



# Farmacoterapia in neurologia: attualità e prospettive

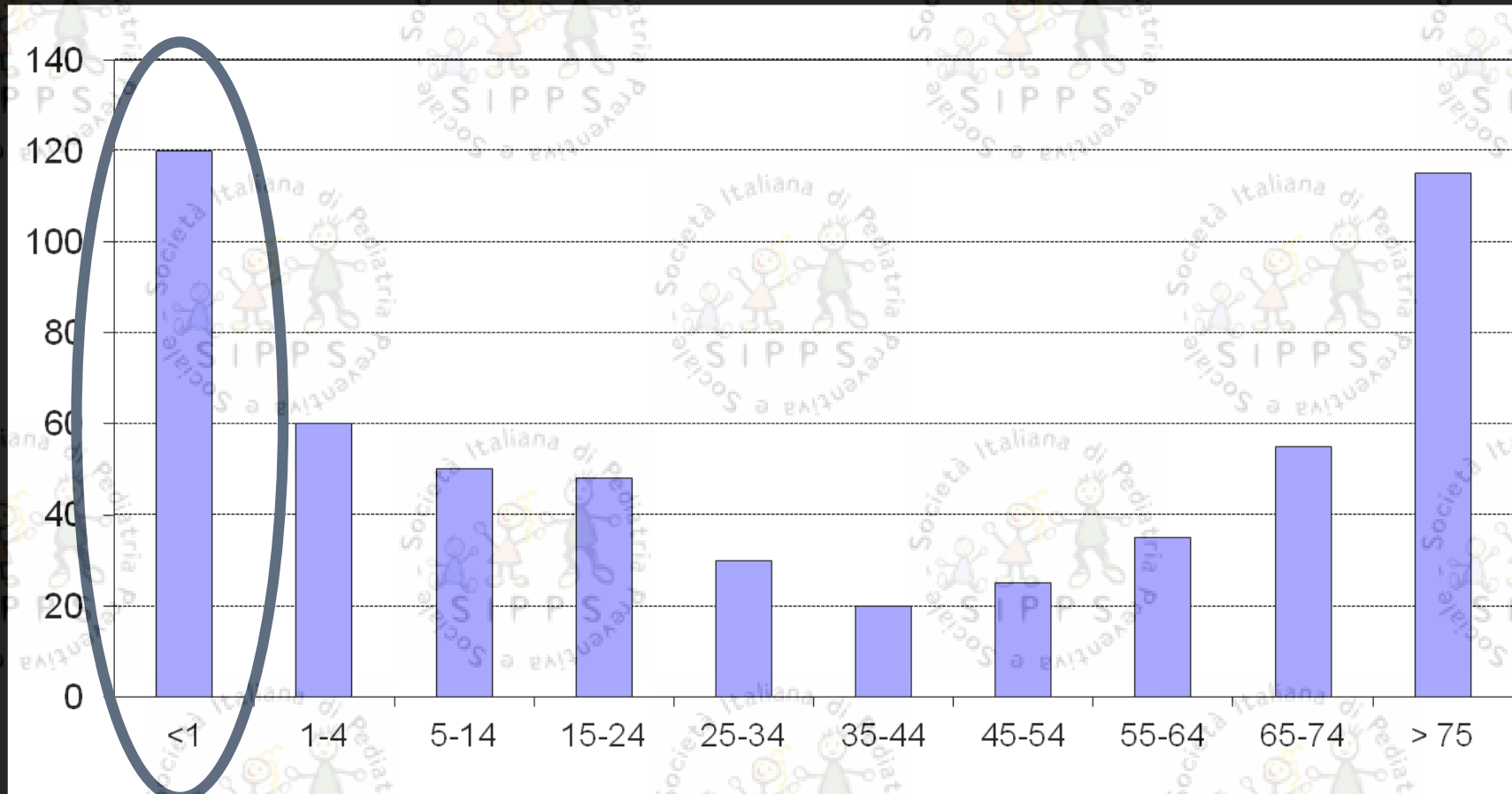
**Silvia Marino - Raffaele Falsaperla**

Pediatria e PSP Vittorio Emanuele - Catania

- **L' Epilessia è una delle malattie neurologiche più frequenti**
- **Epilessia = Malattia Sociale (OMS)**
- **Incidenza (nuovi casi/anno) 40-70/100.000**
- **Prevalenza (epilettici in toto) 0.4-0.8 % (6/1000)**
- **Europa: circa 810 milioni**
- **Italia: circa 500.000 epilettici**

**Incidenza (nuovi casi/anno): 40-70/100.000**

**Incidenza/100.000**



**Fascia di età (anni)**



## OBIETTIVO

Controllo delle crisi con minor rischio di andare a  
effetti indesiderati gravi, utilizzando un singolo  
farmaco alla dose efficace più bassa e nella  
formulazione appropriata

# Effetti collaterali

- Sul comportamento
- Sulle funzioni cognitive
- Sul comportamento alimentare
- Su organi ed apparati
- Sul metabolismo elettrolitico



# Effetti collaterali

- Sul comportamento
- Sulle funzioni cognitive
- Sul comportamento alimentare
- Su organi ed apparati
- Sul metabolismo elettrolitico



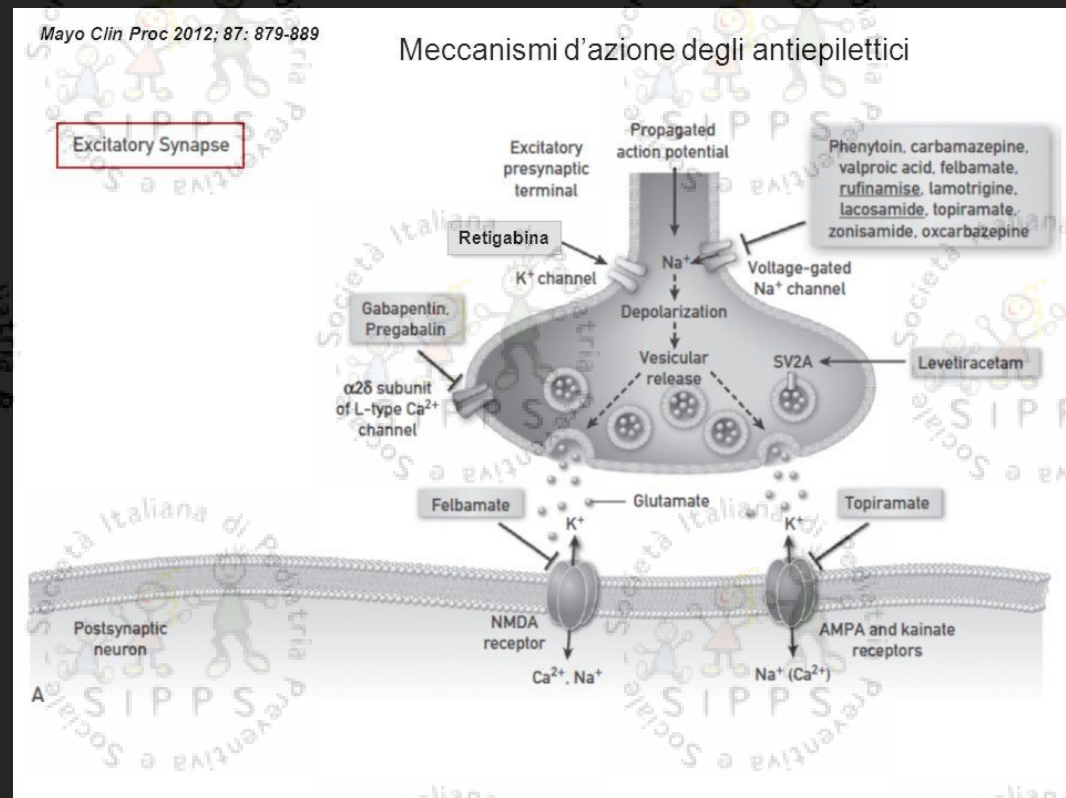
Nel 2008, la FDA ha emesso un avvertimento riguardante un aumentato rischio di **suicidio** in pazienti con farmaci anticonvulsivanti, in particolare con il **levetiracetam**

- The FDA began investigating if epilepsy drugs posed any suicide risk in 2005. In doing so, the FDA analyzed almost 200 studies of 11 anti-seizure drugs, some that have been on the market for decades. The studies tracked almost 28,000 people given epilepsy medications and another 16,000 given dummy pills.
- According to the FDA, 0.43 percent of drug-treated patients experienced suicidal thoughts or behavior, compared with 0.22 percent of placebo-takers. The higher risk of suicidal thoughts and behaviors was observed at one week after starting a drug and continued to at least 24 weeks.

# Levetiracetam

Levetiracetam (LEV), Keppra® (UCB Pharma SA, Bruxelles, Belgio) è uno dei farmaci antiepilettici di nuova generazione più frequentemente prescritti (AED).

Possiede un profilo preclinico unico, proprietà favorevoli, un ampio indice terapeutico e un alto margine di sicurezza.





# Levetiracetam

In Europa il LEV è approvato come monoterapia negli adulti e negli adolescenti a partire da 16 anni.

L'uso off-label come monoterapia nei bambini più piccoli è aumentato grazie alla sua efficacia, al buon profilo di sicurezza, alle proprietà farmacocinetiche favorevoli e della sua disponibilità in forma endovenosa per fase acuta.

Gli effetti collaterali comportamentali consistono:

- Aggressività
- Depressione
- Agitazione
- Ostilità
- Irritabilità
- ipereccitabilità.

Il più temibile effetto avverso è il suicidio.

Sospensione precoce della LEV con conseguente inadeguato controllo delle crisi.

# Introduzione

→ Abbiamo condotto uno studio prospettico caso-controllo per valutare l'efficacia e la sicurezza dell'integrazione di piridossina in una popolazione pediatrica con epilessia generalizzata o focale in trattamento con LEV, segnalando eventuali nuovi effetti avversi della terapia off label

[Ann Pharmacother.](#) 2018 Feb 1;1060028018759637. doi: 10.1177/1060028018759637. [Epub ahead of print]

## **Pyridoxine Add-On Treatment for the Control of Behavioral Adverse Effects Induced by Levetiracetam in Children: A Case-Control Prospective Study.**

[Marino S](#)<sup>1</sup>, [Vitaliti G](#)<sup>1</sup>, [Marino SD](#)<sup>1</sup>, [Pavone P](#)<sup>1</sup>, [Prowidenti S](#)<sup>2</sup>, [Romano C](#)<sup>1</sup>, [Falsaperla R](#)<sup>1</sup>.

[+ Author information](#)

# Materiali e Metodi

Pazienti di età compresa tra **7 e 16 anni** con diagnosi di epilessia focale o generalizzata, in monoterapia per **30 giorni con LEV**, sono stati arruolati e assegnati in modo casuale in due gruppi diversi:

LEV off-label

LEV off-label con  
integrazione di  
piridossina.

# Materiali e Metodi

Per ogni paziente sono stati registrati, prima e ad intervalli di sei mesi dall'inizio della terapia:

- Anamnesi familiare e personale
- Esame clinico
- Test di laboratorio
- Imaging (EEG, encefalo MRI)
- Children's Depression Inventory test (CDI test-scala di autovalutazione della depressione di 27 items sotto forma di questionario)
- Consegna di un diario per registrare gli episodi critici e gli effetti avversi.

# Materiali e Metodi

Una dose giornaliera iniziale di LEV era di 5 mg/kg con una target dose giornaliera iniziale di 20-60 mg / kg.

La piridossina è stata quindi aggiunta al gruppo LEV-off + P alla dose di 7 mg / kg / die con una dose massima di 350 mg / die.

Durante il periodo di osservazione di 12 mesi sono stati effettuati il dosaggi ematici del LEV e del metabolita attivo della piridossina, il piridossal fosfato (PLP) [rangedi riferimento 5-50 µg / L].

# Risultati

	Lev-off	Lev-off + P	p-Value Chi-Square Test Student-T Test
Mean age (yrs ± SD)	9.8 ± 4.53	10.3 ± 3.45	NS*
Semiology convulsions	Focal: 60% Generalized: 40%	Focal: 55% Generalized: 45%	NS* NS*
CDI t before treatment	<19: 29% >19: 71%	<19: 32% >19: 68%	NS* NS*
CDI t after treatment	<19: 29% >19: 71%	<19: 82% >19: 18%	p<0.001 p<0.001
Behavioural side effects of treatment	Irritability/aggression: 48% Confusion: 12% Depression: 20% None: 20%	Irritability/aggression: 50% Confusion: 10% Depression: 15% None: 25%	NS* NS* NS* NS*
Onset of side effects after the treatment start (days ± SD)	7.68 ± 2.86	7.4 ± 2.8	NS*
Lev daily dose (mg/Kg/die)	38.6 ± 7.12	39.2 ± 7.4	NS*
% of patients who discontinued LEV treatment	76%	8%	p<0.001

50 pazienti, 30 F e 20 M, con età media di 10,2 anni ± 2,77 DS. Tutti i pazienti sono stati divisi casualmente in due gruppi: LEV-off e LEV-off + P. Ogni gruppo comprendeva 25 pazienti e la randomizzazione era in cieco.

# Risultati

	Lev-off + P before treatment	Lev-off + P after treatment	p.Value
CDI t	<19: 32% >19: 68%	<19: 82% >19: 18%	<b>p&lt;0.001</b> <b>p&lt;0.001</b>
Pyridoxine treatment			
Start day Pyridoxine after LEV onset (days ± SD)	30 ± 2.4		
Daily dose Pyridoxine (mg/Kg/die)	7.42 ± 0.53		
Serum pyridoxal phosphate	22 ± 14.29		
Days needed for the resolution of behavioural side effects after the onset of Pyridoxine treatment	9.06 ± 3.05		

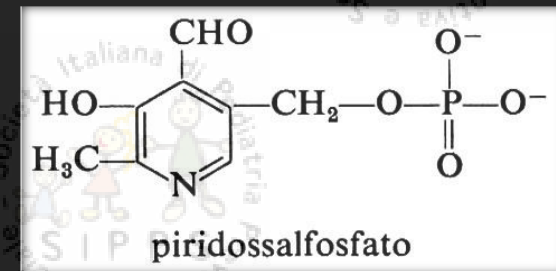
Abbiamo trovato un risultato migliore in quei pazienti che hanno iniziato la Piridossina, con una risoluzione degli eventi avversi comportamentali dopo  $9,06 \pm 3,05$  giorni, e un miglioramento statisticamente significativo del test CDI dopo 12 mesi di trattamento con Piridossina ( $p < 0,001$ )  
I livelli di piridossalfosfato (PLP) e di LEV sono sempre rientrati nell'intervallo di riferimento.

Standard di trattamento con CDI t e piridossina in pazienti trattati con LEV e piridossina

# Discussione

Il meccanismo del potenziale beneficio clinico della relazione tra LEV e piridossina non è noto; l'uso per controllare i sintomi comportamentali è empirico.

Il piridossalfosfato (PLP, piridossale 5'-fosfato, P5P), la forma attiva della vitamina B6, è coenzima di numerose reazioni enzimatiche. Sono state catalogate oltre 140 attività dipendenti dalla PLP. Inoltre il PLP svolge un ruolo nella conversione di levodopa in dopamina, facilita la conversione del glutammato neurotrasmettitore eccitatorio al neurotrasmettitore inibitorio GABA.





# Discussione

[Epilepsy Behav.](#) 2008 Oct;13(3):557-9. doi: 10.1016/j.yebeh.2008.07.004. Epub 2008 Aug 3.

## **Pyridoxine supplementation for the treatment of levetiracetam-induced behavior side effects in children: preliminary results.**

Major P<sup>1</sup>, Greenberg E, Khan A, Thiele EA.

Major et al. hanno analizzato 42 pazienti pediatriche trattate con LEV e piridossina; 22 pazienti hanno iniziato la piridossina dopo essere stati su LEV e un significativo miglioramento comportamentale è stato osservato in nove (41%), nessun effetto in otto (36%), deterioramento in quattro (18%) e un effetto incerto in uno. Gli effetti dell'integrazione con piridossina sono stati osservati durante la prima settimana.

## **Miller G.S. Pyridoxine ameliorates adverse behavioral effects of levetiracetam in children. *Epilepsia*. 2002;43(suppl 7):1.**

Miller et al sono riusciti a controllare completamente i disturbi comportamentali causati da LEV in 5 su 6 bambini di età compresa tra 2 e 10 anni, integrando la piridossina ad una dose media di 7 mg/kg/die.

# Conclusione

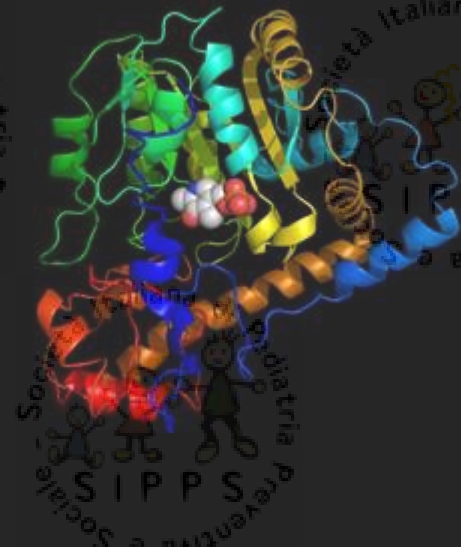
- Il **92%** dei pazienti che hanno iniziato la piridossina dopo trattamento con LEV per 30 giorni non ha avuto bisogno di modificare o sospendere il trattamento ( $p < 0,001$ ).
- Nel gruppo LEV il **76%** dei pazienti è stato costretto a sospendere la terapia.
- In entrambe le coorti, gli eventi che si è verificato più frequentemente sono stati irritabilità/aggressività seguita da depressione e confusione. Il miglioramento si è verificato dopo circa 10 giorni di integrazione con piridossina.
- La dose media per il controllo dei sintomi comportamentali è stata di 7 mg/kg/die.

Questa dose può essere considerata sicura poiché nessuno dei nostri pazienti ha presentato segni e sintomi di tossicità. Infine, non sono stati riportati nuovi effetti collaterali da levetiracetam off-label.

# Conclusione

La piridossina può essere utilizzata in modo sicuro per controllare gli effetti collaterali comportamentali indotti da LEV nei bambini garantendo un trattamento adeguato e quindi un controllo efficace delle crisi convulsive e prevenendo gli effetti collaterali comportamentali e qualità della vita adeguata all'età.

Il nostro studio contribuisce e supporta i pochi dati documentati in letteratura



The background features a repeating pattern of the SIPPSS logo, which consists of three stylized figures holding hands in a circle, with the text 'Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale' and 'SIPPSS' around them.

# Novità farmacologiche in neonatologia

# Novità farmacologiche in neonatologia

**Table 2**  
Pharmacologic treatment of acute symptomatic neonatal seizures

Medication	Dosage	Side Effects	Notes
Levetiracetam	Optimal dosing not known Loading dose: 40–60 mg/kg intravenously Daily dosing: 30 mg/kg/day (target levels not known) <sup>92</sup>	Mild sedation/drowsiness and irritability	Limited information regarding dosing and side effects for neonatal population
Lidocaine	Loading dose: 2 mg/kg over a period of 10 min, followed by a continuous infusion of 6 mg/kg/h during the first 12 h; 4 mg/kg/h for the next 12 h, and 2 mg/kg/h for the last 12 h <sup>a</sup>	Arrhythmia	Should only be given in the intensive care setting with continuous cardiac monitoring. In case of cardiac arrhythmia, the infusion should be discontinued immediately. Lidocaine should not be given to patients with a congenital heart disease or to neonates who have been treated with proarrhythmic drugs like phenytoin
Lorazepam	0.05–0.1 mg/kg intravenously	Respiratory depression, depressed level of consciousness, and hypotension	May cause myoclonus in very-low-birth-weight infants
Midazolam	Loading dose: 0.2 mg/kg intravenously, followed by continuous infusion (1 mcg/kg/min) increasing by 0.5–1 mcg/kg/min every 2 min to 2–5 mcg/kg/min	Respiratory depression, depressed level of consciousness, and hypotension	
Phenobarbital	Loading dose: 20 mg/kg intravenously, repeated once as needed Daily dosing: 5 mg/kg/d (target level 40–60 mcg/mL)	Respiratory depression, depressed level of consciousness, hypotension, and hypotonia Idiosyncratic skin rash, hepatotoxicity, and blood dyscrasia	Prolonged half-life in first week of life (43–217 hours) limits need for weaning phenobarbital in the case of short-term therapy
Phenytoin and fosphenytoin	Loading dose: 20 mg/kg intravenously Daily dosing: 5 mg/kg/d (target level 10–20 mcg/mL)	Infusion site reaction and arrhythmia with intravenous phenytoin Idiosyncratic skin rash, hepatotoxicity, and blood dyscrasia	Fosphenytoin has fewer cardiovascular, central nervous system, and local cutaneous side effects than phenytoin. Significant variability and changes in pharmacokinetics over the first weeks of life may lead to inconsistent drug levels

[J Pediatr Neurosci.](#) 2017 Jan-Mar; 12(1): 24–28.

doi: [10.4103/jpn.JPN\\_172\\_16](#)

PMCID: PMC5437782

## Levetiracetam in Neonatal Seizures as First-line Treatment: A Prospective Study

[Raffaele Falsaperla](#), [Giovanna Vitaliti](#), [Laura Mauceri](#), [Catia Romano](#), [Piero Pavone](#), [Nazgol Motamed-Gorji](#)<sup>1</sup>,  
[Nassim Matin](#),<sup>2</sup> [Riccardo Lubrano](#),<sup>3</sup> and [Giovanni Corsello](#)<sup>4</sup>

[Author information](#) ► [Copyright and License information](#) ►

[J Pediatr Pharmacol Ther.](#) 2015 Mar-Apr; 20(2): 76–89.

doi: [10.5863/1551-6776-20.2.76](#)

## Levetiracetam in Neonatal Seizures: A Review

[Allison L. Mruk](#), PharmD,<sup>1</sup> [Karen L. Garlitz](#), PharmD,<sup>2</sup> and [Noelle R. Leung](#), PharmD<sup>1</sup>✉

[Author information](#) ► [Copyright and License information](#) ►

[Korean J Pediatr.](#) 2017 Feb;60(2):50-54. doi: 10.3345/kjp.2017.60.2.50. Epub 2017 Feb 27.

## Experience and pharmacokinetics of Levetiracetam in Korean neonates with neonatal seizures.

[Shin JW](#)<sup>1</sup>, [Jung YS](#)<sup>2</sup>, [Park K](#)<sup>2</sup>, [Lee SM](#)<sup>1</sup>, [Eun HS](#)<sup>1</sup>, [Park MS](#)<sup>1</sup>, [Park KI](#)<sup>1</sup>, [Namgung R](#)<sup>1</sup>



# Take home messages

- Farmacoterapia in neurologia pediatrica è in continua innovazione
- Ampia variabilità di approcci terapeutici
- Piridossina come tp aggiuntiva nel bambino in trattamento con lev per prevenire effetti avversi
- Lev utilizzo come prima scelta nel trattamento cn



