

IL TRATTAMENTO DELL'EPILESSIA
IN ETA' PEDIATRICA

TABELLE DELLE EVIDENZE

QUESITO 1: Quando dovrebbe essere iniziata una terapia antiepilettica?

TIPO DI STUDIO: 1 RCT

Bibliografia	Risk of bias	Popolazione	Intervento/Controllo	Risultati
<p>Leone MA et al., 2011</p> <p>Treatment of first tonic-clonic seizure does not affect mortality: long-term follow-up of a randomised clinical trial.</p> <p>J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2011 Aug; 82(8):924-927.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Random sequence generation: LOW - Allocation concealment: LOW - Blinding of participants and personnel: HIGH - Blinding of outcomes assessment: HIGH - Incomplete outcome data: LOW - Selective reporting: LOW 	<p>419 soggetti</p> <p>Età ≥ 2 anni</p> <p>Follow-up:</p> <ul style="list-style-type: none"> - range 0.2-21.5 aa - mediana 19.7 aa 	<p>215 soggetti furono randomizzati al trattamento immediato con AEDs (trattati).</p> <p>204 soggetti furono trattati solo in caso di ricorrenza delle crisi (non trattati).</p>	<p>Probabilità di sopravvivenza libera da crisi: Soggetti trattati vs soggetti non trattati</p> <ul style="list-style-type: none"> - a 1 anno: 100% vs 100%, - a 5 anni: 97% vs 98%, - a 10 anni: 94% vs 97%, - a 20 anni: 91% vs 89% (P= NS). <p>La presenza di un fattore eziologico pregresso dell'epilessia era il solo predittore "indipendente" di sopravvivenza.</p>

QUESITO 2: Quanti farmaci in monoterapia dovrebbero essere provati prima di prendere in considerazione una politerapia?

TIPO DI STUDIO: 1 STUDIO OSSERVAZIONALE

Bibliografia	Disegno dello studio	Popolazione	Interventi e confronti	Risultati	Commenti
<p>Millul A et al., 2013</p> <p>Alternative monotherapy or add-on therapy in subjects with epilepsy whose seizures do not respond to the first monotherapy: an Italian multicenter prospective observational study.</p> <p>Epilepsy Behavior 2013; 28(3):494-500.</p>	<p>Studio osservazionale prospettico</p>	<p>331 soggetti (157 M, 47.4%).</p> <p>243 soggetti completano lo studio.</p> <p>Età: - range 2-86 aa - media 30.9 +/- 21.8 aa</p> <p>124 (37.5%) <18 anni</p> <p>Farmaci più usati: VPA, CBZ, PB, OXC</p>	<p>239 soggetti passano ad una monoterapia alternativa.</p> <p>92 soggetti ricevono politerapia.</p>	<p>Un totale di 175 soggetti (52.9%) aveva scomparsa delle crisi dopo 12 mesi.</p> <p>La probabilità cumulativa tempo-dipendente di rimanere nello studio era simile nei due gruppi.</p> <p>Monoterapia alternativa vs politerapia: - fallimento al trattamento: 27.2% vs 25.0% (P= NS); - scomparsa delle crisi dopo 12 mesi: 53.6% vs 51.1% (P= NS); - tempo medio libero da crisi: 454.4 gg +/- 11.1 vs 447.4 gg +/- 16.4 (più lungo nei soggetti adulti che in quelli pediatrici, 468.5 vs 367.4 giorni, P= 0.08).</p>	<p>L'uso prevalente di monoterapia alternativa quando il primo trattamento fallisce non porta necessariamente ad un risultato migliore, in termini di ricorrenza di crisi e di eventi avversi al trattamento. La monoterapia alternativa deve essere valutata rispetto alla politerapia in termini di efficacia attesa, tollerabilità e costi per ogni singolo paziente.</p>

Quesito 3: Quale è il ruolo di “monitorare” il soggetto con epilessia?

TIPO DI STUDI: 21 STUDI OSSERVAZIONALI

Bibliografia	Disegno dello studio	Popolazione	Interventi e confronti	Risultati	Commenti
<p>Amirsalari S et al., 2011</p> <p>Thyroid function in epileptic children who receive Carbamazepine, Primidone, Phenobarbital and Valproic Acid.</p> <p>Iran J Child Neurol. 2013; 5(2):15-20.</p>	<p>Studio osservazionale (serie di casi)</p>	<p>115 soggetti (78 M) divisi in 4 gruppi (PH 29 soggetti, PRM 28 soggetti, CBZ 29 soggetti, VPA 29 soggetti).</p> <p>Età: - range 2 m-15 aa - media 62.06 +/- 44.97 m</p>	<p>Le concentrazioni di T4, T3, T3 resin uptake e TSH sono state misurate in tutti i soggetti prima e 3 mesi dopo l'inizio del trattamento con farmaci antiepilettici.</p>	<p>All'inizio dello studio, tutti i 115 soggetti erano clinicamente eutiroidei.</p> <p><u>Dopo 3 mesi:</u> <u>VPA:</u> i livelli di T3, T4, T3 resin uptake erano leggermente diminuiti. <u>CBZ:</u> nessuna differenza significativa (P>0.05). <u>PB:</u> nessuna differenza significativa (P>0.05). <u>PRM:</u> nessuna differenza significativa (P>0.05).</p>	<p>Breve FU.</p>
<p>Yilmaz U et al., 2014</p> <p>The effect of antiepileptic drugs on thyroid function in children.</p> <p>Seizure. 2014; 23(1):29-35.</p>	<p>Studio retrospettivo</p>	<p>223 soggetti (120 M) con epilessia focale e generalizzata idiopatica di nuova diagnosi: hanno ricevuto PHT (33 soggetti), VPA (129 soggetti), CBZ (36 soggetti), OXC (14 soggetti), LEV (11 soggetti) in monoterapia e alcuni sono stati liberi da crisi per almeno 12 mesi.</p>	<p>Concentrazione di fT4 e TSH a T0, al 1°, 6° e 12° mese di terapia con AEDs.</p>	<p>Non vi era alcuna differenza significativa nelle concentrazioni medie di fT4 e TSH tra i vari gruppi di soggetti trattati con gli AEDs prima dell'inizio della terapia.</p> <p><u>Dopo 1 mese:</u> <u>VPA:</u> significativa riduzione del fT4 (P<0.001); significativo aumento del TSH. <u>CBZ:</u> significativa riduzione del fT4 (P=0.002); significativo aumento del TSH. <u>OXC:</u> significativa riduzione del fT4 (P=0.001); significativo aumento del TSH. <u>PHT:</u> nessuna significativa differenza nei livelli del fT4 e TSH. <u>LEV:</u> nessuna significativa differenza nei</p>	<p>In conclusione, tutti i farmaci antiepilettici studiati, tranne il LEV, hanno effetti dannosi di vario grado sulla funzione tiroidea dei soggetti durante il periodo di trattamento di 12 mesi. Gli</p>

		<p>Età: - range 0.3–16 aa - media 6.08 +/- 4.41 aa</p>		<p>livelli del fT4 e TSH.</p> <p><u>Dopo 6 mesi:</u> <u>VPA:</u> significativa riduzione del fT4 (P<0.001); significativo aumento del TSH. <u>CBZ:</u> significativa riduzione del fT4 (P<0.001); significativo aumento del TSH. <u>OXC:</u> significativa riduzione del fT4 (P= 0.094); significativo aumento del TSH. <u>PHT:</u> significativa riduzione del fT4 (P<0.001); significativo aumento del TSH. <u>LEV:</u> significativo aumento del fT4, nessuna significativa differenza dei livelli di TSH.</p> <p><u>Dopo 12 mesi:</u> <u>VPA:</u> significativa riduzione del fT4 (P<0.001); significativo aumento del TSH. <u>CBZ:</u> significativa riduzione del fT4 (P<0.001); significativo aumento del TSH. <u>OXC:</u> significativa riduzione del fT4; significativo aumento del TSH. <u>PHT:</u> nessuna significativa differenza nei livelli del fT4 (P= 0.916); significativo aumento del TSH. <u>LEV:</u> nessuna significativa differenza dei livelli di fT4 e TSH.</p>	<p>effetti sulla funzione tiroidea indotti da VPA e CBZ sembrano essere più accentuati rispetto a quelli indotti da PB e OXC.</p>
<p>Kafadar I et al., 2015</p> <p>Evaluation of thyroid hormones in children receiving carbamazepine or valproate: a prospettico study.</p> <p>J Child Neurol. 2015;</p>	<p>Studio prospettico</p>	<p>Soggetti con epilessia di nuova diagnosi.</p> <p>VPA (40 soggetti)</p> <p>CBZ (33 soggetti)</p> <p>Età: - range 2-18 aa</p>	<p>Gruppo di controllo (persone senza epilessia).</p> <p>Le concentrazioni di T4, T3, fT4, fT3 e TSH sono state misurate prima dell'inizio della terapia con AEDs e dopo 6 e 12 mesi dall'inizio della terapia con AEDs.</p>	<p><u>CBZ</u> determina riduzione statisticamente significativa di T3, T4, fT3, fT4; nessuna modifica del TSH.</p> <p><u>VPA</u> non determina modifiche statisticamente significativa di T3, T4, fT3, fT4 (P>0.05); il TSH a 12 mesi è significativamente più alto paragonato al baseline e al gruppo di controllo (P<0.05).</p>	

<p>30(1):63-68.</p> <p>Kim SH et al., 2012</p> <p>Subclinical hypothyroidism during valproic acid therapy in children and adolescents with epilepsy.</p> <p>Neuropediatrics. 2012; 43(3):135-139.</p>	<p>Studio prospettico</p>	<p>61 soggetti con epilessia idiopatica focale o generalizzata, in terapia con VPA da almeno 6 mesi in buon controllo, normale sviluppo PM e normale RM.</p> <p>Età: - media 9.7 +/- 4.7 aa (34 M)</p>	<p>VPA monoterapia (61 soggetti) vs gruppo di controllo (144 soggetti).</p> <p>Livelli sierici di fT3, fT4 e TSH almeno dopo 6 mesi di terapia.</p>	<p>Ipotiroidismo subclinico statisticamente significativo in soggetti in terapia con VPA rispetto al gruppo di controllo (52.4% vs 16.7%; P<0.001).</p> <p>Livello sierico TSH significativamente incrementato rispetto al controllo (P<0.001), livello medio T3 significativamente ridotto (P<0.001), comunque entro i limiti.</p> <p>Livelli fT4 non significativamente differenti.</p>	<p>Dosaggio del VPA e i suoi livelli plasmatici correlano con i livelli del TSH.</p>
<p>Sahu JK et al., 2012</p> <p>Evaluation of subclinical hypothyroidism in ambulatory children with controlled epilepsy on valproate monotherapy.</p> <p>J Child Neurol. 2012; 27(5):594-597.</p>	<p>Studio prospettico</p>	<p>57 soggetti con epilessia in buon controllo, in terapia con VPA da almeno 6 mesi.</p> <p>Età: - range 3-15 aa</p>	<p>VPA in monoterapia (57 soggetti) vs individui sani (52).</p>	<p>Ipotiroidismo subclinico statisticamente significativo in soggetti in terapia con VPA rispetto al gruppo di controllo (26% vs 7.7%; P<0.012).</p> <p>Durata terapia: 21 m in soggetti con ipotiroidismo; 14 m in soggetti senza (P= 0.039).</p> <p>Terapia con VPA >24 mesi è associata a maggior rischio di sviluppare ipotiroidismo (OR=4.8, CI 1.1-21.0).</p> <p>Livello sierico TSH significativamente incrementato rispetto al controllo (P= 0.002); livelli fT4 non significativamente differenti.</p>	
<p>Borusiak P et al., 2013</p> <p>Antiepileptic drugs and bone metabolism in children: data from</p>	<p>Studio di coorte</p>	<p>128 soggetti (52 M) in terapia per almeno 6 mesi.</p> <p>Età: - range 1 aa 2 m-17</p>	<p>Monoterapia con VPA (67 soggetti) OXC (26 soggetti) LTG (14 soggetti) STM (11 soggetti) CBZ (3 soggetti)</p>	<p>Ipocalcemia 24.4 %.</p> <p>Valori significativamente ridotti di Ca (P<0.01) nei soggetti in terapia con VPA, OXC e STM (no modifiche concentrazioni P, PTH, vit D).</p> <p>Ipofosfatemia 25.4%.</p>	

<p>128 soggetti.</p> <p>J Child Neurol. 2013; 28(2):176-183.</p>		<p>aa 4 m; - mediana 9 aa 11 m</p>	<p>TPM (2 soggetti) vs controlli sani.</p> <p><u>Dati:</u> Ca, P, fosfatasi alcalina, vit D, PTH.</p>	<p>Vit D <10 ng/mL 13.3 % (soprattutto soggetti con CBZ).</p> <p>LTG: normale concentrazione vit D, significativamente ridotta concentrazione P e PTH.</p>	
<p>Misra A et al., 2010</p> <p>Effect of Carbamazepine Therapy on Vitamin D and Parathormone in Epileptic Children.</p> <p>Pediatr Neurol. 2010; 43(5):320-324.</p>	<p>Studio prospettico</p>	<p>32 soggetti (18 M) in terapia con CBZ.</p> <p>Età: - range 2 aa-12 aa</p>	<p>Livelli degli indici di funzionalità epatica, degli indici di funzionalità renale, del calcio, fosfato, fosfatasi alcalina, ormone paratiroideo, e 25- idrossivitamina D prima dell'inizio della terapia con CBZ e dopo 6 mesi dall'inizio.</p>	<p>Il valore medio della Vit D si riduce significativamente (21.7%) dopo 6 mesi dall'inizio della terapia con CBZ (P= 0.023) - 9/32 soggetti con ipovit. D.</p> <p>La media della riduzione della vit D nei soggetti maschi era di -0.66 +/- 7.9 ng/mL, mentre nelle soggetti femmine era di -6.33 +/- 5.6 ng/mL.</p> <p>Il valore medio del PTH, al contrario, aumenta significativamente durante il periodo di studio (P= 0.001). Il valore mediano del PTH era rispettivamente di 28.6 pg/mL e 41.9 pg/mL all'inizio e dopo sei mesi dall'inizio della terapia con CBZ - 24/32 soggetti con aumento del PTH.</p> <p>Tra gli altri parametri biochimici, il 75% (24/32) dei soggetti ha presentato una riduzione dei livelli di calcio.</p> <p>I livelli di globuline, bilirubina totale e diretta, urea, e creatinina sierica non sono cambiati significativamente durante il periodo di studio.</p> <p>Nessun soggetto ha sviluppato rachitismo clinico durante questo periodo.</p>	

				<p>Quando le modifiche dei livelli di vit D, PTH e degli altri marcatori sono stati correlati con i livelli di CBZ a 6 mesi, nessuna correlazione statisticamente significativa è stata evidenziata.</p> <p>La modifica del livello di calcio è correlata negativamente con la dose di CBZ ($r = -0,372$, $P = 0,036$).</p>	
<p>Paticheep S et al., 2015</p> <p>Antiepileptic Drugs and Bone Health in Thai Children with Epilepsy.</p> <p>J Med Assoc Thai. 2015; 98(6):535-541.</p>	Studio caso-controllo	<p>30 soggetti (15 M).</p> <p>Età: - range 3 aa-18 aa - mediana 104 m +/- 9 m</p> <p>Utilizzo degli AEDs per almeno 6 mesi (durata media della terapia con AEDs: 23.04 m +/- 16.33 m)</p>	<p>30 soggetti vs 30 bambini sani.</p> <p>- 25-idrossivitamina D, calcio, fosforo, magnesio, creatinina, fosfatasi alcalina, albumina, PTH su siero; - calcio, fosforo e creatinina su spot urinario; - densità minerale ossea.</p>	<p>7 soggetti (23.3%) e 8 bambini sani (26.7%) avevano una deficienza di vit D. La prevalenza del deficit di vit D era rispettivamente del 23.3% (95%, CI 9.3-48.0) e del 26.6% (95%, CI 11.5-52.5) nei soggetti epilettici e nei soggetti sani ($P > 0.05$).</p> <p>Solo 3 bambini epilettici con PCI avevano anche bassa densità minerale ossea.</p> <p>Si è evidenziata significatività statistica solo nella riduzione di albumina sierica (p-value = 0.03) e nel calcio sierico corretto (p-value = 0.04) nel gruppo dei soggetti con epilessia.</p> <p>Non si è evidenziata una differenza statisticamente significativa per i livelli di 25-idrossivitamina D, fosforo, magnesio, creatinina, fosfatasi alcalina, PTH su siero; calcio, fosforo e creatinina su spot urinario, densità minerale ossea, tra il gruppo dei malati e quello dei sani.</p>	<p>Un deficit di vit D è stato riscontrato nei bambini che assumono farmaci antiepilettici senza correlazione con una bassa densità minerale ossea.</p>
<p>Ramelli V et al., 2014</p> <p>Vitamin D status among children and adolescents on</p>	Studio caso-controllo	<p>58 soggetti vs 29 controlli sani</p> <p>Età: - range 2 aa-20 aa</p>	<p>Dosaggi vit D dopo 12 mesi di AED stabili.</p>	<p>La concentrazione plasmatica di vit D è risultata simile nei soggetti con epilessia (mediana 48 nmol/l e interquartile range [37-62] nmol/l) e nei controlli (mediana 53 nmol/l e interquartile range [47-64] nmol / l).</p>	

<p>anticonvulsant drugs in Southern Switzerland.</p> <p>Swiss Med Wkly. 2014; 144:w13996.</p>				<p>Un'inadeguata concentrazione plasmatica di 25-idrossivitamina D è comune sia tra i soggetti malati (55%) che tra i soggetti sani (34%).</p> <p>Il livello plasmatico di 25-idrossivitamina D era significativamente più basso nei soggetti trattati con AEDs che inducono il metabolismo della vit D (medianan 30 nmol/l e interquartile range [21-51] nmol / l) rispetto agli altri soggetti malati (mediana51 nmol/l e interquartile range [40-65] nmol / l) e ai controlli.</p>	
<p>Saleh DA et al., 2012</p> <p>Non alcoholic fatty liver disease, insuline resistance, dyslipidemia and atherogenic ratios in epileptic children and adolescents on long term antiepileptic drug-therapy.</p> <p>Pak J Biol Sci. 2012; 15(2):68-77.</p>	<p>Studio cross-sectional, caso-controllo</p>	<p>38 soggetti con epilessia non specificata vs 10 controlli.</p> <p>Soggetti trattati con VPA (14), CBZ (14) e VPA+CBZ (10) per almeno 18 mesi.</p> <p>Soggetti: 21 M, 17 F Età: - range 2,5 aa-14 aa - media 8.4 aa +/- 3.42 aa</p> <p>Controlli: 5 M, 5 F Età: - range 3,5 aa-13 aa - media 7,7 aa +/- 3.19 aa</p>	<p>Dosaggi di colesterolo totale, trigliceridi, HDL, LDL, VLDL, apoA e B, insulina, TC addome, BMI, pressione sistolica-diastolica, ALT/AST liver-spleen attenuation, rapporto glucosio/insulina, OMA-IR.</p>	<p>La terapia con VPA era associata ad un rischio di incremento dell'insuline resistance e della Non-Alcoholic Fatty Liver disease</p> <p>La terapia con CBZ era associata ad un quadro di dislipidemia.</p> <p>La terapia combinata VPA-CBZ era associata a tutti questi rischi.</p>	
<p>Dinopoulos A et al., 2014</p>	<p>Studio prospettico</p>	<p>22 soggetti (9 M).</p>	<p>I livelli di globuli bianchi, neutrofili, linfociti, monociti,</p>	<p>La conta linfocitaria era significativamente ridotta a 6 mesi dall'inizio della terapia (P=</p>	

<p>Short-term effect of levetiracetam monotherapy on haematological parameters in children with epilepsy: a prospettico study.</p> <p>Epilepsy Res. 2014; 108:820-823.</p>		<p>Età: - media 6.70 aa +/- 4.23 aa</p>	<p>emoglobina, ematocrito, volume corpuscolare medio, emoglobina corpuscolare media, concentrazione media dell'emoglobina corpuscolare, piastrine sono stati misurati prima e dopo 2 e 6 mesi di monoterapia con LEV.</p> <p>Valore medio del dosaggio (mg/kg) del farmaco era 17.05 +/- 3.31 a 2 mesi e 23.50 +/- 10.90 a 6 mesi di terapia.</p>	<p>0.019), questo effetto non era dose-dipendente. Un bambino (4.5%) dopo 2 mesi di terapia e 4 bambini (18%) dopo 6 mesi di terapia avevano conta linfocitaria inferiore al 10° percentile per età.</p> <p>Non sono state riscontrate alterazione statisticamente significative negli altri parametri valutati durante lo studio.</p>	
<p>Kumar V et al., 2013</p> <p>Effect of carbamazepine therapy on homocysteine, vitamin B12 and folic acid levels in children with epilepsy.</p> <p>Indian Pediatr. 2013; 50(5):469-472.</p>	<p>Studio prospettico comparativo</p>	<p>51 soggetti (27 M) che presentavano crisi focali motorie.</p> <p>Età: - range 2 aa-12 aa</p>	<p>CBZ (10-20 mg/mcg/die) per 6 mesi.</p>	<p>36/51 soggetti analizzati a 6 mesi.</p> <p>Livello medio dell'omocisteina era di 11.51 +/- 3.95 µmol/L all'arruolamento e di 11.77 +/- 6.65 µmol/L a 6 mesi dall'inizio della terapia (P= 0.785).</p> <p>All'arruolamento 6 (16%) soggetti avevano i livelli di omocisteina >15 mmol/L che diventavano 10 (27%) a 6 mesi.</p> <p>Il valore medio della vit B12, era rispettivamente di 292.1 +/- 111.2 pg/mL e di 297.8 +/- 82.9 pg/mL, all'arruolamento e dopo 6 mesi di terapia (P= 0.764).</p> <p>Il valore medio dell'acido folico all'arruolamento era di 9.98 +/- 3.45 ng/mL, dopo 6 mesi era di 10.66 +/- 3.97 ng/mL (P= 0.358).</p> <p>Non è stata evidenziata una correlazione tra livello di CBZ e omocisteina (P= 0.631), vit</p>	<p>I primi 6 mesi di terapia con CBZ non hanno causato cambiamenti significativi nei livelli sierici di omocisteina, della vit B12 e dell'acido folico.</p>

				B12 (P= 0.86) e acido folico (P= 0.776). Non vi sono effetti legati all'età, al sesso e alla dieta nella regolazione dei livelli di omocisteina.	
<p>Ozdemir et al., 2011</p> <p>Serum asymmetric dimethylarginine (ADMA), homocysteine, vitamin B12, folate levels, and lipid profiles in epileptic children treated with valproic acid.</p> <p>Eur J Pediatr. 2011; 170(7):873-877.</p>	Studio cross-sectional	<p>44 soggetti (24 M) che hanno ricevuto VPA in monoterapia per almeno 6 mesi e 28 controlli sani (12 M)</p> <p>Età: - range: 4 aa-16 aa</p>	<p>Livelli plasmatici di lipidi, lipoproteine, folati, vit B12, Hcy, e ADMA sono stati analizzati in entrambi i gruppi.</p>	<p>Livelli plasmatici di Hcy, ADMA, e vit B12 erano più alti nei soggetti che nei controlli (P<0.001 per i livelli di Hcy e ADMA; P<0.05 per i livelli di vit B12).</p> <p>Secondo la durata dell'epilessia, i livelli plasmatici di omocisteina, ADMA e trigliceridi erano più alti nei soggetti con epilessia presente da più di 2 anni rispetto ai soggetti con epilessia presente da meno tempo (P<0.001 per i livelli di ADMA, P<0,01 per i livelli di omocisteina totale, e P<0,05 per i livelli sierici di trigliceridi).</p> <p>I livelli plasmatici di THC, ADAM e trigliceridi erano più elevati nei soggetti che avevano ricevuto la terapia con VPA per più di 2 anni (P<0.001 per i livelli di ADMA, P<0,05 per livelli di THC, P<0,01 per i livelli di TG).</p> <p>I livelli plasmatici di ADMA erano significativamente più alti nei soggetti trattati con VPA alla dose di 25-30 mg/kg/die rispetto a quelli trattati con 20 mg/kg/die (P <0.01).</p>	<p>L'aumento dei livelli plasmatici di ADMA è stato dimostrato in soggetti in età pediatrica che hanno avuto una storia di epilessia superiore a 2 anni, hanno usato la terapia con VPA per più di 2 anni e hanno ricevuto dosi più elevate di VPA.</p>
<p>Rauchenzauner M et al., 2010</p> <p>Effects of levetiracetam and valproic acid monotherapy on sex-steroid hormones in</p>	Studio pilota	<p>10 soggetti con epilessia idiopatica sono stati trattati con VPA</p> <p>Età: - range 6 aa-12 aa - media 8.8 aa +/- 2.2</p>	VPA vs LEV vs controlli	<p>I soggetti trattati con VPA hanno mostrato maggiori concentrazioni di Androstenedione rispetto ai soggetti trattati con LEV (P= 0.016) e ai controlli (P= 0.011). Tutti gli altri ormoni endocrini riproduttivi erano simili tra i gruppi.</p> <p>Analisi di correlazione hanno rivelato una</p>	<p>Il trattamento con VPA è associato ad un'alta concentrazione sierica di androstenedione, mentre il</p>

<p>prepubertal children- Results from a pilot study.</p> <p>Epilepsy Res. 2014; 108:820-823.</p>		<p>aa - mediana 8.5 aa</p> <p>10 soggetti sono stati trattati con LEV</p> <p>Età: - range 4 aa-11 aa - media 8.4 aa +/- 2.5 aa - mediana 9.5 aa</p> <p>10 bambini sani come gruppo di controllo</p> <p>Età: - range 5 aa- 12 aa - media 8.4 aa +/- 2.2 aa - mediana 8 aa</p>		<p>correlazione significativa tra androstendione e estradiolo nei gruppi dei soggetti trattati con VPA, con LEV e nei controlli ($r= 0.822$, $P=$ 0.007; $r= 0.845$, $P= 0.002$; $r= 0.816$, $P= 0.007$, rispettivamente).</p> <p>DHEAS ha mostrato una correlazione significativa con A2 nel gruppo trattato con LEV ($r= 0.964$, $P< 0.001$) così come nel gruppo dei controlli sani ($r= 0.903$, $P= 0.002$).</p> <p>Il livello di SHBG correla negativamente con la percentuale di grasso corporeo nei controlli sani ($r= -0,929$, $P= 0.007$).</p> <p>Non è stata trovata alcuna correlazione tra AED, dose dell' AED, tipo di epilessia, dati antropometrici, e ogni altra variabile.</p>	<p>LEV non sembra indurre cambiamenti nelle funzioni endocrine riproduttive in età prepuberale (ovaio policistico).</p>
<p>Salehiomrant MR et al., 2010</p> <p>The effect of antieconvulsant drug (PB and VPA) on the serum level of cholesterol, triglyceride, lipoprotein and liver enzymes in onvulsive children.</p> <p>Iran J Child Neurol. 2010; 4(3):33-38.</p>	<p>Studio di coorte</p>	<p>110 soggetti.</p> <p>50/63 (M 48%) soggetti trattati con PB (5mg/kg/d)</p> <p>Età: - media 6.22 aa +/- 2.01 aa</p> <p>36/47 (M 44.4%) soggetti trattati con VPA (20mg/kg/d)</p> <p>Età:</p>	<p>Effetto del PB e del VPA in monoterapia sul profilo lipidico plasmatico (trigliceridi, colesterolo tot, LDL, HDL) e indici di funzionalità epatica.</p>	<p><u>PB</u>: colesterolo totale, LDL, HDL, ALP, SGOT e SGPT incrementano significativamente dopo il trattamento, i livelli di TG non mostrano una significante modifica.</p> <p><u>VPA</u>: significative differenze sono state viste nei livelli di LPA ($P= 0.0001$), HDL ($P=$ 0.049), SGOT ($P= 0.0001$), SGPT ($P= 0.0001$) e ALP ($P= 0.049$). Inoltre, modifiche non statisticamente significative sono state riscontrate nei livelli di colesterolo totale ($P=$ 0.62), LDL ($P= 0.148$) e TG ($P= 0.136$).</p> <p>I livelli plasmatici di LPA erano incrementati in modo significativo dopo il trattamento con PB e VPA ($P= 0.0001$). Questo aumento è stato</p>	

		- media 8.14 aa +/- 3.46 aa		più significativo nei soggetti trattati con VPA.	
<p>Sonmez FM et al., 2013</p> <p>The effects of topiramate and valproate therapy on insulin, c-peptide, leptin, neuro peptide Y, adiponectin, visfatin, and resistin levels in children with epilepsy.</p> <p>Seizure. 2013; 22(10):856-861.</p>	Studio prospettico	<p>41 soggetti (17 M) Età: - range: 6 aa – 12 aa - media 8.3 aa +/- 1.7 aa</p> <p>21 soggetti in VPA (11 M) Età: - media 8 aa +/- 1.6 aa)</p> <p>20 soggetti in TPM (13 M) Età: -media 8.5 aa +/- 1.8 aa</p> <p>Il tipo di epilessia era generalizzata in 9 soggetti (7 nel gruppo 1 e 2 nel gruppo 2) e crisi focali in 32 soggetti (14 nel gruppo 1, 18 nel gruppo 2).</p>	<p>Livelli plasmatici di insulina, peptide C, leptina, neuro peptide Y, adiponectina, visfatina e resistina sono stati determinati a <u>0, 6 e 12</u> mesi di terapia.</p>	<p><u>VPA</u>: il peso e l'altezza è aumentato significativamente sia al 6 ° che al 12 ° mese (p <0,0005). 4 soggetti al mese 6 ° (19%) e 7 soggetti verso il 12 ° mese (33%) erano diventati sovrappeso. La leptina era più alta nel sottogruppo sovrappeso (p = 0,03). Anche se l'insulina e l'HOMA-IR era aumentato (p = 0.038 e p = 0.036), nessuno dei soggetti ha mostrato iperinsulinismo o IR. I livelli di resistina sono diminuiti al 6 ° e al 12 ° mese (p = 0,001). Non vi era alcuna differenza significativa per i livelli di c-peptide, di visfatina e del neuro peptide Y durante il follow-up.</p> <p>TPM: nessuna differenza di peso, altezza, BMI, concentrazioni di glucosio, HOMA-IR, livelli del peptide c, visfatina e di neuro peptide Y. I livelli di insulina tendono ad aumentare al 6 ° mese di terapia, ma questo aumento non è statisticamente significativo. I livelli di resistina sono aumentati al 6 ° mese, ma risultano diminuiti al 12 ° mese; la leptina ha mostrato una diminuzione e l'adiponectina ha mostrato un aumento al 6 ° e al 12 ° mesi di terapia, ma nessuno di questi risultati era statisticamente significativo.</p>	
<p>Tokgoz H et al., 2012</p> <p>Plasma leptin, neuro peptide Y,</p>	Studio prospettico	<p>20 soggetti (12M)</p> <p>Diagnosi di epilessia idiopatica (10 focali)</p>	<p>VPA (20–30 mg/kg/day)</p> <p>Livelli plasmatici di aspartato transaminasi (AST), alanina</p>	<p>L'aumento del peso corporeo e l'altezza dei soggetti era statisticamente significativa alla fine dei mesi 6 ° e 12 ° (p <0.001).</p>	

<p>ghrelin, and adiponectin levels and carotid artery intima media thickness in epileptic children treated with valproate.</p> <p>Childs Nerv Syst. 2012;28:1049-1053.</p>		<p>Età: - range: 6 aa -12 aa - media 8.75 aa ±1.62 aa</p>	<p>transaminasi (ALT), colesterolo totale, trigliceridi, lipoproteine ad alta densità (HDL), lipoproteine a bassa densità (LDL), lipoproteine a molto bassa densità (VLDL), insulina, glucosio e livelli di cortisolo sono stati tutti studiati.</p> <p>FU 6-12 m</p>	<p>I livelli di glucosio plasmatico non erano statisticamente differenti al termine di ciascun periodo I livelli di insulina plasmatica erano significativamente più elevati al fine sia del 6° che del 12° mese.</p> <p>Rispetto ai valori pre-trattamento, ci sono stati aumenti significativi nei livelli di FIGR plasmatica, NPY e leptina dopo la fine del 6° e del 12° mese (p <0.05). I livelli sierici di cortisolo sono aumentati in modo significativo dopo i primi 6 mesi, ma nessun aumento significativo è stato osservato dopo il 6° mese. I livelli medi di grelina plasmatica e di adiponectina non sono cambiati in modo significativo alla fine del 6° e del 12° mese (p > 0,05).</p> <p>Non ci sono state differenze significative nei livelli sierici di colesterolo totale, trigliceridi, colesterolo LDL, HDL, AST, e nei livelli di ALT sia dopo 6 mesi che dopo 12 mesi dall'inizio del trattamento.</p>	
<p>Zighetti ML et al., 2015</p> <p>Effects of chronic administration of valproic acid to epileptic soggetti on coagulation tests and primary hemostasis.</p> <p>Epilepsia.</p>	<p>Studio prospettico</p>	<p>20 soggetti</p>	<p>20 soggetti VPA (67 +/- 38 mg/L) vs 20 soggetti controllo (12 con altri ADEs e 8 sani)</p> <p>Sono stati analizzati: tempo di protrombina (PT), tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT), conta piastrinica, funzione piastrinica Analyzer (PFA),</p>	<p>Non sono state osservate differenze statisticamente significative in ciascuno dei parametri studiati nei casi e nei controlli.</p>	

2015;56(5):49-52.			i livelli plasmatici del fattore von Willebrand, il contenuto delle piastrine di ADP, ATP, e serotonina, il cambiamento di forma e l'aggregazione piastrinica indotta da ADP e altri agonisti piastrinici, compreso l'ATP analogico a, b-metilene-ATP.		
<p>Coppola G et al., 2010</p> <p>Valproic acid and phenobarbital blood levels during the first month of treatment with the ketogenic diet.</p> <p>Eur J Paediatr Neurol. 2010;14:229-234.</p>	Studio prospettico	<p>36 soggetti (20 M)</p> <p>Età: - range 6 m – 16 aa - media 4.7 aa</p>	<p>VPA in monotp (8 soggetti) e politp</p> <p>PB in monotp (8 soggetti) e politp</p> <p>I livelli plasmatici degli AEDs sono stati determinati 30 giorni prima e immediatamente prima della dieta e nei giorni 8, 15, 22 e 29 dopo l'inizio della dieta.</p>	<p>La concentrazione di PB non presentava modifiche nel primo mese di dieta chetogenica (incremento medio di 2.3 mg/l +/- 1.0)</p> <p>La concentrazione di VPA presentava una lieve ma non significativa riduzione (diminuzione media di 6,7 mg/l +/- 3.2) 2 settimane dopo l'inizio della dieta.</p>	I risultati di questo studio mostrano che i livelli plasmatici di VPA e PB non cambiano significativamente nel primo mese dopo l'inizio della dieta chetogenica nei bambini e adolescenti con epilessia farmaco-resistente.
<p>Bush NC et al., 2013</p> <p>Prevalence and spot urine risk factors for renal stones in children taking topiramate</p>	Studio prospettico	<p>41 soggetti</p> <p>Età: - range 6 m - 18.7 aa</p>	TPM (8.0 mg/kg/die)	<p>21 soggetti (51%) ipercalcemia, 38 soggetti (93%) ipocitratemia 28 (68%) pH > 6.7 2 soggetti (4.8%) calcolosi asintomatica</p> <p>Ipercalcemia e ipocitratemia erano indipendenti dalla dose e dalla durata del trattamento con</p>	

J Pediatr Urol. 2013;9:884-889.				TPM (p = 0,13 e 0,74 in ipercalciuria; p = 0,13 e 0,45 in ipocitraturia); il pH delle urine aumentava con la dose (p =0,048).	
Iwasaki T et al., 2015 The efficacy of levetiracetam for focal seizures and its blood levels in children. Brain Dev. 2015;37:773–779.	Studio cross-sectional	24 (15 M) Età: - range 0.7 aa –16.7 aa - media 9.8 aa	LEV (30–40 mg/kg/day) FU: 2 settimane, un anno e 2 anni dopo il raggiungimento della dose di mantenimento del VPA. I soggetti sono stati classificati come casi efficaci (tasso di riduzione delle crisi > 50%) e casi inefficaci (<50%).	I livelli plasmatici erano più alti sia nei casi efficaci che in quelli inefficaci a tutti i tempi considerati (p < 0.05). Nei casi efficaci, la concentrazione plasmatica era di: 23.26 ± 6.88 lg/mL 2 settimane dopo (r=0.824), 23.59 ± 8.23 lg/mL 1 anno dopo (r=0.779), 24.46 ± 7.57 lg/mL 2 anni dopo (basso coefficiente di correlazione). 9 casi con un tasso di riduzione >75%, la cui concentrazione plasmatica media era di 25.78 ± 8.89 lg/mL. 3 casi seizure-free, la cui concentrazione plasmatica era di 28.40 ± 12.06 lg/mL. La dose e la concentrazione nel sangue hanno una correlazione positiva, ma il coefficiente di correlazione è basso (r = 0,581).	I livelli plasmatici e l'efficacia mostravano una correlazione positiva solo 2 settimane e un anno dopo l'inizio del trattamento.

Legenda: AE: eventi avversi; AED: farmaci antiepilettici; CBD: cannabidiolo; CBZ: clobazam; CBZ: carbamazepina; CNZ: clonazepam; GVG: vigabatrin; LCS: lacosamide; LEV: levetiracetam; LTG: lamotrigina; NZP: nitrazepam; OXC: oxcarbazepina; PB: fenobarbitale; PER: perampanel; PGB: pregabalin; PHT: fenitoina; PLB: placebo; TPM: topiramato; RUF: rufinamide; STM: sultiame; VPA: acido valproico; ZNS: zonisamide.

Quesito 4: Che cosa influenza la compliance al trattamento con i farmaci antiepilettici?

TIPO DI STUDI: 1 RCT

Bibliografia	Risk of bias	Popolazione	Interventi e confronti	Follow-up	Risultati
<p>Modi AC et al., 2013</p> <p>Preliminary Feasibility, Acceptability, and Efficacy of an Innovative Adherence Intervention for Children With Newly Diagnosed Epilepsy.</p> <p>J Pediatr Psychol. 2013;38(6):605-616.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Random sequence generation: LOW - Allocation concealment: UNCLAIR - Blinding of participants and personnel: HIGH - Blinding of outcomes assessment: HIGH - Incomplete outcome data: HIGH - Selective reporting: LOW 	<p>30 famiglie (bambini e i loro caregivers)</p> <p>Età: - range 2-12 aa</p> <p>Epilessia di nuova insorgenza nei 7 mesi precedenti</p> <p>- un solo AED</p>	<p><u>Gruppo con aderenza >90% nel primo mese (Near-Perfect Adherence group) (19 famiglie)</u></p> <p><u>Gruppo con aderenza <90% nel primo mese sottoposti a un programma di aderenza personalizzato di 8 settimane [Family-tailored adherence intervention (AD)] (4 famiglie)</u></p> <p><u>Gruppo con aderenza <90% nel primo mese con Treatment-As-Usual (TAU) (4 famiglie)</u></p> <p><u>MEMS 6 Track Cap per misurare l'aderenza al trattamento</u></p>	<p>4 m (1 mese per la randomizzazione nei gruppi)</p> <p>27/30 famiglie hanno completato lo studio</p>	<p>Fattibilità e accettabilità del trattamento AI</p> <p>Significa variazione percentuale rispetto al basale AI vs TAU 31.5 vs 9.3</p>

Tipo di Studio: 7 STUDI OSSERVAZIONALI

Bibliografia	Disegno dello studio	Popolazione	Interventi e confronti	Follow-up	Risultati
<p>Carbone L et al., 2013</p> <p>Treatment adherence among adolescents with epilepsy: What really matters?</p> <p>Epilepsy Behav. 2013;27(1):59-63</p>	<p>Cross-sectional (Studio di prevalenza)</p>	<p>88 coppia genitori-adolescenti</p> <p>Età: -range 12-17 aa</p>	<p>Pediatric Epilepsy Medication Self-Management Questionnaire (PEMSQ)</p>	<p>NA</p>	<p><u>Predittori di auto-riportata aderenza al trattamento</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - numero di farmaci attualmente usati - Epilepsy Treatment Knowledge and Expectations score - discordanza tra l'aderenza dei genitori e degli adolescenti <p><u>Non predittori di aderenza al trattamento:</u> genere, razza, educazione dei genitori, reddito familiare, età al momento della diagnosi di epilessia, durata dell'epilessia.</p>
<p>Nazziwa R et al., 2014</p> <p>Adherence to antiepileptic drugs among children attending a tertiary health unit in a low resource setting.</p> <p>Pan Afr Med J. 2014;22:17-44.</p>	<p>Cross-sectional (studio di prevalenza)</p>	<p>122 soggetti</p> <p>Età: - range 6 m - 16 aa</p>	<p>Valutazione mediante questionario (self-reporting) e dosaggio farmaci antiepilettici</p>	<p>NA</p>	<p>Fattori che influenzano l'adesione:</p> <ul style="list-style-type: none"> - avere un caregiver primario diverso dalla madre (OR 0,25 IC 95% 0,08-0,76) - caregiver con un'occupazione (OR 5.83 CI 95% 1.18-28.78)

<p>Modi AC et al., 2011</p> <p>Patterns of Nonadherence to Antiepileptic Drug Therapy in Children With Newly Diagnosed Epilepsy.</p> <p>JAMA. 2011;305(16):1669-1676.</p>	<p>Studio prospettico longitudinale</p>	<p>124 soggetti</p> <p>Età: - range 2-12 aa</p> <p>Epilessia di nuova diagnosi</p>	<p>Valutazione mediante questionario elettronico (MEMS TrackCap) Data e orario apertura confezione</p>	<p>6 mesi</p>	<p>Solo lo stato socio-economico elevato è associato con più elevata aderenza</p>
<p>Modi AC et al., 2012</p> <p>White Coat Adherence over the First Year of Therapy in Pediatric Epilepsy.</p> <p>J Pediatr. 2012;161(4):695-659</p>	<p>Studio prospettico longitudinale</p>	<p>120 soggetti</p> <p>Età: - range 2-12 aa</p> <p>Epilessia di nuova diagnosi (non condizioni croniche)</p>	<p>Valutazione mediante questionario elettronico (MEMS TrackCap) Data e orario apertura confezione</p>	<p>13 mesi</p>	<p>L'aderenza da camice bianco migliora dopo ogni visita. L'entità del miglioramento si riduce nel corso del tempo.</p>
<p>Liu J et al., 2013</p> <p>Adherence to treatment and influencing factors in a sample of Chinese epilepsy patients.</p> <p>Epileptic Disord. 2013;15(3):289-294</p>	<p>Studio cross-sectional (studio di prevalenza)</p>	<p>146 soggetti (cinesi)</p> <p>Età: - range 0-19 aa</p>	<p>Questionario</p>	<p>NA</p>	<p>Fattori che influenzano l'adesione: durata della malattia ($p = 0.007$, tutte le età)</p> <p><u>Motivi di non aderenza (14/38 soggetti, 0-9 anni)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - non avere il farmaco a portata di mano (10,5%) - in seguito ad un atteggiamento negativo (12,8%) - cattivo rapporto paziente-medico prescrittore (15,8%) - effetti collaterali (26,3%) <p><u>Motivi di non aderenza (64/108 soggetti, 10-19 anni)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - non avere il farmaco a portata di mano (61.1%)

					<ul style="list-style-type: none"> - in seguito ad un atteggiamento negativo (30.6%) - cattivo rapporto paziente-medico prescrittore (1.9%) - effetti collaterali (3.7%)
<p>Miner PJ et al., 2013</p> <p>Caregivers' Beliefs Associated With Medication Adherence Among Children and Adolescents With Epilepsy.</p> <p>Neurosci Nurs. 2013;45(4):211-218.</p>	<p>Studio cross-sectional (studio di prevalenza)</p>	<p>100 caregivers</p> <p>Età: - range 2-14 aa</p>	<p>Medication Adherence Report Scale (MARS)</p> <p>Dati sul Medication Questionnaire e Medication Adherence Report Scale (BMQ)</p>	<p>NA</p>	<p>Non risulta associazione tra le opinioni e preoccupazioni del caregivers e l'aderenza alla terapia.</p>
<p>Shah NM et al., 2013</p> <p>Adherence to antiepileptic medicines in children: A multiple methods assessment involving dried blood spot sampling.</p> <p>Epilepsia. 2013;54(6):1020-1027.</p>	<p>Studio cross-sectional (Studio di prevalenza)</p>	<p>100 soggetti</p> <p>Età < 18 anni</p>	<p>Scale di valutazione: BMQ e dosaggio mediante spettrometria di massa, MARS e CES-D (depression scale)</p>	<p>NA</p>	<p><u>Fattori che influenzano l'adesione:</u></p> <p>O non-aderenza vs adesione</p> <ul style="list-style-type: none"> - età (OR 1,20 IC 95% 1,03-1,49) - tipo di crisi (generalizzate vs focale) (OR 4,66 IC 95% 1,37-15,81) - aumento del punteggio specifico BMQ (OR 1,30 IC 95% 1,08-1,57) - CES-D (OR 3,60 IC 95% 1,16-11,41)

QUESITO 5: Quando e come dovrebbe essere sospesa la terapia antiepilettica?

TIPO DI STUDIO: 1 REVISIONE SISTEMATICA

Bibliografia	Tipo di studi inclusi	Popolazione	Interventi/Confronti	Risultati	Commenti
<p>Strozzi I et al., 2015</p> <p>Early versus late antiepileptic drug withdrawal for people with epilepsy in remission. Cochrane Database of Systematic Reviews.</p> <p>Cochrane Database Syst Rev. 2015 Feb 11;(2): CD001902.</p>	5 RCT	<p>924 soggetti</p> <p>Età < 16 anni</p>	<p>Interruzione precoce (early; < 2 aa dalla remissione delle crisi)</p> <p>Interruzione tardiva (late; > 2 aa dalla remissione delle crisi)</p>	<p>Follow-up 5.6 aa (mediana)</p> <p><u>Early vs Late</u> 1.34 (95% CI 1.13 to 1.59, P = 0.0007).</p> <p>Numero di pz necessari per braccio= 8</p> <p>Crisi focali 1.51 (95% CI 0.97 to 2.35, P = 0.07) Epilessia-assenze hanno mostrato un più basso rischio di ricaduta.</p> <p><u>Fattori prognostici:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - anomalie all'EEG (RR 1.44, 95% CI 1,13-1,83, p = 0.003) in particolare attività epilettiforme (RR 2.58, 95% CI 2,03-3,28, p <0,0001) - esordio dell'epilessia prima dei 2 anni o dopo i 10 anni di età - storia di stato di male epilettico; disabilità intellettuale (IQ < 70) - alta frequenza di crisi prima e durante il trattamento. 	<p>Lo studio è un update di una precedente revisione pubblicata nel 2001 ed inclusa nella bibliografia del NICE.</p>

TIPO DI STUDIO: 3 STUDI OSSERVAZIONALI

Bibliografia	Disegno dello studio	Popolazione	Interventi e confronti	Follow-up	Risultati
<p>Ramos-Lizana J et al., 2010</p> <p>Recurrence risk after withdrawal of antiepileptic drugs in children with epilepsy: A prospettico study.</p> <p>Paediatr Neurol. 2010;14(2):116-124.</p>	<p>Studio prospettico osservazionale</p>	<p>216 soggetti (su un totale di 238 tentativi di arruolamento)</p> <p>Età < 14 anni</p> <p>Almeno 2 crisi non provocate</p> <p>Osservati dal 1994 al 2004</p>	<p>Sospensione</p>	<p>5 anni</p>	<p>Rischio di ricorrenza 23% a 2 anni (95% CI: 17–29) 28% a 5 anni (95% CI: 22–34)</p> <p><u>fattori prognostici negativi:</u> eziologia sintomatica remota; vari tipi di crisi e una storia di convulsioni febbrili precedenti o precedenti convulsioni neonatali in analisi univariata e multivariata (P <0.005)</p> <p><u>Rischio di ricorrenza a 2 anni</u> 17% (95% CI: 11–23) epilessia idiopatica/criptogenetica 41% (85% CI: 28–54) epilessia sintomatica remota Sindrome di West (0%) Epilessia benigna con crisi rolandiche (10%) Epilessia senza inequivocabili crisi focali o generalizzate (11%) Crisi infantili benigne (13%) Epilessia-assenza (16%) Epilessia focale criptogenetica (20%) Epilessia focale sintomatica (45%) Epilessia generalizzata sintomatica (54%)</p>
<p>Pavlovic´ M et al., 2011</p> <p>Antiepileptic drugs withdrawal in soggetti with Idiopatica generalized</p>	<p>Studio prospettico osservazionale</p>	<p>59 soggetti</p> <p>Età < 16 anni</p> <p>Osservati dal 2001 al 2009</p>		<p>Follow-up: 2-10 anni</p>	<p><u>% di ricaduta:</u> Overall: 23 (52.2%) CAE: 1 (6.2%) JAE: 4 (50%) IGE con GTC: 8 (80%) JME: 100%</p> <p><u>Tempo di ricaduta:</u></p>

<p>epilepsy.</p> <p>Seizure. 2011;20(7):520-525.</p>					<p>54.5%: entro i primi 6 mesi (20% durante la sospensione) 63.6% entro 12 mesi 81.8% entro 18 mesi 95.4% entro 24 mesi dopo la sospensione.</p> <p><u>Fattori prognostici negativi (analisi univariata):</u> Sesso femminile, età di insorgenza di crisi epilettiche, tipo di crisi, peggioramento dell'EEG durante/dopo la sospensione dell'AED ed età della sospensione.</p> <p><u>Fattori prognostici negativi (analisi multivariata)</u> Tipo di crisi e peggioramento dell'EEG.</p>
<p>Su L et al., 2012</p> <p>Predictors for relapse after antiepileptic drug withdrawal in seizure-free soggetti with epilepsy.</p> <p>J Clin Neurosci. 2013;20(6):790-794.</p>	<p>Studio prospettico osservazionale</p>	<p>99 soggetti</p> <p>Libertà dalle crisi da più di 2 anni</p> <p>Osservati dal 2001 al 2009 per almeno 2 anni e comunque fino alla ricaduta</p>	<p>Sospensione precoce (dopo 2-3 anni di SF) 44 soggetti</p> <p>Sospensione tardiva (> 3 anni di SF) 42 soggetti</p> <p>Sospensione da oltre 6 mesi</p>	<p>86 soggetti hanno completato lo studio</p>	<p><u>Fattori prognostici negativi:</u> Tasso di ricorrenza globale (49.1% a 24 mesi)</p> <p>Sospensione precoce vs tardiva (NS) (HR = 0.999, 95% CI = 0.969–1.029).</p> <p>EEG con anomalie epilettiche dopo la sospensione (HR 4.705, CI 95% 2.239–9.888) Politerapia (HR 2.828, CI 95% 0.997–8.018)</p>

QUESITO 6: Come il tipo di crisi, l'EEG e la diagnosi sindromica, dovrebbero influenzare la scelta del farmaco antiepilettico.

TIPO DI STUDI: 16 RCT

Crisi focali di nuova diagnosi

Bibliografia	Risk of bias	Popolazione	Intervento/Controllo	Risultati
<p>Eun SH et al., 2012</p> <p>Effects of lamotrigine on cognition and behavior compared to carbamazepin e as monotherapy for children with partial epilepsy.</p> <p>Brain Dev. 2012;34(10): 818-823.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Random sequence generation: LOW - Allocation concealment: UNCLAIR - Blinding of participants and personnel: HIGH - Blinding of outcomes assessment: HIGH - Incomplete outcome data: HIGH - Selective reporting: LOW 	<p>Età: - range 6-12 anni</p> <p>Monoterapia</p> <p>ITT popolazione: - LTG 43 (età media 9.2 aa) 15 epilessie idiopatiche, 24 epilessie criptogenetiche, 4 epilessie sintomatiche.</p> <p>- CBZ 41 (età media 8.3 aa) 18 epilessia idiopatica, 19 epilessia criptogenetica, 4 epilessia sintomatica.</p> <p>L'eziologia dell'epilessia non era differente nei due gruppi.</p> <p>Follow-up: 32 settimane</p>	<p>Titolazione LTG: da 0.5–1 mg/kg/die a 3–6 mg/kg/die.</p> <p>Dose di mantenimento giornaliera media: 4.2 mg/kg/die.</p> <p>Titolazione CBZ: da 5 mg/kg/die a 10–20 mg/kg/die.</p> <p>Dose di mantenimento giornaliera media: 14.8 mg/kg/die.</p>	<p>67/84 soggetti hanno completato lo studio. 32/43 (74.4%) gruppo LTG 35/42 (85.7%) gruppo CBZ</p> <p>Libertà dalle crisi LTG: 53.5% CBZ: 56.1% (p = 0.81).</p> <p>Riduzione delle crisi > 50% LTG: 79.1% CBZ: 85.4%.</p> <p>QI migliorato significativamente in entrambi i gruppi (p <0.05). Organizzazione percettiva migliorata significativamente nel gruppo CBZ (p <0.05).</p> <p>AE: Rash cutaneo LTG vs CBZ 6.9% vs 7.3 Somnolenza 2.3% nel gruppo CBZ</p>
<p>Eun SH et al., 2011</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Random sequence generation: LOW 	<p>Età: - range 2-16 aa</p>	<p>ZNS bassa dose: inizio 1 mg/kg per due</p>	<p>Tasso libero da crisi: ZNS bassa dose 63%</p>

<p>Comparative trial of low- and high-dose zonisamide as monotherapy for childhood epilepsy.</p> <p>Seizure. 2011;20(7):558-563.</p>	<p>- Allocation concealment: HIGH</p> <p>- Blinding of participants and personnel: HIGH</p> <p>- Blinding of outcomes assessment: HIGH</p> <p>- Incomplete outcome data: HIGH</p> <p>- Selective reporting: LOW</p>	<p>- media 8 aa +/- 3 aa</p> <p>Monoterapia</p> <p>Epilessia focale e generalizzata</p> <p>ZNS monoterapia ZNS bassa dose 65 ZNS alta dose 60</p> <p>Epilessia focale 62 Epilessia generalizzata 21</p> <p>Follow-up: 28 settimane</p>	<p>volte al gg fino a 3–4 mg/kg/die.</p> <p>ZNS alta dose: inizio 1 mg/kg per due volte al gg fino a 6–8 mg/kg/die.</p>	<p>ZNS alta dose 57.6%</p> <p><u>Epilessia focale</u> ZNS bassa dose 60.3% ZNS alta dose 66%</p> <p><u>Epilessia generalizzata</u> ZNS bassa dose 45.5% ZNS alta dose 30%</p> <p>Modifiche del comportamento: (bassa vs alta dose): Competenze sociali globali p=0.003 Componente somatica p=0.048 Aspetti delinquenti p=0.016 Problemi esternalizzanti p=0.032</p> <p>Sonnolenza, stitichezza e vertigini più frequenti nel gruppo con alta dose (5%)</p> <p>Riduzione dell'appetito (5%) e perdita di peso (3%) più frequenti nel gruppo con bassa dose</p>
--	---	--	---	---

Crisi focali farmacoresistenti

Bibliografia	Risk of bias	Popolazione	Intervento/Controllo	Risultati
<p>Guerrini R et al., 2013</p> <p>A randomized phase III trial</p>	<p>- Random sequence generation: LOW</p> <p>- Allocation concealment: LOW</p>	<p>Età: - range 6–17 aa Add-on (1-2 AEDs).</p> <p>Epilessia focale (crisi con o senza secondaria generalizzazione)</p>	<p>ZNS titolazione: da 1 mg/kg/die fino alla dose target di 8 mg/kg/die (massimo 500 mg/die)</p>	<p>183/207 soggetti hanno completato lo studio</p> <p>93/107 (86.9%) gruppo ZNS 90/100 (90%) gruppo PLB</p> <p>Riduzione delle crisi > 50%</p>

<p>of adjunctive zonisamide in pediatric patients with partial epilepsy. Epilepsia. 2013;54(8):1473-1480.</p>	<p>- Blinding of participants and personnel: LOW</p> <p>- Blinding of outcomes assessment: LOW</p> <p>- Incomplete outcome data: HIGH</p> <p>- Selective reporting: LOW</p>	<p>ZNS 100 PLB 100</p> <p>Follow-up 8-week periodo di titolazione 12-week periodo di mantenimento</p>		<p>ZNS: 50% PLB: 31%</p> <p>% media di modifica della frequenza delle crisi dal baseline (frequenza delle crisi in 28-giorni) ZNS: -50% PLB: -24.5%</p> <p>Libertà dalle crisi durante il periodo di mantenimento ZNS: 14% PLB: 3%</p> <p>AEs: ZNS 33.6% PLB 24%</p> <p>AEs ZNS vs PLB Sonnolenza 4.3% vs 2% Infezioni virali respiratorie 3.7% vs 3% Faringiti 3.7% vs 3% Vomito 3.7% vs 2% Diarrea 3.7% vs 1%</p>
<p>Rosenfeld W et al., 2015</p> <p>Efficacy and safety of perampanel in adolescent patients with drug-resistant partial seizures in three double-blind, placebo-</p>	<p>- Random sequence generation: UNCLAIR</p> <p>- Allocation concealment: UNCLAIR</p> <p>- Blinding of participants and personnel: LOW</p> <p>- Blinding of outcomes</p>	<p>Età >12 anni Add-on (1-3 AEDs).</p> <p>Epilessia focale refrattaria (crisi con o senza secondaria generalizzazione) 143/1480 età 12-17 anni PER:98/143 PLB:45/143</p> <p>Follow-up: 19 settimane</p> <p>Pooled analisi di 3RCTs</p>	<p>PER 2 mg/kg/die (21)</p> <p>PER 4 mg/kg/die (13)</p> <p>PER 8 mg/kg/die (44)</p> <p>PER 12 mg/kg/die (20)</p> <p>PLB (45)</p>	<p>124/143 soggetti hanno completato lo studio</p> <p>% media di modifica della frequenza delle crisi: PER 2 mg/kg/die: + 12.8% PER 4 mg/kg/die: - 23,9% PER 8 mg/kg/die: - 34.8% PER 12 mg/kg/die: - 35.6% PLB: - 18%</p> <p>AE nel gruppo PER: Vertigini (20.4%), sonnolenza (15.3%), aggressività (8.2%), riduzione dell'appetito (6.1%), riniti (5.1%).</p>

controlled, phase III randomized clinical studies and a combined extension study. Eur J Paediatr Neurol. 2015;19(4):435-445.	assessment: LOW - Incomplete outcome data: HIGH - Selective reporting: LOW			
---	--	--	--	--

Crisi generalizzate tonico-cloniche

Bibliografia	Risk of bias	Popolazione	Intervento/Controllo	Risultati
Eun SH et al., 2011 Comparative trial of low- and high-dose zonisamide as monotherapy for childhood epilepsy. Seizure. 2011;20(7):558-563.	- Random sequence generation: LOW - Allocation concealment: HIGH - Blinding of participants and personnel: HIGH - Blinding of outcomes	Età: - range 2-16 aa - media 8 aa +/- 3 aa Monoterapia Epilessia focale e generalizzata ZNS monoterapia ZNS bassa dose 65 ZNS alta dose 60 Epilessia focale 62 Epilessie generalizzate idiopatiche 21	ZNS bassa dose: inizio 1 mg/kg per due volte al gg fino a 3-4 mg/kg/die. ZNS alta dose: inizio 1 mg/kg per due volte al gg fino a 6-8 mg/kg/die.	Tasso libero da crisi: ZNS bassa dose 63% ZNS alta dose 57.6% Epilessia focale ZNS bassa dose 60.3% ZNS alta dose 66% Epilessia generalizzata ZNS bassa dose 45.5% ZNS alta dose 30% Modifiche del comportamento: (bassa vs alta dose): Competenze sociali globali p=0.003

	assessment: HIGH - Incomplete outcome data: HIGH - Selective reporting: LOW	- Epilessia con crisi di assenza dell'infanzia 7/21 - Epilessia con crisi di assenza dell'adolescenza 5/21 - Crisi generalizzate tonico-cloniche al risveglio 3/21 - Epilessia indeterminata 3 Follow-up: 28 settimane		Componente somatica p=0.048 Aspetti delinquenziali p=0.016 Problemi esternalizzante p=0.032 Sonnolenza, stitichezza e vertigini più frequenti nel gruppo con alta dose (5%) Riduzione dell'appetito (5%) e perdita di peso (3%) più frequenti nel gruppo con bassa dose
--	---	--	--	---

Crisi di assenza, Epilessia con crisi di assenza dell'infanzia, Epilessia con crisi di assenza dell'adolescenza e altre sindromi con crisi di assenza.

Bibliografia	Risk of bias	Popolazione	Intervento/Controllo	Risultati
Glaser TA et al., 2013 Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy: initial monotherapy outcomes at 12 months. Epilepsia. 2013;54(1):141	- Random sequence generation: LOW - Allocation concealment: LOW - Blinding of participants and personnel: LOW - Blinding of outcomes assessment : LOW - Incomplete outcome data: LOW	Tot. 453 soggetti Età: - range 2.5 -13 anni Monoterapia Epilessia con crisi di assenza dell'infanzia ETS 155 LTG 149 VPA 147 Follow-up: 12 mesi Stessi soggetti di Glaser 2010	ETS 60 mg/kg/die o 2 g/die VPA 60 mg/kg/die o 3 g/die LTG 12 mg/kg/die o 600 mg/die	Libertà dal fallimento del trattamento ETS 45% VPA 44% LTG 21% (P<0.001) % AEs: ETS vs LTG vs VPA Affaticabilità 16.8 vs 12.1 vs 18.4 Cefalea 14.8 vs 9.4 vs 12.2 Dolori gastrici 15.5 vs 5.4 vs 8.8 Nausea e vomito 18.7 vs 1.3 vs 8.2

-155.	- Selective reporting: HIGH	(incluso nella linea guida NICE)		
<p>Eun SH et al., 2011</p> <p>Comparative trial of low- and high-dose zonisamide as monotherapy for childhood epilepsy.</p> <p>Seizure. 2011;20(7):558-563.</p>	<p>- Random sequence generation: LOW</p> <p>- Allocation concealment: HIGH</p> <p>- Blinding of participants and personnel: HIGH</p> <p>- Blinding of outcomes assessment: HIGH</p> <p>- Incomplete outcome data: HIGH</p> <p>- Selective reporting: LOW</p>	<p>Età: - range 2-16 aa - media 8 aa +/- 3 aa</p> <p>Monoterapia</p> <p>Epilessia focale e generalizzata</p> <p>ZNS monoterapia ZNS bassa dose 65 ZNS alta dose 60</p> <p>Epilessia focale 62 Epilessie generalizzate idiopatiche 21 Epilessia con crisi di assenza dell'infanzia 7/21 Epilessia con crisi di assenza dell'adolescenza 5/21 Crisi generalizzate tonico-cloniche al risveglio 3/21 Epilessia indeterminata 3</p>	<p>ZNS bassa dose: inizio 1 mg/kg per due volte al gg fino a 3-4 mg/kg/die.</p> <p>ZNS alta dose: inizio 1 mg/kg per due volte al gg fino a 6-8 mg/kg/die.</p>	<p>Tasso libero da crisi: ZNS bassa dose 63% ZNS alta dose 57.6%</p> <p>Epilessia focale ZNS bassa dose 60.3% ZNS alta dose 66%</p> <p>Epilessia generalizzata ZNS bassa dose 45.5% ZNS alta dose 30%</p> <p>Modifiche del comportamento: (bassa vs alta dose): Competenze sociali globali p=0.003 Componente somatica p=0.048 Aspetti delinquenziali p=0.016 Problemi esternalizzante p=0.032</p> <p>Sonnolenza, stitichezza e vertigini più frequenti nel gruppo con alta dose (5%)</p> <p>Riduzione dell'appetito (5%) e perdita di peso (3%) più frequenti nel gruppo con bassa dose</p>

		Follow-up: 28 settimane		
--	--	-------------------------	--	--

Crisi miocloniche, Epilessia mioclonica giovanile

Bibliografia	Risk of bias	Popolazione	Intervento/Controllo	Risultati
<p>Park KM et al., 2013</p> <p>A randomized open-label observational study to compar the efficacy and tolerability between topiramate and valproate in juvenile myoclonic epilepsy.</p> <p>J Clin Neurosci. 2013;20(8):1079-</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Random sequence generation: LOW - Allocation concealement: UNCLEAR - Blinding of partecipants and personnel: HIGH - Blinding of outcomes assessment: HIGH - Incomplete 	<p>Età:</p> <ul style="list-style-type: none"> - media 18 anni - range 13 – 42 anni <p>Monoterapia e add-on</p> <p>TPM 16 VPA 17</p> <p>Crisi miocloniche TUTTI</p> <p>Assenze 39% GTC 85% Assenze e GTC 27% Solo crisi miocloniche 3%</p>	<p>TPM fino a 300 mg/d</p> <p>VPA fino a 2400 mg/d</p>	<p>Libertà dalle crisi a 24 settimane</p> <p>TPM 7/11 (64%)</p> <p>VPA 9/16 (56%)</p> <p>Persi al follow-up</p> <p>TPM 5/16 VPA 1/17</p> <p>TPM parestesie (7/12) anoressia (3/12) stancabilità (1/12) sonnolenza (1/12) allucinazione (1/12)</p>

1082.	outcome data: HIGH - Selective reporting: LOW	Follow-up: 32 settimane (8 settimane di titolazione e 24 settimane di mantenimento)		VPA Aumento di peso (6/16) tremore (4/16) alopecia (3/16) diarrea (2/16) nausea (1/16) anoressia (1/16)
-------	---	--	--	---

Crisi toniche, crisi atoniche, Sindrome di Lennox-Gastaut

Bibliografia	Risk of bias	Popolazione	Intervento/Controllo	Risultati
<p>Ng YT et al., 2011</p> <p>Randomized, phase III study results of clobazam in Lennox-Gastaut syndrome.</p> <p>Neurology. 2011; 77(15): 1473-1481.</p>	<p>- Random sequence generation: LOW</p> <p>- Allocation concealment: UNCLAIR</p> <p>- Blinding of participants and personnel: LOW</p> <p>- Blinding of outcomes assessment: LOW</p> <p>- Incomplete outcome data: HIGH</p> <p>- Selective reporting: LOW</p>	<p>Età: - range 2–60 anni - mediana 12.4 anni</p> <p>Add-on VPA 50%</p> <p>Soggetti inclusi nell'analisi di efficacia 217</p> <p>CLB bassa dose 53 CLB media dose 58 CLB alta dose 49 PLB 57</p> <p>Follow-up: 15 settimane</p>	<p>CLB bassa dose 10 mg/d</p> <p>CLB media dose 20 mg/d</p> <p>CLB alta dose 40 mg/d</p>	<p>177/238 (74.4%) soggetti hanno completato lo studio</p> <p>% media di riduzione del tasso medio settimanale di <u>Drop seizures</u> CLB bassa dose - 41% CLB media dose - 49.4% CLB alta dose - 68.3% PLB - 12%</p> <p>% media di riduzione del tasso medio settimanale di <u>Tutte le crisi</u> CLB bassa dose – 34.8% CLB media dose - 45.3% CLB alta dose - 65.3% PLB – 9.3%</p> <p>Soggetti persi al follow-up CLB bassa dose 13% CLB media dose 27.4% CLB alta dose 30.5%</p>

				<p>PLB 30%</p> <p>AEs con differenza >10% tra PLB e ciascun gruppo con CBL: - sonnolenza, febbre, letargia, scialorrea e costipazione.</p>
<p>Ohtsuka Y et al., 2014</p> <p>Rufinamide as an adjunctive therapy for Lennox-Gastaut syndrome: a randomized double-blind placebo controlled trial in Japan.</p> <p>Epilepsy Res. 2014;108(9): 1627-1636.</p>	<p>- Random sequence generation: UNCLEAR</p> <p>- Allocation concealment: LOW</p> <p>- Blinding of participants and personnel: LOW</p> <p>- Blinding of outcomes assessment: LOW</p> <p>- Incomplete outcome data: LOW</p> <p>- Selective reporting: LOW</p>	<p>Età: - range 4-30 anni - mediana 16 anni</p> <p>Add-on, 1-3 AEDs (VPA, LTG e CLB sono le associazioni più frequenti)</p> <p>RUF 29 PLB 30</p> <p>Follow-up: 12 settimana</p>	<p>RUF Dose/kg (30-45 mg/kg)</p>	<p>Soggetti che hanno completato lo studio nel gruppo del RUF 25/29 PLB 29/30</p> <p>% media di variazione nella frequenza delle crisi tonico-atonica (in tutti i soggetti) RUF -24.2% PLB -3.3% (p = 0.003)</p> <p>% media di variazione nella frequenza della totalità delle crisi (tutti i soggetti) RUF -32.9% PLB -3.1% (p = 0.001)</p> <p>Riduzione >50% delle crisi (in tutti i soggetti) RUF 25% PLB 6.7%</p> <p>% media di variazione nella frequenza delle crisi tonico-atonica (4-12 aa) RUF -24.2% PLB -10.4% (p < 0.10)</p> <p>% media di variazione nella frequenza delle crisi tonico-atonica (12-17 aa) RUF -25.4% PLB -5.1% (p = NS)</p>

				AE (da medie a moderate): RUF 93.1% PLB 70% RUF vs PLB Riduzione dell'appetito 40.8% vs 9.1% Sonnolenza 47.5% vs 7.7% Vomito 42.1% vs 0%
--	--	--	--	--

Spasmi Infantili (Sindrome di West)

Bibliografia	Risk of bias	Popolazione	Intervento/Controllo	Risultati
Bitton JY et al., 2012 A randomized controlled trial of flunarizine as add-on therapy and effect on cognitive outcome in children with infantile spasms. Epilepsia. 2012;53(9):1570-1576.	- Random sequence generation: LOW - Allocation concealment: LOW - Blinding of participants and personnel: LOW - Blinding of outcomes assessment: LOW - Incomplete outcome data: HIGH - Selective reporting: LOW	Età 3-18 mesi Add-on IS di nuova diagnosi e ipsaritmia trattate con GVG (prima linea) e ACTH (in caso di mancata risposta) 68 soggetti Sintomatici 40 Casua sconosciuta 28 Flunarizina 34 PLB 34 Follow-up: 6 mesi	Flunarizina 10 mg/d PLB <u>Dopo 24 mesi:</u> Bayley Scales of Infant Development (BSID) Vineland Adaptive Behavior Scale (VABS)	Soggetti che hanno completato lo studio: Flunarizina 24/35 PLB 21/34 BSID score Flunarizina vs PLB P=NS VABS score 10 soggetti Flunarizina (eziologia non identificata) vs 8 PLB 84.1 vs 72.3; p = 0.03 La valutazione BSID e l'intervista VABS sono state eseguite al momento della diagnosi e al follow-up in 45 children (24 flunarizina, 21 placebo)
Chellamuthu P	- Random sequence	Età	Prednisolone bassa dose	Libertà dalle crisi

<p>et al., 2014</p> <p>High dose (4 mg/kg/day) versus usual dose (2 mg/kg/day) oral prednisolone for treatment of infantile spasms: an open-label, randomized controlled trial.</p> <p>Epilepsy Res. 2014;108(8):1378-1384.</p>	<p>generation: LOW</p> <ul style="list-style-type: none"> - Allocation concealment: LOW - Blinding of participants and personnel: HIGH - Blinding of outcomes assessment: HIGH - Incomplete outcome data: HIGH - Selective reporting: LOW 	<p>- range 3 mesi- 2 anni</p> <p>Add-on</p> <p>IS e ipsaritmia</p> <p>Prednisolone bassa dose 32 Prednisolone alta dose 31</p> <p>Sintomatici 84% Causa sconosciuta 10%</p> <p>Follow-up: 2 mesi</p>	<p>2 mg/kg/d</p> <p>Prednisolone alta dose 4 mg/kg/d</p>	<p>Prednisolone bassa dose 25% Prednisolone alta dose 51,6% (P= 0.03)</p> <p>Riduzione > 50% degli spasmi Prednisolone bassa dose 25% Prednisolone alta dose 35.5% (P= NS)</p> <p>AE: Facies cushingoide Bassa dose 22.6% Alta dose 41.9% (P 0.08)</p> <p>Infezioni e aumento di peso sono riscontrate più frequentemente nel gruppo alta dose (P NS)</p>
<p>Darke K et al., 2010</p> <p>Developmental and epilepsy outcomes at age 4 anni in the UKISS trial comparing hormonal treatments to vigabatrin for infantile spasms: a multi-centre randomised trial.</p> <p>Arch Dis Child. 2010;95(5):382-386.</p>	<p>- Random sequence generation: LOW</p> <ul style="list-style-type: none"> - Allocation concealment: LOW - Blinding of participants and personnel: HIGH - Blinding of outcomes assessment: LOW - Incomplete outcome data: HIGH - Selective reporting: LOW 	<p>Età 2–12 mesi</p> <p>Add-on</p> <p>IS</p> <p>Trattamento ormonale (prednisolone o ACTH) 55 GVG 52</p> <p>Follow up: Valutazione dello sviluppo a 14 mesi</p>	<p>Trattamento ormonale (prednisolone or ACTH)</p> <p>GVG</p>	<p>La valutazione con Vineland Adaptive Behaviour Scales (VABS) a 14 mesi è stata completata da: - trattamento ormonale 52/55 - GVG 49/52</p> <p>La valutazione con VABS a 4 anni è stata completata da: - trattamento ormonale 39/55 - GVG 38/52</p> <p>Valutazione dello sviluppo a 4 anni in tutti i soggetti: trattamento ormonale risulta migliore del GVG (P= NS)</p> <p>Valutazione dello sviluppo a 4 anni nei soggetti con eziologia sconosciuta: trattamento ormonale risulta migliore del GVG (P= 0.033)</p>

<p>Elterman RD et al., 2010 (Elterman, 2001)</p> <p>Vigabatrin for the treatment of infantile spasms: final report of a randomized trial.</p> <p>J Child Neurol. 2010;25(11):1340-1347.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Random sequence generation: LOW - Allocation concealment: HIGH - Blinding of participants and personnel: HIGH - Blinding of outcomes assessment: LOW - Incomplete outcome data: LOW - Selective reporting: HIGH 	<p>Età media 0.6 anni (simile nei due gruppi) Add-on</p> <p>IS + ipsaritmia, pseudo-ipsaritmia, anomalie multifocali</p> <p>GVG bassa dose 114 GVG alta dose 107</p> <p>Follow up: 3 settimane</p>	<p>GVG bassa dose 18-36 mg/kg/die</p> <p>GVG alta dose 100-148 mg/kg/die</p>	<p>Soggetti che hanno completato lo studio 102/114 bassa dose 83/107 alta dose</p> <p>Libertà dagli spasmi in assenza di ipsaritmia GVG bassa dose 7% GVG alta dose 15.9%</p> <p>AE: Sedazione (17%) Sonnolenza (13.5%)</p> <p>Severi 5 eventi Moderati 64 eventi Lievi 150 eventi</p>
<p>Fallah R et al., 2014</p> <p>Randomised clinical efficacy trial of topiramate and nitrazepam in treatment of infantile spasms.</p> <p>Iran J Child Neurol. 2014;8(1):12-19.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Random sequence generation: LOW - Allocation concealment: HIGH - Blinding of participants and personnel: HIGH - Blinding of outcomes assessment: LOW - Incomplete outcome data: LOW - Selective reporting: LOW 	<p>Età 2 m -2 aa Add-on</p> <p>IS + ipsaritmia, pseudo-ipsaritmia, anomalie multifocali</p> <p>TPM 25 NZP 25</p>	<p>TPM 6.9±3.4 mg/kg/die</p> <p>NZP 0.7±0.3 mg/kg/die</p>	<p>Libertà dagli spasmi o riduzione > 50% TPM 80% NZP 44% (P=0.009)</p> <p>AE: TPM 32% NZP 36%</p> <p>TPM vs NZP Scialorrea 0% vs 16% Ipertermia 8% vs 0%</p>

<p>Mahmoud AA et al., 2013</p> <p>Ineffectiveness of topiramate and levetiracetam in infantile spasms non-responsive to steroids. Open labeled randomized prospettico study</p> <p>Neurosciences (Riyadh). 2013;18(2):143-146.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Random sequence generation: LOW - Allocation concealment: UNCLAIR - Blinding of participants and personnel: HIGH - Blinding of outcomes assessment: HIGH - Incomplete outcome data: HIGH - Selective reporting: HIGH 	<p>Età < 2 anni</p> <p>Add-on</p> <p>IS + ipsaritmia che hanno fallito al trattamento steroideo</p> <p>TPM 11 LEV 9</p> <p>Follow-up: 8 settimane</p>	<p>TPM 1 mg/kg/die fino a 6 mg/kg/die</p> <p>LEV 10 mg/kg/die fino a 60 mg/kg/d</p>	<p>Libertà dalle crisi solo in due soggetti con IS criptogenetica</p> <p>TPM 1/11</p> <p>LEV 1/9</p> <p>Lo studio arruola 40 soggetti e ne analizza 20 per esclusione post-randomizzazione dovuta a inefficacia.</p>
<p>Wanigasinghe, 2014</p> <p>The efficacy of moderate-to-high dose oral prednisolone versus low-to-moderate dose intramuscular corticotropin for improvement of hypsarrhythmia in West syndrome: a randomized,</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Random sequence generation: LOW - Allocation concealment: LOW - Blinding of participants and personnel: LOW - Blinding of outcomes assessment: HIGH - Incomplete outcome data: LOW 	<p>Età 2 m-2 anni</p> <p>Epilessia di nuova diagnosi</p> <p>IS e ipsaritmia</p> <p>Prednisolone 48 ACTH 44</p> <p>Sintomatico 71% Causa sconosciuta 18%</p> <p>Follow-up: 2 settimana</p>	<p>ACTH depot 40-60 IU (0.5-0.75mg) intramuscolo, quotidianamente per 14 giorni.</p> <p>Prednisolone 40-60 mg/d diviso in 4 dosi/die per 14 giorni.</p>	<p>L'esito primario era il miglioramento della gravità della ipsaritmia secondo un severity score</p> <p>ACTH score 10.45</p> <p>Prednisolone score 3.45</p> <p>(P < 0.01)</p> <p>Differenza media individuale nel miglioramento prednisolone (7.95)</p> <p>ACTH 6.00</p> <p>(P < 0.01)</p> <p>% AEs</p> <p>Prednisolone vs ACTH</p> <p>Incremento dell'appetito 78 vs 43 (P=0.006)</p> <p>Aumento di peso 51.5 vs 28.6 (P=0.05)</p> <p>Crisi di pianto frequenti 45.5 vs 22.9 (P=0.04)</p>

single-blind, parallel clinical trial. <i>Pediatr Neurol.</i> 2014;51(1) 24-30	- Selective reporting: LOW			Distensione addominale 21.2 vs 0 (P=0.004) Irritabilità 24.2 vs 5.7 (P=0.03)
Zou LP et al., 2010 Three-week combination treatment with ACTH + magnesium sulfate versus ACTH monotherapy for infantile spasms: a 24-week, randomized, open-label, follow-up study in China. Clinical therapeutics 2010;32(4):692-700.	- Random sequence generation: LOW - Allocation concealment: HIGH - Blinding of participants and personnel: HIGH - Blinding of outcomes assessment: HIGH - Incomplete outcome data: LOW - Selective reporting: LOW	Età mediana 9.2 mesi Add-on IS + ipsaritmia ACTH + MgSO4 19 ACTH 19 Criptogenetica 5 Sintomatica 33 Follow-up: 24 settimane	ACTH 25 U/d + MgSO4 0.25 g/kg/die ACTH 25 U/die IV per 3 settimane Terapia in add-on ACTH + MgSO4 63.2% ACTH 68.4%	<u>Seizure-free</u> <u>A 1 settimana</u> (P<0.05) ACTH + MgSO4 42.1% ACTH 5.3 % <u>A 2 settimane</u> (P<0.05) ACTH + MgSO4 42.1% ACTH % <u>A 4 settimane</u> (P<0.05) ACTH + MgSO4 63.2% ACTH 42.1% <u>A 8 settimane</u> (P<0.05) ACTH + MgSO4 78.9% ACTH 52.6% <u>A 12 settimane</u> (P<0.05) ACTH + MgSO4 73.7% ACTH 47.4% <u>A 24 settimane</u> (P<0.05) ACTH + MgSO4 63.2% ACTH 52.6% AEs Insonnia, ipertensione, irritabilità solo nel gruppo dell'ACTH

Legenda: AE: eventi avversi; AED: farmaci antiepilettici; CBD: cannabidiolo; CBZ: clobazam; CBZ: carbamazepina; CNZ: clonazepam; GVG: vigabatrin; LCS: lacosamide; LEV: levetiracetam; LTG: lamotrigina; NZP: nitrazepam; OXC: oxcarbazepina; PB: fenobarbitale; PER: perampanel; PGB: pregabalin; PHT: fenitoina; PLB: placebo; TPM: topiramato; RUF: rufinamide; STM: sultiame; VPA: acido valproico; ZNS: zonisamide

TIPO DI STUDI: 37 STUDI OSSERVAZIONALI

Autore	Disegno dello studio	Popolazione	Interventi e confronti	Risultati
Arhan E et al., 2010 Seizure. 2010;19(9):553-557.	Studio osservazionale retrospettivo	225 soggetti VPA: 120 CBZ: 45 OXC: 31 Others: 29 Follow up. 4.2 anni	VPA CBZ OXC	AE (interruzione somministrazione del farmaco): <u>VPA</u> 22 (15 interr.) <u>CBZ</u> 31 (24 interr.) <u>OXC</u> 11 (8 interr.) AE più frequenti: - Incremento dell'appetito/aumento di peso 6/120 - Rash cutaneo 12/45+3/31 - Cefalea 4/45+2/31 - Nausea/vomito 2/120+3/45 - Modifiche dell'umore 2/120+2/145+1/31 - Vertigini 3/45+2/31 - Iponatremia 3/45+1/31 -
Aurich-Barrera B et al., 2011 Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2011;20(6):608-618.	Studio di coorte osservazionale	10.177 soggetti 3196 pediatrici 6007 adulti 974 età non nota Follow-up: 4 anni Farmacovigilanza post-marketing	GVG	Reazioni avverse al farmaco: 17 ped vs 66 adult - Totale EA neurologici 3/3196 vs 11/6007 - Totale AE psichiatrici 5/3196 vs 14/6007 - Totale AE gastrointestinali 2/3196 vs 9/6007
Bansal D et al., 2013 Clin Neuropharmacol. 2013;36(4):107-113.	Studio osservazionale prospettico con FU longitudinale	277 soggetti 130 Idiopatica 147 Sintomatica Follow-up: 9 mesi	1 AED: 213 2 AEDs: 49 ≥3 AEDs: 15	Reazioni avverse al farmaco: - Basse performance scolastiche 19% (PHT 15.3%, CBZ 20.7%, VPA 25.4%, LTG 100%) - Ipertrofia gengivale 13.3% (PHT 27.4%) - Cefalea 10% (PHT 9.7%, CBZ 6.1%, VPA 11.5%)

<p>Casa-Fernandez C et al., 2012</p> <p>Drugs R D 2012;12(4):18 7-197.</p>	<p>Studio prospettico, open-label, osservazionale multicentrico.</p>	<p>130 soggetti</p> <p>Follow-up: 12 mesi</p>	<p>LCS</p>	<p>AE: 30%</p> <ul style="list-style-type: none"> - Instabilità, difficoltà a camminare, incapacità di relazionarsi con elementi soggettivi, visione offuscata o vertigini 10/130 - Interruzione della terapia 13/130
<p>Conry JA et al., 2014</p> <p>Epilepsia. 2014;55(4):55 8-567.</p>	<p>Studio di estensione, open-label</p>	<p>267 soggetti di 2 RCTs</p> <p>Follow-up: 3 anni</p>	<p>CLB</p>	<p>AE:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ≥1 eventi avversi correlati al trattamento (60%) - Infezioni delle alte vie respiratorie (28%) - Febbre (19%)
<p>Coppola G et al., 2013</p> <p>Seizure. 2013;22:33– 36.</p>	<p>Studio europeo open-label, multicentrico</p>	<p>68 soggetti</p> <p>Età: - range: 3 - 63 anni</p> <p>Follow-up 10.4 +/- 10.29 mesi (media)</p>	<p>RUF add-on</p>	<p>AE:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Totali 32.3% - Vomito 4/68 - Riduzione dell'appetito 3/68 - Cefalea 3/68
<p>Moavero M et al., 2012</p> <p>Epilepsy Res. 2012;102(1- 2):94-99.</p>	<p>Studio prospettico</p>	<p>70 soggetti</p> <p>Follow-up: 12 mesi</p>	<p>RUF add-on</p>	<p>AE:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Totali 24.3% - Vomito 10% - Agitazione e irritabilità 5.7%
<p>Cusmai R et al., 2014</p> <p>Epilepsy Res. 2014;108(3):5 42-546.</p>	<p>Studio prospettico, open-label, add-on</p>	<p>69 soggetti</p> <p>Follow-up: 6 mesi</p>	<p>RUF add-on</p>	<p>AE:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Totali 42% - Irritabilità 11/69 - Riduzione dell'appetito 10/69 - Vomito 5/69 - Sonnolenza 4/69
<p>Djuric M et</p>	<p>Studio di coorte</p>	<p>180 soggetti</p>	<p>GVG</p>	<p>Soggetti con spasmi infantili hanno mostrato un aumento del rischio</p>

al., 2014 Epilepsia, 2014;55(12):1 918–1925.		Follow-up: 15 anni		di mortalità per la malattia di base, le condizioni di comorbidità supplementari, e gli effetti negativi dei farmaci, in particolare con gli steroidi
Dureau-Pournin C et al., 2014 Eur J Paediatr Neurol. 2014;8:19-24.	Studio di coorte	147 soggetti	LEV	AE: - Totali 15/147 - Comportamentali o psicologici (46.7%) - Affaticabilità/sonnolenza (26.7%)
Goldberg-Stern H et al., 2015 Horm Res Paediatr. 2015;83(5):33 2-339.	Studio prospettico	61 soggetti (maschi) Follow-up: 2 anni	VPA vs CBZ	Non significativi AE endocrinologici o metabolici
Goldberg-Stern H et al., 2013 Eur J Paediatr Neurol. 2013;17(3):24 8-253.	Studio pilota	78 soggetti Follow-up: 3 anni	LEV	AE: - Effetti collaterali fisici, soprattutto stanchezza e astenia (16%) - Irritabilità e impulsività in 21 (26.9%) Severi EA 6.4%
Goldberg-Stern H et al., 2014 Eur J Paediatr	Studio prospettico	57 soggetti (femmine) Follow-up: 10 anni	VPA	No AE sul peso corporeo, sullo stato metabolico o sulle funzioni endocrine in un follow-up medio di 3,2 anni

Neurol. 2014;18(6):75 9-765.				
Holland KD et al., 2010 Acta Neurol Scand. 2010;121(3):149-153.	Review retrospettiva	84 soggetti Follow-up: 38 mesi	VPA	AE: - Interruzione del trattamento dovuto a AE (29/84) - Aumento di peso (17/84) - CNS (7/84)
Bakhshandeh Bali Mk et al., 2014 J Child Neurol. 2014;29(6):765-768.	Studio prospettico	67 soggetti Follow-up: 12 mesi	GVG	Nessuna significativa disabilità visiva nel trattamento di breve durata
Hussain SA et al, 2015 Epilepsy & Behav. 2015;47:138–141.	Studio prospettico	117 soggetti	CBD	Gli effetti indesiderati prima e durante l'esposizione a CBD mostrano una diminuzione degli AE con la somministrazione di CBD. L'aumento degli AE dovuti alla somministrazione di CBD sono: - Aumento dell'appetito (12,8% vs 29,9%) - Aumento di peso (17,9% vs 29,1%)
Incecik F et al., 2012 J Pediatr Neurosci. 2012;7(1):19–22.	Review retrospettiva	102 soggetti Follow-up: 3 anni	LEV	AE: - Totali 40/102 - Sonnolenza (9.8%) - Vertigini (8.8%) - Anoressia (6.9%) - Affaticabilità (5.9%)

<p>Kim SH et al., 2013</p> <p>Epileptic Disord. 2013;15(1):49-54.</p>	<p>Studio retrospettivo</p>	<p>53 soggetti</p> <p>Follow-up: 12 mesi</p>	<p>RUF</p>	<p>AE:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Totali 43.4% - Sonnolenza 8/53 - Riduzione dell'appetito 5/53 - Problemi comportamentali 3/53 (1 sospensione) - Rash cutaneo 1/53 (1 sospensione)
<p>Kluger G et al., 2010</p> <p>Acta Neurol Scand. 2010;122:202-208.</p>	<p>Studio di estensione open-label</p>	<p>124 soggetti</p> <p>Open ended</p>	<p>RUF add-on</p>	<p>AE:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Totali 91.1% - Vomito 30.6% - Febbre 25.8% - URTI 21.8% - Sonnolenza 21% <p>AE severi:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Totali 13.7% - Polmonite 4% <p>Interruzione del trattamento dovuto a AEs:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Totali 9.7% - Rash cutaneo 2.4%
<p>Li J et al., 2011</p> <p>Brain Dev. 2011;33:145-151.</p>	<p>Studio open-label, osservazionale, prospettico, a singolo braccio, non interventistico</p>	<p>129 soggetti</p> <p>Follow-up: 2 anni</p>	<p>LEV</p>	<p>AE:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Totali 47.5% - Sonnolenza 10.8% - Disforia 25.8% - Debilitazione 10% - Astenia 12.5% <p>AE severi:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Disforia 3.2% - Disforia 12.5% - Astenia 6.7%
<p>Lindell-Osuagwu L et</p>	<p>Studio cross-sectional</p>	<p>6000 soggetti</p>	<p>Tutti AEDs</p>	<p>AE:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prevalenza 17% (95% CI 16-19)

<p>al., 2013</p> <p>Eur J Clin Pharmacol. 2013;69:985–994.</p>		<p>Reporting dei genitori</p> <p>Follow-up: 6 anni</p>		<ul style="list-style-type: none"> - Gastrointestinali 34% - Disturbi della pelle e del tessuto sottocutaneo 26% - Patologie sistemiche e legate al sito di somministrazione 11% - Sistema immunologico 11%
<p>Ness S et al., 2012</p> <p>Pediatr Neurol. 2012;46(6):350-358.</p>	<p>Studio di estensione, open-label, di 2 studi</p>	<p>284 soggetti</p> <p>Follow-up: 12 mesi</p>	<p>TPM add-on</p>	<p>AE:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Totali 52% - Estensione open-label 50% (Anoressia 35%, Sonnolenza 27%, Irritabilità 13%)
<p>Ford Lm et al., 2013</p> <p>Pediatr Neurol. 2013;48(5):383-389.</p>	<p>Valutazione di 2 studi post hoc</p>	<p>143 soggetti</p> <p>35 soggetti: 6 – 9 anni</p> <p>107 soggetti: 10 – 15 anni</p> <p>Follow-up: 4 anni</p>	<p>TPM</p>	<p>In entrambi i gruppi di età è stata osservata una crescita continua; tuttavia, il tasso di crescita è stato più lento del previsto a fronte di una popolazione normale relativo all'età dai 1 ai 2 anni e ha mostrato un minimo recupero dai 2 ai 3 anni</p>
<p>Lagae L et al., 2015</p> <p>Acta Neurol Scand. 2015;131(5):341-346.</p>	<p>Studio di estensione di fase III</p>	<p>179 soggetti</p>	<p>ZNS add-on</p>	<p>Circa un terzo dei bambini trattati con zonisamide ha presentato una perdita di peso $\geq 5\%$. La perdita di peso è più evidente nei bambini con elevata BMI iniziale, e non sembra essere associata ad eventuali effetti consistenti sulla crescita e lo sviluppo.</p>
<p>Lee YJ et al., 2015</p> <p>Pediatric Neurol. 2015;52:153-</p>	<p>Studio di coorte longitudinale retrospettivo</p>	<p>143 soggetti</p> <p>Follow-up: 1.8 +/- 0.8 anni (media)</p>	<p>Tutti AEDs</p>	<p>Deficit o riduzione della Vitamina D 56.6% (inizio) vs 79% (ultimo FU). Un'alta percentuale di questi bambini aveva ipovitaminosi D e una diminuzione significativa tra il primo e l'ultimo di follow-up. La politerapia e la durata più lunga del trattamento con farmaci antiepilettici, l'apparato GE e il sovrappeso erano indipendentemente</p>

159.				associati con una riduzione significativa di 25-idrossi vitamina D.
Masuccio F et al., 2010 J Child Neurol. 2010;25(8):941-947.	Studio di coorte	60 soggetti	VPA vs gruppo non trattato	Gruppo in trattamento: valore di BMI 20.22 +/- 4.11 (p.0002) Insuline resistance 1.64 +/- 1.08 Gruppo non trattato: valore di BMI 15.97 +/- 1.7 Insuline resistance 1.04 +/- 0.38 (p.004)
Ng YT et al., 2012 Epilepsy & Behav. 2012;25:687-694.	Studio di estensione, open-label	267 soggetti	CLB	AE: Treatment-emergent AEs Totali 82% [Infezioni delle alte vie respiratorie (49/267, 18,4%), cadute (38/267, 14,2%), polmoniti (37/267, 13,9%), sonnolenza (34/267, 12,7%), otiti (32/267, 12,0%), febbre (28/267, 10,5%), e costipazione (27/267, 10,1%); URTI si è verificato prevalentemente nei soggetti pediatrici (80-90% in soggetti sotto i 18 anni) Treatment-related AEs Total 52.4% SAE: - Totali 22.1% - Polmoniti e convulsioni (4.1% ciascuno) - Stato epilettico e polmonite ab ingestis (1.5% ciascuno) - Polmonite lobare, sepsi, shock settico, infezioni del tratto urinario, disidratazione, sedazione sonnolenza, e aggressività (1.1% ciascuno). Interruzione tp: 54/267 - Richiesta dai genitori/caregiver (21), perdita di efficacia (13), AE (8), morte (6), altro (6) -
Puri V et al., 2011 J Child Neurol. 2011;26(10):1	Studio di estensione, open-label	284 soggetti Follow-up: 30 mesi	TPM add-on	AE: - Totali 98% - Febbre 52% - URTI 51% - Anoressia 35% - Acidosi 31%

271-1283.				<ul style="list-style-type: none"> - Vomito 28% - Sonnolenza 27% - Diarrea 24% - Riduzione del peso 23%
Schiemann-Delgado J et al., 2012 J Child Neurol. 2012;27(1):80-89.	Studio di estensione, open-label	103 soggetti Follow-up: 45 mesi	LEV add-on	AE treatment-emergent: <ul style="list-style-type: none"> - Cefalea 24.3% - Febbre 23.3% - URTI 21.4 - Vomito 12.6% - Faringite 12.6%
Uthman BM et al., 2010 Epilepsia. 2010;51(6):968-978.	Studio di estensione, open-label	2061 soggetti	PGB add-on	AE treatment-emergent (interruzione tp): <ul style="list-style-type: none"> - Vertigini 30% (1.6%) - Infortunio accidentale 25.3% 80.3%) - Sonnolenza 22.8% (2%) - Aumento di peso 20.8% 81.6%) - Infezioni 20.2% (0%) - Cefalea 18.2% 80.5%) - Astenia 17.6% (1.3%) - Dolore 14.6% 80.1%) - Atassia 12.1% (0.9%) - Ambliopia 11% (0.5%) - Diplopia 10% (0.3%)
Yilmaz U et al., 2014 Seizure. 2014;23:29-35.	Studio retrospettivo	223 soggetti (3 mesi-18 anni) Epilessia idiopatica di nuova diagnosi Follow-up: 12 mesi	Monoterapia PB,VPA, CBZ,OXC, LEV	Ipotiroidismo subclinico al 12° mese: VPA 28% OXC 21.4% PB 18.2% CBZ 13.9% LEV 0%
Westall CA et al., 2014	Studio di coorte	146 bambini	GVG	Danni alla retina: 21%

Neurology. 2014;83(24):2 262-2268.				
Topf HG et al., 2011 Klin Padiatr. 2011;223(3):1 65-168.	Studio di coorte	50 soggetti con politp senza VPA 40 soggetti con politp con VPA 50 soggetti senza epilessia e senza storia di sanguinamenti Follow-up: 16 mesi (mediana)	VPA	Nessuna differenza nei valori di trombina tra i due gruppi.
Thome Souza S et al., 2014 Epilepsia. 2014;55(8):12 35-1244.	Studio retrospettiva	300 soggetti Follow-up: 9 mesi (mediana)	RUF	AE totali: 26.3% Sonnolenza (26.6%), Vomito (21.5%), modifica dell'umore (16.5%), nausea (11.4%), e perdita dell'appetito (11.4%).
Thome Souza S et al., 2013 Pediater Neurol. 2013;48(6):43 6-442.	Studio prospettico	51 soggetti con epilessia refrattaria Follow-up: 24 mesi	VPA e LTG	4/51 rash cutaneo, 12.5% tremore
Stephen Lj et al., 2014 Epilepsy Res. 2014;108:138 5-1391.	Studio retrospettivo	160 soggetti con epilessia refrattaria Follow-up: 5 anni	LCS	Nausea/Vomito 6/160, Vertigini 5/160, Sedazione 4/160, Cefalea 4/160, Tremore 4/160, Atassia 4/160, Rash cutaneo 4/160
Sreenivasan P et al., 2011 Indian J	Studio osservazionale	50 soggetti Follow-up: 6 mesi	TPM add-on	Iperattività (10%), sedazione (10%), ipoidrosi (8%), Anoressia (4%), sonnolenza (4%) e vomito (2%). No AEs sistemici seri.

Pediatr. 2011;78(10):1 221-1224.				
--	--	--	--	--

Legenda: AE: eventi avversi; AED: farmaci antiepilettici; CBD: cannabidiolo; CBZ: clobazam; CBZ: carbamazepina; GVG: vigabatrin; LCS: lacosamide; LEV: levetiracetam; LTG: lamotrigina; OXC: oxcarbazepina; PB: fenobarbitale; PGB: pregabalin; PHT: fenitoina; TPM: topiramato; RUF: rufinamide; VPA: acido valproico; ZNS: zonisamide.

QUESITO 7: Quale è il ruolo dei trattamenti non farmacologici (dieta chetogena e stimolatore vagale) nella cura delle epilessie?

Stimolazione vagale

TIPO DI STUDIO: 1 RCT

Bibliografia	Risk of bias	Popolazione	Interventi / controlli	Risultati	Follow-up	Note
<p>Klinkenberg S et al., 2012</p> <p>Vagus nerve stimulation in children with intractable epilepsy: a randomized controlled trial.</p> <p>Dev Medicine & Child Neurology 2012, 54: 855–861.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Random sequence generation: LOW - Allocation concealment: LOW - Blinding of participants and personnel: LOW - Blinding of outcomes assessment: LOW - Incomplete outcome data: LOW - Selective reporting: LOW 	<ul style="list-style-type: none"> - 41 soggetti - età 4-18 aa - crisi farmacoresistenti - non specifiche diagnosi sindromiche - non info su terapie associate o EEG. 	<p>VNS ad alta stimolaz (21 soggetti) vs VNS a bassa stimolaz (gruppo di controllo attivo, 20 soggetti).</p> <p>Titolaz ogni 14 gg fino a max 1.75 mA – Per 20 settimane di tx in cieco (dopo 12 settimane di baseline). Poi tutti ricevono alta stimolaz (non più gr di controllo) per 19 settimane.</p>	<p>Considerando gli ultimi 30 gg della fase in cieco, la mediana di riduzione freq crisi è 3.1% e 5.1% nei due gruppi (p: 0.47). Nella fase non controllata ad alta stimolazione la freq crisi si riduce da una mediana di 1.61 crisi al dì del baseline ad una mediana di 1.12 crisi al dì (p:0.02).</p> <p>EA: alterazioni della voce (8 soggetti), tosse (3 soggetti), dolore collo (3 soggetti), alterazioni del comportamento (3 soggetti), e infezione chirurgica (2 casi)</p>	<p>12 settimane di baseline – 20 settimane di tx in cieco con gruppo di controllo attivo – 19 settimane a pari stimolazione (unico gruppo di trattamento).</p> <p>Drop-out: 3 (2 alta stimolaz e 1 bassa stimolaz) nella fase in cieco per incompleta compilaz del diario e 4 in fase a gruppo unico per mancanza di informaz cliniche.</p>	<p>RCT solo nella prima fase dello studio, poi si perde il gruppo di controllo e i soggetti diventano un gruppo unico a parità di trattamento.</p>

TIPO DI STUDIO: 3 STUDI OSSERVAZIONALI

Autore	Disegno dello studio	Popolazione	Interventi e confronti	Risultati
<p>Cersósimo RO et al., 2011</p> <p>Epileptic Disord. 2011; 13(4):382-388.</p>	<p>Studio retrospettivo</p>	<p>64 soggetti con epilessia farmacoresistente</p> <p>(46 Sindrome di Lennox-Gastaut, 10 focali, 3 sindrome di Dravet, 3 epilessia mioclono-astatica, 2 Sindrome West).</p>	<p>VNS Frequenza 2 mA</p>	<p>Follow-up di 32 mesi Efficacia documentata in 28/46 LGS e 3/10 epilessia focale. Controllo ottimale per crisi toniche, drop attacks nella LGS e per le crisi focali e crisi secondariamente generalizzate nelle epilessie focali.</p> <p>Eventi avversi: cambiamento del timbro della voce, raucedine e tosse.</p>
<p>Majkowska-Zwolińska B et al., 2012</p> <p>Childs Nerv Syst. 2012;28:621-628.</p>	<p>Studio prospettico</p>	<p>57 soggetti (età < 18 anni) Crisi focali con e senza secondaria generalizzazione e crisi miocloniche</p>	<p>VNS frequenza da 0.75 a 2.5 mA</p>	<p>Follow-up di 48 mesi A 48 mesi si osserva una riduzione significativa del numero delle crisi su 18/56 soggetti (ampie perdite al follow-up) di tutte le età. Nei soggetti di età inferiore a 12 anni i risultati sono inconclusivi.</p>
<p>Orosz I et al., 2014</p> <p>Epilepsia. 2014;55(10):1576-1584.</p>	<p>Studio retrospettivo multicentrico</p>	<p>347 soggetti (età < 18 anni) Epilessie focali e generalizzate</p>	<p>VNS frequenza stimata 1.8 mA</p>	<p>Follow-up A 12 mesi: 38% responders (5.5% seizure-free), 6% peggioramento delle crisi- Eventi avversi: disfonia e infezioni device correlate.</p>

Dieta Chetogena**TIPO DI STUDI: 3 RCT**

Bibliografia	Risk of bias	Popolazione	Interventi/Controlli	Risultati
<p>El-Rashidy OF et al., 2013</p> <p>Modified Atkins diet vs classic ketogenic formula in intractable epilepsy.</p> <p>Acta Neurol Scand. 2013;128(6):402-408.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Random sequence generation: HIGH - Allocation concealment: HIGH - Blinding of participants and personnel: HIGH - Blinding of outcomes assessment: HIGH - Incomplete outcome data: LOW - Selective reporting: LOW 	<p>40 soggetti</p> <ul style="list-style-type: none"> - età 12-36 mo (mean 27.13 +/- 6.63 mo) - epilessia sintomatica farmacoresistenti <p>Follow-up: 3 mesi e 6 mesi</p>	<p>3 gruppi:</p> <p>1° KD classica 4:1 10 soggetti (5 M, età media 26 +/- 0.9 mo)</p> <p>2° dieta Atkins modificata (MAD) 15 soggetti (7 M, età media 27.13 +/-6.63 mo)</p> <p>3° politerapia antiepilettica con immodificate abitudini alimentari 15 soggetti (7 M, età media 25.73 +/- 6.35 mo)</p>	<p><u>Dopo 3 mesi:</u> 40 % soggetti con MAD riduzione crisi del 7.04 +/- 12.68; 100% soggetti con KD classica riduzione crisi del 57.95 +/- 17.73; nel 3° gruppo riduzione delle crisi di -6.22 +/- 34.41 (rate of change frequency of seizure).</p> <p><u>Dopo 6 mesi:</u> 61.54 % soggetti con MAD riduzione crisi del 28.03 +/- 21.39; 100% soggetti con KD classica riduzione crisi del 70.79 +/- 19.26; nel 3° gruppo riduzione delle crisi di 8.31 +/- 46.81 (rate of change frequency of seizure)</p> <p>AEs: (MAD vs KD) vomito nel 30.8% vs 0% costipazione nel 15.4% vs 25% diarrea nel 15.4% vs 12.5% disfagia nel 23.1% vs 12.5%</p>
<p>Kang HC et al., 2011</p> <p>Comparison of short-</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Random sequence generation: LOW - Allocation concealment: LOW 	<p>40 soggetti randomizzati; 35 inclusi nell'analisi finale</p>	<p>Short-term (8 +/- 1 mese) trial of the KD: 16 soggetti (11 M, età media 13.5 +/- 20.5 mesi)</p> <p>Long-term (29 +/-2 mesi) trial</p>	<p>13/16 soggetti seizure-free (81.2%) per la durata del follow-up (12-36 mesi)</p> <p>16/19 soggetti seizure-free (84.2%) per la durata del follow-up (13-18 mesi)</p>

<p>versus long-term ketogenic diet for intractable infantile spasms.</p> <p>Epilepsia. 2011;52(4):781-787.</p>	<p>- Blinding of participants and personnel: HIGH</p> <p>- Blinding of outcomes assessment: HIGH</p> <p>- Incomplete outcome data: LOW</p> <p>- Selective reporting: LOW</p>	<p>- età 6- 30 anni</p> <p><u>Short-term follow-up:</u> 13-18 mesi (media 15 +/- 2 mesi)</p> <p><u>Long-term follow-up:</u> 12-36 mesi (media 20.5 +/- 11.5 mesi)</p>	<p>of the KD: 19 soggetti (12 M, età media 15 +/- 13 mesi)</p>	<p>AEs: (short vs long-term) disturbi GI (nausea, vomito, diarrea, costipazione) 37.5% vs 41.7% ipercolesterolemia 31.3% vs 29.2% ipertrigliceridemia 50% vs 33.3% iperuricemia 18.8% vs 16.7 % epatiti 31.3% vs 25% infezioni 12.5% vs 25%</p> <p>Calcoli urinari e osteopenia solo nel gruppo “long-term”, rispettivamente 8.3% e 20.8%.</p>
<p>Sharma S et al., 2013</p> <p>Use of the modified Atkins diet for treatment of refractory childhood epilepsy: A randomized controlled trial.</p> <p>Epilepsia. 2013;54(3):481-486.</p>	<p>- Random sequence generation: LOW</p> <p>- Allocation concealment: LOW</p> <p>- Blinding of participants and personnel: HIGH</p> <p>- Blinding of outcomes assessment: HIGH</p> <p>- Incomplete outcome data: LOW</p> <p>- Selective reporting: LOW</p>	<p>- 102 soggetti arruolati (78 M)</p> <p>- età 2–14 anni</p> <p>- crisi giornaliere o almeno 7 crisi/settimana, dopo uso appropriato di almeno e AEDs</p> <p>Follow-up: 1,2 e 3 mesi</p>	<p>Braccio d'intervento (dieta di Atkins modificata): 50 soggetti (41 M, età media 4.7 +/- 2.8 anni)</p> <p>Braccio di controllo (no modifica della dieta abituale): 52 soggetti (37 M, età media 5.2 +/- 3.3. anni)</p>	<p>Atkins vs no dieta Controllo delle crisi > 50%: 52% vs 11.5%</p> <p>Controllo delle crisi >90%: 30% vs 7.7%</p> <p>Seizure-free: 10% vs 0%</p> <p>Frequenza media delle crisi a 3 mesi rispetto al baseline: 59% vs 95.5%</p> <p>AEs (gruppo Atkins modificata): costipazione 46% anoressia 18% vomito 10%</p>

TIPO DI STUDI: 5 STUDI OSSERVAZIONALI

Autore	Disegno dello studio	Popolazione	Interventi e confronti	Risultati
Chen W et al., 2012 J Child Neurol. 2012;27(6):754-758.	Studio retrospettivo	87 individui di età media all'arruolamento 8.4 aa Epilessia generalizzata e focale eziologia varia e differenti tipi di crisi	Atkins modificata per una media di 13.5 mesi (1-75 mesi)	Follow-up a 12 mesi: 33/87 (38%) >50%, di cui 16 (18%) furono seizure-free. Epilessia mioclono-astatica miglior risposta terapeutica Eventi avversi: incremento di ALT, colesterolo, urea e lipoproteina a
Coppola G et al., 2010 Eur J Paediatr Neurol. 2010 May;14(3):229-234.	Studio prospettico	38 bambini (età 3 mesi – 5 anni) con Encefalopatia epilettica	Dieta classica (4:1)	A 12 mesi, follow-up disponibile per 20 soggetti: 20/20 (100%) >50%, di cui 9 seizure-free Eventi avversi: incremento colesterolo e trigliceridi
Hong AM et al., 2010 Epilepsia. 2010; 51(8):1403–1407.	Studio prospettico	104 soggetti con spasmi infantile (età media 1.2 aa)	Dieta classica 3:1, 3.5:1 e 4:1	A 24 mesi: 34/104 (38%) senza crisi, 28/104 assumevano dieta e 17/28 (61%) di questi erano senza crisi Eventi avversi: 33% dei soggetti e nel 6% osservata riduzione della crescita
Sharma S et al., 2012 J Clin Neurosci. 2012;19:181–182.	Studio prospettico	27 bambini (6 mesi – 5 anni) con epilessia farmacoresistente	Dieta classica 4:1	Non alterazioni del tratto QT all'ECG eseguito a 1,3,6 e 12 mesi

Suo C et al., 2013 Seizure. 2013; 22:174–178.	Studio prospettico	317 epilessia farmacoresistente (età 2 mesi – 17 aa e 8 m)	Dieta classica (durata media 5.7 m)	Follow-up a 12 mesi: 59/317 (18.6%) >50%, di cui 34 (10.7%) seizure-free Miglior efficacia nei soggetti di età < 10 anni e con durata di epilessia < 5 anni
--	-----------------------	---	--	--

Legenda: