



NPT NUOVE PROSPETTIVE IN TERAPIA

Comitato Scientifico: Aulisa L, Bizzi B, Caione P, Calisti A, Chiozza ML, Cittadini A, Ferrara P, Formica MM, Ottaviano S, Pignataro L, Pitzus F, Pretolani E, Riccardi R, Salvatore S, Savi L, Sternieri E, Tortorolo G, Viceconte G
Registro del Tribunale di Roma n. 337 dell'1/6/1991 · Poste Italiane S.p.A. · Spedizione in A.P. 70% - Roma
Periodicità semestrale · ©2013 Mediprint S.r.l. a socio unico - Cod. 31/13 · Direttore Editoriale: Antonio Guastella

Uso di zonisamide in monoterapia* per il trattamento dell'epilessia parziale di nuova diagnosi

Tiziano Zanoni, Monica Ferlisi

*Unità Operativa di Neurologia d.O., DAI di Neuroscienze
Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona*

Introduzione

L'utilizzo di zonisamide nel trattamento dell'epilessia parziale nell'adulto, già ampiamente diffuso nella terapia di associazione, trova oggi sempre più conferme in letteratura come monoterapia. A sancire questa modalità di somministrazione è l'International League Against Epilepsy (ILAE) che, nell'ultimo aggiornamento delle sue linee guida, il Report ILAE 2013 di recente pubblicazione, riconosce a zonisamide il livello di evidenza A insieme solo ad altri 3 farmaci, tra cui carbamazepina, verso cui si conferma la non-inferiorità (1).

Studi di efficacia

Tra i risultati più interessanti, sull'efficacia a lungo termine di zonisamide in monoterapia, vi sono quelli di due studi retrospettivi, Tosches et al. e Fukushima et al. (2,3) entrambi del 2006, dove emerge l'efficacia della zonisamide somministrata al momento della diagnosi. Nel primo studio, in cui 45 pazienti aveva-

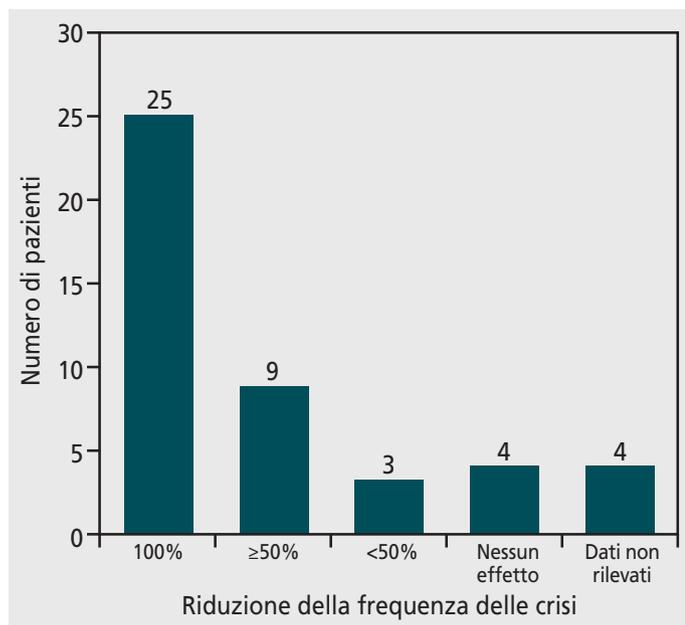
no assunto il farmaco in monoterapia, tra i quali 18 come prima monoterapia, viene mostrata l'efficacia in più della metà dei soggetti (Fig. 1), affetti da diversi tipi di crisi focali. Nello studio di Fukushima il dato è anche maggiore: su 18 pazienti che avevano ricevuto zonisamide in monoterapia alla diagnosi e 59 pazienti convertiti a zonisamide in monoterapia, il 78% ha raggiunto una riduzione >50% della frequenza delle crisi, con efficacia mantenuta nei diversi tipi di epilessia focale.

Un'analisi post-marketing di zonisamide in monoterapia, eseguita in Giappone, dove l'indicazione alla monoterapia esiste da tempo, ha mostrato come in pazienti di nuova diagnosi affetti da crisi focali, il trattamento con zonisamide per 1-3 anni determinasse una riduzione della frequenza di crisi > 50% nel 93% dei soggetti (4).

Lo studio più importante, condotto secondo le linee guida ILAE, allo scopo di dimostrare la non inferiorità di zonisamide a carbamazepina, è lo studio pro-

*La monoterapia con zonisamide non è ancora rimborsata dal SSN.

Figura 1. Efficacia di zonisamide in monoterapia.



spettico di Baulac del 2012, che ha confrontato l'efficacia e la tollerabilità di zonisamide, in monosomministrazione, verso carbamazepina a rilascio prolungato, somministrata due volte al giorno (5).

Si tratta di uno studio di fase 3, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco e a gruppi paralleli, che ha coinvolto 120 centri per la cura dell'epilessia in Europa, Asia e Australia, in cui pazienti di età compresa fra 18 e 75 anni con nuova diagnosi di epilessia focale sono stati randomizzati a ricevere zonisamide o carbamazepina in monoterapia.

I pazienti ricevevano una dose iniziale di 100 mg/die di zonisamide e 200 mg/die (in due volte) di carbamazepina e, dopo una fase di titolazione di 4 settimane fino alla dose target di 300 mg/die e 600 mg/die rispettivamente, entravano nella fase di flessibilità di dosaggio, della durata di 26-78 settimane, in cui le dosi potevano essere incrementate o ridotte in base alla risposta clinica e alla tollerabilità. Raggiunto un periodo minimo di 26 settimane di libertà da crisi, i pazienti entravano nella fase di mantenimento, della durata di 26 settimane. Sono stati arruolati 583 pazienti, randomizzati a ricevere

zonisamide (n=282) o carbamazepina (n=301); di questi 456 (223 zonisamide e 233 carbamazepina) sono stati valutati per l'endpoint primario.

L'endpoint primario dello studio era rappresentato dalla quota di pazienti che ottenevano un periodo libero da crisi di almeno 26 settimane con un dosaggio stabile di farmaco. Gli endpoint secondari erano il tempo mediano di raggiungimento della libertà da crisi e il tempo di ritenzione in trattamento.

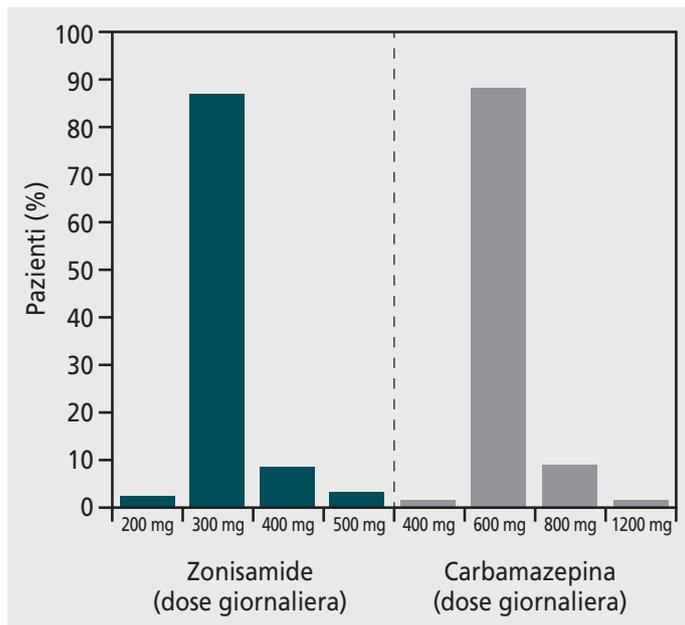
I risultati dello studio hanno mostrato che l'efficacia di zonisamide risulta comparabile alla carbamazepina per la durata di osservazione di un anno; se si guardano, infatti, i dati relativi all'endpoint primario si nota che la proporzione di pazienti per-protocol liberi da crisi per 26 settimane era del 79,4% nel gruppo zonisamide *versus* 83,7% nel gruppo carbamazepina. A 52 settimane tale proporzione era 67,6% nel gruppo zonisamide e 74,7% nel gruppo carbamazepina. In entrambi i gruppi, inoltre, il periodo di libertà dalle crisi di 26 settimane è stato raggiunto utilizzando il minor dosaggio di farmaco: l'87% dei pazienti del gruppo zonisamide lo ha ottenuto con il dosaggio di 300 mg e l'88,7% dei pazienti del gruppo carbamazepina con il dosaggio di 600 mg (Fig. 2).

Anche in relazione agli endpoint secondari le due molecole sono risultate paragonabili, dimostrando la non inferiorità di zonisamide rispetto a carbamazepina: il tempo mediano alla libertà da crisi per 26 settimane era di 205 giorni per il gruppo zonisamide e 204 per il gruppo carbamazepina e il tempo mediano alla libertà da crisi per 52 settimane era di 382 giorni *versus* 381; tali differenze non differivano statisticamente.

L'incidenza globale di eventi avversi correlati o meno alla terapia è risultata simile in entrambi i gruppi di trattamento (Tab. I); tale dato è stato ulteriormente confermato dalla frequenza di interruzione del trattamento, risultata sostanzialmente equiparabile per entrambe le molecole, e dalla quota di pazienti che ha abbandonato lo studio per effetti collaterali o che ha necessitato di una riduzione di dose, molto bassa in entrambi i gruppi.

I principali eventi avversi, emersi in corso di trattamento (≥5% dei pazienti nell'uno o nell'altro gruppo), sono sta-

Figura 2. Dose necessaria al raggiungimento della libertà dalle crisi per 26 settimane (popolazione per-protocol).



ti cefalea, riduzione dell'appetito, sonnolenza, vertigini e calo ponderale; riduzione dell'appetito e calo ponderale sono stati segnalati più frequentemente nel gruppo zonisamide, mentre le vertigini sono state riportate più spesso nel gruppo carbamazepina.

Sicurezza di zonisamide

Le evidenze, in letteratura, di sicurezza e tollerabilità clinica e biologica di zonisamide in monoterapia in pazienti con epilessia focale di nuova diagnosi, confermano i dati di sicurezza accumulati dall'utilizzo del farmaco nei rapporti di farmacovigilanza (6). Nella già citata analisi post-marketing di zonisamide in monoterapia, eseguita in Giappone, viene evidenziata una frequenza di interruzioni del trattamento dopo un anno del 16%, con una riduzione rispettivamente al 7% e 2% al 2° e 3° anno (4). Anche nello studio di non inferiorità zonisamide ha mostrato un buon profilo di sicurezza e tollerabilità, sovrapponibile a quello della carbamazepina (5). L'incidenza di effetti collaterali associati a zonisamide ri-

Tabella I. Eventi avversi nei due gruppi in studio.

	Gruppo zonisamide (n=281)	Gruppo carbamazepina (n=300)
Pazienti con eventi avversi in corso di trattamento	170 (60%)	185 (62%)
Eventi avversi in corso di trattamento riportati da ≥5% dei pazienti nell'uno o nell'altro gruppo:		
- cefalea	29 (10%)	37 (12%)
- riduzione dell'appetito	22 (8%)	5 (2%)
- sonnolenza	17 (6%)	23 (8%)
- vertigini	11 (4%)	23 (8%)
- calo ponderale	19 (7%)	0
Pazienti con eventi avversi durante il trattamento e correlabili al trattamento	102 (36%)	115 (38%)
Gravità degli eventi avversi in corso di trattamento, correlabili al trattamento		
- lievi	61 (22%)	61 (20%)
- moderati	31 (11%)	43 (14%)
- gravi	10 (4%)	11 (4%)
Pazienti con eventi avversi gravi in corso di trattamento	15 (5%)	17 (6%)
Pazienti con eventi avversi gravi in corso di trattamento, correlabili al trattamento	3 (1%)	7 (2%)
Pazienti con eventi avversi in corso di trattamento che hanno determinato la sospensione del trattamento	31 (11%)	35 (12%)
Eventi avversi in corso di trattamento che hanno determinato la sospensione del trattamento in ≥3 pazienti in ciascun gruppo:		
- rash	3 (1%)	8 (3%)
- vertigini	3 (1%)	4 (1%)
- astenia	5 (2%)	0
- disturbi della memoria	3 (1%)	2 (1%)
Pazienti con eventi avversi in corso di trattamento che hanno richiesto una riduzione di dose	4 (1%)	3 (1%)

I dati si riferiscono al campione per la sicurezza.

sulta inferiore con l'utilizzo in monoterapia rispetto all'impiego del farmaco in politerapia (7), probabilmente per l'assenza di interazioni farmacodinamiche e farmacocinetiche con altre molecole; in ogni caso, la migliore tollerabilità in monoterapia rende più sicura la prosecuzione del trattamento a lungo termine, con un aumento della compliance alla cura e pertanto della risposta terapeutica globale.

Conclusioni

In questa breve revisione della letteratura è stata mostrata l'efficacia di zonisamide come monoterapia antiepilettica iniziale in pazienti adulti con crisi focali di nuova diagnosi, la sua non inferiorità rispetto a carbamazepina e il suo profilo di sicurezza e tollerabilità. Viene dunque confermato quale farmaco utile nella monoterapia iniziale per questo gruppo di pazienti.

Bibliografia

1. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois Bet al.; ILAE Subcommittee on AED Guidelines. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2013;54(3):551-563.
2. Tosches WA, Tisdell J. Long-term efficacy and safety of monotherapy and adjunctive therapy with zonisamide. *Epilepsy Behav* 2006;8(3):522-526.
3. Fukushima K, Seino M. A long-term follow-up of zonisamide monotherapy. *Epilepsia* 2006;47(11):1860-1864.
4. Yamauchi T, Aikawa H. Efficacy of zonisamide: our experience. *Seizure* 2004;13(Suppl 1):S41-S48.
5. Baulac M, Brodie MJ, Patten A, Segieth J, Giorgi L. Efficacy and tolerability of zonisamide versus controlled-release carbamazepine for newly diagnosed partial epilepsy: a phase 3, randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Neurol* 2012;11(7):579-588.
6. Wroe SJ, Yeates AB, Marshall A. Long-term safety and efficacy of zonisamide in patients with refractory partial-onset epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2008;118(2):87-93.
7. Ohtahara S. Zonisamide in the management of epilepsy—Japanese experience. *Epilepsy Res* 2006;68(Suppl.2):S25-S33.

MEDIPRINT

Via Cossignano, 26-28 - 00138 Roma - tel. 06.8845351-2 - fax 06.8845354 - mediprint@mediprint.it - www.mediprint.it
Tutti i diritti sono riservati. Nessuna parte può essere riprodotta in alcun modo (comprese fotocopie), senza il permesso scritto dell'editore.

Condizioni di abbonamento anno 2012: € 22,00

Gli abbonamenti non disdetti entro il 31 dicembre di ogni anno si intendono tacitamente rinnovati per l'anno successivo.

Stampa: CSC Grafica Srl - Via A. Meucci, 28 - 00012 Guidonia (RM)

Estratto finito di stampare nel mese di marzo 2013