

## *Il ritiro del farmaco Maliasin: conseguenze e rischi*

L'epilessia è una patologia frequente, che in Italia impegna circa il 6-8 per mille della popolazione, si pensa attorno alle 350.000 persone (Granieri e coll, 1983). L'impegno è serio, poiché anche se le manifestazioni cliniche (le crisi epilettiche) sono di breve durata, esse provocano spesso disturbi della coscienza e manifestazioni motorie automatiche. La imprevedibilità di occorrenza delle crisi, le conseguenze immediate del disturbo di coscienza sul controllo del proprio comportamento (inclusa la difesa dai rischi esterni occasionali), nonché la evidenza della crisi a tutti gli astanti, sono fonte di problemi seri ai pazienti, e ne pregiudicano la vita quotidiana e non raramente la integrità fisica.

La terapia dell'epilessia fornisce una copertura verso la ricorrenza delle crisi, ma non ne rimuove le cause. La copertura deve essere perciò continua e ininterrotta, poiché i presupposti per una nuova crisi sono sempre presenti, e la rimozione della terapia può riattivarli. Inoltre, per molti farmaci, e soprattutto per i barbiturici e quindi anche per il Maliasin, vi è l'eventualità di "*crisi da sospensione*", crisi che avvengono solo o principalmente nel momento in cui la copertura terapeutica viene rimossa o nel momento di transizione fra un farmaco e l'altro, anche se i due farmaci sono simili. E' questa la lezione appresa dall'uso dei barbiturici come profilassi della epilessia, quando cioè si prescrive il barbiturico per evitare il futuro sviluppo di crisi epilettiche in pazienti portatori di una lesione potenzialmente epilettogena ma che ha ancora sviluppato crisi cliniche. La strategia profilattica è spesso utilizzata dopo traumi cranici, dopo interventi neurochirurgici o dopo ictus, ed è noto che la sospensione della terapia, dopo mesi di trattamento, può provocare crisi occasionali.

Quando invece la terapia viene prescritta ai fini terapeutici in un soggetto con epilessia attiva, scopo del trattamento è evitare le crisi. Crisi frequenti condizionano il paziente in ogni momento della sua giornata; ma anche una crisi all'anno, se improvvisa e imprevedibile, specie se provoca perdita di coscienza e caduta a terra, limita l'autonomia del paziente: per esempio, gli impedisce di guidare l'auto o di attendere in tranquillità il treno sulla pensilina della metropolitana. Le crisi rare presentano anche un'altro inconveniente: ad ogni variazione della terapia paziente e medico viaggiano nella nebbia: il farmaco sarà efficace? la dose sarà giusta? Bisogna attendere, magari mesi, nell'incertezza, consci che ogni modificazione terapeutica espone al rischio di riattivare l'epilessia.

La prima regola della terapia dell'epilessia è perciò, quando la terapia ha successo, di cambiare il meno possibile la schema terapeutico, sia per quanto riguarda il farmaco che la dose. Anche utilizzando un farmaco analogo al Maliasin, come un altro barbiturico (Gardenale / Luminale oppure Mysoline) diventa necessario stabilire la dose e valutare gli effetti, generando incertezza e rischi. L'equivalenza 100 mg di Maliasin / 60 mg di Gardenale / Luminale, propugnata dal produttore, non è certamente inflessibile, e quando si passa da Maliasin a Gardenale / Luminale la dose corretta deve essere ricercata caso per caso. Per non parlare del Mysoline, farmaco con assorbimento e eliminazione molto differenti, che va somministrato tre volte al giorno. La delicatezza di ogni variazione terapeutica è dimostrata da un nostro paziente in trattamento con carbamazepina, in cui le crisi sono ricomparse per la semplice sostituzione del prodotto di marca con il suo equivalente generico, a causa del differente grado di assorbimento intestinale (Di

Bonaventura e coll, 2007). ***Il primo problema legato al ritiro del Maliasin dal commercio è perciò dover affrontare il rischio di ricadute semplicemente per l'obbligo di introdurre variazioni in uno schema terapeutico già sperimentato.***

La seconda regola del trattamento dell'epilessia è utilizzare la titolazione, termine che indica la lenta introduzione e la lenta sospensione di un farmaco anticonvulsivo. Anche quando la terapia risulta inefficace, è buona norma effettuare la sostituzione del farmaco inattivo e l'inserimento di un nuovo farmaco con gradualità, in modo da evitare crisi da sospensione e limitare gli effetti collaterali iniziali. Il problema della titolazione interessa tutte le sostanze neuro-attive, che agiscono in sistemi complessi come le reti neuronali, delle quali modificano la risposta dei recettori, l'efficienza dei canali ionici e quindi il livello di eccitabilità. I farmaci anticonvulsivi devono limitare la frequenza di scarica dei neuroni, bloccando i ritmi ad alta frequenza responsabili delle scariche epilettogene senza impedire le attività neuronali frequenza media e bassa, che sottendono le attività fisiologiche del cervello. Per ottenere questo difficile equilibrio recettori e canali ionici devono avere il tempo di adattarsi, tempo che valuta in settimane o in mesi. Una rapida introduzione di un farmaco anticonvulsivo può generare pesanti effetti collaterali, e una brusca interruzione può generare crisi. La regola generalmente adottata nella sospensione della terapia in soggetti liberi da crisi da almeno 3-5 anni è perciò la riduzione di un terzo della dose ogni tre mesi (Gallassi e coll, 1986), regola valida per tutti gli anticonvulsivi ma cogente soprattutto per i barbiturici. ***Il secondo problema legato al ritiro del Maliasin dal commercio è stata la subitanità della decisione: annuncio in ottobre, scomparsa del farmaco in dicembre, senza il tempo necessario per un prudente procedura di sospensione.***

Il barbiturico fenobarbital è stato, dopo i bromuri introdotti nella seconda metà del 1800, il primo vero farmaco antiepilettico. Proposto nel 1912, è ancora usato ai nostri giorni, dopo novant'anni di onorato servizio: segno indubitabile della sua efficacia. Il fenobarbital ha cambiato la vita a molti pazienti con epilessia, facendo scomparire le crisi in circa due terzi dei casi. La prova della sua efficacia è stata acquisita rapidamente, così come la dimostrazione degli effetti collaterali sedativi. Uno dei vantaggi è stata la efficacia del trattamento in tutti i tipi di crisi (Schmidt e coll, 1986) e a tutte le età (Mattson e coll., 1985), che ha ridotto di molto la necessità di un esatto inquadramento della sindrome. Un secondo vantaggio è stato la durata della emivita plasmatica, cioè del tempo necessario per dimezzare la quantità di farmaco nel plasma, valutato in circa 100 ore. Questa circostanza ha consentito la somministrazione del farmaco una sola volta al giorno, circostanza utile per migliorare l'adesione del paziente alla terapia, ma che prolunga l'effetto collaterale sedativo nell'arco delle 24 ore.

La sedazione è stata perciò uno dei primi problemi della terapia barbiturica dell'epilessia (Buchtal e coll, 1968). Come tutti gli effetti collaterali non è sempre presente, ma in non pochi soggetti è tale da impedire l'uso del farmaco. Pazienti con poche o senza crisi, che avvertono però una sonnolenza invincibile che interferisce con le attività quotidiane, di lavoro e di svago, e che di questa si lamentano con il medico, chiedendo la sostituzione del farmaco. La ricerca di strategie parallele per ridurre la sonnolenza è stata a lungo, in pratica, l'uso generoso di caffè. La immissione in commercio del Maliasin, una molecola denominata barbesaclone che manteneva l'efficacia terapeutica del barbiturico fenobarbital (Bragatti e coll, 1977; de Lima e coll, 1980; Maffei, 1988) riducendo o annullando l'effetto sedativo è stata subito recepita da chi utilizzava il fenobarbital come presidio di prima scelta nella terapia dell'epilessia ed era stato costretto a rinunciare al barbiturico proprio per la sedazione. Il barbesaclone infatti accoppia nella stessa molecola l'effetto terapeutico del fenobarbital con l'effetto risvegliante della propilexedrina. In pratica, l'uso del Maliasin ha permesso di utilizzare il trattamento barbiturico in un non piccolo numero di soggetti prima esclusi a causa dell'effetto collaterale sedativo. ***Il terzo inconveniente del ritiro del Maliasin è perciò la obbligatoria rinuncia di alcuni pazienti alla terapia barbiturica dell'epilessia. Questo***

***significa ricomparsa di crisi in pazienti che solo nel barbiturico avevano trovato un farmaco efficace.***

Non tutto il pubblico conosce l'esistenza della epilessia farmaco-resistente. Si tratta di casi in cui le crisi resistono all'azione terapeutica dei farmaci antiepilettici, e proseguono malgrado l'uso di farmaci differenti, provati in successione o in associazione: una percentuale valutata in circa un terzo di tutti i pazienti con epilessia. Alcuni di questi soggetti possono essere avviati al trattamento chirurgico della epilessia, volto a rimuovere dalla corteccia cerebrale la zona da cui prendono origine le crisi, il cosiddetto "focolaio epilettogeno". Ma per molti pazienti farmaco-resistenti la rimozione del focolaio non è possibile, di solito perché il focolaio è posto in un'area della corteccia cerebrale a funzione strategica, per esempio necessaria per la parola o per il movimento, e per alcuni di questi il barbiturico è l'unica terapia efficace. Lo stesso accade nelle epilessie su base genetica (circa un terzo del totale) che solo con la terapia farmacologica possono ottenere il controllo delle crisi. Tra l'altro, molte forme genetiche, come il Grande Male nel sonno e il Grande Male al risveglio, trovano proprio nel barbiturico la terapia più efficace. ***Tornare ad essere un paziente farmaco-resistente a causa della rinuncia alla terapia barbiturica è il quarto inconveniente del ritiro del Maliasin.***

Una ulteriore regola della terapia della epilessia è il rapporto dose-effetto: un farmaco antiepilettico esplica la sua azione terapeutica in funzione del livello raggiunto nel plasma, e per questo è stata sviluppata la tecnologia del dosaggio plasmatico dei farmaci, ed è stato stabilito un "range terapeutico", cioè un livello ottimale al di sotto del quale il farmaco è generalmente inefficace e al di sopra del quale il farmaco provoca di solito effetti collaterali. Il "range terapeutico" è quindi importante per stabilire la dose del farmaco più efficace e meno fastidiosa per il paziente. Per i barbiturici, oltrepassare il livello superiore del "range" è un quasi certo garanzia di sedazione. Orbene, con il Maliasin è divenuto possibile ottenere livelli plasmatici di barbiturico maggiori di 40 mg/l senza significativa sedazione. E' divenuto quindi possibile curare con il barbiturico barbesaclone alcuni pazienti sensibili al fenobarbital ma limitati in questo trattamento da effetti sedativi molto fastidiosi. ***Il quinto inconveniente del ritiro del Maliasin è perciò la ricomparsa di sedazione per la inevitabile sostituzione del barbesaclone con fenobarbital ad alto dosaggio. E' questo il maggiore timore dei pazienti che fanno uso di Maliasin e che non possono rinunciare ai barbiturici.***

***Infine: lo stato di male epilettico, sesto e ultimo inconveniente.*** Una riduzione inappropriata di barbiturico può provocare crisi subentranti o ininterrotte, una condizione a rischio di invalidità e di vita che richiede il ricovero in rianimazione. Sostituire il Maliasin, con le possibili cadute del livello ematico di barbiturico, espone a questa eventualità. ***Infatti, soprattutto per i barbiturici (Bouma e coll, 1987) i rischi di stato di male da riduzione o sospensione della dose sono particolarmente elevati.***

### ***Conclusione***

***Il ritiro del Maliasin è stato erroneo, improvviso ed affrettato, costringe i pazienti a rivedere la terapia e ad esporsi alla possibilità di ricadute e/o di effetti collaterali invalidanti, e li pone a rischio di stati di male epilettico.***

## ***Bibliografia***

Bouma PAD e coll, Discontinuation of antiepileptic therapy: a prospective study in children,  
J Neurol Neurosurg Psychiat 50:1579, 1987

Bragatti JH e coll, Clinical trial with a new anti-epileptic barbexaclone,  
Arq Neuropsyquiat 35:277, 1977

Buchtal F. e coll. Relation of EEG and seizures to phenobarbital in serum,  
Arch Neurol 19:567, 1968

de Lima JM e coll, Effect of barbexaclone in convulsive crises difficult to control,  
Arq Neuropsyq 38:89, 1980

Di Bonaventura C e coll, Switching from branded to generic antiepileptic drug as a confounding factor and unpredictable diagnostic pitfall in epilepsy management,  
Epileptic Dis 9:645, 2007

Gallassi R e coll, Withdrawal of phenobarbital and carbamazepine in epileptic patients,  
Acta Neurol Scand 74:59, 1986

Granieri E e coll, A descriptive study of epilepsy in the district of Copparo, Italy,  
Epilepsia 245:502, 1983

Maffei R.M, Variazione della barbituremia nell'utilizzo di dosi terapeutiche di fenobarbital e barbesaclone,  
Rass Internaz Clin Ter 68:3, 1988

Mattson R. e coll. Comparison of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin and primidone in partial and secondarily generalized tonic-clonic seizures,  
N Eng J Med 313:145, 1985

Schmidt D. e coll, The influence of seizures type on the efficacy of plasma concentrations of phenytoin, phenobarbital and carbamazepine,  
Arch Neurol 43:263, 1986

Prof. Mario Manfredi  
(Professore Emerito di Neurologia  
Sapienza Università di Roma )