


## CAT DI REVISIONE SISTEMATICA 2017

**Quesito di trattamento:** Quali farmaci sono più sicuri ed efficaci nella gestione delle convulsioni tonico-cloniche acute e nello stato di male epilettico nei bambini?



**Fonte originale:** Appleton R, Macleod S, Martland T. Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Jul 16;(3):CD001905. doi: 10.1002/14651858.CD001905.pub2. Review.

**Autore, Anno:** Appleton R, 2008

 **Fonti dei dati:** Cochrane Epilepsy Group's Specialized Register (1st July 2007), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (The Cochrane Library Issue 3, 2007) e MEDLINE (1966 to July 2007).



**Selezione e accertamento degli studi:** Studi controllati e randomizzati o quasi-randomizzati che avevano comparato ogni farmaco anticonvulsivante per il trattamento di convulsioni acute tonico-cloniche incluso lo stato convulsivo epilettico nei bambini. Due autori indipendenti hanno valutato gli studi per i criteri di inclusione e per l'estrazione dei dati. Inoltre, sono stati contattati gli autori per ulteriori informazioni.



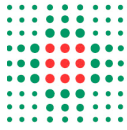
**Pazienti:** sono stati inclusi 4 studi per un totale di 382 partecipanti.



**Intervento e Comparazione:** Nei bambini che presentano una crisi convulsiva acuta, incluso lo status epilettico, vengono confrontati due trattamenti farmacologici diversi per valutarne l'efficacia e la sicurezza. I farmaci specifici comprendono le benzodiazepine (diazepam, lorazepam e midazolam), fenitoina, fenobarbitone e paraldeide. Inoltre, sono stati analizzati, dove possibile, diverse vie di somministrazione.

- Appleton 1995 confronta lorazepam (0,05 a 0,1 mg/kg) e diazepam (0,3-0,4 mg/kg) somministrati per via endovenosa o rettale, a seconda della facilità dell'accesso venoso. È stato stabilito che il farmaco anticonvulsivante oggetto di studio, viene considerato efficace se la convulsione cessa entro sette o otto minuti dalla somministrazione della prima dose. Se la convulsione non si fosse interrotta entro otto minuti, sarebbe stata somministrata una seconda dose di lorazepam o diazepam. Se questa persisteva allora sarebbe stato somministrato un'ulteriore anticonvulsivante, basato sul protocollo ospedaliero per la gestione dello stato convulsivo epilettico.

- Lahat 2000 confronta il midazolam intranasale (0,2 mg/kg) e il diazepam endovenoso (0,3 mg/kg). La cessazione della convulsione è stata stabilita entro 5 minuti dalla somministrazione del farmaco. Se la convulsione cessa tra 5 e 10 minuti il risultato viene identificato come ritardato, ma di successo. Le convulsioni che non cessano entro 10 minuti sono state trattate con diazepam per via endovenosa e poi fenobarbital secondo le linee guida locali.



- McIntyre 2005 confronta il midazolam buccale (circa 0,5 mg/kg) con il diazepam rettale (0,5 mg/kg). La cessazione della convulsione è stata stabilita entro 10 minuti dalla somministrazione farmacologica senza recidiva entro 1 ora e senza depressione respiratoria.

- Ahmad 2006 confronta il lorazepam intranasale (0.1mg/kg) e la paraldehyde intramuscolare (0.2mg/kg). La cessazione della convulsione è stata stabilita entro 10 minuti dalla somministrazione del farmaco. Per i bambini in cui la convulsione è proseguita oltre i 10 minuti è stato seguito il protocollo locale.

### **Outcome principale:**

- Valutare se la convulsione termina con il farmaco somministrato.
- Valutare se le convulsioni cessano entro 24 ore dalla fine della convulsione trattata.
- Valutare il bisogno di utilizzare farmaci aggiuntivi antiepilettici per terminare la convulsione.
- Valutare il tempo dalla somministrazione del farmaco anticonvulsivo alla cessazione della crisi.

**Outcomes secondari:** E' stata valutata l'incidenza degli eventi avversi specifici (depressione respiratoria/arresto; aritmia cardiaca; ipotensione e stravasi). Nonché, l'incidenza di accesso all'unità di terapia intensiva.

### **Risultati:**

**Esito trattamento lorazepam vs diazepam:** il lorazepam per via endovenosa è efficace quanto il diazepam per via endovenosa nel trattamento delle convulsioni tonico-cloniche acute, 19/27 (70%) rispetto a 22/34 (65%), RR 1,09 (IC 95%) 0,77-1,54), ha meno eventi avversi e il lorazepam rettale può essere più efficace del diazepam rettale, 6/6 contro 6/19 (31%), RR 3,17 (IC 95% da 1,63 a 6,14).

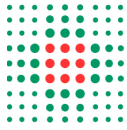
I tempi medi di arresto della convulsione sono stati molto simili nei due gruppi di trattamento: 29 secondi per il lorazepam per via endovenosa e 26 secondi per il gruppo diazepam per via endovenosa - e quasi identici per il lorazepam rettale (37 secondi) e diazepam rettale (38 secondi).

**Depressione respiratoria:** nessun paziente trattato con lorazepam è stato ricoverato in terapia intensiva a causa della depressione respiratoria. Tuttavia, 1 dei 19 (rettali) e 7 dei 34 partecipanti trattati con diazepam (endovenoso) sono stati ricoverati in terapia intensiva a causa della depressione respiratoria. Poiché nel gruppo di trattamento con lorazepam vi erano zero partecipanti, i limiti di confidenza non potevano essere calcolati. Un test di Fisher da questi dati ha dato un valore P di 0,01.

**Esito trattamento midazolam buccale vs diazepam rettale:** Il midazolam buccale controlla le convulsioni in 61/109 (56%) pazienti rispetto ai 30/110 (27%) episodi trattati con diazepam rettale, RR 2.05 (95% CI da 1.45 a 2.91). Il midazolam buccale è più efficace del diazepam rettale come farmaco di prima scelta nello stato convulsivo epilettico in età infantile dove l'accesso endovenoso non è disponibile/non è facilmente reperibile.

**Depressione respiratoria:** nel gruppo midazolam 5/109 (5%) hanno presentato depressione respiratoria (2 hanno richiesto intubazione e ventilazione) in contrasto con 7/110 (6%) nel gruppo del diazepam rettale (3 hanno richiesto intubazione e ventilazione).

**Utilizzo farmaci aggiuntivi antiepilettici:** del gruppo midazolam hanno richiesto lorazepam per via endovenosa per terminare la crisi convulsiva 36/109 contro 63/110, RR 0.58 (95% CI 0.42-0.79).



**Esito trattamento midazolam intranasale vs diazepam:** midazolam intranasale e diazepam per via endovenosa risultano altrettanto efficaci nelle convulsioni febbrili prolungate: 23/26 (88%) nel gruppo midazolam e 24/26 (92%) nel gruppo diazepam, RR 0.96 (95% CI 0,8-1,14).

Il tempo medio dall'arrivo in ospedale alla cessazione della convulsione è risultato più breve nel gruppo midazolam (6,1 minuti contro 8,0 minuti).

Il tempo di cessazione della convulsione dalla somministrazione dei farmaci è più breve nel gruppo diazepam (2,5 contro 3,1).

**Depressione respiratoria:** Nessun bambino in entrambi i gruppi ha avuto segni clinici di depressione respiratoria durante o nei 60 minuti successivi alla convulsione.

**Esito trattamento lorazepam intranasale vs paraldeide intramuscolare:** lorazepam intranasale e paraldeide intramuscolare sono ugualmente efficaci nella gestione delle convulsioni prolungate, con 60/80 (75%) nel gruppo lorazepam e 49/80 (61%) nel gruppo paraldeide intramuscolare.

Nessuna differenza significativa è stata riscontrata tra il trattamento in termini di recidiva entro 24 ore ed in termini di eventi cardiorespiratori clinicamente importanti.

**Utilizzo farmaci aggiuntivi antiepilettici:** 8/80 (10%) dei bambini nel gruppo lorazepam e 21/80 (26%) nel gruppo paraldeide hanno richiesto 2 o più dosi di anticonvulsivanti per terminare le crisi epilettiche (RR 0.38, 95% CI 0.18-0.81).

### Conclusioni:

Questa revisione fornisce prove per sostenere l'uso di lorazepam per via endovenosa nella gestione delle convulsioni tonico-cloniche acute nell'infanzia. È efficace e più sicuro del diazepam per via endovenosa nel trattamento delle convulsioni tonico-cloniche acute e dello stato epilettico nei bambini. I bambini che ricevono lorazepam per via endovenosa hanno meno probabilità di richiedere ulteriori farmaci anti-convulsivi; presentare una depressione respiratoria e richiedere l'accesso in una unità di terapia intensiva pediatrica.

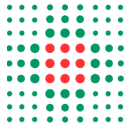
Lo studio fornisce anche prove per sostenere l'uso del midazolam buccale come trattamento di prima scelta in una convulsione tonico-clonica acuta e nello stato di male epilettico convulsivo nell'infanzia in cui l'accesso per via endovenosa non è disponibile.

Il lorazepam intranasale è più efficace, più sicuro e meno costoso della paraldeide intramuscolare nel trattamento delle convulsioni tonico-cloniche acute nell'infanzia.

Ci sono evidenze contrastanti sulla sicurezza delle benzodiazepine nei bambini con crisi tonico-cloniche acute di qualsiasi eziologia. In due degli studi (Lahat 2000, Ahmad 2006), la depressione respiratoria non è stata segnalata dopo somministrazione di midazolam nasale, diazepam intravenoso e lorazepam nasale. Nel primo studio (Appleton 1995), 7/34 (21%) dei pazienti trattati con diazepam per via endovenosa ha mostrato evidenza di depressione respiratoria, con ricovero in terapia intensiva, contro 1/27 (4%) trattati con lorazepam per via endovenosa. McIntyre 2005 ha riportato un'incidenza di depressione respiratoria del 5% e del 6% per il midazolam buccale e diazepam rettale. La discrepanza tra gli incidenti della depressione respiratoria in questi studi può in parte riflettere l'inclusione di bambini che avevano ricevuto benzodiazepine prima dell'accesso in ospedale; tali pazienti sono stati esclusi dagli studi di Lahat 2000 e Ahmad 2006.

### Commento:

La qualità della metodologia dello studio di Appleton 1995 può essere criticata. Lo studio non è adeguatamente randomizzato ed è scomposto; la popolazione oggetto di studio è piccola e ci sono



Policlinico S. Orsola-Malpighi

notevoli differenze nelle dimensioni dei due gruppi di trattamento (lorazepam 33 partecipanti e diazepam 53 partecipanti). C'è stata una discrepanza ancora maggiore nei bambini che hanno ricevuto il farmaco attraverso la somministrazione rettale - lorazepam rettale (6 bambini) contro diazepam rettale (19 bambini). Ciò può essere dovuto all'incertezza clinica circa l'uso del lorazepam rettale in quanto non viene utilizzato nella pratica clinica di routine. Infine, c'è un numero relativamente elevato di violatori di protocollo (16 di 102 bambini, ossia il 16% della popolazione totale di studio) e questi violatori sono stati esclusi dalle analisi.

La metodologia dello studio Lahat 2000 è robusta. La randomizzazione è adeguata e simile in entrambi i gruppi. Inoltre, questo studio valuta un sottogruppo specifico di bambini con convulsioni febbrili prolungate. Questo è importante in quanto l'eziologia delle crisi epilettiche varia in tutte le fasce d'età durante l'infanzia e quindi può influenzare i risultati. Lo studio non è in cieco.

Lo studio McIntyre 2005 individua differenze clinicamente importanti tra i gruppi di studio. C'è un piccolo numero di violatori del protocollo (4/231, 1,7% di tutti gli episodi). Lo studio non è in cieco, questo può essere criticato, ma gli autori lo riconoscono nel documento e ritengono inadeguata l'eventuale somministrazione di un placebo, in una situazione di emergenza.

Il quarto studio (Ahmad 2006) è adeguatamente randomizzato e non è cieco.

Ci sono anche significative differenze nelle popolazioni di studio tra i diversi trial.

Lo studio di Lahat 2000 esamina un gruppo molto specifico di bambini con solo convulsioni febbrili prolungate, lo studio di Ahmad 2006 ha studiato bambini con convulsioni sintomatiche principalmente acute, solitamente a causa delle infezioni del SNC e gli studi di McIntyre 2005 e Appleton 1995 hanno valutato un gruppo di bambini con convulsioni con una varietà di eziologie sottostanti che probabilmente riflette in modo più accurato la vita reale.

Anche se tre ulteriori studi sono stati implementati in questo aggiornamento, nel complesso rimane una scarsa disponibilità di dati disponibili sulla gestione farmacologica delle crisi tonico-cloniche acute nell'infanzia.

**Autore:** Emanuela Bruno, infermiera - [emanuela.bruno@aosp.bo.it](mailto:emanuela.bruno@aosp.bo.it)

U.O. Pediatria d'urgenza - Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna Policlinico S.Orsola-Malpighi.