

Certezze e controversie nella gestione dell'epilessia tumorale

Raccomandazioni AINO

Certezze e controversie nella gestione dell'epilessia tumorale

Raccomandazioni AINO



Associazione Italiana di Neuro-Oncologia

Consiglio Direttivo AINO

<i>Presidente</i>	Ugo De Paula, Roma
<i>Past-President</i>	Riccardo Soffiatti, Torino
<i>Segretario</i>	Carmine M. Carapella, Roma
<i>Tesoriere</i>	Amerigo Boiardi, Milano
<i>Consiglieri</i>	Domenico d'Avella, Padova Laura Fariselli, Milano Felice Giangaspero, Roma Francesco Maiuri, Napoli Giustino Tomei, Varese

Sede Segreteria AINO

Divisione di Neurochirurgia – Istituto Nazionale Tumori “Regina Elena”
Via E. Chianesi, 53 – 00144 Roma – Tel. 06 52662721 – Fax 06 52666144
soci@neuro-oncologia.eu – segreteria@neuro-oncologia.eu – www.neuro-oncologia.eu



ELSEVIER
MASSON



ELSEVIER
MASSON

Copyright © 2008 by Elsevier Masson srl

Elsevier Masson srl
Via Paleocapa 7
20121 Milano, Italia
Tel. 02 88184.1
Fax 02 88184.303

I diritti di traduzione, di memorizzazione elettronica, di riproduzione e di adattamento totale o parziale con qualsiasi mezzo, compresi i microfilm e le copie fotostatiche, sono riservati per tutti i Paesi.

Redazione: Alessandra Mazzone - Torino
Grafica e impaginazione: T&T studio - Milano
Stampa:

Pubblicazione realizzata
grazie a un grant educazionale NOVARTIS

Fuori commercio

“Gli Autori hanno proceduto alla stesura di queste raccomandazioni anche attraverso una serie di incontri e di approfondite discussioni, tenutesi sotto l'egida dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO) e con il supporto organizzativo di Novartis, per mettere a fuoco gli aspetti più controversi di questa rilevante problematica clinica. Il consenso raggiunto su tali argomenti è naturalmente e auspicabilmente aperto al confronto ampio e costruttivo con gli specialisti interessati, oltre che al contributo di nuovi elementi eventualmente forniti dalla letteratura.”

La medicina è una scienza in perenne divenire. Nelle nozioni esposte in questo volume si riflette lo “stato dell'arte”, come poteva essere delineato al momento della stesura in base ai dati desumibili dalla letteratura internazionale più autorevole. È soprattutto in materia di terapia che si determinano i mutamenti più rapidi: sia per l'avvento di farmaci e di procedimenti nuovi, sia per il modificarsi, in rapporto alle esperienze maturate, degli orientamenti sulle circostanze e sulle modalità d'impiego di quelli già in uso da tempo. Gli Autori, l'Editore e quanti altri hanno avuto una qualche parte nella stesura o nella pubblicazione del volume non possono essere ritenuti in ogni caso responsabili degli errori concettuali dipendenti dall'evolversi del pensiero clinico; e neppure di quelli materiali di stampa in cui possano essere incorsi, nonostante tutto l'impegno dedicato a evitarli. Il lettore che si appresti ad applicare qualcuna delle nozioni terapeutiche riportate deve dunque verificarne sempre l'attualità e l'esattezza, ricorrendo a fonti competenti e controllando direttamente sui foglietti illustrativi allegati ai singoli farmaci tutte le informazioni relative alle indicazioni cliniche, alle controindicazioni, agli effetti collaterali e specialmente alla posologia.

Finito di stampare nel mese di gennaio 2008

Sommario

Autori	5
Introduzione	7
Livelli di evidenza e forza delle raccomandazioni	9
■ Epilessia postoperatoria: ruolo della profilassi	11
Inquadramento e definizione del problema	11
Stato dell'arte: revisione della letteratura	12
Valutazione di studi singoli	12
Revisioni sistematiche e metanalisi	15
Raccomandazioni	17
Questioni aperte	17
Bilancio tra rischio e beneficio della profilassi antiepilettica	17
Ruolo dei nuovi farmaci	18
Ruolo della profilassi in relazione alla procedura chirurgica	18
Sospensione della profilassi	19
Flow-chart ed expert opinion	19
Bibliografia	21
■ Terapia delle crisi nei gliomi cerebrali maligni, nei gliomi di basso grado e nelle metastasi	23
Inquadramento e definizione del problema	23
Epidemiologia e strategie generali di trattamento nei gliomi maligni e nelle metastasi	23
Epidemiologia e strategie generali di trattamento nei gliomi di basso grado	23
Stato dell'arte: revisione della letteratura	25
Efficacia delle terapie antiepilettiche nel paziente con epilessia tumorale	25
Somministrazione di eventi avversi	25
Effetti degli AED sui trattamenti sistemici e viceversa: rischio di riduzione dell'efficacia e interazioni	27
Effetti degli AED sulla cognitiv�	27
Qualit� di vita e terapie	27

Raccomandazioni	31
Sinossi delle evidenze sugli AED di vecchia generazione	31
Sinossi delle evidenze sugli AED di nuova generazione	32
Note aggiuntive alle flow-chart	32
Questioni aperte	34
Bibliografia	34
■ L'epilessia tumorale nell'emergenza-urgenza	39
Introduzione	39
Metodologia	40
Conclusioni	40
Fase preospedaliera	40
Fase ospedaliera	41
Bibliografia	46



Autori

CARMINE MARIA CARAPPELLA

SC Neurochirurgia,
Istituto Nazionale Tumori “Regina Elena”
IRCCS-Roma

BRUNO JANDOLO

SC Neurologia,
Istituto Nazionale Tumori “Regina Elena”
IRCCS-Roma

MARTA MASCHIO

SC Neurologia,
Istituto Nazionale Tumori “Regina Elena”
IRCCS-Roma

ANNAMARIA MAURO

UO Neurologia, Ospedale Bufalini,
AUSL Cesena

MAURIZIO RIVA

SC Neurologia,
Azienda Ospedaliera Provincia di Lodi

ROBERTA RUDÀ

UO Neuro-Oncologia Clinica,
Dipartimento di Neuroscienze,
Università e ASO San Giovanni Battista,
Torino

MASSIMO SCERRATI

SC Clinica Neurochirurgica,
Dipartimento di Scienze Neurologiche e
Motorie, Università Politecnica delle Marche,
Ancona

RICCARDO SOFFIETTI

UO Neuro-Oncologia Clinica,
Dipartimento di Neuroscienze,
Università e ASO San Giovanni Battista,
Torino



Introduzione

Le epilessie tumorali appartengono al più vasto capitolo delle epilessie sintomatiche, distinte dalle epilessie idiopatiche o criptogenetiche in quanto determinate da alterazioni strutturali note e documentate. Perché l'opportunità di raccomandazioni per il trattamento di tali epilessie? Innanzitutto per l'*entità del fenomeno*, affatto trascurabile, se si considera che i tumori cerebrali rappresentano il 3,5-5% di tutte le cause di epilessia, diventandone la più frequente nella fascia di età compresa fra 35 e 55 anni. Fra i tumori intra-assiali, quelli che si associano a una più elevata frequenza di tale complicanza sono i tumori di basso grado (oligodendrogliomi e astrocitomi, 65-95%), mentre fra gli extra-assiali i meningiomi (60-67%), senza escludere le neoplasie maligne come i glioblastomi (37-50%) e alcune metastasi (melanomi, 67%). In secondo luogo in quanto la *procedura chirurgica*, necessaria per il trattamento della patologia causale, incrementa di per sé la probabilità di insorgenza di crisi epilettiche (aumento di circa il 10-15% entro la prima settimana), con potenziale conseguente incremento della morbilità postoperatoria. In terzo luogo per l'*interferenza* negativa che la terapia antiepilettica può generare nello sviluppo delle funzioni neurologiche o cognitive, oltre che per le possibili interazioni con altri farmaci indispensabili per il trattamento multimodale delle neoplasie cerebrali. Quanto sopra rivela che il fenomeno è spesso sottostimato e ritenuto non prioritario rispetto al complesso di terapie messe in atto per il trattamento della problematica oncologica specifica, di cui pure dovrebbe far parte. Ciò ha indotto a riconsiderare il problema nel suo complesso, a esaminare l'eventuale necessità di profilassi e le sue modalità di applicazione, a discutere la terapia oggi ritenuta più idonea nei tumori cerebrali più frequenti sia di basso grado sia maligni, ad affrontare il problema dell'emergenza epilettologica nei pazienti con epilessia tumorale e, in ultima analisi, a elaborare possibili modelli di comportamento e raccomandazioni utilizzabili nelle suddette condizioni. Un particolare ringraziamento è rivolto a Novartis per il supporto organizzativo ed editoriale offerto per lo sviluppo e la conclusione del progetto, nell'assoluto rispetto dell'analisi scientifica e dei contenuti espressi nel lavoro.

*Carmine M. Carapella,
Bruno Jandolo,
Massimo Scerrati,
Riccardo Soffiatti*

Livelli di evidenza e forza delle raccomandazioni

Livelli di evidenza	Classe I	RCT prospettico con adeguata potenza statistica e valutazione dell'outcome in cieco, condotto su una popolazione rappresentativa di pazienti, <i>oppure</i> rassegna sistematica con adeguata potenza statistica di RCT prospettici con valutazione dell'outcome in cieco, condotti su popolazioni rappresentative di pazienti. Sono richieste le seguenti caratteristiche: (a) randomizzazione in protocollo nascosto (b) outcome primario/i chiaramente definito/i (c) criteri di esclusione/inclusione chiaramente definiti (d) dropout e crossover chiaramente riportati e in numero sufficientemente basso dal limitare il rischio di bias metodologici (e) caratteristiche di base chiaramente riportate e ben bilanciate fra i gruppi di studio o aggiustate per le differenze
	Classe II	Studio di coorte prospettico, condotto su una popolazione rappresentativa di pazienti con valutazione dell'outcome in cieco, che soddisfa i criteri "a-e" <i>oppure</i> RCT condotto su una popolazione rappresentativa di pazienti ma che non soddisfa uno dei criteri "a-e"
	Classe III	Tutti gli altri studi clinici (compresi quelli con controlli storici o con pazienti che fungono da controlli di se stessi) condotti su una popolazione rappresentativa di pazienti, nell'ambito dei quali la valutazione dell'outcome è indipendente dal trattamento del paziente
	Classe IV	Evidenza da studi non controllati, serie di casi, casi clinici o opinione di esperti
Forza delle raccomandazioni	A	Indicazione considerata di efficacia, inefficacia o pericolosità definitiva sulla base di almeno uno studio di classe I <i>oppure</i> di almeno due studi di classe II con consistenza di risultati
	B	Indicazione considerata di probabile efficacia, inefficacia o pericolosità sulla base di almeno uno studio di classe II <i>oppure</i> di evidenze schiaccianti di classe III
	C	Indicazione considerata di possibile efficacia, inefficacia o pericolosità sulla base di almeno due studi di classe III

(Modificata da: Brainin M, et al. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces – revised recommendations 2004. Eur J Neurol 2004;11:577-81.)

Livelli di evidenza	1++	Evidenza supportata da metanalisi, revisioni sistematiche di RCT o RCT di elevata qualità. È molto improbabile che bias metodologici alterino le conclusioni degli studi
	1+	Evidenza supportata da metanalisi, revisioni sistematiche di RCT o RCT ben condotti. È improbabile che bias metodologici alterino le conclusioni degli studi
	1-	Evidenza supportata da metanalisi, revisioni sistematiche di RCT o RCT di scarsa qualità. È probabile o molto probabile che la qualità degli studi non garantisca la validità delle conclusioni
	2++	Evidenza supportata da revisioni sistematiche di studi caso-controllo o di coorte di elevata qualità <i>oppure</i> da studi caso-controllo o di coorte di elevata qualità. È molto improbabile che fattori confondenti e la qualità degli studi alterino le conclusioni
	2+	Evidenza supportata da studi caso-controllo o di coorte di buona qualità. È improbabile che fattori confondenti e la qualità degli studi alterino le conclusioni
	2-	Evidenza supportata da studi caso-controllo o di coorte di scarsa qualità. È probabile o molto probabile che fattori confondenti e la qualità degli studi alterino le conclusioni
	3	Evidenza supportata da studi non analitici (case report, serie di casi)
	4	Evidenza supportata dall'opinione di esperti
Forza delle raccomandazioni	A	Almeno una metanalisi, revisione sistematica, o RCT classificato di livello 1++ e direttamente applicabile alla popolazione bersaglio <i>oppure</i> una revisione sistematica di RCT o un insieme di evidenze costituito principalmente da studi classificati di livello 1+, direttamente applicabili alla popolazione bersaglio e che presentino una complessiva consistenza di risultati
	B	Un insieme di evidenze che includa studi classificati di livello 2++, direttamente applicabili alla popolazione bersaglio <i>oppure</i> evidenze estrapolate da studi classificati come 1++ o 1+
	C	Un insieme di evidenze che includa studi classificati di livello 2+, direttamente applicabili alla popolazione bersaglio e che presentino una complessiva consistenza di risultati <i>oppure</i> evidenze estrapolate da studi classificati come 2++
	D	Evidenza di livello 3 o 4 <i>oppure</i> evidenza estrapolata da studi classificati come 2+

(Modificata da: Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. BMJ 2001;323:334-6.)

Epilessia postoperatoria: ruolo della profilassi

■ INQUADRAMENTO E DEFINIZIONE DEL PROBLEMA

I pazienti con tumore cerebrale possono presentare crisi epilettiche come sintomo di esordio della loro malattia (frequenza 20-40% dei casi).¹ In tale gruppo di soggetti, l'indicazione a introdurre tempestivamente la terapia antiepilettica è consolidata e la letteratura non pone particolari dubbi sulla sua necessità e sulla sua prosecuzione anche dopo l'intervento chirurgico.

Maggiori incertezze e quesiti irrisolti esistono invece per quanto riguarda l'utilità di instaurare un trattamento profilattico con farmaci antiepilettici (AED) in pazienti che non abbiano presentato crisi all'esordio, anche in relazione all'intervento neurochirurgico.

Le crisi epilettiche rappresentano una complicità nota e temibile della chirurgia dei tumori sovratentoriali, con un'incidenza compresa tra il 15 e il 20%.²⁻⁵

Per quanto riguarda le crisi post-chirurgiche, esse vengono fondamentalmente distinte in crisi precoci e tardive. Tale differenziazione è fondamentale in quanto, come si vedrà di seguito, riveste particolare importanza dal punto di vista dell'indicazione al trattamento profilattico.

Vengono definite *crisi precoci* quelle crisi che insorgono entro una settimana dall'intervento⁵ e sono più strettamente correlate alla procedura chirurgica ("provoked seizures"). La massima incidenza descritta si ha nelle prime 48-72 ore dall'intervento.⁵⁻⁷ Le crisi precoci, siano esse focali o generalizzate, rappresentano un evento drammatico e allarmante, non solo in considerazione della diagnosi eziologica ma anche per le conseguenze potenzialmente deleterie di un'attività epilettica ripetuta su un cervello recentemente operato.⁵⁻⁸

Le cosiddette *crisi tardive* compaiono a distanza di più di una settimana dall'intervento, sono spesso ricorrenti e si verificano più frequentemente nei pazienti che hanno presentato crisi prima della chirurgia; tali manifestazioni sono solitamente dovute o agli esiti gliotici dell'intervento o alla recidiva della patologia neoplastica ("unprovoked seizures").

Il rischio di crisi dopo la procedura chirurgica è variabile e può dipendere da diversi fattori quali:

- *tipo di neoplasia*: i tumori di basso grado sono sicuramente più epilettogeni di quelli che crescono più rapidamente. Lesioni a maggior rischio di sanguinamento, come per esempio le metastasi da melanoma, sono associate a una maggiore probabilità di crisi;
- *localizzazione della lesione*: sono soprattutto i tumori sovratentoriali a essere correlati a crisi epilettiche. Le lesioni sottotentoriali possono provocare crisi solo per effetto indiretto dovuto all'aumento della pressione intracranica o dell'edema. I tumori che coinvolgono i lobi temporale e parietale sono più spesso associati a crisi. In maniera non sorprendente, le lesioni superficiali e corticali tendono più spesso a manifestarsi con crisi epilettiche. I meningiomi della falce sono indicati come altamente epilettogeni;
- *tipo di approccio chirurgico*: alcune caratteristiche legate all'intervento possono influenzare l'insorgenza delle crisi quali l'estensione del danno corticale, la durata dell'intervento, le complicanze infettive e ischemiche, l'edema e il sanguinamento post-chirurgico, la rimozione incompleta del tumore. L'incisio-

ne della corteccia cerebrale non è un requisito indispensabile per incrementare il rischio, in quanto anche la sua retrazione può causare un danno sufficiente. Questo può spiegare come mai le crisi sono frequenti anche nel caso di un tumore extra-assiale;

- *presenza di deficit neurologici postoperatori*: è stata segnalata una maggiore incidenza di crisi in pazienti con deficit neurologici focali presenti in fase immediatamente postoperatoria, ma per questo dato i pareri sono discordanti;^{8,9}
- *storia precedente di crisi epilettiche*: le crisi postoperatorie sono più frequenti nei tumori che esordiscono con crisi preoperatorie (20-40% dei casi). In questi pazienti è chiara la necessità di instaurare un trattamento antiepilettico;
- *ruolo dell'EEG*: esistono dati contrastanti sul ruolo dell'EEG nel predire il rischio di crisi dopo neurochirurgia per l'epilessia nella sua globalità eziopatogenetica.^{10,11} Uno studio condotto specificatamente sui meningiomi¹² ha mostrato che un EEG con alterazioni epilettiformi preoperatorie è significativamente correlato con l'incidenza di crisi preoperatorie, ma lo stesso esame effettuato nel periodo pre o in quello postoperatorio non è in grado di predire il rischio di crisi postoperatorie.

Strettamente correlata con il problema del rischio epilettogeno post-chirurgico è la questione del trattamento profilattico con farmaci antiepilettici nei pazienti operati. In particolare nella gestione dei pazienti con tumore cerebrale senza crisi all'esordio e che debbano essere sottopo-

sti a intervento chirurgico, è di notevole importanza non solo la decisione di introdurre una profilassi con antiepilettici ma anche, di conseguenza, la valutazione della sua durata e della sua eventuale sospensione.

Attualmente, almeno nel nostro Paese, la quasi totalità dei pazienti dimessi da un reparto di Neurochirurgia, sia che abbiano sia che non abbiano presentato crisi, viene trattata con antiepilettici per almeno un anno (nella stragrande maggioranza dei casi con barbiturici). Questa "abitudine" si basa in realtà soprattutto su dati aneddotici, esperienze personali o risultati derivanti da studi per lo più retrospettivi condotti su casistiche non selezionate.

L'incidenza non trascurabile delle crisi postoperatorie ha stimolato ricerche sulla potenziale utilità della profilassi farmacologica. L'analisi dettagliata della letteratura al riguardo risulta particolarmente difficoltosa per l'eterogeneità delle casistiche studiate e per i risultati contrastanti. Più in dettaglio, gli studi disponibili risultano non omogenei per quanto riguarda i criteri di selezione dei pazienti (pazienti con crisi all'esordio e pazienti seizure-free), le variabili studiate, i tempi di follow-up, i farmaci antiepilettici utilizzati; inoltre, molti studi considerano il rischio per l'insorgenza di crisi postoperatorie in pazienti con varie patologie neurochirurgiche (traumi, tumori, emorragie), valutando esclusivamente la procedura chirurgica.

Nelle pagine che seguono verranno illustrate i lavori attualmente disponibili in letteratura condotti su pazienti affetti da tumore cerebrale, con i rispettivi livelli di evidenza.

■ STATO DELL'ARTE: REVISIONE DELLA LETTERATURA

Gli studi attualmente disponibili in letteratura vengono riportati nelle Tabb. 1-3.

VALUTAZIONE DI STUDI SINGOLI

La pratica diffusa di somministrare una terapia profilattica anticonvulsiva a lungo termine dopo un intervento neurochirurgico non può essere giustificata sulla base dei dati disponibili.¹³ Tale aspetto era già stato evidenziato da una pri-

ma metanalisi nell'ambito della quale gli studi al riguardo, specie quelli prospettici e randomizzati, risultavano essere troppo pochi e quasi tutti avevano fallito nel mostrare un'evidenza di efficacia dei farmaci antiepilettici nel prevenire l'insorgenza di un'epilessia postoperatoria.⁷

L'epilettogenesi tumorale è un fenomeno molto complesso; vari sono i meccanismi implicati: alterazione degli aminoacidi peritumo-

rali, modifiche metaboliche, espressione di enzimi e proteine neuronali e gliali, alterazioni immunologiche localizzate.¹⁴ I singoli AED non sono verosimilmente in grado di agire sulla totalità di questi meccanismi. Diventa quindi impos-

sibile pensare a un effetto “antiepilettogenico” degli AED sulle crisi postoperatorie tardive.

Il possibile valore della profilassi farmacologica nel prevenire le crisi precoci nei pazienti con tumore cerebrale è stato meno estesamen-

TABELLA 1. Studi clinici sulla profilassi antiepilettica nei pazienti con tumore cerebrale: studi con livello di evidenza I

Studio	Tipo di tumore	Pazienti (n)	AED
De Santis et al. <i>Epilepsia</i> 2002	Metastasi, gliomi, meningiomi, altri	200	Fenitoina in add-on
Forsyth et al. <i>Can J Neurol Sci</i> 2003	Metastasi, gliomi	100	Fenitoina
Foy et al. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i> 1992	Meningiomi, tumori benigni (t. ipofisari, craniofaringioma, altri)	99	Fenitoina, carbamazepina
Franceschetti et al. <i>Acta Neurochir</i> 1990	Metastasi, gliomi, meningiomi	63	Fenitoina o fenobarbital
Glantz et al. <i>Neurology</i> 1996	Metastasi, gliomi	74	Acido valproico
Lee et al. <i>Surg Neurol</i> 1989	Meningiomi, gliomi, metastasi	85	Fenitoina
North et al. <i>J Neurosurg</i> 1983	Metastasi, gliomi, meningiomi e tumori sellari	81	Fenitoina

TABELLA 2. Studi clinici sulla profilassi antiepilettica nei pazienti con tumore cerebrale: studi con livello di evidenza II

Studio	Tipo di tumore	Pazienti (n)	AED
Boarini et al. <i>Neurosurgery</i> 1985	Gliomi	71	Fenobarbital
Byrne et al. <i>J Neurooncol</i> 1983	Melanomi	63	Non registrato
Cohen et al. <i>J Clin Oncol</i> 1988	Metastasi	133	Fenitoina
Dent et al. <i>Proc Am Soc Clin Oncol</i> 1996	Metastasi	247	Non registrato
Hagen et al. <i>Neurology</i> 1990	Melanomi	22	Fenitoina, altri
Hung et al. <i>Proc Am Soc Clin Oncol</i> 1991	Metastasi	68	Fenitoina
Mahaley et al. <i>Surg Neurol</i> 1981	Gliomi	59	Fenitoina
Moots et al. <i>Arch Neurol</i> 1995	Gliomi	36	Non registrato
Shaw et al. <i>J R Soc Med</i> 1991	Meningiomi, gliomi, metastasi	399	Fenitoina, carbamazepina
Tandom. <i>Neurol India</i> 2001	Gliomi	200	Fenitoina, fenobarbital, carbamazepina

TABELLA 3. Metanalisi degli studi clinici disponibili: livello di evidenza I

Metanalisi	Studi inclusi (n)	Studi
Kuijlen et al. <i>Seizure</i> 1996	3	Foy et al. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i> 1992 Lee et al. <i>Surg Neurol</i> 1989 North et al. <i>J Neurosurg</i> 1983
Glantz et al. <i>Neurology</i> 2000	4	Forsyth et al. <i>Can J Neurol Sci</i> 2003 Franceschetti et al. <i>Acta Neurochir</i> 1990 Glantz et al. <i>Neurology</i> 1996 North et al. <i>J Neurosurg</i> 1983
Temkin. <i>Epilepsia</i> 2001	47 in toto 3 tumori	Forsyth et al. <i>Can J Neurol Sci</i> 2003 Franceschetti et al. <i>Acta Neurochir</i> 1990 Glantz et al. <i>Neurology</i> 1996
Temkin. <i>Epilepsy Curr</i> 2002	6	De Santis et al. <i>Epilepsia</i> 2002 Franceschetti et al. <i>Acta Neurochir</i> 1990 Foy et al. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i> 1992 Lee et al. <i>Surg Neurol</i> 1989 North et al. <i>J Neurosurg</i> 1983 Shaw et al. <i>J R Soc Med</i> 1991
Sirven et al. <i>Mayo Clin Proc</i> 2004	5	Forsyth et al. <i>Can J Neurol Sci</i> 2003 Franceschetti et al. <i>Acta Neurochir</i> 1990 Glantz et al. <i>Neurology</i> 1996 Lee et al. <i>Surg Neurol</i> 1989 North et al. <i>J Neurosurg</i> 1983

te indagato e le evidenze disponibili sono controverse. Il farmaco finora più attentamente studiato a questo scopo è stato fenitoina (PHT). Sebbene l'efficacia di PHT nel prevenire le crisi post-traumatiche precoci sia stata dimostrata,¹⁵ le evidenze sulla sua potenziale utilità come profilassi delle crisi precoci post-chirurgiche rimangono non sostanziate. In particolare, ciascuno degli studi randomizzati condotti con tale farmaco ha mostrato risultati diversi.^{3,6,9,16-17} Questa differenza, associata spesso a un'assenza di significatività statistica, potrebbe derivare in primo luogo dalla metodologia diversa; innanzitutto il timing e la modalità di sommini-

strazione del farmaco in relazione all'intervento, l'indicazione chirurgica molto eterogenea (non tutti i pazienti considerati presentavano un tumore cerebrale, molti venivano operati per un trauma cranico), l'assenza – talvolta – di monitoraggio dei livelli plasmatici, che risulta di importanza critica per il successo terapeutico specie nei pazienti trattati con PHT.¹⁵

Lo studio di De Santis e coll.⁵ differisce dagli studi randomizzati precedenti per lo meno in tre aspetti. In primo luogo, l'inclusione è stata ristretta ai pazienti operati per tumori sopratentoriali. Questo ha eliminato il fattore confondente del trauma cranico e ha ridotto l'eterogeneità nelle

condizioni sottostanti che caratterizza la maggior parte degli studi condotti in passato, anche se dovrebbe essere assodato che il tipo e la localizzazione del tumore, insieme alla tecnica chirurgica, possono significativamente influenzare il rischio di crisi postoperatorie, come confermato dall'analisi descrittiva della popolazione. La seconda caratteristica dello studio di De Santis e coll. è stata l'uso intensivo del monitoraggio dei livelli plasmatici del farmaco, finalizzato a produrre e a mantenere livelli di PHT compresi in un range di 10-20 µg/ml. Sebbene tali livelli non siano stati raggiunti ogni volta in ogni tempo di campionamento in tutti i pazienti, questo approccio ha portato all'ottenimento di concentrazioni di PHT nel range previsto, e la proporzione dei pazienti con concentrazioni di PHT a target in ogni giorno di somministrazione è risultato più elevato di quello registrato nello studio di Lee e coll.,⁶ nel quale soltanto il 59,8% dei pazienti presentava concentrazioni comprese tra 10 e 20 µg/ml. Il terzo aspetto importante per cui lo studio di De Santis e coll. differisce dagli studi precedenti è rappresentato dal fatto che PHT è stata utilizzata nella maggior parte dei casi in aggiunta ad altri antiepilettici. Sebbene non vi siano evidenze che il pre-trattamento con carbamazepina (CBZ) o fenobarbital (PB) sia efficace nel prevenire le crisi postoperatorie precoci e anche se l'incidenza delle crisi nei controlli che utilizzavano tali farmaci nello studio in questione non è risultata differire da quella registrata in altre serie di pazienti operati in assenza di terapia profilattica anticonvulsiva, i risultati di questo studio non possono essere applicati a pazienti nei quali non sia stato somministrato alcun AED precedentemente.

Sebbene non si siano manifestati eventi avversi potenzialmente fatali, 4 pazienti hanno presentato ipotensione grave durante l'infusione di PHT. La mancanza di un trend di efficacia del trattamento difficilmente giustifica l'esposizione dei pazienti al rischio di eventi avversi. L'inefficacia di PHT nello studio di De Santis e coll. non può essere spiegata dalle differenze tra i pazienti e i controlli, in quanto i due gruppi erano bilanciati in termini di caratteristiche cliniche di base, procedure neurochirurgiche e incidenza di complicanze postoperatorie. Inoltre,

il verificarsi di crisi nel gruppo di pazienti trattati con PHT non poteva essere imputato a un inadeguato dosaggio, in quanto i pazienti che avevano presentato crisi nel gruppo trattato avevano una concentrazione di farmaco nel range quando la crisi si è presentata. De Santis e coll. hanno pertanto concluso che PHT risulta inefficace in monoterapia nel proteggere dalle crisi postoperatorie precoci, così come fallisce nel fornire un beneficio aggiuntivo rispetto a quello che potrebbe essere ottenuto dai farmaci antiepilettici precedentemente assunti.

REVISIONI SISTEMATICHE E METANALISI

La notevole variabilità di risultati e di conclusioni degli studi illustrati ha spinto a tentare di effettuare delle revisioni sistematiche della letteratura esistente per cercare di trarre delle conclusioni e uniformare il più possibile i comportamenti nella pratica clinica.

Già nel 1996 Kuijlen e coll. hanno concluso che gli studi riguardanti la profilassi anticonvulsiva nei pazienti sottoposti a procedura neurochirurgica erano troppo pochi, specie quelli prospettici e randomizzati, e quasi tutti avevano fallito nel mostrare un'evidenza di efficacia dei farmaci antiepilettici nel prevenire l'insorgenza di un'epilessia postoperatoria.⁷

Nel 2000 i membri dell'American Academy of Neurology (AAN) hanno richiesto la pubblicazione di parametri pratici per l'impiego della profilassi anticonvulsiva nei pazienti con tumori cerebrali primitivi e metastatici.

Glantz e coll.¹ hanno valutato l'abilità della profilassi anticonvulsiva nel prevenire l'insorgenza di crisi epilettiche in pazienti con tumori cerebrali prendendo in considerazione complessivamente 12 studi, rappresentati in parte da studi randomizzati controllati^{9,16-18} e in parte da studi di coorte.¹⁹⁻²⁶ Nessuno di essi ha dimostrato l'efficacia di tali farmaci a scopo profilattico. Quattro dei 12 studi hanno fornito un'evidenza di I livello. Anche la metanalisi di questi 4 studi non ha rivelato alcuna evidenza di efficacia nella prevenzione della prima crisi in pazienti a cui sia stata somministrata una profilassi anticonvulsiva.

Nei pazienti con tumori cerebrali sono maggiormente evidenti le interazioni deleterie con

chemioterapici e cortisonici e apprezzabilmente più elevate (20-40%) l'incidenza e la gravità degli eventi avversi rispetto alla popolazione generale che riceve farmaci antiepilettici.²⁵⁻³¹ Questa incrementata incidenza è dovuta almeno in parte agli effetti additivi o sinergici dei farmaci contemporaneamente somministrati (specialmente chemioterapici) e alla patologia di base.

Dall'analisi dei 12 studi sono state stilate le seguenti raccomandazioni:

- nei pazienti con tumori cerebrali di nuova diagnosi, i farmaci antiepilettici non sono efficaci nel prevenire l'insorgenza di crisi epilettiche. Per la loro mancanza di efficacia e per i loro potenziali eventi avversi, la terapia profilattica anticonvulsiva non dovrebbe essere utilizzata di routine in questi pazienti (standard);
- nei pazienti con tumori cerebrali che non abbiano presentato crisi, è appropriato sospendere i farmaci antiepilettici dopo la prima settimana postoperatoria, in particolar modo in quei soggetti che siano clinicamente stabili e che presentino eventi avversi della terapia antiepilettica (linee guida).

Nancy Temkin ha effettuato due metanalisi di tutti gli studi pubblicati in proposito, mettendo in evidenza le importanti difformità metodologiche e le diverse conclusioni.^{32,33}

Obiettivo della prima metanalisi è stato quello di sintetizzare le evidenze sull'efficacia degli AED nel prevenire le crisi e valutarne l'effetto specifico sulle crisi precoci e tardive. A tale scopo sono stati analizzati complessivamente 47 studi che hanno considerato 7 AED singoli o in combinazione, utilizzati in diverse condizioni patologiche o situazioni a rischio per crisi epilettiche (febbre, alcol, malaria, asfissia perinatale, somministrazione di mezzo di contrasto, traumi cranici, tumori, craniotomie). Le conclusioni sono state le seguenti: (a) efficacia o risultati promettenti si hanno maggiormente per le crisi precoci (acute, sintomatiche); (b) nessun farmaco ha mostrato efficacia sulle crisi tardive (non provocate o epilettiche), confermando quindi l'assenza di proprietà antiepilettogeniche degli AED.

Nella seconda metanalisi sono stati considerati 6 studi randomizzati controllati: 2 condotti

su pazienti con tumori cerebrali e 4 condotti su pazienti con condizioni patologiche varie. Due studi riguardavano le crisi precoci e 4 le crisi sia precoci sia tardive. Cinque studi hanno mostrato che, nella prevenzione o nel controllo delle crisi precoci, PHT presentava una riduzione del rischio del 44%, con effetto maggiore negli studi controllati con placebo e minore in coloro che avevano iniziato AED pre o intraoperatoriamente. Uno studio ha mostrato che CBZ era in grado di provocare una riduzione non statisticamente significativa del 39% del rischio di presentare crisi. In un altro lavoro è stata evidenziata l'efficacia di PB (solo nel braccio PB più PHT).

Un ultimo studio ha mostrato i risultati combinati di acido valproico (VPA) sulle crisi precoci e su quelle tardive, con una riduzione del rischio del 15% (non statisticamente significativa).

Da queste metanalisi si deduce che il trattamento con AED, soprattutto con PHT, riduce il rischio di crisi precoci del 40-50%, mentre gli effetti sulle crisi a distanza sono inesistenti o comunque inferiori al 50%. Temkin conclude pertanto la propria revisione affermando che: "the guidelines of professional organizations for subsets of neurosurgery cases consider prophylaxis, especially using PHT, to be an option for the first week after surgery but that the routine use of prophylactic anticonvulsants after the first week is not warranted".

Nel 2004 è stata pubblicata dalla Mayo Clinic un'ulteriore metanalisi dei lavori già citati, effettuata al fine di valutare l'efficacia della profilassi anticonvulsiva specificatamente nei pazienti operati per tumore cerebrale senza crisi all'esordio.³⁴ Dei 17 articoli selezionati tra i 474 lavori potenzialmente rilevanti individuati, soltanto 5 soddisfacevano i seguenti criteri di inclusione: pazienti con neoplasie (tumori primitivi gliali, metastasi e meningiomi); anamnesi negative per epilessia; randomizzazione ad AED (PHT, PB, VPA) o a placebo. I 5 studi hanno analizzato complessivamente 403 soggetti adulti con neoplasia: tumori primitivi della serie gliale (n = 151), metastasi cerebrali (n = 156) e meningiomi (n = 96). I 3 AED studiati erano PB, PHT e VPA. Tre studi hanno coinvolto pazienti sottoposti a chirurgia di debulking o di resezione al momento della somministrazione di

AED. I livelli sierici degli AED sono stati monitorati nel corso di tutti gli studi. Dei 5 studi, 4 non hanno mostrato beneficio significativo della profilassi. Dal momento che solo uno studio ha supportato l'utilità della profilassi per i pazienti con meningioma e metastasi, si è cercato di valutare la validità della prevenzione delle crisi per i tre sottogruppi, ma non si è evidenziata un'eterogeneità statistica in queste tre sottoanalisi. Nei 3 studi nei quali i pazienti sono stati sottoposti a procedura neurochirurgica,

questa non sembra aver influenzato la capacità degli AED nel prevenire le crisi nonostante il potenziale rischio epilettogeno del sanguinamento e dell'edema. Tra questi studi non si è evidenziata eterogeneità statistica.

La metanalisi ha confermato la mancanza di beneficio degli AED a una settimana e a 6 mesi di follow-up. Gli AED non sono risultati avere effetto sulla prevenzione delle crisi anche se valutati in specifiche patologie (tumori gliali, meningiomi, metastasi).

■ RACCOMANDAZIONI

Le conclusioni di tutti i dati della letteratura appaiono chiare sulla mancanza di efficacia della profilassi anticonvulsiva a lungo termine, mentre sarebbero discordanti e quindi non categoriche sull'effetto dei farmaci antiepilettici nel periodo perioperatorio.

Al termine di questa analisi si possono sintetizzare le seguenti raccomandazioni:

■ **LIVELLO A:** La terapia profilattica anticonvulsiva non dovrebbe essere utilizzata di routine nei pazienti con tumore cerebrale di nuova diagnosi. I farmaci antiepilettici non sono efficaci nel prevenire l'insorgenza di crisi e

inoltre presentano molteplici eventi avversi in questa specifica popolazione di pazienti.

■ **LIVELLO B:** Nei pazienti con tumori cerebrali che non hanno presentato crisi, è appropriato sospendere i farmaci antiepilettici dopo la prima settimana postoperatoria, in particolar modo in quei soggetti che sono clinicamente stabili e che presentano eventi avversi della terapia antiepilettica.

■ **LIVELLO C:** La profilassi antiepilettica delle crisi che si verificano durante la prima settimana postoperatoria presenta un'utilità clinica incerta per le evidenze al riguardo che risultano non conclusive e contrastanti.

■ QUESTIONI APERTE

BILANCIO TRA RISCHIO E BENEFICIO DELLA PROFILASSI ANTIEPILETTICA

Nella pratica clinica, la decisione di iniziare una terapia con AED è basata sulla valutazione del bilancio tra rischio di comparsa di crisi e rischio di eventi avversi dell'AED utilizzato. Questa analisi del rischio può essere applicata facilmente alla situazione clinica delle crisi correlate al tumore. Il rischio di insorgenza di crisi nei pazienti affetti da tumore cerebrale si può manifestare in diversi modi. Le crisi convulsive sono associate a un incremento transitorio della pressione intracranica che potrebbe esacerbare l'effetto sulla pressione esercitata dal tumore, au-

mentando così il rischio di una sindrome da erniazione. Nessuno degli studi disponibili in letteratura, anche quelli riguardanti specificatamente i tumori cerebrali, ha citato questo rischio come possibile nei suoi risultati.

Le crisi e la terapia con AED possono causare disturbi cognitivi che possono ripercuotersi sullo svolgimento delle attività quotidiane. Gli effetti delle crisi e degli AED devono essere considerati quando il clinico si appresta a prescrivere un farmaco antiepilettico. Non bisogna dimenticare che la comparsa di crisi può rappresentare per il paziente una possibile spia della progressione o della ricorrenza della malattia; va

quindi considerato l'impatto psicologico che le crisi possono esercitare anche per questo motivo. Nessuna di tali variabili è stata considerata negli studi.

Un altro rischio è rappresentato dalla comparsa degli eventi avversi e delle interazioni farmacologiche degli AED, rischio che è spesso minimizzato dai medici curanti. Gli eventi avversi possono essere anche seri e quindi non trascurabili (rash cutanei, tossicità ematologica ed encefalopatia).

Le interazioni farmacologiche possono essere numerose e rilevanti dal punto di vista clinico (riduzione dell'efficacia o aumento della tossicità di uno specifico farmaco), soprattutto quelle con i chemioterapici e con i cortisonici, farmaci che condividono le stesse vie metaboliche degli AED attraverso il citocromo P450.^{35,36}

RUOLO DEI NUOVI FARMACI

Sono state fornite dalla letteratura indicazioni esclusivamente sui tempi (profilassi delle crisi precoci vs tardive), tenendo in considerazione studi con i tradizionali AED (PHT, PB, CBZ, VPA). Non sono al momento disponibili informazioni sul farmaco da scegliere e sull'effettiva efficacia dei nuovi AED (oxcarbazepina [OXC], levetiracetam [LEV], topiramato [TPM], lamotrigina [LTG], gabapentin [GBP]), non ancora testati in studi randomizzati controllati. Essi sarebbero dotati di minori eventi avversi e di minori possibilità di interazione con i cortisonici e con i chemioterapici, abitualmente assunti dai pazienti con tumore cerebrale. Inoltre, i nuovi farmaci presentano caratteristiche di maneggevolezza che potrebbero essere sfruttate anche nel periodo perioperatorio (cinetica lineare, possibilità di titolazione veloce, rapido raggiungimento dello steady-state, non necessità di monitoraggio dei livelli plasmatici). Esiste una prima esperienza clinica che evidenzia queste caratteristiche di OXC nella fase postoperatoria precoce; si tratta tuttavia di uno studio retrospettivo non controllato condotto su una popolazione comprendente solo pazienti seizure-free all'esordio.³⁷

Tutte le metanalisi insistono quindi sulla necessità di ulteriori studi randomizzati e controllati, su casistiche molto numerose e il più omo-

genee possibili, considerando magari specifici sottogruppi ritenuti a maggior rischio (per istologia e sede del tumore, tipo di procedura chirurgica, età del paziente ecc.) e valutando anche le capacità antiepilettiche e antiepilettogeniche dei nuovi AED. Non influenzando ipoteticamente in maniera significativa sulla qualità di vita, potrebbero forse giustificare tentativi di utilizzo a più lungo termine a scopo profilattico.

Raggiungere l'obiettivo di disporre di studi significativi potrebbe essere molto difficoltoso. Forsyth e coll.¹⁷ hanno dovuto interrompere prematuramente il proprio studio per l'elevato tasso di mortalità inatteso e la bassa percentuale di crisi nel gruppo che non stava assumendo l'AED. Essi hanno calcolato che, affinché uno studio clinico che dovrebbe fornire dati clinicamente significativi abbia la potenza statistica adeguata, la dimensione campionaria richiesta è di 900 pazienti.

RUOLO DELLA PROFILASSI IN RELAZIONE ALLA PROCEDURA CHIRURGICA

Altri studi hanno cercato di evitare problemi di numerosità della popolazione valutando i pazienti per un periodo più breve, in particolare dopo l'intervento chirurgico. Tale procedura potrebbe tuttavia condurre a potenziali fattori confondenti in quanto il sanguinamento e l'edema conseguenti alla resezione o il debulking del tumore possono incrementare il rischio di crisi. Comunque, poiché la chirurgia rappresenta un approccio terapeutico fondamentale nei pazienti con tumore cerebrale, quello dei soggetti operati costituisce un sottogruppo clinicamente rilevante da includere nell'analisi. Future strategie di ricerca dovrebbero essere rivolte a dicotomizzare il numero maggiore di pazienti chirurgici e non chirurgici al fine di valutare il ruolo della profilassi con AED in queste due sottopopolazioni. Gli studi che includono pazienti operati hanno avuto tutti, finora, un follow-up molto breve. Bisognerebbe dunque condurre studi che valutino l'effetto della procedura chirurgica, anche a lungo termine, sul rischio di sviluppare crisi e come gli AED possano modificare questo rischio. Sarebbe utile, inoltre, condurre studi che valutino l'utilità degli AED a scopo profilattico, anche in rapporto ai diver-

si tipi di procedura neurochirurgica (biopsia stereotassica, chirurgia mini-invasiva, craniotomia classica con asportazione della lesione) e all'entità dell'asportazione.

SOSPENSIONE DELLA PROFILASSI

Se l'indicazione a instaurare una profilassi antiepilettica nei pazienti operati per tumore cerebrale rappresenta una questione molto problematica, talvolta può risultare ancora più problematico stabilire il momento della sua sospensione. Anche se risulta appropriato interrompe-

re l'AED dopo una settimana dall'intervento chirurgico, come riportato nelle linee guida disponibili in letteratura, nella pratica clinica si verificano spesso delle esitazioni per quei pazienti che devono essere sottoposti a radioterapia, in quanto esistono dati di un'incrementata incidenza di crisi epilettiche durante tale procedura. Risulta pertanto necessaria la conduzione di ulteriori studi volti a valutare l'indicazione a proseguire la terapia profilattica antiepilettica almeno fino alla fine delle sedute radioterapiche.

■ FLOW-CHART ED EXPERT OPINION

Le attuali raccomandazioni per la profilassi antiepilettica prima dell'intervento chirurgico e nel

postoperatorio vengono riportate in maniera sintetica negli algoritmi che seguono (Figg. 1 e 2).

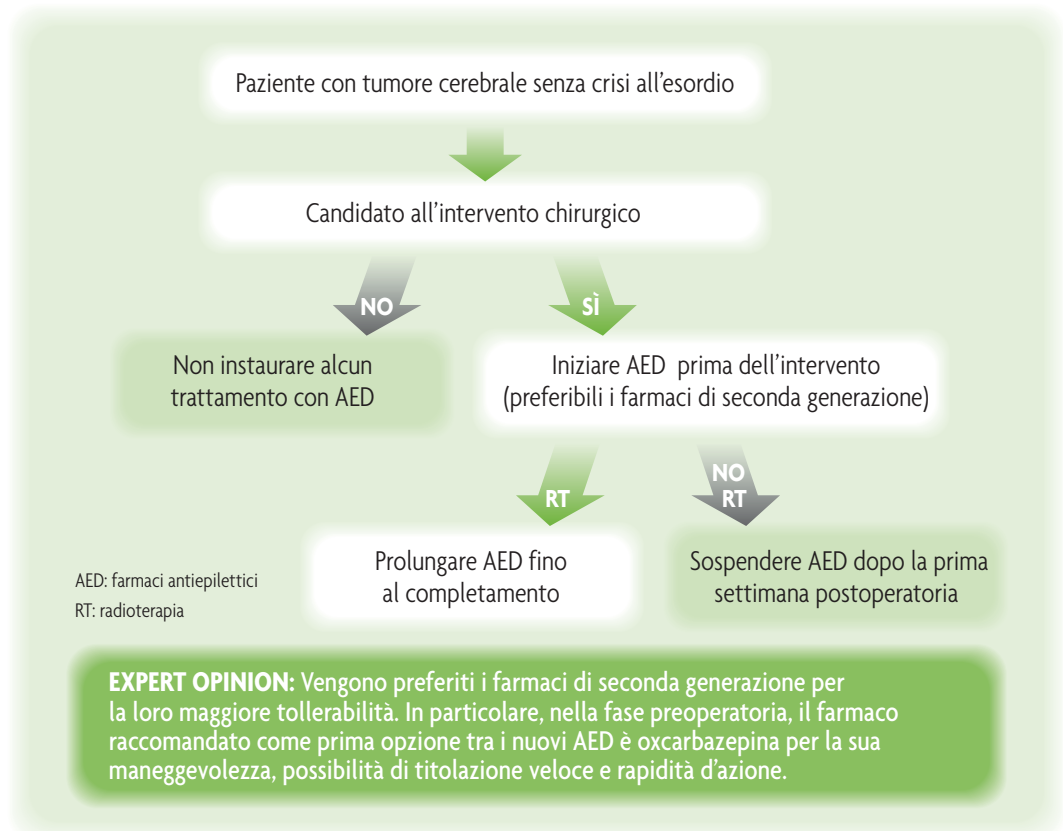


FIGURA 1. Profilassi antiepilettica preoperatoria.

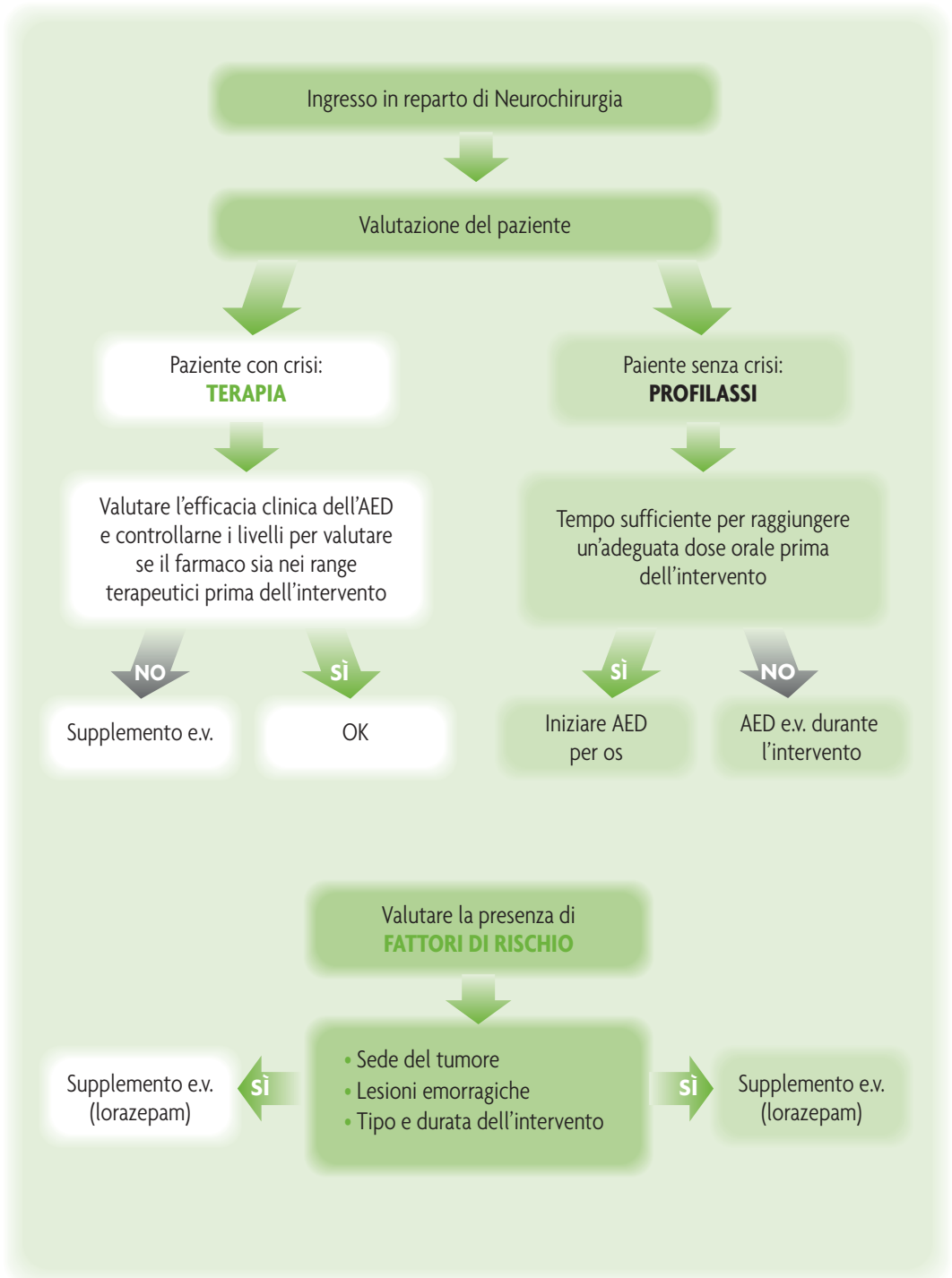


FIGURA 2. Profilassi delle crisi postoperatorie precoci.

■ BIBLIOGRAFIA

1. Glantz M, Cole BF, Forsyth PA, et al. Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. *Neurology* 2000;54:1886-93.
2. Foy PM, Copeland GP, Shaw MDM. The natural history of postoperative seizures. *Acta Neurochir* 1981;57:15-22.
3. Foy PM, Chadwick DW, Rajgopalan N, et al. Do prophylactic anticonvulsant drugs alter the pattern of seizures after craniotomy? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:753-7.
4. Beenem LFM, Lindeboom J, Kasteleijn-Nolst Trenitè DGA, et al. Comparative double blind clinical trial of phenytoin and sodium valproate as anticonvulsant prophylaxis after craniotomy: efficacy, tolerability, and cognitive effects. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67:474-80.
5. De Santis A, Villani R, Sinisi M, et al. Add-on Phenytoin fails to prevent early seizures after surgery for supratentorial brain tumors: a randomized controlled study. *Epilepsia* 2002; 43(2):175-82.
6. Lee ST, Lui TN, Chang CN, et al. Prophylactic anticonvulsants for prevention of immediate and early postcraniotomy seizures. *Surg Neurol* 1989;31:361-4.
7. Kuijlen JM, Teernstra OP, Kessels AG, et al. Effectiveness of antiepileptic drug prophylaxis used in supratentorial craniotomies. A meta-analysis. *Seizure* 1996;5:291-8.
8. Kvuam D, Loftus CM, Copeland B, et al. Seizures during the immediate postoperative period. *Neurosurgery* 1983;12(1):14-7.
9. Franceschetti S, Binelli S, Casazza M, et al. Influence of surgery and antiepileptic drugs on seizures symptomatic of cerebral tumors. *Acta Neurochir* 1990;103:47-51.
10. Di Gennaro G, Quarato PP, Sebastiano F, et al. Post-operative EEG and seizure outcome in temporal lobe epilepsy surgery. *Clin Neurophysiol* 2004;115:1212-9.
11. Mintzer S, Nasreddine W, Passaro E, et al. Predictive value of early EEG after epilepsy surgery. *J Clin Neurophysiol* 2005;22(6):410-4.
12. Rothoerl RD, Bernreuther D, Woertgen C, Branski A. The value of routine electroencephalographic recordings in predicting postoperative seizures associated with meningioma surgery. *Neurosurg Rev* 2003;26:108-12.
13. Perucca E. Principles of drug treatment. In: Shorvon SD, Dreifuss F, Fish D, et al. (eds). *The treatment of epilepsy*. Oxford: Blackwell Science, 1996:162-8.
14. Shaller B, Rüegg S. Brain tumor and seizures: pathophysiology and its implications for treatment revisited. *Epilepsia* 2003;44(9):1223-32.
15. Temkin NR, Dikmen SS, Wilensky AJ, et al. A randomised, double-blind study of phenytoin for the prevention of post-traumatic seizures. *N Engl J Med* 1990;323:497-502.
16. North JB, Penhall RK, Hanieh A, et al. Phenytoin and post-operative epilepsy: a double-blind study. *J Neurosurg* 1983;58:672-7.
17. Forsyth PA, Weaver S, Fulton D, et al. Prophylactic anticonvulsants in patients with brain tumor. *Can J Neurol Sci* 2003;30(2):106-12.
18. Glantz M, Cole BF, Friedberg MH, et al. A randomized, blinded, placebo controlled trial of divalproex sodium prophylaxis in adults with newly diagnosed brain tumors. *Neurology* 1996;46:985-91.
19. Boarini DJ, Beck DW, VanGilder JC. Postoperative prophylactic anticonvulsant therapy in cerebral gliomas. *Neurosurgery* 1985;16:290-2.
20. Byrne TN, Cascino TL, Posner JB. Brain metastasis from melanoma. *J Neurooncol* 1983; 1:313-7.
21. Cohen N, Strauss G, Lew R, et al. Should prophylactic anticonvulsants be administered to patients with newly-diagnosed cerebral metastases? A retrospective analysis. *J Clin Oncol* 1988;6:1621-4.
22. Dent S, Bociek G. Prophylactic anticonvulsants for cancer patients with newly diagnosed brain metastases. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996; 15:529 (Abstract).
23. Hagen NA, Cirrincione C, Thaler HT, et al. The role of radiation therapy following resection of single brain metastasis from melanoma. *Neurology* 1990;60:158-60.

24. Hung S, Hilsenbeck S, Feun L. Seizure prophylaxis with phenytoin in patients with brain metastases. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1991;10:A1151 (Abstract).
25. Mahaley MS, Dudka L. The role of anticonvulsant medications in the management of patients with anaplastic gliomas. *Surg Neurol* 1981;16:399-401.
26. Moots PL, Maciunas RJ, Eisert DR, et al. The course of seizure disorders in patients with malignant gliomas. *Arch Neurol* 1995;52:717-24.
27. Borg MF, Probert JC, Zwi LJ. Is phenytoin contraindicated in patients received cranial irradiation? *Australas Radiol* 1995;39:42-6.
28. Cockey GH, Amann ST, Reents SB, Lynch JW Jr. Stevens-Johnson syndrome resulting from whole-brain radiation and phenytoin. *Am J Clin Oncol* 1996;19:32-4.
29. Khe HX, Delattre JC, Poisson M. Stevens-Johnson syndrome in a patient receiving cranial irradiation and carbamazepine. *Neurology* 1990;40:158-60.
30. Landau J, Baulac M, Durand G, et al. Impairment of consciousness induced by valproate treatment following neurosurgical operation. *Acta Neurochir* 1993;125:92-6.
31. Taylor LP, Posner JB. Phenobarbital rheumatism in patients with brain tumor. *Ann Neurol* 1989;25:92-4.
32. Temkin NR. Antiepileptogenesis and seizure prevention trials with antiepileptic drugs: meta-analysis of controlled trials. *Epilepsia* 2001;42:515-24.
33. Temkin NR. Prophylactic anticonvulsants after neurosurgery. *Epilepsy Curr* 2002;2(4):105-7.
34. Sirven JI, Wingerchuk DM, Drazkowski JF, et al. Seizure prophylaxis in patients with brain tumors: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2004;79:1489-94.
35. Vecht CJ, Wagner GL, Wilms EB. Treating seizures in patients with brain tumors: drug interactions between antiepileptic and chemotherapeutic agents. *Semin Oncol* 2003;30(suppl 19):49-52.
36. Vecht CJ, Wagner GL, Wilms EB. Interactions between antiepileptic and chemotherapeutic drugs. *Lancet Neurology* 2003;2:404-9.
37. Mauro AM, Bompreszi C, Morresi S, et al. Prevention of early postoperative seizures in patients with primary brain tumors: preliminary experience with oxcarbazepine. *J Neurooncol* 2007;81(3):279-85.

Terapia delle crisi nei gliomi cerebrali maligni, nei gliomi di basso grado e nelle metastasi

■ INQUADRAMENTO E DEFINIZIONE DEL PROBLEMA

EPIDEMIOLOGIA E STRATEGIE GENERALI DI TRATTAMENTO NEI GLIOMI MALIGNI E NELLE METASTASI

Le crisi epilettiche sono un sintomo comune dei gliomi maligni. Sono presenti, infatti, nel 30-60% di tutti i gliomi maligni e nei soli glioblastomi (GBM) in misura variabile, a seconda degli studi, dall'8,5% al 53,4%.¹⁻⁶ Rappresentano il sintomo di esordio nel 20-40% dei pazienti con GBM e in un ulteriore 20-30% insorgono durante il decorso della malattia.^{7,8} Le crisi sono in genere parziali semplici. I gliomi maligni di piccole dimensioni e in sede frontale sono a più alto rischio di indurre crisi postoperatorie; pazienti con crisi prima dell'intervento e che le presentino anche successivamente hanno più probabilità di essere protetti dai farmaci antiepilettici (AED) rispetto ai pazienti che abbiano presentato solo crisi postoperatorie.¹ Per i pazienti con GBM la sopravvivenza mediana dopo la diagnosi è approssimativamente di un anno.

Nei pazienti con metastasi cerebrali, le crisi epilettiche sono un sintomo presente nel 20-40% dei casi, specie quando le metastasi sono multiple.^{5,9-15} Circa il 10% dei pazienti che non hanno presentato crisi epilettiche all'inizio le svilupperà durante il decorso della malattia.¹⁰ Le crisi secondarie a metastasi si verificano nel 67% dei pazienti con melanoma, nel 48% di quelli con carcinoma del polmone, nel 33% di quelli con carcinoma mammario e nel 55% di quelli con tumore primitivo sconosciuto.^{10,12,13}

Nonostante i progressi terapeutici degli ultimi tempi e i miglioramenti delle tecniche chirurgiche e radioterapiche, la sopravvivenza media dei pazienti con metastasi cerebrali è di un

mese senza trattamento, di 4-5 mesi con radioterapia (RT), di 6-12 mesi con chirurgia e RT; la percentuale di pazienti sopravvissuti è del 10% a un anno e di poche unità a 2 anni.^{12,16-18}

Sono stati identificati per i pazienti con metastasi cerebrali¹¹ 3 gruppi prognostici in base al performance status, al numero di metastasi (singole e multiple) e all'estensione extracranica della malattia, fattori che determinano una grande differenza nell'outcome (in mesi di sopravvivenza mediana) e che, pertanto, sono in grado di influenzare la scelta del trattamento oncologico. Il mantenimento o il recupero di una buona qualità di vita (QoL) rimane dunque l'obiettivo terapeutico fondamentale in questi pazienti, ottenuto attraverso la riduzione dei sintomi e dei deficit neurologici, il controllo della malattia intracranica, il prolungamento della sopravvivenza e, soprattutto, la corretta gestione delle terapie.^{12,13,17,19} In questo ambito, la presenza di epilessia viene considerata il più importante fattore di rischio per disabilità a lungo termine.²

EPIDEMIOLOGIA E STRATEGIE GENERALI DI TRATTAMENTO NEI GLIOMI DI BASSO GRADO

I tumori "a basso grado di malignità" costituiscono, tra le neoplasie cerebrali, quelle più epilettogene, con percentuali di crisi comiziali che oscillano tra il 60% e il 95%.²⁰⁻²⁴ La crescita lenta, infiltrante e con frequente invasione corticale (es. oligodendrogliomi), li rende particolarmente epilettogeni. I più frequenti sono i gliomi di grado II, distinti secondo la classificazione WHO (2000)²⁵ in astrocitomi, oligodendrogliomi, oligoastrocitomi, localizzati preferenzialmente negli emisferi cerebrali. All'interno di que-

sto gruppo di neoplasie esiste poi una variabilità di presentazione legata all'istotipo – con una particolare propensione dell'oligodendroglioma a esordire con crisi comiziali (75-90%) – e alla sede. Molti studi hanno documentato come i tumori localizzati in sede perirolandica siano frequentemente associati a epilessia, mentre i tumori in sede occipitale sono meno epilettogeni. I gliomi di grado II sono tumori a lenta crescita, con tendenza variabile all'aumento del grado di malignità e, nella maggior parte dei casi, a prognosi sfavorevole (mediana di sopravvivenza intorno ai 5 anni per gli astrocitomi, ai 9-10 anni per gli oligodendrogliomi e intermedia per i tumori misti).

In un terzo dei pazienti che vengono sottoposti a intervento chirurgico per un'epilessia cronica, farmaco-resistente, a partenza dal lobo temporale, si riscontrano lesioni neoplastiche che si differenziano dal punto di vista patologico ed evolutivo dai gliomi "ordinari" degli emisferi cerebrali. Il ganglioglioma e il tumore disembrionoplastico neuroepiteliale (DNT), tumori glio-neuronal, sono gli istotipi più frequentemente implicati nell'epilessia cronica temporale lesionale e si avvantaggiano in maniera significativa e talora definitiva della terapia chirurgica asportativa.²⁶⁻²⁹ Spesso si tratta di tumori di grado I con tendenza evolutiva scarsa o nulla.

Il problema dell'epilessia riveste particolare rilievo nel management del paziente con glioma di basso grado, dal momento che si tratta per lo più di pazienti giovani, a discreta prognosi, con una vita sociale e professionale attiva, nei quali un mancato controllo delle crisi, unitamente ai possibili eventi avversi dei farmaci antiepilettici, può quindi compromettere pesantemente la qualità di vita.^{30,31}

La semiologia delle crisi è dominata dalle crisi parziali, talora con secondaria generalizzazione. Quest'ultima può insorgere così rapidamente da rendere misconosciuto l'esordio parziale. Molto rare sono le crisi generalizzate primarie. Fattori unanimemente riconosciuti come prognostici sono, a parte il tipo istologico, l'età giovanile (< 40 anni), un elevato performance status (> 70 nella scala di Karnofsky) e la delezione sul cromosoma 1p, più o meno associata alla delezione del cromosoma 19q.

Il trattamento dei gliomi di basso grado presenta numerose controversie e sono in corso studi prospettici internazionali (EORTC/RTOG). Sempre più consistenti sono i dati a favore di una chirurgia la più ampia possibile, eventualmente con l'ausilio del monitoraggio neurofisiologico intraoperatorio e di nuove metodiche di neuroimmagine, allo scopo sia di ridurre la massa tumorale sia di migliorare, in pazienti sintomatici per crisi comiziali, il controllo delle crisi stesse.³² In pazienti con lesioni non aggredibili con la chirurgia tradizionale è comunque indicata una verifica biptica per l'inquadramento istologico/molecolare e la programmazione delle terapie successive.

Vi è consenso sul non trattare e seguire con un attento monitoraggio clinico-radiologico pazienti operati con minimo residuo e asintomatici, mentre i trattamenti antineoplastici sono da riservare ai pazienti "requiring treatment" (importante residuo postoperatorio o sola biopsia, sintomatici, con fattori prognostici clinici negativi) e includono la radioterapia e la chemioterapia. Mentre i dati sul possibile effetto epilettogenico della radioterapia esterna convenzionale sono scarsi e di difficile interpretazione data la spontanea tendenza del tumore di per sé a provocare crisi, esistono alcuni dati in letteratura che riportano un possibile beneficio, da parte della radioterapia stessa (RT esterna convenzionale, brachiterapia, radioterapia stereotassica) nel ridurre le crisi epilettiche, indipendentemente dalla risposta radiologica del tumore.³³⁻³⁶ Il dato di un possibile ruolo della terapia antineoplastica nel ridurre le crisi epilettiche in pazienti con neoplasia cerebrale è stato inoltre riportato da studi di chemioterapia, sia con lo schema PCV sia con temozolomide, sui gliomi di basso grado in progressione o di nuova diagnosi, con percentuali di risposta clinica che oscillano tra il 48% e il 53%.^{31,37-42} Anche in questo caso, la risposta clinica, in termini di riduzione delle crisi, non è necessariamente correlata a una riduzione volumetrica della neoplasia, ma è stata osservata anche in caso di stabilizzazione. La possibilità di risposta delle crisi comiziali ai trattamenti antineoplastici va considerata quando si valuti l'efficacia di farmaci antiepilettici assunti in concomitanza ai trattamenti antitumorali stessi.³

■ STATO DELL'ARTE: REVISIONE DELLA LETTERATURA

Le linee guida dell'International League Against Epilepsy (ILAE) per il trattamento delle epilessie parziali nell'adulto considerano di scelta il trattamento in monoterapia con carbamazepina (CBZ) o fenitoina (PHT) (Livello di evidenza A) o acido valproico (VPA) (Livello di evidenza B).⁴³

Nel trattamento dell'epilessia, una "expert opinion" pubblicata nel 2005 raccomanda l'impiego, nell'anziano con epilessia sintomatica correlata a localizzazione, di lamotrigina (LTG), levetiracetam (LEV) e gabapentin (GBP), mentre nell'adulto con epilessia sintomatica correlata a localizzazione raccomanda una prima monoterapia con CBZ, oxcarbazepina (OXC) o LTG e, in add-on, LEV, LTG e CBZ.⁴⁴

L'American Academy of Neurology, dal suo canto, ha stilato linee guida per il trattamento delle epilessie di nuova diagnosi nell'ambito delle quali raccomanda di iniziare o con AED standard o con nuovi AED (LTG, GBP, OXC e topiramato [TPM]). La scelta dipenderebbe dalle caratteristiche individuali del paziente (Livello di evidenza A). OXC viene considerata equivalente a CBZ e PHT in termini di efficacia, ma superiore per tollerabilità dose-dipendente.⁴⁵ Per quanto riguarda invece il trattamento delle epilessie parziali refrattarie, le linee guida dell'American Academy of Neurology individuano sia OXC sia TPM come farmaci che possono essere utilizzati in monoterapia (Livello di evidenza A); anche LTG può essere impiegata in monoterapia in queste forme, ma con un Livello di evidenza B. Per quanto riguarda GBP, LEV, tiagabina (TGB) e zonisamide (ZNS), non vi sono prove sufficienti che ne avvalorino l'impiego in monoterapia nelle epilessie parziali refrattarie,⁴⁶ mentre TPM può essere utilizzato nelle crisi generalizzate tonico-cloniche (GTC) refrattarie dell'adulto e del bambino (Livello di evidenza A).⁴⁶

EFFICACIA DELLE TERAPIE ANTIEPILETTICHE NEL PAZIENTE CON EPILESSIA TUMORALE (TAB. 1)

La prima linea di terapia con AED fallisce in circa il 60% dei pazienti con epilessia tumorale e, nel restante 40% dei casi, un altro 60% avrà

TABELLA 1. Studi che hanno valutato l'efficacia degli AED nel paziente con epilessia tumorale

Studio	Classe di evidenza
Kuhn. <i>Oncology</i> 2002	II
Crews et al. <i>Clin Cancer Res</i> 2002	II
Oberdorfer et al. <i>J Neurooncol</i> 2005	III
Newton et al. <i>J Neurooncol</i> 2006	III
Maschio et al. <i>J Neurooncol</i> 2006	III
Wagner et al. <i>Seizure</i> 2003	III
Klein et al. <i>Ann Neurol</i> 2003	II
Perry J et al. <i>Can J Neurol Sci</i> 1996	III
Khan et al. <i>Epilepsy Res</i> 2005	III

un nuovo fallimento in mono o politerapia.¹⁴ L'efficacia dei nuovi AED (LEV, TPM, GBP, OXC, LTG) nel trattamento delle crisi epilettiche in pazienti con neoplasie cerebrali non è stata invece estensivamente indagata,¹⁵ né esistono a tutt'oggi studi di confronto dell'efficacia tra vecchi e nuovi AED. In particolare, in un lavoro di Hildebrand,³ un completo controllo delle crisi è stato ottenuto solo nel 12,6% dei pazienti usando in associazione chemioterapia (CT) più AED (soprattutto usando VPA, CBZ, GBP, LTG e clobazam [CLB]). Per quanto riguarda l'efficacia dei nuovi AED nel trattamento dell'epilessia tumorale, sono disponibili in letteratura solo studi sull'efficacia in add-on di LEV,⁴⁷⁻⁵⁰ TGB² e GBP.^{13,47,51-54} Le casistiche includono diversi tipi istologici; non esistono studi che abbiano valutato separatamente l'efficacia della terapia antiepilettica nei gliomi di basso grado (Tab. 2).

SOMMAZIONE DI EVENTI AVVERSI (TAB. 3 E 4)

Nei pazienti con neoplasie cerebrali in terapia con AED si rilevano un'elevata incidenza eventi avversi gravi (23,8%) e un aumento dell'inci-

TABELLA 2. Studi di efficacia di nuovi AED nell'epilessia tumorale

Studio	Disegno	n	AED	Terapia concomitante	Tipo istologico	Risposte	Assenza di crisi
Perry et al. <i>Can J Neurol</i> 1996	Prospettivo	14	Gabapentin	4 RT/1 SRT	7 GBM 4 MTS 1 AA 1 LGG 1 MEN	100%	57%
Siddiqui. <i>Epilepsia</i> 2002	Retrospettivo	41	Levetiracetam	nr	18 GBM 5 AA 2 MTS 2 MEN 12 LGG	51%	27%
Striano et al. <i>Epilepsy Res</i> 2002	Prospettivo	11	Tiagabina	nr	1 GBM 9 LGG	63,3%	27%
Wagner et al. <i>Seizure</i> 2003	Prospettivo	26	Levetiracetam	TMZ + RT (GBM)	18 HGG 8 LGG	65%	15%
Newton et al. <i>J Neurooncol</i> 2006	Retrospettivo	41	Levetiracetam	Maggioranza RT, alcuni TMZ, MTX nei PCNSL	12 GBM 13 AA 7 MTS 7 LGG 2 PCNSL	90%	58,5%
Maschio et al. <i>J Neurooncol</i> 2006	Prospettivo	19	Levetiracetam	Quasi tutti CT	7 GBM 5 AA 1 MEN 6 LGG	47%	47%

AA, astrocitoma anaplastico; CT, chemioterapia; GBM, glioblastoma; HGG, glioma di alto grado; LGG, glioma di basso grado; MEN, meningioma; MTS, metastasi; MTX, metotrexato; PCNSL, linfoma primitivo del SNC; RT, radioterapia; SRT, radiochirurgia; TMZ, temozolomide.

denza di eventi avversi moderati (20-40%) rispetto a pazienti con epilessia non tumorale;^{8,69} inoltre, sia per le metastasi sia per i gliomi maligni, la valutazione degli eventi avversi degli AED è cruciale per la loro scelta in quanto questi incidono sulla percezione della propria qualità di vita da parte del paziente più della frequenza di comparsa delle crisi stesse.⁵ In pazienti con neoplasie cerebrali in terapia con fenobarbital (PB) è segnalato un rischio aumentato di sviluppare periartrite.^{5,8} La possibilità di comparsa di rash cutaneo nei pazienti tumorali che effettuano radioterapia (RT) è del 5-10%; con PHT

arriva al 22% ed è egualmente più elevata della media con CBZ o PB.⁷⁰ In particolare, la combinazione di PHT o CBZ più RT può predisporre alla sindrome di Stevens-Johnson. Pertanto, da parte di molti Autori viene sconsigliato l'uso di PHT o CBZ durante RT.^{5,8,13,59,71-76} In pazienti con neoplasie gliali, LTG può indurre agranulocitosi severa con una neutropenia prolungata; di conseguenza, devono essere prese particolari precauzioni quando si decide di somministrare questo AED in pazienti in CT. In tali casi è utile monitorare i parametri ematologici ogni 2-4 settimane per i primi 6 mesi.⁷⁷

TABELLA 3. Studi che hanno valutato gli eventi avversi degli AED

Studio	Classe di evidenza
Micali et al. <i>Pharmacotherapy</i> 1999	III
Mamon et al. <i>Epilepsia</i> 1999	III
Oberdorfer et al. <i>J Neurooncol</i> 2005	III
Bourg et al. <i>Ann Oncol</i> 2001	III

EFFETTI DEGLI AED SUI TRATTAMENTI SISTEMICI E VICEVERSA: RISCHIO DI RIDUZIONE DELL'EFFICACIA E INTERAZIONI (TAB. 4 E 5)

Il rischio consistente di interazioni serie tra AED e CT rappresenta uno dei punti fondamentali per la scelta dell'AED: AED di vecchia generazione (CBZ, PHT, PB) sono potenti induttori degli isoenzimi del citocromo P450 e possono incrementare il metabolismo di chemioterapici e cortisone, metabolizzati dagli stessi isoenzimi; al contrario, i chemioterapici possono aumentare il metabolismo di questi antiepilettici riducendone il livello plasmatico e quindi l'efficacia.^{5,8,14,15,17,59-61,71,78-82} Dal punto di vista dell'azione induttiva sugli altri antiepilettici, CBZ, PHT e PB, in quanto induttori enzimatici, modificano le cinetiche degli altri AED; mentre ciò non avviene con GBP, vigabatrin (VGB), LTG, LEV, TPM, TGB e ZNS.^{58,83-85}

TPM, OXC e LTG sono induttori molto deboli,¹⁴ mentre VPA è un inibitore enzimatico e pertanto non è in grado di accelerare il metabolismo dei CT e/o dei cortisonici, ma può indurre un aumento di tossicità ematologica.⁶¹ GBP, pregabalin (PGB), TGB e LEV non inducono gli enzimi.^{14,17,71,80}

In un lavoro di confronto tra AED induttori e non induttori,⁴ pazienti con GBM trattati con nitrosouree (CCNU) e CBZ, PHT o politerapie con AED induttori enzimatici hanno avuto una ridotta sopravvivenza rispetto a quelli trattati con VPA, LTG e LEV, mentre in quest'ultimo gruppo si è avuta una comparsa maggiore di tossicità ematologica. Altri lavori,⁸⁶⁻⁸⁹ condotti utiliz-

zando irinotecan in associazione ad AED, hanno evidenziato che PHT, CBZ e PB sono in grado di alterarne la farmacocinetica e la farmacodinamica rendendo necessario un aumento del dosaggio del CT stesso, mentre AED come GBP, VPA, LEV, TPM, LTG, ZNS e TGB hanno consentito di mantenere il dosaggio di irinotecan stabile.

Nello studio di Cloughesy,⁹⁰ condotto su pazienti con gliomi maligni trattati con AED non induttori, tipifarnib ha mostrato un effetto biologico migliore sulla sopravvivenza, mentre nello studio di Grossman⁹¹ pazienti con gliomi maligni trattati con 9-aminocampotecina in associazione a PHT, CBZ, VPA e PB hanno avuto livelli del CT allo steady-state molto più bassi; ciò ha reso necessari importanti aggiustamenti di dose del CT.

EFFETTI DEGLI AED SULLA COGNITIVITÀ (TAB. 4 E 6)

Pazienti con gliomi che usano CBZ, PB, VPA e PHT hanno peggiori performance ai test cognitivi, eccetto che per la memoria verbale, rispetto a quelli che non li usano. Tale riscontro suggerisce che siano proprio questi AED, più che la comparsa delle crisi, a influire negativamente sulle funzioni cognitive.⁹² Secondo alcuni Autori,⁶⁴ i nuovi antiepilettici GBP, OXC e LTG potrebbero avere minori effetti negativi neurocognitivi.

Tra gli AED, PB presenta il profilo cognitivo peggiore,⁹³ tanto che non viene raccomandato in pazienti con deficit cognitivi e tumori cerebrali;^{5,8} AED GABAergici (PB, benzodiazepine, VGB, TGB e TPM) possono indurre effetti sedativi e depressione,⁵ mentre VPA, LTG e OXC possono avere effetti antidepressivi.⁵ In uno studio su pazienti epilettici non tumorali OXC si è dimostrata più tollerabile rispetto a CBZ e PHT e in grado di migliorare la QoL associata agli aspetti psicologici-emozionali e medico-sociali correlati all'epilessia.⁹⁴

QUALITÀ DI VITA E TERAPIE (TAB. 7)

La qualità di vita dei pazienti con neoplasie cerebrali di alto grado è condizionata da molteplici fattori, in particolare dalle terapie stesse (ossia chemioterapia, radioterapia, chirurgia e

TABELLA 4. Profilo dei farmaci antiepilettici

AED	Dose media (mg/die)	Metabolismo ed escrezione ⁵⁵⁻⁵⁷	Legame proteico ⁵⁵	Emivita di eliminazione ⁵⁵	Steady-state	Eventi avversi ⁵
Acido valproico	500-2500	Ossidazione epatica	85-95%	4-12 h	4-8 gg	Aumento di peso, perdita di capelli, pancreatite, piastrinopenia, alterazioni piastriniche, tremori ^{56,57}
Carbamazepina	400-1600	Ossidazione epatica	75%	5-26 h	3-5 gg	Vertigini, diplopia, rash cutaneo, s. di Stevens-Johnson, leucopenia ^{56,57}
Fenitoina	100-300	Ossidazione epatica	70-95%	7-42 h	7-14 gg	Rash cutaneo, osteomalacia, s. di Stevens-Johnson ^{56,57}
Fenobarbital	30-180	Ossidazione epatica	45-60%	75-120 h	14-21 gg	Vertigini, rash cutaneo, s. di Stevens-Johnson, periartrite ^{56,57}
Gabapentin	900-3600	Escrezione renale	No ⁵¹	5-9 h	3-5 gg	Vertigini, atassia, aumento di peso, sedazione ^{56,57}
Lamotrigina	100-200	Glucuronidazione epatica	55%	30 h	3-10 gg	Vertigini, rash cutaneo ^{56,57}
Levetiracetam	1000-3000	Idrolisi parziale	<10% ⁶⁵	6-8 h	2 gg ⁶⁵	Agitazione, psicosi, vertigini ^{56,57}
Oxcarbazepina	900-2400	Idrossilazione epatica	38% ^{51,58}	8-10 h	2 gg ⁶⁵	Iponatriemia, diplopia ^{56,57}
Pregabalin	150-600	Escrezione renale	No	6 h	24-48 h	Sonnolenza, vertigini, atassia, astenia, aumento di peso, diplopia
Tiagabina	30-45	Ossidazione epatica	96% ^{51,67}	3,8-4,9 h	1-2 gg	Vertigini, tremori, sedazione ^{56,57}
Topiramato	200-600	Escrezione renale	15% ^{51,58}	18-23 h	2-5 gg	Disturbi cognitivi, parestesie, perdita di peso, calcoli renali ^{56,57}
Zonisamide	200-600	Ossidazione epatica	40-50%	60 h	13 gg ⁶⁵	Vertigini, cefalea, perdita di peso, calcoli renali, disturbi cognitivi ^{56,57}

Interazioni ^{51,58,59}	↓ attività CT ⁶⁰⁻⁶²	↑ tossicità CT ⁶⁰⁻⁶²	↓ attività AED per CT ⁶⁰⁻⁶²	↑ tossicità AED per CT ⁶⁰⁻⁶²	Effetti cognitivi
++	–	Nitrosouree, cisplatino, etoposide ^{4,63}	Metotrexato, cisplatino, adriamicina	–	–
++	Metotrexato, vincristina, paclitaxel, 9-aminocamptotecina, teniposide	–	Cisplatino, adriamicina	–	+ ⁶⁴
++	Busulfano, metotrexato, vincristina, paclitaxel, topotecan, irinotecan, 9-aminocamptotecina, teniposide, corticosteroidi, desametasone	–	Nitrosouree, cisplatino, etoposide, cisplatino, carmustina, dacarbazina, cisplatino con adriamicina, carboplatino, vinblastina, metotrexato, bleomicina, desametasone	Desametasone, 5-FU, UFT, tegafur, tamoxifene	–
++	Ciclofosfamide, ifosfamide, tiotepa, nitrosouree, metotrexato, vincristina, paclitaxel, 9-aminocamptotecina, teniposide, doxorubicina, procarbазina, tamoxifene, corticosteroidi, prednisone	–	–	–	++ ^{56,57}
No	Improbabili	Improbabili	Improbabili	Improbabili	+ ^{56,57}
++	Improbabili	Improbabili	Improbabili	Improbabili	–
No	Improbabili	Improbabili	Improbabili	Improbabili	–
+/- ⁶⁶	Improbabili	Improbabili	Improbabili	Improbabili	–
No	Improbabili	Improbabili	Improbabili	Improbabili	–
+	Potenziali interazioni con tamoxifene e desametasone				+ ^{56,57}
+/-	Improbabili ⁶⁸	Improbabili ⁶⁸	Improbabili	Improbabili	+++ ^{5,56,57,64}
++	Potenziali interazioni con tamoxifene e desametasone				+ ^{56,57,64}

TABELLA 5. Studi che hanno valutato le interazioni fra AED e trattamenti sistemici (CT ed RT)

Studio	Classe di evidenza
Relling et al. <i>Lancet</i> 2000	I
Soffietti et al. <i>Eur J Neurol</i> 2006	I
Van den Bent. <i>Eur J Cancer</i> 2003	I
Chang et al. <i>Cancer</i> 2001	II
Gajjar et al. <i>Cancer</i> 1993	II
Klein et al. <i>Ann Neurol</i> 2003	II
Grossman et al. <i>Cancer Chemother Pharmacol</i> 1998	II
Cloughesy et al. <i>J Clin Oncol</i> 2006	II
Oberdorfer et al. <i>J Neurooncol</i> 2005	III
Lehmann et al. <i>Clin Pharmacol Ther</i> 1997	III
Villikka et al. <i>Clin Pharmacol Ther</i> 1999	III
Cloughesy et al. <i>Cancer</i> 2003	III
Crews et al. <i>Clin Cancer Res</i> 2002	II
Kuhn. <i>Oncology</i> 2002	II
Strolin Benedetti. <i>Fundam Clin Pharmacol</i> 2000	I

terapie di supporto, ivi compresi gli antiepilettici), dalla disabilità fisica connessa alla sede della lesione e dai disturbi neurocognitivi.⁴⁷

Le metastasi sono viste come il segnale della fine della vita da parte del paziente con can-

cro; lo portano a riflettere sull'apparente inutilità dei precedenti pesanti trattamenti e a pensare a una fine imminente.^{13,95} Tali pazienti hanno difficoltà comportamentali, emozionali, intellettive che sono in grado di compromettere la loro abilità a vivere autonomamente e a svolgere le attività della vita quotidiana. Alcuni Autori segnalano inoltre un declino delle funzioni cognitive che è in grado di influenzare sostanzialmente la QoL e anche la scelta dei trattamenti; tale peggioramento cognitivo è capace di condizionare l'indipendenza funzionale più della presenza di una disabilità fisica.¹²

I disturbi cognitivi nei pazienti con neoplasie cerebrali dipendono da tre fattori: dalla sede della lesione, dalla chemio e dalla radioterapia. In particolare, CT e RT incidono sulla velocità dei processi di informazione, sulle funzioni esecutive del lobo frontale, sulla memoria, sull'attenzione sostenuta e sulla coordinazione motoria. Pertanto, va tenuto presente che le terapie attuali, più aggressive che in passato, possono portare a un incremento dei disturbi cognitivi in questi pazienti, con conseguente peggioramento della loro QoL.⁹⁵

Per quanto riguarda l'impatto degli AED sulle funzioni cognitive nelle epilessie in generale, in studi di confronto vi è una tendenza in favore di minori effetti negativi cognitivi, nei pazienti non tumorali, dei nuovi AED rispetto ai vecchi.⁶⁴ Nei pazienti tumorali, i vecchi AED quali CBZ, PB, VPA e PHT inducono diminuzione delle funzioni cognitive, depressione e irritabilità, mentre i nuovi AED sembrano avere effetti cognitivi negativi minori o addirittura assenti rispetto ai vecchi AED.⁶⁴ Inoltre, in un lavoro recente⁹⁶ è stato evidenziato un netto de-

TABELLA 6. Studi che hanno valutato gli effetti degli AED sulla cognitività

Studio	Classe di evidenza
Klein et al. <i>Ann Neurol</i> 2003	II
Kwan et al. <i>Epilepsia</i> 2004	I
Brunbech et al. <i>Drugs</i> 2002	I

TABELLA 7. Studi che hanno valutato gli effetti degli AED sulla qualità di vita

Studio	Classe di evidenza
Sachdeo et al. <i>Epilepsy Behav</i> 2006	III
Herman et al. <i>Ann J Clin Oncol</i> 2003	II
Bosma et al. <i>Neuro Oncol</i> 2007	II

clino delle funzioni cognitive in pazienti con neoplasie cerebrali di alto grado durante il corso della malattia: nella fase di progressione, il declino può essere attribuito all'uso degli AED. Non viene definito il tipo di AED ma questo implica comunque un'attenta scelta nell'uso di questi farmaci in tali pazienti.

Sulla base di queste considerazioni, riconosciuto come obiettivo primario in pazienti con gliomi maligni o con metastasi cerebrali la qualità di vita e riconosciuto quanto il sintomo epilessia sia in grado di incidere sulla disabilità a lungo termine del paziente, va valutato attentamente quale AED debba essere scelto, considerando che, oltre a essere efficace per il trat-

tamento delle crisi epilettiche, il farmaco inciderà, sia per fattori suoi propri sia per possibili interazioni con le altre terapie, sui seguenti aspetti: attività cognitive, efficacia delle terapie sistemiche oncologiche, frequenza degli eventi avversi.

Tali considerazioni rivestono importanza ancor più rilevante quando si considerino pazienti con gliomi di basso grado, data la loro prognosi più favorevole; è stato infatti dimostrato come, in questo tipo di pazienti, non solo il tumore di per sé o i danni tardivi della radioterapia, ma anche la severità dell'epilessia nonché l'uso di vecchi AED siano significativamente correlati al danno cognitivo.⁹²

■ RACCOMANDAZIONI

Dall'analisi degli studi disponibili in letteratura riguardanti l'utilizzo degli antiepilettici in pazienti con epilessia tumorale, si nota una disomogeneità nell'approccio al problema, con scarsità di studi randomizzati e con un lungo follow-up, il che rende difficile fare delle valutazioni in termini di evidenza; purtuttavia, sulla base di 4 studi di Classe 1, 7 studi di Classe 2 e 12 studi di Classe 3 riguardanti l'impiego degli antiepilettici nell'epilessia tumorale, si possono formulare delle raccomandazioni.

SINOSI DELLE EVIDENZE SUGLI AED DI VECCHIA GENERAZIONE

- **Studi in generale su vecchi AED:** 3 studi di Classe 1,^{15,17,82} 6 studi di Classe 2^{81,86,88,90-92} e 4 studi di Classe 3^{4,78,79,89}

Gli AED induttori di vecchia generazione (CBZ, PHT, primidone [PRM], PB) non devono essere usati nel trattamento di tali pazienti perché sicuramente in grado di interferire con i CT e di indurre importanti eventi avversi in questa popolazione di pazienti

LIVELLO DI RACCOMANDAZIONE A

- **AED di vecchia generazione (CBZ, PHT, PRM, PB) in associazione a irinotecan:** 3 studi di Classe 2⁸⁶⁻⁸⁸ e 1 studio di Classe 3⁸⁹

Si consiglia di non utilizzare gli AED di vecchia generazione (CBZ, PHT, PRM, PB) nel trattamento di pazienti che debbano essere sottoposti a terapia con irinotecan per la probabile pericolosità dell'associazione e per la probabile riduzione di efficacia del CT

LIVELLO DI RACCOMANDAZIONE B

- **AED di vecchia generazione (CBZ, PHT, PRM, PB) in associazione a radioterapia:** 2 studi di Classe 3^{75,76}

Si consiglia di non utilizzare gli AED di vecchia generazione (CBZ, PHT, PRM, PB) nel trattamento di pazienti che debbano essere sottoposti a radioterapia per la potenziale pericolosità degli eventi avversi

LIVELLO DI RACCOMANDAZIONE C

- **VPA in associazione a nitrosouree, cisplatino, etoposide e metotrexato:** 2 studi di Classe 3^{4,63}

Si consiglia di non usare acido valproico nel trattamento di pazienti che debbano essere sottoposti a terapia con nitrosouree, cisplatino, etoposide e metotrexato per la potenziale pericolosità degli eventi avversi

LIVELLO DI RACCOMANDAZIONE C

SINOSI DELLE EVIDENZE SUGLI AED DI NUOVA GENERAZIONE

- **Studi in generale sugli AED di nuova generazione:** 2 studi di Classe 1,^{51,82} 6 studi di Classe 2^{81,86,88,90-92} e 3 studi di Classe^{4,78,89}

I farmaci di nuova generazione (GBP, LEV, LTG, OXC, TGB, TPM, ZNS) nel trattamento delle crisi epilettiche in pazienti con neoplasie o metastasi cerebrali inducono sicuramente minori eventi avversi e minori interazioni con i CT rispetto ai vecchi AED

LIVELLO DI RACCOMANDAZIONE A

- **Levetiracetam in add-on:** 2 studi di Classe 2^{87,88} e 4 studi di Classe C3^{4,48-50}

Levetiracetam in add-on è consigliato nel trattamento delle crisi epilettiche in pazienti con neoplasie o metastasi cerebrali perché probabilmente efficace e probabilmente privo di evidenti interazioni con i CT

LIVELLO DI RACCOMANDAZIONE B

- **Gabapentin in add-on:** 1 studio di Classe 2⁹² e 3 studi di Classe 3^{4,52,54}

Gabapentin in add-on è consigliato nel trattamento delle crisi epilettiche in pazienti con neoplasie o metastasi cerebrali perché probabilmente efficace

LIVELLO DI RACCOMANDAZIONE B

- **Lamotrigina, pregabalin, oxcarbazepina, tiagabina, topiramato, zonisamide:** non studi sufficienti per esprimere un livello di raccomandazione

Pertanto, tutti i lavori sopraccitati consentono di affermare che i farmaci di vecchia generazione (CBZ, PB, PHT) sono da considerarsi non più indicati come farmaci di prima scelta nel trattamento delle crisi epilettiche in pazienti affetti da neoplasia cerebrale perché:

- sono in grado di modificare il metabolismo

di molti chemioterapici, con una conseguente riduzione di efficacia e, in alcuni studi, riduzione del tempo di sopravvivenza;

- molti chemioterapici modificano il metabolismo degli AED, riducendone i livelli plasmatici e l'efficacia;
- in tali pazienti vi è un aumento di comparsa di gravi eventi avversi;
- non appaiono in grado di controllare completamente le crisi epilettiche.

Nonostante queste premesse, nella scelta dell'antiepilettico adatto in questa particolare popolazione di pazienti, è possibile oggi proporre dei "principi di buona pratica clinica" (Fig. 1).

Data la rilevanza del problema "interazione con i chemioterapici" nella scelta della terapia antiepilettica e dato il diverso management del paziente con glioma di basso grado rispetto al glioma di alto grado, la pianificazione della strategia terapeutica dovrà considerare se il paziente necessita di terapia antineoplastica specifica o meno.

NOTE AGGIUNTIVE ALLE FLOW-CHART (FIG. 1)

- Nelle epilessie resistenti nelle quali si renda necessaria la modificazione della terapia con AED (con conseguente aumento transitorio del rischio di incremento crisi sia parziali sia generalizzate) si consiglia, oltre a un aggiustamento lento, l'impiego di benzodiazepine, solo durante il periodo dello switch e solo in caso di comparsa di crisi.
- Nei gliomi con disturbi cognitivi e del tono dell'umore sono da preferirsi levetiracetam, lamotrigina, oxcarbazepina, valproato.
- I barbiturici sono sconsigliati per la lentezza della titolazione e l'importanza/frequenza di eventi avversi (disturbi cognitivi in primis, perriartriti, modificazione della cinetica di alcuni chemioterapici).
- Tra i chemioterapici antineoplastici, temozolomide (che rappresenta la terapia di prima linea nelle neoplasie gliali) non è soggetta a interazioni con gli AED induttori o inibitori.

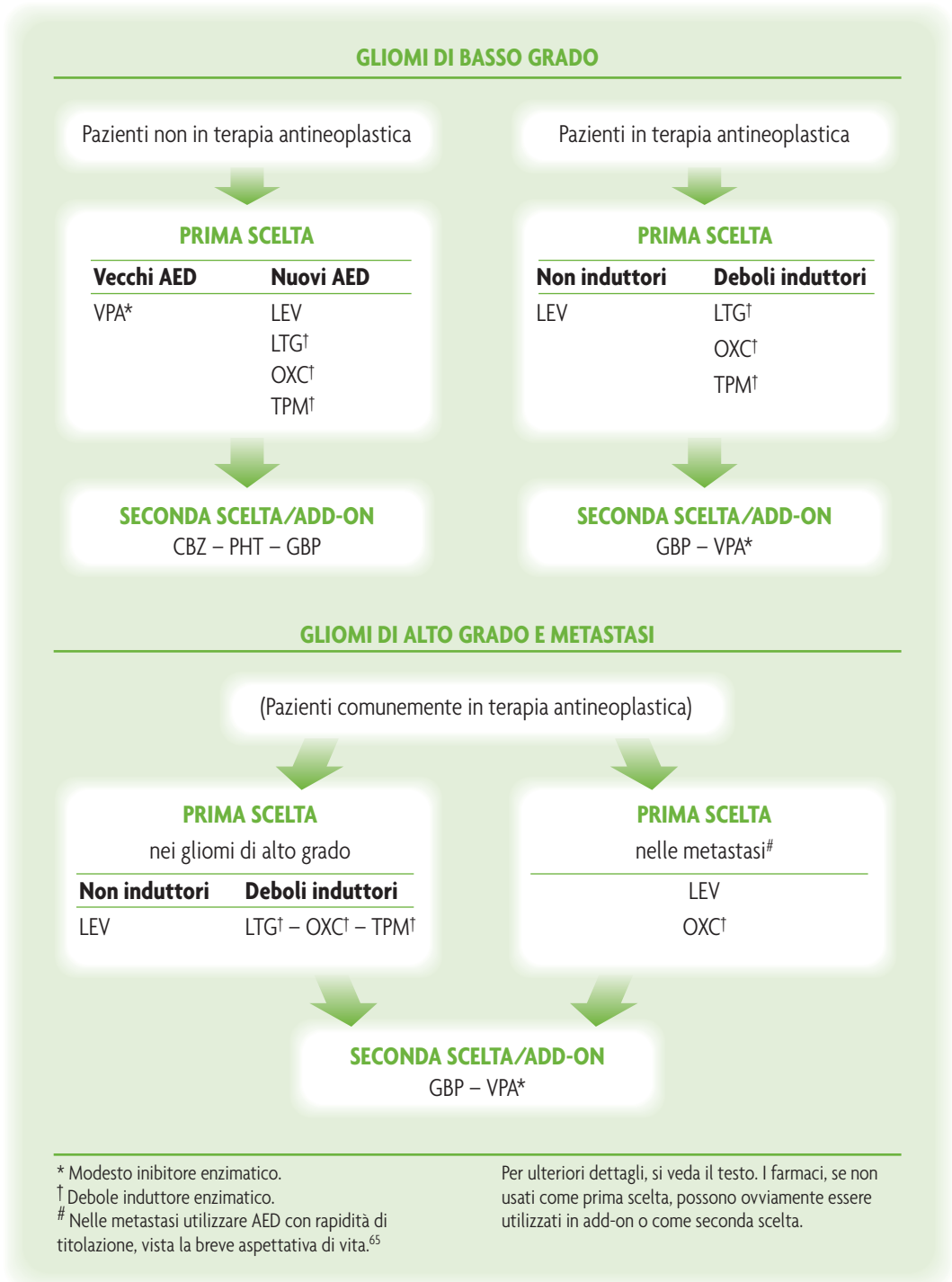


FIGURA 1. Scelta dell'antiepilettico: "principi di buona pratica clinica".

■ QUESTIONI APERTE

Una delle questioni ancora aperte riguarda la *durata del trattamento antiepilettico in pazienti con crisi isolata all'esordio*. Gli esperti che hanno partecipato alla stesura delle presenti raccomandazioni hanno raggiunto un consenso riguardo alla possibilità di sospendere la terapia antiepilettica, solo in caso di isolata crisi epilettica preoperatoria, nei seguenti casi:

- *gliomi di basso grado* senza residuo tumorale e con localizzazione non in sede critica (rolandica, medio-temporale): continuare il trattamento per 6 mesi dopo la chirurgia, quindi sospensione;
- *gliomi di alto grado* con stazionarietà di ma-

lattia (evidenziata radiologicamente): sospendere il trattamento dopo completamento della radioterapia;

- *metastasi cerebrale* singola con resezione completa e in aree non critiche: sospensione dopo un mese dalla chirurgia.

Per quanto riguarda tutti gli altri casi di pazienti con epilessia tumorale in trattamento con antiepilettici, al momento non vi sono linee guida riguardanti quando sospendere gli antiepilettici. In tali casi possiamo proporre come principio di "buona pratica clinica" che non vi è indicazione alla sospensione del trattamento.

■ BIBLIOGRAFIA

1. Telfeian AE, Philips MF, Crino PB, Judy KD. Postoperative epilepsy in patients undergoing craniotomy for glioblastoma multiforme. *J Exp Clin Cancer Res* 2001;20(1):5-10.
2. Taillibert S, Laigle-Donadey F, Sanson M. Palliative care in patients with primary brain tumours. *Curr Opin Oncol* 2004;16:587-92.
3. Hildebrand J, Lecaillon C, Perennes J, Delattre JY. Epileptic seizures during follow-up of patients treated for primary brain tumours. *Neurology* 2005;65:212-5.
4. Oberdorfer S, Piribauer M, Marosi C, et al. P450 enzymes inducing and non-enzyme inducing antiepileptics in glioblastoma patients treated with standard chemotherapy. *J Neurooncol* 2005;272:255-60.
5. Hildebrand J. Management of epileptic seizures. *Curr Opin Oncol* 2004;16:314-7.
6. De Angelis L. Brain tumours. *N Engl J Med* 2001;344(2):114-23.
7. Moots PL, Maciunas RJ, Eisert DR, et al. The course of seizure disorders in patients with malignant gliomas. *Arch Neurol* 1995;52:717-24.
8. When PY, Marks PW. Medical management of patients with brain tumours. *Curr Opin Oncol* 2002;14:299-307.
9. Patchell RA. The management of brain metastases. *Cancer Treat Rev* 2003;29:533-40.
10. Cohen N, Strauss G, Lew R, et al. Should prophylactic anticonvulsants be administered to patients with newly diagnosed cerebral metastases? A retrospective analysis. *J Clin Oncol* 1988;6:1621-4.
11. Kaal ECA, Niël CGJH, Vecht CJ. Therapeutic management of brain metastases. *Lancet Neurol* 2005;4:289-98.
12. Lim LC, Rosenthal MA, Maartens N, Ryan G. Management of brain metastases. *Int Med J* 2004;34:270-8.
13. Davey P. Brain metastases. Treatment options to improve outcomes. *CNS Drugs* 2002;16(5):325-38.
14. Vecht CJ, Van Breemen M. Optimizing therapy of seizures in patients with brain tumours. *Neurology* 2006;67(S4):S10-S13.
15. Soffiotti R, Cornu P, Delattre JY, et al. EFNS guidelines on diagnosis and treatment of brain metastases: report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2006;13:674-81.
16. Gavrilovic IT, Posner JB. Brain metastases: epidemiology and pathophysiology. *J Neurooncol* 2005;75:5-14.

17. Van den Bent MJ. The role of chemotherapy in brain metastases. *Eur J Cancer* 2003;39:2114-20.
18. Ewend MG, Elbabaa S, Carey LA. Current treatment paradigms for the management of patients with brain metastases. *Neurosurgery* 2005;57:(S4):66-77.
19. Taillibert S, Delattre JY. Metastatic tumours of the nervous system. *J Neurooncol* 2005;75:1-3.
20. Penfield W, Erickson TC, Tarlov I. Relation of intracranial tumors and symptomatic epilepsy. *Arch Neurol Psych* 1940;44:300-15.
21. Cascino GD. Epilepsy and brain tumors. Implication for treatment. *Epilepsia* 1990;31(Suppl. 3):37-44.
22. Villemure JG, de Tribolet N. Epilepsy in patients with central nervous system tumors. *Curr Opin Neurol* 1996;9(6):424-8.
23. Elisevich K. Epilepsy and low-grade gliomas. In: Rock JP (ed). *The practical management of low-grade primary brain tumors*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999:149-68.
24. Glantz MJ, Edwards KR. The epidemiology and management of seizures in patients with cancer. In: Schiff D, Wen PY (eds). *Cancer Neurology in Clinical Practice*. Totowa (NJ): Humana Press Inc., 2003.
25. Kleihues PC, Burger PC, Scheithauer BW. World Health Organization international histological classification of tumors. *Histological typing of tumor of central nervous system*. Geneva: Springer, 2000.
26. Frater JL, Prayson RA, Morris III HH, et al. Surgical pathologic findings of extratemporal-based intractable epilepsy: a study of 133 consecutive resections. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124(4):545-9.
27. Bartolomei JC, Christopher S, Vives K, et al. Low-grade gliomas of chronic epilepsy: a distinct clinical and pathological entity. *J Neurooncol* 1997;34:79-84.
28. Rossi GF, Pompucci A, Colicchio G, et al. Factors of surgical outcome in tumoural epilepsy. *Acta Neurochir* 1999;141:819-24.
29. Dumas-Duport C, Scheithauer BW, Chodkiewicz JP, et al. Dysembryoblastic neuroepithelial tumor: a surgically curable tumor of young patients with intractable partial seizures. Report of thirty-nine cases. *Neurosurgery* 1988;23:545-56.
30. Whittle IR, Beaumont A. Seizures in patients with supratentorial oligodendroglial tumors: clinicopathological features and management considerations. *Acta Neurochir* 1995;135:19-24.
31. Olson JD, Riedel E, De Angelis LM. Long-term outcome of low-grade oligodendroglioma and mixed glioma. *Neurology* 2000;54:1442-8.
32. Duffau H. New concepts in surgery of WHO grade II gliomas: functional brain mapping, connectionism and plasticity—a review. *J Neurooncol* 2006;79(1):77-115.
33. Rossi GF, Scerrati M, Roselli R. Epileptogenic cerebral low-grade tumors: effect of interstitial stereotactic irradiation on seizures. *Appl Neurophysiol* 1985;48:127-32.
34. Rogers LR, Morris HH, Lupica K. Effect of cranial irradiation on seizure frequency in adult with low-grade astrocytoma and medically intractable epilepsy. *Neurology* 1993;43:1599-601.
35. Warnke PC, Berlis A, Weyerbrock A, Ostertag CB. Significant reduction of seizure incidence and increase of benzodiazepine receptor density after interstitial radiosurgery in low-grade gliomas. *Acta Neurochir* 1997;68:90-92.
36. Rudà R, Borgognone M, Ducati A, et al. Efficacy of radiation therapy on seizures in low-grade astrocytomas. *Neuro Oncol* 2005;7/3(7):422 .
37. Mason W, Krol G, De Angelis LM. Low grade oligodendroglioma responds to chemotherapy. *Neurology* 1996;46:203-7.
38. Soffiatti R, Rudà R, Bradac GB, Schiffer D. PCV chemotherapy for recurrent oligodendrogliomas and oligoastrocytomas. *Neurosurgery* 1998;43:1066-73.
39. Buckner JC, Gesme D Jr, O'Fallon JR, et al. Phase II trial of procarbazine, lomustine, and vincristine as initial therapy for patients with low-grade oligodendroglioma or oligoastrocytoma: efficacy and associations with chromosomal abnormalities. *J Clin Oncol* 2003;21:251-5.
40. Brada M, Viviers L, Abson C, et al. Phase II study of primary temozolomide chemotherapy in patients with WHO grade II gliomas. *Ann Oncol* 2003;14:1715-21.
41. Pace A, Vidiri A, Galiè E, et al. Temozolomide chemotherapy for progressive low-grade glioma: clinical benefits and radiological response. *Ann Oncol* 2003;14:1722-6.

42. Hoang-Xuan K, Capelle L, Kujas M, et al. Temozolomide as initial treatments for adults with low-grade oligodendrogliomas or oligoastrocytomas and correlation with chromosome 1p deletions. *J Clin Oncol* 2004;22:3133-8.
43. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2006;47(7):1094-120.
44. Karceski S, Morrell M, Carpenter D. Treatment of epilepsy in adults: expert opinion, 2005. *Epilepsy Behav* 2005;7:S1-S64.
45. French JA, Kanner AM, Bautista J, et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs. I: Treatment of new-onset epilepsy: report of the TTA and QSS Subcommittees of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia* 2004;45(5):401-9.
46. French JA, Kanner AM, Bautista J, et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs. I: Treatment of refractory epilepsy: report of the TTA and QSS Subcommittees of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia* 2004;45(5):410-23.
47. Kaal ECA, Taphoorn MJB, Vecht CJ. Symptomatic management and imaging of brain metastases. *J Neurooncol* 2005;75:15-20.
48. Newton HB, Goldlust SA, Pearl D. Retrospective analysis of the efficacy and tolerability of levetiracetam in brain tumor patients. *J Neurooncol* 2006;78(1):99-102.
49. Maschio M, Albani F, Baruzzi A, et al. Levetiracetam therapy in patients with brain tumour and epilepsy. *J Neurooncol* 2006;80(1):97-100.
50. Wagner GL, Wilms EB, Van Donselaar CA, Vecht CJ. Levetiracetam: preliminary experience in patients with primary brain tumours. *Seizure* 2003;12:585-6.
51. Strolin Benedetti M. Enzyme induction and inhibition by new antiepileptic drugs: a review of human studies. *Fundam Clin Pharmacol* 2000;14:301-19.
52. Perry J, Sawka C. Add-on gabapentin for refractory seizures in patients with brain tumours. *Can J Neurol Sci* 1996;23:128-31.
53. Kuan RB, Hunt DL, Thompson SJ. Gabapentin to control seizures in children undergoing cancer treatment. *J Child Neurol* 2004;19:97-101.
54. Khan RB, Hunt DL, Boop FA, et al. Seizures in children with primary brain tumors: incidence and long-term outcome. *Epilepsy Res* 2005;64:85-91.
55. Shorvon SD. Handbook of epilepsy treatment. Blackwell Publishing Ltd (USA), 2006.
56. Bromfield EB. Epilepsy in patients with brain tumors and other cancers. *Rev Neurol Dis* 2004;1(suppl 1):S27-S33.
57. Pruitt AA. Treatment of medical complications in patients with brain tumors. *Curr Treat Option Neurol* 2005;7:323-36.
58. Anderson GD. Pharmacogenetics and enzyme induction/inhibition properties of antiepileptic drugs. *Neurology* 2004;63(Suppl 4):S3-S8.
59. Perucca E. Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. *Br J Clin Pharmacol* 2005;61(3):246-55.
60. Vecht CJ, Wagner GL, Wilms EB. Interactions between antiepileptic and chemotherapeutic drugs. *Lancet Neurol* 2003;2:404-9.
61. Vecht CJ, Wagner L, Wilms EB. Treating seizures in patients with brain tumours: drug interactions between antiepileptic and chemotherapeutic agents. *Semin Oncol* 2003;30,6(S19):49-52.
62. Sirven JI, Wingerchuk DM, Drazkowski JF, et al. Seizure prophylaxis in patients with brain tumors: a meta analysis. *Majo Clin Proc* 2004;79(12):1489-94.
63. Bourg V, Lebrun C, Chichmanian RM, et al. Nitroso-urea-cisplatin-based chemotherapy associated with valproate: increase of haematologic toxicity. *Ann Oncol* 2001;12:217-9.
64. Brunbeck L, Sabers A. Effect of antiepileptic drugs on cognitive function in individuals with epilepsy: a comparative review of newer versus older agents. *Drugs* 2002;62(4):593-604.
65. Schachter SC. The next wave of anticonvulsants. Focus on levetiracetam, oxcarbazepine and zonisamide. *CNS Drugs* 2000;14(3):229-49.
66. Sallas WM, Milosavljev S, D'Souza J, Hossain M. Pharmacokinetic drug interaction in children taking oxcarbazepine. *Clin Pharmacol Ther* 2003;74:138-49.
67. Striano S, Striano P, Boccella P, et al. Tiagabine in glial tumors. *Epilepsy Res* 2002;49:81.

68. Riva M, Landonio G, Defanti CA, Siena S. The effect of anticonvulsant drugs on blood levels of methotrexate. *J Neurooncol* 2000;48:249-50.
69. Glantz MJ, Cole BF, Forsyth PA, et al. Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. *Neurology* 2000;54:1886-93.
70. Vincenzi B, Santini D, Grilli C, et al. Toxic epidermal necrolysis induced by oral phenobarbital and whole-brain radiotherapy in a breast cancer patient. *J Clin Oncol* 2004;5:4649-51.
71. El Kamar FG, Posner JB. Brain metastases. *Semin Neurol* 2004;24(4):347-62.
72. Khafaga YM, Jamshed A, Allarm AAK, et al. Stevens-Johnson syndrome in patients on phenytoin and cranial radiotherapy. *Acta Oncol* 1999;38(1):111-6.
73. Eralp Y, Aydinler A, Tas F, et al. Stevens-Johnson syndrome in a patient receiving anticonvulsant therapy during cranial irradiation. *Am J Clin Oncol* 2001;24(4):347-50.
74. Aguiar D, Pazo R, Duran I, et al. Toxic epidermal necrolysis in patients receiving anticonvulsants and cranial irradiation: a risk to consider. *J Neurooncol* 2004;66:345-50.
75. Micali G, Linthicum K, Han N, West D. Increased risk of erythema multiforme major with combination anticonvulsant and radiation therapies. *Pharmacotherapy* 1999;19(2):223-27.
76. Mamon HJ, Wen P, Burns AC, Loeffler YS. Allergic skin reactions to anticonvulsant medications in patients receiving cranial radiation therapy. *Epilepsia* 1999;40(3):341-4.
77. Fadul CE, Meyer LP, Jobst BC, et al. Agranulocytosis associated with lamotrigine in a patient with low-grade glioma. *Epilepsia* 2002;43(2):199-200.
78. Lehmann DF, Hurteau TE, Newman N, Coyle TE. Anticonvulsant usage is associated with an increased risk of procarbazine hypersensitivity reactions in patients with brain tumors. *Clin Pharmacol Ther* 1997;62(2):225-9.
79. Villikka K, Kivisto KT, Maenpaa H, et al. Cytochrome P450-inducing antiepileptics increase the clearance of vincristine in patients with brain tumors. *Clin Pharmacol Ther* 1999;66(6):589-93.
80. Lassman AB, De Angelis L. Brain metastases. *Neurol Clin North Am* 2003;21:1-23.
81. Chang SM, Kuhn JG, Robins HI, et al. A phase II study of paclitaxel in patients with recurrent malignant glioma using different doses depending upon the concomitant use of anticonvulsants. *Cancer* 2001;91:417-22.
82. Relling MV, Pui CH, Sandlund JT, et al. Adverse effect of anticonvulsants on efficacy of chemotherapy for acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 2000;356:285-90.
83. Patsalos PN, Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: interactions between antiepileptic drugs and other drugs. *Lancet Neurol* 2003;2(8):473-81.
84. French JA, Gidal BE. Antiepileptic drugs interactions. *Epilepsia* 2000;41(Suppl 8):S30-S36.
85. Patsalos PN, Froscher W, Pisani F, van Rijn CM. The importance of drug interactions in epilepsy therapy. *Epilepsia* 2002;43(4):365-85.
86. Gajjar A, Chintagumpala MM, Bowers DC, et al. Effect of inpatient dosage escalation of irinotecan on its pharmacokinetics in pediatric patients who have high-grade gliomas and receive enzyme-inducing anticonvulsant therapy. *Cancer* 2003;97(Suppl9):2374-80.
87. Kuhn JG. Influence of anticonvulsants on the metabolism and elimination of irinotecan. A north American brain tumour consortium preliminary report. *Oncology* 2002;16(Suppl 8):3340.
88. Crews KR, Stewart CF, Jones-Wallace D, et al. Altered irinotecan pharmacokinetics in pediatric high-grade glioma patients receiving enzyme-inducing anticonvulsant therapy. *Clin Cancer Res* 2002;8:2202-9.
89. Cloughesy TF, Filka E, Kuhn J, et al. Two studies evaluating irinotecan treatment for recurrent malignant glioma using and every-3-week regimen. *Cancer* 2003;97(9 Suppl):2381-6.
90. Cloughesy TF, Wen PY, Robins I, et al. Phase II trial of tipifarnib in patients with recurrent malignant glioma either receiving or not receiving enzyme-inducing antiepileptic drugs: a north American brain tumor consortium study. *J Clin Oncol* 2006;24:3651-6.
91. Grossman SA, Hochberg F, Fisher J, et al. Increased 9-aminocamptothecin dose requirements in patients on anticonvulsants. *Cancer Chemother Pharmacol* 1998;42:118-26.

92. Klein M, Engelberts NH, van der Ploeg HM, et al. Epilepsy in low-grade gliomas: the impact on cognitive function and quality of life. *Ann Neurol* 2003;54:514-20.
93. Kwan P, Brodie MJ. Phenobarbital for the treatment of epilepsy in the 21st century: a critical review. *Epilepsia* 2004;45(9):1141-9.
94. Sachdeo RC, Gates JR, Bazil CW, et al. Improved quality of life in patients with partial seizures after conversion to oxcarbazepine monotherapy. *Epilepsy Behav* 2006;9:457-63.
95. Herman MA, Tremont-Lukatz I, Mayers CA, et al. Neurocognitive and functional assessment of patients with brain metastases. *Ann J Clin Oncol* 2003;26(3):273-9.
96. Bosma I, Vos MJ, Heimans JJ, et al. The course of neurocognitive functioning in high grade glioma patients. *Neuro Oncol* 2007;9:53-62.

L'epilessia tumorale nell'emergenza-urgenza

■ INTRODUZIONE

La forza delle raccomandazioni cliniche contenute in una linea guida, e quindi la relativa utilità di tali raccomandazioni nella pratica quotidiana, deriva direttamente dal livello dell'evidenza, che è a sua volta espressione della qualità delle metanalisi disponibili. Le caratteristiche di una metanalisi di alta qualità, perché non includa e amplifichi gli errori eventualmente presenti negli studi primari (in genere studi clinici randomizzati e controllati [RCT] con alfa e beta piccoli) da cui deriva, si identificano essenzialmente nella corretta, precisa e puntuale definizione:

- del quesito clinico (condizione patologica e intervento terapeutico);
- dell'endpoint misurato, che deve corrispondere a un outcome clinicamente rilevante.

Da ciò dipende il peso della raccomandazione che si ricava e quindi la sua efficacia clinica.

In ambito oncologico, l'applicabilità clinica delle evidenze sperimentali nello specifico contesto operativo e per il singolo paziente è ancor più fondamentale.

In questo capitolo ci si occuperà di soggetti adulti con tumore cerebrale sopra o sottotumorale, che richiedono una valutazione/gestione in emergenza-urgenza per il sintomo "crisi" o "stato di male epilettico".

La stratificazione prevede:

- 1° episodio o recidiva di crisi (in paziente già in profilassi antiepilettica);
- tumore noto o di nuova diagnosi;
- paziente con o senza (e senza previsione di) terapie complementari (citotossiche, citostatiche) in corso;
- provoked vs unprovoked late seizure.

L'analisi del contesto ambientale descrive la gestione della fase:

- preospedaliera;
- in Pronto Soccorso (PS);
- in Unità di Terapia Intensiva (ICU).

Non è giustificata una stratificazione delle indicazioni di comportamento secondo la tipologia di struttura che accetta il paziente: se con Dipartimento di Emergenza e Accettazione (DEA) di II livello (e quindi molto spesso funzionante anche come Centro di Riferimento Neuro-Oncologico) o con solo PS.

Nel caso di prima diagnosi di malattia tumorale si rinvia ai capitoli precedenti relativi alla profilassi; nel caso di trasferimento in ICU si rinvia alla gestione di pertinenza rianimatoria. Se non diversamente specificato, la forza della raccomandazione indicata costituisce "Good Practice Point" (GPP), cioè la miglior pratica clinica sulla base dell'esperienza, in assenza di evidenze.

■ METODOLOGIA

È stata condotta un'analisi della letteratura tramite consultazione di banche dati primarie (Medline, Embase), secondarie (Cochrane Library, Journal Club) e terziarie (NGC, SIGN, Guidelines Finder ecc.), utilizzando i seguenti termini MeSH: *epilepsy, status epilepticus, brain tumors, anticonvulsants, emergency, treatment or management, Intensive Care Unit*.

A parte le metanalisi e i practice parameter dell'American Academy of Neurology (AAN) già citati nei precedenti capitoli, ai fini del presente lavoro va segnalata solo la revisione sistematica della Cochrane Collaboration sulla terapia dello stato di male epilettico,¹ che quindi include l'analisi dei lavori dalle banche dati primarie. Altre due revisioni potenzialmente utili (sospensione precoce vs tardiva e rapida vs lenta del farmaco antiepilettico [AED]) non hanno prodotto evidenze conclusive per mancanza di studi primari adeguati e altre revisioni sull'efficacia di singoli AED, anche di recente commercializzazione, non sono specifiche alla patologia.

Le conclusioni della revisione Cochrane¹ dimostrano (Livello di evidenza Classe A) la su-

periorità di lorazepam rispetto a diazepam e fenitoina e delle due benzodiazepine rispetto al placebo sull'outcome cessazione delle crisi. Nel trattamento delle crisi premonitorie, diazepam gel rettale 30 mg sono superiori a 20 mg per la stessa via e senza significativo incremento degli eventi avversi. Manca però una definizione universalmente accettata di crisi premonitorie dello stato di male.

I farmaci correntemente disponibili e utilizzati nella condizione clinica in esame e alla quale si farà riferimento nella successiva trattazione sono: fenitoina, valproato e barbiturici per uso e.v. e benzodiazepine (lorazepam, diazepam, clonazepam e midazolam) nelle varie formulazioni per uso rettale, e.v., i.m., nasale e orale.

Pur nella consapevolezza che si tratta dell'ultimo gradino nella scala della forza delle raccomandazioni, segue una serie di Good Practice Point estrapolati dalla diretta esperienza pratica di chi scrive, applicando le evidenze disponibili allo specifico contesto clinico dell'emergenza, in mancanza di più documentate evidenze.

■ CONCLUSIONI

FASE PROSPEDALIERA

Due studi^{1,2} dimostrano che le crisi epilettiche rappresentano la 7^a causa di trasporto urgente in ambulanza, che il 5% delle chiamate è seizure-related e che tali chiamate sono ripetute per lo stesso paziente nel 10% dei casi e dovute a crisi subentranti/stato di male nel 14% dei casi. In una percentuale variabile dal 4% al 12% di tutti gli episodi di stato di male trattati in emergenza vi è una neoplasia sottostante.

L'epilessia costituisce un problema clinico rilevante nei pazienti neuro-oncologici; nel follow-up post-chirurgico, infatti, insorgono crisi nel 15-25% di tali soggetti e in circa un quarto dei casi vengono rinvenuti livelli subterapeutici dell'AED in corso. Considerato che l'epilessia tumorale è, in generale, di difficile control-

lo e che lo stato di male epilettico costituisce un'emergenza sanitaria alla quale si associa una mortalità del 17-23% nei vari studi, la gestione della fase prospedaliere nell'ambiente domestico e durante il trasporto diventa rilevante. I fattori determinanti l'outcome più sfavorevole sono: la durata delle crisi, l'età avanzata e l'eziologia legata a fattori scatenanti (come i bassi livelli plasmatici dell'AED, l'astinenza da alcol e la febbre).

Uno studio randomizzato in doppio cieco³ dimostra la superiorità statisticamente significativa, sulla durata dello stato di male, del trattamento immediato con benzodiazepine (lorazepam o diazepam, senza differenze tra i due farmaci) rispetto al placebo e al successivo trattamento ospedaliero. La precocità dell'interven-

to dovrebbe quindi essere estesa laddove possibile all'insorgenza delle crisi.

L'informazione/istruzione del paziente, e soprattutto dei parenti, sulla gestione domiciliare del problema epilessia (e delle altre possibili complicanze) dovrebbe, a nostro avviso, essere parte integrante del colloquio alla dimissione dopo la prima diagnosi di neoplasia cerebrale (Raccomandazione). Questo compito di educazione sanitaria dovrebbe essere svolto dal Centro Neuro-Oncologico di riferimento e otterrebbe anche il vantaggio di prevenire inutili modificazioni, da parte dei Medici di Medicina Generale o di PS eventualmente coinvolti e non specificatamente addestrati, del piano terapeutico avviato. Tale processo educativo dovrebbe focalizzare l'attenzione su:

- corretto riconoscimento delle crisi parziali solo sensitive, complesse o motorie molto limitate;
- distinzione fra crisi parziale e generalizzata; tuttavia, dal punto di vista pratico, nella nostra esperienza si è rivelato più utile sottoli-

neare al paziente/parente la conservazione dello stato di coscienza, della collaborazione e della possibilità di deglutizione in caso di crisi parziale;

- osservanza e rispetto dello schema assistenziale riportato nella Tab. 1;
- identificazione e prevenzione di eventuali fattori scatenanti: scarsa compliance all'AED, febbre intercorrente, utilizzo di alcuni farmaci antibiotici, troppo precoce e rapida riduzione dello steroide eventualmente in corso, abuso di alcolici ecc.

Il personale del Servizio 118 deve garantire, durante il trasporto in ospedale, il monitoraggio e la correzione dei parametri vitali: ipotensione, aritmie, compromissione respiratoria e trattamento farmacologico delle crisi, se non ancora attuato.

FASE OSPEDALIERA

All'arrivo in PS gli obiettivi assistenziali generali comuni sono:

TABELLA 1. Gestione domiciliare di paziente neuro-oncologico colpito da crisi epilettica

Crisi generalizzata (trattamento farmacologico se durata > 5 min)	Crisi parziale (trattamento farmacologico se durata > 5 min)	Ricorso al Servizio di Assistenza Urgente 118
Rendere sicura l'area e la persona	Rendere sicura l'area e la persona	Il paziente ha difficoltà di respiro
Evitare di contenere	Evitare di contenere	Il paziente è in stato di male
Assistere sino a ripresa di coscienza e collaborazione	Assistere sino a ripresa di coscienza e collaborazione	Il paziente si è traumatizzato nel corso della crisi
Promuovere il drenaggio delle secrezioni posizionando il paziente sul fianco	Verificare la presenza di eventuale deficit post-critico	Il paziente necessita di BLS/CPR*
Utilizzare diazepam rettale sino a 30 mg	Utilizzare, a paziente collaborante, midazolam 10 mg per os/nasale/i.m.; clonazepam o lorazepam 2 mg per os† e, in caso di ripresa di crisi, diazepam rettale sino a 20 mg	Informare il personale dei farmaci eventualmente già somministrati

*Basic Life Support [BLS]/Cardio-Pulmonary Resuscitation [CPR].

†Si indica l'utilizzo di lorazepam o clonazepam statim 2 mg dopo una crisi isolata (in genere breve e motoria) a solo scopo preventivo, senza documentazione certa di efficacia.

- controllo dei parametri vitali (ivi comprese ipoglicemia, acidosi lattica, rabdomiolisi ecc.);
- identificazione della diagnosi eziologica;
- definizione di un programma.

Gli obiettivi quindi si diversificano in funzione della persistenza o meno della crisi o dello stato di male (Tabb. 2 e 3).⁴⁻⁸

Il successivo iter viene stabilito invece in base alle caratteristiche biologiche del tumore e al programma oncologico di trattamento del paziente, come descritto nei diagrammi di flusso riportati nelle Figg. 1 e 2.⁴⁻⁸

Alcune considerazioni meritano particolare attenzione:

- le crisi nei pazienti neuro-oncologici hanno un esordio più frequentemente parziale e successivamente si generalizzano, anche se la prima fase può essere talmente breve da passare inosservata. Di conseguenza, la scelta dell'AED in questa particolare tipologia di pazienti deve essere fatta più sulle peculiarità della popolazione in esame che sul tipo di crisi;
- le indicazioni esposte sono essenzialmente tratte da quanto pubblicato su *JAMA*,⁷ rispetto al quale abbiamo scelto la durata di tempo minima (5 minuti) per avviare il trattamento e proposto anche VPA (non approvato dalla FDA statunitense per uso e.v. nella gestione dello stato di male) con lo scopo del carico e.v. per la successiva prosecuzione orale;
- i dosaggi dei farmaci non si discostano rispetto a quelli utilizzati per la popolazione epilettica in generale;
- solo il 5% circa dei pazienti risponde a fenitoina e.v. dopo il fallimento delle benzodiazepine e.v.; pertanto, alcuni epilettologi suggeriscono direttamente il passaggio in carico ICU per il drip di anestetico;

TABELLA 2. Protocollo generale di trattamento dello status epilepticus (SE)

Tempo (min)	Azione avviata
0-5	<ul style="list-style-type: none"> ■ Diagnosi di SE documentata dalla presenza di crisi convulsive ricorrenti senza recupero della coscienza tra le crisi, o crisi continue per più di 5 min ■ Assicurare la pervietà delle vie aeree e garantire ventilazione, pressione arteriosa e ritmo cardiaco adeguati ■ Stabilire una via venosa e infondere una soluzione salina; eseguire prelievi ematici per lo studio metabolico, per il dosaggio dei livelli di AED e per l'esame tossicologico ■ Somministrare tiamina e glucosio se indicato ■ Somministrare antibiotici quando vi è la possibilità di un'infezione
5-10	<ul style="list-style-type: none"> ■ Somministrare lorazepam 0,1 mg/kg alla velocità di 2 mg/min e.v. o diazepam, 0,2 mg/kg alla velocità di 5 mg/min e.v. ■ Ripetere un'altra somministrazione se le crisi continuano dopo 5 min ■ Diazepam dovrebbe essere seguito dalla somministrazione di fosfenitoina o fenitoina per via e.v. per prevenire le recidive
10-30 se persiste lo SE	<ul style="list-style-type: none"> ■ Somministrare fenitoina per infusione e.v. 15-20 mg/kg, a una velocità non superiore a 50 mg/min nell'adulto ■ Monitorare l'ECG e la pressione arteriosa durante l'infusione
Se persiste ancora lo SE	<ul style="list-style-type: none"> ■ Valutare nel contesto oncologico del paziente opportunità di trasferimento in ICU

TABELLA 3. Protocollo di trattamento dello status epilepticus (SE) presso la Columbia University (2006)

Tempo (min)	Azione avviata
0-5	<ul style="list-style-type: none"> ■ Diagnosi di SE; somministrare O₂; assicurare la pervietà delle vie aeree e garantire ventilazione, pressione arteriosa e ritmo cardiaco adeguati; stabilire una via venosa; monitorare l'ECG; eseguire raccolta di un campione di urine e prelievi ematici per lo studio metabolico (magnesio, calcio, fosforo, emocromo, AST/ALT, troponina ecc.), per il dosaggio dei livelli di AED e per l'esame tossicologico
6-10	<ul style="list-style-type: none"> ■ Somministrare tiamina 100 mg e.v. e glucosio 50% 50 ml e.v. o dose adeguata di glucosio se nota ■ Somministrare lorazepam 4 mg in 2 min; ripetere un'altra somministrazione se le crisi continuano dopo 5 min ■ In assenza di accesso venoso rapido, somministrare diazepam 20 mg rettale o midazolam 10 mg per via nasale, per os o i.m.*
10-20	<ul style="list-style-type: none"> ■ Se le crisi continuano somministrare fosfenitoina 20 mg/kg e.v. a una velocità di 150 mg/min; monitorare l'ECG e la pressione arteriosa durante l'infusione. Questo passaggio può essere inizialmente evitato, in particolare se si procede con midazolam o propofol, o attuato contemporaneamente al successivo; in tal caso, la velocità di somministrazione va ridotta
10-60	<p>Se le crisi continuano, somministrare una delle 4 opzioni che seguono (sempre necessaria intubazione tranne che con valproato):</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ midazolam in infusione e.v. continua: dose di carico 0,2 mg/kg; ripetere 0,2-0,4 mg/kg in bolo e.v. ogni 5 min sino alla cessazione delle crisi o fino a un max di 2 mg/kg (velocità iniziale 0,1 mg/kg/h, range 0,05-2,9 mg/kg/h). Se le crisi continuano, aggiungere o passare a propofol o pentobarbital <p>oppure</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ propofol in infusione e.v. continua: dose di carico 1-2 mg/kg; ripetere 1-2 mg/kg in bolo ogni 3-5 min sino alla cessazione delle crisi o fino a un max di 10 mg/kg (velocità iniziale 2 mg/kg/h, range 1-15 mg/kg/h). Se le crisi continuano, aggiungere o passare a midazolam o pentobarbital <p>oppure</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ valproato e.v.: 40 mg/kg in circa 10 min. Se le crisi continuano, aggiungere 20 mg/kg in circa 5 min. Se le crisi continuano, aggiungere o passare a midazolam o propofol in infusione e.v. continua <p>oppure</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ fenobarbital e.v.: 20 mg/kg a una velocità di infusione di 50-100 mg/min. Se le crisi continuano, aggiungere o passare a midazolam, propofol o pentobarbital
> 60 min	<ul style="list-style-type: none"> ■ Pentobarbital in infusione e.v. continua: dose di carico 5 mg/kg a una velocità di infusione di 50 mg/min; ripetere 5 mg/kg in bolo sino alla cessazione delle crisi. Velocità iniziale 1 mg/kg/h, range 0,5-10 mg/kg; di norma la dose viene aumentata sino a soppressione delle crisi elettriche, ma è ragionevole aumentare la stessa anche in base alla soppressione clinica delle crisi ■ Iniziare il monitoraggio EEG non appena possibile in caso di mancato risveglio immediato del paziente o in caso di impiego di qualsiasi farmaco in infusione e.v. continua

*In caso di mancanza della formulazione per via rettale, la soluzione e.v. di diazepam può essere somministrata per questa via; la soluzione e.v. di midazolam può anch'essa essere somministrata per una qualsiasi di queste vie.

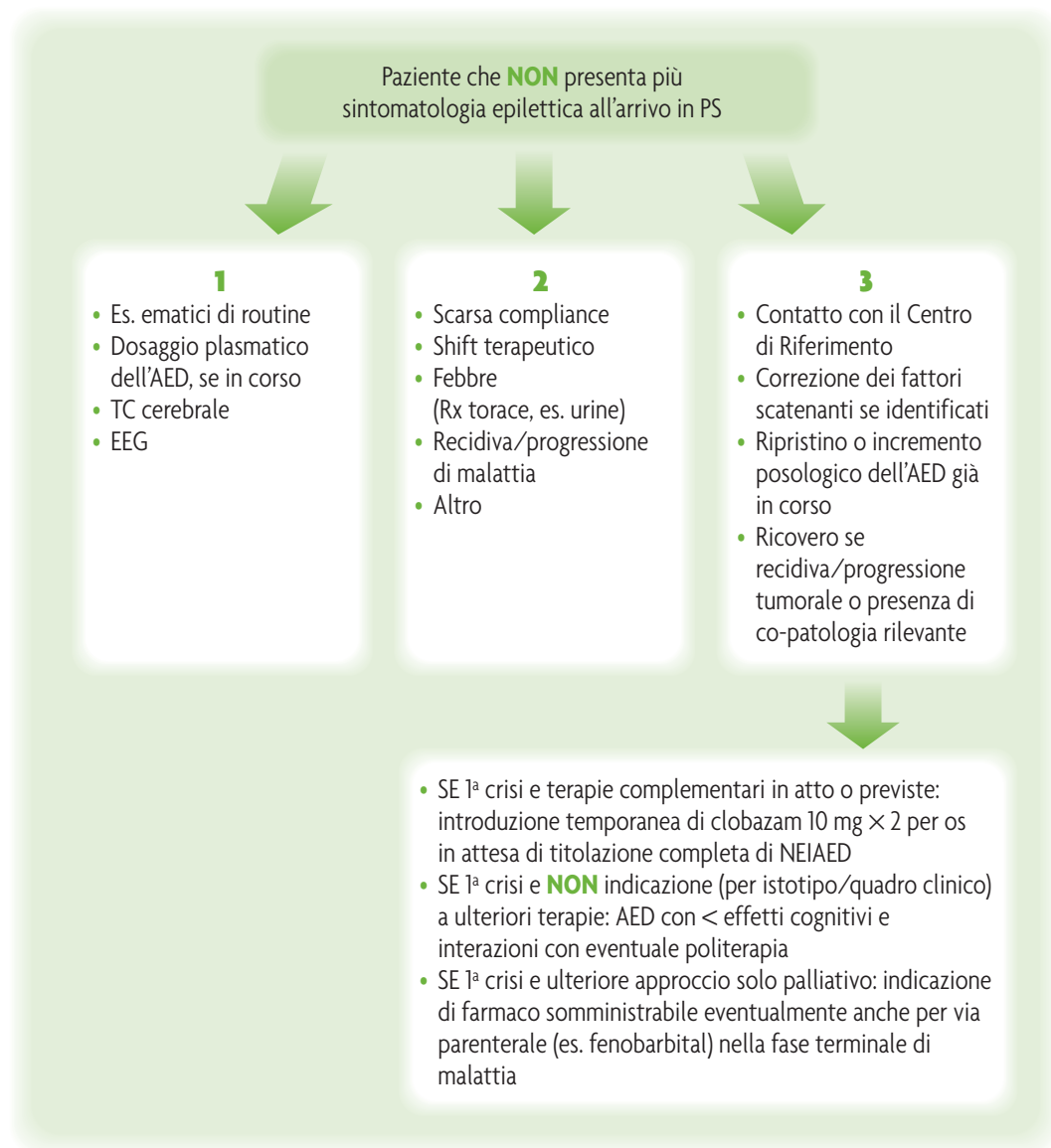


FIGURA 1. Procedure nel paziente che non presenta più sintomatologia epilettica all'arrivo in PS.

- l'EEG si rende indispensabile (se disponibile) in quanto il 20% almeno dei pazienti clinicamente responder continua ad avere crisi elettriche;⁷
- mancano adeguati studi di confronto effica-

cia-tossicità sia per i farmaci di più recente commercializzazione fosfenitoina e valproato parenterale sia per gli anestetici lidocaina, ketamina, pentobarbital e tiopental, isoflurano e propofol in drip.

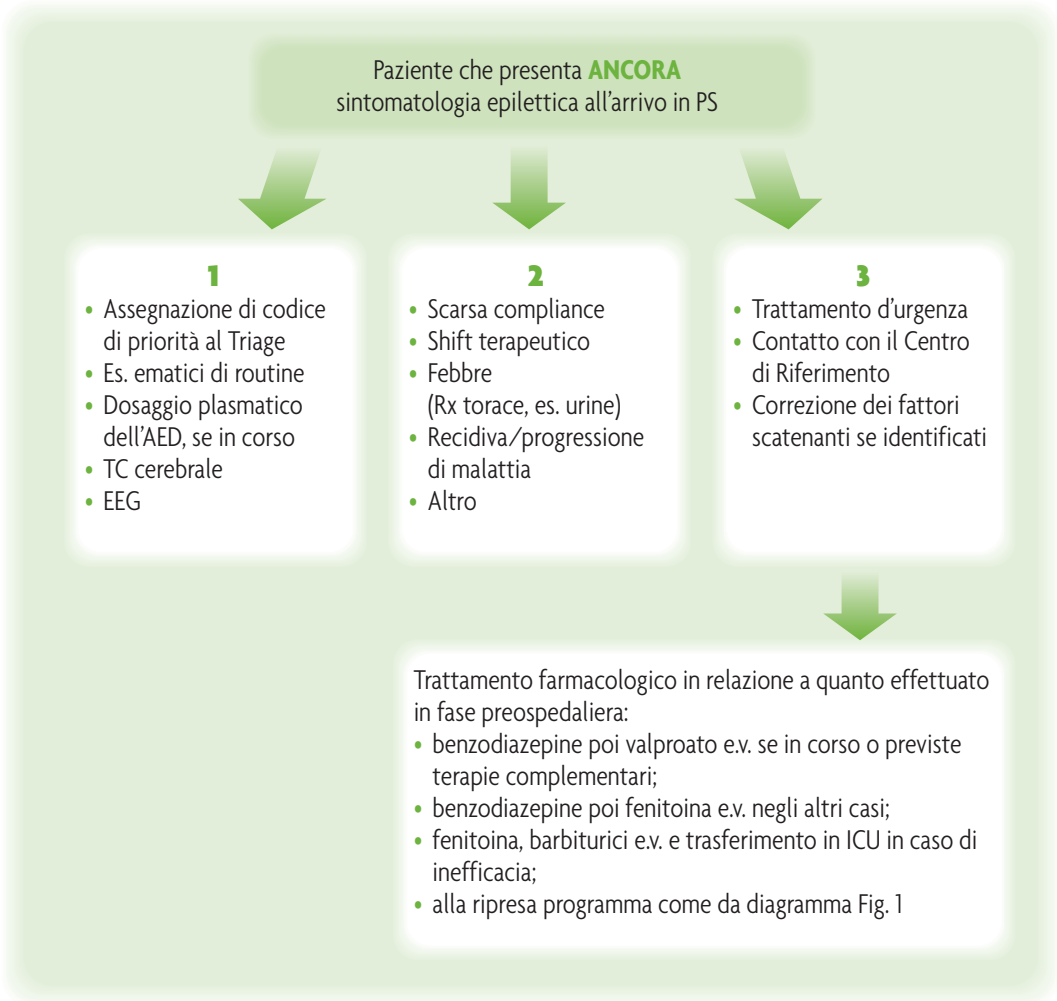


FIGURA 2. Procedure nel paziente che presenta ancora sintomatologia epilettica all'arrivo in PS.

■ BIBLIOGRAFIA

1. Prasad K, Al-Roomi K, Krishnan PR, Sequeira R. Anticonvulsant therapy for status epilepticus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 4. Art. No. CD003723.
2. Brokaw J, Olson L, Fullerton L, et al. Repeated ambulance use by patients with acute alcohol intoxication, seizure disorder, and respiratory illness. *Am J Emerg Med* 1998;16:1-4.
3. Alldredge BK, Corry MD, Allen F, et al. Identification and management of out-of-hospital seizures by paramedics. *Epilepsia* 1998;39 (Suppl 6):70.
4. Alldredge BK, Gelb AM, Isaacs SM, et al. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. *N Engl J Med* 2001;345:631-7.
5. Claassen J, Hirsch LJ, Emerson RG, Mayer SA. Treatment of refractory status epilepticus with pentobarbital, propofol, or midazolam: a systematic review. *Epilepsia* 2002;43:146-53.
6. Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, et al. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. *Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group. N Engl J Med* 1998;339:792-8.
7. Treatment of convulsive status epilepticus: recommendations of the Epilepsy Foundation of America's Working Group on Status Epilepticus. *JAMA* 1993;270:854-9.
8. Riva M. Brain tumoral epilepsy: a review. *Neurol Sci* 2005;26(Suppl 1):S40-S42.