

## Relazione di revisione di IL TRATTAMENTO DELL'EPILESSIA IN Età PEDIATRICA

**Dottor Antonio Addis, Farmacologo, Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale – Regione Lazio**

### **Il Trattamento dell'epilessia in età pediatrica: come formulare raccomandazioni rigorose dove le prove di efficacia e le schede tecniche dei farmaci non aiutano**

Il trattamento farmacologico dell'epilessia in età pediatrica amplifica e mette in luce un fenomeno ricorrente nella cura delle patologie nel bambino e nell'adolescente: spesso non sono disponibili studi adeguati e metodologicamente robusti per raccomandazioni forti in termini di scelte tra le diverse opzioni terapeutiche disponibili. A questo si aggiunge la latitanza delle indicazioni ufficiali presenti nelle schede tecniche dei farmaci, quasi sempre disegnate per una popolazione adulta e incapaci di rispondere ai tanti quesiti specifici dell'età pediatrica. Nonostante i medicinali con indicazione antiepilettiche oggi presenti sul mercato siano maggiori che in passato, spesso nei bambini e negli adolescenti questi medicinali devono essere utilizzati in forma "off-label". In questo contesto, appare estremamente importante una linea guida rigorosa, frutto di un percorso lungo, approfondito e che ha coinvolto così tanti attori del settore tra cui l'accademia, i clinici prescrittori ma non ultimi, i pazienti.

Il gruppo che firma la presente linea guida ha seguito un metodo di lavoro che ha tutte le caratteristiche per rendere il risultato finale molto utile nella pratica clinica: riproducibilità del percorso adottato, chiarezza dei diversi passaggi, definizione a priori dei quesiti clinici su cui concentrare le raccomandazioni, livelli di evidenza espliciti e distinzione tra le posizioni adottate sulla base dei diversi tipi di studi rispetto alle considerazioni del panel di esperti, strategia di ricerca della letteratura dichiarata. Sono elementi questi che rendono il documento valido e convincente per i diversi utilizzatori finali.

Gli autori hanno in definitiva individuato un metodo rigoroso per aggiornare la sola linea guida ad oggi disponibile che ha incluso in modo sistematico il trattamento dell'epilessia pediatrica (1). La lettura parallela di quest'ultima consente da una parte di aggiornare le raccomandazioni NICE del 2012 con nuovi dati derivanti da più recenti studi, e dall'altra permette una valutazione critica del presente documento.

In particolare, al fine di migliorare ulteriormente il lavoro in un futuro aggiornamento, vale la pena segnalare:

- il gruppo di lavoro ha deciso di rinunciare ad una sintesi delle raccomandazioni, che però è spesso utile al prescrittore finale;
- nelle raccomandazioni delle linee guida NICE sono riportate spesso delle informazioni di tipo comparativo, anche economico, che aiutano a leggere in termini di costo efficacia le diverse opzioni terapeutiche (per es. nelle prime e seconde scelte dei farmaci per crisi focali di nuova diagnosi);
- mancano in alcuni casi le raccomandazioni di tipo negativo (*do not offer*) che aiutano ad escludere definitivamente, sulla base degli studi attuali, alcuni antiepilettici tra le opzioni da prendere in considerazione;
- alcuni suggerimenti e raccomandazioni necessiterebbero di un approfondimento ulteriore. Per esempio, nella raccomandazione di un monitoraggio plasmatico in caso di sostituzione con antiepilettico generico non si tiene conto delle diverse esperienze a disposizione in cui gli effetti dello switch tra antiepilettici generici non ha mostrato un impatto clinicamente significativo sui pazienti (2). Un altro esempio è rappresentato dal sempre attuale tema del rischio per il feto esposto ad antiepilettici nelle adolescenti in gravidanza. La linea guida potrebbe arricchirsi del

diverso grado di rischio teratogeno associato alle differenti terapie, rispetto anche al periodo di esposizione gestazionale.

- la linea guida divide le risposte ai diversi quesiti in *raccomandazioni* e *considerazioni*. Queste ultime, similmente a quanto avviene nella linea guida NICE, vengono utilizzate per segnalare possibili decisioni terapeutiche su cui esiste una qualche esperienza clinica anche se meno consolidata. Nel presente documento tale opzione viene alle volte -specie nelle terapie di tipo *add on* – adoperato per farmaci di cui al momento esiste solo l'opinione degli esperti. A mio parere questa è una scelta che indebolisce l'insieme delle raccomandazioni finali e che meriterebbe piuttosto uno spazio nell'individuazione di aree su cui è urgente promuovere una ricerca clinica ad hoc;
- Il prescrittore potrebbe avere un vantaggio nel conoscere specificatamente quali delle singole raccomandazioni e/o considerazioni corrispondono o meno ad un uso off-label;
- Vi sono dei temi che stanno emergendo prepotentemente nella letteratura dedicata alla cura dell'epilessia e che avranno un peso anche nella cura della stessa in età pediatrica. Tra questi, il ruolo della farmacogenetica, la medicina di precisione, la prevenzione o il controllo dell'epilessia neonatale. In questo ambito anche la presentazione dei dati negativi (per es. NEMO trial) rappresenta una buona base per dare delle raccomandazioni e dei suggerimenti su quesiti ormai presenti nella pratica clinica (3).
- Le singole raccomandazioni risulterebbero ancora più efficaci se accompagnate dall'individuazione di strumenti ed indicatori utili all'implementazione delle stesse. Il riassunto dell'approfondimento fatto con il panel degli esperti riporta già degli spunti in tal senso senza però definirli in modo strutturato.

I commenti sopra esposti non riducono il valore del lavoro fatto e spero servano come un promemoria per il necessario aggiornamento della linee guida che si riferisce ad un'area di cura in continuo aggiornamento.

1. NICE clinical guideline. Epilepsies: diagnosis and management. Clinical guideline 2012 <https://www.nice.org.uk/guidance/cg137>.
2. Berkovic SF Epilepsy research in 2016: new treatment directions Lancet 2017; 16:7-8.
3. Pressler RM, Boylan GB, Marlow N, et al, NEonatal seizure treatment with Medication Off -patent (NEMO) consortium. Bumetanide for the treatment of seizures in newborn babies with hypoxic ischaemic encephalopathy (NEMO): an open-label, dose finding, and feasibility phase 1/2 trial. Lancet Neurol 2015; 14: 469–77.