

MeB – Pagine Elettroniche

Volume VII

Aprile 2004

numero 4

IL PUNTO SU

L'epilessia

di M. Lazzerini

Clinica Pediatrica, IRCCS, Burlo Garofolo, Trieste

La rubrica riporta i risultati delle maggiori metanalisi, facendo riferimento in particolare alla banche dati della Cochrane, Clinica Evidence ed altri siti dedicati. Ma anche singoli studi clinici randomizzati possono essere oggetto di interesse e di citazione. Le evidenze sono riportate in modo fedele rispetto ai risultati delle revisioni. Alcune volte sono di grande aiuto per la pratica clinica, altre volte, in assenza di informazioni, no. Ma il medico, di fronte ad un quesito clinico, dovrebbe sempre tenere conto delle conoscenze disponibili che si ricavano dai livelli di evidenza prodotti in letteratura. Le variabili di esperienza, contesto, di scelta del paziente fanno, alla fine, l'atto medico.

**L'EPILESSIA SECONDA PARTE (PAGINE
ELETTRONICHE - GIUGNO 2004) L'EPILESSIA
TERZA PARTE (PAGINE ELETTRONICHE -
LUGLIO 2004)**

**PREVALENZA ED INCIDENZA DEI DISTURBI
CONVULSIVI NEI BAMBINI**

Hauser WA. Epilepsia. 1994;35 Suppl 2:S1-6 R Appleton, I Choonara, T Martland, B Phillips, R Scott, W Whitehouse Arch Dis Child 2000;83:415-419 Tra il 2% ed il 4% dei bambini <5 anni in Europa e negli Stati Uniti sperimentano almeno un episodio di crisi convulsiva associata alla febbre. Il picco d'incidenza avviene nel secondo anno di vita.

Tra lo 0.5 e l'1% dei bambini ed adolescenti sperimentano una crisi convulsiva associata ad un disturbo metabolico od ad un insulto neurologico. Il picco è in età neonatale. Il 12% delle prime crisi acute si presentano come stato convulsivo.

L'incidenza di epilessia nei bambini e negli adolescenti sembra abbastanza uniforme nei diversi studi di popolazione, con un range tra 50-100/100.000. La maggior incidenza di epilessia si ha nel primo anno di vita. La sindrome di West rappresenta il 2% dell'epilessia dell'infanzia. La sindrome di Lennox-Gastaut il 1-2%, le assenze dell'infanzia il 10-15%, l'epilessia mioclonica giovanile il 5%, l'epilessia idiopatica correlata a localizzazione il 10%.

La mortalità dello stato di male è stimata intorno al 4%. Le sequele neurologiche (epilessia secondaria a danno neuronale, deficit motori, difficoltà nell'apprendimento, problemi comportamentali) sono età dipendenti, manifestandosi nel 6% dei bimbi maggiori di 3 anni, ma nel 29% dei bimbi minori di un anno.

**QUALI LE PROVE DI EFFICACIA PER IL
TRATTAMENTO DELLA CRISI TONICO-CLONICA
ACUTA E LO STATO DI MALE?**

Background: La convulsione tonico-clonica (grande male) e lo stato di male epilettico sono emergenze mediche e richiedono un trattamento anticonvulsione urgente. In particolare lo stato epilettico risulta in un enorme costo medico, necessitando in buona parte dei casi del ricovero in terapia intensiva.

Lo stato epilettico è stato definito empiricamente come una crisi epilettica della durata di almeno 30 minuti. Tuttavia è ovviamente necessario iniziare una terapia adeguata senza attendere il tempo necessario per la definizione, e sono state quindi proposte definizioni operazionali che identificano come stato epilettico una convulsione continua della durata di più di 5 minuti o due o più episodi convulsivi in sequenza non separati da una ripresa dello stato coscienza.

Ci sono evidenze che indicano che più a lungo persiste la crisi più difficile è la sua risoluzione.

Diazepam, lorazepam, fenobarbital, fenitoina e paraldeide sono considerati tutti possibili farmaci di prima scelta. Di questi soprattutto il diazepam intrarettale è il più largamente diffuso. La cavità rettale presenta un'ottima superficie assorbibile per i farmaci lipofili e i livelli ematici terapeutici sono ottenibili nel tempo di minuti. Tuttavia la somministrazione intrarettale dei farmaci può essere socialmente poco accettabile e difficoltosa, soprattutto nel bambino grande e nel ragazzo, in particolare se a carico di un singolo operatore, per la difficoltà nella svestizione in corso di una crisi tonico-clonica. La somministrazione orale ha il rischio potenziale di aspirazione.

**LINEE GUIDA BASATE SULL'EVIDENZA PER IL
TRATTAMENTO DELLO STATO EPILETTICO NEI
BAMBINI: INIZIARE CON IL LORAZEPAM**

The Status Epilepticus Working Party, Members of the Status Epilepticus Working Party, R Appleton, I Choonara, T Martland, B Phillips, R Scott, W Whitehouse Arch Dis Child 2000;83:415-419

Il punto di partenza di questa metanalisi è lo scarso accordo riguardo le linee guida del trattamento dello stato epilettico nel bambino. Molti ospedali seguono le linee guida dell'Advanced Pediatric Life Support (APLS), ma queste sono basate primariamente sulla pratica, più che sull'evidenza.

Risultati: sono stati identificati 1100 articoli riguardanti lo stato di male epilettico. Di questi 371 sono studi originali.

Da rilevare che sono stati ritrovati solo due RCT in età pediatrica. Di conseguenza le linee guida finali sono basate in principal modo sugli studi prodotti in popolazione adulta.

Le linee guida, specificano gli autori, non sono da intendersi disegnate per i pazienti affetti da epilessia cronica o specificatamente per il neonato, pur potendosi applicare in questi gruppi. I pazienti con epilessia cronica infatti sono spesso noti al team medico per rispondere (o non rispondere) a farmaci specifici. Gli episodi convulsivi del neonato sono spesso secondari e frequentemente hanno una differente semeiotica rispetto alle crisi in età posteriore.

Linee guida (vedi Tab. 1)

- Approccio ABC. Escludere ipoglicemia. Escludere stati pseudo-convulsivi (disturbi del movimento (per esempio i disturbi distonici indotti da farmaci, o gli spasmi tonici indotti dall'ipertensione endocranica), ed i disturbi psicogeni (attacchi pseudo-epilettici))
- STEP 1. Approccio ABC. Farmaco di prima scelta se è possibile avere un accesso ev: lorazepam ev (ugualmente o più efficace del diazepam, ma con minor rischio di depressione respiratoria (evidenza di grado A). I dati di farmacocinetica inoltre suggeriscono una maggior durata d'azione per il lorazepam (12-24 h) che per il diazepam (<1h)).

- Nei bambini in cui fallisce il tentativo d'incannulazione: diazepam intrarettale. (0.5mg/kg) (evidenza di grado B). (il lorazepam ir, commento non presente nella revisione cochrane, può dare problemi d'assorbimento; il midazolam per os è supportato da pochi studi in popolazioni ridotte).
- STEP2. Seconda dose di farmaco se la prima non è efficace: continuare con il lorazepam ev (evidenza di grado C). Se non si è ancora reperito un accesso venoso paraldeide intrarettale diluita in un volume uguale di olio d'oliva (evidenza di grado C). La paraldeide viene considerata a minor rischio di depressione respiratoria rispetto ad un seconda dose di diazepam.
- STEP 3. Rivalutazione del bambino. Fenitoina ev (evidenza di grado B). (considerata vantaggiosa rispetto al fenobarbital per il minor rischio di depressione respiratoria e centrale; esclusa la scelta del midazolam o clonazepam in infusione continua per la necessità di tempo aggiuntivo per calcolare le dosi d'infusione e per il rischio di depressione respiratoria)
- STEP 4. Tiopentone ev (evidenza di grado C). In bambini <3anni e con storia di crisi ricorrenti piridossina ev (evidenza di grado C).
- STEP 5: non indicazioni in letteratura

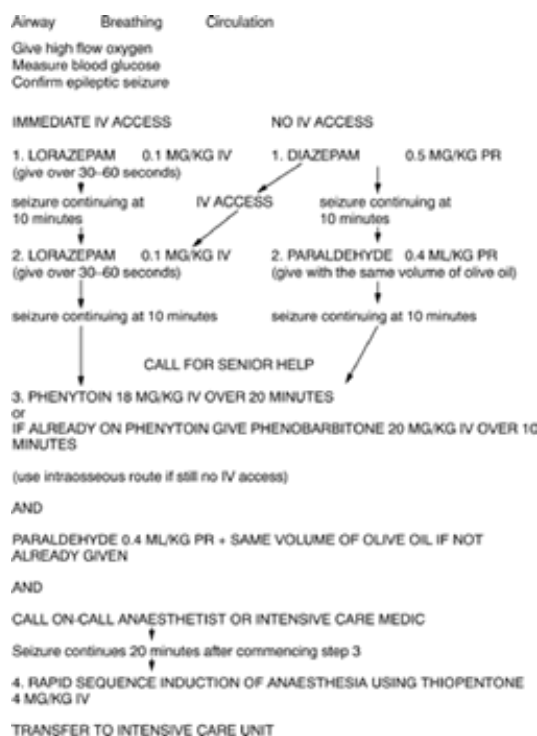


Tabella 1. Linee guida dalla metanalisi del The Status Epilepticus Working Party 2000 "ingrandisci (70Kb)"

Note: per la scarsità degli studi in letteratura queste linee guida sono da considerarsi in buona parte propositive e necessitano di essere testate. Lo stesso gruppo di lavoro si propone per successivi studi, tra cui il confronto tra midazolam e diazepam, che viene prodotto e pubblicato e che citiamo come prossimo lavoro.

IL SEGUITO DELLA STORIA. MIDAZOLAM PER OS VERSO DIAZEPAM INTRARETTALE NELLE CRISI CONVULSIVE PROLUNGATE: MEGLIO IL MIDAZOLAM (MA CON QUALCHE INCERTEZZA QUALITATIVA)

Scott RC, Besag FM, Neville BG. Lancet 1999; 353: 623-26
La popolazione dello studio è rappresentata da 42 ragazzi affetti da epilessia grave, studenti presso una scuola residenzia-

le, età 5-18 anni. Di fronte ad ogni episodio convulsivo della durata di più di 5 minuti è stato utilizzato tramite randomizzazione il midazolam per bocca od il diazepam intrarettale. Se il primo farmaco non risolveva la crisi nel tempo di 10 minuti un secondo farmaco a scelta del medico astante veniva somministrato.

Outcomes: efficacia, tempo dall'arrivo dell'infermiera alla somministrazione del farmaco, tempo dalla somministrazione del farmaco alla risoluzione della crisi, incidenza degli effetti collaterali cardio-respiratori.

Risultati:

- Il midazolam è stato utilizzato in 40 episodi convulsivi in 14 studenti, il diazepam in 39 episodi convulsivi in 14 studenti.
- Il midazolam ha risolto 30 (75%) dei 40 episodi vs il diazepam, che ha risolto il 23 (59%) dei 39 episodi (p 0.16).
- Il tempo medio dall'arrivo dell'infermiera alla somministrazione del farmaco è stato di 2 minuti, non si sono riscontrati problemi nella somministrazione per via orale.
- Non c'è differenza nel tempo medio di risoluzione della crisi con i due farmaci.
- Non sono stati registrati effetti collaterali di rilievo.

Conclusioni degli autori: il midazolam per bocca è almeno altrettanto efficace del diazepam intrarettale nel trattamento della convulsione acuta; ha il vantaggio inoltre della somministrazione per via orale, più accettabile della somministrazione intrarettale.

Note a questo studio: i risultati di questo studio non sono estrapolabili ad una popolazione generale senza fare le seguenti considerazioni 1. Si tratta di pazienti affetti da epilessia cronica, non di una popolazione generale al primo episodio di crisi convulsiva. 2. Circa la metà delle crisi avviene in soli due pazienti. Perciò i risultati dello studio dipendono grandemente dall'efficacia dei farmaci in questi due pazienti, e possono non essere riproducibili in una popolazione generale.

COCHRANE 2004. TERAPIA DELLA CONVULSIONE TONICO-CLONICA ACUTA E DELLO STATO DI MALE EPILETTICO NEL BAMBINO: SEMBRA MEGLIO IL LORAZEPAM

Appleton R, Martland T, Phillips B. The Cochrane Library, Issue 2, 2004.

Obiettivi: revisione delle evidenze che confrontino diazepam, lorazepam, fenobarbital, fenitoina e paraldeide nella crisi tonico-clonica e nello stato di male.

Outcomes: risoluzione della crisi, Numero di farmaci aggiuntivi necessari per risolvere la crisi, casi di depressione respiratoria, casi con depressione respiratoria che hanno necessitato di ricovero in UTI.

Risultati: solo un trial è stato trovato in cui si confronta lorazepam con diazepam.

- Una o due dosi di lorazepam ev risolvono la convulsione in 19 su 27 (70%) dei bambini rispetto a 22 su 34 (65%)

dei bambini trattati con diazepam ev (RR1.09 con 95% CI 0.77 - 1.54).

- Sei su 27 (22%) bambini trattati con lorazepam ev verso 12 su 34 (35%) bambini trattati con diazepam ev hanno presentato una seconda crisi entro 24 h (RR 0.63, 95% CI 0.27 - 1.46).
- Solo 1 dei 27 (4%) bambini che ha ricevuto lorazepam ev rispetto a 5 su 34 (15%) bambini trattati con diazepam hanno bisogno di un secondo farmaco per risolvere la convulsione (RR 0.25, 95% CI 0.03 - 2.03)
- Una singola dose di lorazepam rettale ha risolto la convulsione in 6 bambini su 6, rispetto a 6 su 19 bambini trattati con diazepam ir (RR 3.17, 95% CI 1.63 - 6.14)
- Una minore incidenza di depressione respiratoria si ha nel gruppo lorazepam: 1 su 27 (4%) bambini rispetto a 7 su 34 (21%) nel gruppo diazepam (RR 0.18, 95% CI 0.02 - 1.37).

Conclusioni: la review non ha evidenze sufficienti per affermare una migliore efficacia del lorazepam ev rispetto al diazepam come terapia di prima linea nella convulsione tonico-clonica acuta del bambino. Ci sono alcune evidenze da questa revisione che il lorazepam intrarettale sia più efficace e con meno effetti collaterali del diazepam intrarettale, ma i dati sono insufficienti per indicare che il lorazepam debba sostituire il diazepam come farmaco intrarettale di prima scelta nelle convulsioni tonico-cloniche del bambino incluso lo stato di male.

QUANDO NIENTE HA FUNZIONATO, STATO CONVULSIVO REFRATTARIO. DUE STUDI, UNO A SUPPORTO, L'ALTRO CONTRO IL MIDAZOLAM

- EFFICACIA E MORTALITÀ DEL TRATTAMENTO DELLO STATO CONVULSIVO REFRATTARIO NEI BAMBINI: METANALISI A FAVORE DEL MIDAZOLAM

Gilbert DL, Gartside PS, Glauser TA. J Child Neurol. 1999 Sep;14(9):602-9.

Sono stati inclusi in questa metanalisi 111 bambini trattati con diazepam, midazolam, tiopentale, fenobarbital, o isoflurano.

Risultati:

- Il diazepam risulta essere significativamente meno efficace degli altri farmaci (P = .006).
- La mortalità complessiva è del 20% nei casi secondari e del 4% nei casi idiopatici (P = .038).
- La mortalità risulta minore nei casi trattati con midazolam. (P = .021).

Conclusioni: Il midazolam risulta essere una buona scelta per il trattamento iniziale dello stato epilettico generalizzato refrattario, ma l'attribuzione delle differenze d'efficacia e di mortalità ai soli farmaci non è possibile basandosi sulla letteratura esistente.

**- MIDAZOLAM VERSO DIAZEPAM, IN INFUSIONE
CONTINUA: UGUALE EFFICACIA NEL
CONTROLLO DELLA CRISI MA MAGGIOR
RICORRENZA NEL GRUPPO MIDAZOLAM**

Outcomes: - primario: risoluzione della crisi -secondari: tempo di risoluzione della crisi, ricorrenza della crisi dopo il controllo iniziale, la frequenza d'ipotensione e necessità di ventilazione.

Risultati:

- Risoluzione della crisi: 18 (86%) vs 17 (89%) bambini rispettivamente nel gruppo midazolam vs diazepam
- Tempo medio di controllo della crisi: 16 minuti in ogni gruppo
- Ricorrenza della crisi: maggiore nel gruppo midazolam (57% vs 16% nel gruppo diazepam $P < .05$).
- La dose massima necessaria è per il midazolam 5.3 ± 2.6 microg/kg/min e per il diazepam 0.04 ± 0.02 mg/kg/min.
- Non c'è differenza tra la frequenza d'ipotensione e la necessità di ventilazione nei due gruppi (rispettivamente 50% e 40%), ma la mortalità è maggiore nel gruppo midazolam (38%) rispetto al gruppo diazepam (10.5%, $P < .1 > .05$).
- Nel gruppo midazolam c'è inoltre una maggior ricorrenza delle crisi.

Conclusioni: midazolam e diazepam risultano ugualmente efficaci. Tuttavia il midazolam risulta associato ad una maggiore ricorrenza di crisi ed ad una maggiore mortalità, dovuta in predominanza all'infezione a livello del SNC.