# Associazione tra l'uso di farmaci antiepilettici e la sopravvivenza a lungo termine nei pazienti con epilessia post-ictus

*Carla Fornari, Marco Paccini, Gabriele Buongarzone, Davide Rozza, Giampiero Mazzaglia – Centro di Studio e Ricerca sulla Sanità Pubblica, Università di Milano-Bicocca, Monza*
*Giacomo Crotti, Alberto Zucchi – Unità di Epidemiologia, ATS di Bergamo, Bergamo*
*Pietro Ferrara, Paolo Angelo Cortesi, Lorenzo G. Mantovani – Centro di Studio e Ricerca sulla Sanità Pubblica, Università di Milano-Bicocca, Monza & Laboratorio di Sanità Pubblica, IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milano*
*Ippazio Cosimo Antonazzo – Dipartimento di Scienze dell'Ambiente e della Prevenzione, Università di Ferrara, Ferrara*

## Domanda

Nei pazienti con epilessia post-ictus, il trattamento con farmaci antiepilettici è associato a una riduzione della mortalità?

## Contesto della domanda

L'ictus rappresenta una delle principali cause di disabilità e mortalità a livello mondiale, rappresenta una causa comune di crisi convulsive ed epilessia negli adulti, contribuendo a circa l'11% delle diagnosi di epilessia [1], ed è una delle principali cause di crisi epilettiche di nuova insorgenza nei soggetti anziani [2]. L'incidenza stimata dell'epilessia post-ictus (post-stroke epilepsy [PSE]) varia tra il 2% e il 20%, in funzione della gravità e della localizzazione della lesione, nonché del sottotipo di ictus [3]. Diversi studi clinici ed epidemiologici hanno mostrato che l'insorgenza di PSE è associata a una maggiore mortalità, a peggiori esiti funzionali e a un maggiore rischio di declino cognitivo e demenza rispetto ai pazienti colpiti da ictus che non sviluppano epilessia [4, 5].

Nonostante l'elevata rilevanza clinica ed epidemiologica di questa complicanza, ad oggi non esistono raccomandazioni cliniche chiare e univoche circa la gestione terapeutica dei pazienti con PSE. In particolare, rimangono irrisolti due quesiti fondamentali per la pratica clinica e la sanità pubblica: se e quando sia indicato iniziare una terapia con farmaci antiepilettici (anti-seizure medication; ASM) nei pazienti con PSE e quale sia l'ASM più appropriato. La gestione della terapia con ASM in questa specifica popolazione presenta ulteriori elementi di complessità

rispetto ai pazienti con sola epilessia non associata a ictus: i pazienti con PSE sono infatti tipicamente più anziani, affetti da numerose comorbilità e spesso in politerapia, con conseguente aumento del rischio di reazioni avverse e di interazioni farmacologiche [6].

Alla luce delle limitate evidenze sull'associazione tra l'uso di ASM e il rischio di mortalità in pazienti con PSE [7, 8], è stato condotto uno studio, successivamente pubblicato su *Epilepsia*, con l'obiettivo di valutare, l'associazione tra l'uso di ASM e il rischio di morte per tutte le cause in pazienti con PSE [9].

## Come siamo arrivati alla risposta

È stato condotto uno studio di coorte retrospettivo utilizzando i database amministrativi sanitari dell'Agenzia di Tutela della Salute (ATS) di Bergamo (circa un milione di assistiti). Nello studio sono stati selezionati 216 soggetti di età pari o superiore a 45 anni, con una diagnosi di ictus ischemico o emorragico registrata tra il 1 gennaio 2014 e il 31 dicembre 2017 e con una successiva diagnosi di epilessia, come indicato nelle schede di dimissione ospedaliera/Pronto soccorso, nel periodo compreso tra 7 giorni e 2 anni dall'ictus. Dalla coorte sono stati esclusi i pazienti con pregressa diagnosi di epilessia, quelli con diagnosi di lesioni cerebrali traumatiche nei 30 giorni precedenti alla data indice, chi ha utilizzato un ASM nei 180 giorni precedenti alla data indice e chi aveva una diagnosi di neoplasia nei 2 anni precedenti la data indice (corrispondente alla prima diagnosi di PSE).

La coorte finale analizzata era costituita da 145 soggetti di cui 107 (pari al 73,8%) classificati come utilizzatori di ASM (i.e. con almeno una prescrizione dispensata entro 30 giorni dalla data indice) e 38 (pari al 26,2%) come non utilizzatori (**Tabella 1**).

Tra gli utilizzatori di ASM, il levetiracetam era il farmaco maggiormente prescritto (76,6%) seguito da acido valproico (10,3%), oxcarbazepina (2,80%), fenobarbital (1,87%), lamotrigina (1,87%), zonisamide (1,87%) e lacosamide (1,87%). Durante il follow-up è stata valutata l'aderenza terapeutica agli antiepilettici, espressa come proporzione di giorni coperti (PDC). Tra i soggetti trattati con ASM, il 53% è stato aderente alla terapia (PDC ≥80%), il 28% presentava un'aderenza media/parziale (PDC 40%-79%) e il 10% presentava una bassa aderenza (PDC <40%).

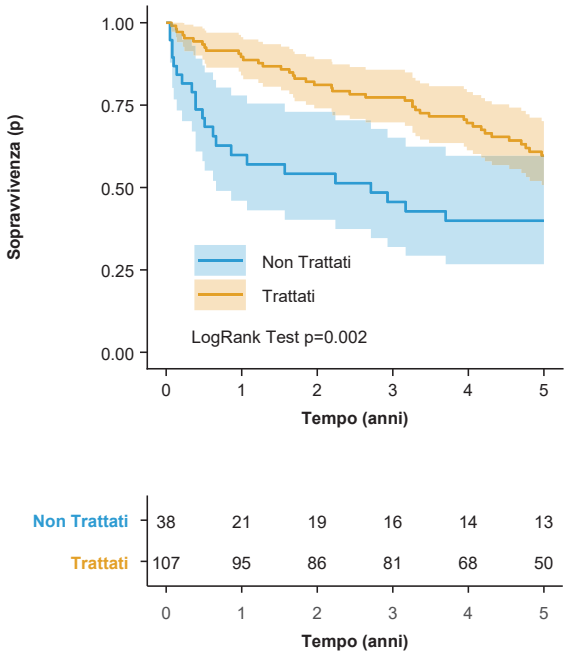
Come mostrato in figura 1, l'analisi di Kaplan-Meier ha evidenziato che durante il follow-up i soggetti non trattati con ASM mostravano una mortalità più elevata (p-value<0,005) rispetto ai soggetti trattati (**Figura 1**).

**Tabella 1**
**Caratteristiche demografiche e cliniche degli utilizzatori di ASM e dei non utilizzatori**

| | Utilizzatori di ASM | Non utilizzatori di ASM | Totale |
|---|---|---|---|
| Totale | 38 | 107 | 145 |
| Ictus ischemico - n (%) | 26 (68.4) | 82 (76.6) | 108 (74.5) |
| Tempo tra ictus e insorgenza dell'epilessia, Media ± DS (mesi) | 6.47 ± 5.96 | 8.90 ± 5.57 * | 8.26 ± 5.76 |
| Sesso, Maschi - n (%) | 21 (55.3) | 61(57.0) | 82 (56.6) |
| Età, Media ± DS (anni) | 74.7 ± 11.7 | 70.4 ± 11.6 * | 71.5 ± 11.8 |
| Numero di ospedalizzazioni nel periodo precedente alla data indice | | | |
| 0 – n (%) | 10 (26.3) | 26 (24.3) | 36 (24.8) |
| 1 – n (%) | 11 (29.0) | 31 (28.9) | 42 (29.0) |
| 2 – n (%) | 8 (21.0) | 25 (23.4) | 33 (22.8) |
| ≥3 – n (%) | 9 (23.7) | 25 (23.4) | 24 (23.5) |
| Media ± DS | 1.6 ± 1.5 | 1.6 ± 1.3 | 1.6 ± 1.4 |
| Patologie concomitanti | | | |
| 1 – n (%) | 17 (44.7%) | 52 (48.6%)* | 69 (39.3%) |
| 2 – n (%) | 14 (36.8%) | 42 (29.0%)* | 56 (38.6%) |
| 3 – n (%) | 1 (2.6%) | 10 (9.3%)* | 11 (7.6%) |
| ≥4 – n (%) | 6 (15.8%) | 3 (2.8%)* | 9 (6.2%) |
| Media ± DS | 1.97 ± 1.26 | 1.70 ± 0.95 | 1.77 ± 1.05 |
| Charlson Comorbidity Index, Media ± DS | 2.21 ± 1.51 | 2.09 ± 1.36 | 2.12 ± 1.40 |
| $CHA_2DS_2$-VASc, Media ± DS | 5.47 ± 1.61 | 4.95 ± 1.57 | 5.09 ± 1.59 |
| Numero di terapie concomitanti | | | |
| 0 – n (%) | 5 (13.2%) | 5 (4.7%) | 10 (6.9%) |
| 1 – n (%) | 3 (7.9%) | 7 (6.5%) | 10 (5.9%) |
| 2 – n (%) | 6 (15.8%) | 8 (7.5%) | 14 (6.7%) |
| 3 – n (%) | 6 (15.8%) | 12 (11.2%) | 18 (12.4%) |
| ≥4 – n (%) | 18 (47.4%) | 75 (70.0%) | 93 (64.1%) |
| Media ± DS | 3.47 ± 2.27 | 4.31 ± 1.97* | 4.09 ± 2.08 |
| Tempo di Follow-up, Media ± DS (mesi) | 29.43 ± 25.74 | 45.59 ± 19.54* | 41.35 ± 22.41 |

Abbreviazioni: ASM, antiepilettici (anti-seizure medication); DS, Deviazione Standard; *p-value <0.05.

**Figura 1**
**Curve di sopravvivenza Kaplan-Meier per l'analisi della mortalità per tutte le cause in pazienti con epilessia post-ictus (PSE), stratificate per stato di esposizione ai farmaci antiepilettici (ASM) (p = 0,002).**




L'associazione tra uso di ASM e mortalità per tutte le cause è stata stimata attraverso un modello di regressione di Cox conducendo sia un'analisi *intention-to-treat* (ITT) che un'analisi tempo-dipendente. In entrambe le analisi l'uso di ASM è stato associato ad una ridotta mortalità rispetto al non uso (**Tabella 2**). In particolare, nel modello ITT l'impiego di ASM è stato associato a una riduzione della mortalità pari al 44% (*Hazard Ratio* aggiustato [ARadj] 0,56; IC95% 0,33-0,95) rispetto al non uso. Analogamente nell'analisi tempo dipendente l'uso di ASM è stato associato ad una riduzione del rischio di mortalità pari al 61% (HRadj 0,39; IC95% 0,23-0,65) rispetto al non uso. Infine, sono state condotte diverse analisi di sensibilità che hanno mostrato risultati in linea con quelli dell'analisi principale.

**Tabella 2**
**Associazione tra l'utilizzo di farmaci antiepilettici (ASM) e la mortalità per tutte le cause in pazienti con epilessia post-ictus (PSE)**

| | Analisi *Intention-to-Treat* | | Analisi tempo-dipendente | |
|---|---|---|---|---|
| | *Hazard Ratio* non aggiustato (95%CI) | *Hazard Ratio* aggiustato (95%CI) | *Hazard Ratio* non aggiustato (95%CI) | *Hazard Ratio* aggiustato (95%CI) |
| Uso di ASM (ref. non utilizzatori) | 0.46 (0.27-0.77) | 0.56 (0.33-0.95) | 0.37 (0.23-0.61) | 0.39 (0.23-0.65) |
| Età | 1.09 (1.06-1.12) | 1.09 (1.06-1.13) | 1.09 (1.06-1.12) | 1.09 (1.06-1.13) |
| Sesso (ref. maschi) | 0.81 (0.49-1.32) | | 0.79 (0.48-1.30) | |
| Ictus emorragico (ref. ischemico) | 1.28 (0.71-2.33) | | 1.37 (0.74-2.53) | |
| $CHA_2DS_2$-VASc | 1.51 (1.28-1.77) | | 1.55 (1.32-1.82) | |
| N. di patologie concomitanti | 1.40 (1.13-1.73) | 1.42 (1.14-1.77) | 1.46 (1.17-1.81) | 1.61 (1.3-1.99) |
| Charlson Comorbidity Index | 1.16 (0.98-1.37) | | 1.2 (1.02-1.42) | |
| N. di ospedalizzazioni | 0.97 (0.80-1.17) | | 0.95 (0.79-1.15) | |
| N. di Terapie concomitanti | 1.09 (0.95-1.24) | | 1.11 (0.97-1.26) | |
| Tempo dall'esordio dell'epilessia (mesi) | 1.00 (0.95-1.05) | | 1.01 (0.96-1.06) | |
| PDC (ref. 0-39) | | | --- | |
| 40-79 | 0.61 (0.32-1.15) | | --- | |
| ≥80 | 0.50 (0.28-0.88) | | --- | |

Abbreviazioni: 95%CI, Intervalli di confidenza al 95%; PDC, proporzione di giorni coperti dalla terapia (proportion of days covered).

## Risposta alla domanda

I risultati del presente lavoro evidenziano un'associazione statisticamente significativa tra l'uso di antiepilettici nei soggetti con epilessia post-ictus e una riduzione della mortalità. Tale associazione è stata osservata sia nelle analisi principali che nelle diverse analisi di sensibilità. Queste evidenze suggeriscono un beneficio associato all'uso di ASM in una popolazione particolarmente vulnerabile e fragile quale quella dei soggetti con PSE. In tale contesto è possibile ipotizzare che il controllo delle crisi epilettiche possa contribuire a ridurre il rischio di complicanze acute potenzialmente fatali e possa favorire una migliore aderenza ai percorsi riabilitativi e assistenziali post-ictus.

In conclusione, le evidenze ottenute mostrano un'associazione tra l'uso di ASM e una minore mortalità per tutte le cause nei soggetti con PSE. Tuttavia, considerata la natura osservazionale dello studio, tali risultati non consentono da soli di definire specifiche indicazioni terapeutiche. La decisione di iniziare e proseguire il trattamento con ASM, così come la scelta del tipo di antiepilettico da usare, dovrebbe pertanto basarsi sulla valutazione del rapporto rischio-beneficio per il singolo paziente, tenendo conto del profilo clinico del paziente, del controllo delle crisi, del rischio di eventi avversi e delle possibili interazioni farmacologiche.

## Riferimenti bibliografici


**[1]** Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. Epilepsia. 1993;34(3):453–468.

**[2]** Sen A, Jette N, Husain M, Sander JW. Epilepsy in older people. Lancet. 2020;395(10225):735–748.

**[3]** Tanaka T, Ihara M, Fukuma K, Mishra NK, Koepp MJ, Guekht A, et al. Pathophysiology, diagnosis, prognosis, and prevention of poststroke epilepsy: clinical and research implications. Neurology. 2024;102(11):e209450.

**[4]** Zelano J. Prognosis of poststroke epilepsy. Epilepsy Behav. 2020;104(Pt B):106273.

**[5]** Zelano J, Redfors P, Åsberg S, Kumlien E. Association between poststroke epilepsy and death: a nationwide cohort study. Eur Stroke J. 2016;1(4):272–278.

**[6]** Xu MY. Poststroke seizure: optimising its management. Stroke Vasc Neurol. 2019;4(1):48–56.

**[7]** Hsu CY, Cheng CY, Lee JD, Lee M, Ovbiagele B. Effects of long-term anti-seizure medication monotherapy on all-cause death in patients with post-stroke epilepsy: a nationwide population-based study in Taiwan. BMC Neurol. 2021;21(1):226.

**[8]** Larsson D, Baftiu A, Johannessen Landmark C, von Euler M, Kumlien E, Åsberg S, et al. Association between antiseizure drug monotherapy and mortality for patients with poststroke epilepsy. JAMA Neurol. 2022;79(2):169–175.

**[9]** Antonazzo IC, Fornari C, Buongarzone G, Ferrara P, Crotti G, Zucchi A, et al. Anti-seizure medications in patients with post-stroke epilepsy: A survival analysis study. Epilepsia. 2026;67(2):686–695. doi: 10.1111/epi.18706.