



## LA TERAPIA DELLO STATO EPILETTICO

Position Paper della LEGA ITALIANA CONTRO L'EPILESSIA - LICE

(a cura della Commissione STATO EPILETTICO - versione 28 giugno 2019)

Lo Stato Epilettico (SE) è un'emergenza medica che richiede un rapido riconoscimento per consentire un adeguato intervento terapeutico. Anche se alcuni tipi di SE non sono una vera emergenza, viene consigliato in ogni caso un intervento farmacologico che sia il più rapido possibile. La nuova classificazione proposta dalla Task Force ILAE (1) suggerisce un atteggiamento terapeutico basato sulla semeiologia dello SE, con particolare urgenza per lo Stato Epilettico Generalizzato Convulsivo (SEGC).

Le Linee Guida per il trattamento dello SE della Lega Italiana Contro l'Epilessia sono state pubblicate nel 2006 (2); da allora sono emersi alcuni nuovi elementi, con conseguente modifica del panorama terapeutico. In primo luogo oltre ai tradizionali stadi (SE iniziale, definito e refrattario) ne sono stati identificati altri due, meritevoli di diversa modalità di intervento: lo stadio pre-ospedaliero e quello super-refrattario. Oltre a questo, sono stati introdotti nella pratica clinica altri farmaci nel tentativo di ottenere un più rapido controllo dei sintomi e di minimizzare gli eventuali effetti tossici delle terapie già disponibili. Questa modificazione è avvenuta anche indipendentemente dalla disponibilità di evidenze scientifiche e con il solo sostegno della pratica clinica in altri ambiti epilettologici. Con la più recente eccezione del documento dell'American Epilepsy Society (AES) (3), queste nuove strategie terapeutiche non hanno dato luogo a sostanziali modifiche di precedenti linee guida, proprio per l'assenza di robuste evidenze scientifiche. A partire dal documento derivato dalla prima Consensus Conference del 1983 (4) tutti i successivi documenti in materia si sono in genere basati in larga parte su parere di esperti. A conferma di questo, una revisione della letteratura riportata nella Cochrane Library (5) evidenzia come sia scarsa la disponibilità di elementi realmente utili. Differenti meta-analisi non sono riuscite a dimostrare la superiorità, in termini di efficacia, di un farmaco rispetto ad un altro. Yasiry e Shorvon (6) hanno rivisto in letteratura le evidenze di efficacia dei farmaci antiepilettici per il trattamento dello SE generalizzato convulsivo dopo un primo trattamento con benzodiazepine. In questo studio, la selezione dei lavori è stata fatta in base alla disponibilità di informazioni su caratteristiche demografiche dei pazienti, semiologia delle crisi (con esclusione degli stati non convulsivi), modalità di

somministrazione del farmaco, outcome e disegno dello studio. Su 2754 lavori esaminati, ne sono stati presi in considerazione solo 27, riguardanti fenobarbital, fenitoina, levetiracetam e valproato, per i quali gli autori hanno ritenuto che i dati fossero sufficienti per dimostrarne l'utilità nel trattamento dello SE convulsivo. I motivi che hanno giustificato l'esclusione della maggior parte dei lavori possono essere così riassunti:

- a) mancanza di potenza statistica necessaria per evidenziare una significativa differenza fra i vari farmaci;
  - b) eterogeneità dei criteri di selezione e di classificazione dei pazienti;
  - c) mancanza di descrizione dei quadri EEG prima, durante e dopo il trattamento farmacologico,
  - d) difformità nell'uso dei differenti farmaci studiati;
  - e) eterogeneità degli outcome e della durata dei follow-up.
- Se queste limitazioni sono presenti per lo SE definito e in parte anche per lo SE iniziale, ancora più limitate sono le evidenze per lo SE Refrattario (SER) e per lo SE Super-Refrattario (SESR).

Inoltre in letteratura ci sono descrizioni di piccole serie di pazienti trattati con farmaci inusuali nella abituale strategia terapeutica dello SE. (7, 8)

I cosiddetti SE Non Convulsivi (SENC) presentano poi ulteriori difficoltà terapeutiche, visto l'ampio spettro di condizioni cliniche e l'incerta indicazione, per tutte queste, ad un trattamento aggressivo; si creano così una serie di dubbi terapeutici, solo in parte risolti dalla più recente introduzione della nuova classificazione degli stati epilettici (1). In questa il tempo di intervento (T1) e quello massimo per ottenere un controllo delle crisi (T2) sono diversificati a secondo della semeiologia delle crisi. E' questa differenza che giustifica la presenza in letteratura di diversi algoritmi di trattamento in larga parte basati sulla esperienza clinica dei singoli autori.

Questo nuovo documento redatto dalla Commissione per lo SE della Lega italiana contro l'Epilessia (LICE) non vuole essere inteso come Linea Guida dettata dalla Società. Si tratta infatti di un "*position paper*" che ha lo scopo di comunicare una posizione della Società riguardo al trattamento dello SE, con l'intento di informare neurologi/epilettologi, neuroranimatori e medici dell'urgenza e di cercare di omogenizzare gli interventi su questa patologia.

## **Metodi**

Le seguenti indicazioni sono state formulate dopo una analisi della letteratura disponibile, pubblicata a partire dalla precedente versione delle linee guida italiane sul trattamento dello stato epilettico (2). E' stata condotta una ricerca attraverso MEDLINE dei lavori pubblicati dal 1/1/2005 al 31/3/2018 utilizzando le parole chiave "status epilepticus AND treatment" e "status epilepticus AND randomized clinical trial". Sono stati selezionati i

lavori pubblicati in inglese e su soggetti adulti. Sono stati valutati tutti i lavori, tipo trial randomizzati e controllati, trial open, studi prospettici, metanalisi di RCT. Sono stati valutati anche gli studi osservazionali e, nel caso dello SESR, anche retrospettivi e case reports. Sono state controllate le referenze alla ricerca di studi significativi, le linee guida internazionali e lavori su aspetti gestionali del trattamento. Sono stati aggiunti ai lavori così selezionati i trial maggiormente rilevanti pubblicati in data antecedente al 2005, che erano stati valutati e inclusi nelle precedenti linee guida della LICE (2).

Gli studi sono stati valutati secondo i criteri di evidenza dell'American Academy of Neurology (9), riassunti e adattati nella tabella 1.

## **INTERVENTI GENERALI**

### **Gestione preospedaliera dello SE**

In generale non ci sono indicazioni specifiche oltre a quelle abituali nella gestione della crisi epilettica (assicurare una buona condizione cardio-respiratoria e evitare per quanto possibile traumatismi senza ricorrere a tentativi di contenzione del paziente). La richiesta di trasporto urgente in ospedale deve sempre essere tenuta in considerazione soprattutto se si tratta del primo episodio epilettico nella vita del paziente e se il primo intervento farmacologico non ha determinato un chiaro miglioramento del quadro clinico.

### **Gestione ospedaliera dello SE**

#### **Stadio “SE iniziale”**

1. valutare e normalizzare la condizione cardio-circolatoria (ECG)
2. assicurare la pervietà delle vie aeree e somministrare ossigeno
3. eseguire stick glicemico; se indicato somministrare e.v. glucosio (preceduto da tiamina 100 mg i.m. in pazienti con sospetto abuso cronico di alcool)
4. assicurarsi un accesso venoso
5. esecuzione di un prelievo venoso per: emocromo, VES, Test di coagulazione, CPK, LDH, funzionalità epatica e renale, elettroliti plasmatici (compreso calcio e magnesio se disponibili, oltre a sodio e potassio)
6. eventuale dosaggio farmaci antiepilettici e analisi tossicologiche
7. monitorare e trattare l'acidosi

#### **Stadio “SE definito” (da 20-30 minuti a 60-90 minuti dall'inizio del trattamento)**

- stabilire la causa dello SE attraverso indagini diagnostiche appropriate al contesto clinico (TAC, RMN, puntura lombare), e iniziare il trattamento eziologico appena possibile.
- iniziare il monitoraggio EEG, nel caso non sia già in corso, per confermare la diagnosi e verificare l'efficacia della terapia (indispensabile se è sospettato uno SENC).
- monitorare e trattare le modificazioni patologiche della pressione arteriosa
- programmare un possibile trasferimento in terapia intensiva per proseguire il trattamento
- correggere eventuali problemi metabolici.

### **Stadio “SE refrattario” e “SE super-refrattario”**

In presenza di manifestazioni cliniche generalizzate motorie vengono impiegati farmaci che richiedono in genere una assistenza respiratoria. La gestione richiede quindi un ambiente intensivologico che, come tale, non viene inclusa quindi nelle finalità descrittive di questo documento. Come già sottolineato per tutti i casi di SENC l’indicazione a questo livello di trattamento è ampiamente discussa e quindi gli schemi e le modalità di intervento sono variabili da caso a caso. Non essendoci chiare indicazioni in letteratura questa decisione deve essere necessariamente lasciata al medico che ha in gestione il paziente. Rimane l’indicazione prioritaria per il neurologo di effettuare un monitoraggio EEG per la verifica dei risultati della terapia.

## INTERVENTO FARMACOLOGICO

### Premessa

*Per il trattamento dello SE in Italia sono registrati solo il lorazepam, il diazepam, la fenitoina e il fenobarbitale (quest'ultimo peraltro ha indicazione solo come terapia di seconda istanza, in caso di insuccesso della fenitoina nello SE definito). La situazione regolatoria italiana contrasta quindi con l'uso comune e con gli attuali dati di letteratura, che hanno visto pubblicazioni scientifiche dimostrare una possibile efficacia e tollerabilità almeno sovrapponibile anche per altri farmaci. Di seguito, in dettaglio verranno trattati quindi sia i farmaci con indicazione ufficiale che quelli frequentemente utilizzati nella pratica clinica, sulla base di evidenze scientifiche ma off-label (questi ultimi indicati nel testo con un asterisco \*).*

### GESTIONE PREOSPEDALIERA

Si tratta della terapia farmacologica dello SE eseguita prima dell'arrivo in ospedale; solitamente non è presente un medico che può somministrare farmaci antiepilettici per via endovenosa.

#### **Diazepam (Livello A)**

**Via di somministrazione:** rettale

**Dosaggio:** 0,2-0,5 mg/kg

#### **Midazolam (Livello A) \***

**Via di somministrazione:** intramuscolare (i.m.), buccale o intranasale

**Dosaggio:** 10 mg se peso maggiore di 40 Kg, 5 mg se peso fra 13-40 Kg in dose singola

### Commenti e analisi della letteratura

Fino ad alcuni anni fa in Italia questo scenario prevedeva esclusivamente l'uso del diazepam per via endoretale, eventualmente ripetibile, in accordo con quanto noto in letteratura (10, 11). Lo studio Rampart (12) ha però dimostrato che il midazolam per via i.m. sia efficace almeno quanto il lorazepam per via endovenosa (e.v.), sia per il controllo delle crisi che per evitare la necessità di intubazione endotracheale e di ricorrere ad un ricovero ospedaliero. Oltre a questo è emersa una sostanziale equivalenza sia riguardo la necessità di intubazione endotracheale, la ricorrenza delle crisi e la necessità e durata del ricovero ospedaliero in generale (anche in terapia intensiva).

Poiché i tempi e le modalità di assorbimento del midazolam per os o attraverso la mucosa nasale non sono molto diversi da quelli ottenibili per i.m., è ragionevole proporre che la somministrazione del midazolam per via oromucosale, intranasale o intramuscolare sia considerata come valida alternativa al diazepam per via rettale, specialmente nell'adulto, anche per ovvie ragioni di praticità. In Italia attualmente il midazolam è però autorizzato per l'utilizzo extra-ospedaliero soltanto in somministrazione oromucosale ed è a carico del SSN solo per il trattamento acuto delle crisi nelle epilessie dell'età evolutiva con elevato rischio di occorrenza di crisi prolungate o di SE.

## GESTIONE OSPEDALIERA

### **STADIO “SE INIZIALE”**

Si intende il primo intervento farmacologico effettuato da personale medico in un ambito ospedaliero in caso di abnorme durata delle crisi epilettiche.

#### **Lorazepam (livello A)**

Via di somministrazione: e.v.

Dosaggio: 0,05 - 0,1 mg/kg, massimo 4 mg in totale, ripetibili una volta

#### **Diazepam (livello A)**

Via di somministrazione: e.v.

Dosaggio: 0,15-0,2 mg/Kg, massimo 10 mg in totale, ripetibili una volta

#### **Midazolam (livello A) \***

Via di somministrazione: i.m. o e.v.

Dosaggio: 10 mg, se peso maggiore di 40 Kg, 5 mg se peso fra 13-40 kg, in dose singola

### Commenti e analisi della letteratura

L'indicazione ad utilizzare una benzodiazepina come primo farmaco è largamente riconosciuta. Uno studio dimostra come il diazepam offra migliori garanzie di risposta nel controllo delle crisi rispetto a placebo, con una sovrapponibile comparsa di eventi avversi (13). Alcuni studi comparativi (14,15,16) dimostrano una migliore efficacia del lorazepam rispetto al diazepam, anche se non varia la mortalità in concomitanza con l'episodio di SE. In due studi il lorazepam (14,17) presenta una (non significativa) maggiore efficacia nel controllo delle crisi e una minore incidenza di effetti collaterali nei confronti di diazepam+fenitoina, anche se non è stato osservato nessun vantaggio nella necessità di supporto ventilatorio o nella riduzione del rischio di morte. Sempre per il lorazepam nel confronto con fenobarbitone (17) non si evidenziano differenze significative sia come controllo delle crisi che come eventi avversi. Nello stesso studio si dimostra una maggiore efficacia sul controllo delle crisi quando il lorazepam viene confrontato con la fenitoina. Il midazolam verso il diazepam (studio pediatrico) non ha mostrato significative differenze sia come efficacia che come eventi avversi (18). La Cochrane Library segnala come possibile alternativa alle benzodiazepine lo studio di confronto fra levetiracetam vs lorazepam (19), che evidenzia una uguale probabilità di successo dei due farmaci, mentre in un altro studio (17) non è stata osservata alcuna differenza statisticamente significativa fra fenobarbitone e diazepam+fenitoina e fra fenobarbitone e fenitoina. Anche se condotto in una popolazione pediatrica, merita di essere ricordato un singolo studio che confronta lorazepam intranasale e paraldeide i.m.: lo studio non mostra differenze significative sia per l'outcome di efficacia che per la comparsa di effetti collaterali (20). Le Linee Guida dell'AES continuano in ogni caso a considerare come prima scelta l'uso delle benzodiazepine. Ci sono infine due studi di comparazione fra valproato e.v. e diazepam e.v. : non è stata evidenziata nessuna significativa differenza fra i due farmaci in termini di efficacia, ma il rischio di ipotensione è risultato significativamente minore per il valproato. In due RCT, lorazepam e diazepam si sono dimostrati superiori al placebo, senza tuttavia significativa differenza di efficacia fra i due farmaci (13, 21). Infine sono stati condotti due

studi RCT di classe III di confronto fra valproato e fenitoina, somministrati come primo farmaco: il primo trial non ha mostrato differenze significative (22), mentre l'altro sembra dimostrare una superiorità del valproato sulla fenitoina (23).

*In conclusione, la terapia di prima linea dello SE iniziale si basa ad oggi sull'uso di benzodiazepine per via iniettiva.* Non vi sono elementi sufficienti per preferire lorazepam o diazepam e.v. oppure midazolam i.m. L'utilizzo in prima linea di antiepilettici diversi dalle benzodiazepine non è supportato al momento da robuste evidenze scientifiche, tuttavia esso potrebbe essere preso in considerazione qualora esistano controindicazioni cliniche all'uso delle benzodiazepine stesse.

## **STADIO “SE DEFINITO”**

Si intende la condizione di SE che persiste anche dopo la somministrazione della prima linea di trattamento con benzodiazepine e che necessita pertanto di una seconda linea di terapia mediante l'impiego di antiepilettici per via endovenosa.

**Di seguito sono indicati gli antiepilettici utilizzati nella terapia dello SE definito.**

### **Fenitoina (livello B)**

**Dose:** 15-18 mg/kg, seguiti da eventuali altri 5 mg/Kg

**Velocità infusione massima:** 50 mg/min

**Eventuale diluizione:** soluzione fisiologica

**Controindicazioni:** blocco atrio-ventricolare, bradicardia, grave ipotensione

**Note:**

- deve essere infusa utilizzando un accesso venoso indipendente, costituito da un grosso vaso per ridurre il rischio di flebite
- frequenza cardiaca e pressione arteriosa devono essere monitorate durante l'infusione
- la formulazione endovenosa contiene glicole propilenico
- da evitare la diluizione in soluzione glucosata (precipitazione del soluto)

### **Acido valproico (livello C) \***

**Dose:** 20-40 mg/Kg, dose massima 3000 mg

**Velocità infusione massima:** 6 mg/kg/min (usualmente in 10-20 min)

**Eventuale diluizione:** soluzione fisiologica o glucosata

**Controindicazioni:** disfunzione epatica, malattie mitocondriali, porfiria epatica

**Note:**

- rischio di tossicità epatica e pancreatica
- può causare trombocitopenia e disfunzione dell'aggregazione piastrinica (cautela in sanguinamenti intracranici)

### **Levetiracetam (livello C) \***

**Dose:** 40-60 mg/kg, dose massima 4500 mg

**Velocità infusione massima:** 500 mg/min (usualmente in 10-20 min)

**Eventuale diluizione:** soluzione fisiologica o glucosata

**Controindicazioni:** insufficienza renale severa.

**Note:**

- Non ha effetti collaterali cardiocircolatori e ha scarsa probabilità di determinare decadimento del livello di coscienza e vigilanza.
- Non ha interazioni farmacocinetiche
- La dose va commisurata al grado di insufficienza renale
- Viene dializzato: ogni 4 ore di dialisi somministrare dose supplementare di 250-500 mg

### **Lacosamide (livello U) \***

**Dose:** 200-400 mg in singola dose, dose massima 600 mg

**Velocità infusione massima:** 50 mg/min

**Eventuale diluizione:** soluzione fisiologica o glucosata

**Controindicazioni:** blocco atrio-ventricolare di II-III grado

**Note:**

- soprattutto per dosi superiori a 400 mg, monitorare la condizione cardiaca in caso di contemporanea somministrazione di farmaci che allungano l'intervallo PR
- Non ha interazioni farmacocinetiche

### **Fenobarbital (livello B)**

**Dose:** 10-15 mg/kg, dose massima 20 mg/Kg

**Velocità infusione massima:** 50 mg/min

**Eventuale diluizione:** soluzione fisiologica

**Controindicazioni:** porfiria, insufficienza epatica, cardiopatie gravi, severa depressione respiratoria

**Note:**

- Richiede un monitoraggio cardio-respiratorio.
- La formulazione endovenosa contiene glicole propilenico

La tabella riassuntiva dei Trials (RCT + open) negli ADULTI è riportata in appendice 2

### Commenti e analisi della letteratura

Le precedenti Linee Guida della Lega Italiana contro l'Epilessia (2006) (1) indicavano come farmaci di prima scelta fenitoina e fenobarbitale. Alla luce delle più recenti evidenze di letteratura, altre molecole possono ragionevolmente essere utilizzate per il trattamento dello SE definito.

In particolare, le evidenze a favore di acido valproico e levetiracetam sono ormai piuttosto robuste ed il profilo di tollerabilità di questi farmaci è buono (24).

Una metanalisi pubblicata nel 2014 Yasiry (6) ha esaminato 27 studi che descrivevano l'outcome di pazienti con SE definito, trattati con uno dei 5 farmaci su elencati come seconda linea. Pur in presenza di molte fonti di eterogeneità (disegno degli studi, dati demografici della popolazione, dosi e velocità di infusione, caratteristiche cliniche, misurazione dell'outcome), sono stati tratti i risultati seguenti.

- Fenitoina: 8 studi includenti 294 episodi di SE definito: efficacia media tra gli studi uguale al 50%
- Acido valproico: 9 studi includenti 251 episodi di SE definito (non solo adulti): efficacia media tra gli studi pari al 75%



- Fenobarbitale: 3 studi includenti 43 episodi di SE definito (non solo adulti): efficacia media tra gli studi pari al 73%
- Levetiracetam: 10 studi includenti 206 episodi di SE definito: efficacia media tra gli studi pari al 68%

Lacosamide: la metanalisi non è stata possibile perché, dopo esclusione di diversi studi, solo 4 pazienti erano stati trattati con lacosamide come seconda linea. Sebbene i dati in possesso di Yasiry et al (6) non permettessero l'esecuzione di una metanalisi, le evidenze più recenti della letteratura sembrano indicare un possibile ruolo terapeutico di questo farmaco nello SE definito, sia convulsivo sia non convulsivo (25,26,27,28,29). In particolare, uno studio osservazionale di Lang et al (26) documentava una buona efficacia di lacosamide nel trattamento dello SE definito nel 77% dei pazienti. Nello studio di Moreno Morales et al (27) la lacosamide è stata utilizzata in diverse fasi dello SE (da prima linea a quarto farmaco); dal punto di vista EEG i risultati positivi sono stati osservati nel 69,6% degli SE convulsivi e nel 46.6% nei non convulsivi. Infine Misra et al. (28) hanno condotto uno studio randomizzato di confronto fra valproato e lacosamide come seconda linea di trattamento, descrivendo 66 pazienti trattati in maniera alternativa con valproato di sodio 30 mg/kg e.v. alla velocità di 100 mg/min e lacosamide 400 mg e.v. somministrata alla velocità di 60 mg/min; i due farmaci non hanno dimostrato una differenza in termini di efficacia fra i due gruppi (cessazione delle crisi a un'ora: 63.6% per lacosamide vs. 69.7% con valproato).

Nella scelta terapeutica dovrebbe anche essere tenuto in considerazione il risultato del lavoro retrospettivo di Beuchat et al (24) che evidenzia come l'aumentato utilizzo dei nuovi farmaci non abbia migliorato la prognosi in termini di mortalità. L'utilizzo di levetiracetam e lacosamide sarebbe anche associato a maggiore incidenza di SE refrattari e di morbilità. Tuttavia una relazione causa-effetto non è dimostrata.

In conclusione, fenitoina, fenobarbital, valproato, levetiracetam sono considerati farmaci utili, senza indicazioni circa la priorità di impiego di un farmaco rispetto ad altri. Alla luce delle più recenti evidenze, anche la lacosamide può essere considerata un farmaco efficace e ben tollerato per la terapia dello SE definito.

## **STADIO “SE REFRATTARIO” (SER)**

Si intende la condizione di SE non responsivo al trattamento con benzodiazepine e con almeno un farmaco antiepilettico giudicato idoneo per il trattamento dello stato definito. Lo SE Refrattario si distingue in Convulsivo e Non Convulsivo.

*Nessun farmaco ha una indicazione registrata per questa specifica fase di Stato Epilettico. La trattazione successiva è basata sui dati disponibili della letteratura. Discorso analogo vale a maggior ragione per le terapie dello Stato Super-Refrattario.*

## **STADIO “SE REFRATTARIO CONVULSIVO TONICO CLONICO”**

Si intende la condizione di SER caratterizzato da movimenti tonico-clonici ai 4 arti. Linee guida emanate da Società Scientifiche europee e statunitensi indicano un limite temporale assoluto per la definizione di SER (3, 30). Tuttavia, la definizione operativa di SE della ILAE non prevede un limite temporale, definendo lo SER esclusivamente in base alla mancata risposta alla terapia antiepilettica di seconda linea (1).

*Tutti i farmaci utilizzati in questo stadio hanno un insufficiente livello di evidenza (Livello U).*

### **Midazolam (livello U):**

**bolo di 0.2 mg/kg alla velocità massima di 4 mg/min (può essere ripetuto), quindi infusione continua di 0.1-2 mg/kg/h.**

- ha una azione rapida e un buon profilo di sicurezza.
- può essere soggetto a tachifilassi, con rischio di ricorrenza delle crisi
- è l'anestetico di cui si hanno maggiori report in letteratura. Studi retrospettivi evidenzerebbero un minore rischio di effetti collaterali o tossici rispetto al thiopentone. Dosaggi elevati (0.4 mg/Kg/h) hanno la stessa sicurezza di dosaggi inferiori (0.2 mg/kg/h) con un minore rischio di ricorrenza di crisi e quindi mortalità inferiore (31)
- rischio di accumulo in pazienti obesi, anziani e con insufficienza renale
- con monitoraggio EEG può essere titolato fino alla scomparsa delle crisi; con midazolam in monoterapia difficilmente può essere ottenuto un tracciato a tipo “suppression bursts”, mentre questo risultato è più facilmente ottenibile in associazione con il propofol

### **Propofol (livello U):**

**bolo di 1-2 mg/kg (può essere ripetuto), quindi infusione continua di 2-12 mg/kg/h (riservare cautela sopra i 5 mg/kg/h)**

- agonista recettori GABA A e parziale antagonista recettori NMDA
- è un anestetico a breve durata d'azione e ha una farmacocinetica eccellente con rapida azione ed emivita molto breve
- può provocare depressione cardio-respiratoria, movimenti involontari e c'è il rischio di “propofol-infusion-syndrome” (PRIS), specie dopo uso prolungato (PRIS: collasso cardio-circolatorio, acidosi lattica, ipertrigliceridemia e rhabdmiolisi); vasocostrittori, corticosteroidi e inotropi possono aumentare il rischio di PRIS; gli inibitori dell'anidraasi carbonica aumentano il rischio di acidosi severa (32)
- in caso di infusione prolungata (più di 24-48 ore) il controllo quotidiano di pH, CPK e lattati può permettere una diagnosi precoce di PRIS (33,34)
- l'associazione di propofol e midazolam in infusione continua può ridurre la dose necessaria e quindi diminuire il rischio di effetti collaterali a parità di efficacia.

### **Thiopentone (livello U):**

**bolo 1-3 mg/kg (può essere ripetuto), seguito da infusione continua di 3-5 mg/kg/h**

- agonista GABA A
- ha una potente azione antiepilettica, riduce la pressione intracranica, abbassa la temperatura corporea
- determina una severa depressione respiratoria e cardio-circolatoria, è soggetto ad accumulo, allungando i tempi di recupero e di intubazione dopo lo svezzamento
- comporta rischio di ileo paralitico, immunosoppressione, edema linguale, ipernatremia
- induce il sistema del CYP P450
- il suo uso, data la tendenza all'accumulo, può essere associato ad un prolungamento della necessità di ventilazione meccanica (35)
- La formulazione e.v. contiene glicole propilenico

- l'infusione è solitamente titolata fino ad ottenere un pattern EEG a tipo burst-suppression, ma alcuni autori suggeriscono l'ottenimento di un tracciato EEG con inattività elettrocerebrale

### **Ketamina (livello U):**

**bolo 0.5-4 mg/Kg, quindi infusione di 0.3-5 mg/kg/h**

- è un antagonista dei recettori NMDA
- non produce depressione cardio-respiratoria, anzi ha una azione simpatico-mimetica; può indurre tachicardia e altre aritmie inclusa l'asistolia (36); inoltre può determinare ipertensione arteriosa ed aumento della pressione intracranica
- l'esperienza del suo utilizzo è cresciuta considerevolmente negli ultimi 5 anni, con almeno 200 casi di adulti trattati in casistiche retrospettive. In pazienti con emodinamica compromessa (in particolare ipotensione arteriosa) l'uso di ketamina può consentire di sospendere il trattamento con vasopressori (fino all'80% dei casi in una serie retrospettiva) (37). Inoltre, in uno studio pediatrico, è stato suggerito che la sedazione con sola ketamina può evitare il ricorso all'intubazione endotracheale (38)
- raramente usata in monoterapia, usualmente è associata all'infusione continua di un altro anestetico

### Commenti e analisi della letteratura

Il trattamento con gli anestetici ha il fine di interrompere rapidamente le crisi, prevenendo le complicanze sistemiche acute e i danni neuronali secondari. Non vi sono al momento evidenze a favore di un agente anestetico rispetto ad un altro, vista la rarità della condizione e la difficoltà ad eseguire trial randomizzati in tale contesto (39). La scelta su quale agente utilizzare può dipendere dalle caratteristiche del paziente, dalla disponibilità del farmaco stesso e dall'esperienza e dalle preferenze del curante. L'infusione continua di anestetici deve essere iniziata sotto monitoraggio EEG continuo, poiché lo SE Convulsivo evolve spesso in Non Convulsivo nei pazienti critici (40). La maggior parte degli esperti concordano sul fatto che la terapia anestetica dovrebbe essere titolata fino a cessazione di tutta l'attività EEG critica e/o al raggiungimento di un pattern di burst-suppression. Non è ancora chiaro se raggiungere sempre la burst suppression o la soppressione completa dell'attività elettrocerebrale comporti un beneficio rispetto soltanto al controllo dell'attività critica EEG (35,41). L'infusione continua con anestetici deve essere mantenuta per un periodo di 24-48 ore, in casi selezionati può essere considerato un periodo più breve di 12 ore (42). L'anestetico andrà poi ridotto gradualmente nell'arco di alcune ore: un approccio utilizzato è di dimezzare la velocità d'infusione ogni 1-2 ore, adattando la velocità di sospensione al quadro elettroclinico del paziente. Se le crisi recidivano, non vi è accordo sulla migliore strategia. Opzioni possibili sono la re-introduzione dell'anestetico precedente ad uguale o maggior dosaggio, l'associazione di un secondo agente, il passaggio ad un diverso anestetico. Dopo una recidiva è pratica comune aumentare la durata del periodo successivo di anestesia (43). Durante l'anestesia deve essere continuato il trattamento con antiepilettici a dosaggi adeguati: spesso vengono mantenuti gli antiepilettici utilizzati in dose di carico nel secondo stadio di trattamento. E' da evitare il rapido cambiamento della terapia antiepilettica sottostante in questa fase, in quanto tale atteggiamento terapeutico può determinare crisi da sospensione, maggiore incidenza di effetti collaterali e di interazioni farmacologiche. La variazione della terapia antiepilettica va invece valutata nei SER prolungati (43). E' stato suggerito che farmaci antiepilettici con

meccanismo d'azione prevalentemente GABAergico possano divenire inefficaci a causa dell'internalizzazione dei recettori GABA-A sulla membrana sinaptica (44), mentre farmaci che agiscono sui recettori NMDA e AMPA possano risultare più efficaci in questo stadio, dato che la persistente attività epilettica è associata ad un aumento dell'esposizione sulla membrana sinaptica di recettori per il glutammato (45). Un elemento aggiuntivo da valutare, nel corso di terapia prolungata con anestetici e.v., è la presenza di glicole propilenico. Tale molecola è utilizzata come eccipiente per alcune preparazioni endovenose, in particolare lorazepam, fenobarbital, diazepam, fenitoina e thiopentone (46). Oltre a problemi di tossicità tissutale in caso di stravasamento nel punto di infusione, risposte avverse sono state segnalate in alcuni soggetti, specialmente ad alti dosaggi. In caso di tossicità possono verificarsi ipotensione, bradicardia, anomalie nei complessi T e QRS dell'ECG, aritmie, arresto cardiaco, iperosmolarità sanguigna, acidosi lattica ed emolisi. Pertanto, l'uso prolungato di formulazioni endovenose contenenti glicole propilenico dovrebbe essere monitorato per evidenziare la comparsa di possibili effetti tossici. In conclusione, data l'assenza di dati robusti di letteratura, l'utilizzo dei diversi farmaci è da considerare in maniera individualizzata. Il midazolam è probabilmente da preferire come prima scelta nella maggioranza dei pazienti, in monoterapia o associato al propofol. La ketamina, inizialmente utilizzata in casi resistenti, potrebbe essere somministrata anche in stadi più precoci, specie in presenza di ipotensione arteriosa. Dato lo sfavorevole profilo di sicurezza e tollerabilità, suggeriamo di riservare l'uso di thiopentone ai casi più severi di SER.

Lo SER, con o senza mioclonie, in un paziente con encefalopatia post-anossica ha di per sé una prognosi infausta e, probabilmente, non modificabile dalla terapia. In particolare questo è vero in assenza della componente N20 dei Potenziali Evocati Somato-Sensoriali a 48-72 ore dall'inizio dello SE (47). Pertanto, non è sempre considerato indicato il trattamento con alte dosi di farmaci antiepilettici in un paziente con SER mioclonico causato da encefalopatia post-anossica.

## **STADIO “SE REFRAATTARIO NON CONVULSIVO”**

Si intende la condizione di SER senza preminenti manifestazioni motorie. In linea teorica, le considerazioni terapeutiche suddescritte riguardo lo SE Refrattario Tónico-Clonico si applicano anche allo SE Non Convulsivo. Tuttavia, poiché la terapia di terza linea con anestetici in infusione continua si associa ad importanti effetti collaterali e possibili complicanze, un trattamento così aggressivo va riservato alle situazioni in cui il medico considera il perdurare dello SE più rischioso per il paziente del trattamento stesso. In caso contrario, un'opzione percorribile è quella di utilizzare sequenzialmente diversi antiepilettici di seconda linea. Alcuni recenti studi osservazionali hanno suggerito che il trattamento di terza linea peggiori di per sé l'outcome dei pazienti (48,49,50,51). Tuttavia la presenza di un'associazione statisticamente significativa in studi osservazionali non implica l'esistenza di una relazione causa-effetto fra trattamenti di terza linea ed outcome. Inoltre il rischio di un bias di selezione in questi studi è molto elevato. Pertanto si ritiene che la scelta del livello di aggressività di trattamento debba essere individualmente adottata, considerando anche il fatto che le evidenze scientifiche riguardanti tempi ed entità del danno neuronale secondario alle crisi sono limitate e riguardano principalmente lo stato epilettico convulsivo (52,53,54,55,56,57).

## **STADIO “SE SUPER-REFRATTARIO” (SESR)**

Si intende la condizione di SE che continua nonostante adeguata terapia anestetica di terza linea per almeno 24 ore o che ricorre dopo sospensione della stessa (43).

*Tutti i farmaci utilizzati in questo stadio hanno un insufficiente livello di evidenza (Livello U).*

### **Lidocaina:**

- anestetico locale che agisce sui canali del sodio, usato prevalentemente in passato (82 casi in letteratura, di cui 79 prima del 1993) (58)
- non determina depressione respiratoria (riportati solo due casi di ipotensione e due di arresto cardiorespiratorio)

### **Anestetici inalatori:**

- isoflurano e desflurano sono anestetici inalatori che agiscono da GABA agonisti
- 46 casi riportati in letteratura, di cui 28 adulti (59): è riportato un elevato grado di controllo delle crisi (92.9% negli adulti, forse però va considerato un bias di pubblicazione)
- presentano una elevata incidenza di effetti collaterali (60) tra cui ipotensione, atelettasia polmonare, infezioni, ileo paralitico, trombosi venosa profonda
- sono stati riportati un possibile effetto neurotossico e anomalie di segnale ippocampali (iperintensità T2/FLAIR) alla RMN dopo l'uso di isoflurano (61,62); nell'attesa di una conferma, visti i numerosi effetti collaterali, riteniamo che gli anestetici inalatori vadano riservati solo ai casi di SESR molto severo.

### **Topiramato:**

- antiepilettico con diversi meccanismi d'azione, incluso il blocco dei recettori AMPA
- Viene somministrato per via enterale con una dose di carico di 300-800 mg, seguito da una dose giornaliera di 400-1000 mg, in 2-3 somministrazioni
- i dati di letteratura sono aneddotici (case reports e poco numerose case series) con una percentuale di successo del 68.6% (63)
- è ben tollerato e ha una clearance prevalentemente renale, può causare acidosi metabolica, nefrolitiasi

### **Altri farmaci antiepilettici:**

- Il **perampanel**, il cui meccanismo d'azione comporta l'inibizione dei recettori AMPA, parrebbe vantaggioso vista la up-regulation glutammatergica in corso di RSE; le percentuali di successo riportate sono comunque modeste, forse a causa del basso dosaggio utilizzato (4-6 mg) (79,80,81)
- Il **pregabalin** è stato usato alla dose di 150-600 mg/die con successo in circa la metà dei pazienti (82,83)
- Il **clobazam** è stato riportato efficace in isolati case reports (84,85)
- Tra gli altri farmaci antiepilettici utilizzati con vari risultati ricordiamo anche: l'oxcarbazepina, la carbamazepina per via rettale, la rufinamide, lo stiripentolo, la paraldeide, il clometiazolo, l'etomidato (43).

### **Magnesio:**

- pochi i casi riportati al di fuori del contesto dell'eclampsia. Zeiler et al. (72) riportano una percentuale di successo del 50% su 28 pazienti descritti in letteratura

- vista l'assenza di controindicazioni, tale trattamento può essere tentato nei casi resistenti

**Corticosteroidi e terapia immunomodulante** (metilprednisolone ev, eventualmente seguito da prednisone per os, plasmaferesi, immunoglobuline, ciclofosfamide e rituximab in casi selezionati).

L'utilizzo di una terapia immunomodulante o immunosoppressiva poggia sul rationale che una quota di SER e SESR riconoscano un'eziologia autoimmune o che l'infiammazione possa costituire sia effetto che causa della persistenza delle crisi (65). Il riconoscimento di tali condizioni è in costante aumento, in relazione anche alla progressiva espansione del numero di autoanticorpi riconosciuti quali causa di encefaliti autoimmuni, che spesso si manifestano con epilessia refrattaria (66).

- Nei casi "siero-negativi" (assenza di documentazione di auto-anticorpi), qualora l'origine autoimmune sia comunque sospettata, può essere indicata la terapia immunomodulante (67). Una percentuale dei cosiddetti "NORSE" (*new-onset refractory status epilepticus*) possono riconoscere un'eziologia autoimmune e risultare responsivi all'immunoterapia (68).
- Qualora l'encefalite autoimmune rappresenti una sindrome paraneoplastica, è necessario il trattamento rapido e aggressivo della neoplasia primaria (67).

#### **Dieta chetogena:**

- utilizzata inizialmente nei bambini nel contesto della FIERES (*febrile infection related epilepsy syndrome*) (69)
- il suo uso è stato valutato successivamente negli adulti in due studi (70,71), di cui uno multicentrico di fase I/II su 15 pazienti (in questo studio, 11/15 pazienti presentavano risoluzione del SESR)
- acidosi metabolica e ipertrigliceridemia sono effetti collaterali comuni

#### **Ipotermia:**

- in un recente RCT, l'ipotermia non ha mostrato un miglioramento dell'outcome funzionale e una riduzione della mortalità, mentre aumentava l'incidenza di effetti collaterali (64), per cui l'ipotermia deve essere considerata una terapia secondaria
- effetti collaterali possibili sono i disturbi elettrolitici e acido-base, la coagulazione intravasale disseminata, la trombosi, le infezioni, le aritmie cardiache, l'ischemia intestinale e l'ileo paralitico.

#### **Neurochirurgia:**

- nei casi di SESR sintomatico con lesione aggredibile chirurgicamente, un intervento in urgenza può essere considerato (73)
- sono stati pubblicati 22 casi di interventi in urgenza per SESR a esordio focale, con elevato tasso di successo (74); in un report di 9 pazienti consecutivi, otto erano sopravvissuti e 5 di essi erano liberi da crisi a distanza.
- gli interventi praticati erano vari: resezione corticale o lobare, emisferectomia funzionale, callosotomia, transezione subpiale multipla, spesso in combinazione
- l'istologia mostrava comunemente displasie, gliosi o encefaliti limbiche (73, 74)

#### **Stimolazione vagale e trigeminale:**

- l'impianto di uno stimolatore vagale in urgenza può essere considerato nei pazienti con SESR
- in una recente review su 28 casi (10 adulti), il tasso di successo riportato era più alto

per i SE generalizzati (75%) rispetto ai focali (25%) (75).

- è stato riportato anche un caso di SER responsivo alla stimolazione trigeminale (76)

### **Transcranial magnetic stimulation, Deep brain stimulation, ECT**

- tra i vari tipi di stimolazione magnetica o elettrica tentati nel SER, la più comune è la **stimolazione magnetica transcranica**, riportata in 13 pazienti (77), con buona efficacia seppur temporanea
- la **stimolazione cerebrale profonda del talamo** (nucleo centromediano o anteriore) è stata riportata solo in tre casi
- la **terapia elettroconvulsiva (ECT)** sembrerebbe agire alterando lo stato di sincronizzazione delle scariche epilettiche, usualmente determinando una convulsione, ma per essere efficace richiede spesso la sospensione dei farmaci sedativi (43,78).

### **Altre terapie farmacologiche e non farmacologiche**

- alcuni farmaci non indicati come antiepilettici sono stati utilizzati in casi di SESR, tra cui il verapamil, la piridossina, il cannabidiolo, le statine
- tra le terapie non farmacologiche, segnaliamo due case report sull'esposizione alla musica classica (86,87) ed uno sull'utilizzo di drenaggio liquorale (88)

### Commenti e analisi della letteratura

Lo stadio dello SESR rappresenta una condizione per il trattamento della quale non esiste alcuna evidenza scientifica solida. La maggior parte dei trattamenti sono state riportati in pochissimi casi, solitamente case report o poco numerose serie di casi. L'elevato tasso di successi descritto risente certamente di bias di pubblicazione. Il pilastro della terapia degli SESR rimane comunque l'infusione continua di anestetici. Dati i report che indicano la possibilità di un buon recupero funzionale anche dopo SESR molto prolungati (89), non vi è al momento un limite temporale oltre il quale il trattamento intensivo può essere considerato inutile, specie nei casi a eziologia sconosciuta (90).

## APPENDICE I

Tabella 1: Criteri di evidenza e valutazione degli studi clinici dell'AAN, modificata (9)

Studi di classe I	Trial prospettici, randomizzati, controllati, con valutazione in cieco degli esiti, condotti su popolazione rappresentativa. Sono necessari i seguenti requisiti: a. non più di due outcomes primari chiaramente definiti b. criteri di inclusione/esclusione chiaramente definiti c. adeguato rendiconto per i casi usciti dallo studio e i crossover, con numeri sufficientemente bassi da ridurre al minimo potenziali bias d. caratteristiche di base rilevanti descritte e sostanzialmente equivalenti tra i diversi gruppi di trattamento oppure applicazione di correzioni statistiche appropriate per compensare le differenze e. dimostrazione di superiorità, in un disegno di studio di superiorità, oppure dimostrazione di non inferiorità, usando un margine del 10%, in un disegno di studio di non inferiorità.
Studi di classe II	Studi prospettici di gruppi appaiati in una popolazione rappresentativa con valutazione in cieco degli esiti, e che rispettino i requisiti a)-e) indicati al punto precedente, oppure studi randomizzati controllati di una popolazione rappresentativa, che difettino di uno o due dei criteri a)-e)
Studi di classe III	Tutti gli altri studi controllati in una popolazione rappresentativa, nei quali la valutazione degli esiti sia indipendente dal trattamento dei pazienti o derivata da misure di outcome oggettive
Studi di classe IV	Studi non controllati, case reports o case series, opinioni di esperti
Raccomandazione di livello A	almeno due convincenti studi di classe I
Raccomandazione di livello B	almeno un convincente studio di classe I, oppure almeno due convincenti e congruenti studi di classe II disponibili
Raccomandazione di livello C	almeno un convincente studio di classe II, oppure almeno due studi di classe III congruenti disponibili
Raccomandazioni di livello U	mancanza di studi che permettano di soddisfare i livelli A, B o C



## APPENDICE 2

Tabella riassuntiva dei Trials (RCT + open) negli ADULTI per fenitoina (PHT), valproato (VPA), levetiracetam (LEV), lacosamide (LCM) e fenobarbital (PB)

Studio (n. pz)	PHT	VPA	LEV	LCM	PB	Classe	Conclusioni
Agarwal 2007 India (100)	20 mg/kg	20 mg/kg				III	Efficacia PHT=VPA Tollerabilità PHT<VPA (ns)
Chakravarti 2015 India (44)	20 mg/Kg		20 mg/Kg			III	Efficacia PHT=LEV Tollerabilità PHT=LEV
Chitsaz 2013 Iran (30)	20 mg/Kg	20 mg/kg				III	Efficacia PHT=VPA Tollerabilità PHT<VPA
Gilad 2008 Israel (74)	18 mg/kg	30 mg/Kg				III	Efficacia PHT=VPA Tollerabilità PHT<VPA
Gujjar 2017 Oman (52)	20 mg/Kg		30 mg/kg			III	Efficacia PHT=LEV Tollerabilità PHT=LEV
Misra 2006 India (68)	18 mg/kg	30 mg/Kg				III	Efficacia PHT<VPA Tollerabilità PHT=VPA
Mundlamuri 2015 India (150)	20 mg/Kg	30 mg/Kg	25 mg/Kg			III	Efficacia: no differenze Tollerabilità: no differenze
Chen 2011 China (66)		30 mg/Kg (VS DZP)				III	Efficacia VPA=DZP Tollerabilità VPA>DZP
Su 2016 China (73)		30 mg/Kg			20 mg/Kg	III	Efficacia PB>VPA Tollerabilità VPA>PB
Shaner* 1988 USA (36)	18 mg/Kg (+DZP)				10 mg/Kg	III	Efficacia PHT=PB Tollerabilità PHT=PB
Treiman 1998 USA (384)	18 mg/kg or 18 mg/kg +DZP				15 mg/Kg	I	Efficacia PHT=PB; Tollerabilità PHT=PB
Tripathi*** 2010 India (82)		30 mg/Kg	30 mg/Kg			III	Efficacia VPA=LEV Tollerabilità VPA=LEV
Navarro* 2016 France (125)			2500 mg (CLZ+pl vs CLZ+LEV)			I	Interrotto, no differenze
Misra 2017 India (66)		30 mg/kg		400 mg		III	Efficacia VPA=LCM Tollerabilità VPA=LCM

\* usati come terapia di prima linea

\*\* studio non randomizzato

## BIBLIOGRAFIA

1. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, Shorvon S, Lowenstein DH. A definition and classification of status epilepticus-Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*. 2015 Oct;56(10):1515-23
2. Minicucci F, Muscas G, Perucca E, Capovilla G, Vigevano F, Tinuper P. Treatment of status epilepticus in adults: guidelines of the Italian League against Epilepsy. *Epilepsia*. 2006;47 Suppl 5:9-15.
3. Glauser T, Shinnar S, Gloss D, Alldredge B, Arya R, Bainbridge J, Bare M, Bleck T, Dodson WE, Garrity L, Jagoda A, Lowenstein D, Pellock J, Riviello J, Sloan E, Treiman DM. Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Curr*. 2016 Jan-Feb;16(1):48-61.
4. Delgado-Escueta AV, Wasterlain C, Treiman DM, Porter RJ. Status epilepticus: summary. *Adv Neurol*. 1983;34:537-41.
5. Prasad K, Al-Roomi K, Krishnan PR, Sequeira R. Anticonvulsant therapy for status epilepticus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Oct 19;(4):CD003723. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;9.
6. Yasiry Z, Shorvon SD. The relative effectiveness of five antiepileptic drugs in treatment of benzodiazepine-resistant convulsive status epilepticus: a meta-analysis of published studies. *Seizure*. 2014 Mar;23(3):167-74
7. Kai T, Masuda S, Tokunaga H, Hayashi S, Nagado T, Maruyama Y. A case of mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS) with treatment-resistant status epilepticus that was effectively treated with lamotrigine. *Rinsho Shinkeigaku*. 2013;53(10):809-13
8. Novy J, Rossetti AO. Oral pregabalin as an add-on treatment for status epilepticus. *Epilepsia*. 2010 Oct;51(10):2207-10
9. Gronseth GS, Woodroffe LM, Getchius TSD, AAN (American Academy of Neurology) 2011. *Clinical Practice Guideline Process Manual*, 2011 Ed. St. Paul, MN: The American Academy of Neurology.
10. Cereghino JJ, Mitchell WG, Murphy J, Kriel RL, Rosenfeld WE, Treva- than E. Treating repetitive seizures with a rectal diazepam formulation: A randomized study. The North American Diastat Study Group. *Neurology* 1998;51:1274–1282.
11. Dreifuss FE, Rosman NP, Cloyd JC, Pellock JM, Kuzniecky RI, Lo WD, Matsuo F, Sharp GB, Conry JA, Bergen DC, Bell WE. A comparison of rectal diazepam gel and placebo for acute repetitive seizures. *N Engl J Med* 1998;338:1869–1875.
12. Silbergleit R, Durkalski V, Lowenstein D, Conwit R, Pancioli A, Palesch Y, Barsan W; NETT Investigators. Intramuscular versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus. *N Engl J Med*. 2012 Feb 16;366(7):591-600
13. Alldredge BK, Gelb AM, Isaacs SM, Corry MD, Allen F, Ulrich S, Gottwald MD, O'Neil N, Neuhaus JM, Segal MR, Lowenstein DH. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of- hospital status epilepticus. *N Engl J Med*. 2001 Aug 30;345(9):631-7
14. Alldredge BK, Venteicher R, Calderwood TS. Stability of diazepam rectal gel in ambulance-like environments. *Am J Emerg Med*. 2002 Mar;20(2):88-91

15. Appleton R, Sweeney A, Choonara I, Robson J, Molyneux E. Lorazepam versus diazepam in the acute treatment of epileptic seizures and status epilepticus. *Dev Med Child Neurol*. 1995 Aug;37(8):682-8.
16. Leppik IE, Patrick BK, Cranford RE. Treatment of acute seizures and status epilepticus with intravenous phenytoin. *Adv Neurol*. 1983;34:447-51
17. Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, Collins JF, Colling C, Rowan AJ, Handforth A, Faught E, Calabrese VP, Uthman BM, Ramsay RE, Mamdani MB. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group. *N Engl J Med*. 1998 Sep 17;339(12):792-8
18. Chamberlain JM, Altieri MA, Futterman C, Young GM, Ochsenschlager DW, Waisman Y. A prospective, randomized study comparing intramuscular midazolam with intravenous diazepam for the treatment of seizures in children. *Pediatr Emerg Care*. 1997 Apr;13(2):92-4.
19. Misra UK, Kalita J, Maurya PK. Levetiracetam versus lorazepam in status epilepticus: a randomized, open labeled pilot study. *J Neurol*. 2012 Apr;259(4):645-8.
20. Ahmad S, Ellis JC, Kamwendo H, Molyneux E. Efficacy and safety of intranasal lorazepam versus intramuscular paraldehyde for protracted convulsions in children: an open randomised trial. *Lancet*. 2006 May 13;367(9522):1591-7.
21. Leppik IE, Derivan AT, Homan RW, Walker J, Ramsay RE, Patrick B. Double-blind study of lorazepam and diazepam in status epilepticus. *JAMA* 1983;249:1452–1454
22. Misra UK, Kalita J, Patel R. Sodium valproate vs phenytoin in status epilepticus: A pilot study. *Neurology* 2006;67:340–342
23. Gilad R, Izkovitz N, Dabby R, Rapoport A, Sadeh M, Weller B, Lampl Y. Treatment of status epilepticus and acute repetitive seizures with i.v. valproic acid vs phenytoin. *Acta Neurol Scand* 2008;118:296–300
24. Beuchat I, Novy J, Rossetti AO. Newer Antiepileptic Drugs in Status Epilepticus: Prescription Trends and Outcomes in Comparison with Traditional Agents. *CNS Drugs*. 2017 Apr;31(4):327-334.
25. Newey CR, Le NM, Ahrens C, Sahota P, Hantus S. The Safety and Effectiveness of Intravenous Lacosamide for Refractory Status Epilepticus in the Critically Ill. *Neurocrit Care*. 2017 Apr;26(2):273-279.
26. Lang N, Lange M, Schmitt FC, Bös M, Weber Y, Evers S, Burghaus L, Kellinghaus C, Schubert-Bast S, Bösel J, Lammers T, Sabolek M, van Baalen A, Dziewas R, Kraft A, Ruf S, Stephani U. Intravenous lacosamide in clinical practice-Results from an independent registry. *Seizure*. 2016 Jul;39:5-9.
27. Moreno Morales EY, Fernandez Peleteiro M, Bondy Peña EC, Domínguez Lorenzo JM, Pardellas Santiago E, Fernández A. *Clin Drug Investig*. 2015 Jul;35(7):463-9.
28. Misra UK, Dubey D, Kalita J. Comparison of lacosamide versus sodium valproate in status epilepticus: A pilot study. *Epilepsy Behav*. 2017 Nov;76:110-113.
29. Strzelczyk A, Zöllner JP, Willems LM, Jost J, Paule E, Schubert-Bast S, Rosenow F, Bauer S. Lacosamide in status epilepticus: Systematic review of current evidence. *Epilepsia*. 2017 Jun;58(6):933-950.
30. Meierkord H, Boon P, Engelsens B, Göcke K, Shorvon S, Tinuper P, Holtkamp M. EFNS guideline on the management of status epilepticus. *Eur J Neurol*. 2006 May;13(5):445-50.

31. Fernandez A, Lantigua H, Lesch C, Shao B, Foreman B, Schmidt JM, Hirsch LJ, Mayer SA, Claassen J. High-dose midazolam infusion for refractory status epilepticus. *Neurology*. 2014 Jan 28;82(4):359-65.
32. Grover EH, Nazzal Y, Hirsch LJ. Treatment of Convulsive Status Epilepticus. *Curr Treat Options Neurol*. 2016 Mar;18(3):11.
33. Ferlisi M, Shorvon S. The outcome of therapies in refractory and super-refractory convulsive status epilepticus and recommendations for therapy. *Brain*. 2012 Aug;135(Pt 8):2314-28.
34. Schroepfel TJ, Fabian TC, Clement LP, Fischer PE, Magnotti LJ, Sharpe JP, Lee M, Croce MA. Propofol infusion syndrome: a lethal condition in critically injured patients eliminated by a simple screening protocol. *Injury*. 2014 Jan;45(1):245-9.
35. Rossetti AO, Logroscino G, Bromfield EB. Refractory status epilepticus: effect of treatment aggressiveness on prognosis. *Arch Neurol*. 2005 Nov;62(11):1698-702.
36. Koffman L, Yan Yiu H, Farrokh S, Lewin J 3rd, Geocadin R, Ziai W. Ketamine infusion for refractory status epilepticus: A case report of cardiac arrest. *J Clin Neurosci*. 2018 Jan;47:149-151.
37. Synowiec AS, Singh DS, Yenugadhathi V, Valeriano JP, Schramke CJ, Kelly KM. Ketamine use in the treatment of refractory status epilepticus. *Epilepsy Res*. 2013 Jul;105(1-2):183-8.
38. Ilvento L, Rosati A, Marini C, L'Erario M, Mirabile L, Guerrini R. Ketamine in refractory convulsive status epilepticus in children avoids endotracheal intubation. *Epilepsy Behav*. 2015 Aug;49:343-6.
39. Rossetti AO, Milligan TA, Vulliémot S, Michaelides C, Bertschi M, Lee JW. A randomized trial for the treatment of refractory status epilepticus. *Neurocrit Care*. 2011 Feb;14(1):4-10.
40. Towne AR, Waterhouse EJ, Boggs JG, Garnett LK, Brown AJ, Smith JR Jr, DeLorenzo RJ. Prevalence of nonconvulsive status epilepticus in comatose patients. *Neurology*. 2000;54(2):340-5.
41. Krishnamurthy KB, Drislane FW. Depth of EEG suppression and outcome in barbiturate anesthetic treatment for refractory status epilepticus. *Epilepsia* 1999; 40:759-762.
42. Trinka E, Höfler J, Leitinger M, Brigo F. Pharmacotherapy for Status Epilepticus. *Drugs*. 2015 Sep;75(13):1499-521.
43. Shorvon S, Ferlisi M. The treatment of super-refractory status epilepticus: a critical review of available therapies and a clinical treatment protocol. *Brain*. 2011 Oct;134(Pt 10):2802-18.
44. Kapur J. Rapid seizure-induced reduction of benzodiazepine and Zn<sup>2</sup> sensitivity of hippocampal dentate granule cell GABA<sub>A</sub> receptors. *J Neurosci*. 1997;17(19):7532.
45. Falco-Walter JJ, Bleck T. Treatment of established status epilepticus. *J Clin Med* 2016; 5(5).
46. Pillai U, Hothi JC, Bhat ZY. Severe propylene glycol toxicity secondary to use of anti-epileptics. *Am J Ther*. 2014 Jul-Aug;21(4):e106-9. Zandbergen EG, Hijdra A, Koelman JH, Hart AA, Vos PE, Verbeek MM, de Haan RJ; PROPAC Study Group. Prediction of poor outcome within the first 3 days of postanoxic coma. *Neurology*. 2006 Jan 10;66(1):62-8.
47. Zandbergen EG, Hijdra A, Koelman JH, Hart AA, Vos PE, Verbeek MM, de Haan RJ; PROPAC Study Group. Prediction of poor outcome within the first 3 days of postanoxic coma. *Neurology*. 2006 Jan 10;66(1):62-8.
48. Sutter R, Marsch S, Fuhr P, Kaplan PW, Rüegg S. Anesthetic drugs in status epilepticus: risk or rescue? A 6-year cohort study. *Neurology*. 2014 Feb 25;82(8):656-64.
49. Kramer AH. Early ketamine to treat refractory status epilepticus. *Neurocrit Care*. 2012 Apr;16(2):299-305.

50. Marchi NA, Novy J, Faouzi M, Stähli C, Burnand B, Rossetti AO. Status epilepticus: impact of therapeutic coma on outcome. *Crit Care Med*. 2015 May;43(5):1003-9.
51. Sutter R, De Marchis GM, Semmlack S, Fuhr P, Rüegg S, Marsch S, Ziai WC, Kaplan PW. Anesthetics and Outcome in Status Epilepticus: A Matched Two-Center Cohort Study. *CNS Drugs*. 2017 Jan;31(1):65-74.
52. Meldrum BS, Horton RW. Physiology of status epilepticus in primates. *Arch Neurol* 1973;28:1-9.
53. Dohesberger J, Ristic AJ, Walser G, et al. Duration of focal complex, secondarily generalized tonic-clonic, and primarily generalized tonic-clonic seizures. A video-EEG analysis. *Epilepsy Behav* 2015;49: 111-117
54. Hesdorffer DC, Benn EK, Bagiella E, et al. Distribution of febrile seizure duration and associations with development. *Ann Neurol* 2011;70:93-100
55. Towne AR, Pellock JM, Ko D, et al. Determinants of mortality in status epilepticus. *Epilepsia* 1994;35:27-34.
56. DeLorenzo RJ, Garnett LK, Towne AR, et al. Comparison of status epilepticus with prolonged seizure episodes lasting from 10 to 29 minutes. *Epilepsia* 1999;40:164-169.
57. Lowenstein DH, Bleck T, Macdonald RL. It's time to revise the definition of status epilepticus. *Epilepsia* 1999;40:120-122.
58. Zeiler FA, Zeiler KJ, Kazina CJ, Teitelbaum J, Gillman LM, West M. Lidocaine for status epilepticus in adults. *Seizure*. 2015 Sep;31:41-8.
59. Zeiler FA, Zeiler KJ, Teitelbaum J, Gillman LM, West M. Modern inhalational anesthetics for refractory status epilepticus. *Can J Neurol Sci*. 2015 Mar;42(2):106-15
60. Mirsattari SM, Sharpe MD, Young GB. Treatment of refractory status epilepticus with inhalational anesthetic agents isoflurane and desflurane. *Arch Neurol*. 2004;61(8):1254-9
61. Fugate JE, Burns JD, Wijidicks EF, Warner DO, Jankowski CJ, Rabinstein AA. Prolonged high-dose isoflurane for refractory status epilepticus: is it safe? *Anesth Analg*. 2010 Dec;111(6):1520-4.
62. Ikeda KM, Connors R, Lee DH, Khandji AG, Claassen J, Young GB. Isoflurane Use in the Treatment of Super-Refractory Status Epilepticus is Associated with Hippocampal Changes on MRI. *Neurocrit Care*. 2016 Dec 27
63. Brigo F, Bragazzi NL, Igwe SC, Nardone R, Trinka E. Topiramate in the Treatment of Generalized Convulsive Status Epilepticus in Adults: A Systematic Review with Individual Patient Data Analysis. *Drugs*. 2017 Jan;77(1):67-74.
64. Legriel S, Lemiale V, Schenck M, Chelly J, Laurent V, Daviaud F, Srairi M, Hamdi A, Geri G, Rossignol T, Hilly-Ginoux J, Boisramé-Helms J, Louart B, Malissin I, Mongardon N, Planquette B, Thirion M, Merceron S, Canet E, Pico F, Tran-Dinh YR, Bedos JP, Azoulay E, Resche-Rigon M, Cariou A; HYBERNATUS Study Group. Hypothermia for Neuroprotection in Convulsive Status Epilepticus. *N Engl J Med*. 2016 Dec 22;375(25):2457-2467.
65. Nabbout R, Vezzani A, Dulac O, Chiron C Acute encephalopathy with inflammation-mediated status epilepticus. *Lancet Neurol*. 2011 Jan;10(1):99-108.
66. Gastaldi M, Thouin A, Vincent A. Antibody-Mediated Autoimmune Encephalopathies and Immunotherapies. *Neurotherapeutics*. 2016 Jan;13(1):147-62.
67. Lopinto-Khoury C, Sperling MR. Autoimmune status epilepticus. *Curr Treat Options Neurol*. 2013 Oct;15(5):545-56.
68. Khawaja AM, DeWolfe JL, Miller DW, Szaflarski JP. New-onset refractory status epilepticus (NORSE)--The potential role for immunotherapy. *Epilepsy Behav*. 2015 Jun;47:17-23.

69. Nabbout R, Mazzuca M, Hubert P, Peudennier S, Allaire C, Flurin V, Aberastury M, Silva W, Dulac O. Efficacy of ketogenic diet in severe refractory status epilepticus initiating fever induced refractory epileptic encephalopathy in school age children (FIRES). *Epilepsia*. 2010 Oct;51(10):2033-7.
70. Thakur KT, Probasco JC, Hocker SE, Roehl K, Henry B, Kossoff EH, Kaplan PW, Geocadin RG, Hartman AL, Venkatesan A, Cervenka MC. Ketogenic diet for adults in super-refractory status epilepticus. *Neurology*. 2014 Feb 25;82(8):665-70.
71. Cervenka MC, Hocker S, Koenig M, Bar B, Henry-Barron B, Kossoff EH, Hartman AL, Probasco JC, Benavides DR, Venkatesan A, Hagen EC, Dittrich D, Stern T, Radzik B, Depew M, Caserta FM, Nyquist P, Kaplan PW, Geocadin RG. Phase I/II multicenter ketogenic diet study for adult superrefractory status epilepticus. *Neurology*. 2017 Mar 7;88(10):938-943.
72. Zeiler FA, Matuszczak M, Teitelbaum J, Gillman LM, Kazina CJ. Magnesium sulfate for non-eclamptic status epilepticus. *Seizure*. 2015 Nov;32:100-8.
73. Weimer T, Boling W, Palade A. Neurosurgical therapy for central area status epilepticus. *W V Med J*. 2012 Sep-Oct;108(5):20-3.
74. Basha MM, Suchdev K, Dhakar M, Kupsky WJ, Mittal S, Shah AK. Acute Resective Surgery for the Treatment of Refractory Status Epilepticus. *Neurocrit Care*. 2017 Dec;27(3):370-380.
75. Zeiler FA, Zeiler KJ, Teitelbaum J, Gillman LM, West M. VNS for refractory status epilepticus. *Epilepsy Res*. 2015 May;112:100-13.
76. Moseley BD, Degiorgio CM. Refractory status epilepticus treated with trigeminal nerve stimulation. *Epilepsy Res*. 2014 Mar;108(3):600-3.
77. Zeiler FA, Matuszczak M, Teitelbaum J, Gillman LM, Kazina CJ. Transcranial Magnetic Stimulation for Status Epilepticus. *Epilepsy Res Treat*. 2015;2015:678074
78. Ahmed J, Metrick M, Gilbert A, Glasson A, Singh R, Ambrous W, Brown L, Aykroyd L, Bobel K. Electroconvulsive Therapy for Super Refractory Status Epilepticus. *J ECT*. 2017
79. Redecker J, Wittstock M, Benecke R, Rösche J. Efficacy of perampanel in refractory nonconvulsive status epilepticus and simple partial status epilepticus. *Epilepsy Behav*. 2015 Apr;45:176-9.
80. Rohrachner A, Höfler J, Kalss G, Leitinger M, Kuchukhidze G, Deak I, Dobesberger J, Novak H, Pilz G, Zerbs A, Trinkka E. Perampanel in patients with refractory and super-refractory status epilepticus in a neurological intensive care unit. *Epilepsy Behav*. 2015 Aug;49:354-8.
81. Rösche J, Kampf C, Benecke R. Possible effect of perampanel on focal status epilepticus after generalized tonic-clonic status epilepticus. *Acta Neurol Belg*. 2014 Sep;114(3):243-4.
82. Novy J, Rossetti AO. Oral pregabalin as an add-on treatment for status epilepticus. *Epilepsia*. 2010 Oct;51(10):2207-10.
83. Swisher CB, Doreswamy M, Husain AM. Use of pregabalin for nonconvulsive seizures and nonconvulsive status epilepticus. *Seizure*. 2013 Mar;22(2):116-8.
84. Sivakumar S, Ibrahim M, Parker D Jr, Norris G, Shah A, Mohamed W. Clobazam: An effective add-on therapy in refractory status epilepticus. *Epilepsia*. 2015 Jun;56(6):e83-9.
85. Madžar D, Geyer A, Knappe RU, Gollwitzer S, Kuramatsu JB, Gerner ST, Hamer HM, Huttner HB. Effects of clobazam for treatment of refractory status epilepticus. *BMC Neurol*. 2016 Oct 21;16(1):202.
86. Kuester G, Rios L, Ortiz A, Miranda M. Effect of music on the recovery of a patient with refractory nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsy Behav*. 2010 Aug;18(4):491-3.

87. Miranda M, Kuester G, Ríos L, Basaez E, Hazard S. Refractory nonconvulsive status epilepticus responsive to music as an add-on therapy: a second case. *Epilepsy Behav.* 2010 Nov;19(3):539-40.
88. Köhrmann M, Huttner HB, Gotthardt D, Nagel S, Berger C, Schwab S. CSF-air-exchange for pharmacorefractory status epilepticus. *J Neurol.* 2006 Aug;253(8):1100-1.
89. Kilbride RD, Reynolds AS, Szaflarski JP, Hirsch LJ. Clinical outcomes following prolonged refractory status epilepticus (PRSE). *Neurocrit Care.* 2013 Jun;18(3):374-85.
90. Brophy GM, Bell R, Claassen J, Alldredge B, Bleck TP, Glauser T, Laroche SM, Riviello JJ Jr, Shutter L, Sperling MR, Treiman DM, Vespa PM; Neurocritical Care Society Status Epilepticus Guideline Writing Committee. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Neurocrit Care.* 2012 Aug;17(1):3-23.
91. Agarwal P, Kumar N, Chandra R, Gupta G, Antony AR, Garg N. Randomized study of intravenous valproate and phenytoin in status epilepticus. *Seizure.* 2007 Sep;16(6):527-32.
92. Chakravarthi S, Goyal MK, Modi M, Bhalla A, Singh P. Levetiracetam versus phenytoin in management of status epilepticus. *J Clin Neurosci.* 2015 Jun;22(6):959-63
93. Chitsaz A, Mehvari J, Salari M, Gholami F, Najafi MR. A comparative assessment the efficacy of intravenous infusion of sodium valproate and phenytoin in the treatment of status epilepticus. *Int J Prev Med.* 2013 May;4(Suppl 2):S216-21.
94. Gujjar AR, Nandhagopal R, Jacob PC, Al-Hashim A, Al-Amrani K, Ganguly SS, Al-Asmi A. Intravenous levetiracetam vs phenytoin for status epilepticus and cluster seizures: A prospective, randomized study. *Seizure.* 2017 Jul;49:8-12.
95. Mundlamuri RC, Sinha S, Subbakrishna DK, Prathyusha PV, Nagappa M, Bindu PS, Taly AB, Umamaheswara Rao GS, Satishchandra P. Management of generalised convulsive status epilepticus (SE): A prospective randomised controlled study of combined treatment with intravenous lorazepam with either phenytoin, sodium valproate or levetiracetam--Pilot study. *Epilepsy Res.* 2015 Aug;114:52-8.
96. Chen WB, Gao R, Su YY, Zhao JW, Zhang YZ, Wang L, Ren Y, Fan CQ. Valproate versus diazepam for generalized convulsive status epilepticus: a pilot study. *Eur J Neurol.* 2011 Dec;18(12):1391-6.
97. Su Y, Liu G, Tian F, Ren G, Jiang M, Chun B, Zhang Y, Zhang Y, Ye H, Gao D, Chen W. Phenobarbital Versus Valproate for Generalized Convulsive Status Epilepticus in Adults: A Prospective Randomized Controlled Trial in China. *CNS Drugs.* 2016 Dec;30(12):1201-1207.
98. Shaner DM, McCurdy SA, Herring MO, Gabor AJ. Treatment of status epilepticus: a prospective comparison of diazepam and phenytoin versus phenobarbital and optional phenytoin. *Neurology.* 1988 Feb;38(2):202-7.
99. Tripathi M, Vibha D, Choudhary N, Prasad K, Srivastava MV, Bhatia R, Chandra SP. Management of refractory status epilepticus at a tertiary care centre in a developing country. *Seizure.* 2010 Mar;19(2):109-11.
100. Navarro V, Dagrón C, Elie C, Lamhaut L, Demeret S, Urien S, An K, Bolgert F, Tréluyer JM, Baulac M, Carli P; SAMUKeppra investigators. Prehospital treatment with levetiracetam plus clonazepam or placebo plus clonazepam in status epilepticus (SAMUKeppra): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2016 Jan;15(1):47-55.