



Carissimi Colleghi,

la Commissione Farmaco ha il piacere di inviarvi la prima newsletter di aggiornamento relativa al mondo dei farmaci antiepilettici.

Si fa presente come gli articoli riportati siano una breve e non esaustiva selezione di articoli pubblicati su riviste internazionali ai quali bisogna comunque approcciarsi con una ottica critica soprattutto nel contesto degli studi "real-life" che spesso riportano dati che necessitano ulteriori studi al fine di validare le conclusioni ottenute.

Lo spirito di tale iniziativa è quello di mantenere un aggiornamento costante che possa migliorare nel tempo al fine di garantire una sempre migliore qualità e dare supporto ed informazioni utili nella gestione clinica-farmacologica dei pazienti e non quello di sostituirsi alla Buona Pratica Clinica e capacità di Gestione dei pazienti con epilessia da parte degli specialisti.

Effetti dei nuovi farmaci antiepilettici somministrati in politerapia

Mäkinen J, Rainesalo S, Raitanen J, Peltola J. The effect of newer antiepileptic drugs in combination therapy. Epilepsy Res. 2017; 132:15-20

L'obiettivo dello studio è stato valutare l'outcome globale dei nuovi farmaci antiepilettici (AEDs) utilizzati in politerapia in pazienti adulti con epilessia focale. Questa analisi era già stata effettuata nel 2004 nello stesso centro, valutando gli effetti dei farmaci antiepilettici convenzionali sempre in combinazione. I dati ottenuti nel 2014 e nel 2004 sono stati ora incrociati per evidenziarne le differenze.

Sono stati inclusi nello studio 396 pazienti in politerapia con antiepilettici, il 55% dei soggetti sono stati trattati con due AEDs, 38% con tre ed il 7% con quattro. Le più comuni combinazioni con due AEDs sono state levetiracetam-oxcarbazepina (N = 29) e carbamazepina-levetiracetam (N = 19). Con tre farmaci sono state evidenziate 80 combinazioni differenti, la più comune è stata lamotrigina, topiramato e valproato (N = 7).

Nella nuova analisi, una più alta percentuale di pazienti (30%) è risultata libera da crisi dopo somministrazione politerapica rispetto ai dati del 2004. Una maggiore efficacia terapeutica è stata riscontrata, inoltre, in pazienti trattati con soli due farmaci rispetto a quelli in terapia combinata con tre o quattro antiepilettici.

I risultati abbinati di queste due analisi evidenziano come alcuni pazienti con epilessia focale potrebbero trarre beneficio dai nuovi farmaci antiepilettici utilizzati come terapia aggiuntiva.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28282542>

Effetti del trattamento con antiepilettici sulle funzioni renali

Hamed SA. The effect of antiepileptic drugs on the kidney function and structure. Expert Rev Clin Pharmacol. 2017 Sep;10(9):993-1006.

Questa review sintetizza le attuali conoscenze sugli effetti degli antiepilettici (AED) sui reni includendo studi clinici ed analisi dei presunti meccanismi coinvolti. Numerosi studi sperimentali, prospettici e trasversali evidenziano gli effetti negativi di molti AEDs sui reni quali l'insorgenza di anemia di Fanconi in bambini trattati con valproato, l'acidosi tubulare renale e l'urolitiasi da acetazolamide e numerosi altri.

I meccanismi alla base della disfunzione renale indotta da AEDs sono tuttora sconosciuti.

In conclusione, sembra ragionevole un attento monitoraggio delle funzioni renali durante il trattamento in pazienti epilettici con alto rischio di danno renale.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28689437>

L'uso dello stiripentolo nella gestione delle epilessie

Nickels KC, Wirrell EC. Stiripentol in the Management of Epilepsy. CNS Drugs. 2017 May; 31(5):405-416

Lo stiripentolo è un farmaco antiepilettico strutturalmente unico con numerosi meccanismi d'azione, inclusi diversi effetti sul recettore GABA-A e l'inibizione della lattato deidrogenasi (LDH). Questo studio valuta l'utilizzo dello stiripentolo nel trattamento dell'epilessia, in particolare in associazione con il clobazam.

Considerati i suoi effetti inibitori su numerosi enzimi della famiglia del citocromo P450 (es. CYP 3A4, 2C19 e 1A2) e le sue estese interazioni farmacologiche è necessario controllare e modulare i livelli sierici dei farmaci co-somministrati.

Sono stati segnalati in vari studi, sia nell'uomo che nell'animale, numerosi eventi avversi (AEs) a carico soprattutto del sistema nervoso centrale e gastroenterologico. Nonostante ciò, l'abbandono della terapia o l'insorgenza di AEs gravi sono rari.

Esistono numerose prove della sua efficacia, in combinazione con clobazam ed acido valproico, nel trattamento della sindrome di Dravet. Alcune evidenze suggeriscono benefici del suo utilizzo anche nelle crisi maligne parziali migranti dell'infanzia e nello stato epilettico refrattario. Considerata la sua potenziale efficacia e le sue numerose interazioni sono necessari ulteriori studi prospettici per il suo utilizzo nella terapia di queste patologie.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28434133>

Complicanze associate alla somministrazione di antibiotici: eventi avversi neurologici ed interferenze con gli antiepilettici

Esposito S, Canevini MP, Principi N. Complications associated with antibiotic administration: neurological adverse events and interference with antiepileptic drugs. Int J Antimicrob Agents. 2017 Jul;50(1):1-8.

L'obiettivo principale dello studio è stato analizzare gli eventi avversi neurologici che possono insorgere in seguito ad una terapia antibiotica, i meccanismi che possono causarli e la possibilità di prevenirli e trattarli. Viene inoltre discussa l'interferenza degli antibiotici con i livelli sierici e l'attività dei farmaci antiepilettici.

Sebbene numerosi antibiotici siano stati segnalati come potenzialmente neurotossici, i risultati dimostrano come gli eventi avversi, a carico del sistema nervoso, siano relativamente non comuni e raramente severi ed irreversibili.

Gli effetti delle terapie combinate tra antibiotici ed antiepilettici necessitano di essere valutate in futuro con ampi studi di popolazione con un adeguato campione, includendo possibilmente sia bambini che anziani.

È comunque necessario, in pazienti sottoposti a trattamento antiepilettico, valutare i livelli sierici dei farmaci durante il trattamento antibiotico per evitare il rischio di tossicità o di effettuare terapie inadeguate.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28414069>

Interazioni farmacologiche e farmacodinamica della terza generazione di antiepilettici

Stefanović S, Janković SM, Novaković M, Milosavljević M, Folić M. Pharmacodynamics and common drug-drug interactions of the third-generation antiepileptic drugs. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2018 Feb; 14(2):153-159.

Gli anticonvulsivanti che appartengono alla terza generazione sono considerati i nuovi farmaci antiepilettici ed includono: eslicarbazepina, lacosamide, perampanel, brivaracetam, rufinamide e stiripentolo.

Questo articolo riassume la farmacodinamica e le interazioni farmaco-farmaco clinicamente rilevanti di questa nuova classe di farmaci. Nuovi meccanismi d'azione, diversi dagli antiepilettici convenzionali, possono incrementare le possibilità di controllo di epilessie resistenti e la loro scarsa propensione alle interazioni con altri antiepilettici ed altri farmaci possono rendere la loro prescrizione più semplice e sicura.

È di primaria importanza l'identificazione di nuovi target molecolari e lo sviluppo di nuovi composti.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29268032>

Effetti degli anticonvulsivanti sulle funzioni tiroidee in pazienti epilettici

Shih FY, Chuang YC, Chuang MJ, Lu YT, Tsai WC, Fu TY, Tsai MH. Effects of antiepileptic drugs on thyroid hormone function in epilepsy patients. Seizure. 2017 May; 48:7-10

Numerosi studi hanno dimostrato come la terapia cronica con farmaci anticonvulsivanti in pazienti epilettici possa alterare il sistema endocrino ed in particolare le funzioni tiroidee.

Questo studio trasversale, valutando 298 pazienti epilettici senza precedenti patologie tiroidee, ha l'obiettivo di identificare i potenziali fattori di rischio coinvolti nell'insorgenza di bassi livelli di fT4 in seguito a trattamento con antiepilettici.

Sul totale dei pazienti, 52 hanno sviluppato ipotiroidismo. Il sesso femminile, l'età avanzata, una lunga durata della patologia e l'epilessia intrattabile sono risultati significativamente associati con bassi livelli di ormone fT4.

Pazienti donne ed anziane in trattamento con carbamazepina hanno un rischio maggiore di sviluppare una disfunzionalità tiroidea con bassi livelli di fT4. In queste pazienti la tiroide deve essere costantemente monitorata.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28364656>

Caso clinico di neuropatia periferica indotta da topiramato

Hamed SA. Topiramate induced peripheral neuropathy: A case report and review of literature. World J Clin Cases. 2017 Dec 16;5(12):446-452

La neuropatia periferica indotta da farmaci è raramente segnalata come evento avverso in seguito alla somministrazione di alcuni antiepilettici ad alte dosi. Questo studio descrive le caratteristiche cliniche e diagnostiche di una paziente di 37 anni con epilessia del lobo frontale che ha manifestato neuropatia periferica in seguito a terapia cronica con topiramato.

Questo è il primo caso in letteratura di neuropatia periferica indotta da somministrazione di topiramato.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29291205>

Ultimi aggiornamenti dal mondo del farmaco:

Nota Informativa EMA-AIFA del 18.1.2018 - BUCCOLAM (midazolam): Rischio di inalazione/ingestione del cappuccio protettivo delle siringhe preriempite in plastica

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/comunicazione-su-difetto-relativo-buccolam-midazolam-siringhe-preriempite-plastica-18012018>

29.12.2017. GW Pharmaceuticals ha presentato in Europa la richiesta di autorizzazione alla commercializzazione di Epidiolex® (cannabidiolo) nella terapia delle sindromi di Lennox-Gastaut e Dravet

<https://www.gwpharm.com/about-us/news/gw-pharmaceuticals-submits-marketing-authorisation-application-europe-epidiolex%C2%AE>

Nota informativa EMA-AIFA del Novembre 2017 - Comunicazione su potenziale difetto relativo a BUCCOLAM (midazolam) siringhe preriempite in plastica

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/comunicazione-su-difetto-relativo-buccolam-midazolam-siringhe-preriempite-plastica-18012018>

Comunicazione EMA sull'uso dei medicinali contenenti valproato (09/02/2018)

<http://www.aifa.gov.it/content/comunicazione-ema-sulluso-dei-medicinali-contenenti-valproato-09022018>

La Commissione Farmaco

Alfonso Iudice
Emilio Russo
Angela La Neve
Ettore Beghi
Giuseppe Capovilla
Carlo di Bonaventura
Filippo Sean Giorgi
Salvatore Grosso
Andrea Romigi
Luigi Maria Specchio
Gaetano Zaccara

15 febbraio 2018