



*Ministero della Salute*

**DIPARTIMENTO DELLA SANITA' PUBBLICA E  
DELL'INNOVAZIONE**

Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e  
Biomedica e della Vigilanza sugli Enti  
Ufficio III-IV

**RELAZIONE FINALE RICERCA FINALIZZATA**

Istituto/D.I.	IRCCS Fondazione "Istituto Neurologico Nazionale C. Mondino"		
Titolo ricerca	Ottimizzazione dei criteri per la diagnosi delle epilessie a insorgenza tardiva e valutazione della relativa prevalenza e dell'appropriatezza diagnostico-terapeutica nell'ambito di diversi contesti clinici		
Responsabile	Prof. Emilio Perucca		
Data convenzione	24/02/2010		
Cod. ricerca	Convenzione n. 19		
<b>Data Inizio</b>	<b>26/07/2010</b>	<b>Data fine autorizzata</b>	<b>25/07/2013</b>

<b>Relazione Finale</b>	<b>Data Compilazione: 23/09/2013</b>
-------------------------	--------------------------------------

**A. Unità Operative partecipanti:**

- 1) IRCCS Fondazione "Istituto Neurologico Nazionale C. Mondino", Via Mondino 2, 27100 Pavia - Responsabile scientifico: Dr. Carlo Andrea Galimberti
- 2) Istituto Neurologico IRCCS Fondazione C. Besta, Via Celoria 11, 20133 Milano - Responsabile scientifico: Dr.ssa Silvana Franceschetti
- 3) IRCCS Fondazione S. Lucia, Via Ardeatina 306, 00179 Roma - Responsabile scientifico: Prof. Maria Grazia Marciani

**B. Obiettivi del progetto:**

Gli obiettivi primari del progetto consistevano nel (i) definire la prevalenza di eventi critici di natura epilettica in popolazioni rappresentative di diversi contesti clinici, in relazione al luogo di cura e alle co-morbidità neurodegenerative correlate all'età; (ii) identificare criteri ottimizzati per la diagnosi differenziale degli eventi critici nella popolazione, sulla base di dati clinici e strumentali; (iii) definire l'appropriatezza della terapia antiepilettica in persone con eventi critici e l'impatto comparativo di crisi, depressione, disabilità ed effetti avversi dei farmaci sulla qualità di vita.

**C. Metodologia applicata:**

Il progetto prevedeva lo studio tre casistiche separate: (i) persone di età  $\geq 60$  anni residenti presso RSA in provincia di Pavia, valutate dall'IRCCS Fondazione C. Mondino; (ii) persone di età  $\geq 60$  anni, con deficit cognitivo lieve o moderato (Mini Mental State Examination [MMSE] score tra 18 e 24) affette da patologie neurodegenerative o vascolari, afferenti alle tre UO partecipanti; (iii) persone di età  $\geq 60$  anni afferenti a servizi di Pronto Soccorso, valutato dall'IRCCS Fondazione S. Lucia. Per i residenti presso RSA e per i soggetti con deficit cognitivo, sono state esaminate le rispettive cartelle cliniche registrando i principali parametri demografici, nosografici (con particolare attenzione ad anamnesi di possibili manifestazioni critiche) e terapeutici di ciascun paziente. Un campione di 30 soggetti, selezionato casualmente tra coloro con deficit cognitivo senza storia di eventuali manifestazioni critiche, è stato sottoposto a registrazione EEG di 24 ore per



*Ministero della Salute*

**DIPARTIMENTO DELLA SANITA' PUBBLICA E  
DELL'INNOVAZIONE**

Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e  
Biomedica e della Vigilanza sugli Enti  
Ufficio III-IV

valutare la frequenza di comparsa di crisi epilettiche o anomalie epilettiformi EEG non precedentemente riconosciute. Le persone con una storia positiva per eventi critici o con anomalie EEG epilettiformi intercritiche sono state sottoposte, ove possibile, a valutazione clinica dettagliata da parte di un neurologo, a registrazione EEG standard, a valutazione delle terapie in atto ed eventuali altri esami strumentali ove clinicamente indicati per la definizione diagnostica.

Per i soggetti afferiti a reparti neurologici o al PS per eventi critici, è stata effettuata una valutazione da parte di uno specialista neurologo per confermare o meno la diagnosi iniziale, con successiva rivalutazione specialistica dopo circa 6 mesi supportata da appropriata documentazione aggiuntiva. Al completamento delle indagini, è stata valutata ove possibile l'appropriatezza della diagnosi e della terapia. Sui dati raccolti sono state effettuate analisi descrittive ed una analisi statistica utilizzando, ove appropriato, test Chi<sup>2</sup>, test esatto di Fisher, Student t-test, e ANOVA con analisi multivariata.

## **D. Risultati ottenuti complessivi e delle singole unità operative:**

### **D.1. Risultati Complessivi**

Per la componente del progetto relativa alle RSA, sono stati valutati 2163 residenti (età  $84.9 \pm 7.8$  anni, range 60-112 anni) che presentavano all'osservazione un punteggio MMSE di  $14.3 \pm 9.9$  e un indice di Barthel di  $31.8 \pm 31$ , indicanti un decadimento cognitivo e funzionale marcato. I soggetti presentavano in media  $4.6 \pm 2.5$  condizioni patologiche ed assumevano continuativamente  $4.2 \pm 2.5$  farmaci. In questa casistica, 278 soggetti (12.8%) assumevano almeno un farmaco antiepilettico, nel 90% dei casi in monoterapia, consistente, in ordine di frequenza, da fenobarbitale (n=70), gabapentin (n=68), acido valproico (n=56), levetiracetam (n=44), carbamazepina (n=22), pregabalin (n=19), fenitoina (n=10) e clonazepam (n=4). Gli utilizzatori di antiepilettici presentavano un'età e abilità funzionali e cognitive significativamente inferiori rispetto ai non utilizzatori, ed erano portatori di un numero significativamente più elevato di condizioni patologiche. Dei 278 residenti in trattamento con farmaci antiepilettici, 174 (8% dell'intero campione) non presentava una diagnosi formalizzata di crisi epilettiche: per alcuni farmaci (gabapentin, acido valproico, pregabalin, carbamazepina, fenitoina), l'utilizzo in tale casistica era presumibilmente correlato al trattamento di patologie non epilettiche, mentre per fenobarbitale (25 soggetti) e levetiracetam (15 soggetti) i reperti anamnestici suggerivano nella maggior parte dei casi un utilizzo inappropriato quale profilassi anticomiciale in condizioni potenzialmente epilettogene. Dei 2163 residenti valutati, 116 (5.4%) presentavano una diagnosi formalizzata di crisi epilettiche, con una prevalenza maggiore nei maschi (7.9%) rispetto alle femmine (4.7%,  $p = 0.0064$ ). Il 90% dei soggetti con diagnosi di crisi era in trattamento con farmaci antiepilettici e anche in questa casistica il fenobarbitale era l'antiepilettico più frequentemente utilizzato (43.3%), seguito da levetiracetam (27.9%) e, in percentuali nettamente inferiori, da altri farmaci. I soggetti con diagnosi di crisi epilettiche presentavano al momento dell'osservazione e dell'istituzionalizzazione un'età inferiore rispetto agli altri soggetti. Rispetto al resto della casistica essi presentavano inoltre inferiori abilità cognitive e un numero significativamente più elevato di condizioni patologiche co-morbide. All'analisi multivariata, i fattori risultati significativamente associati ad una diagnosi di crisi epilettiche erano rappresentati da età (con un'incidenza maggiore nei soggetti meno anziani), grado di decadimento cognitivo (punteggio MMSE) e presenza di una delle seguenti patologie: bronchite cronica, emorragia subaracnoidea, rottura aneurisma cerebrale, ematoma subdurale, meningioma, psoriasi e ictus. In 56 dei 116 soggetti con diagnosi di crisi epilettiche è stato possibile effettuare un approfondimento clinico e una registrazione EEG che hanno permesso di formulare una diagnosi



*Ministero della Salute*

**DIPARTIMENTO DELLA SANITA' PUBBLICA E  
DELL'INNOVAZIONE**

Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e  
Biomedica e della Vigilanza sugli Enti  
Ufficio III-IV

finale di epilessia focale sintomatica in 21 casi, di epilessia focale da causa sconosciuta in 6 casi, di crisi sintomatiche acute in 7 casi, di epilessia generalizzata sintomatica in 1 caso, e di crisi di natura possibilmente epilettica o incerta delle crisi in 16 casi. Il numero di soggetti in cui, nell'ambito di questo gruppo, è stato possibile ottenere questionari su stato dell'umore, eventi avversi e qualità di vita si è dimostrato insufficiente per ottenere una valutazione significativa di questi parametri.

Nella componente del progetto mirata alla valutazione di anziani con deficit cognitivo lieve o moderato affetti da patologie neurodegenerative o vascolari, sono stati reclutati complessivamente 390 soggetti (età  $74.8 \pm 6.7$  anni). Il 56.7% dei soggetti presentava deficit neurologici associati e il 76% malattie internistiche; il 90% assumeva farmaci, particolarmente neuropsicofarmaci (48%). Un reperto anamnestico di episodi critici è stato riscontrato in 43 casi (11%): tra questi, in 10 (23%) un'eziologia epilettica è stata esclusa, in 12 (28%) è stata considerata improbabile, in 8 (19%) è stata considerata possibile e solo in 13 (30%, corrispondente al 3.3% dell'intera serie) è stata considerata certa (n=8) o probabile (n=5). Un EEG standard è stato eseguito in 33 dei 43 soggetti con episodi critici e in particolare in 22 dei 30 soggetti in cui gli episodi sono stati attribuiti ad altre cause o giudicati di improbabile natura epilettica ed in 11 dei 13 in cui gli episodi sono stati considerati di probabile o certa natura epilettica. Fra i soggetti con episodi di improbabile natura critica, l'EEG era normale in 9, con anomalie lente afocali in 10 e con anomalie lente o epilettiformi in tre. Fra i soggetti con crisi certe o probabili l'EEG era normale in uno, con anomalie lente afocali in due e con anomalie lente localizzate o anomalie epilettiformi in 9. La presenza di anomalie EEG, in particolare lente locali o epilettiformi, era significativamente correlata con l'ipotesi diagnostica. Per quanto riguarda la terapia antiepilettica, solo 3 dei 30 soggetti con episodi critici ritenuti non epilettici o di improbabile/possibile origine epilettica assumevano un antiepilettico. Un trattamento antiepilettico era invece presente in 10 dei 13 soggetti in cui la natura epilettica degli episodi era certa o probabile. L'analisi di potenziali fattori predittivi di episodi critici ha mostrato che la presenza di tali episodi non era significativamente correlata con l'età, con l'intervallo fra inizio del decadimento e momento dell'osservazione o con il punteggio MMSE o l'indice di Barthel. Il confronto tra soggetti con episodi critici di probabile natura epilettica con quelli con episodi di natura non definita o più probabilmente attribuibili ad altri meccanismi (e.g. sincopi, episodi confusionali protratti), non ha mostrato differenze nella distribuzione degli stessi parametri. La presenza di anomalie EEG, in particolare lente locali o epilettiformi, era invece correlata positivamente con l'ipotesi diagnostica ( $p=0.010$ ). E' stata inoltre evidenziata una correlazione tra occorrenza di episodi accessuali ( $p=0.007$ ) e fra crisi epilettiche certe o probabili ( $p=0.026$ ) ed eziologia del decadimento, con una maggior frequenza di eventi critici in soggetti con decadimento attribuito ad eziologia mista vascolare e degenerative. Non sono state individuate relazioni significative fra presenza di crisi certe o probabili con altri fattori potenziali di rischio. Il monitoraggio EEG di 24 in 30 soggetti senza reperti anamnestici di episodi critici ha evidenziato anomalie lente ed irritative in 4 casi (13.3%).

La casistica dei pazienti anziani riferiti al Pronto Soccorso per eventi critici e valutati nello studio era costituita da 150 soggetti (età:  $74.3 \pm 7.5$  anni). L'inquadramento diagnostico iniziale era di episodi di certa o probabile/possibile natura epilettica in 88 casi (58.6%), di improbabile natura epilettica in 28 casi (18.7%) e di natura non epilettica nei rimanenti casi. Degli 88 casi di natura epilettica certa/probabile/possibile, 15 (17%) presentavano crisi sintomatiche acute. Patologie internistiche associate erano presenti in 142 soggetti (94.6%) e patologie neurologiche-psichiatriche in 102 (68%). Il 58% dei soggetti è giunto all'osservazione alla comparsa di un unico (primo) episodio critico. L'esame neurologico era normale in 101/150 (67.3%) ed ha evidenziato deficit



*Ministero della Salute*

**DIPARTIMENTO DELLA SANITA' PUBBLICA E  
DELL'INNOVAZIONE**

Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e  
Biomedica e della Vigilanza sugli Enti  
Ufficio III-IV

focali in 49/150 (36.7%): la presenza di deficit focali era maggiore nei pazienti con crisi epilettiche certe/probabili/possibili rispetto ai pazienti con crisi di altra natura ( $p=0.026$ ). Anomalie riscontrate alla diagnostica per immagini (TAC e/o RMN) consistevano in patologie vascolari (71%), tumori cerebrali (10%), atrofia cerebrale (2%) e focolai contusivi o emorragia subaracnoidea post-traumatica (1%). Non sono state evidenziate correlazioni significative tra i reperti di imaging e la natura dell'evento critico. La presenza di anomalie EEG focali/parossistiche differenziava statisticamente i pazienti con crisi epilettiche certe/probabili/possibili da quelli con crisi di altra natura ( $p<.0001$ ). Nei 51 pazienti con crisi di natura epilettica certa, 13 assumevano già una terapia antiepilettica e altri 34 hanno ricevuto la prescrizione di un farmaco antiepilettico direttamente in Pronto Soccorso. Dei 37 pazienti con episodi di natura epilettica probabile/possibile 4 erano già in trattamento con un farmaco antiepilettico e 21 hanno iniziato tale trattamento in Pronto Soccorso. Dei 52 pazienti con diagnosi improbabile di crisi epilettica o con crisi di altra natura, solo 1 era in trattamento antiepilettico e nessuno è stato posto sottoposto a tale terapia in Pronto soccorso. Nei pazienti in trattamento alla dimissione, i farmaci utilizzati più frequentemente erano levetiracetam ( $n=29$ ), acido valproico ( $n=20$ ), fenobarbitale e carbamazepina ( $n=6$ ). Nel 90% dei casi, la diagnosi iniziale formulata al Pronto soccorso è stata confermata alla dimissione. Alla rivalutazione effettuata dopo 6 mesi, la diagnosi iniziale formulata al Pronto soccorso è stata confermata in 49/51 soggetti con episodi ritenuti di natura epilettica certa, in 33/37 soggetti con episodi di natura epilettica probabile possibile, in 28/28 soggetti con episodi ritenuti di natura epilettica improbabile e in 31/34 soggetti con episodi di natura non epilettica. Complessivamente, la diagnosi di natura epilettica certa/probabile/possibile degli episodi critici al momento del ricovero in Pronto Soccorso ha presentato una sensibilità del 96.5% ed una specificità del 93.2% rispetto alla diagnosi posta dopo 6 mesi di osservazione clinica.

#### D.2. Risultati Singole U.O.:

L'IRCCS Fondazione "Istituto Neurologico Nazionale C. Mondino" ha effettuato tutte le valutazioni e le analisi relative ai 2163 soggetti residenti presso RSA. Lo stesso istituto ha inoltre contribuito allo studio dei soggetti non residenti con deficit cognitivo arruolando 100 dei 390 soggetti inclusi in tale casistica, e tutti i 30 casi che nell'ambito di tale casistica sono stati sottoposti a registrazione EEG delle 24 ore. I risultati ottenuti nelle analisi di queste casistiche sono riportati nella sezione "Risultati complessivi".

L'IRCCS Istituto Neurologico Fondazione C. Besta ha reclutato e valutato 178 soggetti anziani con deficit cognitivo lieve-moderato e ha contribuito all'analisi della casistica intera di questa popolazione, consistente in un totale di 390 soggetti arruolati presso le tre UO. I risultati ottenuti nell'analisi integrata sono riportati nella sezione "Risultati complessivi".

L'IRCCS Fondazione S. Lucia ha effettuato tutte le valutazioni e le analisi relative ai 150 soggetti con eventi critici afferenti al Pronto soccorso. Lo stesso istituto ha inoltre contribuito allo studio dei soggetti non residenti con deficit cognitivo arruolando 112 dei 390 soggetti inclusi in tale casistica. I risultati ottenuti nelle analisi di queste casistiche sono riportati nella sezione "Risultati complessivi".

#### **E. Abstract Ricerca per la pubblicazione Internet**

Il presente progetto si proponeva di definire la prevalenza di eventi critici di natura epilettica in soggetti anziani ( $\geq 60$  anni) in diversi contesti clinici, di individuare criteri ottimizzati per la diagnosi differenziale in questi pazienti e di definire l'appropriatezza della terapia antiepilettica



*Ministero della Salute*

**DIPARTIMENTO DELLA SANITA' PUBBLICA E  
DELL'INNOVAZIONE**

Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e  
Biomedica e della Vigilanza sugli Enti  
Ufficio III-IV

eventualmente praticata. Complessivamente, sono stati valutati 2163 soggetti residenti presso RSA, 390 soggetti ambulatoriali con deficit cognitivo lieve o moderato (MMSE 18-24) e 150 soggetti afferenti a servizi di Pronto Soccorso per eventi clinici. Per queste casistiche sono stati valutati parametri demografici, clinici, strumentali e terapeutici. Complessivamente, crisi ritenute di natura epilettica sono state rilevate in 116 di 2163 (5.4%) soggetti residenti presso RSA, in 13 di 390 (3.3%) soggetti ambulatoriali con deficit cognitivo lieve-moderato e in 85 di 150 (56.7%) soggetti afferenti a un servizio di Pronto Soccorso per eventi critici. I reperti ottenuti evidenziano l'elevata incidenza di patologie epilettiche in queste casistiche e l'importanza, ai fini diagnostici, del reperto anamnestico sia per quanto concerne la semeiologia degli episodi critici che per quanto concerne l'identificazione di fattori di rischio (con particolarmente riferimento a patologie cerebrali). In particolare, nell'ambito della casistica dei soggetti afferenti al Pronto Soccorso, una diagnosi di natura epilettica certa/probabile/possibile degli episodi critici sulla base dei dati clinici e strumentali (imaging e soprattutto EEG) al momento della prima osservazione ha presentato una sensibilità del 96.5% ed una specificità del 93.2% rispetto alla diagnosi posta dopo 6 mesi di osservazione clinica. I principali fattori di rischio per eventi di natura epilettica emersi dall'analisi delle casistiche esaminate includono un elevato decadimento cognitivo (rilevato dai punteggi MMSE), un'etiologia mista vascolare e degenerativa del decadimento cognitivo, diverse condizioni neurologiche di natura cerebrovascolare o tumorale e alcune co-morbidità non neurologiche, tra cui la broncopneumopatia cronica. L'indagine presso le RSA ha inoltre evidenziato un'elevata incidenza (12.8%) di prescrizione di farmaci antiepilettici effettuata, in circa la metà dei casi, in assenza di reperti anamnestici di episodi critici. Se in parte tale prescrizione era presumibilmente correlata a indicazioni non-epilettiche dei farmaci in esame (ad es. ansia, depressione bipolare, nevralgie, dolore neuropatico), l'analisi dei dati suggerisce che una quota significativa di utilizzo della terapia antiepilettica in tale casistica sia inappropriata. Nel complesso, i risultati ottenuti permettono una migliore definizione dei fattori di rischio e dei criteri diagnostici in soggetti anziani con eventi critici e forniscono importanti indicazioni sulla necessità di interventi mirati a migliorare l'approccio terapeutico in tali casistiche.

### **F.1. Prodotti della Ricerca** (correlati al progetto)

L'analisi dei risultati della ricerca è stata completata nei giorni immediatamente precedenti la stesura della presente relazione. E' in programma l'organizzazione di un convegno a Roma nella prima metà del 2014, aperto a tutta la comunità scientifica, finalizzato alla divulgazione e discussione dei risultati.

### **F.2. Elenco pubblicazioni su riviste indicizzate**

L'analisi dei risultati è stata completata nei giorni immediatamente precedenti la finalizzazione della presente relazione. E' prevista la stesura di una serie di pubblicazioni con i risultati delle diverse ricerche realizzate nell'ambito del progetto.