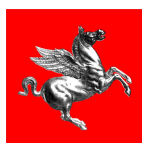


**PERCORSO ASSISTENZIALE  
PER LA PRESA IN CARICO  
DELLE PERSONE CON EPILESSIA**

**Allegato A**

Decisione Comitato Tecnico Scientifico n. ... del ...



**Regione Toscana**



Articolazione funzionale dell'Organismo Toscano per il Governo Clinico, ai sensi dell'art. 49 ter della l.r. 40/2005:

- a) Coordinatore;
- b) Ufficio di coordinamento;
- c) Comitato tecnico scientifico

Coordinatore dell'OTGC  
Dr. Mario Cecchi

Segretario dell'OTGC  
Dr.ssa Maria Teresa Mechi

Supporto amministrativo:  
Stefania Della Luna  
Giuseppina Agata Stella

## INDICE

Introduzione e definizione degli obiettivi	6
Oggetto e scopo	7
Prefazione	9
<b>Capitolo primo: epidemiologia e definizione</b>	<b>11</b>
a. Epidemiologia	11
b. Definizione di epilessia	12
c. Eziologia e prognosi	12
<b>Capitolo secondo: la fase della diagnosi</b>	<b>13</b>
a. La valutazione clinica	13
b. Indagini neurofisiologiche	15
c. Diagnostica per immagini	20
d. Neuropsicologia	24
e. Indagini cromosomiche e genetiche	30
f. Comunicare la diagnosi	35
<b>Capitolo terzo: la fase del trattamento</b>	<b>36</b>
a. La presa in carico ed il trattamento farmacologico nel paziente pediatrico	36
b. La presa in carico ed il trattamento farmacologico nel paziente adulto	46
c. La terapia chirurgica	56
d. Altre opzioni chirurgiche: stimolazione del nervo vago, stimolazione cerebrale profonda.	63
<b>Capitolo quarto: gestione del processo di transizione e le popolazioni speciali</b>	<b>64</b>
a. Il processo di transizione dal bambino all'adulto	64
b. L'epilessia nella donna	66
c. L'epilessia nel paziente anziano	80
<b>Capitolo quinto: l'epilessia nell'Emergenza/Urgenza</b>	<b>85</b>
a. Prima crisi nell'adulto in emergenza/urgenza e stati epilettici	85
b. Il paziente in ospedale	87
<b>Capitolo sesto: gli aspetti medico-legali e la legge Gelli-Bianco</b>	<b>97</b>
Problematiche	97
<b>Capitolo settimo: gli indicatori</b>	<b>98</b>
<b>Allegati</b>	
Allegato 1 - Classificazione delle crisi	I

Allegato 2 - Classificazione delle Sindromi Epiletiche	II
Allegato 3 - Indagini neurofisiologiche, informazioni particolari	IV
Allegato 4 - Tecniche di valutazione neuropsicologica	VIII
Allegato 5 - Indagini Cromosomiche e genetiche approfondimenti	XIV
Allegato 6 - Terapia farmacologica, aspetti specifici	XXV
Allegato 7 - Clinic Transition - Check list	XXVII
Allegato 8 - Donne con epilessia, problematiche specifiche	XXVIII
Allegato 9 - Flow Chart – Paziente anziano	XXXI
Allegato 10 - Flow Chart – Emergenza	XXXII
Allegato 11 - Considerazioni sulla Legge Gelli – Bianco	XXXIII

<b>Definizioni</b>	
Crisi epilettica	Una crisi epilettica è costituita da un evento clinico neurologico transitorio dovuto ad un'anormale attività neuronale (eccessiva o sincrona) dell'encefalo con interessamento di <i>networks</i> neuronali e sistemi di connessione.
Epilessia	L'epilessia è una malattia caratterizzata dal ripetersi di due o più crisi epilettiche, non provocate e separate da almeno 24 ore, o dalla presenza di una unica crisi nell'ambito di un'alterazione persistente cerebrale che renda elevata la probabilità di ulteriori crisi.
Epilessia farmacoresistente	La farmacoresistenza è definita dalla mancanza di controllo delle crisi nonostante l'uso (combinato o in sequenza) di almeno due farmaci antiepilettici appropriati e somministrati in modo adeguato in termini di dose e titolazione.
Monitoraggio video-EEG	Il monitoraggio video-EEG consiste nella registrazione combinata e sincronizzata delle manifestazioni cliniche ed EEG per un lungo periodo di tempo al fine di "catturare" le crisi epilettiche.
Chirurgia dell'epilessia	La chirurgia dell'epilessia è un trattamento neurochirurgico di qualsiasi tipo che abbia come obiettivo primario la terapia delle epilessie focali mediante resezione o disconnessione dell'area cerebrale da cui hanno origine le crisi (zona epilettogena).
Stimolazione del nervo vago	La stimolazione del nervo vago rappresenta una forma di terapia non risolutiva della epilessia e consiste nella stimolazione del nervo secondo parametri predefiniti di frequenza, intensità e durata attraverso l'applicazione di un dispositivo dedicato.
Eziologia sintomatica acuta	L'eziologia sintomatica acuta è costituita da una patologia cerebrale acuta.
Eziologia sintomatica remota	L'eziologia sintomatica remota è costituita da una patologia cerebrale cronica (esiti di lesione cerebrale acuta, patologie progressive, etc) che rappresenta la causa dell'epilessia.

Team di redazione:

Paolo Francesconi, Cesare Francois, Chiara Pizzanelli, Gaetano Zaccara

Gruppo di lavoro:

Amadori Andrea, Amantini Aldo, Ammannati Franco, Azzari Chiara, Balestri Paolo, Balestrieri Fabrizio, Barba Carmen, Bartolini Viola, Bavazzano Antonio, Biagini Carlo Adriano, Bianchi Amedeo, Bighellini Anna Maria, Bonelli Aurelio, Bonizzoli Manuela, Calvani Donatella, Campostrini Roberto, Cardamone Giuseppe, Chiocchetti Barbara, Consales Guglielmo, Cosottini Mirco, Dami Stefano, De Masi Salvatore, Fanaro Gianluigi, Francois Cesare, Frittelli Cristina, Galli Renato, Genitori Lorenzo, Giannasi Gianfranco, Giolli Carlo, Giordano Flavio, Giorgi Filippo, Giovannelli Fabio, Grifoni Stefano, Grosso Salvatore, Guarnieri Marzia, Guerrini Renzo, Iudice Alfonso, Lanzo Giovanni, Maffei Alessio, Mannella Paolo, Marchi Francesca, Maremmani Paolo, Marini Carla, Marino Daniela, Mariottini Aldo, Maurri Sandro, Metitieri Tiziana, Moretti Marco, Mossello Enrico, Nazerian Peiman, Oggioni Roberto, Paganini Marco, Palumbo Pasquale, Parrini Elena, Pastorelli Marcello, Pesaresi Ilaria, Pisano Tiziana, Pistelli Alessandra, Pizzanelli Chiara, Pizzo Francesca, Pucci Barbara, Ragazzoni Aldo, Rocchi Raffaele, Rosati Anna, Rosati Eleonora, Rugna Mario, Sestini Stelvio, Severi Sauro, Simoncini Tommaso, Testa Silvia, Tonelli Luigi, Tramacere Luciana, Vanni Simone, Varelli Giancarlo, Vatti Giampaolo, Vitali Rosati Giovanni, Zaccara Gaetano.

<b>Abbreviazioni</b>	
ASL	Azienda Sanitaria Locale
BFNS	Crisi familiari neonatali benigne
BFIS	Crisi familiari infantili benigne
BFNIS	Crisi familiari neonatali-infantili benigne
CUP	Centro Unificato Prenotazioni
DEA	Dipartimento Emergenza -urgenza
DH	Day Hospital
DSA	Day Service Ambulatoriale
DWI	Diffusion Weighted Imaging
ECG/EKG	Elettrocardiogramma
EEG	Elettroencefalogramma
array CGH	Cariotipo molecolare
GGE	Epilessie generalizzate su base genetica
LTM	Long-Term Monitoring
NICE	National Institute for Clinical Excellence
NGS	Next Generation Sequencing
PSG	Polisonnografia
PET	Positron Emission Tomography
RMN	Risonanza magnetica
FMRI	Risonanza magnetica funzionale
SPECT	Scintigraphy with Positron Emission Computerized Tomography
SE	Stato epilettico
SEEG	Stereo-elettroencefalogramma
SLI	Stimolazione luminosa intermittente
SMR	Standardized Mortality Ratio
STM	Short-Term Monitoring,
SUDEP	Sudden unexpected death in epilepsy
TAC/TC	Tomografia assiale computerizzata
V-EEG	Video-elettroencefalografia
VNS	Stimolazione del Nervo Vago (Vagal Nerv Stimulation)

## Introduzione e definizione degli obiettivi

La Regione Toscana nel 2006 ha pubblicato la prima versione delle linee guida di trattamento sulle epilessie. Queste linee guida, i cui lavori iniziarono nel 2003, furono il frutto del lavoro di numerosi esperti in questo settore appartenenti alle strutture sanitarie della Regione.

Le linee guida sono quindi state aggiornate nel 2009 e nel 2014 ed era previsto un ulteriore aggiornamento nel 2017-2018.

Nel corso delle riunioni che hanno dato l'inizio dei lavori di revisione delle linee guida, nel luglio 2017, sia gli esperti della regione che i clinici coinvolti hanno convenuto che era necessario modificare la impostazione del lavoro. La nuova legge Gelli-Bianco, affida infatti la stesura delle linee guida ad enti ed istituzioni pubbliche e private nonché alle associazioni tecnico scientifiche e delle professioni sanitarie. Tali enti e istituzioni dovrebbero essere coordinate a livello nazionale ed in stretto raccordo con le linee guida scientifiche validate a livello internazionale. È evidente quindi che le linee guida per il trattamento delle epilessie dovranno necessariamente essere elaborate/proposte a livello nazionale.

Restava comunque di primaria importanza definire i percorsi diagnostici e terapeutici delle epilessie a livello regionale.

Mentre le linee guida (LG) sono "raccomandazioni di comportamento clinico, prodotte attraverso un processo sistematico di analisi della letteratura, e forniscono raccomandazioni necessarie per decidere le modalità di assistenza più appropriate in specifiche circostanze cliniche", i percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali (PDTA) costituiscono lo strumento finalizzato all'implementazione delle linee guida e tengono conto di due componenti: le raccomandazioni cliniche fornite dalle LG di riferimento e gli elementi di contesto locale in grado di condizionarne l'applicazione.

Il PDTA qui proposto è il risultato del lavoro di un *panel* di professionisti individuati sia per la funzione svolta, all'interno del Servizio Sanitario della Regione, sia per il *curriculum* e le specifiche competenze acquisite.

Per la stesura di questo PDTA si è tenuto conto del fatto che i percorsi di diagnosi e di cura del paziente pediatrico e dell'adulto differiscono in gran parte poiché differenti sono le strutture deputate alla presa in carico del paziente. Pertanto dopo una sintetica premessa sulla epidemiologia, sulla definizione di malattia e sulle tecniche diagnostiche, i PDTA dell'adulto e del bambino verranno trattati in modo separato.

Ai fini della definizione del PDTA sono state considerate le raccomandazioni fornite dalle più importanti linee guida pubblicate in riviste internazionali e promosse dalle società scientifiche di riferimento. In particolare, quando possibile sono state considerate le linee guida NICE (<https://www.nice.org.uk/guidance/cg137/chapter/Introduction>), e SIGN ([https://www.sign.ac.uk/assets/sign143\\_2018.pdf](https://www.sign.ac.uk/assets/sign143_2018.pdf))

Per quanto riguarda il PDTA del paziente pediatrico sono state considerate le raccomandazioni fornite dalle linee guida per il trattamento della epilessia in età pediatrica elaborate dalla Azienda Ospedaliero Universitaria Meyer e dalla Società Italiana di Neuropsichiatria Infantile (SINPIA) e si possono trovare ai seguenti link: <http://www.meyer.it/index.php/didattica-e-formazione/documenti/2285-linee-guida-epilessia> e <https://www.sinpia.eu/linee-guida/linee-guida-anno-2017/>

Sono inoltre stati valutati studi di revisione sistematica ed in alcuni casi anche lavori pubblicati in riviste internazionali. I riferimenti bibliografici essenziali sono riportati al termine di ogni capitolo.



Si fa presente tuttavia che vi sono condizioni cliniche non previste dalle linee guida oppure per le quali le linee guida non sono sufficientemente aggiornate (spesso questo è il caso delle terapie farmacologiche).

Le linee di indirizzo del presente documento sono quindi il frutto del lavoro di un ampio gruppo di professionisti esperti di diverse discipline della regione toscana, basato sulle attuali Linee Guida ed anche sull'esperienza clinica quotidiana, con l'apporto delle Società Scientifiche, dei cittadini e dei rappresentanti dei pazienti. Il documento è destinato a tutti i professionisti del SSR toscano coinvolti nel percorso assistenziale delle persone con epilessia sempre nel rispetto del giudizio e della cultura dei pazienti. Come è in uso per le raccomandazioni delle Linee Guida pubblicate dal National Institute for Health and Care Excellence (NICE), anche le raccomandazioni di questo testo non costituiscono un obbligo e non devono pregiudicare le scelte del Professionista e le preferenze del paziente, potendo essere adattate da parte delle istituzioni sanitarie alle situazioni locali con decisioni specifiche, motivate e appropriate alle circostanze dei singoli casi.

## **Oggetto e scopo**

Lo scopo del presente documento è quello di descrivere le modalità diagnostiche e di trattamento dei pazienti affetti da epilessia nella Regione Toscana con la finalità di ridurre la variabilità della risposta clinica e assistenziale e tendere ad una maggiore omogeneità di trattamento.

In particolare si dovrà garantire:

La standardizzazione delle attività, sia in relazione alla fase diagnostica che a quella della terapia e della presa in carico.

Equità e trasparenza in relazione all'accesso alle prestazioni

La continuità della cura nelle varie fasi del percorso diagnostico e terapeutico

La formazione e l'addestramento continuo degli operatori

Il coordinamento degli interventi, che vede coinvolti vari professionisti, nelle varie fasi del percorso di cura dei pazienti.

La possibilità di tracciare le principali attività effettuate nelle varie fasi del percorso di cura di questi pazienti attraverso sistemi informativi della Regione.

La predisposizione di indicatori di processo e di esito.

Tutto quanto sopra specificato dovrà essere effettuato con l'obiettivo finale del miglioramento della qualità delle prestazioni per i pazienti affetti da epilessia in Toscana.

- predisporre un impegno appropriato delle risorse professionali e tecnico-strumentali disponibili.
- ridurre, per quanto possibile, la variabilità delle procedure e favorire l'integrazione multiprofessionale ed il coordinamento delle strutture organizzative.
- monitorare i livelli di qualità delle cure prestate attraverso la definizione di indicatori di processo e di esito e la messa a punto di un sistema di raccolta ed analisi dei dati.
- migliorare gli aspetti informativi e comunicativi tra i pazienti, ed il personale sanitario.

Si fa presente che questo documento dovrà essere sottoposto a tutte le società scientifiche i cui professionisti sono coinvolti nella gestione di questi pazienti.

In particolare, per quanto riguarda la specialità della Neurologia il documento dovrà essere sottoposto alla approvazione delle seguenti Società scientifiche:

- Lega italiana contro l'epilessia
- Società Italiana di Neurologia
- Scienze Neurologiche ospedaliere (Società di Neurologi, neurochirurghi, neuroradiologi ospedalieri)
- Società di Neurofisiologia Clinica

Il documento verrà inviato anche a tutte le altre società scientifiche cui afferiscono professionisti che operano in alcune fasi della gestione ambulatoriale e ospedaliera di questi pazienti. In particolare :

- Associazione Anestesiisti Rianimatori Ospedalieri Italiani (A.A.R.O.I.)
- Associazione Italiana Tecnici Neurofisiopatologia (AITN)
- Società Italiana di Medicina Generale (SIMG)
- Società Italiana della Medicina di Emergenza-Urgenza (SIMEU)
- Società Italiana di Anestesia, Analgesia, Rianimazione e Terapia Intensiva (S.I.A.A.R.T.I.)
- Società Italiana Scienze Infermieristiche (SISI)

Sono state infine coinvolte le seguenti associazioni di pazienti:

- Associazione Arezzo per l'Epilessia
- Associazione Italiana Contro l'Epilessia (AICE)
- Cittadinanza Attiva
- Federazione Italiana Epilessie (FIE)

## Prefazione

I principi generali esposti in questo documento costituiscono il riferimento cui tutte le realtà sanitarie della Regione dovrebbero ispirarsi. Tuttavia, mentre è auspicabile che il percorso assistenziale delle persone affette da epilessia avvenga su tutto il territorio regionale in modo omogeneo, bisognerà tener conto dell'organizzazione per area vasta e delle specificità delle varie realtà territoriali. Per tale motivo auspichiamo che a livello di area vasta o di realtà ospedaliera, vengano implementati percorsi operativi che rendano possibile l'attuazione del percorso nelle specifiche realtà.

Le criticità più importanti e che sono state ripetutamente discusse nel documento in oggetto, sono essenzialmente due:

- 1) La necessità di organizzare percorsi strutturati che definiscano bene la sequenza degli specialisti che devono farsi carico dei pazienti con epilessia nelle varie fasi del loro percorso di cura nell'ambito della rete assistenziale regionale. Nello specifico intendiamo sia i percorsi ambulatoriali in cui il curante deve avere modalità chiare attraverso cui attivare in tempi idonei lo specialista più indicato, sia, cosa a nostro avviso molto importante, i percorsi intraospedalieri. Questi percorsi iniziano spesso con la chiamata del 118 e concernono la tipologia dell'ospedale dove portare i pazienti in relazione alla loro gravità (dalla crisi epilettica singola allo stato epilettico), le modalità con la quale i vari DEA devono attivare la rete delle consulenze, fino ai reparti di terapia intensiva o di degenza. L'interazione multiprofessionale deve essere fluida e garantire che la sequenza dei professionisti che devono operare (dal medico della emergenza, ai rianimatori, ai neurologi fino ai neurochirurghi) avvenga secondo una successione temporale appropriata alla gravità del caso (questo tema è affrontato in dettaglio nel capitolo che discute della epilessia nella emergenza).
- 2) La seconda criticità è tutta interna alla Neurologia. Per quanto riguarda i pazienti adulti affetti da epilessia, ci si è chiesti se questi devono essere seguiti da tutti i neurologi oppure prevalentemente da neurologi con particolare expertise nel settore delle epilessie. È evidente che, sebbene la seconda opzione sia in teoria preferibile, non sempre è di possibile attuazione almeno nei presidi territoriali periferici ed anche nelle aziende ospedaliere non sempre è possibile un invio rapido a questi specialisti, definiti epilettologi. A livello internazionale in alcuni dei grandi presidi ospedalieri sono state organizzate "first seizure clinics". In questi ambulatori vengono inviati direttamente dal DEA e quindi rapidamente visitati da epilettologi, tutti i pazienti che hanno avuto una prima crisi. Non è escluso che una siffatta organizzazione possa essere proposta in futuro anche nelle grosse realtà ospedaliere della Toscana. Intanto bisognerebbe programmare i servizi in modo che in tutti i presidi ospedalieri, i neurologi siano precocemente coinvolti nelle decisioni diagnostiche e terapeutiche di questi pazienti. Per garantire l'equità all'accesso delle cure bisognerà quindi pensare quali sono i pazienti che dovranno comunque essere presi in carico da un epilettologo. La condizione dei bambini con crisi epilettiche è diversa poiché nella Regione Toscana la Rete dell'Emergenza Pediatrica comprende un solo DEA pediatrico di II livello di valenza Regionale (Meyer Firenze) e alcuni Pronto soccorso Pediatrici con possibilità di consulenza con altre specialità quali ad esempio l'AOU Pisa, l'Ospedale di Grosseto e l'Ospedale della Versilia e la AOU di Siena).

Per i pazienti pediatrici affetti da epilessie farmaco-resistenti e non, il problema è più complesso rispetto all'adulto in relazione sia alla pronunciata variabilità eziologica alla frequente presenza di deficit intellettivo e di disturbi del comportamento e dell'apprendimento.

Per l'area pediatrica solo il contributo di specialisti esperti presenti nelle strutture di terzo livello (Ospedale Meyer, AOU Siena, AOU Pisa, IRCCS Stella Maris) nell'ambito della Neuropsichiatria Infantile e di Neurologia Pediatrica e con il supporto dell'area neurogenetica e neurometabolica può adeguatamente fronteggiare la complessità dell'epilessia del bambino creando i percorsi di intervento più razionali e sostenibili.

## CAPITOLO PRIMO – Epidemiologia e definizione

- a. Epidemiologia
- b. Definizione di epilessia
- c. Eziologia e prognosi

### a. Epidemiologia dell'epilessia

L'epilessia è una delle più comuni malattie neurologiche. Nel 2007, l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha stimato che le epilessie sono responsabili per lo 0.5% del peso complessivo delle malattie croniche. Gli studi epidemiologici effettuati nei paesi economicamente sviluppati forniscono valori di prevalenza che variano tra 2.7 a 17.6 casi per 1000. Anche i valori di incidenza mostrano una ampia variabilità e variano da 16 a 111 nuovi casi di epilessia per 100.000 persone/anno.

L'incidenza dell'epilessia e delle crisi non provocate è più alta nel primo anno di vita, poi decresce e si riduce durante l'adolescenza, rimanendo relativamente stabile durante l'età adulta per poi crescere di nuovo nell'età avanzata. Le crisi sintomatiche acute che sono la conseguenza di un danno neurologico acuto e che non implicano una diagnosi di epilessia, hanno un analogo tipo di distribuzione. Alcuni studi indicano infine che il tasso di incidenza della epilessia è lievemente superiore nei soggetti di sesso maschile.

Per quanto riguarda gli stati epilettici, l'incidenza di queste gravi complicanze che in circa il 20% dei casi determinano la morte, varia da 14 a 18 casi/100.000.

In Italia, in uno studio caso-controllo relativamente recente, la prevalenza della epilessia è risultata essere di 6.6/1000.

In anni recenti, l'analisi dei dati amministrativi ha consentito di effettuare valutazioni epidemiologiche abbastanza precise e con costi contenuti. La Regione Toscana è stata la prima a calcolare, attraverso una analisi dei dati amministrativi, la prevalenza di questa malattia su tutto l'ambito regionale. L'algoritmo di identificazione dei pazienti ha consentito di selezionare quei pazienti che avevano effettuato alla data 1/1/2017, almeno un EEG ed almeno due prescrizioni di farmaci antiepilettici negli ultimi 12 mesi oppure erano stati ricoverati in ospedale e dimessi con diagnosi di epilessia. L'algoritmo, valutato come sensibile e specifico, ha identificato 28.784 pazienti, determinando quindi un tasso di prevalenza della epilessia in Toscana di 7.7/1000 abitanti (secondo dati ISTAT gli abitanti della regione alla data 31 dicembre 2015 erano 3.750.000).

## **b. Definizione di epilessia**

A tutt'oggi la definizione accettata di epilessia è quella proposta nel 2014 dagli esperti della Lega Internazionale contro l'epilessia (ILAE), secondo cui l'epilessia è una malattia cerebrale definita da una delle seguenti condizioni: 1) almeno due crisi non provocate (o riflesse) separate da un intervallo di tempo maggiore di 24 ore; 2) una sola crisi non provocata (o riflessa) associata ad una probabilità di ulteriori crisi simile al rischio generale di recidiva dopo due crisi non provocate (almeno 60% nell'arco dei successivi 10 anni); 3) diagnosi di una sindrome epilettica specifica.

La rilevanza di questa definizione rispetto alle decisioni terapeutiche è tuttora in discussione nella pratica clinica. Nella pratica molti professionisti considerano semplicemente il primo punto della definizione ed avviano l'inizio di un trattamento antiepilettico dopo due crisi.

## **c. Eziologia e prognosi**

I fattori eziologici che possono determinare l'epilessia variano in relazione all'epoca e all'area geografica in cui sono stati fatti gli studi. In sintesi, nella età infantile l'epilessia ha spesso una eziologia genetica o è secondaria ad un danno cerebrale pre o perinatale. Più rare sono le epilessie conseguenti a encefaliti, ad anomalie cromosomiche o ad anomalie strutturali del SNC presenti alla nascita.

Nell'adulto e soprattutto nell'anziano, la causa più frequente di epilessia è quella conseguente ad un danno vascolare cerebrale. Meno frequentemente l'epilessia è causata dai traumi cranici, dai tumori encefalici e, ed in una percentuale più contenuta di casi, da encefaliti sia di tipo virale o batterico che di tipo autoimmunitario.

Per quanto riguarda la prognosi delle epilessie è stato osservato che i pazienti affetti da epilessia hanno una mortalità più elevata rispetto alla popolazione generale. In vari studi è stato osservato che il rapporto standardizzato di mortalità (*Standardized Mortality Ratio*, SMR) è circa 8 ed è elevato soprattutto nelle forme farmaco-resistenti e nelle epilessie associate a una lesione encefalica, sebbene sia lievemente più alto (SMR 1,6) anche nelle epilessie idiopatiche. Rispetto alla popolazione generale, le cause di morte più frequenti nelle persone con epilessia sono i traumi, i suicidi, le polmoniti e le crisi stesse. La mortalità attribuibile allo stato epilettico è intorno al 2%.

Nei pazienti con epilessia, specialmente in coloro i quali hanno crisi tonico-cloniche non controllate dalla terapia, si osserva con maggior frequenza anche la morte improvvisa. Questa grave complicanza, definita SUDEP (*sudden unexpected death in epilepsy*), si verifica spesso in concomitanza con le crisi e dipende da una serie complessa di fattori tra cui la depressione respiratoria e da disturbi cardiaci indotti dalle crisi.

Per quanto riguarda la prognosi della epilessia, questa dipende sia dagli aspetti sociali, che dalle comorbidità. I pazienti affetti da epilessia, con maggiore frequenza rispetto alla popolazione generale sono affetti da altre malattie neuropsichiatriche, e da numerose malattie internistiche (in particolare quelle cerebro e cardiovascolari). La trattazione di questi aspetti è complessa e non può essere descritta in poche righe.

Per quanto riguarda la prognosi riferita alle sole crisi epilettiche, nella maggior parte dei casi la predisposizione al ripetersi di queste rimane presente per molti anni, spesso per tutta la vita, e varia in relazione alla sindrome epilettica di cui il soggetto è affetto. Circa il 60-70% dei pazienti rispondono alle terapie con un controllo pressoché completo delle crisi, mentre nel restante 30-40% dei casi l'effetto dei farmaci non è completo ed i pazienti continuano ad avere episodi critici con frequenza variabile. Questi pazienti sono definiti farmaco resistenti.

## CAPITOLO SECONDO - La fase della diagnosi

- a. La valutazione clinica
- b. Indagini neurofisiologiche
- c. Diagnostica per immagini
- d. Neuropsicologia
- e. Indagini cromosomiche e genetiche
- f. Comunicare la diagnosi

### **a. La valutazione clinica**

La diagnosi di epilessia ha importanti implicazioni terapeutiche, psicosociali ed economiche, sia per il paziente che per i suoi familiari. Tali implicazioni rendono ancor più cogente il rigore diagnostico. È noto che una quota significativa di diagnosi di epilessia poste da non-specialisti non sono corrette sia perché aver avuto una o più crisi epilettiche non implica necessariamente una diagnosi di epilessia sia perché può esservi una erronea interpretazione di eventi critici che risultano poi essere di natura non epilettica. Diagnosticare una crisi come epilettica può essere particolarmente difficile in fase iniziale, specialmente quando non è disponibile il resoconto di un testimone o quando è presente una disabilità intellettiva.

Per i suddetti motivi la valutazione clinica sia nel bambino che nell'adulto dovrebbe essere posta da uno specialista (neuropsichiatra infantile, pediatra, neurologo, neurofisiopatologo). Nei casi complessi è auspicabile che sia fatta una visita presso uno specialista con esperienza e competenza specifica in epilessia.

Lo specialista con esperienza e competenza in epilessia è definito come un medico specialista qualificato in tale settore, come dimostrato dalla sua formazione, educazione continua e verifica periodica delle diagnosi. L'epilessia dovrebbe costituire per tale specialista una parte significativa del suo carico di lavoro clinico (equivalente ad almeno una sessione alla settimana dedicata all'ambulatorio di pazienti epilettici).

Il clinico deve descrivere nel modo più dettagliato possibile il tipo di crisi. Quindi nella documentazione clinica dovrebbe essere indicato il tipo di epilessia ed eventualmente la sindrome epilettica.

Nei casi complessi e di difficile inquadramento e nei casi che non rispondono alle terapie farmacologiche ogni ragionevole sforzo dovrebbe essere perseguito per giungere ad una diagnosi corretta. In quei casi non si raggiunge una ragionevole definizione diagnostica, dovrebbe essere richiesta supervisione ad una struttura di secondo o di terzo livello. In queste strutture è possibile eseguire ulteriori indagini diagnostiche.

Recentemente, per la disponibilità di *smartphones* che consentono di fare brevi riprese, molti familiari riprendono le crisi dei pazienti per poi mostrarle al medico. La visione delle riprese delle crisi può essere utile perché è noto che nella maggior parte dei casi una crisi epilettica può essere diagnosticata sulla base della sola semeiologia. Pertanto si può chiedere ai familiari di registrare le crisi. Bisogna tuttavia tener presente che la sensibilità e la efficacia diagnostica di queste riprese non è mai stata valutata e che le riprese possono essere mostrate solo dopo aver ottenuto il consenso informato del paziente.

**Nell'allegato 1** è riportata la classificazione del tipo di crisi ILAE 2017, nelle sue due versioni base ed estesa. **Nell'allegato 2** è riportata la classificazione delle epilessie ILAE 2017.

### Raccomandazioni

La diagnosi di epilessia nell'adulto e nel bambino dovrebbe essere fatta da uno specialista con esperienza e competenza in epilessia. Il paziente e/o i familiari debbono avere la possibilità di discutere la diagnosi con il professionista adeguato.

Il tipo di crisi e la sindrome epilettica dovrebbero essere identificati.

Un'accurata anamnesi raccolta dal paziente e/o da un testimone dell'attacco forniscono le più importanti informazioni diagnostiche e dovrebbero essere la base della diagnosi.

Nell'ipotesi che vi sia il sospetto di una crisi psicogena, bisognerebbe inviare il paziente ai servizi psichiatrici per ulteriori indagini ed eventuale trattamento.

### SINTESI

Nel sospetto di una crisi epilettica si configurano due scenari:

1. il MMG richiede una visita neurologica ambulatoriale (fast track o urgenza differita) presso la struttura neurologica territorialmente più vicina.
2. il Medico del DEA richiede una consulenza neurologica, che, in relazione alle condizioni cliniche del paziente, potrà essere eseguita in urgenza oppure programmata in tempi brevi presso la U.O. Neurologia di riferimento.

Il neurologo che esegue la visita valuta se richiedere ulteriori indagini (si vedano i capitoli successivi), l'eventuale trattamento e, se lo ritiene necessario, invia il paziente all'ambulatorio per l'epilessia dell'ospedale per la presa in carico.



## b. Indagini neurofisiologiche

### Introduzione

La diagnosi di Epilessia si basa su criteri clinici e strumentali e, tra questi ultimi, l'elettrofisiologia è ancora largamente impiegata in quanto utile per la diagnosi differenziale tra crisi epilettiche e non epilettiche, per la definizione del tipo di crisi epilettica o di sindrome epilettica sulla base del "pattern" elettroencefalografico e in taluni casi anche definire la prognosi e valutare l'eventuale sospensione della terapia. Il monitoraggio EEG è inoltre essenziale per la gestione degli stati epilettici. Può essere d'aiuto nell'individuare la presenza di un'encefalopatia (metabolica, infettiva, degenerativa) o un difetto di maturazione cerebrale, utili per l'inquadramento eziologico della crisi. Quando la clinica è suggestiva per crisi di natura epilettica, l'Elettroencefalogramma (EEG) permette di confermare la diagnosi in un alto numero di casi.

### Suddivisione infanzia ed adulti

Si è ritenuto opportuno differenziare le indicazioni sulla diagnostica neurofisiologica in base all'età, distinguendo le metodiche e tecniche impiegate per l'infanzia-età dello sviluppo, da quelle per gli adulti-anziani. La scelta è motivata dalle peculiarità diagnostiche, dai pattern elettro-clinici specifici e dai bisogni dei pazienti che richiedono competenze e metodologie di studio diversificate, necessarie per assicurare un'assistenza basata sulla persona.

### Diagnostica di 1° livello

**EEG standard:** Negli adulti e soprattutto nei bambini con sospetto di epilessia l'EEG può essere utilizzato per definire il tipo di crisi ed eventualmente la sindrome a fini terapeutici e prognostici. Può essere d'aiuto nell'individuare la presenza di un'encefalopatia (metabolica, infettiva, degenerativa) o un difetto di maturazione cerebrale, utili per l'inquadramento eziologico della crisi. Un ulteriore obiettivo è quello di differenziare le crisi epilettiche da altre manifestazioni non epilettiche. Studi in età adulta e pediatrica hanno mostrato che l'EEG standard ha una sensibilità tra il 26% e il 59% nel rilevare la comparsa di attività parossistica nei pazienti con sospetto di epilessia, mentre la specificità dell'esame per la diagnosi di epilessia è alta, tra 78% e 98%. Sono possibili anche falsi positivi, in quanto lo 0,5-4% della popolazione, pur non avendo mai presentato crisi epilettiche, può mostrare un'attività EEG di tipo epilettiforme, soprattutto nei bambini; la frequenza dei falsi positivi aumenta se sono presenti disturbi psichiatrici, disturbi dello sviluppo o altre patologie cerebrali. È opportuno ricordare che un EEG standard normale non esclude la diagnosi di epilessia. Nell'adulto, l'accesso a questo esame è diretto attraverso richiesta del medico curante.

Dopo una prima crisi l'esame EEG deve essere effettuato il prima possibile in relazione alla disponibilità dei servizi di diagnostica neurofisiologica ospedaliera. Per la trattazione di questo esame in urgenza si veda il capitolo sulla gestione della epilessia in emergenza.

Per aumentare la sensibilità dell'EEG standard è importante eseguire l'esame a breve distanza di tempo dalla prima crisi (la sensibilità aumenta fino al 90% se l'esame è eseguito entro le prime 24-48 ore, soprattutto in età pediatrica). Il valore prognostico dell'EEG standard nel prevedere il rischio di sviluppo d'epilessia dopo una prima crisi è alto. Nell'adulto, l'esecuzione di esami EEG ripetuti, per monitorare l'evoluzione clinica della malattia dopo la diagnosi, può essere di una certa utilità in particolari sindromi epilettiche o

in particolari contesti clinici ma non è necessaria nella normale routine clinica nella maggior parte dei casi. Dopo aver diagnosticato l'epilessia, l'EEG andrebbe ripetuto solo se vi è un'indicazione clinica, suggerita, per esempio, dalla variazione della frequenza o del tipo di crisi o dalla comparsa di altri sintomi soprattutto di tipo cognitivo o psichico, in caso di farmacoresistenza o se bisogna valutare una graduale sospensione della terapia medica.

Nel bambino affetto da specifiche sindromi epilettiche quali ad esempio l'epilessia con assenze e alcune encefalopatie epilettiche (sindrome degli spasmi epilettici con ipsaritmia, punte-onda continue in sonno, ecc), il monitoraggio clinico viene eseguito anche attraverso l'esecuzione di ripetuti EEG in corso di sonno.

Il valore prognostico dell'EEG in caso di sospensione della terapia è controverso, tuttavia diversi studi confermano che la presenza di anomalie all'EEG, soprattutto di tipo epilettiforme, prima della sospensione della terapia e soprattutto la comparsa di anomalie epilettiformi in corso di sospensione, è associata ad un maggior rischio di recidiva.

Per quesiti clinici specifici è necessario analizzare il disturbo critico nella fase ictale mediante registrazione sia Video che EEG.

### **Diagnostica di II° livello**

Qualora un unico EEG standard non sia d'aiuto per porre una diagnosi probabile o certa di epilessia, si rendono necessarie altre più complesse metodiche di registrazione. Queste comprendono registrazioni EEG ripetute, oppure registrazioni durante il sonno (Polisonnografia-PSG), utilizzate per l'effetto induttore che il sonno o la sua deprivazione hanno sulle anomalie epilettiformi intercritiche e, più raramente, su quelle critiche. Queste metodiche, ed in particolare la PSG, possono incrementare la sensibilità dell'esame oltre il 90%. Nei bambini la registrazione EEG durante il sonno, dopo deprivazione ipnica, rappresenta la prassi comune della conduzione dell'esame (vedi sopra).

L'EEG dinamico (Holter-EEG) non ha invece dimostrato maggiore valore diagnostico nel caso di prima crisi, rispetto alle altre metodiche neurofisiologiche considerate.

Questo esame dovrebbe essere richiesto da medici specialisti neurologi, neuropsichiatri infantili o neuropsichiatri.

**Video-elettroencefalografia (VEEG)** è un'indagine diagnostica di secondo livello, oggi disponibile nella maggior parte dei Laboratori di Neurofisiopatologia, in cui la registrazione EEG è associata a simultanea registrazione video. Tale metodica consente la visualizzazione diretta degli eventi clinici e la sincrona registrazione dell'attività elettrica cerebrale e di eventuali altri parametri neurofisiologici. Spesso, gli episodi critici non vengono osservati direttamente dal personale sanitario ed il paziente può non conservarne alcun ricordo; la descrizione di eventuali testimoni può essere scarsamente attendibile o addirittura fuorviante, a causa dell'impatto emotivo delle crisi. Lo studio dettagliato delle caratteristiche elettrocliniche delle crisi registrate mediante VEEG ha molteplici indicazioni e, pertanto, tale metodica è al giorno d'oggi ampiamente utilizzata per i seguenti scopi:

- diagnosi differenziale tra eventi parossistici di natura epilettica e quelli di natura non epilettica;
- valutazione della frequenza degli episodi critici;
- diagnosi del tipo di crisi e di sindrome epilettica;
- individuazione della correlazione elettro-clinica, cioè del rapporto fra segnali EEG e manifestazioni cliniche correlate, studio fondamentale per stabilire la sede corticale di origine della crisi (focus epilettogeno) e le modalità di propagazione intracorticale della crisi medesima;

-valutazione pre-chirurgica nei pazienti con epilessia farmaco-resistente.

Il monitoraggio VEEG può essere differenziato in:

**Monitoraggio a breve termine (*Short-Term Monitoring, STM-VEEG*)**, effettuato in regime ambulatoriale, con durata variabile da 1 a 6 ore: **nei bambini, di durata 1 ora, rappresenta una metodica di elezione nella caratterizzazione sindromica e può essere metodica di base in ospedali pediatrici di terzo livello.**

**Monitoraggio a lungo termine (*Long-Term Monitoring, LTM-VEEG*)**, effettuato in regime di ricovero, di durata variabile da 24 ore a più giorni: utilizzato sia nei pazienti adulti che nei pazienti pediatrici, per i quali ha di solito minor durata in relazione sia alla maggiore frequenza delle crisi che alla minore capacità di collaborazione dei piccoli pazienti. Durante tale ricovero può essere ridotta la terapia anticonvulsiva in modo progressivo, iniziando dai farmaci con emivita più breve, per facilitare la comparsa delle crisi e consentirne pertanto la registrazione

### **Selezione pre-chirurgica dei pazienti farmaco-resistenti (esami di III livello)**

L'esecuzione della LTM-VEEG è essenziale per la valutazione pre-chirurgica dei pazienti con epilessia farmaco-resistente e costituisce l'esame "gold-standard". E' tuttavia da segnalare che questo esame non sempre permette la localizzazione di una zona epilettogena ben circoscritta, soprattutto se l'EEG non è concordante con la clinica ed il neuroimaging. In questi pazienti è quindi necessario procedere con esami VEEG di tipo invasivo.

Altri esami neurofisiologici che vengono eseguiti prevalentemente nei pazienti candidati alla chirurgia della epilessia sono riportati **nell'allegato 3**.

### **Raccomandazioni**

L'EEG dovrebbe essere effettuato per supportare la diagnosi di epilessia nei bambini e negli adulti in cui la storia clinica suggerisca che la crisi sia di probabile origine epilettica.

Un EEG normale non esclude la diagnosi di epilessia.

L'EEG dovrebbe essere usato per supportare la classificazione delle crisi epilettiche e delle sindromi epilettiche.

L'iperventilazione e la stimolazione luminosa intermittente, che fanno parte integrante dell'EEG standard, aiutano a classificare il tipo di crisi e di sindrome, specie nei bambini e nei giovani.

Per bambini e adulti con sospetto di epilessia ma che presentano difficoltà o incompletezza diagnostica dovrebbero essere disponibili ulteriori metodiche neurofisiologiche.

Quando l'EEG standard non contribuisce alla diagnosi o alla classificazione, dovrebbe essere possibile effettuare un EEG durante sonno, ottenuto possibilmente dopo deprivazione di sonno.

*Short term* video EEG, preferenzialmente con metodiche di suggestione, dovrebbero essere disponibili per la valutazione e la diagnosi differenziale tra crisi epilettiche e crisi psicogene.

*Long term* video EEG monitoring e altre specifiche indagini neurofisiologiche (come la polisonnografia) dovrebbero essere disponibili per pazienti con difficoltà diagnostiche.

## SINTESI

La complessità delle competenze diagnostiche richieste per la gestione dell'epilessia, rende necessario che vi siano laboratori di neurofisiologia con differenti livelli di expertise nei vari settori e differenti attrezzature.

Nell'adulto, l'EEG è eseguibile su richiesta del neurologo in tutti i presidi ospedalieri della Regione dotati di neurologia.

Esami EEG di maggiore complessità (EEG dopo deprivazione di sonno, registrazione di sonno pomeridiano, video EEG di breve durata, esame EEG ambulatoriale di 24 ore, ecc ) sono eseguibili presso alcuni presidi ospedalieri regionali.

Per i bambini, se la richiesta è effettuata dal pediatra di libera scelta, l'indicazione e le modalità di esecuzione dell'esame (privazione di sonno, prove di stimolazione etc) richiedono la valutazione del neuropsichiatra infantile o neurologo pediatra.

L'esame video EEG di lungo termine (che implica un ricovero), sia quando questo è eseguito per fare una diagnostica differenziale tra crisi epilettiche e non epilettiche, sia quando è utilizzato per studiare la tipologia delle crisi (origine, diffusione, durata) anche a fini di screening chirurgico in soggetti farmacoresistenti, può essere eseguito solo in strutture ospedaliere della Regione dotate di attrezzature ed expertise adeguate alla conduzione ed alla refertazione dell'esame e ove sia possibile eseguire un ricovero in elezione in un reparto che abbia caratteristiche consone alla conduzione dell'esame. In tali casi, l'indicazione alla esecuzione dell'esame può essere posta solo da specialisti con expertise specifica in epilettologia.

## Bibliografia

Binnie CD, Stefan H. Modern electroencephalography: its role in epilepsy management. Clin Neurophysiol 1999;110:1671-97.

Cascino GD. Video-EEG monitoring in adults. Epilepsia 2002;43(Suppl 3):80-93.

Cross JH, et al. Proposed criteria for referral and evaluation of children for epilepsy surgery: recommendations of the Subcommittee for Pediatric Epilepsy Surgery. Epilepsia. 2006 Jun;47(6):952-9.

Dantas FG, Cavalcanti AP, Rodrigues Maciel BD, Ribeiro CD, Napy Charara GC, Lopes JM, Martins Filho PF, Júnior LA. The role of EEG in patients with syncope. J Clin Neurophysiol. 2012 Feb;29(1):55-7.

Flink R, Pedersen B, Guekth AB et al. Guidelines for the use of EEG methodology in the diagnosis of epilepsy. International League Against Epilepsy: commission report. Commission on European Affairs: Subcommittee on European Guidelines. Acta Neurol Scand 2002; 106: 1-7.

Jan MM. Assessment of the utility of paediatric electroencephalography. Seizure 2002;11: 99-103.

LG sul "Trattamento dell'epilessia in età pediatrica" A.O.U. Mayer;

LICE: [http://www.lice.it/LICE\\_ita/lineeguida/lineeguida.php](http://www.lice.it/LICE_ita/lineeguida/lineeguida.php);

Mecarelli O, Pulitano P, Vicenzini E, Vanacore N, Accornero N, De Marinis M. Observations on EEG patterns in neurally-mediated syncope: an inspective and quantitative study. *Neurophysiol Clin.* 2004 Dec;34(5):203-7. Epub 2004 Oct 18.

Mendez OE, Brenner RJ Increasing the yield of EEG. *Clin Neurophysiol.* 2006 Aug;23(4):282-93

NICE 2012: <http://guidance.nice.org.uk/CG137>;

Noachtar S, Rémi The role of EEG in epilepsy: a critical review *Epil & Behav*, 2009; 15:22-33

Nordli DR Jr. (2006); Usefulness of video-EEG monitoring. *Epilepsia* 47 Suppl 1:26-30.

SIGN 143. Diagnosis and management of epilepsy in adult - National clinical guideline – May 2015

WilmshurstJM, et al. Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task Force Report for the ILAE Commission of Pediatrics. *Epilepsia.* 2015 Aug;56(8):1185-97.

### c. Diagnostica per immagini (Immagini cerebrali, morfologiche e funzionali)

Le metodiche di *imaging* consentono oggi l'acquisizione di dati morfologici e funzionali per l'identificazione di anomalie strutturali e per lo studio fisiopatologico delle funzione dell'encefalo.

L'*imaging* morfologico è raccomandato in tutti i pazienti pediatrici e adulti per crisi epilettiche di nuova insorgenza, di tipo sia parziale che generalizzato e per perdita di controllo delle crisi o comparsa di stato epilettico in pazienti con diagnosi definita di epilessia, in assenza di cause scatenanti quali la sospensione della terapia (con diagnosi recente di epilessia).

La risonanza magnetica (RM) è la metodica di scelta in elezione nei pazienti con diagnosi di epilessia. L'esame TC può avere un ruolo complementare nell'identificazione di calcificazioni cerebrali e rappresenta la metodica da preferire in urgenza. La RM può essere evitata o procrastinata nelle forme in cui sia possibile diagnosticare con sicurezza una epilessia generalizzata idiopatica del bambino e dell'infanzia.

Se eseguito nei primi 2 anni di vita l'esame deve essere ripetuto dopo 1-2 anni.

Uno standard qualitativo sufficiente richiede l'utilizzo di scanner RM 1.5 Tesla e di bobine *phased-array*. Per una adeguata interpretazione delle immagini è inoltre importante che 1) la lettura venga effettuata da un operatore esperto in *imaging* dell'epilessia. 2) che venga fornito un adeguato inquadramento elettroclinico del paziente.

In assenza di criteri di evidenza scientifica riguardo ai protocolli di *neuroimaging* da applicare in epilessia, vengono proposti protocolli basati sull'esperienza di centri di riferimento, sulle raccomandazioni ILAE e sulla revisione della letteratura recente. Vengono distinti un protocollo di acquisizione standard ed un protocollo avanzato, quest'ultimo particolarmente indicato in pazienti con epilessia farmaco-resistente e RM a basso campo negativa e potenzialmente candidati a chirurgia.

Le indagini neuroradiologiche in bambini con epilessia dovrebbero essere effettuate con protocolli adattati per età secondo linee guida internazionali.

#### 1) Protocollo standard

PROTOCOLLO RM STANDARD				
SEQUENZE	2D/3D	spessore	intervallo	orientamento
<b>T1</b> (Spoiled GRE)	3D	1mm	0	ac-pc
<b>T2/STIR</b>	2D	<=3mm	0	Lungo l'asse dell'ippocampo Perpendicolare all'asse dell'ippocampo
<b>FLAIR</b>	2D o 3D	<=3mm	0	Lungo l'asse dell'ippocampo Perpendicolare all'asse dell'ippocampo
<b>T2*</b> (GRE or SWI)	2D	<=3mm	0	Lungo l'asse dell'ippocampo
<b>DWI</b>	2D	<=3mm	0	Lungo l'asse dell'ippocampo

In pazienti selezionati può essere indicato eseguire sequenze aggiuntive rispetto al protocollo *standard*, quali la spettroscopia e la perfusione, al fine di caratterizzare la lesione epilettogena.

## 2) Protocollo avanzato

Nei pazienti con epilessie criptogenetiche farmaco-resistenti e RM a basso campo negativa potenzialmente candidati a chirurgia è raccomandata l'esecuzione dell'indagine RM con scanner 3 Tesla con protocolli dedicati e bobine *phased-array*, al fine di incrementare il potere diagnostico della metodica. Le sequenze da acquisire sono le stesse elencate nel protocollo *standard*. A queste possono essere aggiunte delle acquisizioni funzionali nel tentativo di identificare l'area epilettogena. A questo scopo possono essere utilizzate sia tecniche di registrazione simultanea EEG-fMRI che tecniche di *Arterial Spin Labelling* (ASL).

In questi pazienti è particolarmente importante avere a disposizione un adeguato inquadramento clinico che includa anamnesi, esame neurologico, EEG critico e intercritico, video-EEG con registrazione di crisi tipiche e valutazione neuropsicologica. Questi dati possono infatti guidare l'operatore esperto in *imaging* dell'epilessia nell'esecuzione e interpretazione dell'indagine RM.

Risultati promettenti sono stati ottenuti descritti con la RM a campo ultra-alto (RM 7T) in pazienti con RM 1.5 e 3T negativa. Al momento in Italia esiste un unico apparecchio presso la Fondazione Imago7, Calambrone, Pisa che è utilizzabile solo a fini di ricerca in soggetti di età superiore a 8 anni.

Metodiche di *neuroimaging* funzionale possono contribuire alla localizzazione dell'area epilettogena in pazienti candidati alla chirurgica. Tra queste vanno incluse sia metodiche di medicina nucleare sia tecniche di co-registrazione tra EEG e RM funzionale.

Lo studio di risonanza magnetica funzionale (fMRI) con compiti linguistici può essere utilizzato in alternativa al Wada test per indagare la lateralizzazione delle aree del linguaggio in pazienti con epilessia temporale o extratemporale (ad eccezione di pazienti con epilessia temporale neocorticale e con tumori temporali in cui il livello di evidenza è più basso).

Lo studio fMRI con compiti di linguaggio o di memoria (verbale o non-verbale) può essere utilizzato in alternativa al Wada test per valutare la lateralizzazione della memoria in pazienti con epilessie del lobo temporale mesiale.

Nei bambini, l'esecuzione di indagini complementari come la RM funzionale e la PET è condizionata dall'assenza di protocolli condivisi adattati all'età pediatrica e dalla necessità di effettuare gli esami in sedazione, data la scarsa capacità di collaborazione nei soggetti più piccoli e con disabilità intellettiva. In particolare, nei bambini e nei pazienti non collaboranti esiste la possibilità di eseguire una RM funzionale per studio delle funzioni sensorimotorie con protocollo di stimolazione passiva durante sedazione farmacologica, che si è dimostrata efficace nell'identificare le aree primarie.

### **Immagini Cerebrali bio-molecolari**

La tomografia a emissione di positroni (PET) e la tomografia computerizzata a emissione di singolo fotone (SPECT) sono impiegate nello studio di pazienti epilettici da molti anni e si sono dimostrate un valido ausilio per la localizzazione dell'area epilettogena.

La SPECT con radiofarmaci per la perfusione cerebrale regionale e la PET con fluoro-deossiglucosio sono le metodiche di scelta nell'ambito delle tecniche di *neuro-imaging* bio-molecolare attualmente disponibili per uso clinico routinario.

La SPECT e la PET sono indicate nei pazienti con diagnosi certa di epilessia ove si ricerchi la sede del focus epilettogeno, in particolare in quelli con epilessia farmaco resistente potenzialmente candidabili a chirurgia.

Uno standard qualitativo sufficiente richiede l'utilizzo di SPECT-CT e PET-CT di penultima e ultima generazione (digitali) con algoritmi di ricostruzione dedicati. Per una adeguata interpretazione delle immagini è inoltre importante che 1) la lettura venga effettuata da un operatore esperto in *imaging* bio-molecolare dell'epilessia e 2) venga fornito un adeguato inquadramento elettro-clinico del paziente.

I protocolli si differenziano a secondo della metodica utilizzata. La tecnica SPECT (*slice thick* 1 cm) offre tutto il suo potenziale se utilizzata in fase ictale (somministrazione del radiofarmaco EEG guidata durante la fase ictale) in quanto consente di rilevare la sede del focolaio in modo molto accurato. La tecnica PET (*slice thick* 4.5 mm) viene utilizzata con somministrazione del radiofarmaco in fase inter ictale vera (identificando la sede del focolaio sulla base del focale ipometabolismo) oppure in apparente fase inter ictale, in quanto trattasi di forma di epilessia farmaco – resistente (identificando la sede del focolaio sulla base del focale ipermetabolismo).

Nel caso di utilizzo della tecnica PET ci si può avvalere di protocolli di co-registrazione delle immagini bio-molecolari con quelle morfologiche (RM) e di quantificazione del dato bio-molecolare mediante protocolli di analisi statistica parametrica e confronto con database di normalità.

In tutti i casi in cui è indicato, deve essere possibile eseguire il protocollo standard di RM. Al contrario, il protocollo avanzato di RM, le immagini funzionali e le immagini cerebrali bio-molecolari devono essere riservate a particolari pazienti in cui sia necessario eseguire una precisa localizzazione del focolaio e valutare la funzione di aree cerebrali limitrofe al focolaio, soprattutto se è da valutare l'opzione chirurgica. Questi ultimi esami, in linea di massima sono richiesti da specialisti con specifiche competenze in ambito epilettologico e dovrebbero essere concordate con il neuroradiologo. Sono comunque da considerare esami di terzo livello

### **Raccomandazioni**

Le linee guida sono concordi nel raccomandare sia nei bambini che nei giovani adulti e negli adulti una indagine neuroradiologica.

La RMN costituisce l'indagine neuroradiologica di riferimento per identificare le anomalie strutturali che costituiscono la causa di determinate epilessie e deve essere effettuato in un tempo ragionevolmente rapido dopo l'esordio della malattia.

Tuttavia questo esame non deve essere richiesto di routine nei pazienti in cui è formulata diagnosi di epilessia generalizzata idiopatica e non necessariamente se vi è chiara evidenza di una epilessia focale benigna.

In alternativa può essere opportuno eseguire un esame TC qualora una RM non sia disponibile o controindicata ed in coloro per i quali sarebbe necessario effettuare una sedazione per effettuare una RMN (ma non per la TC).

La TC può essere usata in acuto per identificare se le crisi sono causate da lesioni acute del SNC.

Nelle forme di epilessia farmaco-resistente è raccomandata l'esecuzione di una RMN con protocolli ed expertise specializzati che dovrebbe essere eseguita da un neuroradiologo.



## SINTESI

Una RM encefalo deve essere richiesta di norma da un neurologo. Tuttavia il medico curante o il medico del DEA possono richiedere questo esame in un paziente che abbia presentato una prima crisi epilettica anche prima di inviare il paziente dal neurologo.

Dopo una prima crisi epilettica dovrebbe essere possibile eseguire questo esame in tempi ragionevolmente rapidi. Per tale motivo dovrebbe essere possibile prenotare l'esame su liste dedicate e con un livello di priorità alto da parte del neurologo o del medico del DEA.

Per quanto riguarda l'esecuzione di una RMN "di terzo livello", la prenotabilità dell'esame dovrebbe essere riservata al neurologo o al neurochirurgo ed eventualmente concordata con il neuroradiologo.

## Bibliografia

Duncan JS, Winston GP, Koeppe MJ, Ourselin S. Brain imaging in the assessment for epilepsy surgery. *Lancet Neurol*. 2016 Apr;15(4):420-33.

Gaillard WD, Chiron C, Cross JH, Harvey AS, Kuzniecky R, Hertz-Pannier L, Vezina LG; ILAE, Committee for Neuroimaging, Subcommittee for Pediatric. Guidelines for imaging infants and children with recent-onset epilepsy. *Epilepsia*. 2009 Sep;50(9):2147-53

Gaillard WD, Cross JH, Duncan JS, Stefan H, Theodore WH; Task Force on Practice Parameter Imaging Guidelines for International League Against Epilepsy, Commission for Diagnostics. Epilepsy imaging study guideline criteria: commentary on diagnostic testing study guidelines and practice parameters. *Epilepsia*. 2011 Sep;52(9):1750-6.

Ogg RJ, Laningham FH, Clarke D, Einhaus S, Zou P, Tobias ME, Boop FA. Passive range of motion functional magnetic resonance imaging localizing sensorimotor cortex in sedated children. *J Neurosurg Pediatr*. 2009 Oct;4(4):317-22.

Sarikaya I. PET studies in epilepsy *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2015 Oct 12;5(5):416-30.

Szaflarski JP, Gloss D, Binder JR, Gaillard WD, Golby AJ, Holland SK, Ojemann J, Spencer DC, Swanson SJ, French JA, Theodore WH. Practice guideline summary: Use of fMRI in the presurgical evaluation of patients with epilepsy: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2017 Jan 24;88(4):395-402.

Wellmer J, Quesada CM, Rothe L, Elger CE, Bien CG, Urbach H. Proposal for a magnetic resonance imaging protocol for the detection of epileptogenic lesions at early outpatient stages. *Epilepsia* 2013; 54: 1977–87.

## d. Neuropsicologia

Si riconoscono nell'ambito della popolazione dei pazienti epilettici macroaree genericamente definite dal criterio di età: bambini, adulti ed anziani, che presentano esigenze differenziate dal punto di vista neuropsicologico.

Si sono quindi individuati per i tre gruppi di popolazione percorsi specifici in relazione al diverso pattern di esigenze che ciascuno di questi presenta.

Oltre le indicazioni sul *“cosa fare”*, appare evidente la necessità di definire il *“chi deve fare cosa”*, che in ambito neuropsicologico è sempre stato oggetto di larga approssimazione.

La definizione e la quantificazione del deficit cognitivo è compito del neuropsicologo, che delimita il problema, sceglie la testistica appropriata e certifica i risultati.

In considerazione della ridotta disponibilità di figure specifiche e del loro costo per unità di prodotto, possono essere individuati gradi intermedi di approccio, in particolare per le fasi di *screening*, che per il bambino potrebbero essere delegate alla figura del neuropsichiatra infantile, per l'adulto e per l'anziano al neurologo, che può avvalersi dell'utilizzo di figure professionali con specifico training per la somministrazione dei test.

L'*assessment* neuropsicologico deve necessariamente avvalersi di prove e scale di valutazione standardizzate, di comprovata validità, attendibilità e sensibilità diagnostica e per le quali siano disponibili dati normativi aggiornati.

### **BAMBINO**

La valutazione neuropsicologica in soggetti con epilessia in età evolutiva è finalizzata ad ottenere un inquadramento del livello di sviluppo cognitivo globale, l'identificazione di deficit dominio- specifici (ad esempio linguaggio, memoria, attenzione e funzioni esecutive), una caratterizzazione del profilo di abilità scolastiche. Tali aspetti devono necessariamente essere valutati considerandone l'impatto sul raggiungimento di adeguati livelli di apprendimento scolastico e di un buon adattamento sociale.

Difficoltà o franchi deficit cognitivo-comportamentali si riscontrano frequentemente nei soggetti con epilessia in età evolutiva già all'esordio e in molti casi questi risultano antecedenti all'insorgenza della prima crisi. Pertanto tutti i casi di prima diagnosi di epilessia devono essere sottoposti quantomeno ad una valutazione di primo livello per l'inquadramento del funzionamento cognitivo globale. Tale valutazione dovrebbe essere condotta prima dell'inizio del trattamento o, qualora non fosse possibile, preferibilmente entro il primo mese.

#### ***Valutazione di primo livello***

La valutazione di primo livello consiste nell'inquadramento del livello cognitivo globale e consente di raccogliere informazioni utili sulla base delle quali pianificare eventuali approfondimenti da effettuarsi nel corso di una valutazione di secondo livello e di avere a disposizione un riferimento basale per il monitoraggio dello sviluppo intellettuale in funzione dell'evoluzione dell'epilessia e degli effetti a medio e lungo termine del trattamento anti epilettico.

Nei casi in cui emerga un rallentamento dello sviluppo intellettuale si richiedono controlli annuali. Altrimenti un bilancio del livello cognitivo globale è indicato nei periodi di passaggio tra i vari cicli scolastici.

**Sviluppo psicomotorio**

- Bayley-III (Bayley Scales of Infant and Toddler Development) [16 giorni a 3 anni e mezzo]
- GMDS - III (Griffiths Mental Development Scales) [0-6 anni]

**Sviluppo intellettuale pre-scolare e scolare**

- WPPSI-IV (Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence) [2,6-3,11 anni e 4-7,7 anni]
- WISC-IV (Wechsler Intelligence Scale for Children) [6-16 anni]
- Leiter-3 (Leiter International Performance Scale) [≥3 anni; per soggetti stranieri, con disturbi del linguaggio o disabilità intellettiva]
- Matrici Progressive di Raven [da 11 anni in poi]

In assenza di giustificate motivazioni si raccomanda l'utilizzo di test multi-dimensionali.

**Valutazione di base degli apprendimenti scolastici**

- Lettura: Batteria per la Valutazione della Dislessia e della Disortografia Evolutiva (DDE-2)
- Scrittura: Batteria per la valutazione della scrittura e della competenza ortografica (BVSCO-2)
- Calcolo: Test di valutazione delle abilità di calcolo e soluzione di problemi (AC-MT 6-11; 11-14)

La valutazione di primo livello può essere effettuata presso i servizi territoriali di Neuropsichiatria Infantile. Tale valutazione può essere svolta da psicologi o neuropsichiatri infantili.

**Valutazione di secondo livello**

La valutazione di secondo livello si richiede:

- sulla base delle indicazioni emerse dal profilo cognitivo globale;
- nei casi in cui siano riferite difficoltà cognitive o comportamentali che interferiscono con le attività quotidiane e/o difficoltà a livello scolastico;
- nei casi in cui siano presenti anomalie identificate dalla RM
- nel caso specifico di candidati a intervento chirurgico la valutazione neuropsicologica è da considerarsi elemento fondamentale dell'iter pre e post chirurgico
- al fine di definire un piano riabilitativo e indicare possibili obiettivi da perseguire

La valutazione neuropsicologica di secondo livello, con la scelta delle prove di approfondimento, deve essere condotta da un neuropsicologo o, in generale, da psicologi o neuropsichiatri infantili che abbiano seguito una specifica formazione nell'ambito della neuropsicologia clinica, con competenze riguardo lo sviluppo dei processi cognitivi e le relazioni tra i correlati cerebrali anatomo-funzionali e gli aspetti cognitivo-comportamentali. Tale valutazione può essere effettuata presso i centri di 3° livello e centri accreditati.

**Vedi allegato 4**

## ADULTO

Nell'adulto stabile dal punto di vista clinico, la richiesta di valutazione neuropsicologica è molto più rara; si individuano tuttavia alcune condizioni legate alla sorveglianza farmacologica, alla guida, alla richiesta di prestazioni specifiche. In questa fascia di età si presenta il problema dei trattamenti chirurgici dell'epilessia farmaco-resistente, che richiedono una valutazione peri-operatoria specifica.

### **Strumento di screening**

Non emerge la necessità di uno screening vero e proprio, anche se sarebbe in generale auspicabile. Un approccio con uno strumento in standardizzazione quale EpiTrack® + prove di memoria (ad esempio 15 parole di Rey), è necessario nelle valutazioni delle prime diagnosi cui far seguire valutazione di abilità specifiche da avviare a procedure riabilitative (ad es, deficit di memoria). L'utilizzo di un pacchetto basale standardizzato che impegni solo minimamente il paziente, sembra essere il ragionevole compromesso per ottenere un'informazione basale uniforme con numeri statisticamente ragionevoli da consentire una valutazione a lungo termine degli effetti della patologia e della terapia.

### **Strumenti specifici**

- Valutazione pre e post chirurgica con l'utilizzo di test scelti per le specifiche esigenze di ciascun caso.
- Problemi particolari di certificazione di idoneità a specifiche prestazioni.
- Procedure "riabilitative" per deficit discreti.

Due aree di competenza neuropsicologica in senso lato rimangono poco approfondite in epilessia:

- il disturbo comportamentale legato a deficit delle competenze cognitive sulla Cognizione sociale e sulle emozioni (vedi progetto Giovagnoli/Parente/Beghi LICE);
- l'indagine sulla qualità di vita percepita (Qolie-31; SF-36).

## ANZIANO

Gli anziani presentano epilessia in gran parte classificabili come focali sintomatiche di lesione cerebrale della più varia natura, nella grande maggioranza da incidente vascolare. La richiesta di valutazione neuropsicologica in questa fascia di età verte principalmente sulla definizione del rapporto fra possibile decadimento cognitivo ed interferenza della patologia epilettica, in particolare della terapia, sull'autonomia, sia per l'eventuale interferenza con processi riabilitativi, che per l'aggravamento di quadri intrinsecamente evolutivi. Le richieste più frequenti riguardano l'eventuale convalida della patente di guida, la certificazione di supporto alla stima di invalidità civile.

### **Strumento di screening**

Si raccomanda l'utilizzo del Montreal Cognitive Assessment (MoCA) (Versione Santangelo, 2015) che consente uno *screening* rapido basato su un numero di domini cognitivi più ampio rispetto al Mini Mental State Examination.

### **Strumenti specifici**

- Valutazione disturbi attentivo-esecutivi
- Approfondimenti su disturbi strumentali armonici con le lesioni

## **Valutazione neuropsicologica pre-post chirurgica nel paziente adulto (gli aspetti generali e i fini si applicano anche a bambino e adolescente)**

La figura del neuropsicologo rientra nel team multidisciplinare di specialisti per la selezione dei pazienti candidati all'intervento chirurgico e per il monitoraggio nel tempo delle funzioni cognitive, in strutture di 3° livello.

La valutazione neuropsicologica nell'iter pre-chirurgico, ha i seguenti fini:  
Identificazione di eventuali disfunzioni cognitive focali che aiutano nell'identificazione della parte di corteccia sede della Zona Epilettogena (ZE).  
Predizione dell'outcome cognitivo post-intervento e la valutazione dei rischi/benefici dell'intervento, per problematiche mnesiche come conseguenza della lobectomia.  
Follow-up cognitivo a intervalli regolari con valutazioni di follow-up a 6 mesi, 2 anni, 5 anni dall'intervento  
Una valutazione psicodiagnostica risulta indispensabile per rilevare psicopatologie, in quanto l'intervento potrebbe squilibrare una eventuale patologia psichiatrica. Una franca psicopatologia costituisce una controindicazione all'intervento chirurgico dell'epilessia.  
Valutazione della dominanza manuale (da integrare con risonanza magnetica funzionale) per la determinazione della dominanza emisferica per il linguaggio.

La valutazione neuropsicologica va suddivisa in sedute separate (durante il ricovero in VideoEEG long monitoring), possibilmente prima della riduzione della terapia e /o almeno dopo 2-3 ore dopo una crisi, per non creare interferenze con il rendimento ai test.

Nell'allegato viene riportata la batteria di test standard, la quale, a seconda della necessità, può essere integrata con altri test specifici a descrizione del neuropsicologo competente.

### **Vedi Allegato 4**

### **La neuropsicologia orientata alla riabilitazione**

L'individuazione delle problematiche neuropsicologiche più frequentemente riscontrate nei soggetti con epilessia, apre scenari possibili di tipo riabilitativo.

Tuttavia, anche se vi è un crescente interesse della letteratura scientifica verso l'utilizzo di approcci riabilitativi non solo nel bambino ma anche nell'adulto, le evidenze attualmente disponibili non sono sufficienti a definire raccomandazioni, e vi è scarsa disponibilità di servizi riabilitativi specifici.

I lavori disponibili riguardano prevalentemente i disturbi mnesici e attentivi. Tali studi suggeriscono che approcci di tipo compensativo, ossia finalizzati a fornire al paziente strategie per la gestione delle difficoltà in contesti specifici e a ridurre l'impatto nel quotidiano, siano da preferirsi rispetto ad approcci di tipo restitutivo, mostrando una certa efficacia anche in relazione a misure di qualità della vita e di percezione soggettiva dei disturbi stessi. In riferimento ai deficit mnesici i dati disponibili indicano una certa efficacia dell'utilizzo di ausili esterni così come di strategie interne (verbali/semantiche o basate su immaginazione visiva). In riferimento a quest'ultime un elemento da considerare è la localizzazione emisferica. I pazienti con epilessia temporale destra sembrano beneficiare di strategie verbali, utili a potenziare la codifica semantica, mentre nei pazienti con epilessia temporale sinistra, strategie che sfruttano associazioni con immagini mentali sembrano essere più efficaci.

In generale si sottolinea la necessità di impostare il programma riabilitativo in modo individualizzato, sulla base dell'identificazione dei punti di forza e di debolezza emersi in fase di valutazione. In particolare gli obiettivi dovrebbero essere ben definiti, concreti e credibili in funzione delle aspettative del paziente stesso.

Nel caso del paziente in età evolutiva il percorso riabilitativo deve essere avviato presso la rete di servizi territoriali o presso i centri di riabilitazione accreditati. Gli operatori della riabilitazione (logopedista, psicomotricista, psicopedagoga, fisioterapista) attuano gli interventi sulla base del piano riabilitativo e degli obiettivi indicati in fase di valutazione neuropsicologica.

Sempre in ottica PDTA, va notata la scarsa disponibilità di protocolli riabilitativi, prima ancora che di servizi, in particolare per anziani, adulti ed in parte adolescenti.

Gli interventi riabilitativi per la gestione delle problematiche neuropsicologiche

- devono necessariamente far parte del percorso dei pazienti candidati a intervento chirurgico;
- in generale dovrebbero essere considerati nei pazienti adulti o anziani, indipendentemente dal tipo di epilessia, che presentano deficit cognitivi che hanno un impatto sulla vita quotidiana e lavorativa;
- devono essere previsti nel bambino in relazione alla presenza di disabilità intellettiva, disturbi dell'attenzione, disturbi comportamentali o disturbi dell'apprendimento scolastico.

### **Raccomandazioni**

Le linee guida raccomandano di eseguire una valutazione neuropsicologica sia nei bambini che nei giovani e negli adulti quando è necessario valutare le disabilità cognitive, in particolare quella del linguaggio e la memoria. Queste indagini sono specificamente indicate quando sono osservate difficoltà scolastiche o nel lavoro, quando una RMN ha identificato anomalie in aree cerebrali implicate nelle funzioni cognitive e quando il paziente lamenta deficit cognitivi specifici e declino cognitivo.

Una completa serie di valutazioni delle funzioni cognitive è infine parte delle indagini fatte nella previsione di un intervento di neurochirurgia funzionale e nel follow up di questi pazienti.

### **SINTESI**

Il professionista che ha la presa in carico dei pazienti affetti da epilessia dovrebbe poter richiedere una valutazione neuropsicologica quando sussistano le condizioni su specificate attraverso una modalità diretta di prenotazione presso le U.O. competenti delle varie ASL o direttamente presso i servizi di Neuropsicologia dove presenti.

Una valutazione neuropsicologica approfondita, parte delle indagini preliminari e del successivo follow up del paziente sottoposto a chirurgia funzionale della epilessia può essere eseguita presso l'ospedale Meyer per il paziente pediatrico o adulto e presso l'AOU di SIENA. Queste indagini possono essere prenotate direttamente al servizio di neuropsicologia solo dai professionisti che intervengono nel percorso chirurgico e post chirurgico dei pazienti candidati alla chirurgia funzionale della epilessia.

## **Bibliografia**

Farina E, Raglio A, Giovagnoli AR. Cognitive rehabilitation in epilepsy: An evidence-based review. *Epilepsy Res.* 2015 Jan;109:210-8.

Mazur-Mosiewicz A, Carlson HL, Hartwick C, Dykeman J, Lenders T, Brooks BL, Wiebe S. Effectiveness of cognitive rehabilitation following epilepsy surgery: Current state of knowledge. *Epilepsia.* 2015 May;56(5):735-44.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 143. Diagnosis and management of epilepsy in adults. May 2015.

Wilson SJ, Baxendale S, Barr W, Hamed S, Langfitt J, Samson S, Watanabe M, Baker GA, Helmstaedter C, Hermann BP, Smith ML. Indications and expectations for neuropsychological assessment in routine epilepsy care: Report of the ILAE Neuropsychology Task Force, Diagnostic Methods Commission, 2013-2017. *Epilepsia.* 2015;56:674-81.

## e. Indagini cromosomiche e genetiche

In un soggetto con epilessia, l'esecuzione del cariotipo o preferibilmente del cariotipo molecolare (array CGH) è indicato quando l'epilessia è associata a disabilità intellettiva, microcefalia o macrocefalia, malformazioni congenite multiple, dimorfismi somatici e deficit di accrescimento staturale e quando non sia possibile una precisa diagnosi eziologica alternativa. L'utilizzo del cariotipo molecolare è consigliato come test *first-tier* in pazienti con disturbi del neurosviluppo o con anomalie congenite multiple. Queste condizioni presentano una spiccata co-morbidità con l'epilessia, e quindi in conseguenza di questo, i pazienti con epilessia associata a disabilità intellettiva, disturbi dello spettro autistico o ritardo dello sviluppo dovrebbero essere testati con il cariotipo molecolare. In particolare, nel caso delle epilessie genetiche generalizzate con disabilità intellettiva, la resa diagnostica di questa tipologia di test raggiunge o supera il 10%. Il test di cariotipo molecolare è indicato anche nel caso di pazienti con epilessia e malformazioni cerebrali o altre anomalie congenite e nei pazienti con encefalopatie epilettiche senza chiara diagnosi. La resa diagnostica del cariotipo molecolare in pazienti con epilessie senza altre caratteristiche addizionali è nettamente inferiore, sebbene l'identificazione di una regione soggetta ad alterazioni del numero di copie e comprendente un gene noto per l'epilessia possa essere considerata un risultato diagnostico importante.

Nell'ultimo decennio, gli studi di genetica molecolare hanno permesso di individuare mutazioni geniche in rare forme di epilessia idiopatica con trasmissione mendeliana, in alcune gravi forme sintomatiche di encefalopatie epilettiche compresi disturbi da malformazione dello sviluppo. In particolare, grazie alle metodiche di sequenziamento di nuova generazione (NGS, *Next Generation Sequencing*), è stato identificato un elevato numero di geni associati a gravi encefalopatie epilettiche con insorgenza precoce. Le metodiche NGS hanno migliorato il processo diagnostico diminuendo i tempi necessari per raggiungere una diagnosi molecolare, riducendo così le indagini diagnostiche non necessarie e modificando le scelte terapeutiche.

Le mutazioni di geni risultanti in quadri clinici gravi insorgono *de novo* nella maggior parte dei pazienti. La trasmissione autosomica recessiva è osservata meno frequentemente nelle famiglie non consanguinee rispetto a quelle dove è presente consanguineità. Tuttavia grazie al sequenziamento di nuova generazione (NGS) è oggi possibile riconoscere con maggiore efficacia, condizioni di eterozigosi composta in geni collegati a patologie recessive anche in famiglie non consanguinee.

Nelle epilessie idiopatiche, in cui è ipotizzata un'eziologia genetica, viene segnalato un maggior rischio di sviluppo di epilessia per i fratelli di un probando affetto nell'ordine del 3-5%, mentre il rischio cumulativo della popolazione generale è dell'1-2%. Il rischio per un nuovo nato da un genitore con epilessia idiopatica è nell'ordine del 4-6%, ed è più alto se è la madre a essere affetta. Nelle epilessie sintomatiche, certe o presunte, il rischio familiare è solo lievemente più alto rispetto alla popolazione generale e si aggira intorno al 2-3%.

La maggior parte delle epilessie su base genetica, tuttavia, sembra avere un'ereditarietà poligenica o multifattoriale ed è più complessa da studiare; per tali comuni forme di epilessia non sono state ancora individuati geni responsabili. L'individuazione di nuovi loci è



in continua evoluzione. Nell'appendice è riportato l'aggiornamento relativo alle mutazioni geniche implicate nelle epilessie.

Lo sviluppo di nuove tecniche di studio come array-CGH, il sequenziamento di pannelli di geni, dell'esoma e del genoma mediante sequenziamento NGS fa sì che questo settore di ricerca sia in continua evoluzione e che mutazioni su nuovi geni epilessia ed anomalie cromosomiche, compresi i microriarrangiamenti, vengano rapidamente individuati. Ad oggi sono stati identificati più di 500 geni coinvolti nelle epilessie genetiche. La pianificazione di eventuali analisi genetiche e l'interpretazione dei risultati che ne derivano devono essere correttamente valutati e discussi con le famiglie da parte di genetisti ed epilettologi esperti in quanto è necessaria una profonda conoscenza del fenotipo clinico osservato e dei vantaggi e limiti delle tecnologie diagnostiche utilizzate. Rischio di ricorrenza, non penetranza, mutazioni mosaico, mancanza di correlazioni genotipo-fenotipo sono tra i fattori che rendono spesso difficile l'interpretazione dei risultati genetici. È importante evidenziare che, sebbene in una minoranza di epilessie genetiche, l'identificazione della causa molecolare alla base della patologia osservata, in alcuni casi permette l'avvio di terapie di medicina personalizzata che modificano il decorso e la storia naturale della malattia stessa. Il numero di geni e loci associati alle epilessie genetiche su base lesionale e non, è in continua evoluzione e si sta delineando una netta riduzione della quota di pazienti che rimangono privi di diagnosi molecolare. Informazioni relative alle regioni cromosomiche, ai geni individuati nelle epilessie idiopatiche, nelle epilessie miocloniche progressive (PME), nelle malformazioni corticali e un capitolo relativo alle anomalie cromosomiche associate all'epilessia, possono essere trovate nel sito web della Lega Italiana contro l'epilessia (commissione genetica).

Sebbene le sindromi epilettiche comuni, quali ad esempio le epilessie genetiche generalizzate, siano solo raramente monogeniche, la resa diagnostica molecolare del sequenziamento NGS nei pazienti con epilessia raggiunge il 20-40%, inclusi quelli che oltre ad epilessia hanno malformazioni cerebrali, disordini metabolici e sindromi dismorfiche. L'approccio mediante NGS ha migliorato il tempo di risposta per la diagnosi molecolare, ha favorito i tempi necessari per la presa di decisioni in merito al management clinico dell'epilessia e ha migliorato la probabilità di identificare le mutazioni causative rispetto a quanto poteva essere fatto con il sequenziamento tradizionale, riducendo così il numero di pazienti privi di diagnosi molecolare. Il sequenziamento NGS ha contribuito ad una migliore definizione dello spettro fenotipico associato ai geni coinvolti nelle epilessie monogeniche. Questo insieme crescente di informazioni sta ad esempio rapidamente cambiando la nostra comprensione della relazione esistente tra epilessie severe ad insorgenza precoce e un danno dello sviluppo neurologico, restringendo così il concetto di encefalopatie epilettiche e quindi influenzando la scelta del trattamento farmacologico, limitando i regimi farmacologici più aggressivi ai soli pazienti che ne beneficeranno.

In merito alle nuove metodiche di sequenziamento NGS è opportuno chiarire che il sequenziamento dell'intero genoma è ancora limitato ad un utilizzo esclusivo di ricerca. Il sequenziamento dell'esoma, ovvero della porzione codificante del nostro genoma (corrispondente a circa l'1-2% del totale) è stato proposto quale test diagnostico nelle epilessie ma non è ancora facilmente disponibile nel setting diagnostico. Il sequenziamento dei pannelli genici contenenti geni associati ad epilessia rappresenta quindi il metodo più ampiamente adottato e disponibile per effettuare la diagnosi molecolare di questa

patologia, offrendo un test relativamente rapido ed economico per l'identificazione di mutazioni causative.

### **Quando è opportuno richiedere l'esecuzione di test genetici nel paziente epilettico**

Le nuove metodiche di citogenetica e genetica molecolare hanno permesso di definire molte tra le cause genetiche dell'epilessia. La richiesta di cariotipo o preferibilmente di cariotipo molecolare (Array-CGH) è indicata nei pazienti con epilessia e altre co-morbidità quali disabilità intellettiva, disturbi dello spettro autistico o ritardo dello sviluppo. La richiesta di cariotipo molecolare è indicata anche nei pazienti con epilessie e malformazioni cerebrali o altre anomalie congenite e nei pazienti con encefalopatie epilettiche senza chiara diagnosi. L'analisi di pannelli genici mediante NGS o di esomi da cui possono essere estratti pannelli in silicio di geni malattia noti è indicata in tutti i pazienti in cui è sospetta una epilessia ad eziopatogenesi genetica.

Poiché il 50% - 70% dei pazienti con epilessia non ha basi genetiche conosciute, l'esecuzione di specifici test genetici è indicata solo in casi valutati da medici esperti, quando si sospetti che le crisi epilettiche siano sintomatiche di una malattia associata a tali alterazioni, spesso caratterizzata anche da:

- resistenza al trattamento, pattern EEG o RM peculiari;
- ritardo, arresto o regressione dello sviluppo psicomotorio;
- dismorfismi facciali o somatici.

Sono stati identificati vari loci cromosomici potenzialmente associati a diverse forme di epilessie generalizzate su base genetica (GGE), anche se spesso questi sono stati individuati in singole famiglie e non confermati in ulteriori studi. Data la complessità di questo tipo di epilessia sembra probabile che l'interazione di due o più loci di suscettibilità contribuisca alla determinazione del fenotipo. In rare famiglie sono state osservate varianti patogenetiche a carico di singoli geni; questo fa supporre che alcune tipologie di GGE potrebbero avere un'ereditarietà monogenica o che, alternativamente, potrebbero essere dovute all'interazione di un gene a effetto maggiore con altri geni. Per tali motivi il test genetico non è in genere raccomandato per le GGE sebbene può essere utile effettuarlo in pazienti difficili da trattare da un punto di vista terapeutico. Infatti pazienti con GGE e mutazioni di *SLC2A1* (*GLUT1*) (un gene che codifica per il trasportatore del glucosio) possono beneficiare della dieta chetogena mentre pazienti con GGE e mutazioni di *SCN1A* (un gene che codifica per il canale del sodio voltaggio dipendente) non dovrebbero essere trattati con farmaci il cui meccanismo è quello di interferire sui meccanismi che regolano i flussi dello ione sodio attraverso le membrane del SNC.

Il test genetico può essere effettuato nei pazienti con forme di epilessia familiare benigna ad insorgenza precoce (Crisi familiari neonatali benigne, BFNS; Crisi familiari infantili benigne, BFIS; Crisi familiari neonatali-infantili benigne, BFNIS) ed è utile a completamento della diagnosi e per la consulenza genetica. La definizione della causa genetica può inoltre avere implicazioni sulle strategie terapeutiche nei casi in cui è difficile stabilire il trattamento più adeguato. Ad esempio pazienti con mutazioni di *SCN2A* o *KCNQ2* (geni che codificano per le subunità dei canali del sodio e del potassio) ed epilessia ad insorgenza precoce possono avere beneficio dal trattamento con bloccanti del canale sodio evitando procedure diagnostiche non necessarie e impegnative per il paziente. Nei pazienti con epilessia familiare benigna è possibile effettuare l'analisi dei singoli geni associati (*KCNQ2/3*, *SCN2A*,

*PRRT2*) (vedi allegato) anche se oggi, data la riduzione dei tempi e dei costi delle analisi NGS, è preferibile analizzare pannelli di geni che includono anche questi. Anche per le altre forme di epilessia focale è consigliabile analizzare un pannello di geni che contiene i geni associate a queste patologie.

Nei pazienti con encefalopatia epilettica ad insorgenza precoce vengono spesso identificate mutazioni private e *de novo* e più raramente mutazioni che seguono un modello di trasmissione autosomico recessivo. Per tutti i sottotipi di encefalopatia epilettica il test genetico è fortemente raccomandato in quanto un risultato positivo permette di evitare ulteriori approfondimenti diagnostici e ha implicazioni sulle decisioni terapeutiche.

Data l'eterogeneità fenotipica e genotipica delle encefalopatie epilettiche è consigliabile eseguire un pannello di geni associati a queste forme di epilessia preferibilmente combinato con l'analisi delle CNVs (*Copy Number Variations*) che coinvolgono i geni inclusi nel pannello. In alcuni casi (ad esempio nella Sindrome di Dravet o nell'epilessia piridossina-dipendente) il pannello di geni è risolutivo.

Nelle forme più comuni di epilessia sintomatica e idiopatica non vi sono controindicazioni a una nuova gravidanza, anche se il rischio di epilessia per il nascituro è maggiore rispetto a quello della popolazione generale ed è opportuno che le future madri ne siano a conoscenza. Mutazioni genetiche sono state individuate solo in rare e peculiari forme di epilessie idiopatiche o in alcune encefalopatie epilettiche con ereditarietà mendeliana. Nelle più comuni forme di epilessia idiopatica non vi è, al momento, un'eziologia genetica accertabile.

L'utilizzo di specifici test genetici ai fini di conferma diagnostica o di diagnosi prenatale è indicata nelle gravi forme di encefalopatia epilettica, quali l'epilessia mioclonica grave dell'infanzia e le PME (epilessie miocloniche progressive). Inoltre, alcune malformazioni cerebrali epilettogene come la sclerosi tuberosa e vari disturbi della migrazione neuronale, possono essere sospettate e diagnosticate solo alla comparsa di crisi epilettiche: in questi casi è indicata la consulenza genetica individuale e familiare per definire il rischio di ricorrenza della malattia di base. Sia per le epilessie miocloniche progressive che per alcune malformazioni cerebrali epilettogene è possibile effettuare l'analisi NGS di pannelli di geni specifici per tali patologie.

I test genetici sono disponibili presso strutture di neurologia, di neurologia infantile e di genetica medica che hanno un laboratorio di genetica molecolare localizzate in genere nelle aziende ospedaliere di terzo livello o in istituti di ricerca a carattere clinico-scientifico (IRCCS). Per eseguire tali esami il medico di riferimento contattare deve contattare gli specialisti che afferiscono a tali strutture e concordare l'opportunità e la tipologia del test genetico da effettuare nel caso specifico. Il medico di riferimento deve fornire indicazione al paziente e agli eventuali familiari in merito alla necessità di effettuare una consulenza genetica pre e post test. Il medico di riferimento e/o il genetista che ha fatto la consulenza devono fornire al laboratorio che effettuerà il test genetico le informazioni cliniche e familiari necessarie per l'interpretazione dei risultati. Inoltre il medico e/o il genetista che ha effettuato la consulenza devono far compilare e far firmare al paziente (ai genitori o al tutore legale se minore) il consenso informato all'esecuzione del test genetico che dovrà essere inviato, insieme al campione, al laboratorio che eseguirà il test genetico.

Ulteriori informazioni sulle indagini cromosomiche e genetiche sono riportate in **Allegato 5**.

### **Raccomandazioni**

Quando vi è una storia familiare di epilessia suggestiva di una origine genetica o quando il fenotipo clinico suggerisce che il paziente sia affetto da una sindrome epilettica monogenica è indicato che vi debba essere un servizio di genetica con expertise nella genetica delle epilessie.

### **SINTESI**

I test genetici sono disponibili presso strutture di neurologia, di neurologia infantile e di genetica medica che hanno un laboratorio di genetica molecolare localizzate in genere nelle aziende ospedaliere di terzo livello o in istituti di ricerca a carattere clinico-scientifico (IRCCS).

Il medico di riferimento e/o il genetista che ha fatto la consulenza devono fornire al laboratorio che effettuerà il test genetico le informazioni cliniche e familiari necessarie per l'interpretazione dei risultati.

È necessaria far firmare al paziente il consenso informato alla esecuzione del test genetico.

### **Bibliografia**

Allen AS et al; Epi4K Consortium; Epilepsy Phenome/Genome Project. De novo mutations in epileptic encephalopathies. Nature 2013;501:217-221.

Guerrini R. Epilepsy in children. Lancet 2006;367:499-524.

Helbig KL et al. Diagnostic exome sequencing provides a molecular diagnosis for a significant proportion of patients with epilepsy. Genet Med 2016;18:898-905.

Mefford HC. CNVs in Epilepsy. Curr Genet Med Rep 2014;2:162-167.

Mei D et al. The Impact of Next-Generation Sequencing on the Diagnosis and Treatment of Epilepsy in Paediatric Patients. Mol Diagn Ther 2017:357-373.

Myers CT, Mefford HC. Advancing epilepsy genetics in the genomic era. Genome Med 2015;7:91.

Parrini E et al. Diagnostic Targeted Resequencing in 349 Patients with Drug-Resistant Pediatric Epilepsies Identifies Causative Mutations in 30 Different Genes. Hum Mutat 2017;38:216-225.

Reif PS et al. Precision medicine in genetic epilepsies: break of dawn? Expert Rev Neurother 2017:381-392.

Sands TT, Choi H. Genetic Testing in Pediatric Epilepsy. Curr Neurol Neurosci Rep 2017;17:45.

Weber YG et al. The role of genetic testing in epilepsy diagnosis and management. Expert Rev Mol Diagn 2017;17:739-750.

## **f. Comunicare la diagnosi**

Il gruppo di lavoro di questo documento concorda che la comunicazione della diagnosi sia uno degli elementi più importanti della visita medica e ritiene che debbano essere fornite informazioni essenziali che includano la spiegazione di cosa sia l'epilessia, il suo trattamento farmacologico, le eventuali precauzioni ed i principi legislativi che regolano, per esempio, la sicurezza sul lavoro, la patente di guida, eccetera.

Le informazioni dovrebbero essere fornite quando la diagnosi è certa. La forma, il linguaggio e il modo devono essere scelti in relazione alle necessità individuali, considerando sempre il contesto, l'età, il sesso, la cultura e i fattori psicologici.

A questa fase di comunicazione deve essere concesso il tempo adeguato per rispondere anche alle domande del paziente.

Si può consigliare, se opportuno, la consultazione di guide per pazienti o siti internet di qualità (per esempio il sito web della ILAE, della LICE, dell'IBE e dell'AICE).

## CAPITOLO TERZO - La fase del trattamento

- a. La presa in carico ed il trattamento farmacologico nel paziente pediatrico
- b. La presa in carico ed il trattamento farmacologico nel paziente adulto
- c. La terapia chirurgica
- d. Altre opzioni chirurgiche: stimolazione del nervo vago, stimolazione cerebrale profonda.

### **a. La presa in carico ed il trattamento farmacologico nel paziente pediatrico**

Il trattamento delle epilessie in età pediatrica ha implicazioni particolarmente complesse ed è gravato da un ampio margine di arbitrarietà che ha origini multiple.

Un primo elemento di grande complessità risiede nella eterogeneità etiologica delle epilessie con esordio infantile e nella varietà delle forme sindromiche, talvolta molto rare, di diversa gravità e con profili evolutivi spesso imprevedibili. A questa complessità intrinseca si possono sovrapporre difficoltà da parte di chi deve studiare il bambino con epilessia nel disporre di tutti i mezzi necessari per approfondire e concentrare in breve tempo gli elementi su cui si fonda il processo decisionale terapeutico.

Un secondo elemento di complessità deriva dalla bassa specificità dei trattamenti disponibili. Non solo per la maggioranza dei farmaci il meccanismo di azione rimane scarsamente o per nulla conosciuto, spesso tanto quanto lo è il meccanismo alla base del processo epilettogeno del malato, ma non vi sono nemmeno evidenze sul profilo di efficacia nella specifica condizione che si vuole trattare.

Le cause di questa situazione risiedono non solo nella eterogeneità di cui sopra, ma anche nella macchinosità dell'iter che conduce alla autorizzazione e introduzione sul mercato di molecole ad azione antiepilettica. Storicamente, gli studi di efficacia e autorizzativi sono stati inizialmente condotti sugli adulti e solo successivamente, e non sistematicamente, su soggetti in età pediatrica. Alternativamente il giudizio di efficacia nel bambino è prodotto, in modo assai indiretto, tramite un processo deduttivo derivante da studi sugli adulti, inevitabilmente condotti su popolazioni con forme di epilessia scarsamente paragonabili a quelle tipiche dell'età infantile.

Sebbene gli organi regolatori abbiano negli ultimi anni recepito queste gravi limitazioni e lavorato per ridurre le conseguenze, l'iter che conduce dalle fasi preliminari di individuazione di nuove molecole di interesse alla loro disponibilità in ambito pediatrico resta lungo e incerto e dipende da un numero elevato di fattori sui quali non necessariamente è possibile agire in modo efficace. Basti pensare al ridotto numero di pazienti pediatrici, alla necessità di studiare bambini di diverse fasce di età (frazionando quindi ulteriormente il campione), alla indicazione a preparare formulazioni dei farmaci appropriate per i bambini che non possono inghiottire compresse, alla difficoltà di reclutare i

pazienti per trial farmacologici attraverso il consenso informato dei genitori, all'expertise non sempre sufficiente dei comitati etici in ambito pediatrico.

Una recente network meta-analisi suggerisce che la qualità degli studi sul trattamento della epilessia nei bambini dovrebbe essere migliorata tramite l'uso di disegni di studio comparativi, la scelta di outcome rilevanti, l'utilizzo di follow-up di durata adeguata e di criteri di inclusione più affidabili

Quanto riportato in questo capitolo è definito nelle 'Linee guida della Società Italiana di Neuropsichiatria Infantile (SINPIA) sul Trattamento delle epilessie in età pediatrica' pubblicate nel 2017 ( link <https://www.sinpia.eu/linee-guida/linee-guida-anno-2017/>).

### **Quando dovrebbe essere iniziata una terapia antiepilettica?**

#### *Raccomandazioni*

- ▶ È raccomandato l'inizio del trattamento antiepilettico dopo la seconda crisi non provocata, prendendo in considerazione il tempo intercorso tra la prima e la seconda crisi, gli eventuali fattori di rischio per la ricorrenza e gli specifici rischi connessi con il tipo di crisi e con lo stato della persona assistita.
- ▶ Considera l'inizio del trattamento antiepilettico dopo la prima crisi non provocata se il soggetto presenta deficit neurologici, se l'EEG mostra chiara attività epilettica, e/o se la RM evidenzia lesioni anatomiche.

### **Quanti farmaci antiepilettici in mono-terapia dovrebbero essere somministrati prima di prendere in considerazione una poli-terapia?**

#### *Raccomandazione*

- ▶ È raccomandato il ricorso a mono-terapia con gli appropriati farmaci e dosaggi prima di considerare una terapia di associazione.

### **Qual è il ruolo del "monitoraggio" plasmatico dei farmaci nel soggetto con epilessia?**

#### *Raccomandazioni*

- ▶ Non vi sono evidenze sufficienti per raccomandare un monitoraggio routinario dei livelli plasmatici dei farmaci antiepilettici se non clinicamente indicato dallo specialista.
- ▶ Considera il monitoraggio dei livelli plasmatici dei farmaci antiepilettici nelle seguenti circostanze:
  1. Dopo l'inizio del trattamento e dopo aggiustamenti posologici, quando vi è esigenza di arrivare a una predefinita concentrazione ottimale per l'interessato.
  2. Una volta ottenuta la risposta clinica attesa, per identificare il range terapeutico individuale.
  3. Per guidare la titolazione in presenza di farmaci con PK dose-dipendente (es: PHT).
  4. In caso di non chiari segni di tossicità concentrazione-dipendenti o nei casi in cui i segni clinici di tossicità sono difficilmente identificabili (soggetti con disabilità intellettiva).
  5. In caso di persistenza delle crisi alla dose apparentemente ottimale.
  6. In caso di sospette alterazioni farmacocinetiche dipendenti da età, gravidanza,

- comorbidità, interazioni farmacologiche, ecc.
7. In caso di cambi di formulazione o passaggio al generico.
  8. In caso di modifica imprevista della risposta clinica.
  9. In caso di sospetta non aderenza al trattamento.

### **Che cosa influenza l'aderenza al trattamento con i farmaci antiepilettici?**

#### *Raccomandazione*

► È raccomandata la somministrazione di interventi personalizzati diretti alle persone in cura e alle loro famiglie/caregiver per migliorare l'aderenza al trattamento. Informazione adeguata sulla patologia, predilezione per regimi terapeutici semplici e interazione ottimale (visite periodiche) tra i sanitari e le persone assistite, genitori e/o caregiver rappresentano i determinanti dell'aderenza.

### **Quando e come dovrebbe essere sospesa la terapia antiepilettica?**

#### *Raccomandazione*

- È raccomandata la sospensione della terapia antiepilettica dopo almeno 2 anni di remissione al fine di ridurre il rischio di ricaduta. La presenza di anomalie elettroencefalografiche parossistiche e di crisi focali sono fattori prognostici sfavorevoli.
- Considera l'etiologia/entità sindromica nel decidere il momento della sospensione della terapia antiepilettica.

### **Come il tipo di crisi, l'EEG e la diagnosi sindromica dovrebbero influenzare la scelta del farmaco antiepilettico?**

#### **Crisi focali di nuova diagnosi (mono-terapia)**

##### *Raccomandazioni*

- È raccomandato l'uso di carbamazepina (CBZ) o lamotrigina (LTG) quali farmaci di prima linea nel trattamento delle crisi focali di nuova diagnosi. La scelta tra CBZ o LTG deve essere effettuata prendendo in considerazione la possibilità di una più rapida titolazione della CBZ e i rispettivi profili di sicurezza. La raccomandazione è basata su studi di bassa qualità.
- È raccomandato l'uso di oxcarbazepina (OXC), levetiracetam (LEV) o valproato (VPA) (farmaci di seconda linea) nel trattamento delle crisi focali di nuova diagnosi in caso di inefficacia o scarsa tollerabilità di CBZ e LTG. La raccomandazione è basata su studi di bassa qualità. L'uso di VPA negli individui di sesso femminile in età fertile deve essere considerato con cautela a causa del suo potenziale teratogeno.

#### **Crisi focali farmacoresistenti**

##### *Raccomandazioni*

- È raccomandato l'uso in add-on di CBZ, clobazam (CLB), gabapentin (GPT), LEV, LTG, OXC, topiramato (TPM), VPA o zonisamide (ZNS) nel trattamento delle crisi focali farmacoresistenti. La raccomandazione è basata su studi di bassa qualità ad eccezione degli studi sulla ZNS che risultano di moderata qualità e, in un caso, condotti su popolazione esclusivamente pediatrica. L'uso di VPA negli individui di sesso femminile in età fertile deve essere considerato con cautela a causa del suo potenziale teratogeno.



► Considera l'uso in add-on di eslicarbazepina (ESL), vigabatrin (GVG), lacosamide (LCS), fenobarbital (PB), pregabalin (PGB), fenitoina (PHT), tiagabina (TGB) o perampanel (PER) nel trattamento delle crisi focali farmaco-resistenti in centri specializzati nella cura dell'epilessia in caso di inefficacia o scarsa tollerabilità dei precedenti farmaci. La raccomandazione è basata su studi di bassa qualità.

### **Crisi generalizzate tonico-cloniche**

#### *Raccomandazioni*

► È raccomandato l'uso di VPA quale farmaco di prima linea nel trattamento delle crisi generalizzate tonico-cloniche. La raccomandazione è basata su studi di bassa qualità. L'uso di VPA negli individui di sesso femminile in età fertile deve essere considerato con cautela a causa del suo potenziale teratogeno.

► È raccomandato l'uso di LTG quale farmaco di prima linea nel trattamento delle crisi generalizzate tonico-cloniche in caso di controindicazioni al VPA. La raccomandazione è basata su studi di bassa-moderata qualità condotti su popolazioni adulte. La LTG deve essere considerata con cautela in soggetti con crisi miocloniche ed epilessia mioclonica giovanile per il rischio di peggioramento delle crisi.

Considera l'uso di CBZ e OXC nel trattamento delle crisi generalizzate tonico-cloniche in caso di inefficacia, scarsa tollerabilità o controindicazioni a LTG e VPA. La raccomandazione è basata su studi di bassa qualità. CBZ e OXC devono essere considerate con cautela in soggetti con anche crisi di assenza e crisi miocloniche per il rischio di un loro peggioramento.

► È raccomandato l'uso in add-on di CLB, LTG, LEV, TPM o VPA nel trattamento delle crisi generalizzate tonico-cloniche in caso di inefficacia o scarsa tollerabilità di VPA, LTG, CBZ e OXC. La raccomandazione è basata su studi di bassa qualità.

► Considera l'uso in add-on di PB e PRI nel trattamento delle crisi generalizzate tonico-cloniche in caso di inefficacia o scarsa tollerabilità di VPA, LTG, CBZ e OXC. La raccomandazione è basata sul parere degli esperti.

► Non è indicato l'uso di CBZ, GPT, GVG, OXC, PGB, PHT e TGB nel trattamento delle crisi generalizzate tonico-cloniche in caso di sospette crisi di assenze, crisi miocloniche ed epilessia mioclonica giovanile per un possibile peggioramento delle crisi.

### **Crisi di assenza**

#### *Raccomandazioni*

► È raccomandato l'uso dell'etosuccinimide (ETS) o VPA nel trattamento delle assenze e delle epilessie con crisi di assenza.

La raccomandazione è basata su studi di moderata-alta qualità. L'uso di VPA negli individui di sesso femminile in età fertile deve essere considerato con cautela a causa del suo potenziale teratogeno.

► È raccomandato l'uso del VPA nel trattamento delle epilessie con crisi di assenza e crisi generalizzate tonico-cloniche.

► È raccomandato l'uso della LTG nel trattamento delle assenze e delle epilessie con crisi di assenza in caso di inefficacia e scarsa tollerabilità a VPA e ETS.

► Considera l'uso in add-on di due tra VPA, ETS e LTG nel trattamento delle assenze e delle epilessie con crisi di assenza in caso della loro inefficacia in mono-terapia.

► Considera l'uso in add-on di CLB, CZP, LEV, TPM o ZNS nel trattamento delle assenze e

delle epilessie con crisi di assenza, in centri specializzati nella cura dell'epilessia, in caso di inefficacia della terapia in add-on dei primi tre farmaci. La raccomandazione è basata sul parere degli esperti.

► Considera l'uso in associazione di VPA e ETS nel trattamento delle assenze miocloniche. La raccomandazione è basata sul parere degli esperti.

► L'uso di CBZ, GPT, GVG, OXC, PGB, PHT e TGB non è indicato per il rischio di peggioramento delle crisi di assenza.

### **Crisi miocloniche**

#### *Raccomandazioni*

► È raccomandato l'uso di VPA nel trattamento delle crisi miocloniche. La raccomandazione è basata su studi di bassa qualità. L'uso di VPA negli individui di sesso femminile in età fertile deve essere considerato con cautela a causa del suo potenziale teratogeno.

► Considera l'uso di LEV o TPM nel trattamento delle crisi miocloniche in caso di controindicazioni, inefficacia o scarsa tollerabilità a VPA. La raccomandazione è basata su studi di bassa qualità.

► È raccomandato l'uso in add-on di LEV, VPA o TPM nel trattamento delle crisi miocloniche in caso di inefficacia o scarsa tollerabilità dei farmaci di prima linea.

► Considera l'uso in add-on di CLB, CZP, piracetam o ZNS nel trattamento delle crisi miocloniche in centri specializzati nella cura dell'epilessia in caso di inefficacia della terapia in add-on. La raccomandazione è basata sul parere degli esperti.

► Considera l'uso di ETS nel trattamento del mioclono negativo. La raccomandazione è basata sul parere degli esperti.

► L'uso di CBZ, GBP, OXC, PHT, PGB, TGB o GVG non è indicato nel trattamento delle crisi miocloniche per il rischio di esacerbazione delle stesse. La LTG deve essere evitata nel trattamento delle crisi miocloniche.

### **Crisi toniche e crisi atoniche**

#### *Raccomandazioni*

► È raccomandato l'uso di VPA nel trattamento delle crisi toniche e atoniche. La raccomandazione è basata su studi di bassa qualità. L'uso di VPA negli individui di sesso femminile in età fertile deve essere considerato con cautela a causa del suo potenziale teratogeno.

► È raccomandato l'uso di LTG in add-on nel trattamento delle crisi toniche e atoniche in caso di inefficacia e controindicazioni al VPA. La raccomandazione è basata su studi di bassa qualità.

► Considera l'uso di rufinamide (RUF), TPM e CLB nel trattamento delle crisi toniche e crisi atoniche in centri specializzati nella cura dell'epilessia in caso di inefficacia, scarsa tollerabilità o controindicazioni a VPA e LTG. La raccomandazione è basata su studi di bassa-moderata qualità.

► Considera l'uso di ETS nel trattamento delle crisi atoniche. La raccomandazione è basata sul parere degli esperti.

► L'uso di CBZ, GPT, GVG, OXC, PGB e TGB non è indicato per il rischio di peggioramento delle crisi.

### **Spasmi infantili (Sindrome di West)**

### *Raccomandazioni*

- ▶ È raccomandato il trattamento dei soggetti con spasmi infantili esclusivamente in centri specializzati nella cura dell'epilessia.
- ▶ È raccomandato l'uso degli steroidi (ACTH o prednisolone) o del GVG quali farmaci di prima linea nel trattamento degli spasmi infantili con etiologia diversa dalla sclerosi tuberosa. La raccomandazione è basata su studi di bassa qualità.
- ▶ È raccomandato l'uso del GVG quale farmaco di prima linea nel trattamento degli spasmi infantili in soggetti con sclerosi tuberosa. La raccomandazione è basata su studi di bassa e moderata qualità.
- ▶ È raccomandato l'uso di steroidi (ACTH o prednisolone) come seconda linea di trattamento negli spasmi infantili in soggetti con sclerosi tuberosa nei quali il GVG è risultato inefficace. La raccomandazione è basata su studi di bassa qualità.

### **Sindrome di Dravet**

#### *Raccomandazioni*

- ▶ È raccomandato il trattamento dei soggetti con sindrome di Dravet esclusivamente in centri specializzati nella cura dell'epilessia.
- ▶ Considera l'uso di VPA o TPM quali farmaci di prima linea nel trattamento dei soggetti con sindrome di Dravet. Tale raccomandazione è basata sull'efficacia dei due farmaci nel controllo delle crisi generalizzate tonico-cloniche e crisi miocloniche, che caratterizzano l'esordio di una sindrome di Dravet.
- ▶ Considera l'uso dell'associazione STP e CLB in add-on al VPA nel trattamento dei soggetti con sindrome di Dravet in caso di inefficacia di VPA e TPM, in centri specializzati nella cura dell'epilessia. La raccomandazione è basata su un singolo studio di bassa qualità.
- ▶ L'uso di CBZ, GPT, GVG, OXC, PGB, PHT e TGB non è indicato nel trattamento dei soggetti con sindrome di Dravet per il rischio di peggioramento delle crisi.

### **Sindrome di Lennox-Gastaut**

#### *Raccomandazioni*

- ▶ È raccomandato il trattamento dei soggetti con sindrome di Lennox-Gastaut esclusivamente in centri specializzati nella cura dell'epilessia.
- ▶ È raccomandato l'uso di VPA quale farmaco di prima linea nel trattamento dei soggetti con sindrome di Lennox-Gastaut. Tale raccomandazione è basata sull'efficacia del VPA nel controllo delle crisi generalizzate tonico-cloniche nelle epilessie generalizzate idiopatiche. L'uso di VPA negli individui di sesso femminile in età fertile deve essere considerato con cautela a causa del suo potenziale teratogeno.
- ▶ È raccomandato l'uso di LTG in add-on nel trattamento della sindrome di Lennox-Gastaut in caso di inefficacia e controindicazioni al VPA. La raccomandazione è basata su studi di bassa qualità.
- ▶ Considera l'uso di RUF, TPM e CLB nel trattamento della sindrome di Lennox-Gastaut in centri specializzati nella cura dell'epilessia in caso di inefficacia, scarsa tollerabilità o controindicazioni a VPA e LTG. La raccomandazione è basata su studi di bassa-moderata qualità.
- ▶ È raccomandato l'uso di FBM nel trattamento della sindrome di Lennox-Gastaut in centri specializzati nella cura dell'epilessia in caso di inefficacia di tutti i precedenti farmaci.

- ▶ L'uso di CBZ, GPT, GVG, OXC, PGB, e TGB non è indicato per il rischio di peggioramento delle crisi.

**Epilessia con punte centro-temporali. Epilessia occipitale idiopatica a esordio precoce (Panayiotopoulos syndrome). Epilessia occipitale idiopatica a esordio tardivo (Gastaut type)**

*Raccomandazioni*

- ▶ È raccomandato l'inizio del trattamento antiepilettico, nei soggetti con epilessia con punte centrottemporali, epilessia occipitale a esordio precoce ed epilessia occipitale ad esordio tardivo, solo dopo attenta valutazione clinica e discussione con le famiglie. Fattori che possono far prendere in considerazione il trattamento sono la comparsa di crisi che generalizzano e crisi molto frequenti.
- ▶ È raccomandato l'uso di CBZ, LTG o STM nel trattamento dei soggetti con epilessia con punte centrottemporali, epilessia occipitale con esordio precoce ed epilessia occipitale con esordio tardivo. La raccomandazione è basata su dati estrapolati da studi su individui con crisi focali ad eccezione del STM per il quale esistono studi condotti su individui con epilessia con punte centro-temporali.
- ▶ È raccomandato l'uso di LEV, OXC o VPA, nel trattamento dei soggetti con epilessia con punte centrottemporali, epilessia occipitale con esordio precoce ed epilessia occipitale con esordio tardivo, in caso di inefficacia o scarsa tollerabilità dei farmaci di prima linea. La raccomandazione è basata su studi di qualità molto bassa. L'uso di VPA negli individui di sesso femminile in età fertile deve essere considerato con cautela a causa del suo potenziale teratogeno.
- ▶ Considera con cautela l'uso di CBZ e OXC, nel trattamento dei soggetti con epilessia con punte centrottemporali, epilessia occipitale a esordio precoce ed epilessia occipitale a esordio tardivo, per il rischio di esacerbazione o slatentizzazione di uno stato di punta onda continua nel sonno in alcuni individui con epilessia con punte centro-temporali.
- ▶ È raccomandato l'uso in add-on di CBZ, CLB, GPT, LTG, LEV, OXC, VPA o TPM, nel trattamento dei soggetti con epilessia con punte centro-temporali, epilessia occipitale a esordio precoce ed epilessia occipitale a esordio tardivo, in caso di inefficacia dei farmaci di prima e seconda linea. La raccomandazione è basata su studi di qualità molto bassa. L'uso di VPA negli individui di sesso femminile in età fertile deve essere considerato con cautela a causa del suo potenziale teratogeno.
- ▶ Considera la possibilità di un follow-up degli aspetti neuropsicologici, nei soggetti con epilessia con punte centro-temporali, epilessia occipitale a esordio precoce ed epilessia occipitale a esordio tardivo, indipendentemente dalla decisione di iniziare un trattamento antiepilettico. La raccomandazione è basata sul parere degli esperti.

**Epilessie generalizzate idiopatiche (non riconducibili a specifiche sindromi)**

*Raccomandazioni*

- ▶ È raccomandato l'uso di VPA quale farmaco di prima linea nel trattamento dei soggetti con epilessie generalizzate idiopatiche e soprattutto con evidenza di risposta fotoparossistica. La raccomandazione è basata su studi di bassa qualità. L'uso di VPA negli individui di sesso femminile in età fertile deve essere considerato con cautela a causa del suo potenziale teratogeno.
- ▶ È raccomandato l'uso della LTG nel trattamento dei soggetti con epilessie generalizzate

idiopatiche in caso di inefficacia, scarsa tollerabilità o controindicazioni a VPA. La raccomandazione è basata su studi di bassa qualità. Considera con cautela la LTG per il rischio di peggioramento delle crisi miocloniche.

► Considera l'uso del TPM nel trattamento dei soggetti con epilessie generalizzate idiopatiche in caso di inefficacia, scarsa tollerabilità o controindicazioni a VPA e LTG. La raccomandazione è basata su studi di bassa qualità.

► È raccomandato l'uso in add-on di VPA, LTG, TPM o LEV nel trattamento dei soggetti con epilessie generalizzate idiopatiche in caso di inefficacia e scarsa tollerabilità dei farmaci di prima linea. La raccomandazione è basata su studi di bassa qualità.

► Considera l'uso di CLB, CZP o ZNS nel trattamento dei soggetti con epilessie generalizzate idiopatiche in caso di inefficacia della terapia add-on e nei soli centri specializzati nella cura dell'epilessia. La raccomandazione è basata sul parere degli esperti.

► L'uso di CBZ, GPT, GVG, OXC, PGB, e TGB nel trattamento dei soggetti con epilessie generalizzate idiopatiche non è indicato per il rischio di peggioramento delle crisi.

### **Epilessia con crisi di assenza dell'infanzia. Epilessia con crisi di assenza dell'adolescenza e altre sindromi con crisi di assenza**

#### *Raccomandazioni*

► È raccomandato l'uso dell'ETS o VPA nel trattamento delle epilessie con crisi di assenza. La raccomandazione è basata su studi di moderata-alta qualità. L'uso di VPA negli individui di sesso femminile in età fertile deve essere considerato con cautela a causa del suo potenziale teratogeno.

► È raccomandato l'uso del VPA nel trattamento delle epilessie con crisi di assenza e crisi generalizzate tonico-cloniche.

► È raccomandato l'uso della LTG nel trattamento delle epilessie con crisi di assenza in caso di inefficacia e scarsa tollerabilità di VPA e ETS. La raccomandazione è basata su studi di bassa-alta qualità.

► Considera l'uso in add-on di due tra VPA, ETS e LTG nel trattamento delle epilessie con crisi di assenza in caso di loro inefficacia in mono-terapia.

► Considera l'uso in add-on di CLB, CZP, LEV, TPM o ZNS nel trattamento delle epilessie con crisi di assenza in centri specializzati nella cura dell'epilessia in caso di inefficacia della terapia di associazione tra VPA, ETS o LTG. La raccomandazione è basata sul parere degli esperti.

► Considera l'uso in associazione di VPA e ETS nel trattamento delle epilessie con assenze miocloniche. La raccomandazione è basata sul parere degli esperti.

► L'uso di CBZ, GPT, GVG, OXC, PGB, PHT e TGB non è indicato nel trattamento delle epilessie con crisi di assenza per il rischio di peggioramento delle crisi.

### **Epilessia mioclonica giovanile**

#### *Raccomandazioni*

► È raccomandato l'uso di VPA nel trattamento dell'epilessia mioclonica giovanile. La raccomandazione è basata su studi di bassa qualità. L'uso di VPA negli individui di sesso femminile in età fertile deve essere considerato con cautela a causa del suo potenziale teratogeno.

► Considera l'uso di LTG, LEV o TPM nel trattamento dell'epilessia mioclonica giovanile in caso di inefficacia, scarsa tollerabilità o controindicazioni a VPA. La raccomandazione è

basata su studi di bassa qualità. Considera con cautela la LTG per il rischio di peggioramento delle crisi miocloniche.

- ▶ È raccomandato l'uso in add-on di VPA, LTG, LEV o TPM nel trattamento dell'epilessia mioclonica giovanile in caso di inefficacia dei farmaci di prima linea. La raccomandazione è basata su studi di bassa qualità.
- ▶ Considera l'uso in add-on di CLB, CZP o ZNS nel trattamento dell'epilessia mioclonica giovanile in centri specializzati nella cura dell'epilessia in caso di inefficacia della terapia in add-on. La raccomandazione è basata sul parere degli esperti.
- ▶ L'uso di CBZ, GBP, OXC, PHT, PGB, TGB o GVG non è indicato nel trattamento dell'epilessia mioclonica giovanile per il rischio di esacerbazione delle crisi miocloniche.

### **Epilessie con sole crisi generalizzate tonico-cloniche**

#### *Raccomandazioni*

- ▶ È raccomandato l'uso di VPA o LTG quali farmaci di prima linea nel trattamento dell'epilessia con sole crisi generalizzate tonico-cloniche. La raccomandazione è basata su studi di bassa qualità. L'uso di VPA negli individui di sesso femminile in età fertile deve essere considerato con cautela a causa del suo potenziale teratogeno. La LTG deve essere considerata con cautela nei casi in cui si sospetti un'epilessia mioclonica giovanile.
- ▶ Considera con cautela l'uso di CBZ e OXC nel trattamento dell'epilessia con sole crisi generalizzate tonico-cloniche per il possibile peggioramento di eventuali crisi di assenza e crisi miocloniche. La raccomandazione è basata su studi di qualità molto bassa.
- ▶ È raccomandato l'uso in add-on di CLB, LTG, VPA, LEV o TPM nel trattamento dell'epilessia con sole crisi generalizzate tonico-cloniche in caso di inefficacia o scarsa tollerabilità dei farmaci di prima linea. La raccomandazione è basata su studi di bassa qualità.

### **Qual è il ruolo dei trattamenti non farmacologici (stimolatore vagale e dieta chetogena) nel trattamento delle epilessie?**

#### **Stimolazione vagale (Vagus Nerve Stimulation, VNS)**

##### *Raccomandazione*

- ▶ Considera la stimolazione vagale ad alta frequenza nel trattamento delle epilessie focali farmaco-resistenti (con e senza secondaria generalizzazione) e delle crisi generalizzate solo dopo una ponderata esclusione delle indicazioni chirurgiche.

#### **Dieta chetogena (Ketogenic Diet, KD)**

##### *Raccomandazioni*

- ▶ È raccomandato il ricorso alla dieta chetogena in soggetti con epilessia e specifiche patologie metaboliche che possono beneficiare degli effetti della dieta.
- ▶ È raccomandato il ricorso alla dieta chetogena in soggetti con epilessia farmaco-resistente.
- ▶ Considera prima la dieta chetogena classica 4:1 nel trattamento dei soggetti con epilessia da patologia metabolica e/o farmaco-resistente in virtù del più favorevole rapporto rischi/benefici rispetto alla dieta di Atkins modificata (MAD).

## SINTESI

La decisione di iniziare un trattamento farmacologico nelle epilessie del bambino deve essere presa in linea di massima da un neuropsichiatra infantile o neurologo pediatra (pediatra con training neurologico certificato o neurologo con training in ambito pediatrico certificato) con esperienza in ambito epilettologico.

La modalità del consulto neurologico varia in rapporto alla situazione clinica e, in caso di urgenza, alle modalità di accesso definite dal modello organizzativo della Rete dell'Emergenza Pediatrica Toscana che include un solo DEA pediatrico di II livello di valenza Regionale (AOU Meyer, Firenze) e alcuni Pronto soccorso Pediatrici con possibilità di consulenza con altre specialità (ad esempio AOU Pisana, Ospedale di Grosseto, Ospedale della Versilia). Nelle strutture che non dispongono di consulenza neurologica o epilettologica in DEA, la valutazione neurologica o epilettologica si può svolgere in ospedale se il paziente resta ricoverato, o ambulatorialmente mediante accesso richiesto dal medico del DEA o dal pediatra di libera scelta con criterio di priorità urgente (entro 72 ore) o breve (entro 15 giorni).

> Nei casi più complessi per inquadramento diagnostico e scelta terapeutica, il paziente dovrebbe essere inviato presso un Ospedale di secondo o terzo livello in cui sia possibile la valutazione di un neuropsichiatra infantile o neurologo pediatra.

> I pazienti che rispondono alla prima terapia farmacologica, e quelli che sono controllati da una prima terapia di combinazione, possono essere seguiti in regime ambulatoriale nelle strutture regionali in cui operano neuropsichiatri infantili o neurologi pediatri con esperienza in ambito epilettologico. Le visite di controllo dovrebbero essere effettuate con tempistica che dipende dalla evoluzione clinica e nel corso di queste, oltre che l'efficacia della terapia, dovrebbero essere valutati con attenzione la regolarità dell'acquisizione delle tappe di sviluppo psicomotorio e la evoluzione delle capacità cognitive, gli effetti collaterali dose dipendenti di un farmaco e gli effetti collaterali cronici. Inoltre, un tempo adeguato dovrà essere dedicato a fornire informazioni ai familiari sulla malattia, sulle conseguenze del trattamento e su quali procedure adottare nel caso si verificano particolari evenienze.

Tutti i pazienti pediatrici affetti da epilessie farmaco-resistenti dovrebbero essere valutati da specialisti esperti presenti nelle strutture di terzo livello della Regione (AOU Meyer, AOU Siena, AOU Pisa, IRCCS Stella Maris). In queste strutture tutti i pazienti dovrebbero essere valutati regolarmente in regime di ricovero o ambulatoriale, con una frequenza che dipende dall'evoluzione clinica. Idealmente, personale infermieristico specializzato dovrebbe essere in contatto con i familiari dei pazienti più gravi per poter programmare contatti telefonici o accessi ambulatoriali rapidi nel caso di un peggioramento clinico o dell'emergenza legata a effetti avversi importanti del trattamento.

## **b. La presa in carico ed il trattamento farmacologico nel paziente adulto**

La decisione di trattare farmacologicamente un paziente affetto da epilessia dovrebbe essere presa dopo una valutazione clinica fatta da un neurologo con esperienza e competenza in epilessia.

In alcuni casi, anche altri specialisti come neurochirurghi, o geriatri possono trovarsi nella condizione di dover prescrivere una terapia antiepilettica. Infine, sia il medico del DEA che i curanti possono trovarsi nella condizione di dover iniziare un trattamento specifico prima che il paziente sia consultato da un neurologo e, se possibile, da un neurologo con expertise in epilessia.

In tali casi, dal dipartimento della emergenza oppure dal curante il paziente deve essere inviato a consulenza neurologica nell'ospedale in cui si è verificato l'accesso DEA oppure nell'ospedale più vicino in cui è presente una U.O. di neurologia.

Il livello di urgenza della visita neurologica dipende dal contesto clinico: può essere necessaria una visita nei locali del DEA per crisi ravvicinate/subentranti oppure è sufficiente una visita ambulatoriale con classe di priorità che può variare da urgente (da eseguire entro 72 ore) a breve (da eseguire entro 10 giorni), a differita (da eseguire entro 30 giorni).

Dovrebbero essere definite modalità specifiche in ciascun presidio ospedaliero che prevedano la prenotabilità direttamente dal DEA per una visita neurologica.

Nel caso il paziente sia stato visitato solo dal curante e che non abbia avuto un accesso DEA, il curante dovrebbe poter prenotare direttamente una visita neurologica presso la struttura sanitaria più vicina da effettuare con priorità urgente/breve.

Lo specialista neurologo che accoglie il paziente deve poter eseguire accertamenti clinici (incluso un EEG) e deve poter seguire il paziente con controlli neurologici nel tempo. La frequenza delle visite neurologiche di controllo dipende dalla gravità della sindrome epilettica ma in ogni caso deve essere effettuato almeno un controllo specialistico ogni 12 mesi ed eccezionalmente (per le forme più lievi) ogni 24 mesi.

Nel caso sia evidente una eziologia sintomatica remota costituita da una patologia vascolare o una demenza, o in presenza di evidenti problemi di mobilità, la persona continuerà ad essere seguita presso la struttura neurologica più vicina, con o senza specifiche competenze in epilessia.

Viceversa, nei casi in cui vi è incertezza nell'inquadramento diagnostico o nella scelta terapeutica, il paziente dovrebbe essere avviato subito a visita da un neurologo con *expertise* epilettologica per la presa in carico.

Al fine della decisione di trattare o meno una prima crisi non provocata bisogna considerare e comunicare al paziente che il rischio di ricorrenza varia tra il 21% ed il 45%. Le crisi notturne, la presenza di una lesione cerebrale e/o di un EEG con anomalie parossistiche di tipo epilettico sono associate ad un maggior rischio di ricorrenza. D'altra parte è dimostrato che il trattamento riduce la probabilità di ricorrenza nei primi due anni successivi alla prima crisi ma non sembra migliorare la prognosi nel lungo periodo.

Pertanto il neurologo dell'adulto dovrà prescrivere un trattamento specifico solo se la diagnosi di epilessia è ragionevolmente certa e la probabilità di una ricaduta è relativamente alta, dopo attenta valutazione di tutti i fattori di rischio e dopo aver considerato le preferenze del paziente sia attraverso un colloquio diretto con il paziente che, eventualmente, con coloro che hanno la tutela legale del paziente.



In generale, ma vi sono eccezioni a questa regola, un trattamento di lungo termine viene prescritto dopo una seconda crisi. Tuttavia, quando il rischio di recidiva è basso, la gravità delle crisi modesta e la libera scelta del paziente è contraria al ricorso ad un trattamento cronico, può essere opportuno limitarsi ad un counseling e seguire il paziente senza prescrivere alcun farmaco.

La scelta del farmaco con cui iniziare una terapia dovrà essere fatta sulla base della diagnosi sindromica (quando possibile), delle caratteristiche del paziente (età, sesso, comorbidità, stile di vita) e dovrà tenere conto delle conseguenze di lungo termine della terapia. Il farmaco prescelto dovrà quindi essere stato autorizzato per la indicazione specifica ed essere utilizzato secondo le modalità previste dalla scheda tecnica del farmaco.

Tutti gli specialisti neurologi afferenti a strutture pubbliche alle quali possono essere indirizzati pazienti che necessitano di valutazione ed eventuale trattamento per una epilessia devono essere informati delle più importanti caratteristiche dei farmaci antiepilettici che possono essere utilizzati come prima e seconda scelta ed in particolare degli eventuali rischi associati al loro uso.

In particolare si fa presente il rischio di incorrere in reazioni avverse gravi se si usa carbamazepina o altri farmaci a struttura carbossamidica (oxcarbazepina, eslicarbazepina) che è circa dieci volte più elevato in alcune etnie delle popolazioni di origine asiatica. Ciò è particolarmente importante in Toscana dove vivono molti cittadini di origine cinese. In questi soggetti bisogna usare farmaci alternativi alla carbamazepina e solo in casi particolari in cui si ritenga indispensabile l'uso del farmaco, è possibile usare carbamazepina dopo aver eseguito le opportune indagini genetiche.

Altrettanto importante è il rispetto delle limitazioni alla prescrizione dell'acido valproico. L'agenzia europea per i farmaci (EMA) e l'AIFA hanno disposto che questo farmaco *non deve essere somministrato a pazienti di sesso femminile in età riproduttiva* a meno che altri trattamenti abbiano dimostrato di essere inefficaci o non siano tollerati. Questa limitazione è conseguente al fatto che il valproato è associato ad un elevato rischio di disordini dello sviluppo fetale (che si verificano in circa il 30-40% dei casi) e/o di malformazioni congenite (osservate in circa il 10% dei casi). In questi casi, qualora fosse necessario prescrivere il farmaco, è previsto che specifico materiale informativo sia distribuito alle pazienti e che la prescrizione del farmaco sia preceduta dalla firma di un modulo di presa visione delle informazioni sui rischi connessi all'uso di valproato.

Per quanto riguarda gli aspetti generali della terapia della epilessia è raccomandato di trattare i pazienti, quando possibile, con un solo antiepilettico e di provare un secondo farmaco solo dopo aver acquisito la prova che il primo non è efficace. In questi casi, la variazione della terapia deve essere effettuata con cautela da personale esperto per evitare il rischio di un aumento della frequenza delle crisi e della comparsa di effetti avversi. E' possibile sia sostituire il farmaco risultato inefficace con il nuovo che aggiungere il nuovo al precedente e decidere quindi in una fase successiva, se sospendere il vecchio. La scelta tra le due procedure dipende dal contesto clinico.

I pazienti dovrebbero essere trattati in modo stabile con una terapia di combinazione solo in quei casi in cui è ragionevole ritenere che una monoterapia a dosaggi ottimali non riesca a controllare le crisi.

### **Raccomandazioni**

La terapia antiepilettica dovrebbe essere iniziata quando la diagnosi è ragionevolmente certa. Una deroga a questo criterio può essere ammessa solo in circostanze eccezionali e dopo dettagliata discussione con il paziente.

Si può valutare l'opportunità di iniziare un trattamento anche dopo una singola crisi in presenza di fattori che sono associati ad un maggior rischio di ricorrenza quali: presenza di un deficit neurologico, presenza sull'EEG di sicura attività parossistica, presenza di anomalie strutturali evidenziate dalle neuroimmagini, valutazione condivisa con il paziente o il rappresentante legale che il rischio di una ulteriore crisi sia inaccettabile.

Viceversa, dopo la seconda crisi epilettica, il trattamento farmacologico è generalmente raccomandato.

Considerare che in alcuni casi il paziente, dopo aver valutato tutti i rischi ed i benefici di un trattamento farmacologico, può decidere di non iniziare una terapia specifica.

### **SINTESI**

La decisione di iniziare un trattamento farmacologico deve essere presa in linea di massima da un neurologo.

La modalità del consulto neurologico varia in rapporto alla situazione clinica e può avvenire nei locali del DEA in situazioni di urgenza, in ospedale se il paziente resta ricoverato, oppure ambulatorialmente mediante accesso richiesto dal medico del DEA o dal MMG con criterio di priorità urgente (entro 72 ore) o breve (entro 10 giorni).

Nei casi più complessi per inquadramento diagnostico e scelta terapeutica, il paziente dovrebbe essere inviato a visita da un epilettologo.

#### **Terapia farmacologica nelle epilessie focali (crisi focali e secondariamente generalizzate).**

È qui fornita solo una breve sintesi delle strategie terapeutiche da utilizzare.

Per ulteriori dettagli su aspetti specifici della terapia farmacologica delle epilessie si rimanda all'**Allegato 6**.

#### **Il farmaco con cui iniziare la terapia**

Nel paziente adulto di nuova diagnosi è consigliato di iniziare un trattamento con lamotrigina, levetiracetam, carbamazepina, lacosamide, oxcarbazepina, valproato.

Altri farmaci, autorizzati all'uso in Italia in monoterapia nei pazienti di nuova diagnosi sono fenitoina, fenobarbital, gabapentin, eslicarbazepina, topiramato, zonisamide e possono essere considerati in particolari pazienti.

I criteri di scelta del farmaco o dei farmaci che devono essere utilizzati nel paziente di nuova diagnosi sono stati affrontati in numerose linee guida ed i pareri espressi sono spesso difformi. Inoltre, le linee guida esistenti non sono aggiornate ed in anni recenti il panorama dei farmaci che è possibile utilizzare in monoterapia è cambiato.

### **Raccomandazioni**

Nel paziente adulto di nuova diagnosi possono essere considerati di prima scelta carbamazepina, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, lacosamide, valproato.

Tra questi farmaci, la scelta del farmaco dovrebbe essere condizionata da considerazioni concernenti la tollerabilità soprattutto in relazione alle comorbidità.

Valproato non dovrebbe essere prescritto come prima scelta in ragazze e in donne in età fertile per il rischio di malformazioni e di compromissione del neurosviluppo del nascituro in caso di gravidanza.

Carbamazepina, oxcarbazepina ed eslicarbazepina non si dovrebbero utilizzare come prima scelta nella popolazione di origine cinese se non dopo aver eseguito il test genetico.

### **La terapia aggiuntiva nelle epilessie focali che non rispondono ad un primo antiepilettico.**

Se il primo farmaco non è efficace o causa effetti avversi, si può procedere ad una sostituzione di questo con un altro farmaco che si può usare in monoterapia oppure provare subito una terapia di combinazione e decidere successivamente se sospendere il farmaco che si ritiene essere meno efficace. In questo ultimo caso il farmaco che viene aggiunto al precedente deve essere autorizzato all'uso in monoterapia.

Dopo una seconda monoterapia che si è rivelata essere inefficace, i farmaci che si consiglia di usare come prima terapia aggiuntiva sono: carbamazepina, eslicarbazepina, gabapentin, lacosamide, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, pregabalin, topiramato, valproato, zonisamide. Anche in questo caso come nel precedente la scelta del farmaco è basata sulle caratteristiche del singolo paziente e del farmaco prescelto (età, sesso, comorbidità, terapie associate).

Quando si associano tra loro due farmaci sia l'efficacia che la tollerabilità complessiva della terapia di combinazione può essere uguale, superiore o inferiore alla somma dell'effetto di ciascuno dei due farmaci somministrati singolarmente. Bisogna quindi cercare di usare combinazioni di farmaci in cui l'efficacia sia super-additiva (effetto del trattamento complessivo superiore alla somma dell'effetto di ciascun farmaco preso singolarmente) e gli effetti collaterali (almeno quello dose-dipendenti), sia infra-additiva (tollerabilità inferiore alla somma dell'effetto di ciascun farmaco).

Anche se non vi sono studi che abbiano esplorato quali sono le combinazioni più vantaggiose, in linea generale si ritiene che sia utile associare tra loro farmaci che abbiano meccanismi d'azione differenti. Inoltre quando si usano combinazioni di più farmaci antiepilettici bisogna considerare le interazioni farmacocinetiche. Gli antiepilettici tradizionali fenobarbital, carbamazepina e fenitoina e primidone sono potenti induttori enzimatici che possono accelerare il metabolismo di altri farmaci eventualmente associati e renderli meno efficaci. Al contrario altri farmaci, in particolare il valproato, hanno l'effetto opposto di rallentare l'eliminazione dei farmaci associati con conseguente maggior rischio di tossicità.

Una associazione di provata efficacia ma che deve essere utilizzata da professionisti esperti che conoscono i meccanismi delle interazioni, è quella valproato-lamotrigina.

Se una seconda monoterapia o una terapia aggiuntiva, costituita da una combinazione dei farmaci su menzionati è inefficace, il paziente può essere definito farmacoresistente. Si fa presente che, perché questa definizione sia valida, i farmaci utilizzati devono essere stati somministrati a dosaggi ragionevoli e per un tempo sufficiente a definire la risposta

terapeutica, Questi soggetti, se la diagnosi è corretta e la terapia appropriata, hanno basse probabilità (circa il 10%) di raggiungere la libertà dalle crisi. È opportuno che questi casi siano seguiti da specialisti neurologi con specifica esperienza nel settore delle epilessie (per una definizione di cosa si intenda per specialisti con competenze specifiche in epilessia vedere capitolo primo). I pazienti andrebbero pertanto inviati a consulto presso quelle strutture ospedaliere che sono dotate di una attività ambulatoriale specifica per le epilessie. Dovrebbero essere allestite procedure informatiche che consentano la prenotabilità di questi pazienti direttamente da parte dei neurologi che effettuano la loro attività ambulatoriale in strutture non ospedaliere presso le strutture in questione.

Nei pazienti affetti da epilessie farmaco-resistenti, bisognerebbe procedere per prima cosa ad una conferma diagnostica. Quindi, oltre ai farmaci già specificati, altri antiepilettici possono essere usati in aggiunta alle terapie già prescritte quali fenobarbital, fenitoina, brivaracetam, perampanel, tiagabina. Questi farmaci hanno un profilo di tollerabilità e di sicurezza meno favorevole rispetto ai precedenti oppure sono entrati in commercio più recentemente e quindi dovrebbero essere usati da professionisti esperti che abbiano rapido accesso a tutti i servizi ospedalieri (indagini ematochimiche, neurofisiologiche, ecc) nella eventualità di dover effettuare ulteriori accertamenti diagnostici per la prevenzione o il controllo di particolari effetti avversi. In casi molto particolari di soggetti con epilessie gravi, oltre ai farmaci precedenti, è possibile utilizzare vigabatrin o felbamato sotto stretto monitoraggio clinico e strumentale/laboratoristico.

#### **Raccomandazioni**

Se il primo farmaco è inefficace si può provare una seconda monoterapia con carbamazepina, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, lacosamide, valproato, e topiramato.

Qualora anche la seconda monoterapia fosse inefficace si può provare una terapia di associazione. (Le indicazioni sui farmaci da utilizzare in questi casi sono discordanti tra le varie linee guida).

L'epilessia farmaco-resistente è definita come la impossibilità di raggiungere un persistente controllo completo delle crisi dopo aver utilizzato almeno due farmaci antiepilettici (provati in monoterapia sequenziale o in combinazione) che sono indicati per il tipo di epilessia che si intende trattare, ed che sono stati usati alle dosi adeguate e per un tempo sufficiente a valutarne gli effetti.

Possono essere usati in associazione brivaracetam, carbamazepina, eslicarbazepina, gabapentin, lacosamide, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, perampanel, pregabalin, topiramato e zonisamide, valproato. Vi è limitata evidenza anche per l'uso di clobazam. Farmaci come i barbiturici, il vigabatrin o il felbamato dovrebbero essere usati solo da strutture specializzate nella terapia della epilessia.

#### **Le epilessie generalizzate che esordiscono nell'adolescente e nell'adulto**

Il valproato è tuttora il farmaco di scelta per i pazienti che abbiano presentato crisi tonico-cloniche generalizzate di nuova diagnosi. Questo farmaco tuttavia non può essere usato come farmaco di prima scelta nella donna in età fertile per il rischio di effetti teratogeni e di disturbi dello sviluppo cognitivo per il prodotto del concepimento. In questi casi si possono usare in alternativa il levetiracetam e la lamotrigina. Tuttavia, se oltre alle crisi generalizzate tonico-cloniche, il paziente è affetto anche da crisi miocloniche bisogna aver presente che la lamotrigina può aumentare la frequenza di queste ultime.

Nei pazienti le cui crisi non sono controllate dal primo farmaco, gli antiepilettici che possono essere usati in terapia aggiuntiva sono la lamotrigina, il levetiracetam, il valproato, ed il topiramato.

Nei pazienti affetti da epilessie generalizzate, oltre alle crisi tonico-cloniche, possono essere presenti altri tipi di crisi quali le assenze e le crisi miocloniche. In questi pazienti bisogna porre attenzione alla eventualità che alcuni farmaci possano aumentare la frequenza delle crisi minori. E' pertanto consigliabile evitare di usare la carbamazepina, il gabapentin, la eslicarbazepina, la fenitoina, l'oxcarbazepina, il pregabalin, la tiagabina, o il vigabatrin.

Se i pazienti con crisi generalizzate non sono controllati da un farmaco di prima scelta o dalla combinazione di due antiepilettici indicati in queste forme, è opportuno che questi siano inviati a consulto presso quelle strutture ospedaliere dove vi siano professionisti con esperienza specifica sulle epilessie. In questi casi, prima di procedere ad ulteriori tentativi terapeutici, può essere opportuno procedere ad ulteriori indagini diagnostiche (registrazione delle crisi, indagini genetiche, ecc).

Nelle epilessie generalizzate con crisi tonico-cloniche resistenti a questi trattamenti, come seconda scelta si può usare il perampanel in terapia aggiuntiva.

Per il trattamento delle sindromi epilettiche ad esordio nella infanzia, si rimanda alla sezione pediatrica.

#### **Raccomandazioni**

Nell'adulto affetto da epilessia generalizzata si raccomanda di utilizzare valproato come farmaco di prima scelta. Questo farmaco è sconsigliato nelle donne in età fertile.

Lamotrigina, levetiracetam, topiramato possono essere usati quando non è possibile usare il valproato.

Per i farmaci da usare come seconda scelta o in add on in queste forme di epilessia, le linee guida non sono aggiornate.

Recentemente è stato autorizzato l'uso del perampanel nei pazienti con crisi generalizzate tonico-cloniche farmacoresistenti.

#### **SINTESI**

I pazienti affetti da epilessia devono essere seguiti da un neurologo.

Quei pazienti che rispondono alla prima terapia farmacologica oppure quelli che sono controllati da una prima terapia di combinazione possono essere seguiti presso un ambulatorio di neurologia generale.

Le visite di controllo neurologiche dovrebbero essere effettuate in linea di massima una volta l'anno e comunque almeno ogni due anni. Nel corso di queste, oltre che l'efficacia della terapia, dovrebbero essere valutati con attenzione gli effetti collaterali dose dipendenti che si osservano presto dopo l'introduzione di un farmaco, e soprattutto gli effetti collaterali cronici (esempio l'insorgenza di osteoporosi o di disturbi cognitivi). Inoltre un tempo adeguato dovrà essere dedicato a fornire informazioni sulla malattia, sulle conseguenze del trattamento e su quali procedure adottare nel caso si verificano particolari evenienze (effetti collaterali gravi, malattie intercorrenti, assunzione di altri farmaci, dimenticanza di una dose, diete particolari, ecc) e dovrà essere controllata l'aderenza al trattamento.

Una diversa risposta organizzativa dovrebbe essere invece adottata per i pazienti farmacoresistenti (secondo la definizione di farmacoresistenza della lega internazionale contro l'epilessia sono farmacoresistenti quei pazienti le cui crisi non sono state controllate

dopo aver provato almeno due trattamenti farmacologici indicati nella forma di epilessia in di cui il paziente è affetto, usati a dosaggi adeguati e per un tempo sufficientemente prolungato). Questi pazienti dovrebbero essere valutati da specialisti esperti nel trattamento delle epilessie (vedere capitolo introduttivo).

Altrettanto dovrebbe essere fatto per pazienti che sperimentano effetti avversi gravi ai farmaci antiepilettici, pazienti con epilessie sintomatiche che necessitano di attenta sorveglianza, quando ci sono importanti comorbidità psichiatriche, quando la diagnosi sindromica non è chiara.

Nei presidi ospedalieri più importanti (ospedali di secondo livello) della Regione sono allestiti ambulatori dedicati per i pazienti affetti dalle forme di epilessia più difficili da trattare. Queste strutture dovrebbero disporre di tutti i mezzi per trattare pazienti con epilessie complesse. Dovrebbero quindi avere la possibilità di effettuare ricoveri diagnostici anche per video-registrazione delle crisi, dovrebbero avere la possibilità di contattare rapidamente altri specialisti come neurochirurghi, radiologi, ecc, per il trattamento di tutte le eventuali complicanze.

Oltre alle procedure diagnostiche e terapeutiche già descritte, in questi ambulatori tutti i pazienti dovrebbero essere visitati con una frequenza di almeno una visita ogni sei mesi. Idealmente, infermieri specializzati dovrebbero essere in contatto con i pazienti più gravi e dovrebbero poter programmare contatti telefonici o accessi ambulatoriali rapidi nel caso di un peggioramento clinico o dell'emergenza di effetti avversi importanti.

### **Utilità del dosaggio della concentrazione dei farmaci antiepilettici nel sangue**

Il dosaggio della concentrazione dei farmaci nel plasma non è un esame di routine e dovrebbe essere effettuato solo quando clinicamente indicato e su indicazione dello specialista. I dati clinici indicano che vi è una chiara relazione dose-risposta e dose-effetti avversi solo per la carbamazepina e la fenitoina. Inoltre la fenitoina ha una cinetica dose-dipendente, che può rendere problematici gli aggiustamenti di dose in assenza di un monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche. Anche per questi due farmaci tuttavia non è stabilito un preciso intervallo terapeutico plasmatico, visto che i limiti superiore ed inferiore dell'intervallo sono imprecisi e non applicabili a tutti i pazienti (qui ho cambiato un po' l'italiano ma mantenuto il senso) Per il valproato e per i nuovi farmaci vi sono limitate evidenze che il monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche sia necessario per l'individuazione della dose ottimale.

In situazioni in cui il metabolismo dei farmaci cambia, come in gravidanza, il livello plasmatico dei farmaci può essere utile

#### **Raccomandazioni delle linee guida**

Il monitoraggio di routine della concentrazione plasmatica dei farmaci antiepilettici non è routinariamente indicato. Tuttavia può essere utile nelle seguenti circostanze:

- 1) valutazione della aderenza alla terapia;
- 2) presenza di effetti avversi;
- 3) aggiustamento delle dosi della fenitoina;
- 4) analisi di eventuali interazioni farmacocinetiche;
- 5) condizioni cliniche particolari (es stato epilettico, peggioramento della frequenza delle crisi, gravidanza, ecc);

6) nei pazienti affetti da patologie epatiche o renali, in cui il metabolismo dei farmaci può essere modificato.

L'interpretazione dei risultati di questo esame dovrebbe essere fatta da uno specialista.

### **Ruolo degli esami ematici di routine per il controllo degli effetti tossici di alcuni antiepilettici**

Oltre al dosaggio dei farmaci antiepilettici, in alcune situazioni è utile eseguire esami ematochimici per controllare determinati effetti collaterali causati da alcuni antiepilettici. Per ogni farmaco possono essere indicati differenti esami in specifici contesti clinici. Si rimanda quindi alla scheda tecnica di ciascun farmaco ed a trattazioni specifiche. I casi più comuni sono: studio della coagulazione nei pazienti che assumono valproato e che devono effettuare un intervento chirurgico. Nei pazienti trattati con induttori enzimatici sono indicati i seguenti esami: emocromo, enzimi epatici, livelli di vitamina D, calcemia, fosfatasi alcalina con frequenza di una volta ogni due anni circa. In corso di trattamento con carbamazepina, oxcarbazepina o eslicarbazepina, soprattutto se le dosi utilizzate sono elevate, è indicato controllare gli elettroliti per il noto effetto che questi farmaci hanno di causare iponatriemia. Il monitoraggio di particolari esami ematici per prevenire effetti collaterali idiosincrasici (come ad esempio il monitoraggio delle amilasi o delle lipasi per la prevenzione delle pancreatiti da valproato) non è di dimostrata utilità ed in questi casi ciò che conta è il monitoraggio clinico e la comunicazione al paziente dei possibili effetti avversi delle terapie in modo che questi possano essere immediatamente sospettati alla comparsa dei sintomi clinici premonitori. Quando il monitoraggio di alcuni esami è consigliato nella scheda tecnica di un farmaco, conviene tuttavia attenersi alle indicazioni. Inoltre tutti gli esami per i quali vi è indicazione devono essere eseguiti quando vi è il fondato sospetto clinico di particolari effetti tossici.

Eventuali modeste alterazioni degli esami ematici, devono essere interpretate clinicamente e non implicano necessariamente variazioni della strategia terapeutica.

Infine un elettrocardiogramma è indicato sia all'inizio della terapia che in corrispondenza di variazioni della dose quando vengono utilizzati farmaci che possono modificare il sistema di conduzione elettrica del cuore come la carbamazepina, la fenitoina o la lacosamide

### **SINTESI**

La richiesta del dosaggio dei farmaci antiepilettici dovrebbe essere fatta da uno specialista o anche dal curante su indicazione dello specialista neurologo.

L'interpretazione dell'esame deve essere fatta da un neurologo.

Nei presidi ospedalieri in cui operano ambulatori dedicati per i pazienti affetti dalle forme di epilessia di difficile trattamento, dovrebbe essere possibile eseguire direttamente il prelievo ematico per effettuare il dosaggio delle concentrazioni plasmatiche degli antiepilettici e/o per effettuare specifiche indagini ematochimiche durante l'attività ambulatoriale.

### **La sospensione della terapia antiepilettica**

La decisione di sospendere la terapia antiepilettica può essere presa solo dopo un approfondito colloquio tra il paziente e lo specialista neurologo. In casi particolari è opportuno che la valutazione sia effettuata da un neurologo che abbia competenze specifiche in epilessia. Nel corso del colloquio dovranno essere attentamente analizzati tutti i

fattori clinici che consentono di definire il rischio di una recidiva, gli aspetti psicologici e le eventuali conseguenze pratiche della recidiva e le preferenze del paziente. La decisione di sospendere il farmaco o di continuare la terapia dovrà essere quindi condivisa con il paziente e bisognerà accertarsi che le conseguenze di questa decisione siano state pienamente comprese dal paziente e/o dai suoi familiari.

In generale si preferisce aspettare almeno due anni di libertà dalle crisi e la riduzione della terapia deve essere graduale e condotta sotto controllo clinico specialistico. Se il paziente è trattato con più di un farmaco, la sospensione della terapia deve essere fatta sospendendo un farmaco alla volta.

Il paziente dovrebbe essere informato che, nella eventualità di una recidiva, dovrebbe essere ripristinata la terapia con il farmaco prescritto al dosaggio immediatamente precedente. In tal caso, il paziente dovrebbe poter effettuare un controllo clinico dallo specialista di riferimento entro 15 giorni.

Una particolare cautela e gradualità (effettuare la sospensione nell'arco di almeno 6 mesi) dovrebbe essere adottata quando si sospendono benzodiazepine o barbiturici a causa della possibile comparsa di sintomi da sospensione dei suddetti farmaci.

### SINTESI

La decisione di sospendere una terapia antiepilettica in un paziente le cui crisi sono controllate deve essere presa da un neurologo esperto nel trattamento delle epilessie e dopo attenta valutazione di tutti gli aspetti clinici e dopo aver discusso con il paziente o il suo rappresentante legale tutti i rischi ed i vantaggi della scelta.

### Bibliografia

Ertl J, Hapfelmeier J, Peckmann T, Forth B, Strzelczyk A. Guideline conform initial monotherapy increases in patients with focal epilepsy: A population-based study on German health insurance data. *Seizure*. 2016 Oct;41:9-15.

Fong JK, Chan EL, Leung H, Chan I, Chang RS, Fong GC, Fung EL, Lui CH, Fung BB, Poon TL, Siu D, Wong HT, Yeung E, Yung AW, Zhu CX; Subcommittee on the Consensus Statement of The Hong Kong Epilepsy Society. An update of the Hong Kong Epilepsy Guideline: consensus statement on the use of antiepileptic drugs in Hong Kong. *Hong Kong Med J*. 2017 Feb;23(1):74-88.

Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Chadwick D, Guerreiro C, Kalviainen R, Mattson R, Perucca E, Tomson T. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2006 Jul;47(7):1094-120.

Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Guerreiro C, Kälviäinen R, Mattson R, French JA, Perucca E, Tomson T; ILAE Subcommittee on AED Guidelines. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2013 Mar;54(3):551-63.



Kanner AM, Ashman E, Gloss D, Harden C, Bourgeois B, Bautista JF, Abou-Khalil B, Burakgazi-Dalkilic E, Llanas Park E, Stern J, Hirtz D, Nespeca M, Gidal B, Faught E, French J. Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment-resistant epilepsy: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 2018 Jul 10;91(2):82-90.

Krumholz A, Wiebe S, Gronseth GS, Gloss DS, Sanchez AM, Kabir AA, Liferidge AT, Martello JP, Kanner AM, Shinnar S, Hopp JL, French JA. Evidence-based guideline: Management of an unprovoked first seizure in adults: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 2015 Apr 21;84(16):1705-13.

Kwan P et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010; 51: 1069-77.

Linee guida della Società Italiana di Neuropsichiatria Infantile (SINPIA) sul Trattamento delle epilessie in età pediatrica: <https://www.sinpia.eu/linee-guida/linee-guida-anno-2017/>.

NICE Epilepsies: diagnosis and management. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg137>

Patsalos PN(1), Berry DJ, Bourgeois BF, Cloyd JC, Glauser TA, Johannessen SI, Leppik IE, Tomson T, Perucca E. Antiepileptic drugs--best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2008; 49: 1239-76.

Rosati A, Ilvento L, Lucenteforte E, Pugi A, Crescioli G, McGreevy KS, Virgili G, Mugelli A, De Masi S, Guerrini R. Comparative efficacy of antiepileptic drugs in children and adolescents: A network meta-analysis. *Epilepsia*. 2018; 59(2):297-314.

SIGN Diagnosis and management of epilepsy in adults  
[https://www.sign.ac.uk/assets/sign143\\_2018.pdf](https://www.sign.ac.uk/assets/sign143_2018.pdf)

## **c. La terapia chirurgica**

### **Introduzione e aspetti generali**

La chirurgia dell'epilessia deve essere considerata nei pazienti con epilessia farmaco-resistente e crisi frequenti o invalidanti. Nei soggetti adulti ciò accade quando le crisi non sono controllate dalla terapia farmacologica dopo il fallimento di almeno due farmaci antiepilettici utilizzati in modo appropriato o in presenza di importanti effetti collaterali. Nel bambino, bisogna anche considerare la maggiore aspettativa di vita e il potenziale impatto negativo della epilessia farmaco-resistente sullo sviluppo neurocognitivo: la chirurgia deve pertanto essere considerata precocemente non solo se l'epilessia non risponde ai farmaci, ma anche, in casi selezionati e dopo accurata valutazione prechirurgica, in presenza di un arresto o regressione delle funzioni cognitive e delle acquisizioni neuromotorie.

Negli adulti affetti da epilessia temporale ed in particolare temporo-mesiale, numerosi studi dimostrano la superiorità della chirurgia precoce (entro due anni) rispetto alla terapia medica sia per quanto riguarda il controllo delle crisi che, più in generale, la qualità della vita, la possibilità di occupazione e di carriera scolastica. Anche la chirurgia extratemporale è seguita da buoni risultati, ma la letteratura è meno omogenea. Per quanto riguarda la popolazione pediatrica, nonostante non ci siano evidenze conclusive circa l'effetto della chirurgia dell'epilessia sullo sviluppo cognitivo, tuttavia studi recenti, anche longitudinali, hanno documentato in generale un miglioramento o stabilità delle funzioni cognitive e degli aspetti comportamentali.

A prescindere dall'età del paziente, l'intervento neurochirurgico è consigliato in presenza di una lesione cerebrale di cui si sospetti la natura tumorale laddove la sua asportazione non comporti rischi significativi di aggravamento neurologico.

Secondo i dati della letteratura, in media il 30% delle epilessie è farmaco-resistente e 1,7 su 100.000 abitanti può diventare candidato alla chirurgia dell'epilessia. Nell'adulto, l'eziologia più frequente è la sclerosi dell'ippocampo e, conseguentemente, la procedura chirurgica più eseguita è la lobectomia temporale antero-mediale seguita da una media del 70% dei pazienti liberi da crisi, rispetto al 30-50% dopo resezione extratemporale. Nel bambino, vista la minore incidenza di sclerosi dell'ippocampo rispetto ad altre eziologie come displasie corticali focali e tumori cerebrali, gli interventi più frequenti sono le resezioni focali, lobari o multilobari in sede temporale e frontale con percentuali di successo dal 55 al 75% dei casi.

Obiettivo della chirurgia dell'epilessia, è rimuovere radicalmente la zona epilettogena, che non sempre è precisamente sovrapponibile alle lesioni cerebrali identificate con le neuroimmagini. L'identificazione della zona epilettogena richiede un studio neuroradiologico accurato ed valutazione neurofisiologica non invasiva (EEG o monitoraggio VEEG prolungato, a seconda del quadro clinico del paziente) e invasiva in casi selezionati (griglie subdurali, elettrodi di profondità o Stereo-EEG). Se il bilancio prechirurgico permette di dimostrare che la zona epilettogena corrisponde esattamente alla lesione identificata nelle neuroimmagini, la procedura neurochirurgica consisterà nella sua asportazione diretta (lesionectomia); se invece la zona epilettogena include una area di tessuto cerebrale limitrofo e più esteso, la chirurgia prevederà una lesionectomia più cortectomia, oppure una lobectomia temporale,

frontale, occipitale o parietale (in caso di asportazioni di un intero lobo cerebrale) o di più lobi cerebrali (lobectomie multilobari). In presenza di epilessia emisferica, cioè di lesioni interessanti l'intero emisfero cerebrale, le procedure saranno definite di emisferectomia o emisferotomia a seconda della quota di tessuto asportato. Nei casi di multifocalità o bilateralità della zona epilettogena o di coinvolgimento delle aree eloquenti del linguaggio o motorie, o quando il bilancio prechirurgico non permette di identificare la zona epilettogena con precisione, in alternativa alle suddette procedure chirurgiche di resezione, possono essere considerati interventi di disconnessione (callosotomia anteriore, posteriore o totale, transezioni multiple subpiali) e di neuromodulazione (stimolazione del nervo vago – VNS, Deep Brain Stimulation – DBS).

### **Selezione dei pazienti candidati alla chirurgia dell'epilessia: indicazioni generali e centri di competenza**

La selezione dei candidati alla chirurgia dell'epilessia tiene conto di numerosi fattori: frequenza, tipo e gravità delle crisi e loro impatto sulla qualità della vita; funzioni cognitive, disturbi comportamentali, vita sociale, familiare e di relazione. I requisiti da considerare sono:

- presenza di un'epilessia focale (con crisi parziali con o senza secondaria generalizzazione) con crisi frequenti e/o che interferiscono con le attività quotidiane o con le funzioni lavorative; nel bambino in particolare bisogna considerare l'impatto della epilessia e delle anomalie intercritiche sulle funzioni cognitive;
- documentata resistenza al trattamento farmacologico, definita dall'ILAE come la persistenza delle crisi nonostante l'utilizzo adeguato di almeno due farmaci di prima linea appropriati, sia in monoterapia sia in combinazione. I farmaci dovrebbero essere utilizzati fino al limite della tolleranza e dovrebbero essere tenuti sotto controllo i livelli plasmatici allo scopo di valutare l'adesione alla terapia. Bisogna considerare che non esiste una definizione di consenso della farmacoresistenza in età pediatrica;
- età del paziente preferibilmente compresa tra 1-60 anni, per limitare le complicanze chirurgiche, anche se, in caso di epilessia grave, generalmente dovuta a patologie emisferiche (emimegalencefalia, displasie corticali diffuse, esiti di danno cerebrale perinatale), sono sempre più numerosi i pazienti operati prima dell'anno di età mediante resezioni multilobari o emisferotomia/emisferectomia;
- possibilità di identificare una zona epilettogena (regione/i corticale/i da cui originano e si propagano le crisi epilettiche) unica e stabile, la cui rimozione non dovrebbe generare nuovi deficit neurologici o neuropsicologici inaccettabili. Le resezioni a carico del lobo temporale possono associarsi a deficit di memoria verbale e visuospatiale in parte reversibili, in relazione alla sede ed estensione dell'intervento e al livello cognitivo basale e all'età del paziente. Le lobectomie temporali estese, come pure le resezioni in area parieto-occipitale, determinano deficit di campo visivo più o meno ampi;
- durata della malattia: negli adulti non dovrebbe essere inferiore a due anni; nelle situazioni acute di pericolo per la vita è accettabile una durata più breve, ma sufficiente a stabilire la non trattabilità. Nei bambini con crisi farmacoresistenti può essere appropriato un periodo inferiore ai due anni, in quanto l'intervento chirurgico precoce sembra essere associato a migliore outcome cognitivo. Dovrebbero essere considerati, in questo, gli effetti a lungo termine dell'attività epilettica e dei farmaci

sulle attività cognitive, particolarmente in certi stadi cruciali dello sviluppo; esistono solo due studi randomizzati negli adulti con epilessia temporo-mesiale ed uno nei bambini che evidenziano i vantaggi in termini di libertà da crisi tra il trattamento chirurgico e quello medico;

- epilessie focali sintomatiche di lesioni cerebrali di cui si sospetti la natura tumorale anche in presenza di crisi controllate con adeguato bilancio rischi/benefici in caso di rischio chirurgico elevato di deficit neurologici permanenti.

Tutte le strutture di Neurologia, Neurologia Pediatrica, Pediatria e Neuropsichiatria Infantile di primo e secondo livello hanno il compito di eseguire una prima selezione del paziente adulto o pediatrico potenzialmente chirurgico che presenti uno o più dei requisiti sopra descritti. Quei pazienti in cui si ritiene che le precondizioni per una opzione chirurgica possano essere soddisfatte, dovrebbero essere inviati a strutture di neurologia dell'adulto o di neurologia pediatrica in grado di iniziare il percorso di valutazione prechirurgica attraverso indagini neuroradiologiche e neurofisiologiche più avanzate per confermare o meno l'indicazione chirurgica.

### **Valutazione pre-chirurgica non invasiva e invasiva e Centri di competenza**

Obiettivo della valutazione pre-chirurgica è identificare i candidati per la chirurgia. Il protocollo di valutazione deve includere:

- diagnosi e classificazione dell'epilessia: anamnesi familiare e personale, l'esame neurologico, la ricerca accurata dei segni e dei sintomi interictali/ictali, la valutazione degli EEG intercritici e delle neuroimmagini (RM encefalo a medio campo 1,5 Tesla);
- localizzazione elettrofisiologica della zona epilettogena attraverso la registrazione di tipici episodi critici abituali attraverso la video-EEG. Gli standard attuali per la localizzazione della zona d'origine delle crisi richiedono l'utilizzo di metodiche di video-EEG prolungate utilizzando elettrodi di registrazione sullo scalpo sufficienti a registrare l'abituale pattern delle crisi del paziente. Questa tecnica è anche utilizzata per stabilire la possibile natura epilettica degli episodi parossistici presentati dal paziente. Ulteriori metodiche di *monitoring*, a minore o maggiore invasività, possono essere necessarie in alcuni pazienti. Le registrazioni intracraniche (elettrodi intracerebrali di profondità o Stereo-EEG, griglie/strip subdurali) devono essere consigliate in queste condizioni: discordanza tra i dati non invasivi, necessità di un grado maggiore di precisione non ottenibile con metodiche non invasive, lesione e zona epilettogena si trovano in prossimità di una zona eloquente, nelle pazienti con RM negativa ma evidenza neurofisiologica di zona epilettogena focale;
- identificazione del tipo, della localizzazione anatomica e dell'estensione di un'eventuale lesione di cui definire la relazione con la zona epilettogena. Sono indispensabili immagini cerebrali di alta qualità: la RM encefalo ad Alto campo (3T) è requisito fondamentale con protocollo di acquisizioni dedicato;
- indagini non invasive complementari come la PET intercritica e la SPECT critica e intercritica;
- documentazione di qualsiasi deficit funzionale già presente e la definizione prognostica per alcune funzioni cognitive che potrebbero essere compromesse dall'intervento (memoria, linguaggio) attraverso test neuropsicologici appropriati e la RM funzionale. Nei bambini piccoli e nei soggetti non collaboranti, la RM funzionale per le funzioni sensorimotorie può essere effettuata in sedazione;

- nel bambino, presenza di una epilessia farmaco-resistente con o senza associata regressione/arresto dello sviluppo psicomotorio.

Le indagini prechirurgiche dovrebbero essere eseguite da strutture di Neurologia o di Neurologia Pediatrica di terzo livello in cui sia possibile eseguire tutte le indagini più complesse ed in cui vi sia una esperienza documentata nell'ambito della chirurgia della epilessia. Per quanto riguarda le indagini neuroradiologiche, il primo filtro diagnostico con RM encefalo 1,5 Tesla può essere eseguito in strutture di primo e secondo livello, mentre le indagini approfondite e mirate con RM encefalo 3Tesla, nonché gli esami di Medicina Nucleare con PET interictale e SPECT interictale e ictale, devono essere eseguiti in Centri di terzo livello specializzati nello studio dell'epilessia e delle malformazioni corticali di sviluppo. Tutti i casi devono essere discussi in riunioni collegiali con i neurologi, i neurochirurghi dell'epilessia, i neuropsicologi ed il neuroradiologi.

### **Approcci chirurgici specifici e Centri di competenza**

L'approccio chirurgico viene definito sulla base del bilancio pre-chirurgico non invasivo e, ove necessario, invasivo. Lo scopo della chirurgia di resezione è l'asportazione completa della zona epilettogena, come definita sulla base della concordanza tra le neuroimmagini e i dati clinici, neuropsicologici e neurofisiologici, laddove la sua rimozione non comporti deficit neurologici e neuropsicologici permanenti e non accettabili.

Sono possibili diversi interventi:

- lesionectomia volta a rimuovere lesioni isolate come i tumori o le malformazioni corticali di sviluppo (displasie corticali) e vascolari;
- lesionectomia più corticectomia in caso di asportazione della lesione identificata nelle neuroimmagini insieme a parte di tessuto cerebrale circostante la lesione come definito dalle metodiche invasive;
- lobectomia temporale anteriore o estesa: questo intervento viene praticato soprattutto nei pazienti adulti con sclerosi temporale mesiale del lobo temporale, ma anche soggetti con displasie temporali mesiali possono beneficiarne; potenziali esiti funzionali sono deficit di memoria visuo-spaziale (se lobectomia in emisfero non dominante) o linguistica (se lobectomia in emisfero dominante), e deficit del campo visivo;
- lobectomia extra-temporale (frontale, occipitale, parietale);
- lobectomie multilobari;
- emisferectomia anatomica o emisferotomia funzionale: interventi in cui un intero emisfero affetto da lesioni diffuse (emimegalencefalia, displasia corticale diffusa, esiti di sofferenza perinatale e di danni traumatici) viene interamente asportato (emisferectomia anatomica) o disconnesso (emisferectomia ed emisferotomia funzionale); i pazienti candidabili a questi interventi sono per lo più pediatrici e devono presentare una epilessia emisferica associata ad emiparesi ed emianopsia omonima controlaterali all'emisfero interessato;
- resezioni multiple subpiali: intervento poco utilizzato, che consiste nell'isolare mediante disconnessione aree epilettogene ma funzionali; viene di solito utilizzata nell'epilessia associata alla sindrome di Landau-Kleffner;
- disconnessione neuroendoscopica e microchirurgica di amartomi ipotalamici: interventi praticati in soggetti con amartomi ipotalamici tipicamente associati a crisi gelastiche;

- callosotomia: consiste nella sezione, di solito parziale dei 2/3 anteriori del corpo calloso, praticata per lo più nelle epilessie con crisi toniche, tonico-cloniche, atoniche che comportino cadute anche rovinose.

Nei casi in cui la chirurgia di resezione non sia possibile (lesioni in area eloquente, lesioni bilaterali, multifocali e diffuse) possono essere considerati gli interventi di neuromodulazione come la stimolazione del nervo vago (VNS) e la stimolazione cerebrale profonda (Deep Brain Stimulation – DBS).

Un'accurata analisi istopatologica deve essere effettuata sui pezzi operatori, per poter identificare le caratteristiche della lesione epilettogena (displasia, tumore) nonché l'orientamento del tessuto rispetto alla normale corteccia cerebrale, in modo da indicare una prognosi che dipende dal tipo di displasia corticale diffusa secondo l'ultima classificazione proposta dalla ILAE nel 2011. Ovviamente in caso di lesione tumorale, dovrà essere considerata l'indicazione a eventuali trattamenti complementari.

L'esito dell'intervento deve essere valutato con controlli clinici nel tempo e un risultato definitivo deve essere stabilito almeno a 12 mesi dall'intervento. Particolarmente rilevante nei bambini è la definizione dell'esito cognitivo e comportamentale mediante il *follow-up* neuropsicologico. Dopo l'intervento, la sospensione della terapia antiepilettica non è sempre possibile e possono verificarsi recidive, soprattutto in caso di residuo lesionale. Uno studio retrospettivo, effettuato in diversi centri di chirurgia dell'epilessia pediatrica in Europa, ha concluso che la sospensione farmacologica precoce dopo l'intervento nei bambini non influenza negativamente l'esito in termini di libertà da crisi, ma può consentire di identificare in tempi brevi gli insuccessi chirurgici e quindi distinguere i bambini che continuano ad avere necessità di un trattamento farmacologico. In caso di ricaduta dopo sospensione della terapia antiepilettica, la reintroduzione della terapia farmacologica può determinare il recupero della libertà da crisi nella maggioranza dei casi. Inoltre, nei bambini la sospensione della terapia può associata a miglioramento del quadro cognitivo

La chirurgia dell'epilessia deve essere effettuata in strutture di Neurochirurgia Generale o Neurochirurgia Pediatrica presso Ospedali di Terzo Livello e di rilievo nazionale, e soprattutto dotati di adeguata expertise chirurgica fondata su validi programmi di Chirurgia dell'Epilessia che comprendano la possibilità di realizzare non solo tutte le procedure di resezione, ma anche di esplorazione invasiva mediante griglie subdurali ed elettrodi di profondità/stereo-EEG. Per quanto riguarda i pazienti pediatrici, deve essere garantita una adeguata assistenza anestesologica e un adeguato percorso post-chirurgico riabilitativo laddove necessario. È importante avviare a questo percorso anche pazienti, soprattutto pediatrici, che presentino epilessie focali sintomatiche di sospette lesioni tumorali onde ottenere un adeguato controllo della malattia tumorale e delle crisi epilettiche.

La diagnosi istopatologica deve essere altresì eseguita presso un centro di terzo livello con adeguata conoscenza nell'ambito delle displasie.

## SINTESI

La chirurgia dell'epilessia deve essere effettuata in strutture di Neurologia e Neurochirurgia Generale o Pediatrica presso Ospedali di Terzo Livello e di rilievo nazionale dotati di adeguata expertise in ambito epilettologico e chirurgico in cui vi sia la possibilità di realizzare un protocollo prechirurgico completo e tutte le procedure di resezione, e di esplorazione invasiva mediante griglie subdurali o stereo-EEG.

## Bibliografia

Aull-Watschinger S et al. Outcome predictors for surgical treatment of temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsia* 2008; 49: 1308-16.

Barba C et al. Focal cortical dysplasia type IIb in the rolandic cortex: functional reorganization after early surgery documented by passive task functional MRI. *Epilepsia* 2012; 53: 141-45.

Boshuisen K, Schmidt D, Uiterwaal CS, Arzimanoglou A, Braun KP, Study Group T; TimeToStop Study Group. Time to relapse after epilepsy surgery in children: AED withdrawal policies are a contributing factor. *Epileptic Disord.* 2014;16:305-11.

Boshuisen K, et al. Intelligence quotient improves after antiepileptic drug withdrawal following pediatric epilepsy surgery. *Ann Neurol.* 2015;78:104-14.

Cross JH et al for International League against Epilepsy. Subcommittee for Pediatric Epilepsy Surgery; Commission of Neurosurgery and Pediatrics. Proposed criteria for referral and evaluation of children for epilepsy surgery: recommendations of the Subcommittee for Pediatric Epilepsy Surgery. *Epilepsia* 2006; 47: 952-59.

Dwivedi R, et al. Surgery for Drug-Resistant Epilepsy in Children. *N Engl J Med.* 2017;377:1639-1647.

Engel J Jr et al for Early Randomized Surgical Epilepsy Trial (ERSET) Study Group. Early surgical therapy for drug-resistant temporal lobe epilepsy: a randomized trial. *JAMA* 2012; 307: 922-30.

European Federation of Neurological Societies (EFNS) Task Force. Presurgical evaluation for epilepsy surgery – European Standards. *European Journal of Neurology* 2000; 7: 119-22.

Guerrini R. Epilepsy in children. *Lancet* 2006; 367: 499-524.

Harvey AS et al. ILAE Pediatric Epilepsy Surgery Survey Taskforce. Defining the spectrum of international practice in pediatric epilepsy surgery patients. *Epilepsia* 2008; 49: 146-55.

Helmstaedter C et al. The effects of cognitive rehabilitation on memory outcome after temporal lobe epilepsy surgery. *Epilepsy Behav* 2008; 12: 402-919.

Privitera MD et al. Vagus nerve stimulation for partial seizures. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002; (1): CD002896

Ryvlin P, Cross JH, Rheims S. Epilepsy surgery in children and adults. *Lancet Neurol*. 2014;13:1114-1126.

Wiebe S, et al. Effectiveness and Efficiency of Surgery for Temporal Lobe Epilepsy Study Group. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med*. 2001;345:311-8.



## **d. Altre opzioni chirurgiche: stimolazione del nervo vago, stimolazione cerebrale profonda.**

### **Stimolazione del nervo vago**

La Stimolazione Vagale (Vagus Nerve Stimulation, VNS) è una metodica impiegata nel trattamento dell'epilessia farmaco-resistente. Tecnicamente consiste nella stimolazione intermittente del nervo vago di sinistra, a livello del collo ottenuta mediante elettrodi connessi a un generatore di impulsi impiantato in una tasca sottocutanea in regione sottoclaveare.

Questa opzione terapeutica, che è palliativa, è indicata in pazienti di età >12 anni con epilessia parziale resistente ad almeno due farmaci di prima scelta usati in monoterapia o in associazione che abbiano controindicazioni o che rifiutino l'approccio chirurgico classico.

La decisione di applicare uno stimolatore vagale ad un paziente farmaco-resistente deve essere presa dopo una valutazione completa del paziente da parte sia di neurologi specializzati nel trattamento della epilessia che da parte di neurochirurghi o chirurghi vascolari. Tra gli esami che devono essere eseguiti prima dell'intervento vi è una valutazione otorinolaringoiatrica che escluda la presenza di apnee notturne, una valutazione cardiologica e naturalmente una RMN encefalo ed indagini neurofisiologiche. La valutazione clinica e strumentale deve essere mirata ad effettuare una diagnosi certa e l'assenza di controindicazioni.

### **Stimolazione cerebrale profonda**

La Stimolazione cerebrale profonda (Deep Brain Stimulation, DBS) è una metodica ancora sperimentale per il trattamento dell'epilessia farmaco-resistente, quando le terapie convenzionali hanno fallito. Consiste nella stimolazione di specifiche aree cerebrali mediante elettrodi impiantati in stereotassi. Questa opzione terapeutica può essere presa in considerazione solo in strutture di terzo livello particolarmente specializzate nel trattamento chirurgico delle epilessie .

### **Bibliografia**

Giordano F, Zicca A, Barba C, Guerrini R, Genitori L. Vagus nerve stimulation: Surgical technique of implantation and revision and related morbidity. *Epilepsia*. 2017 Apr;58 Suppl 1:85-90.

Selner AN, Rosinski CL, Chiu RG, Rosenberg D, Chaker AN, Drammeh H, Esfahani DR, Mehta AI. Vagal Nerve Stimulation for Epilepsy in Adults: a Database Risk Analysis and Review of the Literature. *World Neurosurg*. 2018 Oct 13. pii: S1878-8750(18)32339-8.

## **CAPITOLO QUARTO - Gestione del processo di transizione e le popolazioni speciali**

- a. Il processo di transizione dal bambino all'adulto
- b. L'epilessia nella donna
- c. L'epilessia nel paziente anziano

### **a. Il processo di transizione dal bambino all'adulto**

**La transizione del paziente con epilessia ad esordio infantile/adolescenziale dal NPI/Neurologo Pediatrico al Neurologo per adulti con *expertise* in epilessia.**

#### **Introduzione**

Il passaggio del paziente con epilessia dall'età pediatrica a quella adulta è un delicato momento per il paziente e la sua famiglia nonché per i medici, Neuropsichiatra/Neurologo pediatra e Neurologo che prenderà in carico il paziente. Le difficoltà di gestione del paziente adulto con epilessia, ad esordio infantile, da parte dei Neuropsichiatri infantili/Neurologi pediatrici sono spesso legate alle nuove problematiche socio-psicologiche dell'età adulta, a eventuali comorbidità internistiche-psichiatriche e alla difficoltà della gestione di un adulto in un ambiente destinato all'accoglienza del bambino. D'altra parte, le difficoltà a ottenere un quadro completo della storia clinica del paziente fin dall'infanzia e la mancanza di familiarità con la sindrome epilettica specifica per l'infanzia rappresentano le maggiori limitazioni per il Neurologo.

Tali difficoltà si amplificano nella gestione della crisi acuta prolungata/stato di male in cui il paziente adulto può essere condotto presso l'ospedale pediatrico di riferimento e quindi in una rianimazione pediatrica con specialisti pediatrici e strumentazione ad esclusivo uso pediatrico, oppure può giungere in un PS dell'adulto in cui il neurologo ed il rianimatore affrontano una situazione di emergenza in un paziente con storia clinico/farmacologica complessa.

La mancanza di coordinamento tra unità pediatrica e adulta, resistenza degli adolescenti e delle loro famiglie e mancanza di pianificazione e supporto istituzionale rappresentano le maggiori difficoltà per una transizione di successo.

Affinché la transizione vada a buon fine, sono necessari: supporto psicosociale, educazione del paziente, migliore organizzazione del sistema medico con inclusione di un ambulatorio di transizione, medici/infermieri specializzati in epilessia e liste e programmi dedicati per facilitare la transizione.

Per pianificare una 'clinic transition' in ambito epilettologico, non esiste, ad oggi, un modello unico o specifico, ma consigli e raccomandazioni da utilizzare nelle varie realtà locali con diversi obiettivi.

## Il PDTA della *transition*

La presa in carico del paziente adulto (18 anni compiuti) con epilessia ovvero il passaggio dallo Specialista NPI/Neurologo pediatrico al Neurologo esperto in epilessia deve avvenire con modalità differenti a seconda della complessità del quadro epilettologico/neurologico:

1) Per le epilessie farmacosensibili il passaggio può richiedere unicamente la stesura di una relazione dettagliata della storia clinico/farmacologica che il NPI consegna al paziente e indirizzata al Neurologo.

2) Per le epilessie farmacoresistenti è necessario che tale passaggio avvenga attraverso un percorso ben definito in cui oltre ad un dettagliato dossier clinico/terapeutico ed una checklist apposita (vedi allegato) siano previste uno a più visite congiunte NPI/Neurologo pediatrico e Neurologo con expertise in epilettologia da effettuarsi presso la struttura pediatrica fino ad allora di riferimento per il paziente ormai adulto. Il numero di visite sarà proporzionale alla complessità del quadro neurologico ed epilettologico.

È pertanto consigliabile l'istituzione di un ambulatorio dedicato alla transizione (transition clinic) presso la struttura pediatrica di riferimento in cui possano “transitare” solo pazienti adulti da inviare agli ambulatori specialistici dell'epilessia “convenzionati”.

È inoltre consigliabile che tale “transition” avvenga verso ospedali della regione in cui è presente un ambulatorio specialistico dell'epilessia dell'adulto in considerazione della complessità dei pazienti. Si tratta infatti di individui con quadro neuropsichiatrico spesso complesso, malattie rare ad esordio nell'infanzia, trattamenti complessi e lunga storia farmacologica, fatta di numerosi insuccessi terapeutici ed eventi avversi.

L'istituzione di un ambulatorio della transizione (clinic transition) deve necessariamente passare attraverso una convenzione tra ospedali pediatrici e dell'adulto.

Una sintesi delle informazioni cliniche da riportate nella relazione di accompagnamento e riportata **nell'allegato 7**.

### SINTESI

È auspicabile che, almeno nei grossi ospedali, si sviluppino modalità strutturate che prevedano il trasferimento della presa in carico dei pazienti affetti da epilessia da U.O. di neuropsichiatria infantile a U.O. di Neurologia dell'adulto.

### Bibliografia

Chiron C, An I. Pharmacology aspects during transition and at transfer in patients with epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55 Suppl 3:8-11.

Nabbout R, Camfield P Bringing the transition of epilepsy care from children to adults out of the shadows. *Epilepsia*. 2014; 55 Suppl 3:52-3.

Nabbout R, Camfield CS, Andrade DM, Arzimanoglou A, Chiron C, Cramer JA, French JA, Kossoff E, Mula M, Camfield PR. Treatment issues for children with epilepsy transitioning to adult care. *Epilepsy Behav*. 2017;69:153-160.

## **b. L'epilessia nella donna**

Donne in età fertile con epilessia hanno bisogno di informazioni sulla contraccezione e la gravidanza, nonché sulla gestione dell'epilessia. Le donne che hanno ricevuto tali informazioni hanno una contraccezione più affidabile, maggiore salute in gravidanza, migliori outcome della gravidanza. Oltre al tipo di crisi ed alla sindrome epilettica, la scelta del farmaco antiepilettico (FAE) nella donna può essere influenzata da fattori che comprendono potenziale teratogenicità, interazioni con metodi ormonali di contraccezione e potenziali effetti avversi cosmetici.

### **1. CONTRACCEZIONE**

#### **1.1. Considerazioni generali**

Un consulto sui metodi di contraccezione dovrebbe essere fornito precocemente alle donne con epilessia, idealmente prima che diventino sessualmente attive. Tale consulto dovrebbe essere basato sulla conoscenza della farmacocinetica dei farmaci antiepilettici e sulla possibilità di interazioni farmacologiche tra farmaci antiepilettici e contraccettivi. Per evitare il fallimento contraccettivo, il peggioramento delle crisi o la neurotossicità; quando praticabili, si dovrebbero offrire metodi contraccettivi che non interagiscano con i farmaci antiepilettici che le pazienti dovranno assumere.

Per le donne con epilessia i consigli sulla contraccezione ormonale dipendono in buona misura dal tipo di FAE che assumono, e in particolare dalle caratteristiche del farmaco come induttore enzimatico epatico o meno. Si ricorda a tal proposito che i farmaci antiepilettici possono essere suddivisi, a grandi linee, in farmaci induttori, che riducono l'efficacia di alcuni contraccettivi, e farmaci non induttori (si veda tabella 1).

Donne con epilessia che assumono farmaci antiepilettici induttori enzimatici epatici sono a rischio di fallimento contraccettivo, se viene utilizzata una forma qualsiasi di contraccezione ormonale combinata, senza attenzione alla dose degli ormoni. Le donne che assumono la pillola contraccettiva orale combinata (COC) hanno un aumentato rischio di sanguinamento intermestruale e fallimento contraccettivo, stimato fino a 7 su 100 donne per anno dovuto ad un accelerato metabolismo degli estrogeni. Se non c'è altra scelta che usare un COC insieme ad un farmaci antiepilettici induttore, il rischio di sanguinamento può essere ridotto usando un COC contenente un minimo di 50 microgrammi di etinilestradiolo, da aumentare fino a 70 microgrammi se si verifica sanguinamento intermestruale. Anche con queste misure c'è un rischio di gravidanza indesiderata ed alcuni esperti consigliano il "tricycling" (assumere la pillola in continuo, senza interruzione tra i blister per tre blister, ossia per 9 settimane).

In ambito di contraccezione è importante osservare che l'induzione enzimatica dura per 14-28 giorni dopo la sospensione del farmaci antiepilettici.

I farmaci antiepilettici induttori enzimatici aumentano anche il metabolismo del progesterone e pertanto non dovrebbero essere prescritti insieme a contraccettivi orali a solo contenuto progestinico, impianti sottocutanei di etonogestrel e levonorgestrel.

Iniezioni i.m. di progesterone e sistemi intrauterini a base di levonorgestrel possono essere usati con farmaci antiepilettici induttori.

**Tabella 1 Farmaci antiepilettici che inducono il metabolismo degli ormoni sessuali femminili**

<b>FAE INDUTTORI ENZIMATICI</b>	<b>FAE NON INDUTTORI</b>
Carbamazepina	Acetazolamide
Eslicarbazepina	Clobazam
Oxcarbazepina	Clonazepam
Fenitoina	Etosuccimide
Fenobarbital	Gabapentin
Primidone	Lacosamide
Perapampanel (>12 mg/die)	*Lamotrigina
Rufinamide	Levetiracetam
Topiramato (200 mg/die)	Tiagabina
Felbamato	Pregabalin
	Valproato
	Vigabatrin
	Zonisamide
	Retigabina

## **1.2. Farmaci antiepilettici non induttori**

### **1.2.1 Lamotrigina (LTG)**

Benché si ritenga che la LTG non influenzi l'efficacia di COC, le concentrazioni di LTG circolante sono dimezzate attraverso l'induzione della glucuronidazione da parte di COC contenenti etinilestradiolo/levonorgestrel. La dose di lamotrigina può dover essere modificata conseguentemente se il farmaco è utilizzato con COC. Questo effetto non si verifica quando lamotrigina è prescritta in associazione all'valproato, farmaco che inibisce la glucuronidazione di lamotrigina.

Un piccolo studio in donne che assumevano contraccezione a base di soli progestinici ha riportato un incremento della lamotrigina circolante del 20-100% in quelle che assumevano desogestrel. Se questi farmaci sono prescritti insieme le donne dovrebbero essere informate sulla possibilità di sintomi di neurotossicità.

Se lamotrigina e COC sono contemporaneamente assunti, le donne dovrebbero essere informate riguardo alla riduzione delle concentrazioni di lamotrigina circolante e riguardo al potenziale incremento di crisi. Si dovrebbe discutere la possibilità di incrementare la dose di lamotrigina. Bisognerebbe quindi avvertire le pazienti che se il contraccettivo è sospeso possono verificarsi segni di tossicità da lamotrigina e può essere necessaria una riduzione della dose del farmaco.

### **1.3 Per donne che assumono FAE induttori**

- il sistema intrauterino a base di levonorgestrel può essere usato senza restrizione;
- iniezioni i.m. depot di progesterone possono essere usate senza restrizione e senza alterazione della normale dose/intervallo di somministrazione;

-contraccettivi orali a base di solo progesterone non sono raccomandati;

-se non c'è alternativa alla pillola contraccettiva orale combinata, essa deve contenere almeno 50 microgrammi giornalieri di estrogeno; se la pillola contiene meno estrogeno, la donna dovrebbe essere avvertita che l'efficacia è ridotta e che dovrebbero essere utilizzati metodi aggiuntivi di barriera;

-se si verifica sanguinamento intermestruale con pillole contenenti 50 microgrammi di estrogeno, la dose dovrebbe essere aumentata fino ad un massimo di 70 microgrammi oppure dovrebbe essere considerato il sistema "tricycling";

-se il FAE è stato sospeso, è importante ricordare che l'induzione enzimatica persiste per ulteriori 4 settimane; una copertura contraccettiva dovrebbe essere assicurata durante questo tempo.

#### **1.4. Contraccezione in emergenza**

I metodi disponibili in Italia sono:

- preparati orali progestinici contenenti **Levonorgestrel**: le confezioni in vendita contengono 1 compressa da 1,5 mg da assumere in un'unica somministrazione entro 72 ore dal rapporto non protetto;
- preparati orali contenenti **Ulipristal acetato**: le confezioni in vendita contengono 1 compressa da 30 mg da assumere in un'unica somministrazione entro 120 ore dal rapporto non protetto. L'efficacia è massima (95%) se vengono assunti nelle prime 24 ore, nelle quali l'efficacia dell'Ulipristal è 3 volte superiore a quella del Levonorgestrel;
- schema di Yuzpe o contraccezione postcoitale (dose di 0,10 mg etinilestradiolo + 0,50 mg levonorgestrel ripetuto dopo 12 ore, entro 72 (massimo 120) ore dal coito: efficacia 75%;
- IUD al rame (entro 48 ore dal rapporto non protetto, può evitare l'insorgenza del 99% delle gravidanze) (<http://www.salute.gov.it>).

Per le donne con epilessia che assumono FAE la contraccezione in emergenza dipende dal tipo di farmaco, induttore o non induttore, visto che i FAE induttori aumentano il metabolismo di Levonorgestrel e Ulipristal.

In donne che assumono FAE non induttori non sussistono controindicazioni alle comuni strategie per la contraccezione di emergenza.

Per le donne che assumono FAE induttori, è indicato l'utilizzo di IUD al rame. Non è chiaro se alte dosi di Levonorgestrel o Ulipristal acetato siano una strategia efficace. Una dose doppia di levonorgestrel (3mg in singola dose entro 120 ore dal rapporto non protetto) può essere utilizzata. L'ulipristal acetato non è raccomandato, perché non sembra efficace.

I percorsi contraccettivi per le donne con epilessia sono riassunti in Tabella 2.

**Tabella 2. Gestione della contraccezione nella donna con epilessia in trattamento con FAE**

<b>FAE INDUTTORI ENZIMATICI</b>	<b>FAE NON INDUTTORI ENZIMATICI</b>
<p><b>Terapia ormonale</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• COC dovrebbero contenere almeno 50micrograms/die di estrogeni</li> <li>• Se comparisse sanguinamento intemestruale in assenza di altre cause, considerare l'incremento a 70 micrograms/die e tricycling</li> <li>• Pillole con solo progesterone, cerotti transdermici, anello vaginale non sono raccomandati a causa della ridotta efficacia</li> <li>• Impianti sottocutanei per rilascio di progesterone ed il sistema intrauterino al levonorgestrel possono esser utilizzati poiché la loro efficacia è mantenuta</li> <li>• Il dispositivo sottocutaneo al progesterone ha il rischio di osteoporosi</li> </ul> <p><b>Terapia non ormonale</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• I metodi di barriera sono meno efficaci di pillole COC</li> <li>• IUD al rame è una valida opzione terapeutica</li> </ul> <p><b>Contraccezione d'emergenza</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Doppia dose di levonorgestrel 3mg entro 72 ore dal rapporto non protetto</li> <li>• Ulipristal acetato non è raccomandato</li> <li>• IUD al rame entro 5 giorni è una valida alternativa</li> </ul>	<p><b>Terapia ormonale</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Come nelle donne che non utilizzano FAE.</li> <li>• I FAE non induttori enzimatici non alterano l'efficacia dei cerotti transdermici, dei contraccettivi orali combinati, delle pillole con solo progesterone, degli impianti sottocutanei di solo progesterone, degli anelli vaginali o dei contraccettivi d'emergenza.</li> <li>• La clearance della Lamotrigina è raddoppiata dalle pillole di etinilestradiolo 30 mcg/levonorgestrel 150 mcg, minacciando il corretto controllo delle crisi: è necessario un incremento della dose della lamotrigina.</li> <li>• Desogestrel potrebbe aumentare la concentrazione di Lamotrigina.</li> </ul> <p><b>Terapia non ormonale</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Come nelle donne che non utilizzano FAE</li> </ul> <p><b>Contraccezione d'emergenza</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Come nelle donne che non utilizzano FAE</li> </ul>

*Adattamento da: the Epilepsy Expert Group- Clinical management algorithm for women and girls with epilepsy treated with antiepileptic drugs*

### **Raccomandazioni**

Per minimizzare il rischio di fallimento contraccettivo, ad una donna che utilizza una pillola contraccettiva orale combinata o una pillola a solo contenuto progestinico dovrebbe essere prescritto un farmaco antiepilettico non induttore.

Donne con epilessia che non assumono farmaci antiepilettici o che assumono farmaci antiepilettici non induttori inclusa la lamotrigina possono utilizzare la contraccezione di emergenza come donne non affette da epilessia.

A donne con epilessia che richiedono contraccezione di emergenza durante trattamento con farmaci antiepilettici induttori enzimatici o che hanno sospeso l'assunzione di questi farmaci da meno di 28 giorni si dovrebbe:

- prescrivere una singola dose di Levonorgestrel 3 mg il prima possibile e 72 ore dal rapporto non protetto;
- non suggerire Ulipristal acetato per il rischio di ridotta efficacia;
- offrire l'inserimento di IUD al rame entro 5 giorni dal rapporto non protetto, come opzione alternativa.

## **2. GRAVIDANZA**

### **2.1. Counselling prima di una gravidanza**

Donne con epilessia in età fertile dovrebbero essere riesaminate dallo specialista neurologo prima della gravidanza. Questo dà l'opportunità di riesaminare la diagnosi di epilessia, verificare il controllo delle crisi, discutere l'aderenza alla terapia antiepilettica, il rischio di SUDEP, la razionalizzazione della terapia, la prescrizione di acido folico. Infine questa è l'opportunità per discutere anche dei fattori genetici

Il successo di un counselling prima di una gravidanza è determinato dalla combinazione dell'accesso alle cure, delle caratteristiche della donna e del suo contesto sociale. Identificare donne con epilessia a rischio di gravidanza non programmata e modulare conseguentemente il counselling può ridurre outcome avversi. Fornire informazioni durante regolari visite nel contesto di cure primarie è altrettanto importante.

Il counselling in donne con epilessia prima di una gravidanza dovrebbe:

- rassicurare sul fatto che la maggior parte delle donne con epilessia hanno una gravidanza e un parto normali.
- rassicurare sul fatto che la maggior parte delle donne sono libere da crisi durante la gravidanza e che quelle che erano libere da crisi prima della gravidanza è probabile che lo restino durante.
- consigliare sul proseguire la terapia antiepilettica durante la gravidanza alle dosi raccomandate, poiché la scarsa aderenza alla terapia durante la gravidanza può portare a problemi con le crisi.



-consigliare la cessazione del fumo alle donne con epilessia, perché il fumo in questa popolazione è associato ad un più alto rischio di contrazioni premature e travaglio e parto pretermine rispetto a donne con epilessia che non fumano.

## **2.2. Acido folico**

Seppure con estrema discordanza sulla posologia, che varia da 0,4 a 5 mg/dì, tutti i protocolli pubblicati contengono l'indicazione di somministrare acido folico a partire da almeno 3 mesi prima del concepimento e per tutto il primo trimestre di gravidanza, allo scopo di ridurre il rischio di spina bifida.

Le donne con epilessia che assumono FAE hanno infatti un rischio aumentato di avere bambini con spina bifida e altre malformazioni, le quali possono essere correlate ad un alterato metabolismo dei folati. Tale prevalenza di malformazioni congenite è maggiore per acido valproico che per altri FAE in monoterapia e aumenta con l'aumento del numero dei FAE.

Può essere consigliato, sebbene non ci siano prove che ciò prevenga gli effetti teratogeni, il frazionamento della dose giornaliera dei FAE in due o più somministrazioni, così da ridurre i picchi plasmatici particolarmente elevati e la quota di passaggio placentare. Poiché l'effetto teratogeno dei FAE si verifica nelle prime settimane del concepimento, non vi sono prove che sospendendo o modificando la terapia antiepilettica in una donna che già stava assumendo farmaci in quella fase, si riduca tale rischio.

In Italia, esiste un protocollo standard per i controlli clinico-strumentali per la prevenzione delle patologie materno-fetali più comuni. Nel caso di pazienti con epilessia in trattamento con FAE è necessaria particolare attenzione, visto che le malformazioni più gravi, come la spina bifida, le cardiopatie e le alterazioni del massiccio facciale possono essere individuate in utero mediante controlli ecografici mirati e la valutazione dell'andamento dell'alfa-fetoproteina.

## **2.3. Controllo delle crisi in gravidanza**

L'epilessia è una delle più comuni patologie neurologiche riscontrate in gravidanza, con una prevalenza del 0.5–1%. Circa 1/3 delle donne affette da epilessia sono in età fertile.

La gestione dell'epilessia in gravidanza pone di fronte alla duplice preoccupazione di evitare un'esacerbazione della frequenza delle crisi e di ridurre il rischio malformativo fetale, potenzialmente indotto dai FAE.

La maggior parte delle donne con epilessia ha una frequenza di crisi in gravidanza invariata o migliorata rispetto alla condizione pre-gravidica ed il 50% o più di esse resta libera da crisi in gravidanza. Un periodo libero di 9 mesi o più prima della gravidanza si associa ad una elevata probabilità di rimanere libera da crisi durante la gravidanza (84-92%).

Tuttavia, fino a 1/3 delle donne con epilessia presenta un incremento delle crisi in gravidanza. Questo aumento riconosce un'origine multifattoriale principalmente correlata sia alle modificazioni nella farmacocinetica dei FAE che alla scarsa aderenza alla terapia per la preoccupazione del rischio malformativo fetale.

Benché non comune, il rischio di lesioni e, raramente, di morte come conseguenza di una crisi è presente anche in gravidanza.

#### **2.4. Dosi dei FAE e monitoraggio dei livelli plasmatici in gravidanza**

Nel corso della gravidanza si determinano una serie di variazioni fisiologiche quali aumento di volume di distribuzione, riduzione della concentrazione delle proteine plasmatiche, incremento della clearance renale e del metabolismo epatico, che possono modificare assorbimento, distribuzione, metabolismo ed eliminazione dei farmaci antiepilettici. Da ciò risulta una tendenza della concentrazione plasmatica dei farmaci antiepilettici a diminuire in gravidanza. In particolare per lamotrigina, valutata in gruppi estesi di pazienti, questa riduzione è ben documentata e significativa; anche per levetiracetam l'evidenza di una riduzione della concentrazione plasmatica in gravidanza è solida. Altri farmaci antiepilettici risentono meno delle modificazioni farmacocinetiche prodotte dalla gravidanza.

Dati recenti suggeriscono inoltre che uno scarso controllo delle crisi e, addirittura la morte correlata all'epilessia, siano più comuni in pazienti che assumevano lamotrigina rispetto ad altre monoterapie in gravidanza. Pertanto, visto l'aumento di clearance della lamotrigina in gravidanza il monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche, viene considerato uno strumento utile per l'aggiustamento della dose. Considerati i dati di farmacocinetica, anche per levetiracetam valgono le stesse indicazioni al monitoraggio plasmatico.

Tendenzialmente, in condizioni di buon controllo delle crisi, gli aggiustamenti di dose di lamotrigina e levetiracetam vengono compiuti al fine di mantenere i livelli plasmatici in prossimità di quelli usuali della paziente prima della gravidanza.

Per altri farmaci antiepilettici, la cui farmacocinetica non è consistentemente modificata dalla gravidanza, il valore del monitoraggio plasmatico resta incerto, mentre resta ferma l'utilità del dosaggio plasmatico, quando vi è la preoccupazione di una tossicità del farmaco o di scarsa aderenza alla terapia.

#### **2.5. Complicazioni in gravidanza**

Nel cordone ombelicale di feti, le cui madri assumevano FAE induttori, è stata documentata la presenza di forme inattive di fattori della coagulazione vitamina K dipendenti. Il motivo di questo reperto non è stato chiarito, ma il rilievo in questi neonati di un'alta incidenza di sindrome emorragica neonatale e la normalizzazione dei fattori suddetti dopo somministrazione di vitamina K, ha giustificato la prassi di somministrare vitamina K alla fine della gravidanza. Esiste, comunque, un dibattito sulla reale necessità di questa misura, che potrebbe, potenzialmente, determinare l'incremento del rischio trombotico materno. Quest'indicazione, comunque, non sostituisce l'indicazione generale alla somministrazione intramuscolare di vitamina K alla nascita a tutti i neonati. Qualora sia prevedibile una nascita prematura, è comunemente consigliato, come prevenzione della sindrome da *distress* respiratorio neonatale, la somministrazione alla madre di beclometasone alla posologia di 24 mg, mentre nelle gestanti che assumono FAE induttori è consigliato di utilizzare un dosaggio doppio.

## **2.6. Travaglio e parto**

L'incidenza di complicanze della gravidanza quali contrazioni premature o parto pretermine è sovrapponibile a quella della popolazione generale. Le crisi convulsive e gli stati di male durante il travaglio, che possono causare asfissia fetale e compromettere la collaborazione della donna, sono eventi rari e generalmente preceduti da crisi in gravidanza.

La maggior parte delle donne con epilessia ha un travaglio normale e un parto vaginale a termine. Stress, dolore, deprivazione di sonno, disidratazione sono fattori che possono aumentare il rischio di crisi durante il travaglio e il parto. Circa il 3.5-5% delle donne con epilessia avrà una crisi durante il travaglio o il parto e tali crisi si verificano più spesso quando ci sono state crisi durante la gravidanza.

Vi è concordanza generale nel ritenere che l'epilessia di per sé non rappresenti un'indicazione al taglio cesareo e non vi sono evidenze che indichino che il taglio cesareo sia associato a migliori *outcome* di gravidanza nelle donne con epilessia. Un parto con cesareo elettivo può essere appropriato per donne con crisi tonico-cloniche frequenti o crisi focali prolungate nell'ultimo trimestre di gravidanza.

## **2.7. Rischi malformativi**

Le donne con epilessia hanno un rischio di avere un figlio con una malformazione congenita maggiore rispetto alle donne senza epilessia. Mentre l'epilessia non trattata non sembra associarsi a malformazioni congenite, malformazioni congenite maggiori o minori si verificano più comunemente in bambini di donne esposte a FAE in gravidanza.

Il rischio malformativo, che nella popolazione generale è del 2%, nella donna con epilessia è 2-3 volte superiore.

Gli effetti a lungo termine delle crisi materne sul feto non sono ben stabiliti, anche se, in linea teorica, l'ipossia e l'acidosi possono influenzare negativamente l'*outcome* fetale, soprattutto se le crisi sono frequenti e prolungate.

Le malformazioni congenite maggiori sono generalmente definite come anomalie strutturali di rilevanza chirurgica, medica, funzionale o estetica e si sviluppano entro le prime 8-10 settimane di gestazione. Sebbene l'eziologia dei difetti malformativi possa essere multifattoriale, l'associazione fra esposizione in utero a FAE e rischio malformativo fetale è ben documentata.

Nell'ambito dei singoli FAE vi è in letteratura consenso nell'identificare il valproato come quello a maggior impatto teratogeno con un rischio malformativo fetale variabile nei diversi studi dal 6 al 11%. Nell'ambito dei vecchi FAE, la carbamazepina e, nell'ambito dei nuovi, la lamotrigina sono invece associate ad un rischio malformativo minore, vicino a quello della popolazione generale. Fenitoina e fenobarbital sono associati ad un rischio variabile dal 3 al 7%. I dati relativi agli altri nuovi FAE sono ancora insufficienti per poter trarre delle conclusioni, anche se sono molto promettenti per levetiracetam.

Numerosi studi indicano un rischio malformativo maggiore quando il feto è esposto ad una politerapia piuttosto che ad una monoterapia; tuttavia recentemente è stato segnalato che il maggiore rischio di malformazione associato alla politerapia possa dipendere, piuttosto che dal numero di FAE, dall'inclusione nella associazione del valproato.

Nei figli di madri con epilessia in trattamento con FAE sono state segnalate malformazioni a carico di tutti gli organi e apparati senza una particolare associazione con uno specifico FAE ad eccezione che per la spina bifida rispetto al valproato e alla carbamazepina con una frequenza rispettivamente dell'1-2% e dello 0,5-1%; è stata segnalata anche un'associazione fra fenobarbital e malformazioni cardiache.

Esistono forti evidenze che il rischio malformativo fetale sia dose dipendente per valproato, carbamazepina e lamotrigina e le dosi giornaliere associate ad un minore rischio sarebbero < 600 mg/die per valproato e carbamazepina e < 200 mg/die per la lamotrigina.

In riferimento allo sviluppo post-natale l'esposizione in utero a valproato è stata associata a maggior rischio di sviluppare disturbi della sfera cognitiva (ritardo nella acquisizione e/o disturbi del linguaggio, difficoltà di memorizzazione e basso QI) e disturbi dello spettro autistico. Alla luce di ciò, nel 2014 l'EMA ha emanato un alert che invita a limitare l'uso del valproato nelle donne in età fertile e, qualora il suo utilizzo sia indispensabile, informare la paziente sui potenziali effetti del farmaco sul prodotto del concepimento. Nella popolazione generale l'assunzione di acido folico in epoca pre-concezionale riduce del 50-70% il rischio di difetti del tubo neurale e del 10-20% quello di altre malformazioni.

## **2.8. Allattamento**

I benefici del latte materno quali protezione dalle infezioni, corretto apporto dei nutrienti (grassi e proteine), fonte di acidi grassi a catena lunga, presenza di prebiotici per il normale sviluppo della flora batterica intestinale e riduzione del rischio di malattie croniche sono noti e indiscutibili e superano i potenziali rischi di ulteriore esposizione del neonato e del bambino ai farmaci antiepilettici. I farmaci antiepilettici attraversano la barriera della ghiandola mammaria in quantità inversamente proporzionale all'entità del loro legame con le proteine plasmatiche. Fenitoina, tiagabina e valproato hanno un forte legame proteico e quindi una minore tendenza ad attraversarla rispetto a carbamazepina, fenobarbital, lamotrigina, topiramato, zonisamide e soprattutto levetiracetam e gabapentin. Tuttavia i livelli plasmatici dei FAE del neonato dipendono anche dai meccanismi di farmaco eliminazione che non sono completamente sviluppati nelle prime fasi della vita. FAE che vengono eliminati lentamente pertanto possono tendere ad accumularsi anche se in misura modesta e segnalazioni di questo tipo hanno interessato etoscuccinimide, fenobarbital, primidone, e lamotrigina. È consigliabile pertanto l'osservazione clinica del bambino allattato al seno di una madre in trattamento con FAE. Dovrebbe essere consigliato, pertanto, rinunciare a tale opzione solo nel caso in cui si sospetti che la quota di FAE escreta con il latte possa causare effetti avversi nel lattante, quali irritabilità o sonnolenza. I FAE considerati a maggior rischio di tale azione sono fenobarbital, benzodiazepine e lamotrigina. È oggi possibile effettuare il dosaggio dei FAE anche nel latte materno. Esistono inoltre segnalazioni secondo le quali l'allattamento al seno non interferirebbe nello sviluppo neurocognitivo dei bambini.

### Raccomandazioni

Donne con epilessia dovrebbero:

- ricevere counselling prima di una gravidanza al momento della diagnosi di epilessia e ad intervalli regolari durante le visite di controllo, specialmente se assumono FAE
- essere rassicurate che avranno una gravidanza e un parto normali
- essere rivalutate per quanto riguarda la diagnosi e la terapia prima della gravidanza per ottimizzare, se necessario, il tipo di FAE o la sua dose
- essere informate circa la gravidanza e problemi legati all'epilessia, incluso smettere di fumare prima del concepimento.

Si dovrebbe consigliare alle donne affette da epilessia che ricercano una gravidanza o che sono nel primo trimestre l'assunzione di acido folico durante questo periodo per ridurre il rischio di malformazioni congenite maggiori.

Le donne che assumono sodio valproato dovrebbero sospendere il farmaco prima dell'inizio della gravidanza e dovrebbero esser avvertite che la supplementazione con acido folico riduce il rischio d'aborto spontaneo

La dose di acido folico è:

- 400 microgrammi al giorno per donne con epilessia che non ricevono trattamento farmacologico;
- 5 mg al giorno per donne con epilessia che ricevono FAE;
- 5mg al giorno per donne con epilessia che non assumono FAE, ma con anamnesi familiare o con pregresso neonato con difetto del tubo neurale;
- 5 mg al giorno per donne con epilessia che non assumono FAE ma con un BMI>30.

Visto che il controllo delle crisi in gravidanza è più probabile in donne le cui crisi erano controllate prima della gravidanza, si dovrebbe tentare di ottimizzare il controllo delle crisi prima della gravidanza (specialmente per le crisi generalizzate tonico-cloniche).

In gravidanza un aggiustamento di dose dei FAE dovrebbe essere considerato solo se c'è un cambiamento nella frequenza delle crisi o se si sospetta una tossicità (fanno eccezione lamotrigina e levetiracetam)

Visto che può essere necessario un aggiustamento della dose della lamotrigina in gravidanza, per evitare la tossicità post-partum, la dose dovrebbe essere ridotta all'inizio del puerperio.

Donne in gravidanza che assumono FAE induttori e che richiedono corticosteroidi per la prevenzione del distress respiratorio neonatale dovrebbero assumere dose doppia di betametazone/desametazone (48 mg in 12-24 ore).

Tutti i nati da madri con epilessia dovrebbero ricevere vitamina K (1 mg i.m.) alla nascita, a meno che non vi siano controindicazioni

La terapia antiepilettica deve essere continuata durante il travaglio e dopo il parto e le dosi non dovrebbero essere dimenticate. Se la donna non riesce ad assumere la terapia per via orale i FAE dovrebbero essere somministrati attraverso altre vie.

Una storia di epilessia non rappresenta di per sé un'indicazione al taglio cesareo. Il cesareo elettivo dovrebbe essere considerato se ci sono state crisi tonico-cloniche generalizzate frequenti o crisi focali prolungate nell'ultimo trimestre di gravidanza.

Le donne con epilessia dovrebbero essere informate che valproato è associate ad un più alto tasso di teratogenicità rispetto ad altri FAE.

Quando possibile, il valproato dovrebbe essere evitato durante la gravidanza.

Dati i rischi di morbilità e mortalità associati alle crisi (inclusa la SUDEP), i FAE non dovrebbero essere sospesi in gravidanza, a meno che non sia stato discusso con uno specialista.

### **3. MENOPAUSA**

È stata segnalata la possibilità d'insorgenza anticipata di menopausa nelle donne con crisi di più difficile controllo. La menopausa può essere, inoltre, un momento sia di modifica sia di comparsa delle manifestazioni epilettiche.

Condizioni da tenere sotto controllo nelle donne in menopausa in trattamento con FAE, sono l'osteoporosi e l'osteomalacia. Alcuni studi hanno segnalato che l'assunzione di FAE induttori e di acido valproico si associa a una ridotta massa ossea, mentre non è noto l'effetto sul metabolismo osseo dei FAE di più recente immissione in commercio. La patogenesi può essere molteplice, includendo l'accelerato catabolismo della vitamina D, il ridotto assorbimento del calcio e altre possibili interferenze dei FAE nei processi di sintesi e rimaneggiamento osseo. Come misura preventiva è consigliata una dieta ricca di calcio, ma non eccessivamente iperproteica, e un supplemento di vitamina D. Anche se non vi sono studi specifici, l'uso del cerotto di estrogeni è sconsigliato alle donne con epilessia, mentre, in caso di osteoporosi conclamata, non sembra vi siano sostanziali contro indicazioni per l'utilizzo di bifosfonati (American Academy of Neurology (AAN), 1998).

#### **Raccomandazioni**

Le donne dovrebbero essere consapevoli che le loro crisi potrebbero cambiare durante la menopausa.

La terapia ormonale sostitutiva dovrebbe essere prescritta seguendo le medesime indicazioni di una donna non affetta da epilessia.

## SINTESI

Gli aspetti organizzativo-assistenziali del PDTA Donna con epilessia riguardano:

1) L'accesso all'ambulatorio delle epilessie da parte di una donna con epilessia che presenta una problematica ginecologica.

È opportuno che tutte le donne affette da epilessia ed in trattamento con farmaci antiepilettici che programmano una gravidanza o sono già in gravidanza siano valutate da un neurologo con specifiche competenze in epilessia.

Se la donna è già in carico presso un ambulatorio gestito da specialisti esperti nel trattamento delle epilessie dovrebbero essere già state discusse le questioni riguardanti contraccezione, gravidanza e gestione della terapia antiepilettica. Nel caso che si ponga un problema ginecologico, la paziente deve poter accedere direttamente all'ambulatorio ginecologico.

Se la donna non ha particolari riferimenti, l'accesso all' ambulatorio ginecologico può essere richiesto dal medico di medicina generale al CUP territoriale (con richiesta di visita programmata o urgente). La paziente dovrebbe poter essere inviata a questo ambulatorio anche direttamente dal neurologo, se è in cura presso un neurologo senza specifiche competenze in epilessia.

2) La gestione delle questioni riguardanti contraccezione e gravidanza mediante la collaborazione dell'epilettologo con il ginecologo. Ogni ambulatorio gestito da specialisti esperti nel trattamento delle epilessie dovrebbe gestire le questioni riguardanti contraccezione e gravidanza in stretto collegamento con l'ambulatorio ginecologico.

3) Tutte le donne affette da epilessia ed in gravidanza dovrebbero essere prese in carico in un ambulatorio per le gravidanze a rischio ove possa ricevere una assistenza adeguata alla gestione della gravidanza (ecografie di II livello, ecc) e consentire quindi la possibilità di aborto terapeutico a scopo eugenetico anche dopo la XVI° settimana.

4) La gestione del travaglio e del parto di una donna con epilessia. Le fasi del travaglio e del parto, per la loro delicatezza, richiedono un livello assistenziale massimo per la garanzia della salute della donna e del bambino e quindi devono essere gestite, possibilmente, in strutture ospedaliere dotate, oltre che di rianimazione, anche di servizi di neurologia e neonatologia presenti h24.

Ulteriori informazioni sulle problematiche specifiche che concernono le donne con epilessia e sulle interazioni sono riportate **nell'allegato 8**

## Bibliografia

Artama M, Auvinen A, Raudaskoski T, Isojärvi I, Isojärvi J. Antiepileptic drug use of women with epilepsy and congenital malformations in offsprings. *Neurology*. 2005 Jun 14;64(11):1874-8.

Battino D, Tomson T, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Sabers A, et al. Seizure control and treatment changes in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Epilepsia* 2013;54(9):1621-7.

Betts T, Fox C. Proactive pre-conception counselling for women with epilepsy-is it effective? *Seizure* 1999;8(6):322-7.

Brodie MJ, Mintzer S, Pack AM, Gidal BE, Vecht CJ, Schmidt D. Enzyme induction with antiepileptic drugs: Cause for concern? *Epilepsia* 2013;54(1):11-27.

Campbell E, Devenney E, Morrow J, Russell A, Smithson WH, Parsons L, et al. Recurrence risk of congenital malformations in infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsia* 2013;54(1):165-71.

Clark MK, Sowers M, Levy B, Nichols S. Bone mineral density loss and recovery during 48 months in first-time users of depot medroxyprogesterone acetate. *Fertil Steril* 2006;86(5):1466-74.

EURAP Study Group. Seizure control and treatment in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Neurology* 2006;66(3):354-60.

Fairgrieve SD, Jackson M, Jonas P, Walshaw D, White K, Montgomery TL, et al. Population based, prospective study of the care of women with epilepsy in pregnancy. *BMJ* 2000;321(7262):674-5.

Gaffield ME, Culwell KR, Lee CR. The use of hormonal contraception among women taking anticonvulsant therapy. *Contraception* 2011;83(1):16-29.

Harden CL, Hopp J, Ting TY, Pennell PB, French JA, Hauser WA, et al. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy - focus on pregnancy (an evidence-based review): obstetrical complications and change in seizure frequency. report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society *Neurology* 2009;73(2):126-32. (a)

Harden CL, Pennell PB, Koppel BS, Hovinga CA, Gidal B, Meador KJ, et al. Management issues for women with epilepsy-focus on pregnancy (an evidence-based review): III. Vitamin K, folic acid, blood levels, and breast-feeding: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia* 2009;50(5):1247-55. (b)



Holmes LB, Harvey EA, Coull BA, Huntington KB, Khoshbin S, Hayes AM, et al. The teratogenicity of anticonvulsant drugs. *N Engl J Med* 2001;344(15):1132-8.

Kjaer D, Horvath-Puho E, Christensen J, Vestergaard M, Czeizel AE, Sorensen HT, et al. Antiepileptic drug use, folic acid supplementation, and congenital abnormalities: a population-based case-control study. *BJOG* 2008;115(1):98-103.

Meador K, Reynolds MW, Crean S, Fahrbach K, Probst C. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res* 2008;81(1):1-13.

Morrow J, Russell A, Guthrie E, Parsons L, Robertson I, Waddell R, et al. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77(2):193-8.

Pashley S, O'Donoghue MF. The safety of anti-epileptic drug regimens: a qualitative study of factors determining the success of counselling women before conception. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2009;35(3):153-6.

Reisinger TL, Newman M, Loring DW, Pennell PB, Meador KJ. Antiepileptic drug clearance and seizure frequency during pregnancy in women with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2013;29(1):13-8.

Shorvon SD, Tallis RC, Wallace HK. Antiepileptic drugs: coprescription of proconvulsant drugs and oral contraceptives: a national study of antiepileptic drug prescribing practice. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72(1):114-5.

Sidhu J, Job S, Singh S, Philipson R. The pharmacokinetic and pharmacodynamic consequences of the co-administration of lamotrigine and a combined oral contraceptive in healthy female subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2006;61(2):191-9.

Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout, Perucca E, Sabers A, Thomas SV, Vaida F; EURAP Study Group Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. *Lancet Neurol*. 2018 April; pii: S1474-4422(18)30107-8. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30107-8.

## c. L'epilessia nel paziente anziano

### Introduzione

Nei Paesi occidentali l'epilessia ha un picco di incidenza nell'età avanzata. L'incidenza annuale è 85.9 per 100.000 nella fascia di età 65-69 anni e 135 per 100.000 negli ultraottantenni.

La diagnosi di epilessia può essere particolarmente difficile in questo gruppo di pazienti. Gli anziani affetti da epilessia hanno un tasso di mortalità 2-3 volte più elevato rispetto ai soggetti di pari età non affetti.

### Fattori eziologici

Le malattie neurodegenerative e le demenze rappresentano la causa del 10-20% delle epilessie nell'anziano; i pazienti con malattia di Alzheimer hanno una probabilità di crisi fino a 10 volte maggiore dei soggetti di pari età non affetti. Sempre più consolidati dati di letteratura suggeriscono anche di monitorare il paziente anziano cognitivamente integro con prime crisi per quanto riguarda l'insorgenza di deficit cognitivi, per la possibilità di una relazione bidirezionale tra epilessia e demenza, cioè, non solo, come noto, la demenza è causa di epilessia, ma anche l'epilessia potrebbe rappresentare l'inizio di una demenza.

Le malattie cerebrovascolari e l'ictus costituiscono il fattore eziologico più comune dell'epilessia nell'anziano e rendono conto di circa il 50% dei casi.

Pertanto, nell'anziano con prime crisi epilettiche sono importanti sia lo screening cognitivo, sia la valutazione dei fattori di rischio cerebrovascolare.

Percentuali inferiori al 5-8% sono le epilessie correlate ai traumi e ai tumori.

Resta infine un 30% di epilessie ad esordio in età anziana non spiegate dal punto di vista eziologico.

### Presentazione della epilessia

Le caratteristiche di presentazione delle crisi e dell'epilessia possono essere diverse in età avanzata. Gli anziani, rispetto ai soggetti più giovani, più frequentemente hanno crisi durante il sonno, crisi focali senza generalizzazione, un'eziologia sintomatica remota, anomalie focali all'EEG, una lesione epilettogena alla neuroimmagine. Le crisi focali complesse rappresentano il più comune tipo di crisi nell'anziano, ma la loro semiologia è spesso differente da quella classica, possono mancare l'aura o gli automatismi e questo condurre ad ritardo nella diagnosi o ad una misdiagnosi. A complicare ancora vi può essere l'assenza di testimoni da intervistare in un anziano che vive solo o la fluttuazione dei livelli cognitivi quando vi è una demenza in comorbidità.

### Trattamento

Nel paziente anziano la scelta del farmaco antiepilettico può essere complessa:

La farmacodinamica presenta caratteristiche peculiari. Vi è una maggior suscettibilità recettoriale ad alcuni effetti collaterali neurotossici dei farmaci antiepilettici e quindi una maggior probabilità di effetti avversi.

La farmacocinetica anche presenta peculiarità di assorbimento, distribuzione, metabolismo ed eliminazione:

- L'assorbimento può essere ridotto, anche se non in maniera significativa.
- Le modificazioni fisiologiche relative all'invecchiamento alterano i volumi di

distribuzione dei farmaci (rapporto massa grassa/massa magra, riduzione acqua corporea, riduzione albuminemia), aumentando il volume di distribuzione dei farmaci lipofili, la concentrazione plasmatica dei farmaci idrofili e la frazione libera dei farmaci altamente legati alle proteine.

- I pazienti anziani inoltre presentano spesso patologie associate che possono alterare il metabolismo e l'escrezione del farmaco.

In tabella sono riportate le alterazioni fisiologiche che si verificano con l'età e le conseguenti modificazioni della cinetica dei farmaci.

<b>Parametro</b>	<b>Cambiamento fisiologico</b>	<b>Effetto farmacocinetico</b>
Assorbimento	Aumento pH gastrico Svuotamento gastrico ritardato Diminuito flusso ematico splancnico Ridotta superficie di assorbimento Ridotta mobilità gastrointestinale	Lieve riduzione dell'assorbimento
Distribuzione	Aumento del grasso corporeo  Riduzione della massa magra Riduzione dell'acqua corporea totale  Riduzione albumina serica  Aumento della alfa1-glicoproteina acida	Aumento volume distribuzione e emivita di farmaci lipofili  Aumento concentrazione plasmatica di farmaci idrofili Aumento della frazione libera nel plasma di farmaci acidi altamente legati alle proteine Riduzione frazione libera nel plasma di farmaci basici
Metabolismo	Riduzione flusso ematico epatico	Metabolismo di primo passaggio meno efficace
Eliminazione	Riduzione flusso ematico renale  Riduzione filtrazione glomerulare	Eliminazione renale dei farmaci ridotta in percentuali diverse

(Modificata da Shi et al. [Age-related changes in pharmacokinetics. Current Drug Metabolism. 2011; 12:601-610])

Nel paziente anziano coesistono spesso più patologie tra cui frequentemente disturbi cardiovascolari e disturbi cognitivi e conseguentemente questi pazienti sono trattati con più farmaci. Ciò comporta una maggior possibilità di effetti avversi, in particolare cognitivi, motori e idiosincrasici e di interazioni farmacocinetiche.

Il paziente anziano ha una maggior probabilità di osteoporosi e disturbi dell'umore. Ciò può essere aggravato da alcuni farmaci antiepilettici.

La scelta della terapia antiepilettica nel paziente anziano, più che in altre fasce di età, sarà orientata verso molecole che mostrano un buon profilo di tollerabilità e con scarsa

probabilità di interazioni farmacocinetiche con le terapie già assunte.

I farmaci di nuova generazione in linea di massima sono preferibili rispetto ai farmaci di prima generazione.

La titolazione del farmaco dovrà essere effettuata più lentamente che nei pazienti più giovani. Quando possibile è preferibile una monoterapia; in alternativa, se il controllo delle crisi non è completo, può essere necessaria una biterapia. In tal caso una attenzione maggiore va posta al problema delle interazioni.

### **Percorsi diagnostico-terapeutici per il paziente anziano**

Per il paziente anziano si possono distinguere tre scenari:

- **Il paziente anziano che accede in PS per una prima crisi epilettica.** In questi casi possono essere presenti tre condizioni. Può trattarsi di un paziente A) in cui si identifica una causa acuta in atto (ictus, neoplasia, squilibrio metabolico, assunzione di farmaci epilettogeni, sospensione di benzodiazepine, barbiturici, alcol etc.) B) in cui si identifica una patologia pregressa, di cui l'epilessia possa essere sintomatica (esiti di ictus o trauma, etc) C) nessuna causa è identificabile.

Nel caso (A) è indicato il trattamento della patologia acuta come ad esempio la stabilizzazione dell'ictus, l'eventuale trattamento chirurgico della neoplasia; la correzione dello squilibrio metabolico, la cessazione dell'abitudine all'alcol, la sospensione dei farmaci epilettogeni

Nel caso di crisi sintomatica acuta non associata ad una lesione cerebrale, l'attenzione dovrebbe essere diretta alla correzione del fattore che ha causato la crisi e la terapia antiepilettica dovrebbe essere limitata alla fase acuta.

Nel caso (B) in seguito alla valutazione neurologica viene in linea di massima iniziata una terapia antiepilettica.

Nel caso (C) è consigliabile un percorso di approfondimento diagnostico sia in ambito vascolare (ecocolordoppler CV, ecocardiogramma, Holter ECG) che in ambito geriatrico/neurologico per valutazione cognitiva e funzionale ed eventuali esami specifici (EEG) e neuroradiologici di secondo livello (RM, etc).

La decisione se intraprendere una terapia antiepilettica sarà da valutare in occasione di visita neurologica ambulatoriale, una volta concluso questo iter.

Potrebbe in questo caso essere utile una interazione con altre figure mediche, in particolare con il cardiologo, sia per problemi di diagnosi differenziale, sia per decisioni terapeutiche condivise.

Per lo stato epilettico vedasi PDTA relativo al trattamento dello stato epilettico.

- **Il paziente anziano affetto da epilessia già diagnosticata e seguito ambulatorialmente, con nuova patologia per la quale sia necessaria terapia.** Il paziente anziano, affetto da epilessia e già seguito in ambulatorio neurologico, può necessitare di modificazioni terapeutiche per le comorbidità che possono sopravvenire in età anziana. In tal caso potrebbe essere utile una valutazione con eventuale presa in carico geriatrica (policomorbidità), o una interazione con gli specialisti che seguono le patologie in comorbidità.
- **Il paziente anziano che presenta una crisi epilettica nell'ambito di altra patologia cronica già in trattamento.** Se nell'ambito di una patologia cronica il paziente presenta una crisi epilettica la scelta della terapia antiepilettica dovrebbe essere

valutata in ambiente neurologico. In questo caso l'interazione del neurologo avverrà con le figure che già seguono le patologie del paziente.

### **Qualità di vita nel paziente anziano con epilessia**

Nonostante la notevole importanza attribuita alla qualità della vita nel trattamento dell'epilessia, questo aspetto ha finora riguardato poco gli anziani epilettici. Gli studi sono eterogenei e i dati disponibili suggeriscono che, sebbene gli anziani possano sostenere bene la malattia epilettica, si possono tuttavia sentire stigmatizzati da questa condizione.

**Nell'allegato 9** è riportata una flow chart per il trattamento del paziente anziano.

#### **Raccomandazioni fornite dalle linee guida**

Evitare di discriminare i pazienti anziani. Bisogna erogare lo stesso tipo di prestazioni e trattamenti riservati alla popolazione generale

Per la scelta della terapia, bisogna porre particolare attenzione agli aspetti farmacocinetici e farmacodinamici.

In linea di massima sono sufficienti dosaggi più bassi rispetto all'adulto

#### **SINTESI**

Ogni persona anziana che presenti episodi di sospetta natura epilettica deve effettuare un iter diagnostico che prenda in considerazione la diagnosi differenziale con patologie frequenti in età avanzata (es. sincopi e delirium). Spesso è opportuno un approccio integrato che veda coinvolti vari professionisti quali il neurologo, il medico di medicina generale, il geriatra, il cardiologo.

Possono essere necessarie indagini tese a valutare eventuali disturbi cognitivi (valutazione neurologica o geriatrica) e/o fattori di rischio cerebrovascolare (valutazione del medico di medicina generale e/o del cardiologo).

La opportunità e la scelta di una terapia antiepilettica vanno valutate in ambito specialistico (neurologo).

### **Bibliografia**

Brodie MJ, Elder AT, Kwan P. Epilepsy in later life. *Lancet Neurol* 2009;8(11):1019-30.

Cloyd J, Houser W, Towne A, Ramsay R, Mattson R, Gilliam F, Walczak T. Epidemiological and medical aspects of epilepsy in the elderly. *Epilepsy Res.* 2006 Jan;68 Suppl 1:S39-48.)

Irizarry MC, Jin S, He F, Emond JA, Raman R, Thomas RG, et al. Incidence of new-onset seizures in mild to moderate Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2012;69(3):368-7.

Jankovic SM, Dostic M. Choice of antiepileptic drugs for the elderly: possible drug interactions and adverse effects. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2012 Jan;8(1):81-91.

Lawn N, Kelly A, Dunne J, Lee J, Wesseldine A. First seizure in the older patient: clinical features and prognosis. *Epilepsy Res* 2013;107(1-2):109-14

Martin R, Vogtle L, Gilliam F, Faught E. Health-related quality of life in senior adults with epilepsy: what we know from randomized clinical trials and suggestions for future research. *Epilepsy Behav* 2003;4(6):626-34.

Pugh MJ, Copeland LA, Zeber JE, Cramer JA, Amuan ME, Cavazos JE, et al. The impact of epilepsy on health status among younger and older adults. *Epilepsia* 2005;46(11):1820-7

Schmidt D, Schachter SC. Drug treatment of epilepsy in adults. *BMJ.* 2014 Feb 28;348:g254.

Shi S, Klotz U. Age-related changes in pharmacokinetics. *Current Drug Metabolism.* 2011; 12:601-610.

Tagliatela M. Principi di farmacologia geriatrica. In: Annunziato L, Di Renzo G, editors. "Trattato di Farmacologia". Idelson-Gnocchi. 2014. pp1596-1606

Tallis R, Boon P, Perucca E, Stephen L. Epilepsy in elderly people: management issues. *Epileptic Disord.* 2002 Oct;4 Suppl 2:S33-9.

Wallace H, Shorvon S, Tallis R. Age-specific incidence and prevalence rates of treated epilepsy in an unselected population of 2,052,922 and age-specific fertility rates of women with epilepsy. *Lancet* 1998;352(9145):1970-3

## CAPITOLO QUINTO – L'epilessia nella Emergenza /Urgenza

- a. Prima crisi nell'adulto in emergenza/urgenza e stati epilettici
- b. Il paziente in ospedale

### a. Prima crisi nell'adulto in Emergenza/Urgenza e stati epilettici. L'emergenza territoriale

L'infermiere della centrale operativa del 118 che riceve una chiamata di soccorso per un paziente con crisi convulsive, dovrebbe dare istruzioni specifiche nell'attesa del soccorso che possono essere così sintetizzate.

#### - Istruzioni specifiche

- Se crisi in atto:
  - allontanare dal paziente suppellettili od oggetti con cui potrebbe ferirsi;
  - non tentare di contenerlo;
  - non forzare l'apertura della bocca, né mettere in bocca del paziente alcunché.
- Se crisi risolta:
  - controllare se respira;
  - posizionare il paziente sul fianco in caso di perdita di coscienza.

*Rif. Sistema "Dispatch" Regione Toscana. Ricezione e gestione delle richieste telefoniche di soccorso sanitario*

### a. L'intervento del 118

Uno schema delle procedure che deve adottare il medico del 118 è presente nell'Allegato 10. Le seguenti indicazioni si riferiscono esclusivamente agli interventi in cui viene inviato un mezzo di soccorso con medico a bordo

Situazione all'arrivo del 118 a seguito di una chiamata per crisi convulsiva.

Quando vi è il sospetto di una crisi epilettica è necessario acquisire adeguate informazioni anamnestiche ed eseguire un rapido esame obiettivo generale e neurologico.

È bene ricordare che un attacco epilettico può esordire anche senza le caratteristiche crisi convulsive e che la patologia epilettica va posta in diagnosi differenziale anche con altri episodi di perdita di coscienza.

Vengono qui descritti sei possibili scenari

1. *Crisi tonico-clonica risolta*: all'arrivo del 118, il paziente ha ripreso coscienza. Parametri vitali e condizione clinica analoga a quella precedente la crisi (anche da colloquio con i familiari).
  - a. Prima crisi possibilmente o sicuramente epilettica di tipo tonico-clonico, non è necessario alcun trattamento. Opportuno il trasporto del paziente in DEA.
  - b. Recidiva certa di crisi convulsiva tonico-clonica: non è necessario alcun trattamento. Il medico del 118 può decidere se è opportuno o meno il ricovero. Se decide di non ricoverare il paziente in DEA consiglia al paziente di consultare il prima possibile il MMG che lo invierà a controllo neurologico con livello di urgenza appropriato al contesto clinico.
2. *Crisi tonico-clonica risolta ma persistenza di sintomi neurologici*
  - a. Crisi risolta ma il paziente è confuso e/o le condizioni cliniche sono cambiate rispetto a quelle precedenti l'evento. Nessuna terapia. Opportuno il trasporto in DEA.
  - b. Crisi risolta ma all'arrivo del 118, il paziente è in coma postcritico: valutare ABC, protezione del rachide cervicale se c'è stato trauma, valutare PA, FC, glicemia, SatO<sub>2</sub>, ECG, temperatura, eseguire esame obiettivo generale e neurologico con valutazione del coma. È fondamentale rilevare informazioni sulla semeologia e la durata della crisi e sulla terapia in atto. È indicato il trasporto in Presidio con TC cranio e terapia intensiva.
3. *Crisi tonico-cloniche ripetute al domicilio*. Nell'intervallo il paziente ha ripreso coscienza.
  - a. Trasporto in DEA di un ospedale dotato di terapia intensiva e TC cranio.

Se vi sono elementi per ritenere che vi sia un elevato rischio di recidiva (ad esempio sulla base di dati anamnestici), si possono somministrare farmaci per via venosa, se questa è rapidamente disponibile:

Lorazepam, alla dose di 0.1 mg/kg; dose massima 4 mg in due minuti  
Midazolam, alla dose di 0,15-0,2 mg/Kg; dose massima 10 mg
  - b. Se via venosa non disponibile si può somministrare Midazolam 10 mg per via intramuscolare (utilizzando la soluzione per via venosa). Il Midazolam può essere somministrato per via intranasale utilizzando un apposito device (atomizzatore) utilizzando la stessa formulazione e le stesse dosi indicate per la via endovenosa.

Il midazolam, attraverso l'utilizzo di formulazioni appropriate, può essere somministrato anche utilizzando la via oromucosale.

**In alternativa** si può somministrare (ev, im, in) diazepam alla dose 0,5 mg ripetibile fino ad un massimo di 5 mg nei bambini fino a 3 anni, ed ad un massimo di 10 mg nei bambini di età maggiore. Negli adulti alla dose di 1 mg ripetibile fino alla dose massima di 20 mg. Nel soggetto anziano può essere opportuno non superare la dose massima di 5mg.
4. *Crisi tonico-cloniche che si ripetono senza ripresa di coscienza o crisi che persiste all'arrivo del 118*. (Stato epilettico incipiente):
  - a. Valutazione ABCD
  - b. Valutare se Inserire catetere per accesso venoso



- c. Eseguire glicemia
  - d. Monitoraggio ECG, O2, pressione arteriosa
  - e. Somministrare glucosio 33% se glicemia bassa
  - f. Per la terapia specifica, vedi il paragrafo precedente
  - g. Ricovero urgente nel DEA di un ospedale dotato di terapia intensiva e TC ove sia eventualmente possibile eseguire una consulenza neurologica ed un EEG
5. *Crisi non convulsiva o crisi focali motorie singole.* Il paziente non ha mai perso coscienza oppure la ha persa ma questa è stata recuperata in modo rapido e completo. Le condizioni cliniche sono uguali a quelle precedenti l'evento.
- a. Prima crisi. Non è necessario alcun trattamento. Opportuno il trasporto in DEA.
  - b. Recidiva di crisi focale in paziente con epilessia nota. Il medico del 118 può decidere se è opportuno il trasporto in DEA. Nel caso contrario affida il paziente al curante che lo invierà a controllo neurologico con livello di urgenza appropriato al contesto clinico.
6. *Crisi non convulsive o crisi focali motorie che si ripetono e/o condizioni cliniche persistentemente modificate rispetto a quelle precedenti la crisi.* Opportuno il trasferimento in DEA. In casi particolari di pazienti con epilessia nota in cui un trattamento con benzodiazepine provoca l'arresto delle crisi e conseguentemente il recupero delle condizioni cliniche precedenti le crisi può essere indicato affidare il paziente al curante che lo invierà a controllo neurologico con livello di urgenza appropriato al contesto clinico.

## **b. Il paziente in ospedale**

La sintomatologia critica che conduce il paziente in DEA può essere di tipo motorio o non motorio. In ambedue le situazioni la sintomatologia può essere in atto oppure anamnestica.

Vengono qui descritti sette diversi scenari.

### **1. Crisi tonico-clonica generalizzata singola**

La diagnosi di crisi epilettica è fatta sulla base di elementi anamnestici e dell'esame obiettivo del paziente.

Indagini da effettuare nel DEA

Esami di laboratorio indicati in un paziente che si presenta in DEA con una prima crisi tonico-clonica: esami routine con particolare riferimento alla glicemia agli elettroliti (sodio e calcio) ed alla creatin fosfo kinasi (CPK). Valutare se eseguire una alcoolemia. Per i pazienti con epilessia nota ed in trattamento con antiepilettici che hanno presentato una recidiva delle loro crisi, è consigliato effettuare un prelievo per la determinazione dei livelli plasmatici degli antiepilettici. Questo esame può essere utile sia per valutare la aderenza del paziente alle terapie, che per capire se una eventuale ricaduta può essere attribuibile ad una riduzione delle concentrazioni e quindi dell'efficacia del farmaco (ad esempio interazioni farmacocinetiche).

Elettrocardiogramma: eseguire ECG a 12 canali.

Puntura lombare: in assenza di febbre o altri elementi clinici tali da far sospettare una diagnosi di meningite o encefalite, l'esecuzione della puntura lombare non è indicata. Vi è evidenza a favore della esecuzione di una puntura lombare (dopo aver eseguito una TC

cranio) per i pazienti immunocompromessi che hanno avuto una prima crisi epilettica anche se questi sono afebrili.

Indagini neuroradiologiche: dopo una crisi epilettica una TC cranio in urgenza è sempre eseguita con l'eccezione di quei pazienti affetti da epilessia nota che hanno avuto crisi a causa di una ridotta o irregolare assunzione degli antiepilettici. La RMN encefalo dopo una prima crisi epilettica (qualunque tipo) viene eseguita non in urgenza e viene generalmente richiesta dal neurologo.

Indagini neurofisiologiche. Un esame EEG dovrebbe essere eseguito in tempi ragionevolmente rapidi (possibilmente entro 24 ore) nei pazienti affetti da prima crisi epilettica sia per supportare la diagnosi che per definire il rischio di ricorrenza ed il tipo di epilessia.

Trattamenti farmacologici. Per i pazienti che hanno avuto una prima crisi epilettica, a meno di situazioni particolari, la decisione di iniziare o meno una terapia deve essere concordata con il neurologo di riferimento. Per i pazienti affetti da epilessia nota che hanno avuto una recidiva durante un trattamento con farmaci antiepilettici bisogna continuare la somministrazione dei farmaci precedentemente assunti. Preferibilmente dopo consulenza (anche solo telefonica) con la neurologia di riferimento, si può procedere ad una variazione della terapia (incremento delle dosi). Per i pazienti che hanno avuto una recidiva in corso di sospensione della terapia antiepilettica o per assunzione irregolare della terapia, viene di massima prescritta la terapia precedente la variazione terapeutica.

Dopo una crisi isolata, un eventuale ricovero ospedaliero non è considerato in linea di massima necessario. Tuttavia, per i pazienti che hanno presentato una prima crisi, soprattutto se vi è il sospetto che questa/e siano causate da patologie che necessitano di indagini in tempi rapidi, o se sussistono condizioni che complicano il quadro clinico (presenza di comorbidità), può essere opportuno procedere ad un ricovero in neurologia o anche in reparto medico purché in questo sia possibile disporre di consulenza neurologica.

In tutti i pazienti che hanno presentato una prima crisi epilettica è opportuna la valutazione del neurologo in pronto soccorso. Se il neurologo non è disponibile nel presidio ospedaliero dovrebbe essere disponibile un controllo ambulatoriale in tempi brevi presso la struttura neurologica di riferimento. Altrettanto dovrebbe essere fatto nella eventualità di una recidiva critica in paziente con epilessia nota. Bisognerebbe predisporre in tutti gli ospedali modalità strutturate attraverso le quali il DEA può prenotare, nel caso di una paziente con una prima crisi epilettica, un controllo neurologico che dovrebbe essere effettuato al massimo entro 15 giorni. Nel caso di un paziente con epilessia nota, l'urgenza con cui dovrà essere effettuata la visita neurologica è decisa dal medico DEA in relazione al contesto clinico. Nei grossi presidi ospedalieri, qualora fossero predisposte dalle U.O. di neurologia ambulatori orientati ad una valutazione rapida dei pazienti che hanno avuto una prima crisi (*first seizure clinic*), dal DEA dovrebbero essere prenotate visite neurologiche urgenti presso questi ambulatori.

## **2. Crisi tonico-cloniche ripetute, crisi subentranti, stato epilettico "incipiente"**

Se le crisi tonico-cloniche si ripetono al domicilio del paziente oppure in autoambulanza o all'arrivo nel dipartimento di emergenza bisogna prendere nota del tempo di esordio delle crisi e registrare tutti i trattamenti effettuati in precedenza. Ciò perché se le crisi si ripetono nel tempo la suscettibilità ai trattamenti farmacologici si riduce. La conoscenza della durata delle crisi e dei trattamenti effettuati in precedenza è utile per formulare la diagnosi differenziale tra crisi singola prolungata, crisi ripetute e stato epilettico (una crisi la cui durata è superiore a 5 minuti).

In questi casi si devono effettuare tutti gli esami di routine ed emogasanalisi ed è opportuno conservare 5 ml di siero e 50 ml di urine per eventuali ulteriori indagini, incluse indagini tossicologiche, in particolare se la causa delle crisi tonico-cloniche non è certa. Radiografia o ecografia del torace per eventuale ab ingestis. Altre indagini possono essere eseguite in relazione alle circostanze cliniche.

Le procedure diagnostiche ed il trattamento possono variare in relazione a due differenti scenari.

a) Primo episodio che esordisce come crisi tonico-cloniche subentranti

b) Episodi di crisi subentranti in pazienti affetti da epilessia già nota. In alcuni di questi casi può trattarsi di forme gravi di epilessia che presentano episodi ripetuti di aggravamento della frequenza delle loro crisi. In alcuni di questi pazienti potrebbe essere opportuno che siano predisposti schemi di trattamento concordati con gli specialisti che hanno in cura i pazienti in modo tale che in emergenza si sappia già quali procedure adottare. Quando possibile, è opportuna l'immediata consulenza neurologica.

Per quanto riguarda la terapia, il trattamento farmacologico consiste nella somministrazione intravenosa di benzodiazepine (si veda sezione precedente) e se queste non risultano rapidamente efficaci, nell'iniziare un trattamento con farmaci antiepilettici che possono essere rapidamente titolati alle dosi efficaci. A meno di casi particolari, gli antiepilettici dovrebbero essere somministrati per via intravenosa. La formulazione intravenosa è disponibile per 5 farmaci antiepilettici: brivaracetam, fenitoina, fenobarbital, lacosamide, levetiracetam, valproato. Solo per la fenitoina è riportata nella scheda tecnica la indicazione al trattamento nello stato epilettico. Viceversa le linee guida recenti non danno una indicazione specifica su quale di questi farmaci usare in questa condizione e indicano per la scelta quattro possibili alternative: fenitoina, valproato, levetiracetam, lacosamide. In alcune linee guida molto recenti è sconsigliato l'uso di fenitoina come prima scelta

Appena possibile, i farmaci antiepilettici dovrebbero essere somministrati per via orale. La durata del trattamento orale dipende dalla causa che ha determinato le crisi. Se le crisi sono sintomatiche ad un danno cerebrale acuto, la durata dovrebbe essere in linea di massima limitata (da 15 giorni a qualche settimana). Altrimenti (crisi sintomatiche remote) la terapia deve essere assunta cronicamente e comunque valutata da un neurologo nel contesto di un setting ambulatoriale.

### **3. Stato Epilettico (SE) tonico-clonico "stabilito".**

Se le crisi tonico-cloniche si ripetono al momento dell'arrivo del paziente in DEA anche dopo la somministrazione intravenosa di benzodiazepine e senza che vi sia stato recupero dello stato di coscienza, il paziente presenta uno stato epilettico convulsivo che può essere definito "STABILITO"

Eseguire tutte le valutazioni generali descritte nella sezione precedente (Valutazione ABC, inserire catetere per accesso venoso, SatO<sub>2</sub>, eseguire glicemia, monitoraggio ECG, gas analisi, pressione arteriosa). Somministrare glucosio 33% se glicemia bassa o ignota.

Eseguire prelievo ematico anche per troponina, screening sostanze di abuso, e dosaggio antiepilettici (se paziente già in terapia con questi farmaci) oltre la routine già prevista.

Se presente nell'ospedale, è opportuna la immediata consulenza neurologica. La non disponibilità del neurologo non deve comunque ritardare il trattamento con farmaci di 2° linea.

Trattamento farmacologico: procedere alla somministrazione di antiepilettici per via venosa. Vi sono 4 opzioni possibili

- 1) Valproato: 20-40 mg/kg (in 10-15 minuti), se le crisi persistono nelle ore successive, si possono somministrare altri 20 mg/kg
- 2) Fenitoina: 18-20 mg/kg con velocità di infusione di 50 mg/min (monitoraggio ECG), se le crisi persistono si possono somministrare ulteriori 5-10 mg/kg).
- 3) Levetiracetam: 1000-3000 mg, se le crisi persistono, somministrare altri 1000-3000 mg
- 4) Lacosamide: 200-400 mg (in alcuni minuti), se le crisi persistono aggiungere 200 mg in circa 10 minuti (monitoraggio ECG).

Recentemente è entrato in commercio un nuovo antiepilettico, il brivaracetam, di cui è disponibile una formulazione intravenosa. Al momento, i dati di letteratura sono ancora insufficienti per proporre anche questo farmaco in questa condizione a meno che il paziente non sia già in terapia con questo farmaco e si ritenga di dover continuare la sua somministrazione.

La scelta del trattamento da effettuare è complessa e deve essere fatta tenendo conto delle eventuali comorbidità del paziente e del profilo di tollerabilità di ciascun farmaco. Contemporaneamente alla somministrazione degli antiepilettici valutare se opportuno somministrare midazolam: 0.2 mg/kg, ripetere 0.2-0.4 mg/kg ogni 5 minuti (dose massima 2 mg/Kg). Dose di mantenimento 0.05-2.9 mg/kg/ora.

Predisporre assistenza respiratoria e chiedere consulenza del rianimatore.

Se il paziente non recupera coscienza (GCS inferiore a 8), predisporre per esecuzione di EEG. L'esame dovrebbe essere eseguito il prima possibile e comunque in tutti i casi se il paziente non recupera coscienza per oltre 120 minuti.

In seguito a questi trattamenti lo stato epilettico convulsivo può essere controllato (le crisi cessano ed il paziente recupera gradualmente coscienza), in tal caso continuare la somministrazione degli antiepilettici passando gradualmente alla via orale e predisporre trasferimento in reparto medico (possibilmente neurologia).

#### **4. Stato Epilettico tonico-clonico refrattario**

Qualora le crisi tonico-cloniche si ripetano nonostante le terapie somministrate oppure il paziente non sia cosciente e l'EEG evidenzia una attività parossistica di tipo critico (stato epilettico "sottile") il paziente si trova nella condizione di SE "REFRATTARIO". Questa condizione può verificarsi già dopo un'ora dall'accesso del paziente in DEA se tutti i trattamenti precedenti sono stati eseguiti nei tempi previsti.

Valutare le condizioni generali e predisporre il trasferimento del paziente in reparto di terapia intensiva. La valutazione deve tener conto delle condizioni di airway, breathing and circulation (A,B,C) con intubazione orotracheale e ventilazione assistita-controllata in normo-lieve ipocapnia con monitoraggio cardiaco e pressorio cruento.

Predisporre monitoraggio EEG, idealmente in continuo.

Se la causa dello SE non è nota, cercare di identificare la causa.

Eseguire TC cranio e rachicentesi.

Se sospetto di encefalite, d'accordo con infettivologo, iniziare terapia antibiotica a largo spettro e antivirale (es. vancomicina + Ceftriaxone + aciclovir previa raccolta campioni biologici per esami culturali con antibiogramma e virologici).

Se sospetto di encefalite autoimmune richiedere autoanticorpi nel siero e nel liquor e valutare la somministrazione di terapia steroidea ad alta dose (si veda oltre per dettagli).

Eseguire RM encefalo appena possibile.

Per quanto riguarda la terapia, continuare la somministrazione dei farmaci antiepilettici per via intravenosa. Eventuale somministrazione di altri farmaci antiepilettici anche attraverso il sondino naso-gastrico su consulenza neurologica.

Valutare se continuare somministrazione di midazolam ev: 0.06 to 0.4 mg/kg per ora (1 to 7 mcg/kg/minuto).

*oppure*

iniziare somministrazione di propofol: dose da carico 1-2 mg/kg da ripetere ogni 3-5 minuti fino alla cessazione delle crisi (dose massima 10 mg/Kg); oppure in infusione continua (2-10 mg/Kg/h)

Valutare se trattare con ipotermia

Se il paziente continua ad avere crisi valutare eventuale somministrazione di ketamina (dopo aver escluso ipertensione endocranica) in aggiunta alla somministrazione di midazolam

Dose da carico della ketamina: 1.5 mg/Kg ogni 3-5 minuti fino alla cessazione delle crisi (massimo 4.5 mg/Kg).

Infusione: dose iniziale di 1.2 mg/Kg/ora, mantenimento 0.3-7.5 mg/Kg/ora

*oppure*

somministrazione di pentothal (tiopentone sodico- martindale): bolo iniziale lento di 3-5 mg/kg seguito da infusione di 3-5 mg/Kg/h.

Obiettivo della terapia con anestetici è quello di sopprimere l'attività critica e non necessariamente anche quella epilettiforme intercritica rilevabile all'EEG. Alcuni autori hanno proposto di approfondire il livello di anestesia fino a giungere ad un quadro EEG di *burst suppression* con brevi intervalli di soppressione. Gli scarsi studi a disposizione non dimostrano la maggior efficacia di intervalli di soppressione più prolungati. Dopo 24 ore di trattamento con anestetici (midazolam, propofol, pentotal) bisognerebbe procedere ad una graduale riduzione della dose (nell'arco di 12-24h) dell'anestetico con controllo EEG e valutare se ricompare attività critica. Se ciò accade lo SE è da considerare super refrattario.

### **5. Stato epilettico tonico-clonico super refrattario**

I pazienti affetti da stato epilettico convulsivo super refrattario devono essere, a meno di condizioni del tutto particolari, ricoverati in terapia intensiva.

Cercare di identificare la causa dello SE e trattarla (eventuale consulenza infettivologica o neurochirurgica).

Continuare trattamento con farmaci anestetici (midazolam, propofol, pentobarbital, ketamina) per 24 ore aggiustando la dose dell'anestetico in modo che possa determinare l'interruzione dell'attività critica sull'EEG e la comparsa di un tracciato di "burst suppression". Dopo 24 ore provare nuovamente a ridurre l'anestetico con monitoraggio EEG. Se l'attività critica ricompare, riprendere la somministrazione dell'agente anestetico.

Continuare trattamento per via endovenosa con farmaci antiepilettici. Aggiungere eventualmente altri farmaci antiepilettici attraverso il sondino naso-gastrico con l'obiettivo di realizzare interazioni farmacodinamiche additive o super additive (su consulenza di neurologi con particolare esperienza nel trattamento delle epilessie e degli stati epilettici).

Se si tratta di uno stato epilettico refrattario che compare in un soggetto che non era affetto da epilessia e di cui non si individua subito una causa specifica ("new onset refractory SE": NORSE), valutare se il liquor è infiammatorio e se la RMN evidenzia iperintensità sospette di una encefalite immunomediata. In tal caso procedere ad immunosoppressione anche in assenza del dato di laboratorio di autoanticorpi.

Somministrare:

metilprednisolone: 1000 mg/die per 3-5 giorni, quindi una volta la settimana per 4-6 settimane

e/o

immunoglobuline: 0.4 grammi/Kg/die per 3-5 gg, quindi una volta per settimana per 4-6 settimane.

La somministrazione di ulteriori trattamenti immunosoppressivi può essere valutata in situazioni particolari anche dopo consulto con altri specialisti (immunologi, ecc).

#### **6. Crisi non convulsiva o crisi focale motorie singola.**

Il paziente non ha mai perso coscienza oppure la ha persa ma questa è stata recuperata in modo rapido e completo. L'esame obiettivo neurologico è negativo. Se si tratta di una prima crisi, richiedere consulenza neurologica urgente. Valutare se opportuno o meno il ricovero. Se si tratta di recidiva in paziente con epilessia nota, se non sussistono motivi particolari, inviare il paziente a visita neurologica ambulatoriale. L'urgenza con cui deve essere effettuata la valutazione neurologica è decisa dal medico del DEA in relazione al contesto clinico.

#### **7. Crisi non convulsive o crisi focali motorie che si ripetono e/o condizioni cliniche persistentemente modificate rispetto a quelle precedenti la crisi.**

Può essere opportuno adottare le stesse procedure diagnostiche e terapeutiche che vengono adottate per lo SE tonico-clonico, sebbene con un minor grado di urgenza. Richiedere consulenza neurologica urgente. Valutare se eseguire EEG in urgenza. Il trattamento farmacologico deve essere in questi casi meno aggressivo rispetto a quanto descritto in precedenza (vedere punti due e tre di questa sezione). Meno frequentemente sono indicate terapie farmacologiche anestetiche sedative. In questi casi la decisione terapeutica deve considerare gli effetti positivi e negativi della terapia in relazione alla gravità ed alla frequenza delle crisi. Il trasferimento in reparto di terapia intensiva è meno spesso giustificato.

#### **La consulenza neurologica per il paziente critico in DEA ed in terapia intensiva**

In alcuni casi sia la diagnosi di crisi epilettica che quella di epilessia può essere complessa e richiede competenze neurologiche e talvolta super specialistiche. Tuttavia il neurologo non è presente in tutti i presidi ospedalieri e tanto meno lo è quella del neurologo specializzato nella terapia delle epilessie.

Una proposta ragionevole è quella di tendere ove possibile ad un percorso ideale ma di far sì che in tutti gli ospedali sia adottato almeno un percorso di riferimento

1. Percorso ideale: disponibilità del neurologo nelle 24 ore e presa in carico totale del paziente sin dalla prima crisi. Valutazione di un neurologo con particolare *expertise* epilettologica negli stati epilettici refrattari.

2. Percorso di riferimento: la decisione di trattare o non trattare dopo una prima crisi dovrebbe essere condivisa con il neurologo. Il trattamento farmacologico nei pazienti in stato epilettico resistenti alle benzodiazepine dovrebbe essere concordato con il neurologo, se presente, ed in determinati casi la consulenza può essere anche solo telefonica.

È necessario che tutti i neurologi che prestano servizio in ospedali in cui possono essere ricoverati pazienti epilettici critici abbiano competenze specifiche nell'uso degli antiepilettici nelle urgenze e di interpretazione dei quadri EEG più comuni in ambito epilettologico e soprattutto dell'EEG negli stati epilettici.

Tutti gli SE super refrattari dovrebbero essere valutati almeno una volta da neurologi con particolare *expertise* epilettologica.

### **L'esame EEG per il paziente critico in DEA ed in terapia intensiva**

Un EEG dovrebbe essere eseguito in DEA in caso di una prima crisi epilettica per confermare la diagnosi clinica, stabilire il tipo di crisi e, possibilmente, la sindrome (talora la descrizione clinica dell'evento non è disponibile o incompleta), valutare il rischio di recidive e orientare sulla scelta dell'antiepilettico in caso venga deciso di iniziare da subito una terapia.

In caso di crisi tonico-cloniche ripetute e di SE stabilito, l'esecuzione dell'EEG permette di confermare la diagnosi (escludere pseudo-crisi) e di verificare l'efficacia della terapia soprattutto se la componente motoria delle crisi non è evidente e vi è uno stato di coma.

In caso di SE convulsivo refrattario l'inizio della terapia con anestetici dovrebbe essere guidata da monitoraggio EEG. Lo scopo è quello di interrompere l'attività critica e non necessariamente anche di quella intercritica. Negli SE refrattari può essere necessario giungere ad un tracciato di burst suppression. Un monitoraggio EEG continuo o seriato è inoltre necessario al momento della riduzione dell'anestetico per verificare il successo del trattamento (assenza o ricomparsa di crisi in particolare di tipo non convulsivo).

Scopo del monitoraggio EEG è quello di evitare il sovra ed il sotto-trattamento dello SE refrattario.

La presenza di attività epilettiforme periodica successiva alla interruzione delle crisi in particolare nelle forme ad inizio focale non è di infrequente riscontro, va valutata nella sua evoluzione EEG e di per sé non richiede ulteriore trattamento.

Le varie fasi di monitoraggio sovra-indicate richiedono un'integrazione di competenze intensivistiche e neurologico/neurofisiologiche.

### **Trasferimento in Terapia Intensiva**

Come già detto in precedenza, quando le condizioni cliniche del paziente richiedano supporto attivo di una o più funzioni vitali è necessario il trasferimento in terapia intensiva in accordo a quanto previsto dai protocolli di accesso a questo tipo di intensità di cura.

Una flow chart del percorso del paziente con epilessia in emergenza è riportato nell'**allegato 10**.

#### **Raccomandazioni**

Raccomandazioni non concernenti il trattamento:

Assicurare prima possibile la pervietà vie respiratorie, somministrare ossigeno, valutare la funzione cardiaca e respiratoria, assicurare accesso intravenoso valido.

Raccomandazioni concernenti il trattamento farmacologico delle crisi epilettiche in serie e dello stato epilettico:

Midazolam 10 mg per via buccale, intranasale, intramuscolare o IV O lorazepam 4 mg IV se midazolam non disponibile, O diazepam 10 mg IV or per via rettale se midazolam e lorazepam non disponibili.

Trattamento delle fasi successive

Su questo aspetto varie linee guida forniscono indicazioni contrastanti. Ciò dipende dal fatto che il panorama dei farmaci che possono essere utilizzati in questa fase sta rapidamente cambiando. Nelle pagine precedenti abbiamo cercato di fornire una

sintesi delle varie opinioni ma non vi sono al momento elementi sufficienti per privilegiare una linea guida rispetto ad un'altra.

I quattro farmaci che possono essere somministrati nello stato epilettico stabilito sono il valproato, la fenitoina, il levetiracetam e la lacosamide.

Nello SE refrattario le evidenze di efficacia di un trattamento rispetto ad un altro sono ancora minori. Si può ricorrere alla infusione di midazolam, propofol, pentotal, ketamina.

Raccomandazioni concernenti l'uso dell'EEG:

Nel paziente che rimane non responsivo dopo il trattamento iniziale l'EEG dovrebbe essere utilizzato per differenziare la sedazione farmaco-indotta da una condizione di persistenza di crisi.

L'EEG dovrebbe essere usato anche per monitorare l'effetto del trattamento dei pazienti in SE refrattario. Il monitoraggio EEG è utile per la titolazione degli anestetici all'inizio del trattamento e quando viene deciso di ridurre le dosi dell'anestetico per controllare se lo SE si è effettivamente risolto.

Dovrebbe essere possibile utilizzare l'EEG come indagine da eseguire in emergenza. La non disponibilità dell'EEG non dovrebbe tuttavia ritardare il trattamento di questi pazienti.

#### SINTESI

Tutti i pazienti con crisi epilettiche in serie o che presentino uno SE "incipiens" dovrebbero essere ricoverati in un presidio ospedaliero dotato di rianimazione e ove sia possibile eseguire almeno una TC cranio in urgenza. Dovrebbe inoltre essere possibile eseguire in tempi rapidi un EEG e richiedere consulenza neurologica

Nei pazienti in SE, il neurologo dovrebbe essere consultato attraverso consulenza neurologica formale o almeno attraverso consulto telefonico prima della scelta delle terapie di seconda linea (SE stabilito) e se ciò non possibile, nei tempi più rapidi.

#### Bibliografia

Altered Level Of Consciousness: Evidence-Based Management In The Emergency Department. Song JL, Wang VJ. *Pediatr Emerg Med Pract.* 2017 Jan; 14(1):1-28. Epub 2017 Jan 2.

Beghi E. et al. Diagnosis and treatment of the first epileptic seizure: guidelines of the Italian League against Epilepsy. *Epilepsia*, 47 (s.5): 2-8, 2006.

Bollettino Ufficiale della Regione Lombardia – Suppl. straordinario al n. 17 del 22 aprile 2004. Link: <http://www.infopoint.it/pdf/2004/01120.pdf#Page105>

CG 109: Transient loss of consciousness in adults and young people: NICE guideline. 2010. <http://guidance.nice.org.uk/CG109/NICEGuidance/pdf/English>



Diagnosi e trattamento delle epilessie. SNLG – Regioni 4; Linea Guida, Consiglio Sanitario Regionale – Regione Toscana. Aggiornamento 2014

Diagnosis and management of epilepsy in adults. SIGN 143. A national clinical guideline, may 2015

Epilepsies: diagnosis and management. NICE, Clinical Guideline, 11 January 2012

Epilessia, LICE: linee guida e regole di primo soccorso per le emergenze in Pronto Soccorso. 40° Congresso Nazionale LICE, Roma 15 giugno 2017

Evidence-based guideline: Management of an unprovoked first seizure in adults. A.Krumholz, S.Wiebe, G.S.Gronseth et al. Neurology 2015; 84: 1705-1713

French J.A. et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: Treatment of new onset epilepsy. Neurology 62: 1252-1260, 2004.

French J.A. et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment of refractory epilepsy. Neurology 62: 1261-1273, 2004.

Fung EL(1), Fung BB(2); Subcommittee on the Consensus Statement of the Hong Kong Epilepsy Society. Review and update of the Hong Kong Epilepsy Guideline on status epilepticus. Hong Kong Med J. 2017 Feb;23(1):67-73.

Guidelines for seizure management in palliative care: Proposal for an updated clinical practice model based on a systematic literature review. León Ruiz M, Rodríguez Sarasa ML, Sanjuán Rodríguez L, Pérez Nieves MT, Ibáñez Estélez F, Arce Arce S, García-Albea Ristol E, Benito-León J. Neurologia. 2017 Feb 27;

<http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/70/index.html>

Krumholz A. et al. Practice Parameter: Evaluating an apparent unprovoked first seizure in adults (an evidence based review). Neurology 69: 1996-2007, 2007.

Linee guida LICE (Lega Italiana contro l'Epilessia): (il testo in italiano è disponibile al link: [http://www.lice.it/LICE\\_ita/lineeguida/lineeguida.php?id=3](http://www.lice.it/LICE_ita/lineeguida/lineeguida.php?id=3)

Michael Billington 1,†, Osama R. Kandalaft 2,† and Imoigele P. Aisiku 2,\* Adult Status Epilepticus: A Review of the Prehospital and Emergency Department Management. J. Clin. Med. 2016, 5, 74.

Minicucci F. et al. Treatment of status epilepticus in adults: guidelines of the Italian League against Epilepsy. Epilepsia, 47 (s.5): 9-15, 2006.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). CG 20: The epilepsies. The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. 2004. <http://guidance.nice.org.uk/CG20/NICEGuidance/pdf/English>

Report IBE 2010. Epilepsy in the WHO European region: forstnering epilepsy care in Europe. <http://www.ibe-epilepsy.org/downloads/EURO%20Report%20160510.pdf>

Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society Evidence-based guideline: Management of an unprovoked first seizure in adults. *Neurology*® 2015; 84:1705–1713.

Revisione delle Linee Guida LICE sul trattamento dello Stato Epilettico nell'adulto. F. Minicucci: 39° Congresso Nazionale LICE – Roma: 16 luglio 2016

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and management of epilepsy in adults. Guideline n. 70. 2003; p. 54.

Seizures and the Role of Anticonvulsants After Traumatic Brain Injury. Zimmermann LL, Diaz-Arrastia R, Vespa PM. *Neurosurg Clin N Am*. 2016 Oct; 27(4):499-508

The borderland of epilepsy: clinical and molecular features of phenomena that mimic epileptic seizures. Crompton DE, Berkovic SF. *Lancet Neurol*. 2009 Apr; 8(4):370-81.

The misdiagnosis of epilepsy: Appraising risks and managing uncertainty. Oto MM. *Seizure*. 2017 Jan; 44:143-146. Epub 2016 Dec 6

Tracy Glauser, Shlomo Shinnar, David Gloss, Brian Alldredge, Ravindra Arya, Jacquelyn Bainbridge, Mary Bare, Thomas Bleck, W. Edwin Dodson, Lisa Garrity, Andy Jagoda, Daniel Lowenstein, John Pellock, James Riviello, Edward Sloan, David M. Treiman. Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Currents*, volume 16, number 1,48-61, 2016.

## **CAPITOLO sesto - Gli aspetti medico-legali e la legge Gelli - Bianco**

Uno degli aspetti medico-legali che maggiormente coinvolge i pazienti affetti da epilessia è sicuramente quello che riguarda la patente di guida la cui normativa vigente è riportata in appendice. In base a tale normativa, le persone affette da epilessia possono ottenere la patente di guida solo previa presentazione alla Commissione Medica Locale di un certificato redatto da un neurologo di una struttura pubblica. In questo caso si fa riferimento al decreto del Ministero delle Infrastrutture e dei Trasporti pubblicato in Gazzetta Ufficiale il 27 ottobre 2010, ai successivi regolamenti attuativi contenuti del decreto legislativo del 18 aprile 2011 e alla circolare del Ministero della Salute del 25 luglio 2011.

Il certificato deve contenere tutte le notizie utili alla valutazione dell'idoneità alla guida del soggetto, in particolare diagnosi precisa del tipo di epilessia, data dell'ultima crisi epilettica, tipo di terapia effettuata ed eventuali notizie sulla compliance terapeutica del soggetto, presenza o assenza di attività epilettiforme all'EEG.

Rispetto al passato, quando per qualsiasi forma di epilessia era richiesta l'assenza di crisi epilettiche da almeno due anni, adesso è sufficiente un periodo libero da crisi di almeno un anno per poter richiedere o rinnovare la patente A e B. È importante notare come la normativa odierna preveda la distinzione fra epilessia (due o più crisi epilettiche non provocate a distanza di meno di cinque anni l'una dall'altra) e crisi epilettica provocata (scatenata da una causa identificabile e potenzialmente evitabile). Quest'ultima è compatibile con la guida se il fattore provocante non si ripeterà.

Inoltre, fra le varie forme di epilessia si distinguono le epilessie caratterizzate da crisi epilettiche esclusivamente in corso di sonno e quelle con crisi epilettiche senza effetto sullo stato di coscienza e sulla capacità di azione (in questi casi la patente di guida può essere rilasciata a seguito di un periodo di osservazione di almeno un anno, in assenza di altri tipi di crisi). La ricorrenza di crisi dopo la sospensione del trattamento (che deve essere decisa da un neurologo) in chi è senza crisi da periodi prolungati, vieta la guida per soli tre mesi, ammesso però che il trattamento antiepilettico venga ripreso.

La legge attualmente in vigore prevede inoltre il concetto di guarigione: trascorsi dieci anni senza crisi epilettiche e senza terapia, la persona è dichiarata clinicamente guarita dalla malattia e non è più soggetta a restrizioni. Nel caso di pazienti che invece non hanno crisi da almeno cinque anni ma assumono ancora farmaci antiepilettici, è possibile (a discrezione della commissione medica competente) l'ottenimento di un periodo di idoneità alla guida maggiore di quello regolarmente autorizzato, cioè due anni. Questo vale per le patenti A e B, mentre le patenti C, D ed E sono soggette a maggiori restrizioni. In questi casi è richiesto che il soggetto non abbia crisi e non assuma medicinali antiepilettici da almeno da almeno dieci anni e che l'elettroencefalogramma non presenti alterazioni di tipo epilettico.

Di interesse meno frequente sono i regolamenti che disciplinano la concessione del porto d'armi.

**Nell'allegato 11** sono riportati alcuni commenti sulla legge Gelli-Bianco

## CAPITOLO SETTIMO - Gli indicatori

L' Agenzia Regionale di Sanità (ARS) è preposta al monitoraggio della aderenza ai percorsi diagnostici e terapeutici da parte delle varie strutture specialistiche pubbliche.

Per tale motivo esegue analisi sui dati presenti in formato digitale che concernono le prestazioni diagnostiche ed ambulatoriali fornite dal servizio sanitario della Regione, i ricoveri ospedalieri e le prescrizioni dei farmaci.

Come è già stato descritto nella introduzione a questo PDTA, sulla base dei dati amministrativi disponibili sono stati identificati in modo anonimo i pazienti affetti da epilessia residenti in Regione. Gli abitanti nella Regione Toscana affetti da epilessia alla data 1 gennaio 2017 risultano essere 28.784 (tasso di prevalenza 7.7/1000). Su questa popolazione possono essere calcolati alcuni indicatori sia di processo che di esito.

Al momento sono stati identificati i seguenti indicatori aggregati per ex-ASL di residenza degli assistiti.

### 1 - Indicatori di processo

#### Diagnosi

- Percentuale di pazienti che sono ricoverati a seguito di un primo accesso al PS per crisi epilettica (anche per presidio del PS)
- Percentuale di pazienti che effettuano una visita neurologica entro trenta giorni da un primo accesso al PS per crisi epilettica che non esita in ricovero ospedaliero
- Percentuale di pazienti che effettuano una RMN encefalo entro trenta giorni da un primo accesso al PS per crisi epilettica che non esita in ricovero ospedaliero

#### Follow-up diagnostico terapeutico

- Visita neurologica ogni anno durante l'anno di osservazione (e matrice di mobilità)
- Visita neurologica ogni due anni durante l'anno di osservazione (e matrice di mobilità)
- Percentuale pazienti in terapia con almeno due farmaci diversi durante l'anno di osservazione
- Percentuale pazienti in terapia con almeno due farmaci diversi con almeno una visita neurologica durante l'anno di osservazione
- Percentuale di pazienti in terapia l'anno precedente che non fanno terapia durante l'anno di osservazione
- Percentuale di pazienti in terapia l'anno precedente che non fanno terapia durante l'anno di osservazione con una visita neurologica durante l'anno precedente
- Percentuale di pazienti che fanno uso di farmaci antiepilettici induttori enzimatici

- Percentuale di pazienti che fanno uso di farmaci antiepilettici induttori enzimatici e concomitante utilizzo di farmaci rapidamente metabolizzati con interazione moderata-grave<sup>1</sup> appartenenti alle seguenti categorie ATC:
  - Apparato gastrointestinale
  - Sangue ed organi emopoietici
  - Sistema cardiovascolare
  - Sistema nervoso (diversi dagli antiepilettici)

## **2 - Indicatori di esito**

- Tasso di accesso al DEA per epilessia o cause correlate (traumi).

## **3 - Indicatori di spesa**

- Spesa pro-capite per farmaci antiepilettici a erogazione diretta o indiretta.

1 Zaccara G, Galdani E, Policardo L, Palumbo P, Francesconi P. Frequency of drug combinations between enzyme inducing first-generation antiepileptic drugs and inducible drugs in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2018 Aug 17. pii: S1525-5050(18)30582-1



## Allegato 1

Un tentativo di classificare il tipo di crisi, il tipo di epilessia e la sindrome epilettica dovrebbe essere sempre fatto, perché una corretta classificazione può avere implicazioni rilevanti per la gestione del paziente e la definizione della prognosi.

I sistemi di classificazione ILAE restano i più conosciuti, fin dalle storiche classificazioni delle crisi e delle epilessie, approvate rispettivamente nel 1981 e nel 1989 e tuttora ampiamente utilizzate nella pratica clinica.

Sulla base delle recenti acquisizioni scientifiche nel 2017 è stata proposta una nuova classificazione delle crisi epilettiche

Si fornisce un breve riassunto dei sistemi di classificazione proposti.

*Classificazione delle crisi epilettiche (ILAE 1981)*

- I. Crisi parziali
  - A. Crisi parziali semplici (senza perdita di coscienza)
  - B. Crisi parziali complesse
    - 1. con compromissione della coscienza dall'inizio
    - 2. con inizio parziale semplice seguito da compromissione della coscienza
  - C. Crisi parziali con secondaria generalizzazione (GTC)
- II. Crisi generalizzate
  - A. Assenze
  - B. Crisi miocloniche
  - C. Crisi cloniche
  - D. Crisi toniche
  - E. Crisi tonico-cloniche
  - F. Crisi atoniche
- III. Crisi epilettiche non classificate (categoria utilizzata di solito quando non è disponibile una descrizione adeguata)

## Allegato 2

### *Classificazione delle sindromi epilettiche (ILAE 1989)*

In questo sistema la distinzione principale è tra epilessie focali - in cui le crisi iniziano da una specifica area del cervello - ed epilessie generalizzate - in cui le crisi iniziano in circuiti neuronali diffusi e bilaterali.

Le epilessie focali e generalizzate sono inoltre distinte in sindromi idiopatiche - che hanno una presunta base genetica - e sindromi criptogeniche/sintomatiche - in cui una lesione strutturale è nota o sospetta (anche se non sempre visibile all'*imaging*).

### *Aggiornamento delle classificazioni (ILAE 2017)*

La nuova classificazione delle crisi è di tipo pratico-operativo ed ha l'obiettivo di fornire uno strumento di comunicazione per uso clinico, di essere comprensibile da parte di pazienti e familiari ed applicabile a tutte le età.

Le crisi sono distinte in crisi ad inizio focale, generalizzato o non noto; come sotto categorie vi sono la coscienza integra/alterata e l'inizio motorio/non motorio. Il sistema di classificazione è colonnare e non gerarchico, per cui gli elementi descrittivi delle sotto categorie possono essere inclusi solamente se noti (questo è importante soprattutto per l'alterazione della coscienza che non è sempre facilmente desumibile dall'osservazione). Il sintomo che definisce la crisi è quello osservato all'inizio della crisi stessa. Le crisi generalizzate sono distinte in motorie (tonico-cloniche, cloniche, toniche, miocloniche, mioclonico-tonico-cloniche, mioclonico-atoniche, atoniche, spasmi epilettici) e non motorie o assenze (tipiche, atipiche, miocloniche, con mioclonie palpebrali); infine anche le forme ad inizio non noto sono distinte in motorie e non motorie.

La distinzione tra crisi focali e generalizzate si basa sulla semeiologia clinica, sull'utilizzo di strumenti validati quali l'EEG, sui dati di neuro immagine, ma anche su riprese video e dati di laboratorio.

La nuova classificazione delle epilessie è articolata su tre livelli: il primo è rappresentato dal tipo di crisi, seguendo la classificazione operativa sopra riportata; il secondo livello consiste nella diagnosi del tipo di epilessia con la distinzione in forme focali, generalizzate, combinate focali e generalizzate e infine non note; il terzo livello riguarda la diagnosi sindromica, quando possibile. Le forme combinate focali e generalizzate rappresentano una categoria nuova rispetto alle precedenti classificazioni; esempi comuni di epilessie in cui coesistono crisi focali e generalizzate sono la sindrome di Dravet e la sindrome di Lennox-Gastaut, in passato classificate non correttamente come epilessie generalizzate.

La nuova classificazione delle epilessie incorpora, ad ognuno dei tre livelli, la categoria dell'eziologia, enfatizzando la necessità di considerare l'eziologia dell'epilessia in ogni passo della diagnosi, dal momento che spesso la presenza di una causa definita ha implicazioni importanti per il trattamento.



L'eziologia è distinta in sei sottogruppi: strutturale, genetica, infettiva, metabolica, immunologica, non nota. Le eziologie strutturali e le metaboliche possono essere acquisite (come stroke, trauma, infezioni o insufficienze d'organo) o congenite (come le malformazioni dello sviluppo corticale o difetti genetici es. mutazione Glut1). Il rapporto epilessia-eziologia non è *one-to-one* e si predilige nella descrizione l'eziologia più consona al contesto (es. sclerosi tuberosa: strutturale ai fini chirurgici, genetica ai fini della ricerca). Il concetto di epilessia genetica è che essa sia l'effetto diretto di una mutazione genetica nota o presunta, di cui le crisi sono il sintomo principale; le epilessie di cui è stata ritenuta una eziologia genetica sono molto diverse e in molti casi i geni implicati non sono ancora conosciuti.

Rimane il termine "epilessie generalizzate idiopatiche" poiché per queste forme, ad eziologia sicuramente genetica, il termine genetico poteva essere interpretato erroneamente come ereditario.

Il termine "benigno" nella nuova classificazione non è ritenuto adeguato ed è sostituito da "autolimitante" o "farmaco-responsivo".

Le categorie di epilessie idiopatiche, criptogeniche, sintomatiche delle precedenti classificazioni sono comunque superate dalla speciale attenzione eziologica della nuova classificazione.

## **Allegato 3**

### **Ulteriori informazioni sulle indagini neurofisiologiche**

La disomogenea distribuzione territoriale in Toscana dei Laboratori di Neurofisiopatologia/Neurofisiologia Clinica, per numero e tipologia di indagini strumentali, potrebbe essere superata dalla loro integrazione mediante collegamento in rete, ma una trasformazione del sistema in tal senso appare al momento non realizzabile. Altra criticità è rappresentata dalla codifica degli esami, spesso diversa tra i vari laboratori, con conseguente difficoltà nell'analisi e comparazione delle attività diagnostiche. Infine, la soppressione delle Scuole di Specializzazione in Neurofisiopatologia/ Neurofisiologia clinica, l'accorpamento di UU.OO di Neurofisiopatologia/Neurofisiologia clinica con UU.OO di Neurologia e la tendenza nelle Scuole di Specializzazione, sia in Neurologia che in Pediatria, a dare una formazione più generalista, stanno producendo una progressiva riduzione di Neurologi e Neuropediatrî esperti nella organizzazione dei laboratori, nella gestione delle Epilessie, oltre che in altre condizioni importanti come l'accertamento di morte encefalica, la valutazione del coma e dei disturbi di coscienza prolungati, la valutazione di encefalopatie degenerative, infiammatorie, metaboliche, tossiche, infettive, vascolari, la valutazione dei traumi cranici, i monitoraggi intraoperatori ed altro. Questa considerazione è ancora più valida per l'età pediatrica che con le sue specificità trova spazio limitato anche nell'ambito di corsi di aggiornamento dedicati alla neurofisiologia ed alla epilettologia. Soluzioni potrebbero nascere da un impegno formativo specifico da parte della Regione Toscana, nell'ambito dei programmi didattici delle Scuole di Specializzazione di Neurologia e di Pediatria o nel programma di Certificazione in Neurofisiologia Clinica della Società Italiana di Neurofisiologia Clinica.

### **Modalità di esecuzione e refertazione dell'elettroencefalogramma**

L'esame standard nell'adulto deve essere sempre eseguito da un tecnico di neurofisiopatologia e consiste in una registrazione della durata di almeno 20 minuti in stato di veglia quieta, derivando da almeno 19 elettrodi posti sullo scalpo (abituamente inseriti in cuffia precablata). Si impiegano due procedure di attivazione denominate iperpernea (Ip) e stimolazione luminosa intermittente (SLI). Durante l'Ip, il paziente è invitato a respirare con una frequenza maggiore di quella di riposo per 3 minuti. Le crisi di assenza sono generalmente indotte da questa procedura. La SLI è effettuata ponendo davanti agli occhi del paziente (a distanza di 30 cm circa) una lampada che genera sequenze di flashes ad elevata luminanza, intervallate da pause di 5 sec, avendo ciascuna sequenza la durata di 10 sec (5 sec a occhi aperti, 5 sec con occhi chiusi). Le frequenze di stimolazione raccomandate sono 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 30, 40, 50, 60 c/sec. La SLI serve per valutare la presenza di una risposta fotoparossistica (epilessie fotosensibili). Nel bambino, alla registrazione di veglia con prove di attivazione (particolarmente rilevanti in caso di sospetto di epilessia assenza o epilessia fotosensibile) deve seguire una registrazione EEG durante il sonno (indotto da deprivazione o da somministrazione di melatonina) e durante la fase di risveglio (quest'ultima necessaria nel sospetto di spasmi epilettici) con montaggio poligrafico.

La lettura ed interpretazione dei tracciati EEG deve essere effettuata da Medici esperti in elettroencefalografia, in quanto esistono alterazioni epilettiformi in soggetti che non hanno mai avuto crisi, alterazioni parossistiche che sono varianti della norma, alterazioni parossistiche (es. onde lente aguzze, attività ritmiche o pseudoritmiche) che non sono correlabili con la clinica e che possono portare a falsi positivi o a falsi negativi (attività “ a minima”, come i ritmi rapidi di bassa ampiezza delle displasie). In caso di registrazioni EEG effettuate in età pediatrica, la refertazione deve essere effettuata da un Medico esperto in elettroencefalografia ed epilettologia pediatrica, date le peculiarità della classificazione sindromica in età evolutiva e le implicazioni terapeutiche. Un referto completo deve contenere, oltre alla semiologia elettroencefalografica, elementi clinicamente utili e coerenti al quesito posto dal Medico richiedente. Il referto dovrebbe indicare:

-dati anamnestici e stato di coscienza del paziente nel corso della registrazione; la terapia farmacologica assunta;

-il numero di elettrodi, gli elettrodi speciali, la poligrafia se utilizzata, le prove di attivazione eseguite e gli eventuali artefatti;

-la descrizione dell'EEG inerente l'attività di fondo, eventuali asimmetrie, attività parossistiche o altre attività patologiche o inabituale, gli effetti delle manovre di attivazione;

-la descrizione degli eventi parossistici eventualmente registrati e le correlazioni con le modificazioni dei tracciati EEG;

-una conclusione che correli il *pattern* EEG al contesto clinico, possibilmente al quesito clinico e all'eventuale prognosi.

La terminologia nel referto deve attenersi al glossario proposto dalla International Federation of Clinical Neurophysiology[14].

Dovrebbe essere consegnato al Paziente il tracciato EEG digitalizzato e archiviato su supporto ottico (CD o DVD) in un formato standard diffusamente accettato in ambito medico.

### **Modalità di esecuzione di una polisonnografia**

Questo esame consiste in una registrazione diurna che può essere durante un sonno spontaneo pomeridiano (“siesta” o “pennichella”) o dopo deprivazione ipnica parziale (mediante risveglio precoce) o totale (deprivazione di sonno per 24 ore). L'esame è informativo se si registrano l'addormentamento, le fasi 1-2 di sonno NREM ed il risveglio con prove di attivazione (Ip e SLI). Tale esame richiede la disponibilità di ambienti dedicati (oscurati ed insonorizzati) ed un maggiore impegno del Tecnico di Neurofisiopatologia, in quanto deve essere ottenuto il sonno ed è d'obbligo la co-registrazione di più parametri fisiologici (poligrafia): EEG, ECG, movimenti oculari, EMG e, in casi selezionati, la respirazione e la saturazione O<sub>2</sub>

### **Tecniche di registrazione del segnale EEG di tipo invasivo**

**Elettrocorticografia (ECoG):** è una metodica di registrazione EEG invasiva che prevede l'utilizzo di elettrodi subdurali. Si tratta di elettrodi a disco, in platino o acciaio, del diametro di 3-5 mm, montati su supporti plastici flessibili in teflon. Le indicazioni all'impiego dell'esplorazione subdurale sono simili a quelle della Stereo-EEG (S-EEG), in quanto entrambe le metodiche sono riservate allo studio pre-chirurgico dei pazienti epilettici. A differenza della S-EEG, tuttavia, l'esplorazione subdurale non può raggiungere strutture profonde come la corteccia intrasulcale, le aree mesio-corticali profonde, l'insula e lesioni

epilettogene sottocorticali (es. doppia corteccia, eterotopie nodulari), sebbene consenta di ricoprire estese aree corticali superficiali.

Gli scopi dell'esplorazione invasiva con elettrodi subdurali sono sostanzialmente due:

- registrazione diretta dell'attività elettrica corticale;
- localizzazione topografica (mappaggio) delle funzioni corticali tramite stimolazione elettrica.

**Stereo-elettroencefalografia (SEEG):** altra metodica di registrazione invasiva dell'attività elettrica cerebrale, che utilizza elettrodi intracerebrali impiantati mediante tecnica stereotassica a cielo chiuso, che offre correlazioni anatomo-elettro-cliniche, in genere utili a localizzare con precisione la Zona Epilettogena. La metodica ha il grande vantaggio di consentire l'esplorazione di strutture cerebrali profonde, viceversa difficilmente accessibili. La sede dell'impianto e il numero di elettrodi da utilizzare si basano su una ipotesi localizzatoria che tiene conto dell'area o delle aree da cui si suppone origini la scarica epilettica e delle aree sede di propagazione della scarica.

#### **Altre Tecniche neurofisiologiche che possono essere eseguite in centri di III livello)**

Vi sono altre tecniche neurofisiologiche che non rientrano nella routine del laboratorio di EEG, ma che possono essere d'ausilio per la diagnosi di specifici casi e per la ricerca:

**Electric Source Imaging (ESI):** permette di visualizzare l'attività intercritica in coordinate tridimensionali in una sfera che rappresenta la testa del paziente. Attualmente esistono algoritmi che consentono di utilizzare un modello realistico della testa del paziente attraverso coregistrazione con la RM individuale.

**Il *jerk-locked back averaging*:** consente di definire le correlazioni temporali fra gli eventi muscolari (Elettromiogramma, EMG) registrati su canali poligrafici e gli eventi cerebrali registrati dall'EEG.

**Il monitoraggio dinamico ambulatoriale (A-EEG o Holter-EEG):** è una metodica di registrazione con strumento portatile, in ambiente extraospedaliero, per il monitoraggio EEG e di pochi altri parametri, di durata pari o inferiore alle 24 ore. Sebbene sia una tecnica meno costosa e meglio tollerata dal paziente rispetto alla monitorizzazione V-EEG, ha importanti punti deboli per la presenza di frequenti artefatti, di problemi tecnici non correggibili e l'impossibilità di conoscere nel dettaglio il comportamento del paziente in relazione alla attività EEG. Per tali motivi, questa metodica trova applicazione in rari casi di diagnosi differenziale e per la quantificazione di anomalie epilettiche critiche ed intercritiche, ma non è da considerare idonea per la valutazione di crisi all'esordio e nella selezione pre-chirurgica per epilessia, né nella maggior parte dei casi di epilessia in età pediatrica per la presenza di abbondanti artefatti e la scarsa compliance in ambiente extra-ospedaliero.

**I potenziali evocati:** soprattutto somatosensitivi (PES) e visivi (VEP), sono utilizzati per determinare l'eccitabilità corticale, per esempio nelle *Progressive Myoclonic Epilepsies* (PME) e in alcune epilessie parziali idiopatiche, e per individuare aree corticali d'interesse funzionale (definizione dell'area sensitivo-motoria).

**La co-registrazione tra EEG e RMN funzionale o EEG-fMRI:** rappresenta una metodica potenzialmente utile per identificare la zona di origine dell'attività parossistica intercritica e per studiarne le correlazioni con la zona epilettogena [29].

**La stimolazione magnetica transcranica (TMS):** è applicata nello studio dell'eccitabilità corticale e nella determinazione della dominanza emisferica per il linguaggio [30]

**La MagnetoElettroencefalografia (MEG):** è ritenuta utile per la localizzazione del focolaio epilettico. Tuttavia la sua applicabilità nella selezione e nell'inquadramento dei pazienti candidati a un intervento di chirurgia delle epilessie è ancora da definire.

## Allegato 4

### Informazioni sulle tecniche di valutazione neuropsicologica

**Valutazione di primo livello** La valutazione di primo livello consiste nell'inquadramento del livello cognitivo globale e consente di raccogliere informazioni utili sulla base delle quali pianificare eventuali approfondimenti da effettuarsi nel corso di una valutazione di secondo livello e di avere a disposizione un riferimento basale per il monitoraggio dello sviluppo intellettivo in funzione dell'evoluzione dell'epilessia e degli effetti a medio e lungo termine del trattamento anti epilettico.

Nei casi in cui emerga un rallentamento dello sviluppo intellettivo si richiedono controlli annuali. Altrimenti un bilancio del livello cognitivo globale è indicato nei periodi di passaggio tra i vari cicli scolastici.

#### Sviluppo psicomotorio

- Bayley-III (Bayley Scales of Infant and Toddler Development) [16 giorni a 3 anni e mezzo]
- GMDS-III (Griffiths Mental Development Scales) [0 – 6 anni]

#### Sviluppo intellettivo pre-scolare e scolare

- WPPSI-IV (Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence) [2,6 - 3,11 anni e 4 - 7,7 anni]
- WISC-IV (Wechsler Intelligence Scale for Children) [6 - 16 anni]
- Leiter-3 (Leiter International Performance Scale) [ $\geq 3$  anni; per soggetti stranieri, con disturbi del linguaggio o disabilità intellettiva)
- Matrici Progressive di Raven [da 11 anni in poi]

In assenza di giustificate motivazioni si raccomanda l'utilizzo di test multi-dimensionali.

#### Valutazione di base degli apprendimenti scolastici

- Lettura: Batteria per la Valutazione della Dislessia e della Disortografia Evolutiva (DDE-2)
- Scrittura: Batteria per la valutazione della scrittura e della competenza ortografica (BVSCO-2)

- Calcolo: Test di valutazione delle abilità di calcolo e soluzione di problemi (AC-MT 6-11; 11-14)

La valutazione di primo livello può essere effettuata presso i servizi territoriali di Neuropsichiatria Infantile. Tale valutazione può essere svolta da psicologi o neuropsichiatri infantili.

**Valutazione di secondo livello** La valutazione di secondo livello si richiede:

- sulla base delle indicazioni emerse dal profilo cognitivo globale;
- nei casi in cui siano riferite difficoltà cognitive o comportamentali che interferiscono con le attività quotidiane e/o difficoltà a livello scolastico;
- nei casi in cui siano presenti anomalie identificate dalla RM
- nel caso specifico di candidati a intervento chirurgico la valutazione neuropsicologica è da considerarsi elemento fondamentale dell'iter pre e post chirurgico
- al fine di definire un piano riabilitativo e indicare possibili obiettivi da perseguire

La valutazione neuropsicologica di secondo livello, con la scelta delle prove di approfondimento, deve essere condotta da un neuropsicologo o, in generale, da psicologi o neuropsichiatri infantili che abbiano seguito una specifica formazione nell'ambito della neuropsicologia clinica, con competenze riguardo lo sviluppo dei processi cognitivi e le relazioni tra i correlati cerebrali anatomo-funzionali e gli aspetti cognitivo-comportamentali.

Tale valutazione può essere effettuata presso i centri di 3° livello e centri accreditati.

### DOMINI COGNITIVI

#### **Linguaggio**

Fluenza verbale (fonemica e semantica)

Denominazione

Ripetizione

#### **Comprensione**

#### **Attenzione**

Sostenuta, selettiva e divisa

## **Abilità visuo-spaziali e visuo-costruttive**

### **Memoria**

Capacità di apprendimento a breve e a lungo termine (prove di richiamo o riconoscimento) con materiale verbale e non verbale

### **Funzioni esecutive**

Funzioni di base (memoria di lavoro, controllo inibitorio e flessibilità cognitiva) e eventualmente prove avanzate di problem-solving, pianificazione e cognizione sociale.

### **Abilità prassiche**

### **Dominio psicologico e comportamentale**

Questionari di valutazione (Child Behavior Checklist – CBCL [1.5 - 5 e 6 - 18 anni]; Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF-P, Preschool version e BRIEF-2 [5 - 18 anni]).

## **ADULTO**

### ***Strumento di screening***

Non emerge la necessità di uno screening vero e proprio, anche se sarebbe in generale auspicabile. Un approccio con uno strumento in standardizzazione quale EpiTrack® + prove di memoria (ad esempio 15 parole di Rey), è necessario nella valutazione delle prime diagnosi cui far seguire valutazione di abilità specifiche da avviare a procedure riabilitative (ad es, deficit di memoria). L'utilizzo di un pacchetto basale standardizzato che impegni solo minimamente il paziente, sembra essere il ragionevole compromesso per ottenere un'informazione basale uniforme con numeri statisticamente ragionevoli da consentire una valutazione a lungo termine degli effetti della patologia e della terapia.

### ***Strumenti specifici***

- valutazione pre- e post-chirurgica con l'utilizzo di test scelti per le specifiche esigenze di ciascun caso
- problemi particolari di certificazione di idoneità a specifiche prestazioni.
- procedure "riabilitative" per deficit discreti.

## **ANZIANO**

### ***Strumento di screening***

Si raccomanda l'utilizzo del Montreal Cognitive Assessment (MoCA) (Versione Santangelo, 2015) che consente uno *screening* rapido basato su un numero di domini cognitivi più ampio rispetto al Mini Mental State Examination.



### **Strumenti specifici**

- valutazione disturbi attentivo-esecutivi
- approfondimenti su disturbi strumentali armonici con le lesioni

### **ITER PRE-CHIRURGICO**

La valutazione neuropsicologica nell'iter pre-chirurgico, ha i seguenti fini:

- Identificazione di eventuali disfunzioni cognitive focali che aiutano nell'identificazione della parte di corteccia sede della Zona Epilettogena (ZE).
- Predizione dell'outcome cognitivo post-intervento e la valutazione dei rischi/benefici dell'intervento, per problematiche mnesiche come conseguenza della lobectomia.
- Follow-up cognitivo a intervalli regolari con valutazioni di follow-up a 6 mesi, 2 anni, 5 anni dall'intervento
- Una valutazione psicodiagnostica risulta indispensabile per rilevare psicopatologie, in quanto l'intervento potrebbe squilibrare una eventuale patologia psichiatrica. Una franca psicopatologia costituisce una controindicazione all'intervento chirurgico dell'epilessia.
- Valutazione della dominanza manuale (da integrare con risonanza magnetica funzionale) per la determinazione della dominanza emisferica per il linguaggio.

<b>AREE INDAGATE</b>	<b>TEST NEUROPSICOLOGICI</b>
Funzioni cognitive generali	WAIS-IV (Orsini, Pezzati, 2013)
Dominanza manuale	Questionario di Oldfield (Oldfield, 1971)
Memoria a breve termine verbale	Digit span (Monaco et al., 2013)
Memoria a breve termine visuo-spaziale	Corsi span (Monaco et al., 2013)
Memoria a lungo termine verbale	Breve racconto (Novelli, 1986)
	Apprendimento di coppie di parole (Novelli, 1986)

---

Memoria a lungo termine visuo-spaziale	Corsi Sovraspan ( <i>Capitani, 1991</i> )
	Figura Complessa Rey (Rievocazione) ( <i>Caffarra, 2002</i> )
	Matrici Attenzionali ( <i>Spinnler, 1987</i> )
Attenzione e funzioni esecutive	Trail making A ( <i>Amodio, 2008</i> )
	Trail making B ( <i>Amodio, 2008</i> )
	Trail Making B-A ( <i>Amodio, 2008</i> )
	Epitrack®* ( <i>Helmstaedter, 2013</i> )
	Fluenza verbale fonemica ( <i>Novelli, 1986</i> )
Linguaggio	Fluenza verbale semantica ( <i>Novelli, 1986</i> )
	Denominazione ( <i>Sartori, 1992</i> )
	Test dei gettoni ( <i>Spinnler, 1987</i> )
Ragionamento astratto-problem solving	Matrici di Raven P.M. 47 ( <i>Carlesimo, 1995</i> )
Prassia costruttiva	Figura Complessa Rey (Copia) ( <i>Caffarra, 2002</i> )
Percezione visiva	Riconoscimento volti ( <i>Ferracuti et al., 2000</i> )
	Orientamento di linee ( <i>Ferracuti et al., 2000</i> )
Cognizione Sociale	Test di intelligenza sociale ( <i>Sartori, 2003</i> )
Depressione	Beck Depression Inventory ( <i>Beck et al., 1996</i> )

---

Ansia STAI-X1- STAI-X2 (*Sanavio et al., 1986*)

---

Personalità MMPI-2 (*Sirigatti, Stefanile, 2011*)

---

Quality of Life QOLIE-31 (*Beghi et al., (2005)*)

---

\* il test non dispone ancora di taratura italiana

---

## Allegato 5

### Ulteriori informazioni sulle indagini cromosomiche e genetiche

<b>Geni associati a sindromi epilettiche</b>					
<b>Sindrome epilettica</b>	<b>Tipi di crisi epilettiche</b>	<b>Gene</b>	<b>Proteina</b>	<b>Regione cromosomica</b>	<b>Numero OMIM</b>
Epilessia generalizzata con crisi febbrili "plus" (GEFS+)	Con o senza febbre, assenze, miocloniche, tonico-cloniche generalizzate	<i>SCN1A</i>	Sodium channel, neuronal type I, alpha subunit	2q24.3	*182389
		<i>SCN1B</i>	Sodium channel, voltage-gated, type I, beta subunit	19q13.1	*600235
		<i>GABRG2</i>	Gamma-aminobutyric acid receptor, gamma-2	5q31.1-q33.1	*137164
	Con o senza febbre, assenze, miocloniche, tonico-cloniche generalizzate	<i>STX1B</i>	Syntaxin 1B	16p11.2	* 601485
Epilessia mioclonica severa dell'infanzia (SMEI) o sindrome di Dravet	Febbrili, parziali, assenze, miocloniche, tonico-cloniche generalizzate	<i>SCN1A</i>	Sodium channel, neuronal type I, alpha subunit	2q24.3	*182389
Convulsioni familiari benigne neonatali (BFNS)	Convulsioni neonatali  Multifocali o generalizzate	<i>KCNQ2</i>	Potassium channel, voltage-gated, KQT-like subfamily, member 2	20q13.3	*602235
		<i>KCNQ3</i>	Potassium channel, voltage-gated, KQT-like subfamily, member 3	8q24	*602232
Convulsioni neonatali-infantili	Convulsioni multifocali o generalizzate	<i>SCN2A</i>	Sodium channel, voltage-gated, type II, alpha subunit	2q23-q24.3	*182390

familiari benigne (BFNIS)					
Convulsioni infantili familiari benigne (BFIS) con emicrania emiplegica	Convulsioni multifocali o generalizzate, emicrania emiplegica	<i>ATP1A2</i>	ATPase, Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> transporting, $\alpha$ 2 polypeptide	1q21-q23	*182340
Convulsioni infantili familiari benigne isolate o associate a disordini parossistici	Convulsioni multifocali o generalizzate	<i>PRRT2</i>	Proline-rich trans membrane protein 2	16p11.2	*614386
Epilessia familiare notturna del lobo frontale (ADNLFE)	Crisi parziali motorie complesse durante il sonno	<i>CHRNA4</i>	Cholinergic receptor, neuronal nicotinic, alpha polypeptide 4	20q13.2-q13.3	*118504
		<i>CHRN2</i>	Cholinergic receptor, neuronal nicotinic, beta polypeptide 2	1q21	*118507
		<i>CHRNA2</i>	Cholinergic receptor, neuronal nicotinic, alpha polypeptide 2	8p21	*118502
		<i>KCNT1</i>	Potassium channel, subfamily T, member 1	9q34.3	*608167
Epilessia parziale maligna migrante dell'infanzia	Crisi focali	<i>KCNT1</i>	Potassium channel, subfamily T, member 1	9q34.3	*608167
Epilessia familiare	Crisi parziali e allucinazioni	<i>LG1</i>	Leucine-rich, glioma-inactivated	10q24	*604619

del lobo temporale laterale (ADLTE)	uditive e visive		1		
Epilessia familiare a foci variabili	Crisi che originano in diverse regioni della corteccia cerebrale	<i>DEPDC5</i>	Dishevelled, Egl-10 and Pleckstrin (DEP), domain-containing protein 5	22q12.2-12.3	*614191
Epilessia focale con disturbi del linguaggio	Crisi focali	<i>GRIN2A</i>	Glutamate Receptor, Ionotropic, N-Methyl-D-Aspartate, Subunit 2	16p13.2	* 138253
Epilessia con assenze dell'infanzia (CAE)	Assenze, tonico-cloniche	<i>GABRG2</i>	Gamma-aminobutyric acid receptor, gamma-2	5q31.1-q33.1	*137164
		<i>CLCN2</i>	Chloride channel 2	3q26	*600570
Epilessia mioclonica giovanile (JME)	Miocloniche, tonico-cloniche	<i>GABRA1</i>	Gamma-aminobutyric acid receptor, alpha-1	5q34-q35	*137160
Spasmi infantili, sindrome di West	Spasmi infantili, ipsaritmia	<i>ARX</i>	Aristaless related homeobox	Xq22.13	*300382
Encefalopatia epilettica a insorgenza precoce	Miocloniche, spasmi infantili	<i>CDKL5</i>	Cyclin-dependent kinase-like 5	Xp22X	*300203
Epilessia con disabilità intellettiva limitata alle femmine	Febbrili, parziali, assenze, miocloniche, tonico-cloniche generalizzate	<i>PCDH19</i>	Protocadherin 19	Xq22	*300460
Encefalopatia epilettica	Toniche, spasmi infantili	<i>STXBP1</i>	Syntaxin binding protein 1	9q34.1	*602926
Encefalopatia	Miocloniche, tonico-cloniche, assenze, stato	<i>CHD2</i>	Chromodomain Helicase DNA-Binding Protein 2	15q26.1	*603384

epilettica	epilettico				
Encefalopatia epilettica	Miocloniche, tonico-cloniche, assenze	<i>SYNGAP 1</i>	Synaptic RAS-GTPase-Activating Protein 1	6p21.32	*602119
Encefalopatia epilettica a insorgenza precoce	Generalizzate tonico-cloniche, spasmi infantili, crisi focali e assenze	<i>SCN8A</i>	Sodium Channel, Voltage-Gatd, Type VIII, Alpha Subunit	12q13.13	* 600702
Encefalopatia epilettica a insorgenza precoce	Spasmi infantili, ipsaritmia	<i>SPTAN1</i>	Spectrin, Alpha, Nonerythrocytic 1	9q34.11	* 182810
Encefalopatia epilettica a insorgenza precoce	Focali, generalizzate tonico-cloniche, spasmi	<i>GNAO1</i>	Guanine Nucleotide-Binding Protein, Alpha-Activating Activity Polypeptide O	16q13	* 139311
Encefalopatia epilettica a insorgenza precoce	Cloniche, tonico-cloniche, febbrili, spasmi infantili	<i>SCN2A</i>	Sodium channel, voltage-gated, type II, alpha subunit	2q23-q24.3	*182390
Encefalopatia epilettica a insorgenza precoce	Toniche, spasmi infantili	<i>KCNQ2</i>	Potassium channel, voltage-gated, KQT-like subfamily, member 2	20q13.3	*602235
Encefalopatia epilettica a insorgenza precoce	Tonico-cloniche, miocloniche	<i>GABRA1</i>	Gamma-aminobutyric acid receptor, alpha-1	5q34-q35	*137160
Encefalopatia epilettica a insorgenza precoce	Miocloniche, parziali migranti	<i>TBC1D2 4</i>	TBC1 Domai Family, Member 24	16p13.3	* 613577
Epilessia mioclonica benigna dell'infanzia	Tonico-cloniche, miocloniche, focali	<i>TBC1D2 4</i>	TBC1 Domai Family, Member 24	16p13.3	* 613577
Sindrome DOORS (sordità, oncodistrofia,	Tonico-cloniche, miocloniche, focali, assenze	<i>TBC1D2 4</i>	TBC1 Domai Family, Member 24	16p13.3	* 613577

osteodistrofia, ritardo mentale ed epilessia)					
Mioclono corticale ed epilessia	Generalizzate tonico-cloniche, parziali complesse	<i>ADRA2B</i>	ALPHA-2B-Adrenergic Receptor	2q11.2	* 104260
Sindrome da deficienza di <i>GLUT1</i>	Miocloniche, generalizzate tonico-cloniche, assenze atipiche, atoniche	<i>SLC2A1</i>	Solute Carrier Family 2 (Facilitated Glucose Transporter), Member 1	1p34.2	* 138140
Epilessia piridossina-dipendente	Miocloniche, generalizzate tonico-cloniche	<i>ALDH7A1</i>	Aldheide Dehydrogenase 7 Family, Member A1	5q23.2	* 107323
Epilessia sensibile al piridossalfofosfato	Miocloniche, toniche, convulsioni	<i>PNPO</i>	Pyridoxamine-Phosphate Oxidase	17q21.32	* 603287

<b>Genetica molecolare delle epilessie miocloniche progressive</b>			
<b>Forma clinica</b>	<b>Ereditarietà</b>	<b>Regione cromosomica</b>	<b>Gene</b>
Malattia di Unverricht-Lundborg	AR	21q22.3	<i>CSTB</i>
Malattia di Lafora	AR	6q24.3 6p22.3	<i>EPM2A</i> <i>NHLRC1</i>
Ceroidolipofuscinosi			
Infantile	AR	1p32.2	<i>PPT1</i>
Infantile-tardiva	AR	11p15.5	<i>TPP1</i>
Variante finlandese	AR	13q22.3	<i>CLN5</i>
Variante gitana	AR	15q23	<i>CLN6</i>
Variante turca	AR	4q28.2	<i>MFSD8</i>
Giovane	AR	16p12.1	<i>CLN3</i>
Infantile-tardiva	AR	8p23.3	<i>CLN8</i>
Adulta	AR	15q23	<i>CLN4</i>
Variante Parry	AD	20q13.33	<i>DNAJC5</i>
Congenita	AR	11p15.5	<i>CTSD</i>
MERRF	Mitochondriale	Mt DNA	<i>tRNA<sup>Lys</sup></i>



Sialidosi	AR	6p21.3	<i>NEU1</i>
Galattosialidosi		20q13.12	<i>CTSA</i>
Malattia di Gaucher, tipo III	AR	1q22	<i>GBA</i>
DRPLA	AD	12p13.31	<i>ATN1</i>

*AD = autosomica dominante; AR = autosomica recessiva.*

<b>Geni e loci cromosomici associati a malformazioni corticali</b>				
<b>Malformazione corticale</b>	<b>Modalità di trasmissione</b>	<b>Gene</b>	<b>Locus</b>	<b>Numero OMIM</b>
<b>Lissencefalia</b>				
Sindrome di Miller-Dieker	Autosomica dominante	<i>LIS1</i>	17p13.3	*601545
Lissencefalia isolata (ILS) o eterotopia a banda sottocorticale (SBH)	Autosomica dominante	<i>LIS1</i>	17p13.3	*601545
Lissencefalia isolata (ILS) o eterotopia a banda sottocorticale (SBH)	X-linked	<i>DCX</i>	Xq22.3-q23	*300121
Lissencefalia isolata (ILS) o eterotopia a banda sottocorticale (SBH)	Autosomica dominante	<i>TUBA1A</i>	12q12-q14	*602529
Lissencefalia X-linked con anomalie dei genitali (XLAG)	X-linked	<i>ARX</i>	Xp22.13	*300382
Lissencefalia con ipoplasia cerebellare	Autosomica recessiva	<i>RELN</i>	7q22	*600514
Lissencefalia con ipoplasia cerebellare	Autosomica recessiva	<i>VLDLR</i>	9p24.2	*192977
Lissencefalia con ipoplasia cerebellare	Autosomica recessiva	<i>CDK5</i>	7q36.1	*123831

Lissencefalia-pachigiria posteriore	Autosomica dominante	<i>DYNC1H1</i>	14q32.31	*600112
Lissencefalia	Autosomica dominante	<i>KIF2A</i>	5q12.1	*602591
Lissencefalia	Autosomica dominante	<i>TUBG1</i>	17q21.2	*191135
Lissencefalia	Autosomica dominante	<i>TUBB2B</i>	6p25.2	*612850
Lissencefalia e altre malformazioni corticali	Autosomica dominante	<i>KIF5C</i>	12q13.3	*602821
Pachigiria e sindrome di Baraitser-Winter	Autosomica dominante	<i>ACTB</i>	7p22.1	*102630
Pachigiria e sindrome di Baraitser-Winter	Autosomica dominante	<i>ACTG1</i>	17q25.3	*102560
<b>Eterotopia periventricolare (PH)</b>				
PH bilaterale classica	X-linked	<i>FLNA</i>	Xq28	*300017
PH con sindrome di Ehlers-Danlos	X-linked	<i>FLNA</i>	Xq28	*300017
PH con dismorfismi facciali e costipazione	X-linked	<i>FLNA</i>	Xq28	*300017
PH con sindrome del cromosoma X-fragile	X-linked	<i>FMR1</i>	Xq27.3	*309550
PH, polimicrogiria e agenesia del corpo calloso	Autosomica Dominante	<i>ERMARD</i>	6q27	* 615532
PH e sindrome di Van Maldergem di tipo 1	Autosomica recessiva	<i>FAT4</i>	4q28.1	*612411
PH e sindrome di Van Maldergem di tipo 2	Autosomica recessiva	<i>DCHS1</i>	11p15.4	*603057

PH con microcefalia	Autosomica recessiva	<i>ARFGEF2</i>	20q13.13	*605371
PH con sindrome di Donnai-Barrow	Autosomica recessiva	<i>LRP2</i>	2q24-q31	*600073
PH e disabilità intellettiva	Autosomica dominante	<i>NEDD4L</i>	18q21.31	* 606384
PH con anomalie degli arti (sindattilia)	X-linked	nd	Xq28	
PH con sindrome di Williams	Autosomica dominante	nd	7q11.23	
PH	Autosomica dominante	nd	5p15.1	
PH	Autosomica dominante	nd	5p15.33	
PH	Autosomica dominante	nd	6p25	
PH	Autosomica dominante	nd	4p15	
PH	Autosomica dominante	nd	5q14.3-q15	
PH	Autosomica dominante	nd	22q11	
PH	Autosomica dominante	nd	Xp22.11	
PH e deficit di solfatasi steroidea	Autosomica dominante	nd	Xp22.3	
PH e agenesia del corpo calloso	Autosomica dominante	nd	1p36.22-pter	

PH e sindrome di Smith-Magenis	Autosomica dominante	nd	17p11.2	
<b>Polimicrogria (PMG)</b>				
PMG bilaterale fronto-parietale (BFPP)	Autosomica recessiva	<i>GPR56</i>	16q13	*604110
PMG asimmetrica	Autosomica dominante	<i>TUBB2B</i>	6p25.2	*612850
PMG con epilessia rolandica e disprassia del linguaggio	X-linked	<i>SRPX2</i>	Xq21.33-q23	*300642
PMG con agenesia del corpo calloso e microcefalia	Autosomica dominante	<i>TBR2</i>	3p21.3-p21.2	*604615
PMG con aniridia	Autosomica dominante	<i>PAX6</i>	11p13	*607108
PMG e microcefalia	Autosomica recessiva	<i>NDE1</i>	16p13.11	*609449
PMG e microcefalia	Autosomica recessiva	<i>WDR62</i>	19q13.12	*613583
PMG e aciduria fumarica	Autosomica recessiva	<i>FH</i>	1q43	*136850
PMG e 'band-like calcification'	Autosomica recessiva	<i>OCLN</i>	5q13.2	*602876
PMG perisilviana e sindrome di CHARGE	Autosomica dominante	<i>CHD7</i>	8q12.1q12.2	*608892
PMG con sindrome di Warburg Micro	Autosomica recessiva	<i>RAB3GAP1</i>	2q21.3	*602536
PMG con sindrome di Warburg Micro	Autosomica recessiva	<i>RAB3GAP2</i>	1q41	*609275

PMG con sindrome di Warburg Micro	Autosomica recessiva	<i>RAB18</i>	10p12.1	*602207
PMG, microcefalia e agenesia del corpo calloso	Autosomica dominante	<i>DYNC1H1</i>	14q32.31	*600112
PMG, microcefalia, agenesia del corpo calloso e ipoplasia cerebellare diffusa	Autosomica dominante	<i>TUBA1A</i>	17q13.12	*602529
PMG con displasia del nervo ottico	Autosomica recessiva	<i>TUBA8</i>	22q11.21	*605742
Displasia corticale complessa che include PMG e altre malformazioni cerebrali	Autosomica dominante	<i>TUBB3</i>	16q24.3	*602661
Microcefalia associata ad altre malformazioni corticali tra cui PMG	Autosomica dominante	<i>TUBB</i>	6p21.33	*191130
PMG, microcefalia e agenesia del corpo calloso	Autosomica recessiva	<i>EOMES</i>	3p24.1	*604615
PMG con sindrome di Goldberg-Shprintzen	Autosomica recessiva	<i>KIAA1279</i>	10q21.3	*609367
PMG e sindrome CK	X-linked	<i>NSDHL</i>	Xq28	*300275
PMG e sindrome CEDNIK	Autosomica recessiva	<i>SNAP29</i>	22q11.21	*604202
PMG e sindrome di Knobloch	Autosomica recessiva	<i>COL18A1</i>	21q22.3	*120328
PMG	Autosomica dominante	nd	1p36.3-pter	
PMG con microcefalia	Autosomica dominante	nd	1q44-qter	

PMG con dismorfismi facciali	Autosomica dominante	nd	2p16.1-p23	
PMG con microcefalia e idrocefalo	Autosomica dominante	nd	4q21-q22	
PMG	Autosomica dominante	nd	21q2	
PMG con microdelezione 22q11.2	Autosomica dominante	nd	22q11.2	

### **Anomalie cromosomiche ed epilessia**

- epilessia mioclonica giovanile: 6p21, 15q14;
- epilessia familiare mioclonica dell'adulto: 8q23;
- epilessia infantile familiare benigna (BFIS): 19q;
- epilessia generalizzata con crisi febbrili "plus" (GEFS+): 2p24, 8p23;
- epilessia rolandica benigna: 15q24;
- epilessia rolandica con distonia indotta dall'esercizio e crampo dello scrivano: 16p12;
- epilessia frontale notturna autosomica dominante: 15q24;
- epilessia familiare parziale: 22q11;
- crisi febbrili: 2q24, 5q14, 6q22, 8q13, 19p13;
- epilessia idiopatica generalizzata: 3q26, 14q23, 2q36,1q21;
- epilessia idiopatica generalizzata con insorgenza nell'adolescenza: 8p12, 18q12;
- epilessia con assenze dell'infanzia: 8q24.

## Allegato 6

### Aspetti specifici della terapia farmacologica delle epilessie

#### Uso dei farmaci equivalenti nel trattamento delle epilessie

Dal 1995 è stata consentita l'introduzione anche in Italia di farmaci definiti allora come generici ed oggi chiamati equivalenti (legge n 549 del 28 dicembre 1995). Questi medicinali contengono lo stesso principio attivo di farmaci il cui brevetto è scaduto e per i quali è stato dimostrato che i parametri cinetici critici sono equivalenti a quelli del farmaco originatore. Negli scorsi anni, la commercializzazione degli equivalenti ha generato numerose polemiche tra i professionisti e diffidenza tra i pazienti. Numerose segnalazioni avrebbero indicato che la sostituzione automatica di un farmaco di riferimento con un equivalente o di un equivalente con un altro equivalente può essere associata a problemi di tollerabilità, ad una variazione di efficacia, o essere fonte di possibili errori nella assunzione del farmaco. Tuttavia, l'uso sempre più vasto di questi prodotti ed i risultati di studi clinici disegnanti per indagare eventuali differenze di efficacia o tollerabilità anche nel trattamento delle epilessie sono rassicuranti.

Oggi vi sono sufficienti evidenze che ci fanno ritenere che sia la prescrivibilità di un equivalente che la intercambiabilità tra un equivalente ed un originatore o anche tra due diversi equivalenti, siano sicure dal punto di vista degli effetti biologici dei trattamenti. Tuttavia è di importanza cruciale che il medico prescrittore spieghi bene al paziente cosa è un farmaco equivalente e lo rassicuri. Il cambio automatico di un farmaco in una malattia cronica come l'epilessia, in cui il trattamento farmacologico è carico di notevoli implicazioni psicologiche, può generare ansia ed aspettative negative nel paziente e quindi essere causa di complicanze. Vi sono infine casi di pazienti che, per esperienze negative precedenti, non vogliono cambiare prodotto farmaceutico. In questi casi bisogna garantire la continuità di trattamento con lo stesso prodotto da questi abitualmente assunto.

#### Bibliografia di riferimento

1. <http://www.aifa.gov.it/content/medicinali-equivalenti-una-guida-aifa-tutto-quello-che-c-%E2%80%99C3%A8-da-sapere>
2. Berg M, Welty TE, Gidal BE, Diaz FJ, Krebill R, Szaflarski JP, Dworetzky BA, Pollard JR, Elder EJ Jr, Jiang W, Jiang X, Switzer RD, Privitera MD. Bioequivalence Between Generic and Branded Lamotrigine in People With Epilepsy:
3. The EQUIGEN Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol. 2017 Aug 1;74(8):919-926.
4. Privitera MD, Welty TE, Gidal BE, Diaz FJ, Krebill R, Szaflarski JP, Dworetzky BA, Pollard JR, Elder EJ Jr, Jiang W, Jiang X, Berg M. Generic-to-generic lamotrigine switches in people with epilepsy: the randomised controlled EQUIGEN trial. Lancet Neurol. 2016 Apr;15(4):365-72.

## La scelta del farmaco con cui iniziare la terapia

Per il trattamento delle crisi focali e delle crisi secondariamente generalizzate, le linee guida NICE ed anche quelle della Regione Toscana del 2014 raccomandano ancora la carbamazepina e la lamotrigina come farmaci di prima scelta ed in alternativa, quando non disponibili o controindicati questi primi due farmaci, indicano levetiracetam, oxcarbazepina o valproato.

In Italia è possibile iniziare un trattamento nei pazienti di nuova diagnosi con i farmaci tradizionali fenobarbital, fenitoina, carbamazepina, valproato, primidone e, tra i farmaci considerati nuovi, con la lamotrigina, il gabapentin, il topiramato, il levetiracetam e la zonisamide. Recentemente è stato approvato l'uso in questa condizione, anche della lacosamide e della eslicarbazepina anche se non ne è ancora stata approvata la rimborsabilità.

I risultati delle varie meta-analisi, che hanno cercato di valutare sia l'efficacia comparativa che la tollerabilità a breve termine di tutti i farmaci che possono essere usati in monoterapia nel paziente di nuova diagnosi, hanno prodotto risultati non univoci. Per tale motivo, tutti gli esperti internazionali raccomandano che per la scelta del farmaco con cui iniziare la terapia sia considerata non solo l'efficacia ma anche la tollerabilità e soprattutto la sicurezza (assenza o minor frequenza di effetti collaterali gravi), le interazioni ed il costo.

Queste valutazioni devono essere applicate al singolo paziente considerando in particolare le comorbidità e le terapie associate. Al riguardo si fa presente che tutti i farmaci potenti induttori enzimatici (fenobarbital, fenitoina, carbamazepina, primidone) possono indurre il metabolismo di numerosi farmaci eventualmente associati e renderli inefficaci o meno efficaci. Ciò è rischioso nei pazienti trattati con farmaci che subiscono le interazioni farmacocinetiche come ad esempio determinati agenti antineoplastici, antimicrobici o anticoagulanti.

Per questo motivo alcune recenti linee guida sconsigliano l'uso di un induttore enzimatico nel paziente di nuova diagnosi.

Alla luce di queste considerazioni può essere più opportuno iniziare una terapia antiepilettica con levetiracetam o lamotrigina.



## Allegato 7

### CLINIC TRANSITION

Checklist: Informazioni cliniche da riportate nella relazione di accompagnamento.

- Eziologia/Diagnosi sindromica
- Età esordio crisi
- Tipo/i di crisi nel corso della malattia
- Tipo/i di crisi presenti (data ultima crisi)
- Presenza di fattori precipitanti o provocanti
- EON
- Valutazione cognitiva (evoluzione temporale e ultima)
- Disturbi del comportamento/psichiatrici
- TAC cranio (data ed esito)
- RM encefalo (data ed esito)
- EEG (riassunto delle caratteristiche principali nel corso degli anni)
- EEG più recente (data ed esito)
- Registrazione EEG delle crisi (in passato e recenti)
- Intervallo di tempo massimo libero da crisi
- Farmaci antiepilettici utilizzati in precedenza (dosaggi, associazioni, motivo sospensione)
- Terapia antiepilettica in corso (da quanto tempo)
- Storia di stati di male epilettico (convulsivo e non convulsivo)
- Terapia in acuto recente
- Storia di crisi febbrili
- Storia familiare di epilessia o altre rilevanti condizioni
- Terapie alternative (stimolazione vagale, dieta chetogena)
- Chirurgia dell'epilessia (presa in considerazione, avviato/eseguito iter prechirurgico, effettuata, esito)
- Altre condizioni mediche degne di nota
- Altre terapie usate regolarmente (vitamine, contraccettivi, ecc)
- Grado di istruzione
- Esenzioni
- Stato sociale (nubile/celibe)
- Storia sessuale
- Uso di farmaci di tipo ricreativo
- Patente di guida

NB: Spuntare ogni item una volta riportato nella relazione, specificando quali informazioni non sono note o recuperabili.

## Allegato 8

**Ulteriori informazioni sulle problematiche specifiche che concernono le donne con epilessia**

**Tabella:** Il rischio assoluto di malformazioni congenite maggiori (MCM) con FAE in monoterapia (aggiornata e modificata da Sign, 2015)

FAE	Rischio di MCM
*Acido Valproico	11.3% (Mawer G et al., 2010) 10.7% (Meador K et al., 2008) 10.3% (Tomson et al., 2018) 8.9% (Mawhinney E et al., 2014) 7.5% (Jentink J et al., 2010) 6.3% (Vajda FJE et al., 2012) 6.2% (Morrow JI et al., 2009)
*Carbamazepina	5.5% (Tomson et al., 2018) 5.2% (Vajda FJE et al., 2012) 4.6%(Meador K et al., 2008) 3.3%(Jentink J et al., 2010) 3.0%(Mawer G et al., 2010) 2.2%(Morrow J et al.,2006)
Fenitoina	7.4%(Meador K et al., 2008) 6.4% (Tomson et al., 2018) 3.7% (Morrow J et al.,2006) 2.9%(Vajda FJE et al., 2012)
*Lamotrigina	5.4% (Holmes LB et al., 2009) 5.2%(Vajda FJE et al., 2012) 3.2%( Morrow J et al.,2006) 2.9% (Tomson et al., 2018) 2.9%(Meador K et al., 2008) 2.2% (Cunnington MC et al., 2011) 1.9%(Mawer G et al., 2010)
Gabapentin	4.1% (Fujii H et al., 2013)
Topiramato	4.8%(Hunt S, 2008) 4.3% (Green MW et al., 2012) 3.9% (Tomson et al., 2018) 3.1%(Vajda FJE et al., 2012)
Levetiracetam	2.8% (Tomson et al., 2018) 0.7% (Mawhinney E et al., 2013) 0.0% (Vajda FJE et al., 2010)
*Per lamotrigina, acido valproico e carbamazepina in monoterapia ci sono evidenze che suggeriscono un aumentato rischio teratogeno associato all'aumento della dose (Morrow J et al., 2006) ((Vajda FJE et al., 2010) (Tomson T et al., 2018)	

## **Approfondimento interazioni tra FAE ed estroprogestinici**

Le interazioni farmacocinetiche tra estroprogestinici e FAE, pur potendo verificarsi nella fase di assorbimento, distribuzione ed eliminazione dei farmaci, nella maggior parte dei casi riguardano i processi di trasformazione che si verificano a livello microsomiale epatico.

L'eliminazione dei FAE avviene direttamente per via renale oppure attraverso una trasformazione metabolica a livello epatico mediante il sistema enzimatico del citocromo P450 o il sistema della uridina-5-difosfato-glucuronosiltransferasi (UGT). Anche gli steroidi contraccettivi sono metabolizzati a livello epatico mediante idrossilazione attraverso il sistema del citocromo P450 (CYP450) o mediante glucuronizzazione attraverso il sistema della UGT (Crawford, 2005) (American Academy of Neurology).

Sia gli steroidi contraccettivi e sia i FAE che sono metabolizzati a livello epatico pertanto possono essere il substrato di uno di questi sistemi enzimatici, ma possono anche agire come induttori o inibitori degli stessi enzimi, determinando così reciproche alterazioni del metabolismo (Luef et al, 2002). Le interazioni fra FAE e ormoni steroidei contraccettivi possono essere dunque di tipo bidirezionale.

E' possibile individuare pertanto:

- rischi legati all'effetto dei FAE sugli ormoni steroidei: rappresentati principalmente dalla riduzione della loro efficacia contraccettiva con conseguente rischio di gravidanza indesiderata, condizione questa in cui sono coinvolti i FAE induttori enzimatici (**Tab1**)
- rischi legati all'effetto degli ormoni steroidei sui FAE : principalmente rappresentati da una variazione dei livelli del FAE con conseguente possibilità di recrudescenza delle crisi o comparsa di effetti collaterali.

L'entità di queste interazioni differisce non solo in relazione al dosaggio e al tipo di FAE, ma anche in relazione alla suscettibilità individuale, che a sua volta può essere influenzata da fattori ambientali e genetici (Tettenborn B, 2006).

### **Effetto dei FAE sugli ormoni steroidei**

I FAE, in rapporto all'azione che determinano a livello dei sistemi enzimatici epatici, sono definiti:

- FAE induttori enzimatici
- FAE non induttori enzimatici

I FAE induttori enzimatici stimolano il metabolismo di estrogeni e progesterone riducendone i livelli plasmatici e compromettendone quindi l'efficacia contraccettiva (Tettenborn B, 2006; Rasgon N, 2004; Tomson T e Battino, 2007). Pertanto in donne che assumono tali FAE è sconsigliato l'uso di contraccettivi orali combinati bi o trifasici, di contraccettivi orali a base di soli progestinici, di contraccettivi ormonali non orali quali gli impianti subdermici e cerotti trans dermici (Gaffield ME et al., 2011; Kalthoff, S et al., 2013) . L'uso di contraccettivi orali ad alte dosi o di formulazioni depot iniettabili di medrossiprogesterone acetato per periodi prolungati d'altro canto è sconsigliato: l'efficacia contraccettiva non è garantita, sussiste il rischio vascolare associato e di una possibile riduzione della densità ossea (Bialer M et al, 2012). Nelle pazienti che assumono FAE induttori enzimatici è suggerito pertanto l'uso di metodi di contraccezione quali i dispositivi intrauterini (standard o rilascianti levonorgestrel) o metodi di barriera (Patsalos, P.N., 2013).

FAE non induttori enzimatici non modificano i livelli plasmatici degli ormoni steroidei e non modificano l'efficacia della terapia contraccettiva orale (Gaffield ME et al, 2011). Le donne che assumono tali FAE possono ricorrere pertanto a tutti gli attuali metodi contraccettivi

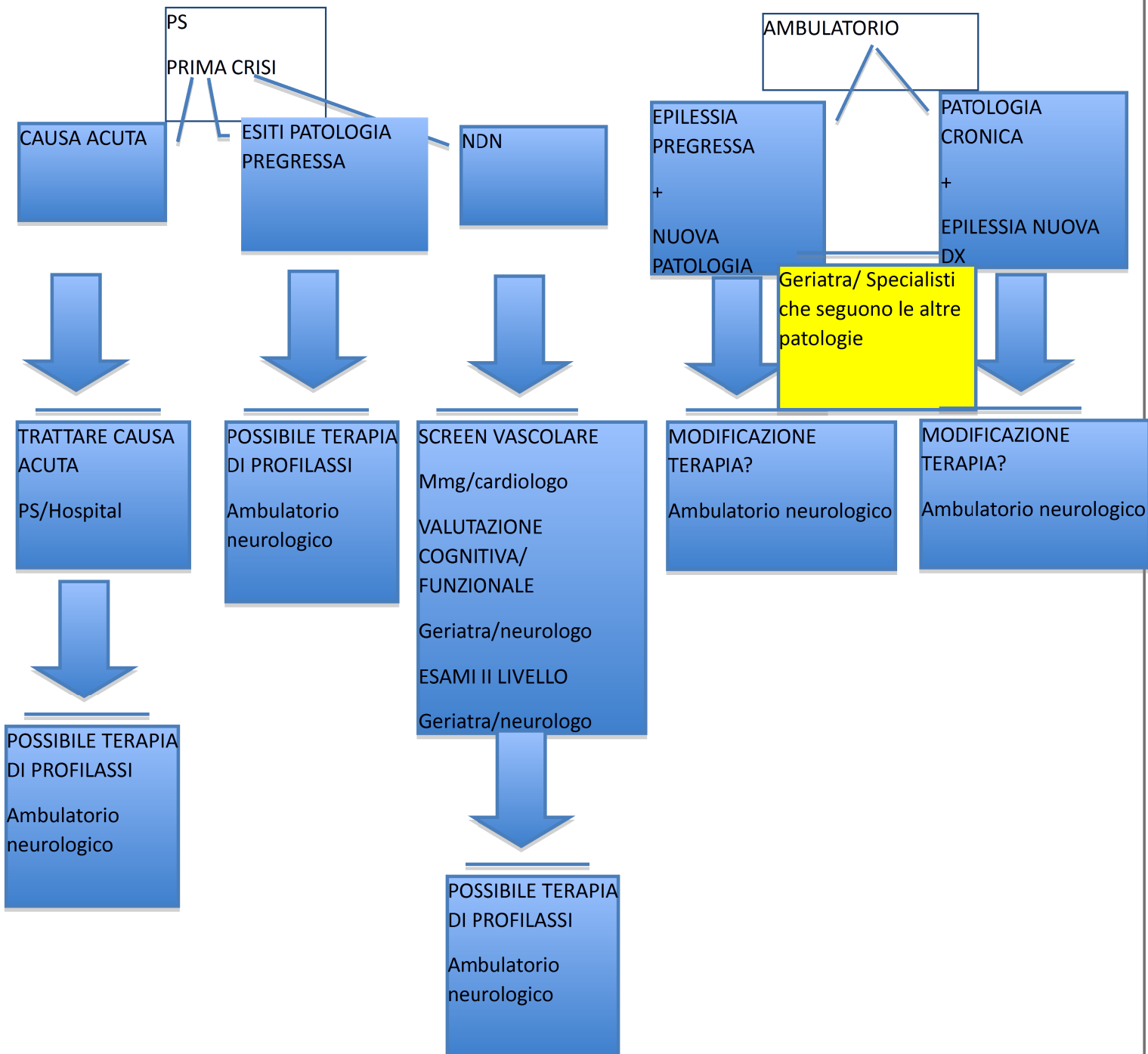
**Effetto degli ormoni steroidei sui FAE**

Sebbene gli ormoni steroidei agiscano sul metabolismo microsomiale epatico le informazioni relative alla loro influenza sulla clearance dei FAE sono piuttosto limitate. Da questo punto di vista il FAE maggiormente studiato è la **Lamotrigina (LTG)** le cui concentrazioni plasmatiche risultano ridotte del 40-60% dall'etinilestradiolo con possibilità di peggioramento delle crisi in caso di terapia contraccettiva orale, soprattutto nella seconda e terza settimana di assunzione. I livelli di LTG nella settimana di sospensione della pillola possono incrementare dell'80-100% con possibilità di effetti collaterali (Crawford P et al., 2005) ( World Health Organization, 2004) (O'Brien MD et al., 2006). L'effetto sarebbe mediato da una induzione di UGT1A4, l'enzima responsabile della glucuronidazione di LTG, da parte di etinilestradiolo. La riduzione dei livelli plasmatici di LTG indotta dagli estroprogestinici non si verifica quando la LTG è associata al VPA (Patsalos, P.N., 2013) mentre non è noto l'effetto di una associazione con FAE induttori. Anche i livelli plasmatici di VPA risultano ridotti dalla concomitante somministrazione di ormoni steroidei sebbene in misura minore rispetto alla LTG (Sabers A, et al., 2003). Sebbene non vi siano evidenze di come anche altri FAE metabolizzati completamente o parzialmente attraverso un processo di glucuronidazione, come il metabolita attivo della OXC, possono subire un'interazione con contraccettivi ormonali, sarebbe utile pertanto che i livelli plasmatici di tutti i FAE sottoposti a glucuronizzazione fossero monitorati dopo introduzione o sospensione di terapia contraccettiva orale.

## Allegato 9

### Epilessia nell'anziano

Flow chart del trattamento dell'epilessia nel paziente anziano



## Allegato 10

### ALLEGATO H L'emergenza ed il 118

Telefonata al 118 →

#### Istruzioni telefoniche prearrivo:

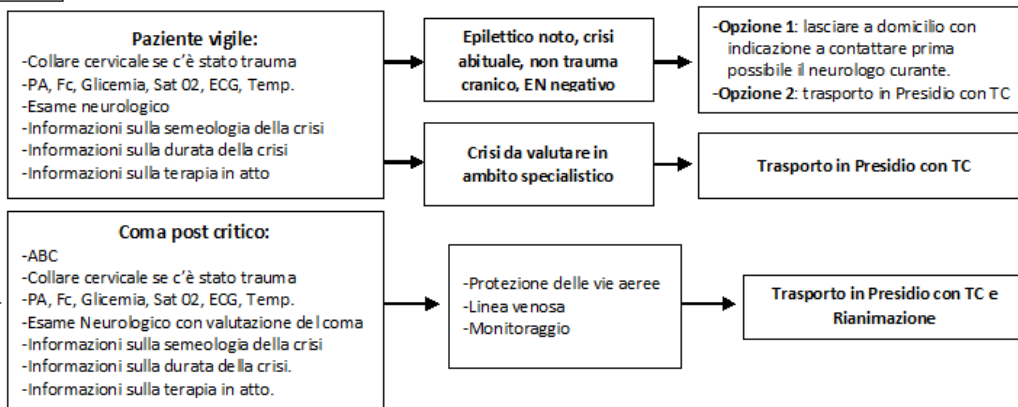
- Liberare il più possibile l'area intorno alla persona che sta avendo le convulsioni.
- Non provare a fermare le convulsioni o a contenere in alcun modo i movimenti.
- Non provare assolutamente a mettere le mani o oggetti in bocca alla persona.
- Tenere il tempo della durata della convulsione usando l'orologio.

#### Se le convulsioni sono cessate:

- Controllare lo stato di coscienza ed il respiro.
- Se la persona non è cosciente ma respira mettere in posizione laterale di sicurezza
- Se la persona non è cosciente e non ha segni di circolo istruzioni per la RCP

#### Arrivo dell'equipaggio sul posto

Crisi risolta



**Crisi in atto:** nell'applicare l'algoritmo si procede, appena possibile, al trasporto verso un Presidio con terapia intensiva, ed in cui sia possibile eseguire una TC cranio nelle 24 ore proteggendo le vie aeree, e monitorizzando il paziente.

Stabilizzare da 0 a 5 minuti

- ABC
- Collare cervicale nel sospetto di trauma – proteggere il paziente dalle conseguenze delle scosse e da un eventuale morsus.
- Assicurare buon flusso di ossigeno.

#### Non appena possibile in relazione al tipo di crisi:

- Monitoraggio cardiaco ed emodinamico (PA, pulsossimetria, glicemia).
- Misurare temperatura corporea.
- Accesso venoso. Valutare intraossea sotto i 6 anni in caso di difficoltà.
- Prelievo ematico ove possibile.
- Raccogliere anamnesi patologica prossima dai presenti
- Se Glicemia > 60 mg/dl o ignota infondere soluzione Glucosata 33 %, 50 ml ev

#### Via endovenosa non prontamente disponibile o non accessibile al momento della crisi

1. Midazolam i.m (peso > 40 kg: 10 mg, peso tra 13 a 40 kg: 5 mg, dose singola)
2. Midazolam per via oromucosale alla stessa dose
3. Midazolam per via intranasale alla stessa dose

#### Via endovenosa prontamente disponibile e accessibile al momento della crisi

1. Lorazepam e.v (0,1 mg/kg/dose, max: 4 mg/dose, la dose si può ripetere)
2. Midazolam e.v (0,15-0,2 mg/Kg max: 10 mg/dose)

#### Via endovenosa, intramuscolare, intranasale o buccale non prontamente disponibili o non accessibili al momento della crisi

1. Diazepam rettale (0,2-0,5 mg/kg, max: 20 mg/dose, dose singola)

## Allegato 11

### Commenti sulla legge Gelli-Bianco

In ambito della stesura di Linee Guida doveroso il richiamo alle molte novità introdotte dalla Legge 8.03.2017, n. 24, la cosiddetta legge “Gelli-Bianco” di riforma della responsabilità medica.

I primi 3 articoli della legge sono dedicati al tema della prevenzione del rischio in sanità.

L’ **Art. 1** reca una serie di importanti declamazioni in punto di “**Sicurezza delle cure in sanità**” tuttavia già ampiamente note agli esperti di legislazione sanitaria: al comma 1 si sancisce il principio per cui la sicurezza delle cure è parte costitutiva del diritto alla salute; al comma 2 si afferma che la sicurezza delle cure si realizza anche mediante l’insieme di tutte le attività finalizzate alla prevenzione e gestione del rischio, facendo riferimento all’utilizzo appropriato delle risorse strutturali, tecnologiche ed amministrative; al comma 3 si indica la necessaria partecipazione di tutto il personale, compresi i liberi professionisti operanti in regime di convenzione con il Servizio Sanitario Nazionale, alle attività di prevenzione del rischio messe in atto dalle strutture sanitarie e socio sanitarie.

Gli **Artt. 2 e 3** prevedono tre nuove figure istituzionali dedicate, in sintesi, al “controllo esterno” dei servizi e dei sinistri sanitari:

- a) Il Difensore Civico, regionale o provinciale, con la funzione di garante per il diritto alla salute;
- b) Il Centro Regionale per la gestione del rischio sanitario e la sicurezza del paziente;
- c) L’Osservatorio Nazionale delle buone pratiche sulla sicurezza della sanità.

L’ **Art. 4** riguarda la “**Trasparenza dei dati**” relativi ai singoli pazienti, ai sinistri occorsi ed a quelli concernenti ed attestanti le attività di prevenzione e di risk management; i commi 1 e 2, interamente dedicati alla gestione dei dati relativi alle singole prestazioni sanitarie erogate dalle strutture, rinviano alle disposizioni di cui al codice in materia di protezione dei dati personali, il D.lgs. 30.06.2003 n. 196. La novità rispetto al quadro normativo già esistente riguarda la previsione dei termini temporali decorrenti dalla presentazione della richiesta dei dati da parte degli interessati aventi diritto:

- entro 7 giorni la Direzione Sanitaria della struttura pubblica o privata fornisce la documentazione sanitaria disponibile relativa al paziente, preferibilmente in formato elettronico;
- entro 30 giorni la Direzione fornisce “eventuali integrazioni”.

Da rilevare che all’art. 16 comma 1 si esclude, per norma di legge, che i verbali e gli atti conseguenti alle attività di risk management possano essere acquisiti o utilizzati nell’ambito di procedimenti giudiziari, introducendo pertanto il principio dell’inviolabilità della documentazione redatta con finalità di rischio clinico nei sistemi di segnalazione e apprendimento.

#### **Art. 5 “Buone pratiche clinico assistenziali e raccomandazioni previste dalle linee guida”.**

Sul tema già il codice deontologico medico, del 18 maggio 2014, all’art. 13 comma 5, specifica che *“le prescrizioni e i trattamenti devono essere ispirati ad aggiornate e sperimentate acquisizioni scientifiche tenuto conto dell’uso appropriato delle risorse, sempre*

*perseguendo il beneficio del paziente secondo criteri di equità. Il medico è tenuto ad un'adeguata conoscenza della natura e degli effetti dei farmaci, delle loro indicazioni, controindicazioni, interazioni e delle reazioni individuali prevedibili, nonché delle caratteristiche di impiego dei mezzi diagnostici terapeutici e deve adeguare nell'interesse del paziente, le sue decisioni e i dati scientifici accreditati o all'evidenze metodologicamente fondate. Sono vietate l'adozione e la diffusione di terapie e di presidi diagnostici non provati scientificamente o non supportati da adeguata sperimentazione e da documentazione clinico scientifica, nonché di terapie segrete".*

I dati scientifici accreditati e le evidenze metodologiche cui ci si riferisce altro non sono, se non il fondamento di quelle linee guida *evidence-based* di cui ha parlato l'Istituto Superiore di Sanità già nel 2002.

Sin dalle origine in ambito medico, il fine/lo scopo che le linee guida e i protocolli di cura (appunto) "*raccomandazioni di comportamento clinico*", come tali non cogenti a priori, miravano a raggiungere, era quello di orientare il clinico nel percorso terapeutico, fornendogli un compendio di regole che altro non era se non il frutto dello stratificarsi esperienziale da un lato e di prove scientifiche dall'altro.

Nella legge "Gelli-Bianco" al 1 comma dell'art. 5 si specifica che "*gli esercenti le professioni sanitarie nell'esecuzione delle prestazioni sanitarie con finalità preventive, diagnostiche, terapeutiche, palliative, di medicina legale si attengono, salve le specificità del caso concreto, alle raccomandazioni previste dalle linee guida pubblicate ai sensi del comma 3 elaborate da enti ed istituzioni pubblici e privati nonché dalle società scientifiche e dalle associazioni tecnico scientifiche e delle professioni sanitarie iscritte in apposito elenco istituito e regolamentato da decreto del Ministero della Salute... da aggiornare con criterio biennale. In mancanza delle suddette raccomandazioni gli esercenti le professioni sanitarie si attengono alle buone pratiche clinico-assistenziali*".

Con l'entrata in vigore della legge Gelli Bianco tramite l'art. 5 il rispetto delle linee guida ha assunto la caratteristica di tassatività: il medico è vincolato alle linee guida il cui rispetto è obbligatorio per cui non ha più libertà di scelta (si ribadisce, salvo le caratteristiche concrete del caso clinico) e di conseguenza è fortemente responsabilizzato. In ambito di illecito colposo il rispetto delle direttive cliniche diviene il crinale il discriminante tra responsabilità e mancanza di responsabilità.

#### **Art. 6 "Responsabilità penale dell'esercente la professione sanitaria"**

Introduce la nuova fattispecie della responsabilità colposa per morte o lesioni personali in ambito sanitario – art. 590, sexies c.p. –

Stabilisce l'art. 6, tramite il 590 sexies, che qualora l'evento si sia verificato a causa di imperizia la punibilità è esclusa quando sono rispettate le raccomandazioni previste dalle linee guida come definite e pubblicate ai sensi di legge, ovvero in mancanza di queste le buone pratiche clinico assistenziali sempre che le raccomandazioni previste dalle predette linee guida risultino adeguate alla specificità del caso concreto: pertanto soltanto in caso di evento dovuto ad imperizia è esclusa la punibilità quando siano state rispettate le raccomandazioni, restando, conseguentemente, sempre senza alcuna esimente il riferimento alla colpa dovuta ad imprudenza e/o negligenza.

#### **Art. 7 "Responsabilità civile della struttura e dell'esercente la professione sanitaria"**

Sancisce la natura contrattuale della responsabilità della struttura (pubblica o privata): la



struttura che in adempimento alla propria obbligazione si avvalga dell'opera di esercenti la professione sanitaria (anche se scelti dal paziente ancorché non dipendenti dalla struttura stessa) risponderà delle loro condotte dolose o colpose ai sensi degli artt. 1218 e 1228 c.c., regola che vale anche per le prestazioni sanitarie svolte in regime di libera professione intramuraria o nell'ambito di attività di sperimentazione di ricerca clinica o in regime di convenzionamento con il servizio sanitario nazionale o attraverso la telemedicina.

Per contro la responsabilità del sanitario viene attratta nell'orbita dell'illecito aquiliano, ovvero extracontrattuale: il sanitario risponderà del proprio operato in base all'art. 2043 c.c., salvo che abbia agito nell'adempimento di un'obbligazione contrattuale assunta con il paziente.

La diversa natura – contrattuale ed extracontrattuale – della responsabilità della struttura e del sanitario comporta notevoli ricadute sul piano sostanziale, essendo diverso il regime della prescrizione (decennale in caso di responsabilità contrattuale, quinquennale in quella extracontrattuale) nonché processuale (l'onere della prova: contrattuale a carico della struttura, extracontrattuale a carico del paziente).

#### **Art. 8 “Tentativo obbligatorio di conciliazione”**

Specifica che l'azione civile di risarcimento danni da responsabilità sanitaria deve essere proceduta, pena la improcedibilità, dal ricorso per consulenza tecnica preventiva – ATP, di cui all'art. 696 bis c.p.c., o, in alternativa, dal procedimento di mediazione ai sensi del D.lgs. n. 28/2010. L'improcedibilità deve essere eccepita dal convenuto (struttura, sanitario, assicurazione), a pena di decadenza, o rilevata dall'ufficio del giudice, non oltre la prima udienza.

Se la conciliazione non riesce o il procedimento non è concluso entro il termine perentorio di 6 mesi, la domanda comunque diviene procedibile.

La partecipazione alla consulenza tecnica preventiva – ATP – è obbligatoria per tutte le parti, comprese le imprese di assicurazione, che hanno l'obbligo di formulare l'offerta di risarcimento del danno o di comunicare i motivi per cui ritengono di non formularla. In caso di mancata partecipazione, inoltre, il giudice, indipendentemente dall'esito del giudizio, condanna le parti che non hanno partecipato al pagamento delle spese di consulenza e di lite, oltre che ad una pena pecuniaria in favore della parte che è comparsa alla conciliazione.

#### **Art. 9 “Azione di rivalsa o di responsabilità amministrativa”**

Fissa i limiti all'esercizio di azione di rivalsa nei confronti del sanitario.

- 1) L'azione può essere esercitata solo in caso di dolo o colpa grave (1° comma art. 9):
- 2) Se il sanitario non è stato parte del giudizio o della procedura extragiudiziale di risarcimento, la rivalsa nei suoi confronti può essere esercitata soltanto dopo che il risarcimento è avvenuto sulla base di titolo giudiziale o extragiudiziale e, ha di decadenza, entro un anno dall'avvenuto pagamento – 2° comma art. 9.
- 3) La decisione pronunciata nel giudizio promosso contro la struttura sanitaria o contro l'impresa di assicurazione non fa stato nel giudizio di rivalsa se l'esercente la professione sanitaria non è stato parte del giudizio; in nessun caso la transazione è opponibile l'esercente la professione sanitaria nel giudizio di rivalsa.

Per quanto attiene l'azione di responsabilità amministrativa il Pubblico Ministero attraverso la Corte dei Conti esercita l'azione di responsabilità amministrativa per dolo o colpa grave nei

confronti del sanitario quando è accolta la domanda di risarcimento del danneggiato nei confronti della struttura o del sanitario.

Il limite della cosiddetta colpa grave, prevista nel 1 comma, incide profondamente sull'azione di rivalsa. Si ricorda come la nozione di colpa grave è stata delineata in più sentenze della Corte dei Conti, sussistendo colpa grave

***“quando il medico ometta di compiere un'attività diagnostico terapeutica routinaria, atta a scongiurare determinate complicanze”***

***“non ogni condotta diversa da quella doverosa implica colpa grave ma solo quella che sia caratterizzata da particolare negligenza, imprudenza od imperizia e che sia posta in essere senza l'osservanza, nel caso concreto, di un livello minimo di diligenza, prudenza o perizia... livello minimo che dipende dal tipo di attività richiesto all'agente e dalla sua particolare preparazione professionale in quel settore”.***

La colpa grave deve intendersi come una sprezzante trascuratezza, straordinaria inescusabile negligenza o imprudenza, grossolana superficialità, particolare noncuranza.

Si ricorda che, a tutt'oggi, nell'ambito dei procedimenti civili non è mai stata approfondita la nozione di colpa grave, perché irrilevante ai fini del risarcimento del danno dal momento che l'entità della colpa non incide, nel nostro ordinamento giuridico, sull'ammontare del risarcimento: se è stato cagionato un danno di valenza civilistica, questo dovrà essere risarcito al danneggiato, indipendentemente che questo sia stato causato da una condotta caratterizzata da colpa lievissima, lieve, grave o gravissima.

Il comma 5 aggiunge inoltre misure innovative per l'esercente la professione sanitaria nell'ambito delle strutture sanitarie o sociosanitarie pubbliche. Si prevede infatti che per i tre anni successivi al passaggio in giudicato della decisione di accoglimento della domanda di risarcimento proposta dal danneggiato, il professionista sanitario non possa essere preposto ad incarichi professionali superiori rispetto a quelli ricoperti, indicando inoltre che il giudicato costituisce oggetto di specifica valutazione da parte dei commissari nei pubblici concorsi per incarichi superiori.

#### **Art. 10 “Obbligo di assicurazione”**

E' previsto, per le strutture sanitarie o socio sanitarie pubbliche o private, l'obbligo di copertura assicurativa o di altre analoghe misure per la responsabilità civile verso terzi e per la responsabilità civile verso prestatori d'opera; l'obbligo assicurativo riguarda anche le prestazioni svolte in regime di libera professione intramuraria o in regime di convenzione con l'SSN o attraverso la telemedicina.

Resta fermo l'obbligo di copertura assicurativa (già previsto dall'art. 3, comma 5, lett. E, del DL 13.08.2011, n. 138) per il sanitario che esercita al di fuori di una delle strutture sopra indicate o che presti la propria opera all'interno della stessa in regime libero professionale.

#### **Art. 13 “Obbligo di comunicazione all'esercente la professione sanitaria del giudizio basato sulla sua responsabilità”**

La norma introduce un obbligo di informativa nei confronti dell'esercente la professione sanitaria al fine di favorire l'eventuale partecipazione e la possibilità di difesa dello stesso nei procedimenti che potrebbero dar luogo nei suoi confronti ad un'azione di rivalsa o di responsabilità amministrativa in caso di dolo o colpa grave.

Nello specifico l'art. 13 prevede che le strutture sanitarie o sociosanitarie pubbliche o private di cui all'art. 7 comma 1 nonché le compagnie di assicurazione delle stesse e dei professionisti ex art. 10 commi 1 e 2 comunichino all'esercente la professione sanitaria *“l'instaurazione del giudizio promosso nei loro confronti dal danneggiato, entro dieci giorni dalla ricezione della notifica dell'atto introduttivo, mediante posta elettronica certificata o lettera raccomandata con avviso di ricevimento contenente copia dell'atto introduttivo del giudizio”*. L'articolo stabilisce inoltre per i medesimi soggetti l'ulteriore obbligo di informare circa *“l'avvio di trattative stragiudiziali con il danneggiato, con invito a prendervi parte”*, precisando che *“L'omissione, la tardività o l'incompletezza delle comunicazioni di cui al presente comma preclude l'ammissibilità delle azioni di rivalsa o di responsabilità amministrativa di cui all'art. 9”*.

#### **Art. 15 “Nomina dei consulenti tecnici d'ufficio e dei periti nei giudizi di responsabilità sanitaria”**

Andando ad integrare le disposizioni già presenti nel codice di procedura penale e civile, la norma interviene delineando alcuni aspetti che disciplinano la perizia e le diverse tipologie di consulenza tecnica, indicando anche quale debba essere la composizione del collegio. L'articolo prevede infatti che nei procedimenti civili e penali aventi ad oggetto la responsabilità sanitaria, l'espletamento della consulenza tecnica della perizia sia affidata a *un medico specializzato in medicina legale e a uno o più specialisti nella disciplina che abbiano specifica e pratica conoscenza di quanto oggetto del procedimento, scelti da appositi albi (di cui si precisano le modalità di composizione ed aggiornamento) e che non siano in posizione di conflitto di interessi nello specifico procedimento o in altri connessi e siano in possesso di adeguate e comprovate competenze nell'ambito della conciliazione acquisite anche mediante specifici percorsi formativi.”*

### **IL CONSENSO**

È principio ormai noto e consolidato che il consenso al trattamento sanitario costituisce per il medico un obbligo etico, oltre che giuridico e deontologico. La Costituzione, all'articolo 32, stabilisce che nessun soggetto possa essere obbligato ad un trattamento sanitario, se non per disposizione di Legge; tralasciando tali fattispecie eccezionali, costituite essenzialmente dai TSO (trattamenti sanitari obbligatori), nessun soggetto maggiore di età e capace di intendere e di volere può quindi essere sottoposto ad un trattamento sanitario contro la propria volontà.

Il tema del consenso/dissenso al trattamento trova ampio spazio all'interno del Codice di Deontologia Medica, ove l'acquisizione del consenso viene individuata come *“atto di specifica competenza del medico non delegabile”*. Il Codice, inoltre, distingue chiaramente l'acquisizione del consenso dalla informazione, attribuendo, a quest'ultima, un ruolo fondamentale per l'alleanza terapeutica, ed al tempo della comunicazione il valore di *“tempo di cura”*. L'informazione, imprescindibile ai fini dell'espressione del consenso, assume addirittura un valore ulteriore ed autonomo, posto che l'obbligo informativo verso il paziente sussiste anche nei casi in cui quest'ultimo non sia giuridicamente legittimato ad esprimere il consenso (ad es minore o interdetto...). La finalità è quella di fornire al paziente tutte le notizie necessarie affinché possa maturare un proprio convincimento circa il

trattamento proposto e quindi esprimere un consenso/dissenso realmente consapevole, quale piena espressione del diritto alla sua autodeterminazione.

Al riguardo la Legge 22 dicembre 2017, n. 219 (Norme in materia di consenso informato e di disposizioni anticipate di trattamento) stabilisce che “Ogni persona ha il diritto di conoscere le proprie condizioni di salute e di essere informata in modo completo, aggiornato e a lei comprensibile riguardo alla diagnosi, alla prognosi, ai benefici e ai rischi degli accertamenti diagnostici e dei trattamenti sanitari indicati, nonché riguardo alle possibili alternative e alle conseguenze dell'eventuale rifiuto del trattamento sanitario e dell'accertamento diagnostico o della rinuncia ai medesimi. Può rifiutare in tutto o in parte di ricevere le informazioni ovvero indicare i familiari o una persona di sua fiducia incaricati di riceverle e di esprimere il consenso in sua vece se il paziente lo vuole.” L'informazione non può dunque essere generica ed aspecifica, ma deve essere equilibrata e quanto più possibile individualizzata, evitando, nella valutazione del “quantum” di informazione, di eccedere nell'«accanimento informativo». Sarebbe inoltre auspicabile, ove possibile, che il momento della informazione e quello della acquisizione del consenso fossero ben distinti e separati temporalmente tra loro (meglio se in due occasioni differenti), al fine di favorire la comprensione della informazione erogata, la maturazione del processo decisionale e consentire inoltre al paziente di formulare eventuali richieste di chiarimento o approfondimento.

Non esiste ad oggi un riferimento normativo che indichi i requisiti di validità del consenso, tuttavia, in accordo con la dottrina e la giurisprudenza, in linea generale può ritenersi valido solo un consenso che sia in primo luogo specifico ed esplicito; la volontà del paziente di sottoporsi o non sottoporsi ad un determinato trattamento deve essere cioè manifestata in maniera chiara ed inequivocabile, a maggior ragione quando il trattamento proposto sia gravato da importanti effetti collaterali, rischi, complicanze o possibilità di insuccesso.

È inoltre necessario che il consenso sia attuale, pertanto è consigliabile che la manifestazione del consenso e l'effettuazione del trattamento siano contestuali, potendo insorgere questioni di validità nel caso, ad esempio, di consenso espresso molto tempo prima della prestazione; la volontà del paziente può infatti essere per qualsivoglia ragione mutata e il consenso è revocabile in qualunque momento. Per lo stesso motivo, in caso di trattamenti prolungati nel tempo, che prevedano più sedute, è raccomandabile non solo informare il paziente circa eventuali modifiche del piano o delle possibilità di trattamento nonché dell'evoluzione della patologia, ma anche rinnovare l'acquisizione del consenso. È bene sottolineare come la questione della attualità del consenso assume rilievo anche in caso di pregresso espresso dissenso al trattamento; è opportuno infatti sincerarsi che tale volontà sia confermata nel tempo, potendo infatti ad esempio il paziente, alla luce di una modifica della propria condizione di salute, successivamente accettare un trattamento ed i connessi rischi ed effetti collaterali che lo avevano precedentemente indotto al rifiuto. Laddove persista la volontà di non sottoporsi alle cure è sempre opportuno darne traccia documentale.

La persona legittimata ad esprimere il consenso è il titolare del bene salute, che non sempre tuttavia coincide con il paziente. Se il soggetto è maggiore di età ed è capace di intendere e di volere a nulla rileva giuridicamente il parere dei familiari, neppure in caso di stato di incoscienza; in tale circostanza, infatti, laddove sussista una urgenza di cura, è obbligo del

medico intervenire nel miglior interesse per la salute e la vita dell'assistito, ricorrendo peraltro in tale circostanza il c.d. stato di necessità. Possono occorrere delle situazioni in cui il paziente non sia persona capace giuridicamente o di fatto ad esprimere un valido consenso; il consenso infatti può essere prestato soltanto da colui che non solo abbia l'età idonea ma sia anche capace di intendere e di volere, cioè di comprendere l'entità e gli effetti del trattamento per cui è chiamato ad esprimere il consenso e inoltre di effettuare una scelta consapevole al riguardo. Nel caso del minore, quindi, salvo si tratti di minore emancipato o circostanze specifiche, è giuridicamente valido soltanto il consenso espresso dal genitore, il quale è tenuto a decidere secondo il miglior interesse del minore. Ciò premesso, tuttavia, il minore ha in ogni caso il diritto di essere coinvolto nel processo informativo e, in relazione alla propria età e maturità, di prendere parte alle decisioni inerenti la propria salute. Al riguardo il Comitato Nazionale di Bioetica ha indicato delle età "soglia", fissando i 6-7 anni come età al di sotto della quale è esclusa la possibilità di scelta autonoma del minore, dai 7 ai 12 anni è opportuno ricercare il consenso di quest'ultimo, mentre sopra i 14 anni la volontà dell'adolescente diventa addirittura prioritaria rispetto a quella dei genitori. Laddove il medico si trovi di fronte a situazioni di contrasto tra il minore ed i genitori, oppure di divergenze fra questi ultimi, ed emerga l'impossibilità di raggiungere una volontà unitaria, oppure il sanitario rilevi secondo il proprio convincimento che la volontà non rispecchi l'interesse del minore, ha sempre la facoltà di ricorrere al Tribunale dei Minori.

Ulteriore questione di rilievo è quella del soggetto con disabilità psichica, la quale, di per sé, non è però condizione ostativa all'espressione di un valido consenso, dovendo infatti valutarsi nel singolo caso, ed in relazione al trattamento specifico, se il soggetto sia in grado di ricevere e comprendere adeguatamente la informazione e quindi decidere per la propria salute. Nel caso di soggetto interdetto, fermo restando il dovere informativo, è il tutore che, nel solo interesse dell'assistito, è legittimato ad esprimere il consenso, mentre generalmente l'inabilitato ha facoltà di esprimere autonoma volontà in merito ai trattamenti, salvo casi particolari. Il rappresentante legale, ove nominato, ha il ruolo di affiancare l'assistito nel processo decisionale, senza tuttavia sostituirsi a quest'ultimo. Il medico, in ogni caso, ove rilevi che la decisione presa contrasti con l'interesse del paziente, e soprattutto possa esservi un pregiudizio per la salute di quest'ultimo, è opportuno che si rivolga al Giudice competente. Maggiori difficoltà possono insorgere nell'ipotesi del c.d. incapace naturale, cioè un soggetto per il quale non sia già stato nominato un rappresentante legale, ma per cui emergano perplessità circa la effettiva capacità di intendere e di volere; in tali casi, non infrequenti se si pensa ad esempio a soggetti di età avanzata con apprezzabile deficit cognitivo, è opportuno ricordare che vi è la possibilità per il medico di ricorrere al Giudice per la nomina di un Amministratore di sostegno.

Un'ultima questione di rilievo riguarda la modalità di erogazione della informazione e di registrazione del consenso, affrontata più recentemente dalla Legge 22 dicembre 2017, n. 219. In passato l'obbligo di acquisizione in forma scritta sussisteva per Legge soltanto in particolari circostanze, quali, ad esempio, gli accertamenti diagnostici relativi all'HIV, le trasfusioni con plasma derivati o emoderivati, il trapianto d'organi, ma anche in caso di utilizzo di farmaci al di fuori delle indicazioni o in maniera non conforme alla autorizzazione del Ministero della Salute (cosiddetti farmaci off label). In tutti gli altri casi, tuttavia, pur non sussistendo tale obbligo, la documentazione scritta circa l'informazione erogata e la acquisizione del consenso risultava comunque sempre raccomandabile, come peraltro stabilito dal Codice di Deontologia Medica. All'art 35 infatti si indica espressamente al

medico di acquisire “in forma scritta e sottoscritta o con altre modalità di pari efficacia documentale il consenso o il dissenso del paziente nei casi previsti dal Codice e in quelli prevedibilmente gravati da elevato rischio di mortalità o da esiti che incidano in modo rilevante sull’integrità psico-fisica”, dovendo specificare al riguardo come a nulla rilevi il ricorso ad informative scritte ove non precedute da adeguata informazione orale, o l’utilizzo di moduli generici, di pressoché nullo valore probatorio. Più recentemente la necessità e la obbligatorietà della registrazione del consenso, sono state sancite in modo esplicito dalla Legge sopra citata, la quale, all’articolo 1, comma 4, senza riferimento a singoli specifici trattamenti, stabilisce che “Il consenso informato, acquisito nei modi e con gli strumenti più consoni alle condizioni del paziente, è documentato in forma scritta o attraverso videoregistrazioni o, per la persona con disabilità, attraverso dispositivi che le consentano di comunicare. Il consenso informato, in qualunque forma espresso, è inserito nella cartella clinica e nel fascicolo sanitario elettronico”.

### **EPILESSIA ED IDONEITA' ALLA GUIDA**

La vigente normativa concernente la concessione o il rinnovo della patente di guida alle persone affette da Epilessia è regolata dal D.M. 30 novembre 2010, dal D. Lgs.vo 18 aprile 2011 e da una circolare del Ministero della Salute del 25 luglio 2011.

Decreto Ministero dei Trasporti – 30 novembre 2010 - Requisiti psicofisici

Art. 1 1. È recepita la direttiva 2009/112/CE. Il rilascio e la conferma di validità della patente di guida a soggetti con patologie a carico dell'apparato visivo, diabetici o epilettici è subordinato all'accertamento dei requisiti previsti dagli allegati I, II e III, facenti parte integrante del presente decreto.

Allegato III al DM 30.11.2010

Ai fini del presente allegato, i conducenti sono classificati in due gruppi:

- a) Gruppo 1: conducenti di veicoli delle categorie A, B, B + E e delle sottocategorie A1 e B1
- b) Gruppo 2: conducenti di veicoli delle categorie C, C + E, D, D + E e delle sottocategorie C1, C1 + E, D1 e D1 + E

### **EPILESSIA**

**1.** Le crisi epilettiche o le altre alterazioni improvvise dello stato di coscienza costituiscono un pericolo grave per la sicurezza stradale allorché sopravvengono al momento della guida di un veicolo a motore. La valutazione pertanto dovrà essere fatta con particolare attenzione da parte della Commissione medica locale.

Per "*epilessia*" si intende il manifestarsi di due o più crisi epilettiche non provocate, a distanza di meno di cinque anni l'una dall'altra.

Per "*crisi epilettica provocata*" si intende una crisi scatenata da una causa identificabile e potenzialmente evitabile.

Una persona che ha una crisi epilettica iniziale o isolata o perde conoscenza deve essere dissuasa dalla guida. E, richiesto il parere di uno specialista in neurologia o in disciplina equipollente, ai sensi del D.M. 30 gennaio 1998 e successive modifiche e integrazioni, che deve specificare il periodo di interdizione alla guida.

È estremamente importante identificare la sindrome epilettica specifica per valutare correttamente il livello di sicurezza rappresentato dal soggetto durante la guida (compreso il rischio di ulteriori crisi) e definire la terapia più adeguata. La valutazione deve essere effettuata da uno specialista in neurologia o in disciplina equipollente, ai sensi del D.M. 30 gennaio 1998 e successive modifiche e integrazioni.

Le persone che sono considerate clinicamente guarite su certificazione rilasciata da uno specialista in neurologia (o disciplina equipollente) e non hanno presentato crisi epilettiche da almeno 10 anni in assenza di trattamento farmacologico non sono più soggette a restrizioni o limitazioni.

I soggetti liberi da crisi da almeno 5 anni ma che risultino tuttora in trattamento saranno ancora sottoposti a controlli periodici da parte della Commissione medica locale che stabilirà la durata del periodo di idoneità dopo aver acquisito la certificazione emessa dallo specialista in neurologia o disciplina equipollente. Per i soggetti liberi da crisi da almeno 10 anni ma ancora in trattamento non è previsto il conseguimento/rinnovo della patente del gruppo 2.

Tutta la documentazione sanitaria dovrà restare agli atti della Commissione medica locale per almeno dieci anni.

### **Gruppo 1**

**2.** La patente di guida di un conducente con epilessia del gruppo 1 deve essere oggetto di attenta valutazione da parte della Commissione medica locale finché l'interessato non abbia trascorso un periodo di cinque anni senza crisi epilettiche in assenza di terapia. I soggetti affetti da epilessia non soddisfano i criteri per una patente di guida senza restrizioni. Vi è obbligo di segnalazione, ai fini delle limitazioni al rilascio o della revisione di validità della patente di guida, all'Ufficio della Motorizzazione civile dei soggetti affetti da epilessia da parte di Enti o Amministrazioni che per motivi istituzionali di ordine amministrativo previdenziale, assistenziale o assicurativo abbiano accertato l'esistenza di tale condizione (per esenzione dalla spesa sanitaria, riconoscimento di invalidità civile, accertamenti dei servizi medico legali, ecc).

**3.** Crisi epilettica provocata: il candidato che ha avuto una crisi epilettica provocata a causa di un fattore scatenante identificabile, con scarsa probabilità che si ripeta al volante, può essere dichiarato idoneo alla guida su base individuale, subordinatamente a un parere neurologico (se del caso, l'idoneità deve essere certificata tenendo conto degli altri requisiti psicofisici richiesti dalle norme vigenti, con riferimento, ad esempio, all'uso di alcol o ad altri fattori di morbilità).

- 4.** Prima o unica crisi epilettica non provocata: il candidato che ha avuto una prima crisi epilettica non provocata può essere dichiarato idoneo alla guida dopo un periodo di sei mesi senza crisi, a condizione che sia stata effettuata una valutazione medica specialistica appropriata. Il periodo di osservazione dovrà essere protratto finché l'interessato non abbia trascorso un periodo di cinque anni senza crisi epilettiche.
- 5.** Altra perdita di conoscenza: la perdita di conoscenza deve essere valutata in base al rischio di ricorrenza durante la guida.
- 6.** Epilessia: il conducente o il candidato può essere dichiarato idoneo alla guida dopo un periodo, documentato e certificato da parte dello specialista neurologo, di un anno senza ulteriori crisi.
- 7.** Crisi esclusivamente durante il sonno: il candidato o il conducente che soffre di crisi esclusivamente durante il sonno può essere dichiarato idoneo alla guida a condizione che il manifestarsi delle crisi sia stato osservato per un periodo non inferiore al periodo senza crisi previsto per l'epilessia (un anno). In caso di attacchi/crisi durante la veglia, è richiesto un periodo di un anno senza ulteriori manifestazioni prima del rilascio della patente di guida.
- 8.** Crisi senza effetti sullo stato di coscienza o sulla capacità di azione: il candidato o il conducente che soffre esclusivamente di crisi a proposito delle quali è dimostrato che non incidono sullo stato di coscienza e che non causano incapacità funzionale, può essere dichiarato idoneo alla guida a condizione che il manifestarsi delle crisi sia stato osservato per un periodo non inferiore al periodo senza crisi previsto per l'epilessia (un anno). In caso di attacchi/crisi di natura diversa, è richiesto un periodo di un anno senza ulteriori manifestazioni prima del rilascio della patente di guida.
- 9.** Crisi dovute a modificazioni o a riduzioni della terapia antiepilettica per decisione del medico: al paziente può essere raccomandato di non guidare per un periodo di sei mesi dall'inizio del periodo di sospensione del trattamento. In caso di crisi che si manifestano nel periodo in cui il trattamento medico è stato modificato o sospeso per decisione del medico, il paziente deve essere sospeso dalla guida per tre mesi se il trattamento efficace precedentemente applicato viene nuovamente applicato.
- 10.** Dopo un intervento chirurgico per curare l'epilessia: il conducente o il candidato può essere dichiarato idoneo alla guida dopo un periodo, documentato e certificato da parte dello specialista, di un anno senza ulteriori crisi.

## **Gruppo 2**

- 11.** Il candidato non deve assumere farmaci antiepilettici per tutto il prescritto periodo di dieci anni senza crisi. Deve essere stato effettuato un controllo medico appropriato con un approfondito esame neurologico che non ha rilevato alcuna patologia cerebrale e alcuna attività epilettiforme all'elettroencefalogramma (EEG).
- 12.** Crisi epilettica provocata: il candidato che ha avuto una crisi epilettica provocata a causa di un fattore scatenante identificabile con scarsa probabilità di ripetizione durante la guida può essere dichiarato idoneo alla guida su base individuale per veicoli ad uso privato e non



per trasporto terzi, subordinatamente a un parere neurologico. Dopo l'episodio acuto è opportuno eseguire un EEG e un esame neurologico adeguato.

Un soggetto con una lesione strutturale intracerebrale che presenta un rischio accresciuto di crisi non deve guidare veicoli appartenenti al gruppo 2 (se del caso, l'idoneità deve essere certificata tenendo conto degli altri requisiti psicofisici richiesti dalle norme vigenti, con riferimento, ad esempio, all'uso di alcol o ad altri fattori di morbilità).

**13.** Prima o unica crisi epilettica non provocata: il candidato che ha avuto una prima crisi epilettica non provocata può essere dichiarato idoneo alla guida dopo un periodo di dieci anni senza ulteriori crisi senza il ricorso a farmaci antiepilettici, a condizione che sia stata effettuata una valutazione medica specialistica appropriata.

**14.** Altra perdita di conoscenza: la perdita di conoscenza deve essere valutata in base al rischio di ricorrenza durante la guida (se del caso, l'idoneità deve essere certificata tenendo conto degli altri requisiti psicofisici richiesti dalle norme vigenti, con riferimento, ad esempio, all'uso di alcol o ad altri fattori di morbilità).

**15.** Epilessia: devono trascorrere dieci anni senza crisi epilettiche, senza l'assunzione di farmaci antiepilettici e senza alcuna attività epilettiforme all'elettroencefalogramma (EEG). La stessa regola si applica anche in caso di epilessia dell'età pediatrica. In questi casi la Commissione dovrà stabilire una validità limitata che non potrà essere superiore a due anni.

Determinati disturbi (per esempio malformazione arterio-venosa o emorragia intracerebrale) comportano un aumento del rischio di crisi, anche se le crisi non si sono ancora verificate. In una siffatta situazione ai fini del rilascio della patente di guida la Commissione medica locale dovrà attentamente valutare tale rischio, stabilendo un opportuno periodo di verifica, con validità della possibilità di guidare non superiore a 2 anni ove non diversamente disposto.

Tali indicazioni sono state integralmente confermate dal DECRETO LEGISLATIVO 18 aprile 2011, n. 59 Attuazione delle direttive 2006/126/CE e 2009/113/CE concernenti la patente di guida. (11G0104) .

### **Obbligo di informativa**

Il testo normativo (Allegato III al DM 30.11.2010), come si è visto, recita: «Vi è obbligo di segnalazione, ai fini delle limitazioni al rilascio o della revisione di validità della patente di guida, all'Ufficio della Motorizzazione civile dei soggetti affetti da epilessia da parte di Enti o Amministrazioni che per motivi istituzionali di ordine amministrativo previdenziale, assistenziale o assicurativo abbiano accertato l'esistenza di tale condizione (per esenzione dalla spesa sanitaria, riconoscimento di invalidità civile, accertamenti dei servizi medico legali, ecc).» Enti o Amministrazioni: sono esclusi, pertanto, i liberi professionisti; che per motivi istituzionali di ordine amministrativo previdenziale: accertamenti medico-legali INPS o INAIL assistenziale: assistenza sociale (invalidità civile, esenzione spesa sanitaria, accertamento handicap ex legge 104/1992) da parte di AASSLL o INPS o assicurativo: accertamenti medico-legali INPS o INAIL abbiano accertato l'esistenza di tale condizione (per

esenzione dalla spesa sanitaria, riconoscimento di invalidità civile, accertamenti dei servizi medico legali, ecc). Gli esempi proposti (esenzione dalla spesa sanitaria, riconoscimento di invalidità civile, accertamenti dei servizi medico legali, ecc) sono tipicamente ed esclusivamente quelli effettuati dalle AASSLL (SSN) o dagli enti assicurativo-previdenziali (INPS e INAIL).

Il neurologo o lo specialista equipollente, che effettui prestazioni diagnostiche e/o terapeutiche in regime libero-professionale oppure nell'ambito delle strutture di diagnosi e cura pubbliche o convenzionate, non rientra nel novero di coloro che hanno l'obbligo di segnalare la condizione patologica all'Ufficio della Motorizzazione Civile. La loro esclusione risponde alla ratio di salvaguardare l'interesse primario alla tutela della salute individuale nel quadro del rapporto fiduciario tra medico e paziente, rispetto al quale l'esigenza di sicurezza del paziente e della società, sebbene rilevante e in definitiva mirante alla stessa finalità, risulta subalterno.