

Il monitoraggio terapeutico dei farmaci antiepilettici

F. Albani, M. Contin, R. Riva, A. Baruzzi

Laboratorio di Neurofarmacologia Clinica, Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università di Bologna

Riassunto

Il monitoraggio terapeutico dei farmaci (TDM) antiepilettici costituisce oggi un affermato supporto alla terapia medica delle epilessie. La terapia dell'epilessia si presta particolarmente all'applicazione del TDM, sia per il decorso variabile ed insidioso della patologia (le crisi avvengono ad intervalli irregolari e non prevedibili; sintomi clinici e segni di tossicità possono essere difficili da valutare), sia per le caratteristiche dei farmaci utilizzati, dotati spesso di un basso indice terapeutico, con una cinetica interindividuale molto variabile, ed un alto potenziale d'interazione farmacologiche.

In questa rassegna sono descritti il razionale e le procedure per la corretta esecuzione ed interpretazione del monitoraggio dei farmaci antiepilettici, nella prospettiva di una gestione individualizzata della terapia della epilessia nel singolo paziente.

Negli ultimi 10-15 anni sono stati commercializzati in Italia numerosi nuovi farmaci antiepilettici (vigabatrin, lamotrigina, gabapentin, felbamato, oxcarbazepina, tiagabina, topiramato, levetiracetam, pregabalin e zonisamide). Proposti dalle case farmaceutiche produttrici come farmaci più facili da gestire, per le migliori caratteristiche farmacocinetiche e il più basso potenziale di interazione, è stato suggerito che il loro utilizzo non richieda l'ausilio del monitoraggio delle concentrazioni, con vantaggi in termini di minori costi aggiunti e di semplificazione nella gestione dei pazienti. Tuttavia nella fase di post-commercializzazione sono emerse per diversi dei nuovi farmaci antiepilettici evidenze che indicano una variabilità cinetica ed un potenziale di interazione comparabili a quelli dei vecchi farmaci e che rendono plausibile sul piano teorico e su quello pratico l'applicazione del TDM anche a molti di questi prodotti.

Summary

Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs

Therapeutic drug monitoring (TDM) of antiepileptic drugs is an established tool in the medical treatment of epilepsies. The field of epilepsy is particularly suited to the application of TDM, both for the clinical presentation of the pathology (seizures occur irregularly and unpredictably; clinical efficacy and/or toxicity is often difficult to ascertain) and of the features of the drugs used in therapy, characterized by a narrow therapeutic index, a variable intersubject pharmacokinetics, a high potential for pharmacological interactions.

In this review we describe the rationale and the procedures for best use of TDM of antiepileptic drugs in the setting of the current therapy of epilepsy.

In the last 10-15 years, many new antiepileptic drugs have been marketed in Italy (vigabatrin, lamotrigine, gabapentin, felbamate, oxcarbazepine, tiagabine, topiramate, levetiracetam, pregabalin and zonisamide), doubling the therapeutic arsenal of the clinical epileptologist. In many cases, pharmaceutical companies claimed that these new compounds, for their improved kinetic characteristics and low interaction potential, did not need the support of TDM, simplifying therapy management, and with significant savings in term of time and money.

However, in the post-marketing phase, experimental evidences showed for some of these drugs a level of inter-patient kinetic variability and a potential for drug interaction comparable to those of the older drugs, supporting the rationale for TDM of at least some of them.

Tabella I. Intervallo terapeutico dei nuovi farmaci antiepilettici.

Farmaco	Intervallo terapeutico($\mu\text{g/ml}$)
Lamotrigina (LTG) *	3,0-15
Gabapentin (GBP) *	6,0-20
Felbamato (FBM) *	40-80
Oxcarbazepina (OXC) *	12-35 #
Topiramato (TPM) *	3,0-20
Tiagabina (TGB)	20-40
Levetiracetam (LEV) *	10-40
Zonisamide (ZON) **	10-40 ?
Pregabalin (PGB) **	?

* TDM disponibile presso il Laboratorio di Neurofarmacologia clinica, Dipartimento di Scienze Neurologiche dell'Università di Bologna.

** in fase di messa a punto

come mono-idrossi derivato (MHD)

Il monitoraggio terapeutico dei farmaci antiepilettici

La terapia dell'epilessia è uno dei settori della medicina che più si è giovato del grande sviluppo della farmacologia clinica negli anni sessanta e settanta del secolo scorso. Le nuove tecniche analitiche per la misura dei farmaci in liquidi biologici messe a punto in quegli anni hanno rivoluzionato lo studio del metabolismo e della farmacocinetica nell'uomo. La possibilità di correlare le dosi somministrate alle concentrazioni effettivamente ottenute in vivo, ed agli effetti farmacologici conseguenti, ha permesso di evidenziare, da un lato, la variabilità del rapporto tra dosi orali e corrispondenti concentrazioni in fluidi e tessuti dell'organismo e, dall'altro, come molto spesso gli effetti terapeutici e tossici di un farmaco si producano per intervalli di concentrazioni plasmatiche relativamente ristretti. L'accresciuta conoscenza delle caratteristiche cinetiche dei farmaci e dei fattori che possono modificarle (quali, ad esempio, età, peso corporeo, terapie associate e patologie concomitanti) ha facilitato l'ottimizzazione delle terapie farmacologiche nel singolo paziente. Dai progressi scientifici e tecnologici della farmacologia e della analisi chimico-clinica nasce il monitoraggio terapeutico dei farmaci, quale strumento al servizio del medico clinico. Il monitoraggio terapeutico è definito dalla *International Association for Therapeutic Drug Monitoring and Toxicology* come "la misura della concentrazione di un farmaco in un fluido biologico che, dopo appropriata interpretazione, andrà ad esercitare un effetto diretto sulle modalità di prescrizione"¹. È costituito quindi dall'insieme della misura quantitativa delle concentrazioni plasmatiche dei farmaci e della loro interpretazione sulla base delle conoscenze della farmacologia clinica. Nel corso degli ultimi anni il concetto di TDM si è, di fatto, evoluto nell'interpretazione, da semplice misura della concentrazione del farmaco nei fluidi biologici (*Therapeutic Drug Monitoring*) a strumento per la gestione della terapia (*Therapeutic Drug Management*)¹⁻⁴.

Il TDM dei farmaci antiepilettici (FAE) costituisce un diffuso ed affermato supporto alla terapia medica delle epilessie. Il TDM è oggi disponibile in tutti i principali ospedali e centri specializzati, come servizio d'analisi quantitativa dei farmaci o come servizio integrato d'analisi quantitativa e consulenza farmacologica. La sua estesa diffusione lo ha reso disponibile a tutti i medici epilettologi, e quindi per tutti i pazienti, ma non è stata priva d'inconvenienti. In particolare, l'ampia disponibilità ha portato a volte ad un uso eccessivo e poco critico, in cui il concetto di "intervallo ottimale" delle concentrazioni dei farmaci (vedi oltre) è divenuto a poco a poco un "intervallo di normalità", quasi che i farmaci fossero costituenti fisiologici dell'organismo. Questi aspetti dell'uso del monitoraggio sono stati criticati in letteratura^{5,6}, ed è opportuno ribadire che ogni sforzo deve essere fatto per mantenere un approccio critico e razionale all'impiego routinario del TDM.

I FAE per i quali il monitoraggio viene più comunemente richiesto sono quelli "tradizionali", presenti in terapia da lungo tempo: fenobarbitale, fenitoina, primidone, carbamazepina, acido valproico/valproato ed etosuccimide. Meno diffuso è il monitoraggio delle benzodiazepine, quali il clobazam o il clonazepam, pur utilizzate da anni come farmaci di seconda linea in epilessie farmaco-resistenti. Negli ultimi 10-15 anni sono stati commercializzati in Italia numerosi nuovi farmaci antiepilettici (vigabatrin, lamotrigina, gabapentin, felbamato, oxcarbazepina, tiagabina, topiramato, levetiracetam, pregabalin e zonisamide) che hanno raddoppiato l'arsenale terapeutico del medico epilettologo. Di conseguenza, si è notevolmente ampliata anche la lista dei farmaci per i quali il TDM è proposto o richiesto (Tab. I)⁷⁻¹⁰.

Il TDM è stato oggetto di numerose rassegne scientifiche, anche recenti, che ne hanno valutato criticamente il razionale e le indicazioni cliniche per i singoli farmaci, considerandone anche i limiti ed i casi d'uso improprio¹⁻¹⁰. In questa rassegna presentiamo in sommario il

razionale e le procedure generali del monitoraggio dei farmaci antiepilettici, con alcuni commenti specifici per i prodotti di più recente introduzione in commercio.

Quali farmaci sottoporre a monitoraggio terapeutico

Il TDM permette di individualizzare la terapia, controllando almeno in parte la variabilità fisiologica della relazione tra dosi orali e concentrazioni plasmatiche, e di migliorare, in condizioni ideali, l'efficacia clinica dei trattamenti farmacologici, riducendone anche la tossicità. Il razionale del TDM si basa su motivazioni diverse, legate in parte al farmaco da studiare, in parte alla patologia da trattare. Perché il farmaco sia un candidato al TDM occorre che abbia una cinetica variabile tra soggetti, o con caratteristiche tali da rendere in ogni caso difficile la previsione delle concentrazioni plasmatiche sulla base delle sole dosi orali (come nel caso di farmaci quali la fenitoina, che hanno una cinetica non lineare). Inoltre occorre che il farmaco presenti una finestra terapeutica (indice terapeutico) ristretta, dato che per farmaci con ampio margine di sicurezza tra concentrazioni efficaci e concentrazioni tossiche, la dose è una guida sufficiente alla terapia. Sul piano clinico, il TDM è più utile quando l'impiego del farmaco sia sostanzialmente profilattico, e quindi l'efficacia sia difficile da valutare clinicamente (come nel caso di pazienti con crisi epilettiche rare), o quando sia difficile valutare e prevenire la tossicità (come nel caso di pazienti con ritardo mentale, o molto anziani). Infine, il TDM rappresenta un mezzo molto efficace per verificare la regolare assunzione delle dosi prescritte e migliorare l'affidabilità del paziente.

Oltre a questi presupposti di carattere generale, affinché il TDM possa essere clinicamente utile occorre che il dato analitico sia ottenuto correttamente, con procedure precise e metodiche analitiche affidabili, e che sia interpretato correttamente, alla luce delle caratteristiche di farmacologia clinica del medicinale e dello stato clinico del paziente.

Che cosa misurare e dove

Le matrici biologiche solitamente utilizzate nel TDM sono siero o plasma. In questi liquidi le concentrazioni dei FAE sono virtualmente identiche. Alcuni ricercatori hanno studiato la possibilità di condurre la determinazione dei FAE in altri fluidi biologici, quali saliva e lacrime, ma l'impiego pratico di questi substrati (che pure sarebbe di estremo interesse in alcune popolazioni di pazienti, quali i bambini) non si è diffuso.

Sul plasma sono misurate le concentrazioni totali del farmaco, la somma, cioè, del farmaco in soluzione nell'acqua plasmatica e di quello legato alle proteine del plasma (principalmente albumine e glicoproteine). Dal punto di vista farmacologico solo il farmaco libero, non legato alle proteine, può diffondere attraverso le membrane biologiche e raggiungere il sito d'azione.

Teoricamente, quindi, le concentrazioni libere dovrebbero essere meglio correlate con l'effetto farmacologico, e la loro misura rappresentare un indice più preciso dell'efficacia terapeutica del trattamento. Farmaco libero e farmaco legato sono però in rapido equilibrio tra loro, e studi sperimentali hanno mostrato come la misura delle concentrazioni libere porti solo modesti miglioramenti al TDM, e che, anzi, la maggiore complessità delle metodiche analitiche richieste, possa anche condurre a risultati fuorvianti. Questi fattori hanno fatto sì che il TDM delle concentrazioni libere sia rimasto ristretto a pochi laboratori specializzati, ed a casi clinici particolari.

Quando misurare le concentrazioni plasmatiche

Affinché il TDM possa essere clinicamente utile, le concentrazioni plasmatiche debbono essere misurate in condizione di terapia stabile, ed a tempi definiti rispetto all'ultima somministrazione del farmaco. Il tempo richiesto affinché le concentrazioni plasmatiche raggiungano una condizione di equilibrio (stato stazionario o "steady-state") dopo l'inizio della terapia o dopo una modificazione della dose, è determinato dal tempo di emivita plasmatica del farmaco ($T_{1/2}$). Un valore di cinque volte il $T_{1/2}$ medio permette teoricamente di avere concentrazioni già stabili; questo significa, ad esempio, che per un farmaco con un $T_{1/2}$ di otto ore, due giorni di terapia costante sono sufficienti per raggiungere condizioni di equilibrio. Nella pratica, per tener conto della variabilità dei parametri cinetici tra i diversi pazienti, è opportuno attendere un tempo sensibilmente maggiore. Dato che anche in condizioni di equilibrio le concentrazioni plasmatiche mostrano delle fluttuazioni durante il giorno in funzione del tempo di emivita, della formulazione farmaceutica utilizzata, e della schedula di dosaggio più o meno frazionata, è opportuno che il prelievo per il TDM sia eseguito a tempi ben definiti. Di solito si preferisce misurare la concentrazione minima giornaliera teorica, eseguendo il prelievo il mattino subito prima dell'assunzione della terapia; in alcuni pazienti o per scopi particolari può essere utile eseguire un secondo prelievo a 3-4 ore dall'assunzione della terapia (concentrazioni di "picco"). Il secondo prelievo può permettere, ad esempio, di identificare casi di mancato o ridotto assorbimento o, nel caso si osservino variazioni di concentrazione non congrue con le caratteristiche del farmaco, di sospettare una scarsa affidabilità del paziente. Nel caso, invece, si osservino dei sintomi tossici transitori durante la giornata, può essere utile se possibile eseguire il prelievo al momento esatto del manifestarsi della tossicità clinica.

Quando ripetere il TDM durante la terapia?

L'utilità di ripetere il TDM in corso di terapia cronica dipende dallo stato clinico del paziente e, in parte

Tabella II. Caratteristiche farmacocinetiche dei nuovi farmaci antiepilettici da considerare in relazione al monitoraggio terapeutico.

Farmaco	Metaboliti attivi	Variabilità cinetica	Potenziale d'interazione	Fluttuazioni inter-dose delle concentrazioni	Utilità del TDM
Vigabatrin* Sabril®	no	bassa	trascurabile	-	-
Lamotrigina Lamictal®	no	alta	alto	moderate	+++
Gabapentin Neurontin®	no	alta (specie ad alte dosi)	trascurabile	marcate	+
Felbamato Taloxa®	no	alta	alto	moderate	++
Topiramato Topamax®	no	moderata	alto	moderate	++
Tiagabina Gabitril®	no	alta	alto	marcate	+
Oxcarbazepina Tolep®	sì	moderata (MHD)*	moderato	moderate	++
Levetiracetam Keppra®	no	moderata	basso	marcate	+
Pregabalin Lyrica®	no	?	basso	marcate	?
Zonisamide Zonegran®	no	moderata	moderato	basse	+

dal farmaco. In generale, dopo un primo monitoraggio in inizio di trattamento, con dosi stabili e concentrazioni plasmatiche in stato di equilibrio, il TDM può essere ripetuto dopo una modificazione terapeutica importante (intesa sia come modificazione della dose del farmaco da monitorare, sia come introduzione o sospensione di un secondo farmaco potenzialmente interagente); quando si sia ottenuto il controllo delle crisi, e si voglia conoscere i valori delle concentrazioni plasmatiche a futuro riferimento; quando si abbia un'improvvisa modificazione del quadro clinico (aumento delle crisi o comparsa di tossicità non spiegata) in costanza di trattamento; quando si sospetti che delle patologie intercorrenti (o le terapie connesse), possano aver alterato delle concentrazioni plasmatiche già stabilizzate.

Una regola pratica per il buon utilizzo del TDM è che ogni richiesta di misura delle concentrazioni plasmatiche deve essere accompagnata da un esplicito quesito clinico-terapeutico, alla cui risposta il monitoraggio potrà eventualmente contribuire.

Gli intervalli ottimali dei farmaci, o "intervalli terapeutici"

L'intervallo ottimale delle concentrazioni plasmatiche di un FAE rappresenta l'insieme dei valori più frequentemente associati ad una risposta terapeutica favorevole senza effetti collaterali. Si tratta di un parametro sostanzialmente di tipo statistico, che non esclude la possibilità di avere una risposta terapeutica a concentrazioni anche inferiori, né che alcuni pazienti possano tollerare senza problemi concentrazioni superiori. Può essere utilizzato come guida in tutte le situazioni

in cui la sola osservazione clinica non permetta di valutare adeguatamente la risposta terapeutica, ma non deve mai essere considerato un "intervallo di normalità", alla stregua dei valori normali di un parametro ematologico fisiologico, ma piuttosto essere interpretato nel contesto della storia clinica del paziente.

La definizione degli "intervalli terapeutici" rappresenta uno dei punti critici del TDM. I valori solitamente citati per i vari farmaci sono stati ottenuti da un insieme di studi clinico-farmacologici molto diversi per scopi e disegno sperimentale: studi clinici di registrazione, osservazioni cliniche allargate, analisi retrospettive delle popolazioni di pazienti sottoposte a monitoraggio. Pochi, invece, gli studi specifici che hanno tentato di identificare una precisa correlazione tra livelli plasmatici ed efficacia clinica; anche questi studi hanno mostrato come la risposta clinica possa aversi a concentrazioni al di fuori dell'intervallo ottimale. Molti autori, in particolare ritengono poco utile definire un valore inferiore dell'intervallo terapeutico, che può essere interpretato in senso troppo restrittivo come una concentrazione minima necessaria per l'effetto terapeutico, preferendo porre l'attenzione sul limite massimo, oltre al quale gli effetti collaterali diventano troppo frequenti. In realtà, appare chiaro che l'intervallo terapeutico di un FAE dipende anche dalla specifica sindrome epilettica in cui è utilizzato, con quadri clinici che rispondono bene anche a basse concentrazioni ed altre che richiedono valori più alti o sono francamente farmaco-resistenti. In letteratura, però, gli studi clinici basati sulla definizione di specifiche sindromi piuttosto che sulla tipologia di crisi epilettiche sono molto rari; un'eccezione è costituita dagli studi sulla terapia della

sindrome di Lennoux-Gastaut condotti in questi ultimi anni.

I metodi di analisi

I FAE sono solitamente analizzati con metodiche immuno-enzimatiche o con metodiche cromatografiche (più spesso a tipo cromatografia liquido-liquido ad alte prestazioni).

Le tecniche immuno-enzimatiche sono adatte all'impiego sui grandi analizzatori automatici già presenti nei laboratori di chimica clinica di ogni ospedale e garantiscono un'alta resa in termini di campioni analizzati nel tempo, con possibilità anche di analisi d'urgenza, una buona precisione ed un'elevata riproducibilità inter-laboratorio. Questi sistemi richiedono, però dei reagenti analitici dedicati (*kit*) prodotti da ditte specializzate, che sono disponibili per i farmaci tradizionali, come fenitoina, carbamazepina e acido valproico, ma non per la gran parte dei nuovi farmaci antiepilettici.

Le tecniche cromatografiche sono più spesso impiegate in laboratori di ricerca; sono spesso più costose in termini di tempo-uomo (ma meno in termini di materiali di consumo), ma sono più duttili, potendo essere applicate a nuove molecole (come i nuovi farmaci antiepilettici), senza essere vincolate alla disponibilità di reattivi specifici.

L'interpretazione del dato analitico

Per quanto detto, il dato numerico ottenuto dalla analisi quantitativa dei farmaci antiepilettici (dato che si presume ottenuto da un prelievo eseguito ai giusti tempi rispetto all'assunzione dei farmaci, e con terapia stabile da un tempo sufficiente), non può essere valutato da solo, ma deve essere collegato alla storia clinico-terapeutica del paziente, ai valori di precedenti sedute di monitoraggio, al tipo di sindrome epilettica ed alle coterapie assunte dal paziente, al suo stato di salute generale (si pensi alla importanza di patologie epatiche

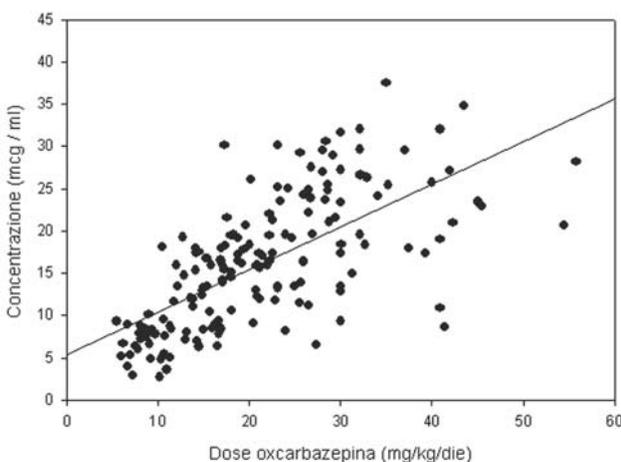


Figura 1. Correlazione tra dosi giornaliere di oxcarbazepina e concentrazioni plasmatiche al mattino, prima dell'assunzione della terapia; $r = 0,676$, $n = 169$.

e renali concomitanti, od a stati fisiologici particolari come la gravidanza e l'obesità), ecc. L'importanza della corretta raccolta ed archiviazione di tutti i dati utili alla valutazione clinica del risultato del monitoraggio (in cartella clinica o presso l'archivio dei laboratori) non deve essere sottovalutata. Nella fase di interpretazione del dato può essere anche necessaria la consulenza di esperti di farmacologia clinica degli antiepilettici e/o il consulto delle banche dati sui farmaci disponibili in forma testuale o per via telematica.

Monitoraggio terapeutico e nuovi farmaci antiepilettici

Strumento ormai consolidato per i "vecchi farmaci antiepilettici" il monitoraggio terapeutico è stato messo in discussione per quanto riguarda i "nuovi" farmaci. Proposti dalle case farmaceutiche produttrici come farmaci più facili da gestire, per le supposte migliori caratteristiche farmacocinetiche e il più basso potenziale di interazione, è stato da più parte suggerito, al momento dell'introduzione sul mercato, che il loro dosaggio può essere ottimizzato su base empirica, senza l'ausilio del monitoraggio delle concentrazioni, con vantaggi in termini di minori costi aggiunti e di semplificazione nella gestione dei pazienti. Tuttavia nella fase di post-commercializzazione sono emerse per diversi di questi prodotti evidenze che indicano una variabilità cinetica ed un potenziale di interazione comparabili a quelli dei vecchi FAE (Tab. II).

Nel nostro laboratorio, ad esempio, abbiamo studiato le concentrazioni plasmatiche di diversi nuovi antiepilettici in relazione alle dosi somministrate ed alle co-terapie, osservando come la variabilità delle con-

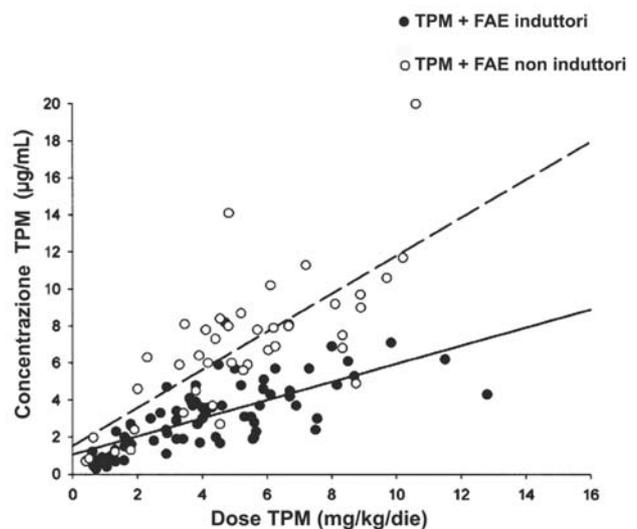


Figura 2. Correlazione tra dosi giornaliere di topiramato e concentrazioni plasmatiche al mattino in due gruppi di pazienti: gruppo A (FAE inducitori: fenobarbitale, fenitoina, carbamazepina), $r = 0,718$, $n = 73$; gruppo B (FAE non inducitori: lamotrigina, acido valproico); $r = 0,744$, $n = 43$.

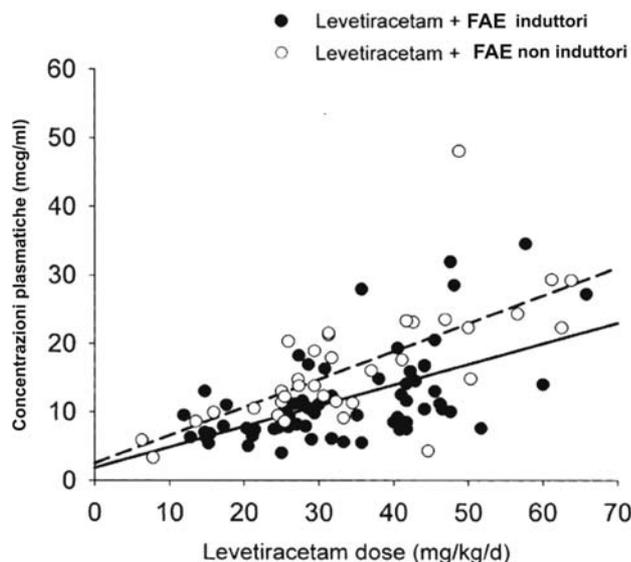


Figura 3. Correlazione tra dosi giornaliere di levetiracetam e concentrazioni plasmatiche al mattino, in due gruppi di pazienti: gruppo A (FAE induttori: fenobarbitale, fenitoina, carbamazepina), $r = 0.567$, $n = 65$; gruppo B (FAE non induttori: lamotrigina, acido valproico, clobazam, felbamato, gabapentin, topiramato); $r = 0.684$, $n = 35$.

centrazioni ottenute a parità di dose giornaliera (in mg/kg) sia spesso comparabile a quella dei farmaci tradizionali (Fig. 1)¹¹, e che anche per farmaci ritenuti in origine poco soggetti ad interazioni farmacologiche, quali il topiramato (Fig. 2)¹², o addirittura esenti, quali il levetiracetam (Fig. 3)¹³, si possa osservare una riduzione delle concentrazioni plasmatiche in presenza di farmaci che inducono il metabolismo.

Questi dati, e quelli certamente più ampi della letteratura scientifica internazionale, rendono plausibile sul piano teorico e su quello pratico l'applicazione del TDM anche a molti dei nuovi farmaci antiepilettici⁷.

Bibliografia

1. International Association for Therapeutic Drug Monitoring and Toxicology. *Ther Drug Monit* 1997; 19:125.
2. Eadie MJ. Therapeutic drug monitoring – antiepileptic drugs. *J Clin Pharmacol* 2001; 52:11S-20S.
3. Kozer E, Scolnik D, Agamata WM, Weiss SK, Verjee ZH, Koren G. Utility of antiepileptic drug monitoring in the pediatric emergency department. *Ther Drug Monit* 2003; 25:17-21.
4. Pippenger CE. Therapeutic drug monitoring assay development to improve efficacy and safety. *Reviews/Epil Res* 2006; 68:19-94.
5. Dodson WE. Level off. *Neurology* 1989; 39:1009-10.
6. Mattson RH. Antiepileptic drug monitoring: a reappraisal. *Epilepsia*. 1995; 36 Suppl 5:S25-9.
7. Albani F, Contin M, Riva R, Baruzzi A. Il monitoraggio terapeutico dei nuovi farmaci antiepilettici: Indicazioni cliniche e metodi di analisi. *LigandAssay* 2000; 5:53-61.
8. Perucca E. Is there a role for therapeutic drug monitoring of new anticonvulsants? *Clin Pharmacokinet* 2000; 38(3):191-204.
9. Johannessen SI, Battino D, Berry DJ, Mialer, Krämer G, Tomson T, et al. Therapeutic Drug Monitoring of the Newer Antiepileptic Drugs. *Ther Drug Monit* 2003; 25:347-63.
10. Neels HM, Sierens AC, Naelaerts K, Scharpe SL, Hatfield GM, Lambert WE. Therapeutic drug monitoring of old and newer anti-epileptic drugs. *Clin Chem Lab Med* 2004; 42:1228-55.
11. Albani F. Il monitoraggio terapeutico dell'oxcarbazepina nella terapia dell'Epilessia. Milano: Springer-Verlag Italia; 2004.
12. Contin M, Riva R, Albani F, Avoni P, Baruzzi A. Topiramate therapeutic monitoring in patients with epilepsy: effect of concomitant antiepileptic drugs. *Ther Drug Monit* 2002; 24:332-7.
13. Contin M, Albani F, Riva R, Baruzzi A. Levetiracetam Therapeutic Monitoring in Patients with Epilepsy: Effect of Concomitant Antiepileptic Drugs. *Ther Drug Monit* 2004; 26:375-9.