – 0.11
	Fatica	0.06	0.01 – 0.12
ZNS	Sonnolenza	0.06	0.02 – 0.11
	Disequilibrio	0.06	0.00 – 0.12

Alterazioni della motricità oculare osservate nel corso di episodi di intossicazione con alcuni antiepilettici

PB	Oftalmoplegia internucleare Nistagmo verticale Alterazione della vergenza Oftalmoplegia totale o parziale
PHT	Nistagmo evocato dello sguardo Nistagmo verticale (Downbeat) Spasmo della convergenza Nistagmo alternante periodico
CBZ	Nistagmo evocato dello sguardo Crisi oculogire Oftalmoplegia totale o parziale
LTG	Nistagmo rotatorio
FLB	Nistagmo verticale (Downbeat)

Eventi avversi sul SNC

-
- *Effetti extrapiramidali*
(discinesie e movimenti coreoatetoidi, ++ PHT, parkinsonismo ++ VPA, tics \pm LTG e CBZ)
 - *Mioclono*
(PHT, CBZ, VGB aggravano/inducono mioclono nelle EGI. VPA causa mioclono nella encefalopatia iperammoniemica, LTG aggrava mioclono nella epilessia mioclonica severa/epilessia mioclonica giovanile. GBP e PGB inducono mioclonie non epilettiche)
 - *Tremore*
(VPA, TGB)

Effetti avversi sul sistema extrapiramidale degli antiepilettici

Farmaco	Discinesie	Parkinson	Tics
Fenitoina	****	*	*
Carbamazepina	*	-	* * *
Fenobarbital	*	-	*
Acido valproico	-	* * *	-
Etosuccinimide	*	-	-
Felbamato	*	-	-
Gabapentin	* *	-	-
Lamotrigina	*	-	* *
Tiagabina	*	-	-
Vigabatrin	*	-	-

Disturbi psichiatrici in epilessia

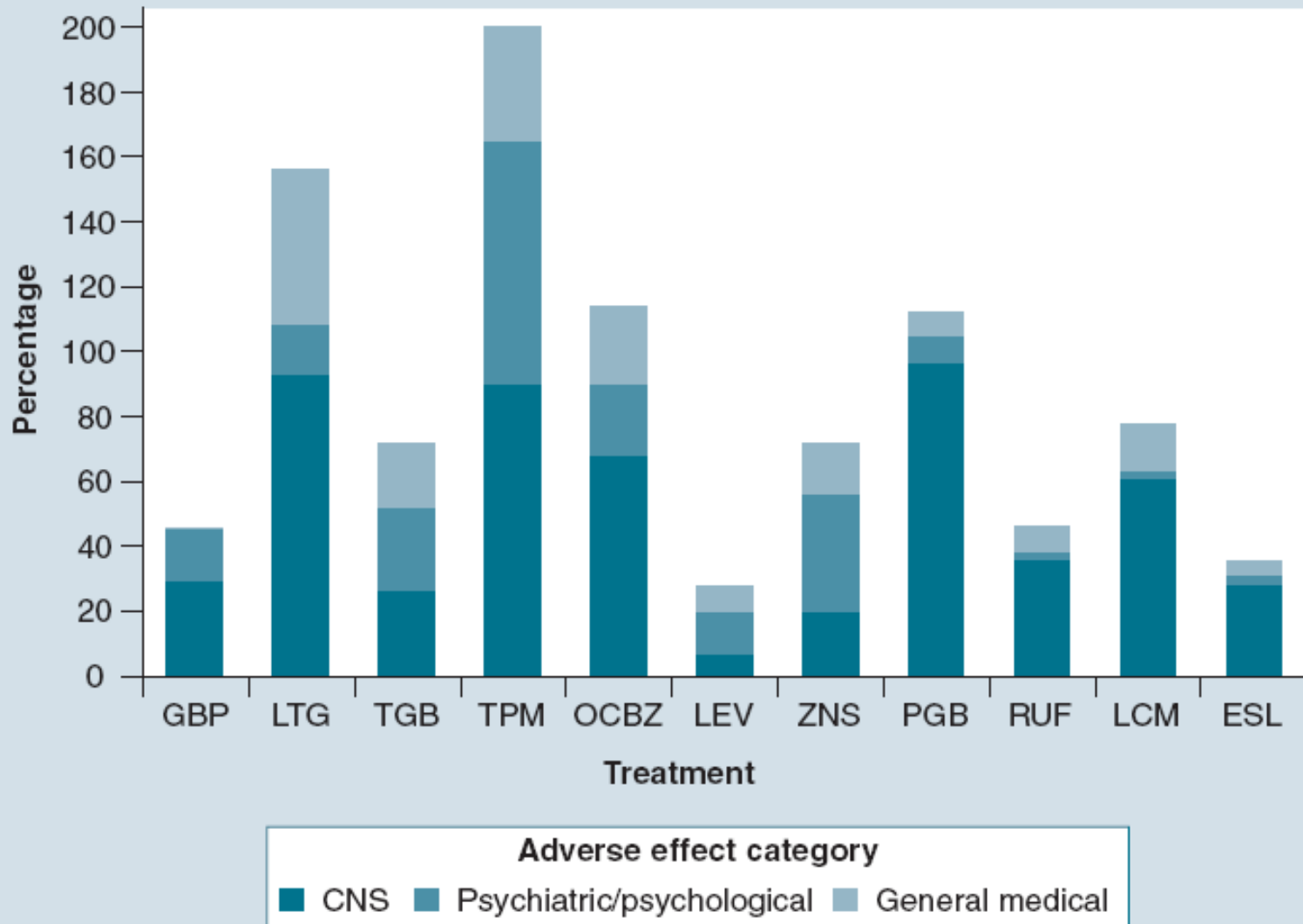
- ~~Psicosi da normalizzazione forzata (etosuccimide)~~
- Depressione (VGB, TGB, TPM, ZNS)
- Psicosi (VGB, TGB, TPM, ZNS)
- Turbe comportamentali (LEV)

Disturbi di tipo psichiatrico osservati in corso di trattamento con i nuovi farmaci

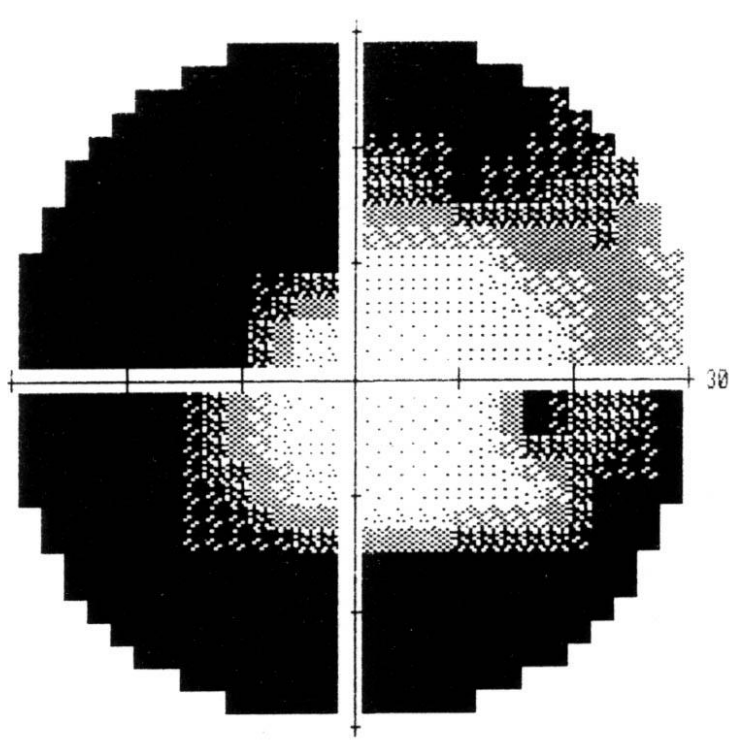
Farmaco	Psicosi	Disturbi umore	Disturbi comportamentali
Vigabatrin	***	* * *	**
Topiramato	**	*	*
Tiagabina	**	* *	-
Zonisamide	**	* *	*
Levetiracetam	*	*	**
Lamotrigina	*	-	*
Felbamato	*	-	*
Gabapentin	-	-	* *
Oxcarbazepina	-	-	-
Pregabalin	-	-	-

Depressione ed epilessia

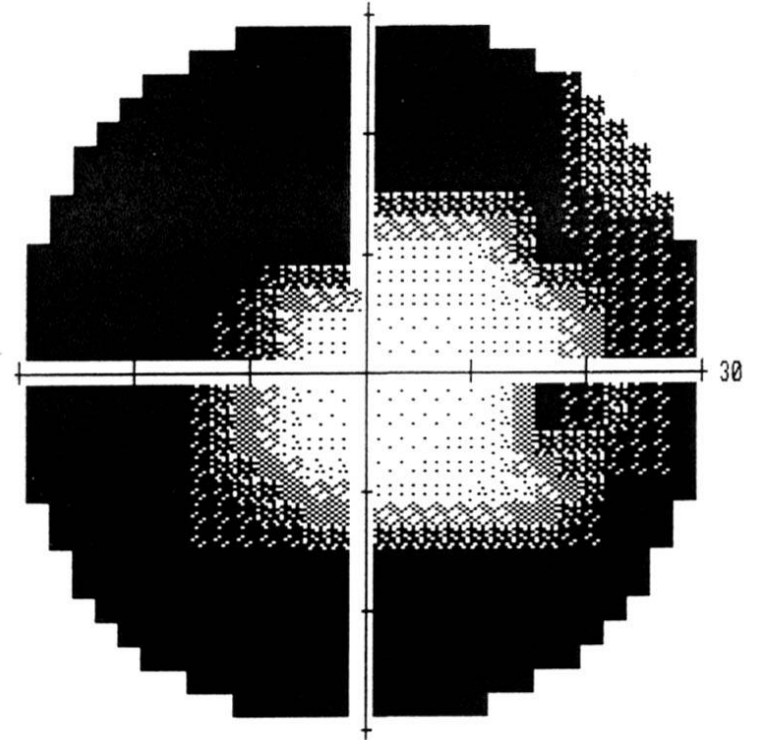
- La depressione è più frequente nelle persone con epilessia (20-22% fino al 40% in popolazioni selezionate farmacoresistenti)
- Il rischio di suicidio è 3-5 volte più elevato nelle persone con epilessia
- Nel 2008 warning della FDA sulla esistenza di un rischio (odds ratio for suicidal behaviour e ideation) collegato all'uso di AEDs pari a 1.8.
- Non vi sono dati conclusivi e gli studi appaiono di difficile interpretazione.



Retinopatia da vigabatrin: 40% dei paz esposti, effetto retinotossico da eccesso del tono gabaergico nella retina, irreversibile, correlata alla dose e durata di terapia



OD 1996



OD 1997

TL, 28 aa (10 aa di esposizione a VGB 3000 mg/d)

Criteria and difficulties for drug-induced seizure worsening

Guerrini, 2002

Clear-cut increase in seizure frequency or appearance of new seizure types upon administration of the drug

Reversibility upon its discontinuation or reduction

- Fluctuations in severity may be frequent in severe epilepsies, especially in children

- Tapering of an AED while introducing another can lead to seizure exacerbation

- ~ 10-15% of patients have >50% seizure increase following addition of placebo (*Ahnut et al, 1994; Messenheimer et al, 1994*).

- Unequivocal demonstration may be unethical

Drug

Syndrome

Possible worsening

Carbamazepine

Absence epilepsy
Juvenile myoclonic epilepsy
Progressive Myoclonus E.
Rolandic Epilepsy

Absences, myoclonus
Myoclonic seiz., GTCs
Myoclonus
CSWS, negative myoclonus

Phenytoin

Absence epilepsy
Progressive Myoclonus E

Absences,
Cerebellar syndrome

Phenobarbitone

Absence epilepsy

At high doses, absences

Benzodiazepines

Lennox-Gastaut syndrome

Tonic seizures (IV)

D r u g

S y n d r o m e

P o s s i b l e w o r s e n i n g

V i g a b a t r i n

A b s e n c e e p i l e p s y

A b s e n c e s

E p i l e p s i e s w i t h m y o c l o n u s

M y o c l o n u s

G a b a p e n t i n

A b s e n c e e p i l e p s y

A b s e n c e s

E p i l e p s i e s w i t h m y o c l o n u s

M y o c l o n u s

L a m o t r i g i n e

S e v e r e m y o c l o n i c e p i l e p s y

A t h i g h d o s a g e

J u v e n i l e m y o c l o n i c e p i l e p s y

M y o c l o n i c s e i z . , G T C s

LTG in Severe Myoclonic Epilepsy (Dravet's syndrome) (II)

Cumulative effects of LTG on the main seizure types (21 patients)

Main seizure type		> 50 % worsening	> 50 % improvement	no change
Myoclonic	18	6	2	10
Absence	12	0	0	12
Gen Clonic	10	3	1	6
Gen TC	12	3	3	6
CP	5	1	0	4
SP	5	0	1	4
UC1	5	2	1	2

Legend: Gen=generalized; TC=tonic-clonic; CP=complex partial; SP=simple partial; UC1=unilateral clonic

Exacerbation of juvenile myoclonic epilepsy with lamotrigine

A. Biraben, MD; H. Allain, MD; J.M. Scarabin, MD; S. Schüeck, MD; and G. Edan, MD

Table Patient characteristics

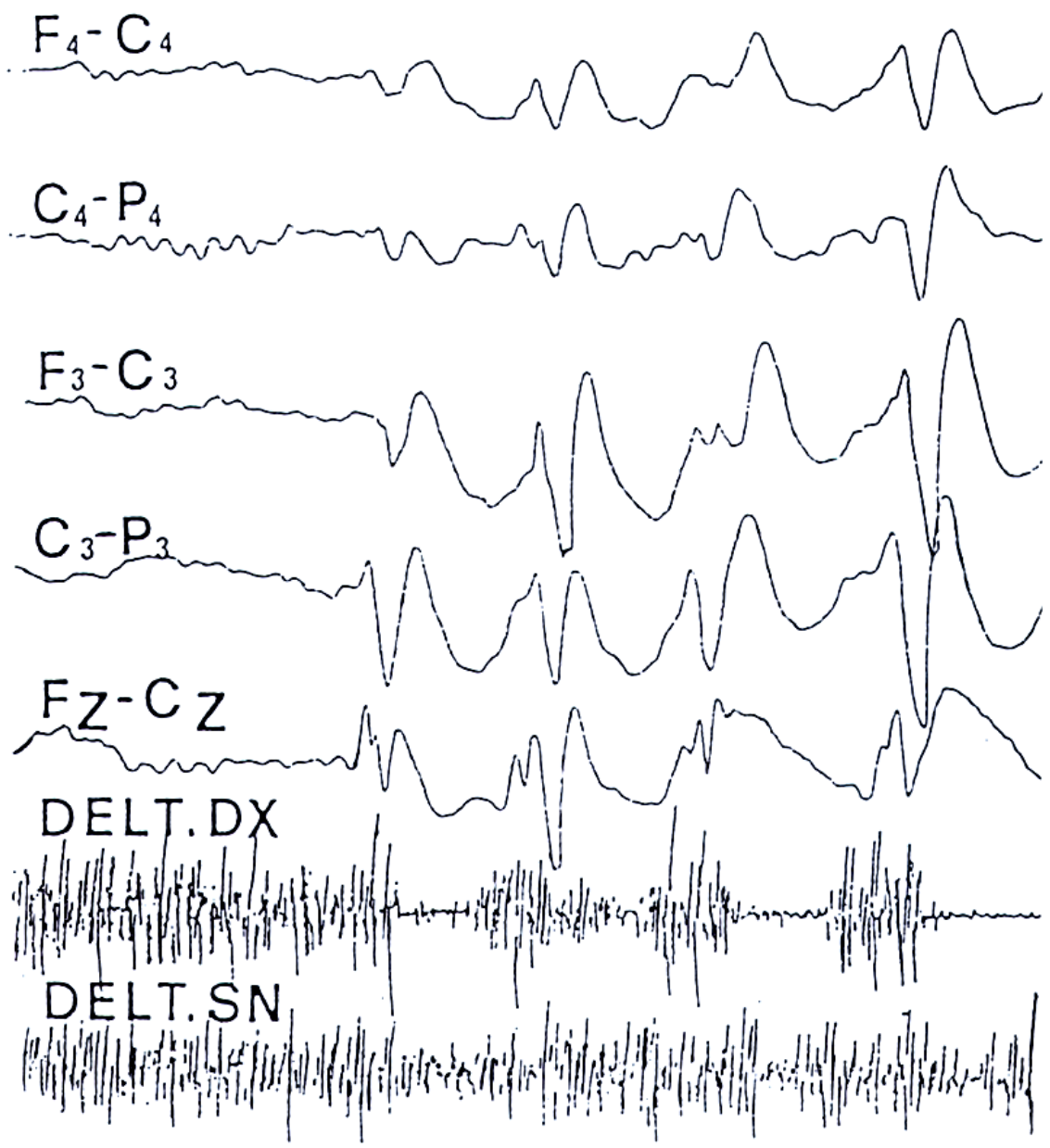
Patient	Age, y	Age at disease onset, y	First intention treatment, daily dosage	Reasons for switch	LTG monotherapy daily dosage; duration, mo	Clinical consequences	Cootherapy LTG-VPA daily dosage; duration, mo	Effect	Final drug strategy daily dosage; duration, mo
1	30	19	VPA, 750 mg	Inefficiency/ poor compliance			LTG 200 mg; VPA 2 g; 6	↑ M ↑ CGTC	VPA 2 g; 12
2	16	15	VPA, 1.5 g	Somnolence	200 mg; 5	↑ M ↑ CGTC	LTG 150 mg; VPA 1 g; 2	↑ M ↑ CGTC	VPA 1 g; 6
3	32	18	VPA, 1750 mg	Teratogenicity			LTG 150 mg; VPA 500 mg; 5	↑ M	Topiramate 150 mg; 2 (inefficient; increased dosage)
4	23	18	VPA, 2 g	Somnolence	400 mg; 22	↑ M ↑ CGTC			VPA 1 g; 6
5	25	16	VPA, 2 g	Weight gain 20 kg	200 mg; 3	↑ M	VPA 1 g; LTG 200 mg; 5	↑ M	Clobazam; pregnancy
6	29	15	VPA, 2 g	Inefficiency/ poor compliance			LTG 150 mg; VPA 2 g; 6	↑ M ↑ CGTC	VPA 2 g; clobazam 5 mg; 12
7	25	12	VPA, 1 g	Weight gain, hair loss, memory disorders	400 mg; 11	↑ M			Topiramate 200 mg; 3

LTG = lamotrigine; VPA = valproate; M = myoclonus; CGTC = generalized tonic-clonic seizures.

-
- Survey of 28 consecutive patients with JME:
 - 19 (68%) showed aggravation of seizures, especially myoclonic jerks
 - two developed myoclonic status
 - Survey of 40 consecutive patients with rolandic epilepsy:
 - Only one (2.5%) showed aggravation of seizures

Conclusioni

- ~~Eventi avversi dose-dipendenti: i più comuni effetti collaterali, in genere a carico del SNC~~
- Importanza della scelta del farmaco, formulazione, dose e titolazione (start slow, go slow) al fine di minimizzare gli eventi avversi
- Attenzione agli effetti psichiatrici dei AEDs



1 second

Effetti avversi dose-dipendenti sul SNC, significativamente associati con il farmaco sperimentale

Farmaco	Evento avverso	RD	IC 95%
GBP	Sonnolenza	0.13	0.06 – 0.20
	Disequilibrio	0.11	0.07 – 0.15
LTG	Atassia	0.12	0.01 – 0.24
	Diplopia	0.12	0.00 – 0.24
	Disequilibrio	0.11	0.05 – 0.17
LEV	Sonnolenza	0.07	0.01 – 0.12
OXC	Diplopia	0.23	0.18 – 0.28
	Disequilibrio	0.20	0.14 – 0.27
	Sonnolenza	0.15	0.09 – 0.21
	Atassia	0.15	0.10 – 0.19
	Nistagmo	0.13	0.09 – 0.17
	Vertigine	0.08	0.05 – 0.12
	Fatica	0.07	0.02 – 0.12
	Tremore	0.05	0.01 – 0.08

Effetti avversi dose-dipendenti sul SNC, significativamente associati con il farmaco sperimentale

Farmaco	Evento avverso	RD	IC 95%
PGB	Disequilibrio	0.22	0.16 – 0.28
	Sonnolenza	0.11	0.07 – 0.15
	Atassia	0.10	0.06 – 0.14
	Fatica	0.04	0.01 – 0.08
TGB	Disequilibrio	0.18	0.06 – 0.30
	Alterazione cognitiva	0.06	0.01 – 0.12
TPM	Alterazione cognitiva	0.14	0.06 – 0.22
	Sonnolenza	0.09	0.04 – 0.14
	Disequilibrio	0.06	0.00 – 0.11
	Fatica	0.06	0.01 – 0.12
ZNS	Sonnolenza	0.06	0.02 – 0.11
	Disequilibrio	0.06	0.00 – 0.12

Alterazioni della motricità oculare osservate nel corso di episodi di intossicazione con alcuni antiepilettici

PB	Oftalmoplegia internucleare Nistagmo verticale Alterazione della vergenza Oftalmoplegia totale o parziale
PHT	Nistagmo evocato dello sguardo Nistagmo verticale (Downbeat) Spasmo della convergenza Nistagmo alternante periodico
CBZ	Nistagmo evocato dello sguardo Crisi oculogire Oftalmoplegia totale o parziale
LTG	Nistagmo rotatorio
FLB	Nistagmo verticale (Downbeat)

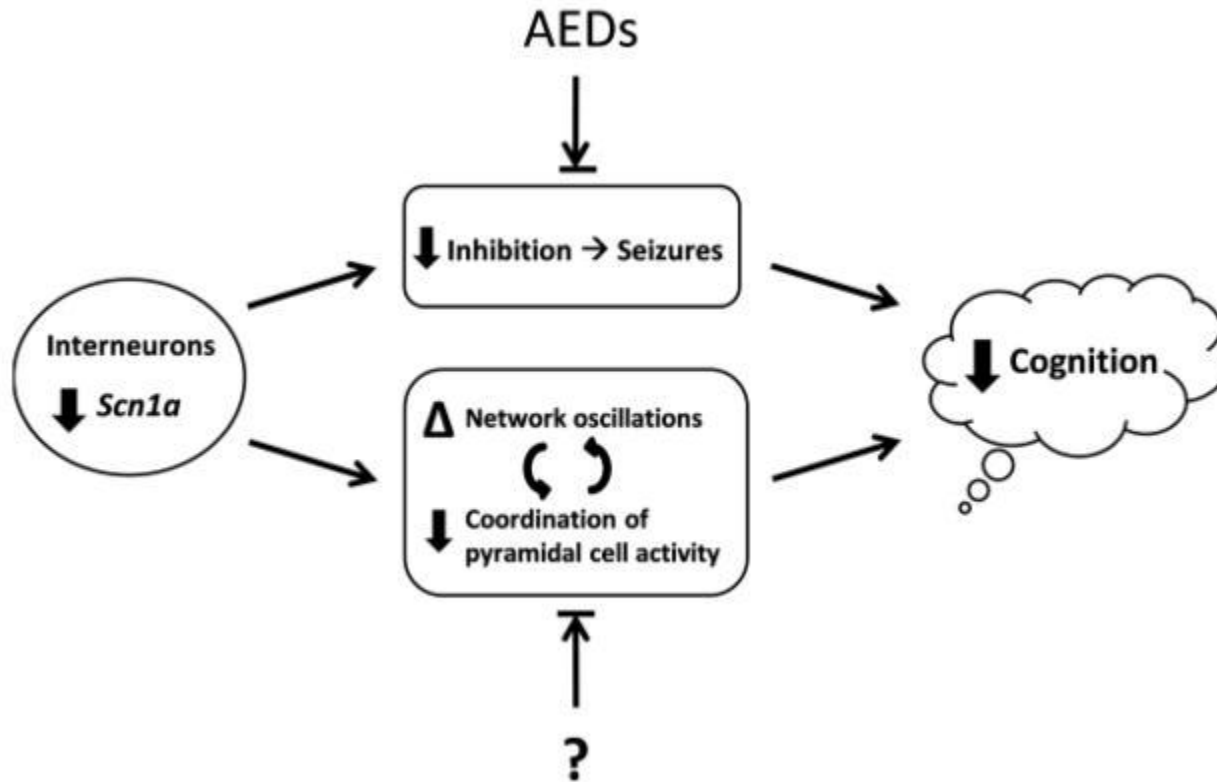
Eventi avversi sul SNC

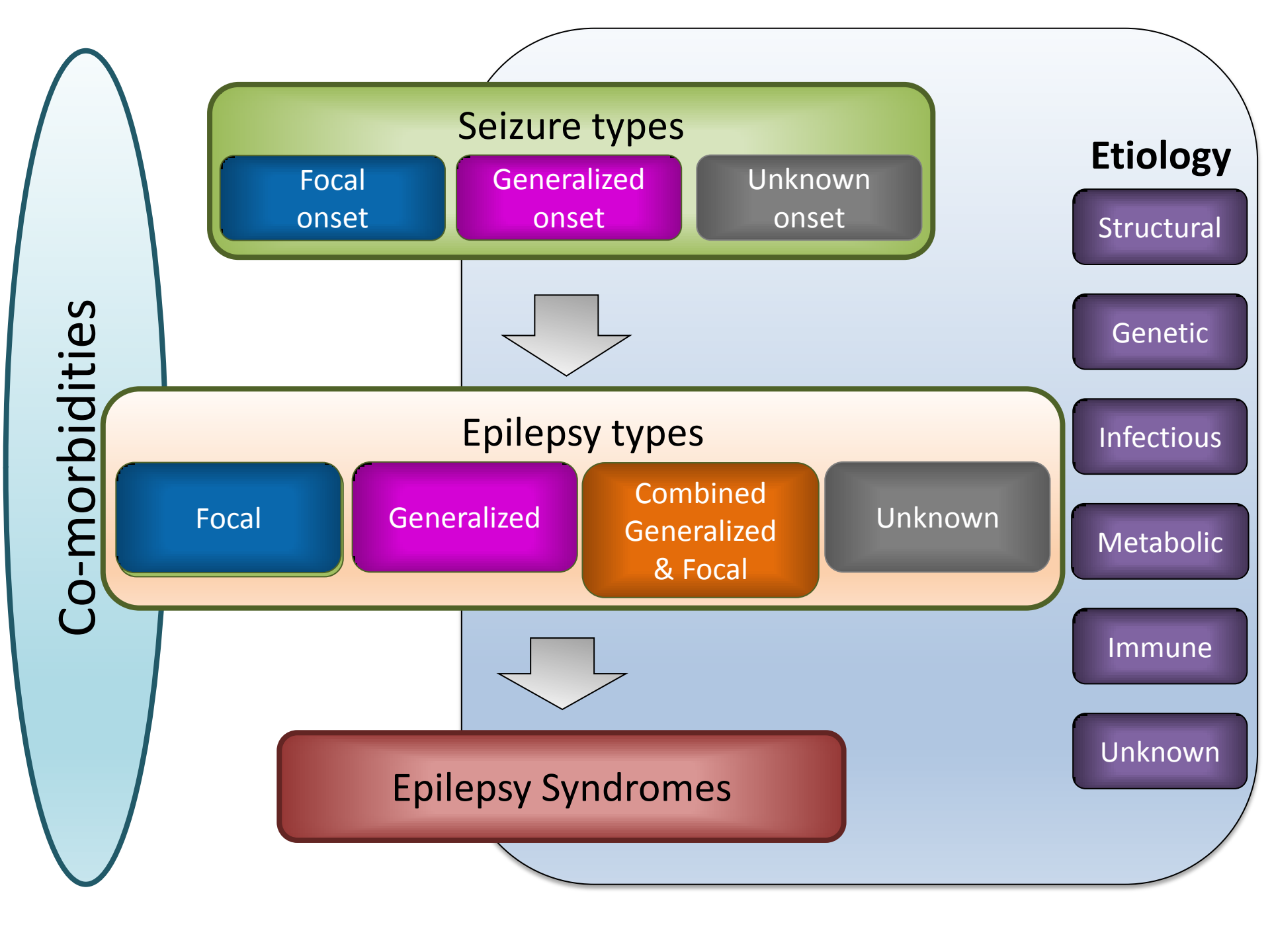
- *Effetti extrapiramidali*
(discinesie e movimenti coreoatetoidi, ++ PHT, parkinsonismo ++ VPA, tics \pm LTG e CBZ)
- *Mioclono*
(PHT, CBZ, VGB aggravano/inducono mioclono nelle EGI. VPA causa mioclono nella encefalopatia iperammoniemica, LTG aggrava mioclono nella epilessia mioclonica severa/epilessia mioclonica giovanile. GBP e PGB inducono mioclonie non epilettiche)
- *Tremore*
(VPA, TGB)

Effetti avversi sul sistema extrapiramidale degli antiepilettici

Farmaco	Discinesie	Parkinson	Tics
Fenitoina	****	*	*
Carbamazepina	*	-	* * *
Fenobarbital	*	-	*
Acido valproico	-	* * *	-
Etosuccinimide	*	-	-
Felbamato	*	-	-
Gabapentin	* *	-	-
Lamotrigina	*	-	* *
Tiagabina	*	-	-
Vigabatrin	*	-	-

Epilepsy Behav. 2012 Mar; 23(3): 177–186.





Seizure types

Focal onset

Generalized onset

Unknown onset

Etiology

Structural

Genetic

Infectious

Metabolic

Immune

Unknown

Epilepsy types

Focal

Generalized

Combined
Generalized
& Focal

Unknown

Epilepsy Syndromes

Co-morbidities