

[COME SI FA]

Protocollo “stopgap”

Trattamento extra- ed intra-ospedaliero delle crisi convulsive prolungate e dello stato epilettico in pediatria

LO STATO EPILETTICO (SE) È UNA EMERGENZA medica che può comportare danni neurologici permanenti, se non adeguatamente gestita.¹ L'incidenza nella popolazione pediatrica è di circa 20 casi ogni 100.000 bambini/anno, con un picco nei bambini di età inferiore ai 2 anni. La mortalità si attesta intorno al 3%, ma può superare il 10% nei bambini ricoverati in terapia intensiva per SE refrattario.²

Non esiste una definizione universalmente riconosciuta di SE, in particolare per quanto riguarda la durata delle manifestazioni cliniche (da 5 a 30 minuti). Se infatti, da una parte, la definizione temporale di SE, come “un episodio convulsivo (o episodi ripetuti senza recupero completo della coscienza) della durata di 30 minuti”, indica l'intervallo di tempo associato a danno neuronale (necrosi neuronale, alterazione dei network neuronali, deficit

funzionali), d'altra parte, il trattamento farmacologico deve essere iniziato precocemente, in quanto una maggiore durata delle crisi si associa ad un maggior rischio di mortalità e complicanze.¹ Per tale motivo, le principali raccomandazioni internazionali sottolineano l'importanza di una definizione operativa finalizzata al trattamento tempestivo della “crisi prolungata acuta”, intesa come una crisi epilettica di qualsiasi tipo con durata superiore a 5 minuti. La nuova classificazione operativa proposta dalla Task Force dell'International League Against Epilepsy (ILAE)³ definisce lo SE “una condizione risultante dal fallimento dei meccanismi responsabili della cessazione della crisi o dall'avvio di meccanismi che determinano crisi prolungate” (Tabella 1) e suggerisce una gestione terapeutica basata sulle caratteristiche cliniche dello stato. In particolare, viene raccomandato il trattamento tempestivo e “aggressivo” delle crisi convulsive generalizzate, per il quale sono disponibili maggiori dati in letteratura,³ mentre non vi è *consensus* su quale sia il miglior approccio terapeutico per lo SE non convulsivo e per lo SE focale.

Ad oggi, il trattamento appropriato dello SE risulta essere ostacolato da numerosi fattori, tra cui l'uso limitato dei “farmaci salvavita” da parte dei caregiver e degli operatori in fase pre-ospedaliera e l'inadeguata applicazione di protocolli di trattamento definiti all'arrivo in Pronto Soccorso. In generale, il 10% dei pazienti con epilessia ha una prescrizione di terapia d'urgenza *rescue*, di cui l'80% è nella fascia pediatrica e, di questo, l'80% è rappresentato da pazienti con convulsioni febbrili. La disponibilità pre-ospedaliera di farmaci salvavita e un'adeguata formazione di operatori e caregiver sulla gestione dell'episodio sono elementi in grado di ridurre i tempi di soccorso e il rischio che la crisi prolungata evolva in SE, migliorando di conseguenza l'outcome. Nello specifico, i caregiver dovrebbero saper riconoscere le crisi, sapere quali farmaci somministrare (con modalità e dose) e in quali situazioni rivolgersi al personale sanitario.⁴

Roberta Roberti¹, Antonella Riva^{2,3}, Emanuele Giacheri⁴, Elisabetta Amadori^{2,3}, Angela La Neve⁵, Federico Vigevano⁶, Alberto Verrotti⁷, Duccio Maria Cordelli⁸, Antonino Romeo⁹, Antonella Palmieri¹⁰, Maria Margherita Mancardi^{3,11}, Sergio Caglieris¹², Antonio Varone¹³, Emilio Russo¹, Silvia Buratti⁴, Pasquale Striano^{2,3}

¹ Dipartimento di Scienze della Salute, Università “Magna Graecia”, Catanzaro

² Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova

³ Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili, Università di Genova, Genova

⁴ UOC Terapia Intensiva Neonatale e Pediatrica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova

⁵ Dipartimento di Scienze Mediche di Base, Neuroscienze e Organi di Senso, Università di Bari

⁶ Dipartimento di Neuroscienze, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

⁷ Dipartimento di Pediatria, Università di Perugia

⁸ IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, UOC Neuropsichiatria dell'età Pediatrica, Bologna

⁹ UOC Neurologia Pediatrica e Centro Regionale per l'Epilessia, Ospedale Fatebenefratelli e Oftalmico, ASST Fatebenefratelli Sacco Milano

¹⁰ UOC Pediatria d'Urgenza e Pronto Soccorso, Centro Regionale SIDS – ALTE, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova

¹¹ UOC Neuropsichiatria Infantile, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova

¹² Emergenza territoriale Liguria 112

¹³ Neurologia pediatrica, AORN Santobono Pausilipon, Napoli



Come si fa | Protocollo "stopgap"

Tabella 1. Definizioni a confronto		
Crisi epilettica	Una manifestazione transitoria di segni e/o sintomi dovuta ad una attività neuronale cerebrale anomala, eccessiva o sincrona*	
Crisi prolungata acuta	Una crisi epilettica di qualsiasi tipo con durata >5 minuti**	
Stato epilettico	Una condizione risultante dal fallimento dei meccanismi responsabili della cessazione della crisi o dall'avvio di meccanismi che determinano crisi prolungate***	
	t1	t2
Stato epilettico convulsivo	5 minuti	30 minuti
Stato epilettico focale con compromissione della coscienza	10 minuti	60 minuti
Stato epilettico di assenza	10-15 minuti	sconosciuto

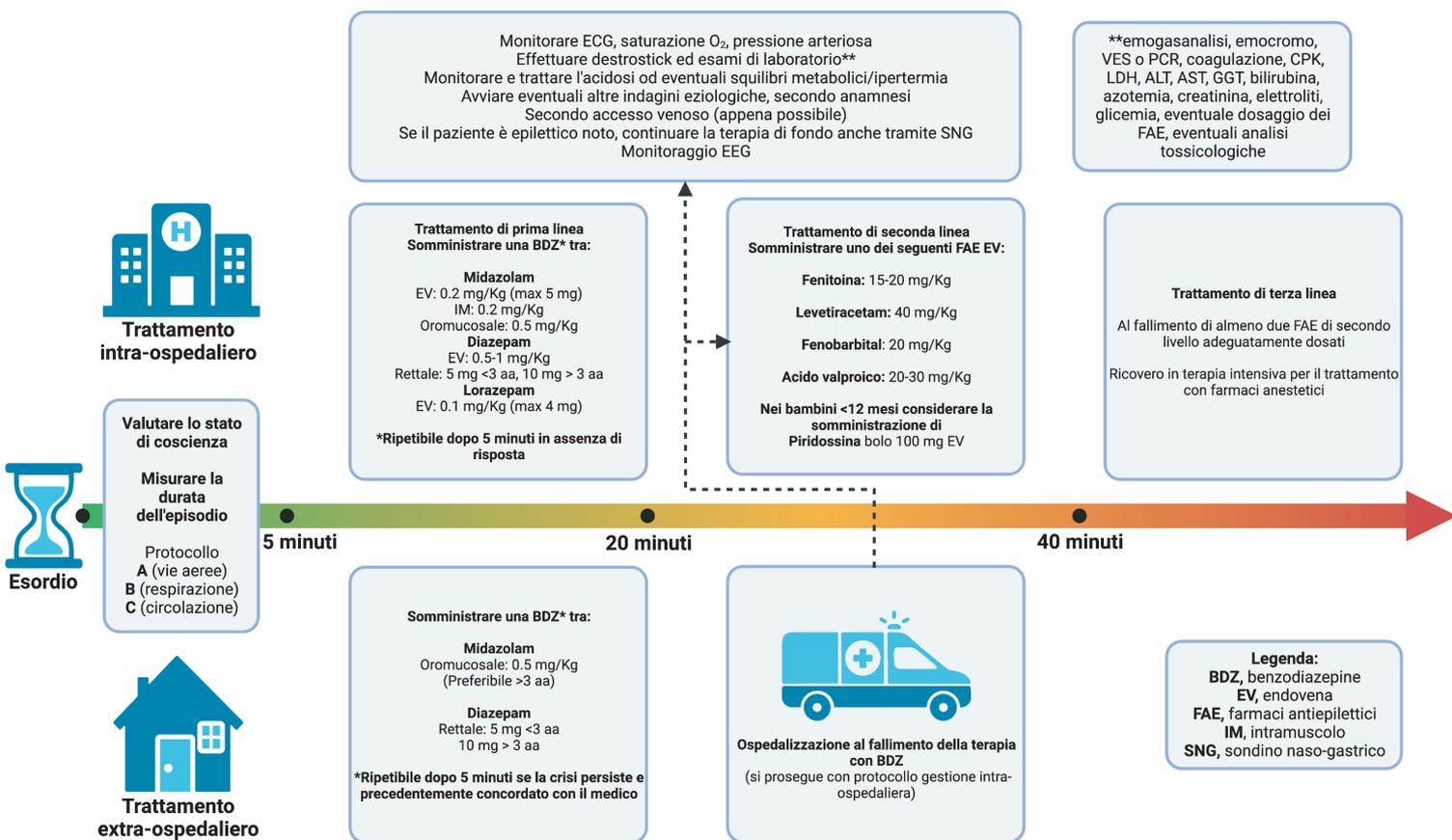
t1, tempo dall'inizio della crisi oltre al quale si definisce la presenza di uno stato epilettico; t2, tempo dall'inizio della crisi oltre al quale possono verificarsi conseguenze a lungo termine.
 * Fisher RS, Boas W van E, Blume W, et al. (2005). Epileptic Seizures and Epilepsy: Definitions Proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau of Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005; 46: 470-2.
 ** Cross JH. Setting the scene: definition of prolonged seizures, acute repetitive seizures, and status epilepticus. Do we know why seizures stop? *Epileptic Disord.* 2014; 16: 2-5.
 *** Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, et al. A definition and classification of status epilepticus - Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia* 2015; 56: 1515-23.

→ Mentre alcune strategie terapeutiche sono supportate da evidenze di livello I, ad esempio l'utilizzo delle benzodiazepine come farmaci di prima linea, altre sono basate su dati limitati, specie in ambito pediatrico. La causa di questa variabilità è costituita dalla scarsità di studi mirati a confrontare, su una popolazione adeguata, l'efficacia dei singoli farmaci di secondo e terzo livello (casistica

eterogenea e bassa numerosità). A fini puramente pratici in questo documento si è operata una divisione del trattamento raccomandato in fasi successive (figura 1).



Figura 1. Trattamento dello stato epilettico in Pediatria



I FASE. Stabilizzazione e trattamento pre-ospedaliero

MISURE GENERALI

Vanno tenute in considerazione le seguenti misure di ordine generale:

- valutare lo stato di coscienza;
- misurare la durata dell'episodio;
- iniziare il trattamento pre-ospedaliero e chiamare 118/112;
- valutare e stabilizzare le funzioni vitali secondo la sequenza A B C (pervietà delle vie aeree, respirazione e circolazione).

TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

Il farmaco ideale nelle fasi precoci della crisi dovrebbe: 1) avere un'azione rapida e sostenuta, 2) essere di facile somministrazione, 3) assicurare un profilo di sicurezza accettabile, con effetti avversi limitati soprattutto in termini di depressione respiratoria e stabilità emodinamica, 4) essere socialmente accettabile, di facile conservazione, trasporto e utilizzo. In generale, l'utilizzo precoce e in dose adeguata di benzodiazepine è il trattamento preferenziale.^{5,6} Tale terapia può essere ripetuta una seconda volta dopo circa 5 minuti se la crisi persiste.⁶ In assenza di un accesso venoso, midazolam oromucosale e diazepam per via rettale rappresentano la prima linea di trattamento delle crisi prolungate e dello SE convulsivo.⁶ Il midazolam ha proprietà farmacocinetiche che ne attestano l'azione rapida, l'emivita breve e ne supportano l'utilizzo con diverse modalità di somministrazione (endovenosa, intramuscolare, oromucosale, intranasale); il diazepam ha una azione rapida, ma l'assorbimento rettale è variabile e non sempre prevedibile. Inoltre, l'utilizzo di diazepam è associato ad un aumentato rischio di ricorrenza e di depressione respiratoria.⁷ La somministrazione rettale è più indicata nei bambini piccoli, mentre al di sopra dei 3 anni è preferibile ricorrere alla somministrazione oromucosale.

PRINCIPALI OPZIONI TERAPEUTICHE

Midazolam

- Oromucosale: 0,5 mg/Kg da somministrare all'angolo della bocca nello spazio tra guancia e gengiva. Disponibile formulazione con siringhe preosate: 2,5 mg (6-12 mesi), 5 mg (1-4 anni), 7,5 mg (5-9 anni), 10 mg (10-18 anni).
- Intranasale (non ancora disponibile in Italia): 0,2 mg/Kg da somministrare tramite *mucosal atomization device* (MAD), diviso tra le due narici (dose massima: 10 mg).
- Endovenosa (e.v.): bolo 0,2 mg/kg (dose massima: 5 mg) in 2 minuti. Opzione terapeutica per operatori del 118.

Diazepam

- Rettale: 5 mg sino ai 3 anni; 10 mg dopo i 3 anni (Tabella 2).

Inoltre, per il trattamento acuto delle crisi ripetute in cluster, la Food and Drug Administration ha approvato l'utilizzo del diazepam spray intranasale nei bambini di età pari o superiore a 6 anni: 0,2 mg/kg o 0,3 mg/Kg, con schema dosaggio/numero di somministrazioni dipendente da età e peso. Tale formulazione non è ancora disponibile in Italia.



II FASE.

Trattamento intraospedaliero di primo e secondo livello

IL TRATTAMENTO INTRAOSPEDALIERO SI BASA SULL'APPLICAZIONE di protocolli/algoritmi che definiscono le diverse fasi di trattamento e i rispettivi farmaci (modalità di somministrazione, dose, tempi). I principali algoritmi pubblicati si articolano nelle seguenti fasi:

- *stabilizzazione* (0-5 minuti): fase iniziale in cui si applicano le misure generali di supporto
- *trattamento di prima linea* (5-20 minuti): somministrazione di benzodiazepine

Ad oggi, il trattamento appropriato dello SE è ostacolato da numerosi fattori: uso limitato dei "farmaci salvavita" da parte di caregiver ed operatori in fase pre-ospedaliera e inadeguata applicazione di protocolli di trattamento definiti all'arrivo in Pronto Soccorso.

Come si fa | Protocollo "stopgap"

Tabella 2. Benzodiazepine per il trattamento farmacologico extra-ospedaliero dello stato epilettico			
Farmaco	Posologia	Effetti collaterali significativi	Commenti
Midazolam	Oromucosale: 0,5 mg/kg Ripetibile dopo 5 minuti in assenza di risposta <i>Disponibile formulazione con siringhe predosate:</i> 2,5 mg (6-12 mesi) 5 mg (1-4 anni) 7,5 mg (5-9 anni) 10 mg (10-18 anni)	Depressione respiratoria	Classe A, prescrivibile in nota 93 (Trattamento acuto delle crisi nelle epilessie dell'età pediatrica con elevato rischio di occorrenza di crisi prolungate o di stato di male epilettico (Sindrome di Dravet, Sindrome di Panayiotopoulos); trattamento acuto delle crisi nelle altre epilessie dell'età pediatrica (idiopatiche, sintomatiche a varia eziologia), dopo un precedente episodio di crisi prolungata o di stato di male epilettico Erogabile a carico del SSN ai sensi della legge 648/96 nel trattamento di persone in età evolutiva, con età superiore ai 3 anni, con crisi febbrili convulsive prolungate Possibile la preparazione galenica con ricetta non ripetibile limitativa
	Intranasale: 0,2 mg/kg (dose max 10 mg) Ripetibile dopo 5 minuti in assenza di risposta		Non disponibile in Italia
	Intramuscolare: 0,2 mg/kg (dose max: 10 mg) Ripetibile dopo 5 minuti in assenza di risposta		Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile
Diazepam*	Rettale: 5 mg sino ai 3 anni 10 mg dopo i 3 anni Ripetibile dopo 5 minuti in assenza di risposta	Depressione respiratoria, sonnolenza	Classe C, prescrivibile con ricetta ripetibile Possibile la preparazione galenica con ricetta medica ripetibile
	Intranasale: nei bambini di età ≥ 6 anni 0,2 mg/kg o 0,3 mg/Kg		Non disponibile in Italia

-
- *trattamento di seconda linea* (20-40 minuti): la mancata risposta alle benzodiazepine indica la somministrazione di antiepilettici appartenenti a classi farmacologiche differenti
 - *trattamento di terza linea* (40-60 minuti): la refrattarietà ad almeno due farmaci di secondo livello adeguatamente dosati determina il ricovero in terapia intensiva per il trattamento con farmaci anestetici.^{6,8}

MISURE GENERALI DURANTE LA STABILIZZAZIONE

Durante la stabilizzazione vanno applicate le seguenti misure di ordine generale:

- raccogliere accurata anamnesi;
- valutare lo stato di coscienza (*Glasgow Coma Scale*)

- assicurare la pervietà delle vie aeree e somministrare ossigeno; monitoraggio ECG, Sa-tO₂, pressione arteriosa;
- deostrick;
- reperire un accesso venoso o intraosseo;
- valutare la temperatura e trattare in modo aggressivo l'ipertermia; eseguire emogasanalisi, emocromo, VES o PCR, coagulazione, CPK, LDH, ALT, AST, GGT, bilirubina, azotemia, creatinina, elettroliti (compresi calcio e magnesio), glicemia, eventuale dosaggio dei farmaci antiepilettici, eventuali analisi tossicologiche; conservare campione di sangue;
- monitorare e trattare l'acidosi ed eventuali squilibri metabolici;

La Food and Drug Administration ha approvato l'utilizzo del diazepam spray intranasale nei bambini di età pari o superiore a 6 anni.

Tabella 3. Trattamento farmacologico intra-ospedaliero dello stato epilettico				
Fase	Farmaco	Meccanismo d'azione	Posologia	Effetti collaterali significativi
Trattamento di prima linea (5-20 minuti)	Midazolam	modulazione allosterica positiva del recettore GABAA	0,2 mg/Kg e.v. (dose massima 5 mg); 0,2 mg/Kg per via intramuscolare o 0,5 mg/Kg oromucosale in caso di indisponibilità dell'accesso venoso	depressione respiratoria
	Diazepam	modulazione allosterica positiva del recettore GABAA	0,5-1 mg/Kg e.v.; 5 mg ≤ 3 anni o 10 mg > 3 anni per via rettale in caso di indisponibilità dell'accesso venoso	depressione respiratoria, sonnolenza
	Lorazepam*	modulazione allosterica positiva del recettore GABAA	0,1 mg/Kg e.v. (dose massima: 4 mg); stessa dose per via oromucosale in caso di indisponibilità dell'accesso venoso	depressione respiratoria, sonnolenza
Trattamento di seconda linea (20-40 minuti)	Fenitoina	blocco dei canali del sodio	15-20 mg/Kg e.v.	aritmie, ipotensione, tossicità locale, gravi reazioni avverse cutanee**
	Acido Valproico	non del tutto noto, tra i vari meccanismi si riportano l'aumento dei livelli del GABA e il blocco dei canali del sodio e del calcio	20 mg/Kg e.v.	epatotossicità
	Levetiracetam	legame alla proteina vescicolare sinaptica 2A	40 mg/Kg e.v.	-
	Fenobarbitale	modulazione allosterica positiva del recettore GABAA, riduzione delle risposte eccitatorie sinaptiche	20 mg/Kg e.v.	depressione respiratoria, ipotensione,
Trattamento di terza linea (40-60 minuti)	Midazolam	modulazione allosterica positiva del recettore GABAA, riduzione delle risposte eccitatorie sinaptiche	20 mg/Kg e.v.	depressione respiratoria, ipotensione,
	Tiopentale	modulazione allosterica positiva del recettore GABAA	bolo 0,2 mg/Kg (dose massima: 5 mg) e.v., infusione continua 0,2-3 mg/Kg/ora	depressione respiratoria ipotensione
	Ketamina	modulazione allosterica positiva del recettore GABAA, riduzione delle risposte eccitatorie sinaptiche	bolo 3-5 mg/Kg e.v., infusione continua 3-5 mg/Kg/ora	depressione respiratoria ipotensione bassa gittata, aritmie reazioni anafilattoidi reazioni immunomediate

Altre opzioni farmacologiche includono: topiramato, isofluorano, lidocaina, acido valproico, fenobarbitale ad alte dosi, lacosamide, perampanel, zonisamide, brivaracetam

* Come da scheda tecnica, la formulazione iniettabile non deve essere somministrata a bambini prematuri o neonati e il suo utilizzo è generalmente controindicato in età pediatrica;

** Gravi reazioni cutanee includono sindrome di Stevens-Johnson (SJS), necrosi epidermica tossica (TEN), reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS).

- avviare eventuali altre indagini eziologiche, secondo anamnesi;
- reperire un secondo accesso venoso (appena possibile);
- eventuale supporto emodinamico;
- se il paziente è epilettico noto, continuare la terapia di fondo anche tramite utilizzo di sondino nasogastrico;
- monitoraggio EEG.

TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DI PRIMO E SECONDO LIVELLO

Oltre che per il trattamento extraospedaliero, l'efficacia delle benzodiazepine è dimostrata anche per il trattamento in Pronto Soccorso nel 40-80% dei casi.^{5,6} La via endovenosa deve essere utilizzata se presente un accesso. Non andrebbero somministrate più di due dosi di benzodiazepine endovena (inclusa quella eventuale extraospedaliera) in quanto l'efficacia di una terza dose sarebbe

limitata ed aumenterebbe il rischio di depressione respiratoria.⁹ Il midazolam, in caso di crisi ripetute in cluster, può essere usato anche in infusione continua a partire da 0,01 mg/kg/ora.

Nella tabella 2 sono riportate le diverse benzodiazepine comunemente utilizzate in un setting ospedaliero.

Se la crisi persiste (oltre 5 minuti dall'ultima somministrazione) è indicata la somministrazione di un secondo farmaco antiepilettico non appartenente alla classe delle benzodiazepine. Fenitoina e fenobarbital hanno specifica indicazione e sono presenti in tutti i protocolli,⁶ ma negli ultimi anni si sono resi disponibili anche levetiracetam, acido valproico, lacosamide e brivaracetam, seppur "off-label".⁷ Ampi studi randomizzati e controllati in pazienti pediatriche pubblicati negli ultimi anni hanno evidenziato che fenitoina, levetiracetam e acido valproico hanno una efficacia sovrapponibile, ma con le seguenti considerazioni: la facilità di somministrazione, le caratteristiche farmacocinetiche e il →

Se alcune strategie terapeutiche sono supportate da evidenze di livello I, ad esempio l'utilizzo delle benzodiazepine come farmaci di prima linea, altre sono basate su dati limitati, specie in ambito pediatrico.

→ profilo di sicurezza rendono il levetiracetam una valida alternativa alla fenitoina; l'utilizzo dell'acido valproico è limitato per le sue controindicazioni (malattie metaboliche, mitocondriopatie, epatopatia), in particolare nei bambini piccoli in cui queste condizioni non possono essere escluse all'esordio.^{7,10}

Posologia e modalità di somministrazione dei farmaci di secondo livello sono riassunte in tabella 3.

Fenitoina:

Deve essere somministrata ad una velocità non superiore a 50 mg/min, non diluita in glucosata (tende a precipitare) e usando un accesso venoso sicuro (rischio di flebite). Monitorare ECG e pressione arteriosa.

Effetti collaterali: ipotensione, aritmie cardiache, "purple glove syndrome", reazioni cutanee di gravità variabile fino alla sindrome di Stevens-Johnson.

Controindicazioni: QT lungo, blocco atrio-ventricolare, ipotensione, sindrome di Dravet.

Controllo livello ematico 15 minuti dopo fine infusione (target 20-30 mcg/ml).

Fenobarbital: 20 mg/kg e.v. in bolo in 10 minuti.

Controindicazioni: porfiria, insufficienza renale ed epatica, cardiopatie gravi.

Può associarsi ipotensione e depressione respiratoria; monitorare il rischio di gravi reazioni avverse cutanee.

Levetiracetam: 40 mg/kg in infusione e.v. (5 mg/Kg/min).

Dimezzare la dose se è compromessa la funzione renale.

Valproato di sodio: 20-30 mg/kg in infusione e.v. (5 mg/Kg/min).

Controindicazioni: patologie epatiche o metaboliche (in particolare difetti del ciclo dell'urea), coagulopatia, età <2 anni.

In pazienti di età <12 mesi, può essere considerata la somministrazione di piridossina in bolo: 100 mg (epilessia piridossina dipendente).

Se le crisi persistono dopo 5 minuti dalla somministrazione del primo farmaco di secondo livello, si somministra un altro farmaco di secondo livello con differente meccanismo d'azione, prestando attenzione alle

interazioni farmacologiche (ad esempio fenitoina e acido valproico competono per il sito di legame proteico). In caso di ulteriore persistenza della crisi evitare ulteriori trattamenti, poiché questi risultano inefficaci in oltre l'85% dei casi e rischiano di ritardare la corretta gestione in terapia intensiva.^{1,6}



III FASE.

Gestione in terapia intensiva e trattamento di terzo livello

IL TRATTAMENTO IN TERAPIA INTENSIVA DELLO SE È indicato in caso di mancata risposta a farmaci di primo e secondo livello (SE refrattario) o in caso di complicanze sistemiche, quali instabilità emodinamica e/o insufficienza respiratoria.

Comprende:

- reperimento di accesso venoso centrale;
- monitoraggio multiparametrico avanzato;
- supporto ventilatorio ed emodinamico;
- trattamento farmacologico delle convulsioni in infusione continua;
- prevenzione del danno neurologico secondario;
- prevenzione e trattamento delle complicanze sistemiche.

Il monitoraggio continuo EEG è mandatorio a fini diagnostici (identificazione di SE non convulsivo) e per il monitoraggio del trattamento con farmaci anestetici in infusione continua.

TERAPIA FARMACOLOGICA

I farmaci comunemente utilizzati nel bambino e nell'adulto con dose di induzione e infusione continua sono il tiopentale, il midazolam, la ketamina e il propofol. Non sono disponibili trial clinici randomizzati che supportino la scelta di una particolare strategia farmacologica. Il coma farmacologico ha l'obiettivo di determinare soppressione dell'attività parossistica fino a *burst suppression* per almeno 24-48 ore.

Midazolam: bolo 0,2 mg/kg (dose massima: 5 mg), infusione continua 0,2-3 mg/kg/ora.

Il midazolam ha un effetto emodinamico meno significativo rispetto agli altri farmaci anestetici, ma è associato a tachiflasi marcata con rischio di ricorrenza e *break-through seizures*.

Tiopentale: bolo 3-5 mg/kg, infusione continua 3-5 mg/kg/ora.

Il tiopentale ha una efficacia molto elevata (75-100%), ma determina effetti collaterali gravi (ipotensione, depressione del miocardio, bassa gittata, depressione respiratoria, ileo, tossicità epatica, reazioni anafilattoidi ed immunomediata).

Ketamina: bolo 1-2 mg/kg, infusione continua 3-5 mg/kg/ora.

La ketamina sta assumendo un ruolo sempre più rilevante per i dati di efficacia nel trattamento dello SE, con effetto sinergico se associato alle benzodiazepine, per le note proprietà di neuroprotezione e per il profilo di sicurezza (effetto simpaticomimetico, migliora la perfusione cerebrale, non determina depressione respiratoria).

Il *propofol* non è raccomandato in età pediatrica per il rischio potenzialmente fatale di sindrome da infusione da propofol (rabdomiolisi, acidosi, aritmia cardiaca) per infusioni a dosi superiori a 4 mg/kg/ora per > 24-48 ore.

Altre opzioni farmacologiche includono: topiramato, isofluorano, lidocaina, acido valproico, fenobarbitale ad alte dosi, lacosamide, perampanel, zonisamide, brivacetam.

Sono applicabili terapie adiuvanti, come l'ipotermia moderata (core T 33,5° C) per 48-72 ore e la dieta chetogenica.

Nei casi di SE super-refrattario determinato da encefalite autoimmune (diagnosi certa o sospetta) la terapia immunomodulante prevede un trattamento di primo livello (steroidi, immunoglobuline e.v., plasmaferesi) e farmaci di secondo livello se indicato (rituximab, anakinra, bortezomib, tocilizumab, ciclofosfamide).

In conclusione, lo stato epilettico è un'emergenza neurologica che deve essere riconosciuta e trattata rapidamente per prevenire l'evoluzione in SE refrattario e il danno neurologico secondario. Protocolli e algoritmi istituzionali strutturati dal primo al terzo livello (tempi, farmaci, dosi) sono essenziali per implementare strategie di trattamento appropriato e tempestivo e garantire la prognosi migliore. ■

I seguenti autori dichiarano conflitti di interesse: Antonella Riva ha ricevuto onoraria da Kolfarma s.r.l, Proveca Pharma Ltd., e PTC Therapeutics; Emilio Russo ha fornito consulenza ad Angelini Pharma, Arvelle Therapeutics, GW Pharmaceuticals, Jazz Pharmaceuticals, Eisai, UCB, and Kolfarma Srl; Pasquale Striano ha partecipato ad un scientific advisory board per l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA); ha ricevuto onoraria da GW pharma, Kolfarma s.r.l., Proveca Pharma Ltd, e Eisai Inc.; e ha ricevuto supporto alla ricerca dal Ministero Italiano della Salute e Fondazione San Paolo. Gli altri autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse.

Si ringrazia il Dott. Luigi Francesco Iannone, Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Firenze per la creazione della figura.

Bibliografia

1. Gainza-Lein M, Sánchez Fernández I, Jackson M, et al. Association of time to treatment with short-term outcomes for pediatric patients with refractory convulsive status epilepticus. *JAMA Neurol* 2018; 75: 410.
2. Gurcharran K, Grinspan ZM. The burden of pediatric status epilepticus: epidemiology, morbidity, mortality, and costs. *Seizure* 2019; 68: 3-8.
3. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, et al. A definition and classification of status epilepticus. Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia* 2015; 56: 1515-23.
4. Fesler JR, Belcher AE, Moosa AN, et al. The efficacy and use of a pocket card algorithm in status epilepticus treatment. *Neurol Clin Pract* 2021; 11: 406-12.
5. Mctague A, Martland T, Appleton R. Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 2018.
6. Glauser T, Shinnar S, Gloss D, et al. 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; 16: 48-61.
7. Lawton B, Davis T, Goldstein H, Tagg A. An update in the initial management of paediatric status epilepticus. *Curr Opin Pediatr* 2018; 30: 359-63.
8. Vasquez A, Gaínza-Lein M, Sánchez Fernández I, et al. Hospital emergency treatment of convulsive status epilepticus: comparison of pathways from ten pediatric research centers. *Pediatr Neurol* 2018; 86: 33-41.
9. Hill CE, Parikh AO, Ellis C, Myers JS, Litt B. Timing is everything: where status epilepticus treatment fails. *Ann Neurol* 2017; 82: 155-65.
10. Chamberlain JM, Kapur J, Shinnar S, et al. Efficacy of levetiracetam, fosphenytoin, and valproate for established status epilepticus by age group (ESETT): a double-blind, responsive-adaptive, randomised controlled trial. *Lancet* 2020; 395: 1217-24.