



Corso di aggiornamento per i medici delle RSA e delle RSD

La complessità della cura nelle residenze

La terapia antiepilettica

Giovanni De Maria

Fondazione Poliambulanza

[Health Topics](#) ▾[Countries](#) ▾[Newsroom](#) ▾[Home](#) / [Publications](#) / [Overview](#) / [Epilepsy: a public health imperative](#)

Epilepsy: a public health imperative

13 June 2019 | Brochure and flyer

Epilepsy is the third most common neurological disorder in older people (aged >65 years) after stroke and dementia, conditions which themselves increase seizure risk.

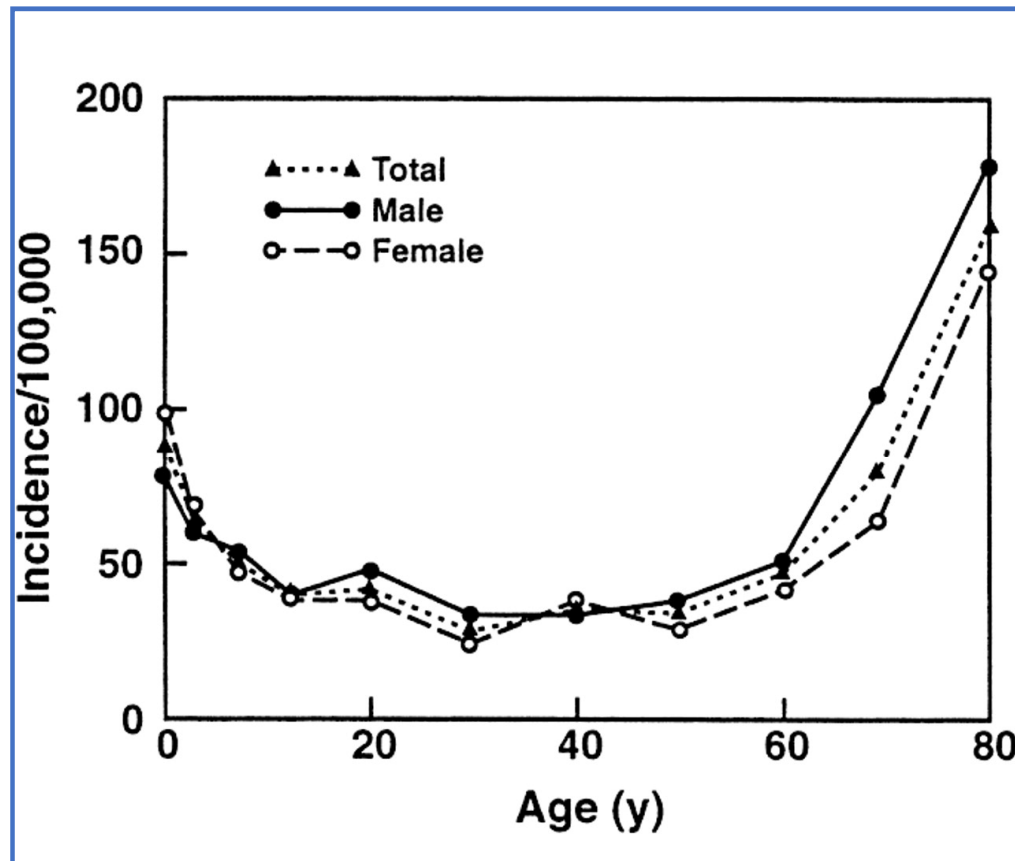
Crisi epilettiche, epilessia e stato epilettico nel paziente anziano

Epidemiologia dell'epilessia

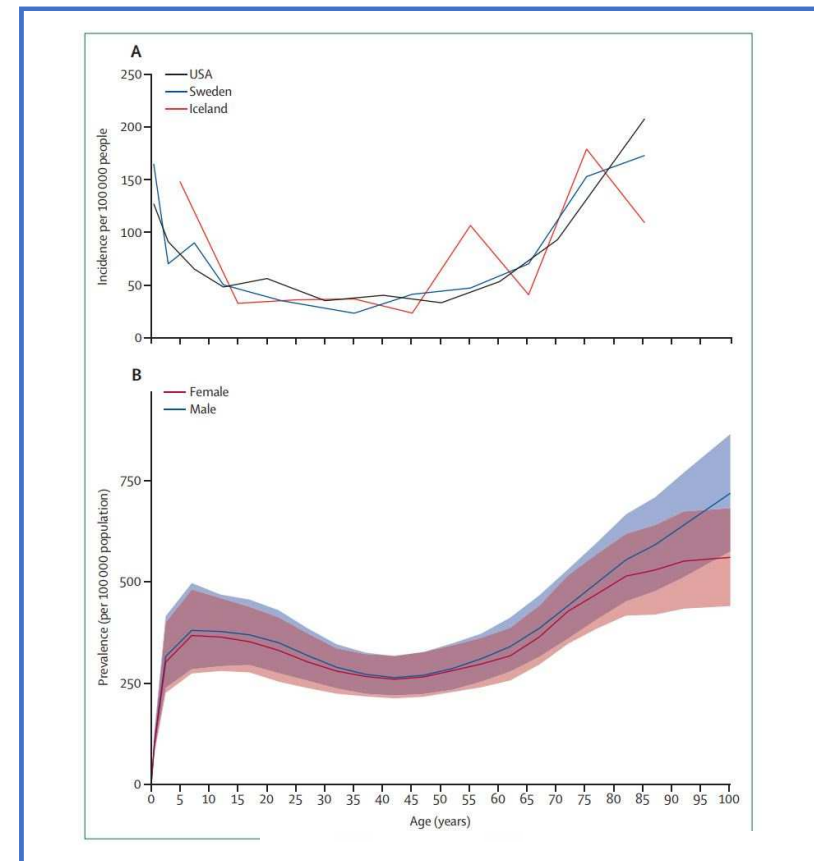
- Incidenza (popolazione generale)
61,4 : 100.000 (95% CI 50,7-74,4)
- Prevalenza (popolazione generale)
6,38 : 1000 (95% CI 5,57-7,30)

- Incidenza: età
oltre 65 anni
100 : 100.000
- Incidenza: età
oltre 80 anni
130 : 100.000

Incidenza per età



Incidence of seizure by type and age, Rochester, MN, 1935-1984.



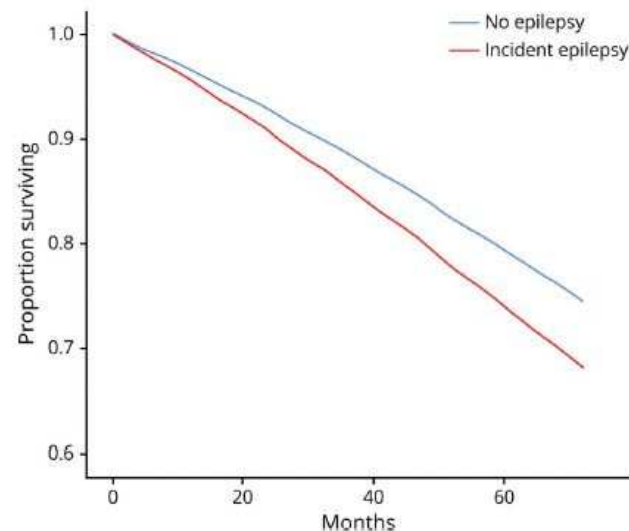
Lancet Neurol 2019; 18: 357-75

Mortalità in pz con epilessia di età > 65 anni

- Epilessia incidente e mortalità a 5 anni: 62,8%
- La comorbidità con altre malattie neurologiche aumenta il rischio di mortalità

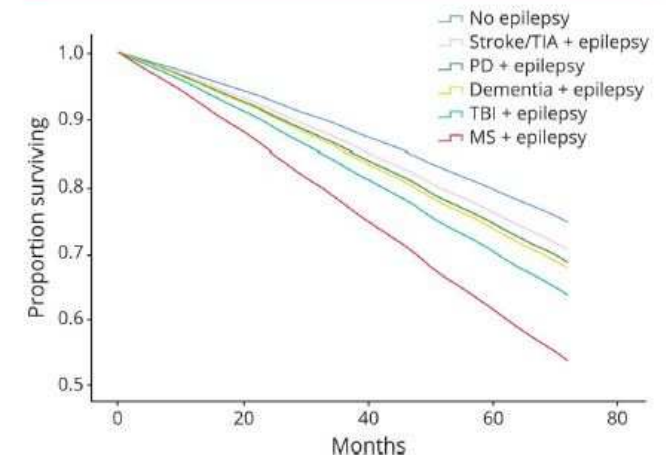
Leah, 2021

Figure 1 Effect of New Epilepsy Diagnosis on Survival of Medicare Beneficiaries, 2009–2014



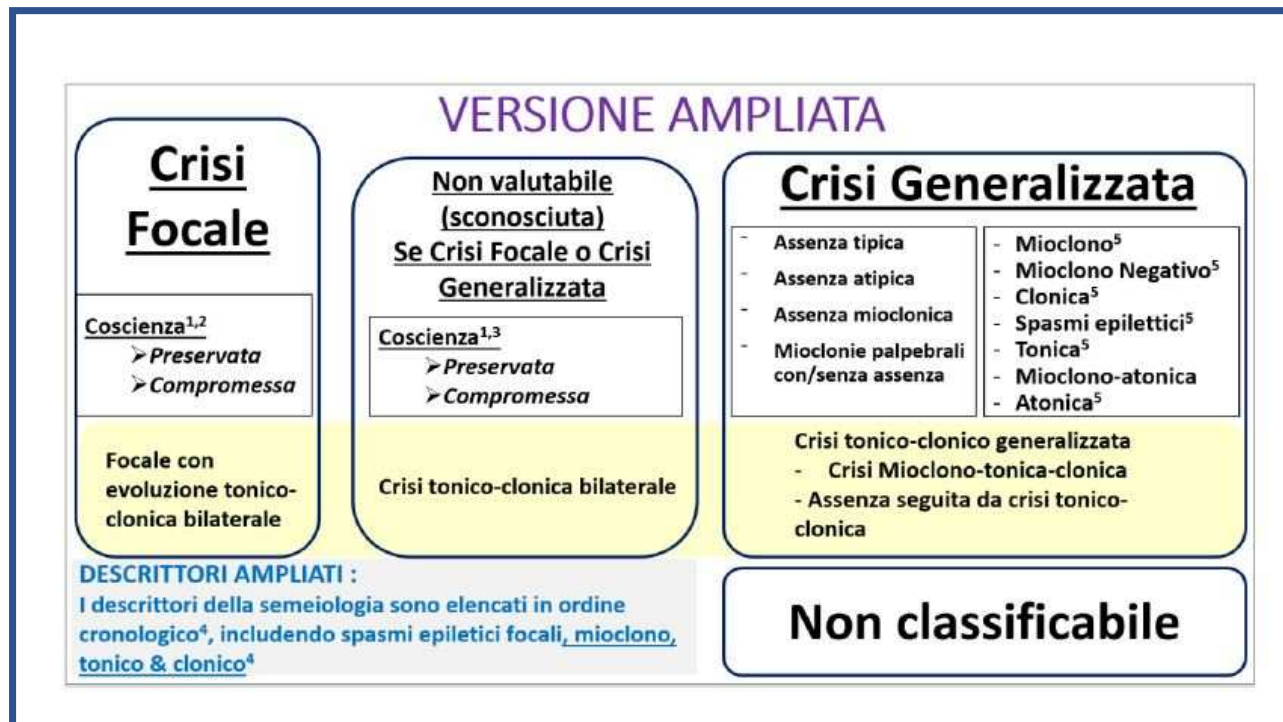
Models included sex, race, age, age-adjusted Charlson Comorbidity Index, Rural Urban Continuum Code category, and Medicaid enrollment category. MS = multiple sclerosis; PD = Parkinson disease; TBI = traumatic brain injury.

Figure 2 Underlying Neurologic Disease is Associated With Increased Mortality Among Older US Adults With Incident Epilepsy, 2009–2014



Models included neurologic disease category, sex, race, age, age-adjusted Charlson Comorbidity Index, Rural Urban Continuum Code category, and Medicaid enrollment category.

Diagnosi: semeiologia delle crisi epilettiche



Received: 19 August 2024 | Revised: 13 February 2025 | Accepted: 14 February 2025
DOI: 10.1111/epi.18338

SPECIAL REPORT

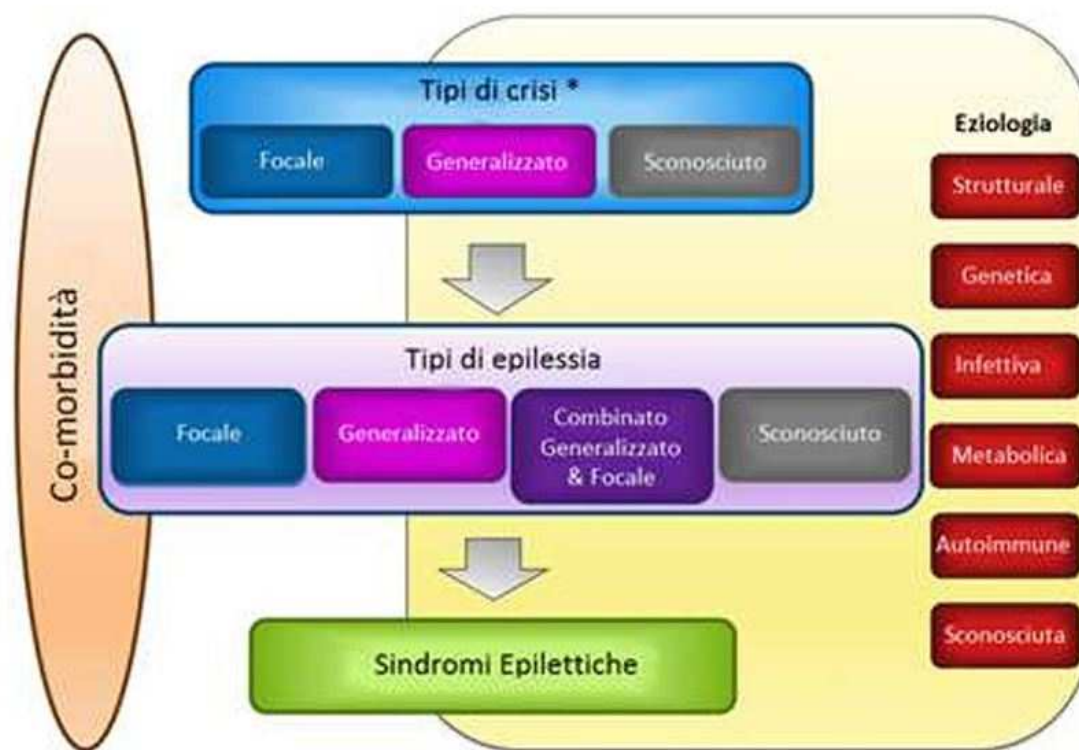
Epilepsia

Updated classification of epileptic seizures: Position paper of the International League Against Epilepsy

Inquadramento sindromico dell'epilessia

Classificazione delle Epilessie

Figura I.
Struttura della classificazione delle epilessie. *Indica l'esordio della crisi.
Epilepsia © ILAE



Diagnosi: presentazione clinica nel paziente anziano

- più frequentemente crisi a esordio focale a coscienza compromessa, non motorie
- raramente crisi a esordio generalizzato tonico-clonico
- spesso crisi paucisintomatiche
- aura poco frequente
- manifestazioni postcritiche prolungate
- pazienti meno soggetti ad autoverifica e con minor presenza di testimoni

Diagnosi: limiti dell'EEG nel paziente anziano

- Presenza di “varianti benigne” più frequenti nell’anziano (wicket waves, SREDA – subclinical rhythmic discharge of adult)
- Presenza di attività lente aspecifiche
- Presenza di anomalie correlate ad alcuni contesti patologici (infarto cerebrale, m. di Alzheimer, ...)

Diagnosi: limiti dell'EEG nel paziente anziano

EEG nella diagnosi di epilessia dell'adulto
Sensibilità 29-55% (al primo esame)
Specificità 99,5-99,8%

Benbadis, 2020



Anomalie EEG in pazienti anziani con epilessia

- Kim, 2019 45% epilettoformi
- Sarkis, 2020 50% lente foc., 35% epil.
- Nagino, 2023 17% lente foc., 41% epil.



F.E. f. aa 82

VaD+AD

probabili crisi



R.L. f. aa 77

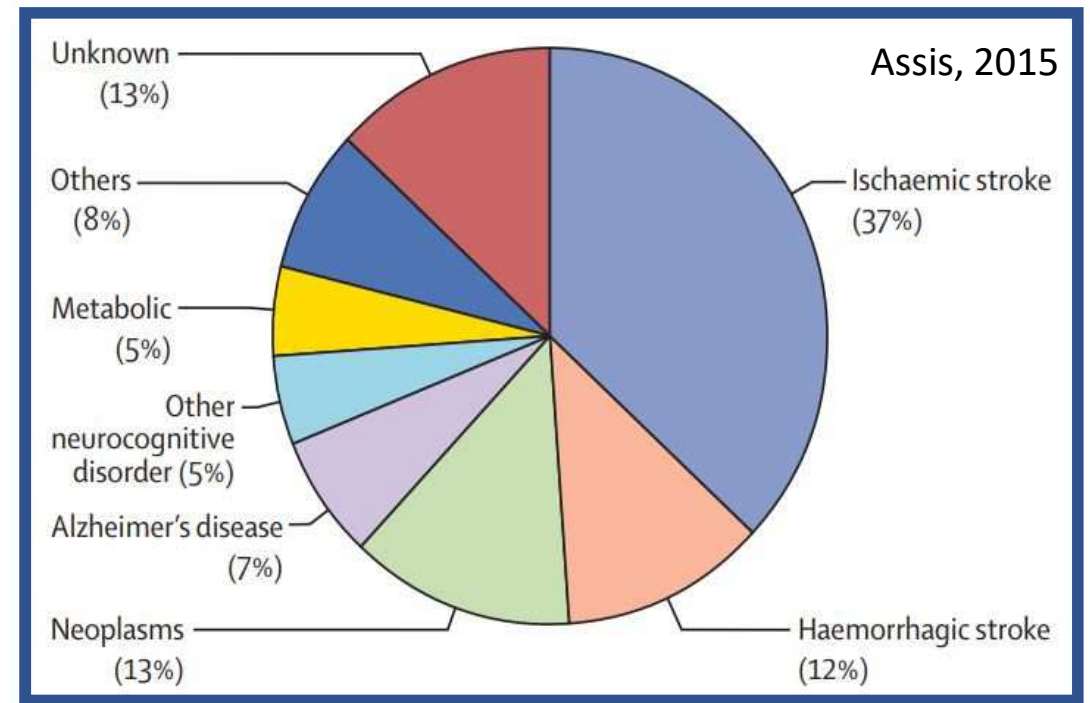
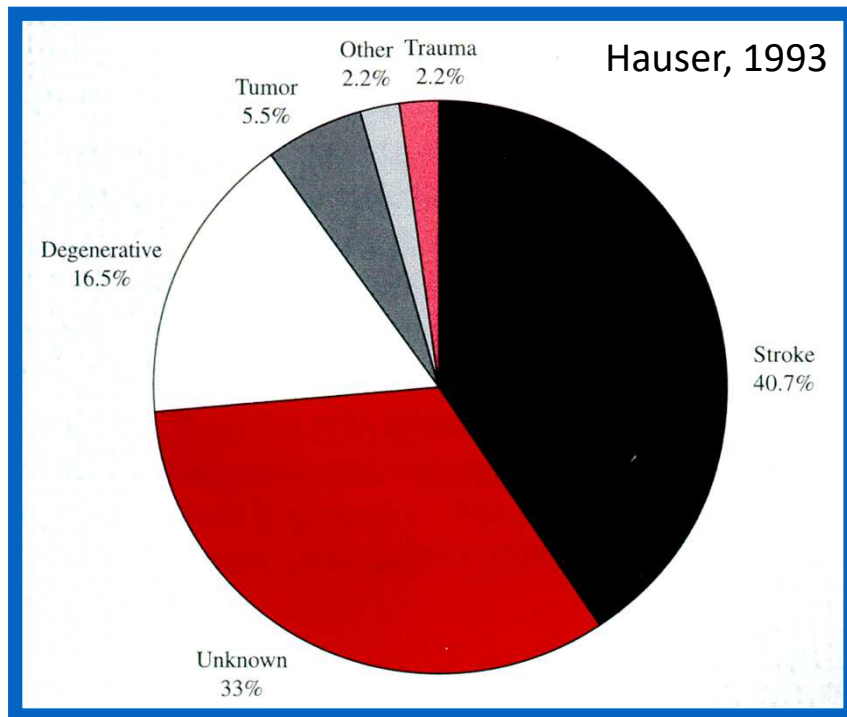
AD

epilessia

Diagnosi differenziale

- Sincope
- TIA (limb shaking)
- Drop attacks
- TGA
- Amyloid spells (TFNE)
- Disturbo del sonno (REM behaviour disorder, PLM, RLS)
- Delirium
- Fluttuazioni dello stato cognitivo
- Crisi psicogene (functional/dissociative seizures)

Eziologia dell'epilessia a esordio nell'anziano



Epilessia e stroke: rapporto bidirezionale

REVIEW OPEN ACCESS

Pathophysiology, Diagnosis, Prognosis, and Prevention of Poststroke Epilepsy

Clinical and Research Implications

Tomotaka Tanaka, MD, PhD, Masafumi Ihara, MD, PhD, Kazuki Fukuma, MD, PhD, Nishant K. Mishra, MD, PhD, Matthias J. Koeppe, MD, PhD, Alla Guekht, MD, PhD, and Akio Ikeda, MD, PhD

Neurology® 2024;102:e209450. doi:10.1212/WNL.00000000000209450

Correspondence

Dr. Ihara
ihara@ncvc.go.jp

Rischio di epilessia post-stroke a 5 anni

- 2-14% nello stroke ischemico
- 10-20 % nello stroke emorragico

Seizure: European Journal of Epilepsy 83 (2020) 76–82



Contents lists available at ScienceDirect

Seizure: European Journal of Epilepsy

journal homepage: www.elsevier.com/locate/seizure

Risk of stroke after new-onset seizures

David Larsson^{a,b,*}, Bahman Farahmand^c, Signild Åsberg^d, Johan Zelano^{a,b,*}

Conclusion: A history of epileptic seizures was associated with an increased risk of subsequent stroke. The risk seems to be particularly high in the first year following seizure diagnosis, which supports the notion that unexplained late-onset seizures may merit swift assessment of vascular risk profile. The nature of stroke prevention requires further study.

Epilessia e Demenza

- Prevalenza di epilessia in pazienti con AD
13,4% (Beagle, 2017)
31,3% (Voglein, 2022)

- Fattori predittivi di crisi:
 - età relativamente più giovane
 - etnia afro-americana
 - demenza più severa
 - anomalie epilettiformi focali all'EEG

- Tipo di crisi:
 - crisi focali (lobo temporale)
 - crisi generalizzate tonico-cloniche
 - mioclono



Epilessia e Demenza: rapporto bidirezionale

ARTICLE

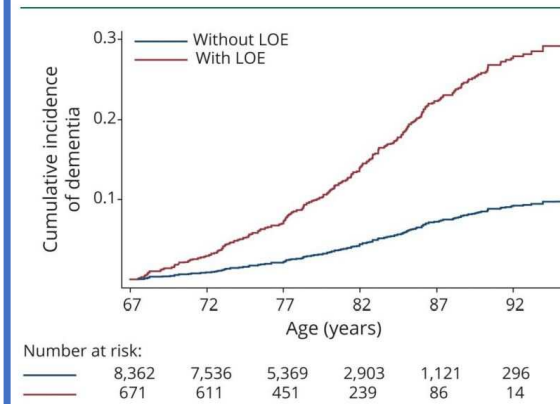
Dementia in late-onset epilepsy

The Atherosclerosis Risk in Communities study

Emily L. Johnson, MD, Gregory L. Krauss, MD, Anna Kucharska-Newton, PhD, MPH, Marilyn S. Albert, PhD, Jason Brandt, PhD, Keenan A. Walker, PhD, Sevil Yasar, MD, PhD, David S. Knopman, MD, Keith A. Vossell, MD, MSc, and Rebecca F. Gottesman, MD, PhD

Neurology® 2020;95:e3248-e3256. doi:10.1212/WNL.0000000000011080

Figure 3 Cumulative Incidence of dementia in ARIC participants with and without LOE



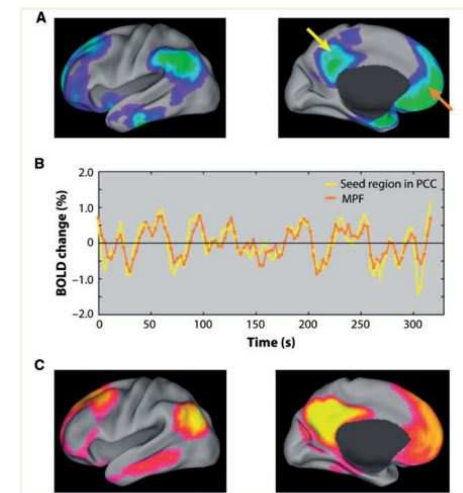
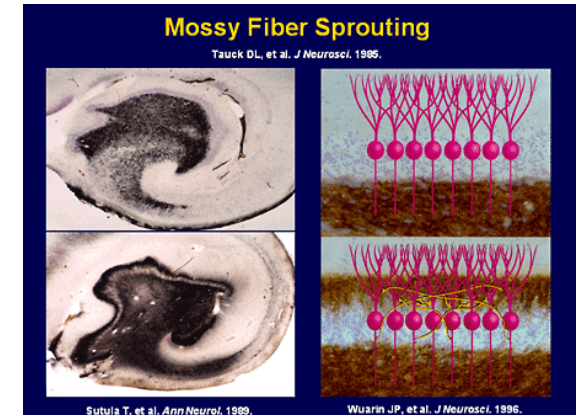
Dementia is ascertained after age 67, the earliest age at which participants could be eligible for the diagnosis of late-onset epilepsy (LOE) in this study. ARIC = Atherosclerosis Risk in Communities.

After a diagnosis of LOE, the adjusted hazard ratio for developing subsequent dementia was 3.05 (95% confidence interval 2.65–3.51). The median time to dementia ascertainment after the onset of LOE was 3.66 years (quartile 1–3, 1.28–8.28 years).

Epilessia e demenza: ipotesi patogenetiche

- Modificazioni delle strutture temporali mesiali (atrofia) con sprouting delle mossy fiber → circuito eccitatorio ricorrente ippocampale (modello TLE)
- Ruolo di β -amiloide e p-tau nell'ipereccitabilità/ridotta inibizione
- Condivisione di fattori di rischio cardiovascolari
- Background genetico (APOE4)
- Ruolo della neuroinfiammazione
- Disfunzione del «default mode network» (l'iperattività dell'ippocampo ne provoca la mancata deattivazione durante task di working memory).

Dupont, 2025



Crisi epilettica sintomatica acuta (provocata)

Una crisi sintomatica acuta (o crisi provocata) viene definita tale quando si verifica in stretta correlazione temporale con un insulto cerebrale acuto che può essere metabolico, tossico, strutturale, infettivo, infiammatorio.

Beghi, 2012

Defining time in acute symptomatic seizures

Events within 1 week of:

- Stroke
- TBI
- Anoxic encephalopathy
- Intracranial surgery
- First identification of subdural hematoma
- Presence of an active CNS infection
- During an active phase of multiple sclerosis or other autoimmune disease

Beghi et al. *Epilepsia* 2010;51:671-675 Courtesy of Dale Hesdorffer

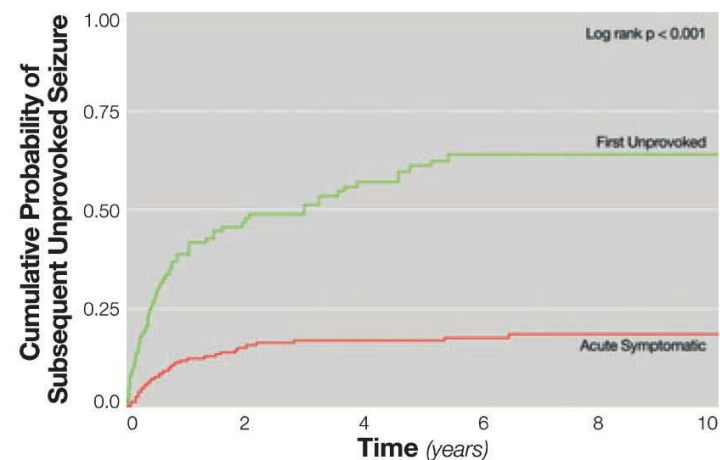


Figure 3.

Cumulative risk of subsequent unprovoked seizure after first acute symptomatic seizure and first unprovoked seizure.

Epilepsia © ILAE

Crisi sintomatiche acute da causa metabolica

Cut-off values for acute symptomatic seizures in metabolic disorders proposed by the International League against Epilepsy	
Serum glucose	<36 mg/dL (2.0 mmol/L) or >450 mg/dL (25 mmol/L) with ketoacidosis
Serum sodium	<115 mmol/L
Serum calcium	<5.0 mg/dL (<1.2 mmol/L)
Serum magnesium	<0.8 mg/dL (<0.3 mmol/L)
Urea nitrogen	>100 mg/dL (>35.7 mmol/L)
Creatinine	>10.0 mg/dL (>884 µmol/L)

Beghi, 2010

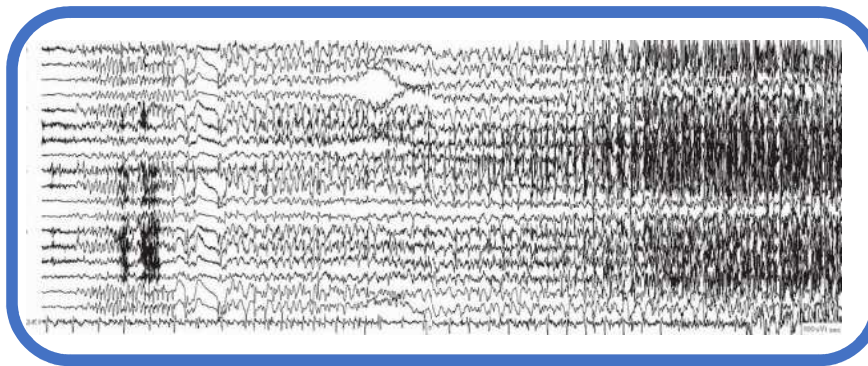
Farmaci potenzialmente inducenti crisi

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, Difenidramina, 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	

Stato epilettico convulsivo (tonico-clonico)

Crisi epilettica tonico-clonica prolungata (5 o più minuti) oppure due o più crisi epilettiche tonico-cloniche tra le quali non vi è un completo recupero della coscienza

Trinka, 2015

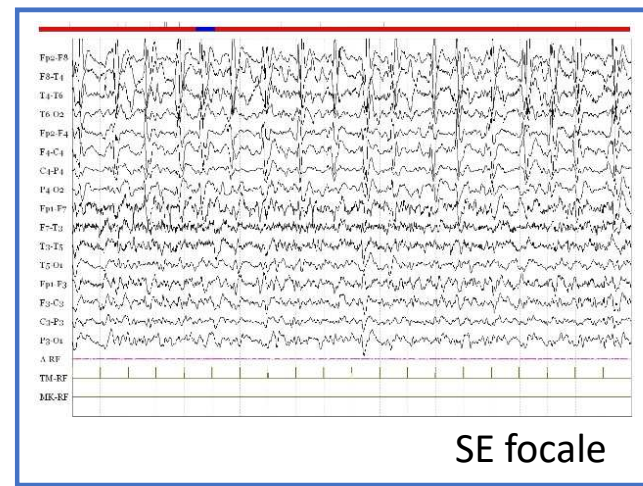
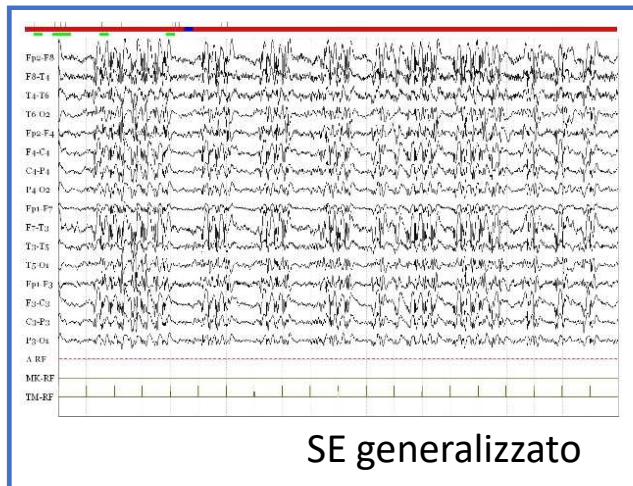


EEG crisi tonico-clonica

Stato Epilettico non convulsivo

Condizione caratterizzata da un'alterazione dello stato di coscienza, del comportamento o della percezione, correlata a un'attività critica continua per oltre 30 minuti all'EEG

Walker, 2005



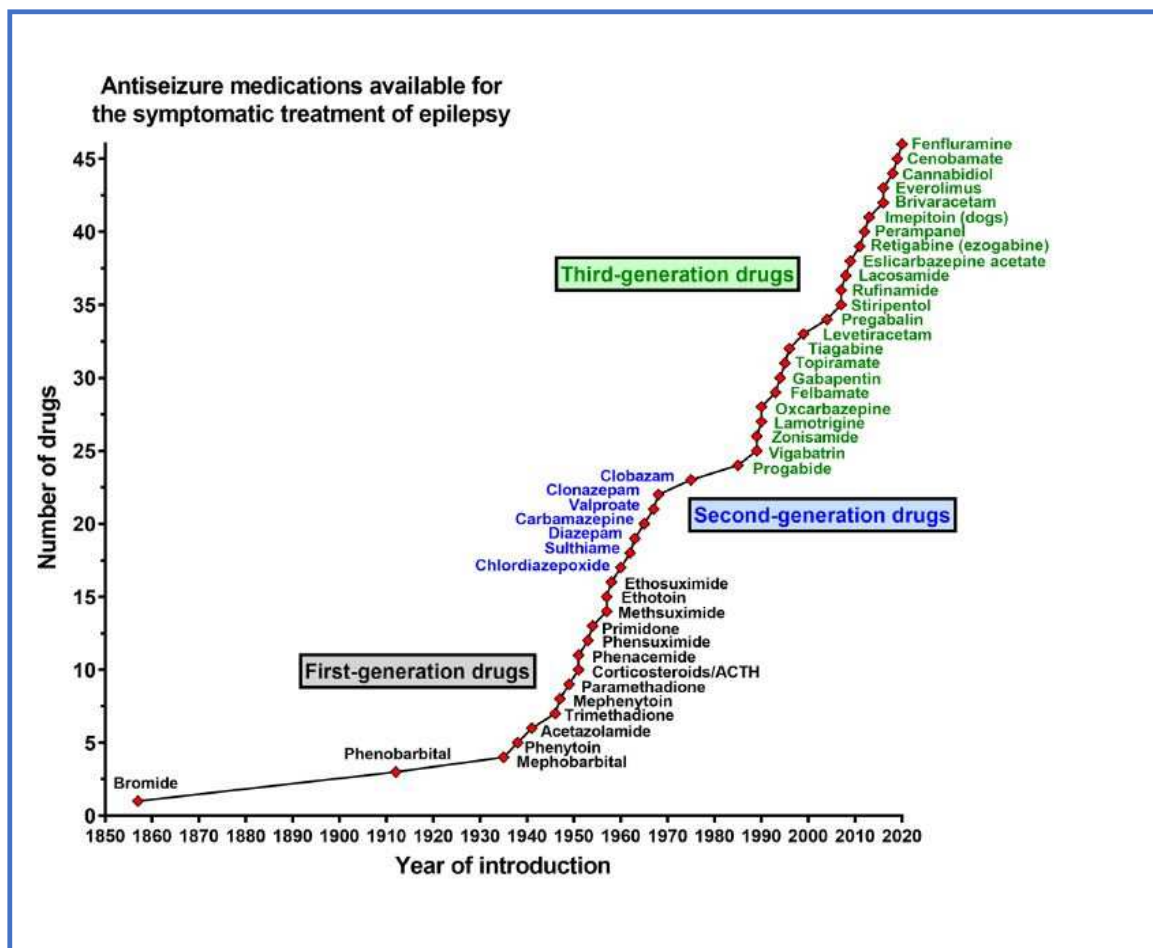
Lo stato epilettico nel paziente anziano



- 16% dei pazienti anziani con stato confusionale presentano uno SE non-convulsivo
- L'incidenza dello SE cresce con l'età passando da 18.1:100 000 in pz<60 anni a 89.6 (f) e 67.6 (m):100 000 in pz>60 anni
- La mortalità per SE è età dipendente e raggiunge il 50% a 80 anni

- Epilessia preesistente
- Stato epilettico de novo

Terapia dell'epilessia nel paziente anziano



Meccanismo d'azione

Molecular targets of clinically used antiseizure drugs.

Molecular Target	Antiseizure Drugs That Act on Target
Voltage-gated ion channels	
Voltage-gated Na ⁺ channels	phenytoin, fosphenytoin ^a , carbamazepine, oxcarbazepine ^b , eslicarbazepine acetate ^c , lamotrigine, lacosamide, cenobamate; possibly, rufinamide, topiramate, zonisamide
Voltage-gated Ca ²⁺ channels	ethosuximide
Voltage-gated K ⁺ channels	retigabine (ezogabine)
GABA-mediated inhibition	
GABA _A receptors	phenobarbital, primidone, benzodiazepines including diazepam, lorazepam, clonazepam, midazolam, clobazam; stiripentol; possibly, topiramate, felbamate, cenobamate, retigabine (ezogabine)
GAT-1 GABA transporter	tiagabine
GABA transaminase	vigabatrin
Carbonic anhydrase	acetazolamide, topiramate, zonisamide; possibly lacosamide
Synaptic release machinery	
SV2A	levetiracetam, brivaracetam
α2δ subunit of voltage-gated Ca ²⁺ channels	gabapentin, gabapentin enacarbil ^d , pregabalin
Ionotropic glutamate receptors	
AMPA receptor	perampanel
Disease specific	
mTORC1 signalling	everolimus
Lysosomal enzyme replacement	cerliponase alfa (recombinant tripeptidyl peptidase 1)
Mixed/unknown	valproate, felbamate, cenobamate, topiramate, zonisamide, rufinamide, adrenocorticotrophin, cannabidiol

Trattamento farmacologico

- In generale l'epilessia nel paziente anziano risponde bene al trattamento farmacologico

79% pazienti seizure-free a un anno

Stephen, 2006

- Maggior suscettibilità agli effetti indesiderati dei farmaci antiepilettici

Arroyo, 2001

Trattamento farmacologico: problematiche nel paziente anziano

- Modificazioni farmacocinetiche legate all'età
- Politerapie (interazioni tra farmaci)
- Effetti indesiderati
- Comorbidità

Modificazioni farmacocinetiche

Parametro	Cambiamento fisiologico	Effetto farmacocinetico
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])

AED: interazioni farmacologiche

- Modificazioni farmacocinetiche:
 - alta % legame p.p. **PHT, VPA**
 - bassa% legame p.p. **LEV, PGB, OXC, LTG**
- Il maggior numero di interazioni tra farmaci è legato al metabolismo epatico (citocromo P450)

Induttori enzimatici: **PB, PRM, PHT, CBZ**

Deboli induttori: **OXC, TPM**

Non induttori: **LTG, GBP, PGB, VGB, TGB, LEV**

Inibitori enzimatici: **VPA**

ASM: effetti indesiderati

- Tossicità sul SNC
 - disturbo cognitivo PB,TPM,ZNS
 - disturbo comportamentale PB,LEV,PER
 - disturbo del tono dell'umore LEV,PB,TPM,ZNS,PER
 - vertigine/atassia CBZ,OXC,PHT
- Tossicità ematologica PB,PHT,VPA,CBZ
- Ipersensibilità sistemica PB,PHT,CBZ,LTG

Lee, 2019

Comorbidità e scelta dell' ASM

Choice of AEDs related to comorbidities in epilepsy.

Comorbidities	Choose	Avoid
Obesity ± DM	TPM, ZNS	GBP, PGB, VPA, PRP
Migraine	TPM, GBP, PGB, ZNS, VPA	
Skin rashes	LEV, GBP, PGB, TPM, VPA, PER, LCM	CBZ, LTG, OXC, PHT, PB
Neuropathic pain	PGB, GBP, CBZ, OXC, PHT, LTG	
Depression ± behavioral dis	LTG, CBZ, OXC, VPA, PGB	LEV, PB, TPM, ZNS, PER
Cognitive dysfunction	LTG, LEV, OXC, LCM	PB, TPM, ZNS
Concomitant drugs	GBP, LEV, PGB, LCM, ZNS	Enzyme- inducers or inhibitors
Cancer	LEV, VPA, PER	Enzyme- inducers
Cardiac arrhythmia		Sodium channel blockers
Glaucoma		TPM
Gait disturbances		CBZ, PHT, PER
Heat stroke		TPM, ZNS
Hematological disorder		CBZ, VPA
Hyponatremia		OXC, ESL, CBZ
Hepatic disease	Drugs excreted by renal excretion	VPA
Renal disease	Drugs excreted by hepatic metabolism	GBP, PGB, LEV
Hyponatremia		OXC, ESL, CBZ
Osteoporosis	LTG, LEV	Enzyme inducers, TPM, VPA, ZNS
Restless leg syndrome	GBP, PGB, CZP, PER	
Parkinson dis	ZNS	
Tremor	TPM, PB, PRM	

Lee, 2019

Raccomandazioni

- Utilizzare una monoterapia
- Utilizzare ASM preferibilmente con
 - cinetica lineare
 - modesto legame con proteine plasmatiche
 - assenza di induzione enzimatica epatica
 - assenza di effetti collaterali, inclusi quelli cognitivi
- “Start slow, go slow”

Quali ASM nelle epilessie focali del
paziente anziano

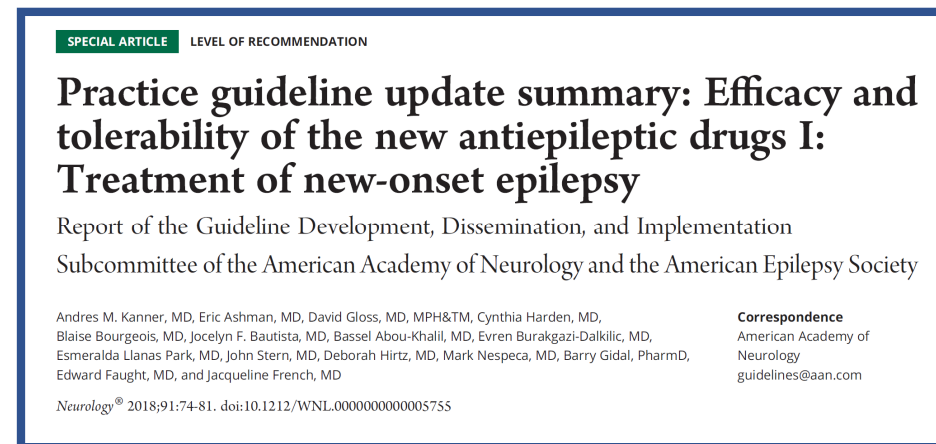
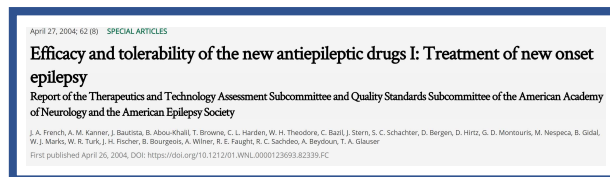
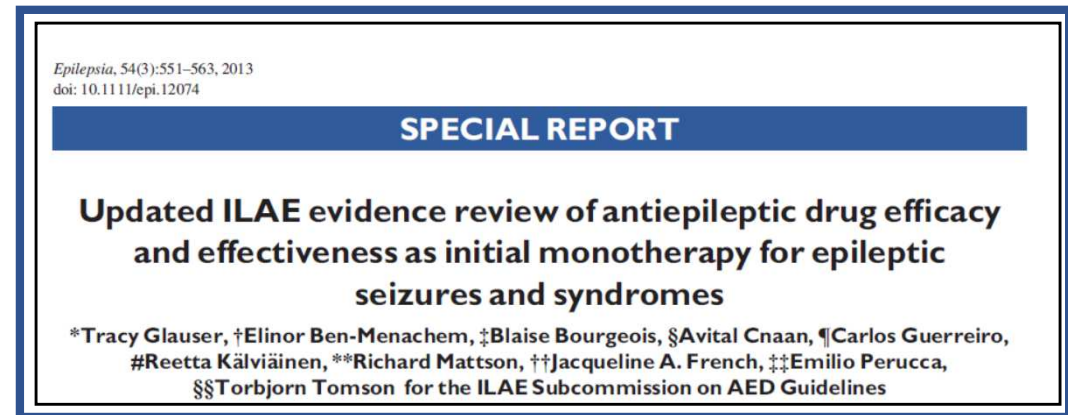
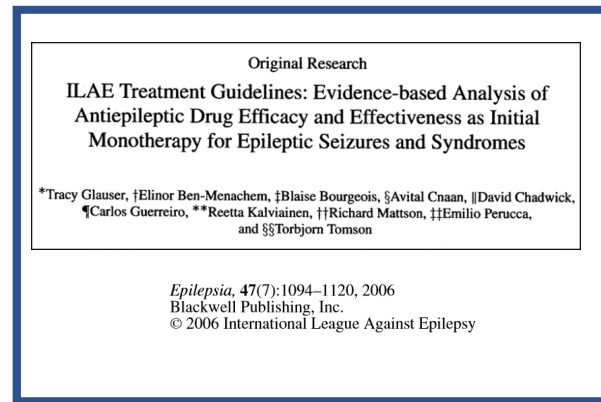
Terapia farmacologica delle crisi focali (ASM in scheda tecnica per monoterapia in Italia)

Carbamazepina
Eslicarbazepina
Fenitoina
Fenobarbital
Gabapentin
Lacosamide
Lamotrigina
Levetiracetam
Oxcarbazepina
Primidone
Topiramato
Valproato
Zonisamide

RCT in pazienti anziani

Brodie MJ, Overstall PW, Giorgi L, The UK Lamotrigine Elderly Study Group (1999)		LTG vs CBZ
Rowan AJ, Ramsay RE, Collins JF, VA Cooperative Study 428 Group, (2005)		LTG,CBZ, GBP
Saetre E, Perucca E, Isojärvi J et al (2007)		LTG vs CBZ nss
Werhahn KJ, Trinka E, Dobesberger J et al (2015)		CBZ, LTG, LEV nss
Baulac M,Rosenow F, ToledoMet al (2017)	subgroup analysis	LCM vs CBZ n.inf

Quali ASM nelle epilessie focali : linee guida



SPECIAL REPORT

Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes

*Tracy Glauser, †Elinor Ben-Menachem, ‡Blaise Bourgeois, §Avital Cnaan, ¶Carlos Guerreiro, #Reetta Kälviäinen, **Richard Mattson, ††Jacqueline A. French, ‡‡Emilio Perucca, §§Torbjorn Tomson for the ILAE Subcommittee on AED Guidelines

Table 4. Summary of studies and level of evidence for each seizure type and epilepsy syndrome

Seizure type or epilepsy syndrome	Class I studies	Class II studies	Class III studies	Level of efficacy and effectiveness evidence (in alphabetical order)
Adults with partial-onset seizures	4	1	34	Level A: CBZ, LEV, PHT, ZNS Level B: VPA Level C: GBP, LTG, OXC, PB, TPM, VGB Level D: CZP, PRM
Children with partial-onset seizures	1	0	19	Level A: OXC Level B: None Level C: CBZ, PB, PHT, TPM, VPA, VGB Level D: CLB, CZP, LTG, ZNS
Elderly adults with partial-onset seizures	1	1	3	Level A: GBP, LTG Level B: None Level C: CBZ Level D: TPM, VPA

Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: Treatment of new-onset epilepsy

Neurology® 2018;91:74-81. doi:10.1212/WNL.0000000000005755

Studi clinici sulla terapia delle epilessie focali

Dal 2004

LTG 3 studi di Classe II
GBP 1 studio di Classe II
TPM 2 studi di Classe III
OXC 1 studio di Classe I

GBP vs LTG vs CBZ (pz>60a)	studio di Classe II
LTG vs CBZ (pz>65a)	studio di Classe I
LEV vs CBZ	studio di Classe II
ZNS vs CBZ	studio di Classe II
LTG vs GBP/TPM/OXC/CBZ	studio di Classe III
VGB vs CBZ	studio di classe III
PGB vs LTG	studio di Classe II
TPM vs PHT	studio di Classe II
TPM-hd vs TPM-ld (ped.)	studio di Classe II
LEV vs VPA/CBZ (foc.+gen.)	studio di Classe III

Practice Guideline Update: Efficacy and Tolerability of the New Antiepileptic Drugs I: Treatment of New-onset Epilepsy

Recommendations for monotherapy in adults with new-onset epilepsy with focal epilepsy or unclassified tonic-clonic seizures

Level	Recommendation
Level B	LTG use should be considered to decrease seizure frequency.
Levels B and Level C	LTG use should be considered (Level B) and GBP use may be considered (Level C) to decrease seizure frequency in patients aged ≥60 years.
Level C	LEV use may be considered to decrease seizure frequency.
Level C	ZNS use may be considered to decrease seizure frequency.
Level C	VGB use appears to be less efficacious than immediate-release carbamazepine (CBZ) use and may not be offered; furthermore, toxicity profile precludes VGB use as first-line therapy.
Level C	PGB use at 150 mg/d is possibly less efficacious than LTG use at 100 mg/d.
Level U	Evidence is insufficient to consider GBP, OXC, or TPM instead of CBZ.

Metanalisi successiva alle LG 2018 (I)

Epilepsia. 2019;60:1325–1340.

FULL-LENGTH ORIGINAL RESEARCH

Epilepsia

The medical treatment of epilepsy in the elderly: A systematic review and meta-analysis

Nastasija Lezaic^{1,2} | Geneviève Gore³ | Colin B. Josephson⁴ | Samuel Wiebe⁴ |
Nathalie Jetté^{4,5} | Mark R. Keezer^{1,2,6}

Key Points

- Among the elderly with epilepsy, lamotrigine was better tolerated than carbamazepine
- Levetiracetam demonstrated a higher probability of seizure freedom as compared to lamotrigine, with no significant differences in measures of tolerability
- There were no significant differences between carbamazepine and levetiracetam in terms of efficacy and tolerability

18 RCT

12 ASM

1999 pz

- LTG e CBZ pari efficacia
- LTG meglio tollerata di CBZ
- LEV > seizure free di LTG
- LEV e CBZ pari efficacia e tollerabilità
- Singoli studi di efficacia per GBP, BRV, LCM, PER, PB, PHT, TPM, VPA, ZNS

Metanalisi successiva alle LG 2018 (II)

Meta-Analysis > Epilepsia. 2019 Nov;60(11):2245-2254. doi: 10.1111/epi.16366.

Epub 2019 Oct 13.

Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy in the elderly: A systematic review and network meta-analysis

Simona Lattanzi ¹, Eugen Trinka ^{2 3}, Cinzia Del Giovane ⁴, Raffaele Nardone ^{2 5},
Mauro Silvestrini ¹, Francesco Brigo ^{5 6}

Affiliations + expand

PMID: 31608438 DOI: 10.1111/epi.16366

- 5 RCT
- 1425 pz
- CBZ, GBP, LCM, LTG, LEV, PHT, VPA
- Uguale efficacia
- Maggior numero di seizure free a 6 e 12 mesi per LCM,LTG, LEV
- CBZ associata a maggior rischio di withdrawal vs LEV e VPA

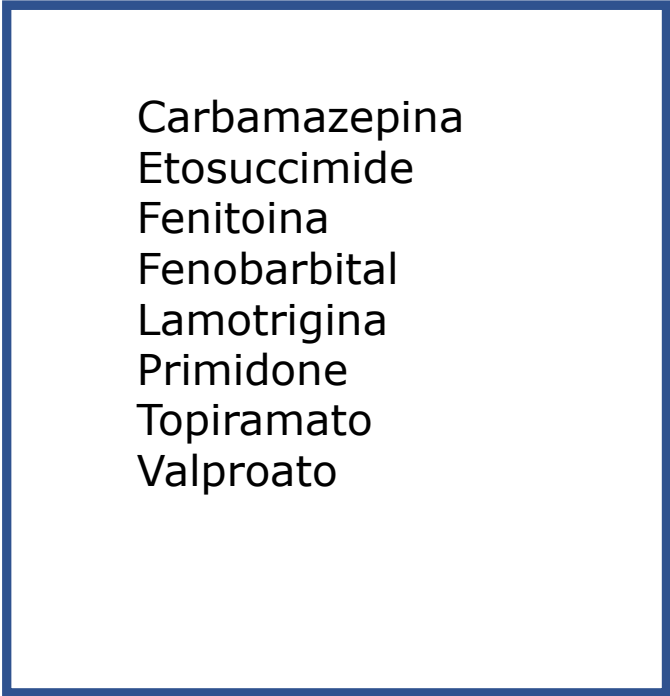
Altri studi clinici in sottogruppi di pazienti anziani

- KOMET (Pohlmann-Eden, 2013) CBZ, **LEV**, VPA retention rate
- SANAD II (Marson, 2021) **LTG**, LEV, ZNS seizure free a 12 mesi
- Retrospekt. (Del Bianco, 2019) LCM, LEV a 12 mesi uguale n. seizure free
- Retrospekt. (Sarkis, 2017) LCM, ZNS retention rate simile
- Open-label (Nielsen, 2017) ESL scarsa tollerabilità (iposodiemia)
- Post-marketing (Magalhaes, 2021) ESL scarsa tollerabilità (iposodiemia)

Quali terapie nelle epilessie generalizzate del paziente anziano

- Ricaduta, dopo lunga remissione, di una forma di epilessia generalizzata idiopatica (genetica) a esordio infantile/giovanile
- Late-onset IGE (0,6- 4,1%)

Terapia farmacologica delle crisi generalizzate (ASM in scheda tecnica per monoterapia in Italia)



Carbamazepina
Etosuccimide
Fenitoina
Fenobarbital
Lamotrigina
Primidone
Topiramato
Valproato

SPECIAL REPORT

Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes

*Tracy Glauser, †Elinor Ben-Menachem, ‡Blaise Bourgeois, §Avtal Cnaan, ¶Carlos Guerreiro, #Reetta Kälviäinen, **Richard Mattson, ††Jacqueline A. French, ‡‡Emilio Perucca, §§Torbjörn Tomson for the ILAE Subcommittee on AED Guidelines

Table 4. Summary of studies and level of evidence for each seizure type and epilepsy syndrome

Seizure type or epilepsy syndrome	Class I studies	Class II studies	Class III studies	Level of efficacy and effectiveness evidence (in alphabetical order)
Adults with generalized onset tonic-clonic seizures	0	0	27	Level A: None Level B: None Level C: CBZ, LTG, OXC, PB, PHT, TPM, VPA Level D: GBP, LEV, VGB
Children with generalized-onset tonic-clonic seizures	0	0	14	Level A: None Level B: None Level C: CBZ, PB, PHT, TPM, VPA Level D: OXC
Children with absence seizures	1	0	7	Level A: ESM, VPA Level B: None Level C: LTG Level D: None
Juvenile myoclonic epilepsy (JME)	0	0	1	Level A: None Level B: None Level C: None Level D: TPM, VPA

AAN and AES Summary of Practice Guideline for Clinicians

Practice Guideline Update: Efficacy and Tolerability of the New Antiepileptic Drugs I: Treatment of New-onset Epilepsy

Monotherapy in adults and children with new-onset GE or unclassified GTC seizures

Level	Recommendation
No Recommendation	Evidence is insufficient to compare efficacy of LTG and TPM with that of valproic acid (VPA) in children and adults with new-onset or relapsing GE (1 Class III study).

Monotherapy in adults and adolescents with new-onset focal, GE, or unclassified GTC seizures

Level	Recommendation
No recommendation	Evidence is insufficient to compare efficacy of controlled-release CBZ, LEV, and extended-release VPA in adolescents and adults with new-onset GE and focal epilepsy (1 Class III study).

Recommendation for childhood absence epilepsy

Level	Recommendation
Level B	Unless there are compelling reasons based on adverse events (AEs) profile, ethosuximide (ETS) or VPA use should be considered before LTG use to decrease seizure frequency in treating absence seizures in childhood absence epilepsy.

Terapia dell'epilessia in condizioni cliniche specifiche nel paziente anziano

- M. di Alzheimer (Cumbo, 2010)	LTG, LEV*, PB	* miglioramento cognitivo
- M. di Alzheimer (Liu, 2018) Cochrane	LEV, PB, LTG	no differenze
- Demenza (Frederiksen, 2020)	LTG, LEV	ENS guideline
- Post-stroke (Gilad, 2007)	LTG, CBZ	= efficacia > tollerabilità
- Post-stroke (Brigo, 2018)	LTG, LEV	= efficacia > tollerabilità
- Post-stroke (Consoli, 2012)	LEV, CBZ	miglior tollerabilità
- Post-stroke (Tanaka, 2021)	new agent, old agent	retention rate
- Post-stroke (Larsson, 2021)	LTG, LEV, CBZ, PHT	retention rate
- Post-stroke (Larsson, 2022)	LTG, LEV, CBZ	minor mortalità cardiovascolare

Warnings

- **Lamotrigina**

- rischio di aritmia in pazienti con disturbo di conduzione cardiaca (blocco di II e III grado), aritmia ventricolare, ischemia miocardica, scompenso cardiaco, s. di Brugada.

FDA, 2018 ; ILAE task-force, 2021

- **Levetiracetam**

- interazione via glicoproteina-P (in vitro) tra DOAC e LEV; non confermata da studi clinici in vivo

EHRA guidelines, 2018; Acton, 2024

Terapia dello stato epilettico nel paziente anziano

PDTA Regione Lombardia, 2020


Regione Lombardia
LA GIUNTA

DELIBERAZIONE N° XI / 3677 Seduta del 13/10/2020

Presidente **ATILIO FONTANA**

Assessori regionali

FABRIZIO SALA - Vice Presidente	GIULIO GALLERA
STEFANO BOLOGNINI	STEFANO BRUNO GALLI
MARTINA CAMBIAGHI	LARA MAGGIONI
DAVIDE CARLO CATAPANI	ALESSANDRO MARTINZOU
RAFFAELE CATTANEO	SILVIA PIANI
RICHARDO DE CORTADO	FABIO ROLFI
MELANIA DE NICHILO RIZZOLI	MASSIMO SERTORI
PIETRO FORNARI	CLAUDIA MARIA TERZI

Con l'assenso del Segretario Enrico Casagrandi
Su proposta dell'Assessore Giulio Gallera

Oggetto
ALTERAZIONI DETERMINAZIONI IN MATERIA ALLA RETE REGIONALE DELLE NEUROSCIENZE

Si esprime parere di ingiustificato amministrativo ai sensi dell'art.4, comma 1, lett. a) 7/7/2014.

Il Direttore Generale: **Marco Rivelli**
Il Dirigente: **Roberto Andreoli**

L'atto si compone di: 01 pagina
di cui 01 pagina di allegati
parte integrante

Percorsi diagnostico-terapeutici ed assistenziali dell'epilessia in Lombardia

- **Ettore Begli**, Laboratorio Malattie Neurologiche, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Milano
- **Maria Paola Canevari**, Centro Epilessia, ASST Santi Paolo Carlo, Ospedale San Paolo, Milano
- **Giuseppe Capovilla**, Centro Epilessia, ASST Ospedale C. Poma, Mantova
- **Marco de Carli**, UOC di Epileptologia, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico C. Besta, Milano
- **Giovanni De Mita**, UOC di Neurologia e Neurofisiopatologia, ASST Spedali Civili, Brescia
- **Silvana Franceschetti**, UOC di Neurofisiologia Clinica, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico C. Besta, Milano
- **Carlo Andrea Gallinberti**, Centro per la Diagnosi e Cura dell'Epilessia, IRCCS Istituto Neurologico Nazionale C. Mondino, Pavia
- **Luigi Giordano**, UOC di Neuropsichiatria Infantile, Centro Regionale Epilessia Infanzia ed Adolescenza, ASST Spedali Civili, Brescia
- **Monica Lodi**, UOC di Neurologia Pediatrica, Centro di Epileptologia, ASST Fatebenefratelli Sacco, Ospedale Fatebenefratelli, Milano
- **Anna Maria Marconi**, Clinica Ostetrica e Ginecologica, ASST Santi Paolo Carlo, Ospedale San Paolo, Milano
- **Massimo Menzagola**, UOC Neurologia Pediatrica, ASST Fatebenefratelli Sacco, Ospedale V. Buzzi, Milano
- **Fabio Minicucci**, Centro Epilessia, Ospedale San Raffaele, Milano
- **Laura Fogliani**, UOC Pediatria/Neurologia, ASST ONEST NO Ospedale di Lugano, Lugano
- **Antonio Rimes**, UOC Neurologia Pediatrica, Centro di Epileptologia Infantile, ASST Fatebenefratelli Sacco Ospedale Fatebenefratelli, Milano
- **Laura Tassi**, Centro di Chirurgia dell'Epilessia Claudio Munari, ASST Ospedale Niguarda, Milano
- **Pierangelo Veggioni**, UOC Neurologia Pediatrica, ASST Fatebenefratelli Sacco, Ospedale V. Buzzi, Milano
- **Elena Zambrelli**, Centro Epilessia, ASST Santi Paolo Carlo, Ospedale San Paolo, Milano

Terapia della fase *iniziale* dello Stato Epilettico

5-10 minuti
**STATO
EPILETTICO
INIZIALE**



Se non praticabile un accesso venoso (ad esempio senza un medico in condizione extraospedaliera)

Midazolam 10 mg i.m. o buccale (se peso >40 Kg), 5 mg (se peso 13-40 Kg)
oppure
Diazepam 0,2 - 0,5 mg/kg
Ripetibili una volta dopo 10 minuti.



Se praticabile un accesso venoso

Lorazepam 0,1mg/kg massimo 4 mg
Diazepam 0,15 - 0,2 mg/Kg, massimo 10 mg
Midazolam, 10 mg se peso maggiore di 40 Kg, 5 mg se peso fra 13-40 kg
ripetibili una volta dopo 5-10 minuti

Terapia dello Stato Epilettico *definito*

10-30 minuti

STATO EPILETTICO DEFINITO

(scegliere uno dei seguenti
trattamenti)



Somministrazione iniziale
seguita da eventuale
terapia di mantenimento

Fenitoina i.v. 15---18 mg/kg, Eventuali altri 5 mg/Kg non diluita in glucosata

Velocità infusione massima: 50 mg/min

NO se blocco atrio ventricolare II

Ac. Valproico i.v. 20 - 40 mg/Kg, dose massima 3000 mg

Velocità infusione massima: 6 mg/kg/min

NO se disfunzione epatica o malattia mitocondriale

Levetiracetam i.v. 40 - 60 mg/kg, dose massima 4500 mg

Velocità infusione massima: 500 mg/min

NO in insufficienza renale severa

Lacosamide 200 - 400 mg in singola dose, dose massima 600

Velocità infusione massima: 50 mg/min

NO se blocco atrio-ventricolare di II-III grado

Fenobarbital 10 - 15 mg/kg, dose massima 20 mg/Kg

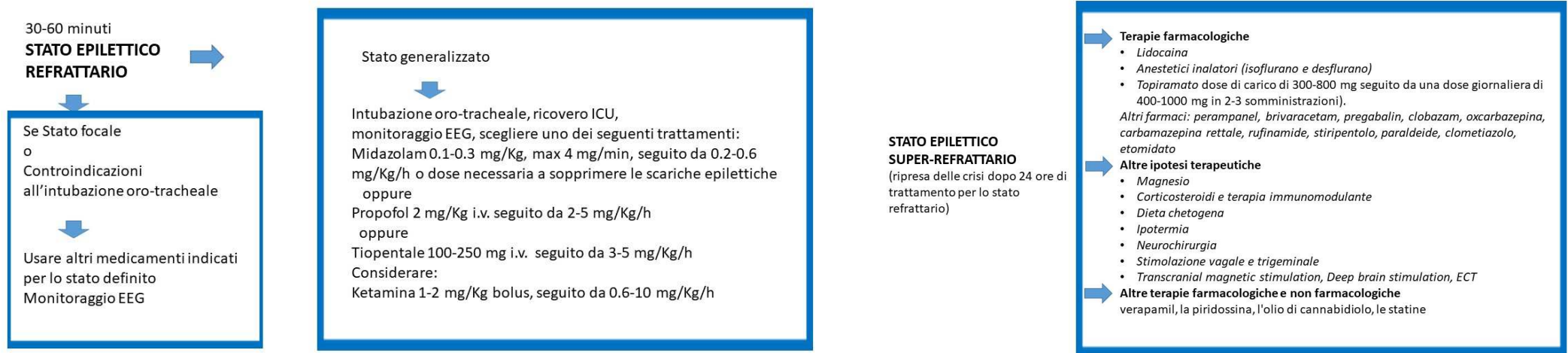
Velocità infusione massima: 50 mg/min

NO in porfiria, insufficienza epatica, cardiopatie gravi, severa depressione respiratoria

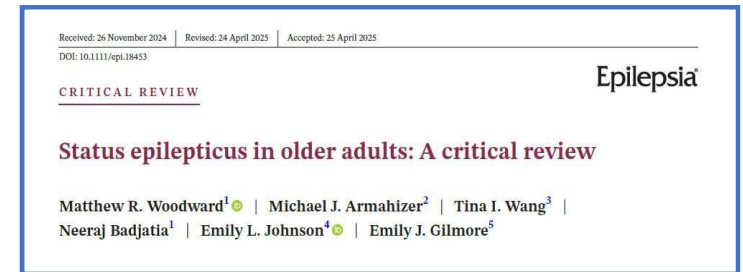
NB:

- mantenimento terapia antiepilettica i.v. con VPA 1-2-mg/kg/h; con LEV 3000-4000 mg/die; con LCM 200-400 mg/die; con PHT 300+500 mg/die; con PB 100-300 mg/die (anche con controllo valori del dosaggio ematico)
- oppure ripristinare terapia antiepilettica del paziente

Terapia dello Stato Epilettico *refrattario e super-refrattario*



Terapia dello SE (fase definita) nel paziente anziano



- | | | | |
|-----------------|-----------------|------------|--------------|
| • Treiman, 1998 | PB,PHT, LRZ+PHT | (VA coop.) | PB>PHT |
| • Misra, 2017 | LCM, VPA | (open) | LCM=VPA |
| • Husian, 2018 | LCM, PHT | (EEG) | LCM=PHT |
| • Nene, 2019 | LEV, VPA | (RCT*) | LEV=VPA |
| • Kapur, 2019 | LEV,fPHT, VPA | (RCT) | LEV=fPHT=VPA |
| • Mueller, 2020 | VPA,LEV | (RCT*) | enrolling |
| • Liu, 2023 | PB, VPA | (RCT) | PB=VPA |

* esclusivamente pz anziani