



GIUGNO 2022

GIUNGO CONFERME DA TRE RCT SU AMPIE CASISTICHE PEDIATRICHE RIGUARDO L'UTILIZZO ALTERNATIVO DEL LEVETIRACETAM E DELLA FENITOINA NELLO STATO DI MALE EPILETTICO REFRAATTARIO AL TRATTAMENTO DI PRIMA LINEA.

**Andrea Miceli<sup>1-2</sup>, Erica Passini<sup>1</sup>, Battista Guidi<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> U.O.C. Pediatria ospedaliera e territoriale, Ospedale e Distretto di Pavullo, AUSL Modena

<sup>2</sup> Scuola di specializzazione in Pediatria, Università di Modena e Reggio Emilia, AUSL Modena

### Lo stato attuale

Lo stato di male epilettico rappresenta l'emergenza neurologica pediatrica più comune e una delle prime cause di ricovero in ambiente intensivo. La mortalità non è elevata, ma le conseguenze a lungo termine si presentano in più del 20% dei casi, fra cui disabilità neuromotoria, intellettiva, epilessia strutturata e farmacoresistente; il rischio aumenta all'aumentare della durata dello stato epilettico non interrotto.

**Fenitoina** (in Europa) e **Fosfenitoina** (in USA) **rappresentano l'attuale terapia di seconda linea** in corso di stato epilettico refrattario al trattamento di prima linea con due dosi efficaci di Benzodiazepine (Midazolam, Diazepam, Lorazepam), sebbene le attuali linee guida si fondino principalmente su studi retrospettivi condotti su piccoli campioni e su casistiche inclusive di popolazione adulta.

La Fenitoina somministrata al dosaggio di 20 mg/kg presenta una maneggevolezza non eccellente, dovendo essere infusa lentamente (almeno 20 minuti) ed ha un profilo di sicurezza poco rassicurante, annoverando fra gli effetti secondari l'ipotensione severa, le aritmie cardiache, l'epatotossicità, i danni da stravasamento, la pancitopenia.

### Gli ultimi studi

Fra il 2019 e il 2020 sono stati finalmente pubblicati i risultati di tre RCT, multicentrici, condotti su ampie casistiche pediatriche (dalla prima infanzia all'adolescenza).

Lo studio EcLiPSE (UK) con 286 bambini trattati, lo studio ConSEPT (Australia e Nuova Zelanda) con 233 bambini trattati, lo studio ESETT (USA) con 225 bambini trattati hanno indagato l'efficacia nell'interruzione dello stato epilettico, l'insorgenza di effetti indesiderati e l'outcome.

**I pazienti sono stati randomizzati per il trattamento con Fenitoina (o Fosfenitoina) e Levetiracetam;** quest'ultimo al dosaggio di 40 mg/kg nei primi due studi, di 60 mg/kg nello studio condotto in USA, in singola dose.

Il Levetiracetam presenta un profilo di sicurezza migliore, l'agitazione è l'effetto secondario maggiormente riportato, può essere infuso più velocemente, ha maggiore compatibilità con altri farmaci somministrati nella stessa via, ha minori interazioni farmacologiche; di contro l'assorbimento a livello del SNC è più lento e non c'era fino ad ora una casistica di rilievo sul suo utilizzo in acuto.

### **Risultati**

**Tutti e tre gli RCT concordano sui risultati, ovvero sull'efficacia, che risulta sovrapponibile fra Fenitoina/Fosfenitoina e Levetiracetam e che si attesta fra il 50% e il 60% entro un'ora dalla somministrazione,** e sulla comparsa di effetti secondari avversi gravi, che risultano rari per entrambi i farmaci. Infatti soltanto nello studio britannico EcLiPSE è emerso un episodio isolato di grave ipotensione non fatale correlata all'utilizzo di Fenitoina.

Nello studio statunitense, che ha comparato Fosfenitoina e Levetiracetam, è emerso un aumentato ricorso all'intubazione nel gruppo dei trattati con Fosfenitoina, ma ciò non si accompagnava a una diversa incidenza di condizioni che spiegassero la necessità di tale pratica, come maggiore incidenza di depressione respiratoria, riduzione livello di coscienza, prolungamento dei tempi di permanenza in ambiente intensivo, ecc., per cui tale differenza nello studio è risultata difficilmente spiegabile e correlabile all'utilizzo di un farmaco piuttosto che dell'altro.

### **In conclusione**

Dall'esperienza su oltre 700 bambini randomizzati per l'uso di Fenitoina/Fosfenitoina e Levetiracetam nel trattamento di seconda linea nello stato di male epilettico **si è rilevata una sostanziale equivalenza fra i due farmaci se somministrati correttamente. L'efficacia per entrambi non è massima, pertanto rimane l'indicazione in caso di persistenza della condizione di tentare con il farmaco alternativo o in alternativa di preparare l'eventuale sedazione profonda con l'assistenza di personale esperto.**

## Bibliografia:

*Chamberlain JM, Kapur J, Shinnar S, Elm J, Holsti M, Babcock L, et al.*  
**Efficacy of levetiracetam, fosphenytoin, and valproate for established status epilepticus by age group (ESETT): a double-blind, responsive-adaptive, randomised controlled trial.**

*The Lancet. aprile 2020;395(10231):1217–24.*

[Leggi l'articolo \(FREE\)](#)

*Dalziel SR, Borland ML, Furyk J, Bonisch M, Neutze J, Donath S, et al.*  
**Levetiracetam versus phenytoin for second-line treatment of convulsive status epilepticus in children (ConSEPT): an open-label, multicentre, randomised controlled trial.**

*The Lancet. maggio 2019;393(10186):2135–45*

[Leggi l'articolo](#)

*Lyttle MD, Rainford NEA, Gamble C, Messahel S, Humphreys A, Hickey H, et al.*

**Levetiracetam versus phenytoin for second-line treatment of paediatric convulsive status epilepticus (EcLiPSE): a multicentre, open-label, randomised trial.**

*The Lancet. maggio 2019;393(10186):2125–34.*

[Leggi l'articolo \(FREE\)](#)