

TRATTAMENTO DELLO STATO EPILETTICO NELL'ADULTO LINEE GUIDA DELLA LEGA ITALIANA CONTRO L'EPILESSIA

Fabio Minicucci*, Giancarlo Muscas°, Emilio Perucca^, Giuseppe Capovilla§, Federico Vigevano#
and Paolo Tinuper**

Neurofisiologia Clinica, Ospedale San Raffaele, Milano, °Centro per l'Epilessia, Dipartimento di Neurologia, Ospedale Careggi, Firenze ^Istituto di Neurologia, IRCCS C. Fondazione Mondino e Unità di Farmacologia Clinica, Università di Pavia, §Dipartimento di Neuropsichiatria Infantile, Ospedale C. Poma, Mantova, #Divisione di Neurologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma e **Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università di Bologna

Parole chiave: Stato epilettico, epilessia, trattamento, farmaci antiepilettici, linee guida, Lega Italiana Contro l'Epilessia

Fabio Minicucci
Servizio di Neurofisiologia, Ospedale San Raffaele
Via Olgettina, 60
20132 Milano, Italy
Tel: +39 02 2643 3134
Fax: +39 02 2643 3085
e-mail: minicucci.fabio@hsr.it

ABSTRACT

Lo stato epilettico (SE) è un'emergenza che può condurre ad una significativa morbilità e mortalità e richiede una diagnosi ed un trattamento immediati. Lo SE si distingue in generalizzato o parziale in base alle sue manifestazioni elettrocliniche. Le linee guida per la gestione dello SE elaborate dalla LICE distinguono inoltre tre differenti stadi di SE (iniziale, definito e refrattario), sulla base del tempo intercorso dall'esordio dello stato e della responsività ai farmaci somministrati. Il trattamento dovrebbe essere iniziato il prima possibile, in particolare nello SE generalizzato convulsivo e dovrebbe prevedere alcune misure generali di supporto alle funzioni vitali, farmaci per controllare l'attività epilettica e, laddove possibile, il trattamento della sottostante patologia alla base dello SE. Le benzodiazepine rappresentano i farmaci di prima scelta e generalmente si preferisce il lorazepam EV per il minor rischio di ricadute precoci. Qualora le benzodiazepine non siano in grado di controllare le crisi, il farmaco di seconda scelta è generalmente la fenitoina EV, benché anche il fenobarbital o il valproato di sodio EV possano essere presi in considerazione. Lo SE refrattario richiede il ricovero in terapia intensiva per consentire l'adeguato monitoraggio e supporto delle funzioni respiratorie, metaboliche ed emodinamiche e dell'attività elettrica cerebrale. In corso di SE può essere necessario procedere ad una anestesia generale. In tal caso propofol e thiopentale rappresentano i farmaci di prima scelta, previa un'accurata valutazione dei potenziali rischi e benefici.

INTRODUZIONE

Lo stato epilettico (SE) è una emergenza medica che comporta un rischio di morte o lesioni permanenti del paziente (Simon et al. 1985; Lothman, 1990) e, per la sua precisazione clinico-diagnostica e per il trattamento, richiede spesso un ricovero ospedaliero. La Commissione per le Linee Guida, Sottocommissione per lo SE, della LICE ha steso il presente documento con lo scopo di fornire una guida nella gestione dello SE nell'adulto.

DEFINIZIONE E CONSIDERAZIONI GENERALI

Definizione di SE

Non esiste una definizione universalmente accettata, in particolare per quanto riguarda la durata delle manifestazioni cliniche epilettiche (da 5 a 30 minuti).

Nel 1993 l'Epilepsy Foundation of America Working Group sullo SE (Epilepsy Foundation of America's Working Group on Status Epilepticus, 1993) ha stabilito che la somministrazione di farmaci antiepilettici deve iniziare se una crisi si protrae per più di 10 minuti (EFA 1993). Basandosi su studi clinici che mostrano che una singola crisi raramente dura più di 2 minuti (Theodore et al. 1994, Shinnar et al. 2001) è stato suggerito che una definizione operativa potrebbe essere la seguente: negli adulti e nei bambini di età >5 anni, viene stabilita la presenza di uno stato epilettico generalizzato convulsivo (SEGC) qualora una crisi continua o due o più crisi distinte, tra le quali non vi sia un completo recupero della coscienza, si manifestino per più di 5 minuti (Lowenstein and Alldredge, 1998; Lowenstein, 1999, Lowenstein et al., 1999).

Si ritiene comunque importante considerare la modalità di presentazione (generalizzato convulsivo, parziale, generalizzato non convulsivo ecc.) prima di intraprendere un trattamento terapeutico mirato al controllo dello SE (DeLorenzo et al. 1999).

Il gruppo di studio della Lega Italiana contro l'Epilessia (LICE) ha adottato la seguente definizione: "Uno stato di male epilettico è una situazione clinica nella quale una crisi epilettica (generalizzata o focale, motoria o no) si prolunga per più di 20 minuti o nella quale le crisi si ripetono a brevissimi intervalli (inferiori al minuto) tali da rappresentare una condizione epilettica continua" (Baruzzi e Tinuper 1989, non pubblicato).

Classificazione

Lo SE viene abitualmente classificato in base alla sintomatologia clinica prevalente.

In primo luogo viene distinto lo SE generalizzato da quello parziale; la presenza o meno di manifestazioni cliniche motorie unilaterali o bilaterali e l'aspetto focale o generalizzato dell'attività epilettica a livello cerebrale rappresentano i punti nodali delle varie classificazioni (Gastaut 1983). In letteratura è frequente l'uso del termine di SE non convulsivo per definire sia gli stati epilettici di "assenza" che quelli parziali complessi e, spesso, anche condizioni in cui la diagnosi differenziale fra lo SE parziale o generalizzato è difficile o inapplicabile (p.e. l'evoluzione nel tempo di uno SEGC o alcuni SE nei pazienti in coma) (Kaplan 1999).

Epidemiologia (vedi sintesi e raccomandazione 1, 2, 3, 4)

La stima dell'incidenza annua di SE varia a seconda delle casistiche, con valori compresi fra 9.9/100.000 e 41/100.000 abitanti (DeLorenzo et al 1996a, Hesdorffer et al. 1998, Coeytaux et al. 2000, Knake et al. 2001, Vignatelli et al. 2003).

Tutti gli autori concordano su una maggiore frequenza di comparsa nella popolazione sopra i 60 anni (da 54 a 86/100.000) e, in questa fascia di età, in più di un terzo dei casi si tratta di SEGC.

Le stime di mortalità legata allo SE variano dall'1 al 22% dei casi.

Hauser et al.(1990) indicano nel 2% il valore massimo di mortalità realmente da attribuire solo allo SE. Non è dimostrata una diversa mortalità in base alla sintomatologia delle crisi (Towne et al.1994), ma è comunemente ammesso che la morbilità sia maggiore per lo SEGC (Logroscino et al.2001).

Fattori prognostici sfavorevoli sono una durata maggiore di un'ora, una eziologia anossica (Towne et al.1994, DeLorenzo et al.1999) e una età avanzata.

Eziologia

Le etiologie più frequenti sono le patologie cerebrovascolari, i traumi cranici, i tumori cerebrali, le infezioni del sistema nervoso centrale, le encefalopatie metaboliche o da sostanze tossiche e i disturbi elettrolitici. Nel 20% circa dei pazienti non viene individuata alcuna causa scatenante e questo è più frequente nei pazienti che già soffrono di epilessia (Shorvon 1994). Nel 50% dei casi di SE in pazienti con storia di epilessia preesistente, la causa più frequente di insorgenza di uno SE è la modificazione (volontaria o casuale) della terapia cronica.

La prognosi dipende prevalentemente dall'eziologia (Towne et al.1994), infatti l'anossia, l'ictus, le infezioni del sistema nervoso centrale e i disturbi metabolici sono associati ad una prognosi peggiore mentre bassi livelli di farmaci antiepilettici in pazienti con epilessia nota, patologie correlate all'alcool o a traumi cranici sono associati ad una mortalità più bassa.

METODI

È stato nominato un gruppo di lavoro di esperti nell'ambito dei soci della Lega Italiana contro l'Epilessia. Il coordinatore del gruppo ha effettuato la ricerca della bibliografia utilizzando il data base Medline relativo agli anni 1966-2005. La ricerca è stata limitata solo agli articoli in inglese combinando il termine "status epilepticus" con "treatment" e "controlled clinical trial". Inoltre è stata verificata l'esistenza di documenti presso il "Cochrane Central Register of Controlled Trial" (CENTRAL) . Il coordinatore, anche sulla base di documenti analoghi precedentemente pubblicati dalla Regione Lombardia e dalla Regione Toscana, ha steso una prima bozza del testo. Tutti i membri del gruppo di studio hanno valutato i lavori esprimendo un parere relativo alla validità dei contributi.

Il documento è stato poi pubblicato sul sito web della LICE per gli eventuali commenti dei soci. Dopo un'ulteriore revisione il documento è stato approvato dal Consiglio Direttivo della LICE in data 21 gennaio 2005.

Sono stati utilizzati i seguenti tre livelli di raccomandazione, basati su sei livelli di evidenza:

Grado A

Livello 1 evidenza ottenuta da meta-analisi di trial randomizzati e controllati (TRC)

Livello 1B evidenza ottenuta da almeno 1 TRC

Grado B

Livello 2 evidenza ottenuta da almeno 1 studio prospettico controllato non randomizzato

Livello 2B evidenza ottenuta da almeno un altro tipo di studio ben disegnato, quasi sperimentale

Livello 3 evidenza ottenuta da studi descrittivi non sperimentali come studi retrospettivi comparativi, di correlazione e caso controllo

Grado C

Livello 4 evidenza ottenuta da pareri di commissioni di esperti o esperienze cliniche di esperti autorevoli. Indica l'assenza di studi di buona qualità.

DIAGNOSI E TRATTAMENTO

Criteria generali

I tempi utili per un trattamento che impedisca il crearsi di lesioni a carico del SNC sono così brevi che diagnosi e trattamento devono procedere contemporaneamente.

Il trattamento volto a controllare il ripetersi delle crisi deve affiancarsi a quello della patologia che lo causa; nello stesso modo ci si deve comportare per le procedure diagnostiche. Al trattamento con farmaci antiepilettici si devono inoltre aggiungere alcune misure generali di gestione del paziente.

Per praticità clinica ma anche con il supporto di dati neurofisiopatologici (Lothman,1990), è raccomandata una divisione in tre “scenari” corrispondenti a tre successive fasi temporali e di risposta alla terapia:

- a) **iniziale** (primi 20-30 minuti)
- b) **definito** (dopo 20-30 minuti e fino a 60-90 minuti)
- c) **refrattario** (dopo 60-90 minuti).

Le linee guida riportate nella letteratura scientifica sono indirizzate in modo particolare al trattamento dello SEGC.

È comunemente ammesso che tali strategie terapeutiche debbano essere ritenute valide anche negli altri tipi di SE, ma che, soprattutto per quello che riguarda i tempi di realizzazione del percorso diagnostico e terapeutico, in ogni singolo caso debba essere valutato il rapporto rischio/beneficio delle terapie applicate (D’Agostino et al.1999, Panayiotopoulos 2002). Il percorso diagnostico-terapeutico che viene proposto si riferisce allo SE dell’adulto. Il trattamento degli SEGC nei bambini è in gran parte basato su indicazioni derivate da studi sull’adulto (Martland et al.1998, Igartua et al.1999), anche se questo atteggiamento spesso è discutibile per diverse ragioni che includono la variabilità dei meccanismi di farmacocinetica e farmacodinamica in ambito pediatrico (Dieckmann et al.1994).

MANAGEMENT DELLO SE “INIZIALE” (primi 20-30 minuti)

Misure generali (vedi sintesi e raccomandazione 2, 11, 15)

- assicurare la pervietà delle vie aeree e somministrare ossigeno
- valutare e normalizzare la condizione cardio-circolatoria (ECG)
- assicurare un accesso venoso
- eseguire un prelievo venoso per: emocromo, VES o PCR, coagulazione, CPK, LDH, funzionalità epatica e renale, elettroliti (compresi calcio e magnesio quando possibile), glicemia, eventuale dosaggio dei farmaci antiepilettici, eventuali analisi tossicologiche
- in assenza di controindicazioni somministrare e.v. glucosio (preceduto da tiamina 100 mg i.m. in pazienti con sospetto abuso cronico di alcool) per adeguato controllo dei valori glicemici
- monitorare e trattare l’acidosi

Trattamento farmacologico (vedi sintesi e raccomandazione 5, 6)

Lorazepam 0.05-0.1 mg/kg e.v. (velocità massima 2 mg/min) ripetibile dopo almeno 10 minuti oppure

Diazepam 0.1 mg/kg e.v.(in 60 sec) ripetibile dopo non meno di 10 minuti.

La somministrazione di benzodiazepine può indurre insufficienza respiratoria, oltre che sedazione.

MANAGEMENT DELLO SE “DEFINITO” (da 20-30 minuti a 60-90 minuti)

Misure generali (in aggiunta a quelle già adottate nel punto precedente)

- stabilire la causa dello SE.
- iniziare il monitoraggio EEG, nel caso non sia già in corso, per confermare la diagnosi e verificare l'efficacia della terapia.
- monitorare e trattare le modificazioni patologiche della pressione arteriosa
- programmare un probabile trasferimento in terapia intensiva per proseguire il trattamento
- correggere eventuali alterazioni metaboliche.

Trattamento farmacologico (vedi sintesi e raccomandazione 7)

Nei pazienti che hanno già ricevuto dosi adeguate di benzodiazepine:

Fenitoina: 15-18 mg/kg e.v.

- deve essere somministrata ad una velocità non superiore a 50 mg/min.
- ulteriori 5 mg/kg e.v. possono essere somministrati in caso di mancato controllo delle crisi.
- non deve essere assolutamente diluita in soluzione glucosata perché la soluzione precipita.
- deve essere infusa utilizzando un accesso venoso indipendente; questo deve essere un grosso vaso per ridurre il rischio di flebite
- deve essere monitorata la frequenza cardiaca e la pressione arteriosa
- può indurre effetti collaterali quali sedazione, ipotensione, aritmie cardiache, “purple glove syndrome”, reazioni cutanee di gravità variabile fino alla sindrome di Stevens-Johnson;
- la depressione respiratoria è teoricamente possibile ma estremamente rara
- è controindicata in presenza di blocco atrio-ventricolare di II grado o grave ipotensione

La fenitoina può essere sostituita dalla fosfenitoina, profarmaco della fenitoina, somministrata per via EV o IM. Essa presenta minori effetti collaterali rispetto alla fenitoina, in particolare un minor rischio di reazione in sede di iniezione; non è al momento disponibile in Italia.

Altre opzioni farmacologiche sono presentate nella sezione “Altre soluzioni terapeutiche”

MANAGEMENT DELLO SE “REFRATTARIO”

Questa fase del trattamento richiede una assistenza rianimatoria (vedi sintesi e raccomandazione 8, 12, 13)

Trattamento farmacologico (vedi sintesi 9, 10, 14)

Thiopentale: 5-7 mg/kg e.v. in 20 sec seguiti da 50 mg ogni 2-3 minuti fino a controllo delle crisi e ottenimento di una modificazione del tracciato EEG definito come “suppression burst”

Ricordare che:

- la successiva infusione continua (abituale 3-5 mg/kg/h) deve proseguire per 12-48 ore mantenendo un tracciato EEG definito come “suppression burst”
- necessita di controllo EEG
- spesso è indispensabile sostenere farmacologicamente la pressione arteriosa
- è presente un rischio di depressione respiratoria ed ipotensione
- è segnalato il rischio di arresto cardiaco in pazienti con emorragie massive, ipovolemia, sepsi o tossiemia

oppure

Propofol: 2-5 mg/kg in bolo (ripetibili) seguiti da infusione continua fino a 5 mg/kg/h per almeno un'ora.

Ricordare che:

- necessita di controllo EEG
- possono verificarsi ipotensione, bradiaritmie, ipertrigliceridemia
- vi è un rischio di "sindrome da Propofol in ICU" caratterizzata da: ipotensione, bradiaritmie, insufficienza cardiaca, iperkaliemia, epatomegalia, lipemia, acidosi metabolica e rabdomiolisi.

ALTRE SOLUZIONI TERAPEUTICHE

I farmaci elencati successivamente non sono sempre riportati nei protocolli presenti in letteratura ma possono risultare efficaci. In alcuni casi il loro impiego può addirittura essere consigliabile qualora i farmaci precedentemente segnalati risultino inefficaci o controindicati.

Valproato di sodio (vedi sintesi e raccomandazione 7):

- 15 mg/kg in infusione e.v. in almeno 5 min (alcuni protocolli suggeriscono fino a 30 mg/kg) seguita da 1-2 mg/kg/h in infusione continua secondo l'evoluzione clinica.
- Il valproato ha il vantaggio di non indurre ipotensione, depressione respiratoria o eccessiva sedazione (vedi sintesi e raccomandazione 7)

Midazolam (vedi sintesi e raccomandazione 9):

- 5-10 mg i.m. o per via rettale. Può essere ripetuto una volta dopo 15 minuti.
- 0,1-0,3 mg/kg in bolo e.v., a una velocità non superiore a 4 mg/min; (può essere ripetuto una volta dopo 15 minuti); in alternativa al bolo può essere somministrata un'infusione EV alla velocità massima di 0.05-0.4 mg/kg/h.
- 10 mg per instillazione buccale, effettuata mediante siringa e catetere.
- Gli effetti collaterali sono simili a quelli delle altre benzodiazepine. Non è approvato in Italia per l'indicazione "epilessia".

Fenobarbital (vedi sintesi e raccomandazione 5, 7, 9):

- 10-20 mg/kg e.v. infusi in 10 minuti o più (50-75 mg/min)
- può indurre sedazione, ipotensione e depressione respiratoria e quindi richiedere assistenza respiratoria

Isoflorano (vedi sintesi e raccomandazione 10)

- somministrato a 0.8-2 vol %, con eventuali variazioni sufficienti per mantenere un quadro EEG definito come "suppression bursts".
- Indicato solo per lo SE refrattario
- Può indurre ipotensione, atelettasia, ileo paralitico e TVP

Lidocaina (vedi sintesi e raccomandazione 10):

- 1.5-2 mg/kg in bolo e.v. (di solito 100 mg negli adulti), a una velocità non superiore a 50 mg/min. Il bolo può essere ripetuto una volta se necessario.
- Può indurre ipotonia, allucinazioni e bradiaritmie. L'uso di lidocaina è consigliato solo a personale già esperto nell'uso di questo farmaco.

SINTESI E RACCOMANDAZIONI

Sintesi 1: Lo SE generalizzato convulsivo (SEGC) è un'emergenza da affrontare prontamente e in maniera adeguata per ridurre morbilità e mortalità (Alldredge et al.2001)

Raccomandazione 1

È indicato iniziare il trattamento di uno SEGC quanto più precocemente possibile già nella fase di pre-ospedalizzazione (Livello 1B, grado A)

Sintesi 2: Lo SE non convulsivo focale complesso può anch'esso essere associato ad un'alta morbilità. Mancano per questa specifica forma protocolli di trattamento condivisi (Engel et al. 1978; Treiman and Delgado-Escueta, 1983; Drislane and Schomer, 1994; Shorvon, 1994; Krumholz et al. 1995; Young and Jordan, 1998; Drislane, 1999; Kaplan, 1999)

Raccomandazione 2

È indicato il trattamento delle forme di SE non convulsivo focale complesso ad esordio acuto con gli schemi terapeutici utilizzati nello SEGC iniziale e definito (Livello 3 Grado B)

Sintesi 3: Lo SE di assenza, gli SE mioclonici in corso di un'epilessia mioclonica, gli SE focali non associati ad alterazione della coscienza e gli SE focali complessi in pazienti con epilessia nota non presentano i caratteri dell'emergenza come gli SEGC ma necessitano, comunque, di un trattamento appropriato (Drislane and Schomer, 1994; Shorvon, 1994; Drislane, 1999; Kaplan, 1999; Dziewas et al. 2002)

Raccomandazione 3

È indicato il trattamento delle forme di SE di assenza, di SE mioclonici che compaiono nel corso di un'epilessia mioclonica, di SE focali non associati ad alterazione della coscienza e di SE focali complessi in pazienti con epilessia nota con schemi terapeutici utilizzati nello SEGC iniziale e definito ma personalizzati in base alle diverse situazioni cliniche (ad esempio negli SE di assenza alcuni farmaci, come fenitoina e fenobarbital, non rappresentano una valida scelta) (Livello 3 Grado B)

Sintesi 4: Lo SE mioclonico in un paziente con encefalopatia post-anossica ha di per sé una prognosi infausta e il suo controllo non modifica probabilmente la prognosi (Krumholz et al.1988, Young et al.1990; Jumao-as and Brenner,1990; Towne et al.1994; Hui et al.2005)

Raccomandazione 4

Non è indicato il trattamento dello SE mioclonico in un paziente con encefalopatia post-anossica con protocolli aggressivi che prevedono l'uso di alte dosi di farmaci antiepilettici o l'anestesia generale (Livello 4 Grado C)

Sintesi 5: Fenitoina, fenobarbital, diazepam, lorazepam e midazolam sono efficaci nel trattamento degli SEGC iniziali e definiti. Le benzodiazepine sono considerate i farmaci di primo impiego (Leppik et al.1983;Shaner et al.1988; Appleton et al.1995; Treiman et al.1998)

Raccomandazione 5

Lorazepam o diazepam per via endovenosa sono indicati per il trattamento dello SEGC iniziale. Lorazepam per via e.v. è, per il minor rischio di recidive a breve termine, la scelta preferibile (Livello 1B Grado A)

Sintesi 6: In fase di pre-ospedalizzazione, ove non sia possibile la somministrazione di benzodiazepine per via endovenosa, lorazepam e diazepam alle stesse dosi possono essere somministrati per via rettale ma non per via i.m. Solo midazolam può essere somministrato per via i.m. ma si ricorda che, in Italia, midazolam è registrato per la sedazione e l'anestesia ma non per l'epilessia e lo SE (Milligan et al.1984, Appleton et al.1995; Cereghino et al.1998; Scott et al.1999; Alldredge et al.2001)

Raccomandazione 6

In caso di SEGC, se non è possibile la somministrazione di benzodiazepine per via endovenosa, è indicata la somministrazione di diazepam o lorazepam per via rettale. Soprattutto nel bambino diazepam per via rettale rappresenta, probabilmente, la scelta preferibile (Livello 1 Grado B)

Sintesi 7: Se le crisi persistono dopo la somministrazione di una benzodiazepina, la maggior parte dei protocolli consiglia l'utilizzo di fenitoina (preferibile) o fenobarbital per via e.v. (Delgado-Escueta et al.1982; Shaner et al.1988; EFA 1993; Shorvon 1994; Lowenstein and Alldredge 1998; Lowenstein 1999; Holtkamp et al.2003). Diversi studi suggeriscono che anche il valproato di sodio è efficace nel trattamento dello stato epilettico definito (Sinha and Naritoku, 2000; Uberall et al. 2000; Limdi et al. 2005). La fenitoina può essere sostituita dalla fosfenitoina, che presenta minori effetti collaterali e può essere somministrata IM, ma non è tuttavia disponibile in Italia (Fisher et al. 2003; ACEP Clinical Policies Committee and Clinical Policies Subcommittee on Seizures, 2004).

Raccomandazione 7

Qualora le benzodiazepine risultino inefficaci nel controllare le crisi, la fenitoina rappresenta la scelta preferibile, seguita dal fenobarbital. Se fenitoina o fenobarbital sono controindicati, può essere utilizzato il valproato di sodio (Livello 3 Grado B)

Sintesi 8: Gli SE refrattari hanno una mortalità molto alta che è correlata, prevalentemente, all'eziologia (DeLorenzo et al.1992; Towne et al.1994, DeLorenzo et al.1999; Mayer et al.2002; Holtkamp et al.2005)

Raccomandazione 8

La scelta dei pazienti da sottoporre ad anestesia generale va valutata caso per caso considerando i rischi e i benefici di tale procedura (Livello 3 Grado B)

Sintesi 9: In un solo lavoro di ricerca effettuato su un limitato numero di pazienti con SE refrattario (Krishnamurthy and Drislane, 1999), l'infusione di farmaci anticonvulsivanti fino ad ottenere la soppressione dell'attività di fondo EEG (isoelettrica), sembra essere più efficace di quella utile per ottenere un tracciato con caratteristiche EEG di "suppression bursts". Tuttavia interventi mirati a ottenere la soppressione dell'attività di fondo EEG sono anche associati ad un aumento della frequenza di ipotensione e non è stato osservato nessun effetto positivo sulla mortalità. Non esistono studi comparativi conclusivi tra queste opzioni ed un consensus circa la modalità di trattamento migliore non è ancora emerso (Delgado-Escueta et al.1982; Kumar and Bleck, 1992; EFA 1993, Shorvon 1994; Walker et al.1995; Lowenstein and Alldredge, 1998, Lowenstein 1999; Igartua et al.1999; Prasad et al.2001; Claassen et al. 2002; Ulvi et al. 2002; Holtkamp et al.2003; Rossetti et al. 2004). Importanti effetti collaterali della maggior parte dei farmaci usati per il trattamento dello SE refrattario includono depressione respiratoria e modificazioni emodinamiche (Kang, 2002; Van Gestel et al. 2005; Walker, 2005).

Raccomandazione 9

Negli SEGC refrattari è indicato l'uso di barbiturici, propofol e midazolam in terapia intensiva solo dopo aver valutato i rischi e benefici derivanti da tale procedura nel singolo paziente. Quando tali farmaci siano utilizzati per lo SE refrattario è necessario un monitoraggio EEG (Livello 3 Grado B).

Sintesi 10: L'uso di lidocaina e di anestetici gassosi (isoflurano) si è dimostrato efficace nel trattamento di alcuni SE refrattari. Tuttavia non esistono procedure standardizzate per l'utilizzo di tali composti (Kofke et al.1989; Hilz et al.1992; Aggarwal and Wali, 1993; Teng and Wilkins, 1994; Walker and Slovis, 1997; Mirsattari et al.2004).

Raccomandazione 10

L'uso di lidocaina e di anestetici gassosi per il trattamento degli SE refrattari deve essere attentamente valutato nel singolo paziente e deve essere effettuato solo da personale esperto quando le altre opzioni terapeutiche abbiano fallito, dopo aver valutato i fattori prognostici generali dello specifico caso da trattare (Livello 4 Grado C)

Sintesi 11: La brusca sospensione di farmaci antiepilettici può comportare un aggravamento della frequenza di comparsa delle crisi e può condurre ad uno SE (Barry and Hauser, 1994; Shorvon, 1994; Maytal et al.1996)

Raccomandazione 11

Nel caso di SE in pazienti con epilessia nota, deve essere proseguita la terapia antiepilettica precedentemente in atto (Livello 4 Grado C)

Sintesi 12: Lo SE può produrre una condizione di edema del parenchima cerebrale ma non esistono studi dimostranti l'utilità di una terapia antiedemigena nel trattamento dello SE (Calistri et al.2003; Hong et al.2004)

Raccomandazione 12

L'uso di antiedemigeni (ad es. mannitolo, steroidi) è indicato solo in casi selezionati in base all'analisi completa del quadro clinico e dopo aver valutato attentamente eventuali controindicazioni (Livello 4 Grado C).

Sintesi 13: La SE prevede un elevato rischio di recidive o di successive crisi (DeLorenzo et al. 1995; DeLorenzo et al.1996; Hesdorffer et al.1998; Knake et al.2001)

Raccomandazione 13

Dopo la soluzione dello SE è generalmente necessario ricorrere ad un trattamento cronico con AED per prevenire eventuali recidive. La scelta dello specifico farmaco e della durata del trattamento dipende dall'eziologia, dal quadro clinico generale e dalle caratteristiche del singolo paziente (Livello 2B Grado B)

Sintesi 14: Lo SEGC si caratterizza per la presenza di attività muscolare continua che può indurre complicanze sistemiche; queste determinano un peggioramento della prognosi e un aggravamento dell'evoluzione del quadro clinico. Sono stati impiegati farmaci bloccanti la placca neuromuscolare per prevenire tali complicanze (Browne, 1978; Jordan, 1994; Walls and Segarin, 1998; Gordon et al.2000).

Raccomandazione 14

In caso di manifestazioni convulsive nel corso del trattamento dello SE in terapia intensiva è indicato l'uso di farmaci bloccanti la placca neuromuscolare, subordinato però alla disponibilità di una registrazione EEG al fine di poter continuare a rilevare l'andamento delle crisi a livello cerebrale (Munn and Farrel, 1993) (Livello 3 Grado B).

Sintesi 15: La valutazione dei livelli plasmatici dei farmaci antiepilettici è utile nella successiva gestione del paziente con epilessia (Barry and Hauser, 1994; Maytal et al.1996).

Raccomandazione 15

È indicato il dosaggio plasmatico dei farmaci antiepilettici; tuttavia eventuali modificazioni terapeutiche devono basarsi principalmente sul quadro clinico del paziente. (Livello 4 Grado C).

Bibliografia

ACEP Clinical Policies Committee, Clinical Policies Subcommittee on Seizures. (2004) Clinical policy: Critical issues in the evaluation and management of adult patients presenting to the emergency department with seizures. *Annals of Emergency Medicine* 43:605-625.

Aggarwal P, Wali JP. (1993) Lidocaine in refractory status epilepticus: a forgotten drug in the emergency department. *American Journal of Emergency Medicine* 11:243-244.

Allredge BK, Gelb AM, Isaacs SM, Corry MD, Allen F, Ulrich S, Gottwald MD, O'Neil N, Neuhaus JM, Segal MR, Lowenstein DH. (2001) A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. *New England Journal of Medicine* 345:631-637.

Appleton R, Sweeney A, Choonara I, Robson J, Molyneux E. (1995) Lorazepam versus diazepam in the acute treatment of epileptic seizures and status epilepticus. *Developmental Medicine and Child Neurology* 37:682-688.

Barry E, Hauser WA. (1994) Status epilepticus and antiepileptic medication levels. *Neurology* 44:47-50.

Browne TR. (1978) Drug therapy reviews: drug therapy of status epilepticus. *American Journal of Hospital Pharmacy* 35:915-922.

Calistri V, Caramia F, Bianco F, Fattapposta F, Pauri F, Bozzao L. (2003) Visualization of evolving status epilepticus with diffusion and perfusion MR imaging. *American Journal of Neuroradiology* 24:671-673.

Cereghino JJ, Mitchell WG, Murphy J, Kriel RL, Rosenfeld WE, Trevathan E. (1998) Treating repetitive seizures with a rectal diazepam formulation: a randomized study. *The North American Diastat Study Group. Neurology* 51:1274-1282.

Claassen J, Hirsch LJ, Emerson RG, Mayer SA. (2002) Treatment of refractory status epilepticus with pentobarbital, propofol, or midazolam: a systematic review. *Epilepsia* 43:146-153.

Coeytaux A, Jallon P, Galobardes B, Morabia A. (2000) Incidence of status epilepticus in French-speaking Switzerland: (EPISTAR). *Neurology* 55:693-697.

D'Agostino MD, Andermann F, Dubeau F, Fedi M, Bastos A. (1999) Exceptionally long absence status: multifactorial etiology, drug interaction and complications. *Epileptic Disorders* 1:229-232.

Delgado-Escueta AV, Wasterlain C, Treiman DM, Porter RJ. (1982) Current concepts in neurology: management of status epilepticus. *New England Journal of Medicine* 306:1337-1340.

DeLorenzo RJ, Towne AR, Pellock JM, Ko D. (1992) Status epilepticus in children, adults, and the elderly. *Epilepsia* 33 (Suppl. 4):S15-S25.

DeLorenzo RJ, Pellock JM, Towne AR, Boggs JG. (1995) Epidemiology of status epilepticus. *Journal of Clinical Neurophysiology* 13:458.

DeLorenzo RJ, Hauser WA, Towne AR, Boggs JG, Pellock JM, Penberthy L, Garnett L, Fortner CA, Ko D. (1996) A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia. *Neurology* 46:1029-1035.

DeLorenzo RJ, Garnett LK, Towne AR, Waterhouse EJ, Boggs JG, Morton L, Choudhry MA, Barnes T, Ko D. (1999) Comparison of status epilepticus with prolonged seizure episodes lasting from 10 to 29 minutes. *Epilepsia* 40:164-169.

Dieckmann RA. (1994) Rectal diazepam for prehospital treatment on the outcome of status epilepticus in children. *Pediatric Neurology* 23:216-224.

Drislane F. (1999) Evidence against permanent neurologic damage from nonconvulsive status epilepticus. *Journal of Clinical Neurophysiology* 16:323-331.

Drislane FW, Schomer DL. (1994) Clinical implications of generalized electrographic status epilepticus. *Epilepsy Research* 19:111-121.

Dziewas R, Kellinghaus C, Ludemann P. (2002) Nonconvulsive status epilepticus in patients with juvenile myoclonic epilepsy: types and frequencies. *Seizure* 11:335-339.

Engel J, Jr., Ludwig BI, Fetell M. (1978) Prolonged partial complex status epilepticus: EEG and behavioral observations. *Neurology* 28:863-869.

Epilepsy Foundation of America's Working Group on Status Epilepticus. (1993) Treatment of convulsive status epilepticus. Recommendations of the Epilepsy Foundation of America's Working Group on Status Epilepticus. *Journal of the American Medical Association* 270:854-859.

Fischer JH, Patel TV, Fischer PA. (2003) Fosphenytoin: clinical pharmacokinetics and comparative advantages in the acute treatment of seizures. *Clinical Pharmacokinetics* 42:33-58.

Gastaut H. (1983) Classification of status epilepticus. *Advances in Neurology* 34:15-35.

Gordon IJ, Nisbet HI, Jones ES. (2000) Status epilepticus treated with a muscle relaxant: the first success. *The Quarterly Journal of Medicine* 93:837-838.

Hauser WA. (1990) Status epilepticus: epidemiologic considerations. *Neurology* 40 (Suppl. 2):9-13.

Hesdorffer DC, Logroscino G, Cascino G, Annegers JF, Hauser WA. (1998) Incidence of status epilepticus in Rochester, Minnesota, 1965-1984. *Neurology* 50:735-741.

Hilz MJ, Bauer J, Claus D, Stefan H, Neundorfer B. (1992) Isoflurane anesthesia in the treatment of convulsive status epilepticus. Case report. *Journal of Neurology* 239:135-137.

Holtkamp M, Masuhr F, Harms L, Einhaupl KM, Meierkord H, Buchheim K. (2003) The management of refractory generalised convulsive and complex partial status epilepticus in three European countries: a survey among epileptologists and critical care neurologists. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 74:1095-1099.

Holtkamp M, Othman J, Buchheim K, Meierkord H. (2005) Predictors and prognosis of refractory status epilepticus treated in a neurological intensive care unit. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 76:534-539.

Hong KS, Cho YJ, Lee SK, Jeong SW, Kim WK, Oh EJ. (2004) Diffusion changes suggesting predominant vasogenic oedema during partial status epilepticus. *Seizure* 13:317-321.

Hui AC, Cheng C, Lam A, Mok V, Joynt GM. (2005) Prognosis following postanoxic myoclonus status epilepticus. *European Neurology* 54:10-13.

Igartua J, Silver P, Maytal J, Sagy M. (1999) Midazolam coma for refractory status epilepticus in children. *Critical Care Medicine* 27:1982-1985.

Jordan KG. (1994) Status epilepticus. A perspective from the neuroscience intensive care unit. *Neurosurgery Clinics of North America* 5:671-686.

Jumao-as A, Brenner RP. (1990) Myoclonic status epilepticus: a clinical and electroencephalographic study. *Neurology* 40:1199-1202.

Kang TM. (2002) Propofol infusion syndrome in critically ill patients. *Annals of Pharmacotherapy* 36:1453-1456.

Kaplan PW. (1999) Assessing the outcomes in patients with nonconvulsive status epilepticus: nonconvulsive status epilepticus is underdiagnosed, potentially overtreated, and confounded by comorbidity. *Journal of Clinical Neurophysiology* 16:341-352.

Knake S, Rosenow F, Vescovi M, Oertel WH, Mueller HH, Wirbatz A, Katsarou N, Hamer HM, Status Epilepticus Study Group Hessen. (2001) Incidence of status epilepticus in adults in Germany: a prospective, population-based study. *Epilepsia* 42:714-718.

Kofke WA, Young RS, Davis P, Woelfel SK, Gray L, Johnson D, Gelb A, Meeke R, Warner DS, Pearson KS. (1989) Isoflurane for refractory status epilepticus: a clinical series. *Anesthesiology* 71:653-659.

Krishnamurthy KB, Drislane FW. (1999) Depth of EEG suppression and outcome in barbiturate anesthetic treatment for refractory status epilepticus. *Epilepsia* 40:759-762.

Krumholz A, Stern BJ, Weiss HD. (1988) Outcome from coma after cardiopulmonary resuscitation: relation to seizures and myoclonus. *Neurology* 38:401-405.

Krumholz A, Sung GY, Fisher RS, Barry E, Bergey GK, Grattan LM. (1995) Complex partial status epilepticus accompanied by serious morbidity and mortality. *Neurology* 45:1449-1504.

Kumar A, Bleck TP. (1992) Intravenous midazolam for the treatment of refractory status epilepticus. *Critical Care Medicine* 29:483-488.

Leppik IE, Derivan AT, Homan RW, Walker J, Ramsay RE, Patrick B. (1983) Double-blind study of lorazepam and diazepam in status epilepticus. *Journal of the American Medical Association* 249:1452-1454.

- Limdi NA, Shimpi AV, Faught E, Gomez CR, Burneo JG. (2005) Efficacy of rapid IV administration of valproic acid for status epilepticus. *Neurology* 64:353-355.
- Logroscino G, Hesdorffer DC, Cascino G, Annegers JF, Hauser WA. (2001) Time trends in incidence, mortality and case-fatality after first episode of status epilepticus. *Epilepsia* 42:1031-1035.
- Lothman EW. (1990) The biochemical basis and pathophysiology of status epilepticus. *Neurology* 40 (Suppl. 2):13-23.
- Lowenstein DH. (1999) Status epilepticus: an overview of the clinical problem. *Epilepsia* 40 (Suppl. 1):S3-S8.
- Lowenstein DH, Alldredge BK. (1998) Status epilepticus. *New England Journal of Medicine* 338:970-976.
- Lowenstein DH, Bleck T, MacDonald RL. (1999) It's time to revise the definition of status epilepticus. *Epilepsia* 40:120-122.
- Martland T, Baxter P, Rittey C. (1998) Is there an agreed treatment for children in status epilepticus? *Developmental Medicine and Child Neurology* 40:286-287.
- Mayer SA, Claassen J, Lokin J, Mendelshon F, Dennis LJ, Fitzsimmons BF. (2002) Refractory status epilepticus: frequency, risk factors, and impact on outcome. *Archives of Neurology* 59:205-210.
- Maytal J, Novak G, Ascher C, Bienkowski R. (1996) Status epilepticus in children with epilepsy: the role of antiepileptic drug levels in prevention. *Pediatrics* 98:1119-1121.
- Milligan NM, Dhillon S, Griffiths A., Oxley J, Richens A. (1984) A clinical trial of single dose rectal and oral administration of diazepam for the prevention of serial seizures in adult epileptic patients. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 47:235-240.
- Mirsattari SM, Sharpe MD, Young GB. (2004) Treatment of refractory status epilepticus with inhalational anesthetic agents isoflurane and desflurane. *Archives of Neurology* 61:1254-1259.

Munn RI, Farrell K. (1993) Failure to recognize status epilepticus in a paralysed patient. *The Canadian Journal of Neurological Sciences* 20:234-236.

Panayiotopoulos CP. (2002) *A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment*. Bladon Medical Publishing, Oxford.

Prasad A., Worrall BB, Bertram EH, Bleck TP. (2001) Propofol and midazolam in the treatment of status epilepticus. *Epilepsia* 42:380-386.

Rossetti AO, Reichhart MD, Schaller MD, Despland PA, Bogousslavsky J. (2004) Propofol treatment of refractory status epilepticus: a study of 31 episodes. *Epilepsia* 45:757-763.

Scott RC, Besag FM, Neville BG. (1999) Buccal midazolam and rectal diazepam for treatment of prolonged seizures in childhood and adolescence: a randomized trial. *The Lancet* 353:623-626.

Shaner DM, McCurdy SA, Herring MO, Gabor AJ. (1988) Treatment of status epilepticus: a prospective comparison of diazepam and phenytoin versus phenobarbital and optional phenytoin. *Neurology* 38:202-207.

Shinnar S, Berg AT, Moshe SL, Shinnar R. (2001) How long do new-onset seizures in children last? *Annals of Neurology* 49:659-664.

Shorvon S. (1994) *Status epilepticus: Its clinical features and treatment in children and adults*. Cambridge University Press, Cambridge.

Simon RP. (1985) Physiologic consequences of status epilepticus. *Epilepsia* 26(Suppl. 1):S58-S66.

Sinha S, Naritoku DK. (2000) Intravenous valproate is well tolerated in unstable patients with status epilepticus. *Neurology* 55: 722-724.

Teng E, Wilkins P. (1994) Lidocaine in status epilepticus. *Annals of Pharmacotherapy* 28:1248-1249.

Theodore WH, Porter RJ, Albert P, Kelley K, Bromfield E, Devinsky O, Sato S. (1994) The secondarily generalised tonic-clonic seizure: a videotape analysis. *Neurology* 44:1403-1407.

Towne AR, Pellock JM, Ko D, DeLorenzo RJ. (1994) Determinants of mortality in status epilepticus. *Epilepsia* 35:27-34.

Treiman DM, Delgado-Escueta AV. (1983) Complex partial status epilepticus. In Delgado-Escueta AV, Wasterlain CG, Treiman DM, Porter RJ (Eds) *Status epilepticus: mechanisms of brain damage and treatment, Advances in Neurology, vol. 34*. Raven Press, New York, pp.69-81.

Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, Collins JF, Colling C, Rowan AJ, Handforth A, Faught E, Calabrese VP, Uthman BM, Ramsay RE, Mamdani MB. (1998) A comparison of four treatments for generalised convulsive status epilepticus. Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group. *New England Journal of Medicine* 339:792-798.

Uberall MA, Trollmann R, Wunsiedler U, Wenzel D. (2000) Intravenous valproate in pediatric epilepsy patients with refractory status epilepticus. *Neurology* 54:2188-2189.

Ulvi H, Yoldas T, Mungen B, Yigiter R. (2002) Continuous infusion of midazolam in the treatment of refractory generalized convulsive status epilepticus. *Neurological Sciences* 23:177-182.

Van Gestel JP, Blussé van Oud-Alblas HJ, Malingre M, Verves FF, Braun KP, van Nieuwenhuizen O. (2005) Propofol and thiopental for refractory status epilepticus in children. *Neurology* 65:591-592.

Vignatelli L, Tonon C, D'Alessandro R, Bologna Group for the Study of Status Epilepticus. (2003) Incidence and short-term prognosis of status epilepticus in adults in Bologna, Italy. *Epilepsia* 44:964-968.

Walker M. (2005) Status epilepticus: an evidence based guide. *British Medical Journal* 331:673-677.

Walker MC, Smith SJ, Shorvon SD. (1995) The intensive care treatment of convulsive status epilepticus in the UK. Results of a national survey and recommendations. *Anesthesia* 50:130-135.

Walker IA, Slovis CM. (1997) Lidocaine in the treatment of status epilepticus. *Academic emergency medicine* 4:918-922.

Walls RM, Sagarin MJ. (1998) Status epilepticus. *New England Journal of Medicine* 339:409.

Young GB, Gilbert JJ, Zochodne DW. (1990) The significance of myoclonic status epilepticus in postanoxic coma. *Neurology* 40:1843-1848.

Young GB, Jordan KG. (1998) Do nonconvulsive seizures damage the brain? - Yes. *Archives of Neurology* 55:117-119.