

# EFFICACIA E SICUREZZA DELLA KETAMINA NELLO STATO DI MALE EPILETTICO CONVULSIVO REFRATTARIO IN ETÀ PEDIATRICA

*Efficacy and safety of ketamine in refractory convulsive status epilepticus in children*

L. Ilvento<sup>1</sup>, A. Rosati<sup>1</sup>, M. L'Erario<sup>2</sup>, L. Mirabile<sup>2</sup>, R. Guerrini<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Clinica Neurologica Pediatrica; <sup>2</sup> Unità di anestesia e rianimazione, Azienda Ospedaliero-Universitaria A. Meyer, Firenze

## RIASSUNTO

**Obiettivi.** Valutare l'efficacia e la sicurezza della ketamina (KE) nel trattamento dello stato di male epilettico convulsivo refrattario (SECR) in età pediatrica.

**Metodi.** Da novembre 2009 è in vigore presso il nostro Ospedale un protocollo che prevede la somministrazione di KE nei pazienti con SECR. Il farmaco viene somministrato per via endovenosa e sotto monitoraggio video-EEG.

**Risultati.** Da novembre 2009 a settembre 2014, 13 bambini (7 femmine; età compresa tra 2 mesi e 10 anni e 5 mesi) sono stati trattati con KE e cinque di essi sono stati trattati due volte per due distinti episodi di SECR per un totale di 18 trattamenti. La maggior parte degli SECR era di tipo generalizzato (14/18 episodi) e la causa più frequente era quella malformativa (4/13 pazienti). La KE è stata somministrata da un minimo di 2 ore ad un massimo di 17 giorni, a dosaggi variabili da 7 a 60 mcg/kg/min, determinando la risoluzione dello SECR in 13/18 episodi. Nella maggior parte degli SECR in cui la KE si è dimostrata efficace (9/13) abbiamo osservato un pattern di suppression-burst già dopo il bolo iniziale di 3 mg/kg. Tre pazienti hanno ricevuto la KE prima degli anestetici convenzionali, evitando così l'intubazione endotracheale.

**Conclusioni.** La KE rappresenta una potenziale valida alternativa agli anestetici convenzionali nel trattamento dello SECR, offrendo la possibilità di evitare l'intubazione endotracheale, che notoriamente peggiora la prognosi.

## SUMMARY

**Objectives.** To evaluate the efficacy and safety of ketamine (KE) in refractory convulsive status epilepticus (RCSE) in children.

**Methods.** Since November 2009 we adopted a protocol including the use of intravenous KE in RCSE patients with continuous video-EEG monitoring.

**Results.** From November 2009 to September 2014, 13 children (7 females; age: 2 months - 10 years and 5 months) received KE. Five of them were treated twice for two distinct RCSE episodes for a total of 18 treatments. Most of the RCSEs were generalized (14/18) and the most frequent etiology was a cerebral malformation (4/13 children). KE was administered from a minimum of 2 hours to a maximum of 17 days, at doses ranging from 7 to 60 mcg/kg/min, obtaining a resolution of the RCSE in 13/18 episodes. A suppression-burst pattern was observed after the initial bolus of 3 mg/kg in the majority of the responder RCSE episodes (9/13). Three patients received KE before than conventional anaesthetics, thus avoiding endotracheal intubation.

**Conclusions.** KE represents a potential alternative to conventional anaesthetics in the treatment of RCSE offering the possibility to avoid endotracheal intubation, which notoriously worsens prognosis.

## INTRODUZIONE

Lo stato di male epilettico convulsivo rappresenta un'emergenza neurologica caratterizzata da crisi di durata superiore a 30 minuti o dal ripetersi delle stesse per oltre 30 minuti senza che vi sia un completo recupero della coscienza tra una crisi e l'altra<sup>1</sup>. Lo stato di male epilettico viene definito "refrattario" quando le crisi hanno durata superiore a 60 minuti e/o non sono

controllabili mediante la somministrazione endovenosa di farmaci di prima (benzodiazepine, quali diazepam, midazolam e lorazepam) e seconda (midazolam in infusione continua a dosi non anestetiche, fenitoina e fenobarbitale) linea<sup>2</sup>. In questi casi il trattamento dello stato di male epilettico richiede il trasferimento in reparti di terapia intensiva e l'impiego di farmaci anestetici. Di recente è stata introdotta la definizione di "stato di male super-refrattario" ad indicare la con-

### PAROLE CHIAVE

Ketamina - Stato di male epilettico - Stato di male epilettico refrattario - Anestetici convenzionali

### KEY WORDS

Ketamine - Status epilepticus - Refractory status epilepticus - Conventional anaesthetics

dizione in cui lo stato di male si protrae per più di 24 ore o si ripresenta alla riduzione o sospensione della terapia anestetica<sup>2</sup>. Nonostante le migliori strategie terapeutiche, esiti neurologici sono riportati in più del 50% dei bambini con stato di male epilettico convulsivo refrattario (SECR)<sup>3</sup>. La mortalità oscilla tra il 2,7 e il 5,2%, aumentando fino al 5-8% se si prendono in considerazione le sole casistiche delle Unità di terapia intensiva<sup>3,4</sup>. In età pediatrica sono disponibili solo pochi studi, e ancora meno studi randomizzati, che supportano l'uso preferenziale e sequenziale di una molecola rispetto ad un'altra nel trattamento dello stato epilettico<sup>2,5,6</sup>. I farmaci di III linea utilizzati in età pediatrica nel trattamento dello SECR sono soprattutto il midazolam (MDZ) a dosi anestetiche ed il tiopentale sodico (TPS), poiché l'alto rischio di "Propofol infusion syndrome" rappresenta spesso una limitazione all'uso del propofol (PR)<sup>6</sup>, frequente invece in età adulta. La somministrazione per via endovenosa degli anestetici convenzionali (TPS e PR) è spesso associata a ipotensione, depressione miocardica, bassa gittata cardiaca e necessità di ricorrere all'intubazione endotracheale. La ketamina (KE) è un anestetico non convenzionale con azione di antagonista selettivo dei recettori NMDA del glutammato, per la quale esiste una crescente letteratura a favore della sua efficacia nello SECR<sup>7,8</sup>.

Sulla scorta dei dati clinici e sperimentali già esistenti in letteratura abbiamo quindi adottato presso il nostro ospedale un protocollo di trattamento dello SECR che prevede l'uso della KE in caso di inefficacia degli anestetici convenzionali. In questo lavoro riportiamo la nostra casistica di pazienti con SECR trattati con KE, già oggetto in parte di una precedente pubblicazione<sup>7</sup>.

## METODI

Da novembre 2009 è in vigore presso l'AOU Meyer un protocollo per il trattamento dello SECR che include l'uso di KE per via endovenosa. Il protocollo consiste nella somministrazione di due boli e.v. di KE alla dose di 2-3 mg/kg, a distanza di circa cinque minuti l'uno dall'altro, immediatamente seguiti dall'infusione continua di 10 mcg/kg/min. Sulla base della risposta clinico-elettroencefalografica, la dose viene aumentata ogni 10 minuti circa, con incrementi di 2-10 mcg/

kg/min, fino ad un massimo di 60 mcg/kg/min. È prevista la concomitante somministrazione di MDZ a 2 mcg/kg/min per prevenire eventuali reazioni psicomimetiche. L'obiettivo primario di efficacia è misurato in termini di risoluzione clinico-elettroencefalografica dello SECR. Nei pazienti trattati secondo protocollo sono state analizzate le seguenti variabili: età al momento della diagnosi, sesso, tipo (focale o generalizzato) di SECR, durata della SE, eziologia, caratteristiche EEGrafiche prima, durante e alla sospensione della KE, dose infusione massima di KE, tipo, dosaggio e ordine di somministrazione dei farmaci antiepilettici di I, II e III linea, e comparsa di eventi avversi.

## RISULTATI

Dal novembre 2009 al settembre 2014, 66 pazienti sono stati ricoverati presso la Clinica Neurologica dell'AOU Meyer per stato epilettico e 29 di loro sono stati trasferiti in Terapia Intensiva per l'insorgenza di uno SECR. La KE è stata utilizzata in 13 pazienti (7 femmine) con SECR e 5 di loro sono stati trattati 2 volte per due distinti episodi di SECR per un totale di 18 trattamenti (Tab. I). In 3 casi la KE è stata somministrata con successo prima degli anestetici convenzionali, evitando così l'intubazione endotracheale. Undici dei 13 pazienti avevano una storia nota di epilessia e 7 dei 13 avevano già presentato stati di male epilettici in precedenza. L'età dei pazienti al momento del trattamento variava da 2 mesi a 10 anni e 5 mesi. La maggior parte degli SECR era di tipo generalizzato (14/18 episodi) e la causa più frequente era quella malformativa (4/13 pazienti). In 9 casi, lo SECR ha avuto una durata superiore alle 24 ore, con una mediana di 6 giorni (media  $8,5 \pm 7,5$ ; range 2 ore - 26 giorni). Il primo trattamento dello stato epilettico ha avuto inizio entro una media di 15 minuti dall'esordio (range 10 - 45 min). La KE è stata somministrata entro un tempo mediano di 6 giorni dall'esordio dello stato epilettico (media  $7,7 \pm 7,5$  giorni; range 2 ore - 26 giorni). La dose mediana di KE è stata di 40 mcg/kg/min (media  $36,5 \pm 18,6$  mcg/kg/min; range 7 - 60 mcg/kg/min). In 15/18 trattamenti la KE è stata somministrata dopo il fallimento di altri farmaci di III linea: MDZ, 8 pz (media  $3,2 \pm 1,9$  mcg/kg/min; mediana 3 mcg/kg/min); PR, 4 pz (media

4,1 ± 1,8 mg/kg/h; mediana 4,5 mg/kg/h); TPS, 4 pz (media 7,8 ± 3,7 mg/kg/h; mediana 9 mg/kg/h). L'utilizzo di KE ha portato alla risoluzione dello SECR nel 72% dei casi (13/18 trattamenti), associata in 9 episodi alla comparsa di un pattern elettroencefalografico di suppression burst. Nei restanti 4 episodi la risoluzione dello SECR è stata ottenuta attraverso la comparsa di attività delta diffusa in assenza di periodismi e una progressiva rapida riduzione della frequenza delle crisi (massimo 8 al giorno). La durata mediana della somministrazione di KE è stata di 6 giorni (media 6,7 ± 4,5 giorni, range 3 - 17 giorni). Nei 3 bambini (1 femmina, range di età 6 m - 3 aa 3 m) in cui la KE è stata somministrata

con successo evitando l'intubazione endotracheale, la dose massima infusione è stata di 30 mcg/kg/min (7 - 30 mcg/kg/min) per un tempo massimo di 5 giorni (range 1 - 5 giorni, mediana 2 giorni). Unico evento avverso documentato in tutti i pazienti è stato un minimo aumento della salivazione. Un transitorio, lieve aumento degli enzimi epatici si è inoltre verificato in 4 pazienti, che assumevano tutti fenobarbitale in associazione. In 2 dei 5 episodi di SECR (4 pazienti, di cui uno trattato due volte per 2 diversi episodi) in cui la KE è stata inefficace, la risoluzione dello SE convulsivo super-refrattario è stata ottenuta solo dopo trattamento chirurgico della nota lesione displasica corticale (2 pazienti di 6 m e 7 aa e 9 m, rispettiva-

**TAB. I.** Dati clinici, demografici ed EEGrafici di 13 pazienti con stato di male epilettico convulsivo refrattario trattati con ketamina.

N	Sesso	Età	Storia di epilessia	E.O.N.	Diagnosi	Eziologia	Tipo di crisi durante SE	Dose KE (gamma/Kg/min)	EEG dopo KE
1 <sup>a</sup>	F	2 m	Si	RM, tetraparesi	EE	Sconosciuta	Focale, My	40	SB
1 <sup>b</sup>	F	1 aa 3 m	Si	RM, tetraparesi	EE	Sconosciuta	Focale +/- SG	40	Attività delta diffusa
2 <sup>a</sup>	F	16 m	Si	RM, tetraparesi	EE	Sconosciuta	My	27	SB
2 <sup>b</sup>	F	26 m	Si	RM, tetraparesi	EE	Sconosciuta	My, Focale +/- SG	55	SB
3 <sup>a</sup>	F	26 m	Si	RM, tetraparesi	EE	Sconosciuta	Focale +/- SG	20	SB
3 <sup>b</sup>	F	3 aa 4 m	Si	RM, tetraparesi	EE	Sconosciuta	Focale +/- SG	30	SB
4	F	2 aa 6 m	Si	RM, tetraparesi	EE	Sindrome Rett	Focale, My, GC	50	SB
5 <sup>a</sup>	M	4 aa 8 m	Si	RM, tetraparesi	EE	Sconosciuta	Focale, My, GC	10	SB transitorio
5 <sup>b</sup>	M	7 aa	Si	RM, tetraparesi	EE	Sconosciuta	Focale, My, GC	30	Attività delta diffusa
6	M	5 aa	Si	RM, emiplegia	EE	MELAS	Focale +/- SG	40	Attività delta diffusa
7	F	7 aa 9 m	Si	Normale	EF	Malformativa	Focale	10	Nessuna modifica
8 <sup>a</sup>	F	8 aa 2 m	Si	Stato vegetativo	EF	Malformativa	Focale +/- SG	60	Nessuna modifica
8 <sup>b</sup>	F	10 aa 2 m	Si	Stato vegetativo	EF	Malformativa	Focale +/- SG	50	Nessuna modifica
9	M	9 aa 7 m	No	Normale	FIRES	Indefinita	Focale +/- SG	40	SB
10	M	10 aa 5 m	No	Normale	FIRES	Indefinita	Focale +/- SG	60	SB
11 <sup>*</sup>	F	6 m	Si	RM, emiparesi	EE	Malformativa	Focale +/- SG	30	SB transitorio
12 <sup>*</sup>	M	3 aa 3 m	Si	RM, tetraparesi	EE	Malformativa	Focale +/- SG	7	Attività delta diffusa
13 <sup>*</sup>	M	4m	Si	RM, tetraparesi	EE	Sconosciuta	Focale, My	20	SB

Legenda: <sup>a</sup>, primo trattamento con KE; <sup>b</sup>, secondo trattamento con KE; \*, paziente non intubato; SE, stato epilettico; F, femmina; M, maschio; RM, ritardo mentale; EE, encefalopatia epilettica; EF, epilessia focale; FIRES, febrile infection-related epilepsy syndrome; MELAS, encefalo-miopia mitocondriale, acidosi lattica ed episodi stroke-like; My, crisi miocloniche; SG, secondaria generalizzazione; GC, convulsioni generalizzate; SB, suppression burst.

mente). Sei pazienti hanno effettuato una risonanza magnetica cerebrale di controllo a distanza di 3 - 12 mesi (mediana 6,5 mesi) dal trattamento con KE. In 2 pazienti, entrambi con una malattia progressiva non nota, è stato documentato un aumento della preesistente atrofia cerebrale, che abbiamo attribuito alla loro condizione di base; 2 pazienti con encefalite autoimmune inquadrabile come FIRES (Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome) hanno mostrato una lieve atrofia temporale bilaterale, solitamente riscontrabile in tale condizione, e nei restanti 2 casi non è stata osservata alcuna modifica del precedente quadro neuroradiologico.

## DISCUSSIONE

Nella nostra esperienza la KE è efficace, sicura e ben tollerata nel trattamento dello SECR in età pediatrica. In 13 dei 18 episodi di SECR (72%) abbiamo ottenuto la risoluzione dello stato epilettico con minimi effetti avversi e in 3 pazienti la KE ha permesso di evitare l'intubazione endotracheale. Inoltre, in 2 dei 5 casi in cui il farmaco non è stato efficace, la risoluzione dello SECR, dopo il fallimento anche degli anestetici convenzionali, è stata ottenuta solo con la terapia chirurgica.

Gli anestetici convenzionali comunemente utilizzati nel trattamento dello SECR sono il MDZ ad alte dosi (dosi anestetiche), il PR e il TPS a dosaggi tali da richiedere l'intubazione endotracheale<sup>9</sup> che, come noto, rappresenta un fattore prognostico negativo di morbilità e mortalità non solo nei pazienti con stato epilettico<sup>10</sup>. L'inefficacia degli anestetici convenzionali, tutti con azione GABAergica, nel trattamento dello SECR potrebbe essere spiegata dai meccanismi fisiopatologici alla base della refrattarietà<sup>11 12</sup>. Modelli sperimentali suggeriscono che, a seguito del ripetersi delle crisi epilettiche, i recettori dell'acido  $\gamma$ -aminobutirrico vengono internalizzati in vescicole rivestite da clatrina, mentre quelli NMDA del glutammato vengono mobilitati attraverso la membrana e maggiormente espressi. Tale ipotesi del "recettor-trafficking" sarebbe quindi alla base della riduzione del controllo inibitorio, conseguente alla minor espressione dei recettori GABAergici, e dell'aumento dell'eccitabilità neuronale, secondario all'aumentata espressione dei recettori

NMDA-glutamatergici<sup>11 12</sup>. La KE è un anestetico non convenzionale che agisce come antagonista selettivo dei recettori NMDA del glutammato, presentando quindi potenziali effetti antiepilettici e neuroprotettivi<sup>8 13</sup>. Rispetto agli anestetici convenzionali, inoltre, la KE presenta, per i suoi effetti simpatico-mimetici, minor rischio ipotensivo e di depressione respiratoria e la possibilità di evitare, rispettivamente, l'uso di amine e il ricorso all'intubazione endotracheale che, come noto, rappresenta un fattore prognostico negativo di morbilità e mortalità<sup>10</sup>. Il rischio di effetti psicomimetici da KE, meno frequente in età pediatrica rispetto agli adulti, appare limitato dall'uso di benzodiazepine in *add-on*. Tutti i nostri pazienti sono stati trattati con MDZ in *add-on* e in nessun caso abbiamo osservato effetti psicomimetici, mentre in tutti i casi si è assistito alla comparsa di lieve scialorrea già dopo il bolo iniziale di KE, effetto collaterale, quest'ultimo, comune ad entrambi i farmaci. Esiste una crescente e recente letteratura che attribuisce alla KE effetti neuroprotettivi, differentemente dalle iniziali ipotesi di neurotossicità del farmaco<sup>13</sup>. Nella nostra esperienza, l'aumento dell'atrofia corticale, documentato in 4 dei 6 pazienti che hanno eseguito una RM encefalo dopo il trattamento con KE, appare infatti più verosimilmente riconducibile alla patologia sottostante.

Sono quindi auspicabili studi randomizzati controllati che mettano a confronto i trattamenti standard di III linea dello SECR e la KE, che potrebbe essere presa in considerazione anche prima degli anestetici convenzionali, vista la possibilità di evitare l'intubazione endotracheale, noto fattore prognostico negativo di morbilità e mortalità<sup>9 10</sup>.

## Bibliografia

- 1 Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Proposal for revised clinical and electrographic classification of epileptic seizures*. *Epilepsia* 1981;22:489-501.
- 2 Shorvon SD, Ferlisi M. *The treatment of super-refractory status epilepticus: a critical review of available therapies and a clinical treatment protocol*. *Brain* 2011;134:2802-18.
- 3 Raspall-Chaure M, Chin RF, Neville BG, et al. *Outcome of pediatric convulsive status epilepticus: a systematic review*. *Lancet Neurol* 2006;5:769-79.

- <sup>4</sup> Chin RF, Neville BG, Peckham C, et al. *Incidence, cause and short-term outcome of convulsive status epilepticus in childhood: prospective population-based study*. Lancet 2006;368:222-31.
- <sup>5</sup> Sofou K, Kristjansdóttir R, Papachatzakis N, et al. *Management of prolonged seizures and status epilepticus in childhood: a systematic review*. J Child Neurol 2009;24:918-26.
- <sup>6</sup> Abend NS, Duglas DT. *Treatment of refractory status epilepticus. Literature review and a proposed protocol*. Pediatric neurology 2008;38:377-80.
- <sup>7</sup> Rosati A, L'Erario M, Ilvento L, et al. *Efficacy and safety of ketamine in refractory status epilepticus children*. Neurology 2012;79:2355-8.
- <sup>8</sup> Zeiler FA, Teitelbaum J, Gillman LM, et al. *NMDA Antagonists for Refractory seizures*. Neurocrit Care 2014;20:502-13.
- <sup>9</sup> Schmutzhard E, Pfausler B. *Complications of the management of status epilepticus in the intensive care unit*. Epilepsia 2011;52(suppl 8):39-41.
- <sup>10</sup> Griesdale DE, Bosma TL, Kurth T, et al. *Complications of endotracheal intubation in the critically ill*. Int Care Med 2008;34:1835-42.
- <sup>11</sup> Wasterlain CG, Chen JW. *Mechanistic and pharmacologic aspects of status epilepticus and its treatment with new anti-epileptic drugs*. Epilepsia 2008;49(suppl 9):63-73.
- <sup>12</sup> Naylor DE. *Glutamate and GABA in the balance: convergent pathways sustain seizures during status epilepticus*. Epilepsia 2010;5(suppl 3):106-9.
- <sup>13</sup> Shibuta S, Varathan S, Mashimo T. *Ketamine and thiopental sodium: individual and combined neuroprotective effects on cortical cultures exposed to NMDA or nitric oxide*. Br J Anaesth 2006;97:517-24.

**CORRISPONDENZA**

Renzo Guerrini, Clinica Neurologica Pediatrica, Azienda Ospedaliero-Universitaria A. Meyer, viale Pieraccini 24, 50139 Firenze - Tel. +39 055 5662573 - Fax +39 055 5662329 - E-mail: r.guerrini@meyer.it