

GIORNATA INTERNAZIONALE EPILESSIA/ Un nuovo farmaco per i baby pazienti

Le promesse della cannabis

Cannabidiolo utile nelle farmacoresistenze - Studio su *Lancet Neurology*

La farmacoresistenza è un problema che riguarda circa un terzo dei pazienti che soffrono di epilessia ed è associato a un aumentato rischio di morbilità e mortalità. Le crisi epilettiche frequenti e prolungate hanno un effetto particolarmente negativo sul cervello in via di sviluppo e rischiano di compromettere in modo grave lo sviluppo psicomotorio e comportamentale del bambino, nonché la qualità di vita del bambino e dell'intera famiglia.

Tra i bambini con epilessia farmacoresistente, l'esordio precoce e l'alta frequenza delle crisi espongono maggiormente a questo rischio e sono associati ad alta frequenza di disturbi neuromotori e del comportamento, in particolare deficit cognitivi e autismo.

Esiste pertanto una evidente necessità di nuove terapie in grado di ottenere il controllo delle crisi epilettiche particolarmente in età pediatrica. Derivati della pianta Cannabis Sativa sono stati usati in passato per la cura di diversi disturbi tra i quali l'anoressia e il dolore.

Tuttavia, negli ultimi due o tre anni, grazie anche al coinvolgimento dei mezzi di comunicazione, si è creato un enorme interesse a proposito degli effetti di tali sostanze sul controllo delle crisi epilettiche particolarmente in età pediatrica.

Si è trattato per lo più di riscontri aneddotici, che hanno avuto grande risonanza, con scarse informazioni di natura

Da quest'anno, la giornata mondiale dedicata all'epilessia, che in Italia coinvolge circa 500mila persone con oltre 30mila nuovi casi l'anno, sostituirà la giornata nazionale passando dalla prima domenica di maggio al secondo lunedì di febbraio. E arriva un nuovo strumento che aiuta a gestire meglio la propria malattia. Si chiama **My Epilepsy Diary** e consente di condividere in tempo reale tutte le informazioni con il medico e il personale sanitario. Il nuovo diario elettronico digitale, totalmente gratuito e utilizzabile su computer, tablet e smartphone,

dà la possibilità di annotare le crisi, le visite mediche e persino il proprio stato d'animo. È possibile anche ricostruire la propria storia clinica, raccontare la propria vicenda personale e familiare, inserire video, creare "alerts" per ricordare l'assunzione di medicine, creare e stampare report, tutto in maniera assolutamente discreta.

Il progetto E-Diary è stato concepito dall'organizzazione no-profit Epilepsy Therapy Project (Etp), sviluppato da Irody, società che opera nel settore dell'informatica con esperienza nell'elaborazio-

ne di tool elettronici per pazienti. «Siamo contenti di poter introdurre questo servizio anche in Italia, che è stato sperimentato negli Stati Uniti con buoni risultati. - ha dichiarato **Roberto Michelucci**, past president Lice e coordinatore del progetto - Se aggiornato con regolarità, My Epilepsy Diary permette al paziente di aumentare la propria consapevolezza e di gestire meglio la propria malattia, migliorando il rapporto con il medico.

Per informazioni sulla Giornata Internazionale dell'epilessia: www.epilepsy.org - www.ibe-epilepsy.org.

nei singoli casi riportato con grande enfasi da parte dei media non può essere considerato un dato scientifico e attendibile. Inoltre, ricordiamo che, come spesso accade, i pazienti che non rispondono non fanno notizia.

Come medico credo che conoscere la composizione del prodotto che si somministra a un paziente sia fondamentale da un punto di vista terapeutico ed etico. Ho avuto il coraggio di sperimentare un nuovo farmaco, di affrontare le difficoltà amministrative, di portare avanti uno studio rigoroso con un prodotto farmaceutico, il cui profilo chimico è conosciuto e la cui composizione è costante in ogni confezione, ma non sarei pronta a trattare un bambino sperimentando prodotti "a base di", considerati sicuri solo perché naturali e a base di piante, contenenti con percentuali variabili di Thc e

medica, come il tipo di epilessia o il tipo di crisi trattate, e soprattutto riguardanti l'effetto di prodotti artigianali non purificati contenenti diverse e, in molti casi addirittura sconosciute, percentuali dei due principali componenti della Cannabis, il tetraidrocannabinolo (Thc) e il cannabidiolo (Cbd). Diversamente dal Thc,

il Cbd non è psicoattivo e fin dagli anni Settanta diversi studi su animali ne hanno dimostrato l'efficacia come anti-convulsivante. Il nostro studio recentemente pubblicato sul numero del 23 dicembre 2015 di *The Lancet Neurology* è il primo al mondo a valutare la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia del cannabidiolo nel trattamento delle epilessie farmacoresistenti a esordio in età pediatrica.

Lo studio, partito dal Benioff Children's Hospital dell'Università di California San Francisco, dove il primo paziente è stato trattato nel 2013,

ha coinvolto 11 centri negli Stati Uniti. Abbiamo utilizzato una preparazione farmaceutica composta per il 99 per cento da cannabidiolo, quindi praticamente priva del componente psicoattivo Thc, somministrata in aggiunta alla terapia in corso che è stata mantenuta invariata per i primi tre mesi dello studio.

In totale sono stati trattati 162 pazienti di età compresa da 1 e 30 anni affetti da diverse forme di epilessia farmacoresistente, inclusi pazienti con sindrome di Dravet, una rara forma di epilessia genetica che si manifesta in età infantile con crisi frequenti e debilitanti, ritardo psicomotorio e grave compromissione della qualità di vita.

Al termine dei primi tre mesi di trattamento, abbiamo osservato una riduzione della frequenza delle crisi di almeno il 50% in circa il 40% dei pazienti, una riduzione del 70% in circa il 20%, e di più del 90% nell'8% dei pazienti. Tuttavia, un'alta percentuale di pazienti pari a circa l'80% ha riportato effetti collaterali, per lo più lievi o moderati, tra i

quali la perdita dell'appetito, e la diarrea. Tra gli effetti collaterali gravi, è importante sottolineare un incremento delle crisi fino allo stato di male epilettico, rappresentato da crisi molto ravvicinate o molto prolungate.

Nel complesso, possiamo considerare questi dati incoraggianti e suggestivi di buona efficacia e discreta tollerabilità, considerato che i nostri pazienti erano affetti da epilessie severe con crisi resistenti a molti, se non tutti i trattamenti antiepilettici, compresi farmaci e dieta chetogenica.

Due aspetti limitanti vanno però considerati: il primo riguarda il fatto che si tratta di risultati a breve termine di studio sull'uso compassionevole del cannabidiolo, nel quale a tutti i pazienti è stato somministrato il farmaco, quindi privo di un gruppo di controllo; il secondo riguarda la possibilità del cosiddetto "effetto placebo", rappresentato dal miglioramento che si osserva in pazienti ai quali è stato somministrato non il farmaco, bensì una sostanza neutra, come l'acqua.

In pratica, l'effetto placebo

si osserva più frequentemente quando le aspettative dei pazienti sono molto alte, ci si aspetta che il prodotto funzioni, magari perché è stato presentato dai media come nuovo, potente, e "miracoloso".

Il prossimo importante passo pertanto è rappresentato dai risultati di studi randomizzati e controllati tuttora in corso negli Stati Uniti, in grado di valutare con precisione sia l'efficacia che gli effetti collaterali del cannabidiolo nel trattamento dell'epilessia. Al momento questi studi riguardano pazienti da due epilessie rare e severe a esordio precoce quali la sindrome di Dravet e la sindrome di Lennox-Gastaut.

Questi studi richiedono tempo e l'attesa è lunga e difficile sia per i nostri piccoli pazienti che per i loro genitori. Tuttavia, sono assolutamente necessari non solo per i medici, ma anche e soprattutto per proteggere i pazienti, e in particolare i bambini. Il successo

Cbd, mentre sono potenzialmente tossici. Pochi hanno parlato del risultato di un'analisi condotta dalla Food and drug administration (Fda) e resa pubblica nel maggio 2015: il 33% dei prodotti da banco venduti come preparazioni a base di cannabidiolo, non ne contenevano affatto.

Maria Roberta Cilio
professora di Neurologia e pediatria all'Università di California San Francisco - direttore della ricerca in Epilettologia pediatrica Benioff Children's Hospital San Francisco, California Usa