

IL LIBRO BIANCO DELL'EPILESSIA IN ITALIA



IL LIBRO BIANCO DELL'EPILESSIA IN ITALIA

BOARD SCIENTIFICO

Ettore Beghi
Simona Borroni
Pier Luigi Canonico
Davide Croce
Paola Kruger
Oriano Mecarelli
Marcello Pani
Emilio Perucca
Federico Vigevano

CON IL PATROCINIO DI:

Centro di Ricerca in Economia e Management in Sanità e nel Sociale, CREMS
Federazione Italiana Epilessie, FIE
Lega Italiana Contro l'Epilessia, LICE
Società dei Neurologi, Neurochirurghi e Neuroradiologi degli Ospedali Italiani, SNO
Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie, SIFO
Società Italiana di Farmacologia, SIF
Società Italiana di Neurologia, SIN
Società Italiana di Pediatria, SIP

CON IL CONTRIBUTO DI:

Marianna Brienza
Chiara Davassi
Paola De Liso

ALLA PREPARAZIONE DI QUESTO DOCUMENTO HANNO COLLABORATO:

Anna D'Ausilio, Martina Isernia, Elena Paola Lanati, MA Provider Srl

Sommario

OBIETTIVI	7
CAPITOLO 1: L'EPILESSIA.....	8
1.1. Cos'è l'epilessia?	8
1.2. Cos'è la crisi epilettica.....	8
1.2.1. Crisi "provocata" e "non provocata"	8
1.2.2. Crisi riflesse.....	9
1.2.3. Crisi epilettica e diagnosi di epilessia.....	9
1.3. Classificazione delle crisi epilettiche.....	9
1.3.1. Le crisi focali	9
1.3.2. Le crisi generalizzate	10
1.4. Classificazione delle epilessie	11
1.5. Qual'è la causa dell'epilessia?	12
1.6. Encefalopatie epilettiche	12
1.7. Farmacoresponsività e farmacoresistenza.....	13
1.8. Remissione, risoluzione ed epilessia autolimitantesi	13
1.9. Stato di male epilettico (SE)	14
1.10. Ruolo dell'EEG nell'epilessia.....	14
1.11. Ruolo delle neuroimmagini	15
CAPITOLO 2: ORGANIZZAZIONI DI RIFERIMENTO	16
2.1. La Risoluzione della World Health Assembly: la visione globale	16
2.2. Il contributo delle organizzazioni internazionali e nazionali	17
2.2.1. International League Against Epilepsy (ILAE), International Bureau foEpilepsy (IBE) ed Epilepsy Advocacy Europe (EAE)	17
2.2.2. Lega Italiana Contro l'Epilessia (LICE) e Fondazione LICE	17
2.2.3. Associazione Italiana Contro le Epilessie (AICE)	18
2.2.4. Federazione Italiana Epilessie (FIE).....	18
CAPITOLO 3: IL VISSUTO E I BISOGNI DA SODDISFARE DELLE PERSONE CON EPILESSIA E DEI LORO FAMILIARI	21
3.1. L'informazione quale antidoto dello stigma	21
3.2. Il ruolo del linguaggio nella lotta contro lo stigma	22
3.3. Transizione dall'età pediatrica all'età adulta	22
3.4. Epilessia a scuola	24
3.5. Impatto familiare	26
3.6. Il mondo del lavoro	26

3.7.	Certificazione di invalidità ed indennità di accompagnamento	26
3.8.	Patente di guida.....	27
3.9.	Sport.....	27
3.10.	Gravidanza.....	28
3.11.	Invecchiare con l'epilessia.....	29
3.12.	A chi rivolgersi per la diagnosi di epilessia?	29
3.13.	Le cure e la ricerca: la prospettiva del paziente	30
3.14.	I bisogni non soddisfatti	30
3.15.	Mettiamo al centro i bisogni e i diritti delle persone: la Carta dei Diritti	31
CAPITOLO 4: L'IMPATTO SOCIALE DELL'EPILESSIA		33
4.1.	Epidemiologia.....	33
4.1.1.	Incidenza	33
4.1.2.	Prevalenza	34
4.1.3.	Eziologia	34
4.1.4.	Mortalità	35
4.2.	Disabilità.....	36
4.2.1.	Disability-Adjusted Life Years (DALYs)	36
CAPITOLO 5: I COSTI DELL'EPILESSIA		37
5.1.	I costi dell'epilessia in Italia.....	37
5.2.	Studi di costo condotti in Italia.....	38
5.3.	Stima dei costi secondo il modello CReG Regione Lombardia	40
5.4.	Costi indiretti	41
5.5.	Stima della spesa totale per l'epilessia in Italia.....	42
CAPITOLO 6: QUALITÀ DELLA VITA.....		43
6.1.	Scale di valutazione della QoL in Epilessia	44
6.2.	La QoL delle persone con epilessia in Italia.....	45
6.3.	Le variabili che maggiormente influenzano la QoL nell'epilessia.....	47
6.3.1.	<i>Frequenza ed imprevedibilità delle crisi</i>	47
6.3.2.	<i>Effetti collaterali dei farmaci antiepilettici</i>	47
6.3.3.	<i>Depressione e altri disturbi psichiatrici</i>	48
CAPITOLO 7: COMORBIDITÀ IN EPILESSIA		49
7.1.	Definizione e dimensione del problema	49
7.2.	Eziopatogenesi e fattori di rischio	49
7.3.	Età e genere.....	50

7.3.1.	Comorbidità nel bambino	50
7.3.2.	Comorbidità nell'adulto	51
7.3.2.1.	Epilessia e patologia cerebrovascolare	51
7.3.2.2.	Comorbidità cardiovascolare.....	51
7.3.2.3.	Crisi epilettiche e decadimento cognitivo	52
7.3.2.4.	Epilessia e tumori.....	53
7.3.2.5.	Epilessia e dolore	53
7.3.2.6.	Altre comorbidità.....	53
7.3.2.7.	Epilessia e comorbidità neuropsichiatrica.....	54
7.3.3.	Comorbidità e genere	55
CAPITOLO 8: COME TRATTARE LE EPILESSIE		57
8.1.	Il trattamento farmacologico	57
8.1.1.	Revisione sistematica delle evidenze ILAE.....	59
8.1.2.	Linee guida NICE e SIGN.....	59
8.1.3.	Linee guida LICE.....	59
8.1.4.	Linee guida Regione Toscana	60
8.1.5.	Linee guida MEYER/SINPIA.....	60
8.1.6.	La farmacoresistenza	61
8.1.7.	Interazioni con altri farmaci	61
8.1.8.	Sostituzione con farmaci generici.....	61
8.1.9.	La sospensione della terapia farmacologia.....	62
8.2.	Chirurgia dell'epilessia	62
8.2.1.	Chirurgia curativa	63
8.2.2.	Chirurgia palliativa.....	65
8.3.	Altre strategie terapeutiche	67
CAPITOLO 9: MODELLI ORGANIZZATIVI.....		69
9.1.	Percorsi diagnostico-terapeutici e assistenziali regionali e locali.....	69
9.3.1	Emilia-Romagna.....	70
9.3.2	Lombardia	71
9.3.3	Marche.....	71
9.3.4	Piemonte.....	72
9.3.5	Toscana	72
9.2.	I centri LICE.....	73
9.3.	Altri centri riconosciuti per la cura dell'epilessia.....	74
9.4.	Modelli organizzativi internazionali di riferimento	74

9.4.1.	National Institute for Health and Care Excellence (Inghilterra)	74
9.4.2.	National Association of Epilepsy Centers (US)	75
9.4.3.	EpiCARE	75
9.5.	Potenziamento dell'assistenza sanitaria	76
9.5.1.	Potenziamento dei servizi di diagnosi e cura	76
9.5.2.	Gestione della persona con epilessia per livelli di gravità	76
9.5.3.	La formazione dei medici	77
CAPITOLO 10: RICERCA		79
10.1.	Stato dell'arte e aree di bisogno	79
10.2.	Prospettive future	80
10.2.1.	Ricerca farmacologica	80
10.2.2.	I progetti finanziati dall'Unione Europea	81
10.2.3.	EpiCARE	81
10.2.4.	Biomarcatori	81
10.2.5.	"SUDEP centers without walls"	82
10.2.6.	Digital Health	82
10.2.7.	L'epilessia come fonte di disabilità e di mortalità prematura	82
10.3.	Le carenze di finanziamenti alla ricerca epilettologica	83
CAPITOLO 11: ASPETTI LEGALI		84
11.1.	Il diritto a non essere discriminati	84
11.2.	Livelli Essenziali di Assistenza	85
11.2.1.	Esenzione dai ticket sanitari	86
11.3.	Epilessia e riconoscimento degli stati di invalidità civile	89
11.3.1	Le principali leggi che in Italia disciplinano il riconoscimento degli stati di invalidità e dei benefici a essi associati	89
11.3.1.1.	Legge 118/1971	89
11.3.1.2.	Legge 104/1992	89
11.3.1.3.	Legge 68/1999	90
11.3.2	Il procedimento per riconoscimento degli stati di invalidità civile e handicap (<i>rectius</i> disabilità)90	
11.3.3	I benefici associati al riconoscimento dell'invalidità civile	91
11.3.4	Le agevolazioni e i diritti associati al riconoscimento dello stato di handicap (<i>rectius</i> disabilità)93	
11.3.5	Le agevolazioni fiscali	94
11.3.6	Collocamento mirato	94

11.3.7	Gli istituti giuridici di protezione delle persone prive in tutto o in parte di autonomia	94
11.4.	Diritto all'istruzione	95
1.1.1	La somministrazione dei farmaci in orario scolastico.....	95
1.1.2	La partecipazione degli alunni con epilessia alle gite scolastiche	96
11.5.	Idoneità alla guida di veicoli a motore	97
11.6.	Idoneità al servizio militare e professioni militari	98
11.7.	Il porto d'armi.....	99
11.8.	Donazione di sangue ed emocomponenti	99
CAPITOLO 12: PROPOSTE ALLE ISTITUZIONI		101
BIBLIOGRAFIA.....		103

OBIETTIVI

Il Libro Bianco dell'Epilessia è nato dall'iniziativa di un gruppo trasversale di *stakeholder* coinvolti nella gestione dell'epilessia (clinici, persone con epilessia e loro familiari, pazienti esperti, farmacologi, farmacoeconomisti, farmacisti ospedalieri) e ha ottenuto il patrocinio di molteplici Società Scientifiche e Associazioni rappresentative delle persone con epilessia e pazienti esperti:

- Centro di Ricerca in Economia e Management in Sanità e nel Sociale, CREMS
- Federazione Italiana Epilessie, FIE
- Lega Italiana Contro l'Epilessia, LICE
- Società dei Neurologi, Neurochirurghi e Neuroradiologi degli Ospedali Italiani, SNO
- Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie, SIFO
- Società Italiana di Farmacologia, SIF
- Società Italiana di Neurologia, SIN
- Società Italiana di Pediatria, SIP

Questo documento è rivolto sia agli organi istituzionali, quali il Parlamento, il Governo, i Ministeri della Salute, dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca, dello Sviluppo Economico, AIFA, Regioni, le Società Scientifiche e le Associazioni di persone con epilessia, sia a tutta la società civile con lo scopo di:

- Aumentare la consapevolezza e il coinvolgimento delle Istituzioni sull'epilessia.
- Combattere lo stigma con cui convive chi ha l'epilessia, attraverso la diffusione di informazioni corrette sulla malattia e sui meccanismi di insorgenza delle crisi epilettiche nelle loro varie espressioni.
- Declinare i bisogni delle persone con epilessia e dei loro parenti e familiari.
- Creare un movimento socio-culturale che, partendo dal Libro Bianco dell'Epilessia, rappresenti alle Istituzioni pubbliche la necessità di adottare anche in Italia uno specifico piano di gestione dell'epilessia, nel solco di quanto indicato dalla risoluzione WHA, attraverso interventi legislativi che tutelino il diritto alle cure e all'assistenza sanitaria e sociale delle persone con epilessia e impedirne la discriminazione in ogni ambiente (scuola, lavoro, sport, partecipazione attiva alla vita sociale).

CAPITOLO 1: L'EPILESSIA

1.1. Cos'è l'epilessia?

Secondo la definizione concettuale dell'*International League Against Epilepsy* (ILAE) l'epilessia è una malattia *“caratterizzata da una persistente predisposizione a sviluppare crisi epilettiche e dalle conseguenze neurobiologiche, cognitive, psicologiche e sociali di tale condizione. La definizione di epilessia richiede il verificarsi di almeno una crisi epilettica”* [1].

Per la non sempre agevole applicazione di tale definizione nella pratica clinica, la potenziale equivocità del termine “persistente” e la necessità di chiarire il concetto di “almeno una crisi epilettica”, l'ILAE ha pubblicato, nel 2014 [2], una definizione clinico-pratica (operativa) secondo cui *l'epilessia è una malattia cerebrale definita da una delle seguenti condizioni:*

1. *Almeno due crisi non provocate (o riflesse) ad un intervallo di almeno 24 h l'una dall'altra.*
2. *Una crisi non provocata (o riflessa) e una probabilità di ulteriori crisi simile al rischio generale di recidiva ($\geq 60\%$) dopo due crisi non provocate, nei successivi 10 anni.*
3. *Diagnosi di una sindrome epilettica.*

Il concetto di “persistente”, ampiamente dibattuto dalla comunità scientifica, definisce l'epilessia come una patologia “dinamica” in cui le crisi rappresentano solo una parte, sebbene consistente, dello spettro clinico. Ad esse possono associarsi, anche se non necessariamente, lungo il decorso della malattia, disturbi neurologici diversi per semeiologia e gravità che ne rappresentano le “conseguenze neurobiologiche, cognitive, psicologiche e sociali”. I sintomi che precedono le crisi, che possono essere molto diversi tra loro e difficili da descrivere per il paziente; i disturbi comportamentali e del tono dell'umore, i deficit cognitivi e motori, la possibilità di morte improvvisa sono esempi di queste conseguenze. È evidente, dunque, come le crisi epilettiche rappresentino la punta dell'iceberg di una malattia più complessa i cui meccanismi eziopatogenetici sono, tutt'oggi, solo in parte chiariti.

1.2. Cos'è la crisi epilettica

La crisi epilettica è la comparsa transitoria di segni/sintomi dovuti ad un'anomala, eccessiva o ipersincrona attività elettrica cerebrale.

1.2.1. Crisi “provocata” e “non provocata”

È importante, in questo contesto, chiarire i concetti di crisi “provocata” e “non provocata” essendo essi parte integrante della definizione clinico-pratica di epilessia ed associati a prognosi del tutto diverse. La crisi “provocata”, nota anche come crisi “sintomatica acuta” o crisi “reattiva” [2, 3], è il risultato dell'azione di un insulto transitorio su un cervello altrimenti normale, che ne altera temporaneamente l'eccitabilità neuronale. Tale insulto può essere rappresentato da qualunque patologia cerebrale che però non determini nella persona una predisposizione durevole a sviluppare crisi epilettiche: un trauma cranico o un intervento neurochirurgico potrebbero causare un'unica crisi epilettica come epifenomeno transitorio di una temporanea compromissione di *network* cerebrali (crisi provocata) mentre una displasia corticale o una neoplasia potrebbero alterare in modo permanente specifiche reti neuronali predisponendo una

determinata area cerebrale a sviluppare crisi (crisi non provocate). Ciò che, dunque, caratterizza e distingue i due tipi di crisi è la reversibilità o meno della condizione che le sottende ed anche il rapporto temporale con l'insulto acuto [2-3].

1.2.2. Crisi riflesse

Le crisi riflesse sono provocate da stimoli esogeni o endogeni (stimoli visivi, calcolo, lettura, caldo/freddo). Tali fattori sono sempre in grado (nelle forme riflesse ricorrenti) di scatenare crisi epilettiche in soggetti predisposti per cui, nonostante si tratti di crisi provocate, la tendenza a rispondere in modo patologico a questi stimoli con crisi epilettiche soddisfa la definizione concettuale di epilessia [4].

1.2.3. Crisi epilettica e diagnosi di epilessia

Se nell'evenienza di una crisi provocata, dunque, non si può porre diagnosi di epilessia, nel caso di una singola crisi non provocata occorre, per definire già la diagnosi, valutare il rischio di ricorrenza delle crisi. È per questo motivo che quando si hanno a disposizione informazioni specifiche che permettano di definire che la possibilità di una seconda crisi supera la soglia di rischio stabilita dalla definizione di epilessia (60% nei 10 anni successivi), è possibile formulare già una diagnosi di epilessia dopo una singola crisi non provocata. Tuttavia, poiché solo in una minoranza di casi sussistono adeguate evidenze per stabilire il rischio di recidiva, generalmente nella maggioranza dei casi è possibile formulare una diagnosi di epilessia soltanto dopo un secondo episodio critico non provocato [2].

L'ILAE nel 2017 ha pubblicato una classificazione clinico-pratica delle epilessie e delle crisi epilettiche adeguandosi ai progressi in ambito eziopatogenetico e fisiopatologico degli ultimi anni. Tale classificazione è strutturata per fornire allo specialista gli strumenti necessari all'inquadramento diagnostico, prognostico e terapeutico. La classificazione può essere di grande utilità anche per altre categorie professionali che si rapportino con l'epilessia (genetisti, farmacologi, epidemiologi, pazienti e loro familiari/associazioni, agenzie regolatorie ed assicurative). La classificazione ha una struttura colonnare ma non gerarchica, in linea con le fasi dell'iter diagnostico che può essere più o meno approfondito [5-7].

1.3. Classificazione delle crisi epilettiche

Le crisi epilettiche sono classificate in base alle manifestazioni cliniche, sebbene altri strumenti diagnostici (per esempio l'elettroencefalogramma - EEG), possano supportare la diagnosi.

La crisi epilettica va anzitutto distinta da tutto ciò che non è tale - i cosiddetti "imitatori epilettici" - e, quindi, merita un approccio clinico e terapeutico diverso: un episodio di perdita di coscienza, ad esempio, potrebbe essere di natura epilettica ma anche dovuto ad una sincope o ad una crisi psicogena.

In base al *network* neuronale coinvolto all'esordio, le crisi epilettiche si distinguono in **focali, generalizzate e ad esordio sconosciuto** [6].

1.3.1. Le crisi focali

Le crisi focali sono tali se originate all'interno di reti neurali limitate ad un solo emisfero cerebrale, più o meno circoscritte e localizzate in sede corticale e/o sottocorticale. Da ciò emerge l'importante concetto che la crisi epilettica e l'epilessia sono patologie dinamiche che coinvolgono circuiti neurali complessi e non sono identificabili come semplici anomalie di strutture cerebrali.

Nell'ambito delle crisi focali è importante, quando possibile, stabilire se la consapevolezza (*awareness*) durante l'evento sia conservata o compromessa. Nel primo caso, la persona è consapevole di ciò che accade intorno a sé e di ciò che vive durante la crisi e, in genere, è in grado di riferirlo in un secondo momento. Il concetto di consapevolezza, ampiamente dibattuto negli anni ed ancora oggetto di discussione, è inteso come la consapevolezza del sé e dell'ambiente circostante e, nello specifico della crisi epilettica, come la capacità della persona di essere "in contatto ambientale" durante la crisi, di essere consapevole di sé e di ciò che accade intorno a sé. La consapevolezza va distinta anche dalla "responsività", intesa come la capacità di rispondere ad uno stimolo esterno durante la crisi (un paziente, durante una crisi epilettica a semeiologia fasica, potrebbe essere consapevole ma non responsivo) e dalla "vigilanza", che si identifica con uno stato di veglia non necessariamente consapevole (paziente ad occhi aperti ma non consapevole di sé e del contesto in cui si trova). Infine, il concetto di "consapevolezza" va distinto dal concetto di coscienza (*consciousness*), in quanto quest'ultimo presuppone oltre la consapevolezza anche la presenza di responsività e memoria. Sulla base di questi presupposti si distinguono crisi epilettiche focali con consapevolezza preservata o compromessa [6, 7].

In base alla semeiologia, cioè alla presentazione clinica - espressione dei circuiti cortico-sottocorticali coinvolti - le crisi epilettiche si distinguono in *motorie* e *non motorie*; un'ulteriore distinzione è possibile considerando il sintomo motorio/non motorio caratteristico. Così, le crisi motorie potranno essere *atoniche*, in caso di perdita di tono muscolare limitata ad un distretto corporeo/gruppo muscolare, *toniche* in caso di irrigidimento focale sostenuto, *miocloniche* se caratterizzate da irregolari, brevi e localizzati "scatti" motori, *cloniche* quando presenti contrazioni muscolari localizzate ritmiche, *ipercinetiche* se con comportamenti motori complessi e stereotipati (pedalamento, copulazione, ecc), *con automatismi*, se caratterizzati da movimenti più o meno stereotipati, e *spasmi epilettici*, questi ultimi propri del primo anno di vita. Tra le *crisi non motorie* si annoverano le *crisi sensoriali*, che producono sintomatologia somatosensoriale (parestesie, formicolii, etc), olfattiva (sensazione di odori spesso sgradevoli), visiva (dispercezioni, allucinazioni visive), uditiva (ronzii, fischi ma anche suoni, voci e melodie), vestibolare (vertigine), gustativa (sapori spesso metallici, sgradevoli), le *crisi autonome* (sensazioni gastrointestinali spesso fastidiose, piloerezione, vampata, cardiopalmo, alterazioni respiratorie, etc), le *crisi cognitive* (pensieri forzati, illusioni, sensazione di "già visto/mai visto"), e le *crisi emozionali* (ansia, agitazione, paura, rabbia, paranoia, gioia, piacere, riso, pianto, ecc) [6].

L'esame accurato delle manifestazioni delle crisi è importante perché tali manifestazioni possono essere indicative della sede del network cerebrale compromesso, spesso con elevata patognomonicità (es. le crisi gelastiche/dacristiche di riso/pianto improvviso e decontestualizzato, sono caratteristiche pressoché esclusive dell'amartoma ipotalamico). Questo ha grande importanza per valutare la possibilità di rimuovere chirurgicamente l'area cerebrale da cui originano le crisi.

Le crisi focali possono evolvere in crisi bilaterali tonico-cloniche (in precedenza note come crisi secondariamente generalizzate) qualora avvenga il coinvolgimento di circuiti corticali biemisferici ovvero quando la scarica epilettica diffonda da un emisfero cerebrale all'altro attraverso circuiti neuronali specifici.

1.3.2. Le crisi generalizzate

Le crisi generalizzate sono dovute all'attivazione patologica simultanea di reti corticali che interessano entrambi gli emisferi.

Anche le crisi generalizzate, per la maggioranza con compromissione della consapevolezza e anche della coscienza pur di grado variabile, si distinguono in motorie e non motorie. Parleremo, quindi, nell'ambito delle crisi motorie, di crisi *tonico-cloniche* (le più frequenti, un tempo note come "crisi di grande male"), *toniche*,

cloniche, miocloniche, mioclonico-tonico-cloniche, mioclonico-atoniche, mioclonico-toniche e spasmi epilettici. Le manifestazioni motorie, in questi casi, non sono distrettuali ma colpiscono più distretti corporei bilateralmente. Le crisi non motorie sono note come “*assenze*” distinte in tipiche ed atipiche a seconda che l’inizio e la fine della sintomatologia siano bruschi o meno, in base alla durata (generalmente più breve per le tipiche) e all’eventuale stato confusionale post-critico e fenomeni concomitanti (automatismi buccali e/o gestuali, caduta del capo ed altri fenomeni motori, pressoché esclusivi delle forme atipiche).

È evidente come la diagnosi differenziale tra i due tipi possa essere non sempre agevole, come indicato anche dal fatto che alcuni tipi di crisi possono essere annoverati sia tra le forme focali che tra le forme generalizzate: in questi casi l’EEG rappresenta uno strumento indispensabile, utile particolarmente per differenziare le assenze dalle crisi focali con consapevolezza compromessa. Le assenze possono poi associarsi a sintomi talmente caratteristici da consentirne una ulteriore distinzione: è il caso delle assenze miocloniche e delle assenze con mioclonie palpebrali [7].

Quando non sia possibile distinguere se l’esordio clinico sia focale o generalizzato, si parla di **crisi epilettiche ad esordio sconosciuto**.

1.4. Classificazione delle epilessie

La classificazione delle epilessie è lo strumento clinico principale nella valutazione del paziente che si presenta con crisi epilettiche poiché influenza decisioni prognostiche e terapeutiche (alcuni farmaci sono specifici/controindicati per determinati tipi di epilessia e alcuni dispositivi medici sono approvati solo per alcuni tipi di crisi). La classificazione delle epilessie consente l’inquadramento della malattia in un contesto eziopatogenetico preciso, definendo la prognosi e il rischio di comorbidità (disabilità intellettiva, disturbi comportamentali, psichiatrici e dell’apprendimento) e di morte improvvisa (SUDEP, *Sudden Unexpected Death in Epilepsy*).

Come quella delle crisi, cui è strettamente connessa, la classificazione delle epilessie è organizzata in più livelli considerando anche che ogni tipo di epilessia può manifestarsi con più tipi di crisi [5].

Una prima distinzione è posta tra *epilessie focali e generalizzate* a seconda che il coinvolgimento patologico sia primitivamente appannaggio di uno o ambo gli emisferi cerebrali. Sebbene la diagnosi sia clinica e basata sul tipo di crisi, l’EEG è di grande supporto in quanto permette di identificare la primitiva diffusione della scarica epilettiforme all’esordio, con pattern elettroencefalografici caratteristici. È, tuttavia, da considerare che alcune epilessie possano manifestarsi con crisi sia focali che generalizzate: in questo caso si parla di *epilessie di tipo combinato focali e generalizzate*.

Poiché l’epilessia è da ritenersi una malattia complessa di cui le crisi epilettiche costituiscono il sintomo predominante ma non esclusivo, è importante identificare gli ulteriori aspetti clinici associati alle crisi che, in alcuni casi, sono talmente tipici da configurare quadri sindromici specifici. Le “sindromi epilettiche” (la cui identificazione avviene in un momento successivo all’identificazione del tipo di epilessia) sono definite da uno specifico spettro di segni e sintomi, critici e non: la sindrome con assenze dell’infanzia, la sindrome di Dravet, la sindrome di West, la sindrome di Lennox-Gastaut sono alcuni esempi di sindromi epilettiche. La diagnosi delle comorbidità (manifestazioni cliniche non epilettiche associate all’epilessia) e l’identificazione di un preciso quadro sindromico hanno importanti implicazioni prognostiche e terapeutiche.

1.5. Qual'è la causa dell'epilessia?

È questa una domanda che lo specialista deve porsi fin dal primo approccio al paziente con epilessia. Sebbene la classificazione del tipo di crisi sulla base delle manifestazioni cliniche possa indirizzare alla diagnosi di sede anatomica cerebrale (specie per le forme focali), la diagnosi eziologica è fortemente coadiuvata da indagini strumentali quali EEG, neuroimmagini (specie studi di Risonanza Magnetica Nucleare, RMN), esami genetici e di laboratorio, che consentono, spesso, di identificare la causa dell'epilessia. In base a quest'ultima, si distinguono *epilessie con cause strutturali* dovute ad una lesione strutturale congenita (ad es., anomalia dello sviluppo corticale, amartoma ipotalamico) o acquisita (ad es., esiti di ictus/emorragie cerebrali, traumi, infezioni), *epilessie genetiche* (causate da una mutazione genetica nota o presunta; per es. sindrome di Dravet da mutazione del gene codificante per il canale del sodio SCN1A, o epilessia notturna autosomica dominante del lobo frontale), ed *epilessie dovute a cause infettive, immuni o metaboliche* (queste ultime causate da specifici difetti di una o più vie metaboliche). Quando non è possibile identificare la causa, le epilessie sono ad *eziologia sconosciuta*. Un'analisi dei principali fattori eziologici associati allo sviluppo dell'epilessia è dettagliata nel paragrafo 4.1.3.

1.6. Encefalopatie epilettiche

Per encefalopatia epilettica si intende una condizione in cui l'attività epilettica in sé, cioè le crisi e le anomalie EEG epilettiformi, contribuisce a determinare un grave deficit cognitivo e comportamentale, proprio di una specifica sindrome e non esclusivamente attribuibile alla patologia di base (ad es. una anomalia dello sviluppo corticale) [8].

Nel concetto di encefalopatia epilettica è incluso un ampio spettro di sindromi; esse vanno considerate come un processo dinamico neurodegenerativo che, generalmente, evolve nel tempo in senso peggiorativo rispetto all'epilessia. Le encefalopatie epilettiche esordiscono prevalentemente in età pediatrica e possono perciò negativamente influenzare lo sviluppo cognitivo del bambino. Nel caso in cui si ritenga che il fattore eziologico, piuttosto che l'epilessia, giochi il ruolo più rilevante nel determinare l'esito cognitivo-comportamentale, si propone di usare il termine *encefalopatia di sviluppo*, piuttosto che encefalopatia epilettica, o *mista* se si ritiene che comunque anche l'epilessia abbia una certa responsabilità.

Sono esempi di encefalopatie epilettiche la sindrome di West, la sindrome di Dravet, la sindrome di Lennox-Gastaut, l'encefalopatia epilettica con complessi punta-onda continui nel sonno (ESES o CSWS), e i quadri anatomo-clinici conseguenti a patologie strutturali (sofferenza ipossico-ischemica, malformazioni corticali, difetti congeniti del metabolismo, mutazioni genetiche). In alcuni pazienti non si riscontrano chiare lesioni cerebrali e lo sviluppo psicomotorio può essere normale fino all'esordio dell'epilessia. Dall'esordio dell'encefalopatia epilettica si osserva la comparsa di quadri EEG e di crisi peculiari per ogni tipo di sindrome. In questi contesti anatomo-clinici, l'attività epilettica può causare un peggioramento clinico o una regressione sia in pazienti con sviluppo fino ad allora normale, sia in soggetti con preesistente ritardo psicomotorio. Alcune encefalopatie epilettiche hanno eziologie costanti, in particolare specifiche mutazioni genetiche, come la sindrome di Dravet, ed il decorso clinico dei pazienti è più uniforme con variazioni solo nella gravità.

1.7. Farmacoresponsività e farmacoresistenza

Oltre che dall'eziologia e dal tipo di epilessia/sindrome epilettica, la prognosi dell'epilessia è strettamente connessa alla risposta al trattamento: quest'ultima, infatti, condiziona notevolmente il decorso clinico, le comorbidità, specie nel contesto delle encefalopatie epilettiche, e la qualità di vita del paziente e dei *caregiver*.

Per farmacoresponsività si intende il controllo completo delle crisi epilettiche con un trattamento farmacologico qualitativamente e quantitativamente adeguato. Al contrario, un'epilessia farmacoresistente sarà caratterizzata da una scarsa o assente risposta al trattamento. Si considera attualmente farmacoresistente un paziente che abbia assunto senza successo almeno due farmaci antiepilettici appropriati per il tipo di epilessia e somministrati alle dosi massime tollerate e per un adeguato periodo di tempo [9]. La farmacoresistenza è da sempre un serio problema per le conseguenze, a volte molto gravi, che l'epilessia comporta sulla qualità di vita. Farmacoresistenza non è tuttavia sinonimo di intrattabilità, poiché una quota modesta di pazienti farmacoresistenti può divenire libera da crisi con un farmaco non ancora provato in precedenza. Inoltre, pazienti resistenti ai farmaci possono rispondere bene ad altre terapie, quali la chirurgia dell'epilessia o la dieta chetogenica.

Allo stato attuale, circa 1/3 dei pazienti con epilessia sono resistenti alle terapie farmacologiche oggi disponibili [10, 11] e sono numerosi gli studi volti ad identificare i meccanismi patogenetici alla base della farmacoresistenza [12].

1.8. Remissione, risoluzione ed epilessia autolimitantesi

La remissione può essere definita come la quiescenza di una malattia e non è sinonimo di guarigione, per la quale si intende invece un rischio di recidiva non superiore a quello della popolazione generale. Nell'ambito dell'epilessia è difficile parlare di "guarigione" ed è preferibile utilizzare il concetto di "risoluzione" [2]. Secondo la definizione ILAE, una epilessia si intende risolta: 1) nei soggetti che hanno presentato una sindrome epilettica età-dipendente e hanno superato l'età critica; 2) dopo 10 anni di libertà da crisi, in assenza di terapia antiepilettica negli ultimi 5 anni.

La probabilità di risoluzione dipende soprattutto dal tipo di sindrome epilettica e dalla precedente risposta alla terapia.

Il termine "epilessia autolimitantesi", che ha sostituito il precedente di "epilessie benigne" [8], si riferisce a forme che vanno incontro a risoluzione spontanea. Questo termine si applica in particolare alle epilessie focali "idiopatiche dell'infanzia", come la sindrome di Panayiotopoulos, l'epilessia a punta centro temporali o "rolandica", l'epilessia occipitale di Gastaut. È importante sottolineare però, che uno stesso tipo di epilessia/sindrome epilettica può avere varianti benigne e non: ne è un esempio l'epilessia con punta centro-temporali, da sempre ritenuta una epilessia benigna dell'infanzia, con crisi sporadiche e pertanto non necessitanti di terapia farmacologica, di cui, però si riconoscono varianti atipiche (anche con possibile evoluzione verso l'encefalopatia epilettica (ESES o CSWS) che si possono associare a crisi più frequenti e da cui possono conseguire permanenti disturbi dell'apprendimento.

1.9. Stato di male epilettico (SE)

Lo stato di male epilettico è la condizione risultante dal fallimento dei meccanismi responsabili dell'arresto di una crisi epilettica o dall'attivazione di meccanismi che portano la crisi a perpetuarsi nel tempo. È una delle più comuni emergenze neurologiche con un'incidenza stimata fino a 61 nuovi casi/100.000 abitanti/anno ed un grado variabile di mortalità [13]. Oltre al rischio di mortalità, lo stato di male non rapidamente controllato, soprattutto se di tipo convulsivo, comporta conseguenze a lungo termine anche gravi (danno e morte neuronale, alterazioni irreversibili di reti neuronali), che dipendono dal tipo e dalla durata della crisi e dalla patologia sottostante. A tale proposito, due sono i tempi operativi strettamente connessi alla diagnosi, al trattamento e alla prognosi, denominati T1 e T2. T1 (tempo per trattare) è il tempo in cui dovrebbe essere intrapreso un trattamento di emergenza, e corrisponde al tempo oltre il quale una crisi non è più una crisi prolungata ma configura uno stato epilettico. Il valore di T1 dipende dal tipo di crisi (da 5 minuti per lo SE tonico-clonico a 10 minuti per lo SE focale a coscienza compromessa, fino a un massimo di 15 minuti per lo SE di tipo assenza). T2 (tempo per risolvere) è il tempo oltre il quale lo SE può dare conseguenze cliniche a lungo termine, anch'esso dipendente dalla semeiologia dello SE.

La *Task Force* ILAE ha definito e classificato lo SE considerando 4 assi volti a valutarne: la semeiologia (asse 1), a seconda della prevalenza o meno di sintomi motori; l'eziologia (asse 2), che potrà essere acuta (ictus, encefalite, intossicazione, etc.), remota (esiti di ictus, encefaliti, traumi, etc), progressiva (epilessie miocloniche progressive, neoplasie cerebrali), nel contesto di definite sindromi elettrocliniche, o ignota; il correlato EEG (asse 3); l'età (SE del neonato/infante, bambino/adolescente, adulto, anziano) (asse 4). A seconda della durata e della risposta ai vari tipi di trattamento, si distinguono inoltre quadri sequenziali di gravità dello SE: iniziale, stabilizzato, refrattario, super-refrattario [14].

1.10. Ruolo dell'EEG nell'epilessia

Pur non essendo un elemento "classificatore" delle crisi epilettiche e delle epilessie, l'elettroencefalografia (EEG) rappresenta uno strumento di indubbia importanza in ognuno degli step clinici che contraddistinguono la diagnosi:

- L'EEG è utile nella diagnosi differenziale tra crisi epilettiche ed imitatori epilettici quando la linea di demarcazione clinica tra le due condizioni sia dubbia.
- Registrazioni video-EEG consentono di associare/escludere un correlato elettrofisiologico alla sintomatologia clinica in tempo reale.
- Alcuni quadri EEG sono tipici di specifiche sindromi epilettiche e ne confermano la diagnosi (es. scariche di complessi punta-onda diffusi a 3 Hz nelle assenze tipiche).
- Registrazioni EEG prolungate permettono di identificare anomalie epilettiformi nell'arco di un tempo più o meno lungo o nel sonno che possono essere dirimenti per la diagnosi (per esempio attività epilettiforme continua nel sonno nell'ESES).
- Il contemporaneo monitoraggio elettromiografico ("back averaging") identifica se un'attività motoria possa essere su base epilettica o di altra natura.
- La presenza di attività epilettiforme localizzata ad una determinata regione corticale può essere indicativa della possibile area di partenza delle crisi e della sede anatomica di una eventuale lesione.
- L'EEG può essere dirimente nella diagnosi differenziale tra crisi epilettiche focali e generalizzate quando il quadro clinico sia dubbio (es. crisi focali con consapevolezza compromessa vs assenze).

- I lunghi monitoraggi EEG, associati a riprese video, permettono, nei casi con crisi frequenti, di registrare le crisi epilettiche; la correlazione tra le manifestazioni cliniche e la scarica EEG critica permette di identificare l'area cerebrale da cui originano le crisi.
- L'EEG è uno strumento di fondamentale importanza per la diagnosi di stato epilettico e per monitorare la risposta alla terapia in determinate situazioni.

È bene ricordare, però, che la normalità di un quadro EEG, in presenza di una storia clinica congrua, non esclude la diagnosi di epilessia [15].

1.11. Ruolo delle neuroimmagini

La RMN dell'encefalo ha acquisito, negli anni, un valore sempre più importante ai fini della diagnosi, prognosi e trattamento delle epilessie. Oltre a fornire precise informazioni sulla sede anatomica di eventuali lesioni causa di epilessia, ne consente una caratterizzazione fondamentale per la diagnosi eziologica (lesioni neoplastiche, infettive, ischemiche, malformazioni corticali, etc). Inoltre, lo studio dettagliato di determinate regioni cerebrali con sequenze adeguate consente di evidenziare anomalie strutturali specifiche (es. dettaglio delle regioni temporali per la sclerosi temporo-mesiale), di distinguere tra varie patologie quelle epilettogene (es. DNET e tumori di basso grado con/senza displasia corticale associata) e di identificare le eventuali conseguenze strutturali di un'attività epilettica intensa e sostenuta. La temporanea positività di determinate sequenze (iperintensità corticale girale nello studio di diffusione) quando presente, può essere un'utile conferma diagnostica di attività epilettiforme in atto o recente. Gli studi di RM funzionale sono utili per la valutazione di pazienti con epilessia focale farmaco-resistente candidabili al trattamento neurochirurgico. Un quadro RMN normale può essere appannaggio delle epilessie presumibilmente genetiche (idiopatiche) oltre che delle forme ad eziologia sconosciuta [16, 17].

CAPITOLO 2: ORGANIZZAZIONI DI RIFERIMENTO

2.1. La Risoluzione della World Health Assembly: la visione globale

La Risoluzione sull'epilessia (EB136.R8: *"Global burden of epilepsy and the need for coordinated action at the country level to address its health, social and public knowledge implications"* - Tabella 1), approvata il 26 Maggio 2015 dalla 68ª World Health Assembly, organo decisionale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), sottolinea la necessità dei governi di formulare, rafforzare e attuare politiche nazionali e legislazioni, al fine di promuovere e proteggere i diritti delle persone con epilessia.

Le priorità, emerse e riconosciute a livello mondiale grazie a tale Risoluzione, riguardano tre aree tematiche fondamentali per la cura della persona con epilessia:

- migliorare la qualità dell'assistenza in ambito epilettologico,
- aumentare nella popolazione l'informazione sull'epilessia per ridurre pregiudizi e discriminazione,
- promuovere la ricerca in ambito epilettologico per migliorare le prospettive di vita delle persone con epilessia [18].

Tabella 1. Risoluzione WHA sull'epilessia: dettaglio delle azioni sollecitate agli Stati membri [18]

1	Rafforzare la <i>governance</i> sanitaria in materia di salute generale, salute mentale e malattie non trasmissibili, tenendo in considerazione le esigenze specifiche delle persone con epilessia e rendendo disponibili le risorse finanziarie e umane perché sia attuata una programmazione efficace.
2	Dove necessario e in conformità alle norme internazionali sui diritti umani, introdurre e attuare piani nazionali di assistenza sanitaria per la gestione dell'epilessia, volti a superare disparità e disuguaglianze nei servizi sanitari, sociali e di altro tipo, prestando particolare attenzione alle persone con epilessia che vivono in condizioni di vulnerabilità (per esempio in aree povere e remote), anche attraverso il potenziamento dei servizi sanitari pubblici e la appropriata formazione delle risorse umane locali.
3	Integrare la gestione dell'epilessia, compresa l'assistenza sanitaria e sociale, nel contesto della copertura sanitaria universale, comprendendo, se necessario, la riabilitazione su base comunitaria (<i>CRB, Community Based Rehabilitation</i>) nell'assistenza sanitaria essenziale al fine di ridurre il numero di persone che non ricevono un trattamento antiepilettico adeguato. Formare personale sanitario non specialistico fornendo le conoscenze di base per la gestione dell'epilessia, in modo che la persona con epilessia possa essere diagnosticata, trattata e seguita, ove possibile, nelle strutture sanitarie del territorio, e potenziare i programmi specifici di assistenza domiciliare, assicurando un sistema di <i>referral</i> forte e funzionale e rafforzando i sistemi di monitoraggio per raccogliere, segnalare, analizzare e valutare regolarmente le attività di gestione dell'epilessia.
4	Sostenere l'istituzione e l'attuazione di strategie per la gestione dell'epilessia, in particolare per migliorare l'accessibilità e promuovere la disponibilità di medicinali antiepilettici sicuri, efficaci e dotati degli opportuni standard qualitativi. Includere i farmaci antiepilettici essenziali negli elenchi nazionali dei farmaci essenziali.

5	Assicurare la consapevolezza e l'istruzione della società civile sull'epilessia, in particolare nelle scuole, al fine di contribuire a ridurre le idee sbagliate, la stigmatizzazione e la discriminazione nei confronti delle persone con epilessia e delle loro famiglie.
6	Promuovere la prevenzione delle cause dell'epilessia, attraverso iniziative basate sull'evidenza, all'interno e all'esterno del settore sanitario.
7	Aumentare gli investimenti destinati alla ricerca sull'epilessia.
8	Impegnarsi con la società civile e con altri partner nella realizzazione dei punti sopra citati.

Un aggiornamento relativo allo stato di implementazione delle azioni sollecitate agli stati membri nella Risoluzione WHA68.20 è stato delineato e approvato l'11 Maggio 2018 dalla 71^a *World Health Assembly* [19]. Diverse iniziative sono state intraprese per sostenere l'attuazione della Risoluzione WHA68.20 e per migliorare politiche, piani e programmi di accesso alle cure delle persone con epilessia.

2.2. Il contributo delle organizzazioni internazionali e nazionali

Diverse Associazioni e Società scientifiche a livello nazionale e internazionale sono impegnate affinché la Risoluzione OMS possa essere implementata dai diversi Stati membri e quindi anche in Italia.

2.2.1. *International League Against Epilepsy (ILAE), International Bureau foEpilepsy (IBE) ed Epilepsy Advocacy Europe (EAE)*

La **ILAE** è l'Associazione internazionale che riunisce tutti i medici, operatori sanitari e ricercatori impegnati nella lotta contro l'epilessia (www.ilae.org). La ILAE ha come obiettivo quello di assicurare le risorse - in termini di attività formative e di ricerca - essenziali per comprendere, diagnosticare e curare le persone con epilessia. Per vincere queste sfide nell'Unione Europea, è importante l'intervento degli Stati Membri che, tramite una legislazione appropriata e mirata protegga i diritti delle persone con epilessia e assicuri loro una qualità della vita equa [20].

L'**IBE** (International Bureau for Epilepsy, www.ibe-epilepsy.org) è un'organizzazione internazionale, il cui scopo principale è il miglioramento della condizione sociale e della qualità della vita delle persone con epilessia e di coloro che se ne prendono cura attraverso una solida rete tra i membri a livello globale [21].

La **EAE** (Epilepsy Alliance Europe, www.epilepsyallianceeurope.org) è nata sotto l'egida di ILAE ed IBE al fine di evidenziare la necessità di incrementare i fondi destinati allo sviluppo di nuove terapie per l'epilessia e al miglioramento dei servizi destinati ai sei milioni di pazienti affetti da epilessia in Europa.

La ILAE, l'IBE e l'EAE nel 2013 hanno dato vita allo European Forum on Epilepsy Research (**ERF2013**). Dall'ERF2013, è emerso che ci sono 6 milioni di cittadini europei con epilessia e che gran parte di essi si è scontrata con lo stigma e il pregiudizio radicati in questa malattia. L'ERF2013 ha palesato criticità di inserimento scolastico e di disoccupazione [20].

2.2.2. *Lega Italiana Contro l'Epilessia (LICE) e Fondazione LICE*

LICE (Lega Italiana Contro l'Epilessia) è una società scientifica senza scopo di lucro che persegue esclusivamente la finalità di contribuire al miglioramento della diagnosi, terapia, assistenza, ricerca,

formazione e informazione scientifica nell'ambito dell'epilessia, nonché al superamento dello stigma sociale a tale patologia correlato, promuovendo e attuando ogni utile iniziativa per il conseguimento di tali finalità [22]. Alla LICE aderiscono circa 1.000 Soci (neurologi, neuropsichiatri infantili, neurochirurghi, etc.) che operano su tutto il territorio nazionale e che sono particolarmente dedicati alla cura dei soggetti con epilessia. In ogni Regione, LICE si occupa di riconoscere centri di diagnosi e cura di vario livello che possano costituire il punto di riferimento per le persone con epilessia. Inoltre, uno dei compiti fondamentali è quello educativo, che si realizza attraverso l'organizzazione di congressi e corsi sia nazionali che regionali, aventi l'obiettivo di formare un personale sanitario sempre più qualificato ed aggiornato.

L'attività culturale e scientifica di LICE è documentata dalla redazione di numerose Raccomandazioni e Linee Guida, pubblicate sia in italiano che in inglese e consultabili nel sito www.lice.it [22], che costituiscono un'importante fonte di informazione e di guida per tutti gli operatori sanitari in ambito neurologico. Infine le sezioni regionali LICE costituiscono il *trait-d'union* con le istituzioni pubbliche locali per la stesura di specifici piani diagnostici, terapeutici e assistenziali (PDTA) e la loro implementazione pratica.

Oltre che in attività scientifiche ed organizzative, LICE collabora strettamente con la **Fondazione LICE**, un'associazione non-profit impegnata sul territorio nazionale in una serie di iniziative mirate a promuovere la ricerca epilettologica e a divulgare una corretta informazione e a contrastare pregiudizi e discriminazioni legati all'epilessia [23].

Come società aderente all'*International League Against Epilepsy* (ILAE), LICE da diversi anni partecipa insieme a Fondazione LICE alla campagna informativa mondiale denominata *Epilepsy Out of the Shadows* (Epilessia fuori dall'ombra), promossa da un'iniziativa della *World Health Organization* (WHO), dell'ILAE e dell'IBE. Uno degli scopi della campagna "Epilessia fuori dall'ombra" è proprio quello di migliorare la consapevolezza - a vari livelli sociali - del fatto che l'epilessia è una malattia del sistema nervoso centrale con varie manifestazioni cliniche e che nella maggioranza dei casi è curabile e consente di vivere una quotidianità senza limitazioni eccessive. Affinché l'epilessia fosse conosciuta anche in Italia in modo diffuso, LICE propose nel lontano 2002 l'istituzione della Giornata Nazionale per l'Epilessia, che dal 2016 si celebra ogni anno il secondo lunedì del mese di febbraio (Direttiva del Presidente del Consiglio dei Ministri del 13/11/2015), data coincidente con la Giornata Internazionale dell'Epilessia organizzata da ILAE ed IBE e celebrata in tutti i Paesi del mondo.

Le campagne promozionali ed educative in ambito sociale vasto si sviluppano secondo direttive diverse, con il coinvolgimento delle istituzioni pubbliche (ospedali, scuole, mondo del lavoro, etc.), e sono soprattutto affidate alle iniziative della Fondazione LICE [24] che si prefiggono anche l'obiettivo di promuovere azioni di raccolta fondi per finanziare progetti di ricerca specifici.

2.2.3. *Associazione Italiana Contro le Epilessie (AICE)*

L'**AICE (Associazione Italiana Contro le Epilessie)** è affiliata all'IBE come *full member* per l'Italia. Riunisce le persone con epilessia e le loro famiglie, promuove le relazioni tra le istituzioni e le realtà associative industriali, laiche e professionali del mondo dell'epilessia, con il fine di offrire la migliore qualità di vita alle persone con epilessia e alle loro famiglie. Uno degli obiettivi principali che l'AICE cerca di perseguire è la rimozione dei fattori discriminanti, il riconoscimento dei casi di guarigione dopo 10 anni di assenza di crisi in assenza di terapia, l'integrazione scolastica e la somministrazione dei farmaci in orario scolastico. Gli altri obiettivi dell'associazione sono il sostegno alla ricerca e l'implementazione dei percorsi delle persone con epilessia a partire dalla presa in carico, con livelli essenziali omogenei sul territorio nazionale concordanti con l'ambito europeo (www.aice-epilessia.it) [25].

2.2.4. *Federazione Italiana Epilessie (FIE)*

La **FIE (Federazione Italiana Epilessie)** è un'associazione di promozione sociale che riunisce le principali associazioni delle persone con epilessia attive sul territorio nazionale. Aderisce a IBE (*International Bureau for Epilepsy*) partecipando attivamente alle sue attività nello scenario internazionale (www.fiepilessie.it).

In coerenza con le proprie finalità istituzionali, FIE coordina e indirizza l'attività statutaria comune a tutte le associazioni aderenti, sostiene la ricerca orientata alla cura, diffonde informazioni corrette sull'epilessia, è attivamente impegnata nella lotta contro il pregiudizio e si pone come interlocutore delle istituzioni, nel mondo del lavoro e nella scuola, per rappresentare, nella loro complessità, le problematiche legate alla malattia e promuovere l'adozione di leggi volte a migliorare la condizione delle persone con epilessia e dei loro *caregiver*.

Numerose sono state le iniziative messe in campo dalla FIE. In particolare, meritano di essere ricordate:

- azioni finalizzate a ottenere, in ambito sociale e istituzionale, il riconoscimento dei diritti fondamentali delle persone con epilessia anche attraverso l'accoglimento delle raccomandazioni rivolte dall'OMS ai governi degli stati membri con la storica Risoluzione del 2015 [18];
- azioni di sensibilizzazione verso le istituzioni per assicurare il diritto degli alunni con epilessia alla somministrazione dei farmaci in orario scolastico (in assenza del quale non può essere garantito il loro diritto allo studio);
- campagne di sensibilizzazione condotte direttamente attraverso i social media e i mass media e azione di *advocacy* condotta con successo nei confronti del Ministero della Salute, anche con il sostegno della società scientifica LICE, per il varo di una campagna di comunicazione istituzionale finalizzata a combattere lo stigma. La campagna, che è già stata realizzata e consiste in uno spot televisivo, uno spot radiofonico e una campagna social, deve ancora andare in onda;
- la formazione a favore dei volontari facenti parte delle associazioni in essa federate al fine di migliorare l'efficacia delle loro azioni volte al miglioramento della qualità di vita delle persone con epilessia nei territori di rispettiva appartenenza;
- l'avvio, all'inizio del 2017, di un processo di engagement delle persone con epilessia condotto mediante la realizzazione della piattaforma "FIEINSIEME" (www.fieinsieme.it), un servizio online offerto alle persone con epilessia, ai loro familiari, agli operatori sanitari e scolastici e a chiunque, nel confronto con la malattia, abbia necessità di supporto. Il servizio, pensato per rispondere a domande su diversi temi, avvalendosi di un comitato di esperti, fornisce informazioni aggiornate e accurate sulle epilessie sia in relazione agli aspetti medico scientifici e allo stato della ricerca, sia sui temi socio-sanitari e legali. "FIEinsieme", pur nella sua ancora breve storia, è già diventato un punto di riferimento sicuro per l'intera comunità delle persone con epilessia e si candida ad offrire elementi di conoscenza obiettiva e professionale che permettano di affrontare la malattia con maggiore consapevolezza;
- la promozione del dibattito sul futuro della ricerca tra i rappresentanti delle associazioni delle persone con epilessia e delle società scientifiche italiane, europee e internazionali, le istituzioni pubbliche europee, l'industria farmaceutica e i ricercatori. Infatti, in occasione della riunione finale del progetto EPIXCHANGE finanziato dall'UE, tenutasi a Ferrara nell'ottobre del 2015, FIE ha collaborato alla ricostruzione del quadro generale della ricerca sull'epilessia in Europa coinvolgendo nel workshop "La ricerca sull'epilessia nell'UE: stato dell'arte e opportunità per il futuro" (enti organizzatori: coordinatore del progetto Epixchange e Università di Ferrara; ente co-organizzatore FIE) gli enti destinatari di finanziamenti europei e tutti gli attori coinvolti nell'impresa di ricerca;
- la promozione e il finanziamento della ricerca orientata alla cura condotta mediante la fattiva collaborazione con la comunità scientifica, veicolando verso la stessa, le istanze delle persone con

epilessia e partecipando direttamente alla definizione delle urgenze e alle metodologie di scelta dei processi di selezione e verifica dei progetti da finanziare.

In sintesi, la missione di FIE è quella di conseguire risultati concreti e immediatamente spendibili per la vasta comunità che rappresenta e, in particolare, far emergere il tema epilessia in ogni ambito, sociale e istituzionale, nel quale si esprime la libertà individuale e collettiva, per far sì che le persone con epilessia possano beneficiare, pienamente e tempestivamente, di opportunità educative e professionali non associate a stigma e discriminazione ed esigere il rispetto dei loro diritti civili riepilogati nella “Carta dei diritti delle persone con epilessia” (paragrafo 3.15).

FATTI IMPORTANTI

- La World Health Assembly ha pubblicato nel 2015 una Risoluzione per sollecitare gli Stati membri ad adottare piani specifici per combattere l’epilessia e lo stigma associato. È auspicabile che l’adozione della Risoluzione avvenga in tempi rapidi e con misure concrete che possano migliorare la qualità di vita delle persone con epilessia attraverso:
 - Attività di informazione ed educazione rivolta agli insegnanti e mirata a
 1. tutelare gli alunni con epilessia dalla discriminazione
 2. garantire la somministrazione dei farmaci a scuola in caso di necessità e la piena partecipazione alle attività scolastiche.
 - Misure per promuovere la partecipazione di adulti con epilessia alla vita della comunità tutelandoli contro la discriminazione sul lavoro e nella società in genere.
 - Potenziamento dei centri dedicati all’epilessia organizzati secondo i livelli di assistenza previsti dal riconoscimento LICE, al fine di garantire parità di accesso ai servizi di diagnosi e cura dell’epilessia su tutto il territorio.
 - Presenza su tutto il territorio di team multidisciplinari per l’assistenza delle categorie di persone con epilessia che ne possono maggiormente beneficiare, come le donne che desiderano una gravidanza e le persone anziane e/o con comorbidità.
- ILAE, IBE, LICE, AICE e FIE, sulla base di quanto promosso dalla Risoluzione, hanno tra i propri obiettivi la promozione dell’informazione sull’epilessia, il miglioramento dell’accesso alle cure e la promozione della ricerca.

CAPITOLO 3: IL VISSUTO E I BISOGNI DA SODDISFARE DELLE PERSONE CON EPILESSIA E DEI LORO FAMILIARI

3.1. L'informazione quale antidoto dello stigma

“La storia dell’epilessia può essere riassunta come 4000 anni di ignoranza, superstizione e stigma, seguiti da 100 anni di conoscenza, superstizione e stigma” [26]. Così la rivista Nature, una delle più prestigiose riviste scientifiche internazionali, descrive nel 2014 i principali problemi dell’epilessia: disinformazione e stigma.

Molte delle forme di epilessia rispondono alle terapie disponibili permettendo a chi ne soffre di condurre una vita sostanzialmente priva di grosse limitazioni. Tuttavia, anche in questi casi, la maggior parte delle persone con epilessia continuano a subire il disagio della malattia, nascondendo la propria condizione per timore di essere discriminate o emarginate.

Secondo un grande epilettologo americano, William Gordon Lennox, “la persona con epilessia soffre, più che per la sua malattia, per tutto ciò che essa comporta, soprattutto a livello sociale”. Che, nel vissuto delle persone con epilessia, lo stigma sulla malattia pesi quanto la mancanza di una cura è un innegabile dato di fatto, dalle stesse costantemente testimoniato.

Nel 1963, Erving Goffman introduce la definizione di stigma quale *undesired differentness*, ad indicare tutte quelle peculiarità distintive personali che possono divenire oggetto di disapprovazione e discriminazione sociale [27]. Secondo quanto riportato in letteratura [28], tanto più lo stigma è evidente, tanto più è discriminante, concreto e tangibile e di frequente spinge le persone che ne sono destinatarie e le loro famiglie a vivere la malattia con disagio, vergogna e quindi a celarla anche isolandosi.

L’epilessia è la malattia neurologica tra le più diffuse in Italia e nel mondo, nonché la meno conosciuta, tanto che ha determinato il consolidamento dello stigma ad essa associato.

In generale, chi è affetto da malattie croniche non vuole sentirsi diverso, inadatto o imperfetto, non vuole che gli altri lo considerino “malato”, al contrario, richiede che essi prestino maggiore considerazione alla sua persona piuttosto che alla malattia in sé.

Sicuramente lo stigma è in parte conseguenza della manifestazione clinica più evidente della condizione, la crisi epilettica. Essa si manifesta con movimenti involontari e scomposti, a volte con cadute violente e perdita di contatto dalla realtà della persona che la subisce, generando in chi assiste, senza sapere che si tratta di un fenomeno neurologico, paura e la sensazione di una trasformazione della persona stessa. È dunque intuibile come, a causa della mancanza di informazioni adeguate, nel tempo si sia consolidata una generale diffidenza verso le persone con epilessia nonostante gli episodi epilettici critici siano estemporanei.

Tale diffidenza ha determinato l’isolamento sociale delle persone con epilessia sebbene la maggior parte di esse sia in grado di condurre una vita perfettamente normale.

Parlare di epilessia e diffondere informazioni corrette su di essa è fondamentale per veicolare verso una platea, la più vasta possibile, informazioni reali sulle sue caratteristiche, su come si debba intervenire in caso di crisi, su come essa possa essere curata o su come possa risultare resistente alle cure. La diffusione di informazioni corrette può contribuire a diversi risultati per le persone con epilessia: abbattere il pregiudizio che tutt’oggi esiste verso di esse, favorirne la socializzazione e, non ultimo, migliorare le cure tramite un processo di coinvolgimento di tutte le persone interessate.

Una decisa ed univoca azione informativa sui diversi aspetti dell'epilessia da parte di tutti gli attori coinvolti è il primo passo da compiere per ricondurre la malattia e le sue manifestazioni cliniche ad una dimensione comprensibile per tutti, capace di allontanare la diffidenza verso le persone con epilessia.

Al profondo disagio provocato dallo stigma, nel vissuto delle persone con epilessia, si aggiunge inoltre l'effetto fortemente negativo sull'autostima e sull'autonomia causato dall'imprevedibilità delle crisi epilettiche.

3.2. Il ruolo del linguaggio nella lotta contro lo stigma

Se l'informazione corretta è importante, altrettanto importante è il linguaggio che viene utilizzato per descrivere l'epilessia e i fenomeni clinici con cui si manifesta.

Di fatto, il vissuto dell'epilessia, da sempre, è stato raccontato con parole cupe, spesso sussurrate, che provocano reazioni altrettanto cupe e impediscono a un'intera comunità di potersi raccontare.

La parola è uno strumento capace di produrre un cambiamento e nel contempo di trasmettere emozioni tra cui la paura, che è la principale fonte di superstizione, ignoranza, pregiudizio, diffidenza e crudeltà. Il senso di una parola è importante, sbagliarlo cambia la percezione dei concetti che tramite il suo utilizzo vengono espressi e modifica l'atteggiamento delle persone. Cambiare le parole con cui, nel tempo, è sempre stata raccontata l'epilessia, può già di per sé avviare un significativo cambiamento culturale e sociale. Sostituire termini come "epilettico/a" con "persona con epilessia" oppure termini come "afflitto/a da epilessia" con "persona con epilessia/che ha l'epilessia", aiuterà a ricordare che la malattia non sostituisce la persona e la sua complessità e ad allontanare da essa ogni connotazione stigmatizzante.

3.3. Transizione dall'età pediatrica all'età adulta

Molte epilessie con esordio in età pediatrica o puberale tendono a persistere in età adolescenziale ed adulta. Questo pone il problema della cosiddetta "*transizione*", ovvero del processo educativo e gestionale con cui gli operatori devono accompagnare i pazienti nel progressivo passaggio dall'età pediatrica all'età adulta. Questa fase della vita, che possiamo localizzare tra i 13 ed i 19 anni [29], comporta molte variazioni nel singolo paziente sia sul piano fisico, che psicologico, ma anche importanti cambiamenti del contesto assistenziale e sociale.

In età adolescenziale avvengono a livello del cervello cambiamenti strutturali sostanziali che si riflettono sul profilo cognitivo e comportamentale. Nello specifico, si assiste ad una diminuzione della densità della sostanza grigia che procede in senso postero-anteriore, un aumento nel flusso ematico cerebrale e nella connettività della sostanza bianca, soprattutto nelle regioni frontali, ed un incremento di alcuni neurotrasmettitori, come la dopamina. Sul piano clinico, si osserva un transitorio disequilibrio tra i comportamenti impulsivi e rischiosi dei giovani e le capacità di valutare più obiettivamente le situazioni come avviene nelle persone adulte. Secondo alcuni autori [30] questo disequilibrio nascerebbe proprio dal fatto che alcune strutture, come il nucleo accumbens ed il circuito limbico, coinvolte nelle emozioni e negli atti impulsivi, maturano prima della corteccia prefrontale. L'evoluzione successiva fino all'età adulta consisterà proprio in un progressivo sviluppo delle regioni prefrontali, aree che giocano un ruolo fondamentale nelle funzioni esecutive, cioè nella "*decision making*" e nel controllo delle emozioni.

Nel periodo puberale adolescenziale si sviluppano i caratteri sessuali primari e secondari ed inizia l'attività sessuale. L'inizio di una vita sessuale attiva si verifica spesso ad un'età più precoce negli adolescenti con epilessia rispetto ad adolescenti sani, ma tali esperienze sessuali sono sovente considerate insoddisfacenti, con possibili ripercussioni sull'autostima. Sul piano dello sviluppo psicologico si passa dal pensiero concreto, tipico del bambino, ad un pensiero introspettivo analitico e più astratto in fase puberale, e poi verso la fine della adolescenza ad un ragionamento simile a quello dell'adulto. L'epilessia può alterare o rallentare questa normale progressione.

Per quanto riguarda l'evoluzione dell'epilessia con esordio in età infantile verso l'età adolescenziale ed adulta, Nabbout et al. [31] suggeriscono di considerare cinque categorie con aspetti e problematiche differenti.

Nel primo gruppo sono inclusi i pazienti con severe patologie, quali i disordini metabolici e le patologie mitocondriali, con *epilessie ad esordio infantile o più tardivo che, se sopravvivono, persistono in età adulta*. Le patologie metaboliche, quali i disordini del metabolismo energetico, come MERRF, MELAS e GLUT-1; i disordini del metabolismo lipidico come Niemann-Pick – C, Gaucher 3, sialidosi e Lafora, le aminoacidopatie, esordiscono e vengono appropriatamente trattate in centri pediatrici. Con il miglioramento dell'assistenza medica molti pazienti raggiungono l'età adulta, anche se talora le crisi epilettiche tendono con il tempo ad attenuarsi. La loro gestione tuttavia è così complessa e multidisciplinare che non riescono a trovare nei centri per adulti una adeguata assistenza, per cui spesso continuano ad essere seguiti presso i centri pediatrici. I pazienti con patologia mitocondriale, possono avere un esordio più tardivo, cioè nella seconda infanzia o adolescenziale, e talora possono beneficiare da un trapianto di fegato. Questi ultimi hanno maggiori probabilità di raggiungere l'età adulta e necessitano di un approccio ancor più multispecialistico, che includa anche esperti di trapianti.

Il secondo gruppo comprende *patologie ad esordio in età pediatrica con caratteristiche cliniche ed assistenziali che cambiano con il raggiungimento dell'età adulta*. In linea di massima l'epilessia con l'arrivo della pubertà tende ad attenuarsi o a provocare crisi meno invalidanti, ma persistono altri problemi, non solo neurologici, che richiedono una assistenza multispecialistica; è il caso della Sclerosi Tuberosa e della Sindrome di Dravet, nonché dei casi che associano autismo ed epilessia come ad esempio la Sindrome di Rett.

La terza categoria è dedicata alle *epilessie "età dipendenti"*. La Epilessia Assenza del bambino (CAE) tende nella maggior parte dei casi, 60-80%, a regredire completamente nella fase puberale, ma nel 10% dei casi persiste e nel 15% può evolvere verso una Epilessia Mioclonica Giovanile (JME). Le persone con queste epilessie generalizzate idiopatiche che persistono in età adulta presentano in un terzo dei casi, nonostante una normale intelligenza, deficit di attenzione ed iperattività, con conseguenti problemi di apprendimento scolastico, occupazione, relazioni con gli amici, autonomia e vita sociale. I problemi sociali, comportamentali e di personalità sono molto frequenti sia nella CAE, che nella JME, prescindono dal controllo o meno delle crisi e dai farmaci, e sembrano essere in relazione con una disfunzione del lobo frontale, come confermato anche con le neuroimmagini. È anche vero che la JME esordisce in età puberale, quindi in una fase particolarmente delicata per il paziente, e tenderà a persistere di fatto per tutta la vita, condizionando la sua vita sociale: risultati scolastici, patente auto, lavoro, matrimonio e gravidanza. Il controllo delle crisi viene raggiunto in più del 90% dei casi, ma solo il 30% dei pazienti riesce a diminuire la terapia fino alla sospensione; di questi la metà recidiva e deve riprendere la terapia cronica. È chiaro che tutto questo incide sullo sviluppo

psicologico ed in particolare sulla autostima del paziente. È bene sin dall'inizio comunicare la cronicità della malattia, sia per impostare in modo corretto la terapia, sia per evitare successivamente amare delusioni.

Nel quarto gruppo sono incluse quelle forme di epilessia *con caratteristiche cliniche e severità che cambiano secondo l'età di esordio*. Le encefaliti autoimmuni, che possono avere l'epilessia come uno dei sintomi più rilevanti, in età pediatrica sono rare e non sono quasi mai associate a patologie tumorali. Tanto più si va verso l'età adolescenziale ed adulta, tanto più cresce la incidenza di patologie tumorali.

La Encefalite di Rasmussen con esordio in età adolescenziale o adulta ha una evoluzione meno rapida e meno severa rispetto alle forme ad esordio infantile.

Nel quinto gruppo sono incluse tutte quelle epilessie che non tendono a variare con l'età adulta. In particolare, qui sono incluse le epilessie dovute a lesioni fisse strutturali, responsabili di epilessie farmaco-resistenti, con le conseguenze sul piano cognitivo e psicologico che questa condizione comporta. Anche se una quota ridotta andrà incontro a miglioramenti spontanei alla pubertà, nella maggior parte dei casi è possibile prevedere una persistenza delle crisi in età adulta; in questi casi perciò vanno prese in considerazione le terapie alternative, prima fra tutte, laddove possibile, quella neurochirurgica.

Per quanto riguarda la terapia farmacologica, oltre ai comuni antiepilettici, in età pediatrica vengono somministrate terapie farmacologiche ed alternative, con le quali i neurologi dell'adulto hanno scarsa dimestichezza [32]. L'impiego di farmaci come il vigabatrin, lo stiripentolo e più di recente il cannabidiolo, usati in pazienti con particolari sindromi epilettiche che possono raggiungere l'età adulta, richiede una competenza specifica. La dieta chetogena e le terapie steroidee sono quasi esclusive dell'età pediatrica e risultano anche meno efficaci nell'età successive.

Nell'adolescente ed il giovane adulto è frequente una scarsa aderenza al regime terapeutico; questo è tanto più rischioso se consideriamo il fatto che proprio in questa età iniziano attività, come la guida dell'auto, e condizioni di vita, come il vivere in autonomia, potenzialmente pericolose in caso di recidiva di crisi.

Tutti gli autori [33] [34] concordano sui benefici di un intervento educativo mirato nel periodo della *transizione*, con il quale venga fatta informazione al paziente ed ai genitori su tutti i temi posti dal passaggio all'età adulta, quali la guida, il lavoro, la contraccezione e la gravidanza, l'assunzione di alcol, il rischio di SUDEP. Il coinvolgimento nel programma dell'epilettologo pediatrico, farà sì che egli, consapevole delle future problematiche, sappia scegliere la terapia più opportuna per il suo paziente già in età prepuberale e puberale.

3.4. Epilessia a scuola

Numerose sono le criticità legate all'epilessia in ambito scolastico. Solo una piccola parte di alunni con epilessia presenta ritardi nello sviluppo e difficoltà di apprendimento. Tuttavia, anche a causa degli effetti secondari dei trattamenti farmacologici necessari a controllare le manifestazioni cliniche della malattia, un discreto numero di essi presenta difficoltà di concentrazione e di mantenimento dell'attenzione per tempi prolungati.

Le maggiori criticità sono però attribuibili a problemi di integrazione e socializzazione, dovuti soprattutto alla disinformazione, alle attitudini negative del personale scolastico nei confronti degli alunni con epilessia, e all'assenza di una regolamentazione riguardo la somministrazione della terapia cronica e di emergenza in

orario scolastico [35]. Quest'ultimo punto è particolarmente critico perché può determinare perfino l'impossibilità degli alunni con epilessia a frequentare la scuola, come verrà approfondito nel Capitolo 11 (paragrafo 11.4).

Secondo un sondaggio effettuato dalla LICE nel 2011, un significativo numero di insegnanti ha una lacunosa conoscenza dell'epilessia. Tale indagine ha evidenziato, in particolare, che le conoscenze e le attitudini negative degli insegnanti in relazione all'epilessia non sono sostanzialmente differenti da quelle della popolazione generale:

- il 66.4% ha dichiarato di non essere in grado di gestire un alunno nel caso presenti una crisi epilettica,
- il 24.7% è convinto che l'epilessia comprometta le capacità di apprendimento,
- il 26.0% crede che l'epilessia comporti alterazioni mentali e/o comportamentali,
- il 36.4% pensa che gli alunni con epilessia necessitino di un insegnante di sostegno.

Il personale scolastico, quindi, affronta gli alunni con epilessia senza alcuna formazione e, spesso, partendo da pregiudizi derivanti dalla diffusa disinformazione sulla malattia.

Consapevoli della criticità di tale situazione, sia la LICE, che la FIE, sono impegnate in campagne educative ed informative nelle scuole, mirate a divulgare una corretta informazione e a contrastare i pregiudizi, con buoni risultati, sia nel miglioramento delle conoscenze degli insegnanti che della corretta gestione delle crisi convulsive [36, 37] [38]. Nonostante queste iniziative, la strada per sconfiggere i pregiudizi e lo stigma legati all'epilessia è ancora lunga e dovrà essere perseguita attraverso interventi più strutturati a livello istituzionale [37].

Nei casi di epilessie gravi, con o senza comorbidità e ritardi dello sviluppo psicomotorio, un ruolo chiave nell'agevolare l'integrazione sociale e permettere che il percorso scolastico sia proficuo, può essere svolto dall'insegnante di sostegno, la cui presenza in classe è prevista dalla legge, previa diagnosi dello specialista che ne certifichi l'esigenza. Anche in tal caso sarebbe necessaria un'adeguata formazione.

Riguardo alla somministrazione della terapia cronica e in emergenza da parte del personale scolastico, non di rado si riscontrano difficoltà nella frequenza della scuola da parte degli alunni con epilessia a causa della mancanza di disponibilità da parte degli insegnanti e del personale scolastico alla somministrazione dei farmaci. In relazione agli aspetti normativi, è stato costituito nel 2012 un Comitato Paritetico per la definizione delle Linee Guida Nazionali per definire una procedura univoca sul territorio nazionale in materia di somministrazione di farmaci a scuola. Tale Comitato, formato da rappresentanti del MIUR, Ministero della Salute, Conferenza delle Regioni e Unificata, ISTAT ed Esperti ha licenziato un documento finalizzato alla realizzazione di "Modelli Integrati di Prevenzione, Gestione e Assistenza Scolastica" da concretizzare con il contributo di tutti gli operatori che a vario titolo operano o interagiscono con la scuola.

Alla data attuale, seppure il Comitato Paritetico ha concluso il suo lavoro, producendo il modello di intervento per la cui elaborazione era stato costituito, il documento non è stato reso operativo né approvato dai competenti organi istituzionali e pertanto la somministrazione di farmaci durante l'orario scolastico è ancora priva di disciplina. Restano sullo sfondo le raccomandazioni emesse nel 2005, dal MIUR e dal Ministero della Salute [39], nonché dai protocolli d'intesa stipulati, in alcuni casi, tra Regioni o ASL e Uffici Scolastici Regionali, secondo le quali la somministrazione dei farmaci è lasciata alla volontaria disponibilità individuale degli insegnanti e del resto del personale scolastico, senza alcun obbligo di intervento. Si ritiene utile sottolineare

che, per questi ultimi, non è prevista alcuna formazione preventiva, auspicabile anche al fine di facilitare l'adesione volontaria degli insegnanti alle richieste delle famiglie.

3.5. Impatto familiare

L'epilessia non interessa solo l'individuo che ce l'ha, ma ha conseguenze su tutti i membri della famiglia, tanto che frequentemente i genitori di bambini con epilessia, per seguire la vita dei loro figli in tutti i diversi aspetti, vanno incontro a penalizzanti conseguenze economiche e lavorative.

La diagnosi di epilessia viene spesso vissuta come una tragedia totalizzante, coinvolgente, capace di alterare i normali ritmi dell'esistenza e di scuotere la stabilità di una famiglia. Non è raro che i genitori di bambini con epilessia siano iperprotettivi limitando, a volte anche in modo del tutto ingiustificato, le autonomie dei propri figli. Viceversa, in altri casi, ci si trova di fronte a genitori che negano o rifiutano la condizione dei propri figli, colpevolizzandoli e svalutandone le capacità, o mancando di affetto al fine di ridurre il coinvolgimento emotivo.

Tali comportamenti, assunti da madri e padri di bambini con epilessia, testimoniano la scarsa consapevolezza della condizione anche da parte dei nuclei familiari che ne sono direttamente interessati. Inoltre, essi sono la testimonianza tangibile della disinformazione e dello stigma che la società assegna all'epilessia e da cui scaturiscono i comportamenti di isolamento, le difficoltà relazionali e le reazioni depressive o aggressive che i bambini con epilessia possono manifestare.

3.6. Il mondo del lavoro

Le criticità che si frappongono tra gli adulti con epilessia ed il loro corretto inserimento lavorativo sono significative.

Salvo casi particolari in cui le crisi interferiscono con la possibilità di esercitare specifiche attività lavorative, l'epilessia di per sé non impedisce il normale svolgimento delle mansioni lavorative, non implica la necessità di un particolare tipo di assicurazione ed è regolata dalle normative descritte nel Capitolo 11 (paragrafo 11.3). Tuttavia, avere l'epilessia può rappresentare un ostacolo nel trovare e mantenere un'occupazione e i datori di lavoro, frequentemente, palesano diffidenza verso l'inserimento occupazionale di persone con epilessia, nell'errata convinzione di evitare complicazioni di varia natura alla propria azienda. In alcuni casi, vengono inoltre poste restrizioni non giustificate alle mansioni assegnate. Tali comportamenti sono da considerarsi di natura discriminatoria in quanto non basati su valutazione individuale della persona e/o della forma di epilessia e delle sue manifestazioni, nonché del suo potenziale impatto sul tipo di lavoro assegnato. Essi sono da considerarsi conseguenza dello stigma derivante dalla disinformazione.

3.7. Certificazione di invalidità ed indennità di accompagnamento

Il grado d'invalidità certificato e le agevolazioni riconosciute variano in funzione del tipo di epilessia, della frequenza delle crisi epilettiche e dell'associazione o meno ad altre patologie invalidanti.

Considerata la particolarità delle diverse forme di epilessia, in alcuni casi, i parametri utilizzati per determinare il grado di invalidità civile non risultano rappresentativi delle reali limitazioni causate dalla malattia. Le tabelle utilizzate per la valutazione dell'epilessia in questo contesto, riconoscono un'invalidità del 100%, e quindi l'indennità di accompagnamento, solo in caso di crisi plurisettimanali. L'indennità di accompagnamento è pertanto negata alla persona con epilessia con crisi meno frequenti che, tuttavia, non essendo prevedibili, possono avere anche conseguenze molto gravi e limitare significativamente l'autonomia della persona.

Inoltre, il fatto che nelle Commissioni mediche di valutazione non sia prevista la presenza di un medico epilettologo, specialista della patologia, spesso comporta, per le persone con epilessia, gravi difficoltà nell'ottenere il riconoscimento dei propri diritti.

3.8. Patente di guida

Il conseguimento dell'idoneità alla guida di veicoli a motore è un obiettivo di primaria importanza nella vita delle persone e le persone con epilessia non fanno eccezione. La patente di guida, infatti, è un fattore di indipendenza e autonomia e, incrementa le opportunità lavorative mentre, l'impossibilità di ottenerla, abbassa notevolmente, sia il livello di autostima che la considerazione sociale.

La normativa attualmente in vigore ingloba il moderno concetto di "guarigione dall'epilessia". Se trascorrono dieci anni senza crisi epilettiche e senza assumere una terapia, il soggetto è considerato clinicamente guarito dalla malattia a tutti gli effetti e quindi non sarà più oggetto delle continue revisioni e delle eventuali restrizioni imposte dalla Legge (paragrafo 11.5).

Tuttavia per gli altri soggetti con epilessia permangono alcune limitazioni quali:

- la necessità di doversi sottoporre a frequenti revisioni anche se gli indicatori prognostici si sono dimostrati buoni,
- la necessità di sopportare con maggiore frequenza i costi connessi al rinnovo della patente.

Tutte queste evidenze contribuiscono a discriminare chi ha l'epilessia rispetto a chi è non è affetto dalla malattia.

3.9. Sport

Lo sport migliora i parametri di salute fisica e mentale, agevola l'integrazione a livello sociale e può determinare una riduzione delle crisi nelle persone con epilessia. Tuttavia, anche a causa della scarsa conoscenza della patologia e delle sue manifestazioni, le persone con epilessia riscontrano spesso difficoltà nell'ottenimento del giudizio di idoneità agonistica da parte dello specialista in medicina dello sport.

Per facilitare lo svolgimento di attività sportiva da parte delle persone con epilessia, la Lega Italiana contro l'Epilessia (LICE) e la Federazione Medico Sportiva Italiana (FMSI) [39] hanno emanato, congiuntamente, un documento di "Raccomandazioni" indirizzato a specialisti della medicina dello sport, dei medici certificatori dell'idoneità sportiva non agonistica e degli specialisti neurologi di riferimento per l'epilessia.

Le “Raccomandazioni”, tra l’altro, specificano che, se è noto che l’attività sportiva tendenzialmente non facilita l’occorrenza di crisi epilettiche, tuttavia esistono discipline sportive, come le immersioni subacquee, l’arrampicata, il paracadutismo, il motociclismo, l’alpinismo e il parapendio, che vengono sconsigliate a chi ha l’epilessia, in quanto associate ad una concreta possibilità di gravi conseguenze in caso di occorrenza di crisi. Inoltre, il documento classifica le attività sportive sulla base del potenziale ma reale rischio per sé e per gli altri, come riportato in [Tabella 2](#).

Tabella 2 - Classificazione esemplificativa delle attività sportive, praticate da chi l’epilessia, in base al potenziale rischio per sé e per gli altri (Tabella valida per sport e discipline sportive similari)

Gruppo I	Gruppo II	Gruppo III
Nessuno o minimo rischio aggiunto rispetto alle normali attività della vita quotidiana: il medico dello sport, a sua discrezione, può non richiedere il parere dello specialista neurologo di riferimento	Rischio moderato: viene richiesto uno specifico parere dello specialista neurologo di riferimento in ordine alla tipologia e alle caratteristiche di ogni singolo paziente e in relazione allo sport per il quale viene richiesta l’idoneità	Rischio elevato: lo sport è considerato altamente pericoloso. La pratica di tali sport è concessa solo in casi eccezionali e da valutare con grande attenzione, previo parere dello specialista neurologo di riferimento
Sport collettivi a terra (calcio, pallavolo, cricket, hockey su prato, ecc.)	Atletica (salto con l’asta)	Tuffi
Atletica (con eccezione vedi gruppo 2)	Sci alpino	Salto con gli sci
Curling	Ciclismo	Paracadutismo e simili
Bowling	Canoa	Sport motoristici
Sci nordico	Ginnastica	Equitazione
Danza (con limitazioni)	Skateboard	Alpinismo
Golf	Pattinaggio	Immersioni con/senza autorespiratori
Sport con racchetta (tennis, pingpong, squash, ecc.)	Snowboard	Vela in solitario
Scherma	Sollevamento pesi	Aviazione
	Biathlon, triathlon e pentathlon moderno	Rodeo
	Tiro al piattello	
	Tiro con l’arco	
	Sci nautico	
	Sport di contatto (box, karate)	
	Rugby, basket, hockey su ghiaccio, ecc.	

3.10. Gravidanza

“Una donna con epilessia deve rinunciare al desiderio di diventare mamma” - questo è il primo di una lunga serie di tabù e pregiudizi che ancora oggi sono legati alla tematica dell’epilessia in gravidanza.

L’epilessia non è associata a problemi di concepimento o fertilità o di compimento a termine di una gravidanza, ma diversi studi dimostrano che, rispetto a donne sane, le donne con epilessia hanno mediamente meno figli [40]. Tale evidenza deriva da difficoltà sociali legate a pregiudizio e stigma e da timori relativi agli eventuali effetti collaterali dovuti all’assunzione di farmaci antiepilettici o alla possibilità concreta di poter portare avanti una gravidanza.

Per le donne con epilessia che si apprestano a vivere una gravidanza, il rischio più concreto concerne l’assunzione di alcuni farmaci antiepilettici per i quali è segnalata una potenziale teratogenicità, ossia rischio di causare malformazioni congenite nel feto. L’acido valproico, in particolare, è associato ad un aumento dose-dipendente del rischio di malformazioni congenite, deficit cognitivo, disturbi dello spettro autistico e

autismo infantile nella prole, come evidenziato dall'AIFA già nel 2014 [41] e recentemente discusso in EMA durante un'audizione pubblica dedicata alla sicurezza d'uso del medicinale in gravidanza [42].

Durante la gravidanza, la concentrazione ematica di alcuni farmaci antiepilettici si riduce per effetto di una più efficiente eliminazione. Per questi motivi, la terapia farmacologica deve essere personalizzata ed adattata. A causa del rischio di malformazioni legate all'utilizzo di alcuni farmaci antiepilettici, è consigliata un'ecografia morfologica di secondo livello al fine di ottenere dati ed informazioni altrimenti non reperibili con gli esami diagnostici standard. Questi esami strumentali specialistici avanzati necessitano di strumentazione appropriata e di personale altamente qualificato [40, 43]. Pertanto, tutte le donne con epilessia che desiderano programmare una gravidanza dovrebbero potersi affidare a un team multidisciplinare, con diverse figure specialistiche tra cui epilettologo, ginecologo ed, eventualmente, genetista [40, 43].

Rispetto alla gravidanza, ed anche agli eventuali metodi contraccettivi per le donne con epilessia, resta importante un'adeguata formazione dei ginecologi, anche con riguardo alle interazioni tra farmaci anticoncezionali ed antiepilettici.

3.11. Invecchiare con l'epilessia

L'epilessia si manifesta con un'elevata incidenza negli anziani [44] e pone criticità del tutto differenti da quelle emerse finora. La sintomatologia atipica può ritardare la diagnosi a causa della similitudine con altre patologie (patologia vascolare o metabolica). È importante diagnosticare in tempi utili questa condizione anche perché l'epilessia senile è spesso più facilmente trattabile.

La parallela somministrazione di più farmaci, antiepilettici e non, può essere responsabile della comparsa di eventuali interazioni farmacologiche. È raccomandabile che la persona anziana con epilessia sia presa in carico da un team multidisciplinare che scelga una terapia personalizzata in grado di controllare le crisi con limitati effetti collaterali, in particolare di tipo sedativo, e prevenire interazioni farmacologiche avverse [45]. Il team dovrebbe, se necessario, favorire anche l'affiancamento di personale di supporto per supervisionare l'assunzione regolare dei farmaci prescritti e per ridurre i rischi legati a cadute e agli effetti indesiderati dei farmaci e per limitare i problemi derivanti dalla perdita della possibilità di usare l'auto. Dalla complessità della politerapia, deriva infatti l'esigenza di personale di supporto che provveda a monitorare la corretta e regolare assunzione di tutti i farmaci prescritti. Il personale di supporto, ove possibile, deve inoltre minimizzare i rischi connessi ad eventuali traumi e potenziali fratture, a cui gli anziani sono esposti quando sopraggiungono le crisi.

Sebbene l'epilessia, a prescindere dall'età in cui si manifesta, abbia ricadute negative ed esponenzialmente ingravescenti sulla vita quotidiana di chi ne è affetto, negli anziani in particolar modo determina una riduzione marcata e concreta della loro autonomia ed indipendenza, che si ripercuote in un'inevitabile perdita di fiducia in sé stessi.

3.12. A chi rivolgersi per la diagnosi di epilessia?

È di fondamentale importanza che l'epilessia sia diagnosticata e trattata da personale con una documentata esperienza in campo epilettologico (la formazione dei medici è un argomento che verrà approfondito nel paragrafo 9.5.2.1). Ad oggi, in Italia, le figure mediche a cui le persone con epilessia riescono a fare

riferimento sono: neurologi, neuropsichiatri infantili, neuropediatri e neurochirurghi. Gli esami elettroencefalografici (EEG) debbono essere eseguiti da tecnici di neurofisiopatologia e poi interpretati correttamente da epilettologi esperti, per evitare errori di diagnosi. La corretta diagnosi della forma specifica di epilessia e di sindrome epilettica è fondamentale per la scelta successiva del trattamento farmacologico.

3.13. Le cure e la ricerca: la prospettiva del paziente

L'obiettivo principale della terapia antiepilettica è il controllo, possibilmente completo, delle crisi in assenza di effetti collaterali rilevanti. Oggi con la terapia antiepilettica circa il 70% delle persone con epilessia non ha più crisi e per alcune di queste persone è anche possibile con il tempo la sospensione dei farmaci, ma resta tuttavia invariata la percentuale di circa il 30% di coloro che sono resistenti al trattamento.

La necessità primaria delle persone con epilessia rimane dunque di avere una cura efficace che arrechi minimi effetti avversi e con l'obiettivo secondario di liberare la persona con epilessia dall'ansia connessa al rischio di recidiva.

3.14. I bisogni non soddisfatti

Come è possibile evincere dai paragrafi precedenti, le persone con epilessia incontrano significative difficoltà nello svolgimento dei percorsi scolastici e lavorativi e vivono la propria condizione con grande disagio a causa dell'ignoranza e degli atteggiamenti negativi della società civile verso l'epilessia. Il peso dello stigma, la mancanza di terapie efficaci e di adeguati piani socio-sanitari, e la carenza di programmi che prevedano la presa in carico globale della persona, sono i principali bisogni non soddisfatti per le persone con epilessia.

Recentemente, la Risoluzione della World Health Assembly (EB136.R8) si è chiaramente espressa sui bisogni insoddisfatti delle persone con epilessia e dei loro familiari, riconoscendo l'epilessia come una delle più comuni patologie neurologiche croniche che determina spesso ingiustificata discriminazione sociale a causa dell'ignoranza e quindi del pregiudizio sulla patologia stessa [46].

E' fondamentale sollecitare gli Stati Membri a porre in essere azioni dirette all'incremento degli investimenti nella ricerca sull'epilessia, allo sviluppo e all'implementazione di piani socio-sanitari adeguati nonché ad assicurare che l'intera società civile sia coinvolta in azioni di sensibilizzazione e informazione sull'epilessia al fine di ridurre lo stigma, il pregiudizio e la discriminazione nei confronti delle persone che convivono con tale condizione nei vari contesti [23].

La Risoluzione WHA [18], tra l'altro, sollecita gli Stati Membri affinché siano intraprese misure efficaci ed appropriate per garantire a tutta la popolazione il diritto alla partecipazione attiva alla comunità senza discriminazioni.

Il diritto alla partecipazione alla vita sociale dovrebbe essere, nelle sue caratteristiche basilari, garantito dalla possibilità di fruire di un sostegno economico, dalla disponibilità di servizi di diagnosi e cura in tutto il territorio e da leggi e normative adeguate nei vari aspetti della vita.

3.15. Mettiamo al centro i bisogni e i diritti delle persone: la Carta dei Diritti

Un quadro generale dei bisogni e dei diritti delle persone con epilessia viene riportato nella “Carta dei Diritti” stilata dalla Federazione Italiana Epilessie in occasione del Convegno “L’epilessia esiste. Parliamone!”, tenutosi a Milano il 29 settembre 2016:

1. Diritto ad avere una cura risolutiva dell’epilessia
2. Diritto ad avere un’assistenza socio-sanitaria adeguata alla propria condizione psico-fisica
3. Diritto all’inclusione sociale nel rispetto della dignità individuale
4. Diritto di non essere discriminati in ragione della propria malattia e il diritto alla privacy al pari degli altri soggetti con malattie diverse
5. Diritto all’istruzione.

FATTI IMPORTANTI:

- La scarsa conoscenza della malattia ha determinato negli anni la crescita e il consolidarsi del pregiudizio intorno all’epilessia. Lo stigma legato alla malattia e la mancanza di informazioni corrette sulla stessa sono uno dei principali motivi di disagio per le persone con epilessia e, pertanto, sono i principali problemi da combattere. Una corretta informazione e formazione sulla malattia migliora la comprensione dei bisogni delle persone con epilessia e dei loro familiari da parte della società civile e può contribuire ad abbattere il pregiudizio che tutt’oggi esiste verso di esse.
- Sostituire termini “epilettico/a” con “persona con epilessia” oppure termini come “afflitto/a da epilessia” con “persona con epilessia/che ha l’epilessia”, aiuta a ricordare che la malattia non sostituisce la persona e la sua complessità e ad allontanare da essa ogni connotazione stigmatizzante.
- I datori di lavoro, frequentemente, palesano diffidenza verso l’inserimento occupazionale di persone con epilessia e, in alcuni casi, vengono poste restrizioni non giustificate alle mansioni assegnate. Tali comportamenti sono da considerarsi di natura discriminatoria in quanto non basati su valutazione individuale della persona e/o della forma di epilessia e delle sue manifestazioni, nonché del suo potenziale impatto sul tipo di lavoro assegnato.
- Ad oggi, anche a causa della scarsa conoscenza della patologia e delle sue manifestazioni, le persone con epilessia riscontrano difficoltà nell’ottenimento del giudizio di idoneità agonistica da parte dello specialista in medicina dello sport.
- L’esigenza dei soggetti in una fase delicata della propria vita (quali le donne in gravidanza o gli anziani) è di potersi affidare a un team medico multidisciplinare, con diverse figure specialistiche coinvolte, al fine di personalizzare e adattare adeguatamente la terapia.
- Il processo di transizione del paziente dall’età pediatrica all’età adulta, e la relativa presa in carico, dovrebbero essere adeguatamente pianificate ed organizzate secondo strategie che prevedono il coinvolgimento di un team multidisciplinare per la gestione delle epilessie più complesse.
- La ricerca scientifica sull’epilessia è frenata dalla carenza di risorse che risultano molto inferiori rispetto a quelle investite per la ricerca su malattie neurologiche molto meno diffuse. Maggiori risorse dovrebbero essere indirizzate alla ricerca scientifica sull’epilessia.
- La Carta dei Diritti stilata dalla Federazione Italiana Epilessie riassume i bisogni ed i diritti delle persone con epilessia:
 1. Diritto ad avere una cura risolutiva dell’epilessia
 2. Diritto ad avere un’assistenza socio-sanitaria adeguata alla propria condizione psico-fisica

3. Diritto all'inclusione sociale nel rispetto della dignità individuale
4. Diritto di non essere discriminati in ragione della propria malattia e il diritto alla privacy al pari degli altri soggetti con malattie diverse
5. Diritto all'istruzione

CAPITOLO 4: L'IMPATTO SOCIALE DELL'EPILESSIA

L'epilessia è una malattia di vasta rilevanza sociale, che interessa oltre 50 milioni di persone [47] nel mondo ed è causa di disabilità, morbidità, mortalità, stigma e costi sociali. L'impatto sociale dell'epilessia è particolarmente importante: una quota significativa di pazienti presenta deficit delle funzioni cognitive, problemi psicologici e di adattamento sociale che si traducono in una diminuzione della qualità della vita. Inoltre, in caso di persistenza di crisi, e soprattutto di crisi convulsive non controllate, vi è un aumento del rischio di mortalità per morte improvvisa, incidenti e suicidio. A tutto questo si affianca un oneroso peso finanziario ed economico [48].

4.1. Epidemiologia

4.1.1. Incidenza

Dall'insieme dei dati pubblicati, risulta che il tasso di incidenza annuo dell'epilessia (cioè il numero dei nuovi casi) è di 61,4 per 100.000 abitanti [49]. Applicando questa stima al territorio nazionale, il numero di nuovi casi di epilessia attesi in Italia ammonta a circa 36.000. L'incidenza è più elevata nei Paesi a basso-medio reddito e, nella stessa popolazione, varia a seconda delle condizioni socio-economiche [50]. Nei Paesi a reddito elevato l'incidenza dell'epilessia presenta due picchi, rispettivamente nel primo anno di vita e nell'età anziana [21] (Tabella 3). Il secondo picco non è evidenziabile nei Paesi a basso o medio reddito per la minore aspettativa di vita.

Tabella 3. Incidenza dell'epilessia per fasce di età in Italia [21]

	Nuovi casi di epilessia/anno per 100.000 abitanti
Primo anno di vita	86
Età adulta	23-31
Dopo i 75 anni	180

Il tasso di incidenza nel primo anno di vita è in parte spiegato dal ruolo causale di fattori genetici e da rischi connessi a varie cause di sofferenza perinatale. L'aumento di incidenza nella popolazione più anziana è dovuto ad un incremento dell'aspettativa di vita e al concomitante aumento delle patologie epilettogene legate all'età: ictus cerebrale, malattie neurodegenerative, tumori e traumi cranici [51].

L'incidenza dell'epilessia è leggermente maggiore nel genere maschile rispetto a quello femminile [49], indipendentemente dal Paese di provenienza. Questa differenza di genere potrebbe essere dovuta al genotipo, ad una differente prevalenza di fattori di rischio nei due sessi o all'occultamento della patologia nelle donne per ragioni socio-culturali [49]. L'incidenza è più elevata in presenza di crisi focali rispetto alle crisi generalizzate [52].

L'incidenza di episodi di stato epilettico varia tra 9,9 e 41 casi per 100.000 abitanti [53]. Anche per gli stati epilettici, la maggior parte degli studi è concorde nell'indicare una maggiore incidenza nella popolazione sopra i 60 anni (fino a 86 casi per 100.000 abitanti) [53].

4.1.2. Prevalenza

La prevalenza dell'epilessia attiva (cioè in trattamento e/o con crisi negli ultimi 2-5 anni) [54] si attesta intorno a 6,4 casi per 1.000 abitanti, mentre la prevalenza nel corso della vita è di 7,6 (0,76%) casi per 1.000 [49]. La prevalenza non varia in base al sesso e all'età ma è più elevata nei Paesi a basso-medio reddito e nelle epilessie ad eziologia non documentata e con crisi generalizzate [49].

Sono circa 500.000 le persone con epilessia attiva in Italia. I valori corrispondenti in Europa e nel mondo sono illustrati nella [Tabella 4](#).

Tabella 4. Prevalenza dell'epilessia in Italia, in Europa e nel Mondo

	Mondo	Europa	Italia
Persone con epilessia	Oltre 50 milioni	6 milioni	Circa 500.000

Fonte: World Health Organization. Neurological disorders: public health challenges. WHO Press, World Health Organization, 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland, 2006.

In sintesi, incidenza, prevalenza e mortalità dell'epilessia variano sulla base delle caratteristiche demografiche e soprattutto tra Paesi ad elevato reddito e Paesi a basso-medio reddito. Le differenze possono essere spiegate, oltre che dalle diverse difficoltà diagnostiche e terapeutiche, dalla mortalità prematura, dal grado di controllo delle crisi, dai diversi fattori di rischio ambientali e socio-economici e dallo stigma. Tra tutti, la povertà costituisce un importante fattore, esponendo l'individuo agli effetti di numerose variabili ambientali responsabili dell'insorgenza di crisi epilettiche anche se in larga parte controllabili attraverso un'appropriate educazione sanitaria ed opportune strategie di prevenzione [50].

4.1.3. Eziologia

Diverse comorbidità somatiche e psichiatriche tendono a prevalere in modo significativo nelle persone con epilessia, se comparate alla popolazione generale [64, 65]. Molti fattori, tra cui l'eziologia, possono contribuire all'interpretazione dell'associazione tra epilessia e comorbidità. I fattori eziologici associati allo sviluppo dell'epilessia devono essere identificati nel momento in cui il paziente manifesta la prima crisi. A questo scopo, la ILAE propone una classificazione dei fattori eziologici in sei differenti tipologie [5]:

- **Strutturale:** un'anomalia strutturale, identificabile mediante tecniche di neuroimaging, può essere acquisita (in seguito a ictus, trauma, infezione) o genetica (malformazioni dello sviluppo corticale); in entrambi i casi può aumentare il rischio di crisi.
- **Genetica:** le crisi epilettiche sono il sintomo principale di una mutazione genetica nota o presunta. Le epilessie in cui è implicata un'eziologia genetica sono differenti tra loro e, nella maggior parte dei casi, i geni non sono ancora conosciuti. Un'eziologia genetica non esclude un contributo ambientale (come privazione del sonno, stress ed altre patologie o fattori di rischio).
- **Infettiva:** a livello globale, le infezioni del Sistema Nervoso Centrale rappresentano un fattore di rischio per l'epilessia che coinvolge tutte le età. Alcune forme di epilessia si palesano nel corso di infezioni acute come meningite, batterica o virale, o encefalite. Altre cause di epilessia (predominanti nei Paesi a basso reddito) possono essere la neurocisticercosi, la tubercolosi, l'HIV, la malaria cerebrale, la panencefalite sclerosante subacuta, la toxoplasmosi cerebrale e le infezioni congenite come il virus Zika e il citomegalovirus.

- Metabolica: i disordini metabolici associati all'epilessia spesso hanno una base genetica.
- Immunitaria: è ipotizzabile quando ci sono evidenze di un'inflammatione del sistema nervoso centrale immuno-mediata.
- Sconosciuta: nei casi in cui non è possibile effettuare una diagnosi specifica.

4.1.4. Mortalità

Studi di popolazione indicano che le persone con epilessia sono a maggiore rischio di mortalità prematura rispetto a quelle senza epilessia. Il rapporto standardizzato di mortalità (*Standardized Mortality Ratio*, SMR), ovvero il rapporto tra il numero di casi di morte osservati in chi ha l'epilessia e il numero di casi attesi, è compreso tra 2 e 3, valore che esprime l'eccesso (SMR>1) di mortalità esistente nella popolazione con epilessia rispetto alla popolazione sana presa come riferimento [55].

Il valore di SMR è maggiore nelle epilessie associate ad una lesione encefalica (1,4 - 4,3), ma è lievemente più alto (1,3 - 3,1) anche nelle epilessie un tempo definite come idiopatiche [55]. Il rischio di morte prematura nelle persone con epilessia è fino a sette volte superiore nei Paesi a basso e medio reddito [56].

La mortalità attribuibile allo stato di male epilettico è del 2% [55, 57] ed è correlata all'eziologia piuttosto che alla durata dello stato; essa è massima in presenza di anossia cerebrale, con punte sino all'80% [53]. Gli anziani con epilessia hanno un tasso di mortalità 2-3 volte superiore a quello della popolazione generale [43, 51].

Le tipologie di morte associate all'epilessia sono varie: morti causate dalla malattia di base o da crisi, con particolare riferimento allo stato epilettico, all'annegamento, al soffocamento da cibo inalato, al trauma ed ai suicidi [58]. Inoltre, la mortalità prematura è significativamente più elevata nel primo anno di malattia, sottolineando l'importanza di un controllo efficace delle crisi all'inizio del trattamento [55].

Tra le morti causate da crisi merita una menzione particolare la morte improvvisa inattesa (SUDEP, *Sudden Unexpected Death in Epilepsy*). La *American Academy of Neurology* (AAN) e la *American Epilepsy Society* (AES) hanno pubblicato su *Neurology* le nuove Linee guida approvate dall'*International Child Neurology Association* sulla morte improvvisa nell'epilessia, che offrono ai fornitori di assistenza sanitaria informazioni che possono utilizzare per aiutare le persone con epilessia a ridurre il rischio [59]. La SUDEP è relativamente rara nei bambini con epilessia, con un individuo su 4.500 colpito all'anno, mentre è più comune negli adulti, con 1 individuo su 1.000 colpito all'anno (Tabella 5) [59]. Il principale fattore di rischio è la presenza e frequenza di crisi generalizzate tonico-cloniche (GTCS), evidenza che suggerisce che la SUDEP sia un evento crisi-correlato [60], verosimilmente sostenuta da meccanismi cardiogeni e, nello specifico, da alterazioni cardio-respiratorie conseguenti la crisi epilettica [61-63]. Per le persone con tre o più GTCS il rischio di SUDEP è quindici volte superiore; ma l'aumento del rischio relativo si traduce in un rischio assoluto (fino a 18 morti per 1000 pazienti/anno) quando la frequenza di GTCS è maggiore. Le GTCS rappresentano quindi un evidente fattore di rischio per la SUDEP; tuttavia anche le crisi notturne improvvise e la depressione respiratoria post-ictale possono causare SUDEP [59].

Tabella 5. Incidenza annua e Rischio di SUDEP [59]

	Bambini con epilessia	Adulti con epilessia
Incidenza annua	1/4500	1/1000
Rischio di SUDEP	0,22/1000 pazienti/anno 95% CI 0,16-0,31	1,2/1000 pazienti/anno 95% CI 0,64-2,32

4.2. Disabilità

La disabilità, secondo l'OMS, riflette le conseguenze culturali, sociali, economiche ed ambientali, che per l'individuo derivano dalla presenza di una menomazione o di una disabilità e di cui la società è tenuta a rimuovere o a lenire le conseguenze [64].

Dalla letteratura emergono numerose difficoltà psicosociali per chi ha l'epilessia. Tali difficoltà possono essere legate a un decremento funzionale della capacità di una persona che, secondo la classificazione internazionale del funzionamento, della disabilità e della salute (*ICF - International Classification of Functioning, Disability and Health*) fornita dall'OMS, includono l'invalidità, le limitazioni e le restrizioni che l'epilessia può porre nella vita di chi ne è affetto [65].

4.2.1. Disability-Adjusted Life Years (DALYs)

L'epilessia, da dati del gruppo collaborativo sul Global Burden of Disease [66], viene classificata come la sesta patologia neurologica più impattante in termini di mortalità e la quinta in termini di anni di vita rapportati alla disabilità (Disability-Adjusted Life Years, DALYs). Nel 2015 le malattie neurologiche hanno rappresentato il 10,2% dei DALYs globali ed il 16,8% delle morti nel mondo [66]. Tra le malattie neurologiche, l'epilessia ha contribuito per il 5% dei DALYs e per l'1,3% dei decessi [66].

Tabella 6. DALYs dovuti all'epilessia, nel 2015 [67]

DALYs a livello mondiale nel 2015	2,5 miliardi
DALYs dovuti ad epilessia	12.418.000 (0,5% del totale e 5% di DALYs dovuti a patologie neurologiche)

FATTI IMPORTANTI

- In Italia, l'epilessia colpisce circa 500.000 persone.
- I nuovi casi di epilessia registrati ogni anno in Italia sono circa 36.000. L'incidenza risulta più alta nel primo anno di vita, decresce durante l'adolescenza, rimane relativamente bassa nell'età adulta ed aumenta nuovamente nell'età avanzata (dopo i 75 anni).
- Predominano le epilessie focali e, nei Paesi a basso reddito, la malattia è più frequente per il prevalere di fattori di rischio legati a condizioni ambientali ed aspetti socio-culturali sfavorevoli.
- La mortalità delle persone con epilessia è superiore a quella della popolazione generale e varia in rapporto alle cause della malattia e alla tipologia delle crisi.

CAPITOLO 5: I COSTI DELL'EPILESSIA

L'impatto economico dell'epilessia può essere misurato in termini di costi diretti (visite mediche, esami diagnostici, trattamenti – frequentemente cronici – e ospedalizzazioni) e indiretti (e.g. giorni di lavoro persi dai pazienti e dalla famiglia, necessità assistenziali, costi per afferire all'assistenza sanitaria anche con accompagnamento, mortalità prematura). Va inoltre sottolineato che il trattamento dell'epilessia dovrebbe essere valutato in una prospettiva più ampia, confrontando costi e benefici di ciascuna strategia terapeutica in termini di riduzione della frequenza delle crisi, di utilizzo delle risorse sanitarie e di qualità della vita dell'individuo. Tale analisi dovrebbe essere supportata da studi di costo-efficacia e di minimizzazione dei costi [68].

Nel 2004, il costo totale dell'epilessia in Europa era stato stimato nell'ordine di 15,5 miliardi di euro sulla base di una revisione della letteratura e dei risultati di un modello economico [69]. Questi costi sono risultati tuttavia significativamente diversi nei singoli Paesi, a causa della diversa organizzazione dei servizi sanitari e delle diverse modalità di gestione della patologia. Nel presente documento ci riferiremo pertanto ai soli dati italiani, con un dettaglio – ove disponibile – dei costi regionali.

5.1. I costi dell'epilessia in Italia

Il peso economico varia notevolmente in funzione della gravità della patologia (frequenza delle crisi, comorbidità), della risposta ai trattamenti (i costi diretti triplicano nei pazienti farmacoresistenti) e del tempo intercorso prima della diagnosi [70, 71].

Una valutazione del costo medio annuale dell'epilessia in Italia è di circa 1.764 € per paziente [68, 72-74], il che permette di stimare una spesa sanitaria annuale per l'epilessia di **882 milioni di Euro**. La media dei costi diretti per paziente è stimata intorno a:

- 500-800 €/anno per le forme in remissione,
- 2.200-4.700 €/anno per le forme farmacoresistenti,
- 3.700-3.900 €/anno per i pazienti candidati alla chirurgia.

Le principali voci di spesa sono riferite a farmaci ed ospedalizzazioni, con variabilità notevole a seconda del tipo di epilessia e del contesto considerato. Il peso del trattamento farmacologico in Italia ha un impatto sulla spesa farmaceutica convenzionata di circa 299 milioni di Euro, secondo il Rapporto OsMed 2016 [75]. Tale spesa è in crescita del 3,73% rispetto al 2015 [76], con un aumento del 4,46% in termini di consumi espressi in DDD (*Defined Daily Doses*), ma con una contrazione dello 0,12% rispetto al 2015 in termini di prezzi.

I costi indiretti costituiscono una delle voci più onerose per l'individuo e la società, in quanto rappresentano il 50-55% dei costi totali [69, 71].

5.2. Studi di costo condotti in Italia

I costi diretti dell'epilessia in Italia sono stati calcolati dai risultati di cinque studi multicentrici non recenti.

È opportuno ricordare che i risultati dei singoli studi non sono direttamente confrontabili per la diversità dei contesti presi a riferimento, dei metodi utilizzati e per l'anno di indagine, il costo diretto annuo della gestione dell'epilessia. Tuttavia, tutti gli studi hanno rilevato che il costo varia in funzione della gravità della malattia. La spesa sanitaria infatti può essere molto elevata per i pazienti candidati alla chirurgia [68, 73] e per le forme resistenti alle terapie [68, 70, 72, 73] mentre è più contenuto per i pazienti in remissione [68, 72, 73], come descritto in [Tabella 7](#).

Tabella 7. Sinossi degli studi sui costi diretti dell'epilessia in Italia

Studio	Periodo di osservazione	Numero pazienti	Area	Costo diretto medio (€)					
				Popolazione in studio	Paziente chirurgico	Epilessia farmacoresistente	Epilessia farmacoresponsiva	Nuova diagnosi	Remissione
Berto 2000 [74]	1996	3.236	Italia	1.699	-	-	-	-	-
Tetto 2002 [68]	1996	525	Lombardia	1.854	5.985,67	3.336,50	2.468,62	1.520,32	876,99
Guerrini 2001 [72]	1996-1998	189 (4-21 anni)	Italia	1.767	-	4.768,54	1.622,59	2.782,62	1.231,53
Beghi 2004 [73]	2001	631 (adulti)	Italia	1.736	4.873,37	2.949,07	1.203,87	1.314,29	755,45
Luoni 2015 [70]	2006-2009	1.040	Italia	-	-	5.460,55	-	-	-
<i>Media dei costi</i>					5.429,52	4.128,67	1.765,02	1.872,41	954,66
<i>Costo diretto medio per paziente</i>						1.764			

In generale, le due principali voci di spesa sono quelle riferite al trattamento farmacologico e alle ospedalizzazioni. Quest'ultima voce è prevalente per i pazienti di nuova diagnosi [68, 72, 73].

Il più recente tra i lavori citati [70], circoscritto alle forme farmacoresistenti, ha stimato che il costo totale era imputabile principalmente ai farmaci (50,3%), e in secondo luogo alle ospedalizzazioni (28,7%, con elevata variabilità individuale). Da osservare che la spesa varia significativamente tra i diversi centri coinvolti nello studio. Inoltre, sono identificabili le principali cause di spesa: la terapia multipla con farmaci antiepilettici (incremento di spesa fino a quattro volte), la maggior frequenza delle crisi, la presenza di comorbidità, lo stato di male epilettico e un'insoddisfacente risposta a tre o più farmaci antiepilettici [70].

I costi diretti dell'epilessia tendono, inoltre, a essere significativamente superiori negli ospedali universitari rispetto agli ospedali e ai servizi del territorio [72]. Questa osservazione suggerisce che i pazienti con forme di epilessia non complicata siano rinvii ai centri specialistici del territorio mentre le forme complesse e farmacoresistenti hanno maggiore probabilità di essere riferite a ospedali che impiegano un maggior consumo di risorse sanitarie, con conseguente aumento dei costi, per gestire tali pazienti [72].

Un altro interessante studio, ha stimato l'impatto economico della terapia chirurgica nelle epilessie farmacoresistenti [77]. Attualmente la terapia chirurgica rappresenta una valida alternativa nel trattamento di queste forme di epilessie con due possibili esiti. Il primo, di tipo curativo, si ottiene con interventi di chirurgia resettiva, mentre il secondo, di tipo palliativo, con la stimolazione del nervo vago (VNS).

Lo studio condotto in sei centri italiani ha valutato il costo associato alle seguenti fasi:

- Diagnostica non invasiva, effettuata in regime di ricovero ordinario presso reparti di neurologia.
- Diagnostica invasiva, con impianto degli elettrodi intracerebrali.
- Intervento standard di chirurgia per l'epilessia.
- Intervento di impianto di VNS, destinato ai soggetti che non possono essere sottoposti ad intervento chirurgico curativo.
- Follow-up dopo intervento standard di chirurgia e dopo impianto di VNS.

La distribuzione dei pazienti rispetto alle 4 possibili fasi di intervento analizzate è riportata nella seguente tabella (Tabella 8) in cui, oltre al dato nazionale, è stato incluso il dettaglio regionale disponibile, relativo a: Lombardia, Emilia-Romagna e Lazio.

Tabella 8. Casistica nazionale e regionale per fase di intervento.

Totale Interventi	Chirurgia			VNS			Diagnostica invasiva			Diagnostica non invasiva		
	2003	2004	2005	2003	2004	2005	2003	2004	2005	2003	2004	2005
Adulti	7.008	7.103	7.480	100	106	100	285	376	416	2.685	2.682	2.573
Bambini (0-14 aa)	638	731	727	3	1	5	20	16	24	616	608	556
NAZIONALE	7.646	7.834	8.207	103	107	105	305	392	440	3.301	3.290	3.129
Adulti	1397	1400	1463	17	23	36	155	187	184	489	515	492
Bambini (0-14 aa)	82	64	87	0	0	0	10	10	10	108	86	123
LOMBARDIA	1.479	1.464	1.550	17	23	36	165	197	194	597	601	615
Adulti	649	630	689	1	2	1	10	16	33	133	151	156
Bambini (0-14 aa)	24	28	34	2	0	1	0	0	0	23	10	13
EMILIA ROMAGNA	673	658	723	3	2	2	10	16	33	156	161	169
Adulti	728	723	776	28	19	12	24	55	46	184	184	184
Bambini (0-14 aa)	48	68	85	0	0	2	1	0	2	50	88	100
LAZIO	776	791	861	28	19	14	25	55	48	234	272	284

In generale è emerso che il finanziamento del percorso diagnostico e di gestione del paziente con epilessia farmacoresistente, sia nel caso di intervento standard di chirurgia o di impianto VNS, appare insufficiente a remunerare i costi sostenuti dalle Aziende Ospedaliere, indipendentemente da come è effettuato il percorso e dalla Regione di appartenenza. Nello specifico il costo medio per paziente di ciascuna fase è risultato:

- €5.070 (range €3.516-€7.356) per la fase diagnostica non invasiva. Il range di variabilità si spiega sostanzialmente con la diversa durata della degenza (che può variare tra 20 gg in neurochirurgia e 6 gg in neurologia) e dal conseguente diverso tempo dedicato dai sanitari. Il 79% dei costi è spiegato dagli esami strumentali (di cui l'86% è per la video-EEG); un ulteriore 13% è rappresentato dal costo del personale sanitario;
- €15.900 (range €14.098-€17.702) per la fase diagnostica invasiva. La principale determinante di costo è la procedura video-EEG invasiva, la cui diversa modalità di effettuazione delle procedure ne determina il range di variabilità nei centri analizzati;
- €16.230 (range €14.730-€18.513) per l'intervento standard di chirurgia, di cui il 53% è coperto dal costo di intervento, il 37% dal costo della degenza, l'8% dalla degenza in rianimazione ed il restante 1,7% dal costo degli esami preoperatori. Il range di variabilità è conseguenza del costo di intervento che aumenta con la durata dell'intervento stesso (rispettivamente 5 vs 10 ore) e del numero di operatori sanitari presenti all'intervento, nonché del costo unitario aziendale del personale sanitario;
- €3.518 (€24.543 se si include il costo del dispositivo) per l'intervento di impianto del dispositivo VNS. Il costo dell'intervento dipende dalla variabilità della durata di occupazione della sala operatoria (minimo di 3, massimo di 5 ore) a cui è legato anche l'aumento del costo del personale sanitario

impiegato. Inoltre, se si esclude il costo del dispositivo, la fase di intervento pesa per il 64% sul costo totale medio e la fase di degenza per il restante 36%;

- €2.541 per la fase di follow-up, a breve e lungo termine, dopo intervento chirurgico standard;
- €1.760 per la fase di follow-up al 5° anno dall'intervento di impianto di VNS, che per il 40% dei pazienti richiede un ricovero in regime di ricovero ordinario per il cambio della batteria del dispositivo.

Tabella 9. Costo medio stimato per il trattamento dell'epilessia farmaco-resistente con terapia chirurgica

Fase	Costo medio per paziente
Diagnostica invasiva	€15.900
Diagnostica non invasiva	€5.070
Chirurgia Standard	€16.230
Impianto del dispositivo VNS	€3.518
Follow-up dopo intervento chirurgico	€2.541
Follow-up al 5° anno dopo impianto del dispositivo VNS	€1.760

5.3. Stima dei costi secondo il modello CReG Regione Lombardia

La Regione Lombardia ha inserito l'epilessia tra le patologie gestite secondo lo sviluppo del modello CReG (Chronic Related Group), il modello di presa in carico delle patologie croniche introdotto con la riforma del Servizio Sanitario Regionale nel 2017 [78]. Il modello offre una stima attuale del costo medio di coorte identificata attraverso l'algoritmo di assunzione di: farmaci antiepilettici, esenzione specifica di malattia alla compartecipazione alla spesa e dimissione ospedaliera specifica. Il modello di gestione utilizza due parametri: patologia cronica prevalente e presenza di comorbidità.

Il modello prevede tre tipologie di pazienti: paziente con oltre 4 comorbidità o più (Livello 1), paziente con 2-3 comorbidità (Livello 2) e paziente monopatologico (Livello 3), attribuendo a ciascuna tipologia un valore di attività/risorse. La Tabella 10 riporta il costo medio misurato per la coorte affetta da epilessia in funzione del livello di comorbidità presenti.

Tabella 10. Costo medio stimato per l'epilessia da dati CReG Lombardia nel 2016 [78]

Costo medio per tipo di epilessia (€)	Livello 1*	Livello 2°	Livello 3^
Specialistica ambulatoriale (visite e diagnostica strumentale)	776	540	365
Spesa farmaceutica	1.207	731	398
Ricovero ospedaliero (costo medio della coorte)	5.571	Non previsto	Non previsto

* Livello 1: soggetti ad elevata fragilità clinica in cui sono presenti oltre la patologia principale almeno tre comorbidità (quattro o più patologie complessive)

° Livello 2: soggetti con cronicità polipatologica in cui è presente la patologia principale e una o due comorbidità (due o tre patologie complessive) o in cui è presente una condizione di fragilità sociosanitaria non aggravata da un quadro polipatologico.

^ Livello 3: soggetti con una cronicità in fase iniziale, presenza della sola patologia principale.

Come è possibile leggere in tabella:

- I pazienti con 4 o più comorbidità o fragilità sociosanitaria mostrano un costo medio di €776 per la specialistica ambulatoriale, a cui si sommano €1.207 di spesa farmaceutica territoriale.
- I pazienti con 2 o 3 comorbidità hanno un costo medio di €540 e €731, rispettivamente, per le due voci di spesa.
- I pazienti che non presentano comorbidità determinano un costo medio di €365 e €398, rispettivamente per le due voci di spesa.

Va notato che il dato estrapolato da una fonte amministrativa potrebbe essere falsato sia dall'utilizzo dei farmaci utilizzati per altre indicazioni o non rimborsati dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN), sia dalle mancate richieste di esenzione, talvolta rifiutate dal paziente stesso per motivi legati a stigma e discriminazione.

5.4. Costi indiretti

I costi indiretti, cioè sostenuti a causa della malattia ma non sanitari, associati quindi alla perdita di produttività o alla mortalità prematura, sono una delle voci più onerose per l'individuo con epilessia e per la società, soprattutto nei casi delle persone con crisi non controllate dalla terapia [71].

Gli adulti che rispondono alla terapia sono in grado di svolgere una normale attività lavorativa senza perdita di produttività economica, mentre le forme di epilessia farmaco-resistente o con gravi comorbidità cognitive richiedono assistenza e supervisione continua e impongono che uno o più familiari adattino la propria attività lavorativa in funzione della malattia [79].

Non sono disponibili studi che quantifichino i costi indiretti dell'epilessia in Italia. Tuttavia, i costi indiretti medi in Europa sono stati stimati intorno al 50-55% dei costi totali [69, 80]. Queste stime permettono di supporre che in Italia la perdita di produttività causata dall'epilessia sia pari almeno a 882-950 milioni di euro per anno.

5.5. Stima della spesa totale per l'epilessia in Italia

Partendo dal dato di costo diretto medio per paziente (€1.764) è stato possibile stimare i costi diretti sanitari totali in Italia. Di questi costi, come visto anche precedentemente, circa il 34% è rappresentato dalla spesa farmaceutica convenzionata. A questi sono stati aggiunti i costi indiretti stimati da letteratura internazionale e tali dati portano ad un costo complessivo della malattia di circa 1,7-1,9 miliardi di euro.

Tabella 11. Stima della suddivisione delle voci di spesa del costo totale dell'epilessia nella prospettiva del SSN

	N. pazienti	Milioni €	Costo / paziente
Spesa sanitaria per l'epilessia*	500.000	882	1.764,00
<i>Spesa farmaceutica convenzionata**</i>		299	598,00
Spesa per costi indiretti	500.000	882-950^	1.764,00-1.900,00
Costi totali dell'epilessia in Italia		1.764-1.832	

* Calcolato dal costo medio per paziente come da [Tabella 7](#) e dalla prevalenza dell'epilessia in Italia

** Da Rapporto Nazionale OsMed 2016 [75] e dalla popolazione totale italiana 2016 [81]

^Stimato

FATTI IMPORTANTI

- In Italia, si stima in 882 milioni di Euro la spesa a carico del SSN per l'epilessia e un impatto sulla spesa farmaceutica di circa 300 milioni di Euro (OsMed 2016), pari a un costo medio per paziente di €598. Tale costo tende a variare in funzione della gravità dell'epilessia.
- I costi diretti per singolo paziente variano notevolmente in funzione della forma di epilessia e della presenza di comorbidità.
- Il costo annuale medio, relativo alle spese mediche dirette per singolo individuo con epilessia, è stimato intorno ai €1.764, che corrisponde a una spesa sanitaria annuale di 882 milioni di euro per il SSN.
- I costi indiretti superano i costi diretti e variano in base alla gravità della patologia e della presenza di comorbidità.

CAPITOLO 6: QUALITÀ DELLA VITA

È ampiamente riconosciuto che l'epilessia influisce negativamente sulla qualità della vita (QoL) delle persone direttamente coinvolte e dei loro familiari [82], sia per le conseguenze dirette della patologia e del suo trattamento che per le comorbidità associate [83, 84].

Il concetto di QoL è multidimensionale ed è correlato alla percezione individuale della propria vita, in particolare rispetto agli obiettivi, le aspettative, i modelli e gli interessi della vita stessa. La QoL correlata alla salute include una dimensione clinica che, nell'epilessia, è fondamentalmente basata non solo sulle variabili correlate alla patologia, ma anche sul funzionamento sociale e affettivo dell'individuo [85].

L'impatto dell'epilessia sulla qualità della vita è legato a numerosi fattori, che possono differire nei singoli soggetti. Questi spaziano dalle conseguenze fisiche delle crisi a quelle psicologiche relative all'esclusione dalla società, problema ancora molto presente soprattutto nelle piccole realtà. La discriminazione nei confronti delle persone con epilessia ritrova radici molto antiche e nonostante i notevoli progressi scientifici la malattia continua a rappresentare motivo di emarginazione sociale, come riconosciuto dalla Risoluzione sull'Epilessia approvata nel 2015 dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) [86].

Tra i fattori che determinano una riduzione della QoL rientrano, tra gli altri, il controllo delle crisi, la necessità di assumere una terapia farmacologica in cronico e gli effetti indesiderati a questa correlati, l'età, la durata dell'epilessia, le comorbidità (in particolare quelle psichiatriche), la necessità di sottoporsi a visite neurologiche di controllo ed esami EEG e le limitazioni nella vita di tutti i giorni (ad esempio la non idoneità alla guida nei 12 mesi successivi all'ultimo episodio critico). Tutti questi fattori hanno un impatto negativo sulle attività della vita quotidiana, a scuola come nell'ambiente di lavoro, influenzando sul rendimento scolastico o sulle prestazioni lavorative.

Infine, un aspetto cruciale è il funzionamento sociale della persona con epilessia. Da molti studi epidemiologici è emerso che le relazioni sociali sono fortemente a rischio in queste persone che, tra l'altro, in alcuni casi possono presentare sin dall'infanzia una compromissione delle abilità socio-cognitive, oltre a problemi di comunicazione e difficoltà nelle relazioni interpersonali. Per cognizione sociale si intende l'insieme delle funzioni coinvolte nell'elaborazione di segnali sociali. Può essere suddivisa in due livelli: la percezione e il riconoscimento delle emozioni e la cosiddetta "teoria della mente", che consente a ciascuno di dedurre lo stato mentale, le intenzioni e le convinzioni altrui e di predirne i comportamenti. In particolare, le persone con epilessia del lobo temporale sono a maggior rischio di presentare alterazioni socio-cognitive. Ciò che rimane da chiarire è quanto tali deficit siano attribuibili alla situazione psicosociale e quanto all'eventuale lesione cerebrale connessa all'epilessia. Infatti, sebbene fattori come la discriminazione e il pregiudizio contribuiscano a rendere complicato stabilire e mantenere relazioni interpersonali, le persone con epilessia possono andare incontro a disfunzioni nella sfera sociale non spiegabili esclusivamente con essi [87].

Pertanto, al momento della presa in carico della persona con epilessia, tutti questi aspetti vanno tenuti in debita considerazione in quanto l'obiettivo attuale di ogni clinico dovrebbe essere non più semplicemente trattare l'epilessia, bensì trattare l'epilessia consentendo alla persona di vivere al massimo delle sue potenzialità. In questo, la comunicazione, mirata a fornire informazioni che siano il più esaurienti possibile riguardanti aspetti come la diagnosi, il rischio di ricorrenza delle crisi, gli eventuali effetti collaterali dei farmaci ecc, riveste un ruolo centrale ed è sempre più facilitata grazie all'ausilio di tecnologie ormai accessibili alla maggior parte delle persone. Inoltre, importante il ricorso a strumenti che consentano al soggetto di

esprimere disagi e perplessità riguardanti la propria condizione, creando spazi di conversazione reali o virtuali o, ad esempio, invitando le persone a tradurre in forma scritta il loro stato d'animo e le loro sensazioni [88].

La QoL è strettamente dipendente dalla condizione clinica del singolo individuo con epilessia. In uno studio europeo molto ampio è stato osservato un punteggio del questionario Short-Form-36 (SF-36), che comprende la valutazione della QoL attraverso 8 diverse scale, inversamente proporzionale alla frequenza delle crisi nelle persone con epilessia attiva, ossia con reperto anamnestico di crisi negli ultimi 12 mesi. Le persone con maggior frequenza di crisi presentavano una QoL significativamente inferiore [89].

Da numerosi studi condotti su persone con epilessia farmaco-resistente è emersa una peggiore qualità della vita, legata in questo caso non soltanto alla frequenza delle crisi, ma alla severità percepita delle stesse. La qualità della vita migliora nettamente nelle persone sottoposte a chirurgia dell'epilessia con successo, fino a raggiungere livelli sovrapponibili ai controlli sani nell'arco di 2-3 anni [82].

6.1. Scale di valutazione della QoL in Epilessia

Al fine di rendere la valutazione della QoL nell'ambito dell'epilessia il più possibile oggettiva, numerosi strumenti, tra cui scale, questionari e interviste strutturate standardizzate, sono stati validati. Tali strumenti sono impiegati sia nella pratica clinica quotidiana che nel corso di studi clinici. A tal proposito, considerando il peso degli effetti avversi farmacologici sulla QoL, si comprende facilmente l'importanza di ridurre al minimo i possibili errori derivanti da metodiche troppo soggettive di valutazione.

Tra i numerosi metodi impiegati per indagare sulla QoL nell'epilessia vi sono i seguenti:

- ESI-55 (Epilepsy Surgery Inventory). Scala nata per la valutazione della QoL nelle persone candidate alla chirurgia, tocca undici concetti di salute: percezione della salute; energia / affaticamento; qualità della vita nel complesso; funzionamento sociale; benessere affettivo; funzionamento cognitivo; benessere fisico, dolore, e tre scale separate riguardanti le limitazioni di ruolo a causa di problemi affettivi, fisici o mnesici [90].
- Liverpool QoL Battery, diretta a indagare vari aspetti della vita quotidiana, come i rapporti relazionali con il partner e con gli altri membri della famiglia, la vita sociale, il lavoro, la salute, i rapporti di amicizia, le sensazioni riguardo se stessi, i piani e le ambizioni per il futuro [91].
- NEWQOL (NewlyDiagnosed Epilepsy Quality-of-Life) battery, che prende in esame il funzionamento fisico, psicologico, sociale e cognitivo [91].
- QOLIE-89 (Quality of Life in Epilepsy Inventory), formulata nel 1993 da Devinsky, include una parte generica, la Short-Form-36 (SF-36) contornata da sottoscale dirette a valutare domini della QoL fondamentali per le persone con epilessia: benessere affettivo, limitazioni dovute a problematiche affettive, supporto sociale, isolamento sociale, energia/stanchezza, preoccupazioni relative alle crisi, effetti dei farmaci, scontento relativo allo stato di salute, limitazioni lavorative, di autonomia alla guida e sociali, attenzione/concentrazione, linguaggio, memoria, benessere fisico, dolore, limitazioni dovute a problematiche fisiche e percezione della salute [92].
- QOLIE-31, di cui esiste una traduzione italiana validata, è la versione ridotta della più lunga QOLIE-89 [93].
- QOLIE-10 è un breve questionario di 10 domande che ricopre domini sia generali che specifici per l'epilessia, questi ultimi suddivisi in tre gruppi: Effetti dell'epilessia (memoria, effetti fisici e effetti

cognitivi/affettivi dei farmaci), salute mentale (energia, depressione, QoL nel complesso) e funzionamento nei vari ambiti della vita (preoccupazione relativa alle crisi, posto di lavoro, guida, limitazioni sociali). Tale questionario è diretto a individuare la problematica/preoccupazione correlata all'epilessia che maggiormente crea stress e angoscia nel soggetto [94].

- QOLIE-AD-48, a differenza dei precedenti, è un questionario destinato agli adolescenti (11-18 anni di età) affetti da epilessia. È costituito da 48 domande articolate in due parti, una relativa allo stato generale di salute e l'altra relativa agli effetti dell'epilessia e della terapia antiepilettica [95].
- IEQoL (Impact of the Epilepsy on the Quality of Life) è un questionario che esplora vari aspetti della vita non solo della persona con epilessia, ma anche della sua famiglia [96].
- Epi-QoL è la prima scala specifica per l'epilessia completamente elaborata in Italia ed è costituita da un questionario autosomministrato focalizzato su 6 domini specifici: funzionamento fisico, funzionamento cognitivo, benessere affettivo, funzionamento sociale, preoccupazione delle crisi ed effetti farmacologici [85].
- AEP (Adverse Event Profile) questionario, di cui esiste una versione italiana, diretto a valutare il peso degli eventi avversi dei farmaci sulla QoL [97] [98].
- NDDI-E (Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy), di cui esiste una versione italiana, è una scala sviluppata per l'individuazione rapida della depressione nelle persone affette da epilessia [99].

6.2. La QoL delle persone con epilessia in Italia

Da uno studio multicentrico su oltre 800 adulti in 24 Centri italiani per la cura dell'epilessia [85] è emerso che, analogamente a quanto riportato in studi precedenti, la maggior parte delle persone con epilessia ha una percezione medio-alta della propria QoL. I fattori che maggiormente hanno mostrato di condizionare in senso negativo la QoL sono:

- *La provenienza geografica* (Sud Italia). Tale dato sarebbe da attribuire a ragioni socioculturali. In determinate aree geografiche, infatti, è ancora molto radicato il pregiudizio nei confronti dell'epilessia e questo, insieme con la difficoltosa situazione economica locale, determina un impatto negativo sulla QoL percepita dai soggetti che vi risiedono.
- *Il sesso femminile*. Questo potrebbe essere in parte giustificato dalla maggior frequenza di disturbi affettivi e di scarsa autostima riscontrata da sempre nelle donne rispetto agli uomini in caso di malattie croniche.
- *La frequenza delle crisi*. La presenza di crisi numerose ricorrenti, spesso imprevedibili, esercita un effetto negativo importante sul benessere psicologico del soggetto determinando in lui sensazioni di vulnerabilità, disagio, preoccupazione e delusione e minando le sue relazioni interpersonali sia sul posto di lavoro che in altre situazioni sociali.
- *Categorie prognostiche*. È questa un'altra variabile con impatto notevole sulla QoL; infatti tra tutti, le persone con epilessia farmaco-resistente e quelle candidate alla chirurgia dell'epilessia sono quelle con i livelli più bassi di QoL.
- *Uso di politerapia*. A lungo termine, la somministrazione di più farmaci antiepilettici contemporaneamente può determinare rallentamento dei processi cognitivi, disturbi della memoria, dell'attenzione e del linguaggio che si ripercuotono negativamente sul funzionamento sociale, sulle performance cognitive e sul profilo psichiatrico della persona. Inoltre, alcuni farmaci antiepilettici più

di altri possono determinare alterazioni del tono dell'umore, che rappresenta di per sé uno dei più forti determinanti della QoL.

- *Comorbidità e disabilità.* Queste situazioni vanno ad aggravare ulteriormente la gestione delle conseguenze e delle limitazioni derivanti dall'epilessia, influenzando negativamente sulla QoL.

Risultati interessanti derivano dall'analisi dell'impatto dei fattori età-correlati sulla QoL delle persone con epilessia [100]. L'invecchiamento è di per sé associato a una diminuzione media delle performance di apprendimento e memoria ma le persone anziane con epilessia, rispetto ai coetanei senza epilessia, tendono a raggiungere livelli bassi molto prima rispetto ai secondi, con importanti implicazioni in termini di QoL. Ciò potrebbe essere dovuto al fatto che gli anziani con epilessia insorta già nelle prime età della vita possono non riuscire a sviluppare adeguate prestazioni di apprendimento e memoria, con successive più importanti limitazioni [101]. Inoltre, il progredire dell'età è generalmente associato a un aumento dei problemi di salute cronici in comorbidità, e molti di questi sono significativamente associati a una QoL ridotta [102].

Oltre all'età anche la durata dell'epilessia è risultata essere determinante nella riduzione della QoL. Infatti, anche qualora si riuscissero a limitare le conseguenze sociali e psicologiche del disturbo e si mettessero in atto meccanismi di adattamento, il declino cognitivo e il disturbo affettivo/comportamentale, insieme con un potenziale necessario aumento del numero di farmaci, può portare le persone con epilessia ad esprimere una valutazione più povera della propria QoL [100]. Prendendo infine in considerazione soltanto l'età all'esordio va sottolineato che la QoL tende ad essere ridotta nelle persone con esordio di malattia più precoce [100].

Per quanto riguarda la popolazione pediatrica, è naturale aspettarsi un impatto negativo dell'epilessia sulla QoL non solo del bambino ma di tutti i membri della famiglia. In base ai risultati di un recente studio osservazionale [96] condotto su 293 genitori di bambini e adolescenti affetti da epilessia e focalizzato sull'impatto della diagnosi, sull'inizio del trattamento e su eventuali modifiche dello stesso, è emerso che il deterioramento della qualità della vita della famiglia riguarda tutti gli aspetti di questa (la serenità delle relazioni familiari che tendono a diventare conflittuali, il lavoro, le attività ricreative, la vita relazionale, la situazione economica), sebbene con gradi differenti. Un atteggiamento negativo nei confronti dell'epilessia è stato riscontrato in circa i due terzi dei genitori. Questi tendono a sviluppare sentimenti di ansia e apprensione non sempre proporzionati alla gravità dell'epilessia del bambino/adolescente, soprattutto nella fase immediatamente successiva alla diagnosi, che portano a modificare talvolta ingiustificatamente le abitudini dell'intero nucleo familiare. In particolare, in questa fase, i sentimenti di preoccupazione superano la percezione di gravità della condizione clinica della prole, con timori riguardanti principalmente il futuro del proprio figlio.

I maggiori disagi sono emersi, come è logico aspettarsi, nei casi di maggiore severità clinica, maggior frequenza delle crisi e importanti effetti collaterali dei farmaci. Nelle forme di epilessia cronica, la QoL ha presentato una tendenza a deteriorarsi ulteriormente, in contraddizione con quanto riportato in altri studi, dai quali sembravano svilupparsi meccanismi di adattamento e, di conseguenza, un miglioramento della QoL. Questo dato è stato messo in relazione al fatto che l'indagine è stata condotta in concomitanza alla necessità di ricorrere a modificazioni terapeutiche, derivanti dalla mancata efficacia dei farmaci antiepilettici, e non in controlli ambulatoriali di routine. Pertanto, l'alta incidenza di una bassa QoL nei casi di vecchia diagnosi è da correlare alla severità clinica piuttosto che alla mancanza di meccanismi di adattamento [96].

Questionari autosomministrati sono stati anche consegnati agli adolescenti con epilessia e i risultati di questi sono stati confrontati con quelli dei genitori. Molto interessante la diversa percezione di due aspetti del questionario: "sofferenza del soggetto a causa dell'epilessia" e "limitazioni nelle attività ricreative". Per

quanto riguarda il primo punto, è emersa una visione maggiormente ottimistica da parte dei genitori, che tenderebbero quindi a ignorare o ridimensionare il problema del proprio figlio. Al contrario, la visione più ottimistica delle “limitazioni delle attività ricreative” da parte dei ragazzi potrebbe suggerire il loro desiderio di superare gli effetti negativi derivanti dalla propria condizione.

6.3. Le variabili che maggiormente influenzano la QoL nell'epilessia

Tra le variabili più importanti nel determinare la QoL vi sono la frequenza delle crisi e la loro imprevedibilità, la presenza di effetti collaterali dei farmaci antiepilettici e le comorbidità psichiatriche, che possono o meno essere la conseguenza di questi. Essendo queste tre variabili modificabili, è opportuno che il clinico ne tenga conto al fine di ridurre al minimo l'impatto dell'epilessia sulla QoL.

6.3.1. *Frequenza ed imprevedibilità delle crisi*

La riduzione della frequenza delle crisi non sembra cambiare drasticamente la QoL delle persone con epilessia. L'obiettivo primario della terapia deve essere il raggiungimento della libertà da crisi, in quanto questa è l'unica condizione che si associa effettivamente a una QoL paragonabile a quella delle persone senza epilessia. Infatti, anche persone con crisi sporadiche, che potrebbero considerarsi quindi in buon controllo clinico, percepiscono una ridotta QoL rispetto a quelle libere del tutto da crisi (a condizione però che non vi siano importanti effetti avversi della terapia) [89]. In particolare, le persone con una singola crisi o con crisi sporadiche sperimentano una riduzione della QoL immediatamente dopo l'evento, seguita da una ripresa che raggiunge i livelli precedenti allo stesso nell'arco di 1-2 anni [82].

Oltre alla frequenza delle crisi, l'imprevedibilità delle stesse gioca un ruolo chiave nel compromettere la QoL della persona con epilessia. Talvolta, le persone riferiscono specifici eventi endogeni o esogeni che favoriscono la comparsa delle crisi. Quello più frequentemente riportato è lo stress che sembra, tra l'altro, favorire l'insorgenza dell'epilessia, soprattutto quando intenso e prolungato. Piccoli studi prospettici hanno mostrato che tecniche di riduzione dello stress possono migliorare la prognosi delle persone con epilessia. Inoltre, nelle persone che riportano lo stress come fattore precipitante le crisi, la ricerca di un disturbo dell'umore potenzialmente trattabile dovrebbe essere mandatoria [103].

6.3.2. *Effetti collaterali dei farmaci antiepilettici*

Come già detto precedentemente, l'assenza di crisi epilettiche rappresenta il determinante della QoL di maggiore rilevanza, a condizione che lo stato di libertà da crisi sia raggiunto in assenza di importanti effetti collaterali della terapia stessa. Nella popolazione di persone con epilessia con più bassi livelli di QoL, ovvero quelle con epilessia farmaco-resistente, di cui il 77% assume una politerapia, fattori non correlati direttamente all'epilessia risultano avere più impatto sulla QoL. In particolare, in questi, i più importanti predittori della QoL sono rappresentati dalla comparsa di effetti collaterali dei farmaci antiepilettici e dalla presenza di sindrome depressiva. Pertanto, nelle persone in cui non si riesca a raggiungere la libertà da crisi, cercare di ridurre gli effetti avversi dei farmaci e di trattare i sintomi depressivi può rappresentare la strategia migliore per incrementarne la QoL [104]. Effetti avversi dei farmaci e depressione sono peraltro strettamente associati in quanto da una parte i sintomi depressivi rappresentano un ben noto effetto collaterale di molti farmaci antiepilettici [105] e dall'altra le persone affette da depressione sono maggiormente suscettibili a presentare effetti avversi dei trattamenti antiepilettici [106]. Le più elevate dosi di farmaci utilizzate nei soggetti farmaco-resistenti e l'associazione di più farmaci contribuiscono a determinare la comparsa di effetti collaterali mal tollerati, assenti in coloro che raggiungono un buon controllo delle crisi con una monoterapia. Anche la scelta del farmaco può influire sulla comparsa di specifici effetti collaterali. Data la vasta disponibilità

di farmaci antiepilettici, quando possibile, la scelta dovrà ricadere su molecole che abbiano un profilo farmacodinamico il più selettivo possibile, che presentino il minor numero di interazioni farmacologiche e che siano ben tollerate, con bassa propensione a determinare alterazioni cognitive. Alcuni farmaci antiepilettici di seconda generazione sembrerebbero meglio tollerati, soprattutto sotto il profilo degli effetti cognitivi, rispetto ai loro predecessori essendo, tra l'altro, spesso gravati da un minor numero di interazioni [107].

6.3.3. Depressione e altri disturbi psichiatrici

Ansia e depressione rappresentano i disturbi psichiatrici con maggior impatto sulla QoL delle persone con epilessia [82]. La depressione è una comorbidità molto frequente, essendo diagnosticata in oltre il 30% dei soggetti con epilessia [108]. Abbiamo già affrontato il tema della QoL nelle persone libere da crisi, che tendenzialmente risulta sovrapponibile a quella di persone senza epilessia. Tuttavia, in una percentuale variabile di persone libere da crisi, la percezione del proprio benessere può essere alterata dalla presenza di comorbidità, in particolare dalla presenza di depressione [104]. Come detto precedentemente, nel caso di persone con farmacoresistenza che assumano più di un farmaco antiepilettico ad alto dosaggio, la sintomatologia depressiva è difficilmente scorporabile dagli effetti avversi dei farmaci stessi. Va sottolineato che l'intrattabilità delle crisi, in ogni caso, non è direttamente associata alla maggiore probabilità di sviluppare sintomi depressivi essendo questi presenti tanto in persone con crisi continue quanto in coloro che sono liberi da crisi da oltre 6 mesi [109]. In uno studio recente è stato osservato che forme atipiche o subcliniche di depressione sono rilevanti tanto quanto la depressione diagnosticata secondo i criteri del DSM in termini di impatto sulla QoL [110].

FATTI IMPORTANTI

- La QoL risulta ridotta nelle persone affette da epilessia, in particolare in quelle che presentano forme farmacoresistenti.
- Esistono numerose scale dirette a valutare la percezione della QoL nel suo complesso e nei suoi numerosi aspetti.
- I fattori che maggiormente influenzano la QoL sono la frequenza delle crisi (e la loro severità), la presenza di effetti collaterali dei farmaci antiepilettici e le comorbidità psichiatriche (in particolare la depressione).
- Il raggiungimento della condizione di libertà dalle crisi rappresenta il fattore più importante nell'incrementare la QoL, che risulta a questo punto sovrapponibile a quella delle persone non affette da epilessia.
- Quando si tratti di bambini o adolescenti, la QoL risulta ridotta in tutti i membri della famiglia.
- Nelle persone farmacoresistenti, la presenza degli effetti avversi della politerapia, in particolare sul versante cognitivo, e le comorbidità psichiatriche rappresentano i maggiori predittori della QoL.
- Alcuni farmaci di nuova generazione sono gravati da minori effetti collaterali, soprattutto sulle funzioni cognitive e, pertanto, risultano spesso meglio tollerati.

CAPITOLO 7: COMORBIDITÀ IN EPILESSIA

7.1. Definizione e dimensione del problema

Per comorbidità si intende la compresenza di due o più condizioni patologiche nello stesso individuo [111].

Si stima che circa il 50% di adulti con epilessia abbia almeno un'altra patologia coesistente [112] e diversi studi di popolazione riportano che la prevalenza di alcune patologie specifiche sia maggiore nelle persone con epilessia rispetto alla popolazione generale [113]. Il numero di patologie concomitanti o comorbide, tende ad aumentare con l'età: sono riportate fino a 6 patologie coesistenti all'epilessia in persone oltre i 65 anni [111]. Nonostante la maggioranza degli studi sulle comorbidità in epilessia valuti le stesse negli adulti, anche nel bambino è riportata una prevalenza maggiore di tali condizioni rispetto alla popolazione generale. Studi di popolazione su ampia scala riportano che circa l'80% dei bambini con epilessia ha almeno una patologia comorbida, che le comorbidità multiple sono comuni in questa categoria di persone e che il rischio di svilupparle, nel corso della vita, sia maggiore nelle persone con forme più gravi di epilessia [114]. La presenza di condizioni patologiche diverse associate all'epilessia ha un impatto importante sulla qualità della vita e sulla prognosi, condiziona le scelte terapeutiche e la risposta individuale alle stesse ed incrementa l'accesso ai presidi medici e, dunque, i costi sanitari [115].

La pronta diagnosi delle comorbidità e l'individuazione dei potenziali fattori di rischio e delle opportune strategie terapeutiche e preventive, quando possibile, sono dunque di fondamentale importanza per la gestione della persona con epilessia in tutte le fasce di età.

7.2. Eziopatogenesi e fattori di rischio

Sebbene il tipo e la prevalenza di patologie comorbide differiscano tra le fasce di età ed in particolare tra l'età infantile e quella adulta, l'individuazione dei loro rapporti con l'epilessia rappresenta sempre un punto chiave nell'iter diagnostico: la comprensione di meccanismi patogenetici e/o fattori di rischio comuni, l'identificazione di un rapporto di causalità/conseguenzialità, la semplice coesistenza priva di nesso vanno approfondite per una più mirata strategia terapeutica. Pertanto, l'iter diagnostico dovrebbe svilupparsi in passaggi successivi, volti all'individuazione di un eventuale nesso tra epilessia e patologie comorbide, alla comprensione dei meccanismi che lo sottendono e, tra questi, all'identificazione del più stringente. A tal proposito, i meccanismi di associazione tra epilessia e comorbidità possono essere distinti in:

Causali, quando la condizione comorbida sia essa stessa la causa dell'epilessia: un'ischemia corticale o una neoplasia cerebrale possono esitare in epilessia strutturale a seguito dell'alterazione anatomica di specifici network cerebrali.

Risultanti, quando la condizione comorbida sia la conseguenza dell'epilessia (e del suo trattamento) essendo da quest'ultima determinata mediante un rapporto di causa-effetto: una crisi epilettica generalizzata può comportare cadute con conseguenti fratture ossee o aspirazione di secrezione gastriche e/o salivari con risultante polmonite ad ingestis; alcuni farmaci antiepilettici hanno effetti collaterali che, in alcuni casi, si protraggono nel tempo originando vere e proprie patologie.

Condivisi, se coesistono fattori di rischio comuni (genetici, strutturali, etc) all'epilessia ed alla patologia comorbida: la sofferenza cerebrale ipossico-ischemica perinatale può reliquare in epilessia ma anche in una paraparesi spastica; la mutazione di uno stesso gene può manifestarsi fenotipicamente in uno spettro sindromico più o meno ampio, comprendente anche l'epilessia.

Bidirezionali, in caso di rapporto di reciprocità tra epilessia e comorbidità: una è potenzialmente in grado di determinare l'altra e viceversa. Questo tipo di rapporto è spesso difficile da individuare poiché la relazione temporale tra le patologie non è sempre netta: è il caso della dibattuta correlazione tra epilessia e disturbo dello spettro autistico nella sclerosi tuberosa o delle encefalopatie epilettiche, in cui l'epilessia potrebbe essere causa di un quadro cerebropatico più complesso o conseguenza dello stesso nel medesimo contesto sindromico.

Casuali, se non è documentato alcun rapporto tra epilessia e patologia concomitante. In questa categoria rientrano le cosiddette comorbidità "artefattuali" ossia le patologie concomitanti spesso riferite dalla persona come connesse all'epilessia ma in realtà solo incorrenti allo stesso tempo senza alcuna relazionalità, probabilmente perché le persone con epilessia (così come quelle affette da qualsiasi altra patologia), sono più monitorate, hanno maggiore accesso alle strutture sanitarie e sono più attente a ciò che accade loro. Questo atteggiamento potrebbe, in parte, giustificare il maggiore riscontro di comorbidità in queste ultime rispetto alla popolazione generale. Inoltre, queste persone sono spesso portate a ricercare la causa del loro tipo di epilessia (specie per le forme "genetiche" secondo la nuova classificazione, in cui a volte non è individuata) nelle eventuali patologie comorbide [116].

7.3. Età e genere

Per il notevole impatto sugli indicatori prognostici di morbidità e mortalità, sulla qualità della vita, sulla risposta terapeutica e sui costi sanitari, la diagnosi delle comorbidità deve essere mirata e tenere conto dell'epidemiologia: alcune patologie sono più frequenti in determinate fasce di età e, a seconda delle stesse, possono avere un impatto diverso sulla persona (ad es. nel bambino sarà prioritario valutare gli effetti delle patologie sullo sviluppo, nell'adulto si darà più importanza al rischio cerebro- e cardio-vascolare). È, inoltre, importante considerare che alcune patologie comorbide e trattamenti, specie farmacologici, possono avere effetti ed indicazioni differenti nella donna, specie se in età fertile.

7.3.1. Comorbidità nel bambino

Diversi studi sulle comorbidità in bambini con epilessia ne hanno valutato l'impatto neurocognitivo, comportamentale, sociale e sullo sviluppo [117-119].

In uno studio sulle comorbidità su una vasta coorte di bambini con epilessia in Norvegia, il 78.3% dei casi aveva almeno una condizione comorbida ed il 13.4% ne aveva almeno 3, una per ogni principale categoria di comorbidità (medica, neurologica e dello sviluppo, psichiatrica). Disturbi del sonno sono stati rilevati nel 2.9% dei bambini con epilessia, seppure si ritenga che tale comorbidità sia sottodiagnosticata [114].

Il riconoscimento ed il trattamento dei disturbi del sonno è di fondamentale importanza poiché contribuisce a migliorare la qualità della vita e l'apprendimento, favorendo l'immagazzinamento e l'elaborazione delle

informazioni nel sonno. Una buona qualità del sonno notturno ha, inoltre, un effetto positivo sulla frequenza delle crisi e sul comportamento [120, 121].

Tra le comorbidità mediche, i disturbi gastrointestinali (reflusso gastro-esofageo, dolori addominali, stipsi) rappresentano la più frequente in assoluto nei bambini con epilessia. In questi ultimi, in particolare, i deficit nutrizionali dovuti soprattutto ad una difficoltà nell'alimentazione (da difficoltà nella suzione, crisi subentranti) sono ovviamente più frequenti nelle forme di epilessia più gravi e con associati deficit neurologici severi ed hanno un forte impatto sullo sviluppo del bambino [122].

La comorbidità neurologica più frequente nel bambino è la paralisi cerebrale spesso in rapporto di causalità e/o di bidirezionalità con l'epilessia nel contesto di quadri sindromici complessi, sovente nell'ambito delle epilessie strutturali da grave sofferenza ipossico-ischemica perinatale. Ad essa seguono, in ordine di frequenza, la cefalea ed altre patologie neurologiche congenite [114].

La maggiore prevalenza di disabilità intellettiva nei bambini con epilessia è strettamente correlata alla coesistenza di ritardo nello sviluppo psico-motorio. È stata, inoltre, rilevata una più elevata prevalenza dei disturbi dello spettro autistico e di deficit attentivo con iperattività (ADHD) nei bambini con epilessia rispetto alla popolazione generale [123].

7.3.2. Comorbidità nell'adulto

7.3.2.1. Epilessia e patologia cerebrovascolare

Nel paziente adulto la maggiore varietà e prevalenza di comorbidità potrebbe in parte essere dovuta alla maggiore esposizione a fattori di rischio diversi. Le differenze più significative tra persone con epilessia e controlli dipendono certamente dal rapporto di causalità tra patologia comorbida ed epilessia. È esempio di ciò la maggiore prevalenza della patologia cerebrovascolare nella popolazione adulta e la nota relazione di causa-effetto tra ictus ischemico e/o emorragico ed epilessia. La dislipidemia può essere un effetto indesiderato di alcuni farmaci antiepilettici e contribuire all'aumento del rischio cerebrovascolare nelle persone con epilessia [124, 125]. Pertanto, la scelta del farmaco antiepilettico più opportuno deve considerare in maniera oculata questo aspetto. Tra le comorbidità vascolari, un'associazione condivisa, per fattore di rischio comune, potrebbe essere presente tra diabete mellito di tipo I ed epilessia, probabilmente dovuta alla presenza di anticorpi specifici (anti glutammato decarbossilasi, anti GAD) riscontrati in circa l'80% di persone con diabete mellito ed in oltre il 6% delle persone con epilessia [126]. Un elevato carico lesionale vascolare cerebrale rappresenterebbe, poi, un fattore di rischio comune tra epilessia e decadimento cognitivo [127].

7.3.2.2. Comorbidità cardiovascolare

Le comorbidità cardiovascolari, comuni nelle persone con epilessia, possono stabilire con la patologia di base rapporti diversi potendo essere patologie concomitanti, manifestarsi durante le crisi o esserne l'immediata conseguenza (e dunque appartenere al fenotipo clinico del tipo di epilessia) o rappresentare l'effetto collaterale di alcuni farmaci antiepilettici [128]. In particolare, è ampiamente descritta, in letteratura, una correlazione tra disturbi del ritmo e della conduzione cardiaca ed epilessia [129]. La tachicardia sinusale è il pattern ictale più comune, potendo osservarsi nell'80% di tutte le crisi e nell'82% delle persone con epilessia. Essa è generalmente asintomatica ma verificabile, durante la registrazione EEG, al contemporaneo

monitoraggio elettrocardiografico [130]. Bradicardia e blocco atrio-ventricolare fino all'asistolia sembrano essere più frequenti nelle epilessie focali temporali. Generalmente sono fenomeni autolimitantesi ma possono, nei casi più gravi, esitare in perdita di coscienza con caduta e, quando frequenti, richiedere l'impianto di pacemaker per ridurre il rischio [131]. Tachicardia e fibrillazione ventricolare sono, invece più rare e pressoché esclusivamente post-ictali (o post-critiche), potendo conseguire a crisi generalizzate tonico-cloniche.

I meccanismi eziopatogenetici alla base di tali fenomeni e le loro relazioni con l'epilessia sono, ad oggi, dibattuti e non completamente chiariti. L'asistolia ictale (o critica) potrebbe risultare dall'attivazione diretta di network autonomici durante la crisi (corteccia cingolata, amigdala) [132]; un altro meccanismo proposto vedrebbe nel rilascio di catecolamine indotto dalla crisi il *primum movens* di una eccessiva risposta reattiva vasovagale con conseguenti vasodilazione e cardioinibizione [133]. L'attivazione della formazione reticolare troncoencefalica da parte di una crisi a primitiva partenza corticale, potrebbe spiegare l'asistolia post-ictale, contrariamente alla precedente, più frequente nelle crisi generalizzate tonico-cloniche mentre, alla base delle aritmie ventricolari pare esserci, comunque, una patologia cardiaca preesistente [134]. L'associazione tra aritmie cardiache ed epilessia potrebbe, inoltre, riconoscere anomalie genetiche comuni: mutazioni dei geni codificanti per canali ionici del sodio, del potassio e del calcio, sono responsabili sia di disturbi del ritmo cardiaco (sindrome del QT lungo da mutazione SCN5A, tachicardia ventricolare polimorfa da mutazione RYR2) che di specifiche sindromi epilettiche (S. di Dravet da mutazione del gene SCN1A, epilessie da mutazione di SCN5A, SCN8A, KCNA1, ecc) [135-137].

Riconoscere e considerare la comorbidità tra epilessia e patologia cardiovascolare è importante proprio per l'azione di alcuni farmaci antiepilettici sui canali ionici (farmaci ad azione sodio-bloccante): se da una parte la terapia farmacologica potrebbe aggravare un'aritmia concomitante o essere addirittura controindicata, dall'altra potrebbe essa stessa causare il disturbo del ritmo rendendolo, così, una comorbidità risultante [138]. In presenza di cardiopatia preesistente nota o sospetta o di farmaci a rischio, una valutazione cardiologica ed elettrocardiografica sarebbe mandatoria.

7.3.2.3. Crisi epilettiche e decadimento cognitivo

Il decadimento cognitivo, nei suoi vari gradi di gravità e nelle diverse eziologie, rappresenta una delle cause più comuni di disabilità nell'anziano. La causa più frequente è la malattia di Alzheimer che rappresenta il 50-70% di tutti i casi di demenza [139].

È noto che persone con decadimento cognitivo (malattia di Alzheimer, demenza fronto-temporale, malattia a corpi di Lewy) hanno un più alto rischio di crisi epilettiche [140] e, di contro, alcune persone con crisi epilettiche ricorrenti hanno un più elevato rischio di compromissione cognitiva rispetto alla popolazione generale. Le crisi epilettiche e lo stato confusionale post-critico avrebbero un impatto negativo sulle performance cognitive, contribuendo al loro peggioramento nelle persone con malattia di Alzheimer. [141] Sebbene non vi siano, in letteratura, dati sulla precisa prevalenza di crisi epilettiche nella malattia di Alzheimer (valutazione complicata anche da una maggiore occorrenza di crisi non motorie spesso misconosciute in questo gruppo di pazienti), diversi studi hanno documentato che la malattia di Alzheimer può ritenersi un fattore di rischio per lo sviluppo di crisi epilettiche in persone predisposte [142]. Tale predisposizione sarebbe fortemente dipendente da fattori genetici e cromosomici (maggiore comorbidità nelle persone con forme familiari di malattia di Alzheimer e in quelli con sindrome di Down) [143]. L'EEG potrebbe essere uno strumento diagnostico di grande ausilio nel riconoscimento di attività intercritica patognomica nei casi dubbi e/o sottodiagnosticati.

7.3.2.4. Epilessia e tumori

Un chiaro rapporto di causalità vige tra neoplasie cerebrali primitive e secondarie ed epilessia: tra le forme primitive, i tumori neuroepiteliali (gangliogliomi, DNET, glioma angiocentrico) hanno la più elevata incidenza di crisi epilettiche riportate (80-100%), seguiti dai gliomi di basso grado (60-85%) e dal glioblastoma (30-60%) [144, 145]. Nei meningiomi, invece, più tipici dell'età avanzata, la frequenza delle crisi epilettiche è stimata tra il 29 e il 67% [146]. La comorbidità oncologica è di fondamentale importanza per la strategia di trattamento sia chirurgico - consigliato, quando e dove possibile, per i tipi altamente epilettogeni – che farmacologico specie considerando le interazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche tra farmaci antiepilettici e chemioterapici e l'impatto sulle funzioni cognitive.

7.3.2.5. Epilessia e dolore

Le condizioni di dolore cronico, tra cui emicrania e fibromialgia, potrebbero essere correlate all'inattività fisica, più prevalente negli adulti con epilessia rispetto alla popolazione generale [147], o a condizioni specifiche quali, ad esempio, i dolori ossei conseguenti alle cadute ripetute durante le crisi epilettiche.

Sebbene ad oggi non sia stato dimostrato un chiaro rapporto di causalità (eccetto per la cefalea post-critica), un'associazione tra emicrania ed epilessia, indipendente dal tipo di crisi, dall'età di esordio e dall'eziologia, è riportata in letteratura e le analogie tra queste due patologie, spesso comorbide, sono numerose [148].

Le crisi epilettiche e gli attacchi di emicrania sono episodici e, dunque, limitati nel tempo; entrambi sono espressione di anomalie nell'eccitabilità neuronale e sono spesso trattati con gli stessi farmaci (alcuni farmaci antiepilettici sono di comune utilizzo nella pratica clinica per la profilassi dell'emicrania). Inoltre, sono state riportate possibili associazioni genetiche tra le due patologie: alcune forme di emicrania emiplegica familiare (malattia caratterizzata principalmente da attacchi di emicrania ed emiplegia, con trasmissione mendeliana autosomica dominante) annoverano nel fenotipo clinico le crisi epilettiche [149] e alcuni studi riportano una maggiore prevalenza di emicrania nei familiari di individui con epilessia a punte centro-temporali [150], suggerendo una suscettibilità genetica condivisa tra le due forme.

7.3.2.6. Altre comorbidità

Sebbene riportata in numerosi studi [151], la comorbidità tra epilessia ed asma non trova stringenti rapporti di associazione. Una spiegazione speculativa potrebbe essere data dalla maggiore esposizione agli allergeni domestici, dovuta all'inattività prevalente nelle persone con epilessia rispetto alla popolazione generale, e all'atopia conseguente.

Più stretta sembra, invece, essere l'associazione tra epilessia e sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (OSAS) essendo la prevalenza di queste ultime maggiore nelle persone con epilessia rispetto alla popolazione generale [152].

Anche se non vi sono dati certi circa l'eventuale peggioramento e/o la comparsa di crisi epilettiche nel paziente adulto-anziano con OSAS, il trattamento della patologia comorbida potrebbe contribuire alla riduzione della frequenza delle crisi notturne [153]. È noto, infatti, che l'OSAS, interrompendo il sonno, ne comporti una deprivazione cronica che potrebbe fungere da fattore scatenante per le crisi epilettiche. Inoltre l'OSAS è un fattore di rischio per numerose altre comorbidità, tra cui disturbi dell'umore e disfunzione cognitiva, ipertensione, malattie cardiovascolari, disordini metabolici e morte improvvisa. È stato dimostrato, in un recente studio sulla correlazione tra epilessia ed OSAS, presentato nel 2017 al congresso dell'American Epilepsy Society, che le persone trattate con cPAP avrebbero una prognosi clinica migliore, in termini di riduzione significativa della frequenza delle crisi, rispetto a quelli non trattati, probabilmente perché il

trattamento dell'OSAS consolida il sonno, riducendo i risvegli ed eliminando le desaturazioni di ossigeno che potrebbero esacerbare l'epilessia [154].

L'iposodiemia, tale per valori di sodio plasmatico inferiori a 136 mEq/dl [155] rappresenta una comorbidità abbastanza frequente nelle persone con epilessia rispetto alla popolazione generale ed è per lo più da ritenersi iatrogena in quanto effetto avverso della terapia con alcuni farmaci della classe delle dibenzazepine (carbamazepina, oxcarbazepina, ed eslicarbazepina acetato). Il risvolto clinico di tale condizione dipende dalla sua entità e dalla rapidità con cui si instaura, potendo includere forme asintomatiche e forme più gravi con peggioramento delle crisi, disturbi comportamentali e della vigilanza fino al coma. [156, 157] La diagnosi e la tempestiva correzione della natriemia sono importanti ai fini della prognosi.

La patologia ossea, intesa come maggiore suscettibilità all'osteopenia/osteoporosi e, quindi, al rischio di frattura, sembra essere correlata all'utilizzo di alcuni farmaci antiepilettici, induttori enzimatici e non, con effetti sul metabolismo osseo [158].

7.3.2.7. Epilessia e comorbidità neuropsichiatrica

Le comorbidità neuropsichiatriche sono tra le più frequentemente riportate nelle persone con epilessia. Tra queste la depressione, l'ansia, l'ADHD, il disturbo bipolare ed alcuni disturbi del movimento sono le più frequenti. Tra i disturbi del movimento, il tremore potrebbe essere attribuito, almeno in parte, all'uso di alcuni farmaci antiepilettici (acido valproico), specie a elevate concentrazioni plasmatiche. Una spiegazione alternativa lo vedrebbe correlato alla compromissione neurovascolare di specifiche strutture cerebrali (nuclei della base) come esito. Non è, tuttavia, da escludere la possibilità che alcune segnalazioni di "tremore" riflettano in realtà la presenza di clonie durante una crisi epilettica focale motoria [159].

La comorbidità psichiatrica più comune è la depressione che potrebbe essere correlata a fattori psico-sociali o riconoscere una base neuro-biologica. Sebbene vari studi abbiano dimostrato una relazione di causalità tra epilessia e depressione, essendo la diagnosi di quest'ultima spesso successiva all'esordio dell'epilessia, alcuni più recenti riportano un maggiore rischio di epilessia nelle persone con depressione suggerendo una relazione bidirezionale tra le due patologie, il che suggerisce un meccanismo patogenetico in parte comune.[160] Il link neurobiologico tra epilessia e depressione includerebbe alterazioni della trasmissione GABAergica, serotoninergica o dopaminergica, l'ipertono adrenergico, ed eventuali anomalie strutturali delle aree deputate all'appropriatezza dei comportamenti e alla regolazione del tono dell'umore (specie frontali e limbiche) [161].

Una plausibile spiegazione del rapporto di causalità tra epilessia e depressione è da ricercare nell'impatto dell'epilessia su vari aspetti della vita della persona con epilessia quali l'autonomia, il lavoro, la guida dei veicoli e le relazioni sociali e delle limitazioni connesse: da ciò si evince che la depressione possa essere in parte correlata alla frequenza delle crisi epilettiche nonostante le forme di epilessia farmaco-resistente non rappresentino la condizione indispensabile alla sua occorrenza.

Anche il disturbo ansioso nei suoi vari aspetti (attacchi di panico, fobia, ansia non altrimenti specificata, disturbo ossessivo-compulsivo, disturbo post-traumatico da stress) risulta prevalente nelle persone con epilessia rispetto alla popolazione generale ed è spesso sottostimato. La pronta diagnosi di depressione e ansia, tramite validate scale di valutazione, è indispensabile considerando il forte impatto sulla qualità della vita di queste condizioni comorbide [162, 163] e l'eventuale aggiustamento della terapia antiepilettica di base, dati i noti effetti di alcuni farmaci antiepilettici sull'umore. [164] Non è da dimenticare, poi, che ansia, depressione e disturbi del comportamento costituiscono parte della semeiologia clinica di alcuni tipi di crisi,

potendo rientrare nel corollario dei sintomi premonitori (irritabilità, ansia, flessione del tono dell'umore che incorrono almeno 30 minuti prima della crisi) o postumi alla crisi (disforia, depressione, psicosi post-ictale) [165].

7.3.3. Comorbidità e genere

Il problema della correlazione tra genere, tipo di epilessia e sue comorbidità è da sempre molto dibattuto. I disturbi del ciclo mestruale sono più frequenti nelle donne con epilessia rispetto alla popolazione generale: essi comprendono amenorrea (assenza di mestruazione per almeno 6 mesi), oligomenorrea (intervallo tra i cicli > 32 giorni), irregolarità mestruale e metrorragia. I cicli anovulatori sono associati ad una maggiore frequenza di crisi epilettiche [166]. I disturbi del ciclo mestruale interessano 1/3 delle persone con epilessia rispetto al 12-14% della popolazione generale [167].

La più comune comorbidità endocrinologica nelle donne con epilessia è la sindrome dell'ovaio policistico che interessa il 10-20% delle donne con epilessia rispetto al 5-6% della popolazione generale e tale dato acquista ulteriore importanza in riferimento alla sua correlazione con emicrania, diabete mellito, comorbidità cardiovascolare e neoplasie femminili. La sindrome dell'ovaio policistico è alcune volte attribuibile all'esposizione a valproato ma può essere anche una condizione comorbida ad alcuni tipi di epilessia nella donna [168]. L'epilessia nella donna può avere, inoltre, un impatto sulle funzioni sessuali (libido, orgasmo, dispareunia) probabilmente maggiore nelle forme con coinvolgimento delle aree limbiche ed ipotalamiche [169] oltre che dovuto alle conseguenze psicosociali della malattia in sé. Alcuni farmaci antiepilettici hanno interazioni farmacocinetiche con farmaci estroprogestinici, potendo ridurre l'efficacia dei contraccettivi orali mentre, per ragioni analoghe, la gravidanza può comportare alterazioni nella farmacocinetica di alcuni farmaci antiepilettici, riducendone i livelli plasmatici: ciò può condurre a recidiva e esacerbazione delle crisi epilettiche [170].

Un ponderato bilancio rischio-beneficio si rende necessario nel trattamento delle crisi epilettiche nelle donne in età fertile. Rispetto alla popolazione generale, i nati da madri con epilessia hanno un rischio di anomalie congenite 2-3 volte maggiore (3-9%). Tra i farmaci antiepilettici di uso comune, l'acido valproico ed il fenobarbitale sono associati ad una maggiore incidenza di malformazioni fetali, specie se utilizzati ad alte dosi [171].

Un calo della libido e/o della vis è stato riportato in circa il 20% degli uomini con epilessia, valutati mediante questionari standardizzati [172], ed alcuni studi riportano una frequenza anche più elevata. Anche se anomalie della morfologia, della motilità e della conta degli spermatozoi sono state riportate in circa il 90% delle persone con epilessia [173], una riduzione della fertilità è stata identificata per lo più in persone con epilessia ad esordio prima dei 10 anni di età [174]. Le cause delle disfunzioni riproduttive e sessuali possono essere attribuibili, a seconda dei casi, allo stress psicosociale, agli effetti dei farmaci antiepilettici, o all'epilessia in sé.

Lo stress comporta una iperattivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e conseguente ipertono adrenergico che interferisce con le funzioni riproduttive.

Alcuni farmaci antiepilettici, in particolare gli induttori degli enzimi epatici, sopprimono la sintesi di testosterone, aumentano il legame di quest'ultimo con le proteine di trasporto (SHBG) ed incrementano i livelli sierici di estrogeni (probabilmente per aumentata attività dell'enzima aromatasi) con conseguente riduzione della produzione di gonadotropine ed ipogonadismo [175].

Il sistema limbico ha un ruolo fondamentale nella funzione endocrina e riproduttiva: persone con epilessia ad origine da questa struttura e da quelle ad essa collegate, hanno una probabilità maggiore di sviluppare comorbidità della sfera sessuale come dimostrato anche dai minori livelli sierici di testosterone riscontrati nelle persone con epilessia temporale rispetto ad altre forme focali di epilessia [176].

FATTI IMPORTANTI

- La gestione delle comorbidità rappresenta un problema importante nella persona con epilessia considerato il loro peso epidemiologico e socioeconomico e l'impatto sulla prognosi e sulla qualità di vita.
- La diagnosi delle comorbidità è di grande ausilio nel trattamento delle persone con epilessia, consentendo una scelta terapeutica personalizzata e volta a ridurre il più possibile il rapporto rischio-beneficio. L'individuazione dei fattori di rischio e degli eventuali meccanismi causali e comuni tra epilessia e comorbidità contribuisce all'ottimizzazione del trattamento anche per la messa in atto di strategie preventive opportune.
- Una informazione quanto più possibile oggettiva ed adeguata in merito, tra il personale medico e le persone con epilessia è auspicabile per una stima precisa delle comorbidità, evitando errori diagnostici.

CAPITOLO 8: COME TRATTARE LE EPILESSIE

8.1. Il trattamento farmacologico

Il primo approccio alla terapia dell'epilessia è basato sull'utilizzo di farmaci denominati 'antiepilettici' anche se l'efficacia di questi farmaci è limitata al controllo dei sintomi (le crisi) e non influisce sull'eziologia alla base della malattia. Fino al 1990 erano a disposizione del clinico soltanto pochi farmaci (ad oggi definiti come "tradizionali" o "di prima generazione"), mentre successivamente sono entrate in commercio numerose altre molecole (ad oggi definite "antiepilettici di seconda generazione").

Il trattamento farmacologico è indicato solo dopo attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio. In genere, l'indicazione al trattamento sussiste dopo che siano occorse almeno due crisi, ma in alcuni casi un trattamento può essere giustificato anche dopo una sola crisi mentre in altri casi (ad esempio, nelle epilessie rolandiche, soprattutto se le crisi sono esclusivamente notturne) esso può non essere indicato neppure dopo crisi multiple.

Premessa fondamentale per la buona riuscita del trattamento è l'affidabilità e la collaborazione della persona con epilessia e dei suoi familiari. La terapia, infatti, deve essere in genere protratta per alcuni anni e talvolta per tutta la vita, senza alcuna interruzione, e con un'assunzione dei farmaci ad intervalli regolari.

La terapia viene di regola iniziata con un singolo farmaco, scelto sulla base delle caratteristiche individuali, quali il tipo di crisi e di sindrome, la causa della malattia, il sesso, l'età, l'eventuale presenza di comorbidità e l'eventuale assunzione di terapie concomitanti. La posologia del farmaco viene incrementata gradualmente (fase di titolazione) sino a raggiungere la dose iniziale di mantenimento. La durata della fase di titolazione varia notevolmente in base al tipo di farmaco (per alcuni farmaci un lento incremento posologico è necessario per prevenire importanti effetti collaterali) e alle esigenze particolari del paziente. L'impiego di farmaci che richiedono una lenta titolazione non è generalmente indicato ove sia necessario ottenere una piena efficacia clinica in tempi rapidi.

Una volta definita la posologia iniziale di mantenimento, ulteriori eventuali aggiustamenti della dose sono effettuati sulla base della risposta clinica (controllo delle crisi ed eventuali effetti avversi). In taluni casi la misurazione dei livelli di farmaco nel sangue può facilitare gli aggiustamenti posologici.

L'obiettivo primario della terapia è il controllo completo delle crisi in assenza di effetti collaterali che possano interferire negativamente con la qualità di vita. Ove tale obiettivo non sia raggiungibile, il trattamento sarà mirato a stabilire il miglior compromesso tra la riduzione della frequenza e della gravità delle crisi ed il carico di effetti collaterali associati all'impiego dei farmaci. Ad oggi, esistono oltre 30 farmaci antiepilettici ([Tabella 12](#)) ed è importante che la ricerca possa continuare per sviluppare farmaci ancora più efficaci o dotati di minori effetti collaterali.

Tabella 12 - Elenco dei farmaci antiepilettici disponibili in Italia [113]

Principio attivo
acido valproico (valproato di sodio)
brivaracetam
carbamazepina
clobazam
clonazepam
diazepam
eslicarbazepina acetato
etosuccimide
everolimus*
felbamato
fenitoina
fenobarbitale
gabapentin
lacosamide
lamotrigina
levetiracetam
lorazepam
midazolam
oxcarbazepina
perampanel
pregabalin
primidone
rufinamide
stiripentolo
tiagabina
topiramato
vigabatrin
zonisamide

Le modalità ottimali di gestione della terapia sono state oggetto di diverse revisioni sistematiche e linee guida, alcune delle quali sono menzionate nella sezione sottostante. Una revisione sistematica delle linee guida relative alla gestione di persone con epilessia è stata recentemente pubblicata dalla ILAE [177].

8.1.1. Revisione sistematica delle evidenze ILAE

Nel 2013, la ILAE ha pubblicato un aggiornamento delle evidenze in merito all'efficacia a lungo termine dei farmaci antiepilettici di prima linea nei casi di nuova diagnosi o non precedentemente trattati [177]. Lo studio ha preso in considerazione 64 trial randomizzati controllati e 11 meta-analisi. Il livello di evidenza è stato analizzato per tutte le tipologie di crisi e di sindromi. L'analisi ha evidenziato importanti carenze metodologiche nella maggior parte degli studi sinora condotti e gravi carenze di evidenze sull'efficacia clinica dei diversi farmaci in numerose forme di epilessia, soprattutto nelle epilessie generalizzate e nelle encefalopatie epilettiche.

8.1.2. Linee guida NICE e SIGN

Due organizzazioni del Regno Unito, il *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) [178] e lo *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) (72b) hanno emesso delle linee guida sulla gestione, compreso il trattamento, della persona con epilessia. Le Linee guida britanniche sottolineano l'importanza del coinvolgimento della persona con epilessia nelle decisioni relative alla terapia e al piano integrato di gestione, concordato dal team multispecialistico con la famiglia, tenuto conto delle problematiche legate allo stile di vita. Un ruolo chiave nella gestione delle persone con epilessia viene riconosciuto agli infermieri specializzati in questa patologia, che supportano i vari specialisti nella presa in carico, facilitando l'accesso della persona ai servizi elargiti dalla comunità e dal sistema sanitario e fornendo informazioni utili e concrete a chiunque si interfacci con questa patologia.

8.1.3. Linee guida LICE

La Lega Italiana Contro L'Epilessia (LICE) fornisce più tipologie di Linee guida finalizzate al miglioramento e alla standardizzazione dell'assistenza delle persone con epilessia e dei loro familiari [179].

- **Le Linee guida per la diagnosi e la terapia della prima crisi epilettica** [180] definiscono l'epilessia, le differenti tipologie di crisi conosciute e l'approccio alla persona con prima crisi epilettica, distinguendo due diversi contesti temporali, al momento dell'osservazione medica o se riferita anamnesticamente.
- **Le Linee guida per il trattamento dello stato di male epilettico (SE) convulsivo nei bambini** [181] e quelle per il trattamento dello SE nell'adulto [182] disciplinano la terapia farmacologica sulla base dello stadio dello SE: iniziale, definito e refrattario.
- **Le Linee Guida LICE per la sospensione dei farmaci antiepilettici** [183] sono state redatte allo scopo di aiutare i medici nella loro pratica clinica in merito alla decisione di sospendere o proseguire il trattamento antiepilettico nelle persone che abbiano raggiunto un prolungato periodo di libertà da crisi. Le raccomandazioni sono state elaborate tenendo conto dei vari fattori che caratterizzano l'individuo, tra cui durata del periodo libero da crisi dopo l'inizio del trattamento, *pattern* elettroencefalografico al momento della sospensione, eziologia dell'epilessia, tipo di crisi, familiarità per epilessia, sindrome epilettica, frequenza delle crisi prima della remissione, durata della fase attiva di malattia, loro combinazioni e durata del periodo di monitoraggio della persona con epilessia dopo la sospensione del trattamento.

- **Le Linee Guida su Epilessia e Vaccinazioni [184]** formulate in cooperazione con SINP, SINPIA e SIP al fine di certificare che non esistono controindicazioni alla vaccinazione per persone con malattie neurologiche e in particolare con epilessia. Il documento nasce per far fronte al frequente timore di vaccinare bambini affetti da malattie neurologiche, ritenendo che la vaccinazione possa causare un aggravamento della condizione di base o che i presunti rischi da vaccinazione siano, in questi casi, superiori rispetto alla popolazione generale.
- **L' Health Technology Assessment sulla Gestione delle Epilessie Farmacoresistenti** mette in luce la diffusa sottostima delle tariffe e la conseguente mancata remuneratività delle diverse tipologie di interventi chirurgici [77].
- Nel documento LICE sui **Percorsi Diagnostico-Terapeutici in chirurgia dell'epilessia [185]**, la commissione per la chirurgia dell'epilessia della LICE propone una sintesi delle tecniche utilizzate e delle metodologie di studio.

8.1.4. Linee guida Regione Toscana

Le Linee guida della Regione Toscana per la diagnosi e il trattamento dell'epilessia, pubblicate sotto l'egida del Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG) dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), riportano le raccomandazioni di un gruppo di esperti nazionali sul trattamento farmacologico in relazione al tipo di crisi e/o sindrome epilettica. [57].

Lo scopo di queste linee guida è quello di fornire agli operatori sanitari e alle persone con epilessia un accesso rapido alle informazioni sull'epilessia. Nel documento si approfondiscono diverse tematiche, dall'epidemiologia della malattia alla diagnosi con individuazione della tipologia di epilessia e dell'appropriato protocollo terapeutico, incluse tutte le indagini neurofisiologiche, di neuroimmagine e di laboratorio e la valutazione neuropsicologica, oltre a fornire indicazioni in merito alla terapia farmacologica e non farmacologica disponibile (chirurgica e altro). Inoltre, nella parte conclusiva del documento vengono trattati i temi delle crisi acute, degli stati di male epilettici, delle comorbidità psichiatriche e degli aspetti sociali. Per quanto riguarda quest'ultimo punto, le linee guida dedicano una dettagliata trattazione ai modelli di assistenza, alle problematiche sociali, lavorative e medico legali.

8.1.5. Linee guida MEYER/SINPIA

Le Linee guida relative al trattamento dell'epilessia in età pediatrica promosse dalla Società Italiana di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza (SINPIA) e dall'Azienda Ospedaliero Universitaria Meyer di Firenze sono state redatte sulla base di quanto riportato nelle Linee guida NICE del 2012, aggiornate sulla base della letteratura comparsa nel triennio successivo alla loro redazione e rivolte a tutti gli operatori sanitari coinvolti nella scelta, nella somministrazione e nel monitoraggio dei trattamenti in età pediatrica. Tale documento, che contiene raccomandazioni per l'uso appropriato di farmaci in età pediatrica, è stato sviluppato nel corso di circa tre anni di lavoro a cui hanno partecipato numerose società scientifiche e associazioni laiche di riferimento. In queste linee guida le crisi epilettiche vengono differenziate in focali (di nuova diagnosi e farmacoresistenti), generalizzate tonico-cloniche, di assenza, miocloniche, toniche e atoniche. Per ognuna di queste forme è stata, poi, delineata la terapia farmacologica più appropriata ed efficace da seguire [186].

8.1.6. La farmacoresistenza

La ILAE ha recentemente definito la “farmacoresistenza” come la persistenza delle crisi nonostante l’impiego di almeno due farmaci appropriati per il tipo di epilessia, somministrati a dosi corrette e per un adeguato periodo, in monoterapia o in associazione. Attualmente il fenomeno interessa circa un terzo delle persone affette da epilessia. Come già ricordato, farmacoresistenza non è sinonimo di intrattabilità, per cui è possibile che una persona classificata come farmacoresistente secondo la definizione corrente divenga libera da crisi con un altro farmaco non assunto in precedenza, oppure con altre forme di terapia. Esistono anche forme di epilessia che possono andare incontro a risoluzione spontanea, oppure forme caratterizzate da alternanza di periodi di farmacoresistenza e di remissione.

In ultimo è bene ricordare che esiste una farmacoresistenza “falsa”, dovuta cioè a diagnosi errata, a scelta inadeguata del farmaco e/o delle sue dosi, o ad assunzione non regolare della terapia.

8.1.7. Interazioni con altri farmaci

Le interazioni con farmaci di uso comune, con indicazione diversa dall’epilessia, sono di particolare importanza sia nelle monoterapie che nelle politerapie antiepilettiche, visto che possono risultare in inefficacia o in effetti avversi. In particolare, alcuni farmaci antiepilettici (quali carbamazepina, fenitoina e fenobarbitale) sono induttori degli enzimi epatici e pertanto aumentano l’eliminazione metabolica di altre molecole, con conseguente riduzione della concentrazione plasmatica e quindi dell’attività. Questo può avvenire anche con altri farmaci come contraccettivi orali, anticoagulanti, antipsicotici, antidepressivi e, infine, anche con composti endogeni [187]. L’acido valproico, al contrario, inibisce il metabolismo di alcuni farmaci [187] causandone un aumento della concentrazione.

Il profilo di tollerabilità varia da farmaco a farmaco, con antiepilettici che presentano una minore probabilità di indurre o di inibire l’attività degli enzimi. Resta tuttavia indispensabile la valutazione delle possibili interazioni e, in alcuni casi, il monitoraggio dei livelli plasmatici dei farmaci.

8.1.8. Sostituzione con farmaci generici

Il Position Paper dell’American Epilepsy Society (AES) pubblicato nel 2016 riconosce che sono stati completati studi prospettici di elevata qualità sulla sostituibilità di farmaci antiepilettici, i cui risultati non hanno rilevato differenze in bioequivalenza e biodisponibilità nella sostituzione del prodotto originatore con il proprio generico [188]. Pertanto, l’AES approva la sostituzione dei farmaci originatori con i relativi generici sia negli adulti sia nei bambini, perché garantiscono la stessa efficacia, generando importanti risparmi in termini di spesa [188]. In Italia il SSN rimborsa il prezzo del prodotto a più basso costo imponendo alla persona con epilessia il pagamento di una quota di compartecipazione. In Italia, pertanto il passaggio da un farmaco originatore al relativo generico non genera risparmi per il SSN, ma comporta una spesa per il paziente.

In particolare, nel caso della lamotrigina sono stati condotti due importanti studi di bioequivalenza con dati di *real life*. Il primo studio noto come BEEP (*BioEquivalence in Epilepsy Patients*) ha dimostrato la bioequivalenza del generico rispetto all’originatore, con virtuali identità delle concentrazioni plasmatiche di farmaco, anche in persone che in passato avevano lamentato problemi in seguito al passaggio dall’originatore al generico. Il secondo, noto come studio EQUIGEN (*Equivalence Among Generic Antiepileptic Drugs*), ha invece confrontato due diversi prodotti di lamotrigina generica che negli studi pre-registrativi avevano

presentato livelli estremi di biodisponibilità (verso l'alto e verso il basso) rispetto all'originatore: dopo rigorosi confronti randomizzati, lo studio ha evidenziato una perfetta bioequivalenza tra i due prodotti.

Come già menzionato, alla luce di queste evidenze il Position Paper dell'AES raccomanda l'uso dei farmaci generici e consiglia ai medici di assicurare le persone con epilessia nel momento in cui si prescrive un nuovo prodotto, spiegando loro le motivazioni della scelta e fornendo le evidenze a conferma della comprovata efficacia clinica.

8.1.9. La sospensione della terapia farmacologia

La LICE ha effettuato una revisione sistematica della letteratura volta alla stesura di una linea-guida sulla sospensione della terapia farmacologica nelle persone libere da crisi [189]. Sulla base dei dati disponibili, la possibilità di sospendere il trattamento va presa in considerazione quando siano trascorsi almeno due anni dall'ultima crisi. Un EEG anormale al momento della sospensione, la positività dell'esame neurologico, la presenza di crisi focali o un'età più avanzata all'esordio delle crisi possono facilitare la ricorrenza delle crisi. La diagnosi sindromica dovrebbe essere sempre inclusa nel processo decisionale. La sospensione deve essere lenta (almeno tre-sei mesi). In generale, comunque, la decisione di sospendere il trattamento deve essere discussa e condivisa con ciascuna persona con epilessia o i suoi familiari, tenendo in considerazione rischi e benefici della sospensione e le relative implicazioni, non solo mediche, ma anche sociali e personali di una recidiva delle crisi (per esempio, perdita del posto di lavoro o della patente di guida) [178, 183].

8.2. Chirurgia dell'epilessia

La chirurgia dell'epilessia è la strategia più efficace per il controllo delle crisi nelle persone con epilessia focale farmacoresistente, migliorando spesso anche altri aspetti, come il comportamento, le abilità cognitive e la qualità della vita [190].

La terapia chirurgica dell'epilessia è indirizzata al trattamento dei casi di epilessia focale con crisi resistenti al trattamento medico (farmacoresistenza) o con crisi controllabili solo con effetti collaterali inaccettabili.

La Commissione per la Chirurgia dell'Epilessia della LICE ha pubblicato i Percorsi Diagnostico-Terapeutici (PDT) che illustrano le tecniche e metodologie di studio pre-chirurgico e di trattamento chirurgico dell'epilessia [185]. Di seguito i punti essenziali:

- La chirurgia, nelle epilessie focali, ha lo scopo di eliminare la zona epilettogena, ossia quella regione corticale da cui originano e da cui diffondono le scariche critiche. Attualmente la chirurgia resettiva è ampiamente considerata come una valida opzione terapeutica per il trattamento dell'epilessia resistente ai farmaci.
- In casi adeguatamente selezionati, la chirurgia permette di evitare le conseguenze a lungo termine delle crisi e della terapia farmacologica (specie nell'età dello sviluppo), non solo sulla condizione di salute, ma anche sugli aspetti cognitivi, sociali, familiari e lavorativi dei pazienti. Questi aspetti devono essere valutati in ogni singolo caso, in relazione a molteplici fattori: età, presenza di eventuali lesioni anatomiche, tipo e frequenza delle crisi e grado di disabilità derivante dalle crisi.
- Nel percorso che porta alla chirurgia dell'epilessia, è imprescindibile una valutazione clinica e strumentale che sia il più accurata possibile, con ricorso a metodiche di neuroimaging e di neurofisiologia, finalizzata alla definizione della zona epilettogena sulla base delle correlazioni anatomo-elettro-cliniche.

- Se da un'approfondita valutazione pre-chirurgica non risultasse indicata una chirurgia "curativa", potranno essere presi in considerazione, a seconda dei casi, i differenti tipi di interventi "palliativi".

Attualmente gli approcci chirurgici utilizzati nel trattamento delle epilessie farmaco-resistenti sono di tre tipi: ablazioni, disconnessioni e neuromodulazione. La chirurgia "curativa", tesa all'abolizione completa delle crisi, include i primi due approcci, mentre quella "palliativa" (tesa alla riduzione della gravità e della frequenza delle crisi e il cui razionale è quello di limitare o impedire la propagazione della scarica elettrica e di diminuire l'eccitabilità neuronale sopprimendo sistemi facilitanti o esaltando sistemi inibenti) comprende la neuromodulazione, come anche la callosotomia, la transezione subpiale multipla e la stimolazione cerebrale profonda (DBS: *Deep Brain Stimulation*) [185].

Gli effetti avversi della terapia chirurgica (<5% dei casi) comprendono complicanze neurologiche, comorbidità transitorie o permanenti, e disturbi neuropsicologici o psichiatrici. Raramente si evidenziano crisi di nuova insorgenza [185].

8.2.1. Chirurgia curativa

Le strategie di chirurgia curativa sono le seguenti:

- Resezione individualizzata.
- Resezione standardizzata.
- Disconnessione individualizzate.
- Chirurgia extra-temporale.

La resezione individualizzata è la tecnica attraverso cui viene asportata esattamente la zona epilettogena, la cui individuazione avviene attraverso tecniche di diagnosi invasive e non. L'esito e le eventuali complicanze di questo intervento emergono dalle singole serie e sono largamente dipendenti dalla sede dell'intervento e dalla complessità del caso. Tra le metodiche di resezione individualizzata rientrano la lesionectomia, ossia l'asportazione dell'area strutturalmente alterata, la resezione sublobare, che consiste nell'asportazione di una parte del lobo coinvolto, con risparmio delle zone più eloquenti, la resezione lobare, ossia estesa ad un intero lobo cerebrale e la resezione multilobare, che interessa due o più lobi adiacenti [185].

La resezione standardizzata può essere definita come l'associazione fra una presunta localizzazione (normalmente con attribuzione di lobo) dell'origine della scarica critica ed una resezione a limiti predeterminati a prescindere dai dettagli anatomico-elettro-clinici e funzionali del caso in questione. Esempi di resezione standardizzata nelle epilessie temporali sono la lobectomia temporale antero-mesiale e l'amigdalo-ippocampectomia selettiva, eventualmente associate ad una più o meno ampia rimozione della neocorteccia temporale.

La zona corticale più frequentemente implicata nelle forme di epilessia farmaco-resistenti, è proprio quella del lobo temporale, che può essere asportata con pochi esiti permanenti. Le funzioni di un lobo temporale spesso vengono compromesse a causa dell'epilessia e della ricorrenza delle crisi. In queste forme di epilessia la chirurgia consente di ottenere la completa scomparsa delle crisi in circa il 60-70% dei casi [191]. L'epilessia temporale costituisce la forma di epilessia con la migliore prognosi chirurgica; si stima che mediamente due casi su tre siano liberi da crisi dopo l'intervento chirurgico [185, 192].

Secondo uno studio condotto da Hosoyama e colleghi nel 2017, la chirurgia resettiva nei bambini con epilessia ha un esito positivo a lungo termine. Il 76,5% dei casi, infatti, a 10 anni di follow-up post-chirurgia, non palesa crisi disabilitanti [193]. Nelle persone sopra i 50 anni, la chirurgia ha avuto esito positivo nel

controllo delle crisi nel 78% dei casi con un tasso di complicanze correlate alla chirurgia intorno al 10% (superiore a quello dei soggetti più giovani) [194].

Oltre alla resezione del lobo temporale, un altro intervento chirurgico praticabile solo in casi particolari è quello della emisferectomia, che consiste nella asportazione di uno degli emisferi cerebrali, con un esito di circa l'80-90% di controllo delle crisi [185].

In ultimo per quanto riguarda la disconnessione individualizzata, si tratta di un intervento di separazione anatomica-funzionale, anziché asportazione, del tessuto epilettogeno per il quale viene preservata la vascolarizzazione. Questo tipo di intervento è nato con l'obiettivo di ridurre le complicanze degli interventi di emisferectomia, assumendo che la disconnessione di una determinata struttura è funzionalmente equivalente alla sua rimozione. Per quanto riguarda l'esito della disconnessione, il numero di questi interventi è ancora molto limitato e ciò impedisce di disporre di dati consolidati, tuttavia in linea teorica, i risultati di queste procedure dovrebbero ricalcare quelli dei corrispondenti interventi resettivi mentre le complicanze dovrebbero essere più contenute. Infine, una specifica disconnessione è rappresentata dalla emisferotomia, un'alternativa alla emisferectomia che consiste nella disconnessione dell'emisfero epilettogeno dalle strutture sottocorticali [185].

Dal 2001, anno di pubblicazione del primo trial randomizzato sul trattamento chirurgico delle epilessie del lobo temporale [195], molta attenzione è stata posta sulla differenza degli esiti a seconda che la lesione sia localizzata nelle strutture temporo-mesiali o in altre sedi.

Una recente metanalisi ha evidenziato che la chirurgia del lobo temporale può portare a libertà dalle crisi nel 72-91% dei casi, rispetto al 54-60% dei casi per quella extratemporale [196]. La ragione di questa discrepanza risiede principalmente in due fattori: l'eziologia dell'epilessia e la capacità di rimuovere completamente la causa dell'epilessia. Nelle chirurgie del lobo temporale, la sclerosi dell'ippocampo e i tumori di basso grado sono i rilievi istologici più frequenti [197] ed entrambe queste eziologie hanno un esito post-chirurgico eccellente con una probabilità di libertà dalle crisi dell'80-90% [198, 199]. Nelle epilessie extratemporali, ed in particolare in quelle pediatriche, invece le displasie corticali focali rappresentano la causa principale che porta alla chirurgia [197]. Questa eziologia, tuttavia non rappresenta un "universo" uniforme, ma sottende substrati completamente diversi. Le displasie corticali di tipo I, caratterizzate da alterazioni dell'organizzazione corticale, rappresentano probabilmente un gruppo eterogeneo di eziologie, in cui la difficoltà principale sta nel definire la loro estensione soprattutto in rapporto alle aree funzionali del cervello. L'esito chirurgico in queste forme raramente supera il 50% di possibilità di libertà dalle crisi [200]. Al contrario, le displasie di tipo II, caratterizzate dal punto di vista istopatologico dalla presenza di neuroni dismorfici e/o cellule balloniformi, vengono oggi considerate come una sindrome specifica per l'uniformità nella presentazione clinica e con buona prognosi dopo l'intervento chirurgico (72% dei casi) [201].

All'eterogeneità eziologica delle epilessie extratemporali si associa una maggiore difficoltà di stabilire le correlazioni tra sede di origine della sintomatologia critica e area in cui risiede l'alterazione anatomica. La semiologia delle crisi è molto più polimorfa e solo recentemente un'analisi più dettagliata delle crisi ha permesso di meglio definire le caratteristiche delle crisi ad esordio dal lobo frontale [202] e parieto-occipitale [203]. Esistono anche fattori più strettamente chirurgici legati agli esiti meno favorevoli della chirurgia extratemporale:

- le displasie corticali non sempre sono visibili alla RMN,
- gli interventi non sono standardizzati come nel lobo temporale (resezione temporale anteriore) ma devono essere personalizzati al singolo caso,

- le aree altamente funzionali del linguaggio, motorie o visive si trovano spesso in vicinanza della zona epilettogena, rendendo spesso necessaria una resezione parziale che è un fattore prognostico negativo per quanto concerne la probabilità di ottenere la libertà dalle crisi dopo l'intervento.

L'insieme di questi dati delinea le difficoltà attuali e caratterizza le linee di ricerca future. In tutti i centri di chirurgia dell'epilessia i maggiori sforzi sono rivolti quindi al miglioramento delle tecniche di neuroimmagine tramite l'uso di magneti ad alto campo (3 Tesla), tecniche di immagini funzionale sia per la localizzazione delle aree motorie e linguistiche (fMRI) che per lo studio dei network epilettogeni (studi di connettività) o delle aree disfunzionali mediante tecniche PET. A questo si associano numerose tecniche di analisi post-acquisizione.

Uno studio più avanzato neurofisiologico è essenziale per la definizione dei limiti della zona epilettogena anche in assenza di chiare immagini neuroradiologiche. I due esami maggiormente usati sono l'EEG ad alta densità e la stereoelettroencefalografia. Entrambe le tecniche, la prima non invasiva, la seconda con l'impianto di elettrodi a livello intracerebrale, permettono di definire meglio i circuiti che sottendono le crisi localizzandoli con estrema precisione. È pertanto, evidente che il miglioramento degli esiti post-chirurgici nelle epilessie extratemporali passa per un'analisi sempre più multidisciplinare del paziente, in centri avanzati, che possano offrire le più moderne tecnologie.

8.2.2. Chirurgia palliativa

In situazioni specifiche, quando non è possibile praticare una chirurgia curativa, si può ricorrere alla chirurgia palliativa, allo scopo di ridurre la frequenza e la severità delle crisi. [190]

I possibili interventi palliativi sono rappresentati da:

- Callosotomia
- Transezioni subpiali multiple
- Stimolazione del nervo vago (VNS)
- Stimolazione cerebrale profonda (DBS).

La callosotomia è una tecnica chirurgica, piuttosto datata, introdotta nel 1949 come modalità di divisione delle vie commisurali interemisferiche per limitare la diffusione della scarica epilettica [185]. Le indicazioni per questa tecnica sono le crisi con caduta atoniche o toniche, le crisi generalizzate tonico-cloniche, le assenze atipiche con caduta e le crisi focali con alterazione della consapevolezza. Gli studi riportano una riduzione dal 50% all'80% della frequenza delle crisi, in particolare di quelle con caduta [185]. Gli effetti collaterali sono diversi e possono dipendere dalla tecnica utilizzata: nella callosotomia completa è frequente la sindrome da disconnessione, mentre nella commissurotomia frontale e anteriore un deficit della memoria recente (solitamente lieve o transitorio). Infine, il mutismo postcallosotomia è evento a causa multifattoriale, usualmente transitorio (1-10 giorni) se si risparmia lo splenio.

Le transezioni subpiali multiple, introdotte nel 1969, consistono nella selettiva interruzione delle fibre intracorticali ad orientamento orizzontale, con preservazione dell'architettura colonnare. Questa tecnica sembra particolarmente utile per il trattamento delle epilessie focali localizzate in corrispondenza della corteccia motoria o delle aree del linguaggio. I risultati di questo approccio, prevedono deficit neurologici aggiuntivi almeno nel 25% dei casi trattati, anche se per la maggior parte con carattere transitorio [185].

Mentre nel caso della chirurgia curativa è talvolta possibile sospendere la terapia farmacologica nelle persone che sono divenute libere da crisi, la stimolazione del nervo vago (VNS, Vagus Nerve Stimulation), anche

secondo quanto riportato nelle linee guida NICE, non viene mai proposta in sostituzione del trattamento farmacologico. La VNS è, infatti, una terapia aggiuntiva, volta a ridurre la frequenza e la gravità delle crisi e a migliorare la qualità di vita di bambini, giovani ed adulti resistenti ai farmaci antiepilettici e per i quali non è indicata la chirurgia curativa [178]. Infatti, solo raramente la VNS consente di ottenere il controllo completo delle crisi. Il preciso meccanismo con cui la VNS esplica un effetto antiepilettico non è ancora completamente noto. Le evidenze della letteratura suggeriscono un'azione mediata dalle connessioni che il nervo vago ha con il nucleo del tratto solitario, da cui originano numerose proiezioni diffuse alla corteccia cerebrale, che sembrano in grado di interagire con i meccanismi di sincronizzazione e desincronizzazione dell'attività elettrica corticale.

La VNS consiste nell'impianto (in anestesia generale) in sede sottocutanea, al di sotto della clavicola sinistra, di un piccolo generatore di impulsi programmabile, connesso a elettrodi impiantati intorno al nervo vago di sinistra a livello del collo. Essendo una procedura extracranica, è gravata da un più basso rischio di complicanze rispetto ovviamente ad altre procedure più invasive e resettive intracraniche [204].

È stato riportato che l'efficacia della stimolazione vagale tende ad incrementarsi nel lungo termine (dopo mesi di stimolazione) ma non è chiaro se questo sia un effetto reale o sia invece dovuto ad altri fattori, quali ad esempio successive modificazioni dei trattamenti concomitanti.

In studi controllati in pazienti con epilessie focali farmacoresistenti, la percentuale di responder (casi con riduzione delle crisi di almeno il 50%) alla VNS è risultata pari in media al 27%, una differenza significativa rispetto alla risposta placebo (15%). La VNS può risultare efficace anche in persone con encefalopatie epilettiche e con crisi generalizzate. Solo una piccola percentuale di casi (1-5%) ottiene la completa scomparsa delle crisi. Indipendentemente dalla riduzione del numero delle crisi, molti soggetti segnalano una riduzione della durata e della gravità delle singole crisi, una minore incidenza di crisi in grappolo e di stati di male epilettici, con possibilità anche di una riduzione della posologia dei farmaci antiepilettici, ottenendo nel complesso un miglioramento delle prestazioni cognitive e della qualità della vita [205-207]. L'efficacia della VNS, così come i suoi effetti avversi, appaiono correlati all'intensità dello stimolo utilizzato. In media, circa un quarto delle persone trattate riporta raucedine ed altri effetti avversi, quali tosse, sensazione di infiammazione locale, parestesie alla gola e dolore localizzato. In particolare, in alcuni studi, i cambiamenti della voce sono riportati in percentuali che arrivano fino al 66% delle persone sottoposti a stimolo di elevata intensità [204].

In ultimo, la tecnica della stimolazione cerebrale profonda (DBS) è una procedura di recente introduzione, che si basa su un'inibizione corticale antidromica coinvolgente l'area epilettogena, nella quale è determinante la scelta del sito di stimolazione. Ad oggi sono stati approvati due tipi di approccio: l'ANT DBS in Europa e la RNS negli Stati Uniti. L'ANT DBS consiste nella stimolazione del complesso nucleare anteriore del talamo, area chiave sia per la modulazione dell'eccitabilità talamo-corticale in generale, sia per la modulazione dei circuiti a livello del sistema limbico. Tale approccio si è dimostrato efficace in una discreta percentuale di casi ed i risultati sono stati confermati da uno studio controllato (SANTE), con benefici sia in termini di riduzione della frequenza/severità delle crisi che di miglioramento della QoL osservati fino a due anni dopo l'impianto dello stimolatore [208]. A differenza dell'ANT DBS e della VNS, considerate metodiche *open-loop* in cui lo stimolo viene erogato ad intervalli prestabiliti, la RNS DBS (Responsive Neurostimulation) è una tecnica *closed-loop* in cui lo stimolo viene erogato al sopraggiungere dell'attività critica. Tale tecnica è stata approvata negli USA nel 2013 come terapia aggiuntiva nei soggetti con epilessia farmaco-resistente e consiste nell'impianto di un neurostimolatore collegato a uno o due elettrodi posizionati nella zona epilettogena [209] [210].

Oltre ai nuclei talamici un altro possibile e promettente sito di stimolazione per la DBS è rappresentato dall'ippocampo, la cui stimolazione può attenuare o interrompere l'attività epilettica originante dalla regione temporale mesiale, che dà origine alla maggior parte delle crisi focali temporali con alterazione della consapevolezza [211].

8.3. Altre strategie terapeutiche

Quando le terapie farmacologiche e, ove indicate, quelle chirurgiche falliscono, è possibile ricorrere a strategie di intervento alternative che possono migliorare il controllo delle crisi e migliorare significativamente la qualità della vita di queste persone.

Tra questi interventi, quello la cui utilità risulta meglio documentata è la dieta chetogenica, che può essere particolarmente efficace in epilessie farmaco-resistenti in età pediatrica ma può risultare utile anche nell'adulto [212] [213] [214] [215]. In particolare, nella popolazione pediatrica con forme severe di epilessia la dieta chetogenica si è dimostrata capace di ridurre del 50% la frequenza delle crisi nel 40-67% dei casi [216]. Inoltre in specifiche sindromi epilettiche su base metabolica (per esempio l'epilessia secondaria a deficit di GLUT-1) la dieta chetogenica è addirittura considerata la terapia di prima scelta, risultando efficace in più dell'80% dei casi, soprattutto quando l'individuazione del deficit è precoce ed altrettanto tempestivo il trattamento [217]. Purtroppo, la dieta chetogenica, che può risultare efficace anche in emergenze come lo stato epilettico refrattario [218], è tuttora sottoutilizzata, soprattutto in Italia.

La dieta chetogenica classica consiste in un regime nutrizionale contenente un'elevata percentuale di grassi, un'adequata quota di proteine e una ridottissima quota di carboidrati, che induce nell'organismo la formazione di sostanze acide definite "corpi chetonici" (da cui il nome) come il beta-idrossibutirrato, l'acido acetacetico e l'acetone, che sembrano possedere un effetto anticonvulsivante, sia diretto che indiretto. Inoltre, la biogenesi mitocondriale aumenta durante la dieta chetogenica, e questo sembra correggere il deficit energetico che normalmente si verifica nell'epilessia cronica. Infine, l'efficacia contro le crisi potrebbe dipendere dall'utilizzo degli acidi grassi al posto dei carboidrati come substrato energetico, con conseguente riduzione dei radicali liberi dell'ossigeno ed aumento di substrati energetici come l'ATP, la creatinina e la fosfocreatina che potrebbero contribuire alla stabilità neuronale [216].

In generale la dieta chetogenica è ben tollerata dalla maggioranza dei pazienti, tuttavia, possono sopraggiungere effetti collaterali sia a breve che a lungo termine. Una recente revisione di letteratura [219] con 45 studi analizzati ha osservato che gli effetti avversi più comuni sono: disturbi gastrointestinali (40.6%), iperlipidemia (12.8%), iperuricemia (4.4%), sonnolenza (4.1%), infezioni (3.8%) e ipoproteinemia (3.8%). Per quanto riguarda gli effetti avversi gravi, come crisi respiratoria o pancreatite, la frequenza nei bambini è inferiore allo 0,5%. Nello specifico le persone che seguono la dieta chetogenica devono essere monitorate per l'osteopenia, l'uricemia, la disfunzione diastolica ventricolare destra e per i disturbi della crescita. Inoltre per la dieta chetogenica sono state segnalate anemia e neutropenia per i bambini ed alterazioni dei principali parametri ematologici: ematocrito, emoglobina, MCV e vitamina B12 [220] [221].

Le persone che osservano la dieta chetogenica devono quindi sottoporsi a visite costanti di controllo presso un centro specialistico dove operi un'équipe composta da epilettologo, dietista ed infermiere specializzato ed attenersi alle indicazioni fornite, anche per quanto riguarda i controlli di laboratorio da effettuare con regolarità. La dieta chetogenica, se fatta correttamente sotto la guida di centri dedicati, riapre una possibilità concreta per chi è farmaco-resistente. Spesso la dieta funziona in combinazione con i farmaci, ma ci sono anche molti casi nei quali i farmaci possono essere diminuiti, o addirittura sospesi. Per questo, anche in Italia

si dovrebbe fare di più per rendere la dieta chetogenica disponibile per tutti coloro che ne potrebbero beneficiare.

FATTI IMPORTANTI

- La terapia dell'epilessia si basa in primo luogo sull'impiego di farmaci antiepilettici, somministrati inizialmente in monoterapia, il cui effetto è puramente sintomatico.
- La scelta del farmaco antiepilettico va personalizzata sulla base delle caratteristiche individuali quali il tipo di crisi e di sindrome, la causa della malattia, il sesso, l'età, l'eventuale presenza di comorbidità e l'eventuale assunzione di terapie concomitanti.
- L'ottenimento del controllo ottimale delle crisi richiede non solo una scelta corretta del tipo di farmaco, ma anche l'individualizzazione della posologia.
- In una quota adeguatamente selezionata di persone con epilessia focale resistenti alla terapia farmacologica, la chirurgia dell'epilessia può rappresentare una efficace alternativa terapeutica.
- Le terapie di neurostimolazione possono essere utili in alcuni casi, ma raramente permettono di ottenere il controllo completo delle crisi.
- Alcune epilessie pediatriche possono trarre giovamento dall'impiego della dieta chetogenica condotte sotto adeguata supervisione specialistica.

CAPITOLO 9: MODELLI ORGANIZZATIVI

La qualità dell'assistenza sanitaria è strettamente connessa agli aspetti organizzativi che dovrebbero prevedere, su tutto il territorio nazionale, modelli organizzativi assistenziali omogenei in termini di personale dedicato, coinvolgimento multidisciplinare, percorsi diagnostici, terapeutici e riabilitativi e differenziati secondo diversi livelli di qualificazione.

Il modello organizzativo dei centri dedicati alla diagnosi e alla cura dell'epilessia deve necessariamente tenere conto delle varie forme con cui la patologia si può presentare. Esistono, infatti, epilessie con presumibile base genetica, spesso senza causa evidente, che hanno un'evoluzione in genere benigna, e per le quali, spesso, è possibile ottenere fin da subito un buon controllo delle crisi mediante il trattamento farmacologico. Esistono invece forme più gravi, spesso farmacoresistenti ed associate a deficit intellettivi e disturbi comportamentali. Ad ogni persona con epilessia, deve essere garantito l'accesso ed una presa in carico specifica presso centri dedicati, con diversi livelli di qualificazione, tenuto conto della singola diagnosi.

La cura delle persone con epilessia è a carico di neurologi, neurofisiologi clinici, neuropsichiatri infantili, neuropediatri e neurochirurghi con una documentata esperienza in campo epilettologico (in genere denominati per questo epilettologi).

Le principali criticità relative ai centri italiani per la diagnosi e la cura dell'epilessia, sono relative alla loro dislocazione geografica ed alla mancanza di percorsi diagnostico-terapeutici riconosciuti ed omogenei a livello regionale. In particolare, va segnalato che i centri di eccellenza risultano attualmente diffusi principalmente nel nord del Paese, evidenza che comporta una forte mobilità delle persone con epilessia dal Meridione. Inoltre, solo in un limitato numero di regioni è attivo un percorso diagnostico-terapeutico specifico per l'epilessia e, anche in questo limitato numero di casi, non sempre esso è implementato in modo omogeneo in tutti i centri regionali.

In questo capitolo sono descritti brevemente i percorsi dedicati all'epilessia in Italia e i modelli organizzativi di riferimento Internazionali.

9.1. Percorsi diagnostico-terapeutici e assistenziali regionali e locali

A livello regionale e locale, i modelli organizzativi e i percorsi diagnostico-terapeutici e assistenziali (PDTA) sono distribuiti a macchia di leopardo ([Tabella 14](#)).

Tabella 14* - Sinossi di percorsi e linee guida dedicati alla gestione dell'epilessia emanati dalle Regioni e dalle Aziende Ospedaliere o Sanitarie

	PDTA Regionali – Linee Guida	PDTA locali
Emilia-Romagna	Deliberazione della Giunta Regionale 27/12/2010 (Bollettino Ufficiale n.18 del 2/2/2011) [222]	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale epilessia adulto. PDTA 007 AUSLBO Istituto delle Scienze Neurologiche 20/4/2013

Lombardia	1) Ddg 17/2/2004 n. 2028 – Boll Uff n. 12 del 15/3/2004 “Raccomandazioni diagnostiche e terapeutiche in epilettologia” [223] 2) Decreto n. 1865 del 15/3/2016 “PDTA per la valutazione dei pazienti adulti e bambini affetti da epilessia focali farmaco-resistenti da eleggere a terapia chirurgica” [224]	
Marche		Percorso Assistenziale degli Ospedali Riuniti di Ancona del 30/9/2016 “Percorso assistenziale per la gestione ed il trattamento del paziente con epilessia farmaco-resistente” [225]
Piemonte	ARESS Regione Piemonte – PDTA Epilessia 2010 [226]	
Toscana	Diagnosi e trattamento delle epilessie. Linea Guida (nell’ambito del SNLG) [57]	Linea Guida “Il trattamento dell’epilessia in età pediatrica” – Azienda Ospedaliera - Universitaria Meyer – SINPIA [186]

* Dato interno LICE

La Legge Regionale promulgata dalla Regione Campania (L.R. 11 del 6 maggio 2006) intitolata “Interventi a favore dei soggetti affetti da epilessia” non tratta il tema del modello organizzativo.

9.3.1 Emilia-Romagna

Nel 2010, la Regione Emilia Romagna ha approvato il “Documento di indirizzo per l’organizzazione dell’assistenza integrata alla persona con epilessia” (in corso di revisione) che prevede l’adozione di un modello organizzativo del tipo *Hub and Spoke* [222]. Il centro Hub è stato individuato nel Polo delle Scienze Neurologiche, Ospedale Bellaria, Bologna, mentre le strutture Spoke sono quelle dedicate all’epilessia delle altre aziende ospedaliere o sanitarie della Regione [222]. Una sintesi dei requisiti è riportata in [Tabella 15](#).

Tabella 15 - Sintesi dei requisiti dei centri Hub and Spoke dell’Emilia-Romagna [136]

Requisiti essenziali, (ambito aziendale, Spoke)	• Individuazione di ambulatori dedicati con la presenza di esperti in epilettologia in grado di effettuare diagnosi, presa in carico socio-sanitaria e terapia delle epilessie, rispettivamente per la fascia di età adulta e età evolutiva. • Disponibilità nella stessa struttura ospedaliera di esami neurofisiologici di base, esami neuroradiologici convenzionali, dosaggio dei farmaci antiepilettici. • Garanzie per l’accesso a consulenze specialistiche (es. fisiatria, internistica, neurochirurgica, neuropsicologica, ostetrico-ginecologica, pediatrica, psichiatrica etc.) e ai percorsi integrativi o di inclusione sociale.
--	---

Requisiti aggiuntivi (ambito sovra- aziendale/area vasta, Hub)	• Disponibilità di un laboratorio di neurofisiologia dedicato sia ad adulti che all'età evolutiva, dotato di idoneo personale di tecnici di neurofisiopatologia per l'effettuazione di esami neurofisiologici specifici. • Disponibilità di esami di neuroimmagine complessi. • Disponibilità di valutazioni neuropsicologiche. • Caratteristiche organizzative adeguate, dotazioni tecnologiche, personale appositamente formato per partecipare a trial clinici. • Protocolli per l'esecuzione di consulenza genetica, indagini di genetica molecolare, indagini biochimiche orientate allo studio delle malattie metaboliche, indagini di neuropatologia. • Disponibilità di terapie speciali e/o innovative (es. dieta chetogenica, stimolatore vagale, etc.).
---	---

L'AUSL di Bologna, al cui interno opera il Centro Hub indicato nel Documento (Polo delle Scienze Neurologiche, Ospedale Bellaria), ha attivato nel 2014 due PDTA dedicati all'assistenza e alla cura dell'epilessia, uno per l'età evolutiva e uno per l'età adulta. Il percorso locale dedicato all'adulto prevede la valutazione della reale implementazione dello stesso attraverso il monitoraggio di vari indicatori, quali la percentuale di pazienti che hanno avuto accesso ai servizi entro un determinato lasso temporale.

9.3.2 Lombardia

La Regione Lombardia ha pubblicato nel 2004 le 'Raccomandazioni diagnostiche e terapeutiche in epilettologia'. Tali raccomandazioni, intendono essere un documento utile per costruire i percorsi diagnostico-terapeutici ed assistenziali per l'assistenza sanitaria e sociale e un supporto tecnico-operativo per la cura dell'epilessia. Esso è rivolto a tutte le diverse figure socio-sanitarie, variamente collocate e specializzate, che si trovano usualmente in prima linea a fronteggiarne i problemi relativi alla gestione della persona con epilessia [223]. Nel 2016, inoltre, la Regione ha approvato il percorso diagnostico terapeutico per la valutazione delle persone con epilessia, in età pediatrica e adulta, con epilessie focali farmaco-resistenti da indirizzare alla terapia chirurgica. La finalità di tale documento è quella di ridurre i tempi di attesa. IL PDTA identifica il Dipartimento Tecnico Scientifico Interaziendale Milanese di Diagnostica Epilettologica pre-chirurgica (DDEP, costituito tra la Fondazione IRCCS Istituto Neurologico C. Besta, l'A.O. San Paolo, l'A.O. Ospedale Niguarda Cà Granda, la Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico) come il centro di indirizzo culturale e governo tecnico nell'ambito del percorso diagnostico pre-chirurgico per i pazienti con epilessia farmaco-resistente, candidabili al trattamento chirurgico elettivo, afferenti al suddetto dipartimento [224].

Non risulta che i due documenti siano stati implementati dal punto di vista organizzativo da Decreti Regionali.

9.3.3 Marche

L'Azienda Ospedaliero Universitaria Ospedali Riuniti di Ancona si è dotata nel 2016 di un "Percorso assistenziale per la gestione ed il trattamento del paziente con epilessia farmaco-resistente". Il documento ha la finalità di strutturare e integrare attività e interventi in un contesto in cui diverse specializzazioni, professioni ed aree d'azione sono implicate nella presa in cura attiva e globale del cittadino. Il percorso permette, inoltre, di valutare la congruità delle attività svolte rispetto agli obiettivi, alle linee guida di riferimento e alle risorse disponibili attraverso la quantificazione delle attività e degli esiti. Il percorso intende poi favorire la congruità e la continuità degli interventi ed il naturale passaggio dall'ambiente di cura

pediatrico a quello adulto, particolarmente importante nell'ambito di patologie croniche ad insorgenza in età pediatrica come molte volte è l'epilessia [225].

9.3.4 Piemonte

Il PDTA dell'epilessia, pubblicato dalla Regione Piemonte e dall'Agenzia Regionale per i Servizi Sanitari (AReSS) Piemonte nel 2010 [226], delineava i requisiti dei centri per l'epilessia individuando tre livelli in base a criteri relativi alla multidisciplinarietà sanitaria dell'organizzazione, alla produttività (definita come numero di pazienti visitati e indagini diagnostiche eseguite) e alle attività scientifiche di formazione e ricerca (Tabella 16). Tuttavia, il Percorso non risulta pubblicato in un Decreto Regionale, né applicato nella pratica clinica. L'AReSS è stata soppressa nel 2013.

Tabella 16 - Sintesi dei requisiti dei centri dedicati all'epilessia secondo il PDTA del Piemonte [140]

Primo livello	• Medico di famiglia o pediatra di libera scelta in grado di garantire l'analisi clinica (familiare e personale), un primo esame neurologico e l'eventuale corretto e tempestivo invio allo specialista; devono informare adeguatamente la persona con epilessia. • Pronto soccorso: deve garantire l'accesso agli esami radiologici e di laboratorio urgenti, a una visita specialistica urgente, a un EEG basale.
Secondo livello	• Strutture semplici e complesse di neurologia o neuropsichiatria infantile: oltre ai servizi del primo livello, devono garantire ambulatori specialistici per la diagnosi e cura dell'epilessia, ambulatori di neurofisiopatologia ospedalieri specialistici.
Terzo livello	• Centri epilessia per la consulenza e/o la gestione dei casi più complessi, a indirizzo medico o chirurgico. Tra le attività garantite dovrebbero esserci: la revisione diagnostica con ottimizzazione terapeutica; l'esecuzione di RMN mirate; il monitoraggio video-EEG-poligrafico prolungato, anche invasivo; indagini neuropsicologiche, neuroradiologiche, neurofisiologiche.

9.3.5 Toscana

Le Linee guida della Regione Toscana su diagnosi e trattamento delle epilessie sono le uniche emanate nell'ambito del Sistema Nazionale Linee Guida dell'Istituto Superiore di Sanità. Sono state pubblicate per la prima volta nel 2006, aggiornate nel 2009 e nel 2014 e attualmente in corso di revisione. Nella sezione dedicata ai modelli di assistenza sono riportate le seguenti raccomandazioni [57]:

- le persone con crisi epilettiche ed epilessia devono essere gestite prevalentemente da neurologi, dell'adulto o dell'età evolutiva, esperti in questo tipo di patologie (con esperienza specifica in questo settore e impegnati in un continuo aggiornamento professionale).
- La rete tra i vari centri per le epilessie deve rendere uniformemente disponibili le migliori prestazioni, a maggior ragione quando si tratta di prestazioni chirurgiche che richiedono la presenza di un team epilettologico multidisciplinare (neurologi, neurochirurghi, neuroradiologi, neuropatologi, neuropsicologi, ecc.).
- La rete dei centri dovrebbe essere costituita a livello di singole Regioni o di più Regioni in relazione alle specifiche modalità organizzative esistenti e gli obiettivi assistenziali comuni sottoposti a verifica continua.
- L'organizzazione dei centri dovrebbe coinvolgere sempre in modo attivo gli specialisti non neurologi che possono essere chiamati di volta in volta a intervenire su specifiche esigenze della persona con epilessia

(neurochirurghi, ginecologi e ostetrici, internisti, chirurghi, infermieri professionali, medici di medicina generale e pediatri di libera scelta).

- I medici delle cure primarie rappresentano le figure centrali per il controllo di una malattia cronica con alta incidenza e gravità, quale è l'epilessia. Essi, infatti, hanno un ruolo insostituibile nella diagnosi e nella gestione dei rapporti tra la persona con epilessia e la struttura specialistica di riferimento.

Non risulta che la Regione abbia pubblicato delibere a riguardo del PDTA né stabilito percorsi alternativi.

La Linea Guida "Il trattamento dell'epilessia in età pediatrica" promossa dall'Azienda Ospedaliero Universitaria Meyer di Firenze e dalla Società Italiana di NeuroPsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza (SINPIA) [186] sviluppa il tema della diagnosi e della terapia, e non ha finalità specificatamente organizzative.

9.2. I centri LICE

La società scientifica nazionale di riferimento per l'epilessia è la Lega Italiana Contro l'Epilessia (LICE), che rappresenta il *Chapter* italiano della ILAE. La LICE è organizzata in Sezioni Regionali e Interregionali e si occupa, tra l'altro, di riconoscere, in base a criteri ben definiti, i centri che nel nostro Paese si occupano di diagnosi e cura dell'epilessia e che sono in grado di documentare gli standard richiesti [227].

Il riconoscimento LICE garantisce che l'ambulatorio o il centro per l'epilessia, appartenente a una struttura sanitaria pubblica o privata accreditata, sia dedicato alla diagnosi e terapia dell'epilessia e che in esso operi personale specializzato che dispone della competenza, delle attrezzature, dei farmaci e dei dispositivi necessari per una corretta gestione dei vari aspetti della patologia e della presa in carico della persona con epilessia (esecuzione delle metodiche diagnostiche più idonee, gestione in modo esperto della terapia farmacologica, risposta a ogni necessità d'informazione e *counselling*, etc.).

I criteri di riconoscimento che la LICE utilizza sono differenti in funzione del centro richiedente. Le diverse tipologie dei centri riconosciuti sono:

- Centri medici, distinti in tre livelli organizzativi, in funzione del livello di operatività legato alle attrezzature disponibili e al personale presente:
 - ambulatori
 - centri medici con assetto "base" o primo livello
 - centri medici con assetto "avanzato" o secondo livello.
- Centri chirurgici, distinti in due livelli organizzativi, in funzione del livello di operatività legato alle attrezzature disponibili e al personale presente:
 - centri chirurgici con assetto "base" o primo livello
 - centri chirurgici con assetto "avanzato" o secondo livello.

Le persone con epilessia devono poter contattare il centro e accedervi in modo agevolato, secondo criteri di equità e appropriatezza, in base alle normative proprie delle strutture pubbliche e seguendo specifici percorsi diagnostico-terapeutici.

In Italia ci sono **62 centri riconosciuti dalla LICE** (Figura 13, giugno 2017) in parte pediatrici, di cui 30 centri al Nord, 19 al Centro e solo 13 al Sud (di cui 7 nelle Isole). La distribuzione regionale non è omogenea sul territorio italiano: ad esempio, vi è un solo centro in Campania, due in Puglia e due in Calabria, mentre non vi sono attualmente centri in Basilicata e Valle d'Aosta. Questa disomogeneità, soprattutto al Centro-Sud, comporta una disuguaglianza di accesso alle cure e all'assistenza professionale, che rappresenta una notevole opportunità di miglioramento per il nostro Paese.

Figura 13 - Distribuzione dei centri riconosciuti dalla LICE al giugno 2017 [73]



9.3. Altri centri riconosciuti per la cura dell'epilessia

Oltre ai centri di cui al paragrafo precedente, sul territorio nazionale operano anche centri istituiti a livello regionale non appartenenti alla rete dei centri riconosciuti dalla società scientifica LICE.

Tra questi, si identificano centri di elevata qualificazione che non hanno ritenuto di dover richiedere il riconoscimento da parte della LICE ed altri centri meno qualificati ai quali, pur avendolo richiesto, esso non è stato concesso perché non hanno dimostrato il completo possesso dei requisiti necessari.

9.4. Modelli organizzativi internazionali di riferimento

Una sintesi degli aspetti essenziali del modello organizzativo inglese del *National Institute for Health and Care Excellence*, preso come riferimento da varie altre linee guida, e di quello dell'associazione americana *National Association of Epilepsy Centers* (NAEC) è riportata di seguito. Inoltre si accenna brevemente al progetto EpiCARE.

9.4.1. National Institute for Health and Care Excellence (Inghilterra)

Il modello di gestione della persona con epilessia pubblicato dal NICE aggiornato nel 2016, citato anche dalla ILAE come riferimento per gli aspetti organizzativi, prevede dettagliate raccomandazioni [178]. Tra di esse riportiamo di seguito le più significative in relazione al tema trattato:

- E' prevista la classificazione dei centri per l'epilessia in 3 livelli: *primary* (in cui opera il medico di medicina generale o d'urgenza), *secondary* (in cui operano i medici con competenza in epilettologia) e *tertiary* (centri specializzati per forme refrattarie, incertezze diagnostiche, chirurgia dell'epilessia).

- In caso di sospetta crisi epilettica, il medico di primo soccorso invia tempestivamente la persona con epilessia allo specialista con esperienza in epilettologia, che deve disporre dei mezzi per effettuare gli opportuni esami diagnostici.
- Le persone con epilessia dovrebbero disporre di un piano assistenziale che includa sia gli aspetti medici, sia lo stile di vita consigliato e che sia concordato tra gli stessi, la famiglia (o il *caregiver*) ed il personale sanitario che fornisce le cure di primo (medico di base, pediatra) e secondo (neurologo specialista in epilettologia) livello. Ruolo chiave è riconosciuto agli infermieri specialisti.
- I professionisti sanitari hanno la responsabilità di educare la società civile sull'epilessia in modo da ridurre lo stigma associato ad essa. Essi dovrebbero fornire informazioni sull'epilessia a tutte le persone che entrano in contatto con bambini, giovani e adulti con epilessia, tra cui il personale scolastico, i professionisti della cura sociale e altri.
- Le persone con forme di epilessia complesse o resistenti ai trattamenti dovrebbero, attraverso lo specialista di riferimento, avere accesso ai centri di terzo livello (centri di alta specializzazione in epilessia, con approccio multidisciplinare e strumentazione diagnostica opportuna).
- Data la complessità della diagnosi nei primi anni di vita, i bambini dovrebbero essere inviati ai centri di terzo livello con tempestività per i profondi effetti psicologici, comportamentali ed evolutivi che possono conseguire se le crisi non sono controllate. Lo stesso dovrebbe avvenire in caso di regressione del comportamento o dello sviluppo.

9.4.2. National Association of Epilepsy Centers (US)

Negli Stati Uniti, il NAEC (National Association of Epilepsy Centers, associazione di oltre 230 centri specializzati in epilessia in USA) riconosce livelli di assistenza per i centri specializzati in epilessia e accredita i centri di livello 3 e 4, secondo le linee guida pubblicate nel 2010 [228] (Tabella 17).

Tabella 17 - Sintesi dei requisiti dei centri dedicati all'epilessia secondo NAEC [141]

Livello 1	Pronto soccorso o medico di medicina generale che provvede a una prima valutazione in caso di crisi epilettica.
Livello 2	Medico neurologo, eventualmente in centro specializzato nella cura dell'epilessia.
Livello 3	Centro specializzato che offre servizi neurologici, neuropsicologici e psicosociali necessari per trattare persone con epilessia refrattaria e valutazioni neurodiagnostiche di base. Può fornire valutazione non invasiva per l'intervento chirurgico, per la chirurgia resettiva diretta e la stimolazione vagale.
Livello 4	Centro specializzato che offre le forme più complesse di monitoraggio intensivo neurodiagnostico, nonché un più ampio trattamento medico, neuropsicologico e psicosociale, una valutazione completa per la chirurgia e una ampia gamma di procedure chirurgiche.

9.4.3. EpiCARE

Nel 2016 la Commissione Europea ha creato una rete di centri di riferimento (ERNS - *European Reference Networks*) finalizzati alla gestione di persone affette da malattie rare e complesse. La finalità di queste reti è di permettere a cittadini europei che abbiano queste malattie di potersi spostare all'interno dell'Unione Europea mantenendo la possibilità di avere una assistenza specialistica adeguata. Attualmente esistono in Europa 24 ERN dedicate a diversi settori disciplinari (ad esempio, malattie ematologiche, malattie endocrine,

malattie metaboliche, ecc) che coinvolgono oltre 300 ospedali in 25 Paesi europei. Una di queste reti, EpiCARE, è dedicata alle epilessie rare e complesse, rappresentando l'unico caso di ERN dedicata ad una singola patologia. Il fatto che la Commissione Europea abbia approvato una rete di centri di riferimento dedicata alle epilessie rappresenta un chiaro riconoscimento delle peculiarità e delle specificità assistenziali in questo settore. Sono attualmente parte di EpiCARE 28 centri epilettologici operanti in 13 Paesi Europei. Di questi, 5 sono italiani: AUSL di Bologna, A. Meyer U.O. Neurologia Pediatrica, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Fondazione Istituto Neurologico Nazionale Casimiro Mondino e Ospedale Pediatrico Bambino Gesù. Oltre ad avere compiti assistenziali, EpiCARE ha tra le proprie finalità la disseminazione delle conoscenze e la promozione di un approccio uniforme ed integrato alla diagnosi e al trattamento delle epilessie rare e complesse. Nel programma EpiCARE è confluito anche E-PILEPSY, un progetto pan-europeo che ha lo scopo di migliorare la conoscenza e la accessibilità alle terapie chirurgiche per i casi farmacoresistenti. Nella rete sono coinvolte anche associazioni di persone con epilessia.

9.5. Potenziamiento dell'assistenza sanitaria

9.5.1. Potenziamiento dei servizi di diagnosi e cura

Caratterizzata da una grande varietà di sindromi e di eziologie con diverse manifestazioni e prognosi cliniche, la cura adeguata dell'epilessia dipende dalla disponibilità di servizi diagnostici con un elevato grado di competenza [20].

Una errata classificazione diagnostica può avere gravi conseguenze sul piano personale e sociale. Una diagnosi non corretta comporta la prescrizione di un trattamento inappropriato, con evidenti implicazioni negative sulla qualità della vita della persona con epilessia.

In quest'ottica il modello organizzativo dell'epilessia attuato dalla Regione Emilia-Romagna, rappresenta un esempio virtuoso di implementazione di un modello assistenziale strutturato che tiene conto sia delle esigenze del paziente che delle peculiarità e dell'applicabilità delle singole realtà locali. A seguito dell'approvazione del documento di indirizzo per l'organizzazione dell'assistenza integrata della persona con epilessia "Percorso Epilessia" (DRG 2073/2010) le Aziende sanitarie hanno formalizzato numerosi PDTA rivolti alla gestione delle diverse forme di epilessia sia per gli adulti che per i bambini, prevedendo il coinvolgimento dei servizi sanitari sociali, delle medicine del lavoro e legale, delle unità di pediatria e delle unità operative di neuropsichiatria dell'infanzia. Questo modello inoltre, ha consentito una forte collaborazione tra le strutture sanitarie e le associazioni pazienti, favorendo anche lo sviluppo di gruppi di ricerca sull'epilessia.

9.5.2. Gestione della persona con epilessia per livelli di gravità

Le linee guida NICE raccomandano che la persona che abbia avuto una prima crisi sia al più presto visitata da un neurologo specializzato nella gestione dell'epilessia affinché possa essere avviato un iter diagnostico e terapeutico corretto. Nel caso in cui il primo trattamento proposto non sia in grado di controllare le crisi, la persona dovrebbe essere presa in carico da un centro specializzato al fine di verificare la diagnosi e identificare la terapia più appropriata. [20] [178]

Lo standard di cura ideale è fondato su una rete di medici e servizi che fornisca - a seconda della gravità della malattia - accesso graduale a diversi livelli di competenza specializzata e multidisciplinare, garantendo mezzi e conoscenze appropriati a partire dal livello essenziale di assistenza, con un equilibrato rapporto tra costi e

i benefici per la singola persona con epilessia. In Italia LICE riconosce diversi livelli di accreditamento distinti in “Ambulatorio”, “Centro di livello base” e Centro di livello avanzato” sia ad indirizzo medico che chirurgico (vedi paragrafo 9.1). [227]

La persona con epilessia dovrebbe essere assegnata, secondo criteri codificati in funzione della gravità, al centro di cura appropriato, in un contesto in cui il centro per l’epilessia si occupi solo dei casi particolarmente complessi e lo specialista del territorio segua il paziente in remissione, in terapia stabile, con il monitoraggio opportuno. È fondamentale che il livello ottimale di assistenza sia mantenuto in tutte le fasi della vita, con particolare riferimento alla transizione dall’età pediatrica all’età adulta.

Infine, come trattato nel capitolo 1, i team multidisciplinari dovrebbero essere a disposizione delle persone con epilessia in fasi particolarmente delicate della vita, come la gravidanza e l’età geriatrica.

9.5.3. La formazione dei medici

In Italia non esiste una specializzazione medica in epilettologia, né dei master universitari. Il Master Universitario biennale di secondo livello in Epilettologia, organizzato per quattro edizioni dall’Università di Ferrara congiuntamente con le Università di Firenze, Torino, Milano e Verona e con l’IRCSS C. Besta di Milano e l’International School of Neurological Sciences di S. Servolo-Venezia, patrocinato sia da LICE che da SIN, non è infatti più attivo. LICE organizza annualmente Congressi e Corsi di formazione ECM su varie tematiche epilettologiche che però non rilasciano titoli con valenza equiparata a quelli delle istituzioni accademiche. Al fine di potenziare l’assistenza sanitaria andrebbe, quindi, implementato il percorso di formazione dei medici e del personale medico di riferimento per la presa in carico e la cura delle persone con epilessia così da minimizzare errori di diagnosi ed ottimizzare l’iter assistenziale della persona con epilessia.

FATTI IMPORTANTI

- Sul territorio nazionale un numero limitato di Regioni (Emilia-Romagna, Lombardia, Marche, Piemonte e Toscana) e Aziende Ospedaliere (Bologna e Ancona) hanno definito percorsi dedicati all’epilessia, con classificazione dei centri su più livelli. Tuttavia, nella maggior parte dei casi, i percorsi definiti non hanno avuto nessuna ricaduta sulle persone con epilessia in quanto essi non sono stati successivamente implementati da un punto di vista organizzativo sulla base di Decreti Regionali.
- Il modello più comune di gestione dell’epilessia prevede molteplici livelli di assistenza e cura, a seconda della tipologia di epilessia e delle competenze richieste. Conseguentemente, la qualità dell’assistenza sanitaria è strettamente connessa agli aspetti organizzativi che dovrebbero prevedere, su tutto il territorio nazionale, modelli assistenziali omogenei in termini di personale dedicato, coinvolgimento multidisciplinare, percorsi diagnostici, terapeutici e riabilitativi e differenziati secondo diversi livelli di qualificazione.
- Il modello organizzativo dei centri dedicati alla diagnosi e alla cura dell’epilessia deve necessariamente tenere conto delle varie forme con cui la patologia si può presentare. Ad ogni persona con epilessia, deve essere garantito l’accesso ed una presa in carico globale e specifica presso centri dedicati, con diversi livelli di qualificazione, tenuto conto della specifica diagnosi. La definizione accurata del percorso e la tempestività degli interventi è di fondamentale importanza anche al fine della ottimizzazione complessiva delle risorse.
- È di fondamentale importanza che tutte le Regioni si dotino di Percorsi Diagnostico Terapeutici ed Assistenziali o specifici modelli organizzativi affinché, a livello nazionale, la presa in carico e il follow-up dei pazienti con epilessia siano quanto più omogenei, accessibili ed equi.

- In Italia, la società scientifica di riferimento per l'epilessia è la LICE che si occupa anche di accreditare, su richiesta, i centri specializzati nella gestione della malattia. Alla data attuale, 62 centri hanno ottenuto un riconoscimento LICE di vario livello, tra questi, quasi la metà (30) si trovano al Nord.
- L'epilettologo rappresenta la figura medica più idonea a trattare l'epilessia. Tuttavia, in Italia non esiste una specializzazione medica in epilettologia, né dei master specifici di formazione.

CAPITOLO 10: RICERCA

10.1. Stato dell'arte e aree di bisogno

Negli ultimi anni, abbiamo assistito ad un'ampia generazione di evidenze, provenienti sia da ricerche precliniche che cliniche, che hanno fornito un solido razionale per l'avvio di studi clinici su farmaci potenzialmente innovativi e su varie problematiche individuate grazie al contributo delle associazioni dei pazienti. Obiettivi importanti della ricerca comprendono:

- Sviluppo di nuove e più efficaci terapie per le persone con epilessia resistente ai farmaci oggi disponibili.
- Prevenzione dell'epilessia (5 milioni di nuovi casi/anno a livello mondiale, molti dei quali si verificano dopo un insulto cerebrale acuto come un ictus o una lesione cerebrale traumatica).
- Individuazione delle mutazioni genetiche patogenetiche nei casi senza apparenti lesioni cerebrali e senza chiari fattori causali.
- Individuazione di ampie coorti di persone con forme di epilessia ben caratterizzate, che possano essere coinvolti nei progetti di sviluppo di terapie personalizzate in base a fattori quali genotipo, eziologia, quadro sindromico e relative comorbidità.
- Prevenzione della mortalità da SUDEP (50.000 casi/anno a livello mondiale).
- Sviluppo di programmi a livello globale per disseminare efficacemente conoscenze relative all'epilessia ed alla sua terapia, alle comorbidità ed alle problematiche sociali, e per facilitare un accesso adeguato alle cure su scala globale.

È importante, come stabilito anche dalla Risoluzione della *World Health Assembly* [18], che la ricerca nell'ambito dell'epilessia sia potenziata, sia a livello preclinico che a livello clinico.

Ad oggi, il trattamento dell'epilessia è sintomatico, cioè indirizzato alla soppressione dei sintomi (ovvero il controllo delle crisi) e i farmaci attualmente disponibili non possiedono un effetto antiepilettogeno, cioè un effetto sulla malattia [57]. Inoltre, non esistono biomarcatori della malattia che possano permettere di prevedere lo sviluppo dell'epilessia in soggetti a rischio o la risposta terapeutica dopo la diagnosi iniziale.

Uno dei temi di maggiore rilevanza sia sul piano clinico, che della ricerca, è la farmacoresistenza, la cui frequenza è variabile a seconda degli studi è stata stimata essere pari al 36% dei casi in un recente studio che ha seguito prospetticamente 1795 persone sin dal momento della diagnosi [229].

La SUDEP è una delle conseguenze avverse più drammatiche, per la quale attualmente non sono disponibili specifici interventi di prevenzione, se non quelli volti ad ottimizzare l'efficacia dei trattamenti disponibili [230].

10.2. Prospettive future

Da una inchiesta promossa dall'ILAE nel 2008 nei vari Chapter europei è emerso che gli obiettivi di maggiore interesse nella ricerca sono: l'approfondimento delle conoscenze sull'epilessia in età pediatrica in rapporto allo sviluppo cerebrale; la prevenzione dello sviluppo dell'epilessia (epilettogenesi) dopo una lesione cerebrale di qualsiasi natura; il miglioramento delle cure sulla base delle conoscenze genetiche; la riduzione dell'impatto negativo delle crisi e dell'epilessia sulla qualità della vita; l'identificazione dei meccanismi della generazione delle crisi (ictogenesi); il miglioramento in generale del trattamento delle crisi.

Qui di seguito vengono elencate alcune principali aree di ricerca.

10.2.1. Ricerca farmacologica

Un obiettivo primario della ricerca farmacologica applicata alla clinica è quello di identificare nuovi farmaci che siano in grado di sopprimere completamente le crisi nei casi resistenti alle terapie oggi disponibili.

Vi è, inoltre, interesse a sviluppare nuovi farmaci che possano mostrare alta efficacia e buona tollerabilità in casistiche particolari identificabili mediante la ricerca di biomarcatori specifici.

Come discusso in precedenza, molti sforzi sono inoltre dedicati allo sviluppo di farmaci innovativi che abbiano attività antiepilettogena, che siano cioè in grado di prevenire l'epilessia o di fare regredire le alterazioni neuronali responsabili della cronicizzazione della malattia.

Al fine di informare la comunità delle persone con epilessia circa le nuove scoperte nell'ambito della ricerca, l'*Epilepsy Foundation*, un'associazione *non-profit* americana che coinvolge più di 50 organizzazioni locali, pubblica sul proprio sito [231] un elenco relativo agli studi clinici finalizzati allo sviluppo di farmaci antiepilettici. Ad oggi la lista annovera 59 molecole, di cui 29 supportate dalla Fondazione. Nella [Tabella 18](#) è possibile osservare che delle 59 molecole, tutte hanno completato gli studi di fase 0 (fase preclinica, non sperimentata sull'uomo), 29 gli studi di fase I (fase di primo utilizzo clinico su un ridotto campione di volontari non affetti da epilessia), 18 quelli di fase IIa (fase in cui il farmaco viene sperimentato in un piccolo gruppo di persone con crisi epilettiche), 8 quelli di fase IIb (studio mirato a caratterizzare meglio efficacia ed effetti avversi) e 7 gli studi clinici di fase III (fase in cui si cerca di ottenere tutte le informazioni necessarie ai fini di una registrazione). Delle nuove terapie farmacologiche incluse nella lista, un unico farmaco ha al momento ottenuto l'approvazione per la commercializzazione negli USA.

Tabella 18 - Analisi per fasi degli studi clinici condotti per i farmaci ad oggi presenti nella "New Therapies Pipeline" dell'Epilepsy Foundation.

	Fase 0	Fase I	Fase IIa	Fase IIb	Fase III	US	Ex-US
59 nuove terapie presenti nella "pipeline" dell'Epilepsy Foundation	59	29	18	8	7	1	0

È essenziale che i finanziamenti, privati e pubblici, siano indirizzati verso aree terapeutiche dove tuttora sussistono grandi bisogni insoddisfatti.

Un esempio di studio non-profit finanziato tramite un Bando AIFA, è lo studio SOPHIE, pubblicato nel 2011, che ha indagato l'impatto di variabili demografiche e cliniche, come la comparsa di effetti avversi e disturbi depressivi, sulla qualità di vita di una coorte di adulti con epilessia farmaco-resistente [104].

Nell'ambito della ricerca farmacologica, sarebbe inoltre auspicabile la realizzazione di studi non-profit di elevata qualità sull'efficacia comparativa dei diversi trattamenti.

10.2.2. I progetti finanziati dall'Unione Europea

L'Unione Europea (UE) nel 2014 ha lanciato *Horizon 2020*, il più grande programma quadro realizzato per la ricerca e l'innovazione. L'UE finanzia progetti di ricerca che hanno lo scopo di promuovere l'innovazione, supportare la ricerca di eccellenza, condividere i big data e colmare il divario di innovazione tra i Paesi europei [232].

Tra le ricerche in ambito epilettologico finanziate dall'UE vi è DESIRE, un progetto iniziato nel 2013, che coinvolge più centri europei, coordinato dall'Azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer di Firenze e dedicato al miglioramento nella diagnosi, nella prevenzione e nella cura delle epilessie difficili da trattare in età pediatrica. Comprende vari filoni di ricerca tra cui l'identificazione delle cause genetiche e la fisiopatologia delle malformazioni cerebrali, con particolare riguardo alle displasie corticali focali, e delle encefalopatie epilettiche; lo studio dei marcatori biologici della zona epilettogena; l'approfondimento delle conoscenze nel campo della sindrome di Dravet.

Ricordiamo inoltre altri progetti europei finanziati dall'UE quali "NeuroGLIA", dedicato allo studio della funzione e delle disfunzioni delle cellule gliali; "EPITARGET", dedicato alla individuazione di bersagli farmacologici e di biomarcatori dell'epilettogenesi; "EPISTOP", focalizzato sullo studio di marcatori clinici e molecolari dell'epilessia dovuta a sclerosi tuberosa; "EpimiRNA", consorzio che include oltre a vari Paesi europei anche gli USA ed il Brasile, dedicato allo studio dei microRNA nell'epilessia; "EpiXchange", dedicato allo sviluppo di terapie genetiche e altre terapie innovative per l'epilessia; "EpiPGX" dedicato alla identificazione tramite analisi genetiche di biomarcatori che permettano un trattamento individualizzato; "ARMOR" dedicato allo sviluppo dei sistemi di monitoraggio multi-parametrici a scopo sia diagnostico, sia di monitoraggio delle crisi; "EPILEPSIAE", dedicato principalmente al miglioramento delle aspettative di vita e della qualità della vita delle persone con epilessia; infine "ESBACE" anche esso dedicato all'analisi della qualità della vita delle persone nonché ai costi della malattia.

10.2.3. EpiCARE

Come menzionato al punto 9.4.3, EpiCARE è il nome della rete ERN di centri europei di alta specializzazione dedicati al trattamento delle epilessie rare e complesse nell'ambito del progetto ERN (*European Reference Network*). Anche se le finalità di EpiCARE sono primariamente di tipo assistenziale, la rete rappresenta uno strumento validissimo per future ricerche.

10.2.4. Biomarcatori

L'identificazione di biomarcatori dell'ictogenesi (cioè della generazione della crisi) e dell'epilettogenesi fornirebbe uno strumento utile per prevedere il verificarsi delle crisi e lo sviluppo dell'epilessia stessa, o per valutare la progressione della patologia. A livello individuale, la vita delle persone con epilessia cambierebbe in modo significativo se fosse possibile prevedere quando si verificherà una crisi. I biomarcatori dell'epilettogenesi permetterebbero inoltre di ottimizzare l'efficienza e le risorse degli studi clinici sull'antiepilettogenesi. Ad oggi, non esiste alcun biomarcatore validato per l'epilessia, ma alcune molecole, in particolare legate ai meccanismi dell'infiammazione, sono oggetto di studi clinici [233]. Alcuni esempi sono riportati di seguito.

- L'interleuchina (IL)-1 β , il tumor necrosis factor (TNF)- α e l'IL-6 sono oggetto di studio in quanto i processi infiammatori in cui sono coinvolti sono correlati alle crisi febbrili e allo stato di male epilettico febbrile [233].
- La HMGB1 (High Mobility Group Box-1) è una proteina con proprietà infiammatorie implicata nella generazione di crisi epilettiche. I livelli di tale proteina aumentano nel sangue di pazienti con crisi epilettiche farmacoresistenti, contrariamente a quanto accade in coloro che rispondono bene alla terapia farmacologica [234].
- Alcune citochine proinfiammatorie e due molecole coinvolte nel trasporto del ferro (transferrina) e del rame (ceruloplasmina) sono in fase di studio in quanto i rispettivi livelli plasmatici sono alterati nelle persone con epilessia [233].

10.2.5. "SUDEP centers without walls"

Alcuni dati sperimentali suggeriscono che farmaci attivi sul sistema serotoninergico, sui recettori degli oppiacei e sui recettori per l'adenosina, possano essere efficaci nella prevenzione del rischio di SUDEP. Il "SUDEP center without walls" è un progetto di ricerca, che nasce da un'iniziativa promossa dal *National Institute of Neurological Disorders and Stroke* (NINDS) degli USA ed ha come obiettivo quello di chiarire i meccanismi della SUDEP e di identificare nuovi biomarcatori per questa patologia, che possano essere valutati attraverso studi randomizzati in ampie casistiche reclutate su scala globale [235].

10.2.6. Digital Health

A livello mondiale, sono stati sviluppati dei programmi di salute digitale (*mHealth/eHealth*) mirati a disseminare efficacemente informazioni essenziali sull'epilessia, sugli standard di cura, sulla terapia più appropriata, sulle eventuali comorbidità e sulle tematiche e criticità a livello sociale. L'OMS definisce la "*Mobile Health*" come una pratica medica e di salute pubblica, supportata da dispositivi mobili quali smartphone, dispositivi di monitoraggio dei pazienti, PDAs (Personal Digital Assistants) ed altri dispositivi wireless [236].

In quest'ambito un esempio è rappresentato dal progetto ResearchKit di Apple, un software a disposizione di medici e ricercatori per la raccolta dei dati dei partecipanti agli studi clinici, che trasforma l'iPhone in uno strumento utile per la ricerca medico-sanitaria su diverse malattie, inclusa l'epilessia.

Questo strumento consente ai ricercatori di collaborare nello sviluppo di app che useranno per gli studi clinici. È possibile, ad esempio, inviare alle persone con epilessia questionari direttamente sullo smartphone, chiedendo loro di sottoporsi a semplici test che sfruttano i sensori incorporati nel dispositivo stesso [237].

Un altro esempio all'avanguardia di *Digital Health* è quello dei *brainpacemaker* dotati di microprocessori, progettati nell'ottica di una crescente integrazione uomo-macchina. È il caso di NeuroPace RNS, il dispositivo, approvato dalla *Food and Drug Administration (FDA)* nel novembre del 2013 e destinato alle persone affette da epilessia farmacoresistente cui sia stato impiantato nel cervello un apposito stimolatore. NeuroPace RNS è in grado di riconoscere attività epilettiformi a livello cerebrale, inviare brevi impulsi per normalizzare le onde cerebrali e monitorare l'attività cerebrale attraverso un computer [238].

10.2.7. L'epilessia come fonte di disabilità e di mortalità prematura

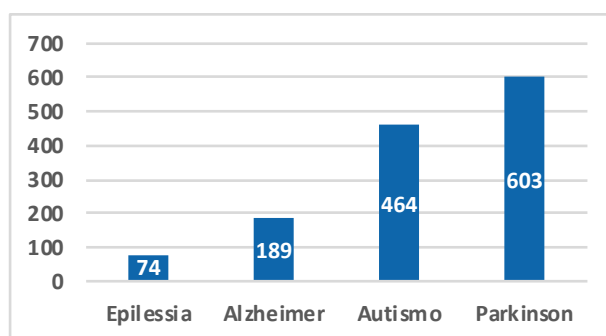
L'epilessia è oggetto di studio nel progetto denominato "Global Burden of Disease", un'iniziativa coordinata dall'Institute for Health Metrics & Evaluation dell'Università di Washington e finanziata dalla Bill & Melinda

Gates Foundation (www.healthdata.org). Questa iniziativa è volta a definire gli effetti di ogni malattia a livello globale in termini di disabilità e di mortalità prematura. I dati, raccolti dall'esame di studi epidemiologici a decorrere dal 1990, provengono da 195 Paesi e riguardano più di 300 patologie, compresa l'epilessia. Un esame approfondito dei dati riguardanti l'epilessia è in corso e sarà oggetto di pubblicazione nel 2018.

10.3. Le carenze di finanziamenti alla ricerca epilettologica

Gli investimenti pubblici e privati nella ricerca epilettologica sono ancora insufficienti. Uno studio di qualche anno fa condotto negli USA da CURE (*Citizen United for Research in Epilepsy*) e dalla *Epilepsy Foundation* (fondazione per la ricerca costituita da portatori di interesse) rileva che gli investimenti nella ricerca sull'epilessia sono di gran lunga inferiori a quelli in altre malattie neurologiche come la malattia di Alzheimer e addirittura inferiori di un oltre sesto rispetto agli investimenti per l'autismo e la malattia di Parkinson ([Figura 1](#)).

Figura 1 - Stima dei fondi investiti per paziente dal National Institute of Health e da privati, per malattia (USD/paziente, 2011) [239]



FATTI IMPORTANTI

- Tra gli obiettivi prioritari della ricerca epilettologica possono essere citati lo sviluppo di nuove e più efficaci terapie per le persone con epilessia resistenti ai farmaci oggi disponibili, la possibilità di prevenire l'epilessia e la SUDEP, lo sviluppo di programmi globali per disseminare efficacemente le conoscenze relative all'epilessia e alle sue terapie, e l'individuazione di ampie casistiche ben caratterizzate per fenotipo e genotipo, che possano essere incluse in studi sullo sviluppo di nuove terapie personalizzate.
- Gli investimenti nella ricerca scientifica sono fondamentali per migliorare la qualità di vita delle persone con epilessia, soprattutto nei casi resistenti alle terapie oggi disponibili.

CAPITOLO 11: ASPETTI LEGALI

In Italia, non esistono normative specifiche a tutela delle persone con epilessia, alle quali si applicano le norme di carattere generale che tutelano le persone con malattie croniche e/o invalidanti. Tali norme, tuttavia, non tengono conto né delle peculiarità della malattia, né della discriminazione e dello stigma contro le persone con epilessia, assente nella quasi totalità delle malattie croniche.

11.1. Il diritto a non essere discriminati

In molti dei paragrafi che precedono si è parlato della pesante discriminazione che subiscono le persone con epilessia a causa della loro malattia e che induce molte di esse a tenerla nascosta.

Senza entrare nel merito di queste dinamiche e delle relative conseguenze sui comportamenti discriminatori, è necessario fornire alle persone con epilessia informazioni utili a incentivare processi virtuosi che, partendo dalla presa d'atto dei propri diritti, permettano di reclamarli. È evidente, infatti, che nessuna persona potrà mai reclamare i diritti riconosciuti a una certa categoria, se non dichiarando di appartenere a quella categoria.

La prima tutela del diritto a non essere discriminati si trova nella Carta Costituzionale all'art. 3 che così recita:

“1. Tutti i cittadini hanno pari dignità sociale e sono eguali davanti alla legge, senza distinzione di sesso, di razza, di lingua, di religione, di opinioni politiche, di condizioni personali e sociali. 2. È compito della Repubblica rimuovere gli ostacoli di ordine economico e sociale, che, limitando di fatto la libertà e l'eguaglianza dei cittadini, impediscono il pieno sviluppo della persona umana e l'effettiva partecipazione di tutti i lavoratori all'organizzazione politica, economica e sociale del Paese”. Sulla violazione di questi principi fondamentali nei confronti delle persone con epilessia si potrebbero scrivere interi trattati. Pochissimo, invece, si può scrivere sulle azioni che persone con epilessia abbiano tentato per reagire a tale violazione: esse, troppo spesso (sempre?) la subiscono in silenzio.

Altra efficace tutela a favore di tutte le persone che subiscono discriminazioni – e quindi anche di quelle con epilessia – si trova nella LEGGE 1 marzo 2006, n.67 intitolata *“Misure per la tutela giudiziaria delle persone con disabilità vittime di discriminazioni”*. Si tratta di un formidabile strumento normativo che, in soli 4 articoli, esprime la potenza della civiltà giuridica e promuove la piena attuazione del principio di parità di trattamento e delle pari opportunità nei confronti delle persone con disabilità, per garantire alle stesse il pieno godimento dei loro diritti civili, politici, economici e sociali.

La finalità di questa legge, in attuazione del principio di uguaglianza di cui all'art. 3 della Costituzione, è quella di porsi a tutela delle persone con disabilità gravi di cui all'art. 3 della L. 104/1992 ma l'applicazione che ne è stata fatta induce a ritenere che possa essere invocata, in via analogica, in tutti i casi di discriminazione a causa di malattia. Sostituendo, infatti, alla parola “disabilità” la parola “malattia” e/o “epilessia”, la circostanza che ci si trovi di fronte allo stesso caso e in una materia analoga, è di tutta evidenza.

L'art. 2 della legge 67/2006, definisce la nozione di discriminazione distinguendo tra:

- “*discriminazione diretta*” che si ha quando, per motivi connessi alla sua disabilità [o alla sua epilessia], una persona è trattata meno favorevolmente di quanto sia, sia stata o sarebbe trattata, una persona non disabile [o senza epilessia] in una situazione analoga; e
- “*discriminazione indiretta*” che, invece, si ha quando una disposizione, un criterio, una prassi, un atto, un patto o un comportamento apparentemente neutri, mettono una persona con disabilità [o con epilessia] in una posizione di svantaggio rispetto ad altre persone;
- la legge, inoltre, considera discriminazioni le molestie ovvero quei comportamenti indesiderati, posti in essere per motivi connessi alla disabilità [o all'epilessia], che violano la dignità e la libertà di una persona con disabilità [con epilessia], ovvero creano un clima di intimidazione, di umiliazione e di ostilità nei suoi confronti.

La Tutela giurisdizionale prevista dalla legge 67/2006, permette alle persone discriminate a causa di disabilità [di epilessia], anche senza l'assistenza di un avvocato, di provare in giudizio la sussistenza di un comportamento discriminatorio a proprio danno, secondo il regime delle cosiddette “presunzioni semplici” e cioè deducendo elementi di fatto, in termini gravi, precisi e concordanti, che saranno valutati dal Giudice quale fonte di prova (nei limiti di cui all'articolo 2729, primo comma, del codice civile). Spetterà al soggetto accusato del comportamento discriminatorio provare di non aver violato il principio di parità di trattamento.

Se accerta un comportamento discriminatorio, il Giudice ordina al responsabile di cessare le condotte discriminatorie e adotta ogni altro provvedimento idoneo, secondo le circostanze, a rimuovere gli effetti della discriminazione. La persona discriminata può chiedere il risarcimento del danno, anche non patrimoniale.

Il giudice, inoltre, può ordinare la pubblicazione del provvedimento di condanna, per una sola volta, su un quotidiano a tiratura nazionale, ovvero su uno dei quotidiani a maggiore diffusione nel territorio interessato, a spese del soggetto condannato per discriminazione.

L'art. 4 della Legge 67/2006, conferisce la legittimazione ad agire in giudizio, in nome e per conto, del soggetto che ha subito la discriminazione, alle associazioni e agli enti a ciò abilitati che possono anche intervenire, spontaneamente, nei giudizi avviati dalle persone vittime di discriminazione e chiedere l'annullamento di atti lesivi degli interessi delle stesse.

In caso di discriminazione sia diretta che indiretta, quando i comportamenti discriminatori assumono carattere collettivo, le associazioni e gli enti di cui sopra possono anche agire in giudizio autonomamente.

Nonostante la possibilità di applicare la legge, in via analogica, anche ai casi di discriminazione per malattia, sarebbe auspicabile la sua riforma nel senso di prevedere il divieto di discriminazione non solo a causa di disabilità ma anche a causa di malattia se non, espressamente, a causa di epilessia dato che essa è, probabilmente, l'unica malattia che, a prescindere da ogni forma di disabilità, espone le persone che ne sono malate a una grave e assai diffusa discriminazione.

11.2. Livelli Essenziali di Assistenza

I Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) sono le prestazioni ed i servizi che il SSN è tenuto a fornire a tutti i cittadini, gratuitamente o dietro pagamento di una quota di compartecipazione alla spesa sanitaria (“ticket”). Il Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri (DPCM) del 12 gennaio 2017 (GU n. 65 del 18/3/2017) riporta i nuovi LEA [240], ridefinendone i contenuti ed aggiornandoli. Le principali novità riportate nei nuovi

LEA riguardano l'introduzione nell'elenco delle "malattie rare esentate dalla partecipazione al costo" (Tabella 19) di alcune gravi patologie caratterizzate da epilessia quali, ad esempio, la sindrome di Dravet. Nella successiva Tabella 19 sono riportate le principali malattie rare caratterizzate da epilessia presenti in tale elenco.

Tabella 19 - Principali forme di epilessia e relativo codice della malattia riportate nell'elenco "malattie rare esentate dalla partecipazione al costo"

Codice malattia	Malattia	Gruppo
RF0060	Epilessia Mioclonica Progressiva	Malattie del Sistema Nervoso Centrale e Periferico
RF0061	Sindrome di Dravet	
RF0070	Mioclono Essenziale Ereditario	
RN1520	Sindrome di Landau-Kleffner	
RF0130	Sindrome di Lennox-Gastaut	
RF0140	Sindrome di West	Difetti congeniti del metabolismo energetico mitocondriale
RN0720	Sindrome MERFF	

11.2.1. Esenzione dai ticket sanitari

Secondo le norme emanate dal Ministero della Salute nel 2000, la certificazione della diagnosi di epilessia da parte di una Struttura Pubblica o Privata Convenzionata con il SSN permette di ottenere dalle ASL il codice di esenzione 017 o 017.345 [33]. Tale codice consente l'accesso gratuito o dietro pagamento di una quota di compartecipazione, alle prestazioni riconosciute dai LEA per l'epilessia comprendenti le visite di controllo, alcuni esami di laboratorio e strumentali richiesti per la specifica condizione (in particolare alcune tipologie di esami del sangue e dosaggi, EEG, TAC, etc.).

In base al DM del Ministro della Salute del 23/11/2012 (GU 8-2-2013), l'esenzione per epilessia ha durata illimitata [33].

In ogni caso, le prestazioni in esenzione correlate ai codici 017 e 017.345, non coprono tutte le indagini necessarie per l'adeguata gestione della malattia in termini di diagnosi, cura e prevenzione degli aggravamenti [152]. In particolare, si segnalano le seguenti criticità che, piuttosto che essere risolte dal recente aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, ne sono, in parte, conseguenza. Infatti:

- con l'aggiornamento dei LEA, la RMN, che precedentemente vi era inclusa, seppure senza mezzo di contrasto, è stata esclusa dai LEA previsti per l'epilessia. Considerata l'importanza di tale esame nella diagnosi e cura dell'epilessia, con e senza mezzo di contrasto, è auspicabile il suo tempestivo inserimento nei LEA relativi ai codici 017 e 017.345;
- non risultano previste esenzioni per le prime visite. Di conseguenza, se la persona con epilessia, nel corso della sua vita, si trasferisce da un centro di cura a un altro, nonostante abbia già l'esenzione, è tenuta a pagare un ulteriore ticket per la prima visita presso il nuovo centro;
- non risultano inseriti nell'elenco dei LEA per l'epilessia neppure diversi esami neurofisiologici di tipo elettroencefalografico necessari per l'adeguata presa in cura della persona. Sono, infatti, esclusi dall'elenco, la poligrafia con e senza videoregistrazione. Anche per questi esami, al pari della RMN, dovrebbe essere considerato l'inserimento nei LEA relativi ai codici 017 e 017.345;

- i nuovi LEA prevedono l'esenzione dalla spesa sanitaria del dosaggio plasmatico dei farmaci antiepilettici sia che venga eseguito "con metodi cromatografici" (90.17.B) che "con tecniche non cromatografiche" (90.17.C). Ne consegue che il dosaggio dei farmaci antiepilettici dovrebbe essere esente a prescindere dalla tecnica con la quale viene eseguito. Tuttavia, a causa di un'arbitraria lettura della legge che crea un'intollerabile disparità di trattamento, in alcune Regioni sono dosabili in esenzione tutti i farmaci, in altre sono esclusi dall'esenzione i farmaci di nuova generazione. I LEA riconosciuti alle persone con epilessia ([Tabella 20](#)) in funzione della loro condizione, dovrebbero, invece, essere ugualmente accessibili in tutte le Regioni italiane;
- non sono previste, infine, in alcun livello di assistenza, le terapie per le comorbidità, psichiche e fisiche, associate all'epilessia.

Tabella 20 - Forme di epilessia e descrizione della prestazione di assistenza specialistica ambulatoriale riportate nel “Nomenclatore prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale”.

Codice prestazione di riferimento	Descrizione della prestazione di assistenza specialistica ambulatoriale	Branca	Patologie diagnosticabili con le prestazioni di Genetica Medica su prescrizione specialistica e relativo codice
G1.01	Analisi mutazionale di malattia che necessita di un solo gene per la diagnosi, Analisi di metilazione	Laboratorio	• Patologie diagnosticabili con le prestazioni di Genetica Medica su prescrizione specialistica (P087) • Ceroidolipofusinosi neuronale tipo VIII Epilessia del Nord, CLN8 (P171) • Encefalopatia Epilettica Precoce (P435) • Epilessia del Lobo Temporale Laterale, ADLTE; Epilessia Parziale con Sintomi Auditivi, ADLTE (P445) • Epilessia dipendente dalla piridossina (P446) • Epilessia Infantile Familiare Benigna (P448) • Epilessia Miclonica Giovanile, JME (P449) • Epilessia Progressiva Mioclonica (P51) • Leucoencefalopatia e epilessia, deficit di MTHFR (P587) • Lissencefalia X-linked con Genitali Ambigui; Sindrome degli Spasmi Infantili X-linked; Sindrome di West; Epilessia Mioclonica X-linked con spasticità e Ritardo Mentale (P605) • Sindrome di MERFF (epilessia mioclonica con fibre rosse sfilacciate) (P687) • Sindrome dell’Epilessia del Nord (P870)
G1.02	Analisi mutazionale di malattia che necessita di massimo due geni per la diagnosi, Sequenziamento ed eventuale metodica quantitativa, qualunque metodo	Laboratorio	• Epilessia piridossal fosfato-dipendente (P450)
G1.03	Analisi mutazionale di malattia che necessita di massimo tre geni per la diagnosi, Sequenziamento ed eventuale metodica quantitativa, qualunque metodo	Laboratorio	• Sindrome di Dravet incluso: Epilessia Mioclonica Severa dell’Infanzia, SMEI; Epilessia Generalizzata con Crisi Febbrili Plus, GEFS+; Epilessia con assenza dell’infanzia (P422) • Encefalopatia Epilettica (P434) • Epilessia Frontale Notturba Autosomica Dominante, ADFLE (P447)
G1.17	Analisi mutazionale di malattia che necessita di massimo diciassette geni per la diagnosi, Sequenziamento ed eventuale metodica quantitativa, qualunque metodo	Laboratorio	
G1.36	Analisi mutazionale di malattia che necessita di massimo trentasei geni per la diagnosi, Sequenziamento ed eventuale metodica quantitativa, qualunque metodo	Laboratorio	• Epilessie Focali Idiopatiche Generalizzate (P452)

11.3. Epilessia e riconoscimento degli stati di invalidità civile

Le persone con epilessia che, nonostante il trattamento farmacologico, non sono libere da crisi, possono ottenere il riconoscimento di invalidità civile nella percentuale che viene accertata dall'INPS secondo il tipo di epilessia e la frequenza delle crisi (Decreto Ministeriale del 05/02/1992 - [Tabella 21](#)).

Tabella 21 - Decreto Ministeriale del 05/02/1992: Percentuali di invalidità in relazione alle diverse forme di epilessia ed alla frequenza delle manifestazioni cliniche

Tipologia di epilessia (in trattamento)	Frequenza delle crisi	% di invalidità
Generalizzata	Annuali	20% fisso
Generalizzata	Mensili	46% fisso
Generalizzata	Plurisettimanali/quotidiane	100% fisso
Focale	Annuali	10% fisso
Focale	Mensili	41% fisso
Focale	Plurisettimanali/quotidiane	91% - 100%

Ad alcune forme di epilessia, le più gravi, sono associate comorbidità che comportano varie forme di invalidità, così come vi sono gravi malattie invalidanti che, tra i loro vari sintomi, hanno anche l'epilessia. In tali casi, la presenza e la frequenza delle crisi epilettiche è uno degli elementi che contribuisce al riconoscimento dell'invalidità civile.

11.3.1 Le principali leggi che in Italia disciplinano il riconoscimento degli stati di invalidità e dei benefici a essi associati

11.3.1.1. Legge 118/1971

La Legge [241], risalente a oltre 40 anni fa, è stata riformata con la legge 8 novembre 2000, n. 328. Essa così definisce lo stato di invalidità: *“Agli effetti della presente legge, si considerano mutilati ed invalidi civili i cittadini affetti da minorazioni congenite o acquisite, anche a carattere progressivo, compresi gli irregolari psichici per oligofrenie di carattere organico o dismetabolico, insufficienze mentali derivanti da difetti sensoriali e funzionali che abbiano subito una riduzione permanente della capacità lavorativa non inferiore a un terzo o, se minori di anni 18, che abbiano difficoltà persistenti a svolgere i compiti e le funzioni proprie della loro età.”* Lo stato di invalidità civile, quando la persona invalida sia maggiorenne, viene definito in misura percentuale. Viene indicata la percentuale di invalidità anche per le persone maggiori di quindici anni, ai fini dell'iscrizione alle liste speciali di collocamento ai sensi della Legge 68/1999.

11.3.1.2. Legge 104/1992

La legge, risalente alla fine del secolo scorso, disciplina il riconoscimento della disabilità che definisce con la parola *“handicap”*, all'epoca correntemente usata ma ormai bandita dal linguaggio corrente in quanto considerata, sotto ogni profilo, disvaloriale. La definizione di handicap (*rectius* disabilità) contenuta nell'art. 3, comma 1 della Legge 104/1992 è la seguente: *“.... una minorazione fisica, psichica o sensoriale, stabilizzata o progressiva, che è causa di difficoltà di apprendimento, di relazione o di integrazione lavorativa e tale da determinare un processo di svantaggio sociale e di emarginazione della persona”*. Essa si discosta profondamente dalla moderna definizione di disabilità che si trova nella convenzione dell'ONU del 13 dicembre 2006 sui diritti delle persone disabili che è la seguente: *“.... la disabilità è il risultato dell'interazione*

tra persone con minorazioni e barriere attitudinali ed ambientali, che impedisce la loro piena ed efficace partecipazione nella società su una base di parità con gli altri, ...”.

Comunque, al di là delle ormai obsolete definizioni in essa contenute, nella Legge 104/1992 trovano la loro disciplina anche le agevolazioni economiche, lavorative, fiscali e sociali di cui possono beneficiare le persone con disabilità. Le agevolazioni sono proporzionali alla gravità della disabilità (handicap con connotazione di gravità di cui all’art. 3 comma 3): più è grave la disabilità, maggiore è la portata delle agevolazioni.

11.3.1.3. Legge 68/1999

La Legge 68/1999 è la norma quadro che ha come finalità la promozione dell’inserimento e della integrazione lavorativa delle persone disabili nel mondo del lavoro attraverso servizi di sostegno e di collocamento mirato.

La legge 68/99 si applica anche:

- a) *“alle persone in età lavorativa con minorazioni fisiche, psichiche o sensoriali e ai portatori di disabilità intellettiva, che comportino una riduzione della capacità lavorativa superiore al 45%, accertata dalle competenti commissioni per il riconoscimento dell’invalidità civile in conformità alla tabella indicativa delle percentuali di invalidità per minorazioni e malattie invalidanti approvata dal Ministero della Sanità, ai sensi dell’articolo 2 del decreto legislativo 23 novembre 1988, n. 509, sulla base della classificazione internazionale delle menomazioni elaborata dalla Organizzazione mondiale della sanità”;*
- b) *“alle persone invalide del lavoro con un grado di invalidità superiore al 33% accertata dall’Istituto Nazionale per l’Assicurazione contro gli Infortuni sul Lavoro e le malattie professionali (INAIL) in base alle disposizioni vigenti.”*

11.3.2 Il procedimento per riconoscimento degli stati di invalidità civile e handicap (*rectius* disabilità)

Le domande per il riconoscimento dell’invalidità civile e dell’handicap (*rectius* disabilità) possono essere presentate sia separatamente che contestualmente. Il procedimento si articola in diversi passaggi:

- *Rilascio e inoltro all’INPS del certificato introduttivo da parte del medico curante.* Il medico curante, regolarmente accreditato all’INPS mediante la richiesta e l’attribuzione di un PIN (codice numerico personalizzato) dovrà compilare appositi modelli di certificazione predisposti dall’INPS nei quali indicherà la natura delle minorazioni del suo paziente. Il certificato va compilato in modalità informatica e inviato telematicamente. Il sistema informatizzato genera un codice univoco che il medico consegna alla persona interessata unitamente a una copia del certificato introduttivo firmato in originale da esibire al momento della visita. Il certificato ha validità 90 giorni.
- *Presentazione della domanda.* La domanda può essere presentata solo in via telematica e solo dopo l’inoltro all’INPS, da parte del medico curante, del certificato introduttivo. La persona interessata può presentare la domanda autonomamente, tramite il sito dell’INPS, utilizzando il proprio PIN, oppure attraverso gli enti di Patronato. Nella fase di presentazione il certificato rilasciato dal medico (presente nel sistema) viene abbinato alla domanda che si sta presentando.
- *La ricevuta e la convocazione a visita.* Per ogni domanda inoltrata, il sistema informatico genera una ricevuta alla quale viene attribuito un numero di protocollo. La data della visita di accertamento davanti alla Commissione Medica dell’ASL competente secondo la residenza della persona richiedente, viene stabilita attraverso una procedura informatizzata e viene comunicata alla persona richiedente a mezzo

di raccomandata. In occasione della visita è possibile farsi assistere da un medico di fiducia. Nel caso in cui la persona non sia trasportabile è possibile richiedere la *visita domiciliare*.

- *Il verbale di accertamento.* L'INPS comunica l'esito della visita inoltrando alla residenza della persona interessata il verbale recante il giudizio espresso dalla Commissione Medica in due differenti versioni, una contenente tutte le informazioni sensibili e l'altra, nel rispetto del diritto alla privacy, idonea a tutti gli usi, contenente solo il giudizio finale. In caso di riconoscimento dello stato di invalidità, per i minori, viene indicato se ricorre lo stato di *"difficoltà persistenti a svolgere i compiti e le funzioni proprie della [loro] età"*. Per tutti gli altri viene indicata la percentuale di invalidità, la data di decorrenza del riconoscimento dello stato di invalidità e se la persona è esonerata o meno da visite future. Nel caso in cui sia prevista la revisione dello stato di invalidità, trascorso il tempo stabilito nel verbale, la persona viene nuovamente convocata davanti alla Commissione Medica. Escludendo la presentazione della domanda, l'iter per la revisione è identico a quello per il primo accertamento. Nel periodo intercorrente tra la scadenza del termine di validità dell'accertamento precedente e il ricevimento del verbale contenente l'esito della revisione, i diritti acquisiti vengono conservati (provvidenze economiche, prestazioni e agevolazioni lavorative, etc.).
- *L'esonero da visite future.* L'art. 42 ter, del Decreto Legge 21/06/2013, n. 69 (cosiddetto "decreto del fare") prevede che i soggetti portatori delle menomazioni o patologie stabilizzate o ingravescenti di cui al Decreto del Ministro dell'Economia e delle Finanze del 2 agosto 2007, che abbiano dato luogo al riconoscimento dell'indennità di accompagnamento, sono esclusi dalle visite di controllo sulla permanenza dello stato invalidante da parte degli uffici dell'INPS (la stessa previsione era già contenuta nell'art. 6, comma 3, della legge n. 80 del 2006).
- *L'impugnazione del verbale.* Il verbale emesso dalla Commissione Medica può essere impugnato entro sei mesi dal suo ricevimento con ricorso da depositarsi avanti il Tribunale territorialmente competente in relazione alla residenza della persona interessata, in funzione di Giudice del lavoro. Il procedimento ha, ad oggetto, l'accertamento tecnico preventivo delle condizioni sanitarie ex art. 445 bis e 669 bis del codice di procedura civile.
- *L'aggravamento.* In caso di peggioramento delle condizioni di salute, la persona disabile può fare richiesta di nuovo accertamento per ottenere il riconoscimento di una percentuale di invalidità superiore rispetto a quella già riconosciuta o per ottenere agevolazioni precedentemente non riconosciute (ad esempio l'indennità di accompagnamento). Alla domanda è necessario allegare la documentazione sanitaria che attesti le avvenute modificazioni del quadro clinico esaminato in precedenza. Se si presenta domanda di aggravamento dopo avere impugnato il verbale di accertamento, la domanda viene presa in considerazione solo dopo la conclusione del procedimento giudiziario.

11.3.3 I benefici associati al riconoscimento dell'invalidità civile

Al riconoscimento dell'invalidità civile sono associati una serie di benefici (Tabella 22) la cui tipologia ed entità dipendono dalla percentuale di invalidità che è stata riconosciuta e da altre specifiche condizioni.

In sintesi, i benefici sono i seguenti:

- *la pensione di inabilità:* è concessa ai mutilati e invalidi civili di età compresa tra i diciotto e i sessantacinque anni, a cui l'apposita Commissione sanitaria abbia riconosciuto una inabilità lavorativa totale (quindi del 100%) e permanente (gli invalidi totali) e si trovino, inoltre, in stato di bisogno economico.

- *l'assegno mensile*: spetta ai mutilati e invalidi civili di età compresa tra i diciotto e i sessantacinque anni, nei cui confronti, in sede di visita medica presso la competente commissione sanitaria, sia stata riconosciuta una riduzione della capacità lavorativa in misura non inferiore al 74% (invalidi parziali) che non prestino attività lavorativa e che si trovino in stato di bisogno economico;
- *l'indennità di accompagnamento*:
 - spetta agli invalidi civili che hanno ottenuto il riconoscimento di un'invalidità totale e permanente del 100%. Questa indennità viene concessa se, a causa della minorazione fisica o psichica, l'invalido si trova nell'impossibilità di deambulare senza l'aiuto permanente di un accompagnatore e/o se non è in grado di compiere gli atti quotidiani della vita e abbisogna di un'assistenza continua;
 - secondo la Legge n. 114/2014 al minorenni titolare dell'indennità di accompagnamento, al compimento della maggiore età, sono attribuite le prestazioni economiche erogabili agli invalidi maggiorenni, senza ulteriori accertamenti sanitari e senza bisogno di presentare nuova domanda.
- *l'indennità mensile di frequenza*: spetta agli invalidi minorenni e ha lo scopo di fornire un sostegno alle famiglie che devono sostenere spese legate alla frequenza di una scuola pubblica o privata o di un centro specializzato per terapie o riabilitazione. L'indennità viene pagata mensilmente, per tutti i mesi in cui il minore frequenta la scuola o il centro specializzato per terapie o riabilitazione; il suo importo è stato equiparato a quello dell'assegno mensile. Al raggiungimento della maggiore età è necessario procedere ad un accertamento delle condizioni sanitarie e degli altri requisiti previsti dalla normativa di settore ma la Legge 114/2014 ha stabilito che, presentando una domanda in via amministrativa entro i sei mesi antecedenti il compimento della maggiore età, le persone già titolari dell'indennità di frequenza, ottengono in via provvisoria, fin dal compimento del diciottesimo anno di età, le prestazioni erogabili agli invalidi maggiorenni.
- *il congedo per cure per gli invalidi*: I lavoratori mutilati e invalidi civili cui sia stata riconosciuta una riduzione della capacità lavorativa superiore al 50% possono fruire ogni anno, anche in maniera frazionata, di un congedo per cure per un periodo non superiore a 30 giorni. Il medico deve attestare che la cura sia direttamente connessa al tipo di invalidità che ha colpito il lavoratore.

Tabella 22 – Tabella riassuntiva dei benefici associati al riconoscimento dell'invalidità civile

PER LE PERSONE CON INVALIDITÀ	
DEFINIZIONI	BENEFICI ECONOMICI
NON INVALIDO - assenza di patologia o con una riduzione delle capacità inferiore ad 1/3	Nessuno
INVALIDO con riduzione permanente della capacità lavorativa in misura superiore ad 1/3 (art. 2, L. 118/1971)	Nessuno
INVALIDO con riduzione permanente della capacità lavorativa in misura superiore ai 2/3 (artt. 2 e 13, L. 118/1971)	Assegno mensile
INVALIDO con riduzione permanente con invalidità pari o superiore al 74% (artt. 2 e 13, L. 118/1971)	Assegno mensile
INVALIDO con totale e permanente inabilità lavorativa (artt. 2 e 12, L. 118/1971): 100%	Pensione di inabilità

PER LE PERSONE CON INVALIDITÀ	
DEFINIZIONI	BENEFICI ECONOMICI
INVALIDO con totale e permanente inabilità lavorativa 100% e impossibilità a deambulare senza l'aiuto permanente di un accompagnatore (L. 18/1980 e L. 508/1988).	Pensione di inabilità; Indennità accompagnamento
INVALIDO con totale e permanente inabilità lavorativa 100% e con necessità di assistenza continua non essendo in grado di svolgere gli atti quotidiani della vita (L. 18/1980 e L. 508/1988)	Pensione di inabilità; Indennità accompagnamento
MINORE con difficoltà persistenti a svolgere le funzioni proprie dell'età o con perdita uditiva superiore a 60 decibel nell'orecchio migliore nelle frequenze 500, 1000, 2000 hertz (L. 289/1990).	Indennità di frequenza
MINORE invalido totale con impossibilità a deambulare senza l'aiuto permanente di un accompagnatore (L. 18/1980 e L. 508/1988).	Indennità di accompagnamento
MINORE invalido totale con necessità di assistenza continua non essendo in grado di svolgere gli atti quotidiani della vita (L. 18/1980 e L. 508/1988).	Indennità di accompagnamento

11.3.4 Le agevolazioni e i diritti associati al riconoscimento dello stato di handicap (*rectius* disabilità)

Per poter usufruire delle agevolazioni ed esigere i diritti che si vanno a elencare è necessario, oltre all'accertamento dello stato di invalidità, anche della situazione di gravità di cui all'art. 3, comma 3, della Legge 104 del 1992.

- *Prolungamento dell'astensione facoltativa di maternità.* L'astensione facoltativa di maternità è prevista fino ai tre anni di vita del bambino al quale sia stato riconosciuto lo stato di handicap (*rectius* disabilità) o, in alternativa, la fruizione di due ore di permesso giornaliero.
- *Permessi lavorativi retribuiti.* I genitori, parenti e affini entro il secondo grado della persona con handicap (*rectius* disabilità) grave hanno diritto di assentarsi dal lavoro per garantire a quest'ultima assistenza per 3 giorni al mese o, in alternativa, per 18 ore al mese;
- *Congedo biennale retribuito.* I genitori, i figli e i fratelli e sorelle della persona con handicap (*rectius* disabilità) grave, possono usufruire di uno speciale congedo e assentarsi dal lavoro per un periodo di due anni. Il congedo può essere fruito anche in maniera frazionata e, tra i requisiti dalla legge, vi è quello della convivenza con il disabile.
- *La sede di lavoro.* Il genitore o il familiare lavoratore dipendente che assiste la persona con disabilità ha diritto a scegliere, ove possibile, la sede più vicina al proprio domicilio e non può essere trasferito senza il suo consenso.
- *Esenzione dal lavoro notturno.* I lavoratori che "abbiano a carico un soggetto disabile" ai sensi della Legge 104/1992 non sono obbligati a prestare lavoro notturno e l'azienda deve conseguentemente adeguare turni e orari dell'interessato.

11.3.5 Le agevolazioni fiscali

Le persone con disabilità grave o coloro che le hanno a loro carico godono di una serie di agevolazioni fiscali (detrazioni dalle imposte sul reddito, IVA agevolata in caso di acquisto di veicoli o sussidi tecnici e informatici quali a esempio computer volti a facilitarne l'autosufficienza e le possibilità di integrazione, esenzione dal bollo auto e dall'imposta di trascrizione sui passaggi di proprietà dei veicoli, deducibilità dal reddito delle spese mediche generiche e di assistenza specifica quale, a esempio quella infermieristica e riabilitativa etc.).

Al link, http://www1.agenziaentrate.gov.it/web_app_entrate/agevolazioni_disabilita.html si può consultare l'elenco di tutte le agevolazioni fiscali.

11.3.6 Collocamento mirato

Hanno diritto al collocamento mirato tutte le persone con percentuale di invalidità uguale o superiore al 46%, che abbiano assolto gli obblighi scolastici e compiuto 15 anni, disoccupate e iscritte negli elenchi del collocamento ordinario (per le persone con disabilità che, invece, sono occupate, sono previste soglie di reddito minimo che ne consentono comunque l'iscrizione). Le persone disabili assunte con collocamento obbligatorio, previa valutazione della loro capacità lavorativa che comprende l'analisi dei posti di lavoro e le forme di sostegno da attivare, siano esse di eliminazione di barriere architettoniche che di relazione, si applica il trattamento economico e normativo previsto dai contratti e dalle leggi vigenti e il datore di lavoro non può chiedere a esse una prestazione non compatibile con le sue disabilità.

11.3.7 Gli istituti giuridici di protezione delle persone prive in tutto o in parte di autonomia

Le persone con disabilità che non sono autonome nella cura di se stesse e dei propri interessi, possono ottenere, su loro stessa richiesta o dei loro familiari, la nomina di un Tutore, di un Curatore o di un Amministratore di Sostegno.

Il *Tutore*, nei confronti della persona maggiorenne che versa in condizioni di abituale infermità di mente tanto da venire interdetta, assume i compiti che ha un genitore nei confronti di un figlio minorenni.

Il *Curatore*, nei confronti della persona maggiorenne che versa in condizioni di infermità di mente non tanto gravi da venire interdetta ma tali da inabilitarla, assiste la persona inabilitata integrandone le capacità nel compimento degli atti patrimoniali eccedenti l'ordinaria amministrazione.

A questi tradizionali istituti di protezione si aggiunge quello dell'*Amministrazione di Sostegno* (AdS), che è stata introdotta nel nostro ordinamento con la Legge 9 gennaio 2004 n. 6 con la esplicita *"finalità di tutelare, con la minore limitazione possibile della capacità di agire, le persone prive in tutto o in parte di autonomia nell'espletamento delle funzioni della vita quotidiana, mediante interventi di sostegno temporaneo o permanente"*. L'apertura del procedimento segue le regole degli altri istituti potendo essere avviata a impulso della stessa persona che ha bisogno di protezione o dei suoi familiari. Con l'AdS si è voluta preservare la residua capacità d'agire delle persone in condizioni di fragilità modulando i compiti, i poteri e i doveri dell'Amministratore di Sostegno sull'effettivo bisogno di tutela della persona amministrata che conserva il diritto di fare le proprie personali scelte secondo le proprie inclinazioni e le proprie capacità. Per determinare i poteri dell'AdS, infatti, viene disposta un'attenta valutazione del caso, al fine di individuare la misura di protezione più idonea che il Giudice Tutelare dovrà adottare nell'interesse dell'amministrato e nel rispetto della sua individualità.

L'AdS è uno strumento evoluto che si pone nel solco della moderna concezione di disabilità che assegna alla società civile il compito di rimuovere gli ostacoli che si frappongono alla piena realizzazione della personalità individuale di ciascuno, a prescindere dalla sua condizione fisica e/o psichica e risponde all'esigenza di tutelare il diritto di autodeterminazione delle persone con disabilità secondo le loro inclinazioni.

11.4. Diritto all'istruzione

11.4.1 La somministrazione dei farmaci in orario scolastico

Il diritto all'istruzione per gli scolari con epilessia è ostacolato dall'assenza di una organica disciplina che tenga conto delle caratteristiche della malattia e del relativo trattamento sanitario che assicuri a essi le necessarie tutele e dalla dilagante disinformazione e dal pregiudizio che, anche nell'ambiente scolastico, sono molto diffusi.

Il primo ostacolo è rappresentato dall'inesigibilità del diritto alla somministrazione dei farmaci durante l'orario scolastico. Gli studenti con epilessia, infatti, durante l'orario scolastico, avrebbero diritto alla continuità terapeutica e a ricevere adeguata assistenza in caso di crisi epilettiche. Tuttavia, fino alla data di redazione del presente Libro Bianco, entrambe queste necessità possono trovare soddisfazione solo se il personale scolastico, volontariamente, decide di soddisfarle. Non esiste, infatti, alcun obbligo in capo all'istituzione scolastica, né di somministrare agli alunni che non siano autonomi in tale attività, la terapia giornaliera necessaria alla cura dell'epilessia, né di somministrare i farmaci necessari a bloccare la crisi epilettica prolungata che insorga durante l'orario scolastico [35, 242].

L'unico timido tentativo di approcciare il tema, è rappresentato dall'adozione delle "Raccomandazioni in tema di somministrazione di farmaci a scuola", da parte dei Ministeri dell'Istruzione e della Salute, trasmesse con nota prot. n. 2312 del 25/11/2005 a tutte le istituzioni scolastiche. Secondo tali Raccomandazioni, i Dirigenti scolastici che ritengano di accoglierle, *"verificano la disponibilità degli operatori scolastici in servizio a garantire la continuità della somministrazione dei farmaci"* per assicurare la continuità terapeutica mentre, per i casi di emergenza *"Resta prescritto in ricorso al Sistema Sanitario Nazionale di Pronto Soccorso nei casi in cui si ravvisi l'inadeguatezza dei provvedimenti programmabili secondo le presenti linee guida ai casi concreti presentati, ovvero qualora si ravvisi la sussistenza di una situazione di emergenza"*.

Le varie istituzioni territoriali, Regioni, Comuni, singole ASL, singoli Provveditorati, hanno dato seguito a tali Raccomandazioni adottando soluzioni la cui semplice elencazione, per chi volesse farla, metterebbe in evidenza l'impossibilità di ricondurre a unità le varie tipologie di intervento, tale è la diversità di approccio e la loro disomogeneità.

In molte Regioni, infatti, il tema è stato totalmente ignorato mentre, dove è stato affrontato, qualche volta anche con l'adozione di leggi regionali, i punti irrisolti sono numerosi così come gli spazi di ambiguità che lasciano gli operatori scolastici in una situazione di incertezza a volte più grave di quella precedente l'adozione del "rimedio".

In sede applicativa, infatti, le "Raccomandazioni" del 2005 hanno mostrato una significativa area di vulnerabilità derivata dall'assenza di alcun obbligo di formazione verso il personale scolastico per la gestione concreta di questi bisogni e dall'approccio volontaristico con il quale esso viene coinvolto nella problematica. In molti casi, infatti, il personale scolastico e, ancor più frequentemente, il personale dei Servizi Assistenziali messi a disposizione della scuola dagli Enti Locali, non sono disponibili a somministrare i farmaci agli studenti, né per la continuità terapeutica, né in caso di emergenza. Le Raccomandazioni, per casi del genere, non

offrono alcuna soluzione e/o spunto concretamente spendibili che permetta di pervenire a soluzioni accettabili la cui ricerca è lasciata alle iniziative delle famiglie, spesso sostenute unicamente dalle associazioni di patologia; iniziative che sono le più disperate e non sempre si risolvono positivamente.

In questo scenario, l'11 settembre 2012, è stato istituito tra il Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca e il Ministero della Salute il *"Comitato Paritetico nazionale per la somministrazione di farmaci a scuola"*, con il compito di mettere ordine nella materia definendo linee guida nazionali e protocolli di intervento per la somministrazione di farmaci in orario scolastico, con particolare riferimento alle principali patologie croniche (diabete mellito, asma bronchiale ed epilessia).

Il Comitato, dopo anni di intenso lavoro, ha prodotto un documento denominato *"MODELLO DI INTERVENTO"* che prevede due differenti modelli: *"Il Percorso per Assicurare la Continuità Terapeutica"* e *"Il Modello d'Intervento per la Gestione delle Emergenze"*. Entrambi questi documenti lasciano del tutto irrisolto il nodo centrale della questione e cioè l'obbligo per l'istituzione scolastica di farsi carico dell'uno e dell'altro bisogno. Ancora una volta, infatti, secondo il MODELLO D'INTERVENTO adottato dal Comitato Paritetico, il personale scolastico non ha alcun obbligo di somministrare alcun tipo di farmaco agli studenti ma può volontariamente aderire alla richiesta che la famiglia formuli in tal senso.

Se un merito si vuole attribuire al lavoro del Comitato Paritetico, esso è quello di avere previsto che l'istituzione scolastica debba comunque attivarsi per costituire il cosiddetto *"Gruppo di coordinamento"* che ha il compito di implementare un percorso organizzativo che prevede il coinvolgimento di tutti gli attori (famiglia dello studente/studente, personale scolastico, medico curante/specialista, personale ASL, Specialista SSN, personale Assistenza Domiciliare Integrata, ente locale rappresentato dal Sindaco o da un suo delegato, associazioni o enti di Volontariato e di utilità sociale).

Sebbene il Comitato Paritetico abbia concluso il suo lavoro e lo abbia presentato nel giugno del 2015 anche alle Associazioni che rappresentano le patologie interessate dal Modello di Intervento, esso non ha trovato alcuna applicazione: infatti, a oltre 5 anni dalla sua istituzione e a oltre 2 anni dalla conclusione dei lavori, il documento sembra essere scomparso e continua a rimanere tale nonostante le sollecitazioni delle associazioni delle persone con epilessia, diabete e malattie respiratorie che continuano a cozzare contro il muro di gomma delle istituzioni sorde a ogni loro richiesta.

11.4.2 La partecipazione degli alunni con epilessia alle gite scolastiche

Gli alunni con epilessia, anche nei casi in cui non sono portatori di alcuna disabilità, vengono spesso esclusi dalla partecipazione alle gite scolastiche e dalle uscite didattiche. La motivazione è sempre la stessa: l'indisponibilità del personale scolastico alla somministrazione dei farmaci e all'assistenza in caso di crisi. La materia è disciplinata da una serie di circolari del Ministero dell'Istruzione (Circolare Ministeriale n. 291/1992, Nota n. 645 dell'11 aprile 2002 e, da ultimo, Nota prot. n. 2209 dell'11 aprile 2012 la quale ultima ribadisce *"che l'effettuazione di viaggi di istruzione e visite guidate deve tenere conto dei criteri definiti dal Collegio dei docenti in sede di programmazione dell'azione educativa (cfr. art. 7, D.lgs. n. 297/1994), e dal Consiglio di istituto o di circolo nell'ambito dell'organizzazione e programmazione della vita e dell'attività della scuola (cfr. art. 10, comma 3, lettera e, D.lgs. n. 297/1994)"*. Peraltro, a decorrere dal 1° settembre 2000, il *"Regolamento recante norme in materia di autonomia delle istituzioni scolastiche"*, ha configurato la completa autonomia delle scuole anche in tale settore; pertanto, la previgente normativa in materia costituisce semplice riferimento e non riveste più carattere prescrittivo.

Ciò non toglie che l'alunno con necessità particolari che siano conseguenza della sua epilessia, abbia il pieno diritto di partecipare alla vita scolastica, viaggi di istruzione e uscite didattiche inclusi. A tale diritto corrisponde il dovere dell'Istituzione Scolastica di adottare le scelte più consone alla concreta situazione dell'alunno con epilessia che non deve essere onerato di alcun costo ulteriore rispetto a quello richiesto al resto della scolaresca. Lo stesso, infine, ha il diritto di farsi accompagnare, senza sopportarne i costi, da un familiare o da un accompagnatore di sua fiducia, piuttosto che accettare l'accompagnatore scelto dalla scuola se non ritenuto idoneo.

Rimane, comunque, sullo sfondo la tutela giudiziaria di cui si è detto nei paragrafi che precedono: il diritto di uguaglianza di cui all'art. 3 della Costituzione e la Legge 67/2006 che permettono di porre rimedio e far cessare, anche in via d'urgenza, comportamenti discriminatori a causa di disabilità/malattia.

11.5. Idoneità alla guida di veicoli a motore

Il Decreto Legislativo n. 59 del 18/04/2011, che recepisce le Direttive europee in materia, prevede per le persone con alcune patologie, tra le quali l'epilessia, i "REQUISITI MINIMI DI IDONEITÀ FISICA E MENTALE PER LA GUIDA DI UN VEICOLO A MOTORE".

Le persone con epilessia per ottenere il rilascio o il rinnovo della patente di guida e in tutti i casi in cui se ne rende necessaria la revisione, sono tenute a dimostrare il possesso di una serie di requisiti mediante la presentazione di una certificazione medica redatta secondo i modelli e le indicazioni di cui alla Circolare del Ministero della Salute del 25/07/2011.

Il Decreto 59/11, al quale si rimanda, ha soppresso le disposizioni precedenti e, regolamentando ex novo la materia, ha introdotto una serie di novità:

- individua due diversi gruppi di conducenti con epilessia:
 - Gruppo 1 (patenti AM, A, A1, A2, B1, B, BE)
 - Gruppo 2 (patenti C, CE, C1, C1E, D, DE, D1, D1E, titolari di certificato di abilitazione professionale KA e KB);
- fornisce una serie di importanti definizioni:
 - *Epilessia* – il manifestarsi di due o più crisi non provocate, a distanza di meno di 5 anni l'una dall'altra
 - *Crisi epilettica provocata* – la crisi scatenata da una causa identificabile e potenzialmente evitabile;
- distingue tra diversi tipi di crisi affidando la relativa distinzione a uno specialista in neurologia o disciplina equipollente, che deve indicare:
 - la tipologia delle crisi
 - la loro frequenza
 - il periodo di interdizione alla guida;
- prevede che i conducenti con epilessia possano essere dichiarati idonei alla guida dopo il periodo di 1 anno senza crisi che deve essere documentato e certificato da parte di uno specialista neurologo;
- prevede che:

- in caso di crisi dovute a modificazioni della terapia antiepilettica decisa dal medico, quest'ultimo possa raccomandare *al paziente di non guidare per 6 mesi* dall'inizio del periodo "di sospensione del trattamento"
- se in tale periodo si manifestano crisi, il periodo di sospensione della patente si riduce *a 3 mesi* se il paziente ritorna alla terapia sospesa;
- introduce il concetto di *"guarigione"* subordinato al rilascio di una certificazione rilasciata da uno specialista in neurologia o disciplina equipollente che attesti l'assenza di crisi *da almeno 10 anni in assenza di trattamento farmacologico*;
- *prevede, in caso di "guarigione", la cessazione di ogni limitazione e restrizione al rilascio e/o al rinnovo delle patenti del Gruppo 1* (sul punto vedi paragrafo 3.6.);
- *prevede che possano ottenere le patenti del Gruppo 2 solo i conducenti dei quali sia stata certificata la "guarigione" che, tuttavia, potranno ottenere la patente, con alcune restrizioni, solo dopo un controllo medico appropriato e un approfondito esame neurologico che non evidenzii alcuna patologia cerebrale e alcuna attività epilettiforme dell'elettroencefalogramma. In ogni caso, la durata di validità della patente non potrà essere superiore a 2 anni.*

Molte perplessità, negli interpreti, ha suscitato la previsione di cui al punto D.7.1. dell'Allegato n 3 del D.Lgs. 59/11 laddove introduce un obbligo di segnalazione all'ufficio della Motorizzazione Civile dei soggetti con epilessia da parte di non meglio identificati "Enti o Amministrazioni" che per motivi istituzionali vengano a conoscenza della loro malattia. La circostanza che la legge non colleghi l'obbligo di segnalazione alla richiesta di rilascio della patente, appare fortemente discriminatoria essendo potenzialmente idonea alla creazione, presso la Motorizzazione Civile, di una lista di persone con epilessia, anche minorenni. Sul punto è ancora in corso un acceso dibattito.

11.6. Idoneità al servizio militare e professioni militari

Il Codice dell'ordinamento militare (D.Lgs. 15 marzo 2010, n. 66) prevede all'articolo n. 181 l'istituzione del Servizio sanitario militare e ne disciplina le funzioni attribuendogli, in particolare, il compito di accertare l'idoneità dei cittadini al servizio militare (volontario) e al servizio militare incondizionato (professioni militari).

Il Decreto del Ministero della Difesa 4 giugno 2014 ha, poi, approvato le direttive tecniche riguardanti l'accertamento delle infermità che sono causa di non idoneità al servizio militare e quelle riguardanti i criteri per delineare il profilo sanitario dei soggetti giudicati idonei al servizio militare. Secondo tali direttive, sono causa di non idoneità al servizio militare e al servizio permanente effettivo, le epilessie, trascorso, se occorre, il periodo di inabilità temporanea. Rientrano in tale ultima fattispecie tutte le sindromi epilettiche, anche pregresse. Non è, invece, causa di inabilità il singolo episodio convulsivo avvenuto in epoca antecedente gli ultimi due anni purché chiaramente correlato a una causa non ricorrente e dopo valutazione specialistica neurologica.

Per i militari di carriera già in servizio che, anche a causa dell'insorgenza di epilessia, perdano l'idoneità psicofisica originariamente posseduta, sono previsti diversi gradi di tutela in relazione all'età, al grado, alla categoria e agli incarichi nonché alle norme che ne regolano la posizione e lo stato giuridico.

11.7. Il porto d'armi

Il Decreto Ministeriale del 28 aprile 1998 declina i requisiti psicofisici minimi per il rilascio e il rinnovo delle autorizzazioni:

- al porto di fucile per uso di caccia e al porto d'armi per l'esercizio dello sport del tiro al volo
- al porto d'armi per uso difesa personale.

L'autorizzazione di cui al primo punto può essere rilasciata in *“Assenza di alterazioni neurologiche che possano interferire con lo stato di vigilanza o che abbiano ripercussioni invalidanti di carattere motorio, statico e/o dinamico”* (art. 1, comma 1, n. 4). Spetterà, dunque, allo specialista neurologo certificare se l'epilessia della persona che chiede il rilascio o il rinnovo di tale autorizzazione, abbia o meno tali caratteristiche.

L'autorizzazione di cui al secondo punto può essere rilasciata in *“Assenza di alterazioni neurologiche che possano interferire con lo stato di vigilanza o che abbiano ripercussioni invalidanti di carattere motorio, statico o dinamico. Non possono essere dichiarati idonei i soggetti che hanno sofferto negli ultimi due anni di crisi comiziali”* (art. 2, comma 1, n. 4)

Il richiamo alle crisi epilettiche in questa parte del decreto, quale causa di esclusione dell'autorizzazione, sembra privo di una giustificazione logica e sostenibile sol se si pensi il diverso uso cui sono destinate le armi da caccia e sport e le armi da difesa. L'arma da difesa personale, inoltre, può essere usata unicamente nella propria abitazione e, comunque, nei luoghi di privata dimora, mentre il fucile da caccia e le armi per l'esercizio del tiro a volo possono essere usate fuori da tali ambienti. La norma appare gravemente discriminatoria del diritto di difesa personale della persona con epilessia. In ogni caso, anche si volesse collegare l'idoneità al rilascio dell'autorizzazione al porto d'armi da difesa a un periodo di libertà da crisi, non pare congruo quello di due anni stabilito dalla legge, considerato che anche per il rilascio e rinnovo della patente di guida, il periodo di libertà da crisi richiesto dalla legge è di un solo anno.

11.8. Donazione di sangue ed emocomponenti

L'Allegato n. 3 al DM del Ministro della Salute del 2 novembre 2015 disciplina i *“CRITERI PER LA SELEZIONE DEL DONATORE DI SANGUE ED EMOCOMPONENTI E PER LA SELEZIONE DELLA COPPIA DONATRICE DI SANGUE DEL CORDONE OMBELICALE”*.

Secondo tale Decreto:

- sono esclusi, in modo permanente, dalla donazione di sangue ed emocomponenti i *“soggetti con diagnosi di epilessia in trattamento anti-convulsivante, o con storia clinica di crisi lipotimiche e convulsive. Possono essere accettati soggetti con pregresse convulsioni febbrili infantili o forme di epilessia per le quali sono trascorsi tre anni dalla cessazione della terapia anti-convulsivante senza ricadute”*.
- sono esclusi, in modo permanente, dalla donazione di sangue del cordone ombelicale la madre e il padre del neonato nel caso sia stata formulata la diagnosi di malattie organiche del sistema nervoso centrale tra le quali epilessia che richieda terapia cronica con anticonvulsivanti.

FATTI IMPORTANTI:

- In Italia, non esistono normative specifiche a tutela delle persone con epilessia. A esse si applicano le norme di carattere generale che tutelano le persone con malattie croniche e/o invalidanti che, tuttavia, non tengono conto né delle peculiarità della malattia, né della discriminazione e dello stigma contro le persone con epilessia, assente nella quasi totalità delle malattie croniche.
- La legge 1 marzo 2006, n.67 intitolata “Misure per la tutela giudiziaria delle persone con disabilità vittime di discriminazioni” è una efficace tutela a favore di tutte le persone che subiscono discriminazioni – e quindi anche di quelle con epilessia.
- Le prestazioni in esenzione correlate all’epilessia, non coprono tutte le indagini necessarie per l’adeguata gestione della malattia in termini di diagnosi, cura e prevenzione degli aggravamenti. In particolare, le principali criticità riguardano la RMN, esclusa dai LEA, le esenzioni per le prime visite, la non rimborsabilità di alcuni esami neurofisiologici, ad esempio la poligrafia con e senza videoregistrazione. Non è prevista, infine, in alcun livello di assistenza, l’esenzione per terapie per le comorbidità, psichiche e fisiche, associate all’epilessia.
- Le persone con epilessia che, nonostante il trattamento farmacologico, non sono libere da crisi, possono ottenere il riconoscimento di invalidità civile nella percentuale che viene accertata dall’INPS secondo il tipo di epilessia e la frequenza delle crisi.
- Il diritto all’istruzione per gli scolari con epilessia è ostacolato dall’assenza di una organica disciplina che tenga conto delle caratteristiche della malattia e del relativo trattamento sanitario che assicuri a essi le necessarie tutele. Il primo ostacolo è rappresentato dall’inesigibilità del diritto alla somministrazione dei farmaci durante l’orario scolastico.

CAPITOLO 12: PROPOSTE ALLE ISTITUZIONI

Le persone con epilessia ed il personale sanitario chiedono agli Organi Istituzionali, al Parlamento, al Ministero della Salute, al Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca, al Ministero dello Sviluppo Economico, all'AIFA, e alle Regioni l'applicazione della Risoluzione WHA 68.20 [18] nelle tre aree fondamentali per la cura dell'epilessia, secondo specifiche attività.

1. Migliorare la qualità dell'assistenza in ambito epilettologico.

- L'inclusione nei LEA ed esenzione del ticket per il codice specifico e per tutte le prestazioni diagnostiche cliniche e strumentali. Attualmente infatti non sono previste esenzioni per le prime visite neurologiche, la RMN con e senza mezzo di contrasto, i dosaggi plasmatici di alcuni farmaci antiepilettici, alcune importanti tipologie di esami EEG, i trattamenti di prevenzione, cura e riabilitazione delle comorbidità attinenti l'epilessia.
- La revisione delle tabelle di riferimento per il riconoscimento dell'invalidità (e quindi l'indennità di accompagnamento) nelle persone con epilessia, considerando le peculiarità della malattia. Attualmente infatti la percentuale di invalidità è calcolata solo in base alla frequenza delle crisi, con il riconoscimento del 100% unicamente in caso di crisi plurisettimanali/quotidiane, senza prevedere alcuna gradualità tra queste e quelle con frequenza mensile. Oltre la frequenza delle crisi nell'attribuzione dell'invalidità andrebbero considerati altri aspetti, tra cui la gravità delle crisi, il contesto individuale socio-lavorativo, le comorbidità collegate all'epilessia, ecc.
- L'adeguato potenziamento dei servizi diagnostici con elevato grado di competenza, in quanto una errata classificazione diagnostica può avere gravi conseguenze personali e sociali ed essere causa di ridotta qualità della vita e di incremento dello stigma, oltre che di spreco di risorse.
- La delibera di PDTA in ogni Regione dovrebbe essere completata con l'obiettivo a livello nazionale di rendere la presa in carico e il follow-up dei pazienti con epilessia omogenei, accessibili ed equi.
- La disponibilità di team multidisciplinari per persone con comorbidità e/o politrattamenti e per le persone con epilessia in stato di gravidanza, al fine di personalizzare e adattare adeguatamente la terapia.
- Dovrebbe essere garantita l'adeguata e specifica formazione del personale sanitario, sia medico che paramedico. Di particolare rilievo sarebbe, anche nel nostro Paese, l'implementazione di percorsi formativi per infermieri specializzati, così come già in essere in altri Stati anche europei.
- La valutazione, in termini di costi, del trattamento dell'epilessia in un'ampia prospettiva, confrontando costi e benefici di ciascuna strategia terapeutica in termini di riduzione della frequenza delle crisi, di utilizzo delle risorse sanitarie e di qualità della vita della persona.

2. Aumentare nella popolazione l'informazione sull'epilessia, per ridurre pregiudizi e discriminazione, tramite:

- La sistematica consultazione con le Società Scientifiche di riferimento e con le Associazioni dei portatori di interesse nell'emanazione e nella revisione di leggi e normative con specifico riferimento alla patologia.
- L'inclusione della figura dello psicologo nei team multidisciplinari, a supporto della comorbidità psichiatrica che nell'epilessia è più frequente di quanto atteso nella popolazione generale.
- La pianificazione di un adeguato e sistematico supporto e finanziamento di campagne di sensibilizzazione e iniziative di informazione di massa sulla patologia, al fine di divulgare

informazioni corrette sull'epilessia e di contribuire a ridurre i pregiudizi, lo stigma e la discriminazione nei confronti delle persone con epilessia e delle loro famiglie.

- L'adeguamento dei costi delle verifiche necessarie al rinnovo della patente, affinché siano pari a quelli ordinari.
- La revisione del reddito erogato come assegno mensile o pensione di inabilità, affinché sia elevato a un importo tale da garantire ai percettori una indipendenza economica.
- La riforma della legge che preveda il divieto di discriminazione non solo a causa di disabilità ma anche a causa di malattia se non, espressamente, a causa di epilessia dato, che essa è tra le poche malattie che, a prescindere da ogni forma di disabilità, espone le persone che ne sono affette a una grave e assai diffusa discriminazione.

3. Promuovere la ricerca in ambito epilettologico, per migliorare le prospettive di vita delle persone con epilessia attraverso:

- L'incremento degli investimenti ed il finanziamento della ricerca di base e clinica mirata a comprendere i meccanismi fisiopatologici della malattia, a prevenire i processi che conducono allo sviluppo di forme diverse di epilessia, a identificare e risolvere i meccanismi alla base della farmacoresistenza, a sviluppare terapie innovative con migliore efficacia e tollerabilità, a prevenire la mortalità associata all'epilessia (soprattutto la SUDEP) e le comorbidità.
- Il miglioramento dell'organizzazione e l'assegnazione di risorse dei centri italiani più qualificati al fine di renderli sempre più idonei ed attrattivi per l'inclusione in studi clinici multicentrici, sia nazionali che internazionali.
- La costituzione di un Registro Nazionale per le epilessie, possibilmente gestito con il contributo di un'associazione di persone con epilessia, attraverso l'attivazione di una rete integrata ed efficiente di centri per la raccolta e l'estrapolazione di dati mirati a produrre evidenze scientifiche.

BIBLIOGRAFIA

1. Fisher, R.S., et al., *Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE)*. *Epilepsia*, 2005. **46**(4): p. 470-2.
2. Fisher, R.S., et al., *ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy*. *Epilepsia*, 2014. **55**(4): p. 475-82.
3. Beghi, E., et al., *Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure*. *Epilepsia*, 2010. **51**(4): p. 671-5.
4. Harding, G., *The reflex epilepsies with emphasis on photosensitive epilepsy*. *Suppl Clin Neurophysiol*, 2004. **57**: p. 433-8.
5. Scheffer, I.E., et al., *ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology*. *Epilepsia*, 2017. **58**(4): p. 512-521.
6. Fisher, R.S., et al., *Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology*. *Epilepsia*, 2017. **58**(4): p. 522-530.
7. Fisher, R.S., et al., *Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types*. *Epilepsia*, 2017. **58**(4): p. 531-542.
8. Berg, A.T., et al., *Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009*. *Epilepsia*, 2010. **51**(4): p. 676-85.
9. Kwan, P., et al., *Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies*. *Epilepsia*, 2010. **51**(6): p. 1069-77.
10. French, J.A., *Refractory epilepsy: clinical overview*. *Epilepsia*, 2007. **48 Suppl 1**: p. 3-7.
11. Kwan, P. and M.J. Brodie, *Definition of refractory epilepsy: defining the indefinable?* *Lancet Neurol*, 2010. **9**(1): p. 27-9.
12. Manford, M., *Recent advances in epilepsy*. *J Neurol*, 2017. **264**(8): p. 1811-1824.
13. Trinka, E., et al., *Pharmacotherapy for Status Epilepticus*. *Drugs*, 2015. **75**(13): p. 1499-521.
14. Trinka, E., et al., *A definition and classification of status epilepticus--Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus*. *Epilepsia*, 2015. **56**(10): p. 1515-23.
15. Koutroumanidis, M., et al., *The role of EEG in the diagnosis and classification of the epilepsy syndromes: a tool for clinical practice by the ILAE Neurophysiology Task Force (Part 1)*. *Epileptic Disord*, 2017. **19**(3): p. 233-298.
16. *Recommendations for neuroimaging of patients with epilepsy. Commission on Neuroimaging of the International League Against Epilepsy*. *Epilepsia*, 1997. **38**(11): p. 1255-6.
17. Duncan, J.S., et al., *Brain imaging in the assessment for epilepsy surgery*. *Lancet Neurol*, 2016. **15**(4): p. 420-33.
18. WHA68.20, SIXTY-EIGHTH WORLD HEALTH ASSEMBLY. *Global burden of epilepsy and the need for coordinated action at the country level to address its health, social and public knowledge implications*. 2015.
19. *Progress Reports*, in *World Health Organization*, S.-F.W.H.A.P.A.i. 20.3, Editor. 2018.
20. Baulac, M., et al., *Epilepsy priorities in Europe: A report of the ILAE-IBE Epilepsy Advocacy Europe Task Force*. *Epilepsia*, 2015. **56**(11): p. 1687-95.
21. Hauser, W.A., J.F. Annegers, and L.T. Kurland, *Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984*. *Epilepsia*, 1993. **34**(3): p. 453-68.
22. LICE. *Homepage*. Available from: <http://www.lice.it/>.
23. LICE. *Guida alle epilessie*. Available from: <http://www.lice.it/flipbook/book.html>.
24. Fondazione_LICE. *Homepage*. Available from: <http://www.fondazionelice.it/>.
25. AICE. *Associazione Italiana Contro l'Epilessia*. Available from: http://www.aice-epilessia.it/index.php?option=com_content&view=article&id=15&Itemid=67.
26. May, M., *Epilepsy*. *Nature* 511, S1, 2014.
27. Goffman, E. *Stigma. Notes on the management of spoiled identity*. 1963 [cited 2017 June]; Available from: <https://www.freelists.org/archives/sig-dsu/11-2012/pdfKhTzvDli8n.pdf>.

28. Jones, E.E., *The Psychology of Marked Relationships*, ed. H.F. Co. 1984.
29. Camfield, P., et al., *The transition from pediatric to adult care for youth with epilepsy: Basic biological, sociological, and psychological issues*. *Epilepsy Behav*, 2017. **69**: p. 170-176.
30. Casey, B.J., R.M. Jones, and T.A. Hare, *The adolescent brain*. *Ann N Y Acad Sci*, 2008. **1124**: p. 111-26.
31. Nabbout, R., et al., *Outcome of childhood-onset epilepsy from adolescence to adulthood: Transition issues*. *Epilepsy Behav*, 2017. **69**: p. 161-169.
32. Nabbout, R., et al., *Treatment issues for children with epilepsy transitioning to adult care*. *Epilepsy Behav*, 2017. **69**: p. 153-160.
33. Geerlings, R.P., et al., *Long-term effects of a multidisciplinary transition intervention from paediatric to adult care in patients with epilepsy*. *Seizure*, 2016. **38**: p. 46-53.
34. Gray, V., et al., *Exploring the role of knowledge of condition and psycho-social profiles of young people with epilepsy during transition*. *Epilepsy Behav*, 2017. **73**: p. 156-160.
35. Ministero_Salute. *Somministrazione dei farmaci in orario scolastico*. Available from: http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?id=1937&area=saluteBambino&menu=scuola.
36. Mecarelli, O., et al., *An educational campaign toward epilepsy among Italian primary school teachers: 1. Survey on knowledge and attitudes*. *Epilepsy Behav*, 2014. **32**: p. 84-91.
37. Mecarelli, O., et al., *An educational campaign about epilepsy among Italian primary school teachers. 2. The results of a focused training program*. *Epilepsy Behav*, 2015. **42**: p. 93-7.
38. FIE. *Federazione Italiana Epilessie. Progetti*.; Available from: <https://www.fiepilessie.it/progetti/>.
39. LICE_FMSI. *Raccomandazioni congiunte della Lega Italiana contro l'Epilessia (LICE) e della Federazione Medico Sportiva Italiana (FMSI). EPILESSIA E ATTIVITÀ SPORTIVE*. 5016; Available from: http://www.lice.it/pdf/MED_SPORT_SUPPL_1_AL_1_2015.pdf.
40. LICE. *Gravidanza ed Epilessia*.; Available from: http://www.lice.it/LICE_ita/lineeguida/pdf/ConsensusConferenceGravidanzaEpilessia2007.pdf.
41. AIFA. *Valproato in gravidanza e ritardi cognitivi nel bambino: nuove evidenze*. 2014; Available from: <http://www.aifa.gov.it/content/valproato-gravidanza-e-ritardi-cognitivi-nel-bambino-nuove-evidenze>.
42. EMA. *Summary of the EMA public hearing on valproate in pregnancy*. 2017; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2017/10/WC500236051.pdf.
43. LICE. *Epilessia Donna e Anziano*. Available from: http://www.lice.it/LICE_ita/documenti_LICE-SIMG/pdf/Epilessia_Donna_e_anziano-2.pdf.
44. Giussani, G., et al., *Prevalence and incidence of epilepsy in a well-defined population of Northern Italy*. *Epilepsia*, 2014. **55**(10): p. 1526-33.
45. Motika, P.V. and D.C. Spencer, *Treatment of Epilepsy in the Elderly*. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2016. **16**(11): p. 96.
46. SIXTY-EIGHTH WORLD HEALTH ASSEMBLY. *Global burden of epilepsy and the need for coordinated action at the country level to address its health, social and public knowledge implications*. 2015.
47. England, M.J., et al., *Epilepsy Across the Spectrum: Promoting Health and Understanding*. 2012, Washington (DC).
48. Cardarelli, W.J. and B.J. Smith, *The burden of epilepsy to patients and payers*. *Am J Manag Care*, 2010. **16**(12 Suppl): p. S331-6.
49. Fiest, K.M., et al., *Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies*. *Neurology*, 2017. **88**(3): p. 296-303.
50. Beghi, E. and D. Hesdorffer, *Prevalence of epilepsy--an unknown quantity*. *Epilepsia*, 2014. **55**(7): p. 963-7.
51. Brodie, M.J., A.T. Elder, and P. Kwan, *Epilepsy in later life*. *Lancet Neurol*, 2009. **8**(11): p. 1019-30.
52. Kotsopoulos, I.A., et al., *Systematic review and meta-analysis of incidence studies of epilepsy and unprovoked seizures*. *Epilepsia*, 2002. **43**(11): p. 1402-9.
53. Sanchez, S. and F. Rincon, *Status Epilepticus: Epidemiology and Public Health Needs*. *J Clin Med*, 2016. **5**(8).
54. Thurman, D.J., et al., *Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy*. *Epilepsia*, 2011. **52 Suppl 7**: p. 2-26.

55. Thurman, D.J., et al., *The burden of premature mortality of epilepsy in high-income countries: A systematic review from the Mortality Task Force of the International League Against Epilepsy*. *Epilepsia*, 2017. **58**(1): p. 17-26.
56. Levira, F., et al., *Premature mortality of epilepsy in low- and middle-income countries: A systematic review from the Mortality Task Force of the International League Against Epilepsy*. *Epilepsia*, 2017. **58**(1): p. 6-16.
57. Regione_Toscana. *Diagnosi e trattamento delle epilessie. Linea Guida*. 2014; Available from: http://www.snlg-iss.it/cms/files/LG_Epilessie_2014_unico.pdf.
58. Nashef, L., J.W.A.S. Sander, and S.D. Shorvon, *Mortality in epilepsy*, in *Recent advances in epilepsy, 6th edition*, T.A. Pedley and B.S. Meldrum, Editors. 1995, Churchill Livingstone: Edinburgh
59. Harden, C., et al., *Practice guideline summary: Sudden unexpected death in epilepsy incidence rates and risk factors: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society*. *Neurology*, 2017. **88**(17): p. 1674-1680.
60. Hesdorffer, D.C., et al., *Combined analysis of risk factors for SUDEP*. *Epilepsia*, 2011. **52**(6): p. 1150-9.
61. LICE. Gruppo di studio "SUDEP-aspetti clinici". Available from: http://www.lice.it/LICE_ita/gruppi/pdf/Lettera_SUDEP.pdf.
62. Nashef, L., et al., *Unifying the definitions of sudden unexpected death in epilepsy*. *Epilepsia*, 2012. **53**(2): p. 227-33.
63. La Neve, A., G. Giussani, and E. Beghi, *Sudden unexpected death in epilepsy. A critical view of the literature*. *Clinical Cases and Reviews in Epilepsy*, 2016. **1**: p. 54-82.
64. WHO. *International Classification of Impairments, Disabilities, and Handicaps*. 1980; Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/41003/1/9241541261_eng.pdf.
65. Quintas, R., et al., *Psychosocial difficulties in people with epilepsy: a systematic review of literature from 2005 until 2010*. *Epilepsy Behav*, 2012. **25**(1): p. 60-7.
66. Group, G.B.D.N.D.C., *Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015*. *Lancet Neurol*, 2017. **16**(11): p. 877-897.
67. DALYs, G.B.D. and H. Collaborators, *Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015*. *Lancet*, 2016. **388**(10053): p. 1603-1658.
68. Tetto, A., et al., *The costs of epilepsy in Italy: a prospective cost-of-illness study in referral patients with disease of different severity*. *Epilepsy Res*, 2002. **48**(3): p. 207-16.
69. Pugliatti, M., et al., *Estimating the cost of epilepsy in Europe: a review with economic modeling*. *Epilepsia*, 2007. **48**(12): p. 2224-33.
70. Luoni, C., et al., *A prospective study of direct medical costs in a large cohort of consecutively enrolled patients with refractory epilepsy in Italy*. *Epilepsia*, 2015. **56**(7): p. 1162-73.
71. Allers, K., et al., *The economic impact of epilepsy: a systematic review*. *BMC Neurol*, 2015. **15**: p. 245.
72. Guerrini, R., et al., *The costs of childhood epilepsy in Italy: comparative findings from three health care settings*. *Epilepsia*, 2001. **42**(5): p. 641-6.
73. Beghi, E., et al., *Direct cost of medical management of epilepsy among adults in Italy: a prospective cost-of-illness study (EPICOS)*. *Epilepsia*, 2004. **45**(2): p. 171-8.
74. Berto, P., P. Tinuper, and S. Viaggi, *Cost-of-illness of epilepsy in Italy. Data from a multicentre observational study (Episcreen)*. *Pharmacoeconomics*, 2000. **17**(2): p. 197-208.
75. OsMed. *Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale 2016*. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco. 2017; Available from: <http://www.aifa.gov.it/content/luso-dei-farmaci-italia-rapporto-osmed-2016>.
76. OsMed. *Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale 2015*. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco. 2016; Available from: http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Rapporto_OsMed_2015_AIFA.pdf.
77. LICE, *LA GESTIONE DELLE EPILESSIE FARMACORESISTENTI. HTA REPORT*. 2010.

78. Regione_Lombardia, *DELIBERAZIONE N° X / 6164 Seduta del 30/01/2017: PRESA IN CARICO E CRONICITÀ. I bisogni della persona e la domanda di salute*. 2017.
79. Argumosa, A. and J.L. Herranz, *Childhood epilepsy: a critical review of cost-of-illness studies*. *Epileptic Disord*, 2004. **6**(1): p. 31-40.
80. van Hout, B., et al., *Relationship between seizure frequency and costs and quality of life of outpatients with partial epilepsy in France, Germany, and the United Kingdom*. *Epilepsia*, 1997. **38**(11): p. 1221-6.
81. ISTAT. *Popolazione residente al 1° Gennaio 2016*. Available from: <http://demo.istat.it/pop2016/index.html>.
82. Jacoby, A. and G.A. Baker, *Quality-of-life trajectories in epilepsy: a review of the literature*. *Epilepsy Behav*, 2008. **12**(4): p. 557-71.
83. Gaitatzis, A. and J.W. Sander, *The mortality of epilepsy revisited*. *Epileptic Disord*, 2004. **6**(1): p. 3-13.
84. Neligan, A., et al., *The long-term risk of premature mortality in people with epilepsy*. *Brain*, 2011. **134**(Pt 2): p. 388-95.
85. Piazzini, A., et al., *Health-related quality of life in epilepsy: findings obtained with a new Italian instrument*. *Epilepsy Behav*, 2008. **13**(1): p. 119-26.
86. Mula, M. and J.W. Sander, *Psychosocial aspects of epilepsy: a wider approach*. *BJPsych Open*, 2016. **2**(4): p. 270-274.
87. Steiger, B.K. and H. Jokeit, *Why epilepsy challenges social life*. *Seizure*, 2017. **44**: p. 194-198.
88. Schachter, S.C., *Successful health communication in epileptology*. *Seizure*, 2017. **44**: p. 7-10.
89. Baker, G.A., et al., *Quality of life of people with epilepsy: a European study*. *Epilepsia*, 1997. **38**(3): p. 353-62.
90. Vickrey, B.G., et al., *A health-related quality of life instrument for patients evaluated for epilepsy surgery*. *Med Care*, 1992. **30**(4): p. 299-319.
91. Crossley, J., A. Jacoby, and G.A. Baker, *The reliability and validity of the Revised Liverpool Impact of Epilepsy Scale for use in people with new-onset epilepsy*. *Epilepsy Behav*, 2013. **26**(2): p. 175-81.
92. Stavem, K., H. Bjornaes, and M.I. Lossius, *Reliability and validity of a Norwegian version of the quality of life in epilepsy inventory (QOLIE-89)*. *Epilepsia*, 2000. **41**(1): p. 91-7.
93. Beghi, E., M. Niero, and M. Roncolato, *Validity and reliability of the Italian version of the Quality-of-Life in Epilepsy Inventory (QOLIE-31)*. *Seizure*, 2005. **14**(7): p. 452-8.
94. Cramer, J.A., et al., *A brief questionnaire to screen for quality of life in epilepsy: the QOLIE-10*. *Epilepsia*, 1996. **37**(6): p. 577-82.
95. Cramer, J.A., et al., *Development of the Quality of Life in Epilepsy Inventory for Adolescents: the QOLIE-AD-48*. *Epilepsia*, 1999. **40**(8): p. 1114-21.
96. Cianchetti, C., et al., *The perceived burden of epilepsy: Impact on the quality of life of children and adolescents and their families*. *Seizure*, 2015. **24**: p. 93-101.
97. Baker GA, M.E., Jacoby A, Defalla B, Young C, Smith DF, Chadwick DW, *Initial development, reliability, and validity of a patient-based adverse events scale*. *Epilepsia*, 1994.
98. Tozzi, R., et al., *Italian version of the Adverse Events Profile Questionnaire in patients with epilepsy: translation, reliability and stability*. *Epilepsia*, 2010. **51**(Suppl. 4): p. 75.
99. Mula, M., et al., *Validation of the Italian version of the Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy (NDDI-E)*. *Epilepsy Behav*, 2012. **24**(3): p. 329-31.
100. Edefonti, V., et al., *Health-related quality of life in adults with epilepsy: the effect of age, age at onset and duration of epilepsy in a multicentre Italian study*. *BMC Neurol*, 2011. **11**: p. 33.
101. Helmstaedter, C. and C.E. Elger, *Chronic temporal lobe epilepsy: a neurodevelopmental or progressively dementing disease?* *Brain*, 2009. **132**(Pt 10): p. 2822-30.
102. Michelson, H., C. Bolund, and Y. Brandberg, *Multiple chronic health problems are negatively associated with health related quality of life (HRQoL) irrespective of age*. *Qual Life Res*, 2000. **9**(10): p. 1093-104.
103. McKee, H.R. and M.D. Privitera, *Stress as a seizure precipitant: Identification, associated factors, and treatment options*. *Seizure*, 2017. **44**: p. 21-26.

104. Luoni, C., et al., *Determinants of health-related quality of life in pharmacoresistant epilepsy: results from a large multicenter study of consecutively enrolled patients using validated quantitative assessments*. *Epilepsia*, 2011. **52**(12): p. 2181-91.
105. Boylan, L.S., et al., *Psychiatric uses of antiepileptic treatments*. *Epilepsy Behav*, 2002. **3**(5S): p. 54-59.
106. Kwon OY, P.S., *What is the role of depressive symptoms among other predictors of quality of life in people with well-controlled epilepsy on monotherapy?*. *Epilepsy Behavior*, 2011. **20**: p. 528–532.
107. Mula, M., *Third generation antiepileptic drug monotherapies in adults with epilepsy*. *Expert Rev Neurother*, 2016. **16**(9): p. 1087-92.
108. Ettinger, A., et al., *Depression and comorbidity in community-based patients with epilepsy or asthma*. *Neurology*, 2004. **63**(6): p. 1008-14.
109. Attarian, H., et al., *Relationship between depression and intractability of seizures*. *Epilepsy Behav*, 2003. **4**(3): p. 298-301.
110. Agrawal, N., et al., *Depression correlates with quality of life in people with epilepsy independent of the measures used*. *Epilepsy Behav*, 2016. **62**: p. 246-50.
111. Feinstein, A.R., *The Pre-Therapeutic Classification of Co-Morbidity in Chronic Disease*. *J Chronic Dis*, 1970. **23**(7): p. 455-68.
112. Forsgren, L., *Prevalence of epilepsy in adults in northern Sweden*. *Epilepsia*, 1992. **33**(3): p. 450-8.
113. Gaitatzis, A., S.M. Sisodiya, and J.W. Sander, *The somatic comorbidity of epilepsy: a weighty but often unrecognized burden*. *Epilepsia*, 2012. **53**(8): p. 1282-93.
114. Aaberg, K.M., et al., *Comorbidity and Childhood Epilepsy: A Nationwide Registry Study*. *Pediatrics*, 2016. **138**(3).
115. Beghi, E., *Addressing the burden of epilepsy: Many unmet needs*. *Pharmacol Res*, 2016. **107**: p. 79-84.
116. Keezer, M.R., S.M. Sisodiya, and J.W. Sander, *Comorbidities of epilepsy: current concepts and future perspectives*. *Lancet Neurol*, 2016. **15**(1): p. 106-15.
117. Berg, A.T., R. Caplan, and D.C. Hesdorffer, *Psychiatric and neurodevelopmental disorders in childhood-onset epilepsy*. *Epilepsy Behav*, 2011. **20**(3): p. 550-5.
118. Hoie, B., et al., *The combined burden of cognitive, executive function, and psychosocial problems in children with epilepsy: a population-based study*. *Dev Med Child Neurol*, 2008. **50**(7): p. 530-6.
119. Reilly, C., et al., *Neurobehavioral comorbidities in children with active epilepsy: a population-based study*. *Pediatrics*, 2014. **133**(6): p. e1586-93.
120. Stores, G., *Sleep disturbance in childhood epilepsy: clinical implications, assessment and treatment*. *Arch Dis Child*, 2013. **98**(7): p. 548-51.
121. Jain, S.V. and S.V. Kothare, *Sleep and Epilepsy*. *Semin Pediatr Neurol*, 2015. **22**(2): p. 86-92.
122. Selassie, A.W., et al., *Epilepsy beyond seizure: a population-based study of comorbidities*. *Epilepsy Res*, 2014. **108**(2): p. 305-15.
123. Sundelin, H.E., et al., *Autism and epilepsy: A population-based nationwide cohort study*. *Neurology*, 2016. **87**(2): p. 192-7.
124. Vivanco-Hidalgo RM, E.R., Gomez Gonzales A, et al, *People with epilepsy receive more statins than the general population but have no higher cardiovascular risk: results from a cross-sectional study*. *Eur J Neurol*, 2017. **24**((2)): p. 419-426.
125. Vyas, M.V., et al., *Antiepileptic drug use for treatment of epilepsy and dyslipidemia: Systematic review*. *Epilepsy Res*, 2015. **113**: p. 44-67.
126. Keezer, M.R., J. Novy, and J.W. Sander, *Type 1 diabetes mellitus in people with pharmacoresistant epilepsy: Prevalence and clinical characteristics*. *Epilepsy Res*, 2015. **115**: p. 55-7.
127. Rao, S.C., et al., *Recurrent seizures in patients with dementia: frequency, seizure types, and treatment outcome*. *Epilepsy Behav*, 2009. **14**(1): p. 118-20.
128. Shmueli, S., et al., *The heart of epilepsy: Current views and future concepts*. *Seizure*, 2017. **44**: p. 176-183.
129. van der Lende, M., et al., *Cardiac arrhythmias during or after epileptic seizures*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2016. **87**(1): p. 69-74.
130. Eggleston, K.S., B.D. Olin, and R.S. Fisher, *Ictal tachycardia: the head-heart connection*. *Seizure*, 2014. **23**(7): p. 496-505.

131. Strzelczyk, A., et al., *Management and long-term outcome in patients presenting with ictal asystole or bradycardia*. *Epilepsia*, 2011. **52**(6): p. 1160-7.
132. van Dijk, J.G., et al., *The semiology of tilt-induced reflex syncope in relation to electroencephalographic changes*. *Brain*, 2014. **137**(Pt 2): p. 576-85.
133. Nilsson, D., et al., *Spontaneous vs nitroglycerin-induced vasovagal reflex on head-up tilt: Are there neuroendocrine differences?* *Heart Rhythm*, 2016. **13**(8): p. 1674-8.
134. Ryvlin, P., et al., *Incidence and mechanisms of cardiorespiratory arrests in epilepsy monitoring units (MORTEMUS): a retrospective study*. *Lancet Neurol*, 2013. **12**(10): p. 966-77.
135. Aurlieu, D., et al., *New SCN5A mutation in a SUDEP victim with idiopathic epilepsy*. *Seizure*, 2009. **18**(2): p. 158-60.
136. Heron, S.E., et al., *Neonatal seizures and long QT syndrome: a cardiocerebral channelopathy?* *Epilepsia*, 2010. **51**(2): p. 293-6.
137. Shmueli, S., et al., *Mortality in Dravet syndrome: A review*. *Epilepsy Behav*, 2016. **64**(Pt A): p. 69-74.
138. Ishizue N, N.S., Saito M et al. , *Polytherapy with sodium channel-blocking antiepileptic drugs is associated with arrhythmogenic ST-T abnormality in patients with epilepsy*. *Seizure* 2016. **40**: p. 81-7.
139. Horvath, A., et al., *Epileptic Seizures in Alzheimer Disease: A Review*. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2016. **30**(2): p. 186-92.
140. Mendez, M. and G. Lim, *Seizures in elderly patients with dementia: epidemiology and management*. *Drugs Aging*, 2003. **20**(11): p. 791-803.
141. Aldenkamp, A. and J. Arends, *The relative influence of epileptic EEG discharges, short nonconvulsive seizures, and type of epilepsy on cognitive function*. *Epilepsia*, 2004. **45**(1): p. 54-63.
142. Romanelli MF, M.J., Heston L, et al, *Advanced Alzheimer's disease is a risk factor for late-onset seizures*. *Arch Neurol*, 1990. **47**: p. 847-850.
143. Larner, A.J., *Epileptic seizures in AD patients*. *Neuromolecular Med*, 2010. **12**(1): p. 71-7.
144. Kerkhof, M. and C.J. Vecht, *Seizure characteristics and prognostic factors of gliomas*. *Epilepsia*, 2013. **54 Suppl 9**: p. 12-7.
145. Nowell, M., A. Miserocchi, and A.W. McEvoy, *Tumors in Epilepsy*. *Semin Neurol*, 2015. **35**(3): p. 209-17.
146. al, P.N.e., *Meningiomas*. Elsevier, 2010.
147. Kobau, R., et al., *Prevalence of epilepsy and health status of adults with epilepsy in Georgia and Tennessee: Behavioral Risk Factor Surveillance System, 2002*. *Epilepsy Behav*, 2004. **5**(3): p. 358-66.
148. Mantegazza, M. and S. Cestele, *Pathophysiological mechanisms of migraine and epilepsy: Similarities and differences*. *Neurosci Lett*, 2017.
149. Prontera, P., et al., *Epilepsy in hemiplegic migraine: Genetic mutations and clinical implications*. *Cephalalgia*, 2017: p. 333102416686347.
150. Clarke, T., et al., *Evidence of shared genetic risk factors for migraine and rolandic epilepsy*. *Epilepsia*, 2009. **50**(11): p. 2428-33.
151. Strine, T.W., et al., *Psychological distress, comorbidities, and health behaviors among U.S. adults with seizures: results from the 2002 National Health Interview Survey*. *Epilepsia*, 2005. **46**(7): p. 1133-9.
152. Weatherwax, K.J., et al., *Obstructive sleep apnea in epilepsy patients: the Sleep Apnea scale of the Sleep Disorders Questionnaire (SA-SDQ) is a useful screening instrument for obstructive sleep apnea in a disease-specific population*. *Sleep Med*, 2003. **4**(6): p. 517-21.
153. Chihorek, A.M., B. Abou-Khalil, and B.A. Malow, *Obstructive sleep apnea is associated with seizure occurrence in older adults with epilepsy*. *Neurology*, 2007. **69**(19): p. 1823-7.
154. Somboon T, A.N., Bena J, et al, *Long-Term Seizure Control In Epileptic Patients With Obstructive Sleep Apnea Using Positive Airway Pressure Therapy*. *American Epilepsy Society (AES) 71st Annual Meeting 2017*. Abstract 1.201, 2017.
155. Spasovski, G., et al., *Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia*. *Eur J Endocrinol*, 2014. **170**(3): p. G1-47.
156. Renneboog, B., et al., *Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness, and attention deficits*. *Am J Med*, 2006. **119**(1): p. 71 e1-8.

157. Giuliani, C. and A. Peri, *Effects of Hyponatremia on the Brain*. J Clin Med, 2014. **3**(4): p. 1163-77.
158. Petty, S.J., T.J. O'Brien, and J.D. Wark, *Anti-epileptic medication and bone health*. Osteoporos Int, 2007. **18**(2): p. 129-42.
159. Ottman, R., et al., *Comorbidities of epilepsy: results from the Epilepsy Comorbidities and Health (EPIC) survey*. Epilepsia, 2011. **52**(2): p. 308-15.
160. LaFrance, W.C., Jr., A.M. Kanner, and B. Hermann, *Psychiatric comorbidities in epilepsy*. Int Rev Neurobiol, 2008. **83**: p. 347-83.
161. AM, K., *Epilepsy, suicidal behaviour, and depression: do they share common pathogenic mechanisms?* Lancet Neurol, 2006. **5**: p. 107-108.
162. Scott, A.J., et al., *Anxiety and depressive disorders in people with epilepsy: A meta-analysis*. Epilepsia, 2017. **58**(6): p. 973-982.
163. Gilliam, F.G., et al., *Rapid detection of major depression in epilepsy: a multicentre study*. Lancet Neurol, 2006. **5**(5): p. 399-405.
164. Tao, K. and X. Wang, *The comorbidity of epilepsy and depression: diagnosis and treatment*. Expert Rev Neurother, 2016. **16**(11): p. 1321-1333.
165. Berg, A.T., H.H. Altalib, and O. Devinsky, *Psychiatric and behavioral comorbidities in epilepsy: A critical reappraisal*. Epilepsia, 2017. **58**(7): p. 1123-1130.
166. Cummings, L.N., L. Giudice, and M.J. Morrell, *Ovulatory function in epilepsy*. Epilepsia, 1995. **36**(4): p. 355-9.
167. Herzog, A.G. and M.N. Friedman, *Menstrual cycle interval and ovulation in women with localization-related epilepsy*. Neurology, 2001. **57**(11): p. 2133-5.
168. Herzog, A.G., *Disorders of reproduction in patients with epilepsy: primary neurological mechanisms*. Seizure, 2008. **17**(2): p. 101-10.
169. MJ, M., *Sexual dysfunction in epilepsy*. Epilepsia 2007: p. 38-45.
170. Tomson T, J.L.C., Battino D, *Antiepileptic drug treatment in pregnancy: changes in drug disposition and their clinical implications*. Epilepsia, 2012. **54**(3): p. 405-414.
171. Forcadas, M.I., P. Pena Mayor, and J. Salas Puig, *Special situations in epilepsy: women and the elderly*. Neurologist, 2007. **13**(6 Suppl 1): p. S52-61.
172. Herzog, A.G., et al., *Differential effects of antiepileptic drugs on sexual function and reproductive hormones in men with epilepsy: interim analysis of a comparison between lamotrigine and enzyme-inducing antiepileptic drugs*. Epilepsia, 2004. **45**(7): p. 764-8.
173. Isojarvi, J.I., E. Tauboll, and A.G. Herzog, *Effect of antiepileptic drugs on reproductive endocrine function in individuals with epilepsy*. CNS Drugs, 2005. **19**(3): p. 207-23.
174. Schupf, N. and R. Ottman, *Likelihood of pregnancy in individuals with idiopathic/cryptogenic epilepsy: social and biologic influences*. Epilepsia, 1994. **35**(4): p. 750-6.
175. AG, H., *Reproductive endocrine regulation in men with epilepsy: effects on reproductive function and neuronal excitability*. ANN Neurol 2002. **51**: p. 539-542.
176. Bauer, J., et al., *Serum androgens return to normal after temporal lobe epilepsy surgery in men*. Neurology, 2000. **55**(6): p. 820-4.
177. Glauser, T., et al., *Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes*. Epilepsia, 2013. **54**(3): p. 551-63.
178. NICE. *National Institute for Health and Care Excellence. Epilepsies: diagnosis and management*. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg137>.
179. LICE. *Lega Italiana contro l'Epilessia. Linee Guida*. Available from: http://www.lice.it/LICE_ita/lineeguida/lineeguida.php?id=3.
180. LICE. *LINEE-GUIDA PER LA DIAGNOSI E PER LA TERAPIA DELLA PRIMA CRISI EPILETTICA* Available from: http://www.lice.it/LICE_ita/lineeguida/pdf/LG_Prima_Crisi_per_LICE_-_Versione_Ago_06_%28dopo_EPILEPSIA%29.pdf.
181. LICE. *Trattamento dello stato epilettico convulsivo nel bambino raccomandazioni della Lega Italiana Contro l'Epilessia*. Available from: http://www.lice.it/pdf/sec_pediatico.pdf.

182. LICE. *TRATTAMENTO DELLO STATO EPILETTICO NELL'ADULTO LINEE GUIDA DELLA LEGA ITALIANA CONTRO L'EPILESSIA*. Available from: http://www.lice.it/LICE_ita/lineeguida/pdf/Linee_guida_SE_italiano_%281%29.pdf.
183. LICE. *Sospensione dei farmaci antiepilettici: Linee Guida LICE*. Available from: http://www.lice.it/pdf/LICE_genetica_022014.pdf.
184. LICE. *Linee Guida su Epilessia e Vaccinazioni*. Available from: http://www.lice.it/LICE_ita/lineeguida/pdf/LineeGuida_Epilessia-e-Vaccinazioni.pdf.
185. LICE. *PERCORSI DIAGNOSTICO-TERAPEUTICI IN CHIRURGIA DELL'EPILESSIA* 2010; Available from: http://www.lice.it/pdf/LICE_Commission_Report2009_PercorsiDiagnosticoTerapeuticiinChirurgiadeIIepilessia-JUNE_2010.pdf.
186. SINPIA. *Società Italiana di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza. Il trattamento dell'epilessia in età pediatrica*. Available from: <http://www.sinpia.eu/atom/allegato/1575.pdf>.
187. Panayiotopoulos, C.P., in *The Epilepsies: Seizures, Syndromes and Management*. 2005: Oxfordshire (UK).
188. Vossler, D.G., G.D. Anderson, and J. Bainbridge, *AES Position Statement on Generic Substitution of Antiepileptic Drugs*. *Epilepsy Curr*, 2016. **16**(3): p. 209-11.
189. Beghi, E., et al., *Withdrawal of antiepileptic drugs: guidelines of the Italian League Against Epilepsy*. *Epilepsia*, 2013. **54 Suppl 7**: p. 2-12.
190. Ryvlin, P., J.H. Cross, and S. Rheims, *Epilepsy surgery in children and adults*. *Lancet Neurol*, 2014. **13**(11): p. 1114-1126.
191. FOREP. *Fondazione per la Ricerca sull'Epilessia e Sindromi Correlate*. Available from: <http://www.forep.it/epilessia/che-cose-lepilessia/eta-adulta/la-terapia-dellepilessia/>.
192. Engel, J., Jr., et al., *Practice parameter: temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, in association with the American Epilepsy Society and the American Association of Neurological Surgeons*. *Neurology*, 2003. **60**(4): p. 538-47.
193. Hosoyama, H., et al., *Long-term outcomes of epilepsy surgery in 85 pediatric patients followed up for over 10 years: a retrospective survey*. *J Neurosurg Pediatr*, 2017: p. 1-10.
194. d' Orio, P., et al., *Epilepsy surgery in patients older than 50 years: Effectiveness, safety, and predictors of outcome*. *Seizure*, 2017. **50**: p. 60-66.
195. Wiebe, S., et al., *A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy*. *N Engl J Med*, 2001. **345**(5): p. 311-8.
196. Tuxhorn, I., *Focal non-idiopathic epilepsies: does outcome after epilepsy surgery depend on the localization of the epileptogenic zone in frontal and temporal lobe epilepsy*. 2014. **Outcome of Childhood Epilepsies**: p. 179-190.
197. Blumcke, I., et al., *Histopathological Findings in Brain Tissue Obtained during Epilepsy Surgery*. *N Engl J Med*, 2017. **377**(17): p. 1648-1656.
198. Pelliccia, V., et al., *Early and late epilepsy surgery in focal epilepsies associated with long-term epilepsy-associated tumors*. *J Neurosurg*, 2017. **127**(5): p. 1147-1152.
199. Deleo, F., et al., *Short- and long-term surgical outcomes of temporal lobe epilepsy associated with hippocampal sclerosis: Relationships with neuropathology*. *Epilepsia*, 2016. **57**(2): p. 306-15.
200. Cossu, M., et al., *Epilepsy surgery of focal cortical dysplasia-associated tumors*. *Epilepsia*, 2013. **54 Suppl 9**: p. 115-22.
201. Ramirez-Molina, J.L., et al., *Surgical outcomes in two different age groups with Focal Cortical Dysplasia type II: Any real difference?* *Epilepsy Behav*, 2017. **70**(Pt A): p. 45-49.
202. Bonini, F., et al., *Frontal lobe seizures: from clinical semiology to localization*. *Epilepsia*, 2014. **55**(2): p. 264-77.
203. Liava, A., et al., *Paediatric epilepsy surgery in the posterior cortex: a study of 62 cases*. *Epileptic Disord*, 2014. **16**(2): p. 141-64.
204. Cukiert, A., *Vagus Nerve Stimulation for Epilepsy: An Evidence-Based Approach*. *Prog Neurol Surg*, 2015. **29**: p. 39-52.

205. Ben-Menachem, E., et al., *Evaluation of refractory epilepsy treated with vagus nerve stimulation for up to 5 years*. Neurology, 1999. **52**(6): p. 1265-7.
206. Alexopoulos, A.V., et al., *Long-term results with vagus nerve stimulation in children with pharmacoresistant epilepsy*. Seizure, 2006. **15**(7): p. 491-503.
207. Rychlicki, F., et al., *Vagus nerve stimulation: clinical experience in drug-resistant pediatric epileptic patients*. Seizure, 2006. **15**(7): p. 483-90.
208. Fisher, R., et al., *Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy*. Epilepsia, 2010. **51**(5): p. 899-908.
209. Heck, C.N., et al., *Two-year seizure reduction in adults with medically intractable partial onset epilepsy treated with responsive neurostimulation: final results of the RNS System Pivotal trial*. Epilepsia, 2014. **55**(3): p. 432-41.
210. Carrette, S., et al., *Responsive neurostimulation in epilepsy*. Expert Rev Neurother, 2015. **15**(12): p. 1445-54.
211. Li, M.C.H. and M.J. Cook, *Deep brain stimulation for drug-resistant epilepsy*. Epilepsia, 2017.
212. Saxena, V.S. and V.V. Nadkarni, *Nonpharmacological treatment of epilepsy*. Ann Indian Acad Neurol, 2011. **14**(3): p. 148-52.
213. Cross, H., *Epilepsy: behavioural, psychological, and ketogenic diet treatments*. BMJ Clin Evid, 2015. **2015**.
214. McDonald, T.J.W. and M.C. Cervenka, *Ketogenic Diets for Adults With Highly Refractory Epilepsy*. Epilepsy Curr, 2017. **17**(6): p. 346-350.
215. Lambrechts, D., et al., *A randomized controlled trial of the ketogenic diet in refractory childhood epilepsy*. Acta Neurol Scand, 2018. **137**(1): p. 152-154.
216. Nei, M., et al., *Ketogenic diet in adolescents and adults with epilepsy*. Seizure, 2014. **23**(6): p. 439-42.
217. Leen, W.G., et al., *Glucose transporter-1 deficiency syndrome: the expanding clinical and genetic spectrum of a treatable disorder*. Brain, 2010. **133**(Pt 3): p. 655-70.
218. Thakur, K.T., et al., *Ketogenic diet for adults in super-refractory status epilepticus*. Neurology, 2014. **82**(8): p. 665-70.
219. Cai, Q.Y., et al., *Safety and tolerability of the ketogenic diet used for the treatment of refractory childhood epilepsy: a systematic review of published prospective studies*. World J Pediatr, 2017. **13**(6): p. 528-536.
220. Kose, E., O. Guzel, and N. Arslan, *Analysis of hematological parameters in patients treated with ketogenic diet due to drug-resistant epilepsy*. Neurol Sci, 2017.
221. Rashidian, H., et al., *Severe Neutropenia and Anemia in a Child With Epilepsy and Copper Deficiency on a Ketogenic Diet*. Pediatr Neurol, 2017. **76**: p. 93-94.
222. Regione_Emil-Romagna. *Documento di indirizzo per l'organizzazione dell'assistenza integrata alla persona con epilessia*. 2010; Available from: http://bur.regione.emilia-romagna.it/bur/area-bollettini/febbraio-periodico-parte-seconda-1a-quindicina-2/percorso-epilessia-approvazione-linee-guida-per-le-aziende-sanitarie-della-regione-emilia-romagna-per-lorganizzazione-dellassistenza-integrata-alla-persona-con-epilessia/gpg20102344_allegato.pdf.
223. Regione_Lombardia. *D.d.g. 17 febbraio 2004 - n. 2028 Approvazione delle prime «Raccomandazioni diagnostiche e terapeutiche in epilettologia»*. 2004; Available from: http://www.regione.lombardia.it/wps/wcm/connect/fe4e950f-4e09-4cfe-81a7-8bc0fc27aca5/DDG2004_2028_centriepilessia.pdf?MOD=AJPERES&CACHEID=fe4e950f-4e09-4cfe-81a7-8bc0fc27aca5.
224. Regione_Lombardia. *DECRETO N. 1865 Del 15/03/2016. APPROVAZIONE DEL DOCUMENTO "PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO PER LA VALUTAZIONE DEI PAZIENTI, IN ETÀ PEDIATRICA E ADULTI, AFFETTI DA EPILESSIE FOCALI FARMACORESISTENTI DA ELEGGERE A TERAPIA CHIRURGICA"*. 2006; Available from: http://www.regione.lombardia.it/wps/wcm/connect/caa14aad-b5f2-4961-9e79-f07b36102b99/DDG2016_1865_centriepilessia.pdf?MOD=AJPERES&CACHEID=caa14aad-b5f2-4961-9e79-f07b36102b99.
225. Ospedali_Riuniti_Ancona, *PERCORSO ASSISTENZIALE PER LA GESTIONE ED IL TRATTAMENTO DEL PAZIENTE CON EPILESSIA FARMACORESISTENTE*. 2013.

226. Regione_Piemonte, *PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE della EPILESSIA*. 2010.
227. LICE. *Centri riconosciuti*. Available from: http://www.lice.it/LICE_ita/centri/centri.php?id=16.
228. Labiner, D.M., et al., *Essential services, personnel, and facilities in specialized epilepsy centers--revised 2010 guidelines*. *Epilepsia*, 2010. **51**(11): p. 2322-33.
229. Chen, Z., et al., *Treatment Outcomes in Patients With Newly Diagnosed Epilepsy Treated With Established and New Antiepileptic Drugs: A 30-Year Longitudinal Cohort Study*. *JAMA Neurol*, 2018. **75**(3): p. 279-286.
230. Glasscock, E., *Genomic biomarkers of SUDEP in brain and heart*. *Epilepsy Behav*, 2014. **38**: p. 172-9.
231. Epilepsy_Society, <https://www.epilepsysociety.org.uk/list-anti-epileptic-drugs#.WPoJ7NlyjIU>.
232. Commissione_Europea. *Horizon 2020. Il programma quadro dell'UE per la ricerca e l'innovazione*. 2014; Available from: https://ec.europa.eu/programmes/horizon2020/sites/horizon2020/files/H2020_IT_KI0213413ITN.pdf.
233. Auvin, S., et al., *Prospective clinical trials to investigate clinical and molecular biomarkers*. *Epilepsia*, 2017. **58 Suppl 3**: p. 20-26.
234. Walker, L.E., et al., *Molecular isoforms of high-mobility group box 1 are mechanistic biomarkers for epilepsy*. *J Clin Invest*, 2017. **127**(6): p. 2118-2132.
235. NIH. *NIH initiates "Centers Without Walls" to study sudden unexpected death in epilepsy*. Available from: <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-initiates-centers-without-walls-study-sudden-unexpected-death-epilepsy>.
236. WHO. *mHealth. New horizons for health through mobile technologies*; Available from: http://www.who.int/goe/publications/goe_mhealth_web.pdf.
237. .
238. Thomas, G.P. and B.C. Jobst, *Critical review of the responsive neurostimulator system for epilepsy*. *Med Devices (Auckl)*, 2015. **8**: p. 405-11.
239. CURE. *Citizens United for Research in Epilepsy. STATE OF RESEARCH IN THE EPILEPSIES 2013*. 2013; Available from: <https://www.cureepilepsy.org/sites/default/files/CURE-state-of-epilepsy-2013.pdf>.
240. GU_n_65. *DECRETO DEL PRESIDENTE DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI 12 gennaio 2017. Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502*. 2017; Available from: <http://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2017/03/18/65/so/15/sg/pdf>.
241. ELO. *EPILESSIA E LEGGI. Epilessia Lombardia Onlus*; Available from: <http://www.epilessialombardia.org/epilessia-leggi.html>.
242. Garante. *Autorità Garante per l'Infanzia e l'Adolescenza. Malattie croniche e somministrazione di farmaci a scuola*. Available from: <http://www.garanteinfanzia.org/news/malattie-croniche-e-somministrazione-di-farmaci-scuola>.

