Quarantiello F , et al. Medico e Bambino 2023;26(10):e213-e216
DOI: 10.53126/MEBXXVID214

PAGINE ELETTRONICHE M&B http://www.medicoebambino.com

MeB - Pagine Elettroniche

Volume XXVI Dicembre 2023 numero 10

PROTOCOLLI DI DIAGNOSI E TERAPIA

CONVULSIONI E STATO DI MALE EPILETTICO SCHEMA SINOTTICO PER L'INTERVENTO IN EMERGENZA/URGENZA

Aggiornamento 2023

Flavio Quarantiello[1], Giuseppe Furcolo[2]

[1]*UOC di Pediatria e Adolescentologia, Ospedale San Pio, Benevento*
[2]*UOC Pediatria e Neonatologia Ospedale di Nola (Napoli)*

Indirizzo per corrispondenza: flavio.quarantiello@gmail.com

SEIZURES AND STATUS EPILEPTICUS: SYNOPTIC SCHEME FOR EMERGENCY/URGENCY INTERVENTION. 2023 UPDATE

Key words
Paediatric seizures, Status epilepticus, Anticonvulsant drugs

Abstract
The updated revision of the epilepticus status (ES) therapy poster is addressed to all paediatric emergency workers, but not to parents and/or lay people. It does not address the management of neonatal and nonconvulsive seizures. The objective of this poster is to summarize the management and treatment of the child presenting with seizures that may result in progression to ES.

La revisione aggiornata del poster sulla terapia dello stato di male epilettico (SME) è indirizzata a tutti gli operatori dell'Emergenza Pediatrica, ma non ai genitori e/o non addetti ai lavori; non riguarda la gestione delle convulsioni neonatali e delle crisi epilettiche non convulsive.

L'obiettivo di questo poster è sintetizzare la gestione e il trattamento del bambino che presenta una crisi tonico-clonica focale o generalizzata prolungata (premonitrice di SME imminente), SME in atto e SME refrattario secondo la classificazione della *International League Against Epilepsy* (ILAE) 2017 *(Tabelle I e II)*[1-2].

L'incidenza stimata di SME è di circa 15-25 casi in 100mila bambini all'anno ed è maggiore sotto i 3 anni di età[4].

Lo stato di male epilettico (SME) è l'emergenza neurologica più comune in età pediatrica, con una bassa mortalità ma con morbilità elevata (fino al 22%) relativamente a neurodisabilità, disturbi dell'apprendimento ed epilessia[5].

STATO DI MALE EPILETTICO - CLASSIFICAZIONE ILAE 2017
• SME imminente: convulsione con durata ≥ 5 minuti; • SME in atto: la convulsione con durata > 5 minuti, che non risponde al trattamento di prima linea (somministrazione di 2 benzodiazepine); • SME refrattario: convulsione che persiste anche dopo il trattamento di seconda linea; • SME super-refrattario: stato epilettico che continua o ritorna dopo 24 ore o più dall'inizio della terapia anestetica.

Tabella I. *Da voce bibliografica 1, modificata.*

STATO DI MALE EPILETTICO - CLASSIFICAZIONE EZIOLOGICA ILAE 2017
• Febbrile (41,2%) • Da epilessia (55,5%) • Sintomatica acuta (2,1%) (meningite, encefalite, ipoglicemia, ipossia, ipocalcemia, ipo- o ipernatriemia, trauma cerebrale).

Tabella II. *Da voce bibliografica 3, modificata.*

È necessario precisare che più lunga è la durata dello SME più è difficile farlo cessare, con un aumento esponenziale di morbilità.

La terapia di prima linea viene utilizzata quando un episodio convulsivo dura più di 5 minuti.

Nell'80-90% dei casi le convulsioni cessano spontaneamente entro i 4 minuti, per cui se continuano è probabile che si verificherà uno SME[6].

I farmaci utilizzati come prima linea sono le benzodiazepine: midazolam (per os, im, in) o lorazepam (ev). Il diazepam (er o ev), invece, secondo noi è da utilizzare in caso di mancanza delle benzodiazepine precedentemente citate.

Il midazolam intramuscolo è il farmaco di prima linea più efficace per interrompere la crisi e deve essere somministrato più precocemente possibile; se utilizzato per via endonasale è risultato essere il più efficace tra i farmaci somministrati per via diversa da quella endovenosa[5,7-8]. In Italia il midazolam è a distribuzione esclusiva ospedaliera, per cui i Pediatri di libera scelta e i medici di Medicina Generale possono utilizzare soltanto il diazepam fiale 10 mg/2 ml per via endorettale o endovenosa o il diazepam rettale (*Micropam* microclismi) da 5 mg/2,5ml da utilizzare fino a 3 anni di età e da 10 mg/2,5 ml da utilizzare dopo i 3 anni di età.

Nel gennaio 2022 l'EMA ha autorizzato l'utilizzo di *Nasolam* (midazolam spray nasale), che può essere una buona opzione in fase pre-ospedaliera[9].

Il trattamento con più di due dosi di benzodiazepina è associato a un aumentato rischio di depressione respiratoria e ad altri effetti collaterali senza benefici sostanziali[10].

La terapia di seconda linea viene utilizzata dopo inefficacia di due dosi di farmaco di prima linea. I farmaci di seconda linea da preferire, secondo studi RCT consolidati, sono fenitoina, levetiracetam e valproato di sodio. In pratica non vi è alcuna differenza di efficacia tra di loro, ma il levetiracetam e il valproato sono preferiti alla fenitoina per la loro facilità di somministrazione e mancanza dei gravi possibili effetti collaterali avversi come le aritmie cardiache[11-12].

Il valproato di sodio va utilizzato con cautela nei bambini con età inferiore ai 3 anni a causa del raro rischio di encefalopatia acuta correlato ad alterazioni epatiche, a iperammoniemia e/o a sottostanti malattie metaboliche[5].

Un recente studio[13] ha evidenziato che il fenobarbitale era più efficace della fenitoina come farmaco di seconda linea nel far cessare uno stato di male epilettico anche refrattario, tuttavia al momento rimane il farmaco utilizzato nello SME sotto i tre anni di età.

In conclusione il levetiracetam, come si evidenzia da importanti RCT (EcLiPSE, ConSEPT e ESETT) nonché dalla linea guida *Resuscitation Council UK* e dalla settima edizione delle linee guida Advanced Life Support Group (APLS), è il farmaco che presenta maggiora sicurezza, minori effetti collaterali, maggiore rapidità di somministrazione ed efficacia non minore rispetto agli altri, quindi il farmaco di seconda linea da preferire nello SME[14-16].

Ulteriore vantaggio è la possibilità del suo utilizzo come farmaco di mantenimento per via orale nella fase successiva allo SME[17].

È doveroso precisare che:

- la scelta dei farmaci sia di prima che di seconda linea (la terza linea è appannaggio dei rianimatori) dipende dal contesto, dalla disponibilità e della esperienza dell'operatore[18];
- in Italia sono registrati per il trattamento dello SME solo lorazepam, diazepam, fenitoina e fenobarbitale; gli altri farmaci che abbiamo indicato e che sono utilizzati nella pratica clinica sulla base di robuste evidenze scientifiche sono ancora *off-label*, nonostante siano inseriti nelle più importanti e prestigiose linee guida internazionali (*American Epilepsy Society*, Lega Italiana Contro l'Epilessia, *European Resuscitation Council* ecc.)[18];
- è auspicabile che gli operatori sanitari dedicati all'Emergenza Pediatrica acquisiscano le necessarie competenze attraverso corsi di formazione in emergenza/urgenza accreditati dalla Società Scientifiche riconosciute.

Fase	I FASE Pre-Ospedaliera senza accesso venoso	II FASE Ospedaliera senza accesso venoso	III FASE Ospedaliera con accesso venoso	IV FASE SME (persistenza dopo 2 dosi di BDZ)	V FASE SME refrattario (persistenza dopo farmaci II linea)
Supporto funzioni vitali	A B C D E				
azione	Chiamare 112 (118) Misurare TC	• **Monitorare i parametri vitali** (TC, FR, FC, SpO_2, T refill, PA), **lo stato di coscienza** (AVPU/GCS), **la diuresi** • **Proteggere le vie aeree** (cannula Mayo per aspirazione, AMBU, valutare IOT se crisi prolungata, EGA patologico, ipertensione endocranica) • **O_2-terapia** (100% con maschera con reservoir) • **Accesso venoso:** infusione di SF, in caso di insuccesso considera accesso IO • **Prelievo per:** glicemia capillare, EGA, ammonio, Na, K, Ca, Mg, glicemia, PCR, PCT, emocromo, creatinina, PT, PTT, dosaggio antiepilettici se in uso, emocoltura ed eventuale rachicentesi (a pz stabile dopo interruzione di SME e se non segni di ipertensione endocranica) • **Tossicologico** (urine/sangue) soprattutto in adolescenti • **Esame delle pupille**: anisocoria indicativa di ipertensione endocranica; miosi e midriasi di intossicazione/sovradosaggio di farmaci • **EEG e Neuroimaging** (TC/RM) • **Anamnesi: A**llergie, Terapie, **P**atologie, **U**ltimo **P**asto, **O**gni altro evento correlato • **Risolvere le cause sottostanti:** febbre, ipoglicemia, ipovolemia, acidosi, disionie, shock, sepsi, stroke, emorragia cerebrale			
		FARMACI I LINEA		FARMACI II LINEA (EV/IO)	FARMACI III LINEA (EV/IO)
farmaci	• **Midazolam EN** (0,2 mg/kg) oppure • **Midazolam IM** (0,2 mg/kg)	• **Midazolam IM** (0,2 mg/kg)	• **Lorazepam EV** (0,1 mg/kg) oppure • **Midazolam EV** (0,2 mg/kg) oppure • **Diazepam EV** (0,5 mg/kg)	• **Levetiracetam:** 40-60 mg/kg • **Ac. Valproico:** 40 kg/kg • **Fenitoina:** 20 mg/kg (ECG) • **Fenobarbitale:** 20 mg/kg da preferire sotto i 2 anni di età	• **Midazolam:** 0,2 mg/kg poi inf. continua 0,06 - 1 mg/kg/h • **Tiopentale sodico:** 1-3 mg/kg poi inf. continua 3-5 mg/kg/h • **Propofol:** 1-2 mg/kg poi inf. continua 2-12 mg/kg/h
suggerimenti	Evitare la somministrazione complessiva di più di due dosi di Benzodiazepine per via parenterale (considerando anche la dose somministrata in fase pre-ospedaliera)		**Chiamare rianimatore**	sotto 2 anni: Vit.B6 (piridossina) ➔ 100 mg EV *(Benadon fl 2ml/300mg)*	**Gestione in T.I.P.**

Figura 1. *Sintesi per la gestione e il trattamento del bambino che presenta una crisi tonico-clonica focale o generalizzata prolungata (premonitrice di SME imminente), SME in atto e SME refrattario.*

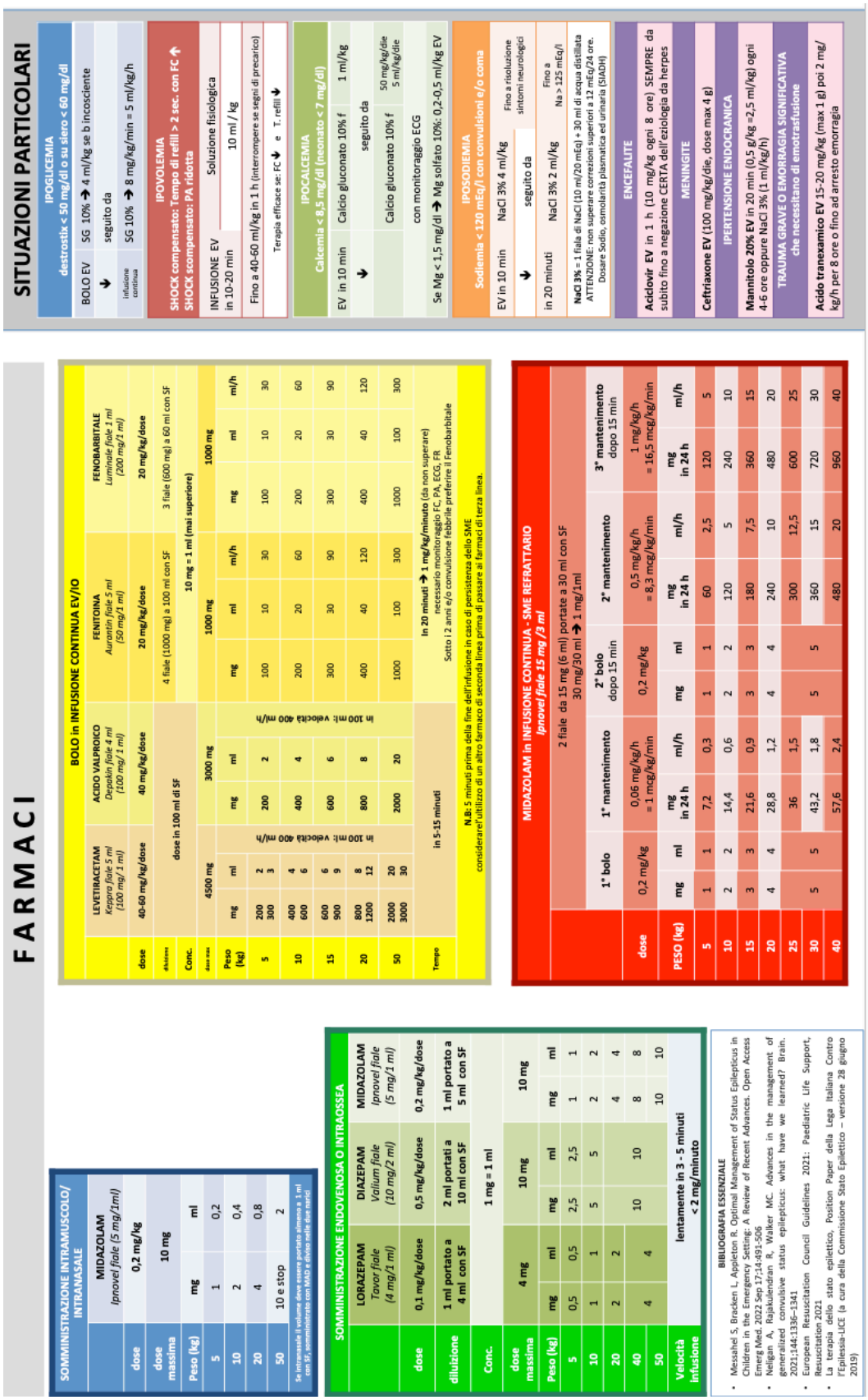


Figura 2. *Sintesi per la gestione e il trattamento del bambino che presenta una crisi tonico-clonica focale o generalizzata prolungata (premonitrice di SME imminente), SME in atto e SME refrattario.*
Nota: Per una migliore visualizzazione si consiglia di consultare la versione elettronica.

BIBLIOGRAFIA

1. Trinka E, Kälviäinen R. 25 years of advances in the definition, classification and treatment of status epilepticus. Seizure 2017;44:65-73. DOI: 10.1016/j.seizure.2016.11.001.
2. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, et al. A definition and classification of status epilepticus - report of the ILAE Task force on classification of status epilepticus. Epilepsia 2015;56:1515-23. DOI: 10.1111/epi.13121.
3. Mitchell C, Chatterton Dickson L, Ramsay A, et al. Epidemiology and outcome of status epilepticus in children: a Scottish population cohort study. Dev Med Child Neurol 2021;63:1075-84. DOI: 10.1111/dmcn.14900.
4. Chin RF, Neville BG, Peckham C, Bedford H, Wade A, Scott RC; NLSTEPSS Collaborative Group. Incidence, cause, and short-term outcome of convulsive status epilepticus in childhood: prospective population-based study. Lancet 2006;368:222-9. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)69043-0.
5. Messahel S, Bracken L, Appleton R. Optimal Management of Status Epilepticus in Children in the Emergency Setting: A Review of Recent Advances. Open Access Emerg Med 2022;14:491-506. DOI: 10.2147/OAEM.S293258.
6. Shinnar S, Berg AT, Moshe SL, Shinnar R. How long do new-onset seizures in children last? Ann Neurol 2001;5:659-64. DOI: 10.1002/ana.1018.
7. Zhao Z, Wang H, Wen B, Yang Z, Feng K, Fan J. A comparison of midazolam, lorazepam, and diazepam for the treatment of status epilepticus in children: a network meta-analysis. J Child Neurol 2016;31:1093-107. DOI: 10.1177/0883073816638757.
8. McTague A, Martland T, Appleton R. Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children. Cochrane Database Syst Rev 2018;1:CD001905. DOI: 10.1002/14651858.CD001905.pub3.
9. European Medicines Agency 2022. EMA recommends authorisation of Nasolam (midazolam, nasal spray) in the EU 28/01/2022; 2022. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/nasolam-article-294-referral-ema-recommends-authorisation-nasolam-midazolam-nasal-spray-eu_en.pdf. Accessed April 20, 2022.
10. Singh A, Stredny CM, Loddenkemper T. Pharmacotherapy for paediatric convulsive status epilepticus. CNS Drugs 2020;34:47-63. DOI: 10.1007/s40263-019-00690-8.
11. Abdelgadir I, Hamud A, Kadri A, et al. Levetiracetam for convulsive status epilepticus in childhood: systematic review and meta-analysis. Arch Dis Child. 2020;106:470-6. DOI: 10.1136/archdischild-2020-319573.
12. Feng Y, Chen Y, Jia Y, et al. Efficacy and safety of levetiracetam versus (fos) phenytoin for second-line treatment of epilepticus: a meta-analysis of latest randomized controlled trials. Seizure 2021;91:339-45. DOI: 10.1016/j.seizure.2021.07.012.
13. Burman RJ, Ackermann S, Shapson-Coe A, Ndondo A, Buys H, Wilmshurst JM. A comparison of parenteral phenobarbital vs. parenteral phenytoin as second-line management for pediatric convulsive status epilepticus in a resource-limited setting. Front Neurol 2019;10:506. DOI: 10.3389/fneur.2019.00506.
14. Lyttle MD, Rainford NEA, Gamble C, et al. Levetiracetam versus phenytoin for second-line treatment of paediatric convulsive status epilepticus (EcLiPSE): a multicentre open-label, randomised trial. Lancet 2019;393:2125-34. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30724-X.
15. Dalziel SR, Borland ML, Furyk J, et al. Levetiracetam versus phenytoin for second-line treatment of convulsive status epilepticus in children (ConSEPT): an open-label, multicentre, randomised controlled trial. Lancet 2019;393:2135-45. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30722-6.
16. Chamberlain JM, Kapur J, Shinnar S, et al. Efficacy of levetiracetam, fosphenytoin, and valproate for established status epilepticus by age group (ESETT): a double blind, response -adaptive, randomised controlled trial. Lancet 2020;395:1217-24. DOI: 10.1016/S0140-6736 (20)30611-5.
17. Neligan A, Rajakulendran R, Walker MC. Advances in the management of generalized convulsive status epilepticus: what have we learned? Brain 2021;144:1336-41. DOI: 10.1093/brain/awab049.
18. La terapia dello stato epilettico, Position Paper della Lega Italiana Contro l'Epilessia - LICE (a cura della Commissione Stato Epilettico, versione 28 giugno 2019).
19. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Paediatric Life Support, Resuscitation 2021.