Levetiracetam nell'epilessia generalizzata

Data 03 novembre 2008
Categoria neurologia

Levetiracetam è un trattamento aggiuntivo ben tollerato ed efficace nel controllare le convulsioni miocloniche e tutti i tipi di convulsioni in pazienti con epilessia generalizzata.

L'epilessia giovanile mioclonica (juvenile myoclonic epilepsy, JEM) è la forma più comune di epilessia generalizzata idiopatica (idiopathic generalized epilepsy, IGE). I pazienti affetti da JEM richiedono un trattamento con farmaci antiepilettici (antiepileptic drugs, AED) per tutta la vita, anche in assenza di convulsioni, a causa dell'alto tasso di recidive dopo la sospensione dei farmaci.
L'acido valproico è attualmente il farmaco di prima linea in monoterapia per il trattamento della JEM. Ad oggi non sono stati pubblicati risultati di studi clinici randomizzati e controllati in cui siano state valutate l'efficacia e la sicurezza di terapie aggiuntive delle convulsioni miocloniche con altri antiepilettici.
Levetiracetam è un AED di più recente introduzione (*), attualmente utilizzato come terapia aggiuntiva delle convulsioni ad esordio parziale, con o senza generalizzazione secondaria in adulti o bambini di età = 4 affetti da epilessia (**).
Lo studio di Noachtar et al. ha avuto lo scopo di valutare l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità di levetiracetam 3000 mg/die come terapia aggiuntiva della IGE in pazienti con convulsioni miocloniche non pienamente controllate dalla terapia con un solo AED. È uno studio randomizzato, in doppio cieco, contro placebo a gruppi paralleli, iniziato nel settembre 2001 e terminato nel dicembre 2004, svolto in 37 centri di 14 Paesi, inclusa l'Italia.

Lo studio ha previsto un baseline period prospettico di 8 settimane, nel quale i pazienti hanno assunto, in singolo cieco, placebo. Successivamente, sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere levetiracetam o placebo.
Il trattamento con levetiracetam è stato iniziato con una dose di 1000 mg/die, aumentata, ad intervalli di 2 settimane, a 2000 mg/die e poi a 3000 mg/die, durante un periodo di up-titration di 4 settimane seguito da un evaluation period di 12 settimane. È stata prevista un'unica opzione di riduzione del dosaggio a 2000 mg/die durante la prima settimana dell'evaluation period. I pazienti hanno assunto un solo AED concomitante a dose fissa. Levetiracetam è stato poi down-titrated riducendo il dosaggio di 1000 mg/die ogni 2 settimane fino ad esaurimento del dosaggio.

Il parametro primario di efficacia è stato il tasso di risposta alla terapia con una riduzione =50% dei giorni con convulsioni miocloniche/settimana durante il periodo di trattamento (periodi di up-titration e evaluation) rispetto al basale. Parametri di efficacia secondari sono stati la percentuale di pazienti che rispondevano alla terapia, in termini di giorni con convulsioni di tutti i tipi/settimana; la riduzione media percentuale, rispetto al basale, nel numero di giorni con convulsioni miocloniche/settimana e con convulsioni di tutti i tipi/settimana (nel periodo di trattamento); la percentuale di pazienti che non hanno avuto convulsioni miocloniche oppure di tutti i tipi durante il periodo di trattamento.
Al termine dell'evaluation period, sia i ricercatori sia i pazienti hanno compilato una scala di valutazione globale (Global Evaluation Scale, GES). I pazienti di età >16 anni hanno compilato anche il Quality of Life in Epilepsy Questionnarie (QoLIE-31-P), ponderato sul paziente, sia al termine del baseline period che dell'evaluation period. Gli eventi avversi sono stati registrati dai pazienti sia spontaneamente sia a richiesta degli sperimentatori durante ciascuna visita.

Le valutazioni di efficacia sono state condotte su 120 pazienti (levetiracetam, n=60; placebo, n=60) con caratteristiche demografiche ben bilanciate (età ˜ 25 anni; 36% maschi; 75% caucasici), con diagnosi di IGE e con esperienza di convulsioni miocloniche: la maggior parte dei soggetti ha avuto diagnosi di JEM (levetiracetam 88.5%; placebo 98.3%) da parte degli sperimentatori.
Gli AED concomitanti maggiormente assunti sono stati acido valproico (57.9%) e lamotrigina (26.4%).

Durante le 16 settimane di trattamento, il 58.3% dei pazienti nel gruppo levetiracetam (23.3% in quello placebo) ha mostrato una riduzione di almeno il 50% rispetto al basale nel numero giorni con convulsioni miocloniche/settimana ($p < 0.001$). Nello stesso periodo, il 56.7% dei pazienti con levetiracetam (21.7% di quelli con placebo) ha mostrato una riduzione di almeno il 50% rispetto al basale nel numero di giorni con convulsioni di tutti i tipi/settimana ($p < 0.001$).
Nello stesso periodo, il 16.7% nel gruppo levetiracetam (2% nel gruppo placebo) non ha avuto convulsioni miocloniche ($p = 0.03$) e il 13.3% non ha avuto alcun tipo di convulsioni (0% nel gruppo placebo; $p = 0.006$).

Il 72.9% dei pazienti nel gruppo levetiracetam (55.2% nel gruppo placebo) ha mostrato un miglioramento della malattia valutata dagli sperimentatori con la GES. Al contrario, l'1.7% dei pazienti nel gruppo levetiracetam e l'8.6% in quello placebo hanno mostrato un leggero (levetiracetam), leggero o moderato (placebo) peggioramento della malattia. Risultati coerenti sono stati riportati dai pazienti con lo stesso tipo di valutazione.

Il trattamento con levetiracetam ha determinato un miglioramento nella qualità di vita indicato dall'incremento sia nel punteggio HRQoL complessivo che in quello delle sottoscale e degli item sullo stato di salute. In particolare i miglioramenti maggiori sono stati riportati sulle scale relative allo stato di salute e in quelle riferite alla preoccupazione associata alle convulsioni.

Durante il periodo di trattamento, una percentuale di pazienti simile nei due gruppi (levetiracetam 75% vs placebo 60%) ha avuto almeno un evento avverso che ha richiesto una terapia d'emergenza. Tra questi, il mal di testa è stato il più

comune seguito dalla sonnolenza, dal dolore al collo e dalla faringite. Tra gli eventi avversi la sonnolenza e il dolore al collo sono risultati più frequenti nel gruppo levetiracetam rispetto a quello placebo.

I risultati di questi studio mostrano che levetiracetam è un trattamento aggiuntivo ben tollerato ed efficace nel controllare le convulsioni miocloniche e tutti i tipi di convulsioni in pazienti con diagnosi di IGE.

(*) Levetiracetam è stato approvato dall'EMEA il 29 settembre 2000.
(**) Levetiracetam in Italia è commercializzato come Keppra®, ed è indicato come monoterapia nel trattamento delle crisi parziali con o senza generalizzazione secondaria in pazienti a partire dai 16 anni di età con epilessia di nuova diagnosi.
È indicato quale terapia aggiuntiva:
- nel trattamento delle crisi parziali con o senza secondaria generalizzazione in adulti e bambini a partire dai 4 anni di età con epilessia;
- nel trattamento delle crisi miocloniche in adulti ed adolescenti a partire dai 12 anni di età con epilessia mioclonica giovanile;
- nel trattamento delle crisi tonico-cloniche generalizzate primarie in adulti e adolescenti a partire dai 12 anni di età con epilessia generalizzata idiopatica.

Dottor Gianluca Miglio

Riferimento bibliografico

Noachtar et al., Levetiracetam for the treatment of idiopathic generalized epilepsy with myoclonic seizures. Neurology 2008;70:607-16.

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [url]http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php/[/url]