



TRATTAMENTO DELLO STATO EPILETTICO CONVULSIVO NEL BAMBINO RACCOMANDAZIONI DELLA LEGA ITALIANA CONTRO L'EPILESSIA

Giuseppe Capovilla, Marilena Vecchi, Francesca Beccaria, Stefano Sartori, Fabio Minicucci e
Federico Vigeveno

ABSTRACT

Una serie di fattori rende ragione in età evolutiva di una aumentata suscettibilità a manifestazioni di tipo convulsivo rispetto all'età adulta. La maturazione delle sinapsi eccitatorie più precoce di quelle inibitorie, la maggiore suscettibilità e concentrazione dei recettori per neurotrasmettitori eccitatori, la peculiare composizione delle subunità recettoriali (tale da rendere meno rapida ed efficace la risposta inibitoria) causano nel bambino una elevata incidenza di stato epilettico.

Morbilità e mortalità ad esso legati, pur inferiori rispetto all'età adulta, richiedono un inquadramento diagnostico ed una terapia immediati. La suddivisione in stato epilettico focale e generalizzato, convulsivo e non convulsivo trova applicazione anche in età evolutiva, così come la distinzione in tre differenti stadi in base al tempo trascorso dall'inizio delle manifestazioni e alla risposta ai farmaci utilizzati (stato epilettico iniziale, definito e refrattario). In età evolutiva è accettata inoltre una definizione operativa ("*operational definition*") finalizzata all'avvio tempestivo del trattamento (5-10 minuti).

Gli obiettivi da perseguire nella gestione del bambino con stato epilettico convulsivo sono il mantenimento e la stabilizzazione delle funzioni vitali, l'interruzione dell'attività convulsiva, la diagnosi e l'iniziale trattamento delle cause potenzialmente "life-threatening". La necessità di un intervento farmacologico precoce pone l'accento sull'opportunità di intervenire in fase pre-ospedaliera utilizzando generalmente Diazepam per via endorettale. In ambito ospedaliero si ricorre alla somministrazione di benzodiazepine per via parenterale (Lorazepam, Diazepam o Midazolam) al cui fallimento fa seguito il ricorso alla Fenitoina Sodica e successivamente al Fenobarbitale. Altre possibili opzioni da valutare in alternativa al Fenobarbitale sono rappresentate dall'Acido Valproato e dal Levetiracetam. In presenza di stato epilettico refrattario possono essere considerati (in ambito di terapia intensiva così da assicurare il supporto ed il monitoraggio delle funzioni vitali e dell'attività elettrica cerebrale) opzioni farmacologiche atte ad ottenere un quadro elettroencefalografico di suppression burst così da interrompere l'attività convulsiva (Thiopentale, Midazolam o Propofol in infusione endovenosa continua).

INTRODUZIONE

Così come nell'adulto, anche nel bambino, lo stato epilettico (SE) rappresenta una emergenza medica per il rischio di morte o lesioni permanenti del soggetto che ne è affetto e necessita, nella



maggior parte dei casi, di un ricovero ospedaliero per un corretto approccio diagnostico e terapeutico.

L'adozione di un percorso diagnostico-terapeutico nella gestione dello SE all'interno di una struttura ospedaliera, il training periodico del personale medico e paramedico e la stessa adesione al protocollo sono fattori essenziali che permettono di ottimizzare i tempi di gestione e di migliorare l'outcome.

La Commissione per le Linee Guida (Sottocommissione per lo SE) della LICE dopo avere elaborato un documento relativo allo SE nell'adulto ha redatto con il contributo di esperti il presente documento che riguarda la gestione dello SE in età evolutiva, escluso il periodo neonatale.

DEFINIZIONE E CONSIDERAZIONI GENERALI

Definizione di SE

Nel corso degli ultimi 50 anni sono state elaborate e pubblicate numerose definizioni per circoscrivere il concetto di stato epilettico (SE). Ad oggi però non esiste ancora una definizione universalmente condivisa, in particolare circa la durata delle manifestazioni cliniche epilettiche, necessaria e sufficiente per poter parlare di SE.

Nel 1993 l'International League Against Epilepsy (*Commission on epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy, 1993*) e l'Epilepsy Foundation of America (*Epilepsy Foundation of America's Working Group on Status Epilepticus 1993*) hanno definito lo SE come quella condizione in cui un'unica crisi o più crisi epilettiche si susseguono per oltre 30 minuti senza recupero della funzione/coscienza. Analogamente il gruppo di studio della Lega Italiana contro l'Epilessia (LICE) - nell'ambito delle Linee Guida dello stato epilettico nell'adulto - 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*). L'elemento essenziale di tali definizioni è ovviamente quello relativo al criterio temporale scelto, scaturito dall'evidenza clinica e sperimentale che un'attività epilettica persistente (in particolare oltre i 20 - 30 minuti), prevalentemente di tipo convulsivo, è potenzialmente in grado non solo di determinare un danno neuronale diretto (ovvero anche in presenza di un'adeguata ossigenazione tissutale cerebrale), ma anche ovviamente di provocare effetti sistemici potenzialmente dannosi per il SNC (*Meldrum et al 1973a; Meldrum et al 1973b; Meldrum et al 1973c; Meldrum 1983; Nevander et al 1985; Lothman 1990; Van Landingham et al 1998; DeLorenzo et al 1999*).



Per quanto riguarda in particolare lo SE convulsivo, accanto a queste definizioni cosiddette “injury based” (utili in particolare a scopo epidemiologico e di ricerca), l’evidenza che una singola crisi convulsiva raramente dura più di 2 - 10 minuti (*Kramer et Levisoshn 1992, Theodore et al 1994, Shinnar et al 2001*) ha suggerito l’opportunità di introdurre di una definizione operativa (“*operational definition*”) finalizzata all’avvio tempestivo del trattamento (*Lowenstein et al 1999*) e che quindi limiti il criterio temporale. In questa prospettiva si inserisce l’intervento di Shinnar secondo cui la scelta di un cut off temporale di 5-10 minuti per la definizione dello SE può essere appropriato nel momento in cui questo viene definito sulla base di quando è opportuno iniziare il trattamento. (*Shinnar & Hesdorffer 2010*).

Classificazione

Lo SE può essere classificato in base a diversi parametri: semeiologia della crisi, durata ed eziologia. Sebbene vi siano state nel corso degli anni diverse classificazioni che hanno cercato di inquadrare il tipo di SE a seconda della sindrome epilettica sottostante (*Gastaut 1983, ILAE 2006, Shorvon 2010*), una prima e fondamentale suddivisione di fronte al soggetto che ha una crisi è la distinzione di SE convulsivo (CSE) e non convulsivo (NCSE). Quest’ultimo, comprendente situazioni epilettiche differenti principalmente caratterizzate da alterazione dello stato di coscienza (es. assenza, obtundimento, rallentamento psicomotorio) associata a ridotta e a minima attività motoria di tipo critico (clonie ritmiche focali, blinking reiterato, automatismi gestuali semplici o complessi) o assente, non è oggetto di questo protocollo. E’ importante però ricordare che il trattamento farmacologico iniziale di uno CSE può decapitare le manifestazioni motorie pur persistendo un’attività elettrica critica compatibile con un NCSE.

Nell’ambito dello CSE la presenza o meno di manifestazioni cliniche motorie unilaterali o bilaterali e l’aspetto focale o generalizzato dell’attività elettrica permette di distinguere lo stato di male in generalizzato e parziale; distinzione questa necessaria ad indirizzare in maniera appropriata gli accertamenti diagnostici.

In base alla durata delle manifestazioni, che riflette la risposta al trattamento, lo CSE può essere schematicamente distinto in *iniziale* (durata inferiore a 20’-30’); *definito* (durata compresa tra 30’-60’); *refrattario* nel caso di persistenza oltre i 60’-90’ (*Lothman, 1990*).

Sono state proposte diverse classificazioni eziologiche dello CSE (*Gastaut 1983, ILAE 1993, Riviello et al 2006, Chin et al 2006*) che distinguono cause differenti alla base dello stesso con implicazioni prognostiche differenti (vedere paragrafo eziologia).

Epidemiologia

Esistono differenti studi epidemiologici sullo CSE in età pediatrica, prevalentemente di tipo retrospettivo, che analizzano frequenza e fattori di rischio in soggetti di età inferiore ai 15 anni



(Hussein et al 2007, Nishiyama et al 2007, Stroink et al 2007, Singh et al 2010). Fattori socio-economici e di razza influiscono sulle frequenze dello CSE.

Esiste un unico studio prospettico *population-based* (Chin et al 2006). Nei due anni di durata dello studio sono stati arruolati 226 soggetti con CSE, di età compresa tra 1 mese di vita ed i 15 anni, residenti nella regione nord di Londra. Circa il 22% hanno presentato altri episodi di CSE nel corso dei due anni successivi. L'incidenza annua stimata risulta quindi essere di 17-23 episodi di CSE per 100.000 soggetti, superiore a quella dell'adulto. Considerando le diverse fasce di età l'incidenza varia, risultando maggiore nel primo anno di vita (51/100.000 bambini/anno) rispetto alle età successive (29, 9, 2/100.000/anno rispettivamente nelle fasce di età 1-4, 5-9 e 10-15 anni). Tale dato è probabilmente in relazione al fatto che nel primo anno di vita esiste una maggiore predisposizione del cervello a convulsivare in presenza di insulti acuti (diselettrolitemia, febbre, infezioni, etc). La febbre risulta la causa più frequente sotto l'anno di età (Raspall-Chaure et al 2007). Circa il 15% dei pazienti pediatrici, con una precedente diagnosi di epilessia, presenta almeno uno CSE nel corso della propria storia (Sinllanpaa & Shinnar, 2002); nel 10-20% dei casi lo CSE ne costituisce la modalità d'esordio (Chin et al. 2006). Nel corso dei 12 mesi successivi ad un primo episodio di CSE il 16% circa dei soggetti presenta un secondo CSE, indipendentemente dall'eziologia. Il rischio di recidivare aumenta però di quasi 3 volte tra i soggetti con precedenti patologie neurologiche rispetto ai soggetti neurologicamente sani (Chin et al, 2006)

Il rischio di sviluppare un' epilessia, generalmente focale, dopo due anni dal primo episodio di CSE è stimato tra il 20 ed il 30% tra i pazienti pediatrici (Metsaranta et al., 2004).

Sequela neurologiche, prevalentemente deficit cognitivi correlati sia alla durata che all'eziologia dello CSE, sono presenti in percentuale variabile dei pazienti (Scott 2009). La mortalità, entro un mese dallo CSE, varia dal 3 all' 8% ed è correlata, in età pediatrica, all'eziologia piuttosto che alla durata dello CSE (Neville et al., 2007).

Eziologia

Numerose sono le possibili cause alla base dello CSE nel bambino: la loro identificazione ha un'importante ricaduta sia per quanto riguarda l'approccio terapeutico globale del bambino sia per quanto riguarda la formulazione di un giudizio prognostico.

In base all'eziologia è possibile includere i bambini con lo CSE in diversi sottogruppi (Commission on epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy, 1993; Riviello et al 2006; Chin et al 2006; Singh & Gaillard 2009; Singh et al 2010):

- bambini precedentemente sani con una convulsione febbrile prolungata;
- bambini precedentemente sani con insulto acuto del SNC;
- bambini precedentemente sani come prima manifestazione di una epilessia idiopatica;
- bambini precedentemente sani con una diagnosi di epilessia idiopatica;



- bambini con una storia di patologia neurologica progressiva in cui lo CSE si verifica come conseguenza di un nuovo insulto acuto del SNC o come conseguenza di una malattia febbrile;
- bambini senza evidenza di insulto neurologico acuto ma con una noxa patogena di varia natura a carico del SNC;
- bambini che presentano uno CSE e che non rientrano in nessuno di questi gruppi.

L'eziologie più frequenti sono rappresentate dalle convulsioni febbrili prolungate, dagli insulti acuti a carico del SNC e dalle patologie neurologiche remote (*Singh et al 2010; Chin et al 2006; Berg et al 1999*). Dal 8,5% al 47,8% dei casi, a seconda delle casistiche, la causa dello CSE rimane sconosciuta,.

Nonostante un basso livello ematico di farmaci antiepilettici possa essere rilevato fino in un terzo di bambini epilettici in trattamento farmacologico che si presentano in PS con uno CSE (*Riviello et al 2006*), non è sempre facile stabilire se ciò abbia un rapporto causale con lo CSE.

La prognosi dello CSE nel bambino dipende prevalentemente dall'eziologia, sebbene molti aspetti riguardanti l'outcome rimangano incerti (*Neville et al 2007*). L'anossia, le infezioni del sistema nervoso centrale, il trauma cranico severo sono associati ad una mortalità particolarmente elevata, mentre le convulsioni febbrili prolungate e gli CSE in soggetti con epilessia idiopatica sono associati a mortalità e morbilità nettamente più basse (*Raspall-Chaure et al 2006; Arzimanoglou et al 2007*).

METODI

I coordinatori della Sottocommissione per lo SE della LICE, su mandato del Consiglio Direttivo, hanno costituito un gruppo di lavoro di esperti incaricato di redarre le Raccomandazioni Diagnostico-Terapeutiche sul trattamento dello CSE nel bambino. La ricerca bibliografica mediante Pub Med ha interessato il periodo compreso fra il 1990 ed il 2010. Sono state tenute in considerazione i contributi della letteratura con diversi livelli di evidenza, le conclusioni di un documento analogo della LICE relativo allo SE nell'adulto e le esperienze e i documenti precedentemente redatti da alcuni dei componenti il gruppo di lavoro. Il documento è stato sottoposto poi al vaglio del Coordinatore della Commissione Linee-Guida e infine a quello del Consiglio Direttivo LICE, prima di essere approvato e pubblicato sul sito Web della LICE.

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.

Nella letteratura scientifica le linee guida sono per lo più relative al trattamento dello stato epilettico generalizzato convulsivo dell'adulto. Il presente documento si occupa della gestione dello stato di male convulsivo (CSE) in età evolutiva.

Lo stato epilettico non convulsivo del bambino è stato volutamente escluso dalla presente trattazione poiché apre un capitolo completamente diverso, che richiede un'analisi a parte relativamente al significato dell'attività elettroencefalografica parossistica, dei suoi eventuali correlati a livello clinico e dei rapporti fra stato di male non convulsivo ed encefalopatie epilettiche.

DIAGNOSI E TRATTAMENTO

Criteria generali

Ogni sforzo deve essere messo in atto per evitare l'instaurarsi sia di lesioni a danno del SNC che di complicazioni di tipo sistemico. Per tale ragione inquadramento diagnostico e trattamento devono procedere di pari passo e tempestivamente.

Gli obiettivi da perseguire sono il mantenimento o la stabilizzazione delle funzioni vitali, l'interruzione dell'attività convulsiva con il ricorso a farmaci antiepilettici, la diagnosi e l'iniziale trattamento delle cause potenzialmente "life-threatening" dello CSE (ipoglicemia, meningite, ipertensione endocranica, alterazioni idroelettriche), l'organizzazione di un appropriato invio, se necessario, ad un centro di cure intensive (pediatriche) per la prosecuzione delle cure ed il monitoraggio.

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

a) **SE iniziale** (primi 20-30 minuti, SE incipiente 0-5 minuti);

b) **SE definito** (dopo 20-30 minuti e fino a 60-90 minuti);



c) **SE refrattario** (dopo 60-90 minuti), fallimento terapeutico di 2-3 farmaci;

MANAGEMENT DELLO SE IN FASE PRE-OSPEDALIERA

Accesso venoso non disponibile (vedi sintesi e raccomandazione 1)

Ove possibile, il trattamento deve iniziare prima dell'arrivo in ambiente ospedaliero, anche in assenza di un accesso venoso.

Il Diazepam endorettale (0,5 mg/Kg) rappresenta l'intervento più diffuso in ambiente extraospedaliero.

Il Midazolam per via transmucosa orale (0,5 mg/Kg) o nasale (0,2 mg/kg) è più efficace del diazepam endorettale, ma formulazioni specifiche per tali via di somministrazione non sono disponibili sul territorio nazionale ed il Midazolam non è registrato in Italia per questo uso.

Il Midazolam i.m. ha la stessa efficacia e sicurezza del Diazepam e.v ma il Midazolam non è registrato in Italia per questo uso.

In ogni caso, specie in presenza di personale sanitario o comunque istruito al primo soccorso, si raccomanda la messa in atto di interventi minimi atti a preservare le funzioni vitali (posizionare il paziente supino in un posto sicuro, instaurare e mantenere la pervietà delle vie aeree, far defluire le secrezioni ed il vomito dal cavo orale con una corretta posizione del capo).

MANAGEMENT DELLO SE "INIZIALE"

1) Misure generali

Valutazione e stabilizzazioni funzioni vitali secondo la sequenza A B C:

A (Airway):

- **instaurare e mantenere pervietà vie aeree;**
- posizionamento capo (se trauma: jaw thrust);
- aspirare eventuali secrezioni / vomito (bocca-naso);
- eventuale cannula orofaringea (in situazioni particolari);
- assicurare la pervietà delle vie aeree e somministrare ossigeno.

B (Breathing):



- **assicurare ventilazione efficace;**
- somministrare O₂;
- se ventilazione spontanea inefficace: valutare ventilazione con pallone e maschera (previo eventuale posizionamento SNG);
- se ventilazione con pallone e maschera inefficace: valutare intubazione (per proteggere vie aeree, garantire adeguata ventilazione ed ossigenazione).

C (Circulation):

- **mantenere un'adeguata perfusione**
- monitorare polso (eventuali compressioni toraciche esterne se polso e segni vitali assenti);
- monitorare pressione (PA);
- garantire accessi venosi.

Posizionamento di monitor per FC, FR, PA, Sat. O₂.

Prelievo per: glicemia (anche HGT subito), emogasanalisi, elettroliti, calcemia, magnesemia, PCR, urea e creatinina, emocromo.

Dosaggio di eventuali farmaci antiepilettici nei pazienti in terapia (*vedi sintesi e raccomandazione 13*).

Somministrazione di soluzione fisiologica (mantenimento).

Trattamento ipoglicemia / ipovolemia / febbre / acidosi / disionemie.

Rivalutazione continua dei parametri vitali in base alla sequenza ABC (attenzione alla depressione cardiorespiratoria indotta dai farmaci AED che si somministrano).

2) Trattamento farmacologico di prima linea (*vedi sintesi e raccomandazione 1, 2, 3*)

Accesso venoso disponibile:

Lorazepam ev: 0,1 mg/Kg (dose max 4 mg)

Alternativamente:

Diazepam ev: 0,5 mg/Kg (dose max 10 mg);



Midazolam ev: 0,2 mg/Kg (dose max 5 mg); (non registrato in Italia per questo uso)

Accesso venoso non disponibile:

Midazolam buccale: 0,5 mg/kg (dose max 10 mg); (non registrato in Italia per questo uso)

Midazolam im: 0,2 mg/Kg (dose max 5 mg); (non registrato in Italia per questo uso)

Lorazepam buccale 0,1 mg/Kg (dose max 2,5mg)

La somministrazione di benzodiazepine può indurre insufficienza respiratoria, oltre che sedazione. E' opportuno evitare la somministrazione complessiva di più di due dosi di benzodiazepine (considerando nel computo anche la dose eventualmente somministrata in fase pre-ospedaliera).

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

Rivalutazione continua dei parametri vitali in base alla sequenza ABC (attenzione alla depressione cardiorespiratoria indotta dai farmaci AED che si somministrano)

Continuare a monitorare e trattare le eventuali modificazioni patologiche dei parametri vitali (ventilazione/ossigenazione, pressione arteriosa)

Correggere eventuali alterazioni metaboliche evidenziate dagli esami (trattamento ipoglicemia / acidosi / disionemie)

Contemporaneamente agli interventi terapeutici, cercare di stabilire la causa dello SE

Iniziare appena possibile il monitoraggio EEG, nel caso non sia già in corso, per confermare la diagnosi e verificare l'efficacia della terapia (la non disponibilità della registrazione EEG non deve rallentare la sequenza di somministrazione dei farmaci)

Programmare un probabile trasferimento in terapia intensiva per proseguire il trattamento

MANAGEMENT DELLO SE "DEFINITO"

1) 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.

2) Trattamento farmacologico (sintesi e raccomandazione 4)

Nei pazienti che hanno fallito a dosi adeguate di benzodiazepine (ovvero in genere una dose adeguata intraospedaliera +/- una dose adeguata extraospedaliera), evitare di somministrare più di due dosi complessive di benzodiazepine (rischio di depressione respiratoria / rischio di inefficacia), ma procedere prontamente con i successivi provvedimenti terapeutici (Fenitoina sodica e successivamente Fenobarbitale).

Fenitoina sodica e.v.:

- dosaggio consigliato: 18-20 mg/kg e.v. (dose max 1 gr);
- deve essere somministrata ad una velocità non superiore a 1 mg/kg/minuto (ovvero in genere in almeno 20 minuti);
- non deve essere assolutamente diluita in soluzione glucosata perché la soluzione precipita, ma in soluzione fisiologica;
- deve essere diluita ad almeno una concentrazione di 10 mg/ml (non può essere cioè somministrata ad una concentrazione superiore a 10 mg in 1 ml);
- deve essere infusa utilizzando un accesso venoso indipendente; in un vaso possibilmente di grosso calibro per ridurre il rischio di flebite (compatibilmente con l'età del bambino);
- deve essere monitorata la frequenza cardiaca con monitor ECG e la pressione arteriosa;
- può indurre effetti collaterali quali sedazione (raramente), 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.

Fenobarbitale e.v.:



- dosaggio consigliato: 15-20 mg/kg e.v. (dose max 1 gr);
- deve essere somministrata ad una velocità non superiore a 1 mg/kg/minuto (ovvero in genere in almeno 20 minuti);
- il Fenobarbitale sodico iniettabile deve essere diluito ad almeno una concentrazione di 10 mg/ml in soluzione con acqua per preparazioni iniettabili (non può essere cioè somministrata ad una concentrazione superiore a 10 mg in 1 ml);
- può indurre effetti collaterali quali sedazione, depressione respiratoria; ipotensione;
- nel paziente in respiro spontaneo, deve essere somministrato previa presenza del rianimatore e/o in presenza di personale medico addestrato al supporto avanzato della ventilazione (mediante ventilazione con pallone e maschera ed intubazione oro o naso tracheale) e al trattamento dell'ipotensione arteriosa, quale ad esempio i medici Pediatri dell'Urgenza o i medici Pediatri Intensivisti;
- deve essere strettamente monitorata la frequenza ed il ritmo cardiaco con monitor ECG e la pressione arteriosa.

In alcuni protocolli terapeutici dello CSE in età pediatrica, Fenitoina Sodica e Fenobarbitale non sono usati in successione, ma in modo alternativo (*Appleton 2000, Advanced Life Support Group 2004, New South Wales Department of Health 2006*).

Quando usati in successione, come nel presente protocollo, in genere la Fenitoina precede il Fenobarbitale per il relativo profilo di maggior sicurezza e per la minore probabilità di depressione cardio-respiratoria, specie dopo la somministrazione di benzodiazepine (*Appleton et al 2000*).

In ogni caso, la scelta di usarli in successione o in alternativa, preferendo l'uno all'altro farmaco, non può non tener conto: a) della consuetudine e dell'esperienza del personale medico nell'impiego di uno dei due farmaci; b) della capacità di gestirne le relative complicanze.

Altre opzioni farmacologiche sono presentate nella sezione "Altre soluzioni terapeutiche" (in particolare la somministrazione di Acido Valproico per via endovenosa come farmaco di seconda linea).

MANAGEMENT DELLO SE "REFRATTARIO" (vedi sintesi e raccomandazione 6, 7)

Se, dopo gli adeguati interventi dei punti precedenti, la crisi persiste, il paziente deve essere trasferito in ambiente rianimatorio.

Trattamento farmacologico



Non esistono in età pediatrica trials randomizzati per il trattamento dello SE refrattario, ma solo revisioni retrospettive, pareri di esperti e linee guida, quest'ultime differenti da paese a paese a seconda della disponibilità in commercio dei farmaci sedativi e della regolamentazione legislativa. I vari esperti sono concordi nell'utilizzo di Thiopentale sodico oppure Propofol per l'induzione del coma farmacologico. Recentemente è stata riconosciuta la possibilità di impiego di Midazolam, benzodiazepina utilizzata e registrata in Italia per l'induzione della sedazione ed anestesia, nello CSE refrattario ai farmaci di prima e seconda linea (*Guida uso dei farmaci: AIFA 2008*).

Thiopentale sodico e.v.:

- induzione coma barbiturico: bolo di 3 mg/Kg, ripetibile dopo 2 minuti, e seguito da mantenimento (1-15 mg/Kg/h) che permetta il controllo delle crisi e/o il raggiungimento di tracciato EEG a tipo "suppression-burst" (aumenti di 1mg/Kg/h ogni 2');
- la successiva infusione di mantenimento deve proseguire per 12-48 ore;
- in corso di infusione deve essere mantenuto monitoraggio dell'attività elettrica cerebrale continua con EEG;
- determina depressione respiratoria per cui generalmente l'induzione è attuata in paziente già intubato e ventilato; può indurre inoltre ipotensione, insufficienza cardiaca per cui è talora necessario sostenere farmacologicamente pressione e circolo;
- è controindicata in presenza di ipotensione, shock cardiogeno, sepsi.

Note: breve emivita, necessità di infusione continua; per ridistribuzione in altri tessuti, tra cui in particolare il tessuto adiposo e causa il lento metabolismo alla sospensione è frequente la persistenza dell'effetto sedativo.

Propofol e.v.:

- 1-5 mg/kg in bolo (ripetibili) seguiti da infusione continua fino a massimo 5 mg/kg/h;
- necessario monitoraggio EEG continuo;
- può indurre ipotensione e aritmie per cui è necessario monitoraggio continuo della frequenza e ritmo cardiaco e della pressione arteriosa per porre in atto misure farmacologiche compensative;
- può indurre "sindrome da Propofol", se utilizzato ad alte dosi e per periodo prolungato, caratterizzata da: acidosi metabolica, rabdomiolisi, aritmie, insufficienza cardiaca, insufficienza renale epatomegalia con possibile decesso;
- problemi epatici possono essere presenti isolati (ipertrigliceridemia) o associati a problemi sistemici.



Note: breve emivita, necessità di infusione continua. Non soggetto a tachifilassi né ad effetto accumulo per cui alla sospensione più rapido risveglio del paziente. Dose ottimale non ancora stabilita, pertanto la posologia massima di infusione continua consigliata è di 5 mg/Kg/h; un suo utilizzo, a causa dei possibili effetti collaterali gravi, richiede un'attenta ed individualizzata valutazione di benefici e rischi nel singolo paziente.

Midazolam e.v.:

- bolo di 0,2 mg/Kg; se vi è interruzione clinica e/o elettrica della crisi proseguire con mantenimento di 0.06mg/Kg/h;
- dopo 15 minuti se non vi è risposta, somministrare secondo bolo di 0,2 mg/Kg e portare infusione a 0,5 mg/Kg/h;
- dopo altri 15 minuti se non vi è risposta aumentare infusione a 1 mg/Kg/h e valutare risposta;
- richiede monitoraggio EEG continuo per valutare risposta e decidere sospensione graduale;
- può determinare depressione respiratoria, se utilizzato in paziente in respiro spontaneo;
- può determinare acidosi metabolica, reversibile alla sospensione, ed ipotensione.

Note: rapida durata d'azione, soggetto a tachifilassi con necessità di infusione continua; induce accumulo con allungamento dell'emivita se utilizzato per periodi lunghi. Non inducendo depressione respiratoria in presenza di adeguata assistenza medica (anestesista) e somministrato in tempi contenuti, potrebbe essere utilizzato come primo dei farmaci per CSE refrattario, ma bisogna ricordare che in Italia non è registrato per "epilessia".

La scelta di usare prima l'uno o l'altro farmaco sedativo deve tenere conto delle condizioni generali del paziente, dei rischi e benefici rispetto ai potenziali effetti collaterali derivanti dall'uso degli stessi, oltre che della esperienza del personale medico nell'impiego di tali farmaci e loro capacità di gestione delle relative complicanze.

Altre opzioni farmacologiche, in caso di fallimento di tali farmaci o di controindicazioni al loro uso, sono riportati nella sezione "Altre soluzioni terapeutiche" (Fenobarbitale ad alte dosi, Levetiracetam, Topiramato, Isoflurano, Ketamina).

ALTRE SOLUZIONI TERAPEUTICHE

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



Valproato di sodio (vedi sintesi e raccomandazione 5):

- carico con 30-45 mg/kg (dose massima di 1,5 grammi) in infusione endovenosa in 15 minuti (alcuni protocolli suggeriscono la possibilità di un'infusione più rapida ma la velocità di infusione deve comunque sempre essere inferiore a 200 mg/min); il carico può essere seguito da una infusione continua pari a 1-2 mg/kg/ora a seconda dell'evoluzione clinica;
- il valproato di sodio ha il vantaggio di non indurre generalmente ipotensione, depressione respiratoria o eccessiva sedazione (occasionale ipotensione/depressione respiratoria durante infusione);
- tale farmaco non è registrato in Italia per il trattamento dello SE;
- tale farmaco è controindicato in caso di epatopatia, di sospetta malattia metabolica ed è comunque da evitare o da usare con estrema cautela nei bambini, specie sotto i 3 anni, se l'eziologia dello SE è sconosciuta.

Fenobarbitale e.v. ad alte dosi (sintesi e raccomandazione 8)

- bolo di 20mg/Kg seguito da mantenimento che permetta il raggiungimento di livello plasmatico almeno superiore a 100 mcg/mL (max posologia giornaliera 80-120 mg/Kg);
- da utilizzare in paziente intubato e ventilato dopo fallimento di farmaci di prima e seconda linea;
- possibili effetti collaterali: ipotensione, infezioni respiratorie;
- alla sospensione possibile effetto sedativo prolungato.

Levetiracetam (vedi sintesi e raccomandazione 9):

- carico con 13-70 mg/kg (dose massima di 4 grammi), in genere dose iniziale 30 mg/kg in infusione endovenosa in 15 minuti (da 5 min a 60 min) per un volume totale di infusione di 100 cc (ma somministrato anche ad alta concentrazione e basso volume: 50 mg/cc);
- tale farmaco è somministrabile anche per sondino naso-gastrico;
- in caso di efficacia la cessazione dello stato avviene in 25-30 minuti se somministrato per via endovenosa e in 1,5 giorni per sondino naso-gastrico;
- tale farmaco offre la possibilità di continuare la terapia per os, non dà significativi effetti collaterali, necessità di controllo preliminare della funzione renale;
- tale farmaco non è registrato per lo CSE in Italia.

Topiramato (vedi sintesi e raccomandazione 10):

- somministrazione per sondino naso-gastrico in caso di CSE refrattario alla dose iniziale di 5-10 mg/Kg/die per due giorni seguito, se vi è risposta, da mantenimento a 5 mg/Kg/die;
- risposta possibile in 24-48 ore;



- possibili effetti collaterali: acidosi metabolica, iposudorazione, glaucoma.

Isoflurano (vedi sintesi e raccomandazione 11):

- somministrato a 0.8-2 vol %, con eventuali variazioni sufficienti per mantenere un quadro EEG definito come “suppression-burst”;
- può indurre ipotensione per cui è necessario stretto monitoraggio emodinamico e terapia inotropica;
- può indurre atelettasia, ileo paralitico e trombosi venosa profonda.

Utilizzo da valutare dopo il fallimento o controindicazione dei farmaci per CSE refrattario, valutando rischi e benefici per il paziente e in presenza di personale medico esperto nell'uso di tale farmaco.

Lidocaina (vedi sintesi e raccomandazione 11):

- 2 mg/kg in bolo e.v. a una velocità non superiore a 50 mg/min. Il bolo può essere ripetuto una volta se necessario e seguito da mantenimento di 2mg/Kg/h.
- può indurre ipotonia, allucinazioni e bradiaritmie.

L'uso di lidocaina è sconsigliato in età pediatrica data la scarsità di dati della letteratura in età evolutiva

Ketamina (vedi sintesi e raccomandazione 12):

- possibile utilizzo per os a 1,5 mg/Kg/die per 2-5 giorni;
- possibile utilizzo e.v. a 2 µg/Kg seguito in caso di efficacia da mantenimento e.v. di max 7µg/Kg/h;
- possibile tossicità cerebellare.

SINTESI E RACCOMANDAZIONI

Sintesi 1: Lo stato epilettico convulsivo (CSE), specie se generalizzato, è un'emergenza da affrontare prontamente ed in maniera adeguata per ridurre morbilità e morbidità (*Allredge et al 2001*). Il trattamento con una Benzodiazepina di una crisi che abbia una durata superiore ai 5 minuti in ambito pre-ospedaliero migliora l'outcome (*Chin et al 2008*). Il Diazepam rettale ha rappresentato per anni il trattamento di prima scelta in un setting pre-ospedaliero.

Il Midazolam per via transmurale buccale (0,5 mg/kg) è più efficace del Diazepam per via endorettale (0,5 mg/kg), è ugualmente sicuro e socialmente più accettato (*Appleton 2008, Cochrane Review*).

Il Midazolam per via transmurale nasale (0,2 mg/kg) è più efficace e sicuro del Diazepam per via endorettale (*Fisgin et al 2002, Holsti et al 2007*) ed ugualmente sicuro ed efficace del Diazepam



per via endovenosa (0,3 mg/kg) (*Lahat et al 2000, Mahmoudian et al 2004, Mithall et al 2006*) con tempo globale di risoluzione più breve.

Il Midazolam per via intramuscolare è ugualmente efficace e sicuro del Diazepam per via endovenosa (*Chamberlain et al 1997, Shah et al 2005*) con tempo globale di risoluzione più breve.

Raccomandazione 1: E' indicato il trattamento di uno stato epilettico convulsivo quanto più precocemente possibile già nella fase di pre-ospedalizzazione. **(Livello 1B, Grado A)**

I genitori (o chi si occupa del paziente in età evolutiva) ed in generale il personale dell'emergenza sanitaria dovrebbero essere adeguatamente addestrati al trattamento pre-ospedaliero della crisi convulsiva in atto in assenza di un accesso venoso al fine di migliorarne l'outcome. **(Livello 2, Grado B)**

Sebbene il farmaco comunemente utilizzato in tale contesto (in quanto disponibile in Italia e registrato per tale scopo) sia rappresentato correntemente dal Diazepam nella sua formulazione per uso endorettale, recenti evidenze dimostrano che il Midazolam per via transmucosa orale o nasale potrebbe costituire una sicura e più efficace alternativa. **(Livello 1B, Grado A)**

Sintesi 2: Le Benzodiazepine sono considerate il farmaco di primo impiego nel trattamento dello CSE iniziale (*Leppik et al 1993; Shaner et al 1988; Appleton et al 1995; Treiman et al 1998*). Nel bambino in particolare, la somministrazione di Lorazepam per via endovenosa è ugualmente efficace della somministrazione di Diazepam per via endovenosa. I bambini che ricevono Lorazepam per via endovenosa hanno però minor probabilità di: a) richiedere dosi aggiuntive di farmaci anticonvulsivanti per far cessare la crisi; b) sviluppare depressione respiratoria; c) richiedere il ricovero presso una terapia intensiva (*Appleton et al 1995; Appleton et al 2008*).

Il Midazolam per via intramuscolare è ugualmente efficace e sicuro del Diazepam per via endovenosa (*Chambertain et al 1997, Shah et al 2005*) con tempo globale di risoluzione della crisi più breve considerando il tempo richiesto per il posizionamento dell'accesso venoso.

Raccomandazione 2: Lorazepam o Diazepam per via endovenosa sono indicati per il trattamento dello CSE iniziale nel bambino. Lorazepam per via endovenosa, se disponibile, è la scelta preferibile, per il minor rischio di recidive e per il minor rischio di depressione respiratoria. **(Livello 1 B, Grado A)**

Nell'impossibilità di posizionare prontamente un accesso venoso, il Midazolam per via intramuscolare può costituire una valida alternativa alla somministrazione di Benzodiazepine per via endovenosa. **(Livello 1B, Grado A)**

Tale farmaco non è registrato in Italia per il trattamento dello SE.

Sintesi 3: La somministrazione di più di due dosi consecutive di Benzodiazepine comporta un aumentato rischio di depressione respiratoria (*Stewart et al 2002; Chin et al 2004*).



Raccomandazione 3: La somministrazione di Benzodiazepine può indurre insufficienza respiratoria, oltre che sedazione. E' opportuno evitare la somministrazione complessiva di più di due dosi di benzodiazepine (considerando nel computo anche la dose eventualmente somministrata in fase pre-ospedaliera). **(Livello 3, Grado B)**

Sintesi 4: Dopo il fallimento delle Benzodiazepine, Fenitoina sodica e Fenobarbitale sono le opzioni terapeutiche da considerare. Non esistono studi comparativi in età pediatrica tra Fenitoina e Fenobarbitale. Negli adulti il Fenobarbitale si è mostrato più efficace della Fenitoina, ma ugualmente efficace rispetto a Fenitoina associata a Diazepam (*Treiman et al 1998*). Ad eccezione che nel neonato, spesso la Fenitoina è preferita al Fenobarbitale per la minor depressione cardiovascolare, la scarsa sedazione ed il maggior rischio di depressione cardiorespiratoria del Fenobarbitale associato ad una precedente Benzodiazepina (*Appleton et al 2000*).

Alcuni protocolli considerano Fenobarbitale e Fenitoina come alternativi, in altri sono somministrati in successione: Fenitoina e poi Fenobarbitale.

Raccomandazione 4: Dopo il fallimento delle Benzodiazepine, la Fenitoina rappresenta il trattamento preferibile, seguita eventualmente dal Fenobarbitale. **(Livello 2B, Grado B)**

Sintesi 5: Due studi randomizzati e controllati, comprendenti anche soggetti in età pediatrica, hanno dimostrato che l'Acido Valproico presenta un'efficacia equivalente (*Agarwal et al 2007*) o superiore (*Misra et al 2006*) alla Fenitoina nel trattamento dello CSE dopo il fallimento delle Benzodiazepine, senza differenze significative in termini di effetti collaterali,

Raccomandazione 5: Dopo il fallimento delle Benzodiazepine, l'Acido Valproico può rappresentare una possibile alternativa alla somministrazione di Fenitoina **(Livello 1B, Grado A)**, anche se tale farmaco non è registrato in Italia per il trattamento dello SE convulsivo. Il suo uso deve essere comunque estremamente cauto specie nei bambini piccoli in cui non sia esclusa una possibile eziologia metabolica.

Sintesi 6:

Gli CSE refrattari hanno una mortalità molto alta che è correlata, prevalentemente, all'eziologia sottostante (*Chin et al 2006, Raspall Chaure et al 2007, Lambrechtsen & Buchhalter 2008*). La prognosi è più severa in caso di CSE in corso di encefalite (*Kramer et al 2006*). Se la crisi persiste, dopo adeguata somministrazione di Benzodiazepine, Fenobarbitale e/o Fenitoina, è comunemente attuata l'induzione di coma farmacologico (Midazolam, barbiturici, Propofol). Il comportamento adottato in corso di CSE refrattario nel bambino è in parte ereditato dalla gestione del CSE nell'adulto. Non esistono trials randomizzati per il trattamento dello SE refrattario in età pediatrica, ma solo revisioni retrospettive riguardo il tipo di trattamento farmacologico utilizzato (Midazolam,



Thiopentale sodico, Propofol) ed opinioni di esperti (*van Gestel et al 2005, Morrison et al 2006, Abend & Duglos 2008, Prasad, 2009, Lampin et al 2010*).

Raccomandazione 6: Dopo il fallimento dei farmaci di prima e seconda linea (Benzodiazepine, Fenobarbitale e/o Fenitoina) e trascorsi almeno i 30 minuti dall'inizio del trattamento parenterale dello CSE, il coma farmacologico (Midazolam, Thiopentale sodico, Propofol) deve essere indotto, previo ricovero in reparto di Terapia Intensiva e tenendo conto delle condizioni generali del paziente, dell'eziologia sottostante e dei possibili effetti collaterali dei farmaci che verranno utilizzati. **(Livello 4, Grado C)**

Sintesi 7:

La induzione e gestione del coma farmacologico deve essere coadiuvata dal monitoraggio continuo EEG dell'attività elettrica cerebrale. In età evolutiva il controllo EEGrafico del CSE refrattario segue le stesse regole ed indicazioni dell'adulto. E' preferibile il raggiungimento di un'alternanza di pattern suppression-burst rispetto alla soppressione dell'attività elettrica per evitare eventuali effetti collaterali di tipo ipotensivo a carico del SNC (*Krishnamurthy & Drislane 1999*).

Raccomandazione 7: l'induzione e gestione del coma farmacologico dello CSE richiede il monitoraggio EEG continuo per il raggiungimento del pattern suppression-burst. **(Livello 4, Grado C)**

Sintesi 8

In letteratura vengono riportati casi aneddotici o piccola serie dell'utilizzo di Fenobarbitale ad alte dosi in CSE refrattario dopo utilizzo di farmaci di I e II linea, dove l'efficacia viene raggiunta con il raggiungimento di livello plasmatico medio di PB pari a 114 mcg/mL (*Crawford et al 1988, Lee et al 2006*)

Raccomandazione 8

In presenza di CSE refrattario e di controindicazioni all'utilizzo di Thiopentale sodico e Propofol è da considerare l'impiego di Fenobarbitale ad alte dosi per l'induzione del coma farmacologico. **(Livello 4, Grado C)**

Sintesi 9: Non esistono studi randomizzati controllati relativi all'impiego di Levetiracetam nello CSE del bambino, ma solo report retrospettivi di piccoli gruppi di soggetti pediatrici (età variabile 2 giorni -18 anni) trattati per via e.v. in corso di SE refrattario (*Patel et al, 2006; Goraya et al, 2008; Kirmani et al, 2009; Abend et al 2009, Gamez-Leyva et al, 2009*) o con carico orale (*Gallentine et al 2009*). I virtuali vantaggi del Levetiracetam sono rappresentati dalla buona tollerabilità, dalla possibilità di somministrazione in tempi relativamente brevi e l'assenza di effetti emodinamici e



sedativi. Sarebbero opportuni studi volti a valutarne l'efficacia nello SE definito nei confronti di Fenitoina e Fenobarbitale. Il Levetiracetam non è registrato in Italia per il trattamento dello SE.

Raccomandazione 9: L'impiego di Levetiracetam potrebbe essere un'opzione terapeutica da considerare nello stato epilettico, specie se l'uso di altri farmaci è controindicato e/o lo stato è refrattario, valutando per la formulazione di Levetiracetam e.v. che si tratta comunque di un farmaco non registrato in Italia per tale scopo. **(Livello 4, Grado C)**.

Sintesi 10

Esistono report di casi aneddotici, valutati retrospettivamente di soggetti in età evolutiva (range età 2m-11 anni), trattati con carico orale di Topiramato in corso di CSE refrattario. Il suo utilizzo ha portato nei soggetti trattati, alcuni dei quali di età inferiore all'anno di vita, ad una rapida risoluzione dello CSE (< 24 ore), in assenza di effetti collaterali emodinamici e sedativi importanti (*Kahriman et al 2003, Perry et al 2006*).

Raccomandazione 10

L'impiego di Topiramato somministrato per sondino naso-gastrico in CSE refrattario può indurre una rapida risoluzione dello stesso in assenza di importanti effetti collaterali. **(Livello 4, Grado C)**

Sintesi 11: In letteratura l'utilizzo nello CSE refrattario di farmaci anestetici gassosi (Isoflurano) si è dimostrato efficace in casi pediatrici (report di casi singoli, piccole serie di adulti e bambini). Gli autori concordano sull'utilizzo di tali presidi solo dopo il fallimento di altri farmaci o per presenza di effetti collaterali gravi che possano derivare dall'uso di altri farmaci (*Kofke et al 1989*). Sono invece insufficienti i dati in letteratura sull'utilizzo di lidocaina in età pediatrica.

Raccomandazione 11:

In caso di CSE refrattario ai farmaci sedativi barbiturici e non, l'impiego di anestetici gassosi va messo in atto, tenendo conto dei rischi e benefici derivanti dal loro utilizzo, ed in presenza di personale esperto nell'uso. **(Livello 4, Grado C)**

Si sconsiglia l'utilizzo di lidocaina in età pediatrica data l'assenza di dati sufficienti.

Sintesi 12:

La Ketamina, agendo da antagonista dei recettori NMDA del glutammato, è un farmaco che può essere utile in caso di CSE refrattario. In letteratura sono riportati casi aneddotici di uso per os o e.v. (*Mewashing et al 2003, Sheth et al 1998*). Tuttavia data l'esiguità dell'esperienza e la possibile tossicità cerebellare il suo uso deve essere limitato ai casi di CSE refrattario.

Raccomandazione 12:



L'utilizzo di Ketamina va limitato a casi con CSE refrattario ai farmaci sedativi, barbiturici e non, ed in cui si siano valutati rischi e benefici. **(Livello 4, Grado C)**

Sintesi 13: La brusca sospensione di farmaci antiepilettici può comportare un aggravamento della frequenza di comparsa delle crisi e può condurre ad uno SE (*Barry & Hauser 1994; Shorvon 1994; Maytal et al 1996*)

Raccomandazione 13:

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



BIBLIOGRAFIA

Abend NS, Monk HM, Licht DJ, Dlugos DJ. (2009) Intravenous levetiracetam in critically ill children with status epilepticus or acute repetitive seizure. *Pediatr Crit Care Med* 10(4):505-510

Abend NS, Dlugos DJ. (2008) Treatment of refractory status epilepticus: literature review and a proposed protocol. *Pediatr Neurol* 38(6):377-390

Advanced Life Support Group, (2004) *Advanced Paediatric Life Support: The Practical Approach*. 4th ed. Blackwell Publishing Group.

Agarwal P, Kumar N, Chandra R, Gupta G, Antony AR, Garg N. (2007) Randomized study of intravenous valproate and phenytoin in status epilepticus. *Seizure* 16(6):527-32.

Alldredge 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. *N Engl J Med* Aug 30;345(9):631-7.

Appleton R, Choonara I, Martland T, Phillips B, Scott R, Whitehouse W. The treatment of convulsive status epilepticus in children. (2000) The Status Epilepticus Working Party, Members of the Status Epilepticus Working Party. *Arch Dis Child* 83(5):415-9.

Appleton R, Macleod S, Martland T. (2008) Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children. *Cochrane Database Syst Rev* 16;(3):CD001905

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

Berg AT, Shinnar S, Testa FM, Levy SR, Frobish D, Smith SN, Beckerman B. (2004) Status epilepticus after the initial diagnosis of epilepsy in children. *Neurology* 63(6):1027-34

Blumkin L, Lerman-Sagie T, Houry T, et al. (2005) Pediatric refractory partial status epilepticus responsive to topiramate. *J Child Neurol* 20(3):239-41



Brevoord JC, Joosten KF, Arts WF, van Rooij RW, de Hoog M. (2005) Status epilepticus: clinical analysis of a treatment protocol based on midazolam and phenytoin. *J Child Neurol* 20(6):476-81

Chamberlain JM, Altieri MA, Futterman C, Young GM, Ochsenschlager DW, Waisman Y. (1997) A prospective, randomized study comparing intramuscular midazolam with intravenous diazepam for the treatment of seizures in children. *Pediatr Emerg Care* 13(2):92-4

Chin R F M, Verhulst L, Neville B G R, Peters M J, Scott R C. (2004) Inappropriate emergency management of status epilepticus in children contributes to need for intensive care *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75:1584–1588

Chin RF, Neville BG, Peckham C, Bedford H, Wade A, Scott RC; NLSTEPSS Collaborative Group. (2006) Incidence, cause, and short-term outcome of convulsive status epilepticus in childhood: prospective population-based study. *Lancet* 368(9531):222-9

Chin RF, Neville BG, Scott RC. (2004) A systematic review of the epidemiology of status epilepticus. *Eur J Neuro* 11(12):800-10

Chin RF, Neville BG, Peckham C, Wade A, Bedford H, Scott RC. (2008) Treatment of community-onset, childhood convulsive status epilepticus: a prospective, population-based study. *Lancet Neurol* 7(8):696-703

Commission on epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. (1993) Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. *Epilepsia* 34(4):592-596

Crawford TO, Mitchell WG, Fishman LS, Snodgrass SR. (1988) Very-high-dose phenobarbital for refractory status epilepticus in children. *Neurology* 38(7):1035-40

DeLorenzo RJ, Garnett LK, Towne AR, Waterhouse EL, 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

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



Federman MD, Kelly R, Harrison RE. (2009) Refractory metabolic acidosis as a complication of high-dose midazolam infusion for pediatric status epilepticus. *Clin Neuropharmacol* 32(6):340-1

Fişgin T, Gurer Y, Teziç T, Senbil N, Zorlu P, Okuyaz C, Akgün D. (2002) Effects of intranasal midazolam and rectal diazepam on acute convulsions in children: prospective randomized study. *J Child Neurol* 17(2):123-6

Gallentine WB, Hunnicutt AS, Husain AM (2009) Levetiracetam in children with refractory status epilepticus. *Epilepsy & Behavior* 14:215-218

Gámez-Leyva G, Aristín JL, Fernández E, Pascual J (2009). Experience with intravenous levetiracetam in status epilepticus: a retrospective case series. *CNS Drugs* 23(11):983-7

Gilbert DL, Gartside PS, Glauser TA. (1999) Efficacy and mortality in treatment of refractory generalized convulsive status epilepticus in children: a meta-analysis. *J Child Neurol* 14(9): 602-9.

Guida all'uso dei farmaci. Agenzia Italiana del Farmaco, 2008: pag. 75 e 289

Hayashi K, Osawa M, Aihara M et al. (2007) Efficacy of intravenous midazolam for status epilepticus in childhood. *Pediatr Neurol* ; 36(6): 366-72.

Harrison AM, Lugo Ra, Schunk JE. (1997) Treatment of convulsive status epilepticus with propofol: case report. *Pediatr Emerg Care* 13(6):420-422

Holmes GL, Riviello JJ Jr. (1999) Midazolam and pentobarbital for refractory status epilepticus. *Pediatr Neurol* 20:259–264.

Holsti M, Sill BL, Firth SD, Filloux FM, Joyce SM, Furnival RA. (2007) Prehospital intranasal midazolam for the treatment of pediatric seizures. *Pediatr Emerg Care* 23(3):148-53

Hubert P, Parain D, Vallée. (2009) Management of convulsive status epilepticus in infants and Children. *Rev Neurol* 165:390-397



Hussain N, Appleton R, Thorburn K. (2007) Aetiology, course and outcome of children admitted to paediatric intensive care with convulsive status epilepticus: a retrospective 5-year review. *Seizure* 16(4):305-12

Kahrman M, Minecan D, Kutluay E, Selwa L, Beydoun A. (2003) Efficacy of topiramate in children with refractory status epilepticus. *Epilepsia* 44(10):1353-6

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*; 71:653-9

Koul RL, Raj Aithala G, Chacko A, Joshi R, Seif Elbualy M. (1997) Continuous midazolam infusion as treatment of status epilepticus. *Arch Dis Child* 76(5):445-8

Kramer R, Levisoshn P. (1992) The duration of secondarily generalized tonic-clonic seizures. *Epilepsia* 33(Suppl 3):68

Kramer U, Shorer Z, Ben-Zeev B, Lerman-Sagie T, Goldberg-Stern H, Lahat E. (2005) Severe refractory status epilepticus owing to presumed encephalitis. *J Child Neurol* 20(3):184-7

Krishnamurthy KB, Drislane (1999) Depth of EEG Suppression and Outcome in Barbiturate Anesthetic Treatment for Refractory Status Epilepticus. *Epilepsia* 40(6):759-762

Lahat E, Goldman M, Barr J, Bistrizter T, Berkovitch M. (2000) Comparison of intranasal midazolam with intravenous diazepam for treating febrile seizures in children: prospective randomised study. *BMJ* 321(7253):83-6

Lambrechtsen FA, Buchhalter JR. 2008 Aborted and refractory status epilepticus in children: a comparative analysis. *Epilepsia*. 49(4):615-25. Epub 2007 Dec 18.

Lampin ME, Dorkenoo A, Lamblin MD, Botte A, Leclerc F, Auvin S. (2010) Use of midazolam for refractory status epilepticus in children. *Rev Neurol (Paris)*. 166(6-7):648-52

Lee WK, Liu KT, Young BW. (2006) Very-high-dose phenobarbital for childhood refractory status epilepticus. *Pediatr Neurol*.;34(1):63-5



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

Lothman E. (1990) The biochemical basis and pathophysiology of status epilepticus. *Neurology* 40(suppl 2):13-23

Lowenstein DH, Bleck T, MacDonald RL. (1999) It's time to revise the definition of status epilepticus. *Epilepsia* 40:120-122

Mahmoudian T, Zadeh MM. (2004) Comparison of intranasal midazolam with intravenous diazepam for treating acute seizures in children. *Epilepsy Behav* 5(2):253-5

Mehta V, Singhi P, Singhi S. (2007) Intravenous sodium valproate versus diazepam infusion for the control of refractory status epilepticus in children: a randomized controlled trial. *J Child Neurol* 22(10):1191-7

Metsäranta P, Koivikko M, Peltola J, Eriksson K. (2004). Outcome after prolonged convulsive seizures in 186 children: low morbidity, no mortality
Dev Med Child Neurol; 46(1):4-8

Minicucci F, Musca G, Perucca E et al. (2008) Trattamento dello stato epilettico nell'adulto.
Boll Lega It Epil 2008; 135: 49-59

Mpimbaza A, Ndeezi G, Staedke S, et al. (2008) Comparison of buccal midazolam with rectal diazepam in the treatment of prolonged seizures in Ugandan children: a randomized clinical trial.
Pediatrics 121(1):e58-64.

Meldrum BS, Brierley JB. (1973a) Prolonged epileptic seizures in primates. *Arch Neurol* 28:10-17

Meldrum BS, Horton RW. (1973b) Physiology of status epilepticus in primates. *Arch Neurol* 28:1-9

Meldrum BS, Vigouroux RA, Brierley JB. (1973c) Systemic factors and epileptic brain damage. Prolonged seizures in paralyzed, artificially ventilated baboons. *Arch Neurol* 29: 82-7



Meldrum BS. (1983) Metabolic factors during prolonged seizures and their relation to nerve cell death. *Adv Neurol* 34:261-75

Mewasingh LD, Sékhara T, Aeby A, Christiaens FJ, Dan B. (2003) Oral ketamine in paediatric non-convulsive status epilepticus. *Seizure* 12(7):483-9

Milh M, Villeneuve N, Chabrol B. (2009) Treatment of childhood convulsive status epilepticus: an update. *Archives de Pédiatrie* 16:790-792

Misra UK, Kalita J, Patel R. (2006) Sodium valproate vs phenytoin in status epilepticus: a pilot study. *Neurology* 25;67(2):340-2.

Morrison G, Gibbons E, Whitehouse WP. (2006) High-dose midazolam therapy for refractory status epilepticus in children. *Intensive Care Med* 32(12):2070-6

Nevander G, Ingvar M, Aurer R, Siesjo BK. (1985) Status epilepticus in well-oxygenated rats causes neuronal necrosis. *Ann Neurol* 18:281-290

Neville BGR, Chin RFM, Scott RC. (2007) Childhood convulsive status epilepticus: epidemiology, management, and outcome. *Acta Neurol Scand* 115 (S186):21-24

New South Wales Department of Health. Children and infants with seizures-acute management. http://www.healths.nsw.gov.au/polices/pd/2006/PD2006_023.html 2006 Apr 18.

Nishiyama I, Ohtsuka Y, Tsuda T, et al. (2007) An Epidemiological Study of Children With Status Epilepticus in Okayama, Japan. *Epilepsia* 48(6):1133-1137

Perry MS, Holt PJ, Sladky JT (2006). Topiramate loading for refractory status epilepticus in children. *Epilepsia* 47(6):1070-1

Perucca E (2009). What is the promise of new antiepileptic drugs in status epilepticus? Focus on brivaracetam, carisbamate, lacosamide, NS-1209, and topiramate. *Epilepsia* 50 Suppl 12:49-50

Prasad AN. (2009) Status epilepticus in the pediatric ICU: state of the art. *Can J Neurol Sci.* 36 Suppl 2:S92-8.

Rason RA, Ko DY. (2009) Isolated fatty liver from prolonged propofol use in a pediatric patient with refractory status epilepticus. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 111:558-561



Raspall-Chaure M, Chin RF, Neville BG, Bedford H, Scott RC. (2007) The epidemiology of convulsive status epilepticus in children: a critical review. *Epilepsia* 48(9):1652-63

Riker RR, Glisic EK, Fraser GL. (2009) Propofol infusion syndrome: Difficult to recognize, difficult to study. *Crit Care Med* 37(12):3169-3170

Riviello JJ Jr, Ashwal S, Hirtz D, Glauser T, Ballaban-Gil K, Kelley K, Morton LD, Phillips S, Sloan E, Shinnar S; American Academy of Neurology Subcommittee; Practice Committee of the Child Neurology Society. (2006) Practice parameter: diagnostic assessment of the child with status epilepticus (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 67(9):1542-50.

Scott RC (2009). Status epilepticus in the developing brain: Long-term effects seen in humans. *Epilepsia* 50 Suppl 12:32-3

Shah I, Deshmukh CT. (2005) Intramuscular midazolam vs intravenous diazepam for acute seizures. *Indian J Pediatr* 72(8):667-70

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

Sheth RD, Gidal BE. (1998) Refractory status epilepticus: response to ketamine. *Neurology* 51(6):1765-6

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

Shinnar S, Hesdorffer DC. (2010) Pediatric status epilepticus: should the diagnostic evaluation change? *Neurology* 74(8):624-5

Sillanpää M, Shinnar S. (2002) Status epilepticus in a population-based cohort with childhood-onset epilepsy in Finland. *Ann Neurol* 52(3):303-10



Singh RK, Gaillard WD. (2009) Status Epilepticus in Children. *Current Neurology and Neuroscience Reports* 9:137-144

Singh G. (2009) Other central nervous system infections and status epilepticus. *Epilepsia*. 50 Suppl 12:67-9

Singh RK, Stephens S, Berl MM, Chang T, Brown K, Vezina LG, Gaillard WD. (2010) Prospective study of new-onset seizures presenting as status epilepticus in childhood. *Neurology* 74(8):636-42

Stewart WA, Harrison R, Dooley JM. (2002) Respiratory depression in the acute management of seizures. *Arch Dis Child* 87(3):225-6.

Stroink H, Geerts Ada T, Van Donselaar Cees A, et al. (2007) Status Epilepticus in Children with Epilepsy: Dutch Study of Epilepsy in Childhood. *Epilepsia* 48(9):1708-1715

Tasker RC. (2006) Midazolam for refractory status epilepticus in children: higher dosing and more rapid and effective control. *Intensive Care Med* 32(12):1935-6

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

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

van Gestel JP, Blussé van Oud-Alblas HJ, Malingré M, Ververs FF, Braun KP, van Nieuwenhuizen O. (2005) Propofol and thiopental for refractory status epilepticus in children. *Neurology* 65(4):591-2

VanLandingham KE, Heinz ER, Cavazos JE, Lewis DV. (1998) Magnetic resonance imaging evidence of Hippocampal injury after prolonged focal febrile convulsions. *Ann Neurol* 43:413-26

Vecchi M, Sartori S, Boniver C, (2009) Trattamento dello stato di male epilettico in età pediatrica: revisione della letteratura e proposta di linee guida. *Prospettive in Pediatria* 39(154):94-100