

La gestione farmacologica dello stato epilettico

Dr. Giovanni Falcicchio

Centro per la cura e la diagnosi delle Epilessie – Policlinico di Bari

La più recente definizione di Stato Epilettico (SE) nasce dalla considerazione che la maggior parte delle volte le crisi epilettiche sono eventi che si autolimitano nel tempo non richiedendo trattamenti in urgenza.¹ Al contrario, lo SE dovrebbe essere considerato come una condizione patologica in cui si verifica il fallimento dei meccanismi che di solito portano a termine una crisi epilettica¹ o in cui subentrano dei meccanismi nuovi per cui la manifestazione epilettica diventa oltremodo prolungata.²

Partendo da questo concetto, risulta dunque fondamentale intervenire il più precocemente possibile con un trattamento *ad hoc* per “spegnere” l'attività elettrica incontrollata continua.¹ Pertanto, nella nuova definizione di SE, sono stati identificati due *time point*:²

1. t1, tempo entro il quale bisogna intervenire farmacologicamente, altrimenti la crisi può essere considerata continua;
2. t2, momento oltre il quale subentra il rischio di conseguenze a lungo termine a livello del sistema nervoso

centrale (tra cui il danno e la morte neuronale, deficit funzionali, alterazioni dei network neuronal), dato che l'attività elettrica cerebrale è persistente.

t1 e t2 differiscono a seconda del tipo di SE, come mostrato nella **Tabella 1**.

Non è obiettivo di questo focus trattare l'epidemiologia e le cause dello SE, essendo il tema in oggetto rappresentato dalla gestione farmacologica dello SE.

Il trattamento farmacologico dello SE dovrebbe essere iniziato il più precocemente possibile per prevenire le possibili sopracitate conseguenze a lungo termine a livello cerebrale¹ e per evitare che si passi attraverso le varie fasi dello SE sino alla condizione di SE super-refrattario (**Figura 1**).

Prima linea di trattamento farmacologico dello stato epilettico

Sulla base di trial randomizzati condotti in passato,^{3,5} il

Tabella 1. Definizione di t1 e t2 a seconda del tipo di SE (adattato da Trinka et al. *A definition and classification of status epilepticus—Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus*. Epilepsia. 2015).

Tipo di SE	t1	t2
SE tonico-clonico	5 min	30 min
SE focale con compromissione della consapevolezza	10 min	>60 min
SE di assenza	10-15 min	non noto

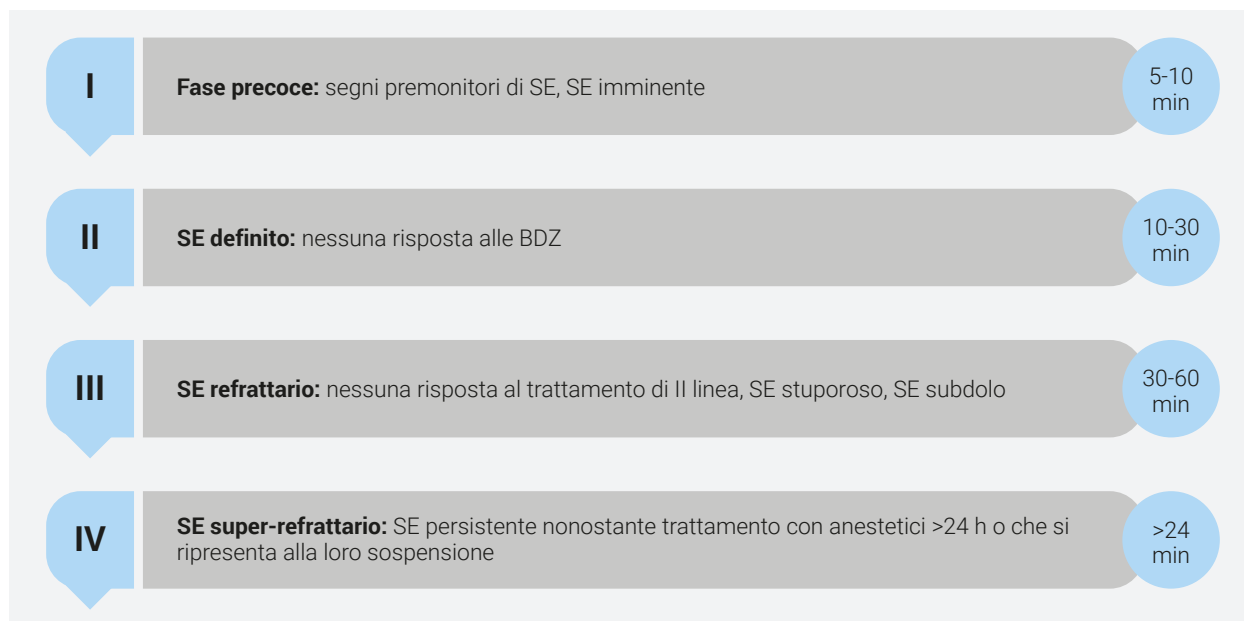


Figura 1. Decorso clinico dello SE (adattato da Trinka et al. *25 years of advances in the definition, classification and treatment of status epilepticus. Seizure. 2017*).

trattamento di prima linea dello SE è rappresentato dalle benzodiazepine (BDZ), come diazepam, lorazepam e midazolam.¹

Le BDZ sono disponibili in diverse formulazioni, alcune delle quali (rettale, intramuscolare, intranasale, buccale) ne permettono anche l'utilizzo domiciliare.¹ Nel recente settembre 2020,⁶ l'Agenzia Italiana del Farmaco ha approvato, mediante compilazione di apposito piano terapeutico con validità massima di 12 mesi, l'utilizzo del midazolam oromucosale (che in precedenza era ad esclusivo appannaggio della popolazione pediatrica in caso di crisi ripetute e/o prolungate) anche nei soggetti con >18 anni d'età. In merito alle BDZ somministrate per vie diverse da quella endovenosa (e.v.) o rettale, diversi studi ne hanno valutato l'efficacia e la rapidità d'azione, sebbene la somministrazione e.v. di midazolam, lorazepam e diazepam rimanga il *gold standard* nel setting ospedaliero.⁷ A dire degli autori di una recente *review*,⁸ ad esempio, mettendo a paragone il midazolam somministrato per via intranasale con quello somministrato per via e.v. o rettale in una popolazione pediatrica, la via nasale permetterebbe di risparmiare tempo nella somministrazione della BDZ, soprattutto se consideriamo il tempo necessario per la preparazione della soluzione e.v. o per il confezionamento di un accesso venoso o se teniamo presenti fattori paziente-correlati, come per esempio l'assunzione di una particolare posizione o l'imbarazzo sociale che possono essere legati alla somministrazione del midazolam per via rettale.⁸ Gli autori asseriscono che l'efficacia del midazolam è uguale indipendentemente dalla via di somministrazione.⁸

Nella **Tabella 2** sono riassunte le possibili vie di somministra-

zione delle BDZ e la loro rapidità nel terminare una crisi epilettica.⁷ Le BDZ sarebbero in grado di terminare lo SE in circa 2/3 di tutti i pazienti,⁹ esercitando la loro azione antiepilettica attraverso i recettori GABA A con conseguente aumento della conduttanza dei canali del cloro e conseguente iperpolarizzazione neuronale.⁹

Stato epilettico definito

Come sottolineato dal *Position Paper* sullo SE convulsivo della Lega Italiana contro l'Epilessia, in Italia per il trattamento dello SE definito hanno l'indicazione solo la fenitoina e il fenobarbitale (quest'ultimo peraltro ha indicazione solo come terapia di seconda istanza, in caso di insuccesso della fenitoina nello SE definito).⁹ Per citare lo stesso position paper, "...la situazione regolatoria italiana contrasta quindi con l'uso comune e con gli attuali dati di letteratura, che hanno visto pubblicazioni scientifiche dimostrare una possibile efficacia e tollerabilità almeno sovrapponibile anche per altri farmaci". Circa il 40% dei pazienti con SE convulsivo non risponde al trattamento di prima linea con le BDZ.¹⁰ Tale condizione viene definita **SE definito** e numerosi studi hanno riportato risultati incoraggianti oltre che per la fenitoina e il fenobarbital (il cui uso è autorizzato in Italia) anche per valproato, levetiracetam, lacosamide, senza che vi sia evidenza di classe I per nessuno di essi.¹⁰ Al fallimento della fenitoina quindi la maggior parte dei pazienti è trattato *off label* e la scelta di quale farmaco anticrisi utilizzare ricade sul clinico, con le conseguenze medico-legali del caso.¹⁰ In un trial multicen-

Via di somministrazione	BDZ disponibili	Tempo alla cessazione della crisi	Utilizzo nello SE
Endovenosa	Clonazepam Diazepam Lorazepam Midazolam	5 minuti	<ul style="list-style-type: none"> • Gold standard • (se accesso venoso periferico disponibile) • Limitato al <i>setting</i> ospedaliero
Nasale	Diazepam Lorazepam Midazolam	5-15 minuti	<ul style="list-style-type: none"> • Opzione attuabile se accesso venoso periferico non disponibile • Di facile utilizzo per non professionisti
Intramuscolare	Diazepam Lorazepam Midazolam	5-45 minuti	<ul style="list-style-type: none"> • Opzione attuabile se accesso venoso periferico non disponibile • Auto-iniettori disponibili per non professionisti
Buccale	Lorazepam Midazolam	>30 minuti	<ul style="list-style-type: none"> • Opzione attuabile in caso di crisi in grappolo o nei <i>setting</i> di cure palliative • Di facile utilizzo per non professionisti
Rettale	Diazepam	>45 minuti	<ul style="list-style-type: none"> • Opzione attuabile in caso di crisi in grappolo o nei <i>setting</i> di cure palliative • Di difficile gestione, può causare disagio
Orale	Clonazepam Diazepam Lorazepam Midazolam	>60 minuti	<ul style="list-style-type: none"> • Non adatta per il trattamento dello SE

Tabella 2. Riassunto delle modalità di somministrazione, rapidità d'azione e vantaggi delle BDZ nello SE (adattato da Kienitz R et al. *Benzodiazepines in the Management of Seizures and Status Epilepticus: A Review of Routes of Delivery, Pharmacokinetics, Efficacy, and Tolerability*. CNS Drugs. 2022).

trico, in doppio-cieco, randomizzato-controllato, chiamato ESETT (*Established Status Epilepticus Treatment Trial*), che ha visto coinvolti 58 reparti d'emergenza Americani tra il 2015 ed il 2018, è stata valutata l'efficacia e la tollerabilità di levetiracetam, fosfenitoina e valproato nello SE convulsivo definito (dunque refrattario alle BDZ) in pazienti con > 2 anni d'età.¹¹ Dei 462 soggetti arruolati, 225 erano bambini (sino a 17 anni), 186 adulti (18–65 anni) e 51 anziani (> 65 anni); 76 bambini e 2 adulti si sono aggiunti in una fase successiva dello studio.¹¹ La dose dei farmaci anticrisi scelti era relazionata al peso corporeo secondo le seguenti posologie: 60 mg/Kg per il levetiracetam (max 4500 mg), 20 mg PE (fenitoina equivalenti) per kg di fosfenitoina (max 1500 mg PE), 40 mg/kg di valproato (max 3000 mg), tutti somministrati per via e.v. in 10 minuti. L'*outcome* primario di efficacia è stato definito come assenza di crisi clinicamente evidenti con miglioramento della responsività del paziente a 60 minuti dall'inizio dell'infusione del farmaco senza necessità di ricorrere ad altra terapia; mentre l'*outcome* primario di tollerabilità era rappresentato dalla occorrenza di uno stato ipotensivo o di una aritmia cardiaca fatali durante il trattamento. Complessivamente, gli autori non hanno trovato differenze in termini di *effectiveness* tra i tre gruppi d'età (bambini, adulti, anziani). Infatti, in tutti e tre i sottogruppi

l'*effectiveness* registrata entro 1 ora dall'interruzione dello SE era del 50% per tutti e tre i farmaci anticrisi presi in esame.¹¹ La frequenza degli eventi avversi non differiva con l'età ed il tipo di farmaco.¹¹

Stato epilettico refrattario

Nel 31–43% dei casi di SE definito non è possibile ottenere il controllo dello SE con i farmaci anticrisi suddetti.¹⁰ Si parla in questo caso di **SE refrattario**, il quale richiede l'utilizzo di anestetici e.v. come il tiopentale, midazolam, ketamina e propofol, la cui gestione è prettamente rianimatoria.

Al momento non vi è evidenza di superiorità di un farmaco da utilizzare in questa fase rispetto ad un altro, data la rarità di questa condizione e la difficoltà di effettuare trial randomizzati in questo *setting*.⁹ Pertanto, la scelta del farmaco dipende dalle caratteristiche del paziente, dalla sua disponibilità, dall'esperienza e della scelta del clinico.⁹ Considerato che la maggior parte dei farmaci usati in questa fase sono somministrati per via e.v. continua, un monitoraggio EEG prolungato sarebbe utile poiché lo SE convulsivo può evolvere in SE non convulsivo e per titolare il/i farmaco/i scelto/i sino ad ottenere la cessazione dell'attività elettrica cerebra-

le o un quadro di *burst-suppression*, come suggeriti dagli esperti.⁹ L'infusione continua dovrebbe essere mantenuta per 24-48 h (sebbene una finestra ridotta di 12 h sia possibile) e il tapering del farmaco dovrebbe avvenire lentamente (in genere si dimezza la velocità di infusione ogni 1-2 h in relazione all'attività elettrica e al quadro clinico del paziente).⁹ Dunque, secondo il Position Paper sullo SE nell'adulto della Lega Italiana contro l'Epilessia del 2020,⁹ la scelta del farmaco da somministrare dovrebbe essere fatta caso per caso. Gli autori sostengono che il midazolam è probabilmente da preferirsi come prima scelta in monoterapia o in combinazione con il propofol; anche la ketamina può essere utilizzata nelle fasi iniziali, soprattutto in caso di ipotensione arteriosa. Considerato il basso profilo di sicurezza e tollerabilità, il tiopentale viene invece sconsigliato come primo approccio terapeutico e sarebbe da riservare a casi gravi di SE refrattario.⁹ Sicuramente, poiché il trattamento di queste due ultime forme di SE richiede l'infusione e.v. continua di farmaci, ciò non è esente dall'incremento della mortalità.¹²

Stato epilettico super-refrattario

Se lo SE refrattario persiste dopo 24 h dalla somministrazione degli anestetici e.v. o si ripresenta dopo la loro sospensione, viene definito **SE super-refrattario**.¹⁰ Tutti i farmaci utilizzati in tale condizione non hanno sufficiente evidenza (livello U) e non sono approvati per tale indicazione in Italia.⁹ L'evidenza scientifica disponibile al momento si limita a *case report/case series* o a casi aneddotici. Tra i farmaci utilizzati si annoverano il perampanel, il topiramato, il brivaracetam, la lidocaina, l'isoflurano e il desflurano, il magnesio, i corticosteroidi ed altri agenti immunomodulanti, la dieta chetogena, l'ipotermia, trattamenti neurochirurgici e di neurostimolazione (per esempio, lo stimolatore del nervo vago, la stimolazione magnetica transcranica, eccetera).

Nella **Figura 2** sono riportati le posologie, vie di somministrazione e velocità di infusione dei trattamenti farmacologici di I, II e III linea nello SE con il loro livello di evidenza.⁹

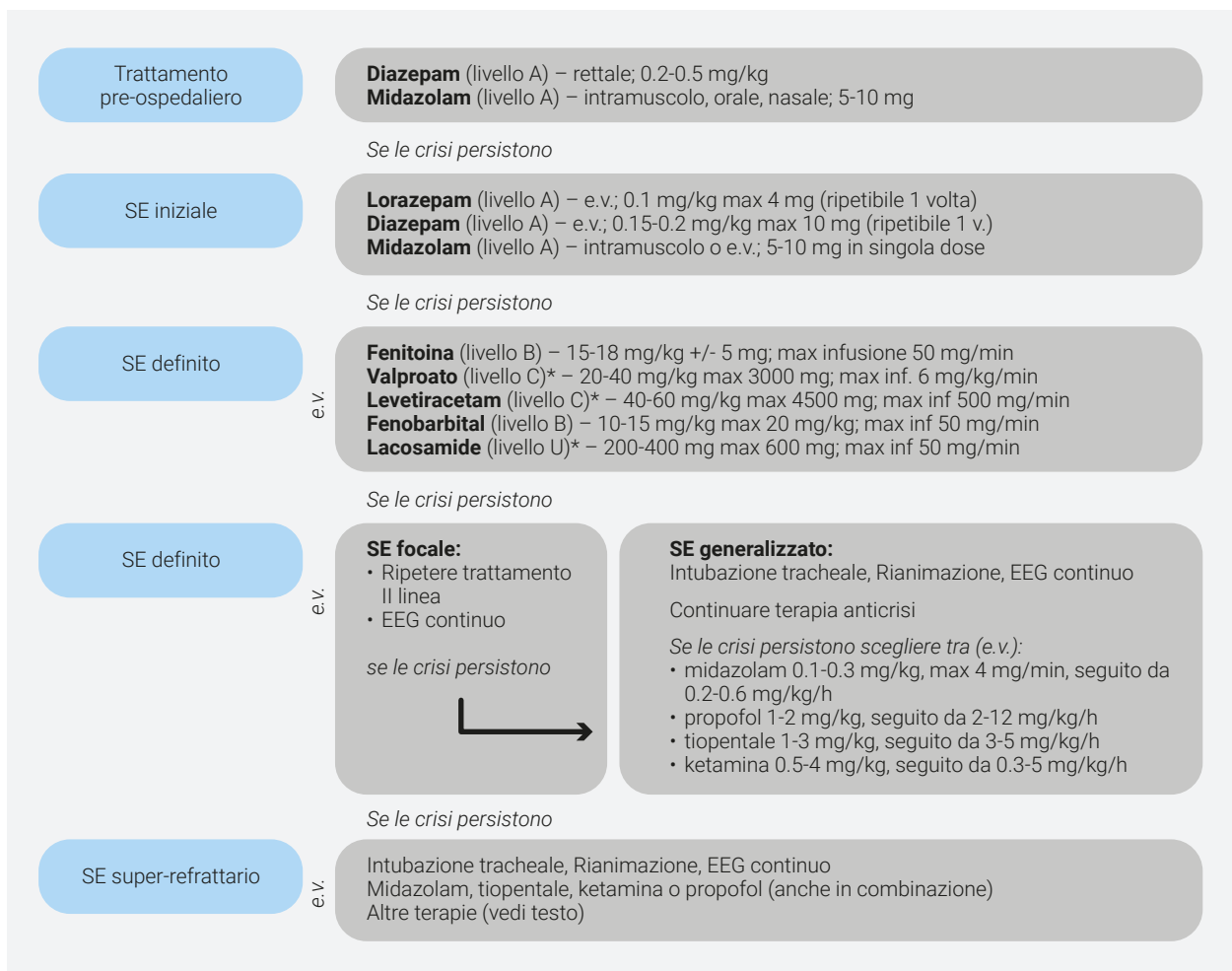


Figura 2. Trattamento dello stato epilettico nelle sue varie fasi cliniche (adattato da Minicucci et al. *Management of status epilepticus in adults. Position paper of the Italian League against Epilepsy.* Epilepsy Behav. 2020). *Indica i farmaci che in Italia non hanno la autorizzazione all'uso nello SE

Bibliografia

1. Seinfeld S, Goodkin HP, Shinnar S. Status Epilepticus. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016 Mar 1;6(3):a022830. doi: 10.1101/cshperspect.a022830. PMID: 26931807; PMCID: PMC4772080.
2. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, Shorvon S, Lowenstein DH. A definition and classification of status epilepticus—Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*. 2015 Oct;56(10):1515-23. doi: 10.1111/epi.13121. Epub 2015 Sep 4. PMID: 26336950.
3. Chamberlain JM, Okada P, Holsti M, Mahajan P, Brown KM, Vance C, Gonzalez V, Lichenstein R, Stanley R, Brousseau DC, Grubenhoff J, Zemek R, Johnson DW, Clemons TE, Baren J; Pediatric Emergency Care Applied Research Network (PECARN). Lorazepam vs diazepam for pediatric status epilepticus: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014 Apr 23;311(16):1652-60. doi: 10.1001/jama.2014.2625. PMID: 24756515.
4. Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, Collins JF, Colling C, Rowan AJ, Handforth A, Faught E, Calabrese VP, Uthman BM, Ramsay RE, Mamdani MB. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group. *N Engl J Med*. 1998 Sep 17;339(12):792-8. doi: 10.1056/NEJM199809173391202. PMID: 9738086.
5. Silbergleit R, Durkalski V, Lowenstein D, Conwit R, Pancioli A, Palesch Y, Barsan W; NETT Investigators. Intramuscular versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus. *N Engl J Med*. 2012 Feb 16;366(7):591-600. doi: 10.1056/NEJMoa1107494. PMID: 22335736; PMCID: PMC3307101.
6. https://www.lice.it/pdf/Buccolam_e_Barbesaclone_comunicato_23_09_20.pdf
7. Kienitz R, Kay L, Beuchat I, Gelhard S, von Brauchitsch S, Mann C, Lucaciu A, Schäfer JH, Siebenbrodt K, Zöllner JP, Schubert-Bast S, Rosenow F, Strzelczyk A, Willems LM. Benzodiazepines in the Management of Seizures and Status Epilepticus: A Review of Routes of Delivery, Pharmacokinetics, Efficacy, and Tolerability. *CNS Drugs*. 2022 Sep;36(9):951-975. doi: 10.1007/s40263-022-00940-2. Epub 2022 Aug 16. PMID: 35971024; PMCID: PMC9477921.
8. Chhabra R, Gupta R, Gupta LK. Intranasal midazolam versus intravenous/rectal benzodiazepines for acute seizure control in children: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Behav*. 2021 Dec;125:108390. doi: 10.1016/j.yebeh.2021.108390. Epub 2021 Nov 2. PMID: 34740090.
9. Minicucci F, Ferlisi M, Brigo F, Mecarelli O, Meletti S, Aguglia U, Michelucci R, Mastrangelo M, Specchio N, Sartori S, Tinuper P. Management of status epilepticus in adults. Position paper of the Italian League against Epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2020 Jan;102:106675. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.106675. Epub 2019 Nov 22. PMID: 31766004.
10. Trinka E, Kälviäinen R. 25 years of advances in the definition, classification and treatment of status epilepticus. *Seizure*. 2017 Jan;44:65-73. doi: 10.1016/j.seizure.2016.11.001. Epub 2016 Nov 14. PMID: 27890484.
11. Chamberlain JM, Kapur J, Shinnar S, Elm J, Holsti M, Babcock L, Rogers A, Barsan W, Cloyd J, Lowenstein D, Bleck TP, Conwit R, Meinzer C, Cock H, Fountain NB, Underwood E, Connor JT, Silbergleit R; Neurological Emergencies Treatment Trials; Pediatric Emergency Care Applied Research Network investigators. Efficacy of levetiracetam, fosphenytoin, and valproate for established status epilepticus by age group (ESETT): a double-blind, responsive-adaptive, randomised controlled trial. *Lancet*. 2020 Apr 11;395(10231):1217-1224. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30611-5. Epub 2020 Mar 20. PMID: 32203691; PMCID: PMC7241415.
12. Mayer SA, Claassen J, Lokin J, Mendelsohn F, Dennis LJ, Fitzsimmons BF. Refractory status epilepticus: frequency, risk factors, and impact on outcome. *Arch Neurol*. 2002 Feb;59(2):205-10. doi: 10.1001/archneur.59.2.205. PMID: 11843690.

© 2023 Clinical Practice
Registrazione del Tribunale di Milano n. 60 del 17.02.2019
BIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO MEDICO Anno V | n. 06 | 2023

Editore

Clinical Network Srl
Via Gallarate, 106
20151 Milano
Tel. +39 02 3669 2890
redazione@clinicalnetwork.it

Responsabile di redazione

Mauro Pignataro

Segreteria di redazione

Marta Agostani

Sono riservati all'Editore tutti i diritti di divulgazione, traduzione e riproduzione con ogni procedimento (Art. 13 L.d.A.). Copie per uso personale del lettore (per propri scopi di lettura, studio, consultazione) possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo del periodico, escluse le pagine pubblicitarie, dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dalla Legge n. 633 del 1941 e a seguito di specifica autorizzazione rilasciata dall'Editore. Tutte le figure e le tabelle sono tratte integralmente dalle fonti bibliografiche citate in didascalia e sono state modificate graficamente, a eccezione di quelle elaborate da dati tratti dalla fonte bibliografica citata. L'Editore è disponibile al riconoscimento dei diritti di copyright per qualsiasi immagine utilizzata della quale non si sia riusciti a ottenere l'autorizzazione alla riproduzione. L'Editore e il suo organico hanno posto la massima cura nella compilazione del contenuto di questa pubblicazione; tuttavia, declinano la responsabilità per ogni eventuale utilizzo della pubblicazione stessa e per eventuali errori, omissioni o inesattezze e per le conseguenze che da ciò possono derivare. Ogni prodotto menzionato deve essere utilizzato in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

ISSN 2785-0897 (Online)
ISSN 2785-3047 (Printed)