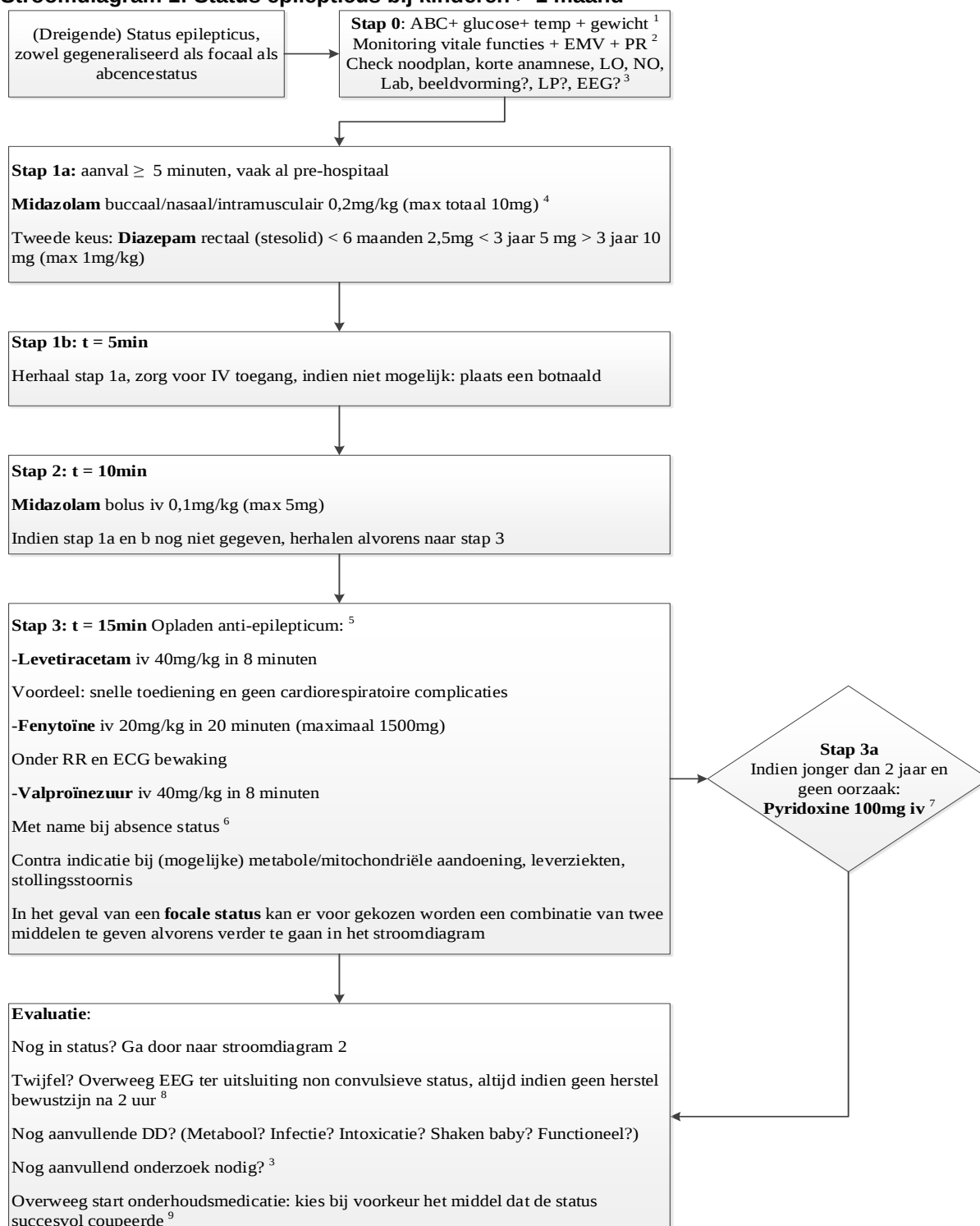


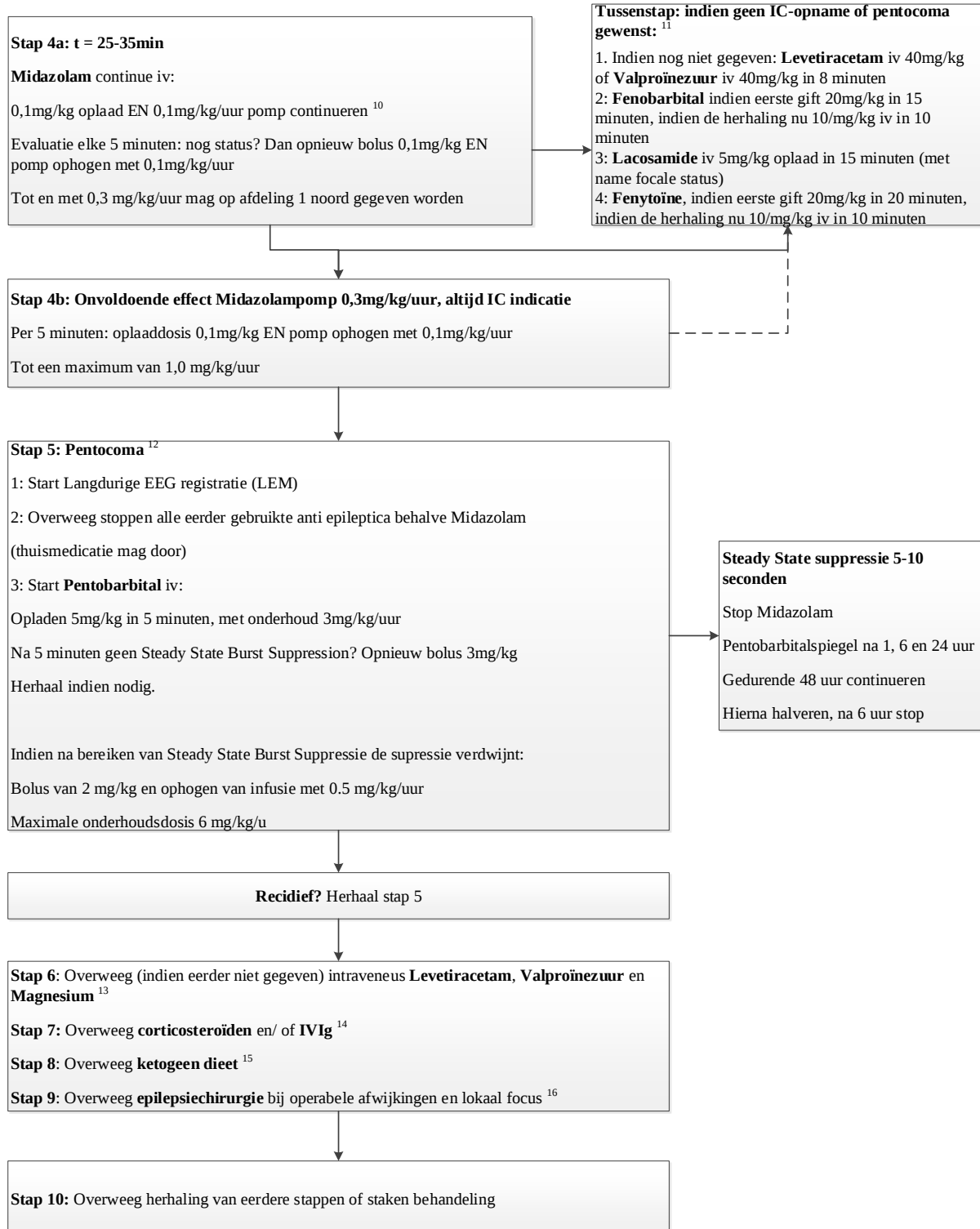
Richtlijn status epilepticus kinderen in de leeftijd van 1 maand tot 18 jaar.

Voor leeftijd < 1 maand zie richtlijn Neonatale epileptische aanvallen, diagnostiek en behandeling op www.nvk.nl

Stroomdiagram 1: Status epilepticus bij kinderen > 1 maand



Stroomdiagram 2: Refractaire status epilepticus bij kinderen > 1 maand



Toelichting stroomdiagrammen

1. Stabilisatie van de vitale functies (ABC + glucose + Temperatuur); eerste opvang door A(N)IOS Neurologie en A(N)IOS Kindergeneeskunde en/of kinder intensivist:

Stabilisatie en handeling	
A: Ademweg (en CWK)	Beoordeel: Vrij? Cave aspiratie Behandel: stabiele zijligging (Niet bij trauma) uitzuigen, chinlift, mayo tube. Anesthesie nodig op SEH? Bel sein 36850 Intensivist nodig op afdeling? Bel sein 40930 of 06-20672238
B: Breathing	Beoordeel: Saturatie? Ademfrequentie? Intrekkingen? Behandel: Altijd 100% zuurstof via non-rebreathing masker (nog niet voorhanden dan via neusbril) Masker en ballon klaar (laten) leggen Anesthesie nodig voor intubatie?
C: Circulatie	Beoordeel: Pols, tensie, capillaire refill Behandeling: zorg voor IV toegang (altijd vanaf stap 1b) Ondervulling? 20ml/kg NaCl 0.9% in 10 minuten
Behandelbare oorzaak?	Glucose: (verdenking op) Hypoglycemie? Geef glucose 10% 5ml/kg als bolus, daarna onderhoud glucose 5% infusie Koorts? Paracetamol (40mg/kg rectaal) en koeling Trauma? beeldvorming Focusonderzoek: (indicatie consult pediatrie en/of LP?)

2. Monitoring: ECG, RR, respiratie, pulseoxymeter, EMV en pupilreacties.

3. Noodplan? Kinderen met bekende therapie resistente epilepsie hebben vaak een noodplan geregistreerd in Hix, gezien eerdere ervaringen met bepaalde medicamenten. Maak dan altijd gebruik van dit noodplan naast de richtlijn en pas op basis hiervan de therapie aan. Het noodplan is te vinden op het voorblad onder het tabblad aandachtspunten. In de standaard lay-out van de arts assistent neurologie is dit vakje te vinden in de tweede rij boven aan (maar het is mogelijk het voorblad naar eigen inzicht aan te passen dus dit zal niet voor iedereen gelden). Ook te herkennen aan een geel waarschuwingssymbool rechtsboven in de balk, helaas werkt deze waarschuwing niet altijd.

Anamnese: korte (neurologische) voorgeschiedenis, epilepsie? anti-epileptica gebruik? Allergieën? Therapietrouw? Diarree, braken? Welke medicatie is er voor huidige aanval gegeven? Aard en duur van de aanval? Trauma? Koorts? Intoxicatie? Andere medicatie?

Neurologisch/ lichamelijk onderzoek: Type epileptisch insult (gegeneraliseerd convulsief/focaal)? PR, oogstand, nystagmus? Meningeale prikkeling *? Focale afwijkingen? Huidafwijkingen (petechieën, purpura)? focus bij koorts?

* NB. Meningeale prikkeling ontbreekt bij 25% van de kinderen met een meningitis, na toediening van benzodiazepinen ligt dit percentage nog hoger.

Laboratorium onderzoek: Na, K, Ca, Mg, Fosfaat, Glucose, bloedgas, CRP, bloedbeeld.

Laagdrempelig ook: Bloedkweken, lever- en nierfuncties, ammoniak.

Op indicatie: spiegels AED bij verdenking therapie ontrouw, auto-immuun diagnostiek, toxicologie- / metabole screening (lactaat, pyruvaat, urine invriezen). Bij hypoglycemie endocriene en metabole diagnostiek.

Beeldvorming: geïndiceerd als de etiologie onduidelijk is, maar couperen van de status gaat altijd voor. MRI-hersenen (evt korte serie in de dienst) heeft de voorkeur boven CT vanwege betere resolutie en het beperken van stralenbelasting.

EEG: Bij twijfel of er sprake kan zijn van een non-convulsieve status epilepticus (NCSE), met name als er nog minimale convulsieve tekenen zijn.

Ook hier geldt dat het aanvragen/ verrichten van een EEG de verdere behandeling niet mag vertragen. Maak een verder plan in afwachting van (de uitslag van) het EEG.

Lumbaalpunctie: Bij verdenking op een meningo-encefalitis of bij onbekende etiologie. Pas NA beeldvorming verrichten en check contra-indicaties. Bij sterke verdenking meningitis/encefalitis direct behandeling starten volgens protocol. Altijd inzetten: glucose (vergelijk ook met serum glucose, cave GLUT-1 deficiëntie), totaal eiwit, cellen, lactaat, IgG-index, oligoclonale banden, neurotrope virussen en spijt liquor. Bij celreactie of klinische verdenking op meningitis liquor kweken en grampreparaat. Bij klinische verdenking op een auto-immuun encefalitis, maar ook bij ontbreken van een verklaring voor de status epilepticus, verricht antistofdiagnostiek. In liquor en serum anti-NMDAR antistoffen bepalen en immunohistochemie (IHC).

NB. IHC kan alleen in overleg met een neuro-immunoloog (Titulaer/de Vries) aangevraagd worden. Als de NMDAR antistoffen negatief zijn of bij een specifieke verdenking kunnen aanvullend in serum anti-glycine receptor, anti-GAD65 en/of schildklier-antistoffen bepaald worden.⁵⁰ Alleen op indicatie anti-VGKC (serum), anti-GABA_A receptor (serum + liquor) en paraneoplastische antistoffen (serum) verrichten.

4. **Midazolam** (= dormicum) oplossing voor iv toediening optrekken in spuitje en dit buccaal toedienen of Midazolam neusspray nasaal. Bij extramurale coupering van een insult dat >5 minuten duurt, is het advies om een dosering van 0,2 mg/kg te gebruiken, deze kan zo nodig eenmaal herhaald worden. Cave ademdepressie bij meer dan in totaal 2 doses benzodiazepines (inclusief medicatie extramuraal toegediend).

5. **Levetiracetam** (= keppra = LEV) 40 mg/kg IV in 8 min, doseringssnelheid 5 mg/kg/min.

Voordeel: snelle toediening en geen cardiorespiratoire complicaties.

Nb: Dit mag ook gegeven worden in een dosering van 40 m/g/kg indien patiënt al levetiracetam onderhoudsbehandeling heeft.

Fenytoïne (= diphantoïne) opladen: IV 20 mg/kg in NaCl 0,9% via een goedlopend infuus tot concentratie van maximaal 10 mg/ml in 20 minuten (maximale toedieningsnelheid is 1,5 mg/kg/min) onder RR/ECG-bewaking.

Fenytoïne mag gegeven worden op 1 Noord, mits er aan de volgende voorwaarden voldaan wordt:

- Gedurende de inlooperperiode van Fenytoïne moet de (dd) arts assistent neurologie naast de patiënt staan.
- De arts assistent neurologie moet een pbbs cursus gedaan hebben.
- Voordat Fenytoïne gegeven wordt moet de (dd) arts assistent neurologie de ICK arts inlichten en bij complicaties moet de ICK arts de patient meteen komen beoordelen.
- Voor toediening van de Fenytoïne en iedere 10 minuten tijdens en gedurende het eerste uur na toediening van de Fenytoïne moet de bloeddruk gemeten worden. Spreek van tevoren bloeddruk grenzen af.
- Intralipid (zie hieronder) moet klaar liggen op de afdeling.

Cave hartritmestoornissen of hypotensie. Bij optreden van ritmestoornissen toediening staken en op halve infusie snelheid hervatten.

Gecontraïndiceerd bij pre-existente hartritmestoornissen of syndroom van Dravet.

Bij **bradycardie** tijdens inlopen: infusie staken en overweeg **atropine** 0.01 tot 0.02 mg/kg eenmalig iv, dit dient altijd klaar te liggen ten tijde van toediening.

Daarnaast als antidotum voor de fenytoïne, bij cardiotoxiciteit/hartritmestoornissen: overweeg intraveneuze toediening van lipiden-emulsie (in de vorm van **Intralipid** 20%, of **SMOF lipid** 20%).

Deze zakken zijn op voorraad zowel op de SEH als in de depottheek van het Sophia (namelijk ook gebruikt als onderdeel van parenterale voeding).

- Start met een intraveneuze bolus van 1,5 ml/kg in 1 minuut
- Gelijk gevolgd door een intraveneus continue infuus van 0,25 ml/kg/minuut
- Evalueer het effect van de intraveneuze lipidenemulsie 5 minuten na start van de toediening.
- Herhaal de bolusinjectie van 1,5 ml/kg indien bij cardiotoxiciteit de hartfunctie en circulatie niet herstelt. Dit kan 2x herhaald worden met een interval van 5 minuten. (Dus maximaal 3 bolusinjecties inclusief de start bolusinjectie) **en/of**
- Verdubbel de snelheid van het intraveneuze infuus naar 0,5 ml/kg/min
- Na herstel van hartfunctie en circulatie: continueer het infuus gedurende minimaal 10 minuten of tot de maximale cumulatieve dosis van 10 ml/kg in 30 minuten is bereikt.

Valproïnezuur (= depakine = valproic acid = VPZ = VPA) iv 40mg/kg in 8 minuten (doseringssnelheid 5mg/kg/min). Contra-indicatie bij (mogelijke) metabole/mitochondriële aandoening, leverziekten, stollingsstoornis. Alleen geven indien deze aandoeningen zijn uitgesloten of als er geen verdenking op

is. Wees terughoudend bij kinderen onder de 2 jaar vanwege het risico op Reye syndroom [Klasse I].³

4

6. Absence status reageert meestal goed op coupering met midazolam. Als intraveneuze behandeling nodig is kan gestart worden met midazolam continue intraveneuze toediening. Bij het bestaan van een contra-indicatie voor/ of onvoldoende effect van benzodiazepines kan valproaat 40 mg/kg in 8 min (doseringsnelheid 5 mg/kg/min.) gegeven worden. Fenytoïne en pentobarbital coma zijn relatief gecontraïndiceerd [klasse III].⁷

7. Bij kinderen < 2 jaar met epilepsie van onbekende oorzaak **Pyridoxine** (= een subtype vitamine B) 100 mg IV toedienen als er onvoldoende of geen effect van de toegediende anti-epileptica optreedt (na stap 3 stroomdiagram). Toediening van de oplaaddosis op SEH of IC gezien risico op hypotonie, bradycardie, ademstilstand en hypothermie [Klasse I].⁵ Indien effectief overweeg onderhoud behandeling 5–30 mg/kg/dag.

8. Wanneer een kind niet snel bijkomt na een eerste insult is de kans op een non-convulsie status epilepticus (NCSE) groot (tot 25%) [Klasse II].⁸ Indien er na twee uur geen aanwijzingen zijn voor herstel van het bewustzijn, moet een EEG gemaakt worden.

9. Wanneer er een indicatie bestaat om onderhoud anti-epileptica te starten (bij een koortsconvulsie is deze er in principe niet): Ga bij voorkeur door met AED wat succesvol was bij couperen of geef een oplaad (oraal of IV) en onderhoud van een geschikter AED. Fenytoïne onderhoud is ongeschikt voor kinderen die melkvoeding krijgen, co-medicatie gebruiken of langdurig onderhoud moeten gebruiken gezien de smalle therapeutische breedte.

10. Continue intraveneuze toediening van **Midazolam** (pomp). Zorg voor continue saturatiemeting. Tot en met 0.3mg/kg/uur mag op afdeling 1 noord gegeven worden, indien meer bestaat er een IC indicatie.

Let op bij voorschrijven:

- 1) Gebruik altijd standaardvoorschrift van Hix via VMO.
- 2) Er zijn twee verschillende concentraties: voor kind < 10 kg en kind > 10 kg.
- 3) Voor de verpleging moet zowel mg per uur als ml per uur op het recept staan en met elkaar kloppen.

Bij doseringen hoger dan 0.3 mg/kg/ uur bestaat er altijd een IC indicatie. Doseringen tot 1.0mg/kg/uur kunnen gegeven worden, maar in overleg met de IC kan ook besloten worden al bij 0.7mg/kg/uur over te gaan naar de volgende stap.

11. Voor levetiracetam, fenytoïne en valproïnezuur zie de tekst bij punt 5. Indien Fenytoïne nog niet gegeven nu alsnog 20mg/kg toedienen, indien dit al wel gedaan is, is de tweede dosis 10mg/kg.

Overweeg het geven van **Fenobarbital** (= PBT = luminal) 20 mg/kg iv in 15 minuten, maximale dosering 300 mg. Dit mag evt tweemaal herhaald worden in een dosis van 10mg/kg. Cave ademdepressie [Klasse II]¹.

NB: Bij ketogeen dieet geen fenobarbital ivm propyleenglycol en alcohol in product.

Als eerdere stappen falen is behandeling met **Lacosamide** 5mg/kg IV (=LCM = Vimpat) een goede add-on. Met name wanneer je liever niet teveel sedatie geeft of pentocoma wil vermijden zoals bijvoorbeeld bij ernstige psychomotore retardatie.

12. Pentocoma: Controleer afwezigheid van contra-indicaties voor pentobarbital coma (zoals leverfalen, mitochondriële ziekte, porfyrie, cardiale comorbiditeit, relatief: hemodynamische instabiliteit) en wees bedacht op acute overgevoeligheidsreacties (urticaria en angio oedeem). De belangrijkste bijwerkingen zijn hypotensie, gastro-intestinaal, ademdepressie, broncho- en laryngospasmen en hoesten. Het is belangrijk de potentiële toxiciteit te monitoren (hypotensie, optreden van metabole acidose agv oplosmiddel propyleenglycol).

Start langdurige EEG monitoring (LEM). Op verzoek van de IC consulent danwel dienstdoende neurologie assistent is het (uiteraard na overleg en adequate overdracht) mogelijk dat er tijdens het opladen direct contact is tussen de IC en de KNF. Bij het bereiken van een steady state draagt de KNF dit weer over aan de IC consulent/dienstdoende.

Alle anti-epileptica (AED) die eerder in de behandeling van huidige status gestart zijn, behalve midazolam, moeten voor start van pentobarbital coma gestaakt worden. Dus thuismedicatie mag in principe door gegeven worden, met name de medicamenten die een langdurig opbouwschema hebben, omdat je anders na de behandeling van de status opnieuw in de problemen kan komen. De verantwoording voor het opladen en doseren van pentobarbital ligt bij de intensivisten.

Pentobarbitalnatrium 50 mg/ml oplossing voor intraveneuze toediening kan intraveneus als bolusinjectie in onverdunde vorm worden toegediend. De toedieningsnelheid is maximaal 50 mg/minuut. Pentobarbital mag gezien het sterk alkalische karakter alleen via een centrale lijn worden toegediend en niet tegelijk met andere infuusvloeistoffen of geneesmiddelen. (Zie ook KMS-protocol pentobarbital)

Start met een oplaaddosering 5 mg/kg als bolus of in 5 minuten, daarna continue toediening 3 mg/kg/uur. Als steady-state (= 5-10 sec. durende suppressies op het EEG) niet bereikt is, opnieuw elke 5 minuten een oplaaddosis van 3 mg/kg. Bij het bereiken van een steady state burst-suppressie de continue toediening handhaven, bij het verdwijnen van de burst-suppressiepatroon opnieuw een bolus, nu 2 mg/kg en ophogen van de infusie met 0.5 mg/kg tot een maximum van 6 mg/kg/uur.

Als de steady-state bereikt is wordt de midazolam gestaakt. Het pentobarbitalcoma wordt minimaal gedurende 48 uur adequaat gecontinueerd. Een meer uitgesproken suppressiebeeld met een spiegel <40 mg/l en zonder hemodynamische instabiliteit kan worden geaccepteerd. Na 48 uur adequaat pentobarbital coma kan de continue dosering gehalveerd worden, en na 6 uur gestaakt (eventueel

sneller afbouwen mag). Wees ervan bewust dat de halfwaardetijd van pentobarbital lang is, die toeneemt door stapeling in weefsel. Bij opnieuw optreden van status kan een tweede en eventueel derde periode van pentobarbital coma worden overwogen. Spiegelcontrole gedurende de eerste 24 uur op T = 1, 6 en 24 uur na start van pentobarbital. Bij start pentobarbital coma informeer de apotheker (39594) of tijdens diensturen de dienstdoende apotheker (39010 of via de telefooncentrale). Vervolgspiegels in overleg met laboratorium apotheker. Therapeutische plasmaconcentraties = 20–40 mg/l. Monitoren van plasmaconcentratie is zinvol om dosering te optimaliseren en om toxiciteit te voorkomen.

NB: Bij ketogeen dieet geen pentobarbital ivm propyleenglycol en alcohol in product. Thiopental is wel mogelijk.

13. Startdosering: **Magnesiumsulfaat** 20–40 mg/kg iv in 20 min, zo nodig herhalen. Continue onderhoudsdosering: 3–20 mg/kg/uur. Dosering in mg afstemmen op serum spiegels magnesium (2–4 mmol/l therapeutische dosis, >5 mmol/l verlies van kniepeesreflexen, >6 mmol/l ademhalingsdepressie).

Met name ondersteuning als effectieve behandeling bij wat later blijkt POLG1 mutaties.

Behandeling van overdosis met calciumgluconaat.

Contra-indicaties AV-block, ernstige nierfunctiestoornissen, myasthenia gravis.

14. Immunomodulerende therapieën: **Methylprednisolon** (= MP kuur) 20 mg/kg/dag in 1 dosis gedurende 3 dagen. Als tweede keus **immunoglobulinen** (IVIg) 0.4 g/kg/dag gedurende 5 dagen.

Bij sterke verdenking op auto-immun encefalitis, is er een indicatie voor behandeling met 3–5 daagse MP-kuur in combinatie met een 5 daagse IVIg kuur. Bij contra-indicatie voor MP/IVIg plasmaferese overwegen (zie ook de richtlijn auto-immun encefalitis).

15. Ketogeen dieet met middellange keten vetzuren (MCT). Specifieke indicaties zijn glucose transporter type 1 (GLUT 1) deficiëntie en mitochondriële aandoeningen zoals pyruvaat dehydrogenase complex (PDHC) deficiëntie en complex 1 deficiëntie.

Zie het protocol ketogeen dieet via KMS. Overleg indien nodig met ketoteam (Liesbeth Rietveld, epilepsieverpleegkundige en Elles van der Louw/Marit Verhagen, diëtisten)

16. Voor epilepsiechirurgie overleg met UMC Utrecht of Maastricht UMC.

Dreigende convulsieve status epilepticus bij kinderen >1 maand

Locoregionale richtlijn Erasmus MC, september 2019

Revisie: in 2024 ongewijzigd verlengd. Revisie 2026.

Neurologie:	S.J.P. Lauwers AIOS, M. Hunfeld, neuroloog/kinderneuroloog, J.M de Vries, neuroloog
Pediatrische intensive care:	M. de Hoog, kinderintensivist en hoofd IC
Klinische neurofysiologie:	D. Straver, neuroloog, neurofysioloog
Apotheek:	E.J. Ruijgrok, ziekenhuis apotheker

Revisie: september 2021

Inleiding en definitie:

Er wordt onderscheid gemaakt tussen een convulsieve status epilepticus, de absence status, focale status epilepticus met of zonder gedaald bewustzijn en de non-convulsieve status epilepticus (NCSE).

Een **(dreigende) convulsieve status epilepticus** wordt gedefinieerd als een aanval die ten minste 5 minuten duurt of twee of meer aanvallen waartussen geen volledig herstel van het bewustzijn optreedt.^{9 10} Er zijn verschillende argumenten waarom bij de huidige definitie een aanvalsduur van meer dan 5 minuten wordt gehanteerd. Deze luiden als volgt: 1) de langer durende aanvallen (5-10 minuten) zijn steeds moeilijker te couperen [Klasse II];¹¹ 2) de kans op spontaan herstel binnen 30 minuten is minder dan 5% [Klasse II];¹² 3) het couperen van deze aanvallen leidt tot een betere uitkomst [Klasse I-II].^{13 14} De oude definitie, waarbij een aanvalsduur van langer dan 30 min. werd aangehouden, voldoet dus niet meer [Klasse III].¹⁵⁻¹⁸

Een **refractaire status epilepticus** is een status die langer dan 30 minuten duurt en die niet te couperen is met een combinatie van benzodiazepines en een oplaaddosering van een ander anti-epilepticum (levetiracetam, fenytoïne, valproïnezuur danwel fenobarbital.^{9 19 20})

Een **super-refractaire status epilepticus is geïntroduceerd voor** patiënten bij wie de status ondanks 24 uur optimale behandeling inclusief anesthesie voortduurt. De groep patiënten waarbij de status epilepticus recidiveert bij het afbouwen van de continue infusie met midazolam danwel pentobarbital wordt ook tot deze groep gerekend na twee AED.²¹

Een **non-convulsieve status epilepticus (NCSE)** kan vanuit een convulsieve status ontstaan. Bij onvoldoende herstel van bewustzijn of als het bewustzijn niet beoordeeld kan worden vanwege de hoeveelheid midazolam die is/wordt toegediend, zal een EEG gemaakt worden ter uitsluiting van NCSE. Een duidelijke klinische en elektrografische verbetering op intraveneuze AED is noodzakelijk om de diagnose NCSE te stellen. Als er na herstel van bewustzijn op het EEG een beeld van een NCSE blijft bestaan, kan dit passen bij een epileptische encefalopathie, zoals gezien wordt bij bijvoorbeeld het Angelman syndroom of Lennox-Gastaut.²²

Een **absence status** is een continue staat waarbij de patiënt afwezig is. Hierbij kunnen er myoclonieën rond de mond en oogleden optreden of smak-, kauw- of friemelbewegingen.

Een **focale status epilepticus zonder verminderde gewaarwording** houdt in dat de epileptiforme afwijkingen zich beperken tot een bepaald deel van de hersenen. Het komt voor dat een focaal insult secundair generaliseert. Een focale status epilepticus met gedaald bewustzijn (voorheen complex partiële status epilepticus genoemd) is soms moeilijk te differentiëren van een gegeneraliseerde status epilepticus, NCSE, postictale fase, of andere neurologische en psychiatrische aandoeningen.

Epidemiologie

Status epilepticus is één van de meest frequent voorkomende acute neurologische aandoeningen, die potentieel levensbedreigend is. De meeste kinderen zijn vóór het optreden van de status niet bekend met epilepsie. Gegevens hierover bij kinderen komen veelal van tertiaire centra, de incidentie bedraagt 10-38 per 100.000.²³⁻²⁷ Van ongeveer 8–10% van de kinderen met epilepsie is de eerste aanval een status [Klasse II],²⁸⁻²⁹ en van alle kinderen met epilepsie maakt 10-25% gedurende het beloop eenmaal of vaker een status door [Klasse II].²⁸⁻³⁰ Factoren die het risico op een status verhogen zijn: eerdere status, leeftijd <6 jaar, de eerste 2 jaar van het ziektebeloop, partiële aanvallen, symptomatische epilepsie en een epileptische encefalopathie.

Een super-refractaire status komt geregeld voor op de pediatrische intensive care, maar precieze getallen ontbreken. Een schatting is dat ±15% van de kinderen die zich presenteren met een status epilepticus, een super-refractaire status ontwikkelt [Klasse II].³¹⁻³³

Etiologie

De febrile status is met 32% de meest voorkomende oorzaak van een eerste convulsieve status bij kinderen, acute bacteriële en virale meningo-encefalitiden zijn in 19% de oorzaak.²³ De overige oorzaken waren acuut symptomatisch als gevolg van andere cerebrale pathologie (17%), laat symptomatisch (16%), of genetische epilepsie syndromen (12%) en bij 7% bleef de etiologie onduidelijk [Klasse II].³⁴ De verdeling van oorzaken bij kinderen jonger dan 2 jaar verschilt van die bij oudere kinderen. Bij kinderen jonger dan 2 jaar gaat het in de meeste gevallen om een status in het kader van febrile convulsies, 5% van de febrile convulsies mondt uit in een status [Klasse II].³⁵ Bij oudere kinderen daarentegen is de etiologie van de status vaker laat symptomatisch [Klasse II].²⁷⁻³⁶

Oorzaken van status epilepticus bij kinderen ouder dan 1 maand:

- Genetische epilepsiesyndromen, zoals Dravet syndroom
- Lokalisatie gebonden epilepsie bij een corticale dysplasie
- Febrile convulsies
- Progressieve epileptische encefalopathie (bijv. Lennox-Gastaut)
- Acuut symptomatisch bij cerebrale pathologie: trauma, meningo-encefalitis, auto-immuun encefalitis, herseninfarct/bloeding, cerebrale hypoxie bij acute cardiale of respiratoire pathologie, acute metabole stoornissen (elektrolyten, glucose), ADEM.

- Laat symptomatische epilepsie bij cerebrale pathologie in de voorgeschiedenis
- Stofwisselingsziekten zoals pyridoxine deficiëntie
- Staken anti-epileptica / slechte therapietrouw / braken
- Intoxicatie/drugsgebruik
- Gebruik convulsieve medicatie (haloperidol, tricyclische antidepressiva, theophylline)

Behandeling

De behandeling van status epilepticus berust op 5 pijlers: 1) stabilisatie van de patiënt (ABC); 2) beëindiging van de status om excitotoxische cerebrale schade te voorkomen; 3) behandeling van de oorzaak; 4) preventie van recidief; en 5) behandeling van complicaties.

Bij binnenkomst van de patiënt wordt er een korte anamnese afgenomen. Daarna worden de vitale functies veilig gesteld en een eerste middel ter coupering gegeven. Bij de patiënt wordt gericht lichamelijk en neurologisch onderzoek verricht. Vervolgens start het onderzoek naar de oorzaak van de status. Therapie en diagnostiek gaan dus hand in hand (zie stroomdiagram I & toelichting). Uit onderzoek naar de klinische resultaten van het voorliggende behandelingschema dat midazolam en fenytoïne combineert toont dat bij 89% van de kinderen met een status epilepticus de status kan worden gecoupeerd [Klasse II].³⁷ Nadeel van midazolam is dat er snelle tolerantie kan ontstaan, soms al na 1 dag met het risico op recidiveren van epileptische aanvallen. Gerapporteerde aantallen liggen tussen de 47– 57%.^{38 39} Als alternatief voor fenytoïne kan een IV oplaaddosis van valproaat, levetiracetam, of fenobarbital gegeven worden. Bij behandeling van focale status lijkt lacosamide een goed alternatief [Klasse III].⁶

Als het resultaat van een oplaad AED onvoldoende is, is er sprake van een **refractaire status**. Er wordt dan gestart met continue intraveneuze toediening van midazolam. Het effect van continue infusie van midazolam (0.2-1.5 mg/kg/uur) is in twee open prospectieve studies onderzocht [klasse II].^{40 41} In vergelijking met pentobarbital bleek midazolam het meest effectief en ging met de laagste mortaliteit gepaard, terwijl intubatie/beademing minder vaak nodig bleek dan met de andere behandelwijzen. Met de huidige kennis lijkt daarom midazolam de beste keus in geval van een therapieresistente status epilepticus op de kindereleeftijd. Als continue midazolam infusie niet effectief is, is een pentobarbital coma geïndiceerd. Als tussenstap kan overwogen worden om een tweede halve oplaad fenytoïne te geven, of indien nog niet gegeven op te laden met fenobarbital, lacosamide of levetiracetam.

Een **focale status** wordt in het algemeen niet behandeld met een pentobarbital coma, omdat de status meestal zelflimiterend is, er zelden ernstige neurologische complicaties optreden als gevolg van de status zelf en de behandeling gepaard kan gaan met ernstige bijwerkingen. Behandeling van de onderliggende oorzaak (bijv. encefalitis of metabole ontregeling) is van groot belang, en resulteert vaak in het klinisch herstel van de status.

Bij toedienen van propofol bij een status bij kinderen, is het propofol-infusie syndroom met fatale afloop beschreven (hyperkaliëmie, hepatomegalie, lipemie, metabole acidose, hartfalen en rhabdomyolyse) [Klasse III].^{42 43} De producent heeft na analyse i.s.m. de FDA van een prospectieve

gerandomiseerde studie bij 327 kinderen in 2001 bevestigd dat propofol niet geregistreerd is voor continu gebruik op de kinder IC. Deze studie liet een toename van sterfte zien in de propofol groep [Klasse I].⁴⁴ Daarom wordt gebruik van propofol continu bij het behandelen van een status epilepticus bij kinderen ontraden.

Super-refractaire status epilepticus

In de meeste gevallen geldt de regel hoe ernstiger de cerebrale pathologie (trauma, meningo-encefalitis, infarct) des te groter is de kans op het ontwikkelen van een super-refractaire status. Echter er zijn ook pre-existente gezonde patiënten die zonder duidelijke aanleiding een super-refractaire status ontwikkelen.²¹ In deze gevallen faalt het normale proces waarbij de epileptische activiteit wordt gedempt. Op cel niveau lijken verschillende processen een rol te spelen. Als gevolg van de epileptische activiteit ontstaat er 'receptor trafficking', waardoor er een afname is van het aantal GABA-receptoren op het celmembran. Omdat GABA een inhiberend effect heeft, wordt de status hierdoor juist onderhouden. GABA-erge medicatie zoals benzodiazepines en barbituraten worden hierdoor minder effectief.¹⁶ De up-regulatie van glutamaat receptoren, mitochondriële dysfunctie, inflammatoire processen en verstoring van de bloed-hersenbarrière spelen (mogelijk) een rol bij het in stand houden van de status epilepticus.⁴⁵⁻⁴⁷ Bij continue epileptische activiteit ontstaat er celschade, de ontstaansduur is meestal binnen enkele uren, maar kan variëren van minuten tot weken.⁴⁸ Het proces dat leidt tot celnecrose berust waarschijnlijk op excitotoxiciteit.⁴⁹

Alternatieve behandelingen bij therapie resistente gegeneraliseerde status epilepticus

Omdat de prognose met name wordt beïnvloed door de oorzaak van de status, is het uiterst belangrijk deze te achterhalen en te behandelen, en hiermee de kans op een persisterende status, complicaties en slechtere uitkomst op de langere termijn te voorkomen. Super-refractaire status komt in de meeste gevallen voor bij kinderen met ernstige hersenschade. Bij een de novo refractaire status die voorafgegaan werd door cognitieve danwel gedragsveranderingen zonder duidelijke andere etiologie, maar ook bij new-onset refractory status epilepticus zonder duidelijk oorzaak (NORSE) moet met denken aan auto-immuun encefalitis. Anti-N-methyl-D-aspartaat receptor (NMDAR) encefalitis is de meest voorkomende oorzaak van auto-immuun encefalitis bij kinderen ⁶⁹. In liquor en serum anti-NMDAR antistoffen bepalen en immunohistochemie (IHC). NB. IHC kan alleen in overleg met neuro-immunoloog (Titulaer/de Vries) aangevraagd worden. Hierbij wordt gescreend op alle neuronale antistoffen, behoudens dat anti-glycine receptor antistoffen middels deze techniek niet aantoonbaar zijn. Als de NMDAR antistoffen negatief zijn of bij een specifieke verdenking kunnen aanvullend in serum anti-glycine receptor, anti-GAD65 en/of schildklier-antistoffen bepaald worden.⁵⁰ Alleen op indicatie anti-VGKC (serum), anti-GABA_A receptor (serum + liquor) en paraneoplastische antistoffen (serum) verrichten.

Als behandeling met midazolam en pentobarbital coma falen of als er contra-indicaties bestaan voor het pentobarbital coma zal men overgaan tot een alternatieve behandeling. Mogelijke therapieën

worden vermeld in Tabel I met de desbetreffende doseringen of methode, bijwerkingen en contra-indicaties.

Intraveneus pyridoxine Jonge kinderen met een pyridoxine deficiëntie kunnen zich presenteren met een status epilepticus. Daarnaast bestaat er de pyridoxine-responsieve super-refractaire status, deze patiënten verbeteren na i.v. toediening van pyridoxine. De behandeling met pyridoxine i.v. gaat zelden gepaard met bijwerkingen, en vandaar dat bij jonge kinderen (<2 jaar) met een super-refractaire status het advies is ook te behandelen met pyridoxine. Indien hieraan gedacht wordt: zet diagnostiek in. (urine voor AASA dehydrogenase deficiënte en bloed voor genetica)

Intraveneus magnesium is een aangetoonde behandeling bij zwangeren met eclampsie, bij kinderen met nefritis en bij patiënten met epilepsie als gevolg van een magnesium deficiëntie en porfyrurie.²¹ De literatuur is niet eenduidig over de effectiviteit bij convulsieve status epilepticus met een andere etiologie. Visser et. al. toonde dat behandeling met magnesium effectief was bij enkele patiënten met een POLG1 mutatie, dit impliceert dat toepassing van magnesium mogelijk effectief is bij patiënten met mitochondriële ziekten.⁵² Bij super-refractaire status kan het ook overwogen worden, aangezien de bijwerkingen gering zijn.

Dampanesthesie Gezien de geringe hepatotoxiciteit van dampanesthesie (isoflurane) is dit een goede keus voor de behandeling van een status epilepticus bij patiënten met mitochondriële ziekten.

Epilepsie chirurgie Bij kinderen waarbij een duidelijke structurele afwijking bestaat of een focaal elektrofysiologische focus de oorzaak is van de status, zal vroege epilepsie chirurgie overwogen kunnen worden. De algemene richtlijn houdt aan dat na 2 weken falen van medicamenteuze therapie epilepsie chirurgie toegepast kan worden.⁵³ Er is beschreven dat epilepsie chirurgie bij een 8 dagen durende status succesvol werd toegepast.⁵⁴ De resultaten zijn wisselend. Logistiek is een dergelijk snel traject een uitdaging, overleg met UMCU-WKZ. Vaak gaat het echter om gegeneraliseerde aanvallen waarbij epilepsie chirurgie niet mogelijk is en moet men uitwijken naar andere behandelingen.

Immuun-modulerende therapieën Bij een NORSE (new onset refractaire status epilepticus) of verdenking op een auto-immuun encefalitis zal er gestart worden met een (proef) behandeling met methylprednisolon, IVIg of plasmaferese.⁵⁵ Deze behandelingen zijn de laatste jaren weer in opkomst, omdat is aangetoond dat in sommige gevallen van super-refractaire status sprake bleek te zijn van een anti-NMDA receptor encefalitis en dat mogelijk nog niet ontdekte antistoffen tegen neuronaal weefsel eenzelfde klinisch beeld kunnen veroorzaken. Daarnaast is er groeiend bewijs dat immunologische processen de status epilepticus in stand houden.²¹ Corticosteroïden hebben bijkomende effecten zoals het herstellen van een verstoorde bloed-hersenbarrière en het verlagen van de intracraniale druk.

Ketogeen dieet: Het ketogeen dieet wordt vaak en met goed resultaat toegepast bij kinderen met epileptische encefalopathieën. De ketose heeft een anti-epileptisch effect. Er zijn verschillende soorten ketogeen dieet: 1) Het klassiek ketogeen dieet; 2) ketogeen dieet met middellange keten vetzuren (MCT); 3) gemodificeerd ketogeen dieet (Radcliff dieet). In het ErasmusMC - Sophia Kinderziekenhuis gaat de voorkeur uit naar het ketogeen dieet rijk aan MCT, omdat bij de verbranding

van middellange keten vetten meer ketonen per kilocalorie energie gevormd worden dan bij de omzetting van lange keten vetzuren. Bij een dieet rijk aan MCT zijn hierdoor meer koolhydraten en eiwitten toegestaan, waardoor de therapietrouw verbetert. Specifieke indicaties zijn glucose transporter type 1 (GLUT 1) deficiëntie en mitochondriële aandoeningen zoals pyruvaat dehydrogenase complex (PDHC) deficiëntie en complex 1 deficiëntie. Zie KMS Medisch protocol ketogeen dieet – ErasmusMC – Sophia Kinderziekenhuis. In de literatuur zijn een aantal casus beschreven met goede resultaten waarbij een super-refractaire status werd (mede) behandeld met een ketogeen dieet. Vanwege de geringe bijwerkingen en de effecten, is dit zeker een therapie die toegepast kan worden bij de behandeling van een super-refractaire status.⁵⁶

Nervus Vagus Stimulatie (NVS): Er wordt gedacht dat elektrische - danwel magnetische stimulatie de synchronisatie van de epileptiforme ontladingen kan doorbreken. Voor toepassing van NVS zijn enkele case reports beschreven, echter naast de NVS werden ook andere therapieën toegepast en is het effect van de NVS moeilijk te destilleren.⁵⁷⁻⁵⁹ Daarnaast is het bekend dat de NVS pas op de langere termijn een aanvalsreductie geeft.

Prognose

Directe mortaliteit als gevolg van de status zelf is in de westerse wereld slechts 1-2%. Dit betekent dat de vooruitzichten na een status goed zijn voor de grote meerderheid van de kinderen als de status adequaat wordt behandeld, het kind voorheen bekend was met epilepsie of als de status de eerste uiting is van de epilepsie. In een uitkomst studie uit 2012 is de mortaliteit van (super)refractaire status 35%.⁵⁶ De onderliggende oorzaak van de status epilepticus is de belangrijkste prognostische factor [Klasse II].⁶⁰ De prognose kan aanzienlijk slechter zijn bij een acute cerebrale aandoening en in geval van een progressieve metabole/neurologische/degeneratieve ziekte, afhankelijk van de ernst van deze onderliggende aandoening. Een absence status veroorzaakt geen of weinig mortaliteit of permanente schade. Een complex partiële status heeft een minder goede prognose. De morbiditeit die een minderheid van de patiënten betreft is voornamelijk een gevolg van de oorzaak van de status. De prognose is beter als het kind voor aankomst in het ziekenhuis reeds is behandeld met een benzodiazepine [Klasse II].¹⁴ De duur van de status beïnvloedt de prognose ook enigszins, maar in veel mindere mate dan de oorzaak [Klasse II].⁶⁰

De mortaliteit van een convulsieve status epilepticus is op de kinderleeftijd lager dan bij volwassenen en bedraagt 3 tot 6% [Klasse II]⁶⁰⁻⁶², in geval van een therapieresistente status 16% [Klasse I].⁶³ De morbiditeit betreft cognitieve en andere neurologische uitval, chronische epilepsie en recidiverende status epilepticus.

Referenties

1. Crawford TO, Mitchell WG, Fishman LS, Snodgrass SR. Very-high-dose phenobarbital for refractory status epilepticus in children. *Neurology* 1988;38(7):1035-40.
2. Zelano J, Kumlien E. Levetiracetam as alternative stage two antiepileptic drug in status epilepticus: a systematic review. *Seizure* 2012;21(4):233-6.
3. Mehta V, Singhi P, Singhi S. Intravenous sodium valproate versus diazepam infusion for the control of refractory status epilepticus in children: a randomized controlled trial. *J Child Neurol* 2007;22(10):1191-7.
4. Yu KT, Mills S, Thompson N, Cunanan C. Safety and efficacy of intravenous valproate in pediatric status epilepticus and acute repetitive seizures. *Epilepsia* 2003;44(5):724-6.
5. Jiao FY, Gao DY, Takuma Y, Wu S, Liu ZY, Zhang XK, et al. Randomized, controlled trial of high-dose intravenous pyridoxine in the treatment of recurrent seizures in children. *Pediatr Neurol* 1997;17(1):54-7.
6. Albers JM, Moddel G, Dittrich R, Steidl C, Suntrup S, Ringelstein EB, et al. Intravenous lacosamide - an effective add-on treatment of refractory status epilepticus. *Seizure* 2011;20(5):428-30.
7. Krumholz A. Nonepileptic seizures: diagnosis and management. *Neurology* 1999;53(5 Suppl 2):S76-83.
8. Abend NS, Gutierrez-Colina AM, Topjian AA, Zhao H, Guo R, Donnelly M, et al. Nonconvulsive seizures are common in critically ill children. *Neurology* 2011;76(12):1071-7.
9. Lowenstein DH, Aldredge BK. Status epilepticus. *N Engl J Med* 1998;338(14):970-6.
10. Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, Collins JF, Colling C, Rowan AJ, et al. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1998;339(12):792-8.
11. Lowenstein DH, Bleck T, Macdonald RL. It's time to revise the definition of status epilepticus. *Epilepsia* 1999;40(1):120-2.
12. Shinnar S, Berg AT, Moshe SL, Shinnar R. How long do new-onset seizures in children last? *Ann Neurol* 2001;49(5):659-64.
13. Aldredge BK, Gelb AM, Isaacs SM, Corry MD, Allen F, Ulrich S, et al. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. *N Engl J Med* 2001;345(9):631-7.
14. Aldredge BK, Wall DB, Ferriero DM. Effect of prehospital treatment on the outcome of status epilepticus in children. *Pediatr Neurol* 1995;12(3):213-6.
15. Coulter DA. Chronic epileptogenic cellular alterations in the limbic system after status epilepticus. *Epilepsia* 1999;40 Suppl 1:S23-33; discussion S40-1.
16. Macdonald RL, Kapur J. Acute cellular alterations in the hippocampus after status epilepticus. *Epilepsia* 1999;40 Suppl 1:S9-20; discussion S21-2.
17. Nevander G, Ingvar M, Auer R, Siesjo BK. Status epilepticus in well-oxygenated rats causes neuronal necrosis. *Ann Neurol* 1985;18(3):281-90.
18. Scholtes FB, Renier WO, Meinardi H. Generalized convulsive status epilepticus: causes, therapy, and outcome in 346 patients. *Epilepsia* 1994;35(5):1104-12.

19. Riviello JJ, Jr., Holmes GL. The treatment of status epilepticus. *Semin Pediatr Neurol* 2004;11(2):129-38.
20. Sahin M, Menache CC, Holmes GL, Riviello JJ, Jr. Prolonged treatment for acute symptomatic refractory status epilepticus: outcome in children. *Neurology* 2003;61(3):398-401.
21. Shorvon S, Ferlisi M. The treatment of super-refractory status epilepticus: a critical review of available therapies and a clinical treatment protocol. *Brain* 2011;134(Pt 10):2802-18.
22. Akman CI. Nonconvulsive status epilepticus and continuous spike and slow wave of sleep in children. *Semin Pediatr Neurol* 2010;17(3):155-62.
23. Chin RF, Neville BG, Peckham C, Bedford H, Wade A, Scott RC, et al. Incidence, cause, and short-term outcome of convulsive status epilepticus in childhood: prospective population-based study. *Lancet* 2006;368(9531):222-9.
24. Chin RF, Verhulst L, Neville BG, Peters MJ, Scott RC. Inappropriate emergency management of status epilepticus in children contributes to need for intensive care. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75(11):1584-8.
25. Coeytaux A, Jallon P, Galobardes B, Morabia A. Incidence of status epilepticus in French-speaking Switzerland: (EPISTAR). *Neurology* 2000;55(5):693-7.
26. Hesdorffer DC, Logroscino G, Cascino G, Annegers JF, Hauser WA. Incidence of status epilepticus in Rochester, Minnesota, 1965-1984. *Neurology* 1998;50(3):735-41.
27. Maganti R, Gerber P, Drees C, Chung S. Nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsy Behav* 2008;12(4):572-86.
28. Berg AT, Shinnar S, Levy SR, Testa FM. Status epilepticus in children with newly diagnosed epilepsy. *Ann Neurol* 1999;45(5):618-23.
29. Berg AT, Shinnar S, Testa FM, Levy SR, Frobish D, Smith SN, et al. Status epilepticus after the initial diagnosis of epilepsy in children. *Neurology* 2004;63(6):1027-34.
30. Sillanpaa M, Shinnar S. Status epilepticus in a population-based cohort with childhood-onset epilepsy in Finland. *Ann Neurol* 2002;52(3):303-10.
31. Holtkamp M, Othman J, Buchheim K, Meierkord H. Predictors and prognosis of refractory status epilepticus treated in a neurological intensive care unit. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76(4):534-9.
32. Lowenstein DH, Alldredge BK. Status epilepticus at an urban public hospital in the 1980s. *Neurology* 1993;43(3 Pt 1):483-8.
33. Mayer SA, Claassen J, Lokin J, Mendelsohn F, Dennis LJ, Fitzsimmons BF. Refractory status epilepticus: frequency, risk factors, and impact on outcome. *Arch Neurol* 2002;59(2):205-10.
34. Neville BG, Chin RF, Scott RC. Childhood convulsive status epilepticus: epidemiology, management and outcome. *Acta Neurol Scand Suppl* 2007;186:21-4.
35. Ahmad S, Marsh ED. Febrile status epilepticus: current state of clinical and basic research. *Semin Pediatr Neurol* 2010;17(3):150-4.
36. Shinnar S, Pellock JM, Moshe SL, Maytal J, O'Dell C, Driscoll SM, et al. In whom does status epilepticus occur: age-related differences in children. *Epilepsia* 1997;38(8):907-14.

37. Brevoord JC, Joosten KF, Arts WF, van Rooij RW, de Hoog M. Status epilepticus: clinical analysis of a treatment protocol based on midazolam and phenytoin. *J Child Neurol* 2005;20(6):476-81.
38. Morrison G, Gibbons E, Whitehouse WP. High-dose midazolam therapy for refractory status epilepticus in children. *Intensive Care Med* 2006;32(12):2070-6.
39. Singhi S, Murthy A, Singhi P, Jayashree M. Continuous midazolam versus diazepam infusion for refractory convulsive status epilepticus. *J Child Neurol* 2002;17(2):106-10.
40. Rivera R, Segnini M, Baltodano A, Perez V. Midazolam in the treatment of status epilepticus in children. *Crit Care Med* 1993;21(7):991-4.
41. Koul RL, Raj Aithala G, Chacko A, Joshi R, Seif Elbualy M. Continuous midazolam infusion as treatment of status epilepticus. *Arch Dis Child* 1997;76(5):445-8.
42. Baumeister FA, Oberhoffer R, Liebhaber GM, Kunkel J, Eberhardt J, Holthausen H, et al. Fatal propofol infusion syndrome in association with ketogenic diet. *Neuropediatrics* 2004;35(4):250-2.
43. Hanna JP, Ramundo ML. Rhabdomyolysis and hypoxia associated with prolonged propofol infusion in children. *Neurology* 1998;50(1):301-3.
44. Pate MF, Steelman R. Questions unanswered: propofol use in the pediatric intensive care unit. *AACN Adv Crit Care* 2007;18(3):248-52.
45. Friedman A, Dingledine R. Molecular cascades that mediate the influence of inflammation on epilepsy. *Epilepsia* 2011;52 Suppl 3:33-9.
46. Tan RY, Neligan A, Shorvon SD. The uncommon causes of status epilepticus: a systematic review. *Epilepsy Res* 2010;91(2-3):111-22.
47. Cock HR, Tong X, Hargreaves IP, Heales SJ, Clark JB, Patsalos PN, et al. Mitochondrial dysfunction associated with neuronal death following status epilepticus in rat. *Epilepsy Res* 2002;48(3):157-68.
48. Loscher W, Brandt C. Prevention or modification of epileptogenesis after brain insults: experimental approaches and translational research. *Pharmacol Rev* 2010;62(4):668-700.
49. Meldrum B. Excitotoxicity and epileptic brain damage. *Epilepsy Res* 1991;10(1):55-61.
50. Suleiman J, Brenner T, Gill D, Brilot F, Antony J, Vincent A, et al. VGKC antibodies in pediatric encephalitis presenting with status epilepticus. *Neurology* 2011;76(14):1252-5.
51. Shorvon SD. The causes of epilepsy: changing concepts of etiology of epilepsy over the past 150 years. *Epilepsia* 2011;52(6):1033-44.
52. Visser NA, Braun KP, Leijten FS, van Nieuwenhuizen O, Wokke JH, van den Bergh WM. Magnesium treatment for patients with refractory status epilepticus due to POLG1-mutations. *J Neurol* 2011;258(2):218-22.
53. Lhatoo SD, Alexopoulos AV. The surgical treatment of status epilepticus. *Epilepsia* 2007;48 Suppl 8:61-5.
54. Ng YT, Kerrigan JF, Rekate HL. Neurosurgical treatment of status epilepticus. *J Neurosurg* 2006;105(5 Suppl):378-81.
55. Vernino S, Geschwind M, Boeve B. Autoimmune encephalopathies. *Neurologist* 2007;13(3):140-7.

56. Shorvon S, Ferlisi M. The outcome of therapies in refractory and super-refractory convulsive status epilepticus and recommendations for therapy. *Brain* 2012;135(Pt 8):2314-28.
57. Patwardhan RV, Dellabadia J, Jr., Rashidi M, Grier L, Nanda A. Control of refractory status epilepticus precipitated by anticonvulsant withdrawal using left vagal nerve stimulation: a case report. *Surg Neurol* 2005;64(2):170-3.
58. De Herdt V, Waterschoot L, Vonck K, Dermaut B, Verhelst H, Van Coster R, et al. Vagus nerve stimulation for refractory status epilepticus. *Eur J Paediatr Neurol* 2009;13(3):286-9.
59. Winston KR, Levisohn P, Miller BR, Freeman J. Vagal nerve stimulation for status epilepticus. *Pediatr Neurosurg* 2001;34(4):190-2.
60. Maytal J, Shinnar S, Moshe SL, Alvarez LA. Low morbidity and mortality of status epilepticus in children. *Pediatrics* 1989;83(3):323-31.
61. Lacroix J, Deal C, Gauthier M, Rousseau E, Farrell CA. Admissions to a pediatric intensive care unit for status epilepticus: a 10-year experience. *Crit Care Med* 1994;22(5):827-32.
62. Verity CM, Ross EM, Golding J. Outcome of childhood status epilepticus and lengthy febrile convulsions: findings of national cohort study. *BMJ* 1993;307(6898):225-8.
63. Gilbert DL, Glauser TA. Complications and costs of treatment of refractory generalized convulsive status epilepticus in children. *J Child Neurol* 1999;14(9):597-601.
64. Rossetti AO, Milligan TA, Vulliemoz S, Michaelides C, Bertschi M, Lee JW. A randomized trial for the treatment of refractory status epilepticus. *Neurocrit Care* 2011;14(1):4-10.
65. Mark D, Lyttle, Carrol Gamble, Shrouk Messahel. Emergency treatment with levetiracetam or phenytoin in status epilepticus in children —the EcLiPSE study: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2017
66. Zeid, Yasiry. The relative effectiveness of five antiepileptic drugs in treatment of benzodiazepine-resistant convulsive status epilepticus: A meta-analysis of published studies. *Seizure* 2014
67. Manardi, Minacapell. Epilepsy in Children: From Diagnosis to Treatment with Focus on Emergency. *Journal*
68. Dalziel SR, Borland ML, Furyk J, Bonisch M et al. Levetiracetam versus phenytoin for second-line treatment of convulsive status epilepticus in children (ConSEPT): an open-label, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2019
69. Titulaer, McCracken, Gabilondo et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study, the Lancet neurology 2013