

Guida pratica per la gestione del paziente affetto da epilessia

LICE: Roberto Michelucci, Angela La Neve, Oriano Mecarelli, Ettore Beghi

SIMG: Claudio Cricelli, Francesco Mazzoleni, Ernesto Fumagalli

INDICE

1. INTRODUZIONE	pag. 2
2. EPIDEMIOLOGIA	pag. 2
3. EZIOLOGIA	pag. 3
4. CLASSIFICAZIONE	pag. 3
5. PROTOCOLLO DIAGNOSTICO	pag. 6
A. Anamnesi	pag. 6
B. Indagini Neurofisiologiche	pag. 7
C. Neuroimmagini	pag. 9
D. Indagini di Laboratorio e Genetiche	pag. 9
E. Valutazione Neuropsicologica	pag. 10
6. TERAPIA	pag. 10
A. Principi generali di terapia antiepilettica	pag. 11
B. Terapia sintomatica della crisi epilettica	pag. 11
C. Stato Epilettico	pag. 12
D. Convulsioni febbrili	pag. 12
E. Terapia cronica dell'Epilessia	pag. 12
F. Sospensione della terapia dei FAE	pag. 15
G. Profilo di tollerabilità dei FAE	pag. 15
H. Interazioni farmacologiche	pag. 17
- Interazioni con contraccettivi orali	pag. 18
- Interazioni con anticoagulanti orali	pag. 19
- Farmaci potenzialmente convulsivanti	pag. 19
I. Farmaci equivalenti	pag. 20
L. Dosaggio plasmatico dei FAE – Esami ematochimici	pag. 21
APPENDICE 1 - Comunicazione della diagnosi	pag. 22
APPENDICE 2 - Aspetti medico-legali e sociali	pag. 23
A. Occupazione lavorativa, invalidità ed esenzione ticket	pag. 23
B. Idoneità alla Guida	pag. 24
C. Servizio Militare e Porto d'armi	pag. 25
D. Epilessia e Sport	pag. 25
LINEE GUIDA DI RIFERIMENTO - BIBLIOGRAFIA	pag. 27

1. INTRODUZIONE

L'Epilessia è un disturbo neurologico cronico caratterizzato dall'occorrenza di crisi epilettiche, definite come manifestazioni cliniche a occorrenza parossistica, ricorrenza imprevedibile nella maggioranza dei casi, di brevissima durata, caratterizzate da segni e/o sintomi dovuti a un'attività neuronale anomala.

Le crisi epilettiche, in rapporto all'intervallo temporale tra crisi ed eventuale patologia predisponente o scatenante le crisi, si distinguono in:

- *Crisi epilettiche sintomatiche acute o provocate*, quando insorgono in stretto rapporto temporale con condizioni patologiche cerebrali strutturali o tossico/metaboliche.

- *Crisi epilettiche sintomatiche remote o non provocate*, che si manifestano in assenza di fattori precipitanti e che possono occorrere anche in presenza di un danno non recente del SNC.^{1,2}

Una particolare manifestazione di tipo epilettico è lo *Stato di Male Epilettico* (SE), situazione clinica nella quale una crisi si prolunga per più di venti minuti o nella quale le crisi si ripetono a brevissimi intervalli tali da rappresentare una condizione epilettica continua.³

L'Epilessia è definita dall'occorrenza di due o più crisi epilettiche non provocate o sintomatiche remote, separate da un intervallo di tempo di almeno 24 ore.

Crisi multiple che insorgono in un intervallo di 24 ore o un episodio di SE sono da considerarsi come un singolo evento.^{4,5}

Non si pone diagnosi di Epilessia in soggetti che abbiano presentato un solo episodio critico non provocato o crisi sintomatiche acute; anche le crisi febbrili e le convulsioni neonatali (insorte entro i primi 30 giorni di vita) sono escluse dalla diagnosi di Epilessia.²

I fattori facilitanti e/o scatenanti le crisi epilettiche sono il sonno e/o la sua privazione, l'assunzione eccessiva di alcool o di droghe eccitanti, la fotostimolazione o altri tipi di stimolazione (in soggetti predisposti), etc.

Anche la febbre, gli squilibri idro-elettrolitici, i disordini endocrino-dismetabolici possono essere responsabili della comparsa di crisi epilettiche

SINTESI 1

- L'E è un disturbo neurologico cronico caratterizzato dal ricorrere di crisi epilettiche non provocate
- Le crisi epilettiche sintomatiche acute sono sostenute da una condizione cerebrale patologica (strutturale o tossico/metabolica) e per tale caratteristica possono ricorrere soltanto al ripresentarsi della stessa situazione. Per questo motivo non comportano diagnosi di E né richiedono l'avvio di una terapia antiepilettica cronica

2. EPIDEMIOLOGIA

L'epilessia è una delle malattie neurologiche più diffuse ed in Italia colpisce circa 500.000 persone.

Prevalenza: 4-8/1000/ anno

Incidenza: 24-53/ 100.000/anno

- più alta nel primo anno di vita (86/100.000)
- decresce durante l'adolescenza
- rimane relativamente bassa nell'età adulta (23-31/100.000)
- aumenta nuovamente nell'età avanzata dopo i 65 aa (180/ 100.000 > 85 anni)

L'incidenza della E presenta dunque due picchi rispettivamente nel primo anno di vita e nell'età anziana che risultano essere le fasce di età più colpite.⁶⁻⁹

3. EZIOLOGIA

L'epilessia è un disturbo eterogeneo, le cui cause possono essere individuate fondamentalmente in:

- *fattori genetici*: caratterizzati da diverse modalità di trasmissione, localizzazione cromosomica e tipo di mutazione genetica implicata (alcune già note, molte del tutto sconosciute)
- *fattori acquisiti*: sofferenza pre-peri-post-natale; anomalie dello sviluppo corticale; esiti di traumi cranici, stroke, infezioni cerebrali e interventi neurochirurgici; tumori cerebrali, etc

SINTESI 2

- L'E può comparire in qualsiasi età della vita, ma interessa maggiormente i primi anni di vita e l'età anziana
- L'E ha una eziologia estremamente eterogenea

4. CLASSIFICAZIONE

- *Classificazione delle crisi epilettiche (ILAE – 1981, 2001)*^{10,11}

- Crisi focali o parziali, in cui la scarica parossistica neuronale interessa inizialmente un settore limitato delle strutture corticali, definito zona epilettogena.

La semeiologia iniziale della crisi indica o è consistente con l'iniziale attivazione di una singola parte di un emisfero cerebrale e dipende dalle caratteristiche anatomo-funzionali delle strutture coinvolte, mentre quella finale è prodotta dalla successione e dalla integrazione spazio-temporale di un certo numero di segni clinici elementari di tipo positivo o negativo (motori, psichici, sensitivo-sensoriali, vegetativi etc).

La scarica può secondariamente generalizzare coinvolgendo l'emisfero controlaterale.

La compromissione dello stato di coscienza non ha un valore localizzatorio dipendendo dalla estensione della scarica critica e comunque può essere assente oppure di entità variabile.

- Crisi generalizzate, in cui la semeiologia iniziale della scarica indica o è consistente con un coinvolgimento di entrambi gli emisferi cerebrali.

Si distinguono diversi tipi di crisi generalizzate (crisi di assenza, tipica e atipica; crisi miocloniche, atoniche, toniche, cloniche e tonico-cloniche) caratterizzate da un diverso correlato elettroclinico ma in genere accompagnate dalla totale perdita di coscienza.

- Crisi indeterminate, così definite per dati clinici insufficienti o per semeiologia fuorviante.

Essendo l'esordio delle crisi epilettiche sostenuto in ciascun paziente da un ben specifico circuito neuronale con peculiari caratteristiche anatomo-funzionali, le stesse crisi epilettiche mostrano la tendenza a ripetersi con caratteristiche analoghe nel corso della vita dello stesso paziente.

Infatti, una delle principali caratteristiche che accomuna tutti i tipi di crisi epilettica, oltre alla brevissima durata e all'andamento accessuale, è la stereotipia.

- Classificazione delle sindromi epilettiche (ILAE -1989, 2001)^{11,12}

In riferimento alla “malattia epilessia” sono state identificate una serie di sindromi epilettiche definite come un complesso di sintomi e/o segni che compaiono costantemente associati fra di loro determinando una entità unica e caratteristica. Questi sintomi/segni diversamente associati a seconda dei casi corrispondono: ai differenti tipi di crisi (topografia, fenomenologia, gravità e ricorrenza); al contesto clinico nel quale l’epilessia si iscrive (età di esordio, familiarità e antecedenti personali); alle caratteristiche EEGrafiche critiche ed intercritiche; ai dati neuroradiologici.

In base al tipo di crisi, le sindromi epilettiche si distinguono in:

- *Generalizzate*, associate a crisi generalizzate
- *Focali*, associate a crisi focali
- *Indeterminate*, associate a crisi con caratteristiche non ben definibili (focali o generalizzate).

In base al tipo di eziologia, si distinguono in:

- *Idiopatiche*: non associate a lesione strutturale cerebrale e con una connotazione eziologica genetica reale o presunta. In questi casi è necessario indagare in modo specifico la familiarità.
- *Sintomatiche* : associate a una lesione cerebrale focale o diffusa
- *Criptogeniche*: epilessie che si ritiene essere sintomatiche ma la cui causa non è identificabile con i mezzi diagnostici disponibili.

In rapporto alla congiunzione dei due assi, si identificano le diverse sindromi epilettiche (Tab. I)

Tab I - Schema della classificazione delle Sindromi Epilettiche

<p style="text-align: center;">Sindromi Epilettiche Focali Idiopatiche Sintomatiche Criptogeniche</p>
<p style="text-align: center;">Sindromi Epilettiche Generalizzate Idiopatiche Sintomatiche Criptogeniche</p>

Le *Epilessie Generalizzate Sintomatiche* sono in genere encefalopatie epilettiche ad insorgenza in età infantile dovute, oltre che ad importanti sofferenze neonatali, anche a gravi malattie dismetaboliche, cromosomopatie o altre cause genetiche.

- Classificazione in relazione alla prognosi

Da un punto di vista prognostico le sindromi epilettiche possono essere divise in quattro gruppi:¹³

- *Sindromi epilettiche a prognosi eccellente* (20-30%): sono le epilessie ad evoluzione benigna, caratterizzate da una remissione spontanea età-correlata e non associate ad anomalie dello sviluppo psico-fisico.

Il trattamento non è sempre necessario ma, se prescritto, sono sufficienti dosi modeste di farmaco per controllare immediatamente le crisi. Rientrano in questa categoria le Crisi Neonatali Benigne, l'Epilessia Focale Benigna, l'Epilessia Mioclonica Benigna dell'infanzia e altre epilessie le cui crisi sono scatenate da specifici fattori precipitanti.

- *Sindromi epilettiche a prognosi buona* (30-40%): è il gruppo delle epilessie farmacodipendenti in cui la remissione delle crisi, una volta ottenuta mediante idoneo trattamento, è permanente.

In tali pazienti la terapia può essere sospesa dopo un certo intervallo di tempo. Rientrano in questa categoria l'Epilessia con assenze dell'infanzia, l'Epilessia con crisi generalizzate tonico-cloniche al risveglio e alcune epilessie focali sia idiopatiche sia criptogeniche.

- *Sindromi Epilettiche a prognosi incerta* (10-20%): sono le epilessie farmaco-dipendenti che non sembrano guarire spontaneamente, in cui i diversi aggiustamenti terapeutici possono portare ad un controllo delle crisi e che tuttavia tendono a ripresentarsi con la sospensione della terapia.

Rientrano in questa categoria l'Epilessia Mioclonica Giovanile e la maggior parte delle epilessie focali sia lesionali sia verosimilmente lesionali

- *Sindromi epilettiche a prognosi infausta* (<20%): sono le epilessie farmaco-resistenti, caratterizzate da cronicità e resistenza al trattamento.

Appartengono a questo gruppo i pazienti maggiormente a rischio di Sudden Unespected Death in Epilepsy (SUDEP). Rientrano in questa categoria l'Epilessia mioclonica progressiva, la Sindrome di Lennox-Gastaut, altre sindromi in cui le manifestazioni principali sono crisi atoniche o toniche, epilessie focali associate ad importanti lesioni strutturali e alcune epilessie focali lesionali o verosimilmente lesionali.

SINTESI 3

Le crisi epilettiche

- . si distinguono in *focali* e *generalizzate* in rapporto alla modalità di inizio della scarica critica
- . sono eterogenee da un punto di vista semeiologico anche se hanno delle caratteristiche in comune
 - brevità
 - andamento accessuale
 - stereotipia nell'ambito dello stesso paziente nel corso della vita.

In un elevato numero di casi la prognosi dell'epilessia è favorevole

5. PROTOCOLLO DIAGNOSTICO

A. Anamnesi

Obiettivo: ottenere il maggior numero di informazioni per

- definire il tipo di crisi
- individuare gli eventuali fattori eziologici e/o scatenanti
- definire il tipo di sindrome e la sua eziologia
- escludere eventi critici di natura non epilettica

La diagnosi di crisi epilettica o di epilessia si basa fundamentalmente sui dati clinici e l'anamnesi ne rappresenta il principale strumento, consentendo di formulare una diagnosi corretta in circa la metà dei casi¹⁴. Alcuni dati clinici possono essere forniti dal paziente stesso, altri solo da un testimone dell'evento (Tab. II– III)

I livelli di evidenza indicano come buoni predittori di una crisi epilettica la cianosi e, in minor misura, l'ipersalivazione per i sintomi di accompagnamento, il morsus ed il disorientamento per i sintomi che seguono la crisi.¹⁴

Tabella II. Dati anamnestici ricavabili dal paziente

CONTESTO	Posizione (supina, seduta o in piedi) Attività (riposo, durante o dopo esercizio) Situazione (minzione, defecazione, tosse o deglutizione)
FATTORI PREDISponentI	Luoghi caldi ed affollati Posizione ortostatica prolungata Periodo post-prandiale Prelievo venoso
CIRCOSTANZE	Paura Dolore intenso Movimenti del collo Privazione ipnica
PRODROMI	Assenti Presenti Tipo (es nausea, vomito, sensazione di freddo, sudorazione, aura, cefalea, dolore alle spalle, dolore toracico, cardiopalmo, etc)

Tabella III. Dati anamnestici ricavabili dal testimone

SEGNI E SINTOMI INTERCORRENTI	Colore della cute (pallore, cianosi) Durata perdita di coscienza Movimenti (aspetto, ritmo, simmetria) Morsus Presenza/assenza del polso
SEQUELE	Assenti Presenti Tipo (nausea, vomito, sudorazione, freddo, confusione, cefalea, mialgia, traumi, colore della cute) Durata

SINTESI 3

- . L'indagine anamnestica è il principale strumento diagnostico.
- . Deve puntare a:
 - escludere altri eventi critici non epilettici
 - indicare se si tratta di una prima crisi epilettica o di ripetizione di crisi
 - descrivere eventuali sintomi premonitori
 - identificare e definire i sintomi localizzatori, con attenzione particolare al disturbo di coscienza
 - fornire informazioni riguardo la fase di recupero (sintomi post-critici)
 - identificare eventuali fattori etiologici già conosciuti e/o scatenanti
- . Cianosi, ipersalivazione, morsus e stato confusionale post-critico sono gli elementi che depongono maggiormente per un evento critico di tipo epilettico

Nell'ambito degli episodi di perdita di coscienza transitoria la diagnosi differenziale delle crisi epilettiche si pone soprattutto con sincope e crisi psicogene¹⁵⁻¹⁶ (Tab. IV), ma vanno anche escluse le auro emicraniche, gli attacchi ischemici transitori, l'amnesia globale transitoria, gli attacchi narcolettici, le apnee notturne, i disordini del movimento in sonno e altre parasonnie, etc.¹⁵⁻¹⁸

Tab IV - Diagnosi differenziale tra sincope, crisi epilettiche e crisi psicogene

	Sincope	Crisi Epilettiche	Crisi Psicogene
Prodomi	++ (nausea, vertigini...)	+ (aura)	+
Esordio	Graduale	improvviso	variabile
Aspetto cutaneo	Pallore	cianosi	indifferente
Occhi	aperti (deviati vs alto)	aperti (fissi o deviati vs lato)	chiusi
Manifestazioni motorie	+	+++	+++
Traumatismi	+	++	-
Morso lingua	+	++	-
Incontinenza sfinteri	+	++	-
Durata	Sec	sec/min	variabile
Confusione post-crisi	+	++	-
EEG intercritico	Negativo	anomalie epil intercritiche	negativo
EEG critico	no anomalie epil	anomalie epil critiche	negativo/artefatti

B - Indagini Neurofisiologiche

L'EEG rappresenta un'indagine di fondamentale importanza nella valutazione e nel management della patologia su base epilettica¹⁹⁻²⁴ perché:

- è di grande utilità nella diagnosi differenziale tra crisi epilettiche e non
- contribuisce alla definizione del tipo di crisi e/o della sindrome epilettica
- è utile a scopo prognostico (ad esempio in corso di sospensione del trattamento)

Occorre considerare che una "sovravalutazione" o una scorretta interpretazione di alcuni pattern del tracciato è una delle cause di errore diagnostico nell'epilessia.²⁵ Inoltre va ricordato che non si cura l'EEG ma la sintomatologia del paziente.

I vari tipi di registrazione EEGrafica utilizzati per la diagnosi ed il management dei pazienti con epilessia sospetta o già accertata sono rappresentati da:

- *EEG di routine* (S/EEG, Standard EEG)
- *EEG Dinamico* o EEG delle 24 ore (A/EEG, Ambulatory EEG)
- *EEG con Videoregistrazione* (Video-EEG)
- *Monitoraggio Video-EEG a lungo termine* (LTVEEG Monitoring)

L'EEG di routine può essere richiesto direttamente dal MMG o da altri operatori sanitari nel caso di prima crisi epilettica o nel follow-up del paziente con diagnosi di epilessia.

Le altre tecniche EEG rappresentano indagini di secondo livello e vengono richieste dallo specialista in particolari situazioni cliniche.

- *EEG di routine* (S/EEG, Standard EEG)

E' l'indagine più diffusa, maggiormente disponibile per l'utente e meno costosa.

Per ridurre il più possibile la possibilità di falsi positivi o negativi è buona norma rivolgersi a Servizi di Neurofisiopatologia ad elevata specializzazione e che l'esame sia effettuato da personale tecnico e medico competente.

L'esecuzione di S/EEG prevede la registrazione in condizioni basali (a occhi chiusi e aperti) per almeno 20 min., seguita da registrazione durante tecniche di attivazione (Stimolazione Luminosa Intermittente, Iperventilazione).

Altre tecniche di attivazione eseguite in particolari situazioni sono rappresentate dalla registrazione durante il sonno spontaneo (EEG di siesta pomeridiana), o dopo privazione di sonno (EEG registrato nelle prime ore del mattino dopo privazione totale o parziale di sonno notturno).

Per un approfondimento sulle modalità di esecuzione dell'EEG in Epilettologia consultare: http://www.lice.it/LICE_ita/gruppi/pdf/EEGinEpil-def.pdf.

- *Sensibilità* ^{14,26}

- . la possibilità di rilevare con S/EEG anomalie epilettiformi intercritiche e/o critiche in soggetti con sospette crisi epilettiche è di circa il 50%
- . tale possibilità aumenta fino a circa il 90% con registrazioni ripetute o con registrazioni in sonno e/o dopo privazione di sonno.
- . con uno S/EEG eseguito entro 24 h da un episodio critico la possibilità è di circa il 90% (soprattutto nei bambini)

E' quindi possibile che in un paziente con epilessia diagnosticata clinicamente l'EEG, al di fuori della crisi, sia del tutto normale.

- *Specificità* ^{14,26}

- . anomalie epilettiformi intercritiche sono evidenziabili nello 0,5-4% di soggetti che non hanno mai avuto crisi epilettiche.

Esistono situazioni in cui l'EEG non è raccomandato perché disinformativo.

Nelle *sincope*, soprattutto in soggetti giovani con sincope neuro-mediate²⁷, è frequente il rilievo all'S/EEG di alterazioni aspecifiche basali che possono favorire l'errore diagnostico.

A livello prognostico non si conosce bene il valore delle anomalie intercritiche riguardo al rischio di ricadute ma più un tracciato è attivo e più tale rischio è presumibilmente elevato.

Effettuata la diagnosi elettroclinica di Epilessia, l'EEG va ripetuto a cadenze definibili soltanto in base al tipo di epilessia, alla sua risposta al trattamento ed a molte altre variabili anch'esse cliniche, senza alcun tipo di inutile "accanimento".

La ripetizione periodica o routinaria dell'EEG andrebbe pertanto evitata.

SINTESI 4

- . Nel caso di una prima crisi è indicata l'esecuzione di un EEG il più precocemente possibile (entro 24-48 ore, non oltre 2 settimane)
- . Nei pazienti con epilessia diagnosticata la ripetizione dell'EEG va programmata sulla base dei dati clinici, mentre la ripetizione routinaria è da evitare

- EEG Dinamico o EEG delle 24 ore (A/EEG, Ambulatory EEG)

L'A/EEG può essere eseguito per durate variabili (12, 24, 48, 72 ore) e consiste nella registrazione in condizioni dinamiche in un paziente che torna alle normali attività della vita quotidiana. In oltre il 50% dei casi non aggiunge ulteriori informazioni utili.²⁸⁻³⁰

- Video-EEG in Ambulatorio

Registrazione EEG poligrafica con videoregistrazione del comportamento del paziente per registrare un evento critico e consentire di identificarne la natura con certezza, operando quindi una corretta diagnosi differenziale tra crisi epilettiche e non.³¹⁻³⁴

- Monitoraggio Video-EEG a lungo termine (LTVEEG Monitoring)

Consente di effettuare un monitoraggio che può durare anche molti giorni, con elettrodi sia di superficie sia speciali e/o impiantati nelle diverse strutture cerebrali, allo scopo di definire meglio la sede di origine delle scariche epilettiche.³⁵⁻³⁷

C- Neuroimmagini

L'affinamento delle tecniche di neuroimmagini ha accresciuto di molto il numero di epilessie che, da "verosimilmente lesionali", sono state definitivamente classificate come sintomatiche di una lesione morfologico-strutturale dell'encefalo.

La RM cerebrale costituisce l'esame neuroradiologico gold standard per lo studio dei pazienti con epilessia.

La Tomografia computerizzata (TC) mantiene il valore di esame d'elezione in acuto ed è utile nei pazienti non collaboranti o in coloro che per ragioni tecniche non possono eseguire la RM.

Le epilessie idiopatiche non richiedono - per definizione - l'esecuzione della RM che andrebbe eseguita in base al rilievo di una qualche atipicità del quadro clinico e/o di quello EEG.

Tra le metodiche funzionali di neuroimmagini vanno ricordate SPECT e PET.

Si tratta di tecniche di utilizzo non diffuso e molto costose, utili per la miglior definizione dell'area epilettogena, soprattutto a fini di studio pre-chirurgico.

D- Indagini di Laboratorio e Genetiche

Le routinarie indagini ematochimiche (glicemia, azotemia, emocromo, transaminasi, elettroliti, esame urine) in fase diagnostica iniziale e nei controlli successivi non sono sempre indispensabili anche se possono essere utili in casi particolari per escludere squilibri elettrolitici, fattori endocrino-dismetabolici, tossicità, etc.¹⁴

Questi esami costituiscono inoltre un'importante base di confronto con eventuali altri test eseguiti nel follow-up, ad esempio dopo inizio di una terapia farmacologica antiepilettica.

Subito dopo una crisi convulsiva (che può essere su base epilettica o non) in genere si eseguono i dosaggi di *creatininkinasi* e di *prolattina* e la determinazione dell'equilibrio acido-base. Nessuno di questi test fornisce comunque dati affidabili per una eventuale diagnosi differenziale.¹⁴

- La *rachicentesi* per lo studio del liquor cerebro-rachidiano in fase acuta/subacuta è indicata soltanto in presenza di febbre e quando sussistano dubbi clinici (supportati o no da reperti peculiari dell'EEG) che la crisi epilettica sia dovuta ad un processo infettivo meningo-encefalico.

- Nell'ultimo decennio la *genetica* dell'epilessia ha subito importanti passi in avanti ed attualmente si conosce la causa genetica di molte encefalopatie epilettiche e di alcune epilessie un tempo definite "idiopatiche"^{38,40}

Nel sospetto di una causa genetica (per presenza di dismorfismi somatici, familiarità, deficit cognitivo, patologie dismetaboliche, peculiari pattern EEG e di RM, etc) è importante effettuare indagini sia cromosomiche che genetiche e richiedere un counselling genetico sia individuale che familiare.

Le indagini genetiche vanno comunque eseguite dietro richiesta da parte di neurologi esperti in epilettologia che operano in Centri qualificati.

E- Valutazione Neuropsicologica

L'assistenza psicologica è necessaria in una grande maggioranza di pazienti con epilessia già diagnosticata, soprattutto a causa della non accettazione individuale della malattia e di tutto ciò che essa implica a livello familiare e sociale.

Nel corso del trattamento con farmaci antiepilettici è possibile il riscontro di disturbi della memoria e dell'attenzione e la comparsa di sintomi comportamentali, per cui il confronto con la valutazione neuropsicologica di partenza può rivestire una notevole importanza.

SINTESI 5

- . Indagini ematochimiche routinarie (glicemia, azotemia, emocromo, transaminasi, elettroliti, esame urine) in fase diagnostica iniziale e nei controlli successivi non sono sempre indispensabili
- . L'EEG è parte integrante dello screening diagnostico delle crisi epilettiche sia nei bambini sia negli adulti. In caso di EEG in veglia negativo, si raccomanda esecuzione di EEG in sonno
- . Una volta posta la diagnosi di E, l'EEG va ripetuto in rapporto alla situazione clinica di ciascun paziente
- . La RM costituisce l'esame neuroradiologico gold standard per lo studio dei pazienti con epilessia. Nelle situazioni acute e nei pazienti scarsamente collaboranti o che abbiano controindicazioni all'esecuzione di una RM, la TC encefalica è una valida alternativa
- . La valutazione neuropsicologica è indicata per valutare il livello cognitivo in senso generale e le singole abilità in compiti specifici e questo è di particolare rilievo in età evolutiva e durante lo studio pre-chirurgico. L'assistenza psicologica è utile per ridurre l'impatto psicologico che la diagnosi di E comporta.

6. TERAPIA

A. Principi generali di terapia antiepilettica

Nell'ambito della terapia farmacologica con farmaci antiepilettici (FAE), occorre distinguere tra interventi terapeutici sintomatici e mirati al controllo di una crisi acuta, da quelli finalizzati a contrastare la ricorrenza delle crisi eliminandole o limitandone numero e gravità nel tempo.

In entrambi i casi occorre tenere in debita considerazione eventi avversi dei farmaci e interazioni farmacologiche.

B. Terapia sintomatica della crisi epilettica

La crisi epilettica non pone di regola indicazione a trattamento farmacologico d'urgenza. Importante è che il medico ne verifichi la durata e ne osservi le caratteristiche semeiologiche.^{14,41}

Il trattamento sintomatico è indicato se le crisi (soprattutto convulsive generalizzate):

- si ripetono a breve distanza di tempo
- hanno una durata superiore ai 3-5 minuti
- si configurano in stato di male epilettico (SE).

I farmaci di prima scelta in questo caso sono rappresentati dalle benzodiazepine, diazepam o lorazepam, per via e.v. o endorettale (soprattutto per crisi febbrili infantili), a dosaggi da valutare in rapporto a età e peso.⁴²

In caso di crisi provocata è raccomandata la terapia eziologica della crisi, se nota o ragionevolmente sospettata.

La somministrazione di FAE in modo continuativo riduce il rischio di ricorrenza delle crisi epilettiche ma non ha dimostrato di interferire con l'epilettogenesi o modificare la prognosi a lungo termine dell'epilessia⁴³ (PNLG-Regione Toscana: www.snlg.iss.it/cms/files/LG_toscana_epilessia_2009; NICE 2012: <http://guidance.nice.org.uk/CG137>)

Dopo una crisi singola non provocata può essere difficile stabilire se si sia trattato di un evento isolato o della prima manifestazione di un'epilessia (crisi ricorrenti non provocate) e quindi la decisione di iniziare o meno un trattamento farmacologico continuativo deve tener conto sia dei possibili danni legati alla ricorrenza delle crisi, sia dei potenziali eventi avversi dei FAE.⁴⁴⁻⁴⁶

Il trattamento continuativo e sistematico della prima crisi epilettica non provocata non è consigliato e può essere preso in considerazione in quei casi nei quali i dati clinici e strumentali indichino un elevato rischio di ricorrenza. Non ci sono prove che posticipare il trattamento a una seconda crisi modifichi la prognosi.

Sintesi 6

Se le crisi sono provocate (sintomatiche acute) è indicato il trattamento della condizione che ha causato la crisi ma non sempre l'utilizzo di FAE

In presenza di una prima crisi non provocata, il trattamento può essere indicato solo se l'esito dell'EEG e delle indagini neuro radiologiche suggeriscono un elevato rischio di ricorrenza

Se le crisi si ripetono e se si configura SE è indicato il trattamento in acuto con BDZ e/o FAE maggiori

Non è indicato trattare in modo continuativo (> 7 giorni) con FAE le crisi provocate da sospensione di alcol, da fattori metabolici, da farmaci o da deprivazione di sonno.

Nella maggioranza dei casi anche il trattamento in acuto non è necessario

Il trattamento continuativo con FAE è indicato per ridurre il rischio di successive crisi quando la diagnosi d'epilessia è certa e/o, in caso di prima crisi non provocata, quando il medico, il paziente o, se minore, i genitori considerino tale rischio inaccettabile

C. Stato Epilettico

Lo SE è un'emergenza che va affrontata tempestivamente e adeguatamente per ridurre morbilità e mortalità.

E' indicato iniziare il trattamento dello SE il più precocemente possibile, già nella fase di pre-ospedalizzazione(PNLG- Regione Toscana: www.snlg-iss.it/cms/files/LG_toscana_epilessia_2009). Lorazepam o diazepam per via endovenosa sono indicati per il trattamento dello SE iniziale.

D. Convulsioni febbrili

Convulsione febbrile semplice (CFS): crisi generalizzata di durata non superiore a 15 minuti e non ripetuta nelle 24 ore.

Convulsione febbrile complessa (CFC): crisi lateralizzata, ovvero di durata superiore a 15 minuti o ripetuta entro le 24 ore e/o associata ad anomalie neurologiche postcritiche, fra le quali più frequentemente una paresi postcritica (paralisi di Todd).

Il rischio generico di recidiva di CF è stimato intorno al 30-40%.

Le convulsioni febbrili semplici (CFS) già diagnosticate in età > 18 mesi, non richiedono di norma alcun trattamento.

In caso di CFS prolungata e/o che si ripete nelle 24 h, è indicato il trattamento farmacologico urgente.^{46,47}

In età < 18 mesi e/o in caso di CFS non diagnosticata, è indicato il ricovero in ospedale.

Terapia sintomatica:

Diazepam e.v. (0,25-0,5 mg/kg nel bambino)

Diazepam per via rettale nel bambino 0,5-1 mg/kg.

Lorazepam e.v. (0,05-0,1 mg/Kg, ripetibile dopo 10 minuti).

Non essendo idrosolubili, questi farmaci non vanno somministrati per via i.m. perché il loro assorbimento ne verrebbe ritardato

Diazepam per via rettale rappresenta il trattamento di scelta a domicilio delle convulsioni e dello stato epilettico febbrile del bambino. Questa via di somministrazione richiede almeno 3 minuti per una concentrazione cerebrale efficace.

Terapia di profilassi

Per la profilassi delle recidive di CFS non è raccomandata alcuna terapia continuativa o intermittente se non in un ridotto numero di casi con crisi a elevata frequenza e/o durata.

Il farmaco di scelta è il Valproato al dosaggio di 20-30 mg/Kg/die in 2-3 somministrazioni.

Il Fenobarbital è efficace ma non è raccomandato per la possibilità di causare disturbi cognitivi

Carbamazepina e Fenitoina non sono inefficaci

Non ci sono evidenze che la somministrazione di farmaci antipiretici e/o l'attuazione di altri interventi per abbassare la febbre siano in grado di ridurre la frequenza delle crisi.

Nelle CFC il farmaco di elezione è il valproato. La decisione di trattare va lasciata allo specialista che deciderà caso per caso.

E. Terapia cronica dell'Epilessia

Non esistono regole rigide che indichino se e quando iniziare una terapia antiepilettica continuativa. La decisione deve tener conto sia del rischio di ricorrenza delle crisi sia dei potenziali effetti collaterali dei FAE.

La scelta del tipo di terapia farmacologica può essere complessa e compete allo specialista, il quale deve individuare il farmaco o i farmaci in associazione più appropriati considerando diverse

variabili correlate al tipo di farmaco (efficacia, tollerabilità), al paziente (sesso, età, situazioni di comorbidità e terapie associate, fattori psicologici e sociali)^{14,48} e ai costi.

La modalità consigliabile è quella di iniziare il trattamento con un farmaco in ionoterapia e a basse dosi, incrementando il dosaggio gradualmente fino a quello minimo di mantenimento.

Tale strategia terapeutica del “start low, go slow” consente di ottenere una migliore tollerabilità.⁴⁹

La decisione di intraprendere una terapia continuativa con FAE implica il coinvolgimento attivo del paziente che deve essere informato in modo corretto ed esaustivo in merito alle caratteristiche della sua patologia, del trattamento farmacologico al quale si farà ricorso, delle modalità di assunzione, dei potenziali eventi avversi e interazioni farmacologiche.

Il MMG deve inviare allo specialista di riferimento una relazione sulle condizioni cliniche del paziente, segnalando in particolare la presenza di altre patologie e relative terapie.

Attualmente il bagaglio farmacologico a disposizione è molto ampio (TabV) anche se non esistono linee-guida relative alla scelta del FAE di primo impiego.

Tabella V - FAE disponibili e anno di commercializzazione

VECCHI FAE		NUOVI FAE	
Fenobarbital	1938	Vigabatrin	1985
Fenitoina	1912	Gabapentin	1993
Primidone	1954	Felbamato	1993
Etosuccimide	1960	Oxcarbazepina	2000
Diazepam	1968	Lamotrigina	1994
Carbamazepina	1974	Tiagabina	1997
Clonazepam	1975	Topiramato	1996
Valproato	1978	Levetiracetam	1999
		Pregabalin	2005
		Zonisamide	2006
		Rufinamide	2011
		Lacosamide	2011

I meccanismi di azione dei FAE intervengono a vari livelli:

- modulazione di canali ionici voltaggio-dipendenti (Na, K, Ca)
- potenziamento dell'inibizione sinaptica (GABA)
- inibizione della eccitazione sinaptica (Glutammato)

In rapporto allo spettro di azione i FAE si possono distinguere in:

- *FAE ad ampio spettro*, efficaci sia nelle forme focali sia nelle generalizzate
- *FAE a spettro stretto*, efficaci solo nelle forme focali; alcuni di questi sono potenzialmente peggiorativi nelle generalizzate (Tab VI)

Circa il 50% dei pazienti ottiene il controllo delle crisi con il primo FAE. In caso di inefficacia terapeutica dopo una adeguata diagnosi e la somministrazione appropriata di un primo FAE,

non esistono sufficienti evidenze per preferire una terapia aggiuntiva a fronte di una monoterapia alternativa.⁵⁰⁻⁵³

E' raccomandabile la scelta di un secondo farmaco anti-epilettico con un meccanismo d'azione diverso rispetto al primo; qualora si dovesse scegliere una terapia aggiuntiva, si deve considerare che:

- a) esistono delle combinazioni preferenziali
- b) la combinazione farmaci con identico meccanismo d'azione può portare a neurotossicità per potenziamento farmacodinamico.

Nel 20-25% dei casi non si ha comunque una risposta clinica completa.

Tabella VI - Spettro di azione dei FAE disponibili e tipo di crisi su cui sono efficaci

SPETTRO AMPIO	SPETTRO STRETTO
Crisi Focali e Generalizzate	Crisi Focali, con o senza crisi secondariamente generalizzate
Lamotrigina Levetiracetam Rufinamide Topiramato Valproato Zonisamide	Carbamazepina Fenitoina Fenobarbital Gabapentin Lacosamide Oxcarbazepina Pregabalin Primidone Tiagabina

Per farmacoresistenza (FR) si intende il fallimento di almeno due FAE ben tollerati, appropriatamente scelti e titolati, nell'ottenimento di un congruo periodo di libertà da crisi.⁵⁴

La FR va distinta dalla "pseudo-farmacoresistenza" che deriva da vari fattori di inadeguato controllo delle crisi: scarsa compliance del paziente, insufficiente dosaggio farmacologico, inappropriata scelta o combinazione di farmaci, interazioni farmacologiche, presenza di fattori precipitanti non considerati (ad esempio, stress, privazione di sonno, alcool), mancato riconoscimento di lesioni cerebrali progressive e misdiagnosi.

Se l'utilizzo del trattamento farmacologico non determina il completo controllo delle crisi, dopo una rivalutazione diagnostica⁵⁵ può essere valutata la possibilità di un trattamento chirurgico.

La terapia chirurgica della E può essere presa in considerazione in pazienti con E Focale caratterizzata da una unica zona epilettogena che sia al di fuori da aree corticali importanti dal punto di vista funzionale.⁵⁶ In pazienti non candidabili alla terapia chirurgica tradizionale della E esistono approcci invasivi alternativi quale per esempio la Stimolazione del Nervo Vago.

F. Sospensione della terapia dei FAE

La possibilità di sospendere gradualmente la terapia può essere presa in considerazione una volta ottenuto il controllo completo delle crisi per almeno due anni, anche se la sospensione non è mai priva del rischio di recidiva. Inoltre, una piccola percentuale di pazienti che ricade durante o dopo la sospensione non ottiene il controllo delle crisi malgrado la ripresa della terapia.⁵⁷

La decisione di continuare o sospendere il trattamento antiepilettico dovrebbe pertanto essere presa in accordo con il paziente e/o i suoi familiari dopo una informazione esaustiva sui rischi e benefici di ciascuna opzione.⁵⁸

Fattori associati ad una più alta probabilità di ricaduta:

- età di esordio > 16 anni
- storia di crisi focali
- assenza di deficit neurologici
- anomalie EEG per i bambini⁵⁸

La decisione dovrebbe anche prendere in considerazione fattori sociali (patente di guida e lavoro) nonché fattori emotivi e personali.⁵⁸

La sospensione della terapia deve essere gestita dallo specialista ed effettuata con gradualità eliminando circa un quarto della dose ogni 3-4 mesi.

In caso di politerapia si procede prima alla sospensione del FAE ritenuto meno efficace.

SINTESI 7

- . Nei pazienti di prima diagnosi la monoterapia iniziale alla dose minima efficace rappresenta il trattamento più adeguato
- . Dopo il fallimento del primo FAE la monoterapia alternativa o la terapia aggiuntiva rappresentano le possibili strategie
- . In caso di mancata risposta ai FAE è necessario valutare l'ipotesi di una pseudo-FR
- . Se l'utilizzo del trattamento farmacologico non determina il completo controllo delle crisi, verrà valutata la possibilità di un trattamento chirurgico
- . Dopo due anni di libertà da crisi è possibile prendere in considerazione la possibilità di sospendere il trattamento AE
- . La decisione deve essere presa in accordo con il paziente e i suoi familiari dopo appropriata informazione

G. Profilo di tollerabilità dei FAE

Tutti i FAE possono provocare effetti collaterali (EC) a carico del SNC o di altri organi e apparati.^{59,60} E' opportuno pertanto incoraggiare il paziente a compilare un diario per annotare sia l'occorrenza delle crisi sia di altre situazioni o disturbi per poi riportarli al medico che ne potrà valutare l'eventuale rapporto causale con i FAE.

Uno strumento di rapida e facile somministrazione è rappresentato dal questionario Adverse Events Profile (AEP) (**Fig 1**) mediante il quale può essere più facile individuare eventuali effetti collaterali.⁶¹

Fig 1 - Adverse Events Profile (AEP)

Durante le ultime quattro settimane ha riscontrato alcuni problemi o eventi avversi tra quelli elencati? Per ciascuna voce cerchiare il numero corrispondente

	spesso sempre	a volte	raro	mai
Disturbi dell'equilibrio	4	3	2	1
Stanchezza	4	3	2	1
Irrequietezza	4	3	2	1
Aggressività	4	3	2	1
Nervosismo/agitazione	4	3	2	1
Mal di testa	4	3	2	1
Perdita di capelli	4	3	2	1
Problemi di pelle (acne, eruzioni cutanee)	4	3	2	1
Visione sdoppiata o sfuocata	4	3	2	1
Disturbi di stomaco	4	3	2	1
Difficoltà di concentrazione	4	3	2	1
Problemi alla bocca o gengive	4	3	2	1
Tremori alle mani	4	3	2	1
Aumento di peso	4	3	2	1
Senso di vertigine	4	3	2	1
Sonnolenza	4	3	2	1
Depressione	4	3	2	1
Problemi di memoria	4	3	2	1
Sonno disturbato	4	3	2	1
Difficoltà a pensare in modo chiaro	4	3	2	1
Linguaggio poco fluente	4	3	2	1
Punteggio totale				

	spesso sempre	a volte	raro	mai
Difficoltà a pensare in modo chiaro	4	3	2	1
Linguaggio poco fluente	4	3	2	1
Punteggio complessivo:				

Gli EC indotti dai FAE possono essere suddivisi in:

EC dose-dipendenti: diretta espressione dell'effetto farmacologico del farmaco, sono relativamente frequenti e prevedibili. La loro eziologia è facilmente identificabile in quanto, nell'ambito della giornata, compaiono in genere circa 30' dopo l'assunzione del FAE e hanno una durata variabile fra 30-90'. Si osservano all'inizio della terapia, dopo un incremento di dose o dopo l'associazione di un ulteriore FAE con medesimo meccanismo di azione (potenziamento farmacodinamico) e che abbia un effetto inibitore enzimatico sul metabolismo del FAE al quale si associa (interazione farmacocinetica). Scompaiono dopo riduzione del dosaggio e raramente portano alla sospensione della terapia. La strategia operativa "go low, start slow" può limitarne la comparsa.

- *EC idiosincrasici*: non sono prevedibili in quanto non possono essere spiegati sulla base dei meccanismi di azione del farmaco ma dipendono da caratteristiche individuali del paziente indipendentemente dalla posologia del farmaco. Sono relativamente rari ma possono essere gravi e

per la loro risoluzione è necessaria la sospensione della terapia. In genere insorgono entro 30-40 giorni dall'inizio del trattamento con quello specifico FAE (Tab VII)

Tabella VII - Reazioni idiosincrasiche più frequenti e FAE più frequentemente coinvolti

REAZIONE IDIOSINCRASICA	FAE
<p>Reazioni cutanee:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rash cutanei non gravi - Afezioni cutanee gravi (S. di Steven-Johnson, necrolisi tossica dell'epidermide) 	<p>Carbamazepina, Lamotrigina*, Oxcarbazepina, Fenitoina, Zonsamide,</p> <p>Carbamazepina, Lamotrigina*, Oxcarbazepina</p>
<p>Reazioni ematologiche:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anemia aplastica - Leucopenia 	<p>Felbamato FBM</p> <p>Carbamazepina, Zonisamide</p>
<p>Reazioni epatiche:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Epatiti fulminanti 	<p>Felbamato, Valproato</p>

*Il rischio di reazione idiosincrasia con LTG è influenzato dalla dose iniziale, dalla velocità di titolazione, dalle terapie associate e dall'età. Il rischio aumenta in associazione con VPA (farmaco enzimo-inibitore): in tal caso pertanto è prevista una dose iniziale più bassa e una lenta titolazione⁶

H. Interazioni farmacologiche

Le interazioni farmacologiche tra vari FAE e tra FAE e altri farmaci si osservano di frequente e possono avere implicazioni cliniche rilevanti.^{62,63,64} E' quindi importante che vengano sempre prese in considerazione soprattutto all'atto di prescrizioni aggiuntive sia in pazienti già in trattamento antiepilettico, sia in pazienti che devono iniziare una terapia con FAE e che assumono farmaci per altre patologie.

Le interazioni fra i farmaci si distinguono in farmacocinetiche e farmacodinamiche.

Le interazioni farmacocinetiche si verificano quando un farmaco interferisce con assorbimento, distribuzione ed eliminazione di un altro farmaco. Nella maggior parte dei casi riguardano i processi di trasformazione di un farmaco che si verificano a livello microsomiale epatico. Tali interazioni si possono verificare intra-FAE e tra FAE e altri farmaci.

Nella pratica clinica quotidiana in linea generale ci si può rifare al principio che associando a un farmaco (AE o meno) un FAE induttore enzimatico ci aspetteremo una riduzione dei livelli plasmatici del primo, viceversa associando un inibitore enzimatico occorre monitorare la situazione clinica. Utile può essere il ricorso alla determinazione delle concentrazioni plasmatiche.

Le interazioni farmacodinamiche si realizzano a livello cellulare senza che vi sia alterazione dei livelli plasmatici; se di tipo positivo l'interazione farmacodinamica può determinare una maggiore efficacia ma anche una maggiore tossicità.

L'eliminazione dei FAE avviene in due modi: direttamente per via renale oppure attraverso una trasformazione metabolica a livello epatico mediante il sistema enzimatico del citocromo P 450 che rende la molecola più facilmente eliminabile dal rene. In taluni FAE sono implicate entrambe le vie. Ciascun FAE metabolizzato a livello epatico può essere il substrato di uno di questi enzimi, ma può anche agire su uno di questi quale induttore o inibitore, determinando così alterazioni del metabolismo di altri farmaci AE o meno⁵⁹ (Tab VIII). In questa ottica il modo con cui un FAE viene metabolizzato rappresenta un problema cruciale.

Tab VIII Potenziale di interazione farmacocinetica dei FAE

INDUCENTI ENZIMATICI	INDUTTORI ENZIMATICI	NON INTERFERENTI
<p>A largo spettro:</p> <p>Fenitoina Carbamazepina Fenobarbitale Primidone</p>	<p>Valproato (UGT, CYP2C9) Oxcarbazepina (CYP2C19) Felbamato (CYP2C19)</p>	<p>Levetiracetam Gabapentin Zonisamide Lacosamide</p>
<p>Inducenti del CYP3A:</p> <p>Oxcarbazepina Felbamato Topiramato (alte dosi) Lamotrigina (?) Rufinamide</p>		

- Interazioni con contraccettivi orali

Alcuni FAE (carbamazepina, felbamato, fenitoina, fenobarbital, lamotrigina, oxcarbazepina, primidone e topiramato) inducono il metabolismo della componente estrogenica e/o progestinica dei contraccettivi e questo può essere causa di riduzione dell'efficacia della contraccezione (65). In questi casi, per garantire l'efficacia contraccettiva, è opportuno ricorrere a formulazioni con un più alto contenuto di estrogeni

L'interazione può variare in base al tipo e alla dose del FAE:

topiramato altera i livelli serici dei c.o. soltanto a dosi elevate (> 200 mg/die) mentre ha un effetto minimo o nullo a bassi dosaggi.^{66,67}

lamotrigina 300 mg/die ne causa solo una modesta riduzione (20%)⁶⁸

carbamazepina (600 mg/die) ne riduce il livello del 50%⁶⁹

Benzodiazepine, etosuccimide, gabapentin, levetiracetam, pregabalin, tiagabina, valproato, vigabatrin e zonisamide, non interagiscono con i contraccettivi orali^{66,67} e questi farmaci sono quindi di scelta nelle donne affette da epilessia che assumono contraccettivi o che manifestano intenzione di assumerli

Per altro verso, i contraccettivi orali possono alterare la concentrazione serica dei FAE, come si verifica ad esempio con lamotrigina, i cui livelli serici possono essere ridotti fino al 50% determinando una possibile perdita del controllo terapeutico dell'epilessia^{70,71}, oppure aumentati in

caso di sospensione della pillola contraccettiva con conseguenti possibili effetti tossici (effetto rebound)^{70,71}

- Interazioni con anticoagulanti orali

Nella TAO la finestra terapeutica è ristretta e le interazioni farmacologiche possono causare gravi complicanze.⁷²

I FAE di seconda generazione, avendo un più basso potenziale di interazione, dovrebbero essere i farmaci di scelta nei pazienti in terapia con anticoagulanti orali. In ogni caso è strettamente necessario il monitoraggio dell'INR.

Gli antiepilettici di prima generazione, in particolare fenobarbital e carbamazepina, stimolano il metabolismo del warfarin e di altri anticoagulanti cumarinici, rendendo necessario l'aumento del dosaggio di questi farmaci^{73,74} sulla base delle indicazioni fornite dalla determinazione dell'INR.

In caso di sospensione di fenobarbital o carbamazepina o di sostituzione con altri FAE che non determinano induzione enzimatica, è necessaria la riduzione dei dosaggi degli anticoagulanti perché il loro metabolismo viene ridotto con conseguente aumentato rischio di gravi emorragie.⁷⁵

Interazioni importanti si possono verificare con fenitoina (aumento/riduzione coagulazione) e con acido valproico (riduzione coagulazione), mentre oxcarbazepina non interferisce con gli anticoagulanti orali fino a 900 mg/die (4), così come leviracetam (fino a 2000 mg/die) e tiagabina (fino a 12 mg/die).⁷⁶

- Farmaci potenzialmente convulsivanti

Diverse classi di farmaci possono indurre crisi epilettiche, anche se la correlazione tra assunzione del farmaco e comparsa di crisi non in tutti i casi viene spiegata dal meccanismo d'azione e il rapporto di causalità non è sempre dimostrabile.

Oltre che nei pazienti affetti da epilessia, le crisi indotte da farmaci si manifestano anche in soggetti non epilettici ma predisposti alla comparsa di crisi per una serie di fattori (storia familiare di epilessia, abuso di alcool, farmaci e sostanze, privazione di sonno, patologie concomitanti).^{77,78}

Nella Tab IX vengono riportati alcuni farmaci potenzialmente convulsivanti, molti dei quali sono di uso comune in MG.

Tab IX Farmaci potenzialmente convulsivanti

ANALGESICI OPPIACEI Tramadolo** Morfina, Pentazocina	ANTIASMATICI Teofillina*** Salbutamolo	ANTIBIOTICI Cefalosporine** Fluorchinoloni** Eritromicina, Penicilline, Gentamicina	ANTIDEPRESSIVI TCA* SSRI Bupropione** Mianserina, Trazodone, Venlafaxina
ANTIMALARICI Cloroquina* Meflochina**	ANTINEOPLASTICI Busulfano, Cisplatino Methotrexate, Vinblastina, Vincristina	ANTIPSICOTICI Tipici*: Aloperidolo, Clorpromazina, Flufenazina Tioridazina Atipici: Clozapina*** Olanzapina, Risperidone	ANTISTAMINICI Clorfenamina, Difenedramina, Terfenadina
ANTIVIRALI Aciclovir*	CARDIOVASCOLARI Digossina, Beta-bloccanti (Metoprololo, Propranololo) Chinidina, Disopiramide, Mexiletina	FANS Diclofenac, Ibuprofene , Indometacina Ketoprofene , Naprossene , Piroxicam	IMMUNOSOPPRESSORI Azatioprina, Corticosteroidi , Ciclosporina Interferone- α , Tacrolimus
IPOGLICEMIZZANTI Clorpropamide, Glipizide Insulina	SIMPATICOMIMETICI Amfetamine , Efedrina, Fenilefrina	VARI Baclofen, Cimetidina, Cicloserina, Dantrolene Desmopressina, Disulfiram, Domperidone Eritropoietina, Fampridina*, Flumazenil*** Probenecid	

I. Farmaci equivalenti

Per alcuni FAE sono disponibili prodotti equivalenti che soddisfano i criteri di “essenziale similarità” rispetto al prodotto originale. Per altro verso, le evidenze scientifiche sulle prestazioni dei farmaci generici nella popolazione generale sono carenti e la bioequivalenza di questi prodotti potrebbe essere diversa dal prodotto originale.^{79,80}

Questi aspetti assumono particolare rilievo alla luce delle recenti nuove disposizioni relative all’obbligo di prescrizione di farmaci equivalenti-generici.

La buona pratica clinica dovrebbe attenersi alle seguenti norme:

- i farmaci generici sono prescrivibili ai pazienti che iniziano il trattamento (monoterapia iniziale, monoterapia di sostituzione, terapia aggiuntiva)
- evitare la sostituzione del farmaco *brand* con il generico (e viceversa) nei pazienti già in trattamento, in particolare in quelli in remissione clinica (indicazione esplicita di non sostituibilità)
- in pazienti in trattamento con un prodotto generico, è preferibile evitare la sostituzione dello stesso con un generico di un altro tipo. È pertanto opportuno indicare nella prescrizione il produttore di generico prescelto (indicazione esplicita di non sostituibilità)
- in tutti i casi di sostituzione, utile il controllo dei livelli plasmatici del farmaco prescritto
- evitare la sostituzione di FAE a rilascio modificato con formulazioni a rilascio immediato

A questo proposito una recente nota dell’AIFA ha inserito Levetiracetam e Topiramato nella lista di trasparenza, specificando che, nei pazienti con E in trattamento e che risultano completamente controllati dalla terapia farmacologica o che a giudizio del medico curante abbiano avuto significativi miglioramenti in termini di frequenza o tipologia di crisi, si raccomanda la non sostituibilità del farmaco assunto, indipendentemente dal fatto che sia brand o equivalente

L. Dosaggio plasmatico dei FAE – Esami ematochimici

La determinazione dei livelli plasmatici dei FAE è indicata in caso di: (Linee Guida PNLG. Diagnosi e trattamento delle epilessie. www.pnlg.it/lgr_toscana_epilessie_2009)⁸¹

- . pazienti con difficoltoso controllo clinico delle crisi e/o in presenza di EC da FAE
- . sostituzione di un farmaco di marca con un prodotto generico o viceversa
- . presenza di patologie epatiche, renali, metaboliche
- . pazienti in politerapia per altre patologie (potenziali interazioni farmacologiche)
- . gravidanza e particolari stadi della crescita

Non è indicato aumentare la posologia del farmaco nei pazienti in monoterapia e in controllo clinico delle crisi che presentano concentrazioni plasmatiche del farmaco al di sotto del range terapeutico

In caso di epilessia FR è indicato aumentare la dose del farmaco fino al controllo completo delle crisi senza considerare le concentrazioni plasmatiche ma soltanto la tollerabilità.

E' indicato eseguire esami ematochimici generali nei pazienti con epilessia in trattamento o meno con FAE scegliendo le analisi sulla base della situazione clinica e dello specifico quesito clinico.

E' consigliabile eseguire un emocromo con piastrine e formula leucocitaria prima di iniziare il trattamento con *Carbamazepina* ed effettuare successivamente dei controlli periodici. Una leucopenia modesta può essere transitoria e non implica necessariamente la sospensione.

Prima dell'inizio della terapia con *Valproato* è indicata l'esecuzione dei test di funzionalità epatica che devono essere ripetuti entro i primi sei mesi specie nei pazienti a rischio (neonati e bambini al di sotto di tre anni con gravi forme di E presenza di malattie metaboliche o degenerative).

La terapia con *Valproato* va interrotta se si verifica un significativo aumento di transaminasi. Incrementi asintomatici di ammoniemia non richiedono la sospensione del farmaco ma un monitoraggio clinico e laboratoristico. Può essere di giovamento la somministrazione di probiotici a base di fermenti lattici vivi.

In caso di trattamento con *Valproato* è inoltre indicato il controllo di emocromo con conta piastrinica, PT, tempo di sanguinamento e prove di coagulazione, prima di un intervento chirurgico ed in caso di ematomi e sanguinamenti spontanei.