

LINEE-GUIDA PER LA DIAGNOSI E PER LA TERAPIA DELLA PRIMA CRISI EPILETTICA

Ettore Beghi (*), Giovanni De Maria (^), Giuseppe Gobbi (°), Edvige Veneselli (\$)
Gruppo di Studio per la Valutazione della Prima Crisi Epilettica della Lega Italiana contro l'Epilessia (LICE)

(*) Centro per l'Epilessia, Università di Milano-Bicocca, Monza, e Laboratorio di Malattie Neurologiche, Istituto Mario Negri, Milano

(^) Centro per l'Epilessia, Azienda Spedali Civili, Brescia

(°) Divisione di Neuropsichiatria Infantile, Ospedale Maggiore, Bologna

(\$) Dipartimento di Neuroscienze, Oftalmologia e Genetica, Istituto Gaslini, Genova

Nei Paesi industrializzati l'incidenza annua dell'epilessia (definita dall'occorrenza di due o più crisi non provocate separate da almeno 24 ore) è di 29-53 casi per 100.000 (Hauser, 1997). Il tasso sale a 73-86 casi se si aggiungono le crisi isolate, e a 93-116 casi dopo inserimento delle crisi provocate o sintomatiche acute (crisi che si manifestano in stretta associazione temporale con un danno acuto sistemico, metabolico o tossico del sistema nervoso centrale)(Annegers et al, 1995). Sulla base di queste stime, sono attesi in Italia ogni anno 17.000-30.000 casi di epilessia, 20.000-25.000 casi con crisi isolate, e 12.000-18.000 casi con crisi sintomatiche acute. La frequenza relativamente elevata dell'epilessia e delle crisi epilettiche fa sì che diagnosi e trattamento siano effettuati in centri di primo, secondo e terzo livello. Tuttavia, epilessia e crisi epilettiche non sono sufficientemente frequenti da assicurare una pratica clinica ottimale ed omogenea da parte delle diverse figure socio-sanitarie coinvolte nella loro gestione (medici di medicina generale, pediatri, neuropsichiatri infantili, neurologi dell'adulto, medici addetti alla medicina d'urgenza).

I problemi relativi alla gestione del paziente con una prima crisi epilettica sono in larga parte riconducibili ad alcuni tratti fondamentali di questo disturbo:

- Le crisi epilettiche sono manifestazioni cliniche ad occorrenza accessuale con tendenza a ripetersi con caratteristiche analoghe nello stesso paziente, esordio ad ogni età e ricorrenza imprevedibile nella maggioranza dei casi;
- Le crisi sono manifestazioni con caratteristiche tali da esporre il paziente a pericoli esogeni e limitarne l'autonomia e l'efficienza socio-economica (con pesanti conseguenze individuali e sociali), anche se raramente esse sono pericolose *quoad vitam*;
- Le crisi hanno un'etiologia eterogenea e possono essere talora solo una manifestazione della malattia di base, il cui controllo ne può determinare la scomparsa;
- In molti pazienti le crisi hanno un decorso cronico e possono imporre un trattamento di lunga durata con farmaci non sempre efficaci, accomunati da effetti collaterali talora rilevanti e, per i prodotti di più recente introduzione, da costi economici elevati;
- Le crisi possono interferire con molte scelte esistenziali (obiettivi scolastici, scelte professionali, decisioni riguardo alla gravidanza, ecc.);
- Occasionalmente, le crisi hanno il carattere di urgenza medica, o sono vissute come tali, con l'innescò di procedure assistenziali di emergenza coinvolgenti tutti gli operatori del settore;
- Le crisi possono occorrere in pazienti con malattie intercorrenti ed imporre trattamenti potenzialmente interferenti con i farmaci usati per tali malattie.

Strategie adottate per la elaborazione della presente linea-guida

Definizione delle crisi inserite

Le crisi epilettiche esaminate nella presente linea-guida includono le crisi parziali (semplici, complesse e/o secondariamente generalizzate) e le crisi toniche e/o cloniche generalizzate. Vi sono escluse le assenze (piccolo male) e le crisi atoniche e miocloniche la cui presenza è spesso riconosciuta solo dopo la loro ripetizione. Vi sono invece comprese le crisi sintomatiche acute. Ai fini della gestione terapeutica, più crisi occorse nelle 24 ore equivalgono ad una unica crisi.

Procedura adottata per l'esame della letteratura

La letteratura scientifica è stata esaminata consultando fonti terziarie (banche dati di linee-guida), secondarie (Cochrane Library) e primarie (Medline). Per la ricerca Medline dei documenti utili sono state utilizzate le seguenti parole-chiave: epilessia, crisi epilettiche, convulsioni, prima crisi, neuroimaging, elettroencefalogramma (EEG), meta-analisi, diagnosi, terapia, in varia combinazione. Per ciascuna fonte, sono stati esaminati gli abstract. Ove l'abstract riportasse informazioni riguardanti una prima crisi epilettica, si procedeva alla consultazione del documento originale. Delle banche dati di linee-guida, sono state prese in particolare considerazione i *Commission Reports* dell'*International League Against Epilepsy*, le *Scottish Intercollegiate Guidelines* ed i *Practice Parameters* dell'*American Academy of Neurology*. Sono state infine consultate le linee-guida create dalla rete dei centri per l'epilessia della regione Lombardia e della regione Toscana, la cui struttura è stata largamente utilizzata per la stesura del presente documento.

Livelli di evidenza e forza delle raccomandazioni

La stesura delle linee-guida è stata effettuata utilizzando le norme dettate dalla medicina basata sull'evidenza ("Evidence Based Medicine", EBM)(CeVEAS, 2000). Con riferimento alla EBM, le diverse fasi del percorso diagnostico e terapeutico dei pazienti con una prima crisi epilettica sono definite alla luce dei livelli di evidenza scientifica finora prodotti, che giustificano la forza delle raccomandazioni formulate nelle linee-guida (Tabella 1).

Estensori delle linee-guida e modalità di valutazione

Le linee-guida sono state redatte da un gruppo di esperti nel settore. Il coordinatore del gruppo di lavoro (EB) ha proceduto alla revisione sistematica della letteratura e alla stesura di una prima bozza del documento. Gli altri esperti hanno coadiuvato il coordinatore nella ricerca dei documenti scientifici utili e nella revisione del documento in bozza, contribuendo alla sua trasformazione nel documento finale.

Le varie tappe diagnostico-terapeutiche saranno presentate separatamente distinguendo la gestione della fase acuta (critica/post-critica) dalla fase anamnestică per la diversità degli approcci diagnostici e terapeutici e per l'esigenza di distinguere accertamenti e trattamenti urgenti da accertamenti e trattamenti programmabili. Per ciascuna tappa del percorso diagnostico-terapeutico sono indicati separatamente i livelli di evidenza sottostanti e il grado delle raccomandazioni (indicati entro parentesi accanto al titolo ed esplicitati di volta in volta in **grassetto**).

Approccio al paziente con prima crisi epilettica in fase acuta (critica-postcritica)

Nel caso in cui la prima crisi sia ancora in corso al momento dell'osservazione medica, occorre verificarne la durata. Qualora la durata della crisi superi i 20 minuti, va prefigurata una condizione di stato di male epilettico per il quale si rimanda alla linea-guida omonima. In tutti gli altri casi, al termine della crisi, il medico deve effettuare una raccolta anamnestica (preferibilmente interrogando un testimone della crisi) per l'accertamento della natura epilettica dell'episodio e per la verifica dell'unicità o della ripetitività del fenomeno; la diagnosi differenziale va fatta per escludere altri episodi di origine neurologica, psichica o sistemica (endogena o esogena).

La semeiologia dell'accesso, l'esame obiettivo neurologico, e le indagini neurofisiologiche, neuroradiologiche e di laboratorio concorreranno alla definizione della natura e dell'eziologia della crisi. Con riferimento all'intervallo temporale tra crisi ed eventuale patologia predisponente o scatenante, queste si suddividono in non provocate (crisi che si manifestano in assenza di fattori precipitanti; tali crisi possono occorrere anche in presenza di danno non recente del sistema nervoso centrale) e provocate o sintomatiche acute (crisi che si manifestano in stretta associazione temporale con un danno acuto sistemico, metabolico o tossico del sistema nervoso centrale)(Commission, 1993). La distinzione tra crisi provocate e non provocate ha importanti implicazioni nella decisione di intraprendere un trattamento e per il tipo di trattamento selezionato.

Raccolta dei dati anamnestici (3, B)

- semeiologia della crisi;
- condizioni al momento della crisi: veglia/sonno;
- patologie/sintomi intercorrenti: in particolare, febbre, infezioni, disidratazione, trauma, ipertensione;
- condizioni potenzialmente scatenanti: deprivazione di sonno, sostanze tossiche, fotostimolazione, altri stimoli;
- patologie di base o pregresse;
- familiarità.

Esame clinico (3, B)

- esame obiettivo generale;
- esame obiettivo neurologico.

Livelli di evidenza. Fatta eccezione per i sintomi che accompagnano o seguono l'evento critico (Classe 3), non vi sono studi in letteratura volti a documentare la validità dell'anamnesi e dell'esame clinico in pazienti osservati durante la crisi o in fase post-critica. Buoni predittori di una crisi epilettica si sono rivelati, tra i sintomi di accompagnamento della crisi, la cianosi e, in minor misura, l'ipersalivazione e, dei sintomi che seguono la crisi, il morsus ed il disorientamento (Hoefnagels et al, 1991).

Raccomandazioni. L'assenza di evidenze scientifiche non esime dalla necessità di effettuare una accurata raccolta dei dati anamnestici e di eseguire l'esame obiettivo generale e neurologico in tutti i casi con una prima crisi epilettica (o presunta tale). Cianosi, ipersalivazione, morsus e disorientamento post-critico devono essere attivamente ricercati.

Esami ematochimici (2, B)

- emocromo con formula
- glicemia
- azotemia
- elettroliti
- calcemia

- creatininemia
- transaminasi
- CPK/prolattina
- esame urine
- eventuali esami tossicologici

Livelli di evidenza. Con esclusione dei bambini in età inferiore a sei mesi, nei quali il riscontro di iponatremia (<125mM/l) è frequente in presenza di crisi epilettiche (Farrar et al, 1995), alterazioni metaboliche (glicemia, elettroliti plasmatici) sono riscontrate solo raramente in soggetti sottoposti a screening di laboratorio dopo una crisi (Turnbull et al, 1990)(Classi 1 e 2). Elevati livelli di prolattina (il doppio dei livelli basali o >36ng/mL) consentono di differenziare le crisi tonico-cloniche generalizzate e le crisi parziali dagli eventi non epilettici di genesi psicogena (Chen et al, 2005). Un incremento della prolattinemia può essere anche osservato in casi di sincope da ipotensione ortostatica provocata (Chen et al, 2005). Non vi sono invece prove certe che alterazioni delle CPK abbiano un valore discriminatorio nella diagnosi differenziale tra crisi epilettiche e non (Classe 3). L'esecuzione di esami tossicologici è indicata solo quando si sospetti un'assunzione incongrua di farmaci o un abuso di sostanze aventi potenziale epilettogeno (Classe 4).

Raccomandazioni. Gli esami di laboratorio vanno eseguiti soprattutto in presenza di circostanze suggestive per la presenza di una encefalopatia metabolica, particolarmente se il paziente all'osservazione ha una persistente alterazione della vigilanza. Uno screening tossicologico è indicato solo nel dubbio di esposizione pregressa o attuale a sostanze tossiche. Livelli elevati di prolattina, se presenti a 10-20 minuti dall'evento, facilitano la distinzione tra crisi tonico-cloniche o parziali ed eventi critici psicogeni. Il dosaggio delle CPK è determinante nella diagnosi differenziale tra crisi epilettica ed eventi non epilettici.

Elettroencefalogramma (3, B)

Livelli di evidenza. Nei bambini un EEG ottenuto entro 24 ore dalla crisi ha una maggiore probabilità di presentare anomalie epilettiformi (King et al, 1998)(Classe 3). Il rallentamento di un tracciato nelle 24-48 ore successive alla crisi può essere transitorio e va interpretato con cautela.

Raccomandazioni. L'EEG andrebbe eseguito entro le 24 ore dalla crisi, particolarmente nel bambino.

TC/RM encefalo (2, B)

Livelli di evidenza. Nonostante il riscontro di alterazioni neuroradiologiche in percentuali fino al 50% dei soggetti adulti (Russo and Goldstein, 1983) e fino al 30% dei bambini (Hirtz et al, 2000), il contributo delle neuroimmagini nella gestione di pazienti con documentate patologie epilettogene e/o con crisi focali è limitato (Classi 1 e 2). Non esistono prove che una RM urgente sia superiore ad una TC urgente, almeno nei bambini (Ferry, 1992).

Raccomandazioni. L'esecuzione urgente di una TC o di una RM encefalica è subordinata alla necessità di ricorrere ad interventi specifici. Una TC encefalica urgente è strettamente indicata nel sospetto di grave lesione strutturale (complicanze cerebrali post-traumatiche, emorragia cerebrale, edema cerebrale e altri segni di effetto massa), la cui presenza è suggerita da deficit post-critico e/o persistente alterazione della vigilanza, o quando non vi sia una causa definita della crisi. L'esecuzione urgente di RM encefalica non è necessaria, fatta eccezione per circostanze particolari, da vagliare da caso a caso.

Rachicentesi (2, B)

Livelli di evidenza. Per la sua riconosciuta validità, la rachicentesi è abitualmente eseguita in presenza di crisi febbrile associata a sintomi e segni di irritazione meningea, per escludere un'infezione cerebrale (Anonymous, 1993). Nei bambini sotto i sei mesi con alterazione della vigilanza e difficoltà di ritorno alla normalità dopo una crisi, una rachicentesi può essere positiva anche in assenza di segni meningei. Non vi sono invece prove della validità della rachicentesi in un soggetto con una prima crisi non febbrile (Classi 2 e 3).

Raccomandazioni. Con esclusione dei bambini sotto i sei mesi, in pazienti febbrili in età pediatrica ed adulta la rachicentesi è indicata solo nel sospetto di infezione cerebrale (Hirtz et al, 2000). In assenza di febbre, invece, l'esame è generalmente controindicato.

Terapia (3, B)

Livelli di evidenza. Non vi sono prove documentate che la terapia eziologica delle crisi provocate e la terapia sintomatica (con benzodiazepine) delle crisi non provocate si accompagni ad un minor rischio di ricorrenza di una prima crisi epilettica. In un solo studio di classe 2 la terapia con benzodiazepine di una prima crisi tonico-clonica generalizzata si è accompagnata ad una riduzione significativa del rischio di ricorrenza (Solari et al, 1997). L'efficacia della terapia eziologica è comunque sostenuta da una forte plausibilità biologica.

Raccomandazioni. In presenza di una prima crisi provocata (encefalopatia metabolica, danno del sistema nervoso centrale provocato da patologie suscettibili di trattamento), è raccomandata la terapia eziologica della crisi. La terapia sintomatica di una prima crisi non provocata non appare invece giustificata a meno che la crisi non abbia le caratteristiche dello stato di male epilettico.

Approccio al paziente con prima crisi epilettica anamnestic

Quando la prima crisi sia riferita anamnesticamente in occasione di una visita ambulatoriale oppure in pronto soccorso, quando il paziente ha superato la fase post-critica, la necessità di uno screening diagnostico persiste con riferimento alla diagnosi differenziale con eventi critici di natura non epilettica e, nel caso di crisi epilettica, per la diagnosi eziologica (distinzione tra crisi sintomatiche acute e crisi non provocate e ricerca della causa). La ricerca anamnestic dei sintomi e dei segni caratterizzanti l'accesso, l'esame obiettivo neurologico, e le indagini neurofisiologiche, neuroradiologiche e di laboratorio, ove precedentemente non eseguiti, saranno necessari per la definizione della natura e dell'eziologia della crisi, per la decisione di intraprendere o meno un trattamento, e per il tipo di trattamento.

Raccolta dati anamnestici (3, B)

- semeiologia della crisi
- condizioni al momento della crisi: veglia/sonno
- patologie/sintomi intercorrenti: febbre, infezioni, disidratazione, trauma, ipertensione;
- condizioni potenzialmente scatenanti: deprivazione di sonno, sostanze tossiche, fotostimolazione, altri stimoli;
- patologie di base o pregresse
- familiarità

Esame clinico (3, B)

- esame obiettivo generale
- esame obiettivo neurologico

Livelli di evidenza. La validità dei dati anamnestici e dell'esame clinico è supportata da prove di classe 3, limitatamente ai sintomi e segni che accompagnano o seguono l'evento critico (vedi sopra). Cianosi ed ipersalivazione (tra i segni concomitanti) e morsus e disorientamento (tra i segni postumi) sono, se debitamente testimoniati, buoni predittori di una crisi epilettica (Hoefnagels et al, 1991).

Raccomandazioni. Nonostante la carenza di evidenze scientifiche, la raccolta dei dati anamnestici e l'esame obiettivo generale e neurologico sono necessari per un corretto inquadramento clinico della crisi. Particolare attenzione va riservata alla testimonianza di cianosi, ipersalivazione, morsus e stato confusionale post-critico, elementi utili per la conferma della genesi epilettica dell'evento critico.

Esami ematochimici (2, B) (vedi approccio in fase acuta)

Rachicentesi (2, B) (vedi approccio in fase acuta)

Elettroencefalogramma (1, A)

- se non informativo, EEG in sonno (2, B)

Livelli di evidenza. In soggetti in età pediatrica con una prima crisi epilettica, la presenza di onde lente focali o di anomalie epilettiformi si accompagna ad un maggior rischio di ricorrenza (Hirtz et al, 2000)(classe 1). In presenza di crisi criptogenetiche, la presenza di EEG anormale raddoppia il rischio di ricorrenza nei bambini (Shinnar et al, 1994)(Classe 1). Nei soggetti adulti, la validità dell'EEG è meno provata. L'esecuzione di EEG in sonno incrementa la probabilità di reperire anomalie del tracciato (King et al, 1998; Shreiner and

Pohlman-Eden, 2003). Mancano dati sulla validità dell'EEG dinamico nei pazienti con una prima crisi epilettica.

Raccomandazioni. L'EEG è parte integrante dello screening diagnostico delle crisi epilettiche sia nei bambini che negli adulti. Ove l'EEG in veglia fosse negativo, si raccomanda esecuzione di EEG in sonno. L'EEG dinamico non appare giustificato nei pazienti con una prima crisi di sospetta genesi epilettica.

TC/RM encefalo (1, A)

Livelli di evidenza. Esistono dati consistenti in letteratura (Classi 1 e 2) sulla maggior sensibilità della RM rispetto alla TC encefalica (Hirtz et al, 2000). Il contributo aggiuntivo della RM alla diagnosi di crisi epilettica è da ritenere però marginale. L'RM encefalica è invece essenziale per documentare alterazioni strutturali, per stabilire il rischio di recidiva, e per orientare la scelta terapeutica in pazienti con crisi criptogenetiche e sintomatiche di lesioni del sistema nervoso centrale. Meno definito è il ruolo dell'esame per l'inquadramento diagnostico e prognostico delle crisi parziali idiopatiche.

Raccomandazioni. L'uso dell'RM è parte integrante dell'iter diagnostico di un paziente con una prima crisi criptogenetica o sintomatica di lesione del sistema nervoso centrale. L'esame va preferito alla TC encefalica e non è necessario solo in presenza di crisi parziali idiopatiche. La TC encefalica è l'esame di elezione nei casi in cui la RM sia controindicata o non eseguibile perché non tollerata.

Altri accertamenti diagnostici

- Test neuropsicologici, RM funzionale, SPECT, PET (4, C)

Livelli di evidenza. Mancano dati di letteratura sulla validità di test neuropsicologici, RM funzionale, SPECT e PET per la diagnosi differenziale di una prima crisi epilettica.

Raccomandazioni. L'esecuzione sistematica dei suddetti esami andrebbe sconsigliata nel paziente con una prima crisi epilettica.

Terapia (1, A)

Livelli di evidenza. La decisione di trattare con farmaci antiepilettici una prima crisi è largamente determinata dal rischio di ricorrenza della crisi. Anche se tale rischio varia da caso a caso, i tassi più elevati di ricorrenza si osservano in presenza di un EEG patologico e di un danno encefalico documentato (Berg and Shinnar, 1991)(Classe 1). In generale, il rischio è più elevato nei primi 12 mesi e tende ad azzerarsi dopo 2 anni (Beghi, 2003). Studi di classe 1 e 2 hanno dimostrato in maniera consistente che la terapia di una prima crisi epilettica non provocata tende a ridurre il rischio di ricorrenza nei primi anni dopo la crisi ma non modifica la probabilità di remissione a lungo termine dell'epilessia sia nei bambini che negli adulti (Musicco et al, 1997; Hirtz et al, 2003; Marson et al, 2005).

Raccomandazioni. Il trattamento indiscriminato della prima crisi epilettica non provocata è sconsigliato. Il trattamento può essere considerato in casi particolari, particolarmente nei soggetti nei quali i dati clinici e strumentali indichino un elevato rischio di ricorrenza (presenza di una lesione del sistema nervoso centrale e/o di anomalie epilettiformi nell'EEG) e in coloro nei quali il bilancio tra i rischi ed i benefici del trattamento sia a favore di questi ultimi per condizioni sociali, emotive e personali. Particolari condizioni possono suggerire l'astensione dal trattamento (gravidanza) o l'inizio del trattamento (esecuzione di attività potenzialmente pericolose), dopo adeguata informazione. Le modalità di esecuzione del trattamento (farmaci e dosi) sono le stesse delle epilessie di nuova diagnosi ed esulano pertanto dagli scopi della presente linea-guida.

Bibliografia

1. Beghi E. Prognosis of first seizure. In: *Prognosis of Epilepsies*. Jallon P (ed). John Libbey Eurotext, Paris, 2003: 21-28.
2. Annegers JF, Hauser WA, Lee JR, Rocca WA. Incidence of acute symptomatic seizures in Rochester, Minnesota, 1935-1984. *Epilepsia* 1995; 36:327-333.
3. Anonymous. (1993) Practice parameters: lumbar puncture (summary statement). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 1993; 43:625-627.
4. Berg AT, Shinnar S. The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure: A quantitative review. *Neurology* 1991; 41: 965-972.
5. CeVEAS (a cura di). *Linee guida per il trattamento del tumore della mammella in provincia di Modena*. Gruppo GLICO Azienda Ospedaliera e Azienda USL. Modena, 2000.
6. Chen DK, So YT, Fisher RS. Use of serum prolactin in diagnosing epileptic seizures. *Neurology* 2005; 65:668-675.
7. Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. *Epilepsia* 1993; 34: 592-596.
8. Farrar HC, Chande VT, Fitzpatrick DF, Shema SJ. Hyponatremia as the cause of seizures in infants: a retrospective analysis of incidence, severity, and clinical predictors. *Annals of Emergency Medicine* 1995; 26:42-48.
9. Ferry PC. Pediatric neurodiagnostic tests: a modern perspective. *Pediatrics in Review* 1992; 13:248-256.
10. Hauser WA. Incidence and prevalence. In: Engel J Jr, Pedley TA (eds) *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, pp. 47-57, 1997.
11. Hirtz D, Ashwal S, Berg A, Bettis D, Camfield C, Camfield P, Crumrine P, Elterman R, Schneider S, Shinnar S. Practice parameter: evaluating a first nonfebrile seizure in children: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, the Child Neurology Society, and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2000; 55:616-623.
12. Hirtz D, Berg A, Bettis D, Camfield C, Camfield P, Crumrine P, Gaillard WD, Schneider S, Shinnar S, Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, Practice Committee of the Child Neurology Society. Practice parameter: treatment of the child with a first unprovoked seizure: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2003; 60:166-175.
13. Hoefnagels WA, Padberg GW, Overweg J, van der Velde EA, Roos RA. Transient loss of consciousness: the value of the history for distinguishing seizure from syncope. *J Neurol* 1991; 238:39-43.
14. King MA, Newton MR, Jackson GD, Fitt GJ, Mitchell LA, Silvapulle MJ, Berkovic SF. Epileptology of the first-seizure presentation: a clinical, electroencephalographic, and magnetic resonance imaging study of 300 consecutive patients. *Lancet* 1998; 352: 1007-1011.
15. Marson A, Jacoby A, Johnson A, Kim L, Gamble C, Chadwick D, Medical Research Council MESS Study Group. Immediate versus deferred antiepileptic drug treatment for early epilepsy and single seizures: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 365:2007-2013.
16. Musicco M, Beghi E, Solari A, Viani F, for the First Seizure Trial Group (FIRST Group). Treatment of first tonic-clonic seizure does not improve the prognosis of epilepsy. *Neurology* 1997; 49:991-998.
17. Schreiner A, Pohlmann-Eden B. Value of the early electroencephalogram after a first unprovoked seizure. *Clinical Electroencephalography* 2003; 34:140-144.
18. Shinnar S, Kang H, Berg AT, Goldensohn ES, Hauser WA, Moshe SL. EEG abnormalities in children with a first unprovoked seizure. *Epilepsia* 1994 35:471-476.

19. Solari A, Musicco M, Beghi E. Acute antiepileptic treatment at a first unprovoked tonic-clonic seizure and the risk of subsequent seizures. *Neurology* 1997; 48(suppl):A44-A45 (abstract P01.061).
20. Turnbull TL, Vanden Hoek TL, Howes DS, Eisner RF. Utility of laboratory studies in the emergency department patient with a new-onset seizure. *Ann Emerg Med* 1990; 19:373-377.

ALTRE LETTURE RACCOMANDATE

1. Anonymous. Practice parameter: neuroimaging in the emergency patient presenting with seizure (summary statement). American College of Emergency Physicians, American Academy of Neurology, American Association of Neurological Surgeons, American Society of Neuroradiology. *Ann Emerg Med* 1996; 28:114-118.
2. Pohlmann-Eden B, Beghi E, Camfield C, Camfield P. The first seizure and its management in adults and children. *BMJ* 2006; 332:339-42.

Tabella 1. Grading dei livelli di evidenza e della forza delle raccomandazioni (*)

Livelli di evidenza

Livello 1. Evidenze ottenute da studi prospettici di coorte con adeguato disegno; comprende anche evidenze ottenute da meta-analisi di trial clinici randomizzati e controllati (1 a) ed evidenze ottenute da almeno un trial randomizzato e controllato (1 b)

Livello 2. Evidenze ottenute da studi di coorte con disegno non ottimale o da studi caso-controllo; comprende anche evidenze ottenute da almeno uno studio controllato non randomizzato (2 a) ed evidenze ottenute da almeno un altro tipo di studio ben disegnato, quasi sperimentale (2 b)

Livello 3. Evidenze ottenute da altri studi descrittivi non sperimentali

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

Forza delle raccomandazioni

Grado A. L'intervento (diagnostico o terapeutico) è da raccomandare perché provatamente efficace, oppure da evitare perché inefficace o dannoso. Deriva dai livelli di evidenza 1 a e 1 b

Grado B. L'intervento è da ritenere probabilmente efficace, inefficace o dannoso. L'intervento può essere raccomandato a sottogruppi specifici di pazienti. Deriva dai livelli di evidenza 2 (a e b) e 3

Grado C. L'intervento è da ritenere possibilmente efficace, inefficace o dannoso. L'intervento merita tuttavia ulteriori valutazioni prima di essere raccomandato o proscritto. Deriva dal livello di evidenza 4

(*) Per la definizione dei livelli di evidenza e della forza delle raccomandazioni, è stato utilizzato lo schema sviluppato dalla *U.S. Agency for Health Care and Policy Research*. Lo schema, che prevede la possibilità di formulare raccomandazioni di forza diversa sulla base del diverso livello di evidenza scientifica, è stato adattato alla valutazione di interventi diagnostici e terapeutici. L'efficacia di un intervento diagnostico (ad es, la richiesta di un esame di laboratorio o strumentale) è stata misurata attraverso la sua capacità di modificare la probabilità diagnostica formulata a priori. L'efficacia di un intervento terapeutico è stata misurata dalla sua capacità di modificare la prognosi dell'epilessia (ricorrenza delle crisi). La correlazione tra livello di evidenza e forza della raccomandazione va comunque valutata in maniera flessibile e integrata nella realtà clinica individuale.

Il livello di efficacia e la forza della raccomandazione sono generalmente riportati all'inizio di ogni gruppo di indicazioni: nel caso che alcune, singole indicazioni abbiano valori diversi, questo sarà riportato fra parentesi alla fine della frase.