Urgentieschema's voor huisartsen: convulsies bij volwassenen

Tugba Karkide

Charise Karremans

Promotor: Prof. Bert Aertgeerts
Co-promotoren: Prof. Jan Verbakel ; Prof. Nicolas Delvaux

Master of Family Medicine
Masterproef Huisartsgeneeskunde
Academiejaar: [2021 – 2022]

Deze masterproef is een examendocument dat niet werd gecorrigeerd voor eventueel vastgestelde fouten. Zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van zowel de promotor(en) als de auteur(s) is overnemen, kopiëren, gebruiken of realiseren van deze uitgave of gedeelten ervan verboden. Voor aanvragen tot of informatie i.v.m. het overnemen en/of gebruik en/of realisatie van gedeelten uit deze publicatie, wendt u tot de universiteit waaraan de auteur is ingeschreven.
Voorafgaande schriftelijke toestemming van de promotor(en) is eveneens vereist voor het aanwenden van de in dit afstudeerwerk beschreven (originele) methoden, producten, schakelingen en programma's voor industrieel of commercieel nut en voor de inzending van deze publicatie ter deelname aan wetenschappelijke prijzen of wedstrijden.

Abstract

Context: Als huisarts is het belangrijk om steeds up-to-date te blijven om de eerste stappen te zetten in urgente situaties. Het doel van deze masterthesis is daarom het vernieuwen van het hoofdstuk 'Convulsies bij volwassenen' van het boek 'Urgentieschema's voor huisartsen' naar de recentste richtlijnen en studieresultaten.

Onderzoeksvraag: Wat is de acute behandeling (medicamenteus en niet-medicamenteus) van convulsies bij volwassenen?

Methoden: Er werd een literatuurstudie uitgevoerd met behulp van de Best BET methode. Met de resultaten werd er een nieuw schema opgesteld voor de behandeling van convulsies bij volwassenen. Dit schema werd getoetst aan experten van de eerste en tweede lijn en naar hun advies aangepast.

Resultaten: Eerst belt men de MUG-arts en past men het ABCDE-principe toe, nadien is het toedienen van medicatie de belangrijkste stap. De intramusculaire of buccale toediening van 10 mg midazolam geniet de voorkeur. Bij aanwezigheid van een intraveneuze toegang heeft deze toegangsweg de voorkeur, zowel midazolam als lorazepam zijn hiervoor een goede keuze. Indien niet beschikbaar, is diazepam rectaal in de thuissetting een alternatief. Verder is een glycemiebepaling zeer nuttig, indien hiervoor ruimte is. Voor eclampsie is magnesiumsulfaat intraveneus de beste therapeutische oplossing, doch dit lijkt in de prehospitale setting geen evidente keuze. Indien de mogelijkheid er is, adviseert men om een glycemiemeting te doen. De belangrijkste stap volgens de experten is om bij eclampsie zo snel mogelijk de MUG-arts ter plaatse te krijgen.

Besluit: De 112 bellen is de eerste stap, nadien dient men zo snel mogelijk medicatie toe te dienen. Midazolam 10 mg intramusculair of buccaal is de beste optie om een status epilepticus te couperen in prehospitale setting. Indien er intraveneuze toegang is, dan zijn midazolam 5 mg en lorazepam 4 mg evenzeer mogelijk.

Inhoudstafel

1. Inleiding 1
2. Methoden 3
   a. Zoekstrategie 3
   b. Onderzoeksvragen 3
   c. Keuze databanken 3
   d. Vertaling van de onderzoeksvragen naar zoekstrengen 3
   e. Bepaling in- en exclusiecriteria 3
   f. Onafhankelijke 'title and abstract screening', 'full tekst screening' en oplossen conflicten 4
   g. Opstellen evidence tables 4
   h. Ontwikkeling voorstel urgentieschema 4
   i. Feedbackmomenten voor urgentieschema 4
      I. Organisatie 4
      II. Verwerking van resultaten 5
   j. Ontwikkeling finaal urgentieschema 5
3. Resultaten 6
   a. Flowchart van artikelselectie 6
   b. Best evidence topic 6
   c. Finaal gebruikte artikels bij opstellen urgentieschema 11
   d. Literatuurstudie 11
      I. Niet-medicamenteuze aanpak 11
      II. Medicamenteuze aanpak 12
   e. Voorstel urgentieschema (voor feedbackmomenten) 13
   f. Resultaten feedbackmomenten: tweede lijn 14
      I. Niet-medicamenteuze aanpak 14
      II. Medicamenteuze aanpak 15
   g. Resultaten feedbackmomenten: eerste lijn 16
      I. Niet-medicamenteuze aanpak 16
      II. Medicamenteuze aanpak 16
   h. Finaal urgentieschema 16
4. Discussie 20
5. Besluit 21

6. Referenties 22
7. Bijlagen 24
a. Gunstig advies EC (OBC via SCONE) 24
b. Zoektermen 25
c. Tables of evidence 27
d. Eerste versie urgentieschema 31
e. Finale versie urgentieschema 32
f. Figuren en tabellen 34
g. Persoonlijke reflectie 44

1. Inleiding

De medische wereld verandert in een snel tempo door het steeds toenemend aantal studies. Als arts is het belangrijk om steeds up-to-date te blijven over de recentste richtlijnen. Zeker op gebied van urgentiegeneeskunde moeten huisartsen zich blijven bijscholen om de eerste stappen te zetten in urgente situaties. Bovendien wordt de huisarts geconfronteerd met meer urgente situaties door de oprichting van de huisartsenwachtposten en de daaraan gekoppelde wachten. Het boek 'urgentieschema's voor huisartsen' is voor deze urgenties een goede leidraad voor vele (beginnende) huisartsen. De editie van 2012 is echter gedateerd en dient dus geupdate te worden naar de recentste studies. (1)

Een relevante definitie van een convulsie is de volgende: "Een convulsie is een klinische manifestatie van een veronderstelde of bewezen abnormale elektrische activiteit in de hersenen". (2) De verschillende uitingen van een convulsie kunnen verklaard worden door de oorsprong en uitgebreidheid van de elektrische activiteit in de hersenen. Zo maakt men een onderscheid tussen een insult van focale, gegeneraliseerde en onbekende oorsprong. Een focale aanval kan nog onderverdeeld worden in een aanval met intacte en verminderde gewaarwording. Een tonisch clonische aanval is de meest voorkomende gegeneraliseerde aanval. (3)

Convulsies kunnen verder onderverdeeld worden in uitgelokte en niet-uitgelokte convulsies. Een convulsie kan uitgelokt worden door een acute metabole aandoening, alcoholontwenning of een acute neurologische aandoening zoals een infectie, trauma of een cerebraal ischemisch event. Een niet-uitgelokte convulsie kan idiopathisch of ten gevolge van een voorafbestaande neurologische aandoening zijn. Een voorbeeld is een convulsie die zes maanden na een hersentrauma optreedt. (4) Het is belangrijk om hier een verschil in te maken, aangezien bij een niet-uitgelokte convulsie de kans op het ontstaan van epilepsie groter is. Men spreekt van epilepsie wanneer er twee niet-uitgelokte convulsies met een interval van minstens 24 uur voorkomen. (3)

Convulsies zijn soms zelflimiterend, doch bij sommige convulsies dient een arts snel in te grijpen, zijnde status epilepticus en eclampsie. Deze twee toestanden zijn ernstig en behoeven steeds een behandeling om de morbiditeit en mortaliteit te reduceren. Status epilepticus is een convulsie die langer dan vijf minuten duurt of uit meerdere korte insulten bestaat waartussen het bewustzijn niet volledig herstelt. (5) Eclampsie is het optreden van convulsies bij een zwangere vrouw met pre-eclampsie. Pre-eclampsie is een nieuwe episode van hypertensie tijdens zwangerschap, gekenmerkt door persisterende hypertensie en proteïnurie. (6)

Convulsies bij volwassenen komen regelmatig voor. Ongeveer 5% van de volwassenen maakt wel eens een convulsie door. (7) Wereldwijd is de incidentie van een symptomatische convulsie 29-39 per 100 000 personen per jaar. (2) Als huisarts is de kans dus reëel om als eerste arts bij een epileptisch insult geroepen te worden. De ABCDE-regels toepassen, een stabiele houding verzekeren en medicatie toedienen behoren dan ook tot de eerste stappen die een huisarts in zo'n situatie moet ondernemen.

Het doel van deze masterpaper is het zoeken naar de beste methode om een volwassen patiënt met een convulsie de eerste hulp toe te dienen. Deze zoekopdracht wordt uitgevoerd aan de hand van de Best BET-methode. Hieruit wordt dan een concreet protocol opgesteld. Nadien wordt dit protocol voorgelegd aan neurologen en huisartsen. Deze experten evalueren of dat wat de literatuur naar voren brengt ook in realiteit toepasbaar is. Nadien worden eventuele wijzigingen aan het advies gebracht. Zo wordt een realistisch en evidence based stappenplan verkregen, dat vermeld zal worden in een nieuwe editie van het boek 'urgentieschema's voor huisartsen'.

2. Methoden

a. Zoekstrategie

In deze masterpaper werd eerst een systematisch literatuuronderzoek verricht aan de hand van de Best BET methode.

b. Onderzoeksvragen

De ruime onderzoeksvraag waarop een antwoord gezocht werd, was 'Wat is de acute behandeling (medicamenteus en niet-medicamenteus) van convulsies bij volwassenen?' Deze ruime vraag werd dan enger gedefinieerd in negen specifieke klinische vragen, deze worden weergeven in tabel 1.

c. Keuze databanken

Er werd gekozen om te zoeken in medische databanken (PubMed, EMBASE en Cochrane) voor de meest recente en evidence based literatuur te verkrijgen. Tevens werden richtlijnendatabases van NHG, NICE, SIGN en 'Werkgroep Ontwikkeling Richtlijnen Eerste Lijn' (WOREL) geraadpleegd aangezien deze het best aansluiten bij de huidige eerstelijnsgeneeskunde.

d. Vertaling van de onderzoeksvragen naar zoekstrengen

De onderzoeksvragen werden omgezet in een PICO. De 'P' van patiënt staat voor alle volwassenen die een convulsie doormaken. De interventie ('I') bestond uit de verschillende medicamenteuze en niet-medicamenteuze behandelmogelijkheden zoals de toediening van zuurstof, benzodiazepine, anticonvulsiva, anesthetica, vitamine B1 (thiamine), vitamine B6 (pyridoxine), magnesiumsulfaat en glucose. Er werd gezocht naar artikels waarbij de interventie onderling of met placebo werd vergeleken (controle of 'C') voor het stoppen van een convulsie binnen de 30 minuten (outcome of 'O').

e. Bepaling in- en exclusiecriteria

Er werd gezocht naar randomised controlled trials, richtlijnen, systematic reviews en meta-analyses gepubliceerd in de laatste tien jaar (januari 2010 - oktober 2020). De geïncludeerde studiepopulatie betrof volwassenen met status epilepticus, convulsie en eclampsie. Als exclusiecriteria werden refractaire status epilepticus, pre-eclampsie en kinderen gebruikt.

Dit omwille van het feit dat bij refractaire status epilepticus er reeds ingrijpen noodzakelijk is door een specialist. Pre-eclampsie is een situatie waarbij de patiënt nog geen convulsie vertoont. Tevens werden studies in een andere taal dan Engels geëxcludeerd.

f. Onafhankelijke 'title and abstract screening', 'full tekst screening' en oplossen conflicten

Het literatuuronderzoek werd uitgevoerd door twee onafhankelijke onderzoekers in online medische databases en richtlijnendatabases. De laatste zoekopdracht werd uitgevoerd in oktober 2020. Er werd steeds gezocht op basis van een combinatie van een term verwijzend naar convulsies, een term verwijzend naar de interventie en een term verwijzend naar de outcome. Deze werden dan gekoppeld met het tussenvoegsel 'AND'. De termen voor convulsie waren 'seizure', 'epilepsy' en 'convulsion'. De termen verwijzend naar de interventie waren 'benzodiazepine', 'antiepileptics', 'anticonvulsant', 'vitamine B1', 'thiamine', 'vitamine B6', 'pyridoxine', 'oxygen', 'glucose' en 'magnesium sulfate'. Als outcome-term werd 'seizure duration' gebruikt. Het selectieproces wordt getoond in meerdere PRISMA-diagrammen (figuur 1-8). Er werd een uitgebreide datacollectie uitgevoerd op basis van de PICO. De geselecteerde artikels werden getoetst aan de in- en exclusiecriteria. Nadien gebeurde er een dataselectie op basis van titel en abstract. Het artikel werd volledig bestudeerd indien er werd voldaan aan de vooropgestelde criteria. De kwaliteit van de richtlijnen werden onafhankelijk nagekeken aan de hand van het AGREE-instrument.

g. Opstellen evidence tables

Met deze resultaten werd een 'evidence table' opgesteld. Indien er onenigheid was, werd dit overlegd met de supervisoren en tot conclusie gekomen.

h. Ontwikkeling voorstel urgentieschema

Met de resultaten die naar voren geschoven werden in de Best BET werd een eerste protocol opgesteld. De literatuur was het over de meeste zaken eens, dus het protocol kon gemakkelijk samengesteld worden.

i. Feedbackmomenten voor urgentieschema

I. Organisatie

Het protocol werd in vijf sessies aan specialisten ter zake, in dit geval neurologen, en huisartsen voorgesteld. De sessies vonden plaats van april 2021 tot december 2021. We nodigden verschillende neurologen uit van verschillende ziekenhuizen.

Er werd in totaal naar vijf ziekenhuizen gemaild, waarvan er vier positief reageerden op onze mail. Doch van één ziekenhuis kwam er later geen gehoor meer. Uiteindelijk betrof het nog drie ziekenhuizen, zijnde Jessa Ziekenhuis Hasselt, Ziekenhuis Oost-Limburg in Genk en Ziekenhuis Geel. Twee van de drie sessies gebeurden online omwille van de covid-pandemie. Er vond een online sessie plaats met drie neurologen van het Ziekenhuis Geel. Er vond ook een online sessie plaats met één neuroloog, met een subspecialisatie in convulsies, van het Ziekenhuis Oost-Limburg. Tot slot vond er een live sessie plaats in Hasselt met zes neurologen van het Jessa Ziekenhuis. Voor de voorstelling aan de huisartsen werd er ook per mail een uitnodiging gestuurd naar de verantwoordelijke van de LOK-vergaderingen in Tessenderlo, Lanaken en Houthalen. Uiteindelijk werd een live vergadering georganiseerd voor een groep van 19 huisartsen van Lanaken en een online vergadering voor een groep van 12 huisartsen uit Tessenderlo en omstreken.

II. Verwerking van resultaten

Zowel voor de huisartsen als de neurologen werd het protocol voorgesteld aan de hand van een powerpointpresentatie. Tijdens de presentatie kwamen de resultaten van het literatuuronderzoek aan bod met finaal een voorstel voor een nieuw urgentieschema zoals geopperd uit de literatuur. Na de voorstelling werd er naar feedback en eventuele bemerkingen gevraagd, dit werd gedaan aan de hand van enkele vooropgestelde vragen (zie figuur 9). De feedback werd mondeling gegeven, gezien het meestal een online sessie betrof, en genoteerd voor verdere verwerking.

j. Ontwikkeling finaal urgentieschema

Aan de hand van de opmerkingen werd een nieuw protocol opgesteld voor gebruik in de dagelijkse praktijk en voor publicatie in het boekje ‘Urgentieschema’s voor huisartsen’.

3. Resultaten

a. Flowchart van artikelselectie

Voor alle interventies werden er in totaal 7622 artikels weerhouden waarvan er uiteindelijk vijf geselecteerd werden. In de PRISMA-diagrammen (figuur 1-8) wordt de selectieprocedure weergegeven voor de verschillende interventies. We weerhouden één artikel voor benzodiazepines, nul artikels voor anesthetica, één voor anticonvulsiva en drie voor magnesiumsulfaat. Voor glucose, zuurstof, vitamine B1 en vitamine B6 werden er geen recente (laatste tien jaar) artikels gevonden. Er werd ook gezocht in richtlijndatabases waarbij er vier richtlijnen werden geïncludeerd (NICE, SIGN, NHG en WOREL).

b. Best evidence topic

Title	Acute behandeling van convulsies bij volwassenen
Report by	Karkide Tugba, Karremans Charise
Search checked by	Professor dr. Aertgeerts Professor dr. Verbakel Professor dr. Delvaux
Clinical scenario	De onderzoekspopulatie bestaat uit volwassenen met een convulsie. Binnen deze populatie wordt gezocht naar de beste acute behandeling van deze convulsie in de eerste lijn.
Answerable question (PICO)	Ruime klinische vraag: ‘ Wat is de acute behandeling (medicamenteus en niet-medicamenteus) van convulsies bij volwassenen? ’ Specifieke klinische vragen: 1. Diazepam/benzodiazepine toedienen bij convulsies? 2. Is midazolam een betere keuze dan diazepam bij convulsies? 3. Is lorazepam een betere keuze dan midazolam bij convulsies? 4. Anti-epileptica in vergelijking met benzodiazepines bij convulsies? 5. Algemene anesthetica in vergelijking met benzodiazepines bij convulsies? 6. Welke toedieningsvorm heeft de voorkeur bij convulsies? 7. Glucose toedienen bij convulsies door alcoholabusus? 8. Thiamine en pyridoxine (bv. neurobion) toedienen bij convulsies door alcoholabusus?

	9. Is magnesiumsulfaat een betere keuze dan diazepam/andere benzodiazepine voor de behandeling van eclampsie? P: Volwassenen met epileptische convulsies I: Verschillende benzodiazepines (diazepam, lorazepam, midazolam) met verschillende toedieningswijzen Verschillende anti-epileptica (phenobarbital, phenytoïn, natriumvalproaat, levertiracetam) met verschillende toedieningswijzen Toediening van algemene anesthetica (propofol, natriumthiopental) Toediening van glucose, thiamine en pyridoxine Toediening van zuurstof Toediening van magnesiumsulfaat C: vergelijking onderling of met placebo O: Stoppen van convulsies binnen 30min
Search terms	Om een antwoord te kunnen formuleren op deze onderzoeksvraag, werd er gezocht naar systematische reviews, meta-analyses, randomized-controlled trials en controlled clinical trials in Embase, Medline, en Cochrane. Er werd steeds gezocht op basis van een combinatie van een term verwijzend naar convulsie, een term verwijzend naar de interventie en een term verwijzend naar de outcome. Deze werden dan gekoppeld met het tussenzetsel 'AND'. De termen verwijzend naar convulsie waren seizure, epilepsy, convulsion. De termen verwijzend naar de interventie waren benzodiazepine, antiepileptics anticonvulsant, vitamine B1, thiamine, vitamine B6, pyridoxine, oxygen, glucose en magnesium sulfate. De term verwijzend naar de outcome was seizure duration.
Search date	17/10/2020
Search outcome (number of hits)	7622 artikels • Benzodiazepine: 813 artikels • Anticonvulsiva: 4795 artikels • Anesthetica: 867 artikels • Magnesium sulfaat: 85 artikels • Zuurstof: 536 artikels • Glucose: 471 artikels • Vitamine B1: 15 artikels • Vitamine B6: 40 artikels

Relevant papers (number of final inclusion)	5 artikels
Flow chart	Cfr. bijlagen
Inclusion and exclusion criteria	Inclusiecriteria: • Volwassenen met status epilepticus, convulsie, eclampsie • Studietypes: RCT, CT, SR, guideline, Meta-analysis Exclusiecriteria: • Refractaire status epilepticus, pre-eclampsie • Studies > 10 jaar • Niet Engels

Evidence tables: Cfr. bijlage

Main results:

De NICE- en SIGN-richtlijnen adviseren om zo snel mogelijk zuurstof te voorzien, cardiale en respiratoire functies te monitoren en intraveneuze toegang te voorzien. De NHG-behandelrichtlijn geeft aan dat het effect van zuurstof tijdens een convulsie niet goed onderzocht is. Het geven van medicatie is belangrijker dan zuurstoftoediening. Het kan wel overwogen worden bij respiratoir falen en indien de arts zuurstof ter beschikking heeft. Best geeft men dan 10-15l/min zuurstof via een non-rebreathing masker of maakt men gebruik van kapbeademing. Tevens wordt er aangeraden om glucose toe te dienen bij een vermoeden van hypoglycemie en thiamine bij een vermoeden van alcoholmisbruik en ondervoeding.

Helaas zijn er verder geen recente studies (laatste 10 jaar) die de toediening van zuurstof, glucose, vitamine B1 of vitamine B6 bij convulsies bestuderen.

De verschillende studies en richtlijnen geven aan dat indien er geen intraveneuze toegang is, niet-intraveneuze benzodiazepine beter is dan intraveneuze benzodiazepine. Dit omwille van het feit dat een niet-intraveneuze route sneller toe te dienen is dan eerst een intraveneuze toegang te verzekeren. Men kan concluderen dat niet-intraveneuze benzodiazepine sneller de convulsie stopt en een superieure effectiviteit en bijwerkingsprofiel heeft in vergelijking met intraveneuze benzodiazepine.

De SIGN-richtlijn raadt aan om patiënten met een status epilepticus midazolam 10 mg buccaal of intranasaal toe te dienen als eerste keus. Indien dit niet aanwezig is, wordt lorazepam 4 mg intraveneus aangeraden. Diazepam 10 mg rectaal wordt aangeboden als derde keus.

NHG raadt aan om 10 mg midazolam intramusculair, buccaal, rectaal of nasaal toe te dienen. Intraveneuze toediening van midazolam werkt sneller dan andere toedieningsvormen. Het aanbrengen van een intraveneuze toegangsweg zorgt voor tijdverlies waardoor intramusculaire, buccale, rectale of nasale toediening sneller een aanval coupeert indien men rekening houdt met het tijdverlies voor het aanbrengen van een infuusnaald. Hierdoor is midazolam 5 mg intraveneus de eerste optie indien er reeds een intraveneuze toegangsweg aanwezig is. Nasale toediening is helaas niet beschikbaar op de Belgische markt, en is bovendien beperkt houdbaar. Diazepam 10-20 mg rectaal is een alternatief indien midazolam niet beschikbaar is. Diazepam intraveneus of intramusculair is pijnlijk voor de patiënt. Voor de behandeling voor een convulsie tijdens de zwangerschap en bij alcoholonttrekking wordt er geen alternatief voorgesteld in de NHG-behandelrichtlijn.

NHG baseert zijn conclusies voornamelijk op de Cochrane review over de behandeling van convulsies. Uit dit artikel wordt midazolam intramusculair ook als eerste keus weerhouden. Indien er intraveneuze toegang is dan zijn zowel midazolam en lorazepam goede opties. Er is een niet-significante voorkeur voor midazolam, maar er kan geen definitief besluit getrokken worden hieromtrent. Lorazepam intraveneus is beter dan diazepam intraveneus voor het beëindigen van een aanval.

De NICE-richtlijn over convulsies vermeldt als eerste keus behandeling midazolam 10 mg buccaal of diazepam 10-20 mg rectaal bij de behandeling van convulsieve status epilepticus bij volwassenen. Als intraveneuze toegang aanwezig is en reanimatiefaciliteiten aanwezig zijn kan lorazepam intraveneus aan 0,1 mg/kg toegediend worden.

WOREL raadt ook aan om midazolam 10 mg intramusculair toe te dienen. Bij kinderen kan er gewerkt worden met diazepam via rectiole. Bij volwassenen kan dit ook als alternatief gebruikt worden aan een dosis van 0,2 mg/kg.

Uit alle studies die magnesiumsulfaat vergeleken met een ander geneesmiddel (fenytoine, diazepam en ‘lytic cocktail’) komt magnesiumsulfaat er als eerste keuze uit voor de behandeling van de eclampsie.

Risks of bias

De graad van evidentie van deze Best BET is best goed, hoewel het gebaseerd is op slechts vijf artikels en vier richtlijnen. De aangehaalde informatie uit de artikels is gebaseerd op systematic reviews, voornamelijk uitgevoerd door een Cochrane studiegroep aan de hand van een uniform protocol (met uitzondering van één artikel). Blindering kon in veel studies in de systematic reviews niet plaatsvinden omwille van ethische redenen, dit zorgt natuurlijk voor een risico op bias. Tevens vergelijkt de studie van Alshehri et al. verschillende medicatie met verschillende toedieningswijzen met elkaar (Midazolam IM met Diazepam IV). Naar de toekomst toe zouden er studies moeten uitgevoerd worden die hetzelfde geneesmiddel met verschillende toedieningswegen met elkaar vergelijken. De richtlijnen tonen eveneens weinig risico op bias. Deze vermelden echter weinig over de manier van het verkrijgen van de informatie, bijvoorbeeld of dit al dan niet op een systematische wijze gebeurt.

Heterogenicity: statistical and/or clinical:

De artikels zijn heterogeen aangezien ze elk op andere delen van de onderzoeksvraag betrekking hebben.
De richtlijnen zijn redelijk homogeen, ze hebben elk ongeveer dezelfde klinische conclusies.

Clinical bottom line:

Er zijn geen recente studies die het effect van zuurstof, glucose, vitamine B1 en vitamine B6 op de duur van een epileptische aanval onderzocht hebben. In de richtlijnen wordt wel aanbevolen om zuurstof toe te dienen bij respiratoir falen. Medicatietoediening is wel prioritair ten opzichte van zuurstoftoediening. In bepaalde richtlijnen wordt het ook aangeraden om vitamine B6 toe te dienen indien er aanwijzingen zijn voor alcoholmisbruik.

Bij de eerstelijnsbehandeling van status epilepticus heeft de intramusculaire of buccale toediening van 10 mg midazolam de voorkeur. Bij intraveneuze toegang heeft deze toegangsweg de voorkeur (midazolam 5 mg of lorazepam 4 mg). Indien niet beschikbaar is rectale diazepam in de thuissetting een valabel alternatief. Magnesiumsulfaat is de eerste keus voor de behandeling van eclampsie.

c. Finaal gebruikte artikels bij opstellen urgentieschema

Bij het opstellen van het urgentieschema werd gebruik gemaakt van vijf artikels en vier richtlijnen.
Het eerste artikel is van Prasad et al. van 2014. Hier wordt de effectiviteit en veiligheid van het gebruik van benzodiazepines en anticonvulsiva vergeleken in kader van een status epilepticus.
Een tweede artikel is van Alshehri et al. van 2017. Hier wordt de snelheid van couperen van een epileptische aanval bestudeerd bij een intraveneuze versus niet-intraveneuze toediening van een benzodiazepine.
Vervolgens werden er drie studies geïncludeerd van Duley et al. van 2010 waarbij magnesiumsulfaat wordt vergeleken met 'lytic cocktail', diazepam en fenytoïne bij een epileptisch insult in kader van eclampsie.
Tevens werd er gebruik gemaakt van de richtlijnen van NHG, NICE, SIGN en WOREL.
Een uitgebreide samenvatting hiervan kan u vinden in bijlage.

d. Literatuurstudie

I. Niet-medicamenteuze aanpak

De verschillende richtlijnen zijn het erover eens om bij aankomst bij de patiënt de vitale functies te controleren via de ABCDE-systematiek. Dit staat voor Airway, Breathing, Circulation, Disability (neurologische toestand) en exposure. Om de luchtweg vrij te maken mag de patiënt in stabiele zijligging geplaatst worden. Indien er sprake is van respiratoir falen kan er zuurstof voorzien worden. De NHG-behandelrichtlijn geeft echter aan dat het effect van zuurstoftoediening tijdens een convulsie niet goed onderzocht is. Daarom wordt er aangeraden om eerst noodmedicatie toe te dienen en de toediening van zuurstof te overwegen bij respiratoir falen. Best geeft men dan 100% O2 aan 10-15 l/min via een non-rebreathing masker of maakt men gebruik van kapbeademing, indien beschikbaar, bij een niet-zelfademende patiënt. (8) De richtlijn van de werkgroep Ebpracticenet (WOREL) raadt ook aan om zuurstof toe te dienen indien de patiënt ademhalingsmoeilijkheden heeft. (9)

Het aanleggen van een intraveneuze lijn wordt ook besproken door de verschillende richtlijnen. Hierbij wordt er vermeld dat dit vooral van nut kan zijn in rurale gebieden. De huisarts kan dan een intraveneuze lijn aanleggen terwijl men op de MUG wacht. Het is echter niet gemakkelijk om bij een patiënt met stuiptrekkingen een intraveneuze lijn aan te leggen en dit mag zeker niet ten nadele van medicatietoediening zijn. (9)

De richtlijn van WOREL raadt tevens ook aan om de MUG op te roepen indien de patiënt noodmedicatie krijgt, de convulsie niet stopt na 5 minuten, er een voorgeschiedenis is van status epilepticus en de patiënt hemodynamisch instabiel is. (9)

Het is ook belangrijk om de glycemie te controleren om een hypoglycemie uit te sluiten als mogelijke oorzaak van de convulsie. (8,9)

II. Medicamenteuze aanpak

- **De toediening glucose, vitamine B1 of vitamine B12**

De Nederlandse Vereniging voor Neurologie vermeldt als onderdeel van de ABCDE om bij vermoeden van alcoholisme en ondervoeding thiamine 250 mg intraveneus/intramusculair toe te dienen. Tevens wordt er aangeraden om glucose toe te dienen bij hypoglycemie. (10)

Verder zijn er de laatste tien jaar geen studies uitgevoerd die de toediening van glucose, vitamine B1 of vitamine B12 bij convulsies bestuderen.

- **Intraveneuze toediening versus niet-intraveneuze toediening**

Indien er geen intraveneuze toegang is, kan de toediening van niet-intraveneuze benzodiazepine significant sneller de aanval doen stoppen dan intraveneuze benzodiazepine. Dit omwille van het feit dat het verzekeren van de intraveneuze toegangsweg en intraveneus toedienen van de medicatie trager is dan de niet-intraveneuze route. Indien er een intraveneuze toegangsweg is, geniet deze toedieningswijze wel de voorkeur. De conclusie is dus dat een niet-intraveneuze toegangsweg de voorkeur krijgt indien er geen intraveneuze toegang beschikbaar is. (11)

- **Keuze medicatie**

De SIGN-richtlijn raadt aan om patiënten met een status epilepticus midazolam 10 mg buccaal of intranasaal toe te dienen als eerste keus. Indien dit niet aanwezig is, wordt lorazepam 4 mg intraveneus aangeraden. Diazepam 10 mg rectaal wordt aangeboden als derde keus. (12)

NHG adviseert om 10 mg midazolam intramusculair, buccaal, rectaal of nasaal toe te dienen. Indien er een intraveneuze toegangsweg aanwezig is, is midazolam 5 mg intraveneus echter superieur ten opzichte van niet-intraveneuze toediening. Intraveneuze toediening van midazolam werkt sneller dan niet-intraveneuze toedieningsvormen, maar dit weegt vaak niet op tegen het tijdverlies voor het aanbrengen van een infuusnaald. (8) Nasale toediening is helaas niet beschikbaar op de Belgische markt, maar kan wel magistraal bereid worden.

Het nadeel hiervan is dat het slechts houdbaar is voor zes maanden bij kamertemperatuur. (13) Diazepam 10-20 mg rectaal is een alternatief indien midazolam niet beschikbaar is. Diazepam intramusculair is pijnlijk voor de patiënt en wordt dus best vermeden.

NHG vermeldt tevens dat dit beleid ook van toepassing is op patiënten bij wie een aanval ontstaat door alcoholonttrekking en bij een convulsie tijdens de zwangerschap. (8) NHG baseert zijn conclusies voornamelijk op de Cochrane review over de behandeling van convulsies, uit dit artikel wordt midazolam intramusculair in de prehospitale setting ook als eerste keus weerhouden. Indien er intraveneuze toegang is dan zijn zowel midazolam als lorazepam goede opties. Er was een niet-significante voorkeur voor midazolam, maar er kon geen definitief besluit getrokken worden hieromtrent. Lorazepam intraveneus is beter dan diazepam intraveneus voor het beëindigen van een aanval. (14)

De NICE-richtlijn over convulsies vermeldt als eerste keus behandeling midazolam 10 mg buccaal of diazepam 10-20 mg rectaal bij de behandeling van convulsieve status epilepticus bij volwassenen. Als intraveneuze toegang aanwezig is en reanimatiefaciliteiten aanwezig zijn kan lorazepam intraveneus aan 0,1 mg/kg (meestal een bolus van 4 mg) toegediend worden. (15)

WOREL raadt ook aan om midazolam 10 mg intramusculair toe te dienen. Bij kinderen kan er gewerkt worden met diazepam via rectiole. Bij volwassenen kan diazepam ook als alternatief gebruikt worden aan 0,2mg/kg, echter dit heeft niet de voorkeur. (16)

De meeste richtlijnen zijn het erover eens dat er een tweede dosis toegediend kan worden na 10 tot 15 minuten indien de status epilepticus niet gecoupeerd wordt met de eerste dosis noodmedicatie. Midazolam en diazepam geven allebei ademhalingsdepressie, hiermee moet rekening gehouden worden indien men beslist om een tweede dosis toe te dienen.(8) De richtlijn van WOREL raadt aan om enkel een tweede dosis toe te dienen indien er na 10 minuten geen MUG gearriveerd is.(9) De SIGN-richtlijn vermeldt om enkel in een ziekenhuissetting een tweede dosis toe te dienen. (12)

Uit alle studies die magnesiumsulfaat vergeleken met een ander geneesmiddel (fenytoine, diazepam en ‘lytic cocktail’) komt magnesiumsulfaat er steeds als eerste keuze uit voor de behandeling van de eclampsie. (17)(18)(19)

e. Voorstel urgentieschema (voor feedbackmomenten)

Na het uitvoeren van het literatuuronderzoek werd er een eerste urgentieschema opgesteld.

In dit schema wordt er geen onderscheid meer gemaakt tussen gegeneraliseerde convulsieve status epilepticus en non-convulsieve status epilepticus. Bij vermoeden van een status epilepticus (convulsief of non-convulsief) luidt het advies om zo snel mogelijk een MUG-oproep te doen. Nadien dient de patiënt beoordeeld te worden volgens het ABCDE-principe, waarna er medicatie toegediend kan worden. Indien er geen intraveneuze lijn beschikbaar is heeft midazolam 10mg intramusculair de voorkeur.

Als alternatief wordt diazepam 20 mg rectaal aangeraden. Per orale toediening van midazolam werd in dit schema niet aangeraden omwille van de hoge aankoopprijs. Indien er wel een intraveneuze toegang beschikbaar is wordt lorazepam 4 mg of midazolam 5 mg aangeraden. Het toedienen van zuurstof wordt niet systematisch aangeraden, enkel bij respiratoir falen. Voor eclampsie wordt de toediening van magnesiumsulfaat 4g intraveneus over 5 tot 15 minuten aangeraden met daarna een infuus van 1g over 24 uur. (20)

f. Resultaten feedbackmomenten: tweede lijn

I. Niet-medicamenteuze aanpak

Algemeen is men tevreden over het nieuw opgestelde schema. Eerst dient men te zorgen voor een stabiele patiënt, nadien adviseren ze om zo snel mogelijk medicatie toe te dienen. Het advies van de drie groepen neurologen is hierin duidelijk: het belangrijkste is het couperen van de aanval met medicamenteus ingrijpen. Nadien kan overwogen worden om zuurstof toe te dienen als de patiënt tekens van respiratoir falen toont. Een glycemiebepaling is ook belangrijk gezien het een omkeerbare oorzaak is van een convulsie. Het is echter niet aangeraden om glucose toe te dienen zonder een glycemiebepaling.

Tevens raden zij aan om bij alle patiënten die noodmedicatie krijgen, ongeacht de specifieke situatie, de MUG op te roepen. Indien patiënten reeds gekend zijn met epilepsie is het belangrijk om te verwijzen naar de behandelend neuroloog of, indien gekend, de behandelend neuroloog te vermelden in de verwijsbrief. Om de overdracht van de eerste- naar de tweedelijn optimaal te laten verlopen, is het ook belangrijk te vermelden hoe lang de aanval duurt, welk type aanval men vermoedt (vb. tonisch clonisch, focaal,..) en dosis van de toegediende medicatie. Het is ook belangrijk te vermelden of het bewustzijn herstelt tussen twee aanvallen. Men dient zich er ook van te vergewissen dat er in de postictale fase ook een bewustzijnsdaling kan zijn, maar dat het belangrijk is om dan geen medicatie toe te dienen.

II. Medicamenteuze aanpak

De voorkeur van de neurologen in de prehospitale setting is het toedienen van midazolam intramusculair. Hiervoor zijn verschillende preparaten beschikbaar op de Belgische markt. Buccolam is een midazolamoplossing voor orale toediening. De prijs is momenteel €111,69 voor 4 ampullen. Midazolam voor intraveneus en intramusculair gebruik kost daarentegen €7 voor 10 ampullen. (21) Dit zou een reden kunnen zijn om de voorkeur te geven aan midazolam intramusculair. Echter vermeldden de neurologen dat de ampullen voor intraveneus en intramusculair gebruik ook voor orale toediening gebruikt kunnen worden en deze zijn dus een zeer goed alternatief.

Een mogelijke bezorgdheid die men vernam van andere artsen was het risico op ademhalingsdepressie in kader van midazolam toediening. Uit studies is echter gebleken dat de kans op ademhalingsdepressie laag is bij een eerste dosis midazolam. (22) Bovendien is een convulsie op zichzelf een situatie van ademhalingsdepressie en is couperen van de aanval dan van primordiaal belang. Midazolam ampullen met dosering 15 mg/3 ml zijn het meest adequaat. Men dient bij volwassenen boven de 50 kg dan 2 ml (oraal/im) toe, dit komt overeen met 10 mg. De orale toediening moet niet ingeslikt te worden, de medicatie wordt opgenomen via het wangslijmvlies.

Lorazepam is inderdaad een goed alternatief indien intraveneuze toegang aanwezig is, doch dient men ermee rekening te houden dat lorazepam gekoeld bewaard dient te worden. Lorazepam (14 uur) heeft echter wel een langere halfwaardetijd dan midazolam (2 uur) en dat heeft het voordeel dat de kans op herval kleiner is met lorazepam.

Bij eclampsie is magnesiumsulfaat de beste optie om toe te dienen. Dit is echter niet praktisch gezien het intraveneus toegediend moet worden. Tevens vermoeden ze dat de meeste huisartsen geen magnesiumsulfaat in de urgentietrousse hebben. Het is ook zo dat zwangere patiënten regelmatig opgevolgd worden door gynaecologen, waardoor de kans dat een eclamptisch insult zich zou voordoen in de eerste lijn erg klein is. Over de toediening van een benzodiazepine aan een zwangere zijn de neurologen het niet eens, de ene groep is er voorstander van, de andere opteert toch eerder om te wachten op de MUG.

De belangrijkste wijziging in het urgentieschema na de presentaties aan de neurologen is dat midazolam ook per os toegediend kan worden. De initiële betwisting over de hogere aankoopprijs valt weg nadat blijkt dat de intramusculaire ampullen ook per oraal gebruikt kunnen worden.

g. Resultaten feedbackmomenten: eerste lijn

I. Niet-medicamenteuze aanpak

Over het algemeen zijn de huisartsen zeer tevreden over het nieuwe schema. Ze zien nog maar zelden convulsies, maar vinden het schema wel handig als het zich zou presenteren. Ze vermoeden dat dit voornamelijk in de palliatieve setting en in woonzorgcentra nuttig zal zijn.

Zuurstoftoediening lijkt voor hen weinig toepasbaar, aangezien de gemiddelde huisarts dit niet ter beschikking heeft. In de wachtpost is dit wel aanwezig. De huisartsen vragen zich af hoeveel l/min dit moet zijn. Hierover zijn geen recente studies. In de richtlijnen wordt er vermeld dat er zuurstof aan 10-15 l/min kan gegeven worden.

II. Medicamenteuze aanpak

Midazolam lijkt hen een elegantere behandeling dan een rectale toediening van diazepam. Ze merken wel op dat midazolam vetoplosbaar is en bijgevolg traag wordt opgenomen bij intramusculaire toediening. De vraag luidt of er enige nut is van midazolam subcutaan toe te dienen. Verder vroeg men zich af of midazolam intramusculair sneller werkt dan diazepam rectaal. Uit de NHG-richtlijn blijkt dat midazolam intramusculair werkt binnen één tot vijf minuten. Diazepam rectaal werkt daarentegen slecht binnen vijf tot tien minuten.(8) Men vroeg naar de nasale toediening van midazolam, maar dit is tot op heden niet verkrijgbaar in België zoals hierboven beschreven.

Er is geen enkele huisarts uit de ondervraagden die ooit een convulsie bij eclampsie heeft gezien en ze hebben dan ook geen magnesiumsulfaat bij. Er werd eveneens vermeld dat dit vaak flushing geeft bij de patiënt en dit dus heel traag toegediend moet worden, waarbij best de ampullen opgelost worden in een infuuszak.

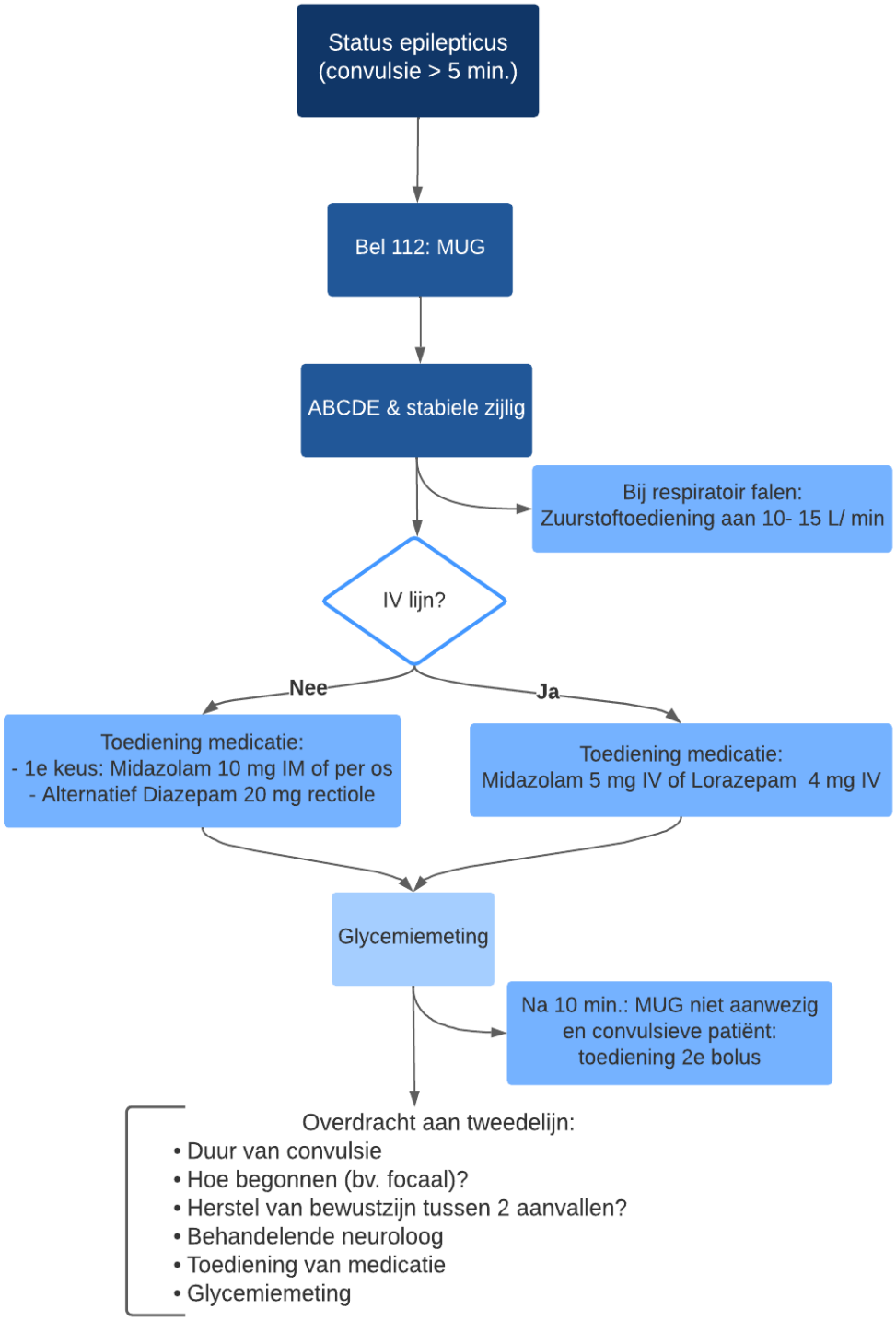
h. Finaal urgentieschema

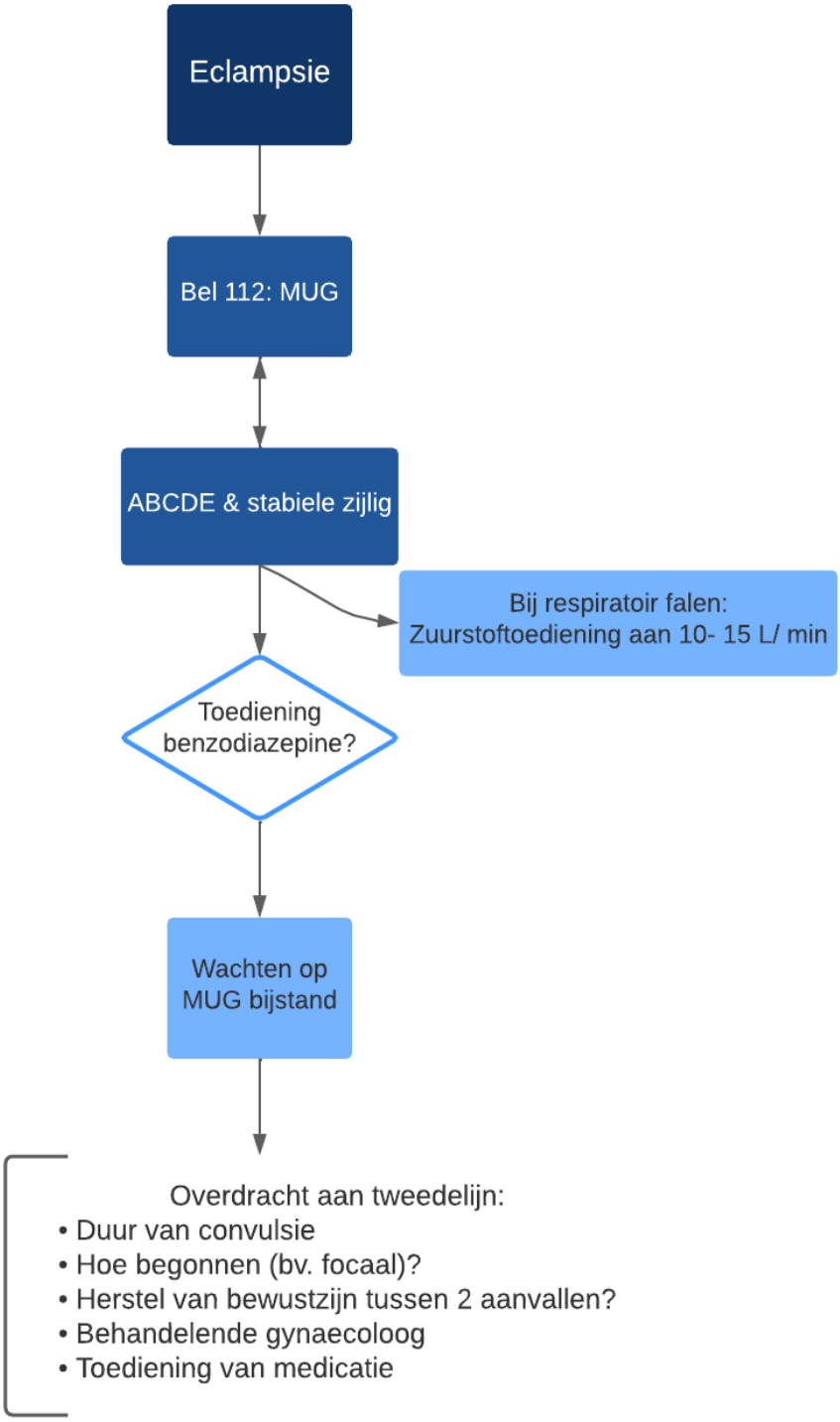
De feedback die verkregen werd via de neurologen en huisartsen stemde grotendeels overeen met literatuur en gaf voornamelijk nog enkele puntjes om te optimaliseren. Hoewel er geen duidelijke conclusie getrokken kon worden uit de literatuur wat betreft glycemiemeting, is dit voor neurologen wel een belangrijk punt als er tijd en ruimte voor is. Dit leek haalbaar indien de MUG nog niet ter plaatse is en werd dus toegevoegd aan het schema. Zuurstoftoediening is aangewezen bij respiratoir falen en indien zuurstof aanwezig.

De mogelijkheid om intraveneuze ampullen midazolam buccaal toe te dienen, is ook een goede en voornamelijk financieel belangrijke tip. De overdracht naar de tweede lijn werd nagevraagd en ook ter aanvulling genoteerd in het finale schema.

Eclampsie komt in de dagelijkse praktijk zelden of nooit voor in de eerste lijn, aangezien pre-eclampsie vroeg wordt opgepikt en wordt verwezen naar de tweede lijn aldus de geraadpleegde huisartsen.

Magnesiumsulfaat heeft geen plaats in de eerste lijn volgens de experts. Dit wordt daarom dus uit het finale schema gehaald. De MUG-oproep blijft bij eclampsie de eerste en belangrijkste stap. Benzodiazepinetoediening is nog een punt ter discussie, het komt niet naar voren als valabel alternatief voor magnesiumsulfaat. Sommige neurologen zien dit als alternatief, anderen vinden dit geen goed alternatief. Aangezien er geen duidelijke overeenstemming is en de literatuur het niet oppert, werd dit met een vraagteken vermeld in het finale schema.


Status epilepticus
(convulsie > 5 min.)
Bel 112: MUG
ABCDE & stabiele zijlig
Bij respiratoir falen:
Zuurstoftoediening aan 10- 15 L/ min
IV lijn?
Nee
Ja
Toediening medicatie:
- 1e keus: Midazolam 10 mg IM of per os
- Alternatief Diazepam 20 mg rectiole
Toediening medicatie:
Midazolam 5 mg IV of Lorazepam 4 mg IV
Glycemiemeting
Na 10 min.: MUG niet aanwezig
en convulsieve patiënt:
toediening 2e bolus
Overdracht aan tweedelijn:
• Duur van convulsie
• Hoe begonnen (bv. focaal)?
• Herstel van bewustzijn tussen 2 aanvallen?
• Behandelende neuroloog
• Toediening van medicatie
• Glycemiemeting



Addendum: Magnesiumsulfaat 4 g intraveneus is beste behandeling voor eclampsie, doch lijkt niet haalbaar in de praktijk. Benzodiazepine-toediening is nog ter discussie.

4. Discussie

De sterkte van deze studie is dat er aan de hand van een literatuurstudie en expert opinion een vernieuwd urgentieschema werd opgesteld. Het literatuuronderzoek werd uitgevoerd door twee onafhankelijke onderzoekers waardoor er confirmation bias vermeden werd. Een nadeel is dat de resultaten gebaseerd zijn op slechts vijf artikels en vier richtlijnen. Er werd gezocht naar systematic reviews en meta-analyses waardoor de graad van evidentie van de artikels hoog is. In vele studies kon er geen blindering plaatsvinden omwille van ethische redenen. De gebruikte richtlijnen hebben volgens het AGREE-instrument een goede kwaliteit.

Gezien de theorie niet altijd toepasbaar is in de praktijk werden er verschillende feedbackmomenten georganiseerd met neurologen en huisartsen. Het protocol werd initieel voorgesteld aan de tweede lijn in verschillende regio's van Vlaanderen. Op die manier werd het beleid van convulsies bij volwassenen van de eerste lijn bijgestuurd en goedgekeurd door verschillende neurologen. Tijdens de twee feedbackmomenten voor huisartsen werd de haalbaarheid van het urgentieschema in de praktijk bevestigd. Dit wil zeggen dat het nieuw schema zowel theoretisch correct als praktisch haalbaar is. De feedbackmomenten gebeurden twee keer live en drie keer online omwille van ovid-19-maatregelen. Tijdens de live sessies was er telkens veel input van de verschillende artsen, terwijl de online sessie moeizamer waren op vlak van feedback.

Een ander minpunt van het literatuuronderzoek is dat er geen studies gevonden werden over de toediening van zuurstof, glucose, vitamine B1 en vitamine B6. Dit kan mogelijks verklaard worden gezien er enkel artikels geïncludeerd werden van de laatste tien jaar. Het advies betreffende zuurstoftoediening en glycemiemeting is dus gebaseerd op de richtlijnen en de feedback van de experten.

5. Besluit

Iedere patiënt die in de eerste lijn gezien wordt met een epileptisch insult dient benaderd te worden volgens het ABCDE-principe. Het advies luidt om bij alle patiënten die noodmedicatie krijgen de MUG op te roepen. Bij respiratoire falen kan er, indien beschikbaar, 100% O2 toegediend worden met een non-rebreathing masker aan 10-15l/min. Glycemiemeting is aangeraden na medicatietoediening en indien er tijd voor is.

Als eerstelijnsbehandeling van status epilepticus heeft intramusculaire of buccale toediening van 10 mg midazolam de voorkeur. Bij intraveneuze toegang heeft deze toegangsweg de voorkeur. Midazolam 5 mg en lorazepam 4 mg zijn hiervoor goede opties. Men dient er wel rekening mee te houden dat lorazepam gekoeld bewaard moet worden. Indien beide niet beschikbaar zijn, is diazepam rectaal in de thuissetting een alternatief.

Indien de aanval tien minuten na een eerste dosis noodmedicatie niet gecoupeerd kan worden is het aangeraden om een tweede dosis toe te dienen indien er nog geen MUG gearriveerd is.

Magnesiumsulfaat is de eerste keus voor de behandeling van eclampsie, echter gezien de lage beschikbaarheid van magnesiumsulfaat in de eerste lijn en lage prevalentie van een eclamptisch insult in de eerste lijn, is het advies vooral om de MUG op te roepen. Benziodiazepinetoediening in deze setting staat nog ter discussie.

Om de overdracht van de eerste lijn naar de tweede lijn goed te laten verlopen is het belangrijk de behandelende neuroloog of gynaecoloog, duur en type van de aanval, glycemie en dosis van de medicatie te vermelden.

6. Referenties

1. Colliers A, Remmen R, Streffer M-L, Michiels B, Bartholomeeusen S, Monsieurs KG, et al. Implementation of a general practitioner cooperative adjacent to the emergency department of a hospital increases the caseload for the GPC but not for the emergency department. Acta Clin Belg. 2017 Jan 2;72(1).
2. Hauser WA, Beghi E. First seizure definitions and worldwide incidence and mortality. Epilepsia. 2008 Jan 2;49.
3. Steven C Schachter M. Evaluation and management of the first seizure in adults. UpToDate. 2021;
4. Eissa Ibrahim AlEissa MMCN and EKSHSA. First Adult Seizure. 2017.
5. Brophy GM, Bell R, Claassen J, Alldredge B, Bleck TP, Glauser T, et al. Guidelines for the Evaluation and Management of Status Epilepticus. Neurocrit Care. 2012 Aug 24;17(1).
6. WHO recommendations for prevention and treatment of preeclampsia and eclampsia . WHO. 2013.
7. Epilepsie bij volwassenen. gezondheidswetenschap. 2020.
8. NHG-behandelrichtlijn J d. JMB en CH. Geneesmiddelen en zuurstof in spoedeisende situaties. The Netherlands ; 2020.
9. Cloetens H, Laermans J, Borra V, Calle P, De Paepe P, De Sutter A, et al. Richtlijnen voor de behandeling van urgente aandoeningen in de eerste lijn (inhoud urgentietrousse) (deel 1) Herziening.
10. Richtlijnen voor diagnostiek en behandeling [Internet]. The Netherlands ; 2020 [cited 2021 May 29]. Available from: https://epilepsie.neurologie.nl/cmssite7/index.php
11. Alshehri A, Abulaban A, Bokhari R, Kojan S, Alsalamah M, Ferwana M, et al. Intravenous Versus Nonintravenous Benzodiazepines for the Cessation of Seizures: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Acad Emerg Med. 2017 Jul;24(7).
12. SIGN 143 • Diagnosis and management of epilepsy in adults A national clinical guideline [Internet]. 2015. Available from: www.sign.ac.uk/pdf/sign50eqia.pdf.
13. Magis Pharma [Internet]. Magis Pharma. 2013. Available from: https://magis-pharma.be/nl/vraag/graag-een-bereidingsvoorschrift-voor-midazolam-nasale-toediening
14. Prasad M, Krishnan PR, Sequeira R, Al-Roomi K. Anticonvulsant therapy for status epilepticus. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Sep 10;
15. NICE. Epilepsies: diagnosis and management Clinical guideline [Internet]. 2012. Available from: www.nice.org.uk/guidance/cg137

16. Cloetens H, Laermans J, Borra V, Calle P, De Paepe P, De Sutter A, et al. Richtlijnen voor de behandeling van urgente aandoeningen in de eerste lijn (inhoud urgentietrousse) (deel 1) Herziening. 2020.
17. Duley L, Gülmezoglu AM, Chou D. Magnesium sulphate versus lytic cocktail for eclampsia. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Sep 8;
18. Duley L, Henderson-Smart DJ, Walker GJ, Chou D. Magnesium sulphate versus diazepam for eclampsia. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Dec 8;
19. Duley L, Henderson-Smart DJ, Chou D. Magnesium sulphate versus phenytoin for eclampsia. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Oct 6;
20. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. NICE. 2019.
21. BCFI.
22. McIntyre J, Robertson S, Norris E, Appleton R, Whitehouse WP, Phillips B, et al. Safety and efficacy of buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment of seizures in children: a randomised controlled trial. Lancet. 2005 Jul;366(9481).

7. Bijlagen

a. Gunstig advies EC (OBC via SCONE)

Urgentieschema's voor huisartsen: convulsies bij volwassenen

Dossiernr.:	MP016926	
[[[Stage/Masterproef/Keuzevak]]]:	Masterproef I HAIO, 2019-2022	
Faculteit/opleiding:	Faculteit Geneeskunde - Master in de huisartsgeneeskunde	
Studiefase:	eerste fase	
Academiejaar:	2020-2021	
Korte omschrijving / abstract:		
Opmerkingen / praktische informatie:		
Key publication:		
Gewenste taal van communicatie:	nl	
[[[Stagemeester/Promotor/Docent]]]:	Prof Bert Aertgeerts (u0002409)	
Copromotor:	Prof Dr Jan Verbakel (u0042064)	Dr Nicolas Delvaux (u0099109)
Organisatie:	KU Leuven	
Dienst:	Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde	
Discipline:	Masterproef	
Extra groepsleden:	Tugba Karkide tugba.karkide@student.kuleuven.be r0672131 Charise Karremans charise.karremans@student.kuleuven.be r0661200	

De verstrekte informatie toont aan dat het onderzoek in het kader van de masterproef een zuivere literatuurstudie betreft en dat er op geen enkele wijze gebruik wordt gemaakt van proefdieren, proefpersonen of menselijk lichaamsmateriaal.

Dit type onderzoek vereist geen goedkeuring van een gemachtigde commissie voor medische ethiek.

Onder voorbehoud van de volledigheid en correctheid van de door u verstrekte gegevens, krijgt u hierbij het akkoord om het onderzoek in het kader van de masterproef te starten. Deze mail dient als bewijs van goedkeuring mocht u uw onderzoek wensen te publiceren.

Wij willen u erop attent maken dat u zelf verantwoordelijk blijft voor uw onderzoek. Bovendien doet elke wijziging aan de door u verstrekte gegevens omtrent de onderzoeksopzet deze goedkeuring vervallen. U dient in dat geval een amendement te maken aan uw huidig dossier.

b. Zoektermen

MeSH termen Pubmed

Search 1: (seizure[MeSH Terms]) OR seizur* OR epilep* OR convul* AND (benzodiazepine[MeSH Terms]) OR benzodiaz* AND 'seizure duration'

Search 2: (seizures[MeSH Terms]) OR seizur* OR epilep* OR convul* AND (anticonvulsants[MeSH Terms] OR anticonvul* OR antiepilep* OR 'anticonvulsive agent' AND 'seizure duration'

Search 3: (seizures[MeSH Terms]) OR seizur* OR epilep* OR convul* AND (anesthetics[MeSH Terms]) OR anesthetic* OR ('anesthetic drug')) AND ('seizure duration')

Search 4: (seizures[MeSH Terms]) OR seizur* OR epilep* OR convul* AND (glucose[MeSH Terms]) OR gluc* AND ('seizure duration')

Search 5: (seizures[MeSH Terms]) OR seizur* epilep* OR convul* AND (oxygen [MeSH Terms]) OR oxyg* AND 'seizure duration'

Search 6: (seizures[MeSH Terms]) OR seizur* OR epilep* OR convul* AND (magnesium sulfate [MeSH Terms]) OR "magnesium sulp*" AND ('seizure duration')

Search 7: (seizures[MeSH Terms]) OR seizur* OR epilep* OR convul* AND (thiamine[MeSH Terms]) OR ('vitamin B1') AND 'seizure duration'

Search 8: (seizures[MeSH Terms]) OR seizur* OR epilep* OR convul* AND (pyridoxine[MeSH Terms]) OR 'vitamin B6' AND 'seizure duration'

Emtree termen Embase

Search 1: (('seizure'/exp OR convul* OR seizur* OR epilep*) AND 'benzodiazepine'/exp OR benzodiaz*) AND 'seizure duration'

Search 2: (('seizure'/exp OR epilep* OR convul* OR seizur*) AND 'anticonvulsive agent'/exp OR antiepilep* OR anticonvul*) AND 'seizure duration'

Search 3: ('seizure'/exp OR convul* OR epilep* OR seizur*) AND 'anesthetic agent'/exp AND 'seizure duration' NOT 'electroconvulsive therapy'

Search 4: (('seizure'/exp OR convul* OR epilep* OR seizur*) AND 'glucose'/exp OR gluc*) AND 'seizure duration'

Search 5: (('seizure'/exp OR convul* OR epilep* OR seizur*) AND 'oxygen'/exp OR oxyg*) AND 'seizure duration'

Search 6: (('seizure'/exp OR convul* OR epilep* OR seizur*) AND 'magnesium sulfate'/exp OR 'magnesium sulp*') AND 'seizure duration'

Search 7: (('seizure'/exp OR convulsion OR epilepsy) AND 'thiamine'/exp OR 'vitamin b1') AND 'seizure duration'

Search 8: (('seizure'/exp OR convul* OR epilep* OR seizur*) AND 'pyridoxine'/exp OR 'vitamin b6') AND 'seizure duration'

Cochrane Library
Search 1: ([mh seizure] OR epilep* OR convul* OR seizur*) AND ([mh benzodiazepine] OR benzodiaz*) AND 'seizure duration'

Search 2 : ([mh seizure] OR epilep* OR convul* OR seizur*) AND ([mh anticonvulsants] OR anticonvul* OR antiepilep* OR 'anticonvulsive agent') AND seizure duration

Search 3: ([mh seizure] OR epilep* OR convul* OR seizur*) AND [mh anesthetics] AND 'seizure duration'

Search 4: ([mh seizure] OR epilep* OR convul* OR seizur*) AND ([mh glucose] OR gluc*) AND 'seizure duration'

Search 5: ([mh seizure] OR epilep* OR convul* OR seizur*) AND oxyg* AND seizure duration

Search 6: ([mh seizure] OR epilep* OR convul* OR seizur*) AND ([mh magnesium sulfate] OR magnesium sulp*) AND 'seizure duration

Search 7: ([mh seizure] OR epilep* OR convul* OR seizur*) AND [mh thiamine] OR 'vitamin B1] AND seizure duration

Search 8: ([mh seizure] OR epilep* OR convul* OR seizur*) AND [mh pyridoxine] OR 'vitamin B6' AND seizure duration

c. Tables of evidence

Author, date and country	Study type	Main risks of bias	Patient characteristics	Intervention / Index test/ Exposure	Comparator	Outcome	Key results: RR, AR, NNT, sens/spec, LR+/LR-, HR/OR, other
Alshehri A, Abulaban A, Bokhari R, Kojan S, Alsalamah M., Hassan M. 2017 Saoudi-Arabië	Systematic review and meta-analyse	1 artikel niet geblindeerd en niet gerandomiseerd	10 artikels met een pediatrische populatie en 1 artikel met een volwassen populatie die bij aankomst op spoedgevallen stuipen of die langer dan 10 minuten stuipen	Niet-iv benzodia-zepines	IV benzodiazepines	Snelheid van couperen van een epileptische aanval	Niet-IV benzodiazepines vs IV benzodiazepines voor therapie falen (niet-couperen van een aanval) OR = 0.76; 95% CI [0.55-1.05]
Duley L, David J Henderson-Smart, Doris Chou. 2010 UK	Systematic review	Geen blindering in de studies geïncludeerd in de review	Gerandomiseerde trials die magnesium sulfaat (intraveneus of intramusculair) vergelijken met fenytoïne bij vrouwen met een klinische diagnose van eclampsie.	Magne-sium Sulfaat	Fenytoïne	Maternale dood Herhaling van aanvallen	Minder maternale dood (3 studies; 847 vrouwen; RR 0,5, CI 95% [0,24-1,05]) in vergelijking met fenytoïne Minder herhaling van aanvallen(6 studies, 972 vrouwen; RR 0.34, 95% CI [0.24 -0.49]) in vergelijking met fenytoïne
Duley L, David J Henderson-Smart, Godfrey JA Walker, Doris Chou. 2010 UK	Systematic review	Geen blindering in de studies geïncludeerd in de review	Gerandomiseerde trials die magnesium sulfaat (intraveneus of intramusculair) vergelijken met diazepam bij vrouwen met een klinische diagnose van eclampsie.	Magne-sium Sulfaat	Diazepam	Maternale dood Herhaling van aanvallen	Minder maternale dood (7 studies;1396 vrouwen; RR 0.59, 95% CI [0.38-0.92]) in vergelijking met diazepam. Minder herhaling van de aanvallen (7 studies;1390 vrouwen; RR 0.43, 95% CI [0.33-0.55]) in vergelijking tot diazepam

Duley L, David J Henderson-Smart, Godfrey JA Walker, Doris Chou. 2010 UK	Systematic review	Kleine populatie	Gerandomiseerde trials die magnesium sulfaat (intraveneus of intramusculair) vergelijken met lytic cocktail bij vrouwen met een klinische diagnose van eclampsie.	Magne-sium sulfaat	Lytic cocktail	Maternale dood Herhaling van aanvallen, morbiditeit Sterfte van de baby	Minder maternale dood (RR 0.14; 95% CI [0.03-0.59]; 3 studies, 397 vrouwen) in vergelijking met lytic cocktail Minder herhaling van aanvallen (RR 0.06, 95% CI [0.03-0.12]; 3 studies, 397 vrouwen)in vergelijking tot lytic cocktail Minder ademhalingsdepressie (RR 0.12, 95% CI 0.02 to 0.91; 2 studies, 198 vrouwen) in vergelijking tot lytic cocktail Minder coma (RR 0.04, 95% CI 0.00 to 0.74; 1 studie, 108 vrouwen) in vergelijking tot lytic cocktail Minder pneumonie (RR 0.20, 95% CI 0.06 to 0.67; 2 studies, 307 vrouwen) in vergelijking tot lyctic cocktail Geen verschil in sterfte baby (RR 0.35, 95% CI [0.05-2.38], 2 studies, 177 baby's).
Prasad M., Krishan P., Sequeira R., Al-Roomi. 2014 India UK	Systematic review	6 studies geïncludeerd zonder blindering Twijfelachtige randomisatie in 9 studies.	11 artikels: - 5 premonitory SE - 1 established SE - 1 refractaire SE - 2 mixed SE - 2 geen vermelding Leeftijd: -7 studies alleen volwassenen - 4 studies alleen kinderen Type SE: - 4 van gegeneraliseerde tonisch-clonische SE - 4 gemengd SE - 4 geen vermelding	Anticonvul-siva	Een ander anticonvulsiva of Placebo	Risico op het niet-couperen en risico op blijvende status epilepticus die een ander geneesmiddel of algemeen anesthecticum nodig heeft.	IV diazepam vs placebo voor het risico op niet-couperen van status epilepticus RR 0.73, 95%; CI [0.57-0.92] IV lorazepam vs placebo voor het risico op niet-couperen van status epilepticus RR 0.52, 95% CI [0.38-0.71] IV lorazepam vs IV diazepam risico op niet couperen van status epilepticus RR 0.64, 95% CI [0.45-0.90] IV lorazepam vs IV fenytoïne voor het risico op niet-couperen van status epilepticus RR 0.62, 95% CI [0.45-0.86] Diazepam gel vs placebo gel voor het risico op niet-couperen van status epilepticus RR 0.43 95% CI [0.30-0.62] Midazolam IM vs IV lorazepam voor aanvalscontrole RR 1.16, 95% CI [1.06-1.27] IV valproaat VS IV phenytoïn risico op niet-couperen van status epilepticus RR 0.75, 95% CI [0.28-2.00]

Title	Author, date and country	Study type	Evidence level
Geneesmiddelen en zuurstof in spoedeisende situaties	NHG-behandelrichtlijn, J.de Jong, M. Bouma en C. Hooymans 2020 Nederland	Richtlijn Gebaseerd op de 'Richtlijn Epilepsie' van de nederlandse vereniging van neurologie 2017 en de Cochrane review van M.Prasad et al.	Agree-checklist:72,22%; 75%; 76%; 100%; 33,33%; 100%
Epilepsies: diagnosis and management	National Institute for Health and Care Excellence 2012 Verenigd Koninkrijk	Richtlijn	Agree-checklist:100%; 87,5%; 76,19%; 66,67%; 33,33%; 100%
Diagnosis and management of epilepsy in adults	Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2018 Schotland, Verenigd Koninkrijk	Richtlijn	Agree-checklist:100%; 79,17%; 90,48%; 100%; 50%; 100%
Richtlijnen voor de behandeling van urgente aandoeningen in de eerste lijn	Ebpracticenet, H. Cloetens, J. Laermans, V. Borra, P. Calle 2020 België	Richtlijn	

d. Eerste versie urgentieschema

Eerste versie urgentieschema voor presentatie aan neurologen

1. Aanpak status epilepticus

- Geef zuurstof 10-15 L/min via masker indien respiratoir falen en indien beschikbaar.
- Geef midazolam 10 mg im
    - Indien IV toegang: voorkeur (midazolam 5 mg of lorazepam 4 mg)
    - Alternatief: diazepam 10-20 mg rectaal indien midazolam niet beschikbaar.
- Verwijzing spoed

2. Aanpak eclampsie
    - Toediening magnesiumsulfaat
        - Oplaaddosis 4g IV over 5-15 minuten (daarna infuus 1g/u over 24 uur)
    - Verwijzing spoed

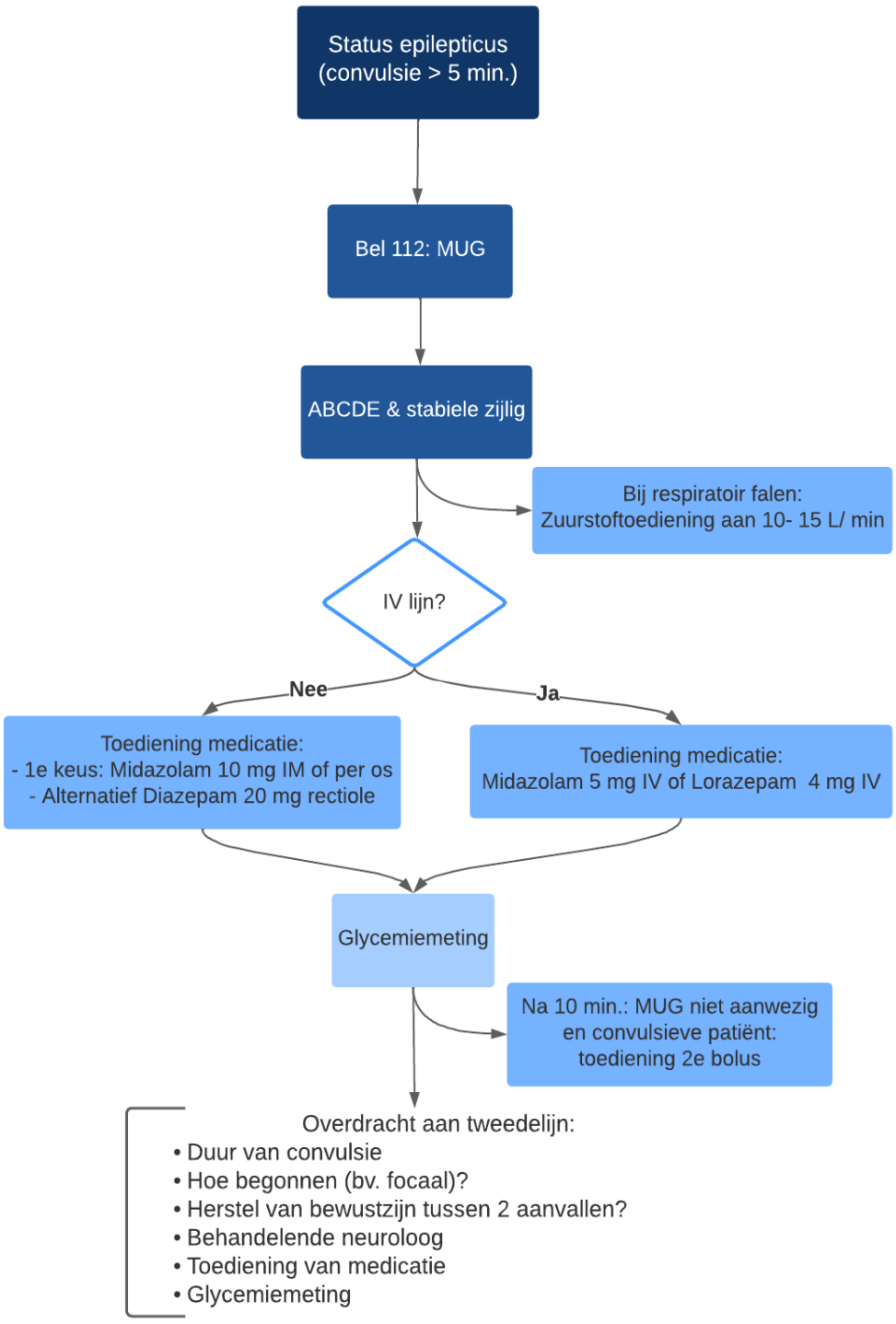
Tweede versie urgentieschema na presentatie aan neurologen

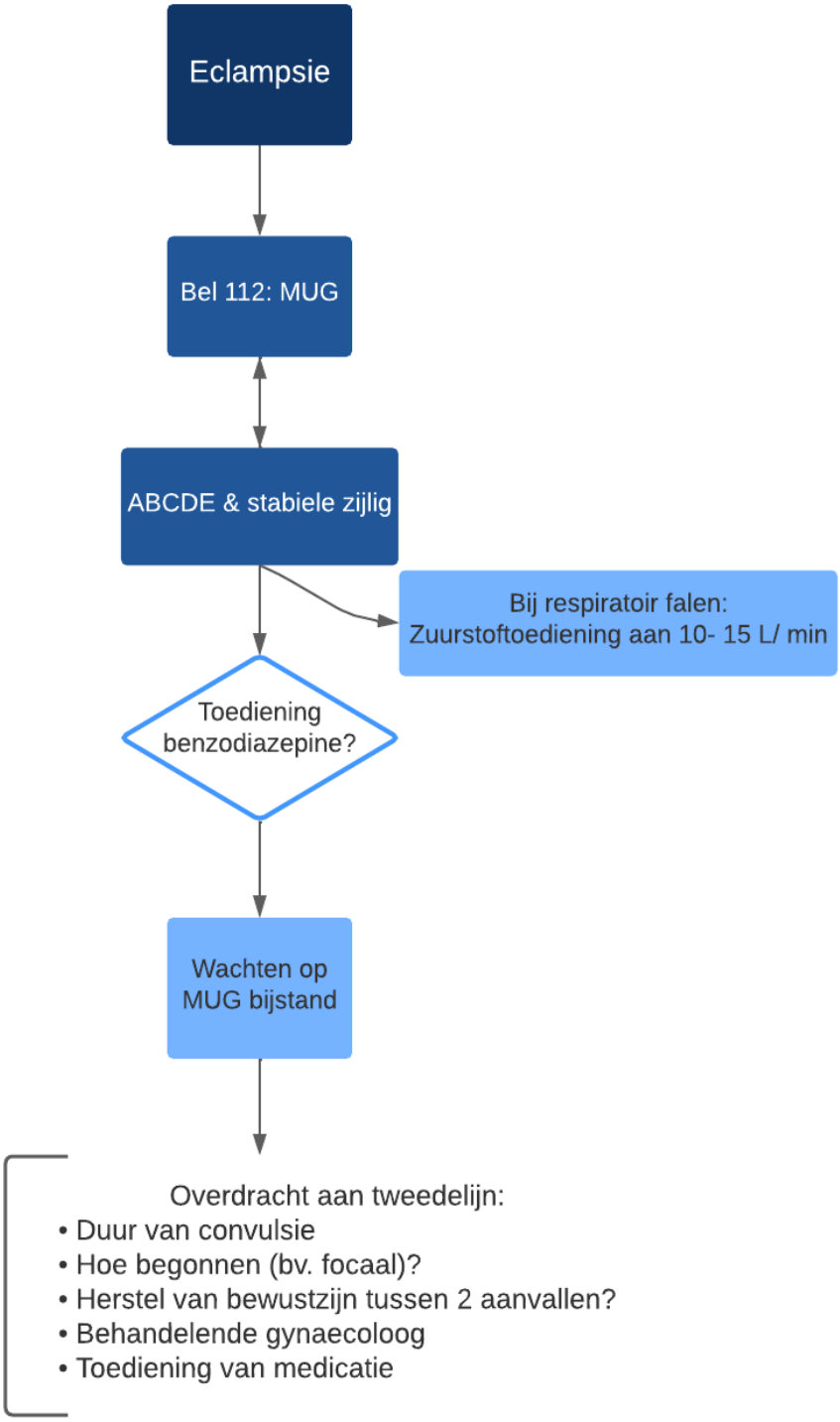
1. Aanpak status epilepticus

- Geef zuurstof 10-15 L/min via masker indien respiratoir falen en indien beschikbaar.
- Geef Midazolam 10 mg im of po
    - Indien IV toegang: voorkeur (midazolam 5 mg of lorazepam 4 mg)
    - Alternatief: diazepam 10-20 mg rectaal indien midazolam niet beschikbaar.
- Controle glycemie
- Verwijzing spoed

2. Aanpak eclampsie
    - Toediening magnesiumsulfaat indien beschikbaar
        - Oplaaddosis 4g IV over 5-15 minuten (daarna Infuus 1g/u over 24 uur)
    - Verwijzing spoed

e. Finale versie urgentieschema

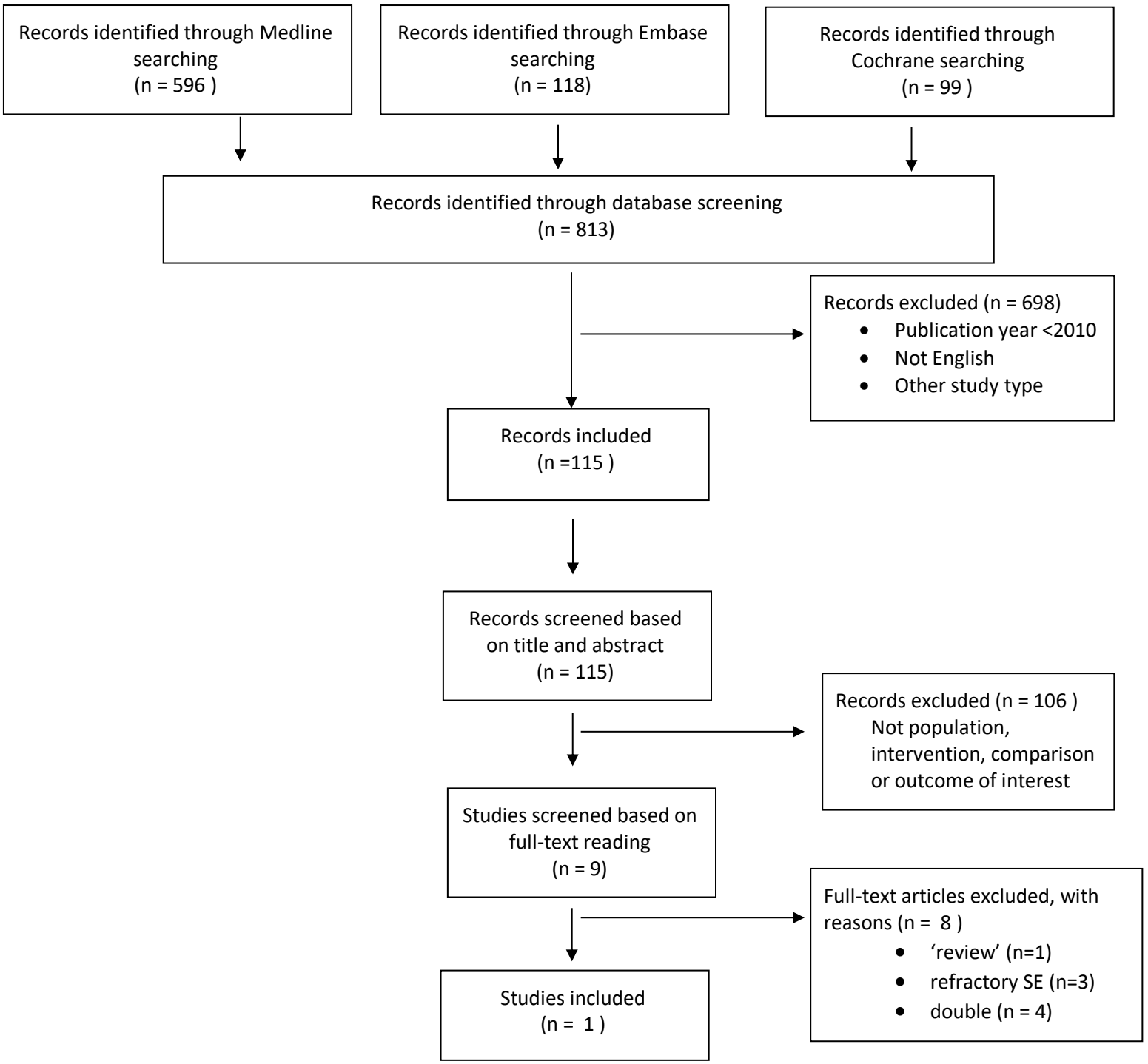




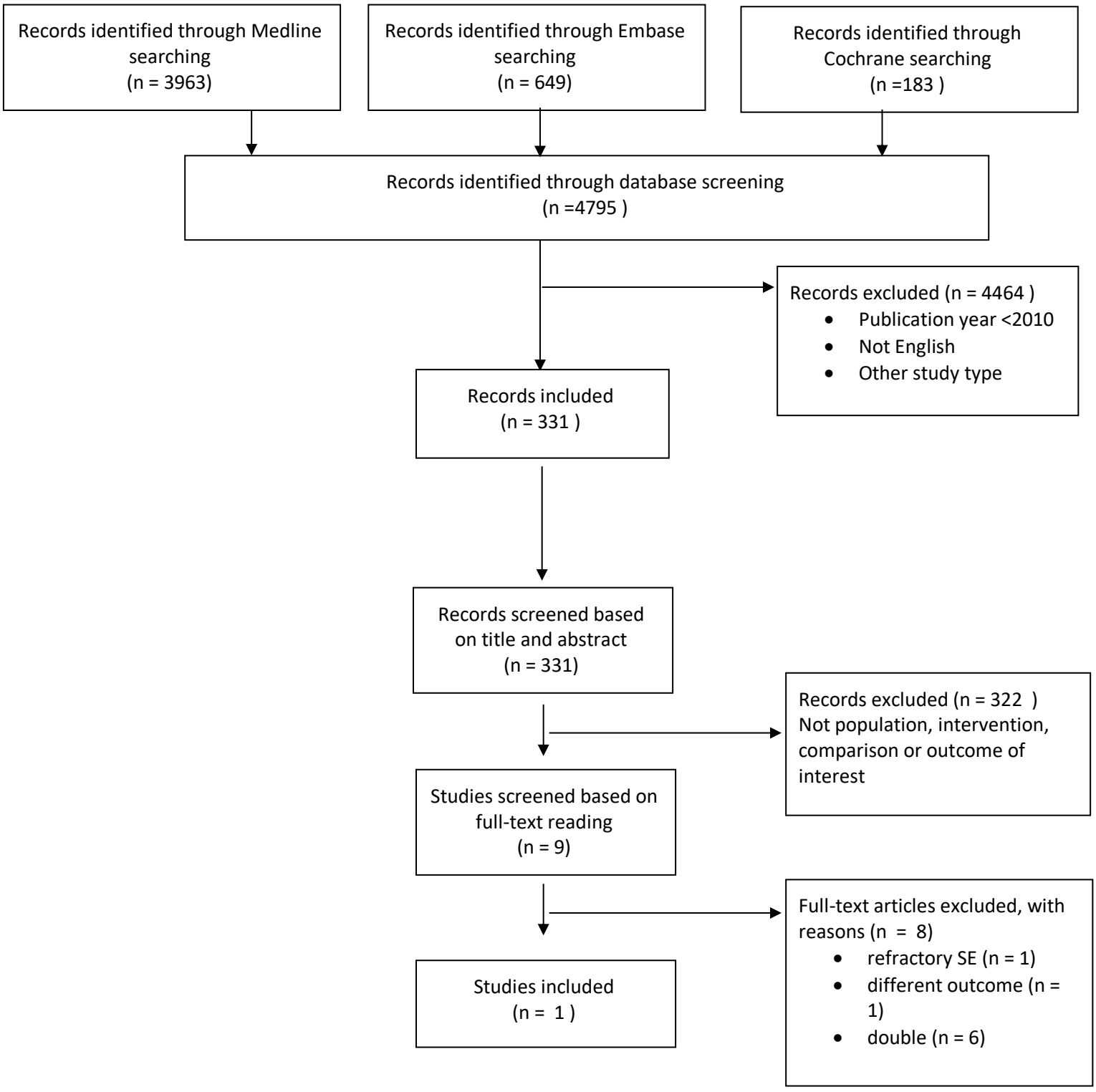
Addendum: Magnesiumsulfaat 4 g intraveneus is beste behandeling voor eclampsie, doch lijkt niet haalbaar in de praktijk. Benzodiazepine-toediening is nog ter discussie.

f. Figuren en tabellen

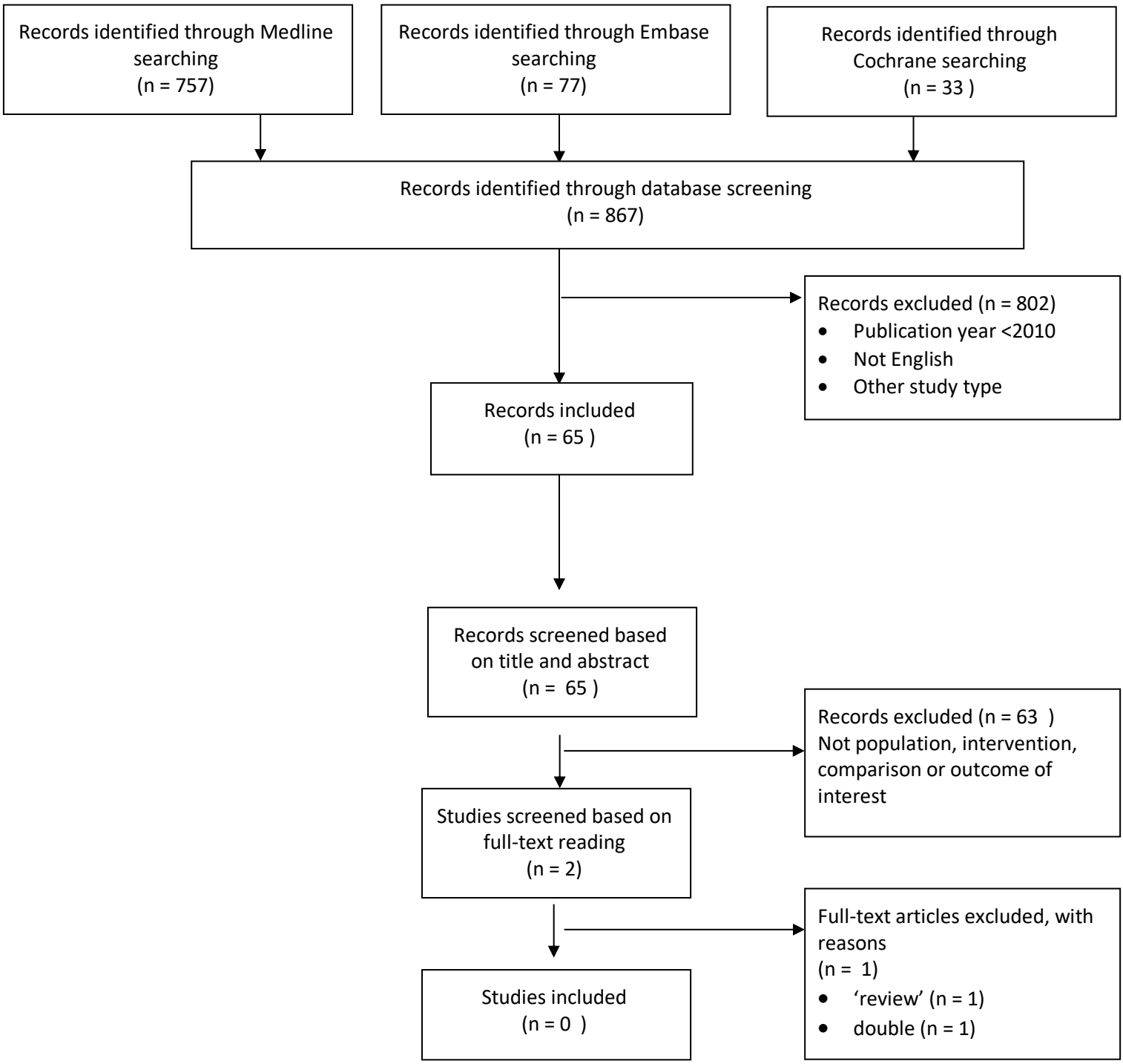
Figuur 1. PRISMA benzodiazepines



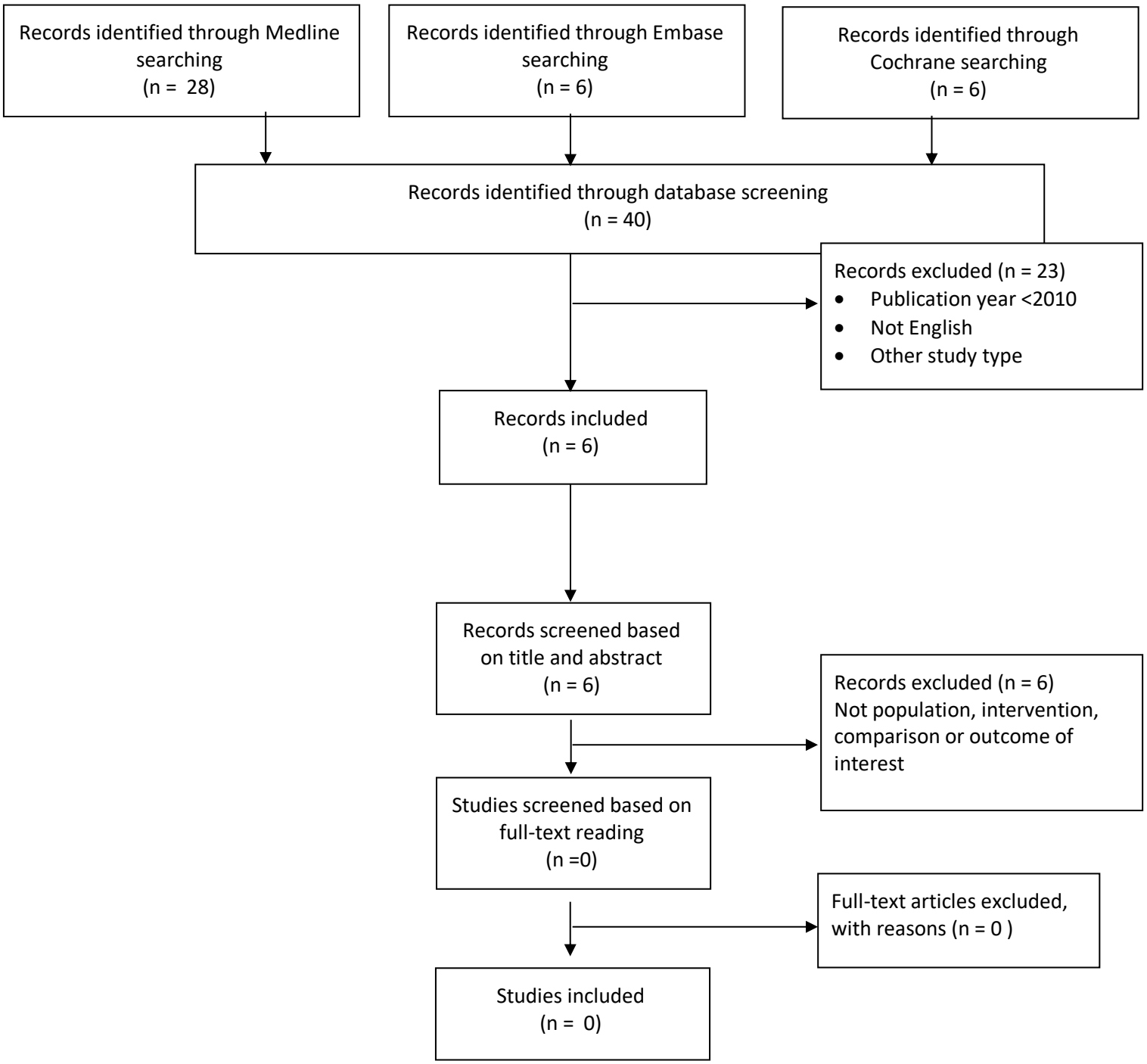
Figuur 2: PRISMA anticonvulsiva



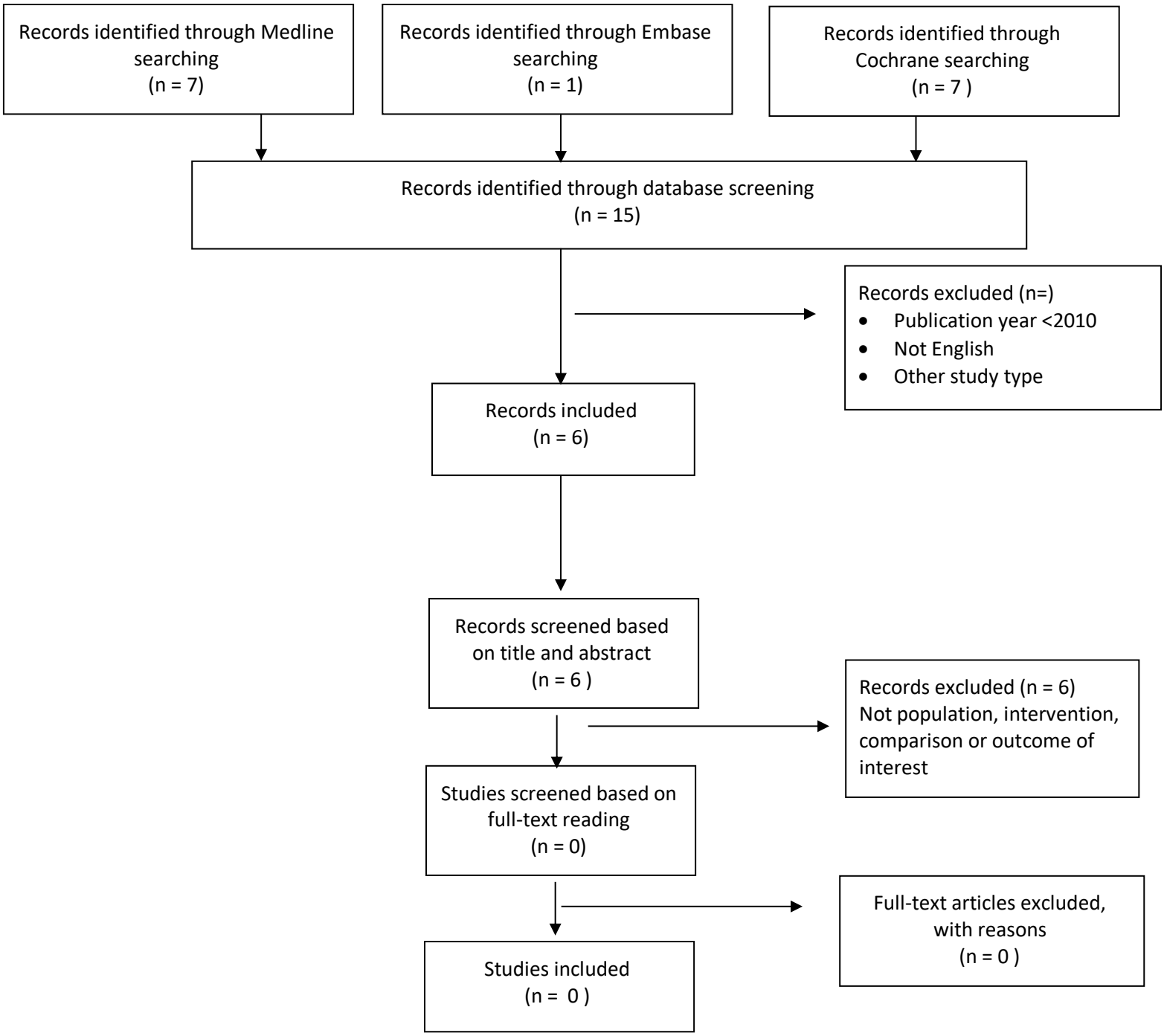
Figuur 3: PRISMA anesthetica



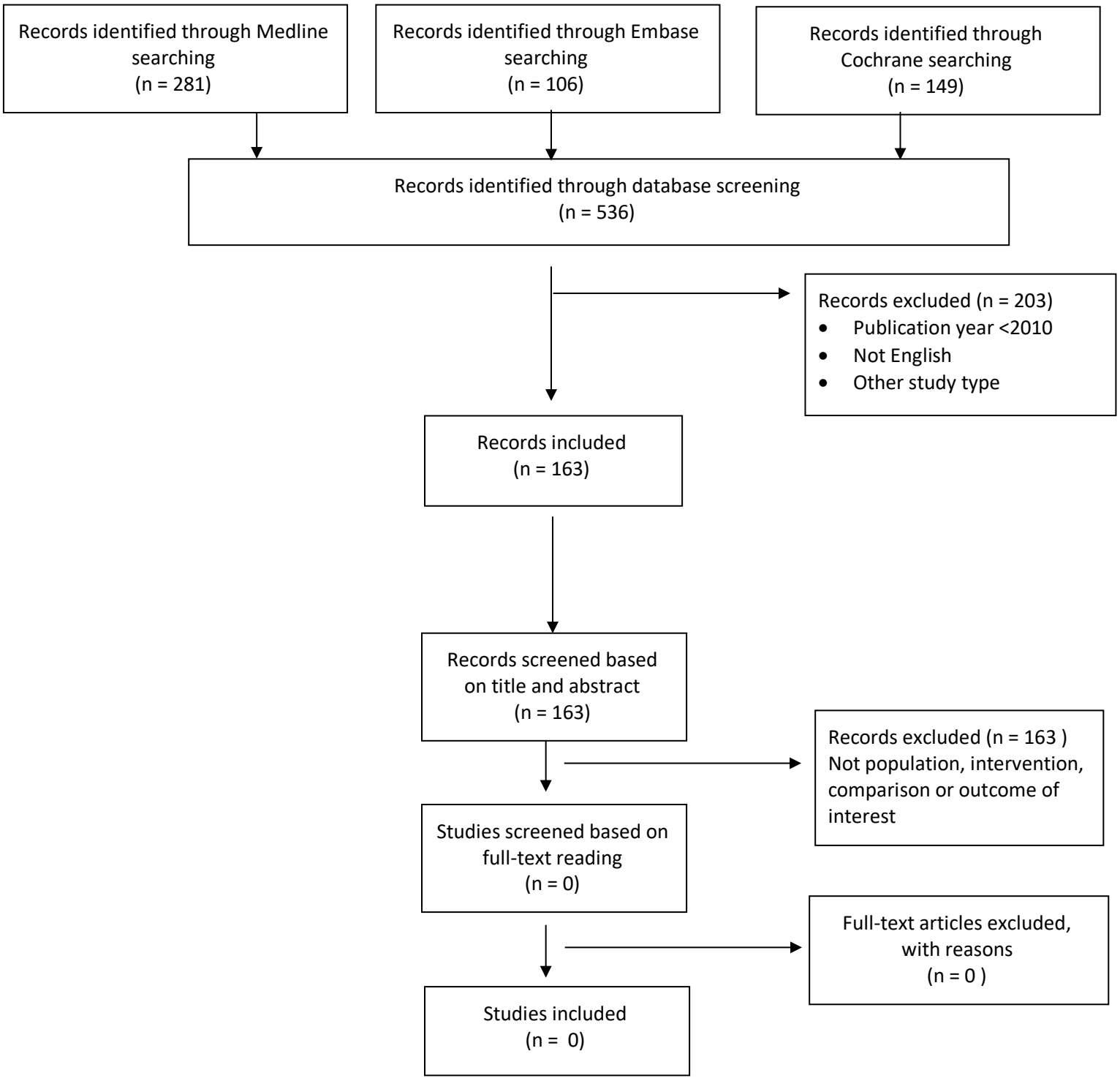
Figuur 4: PRISMA Vitamine B6



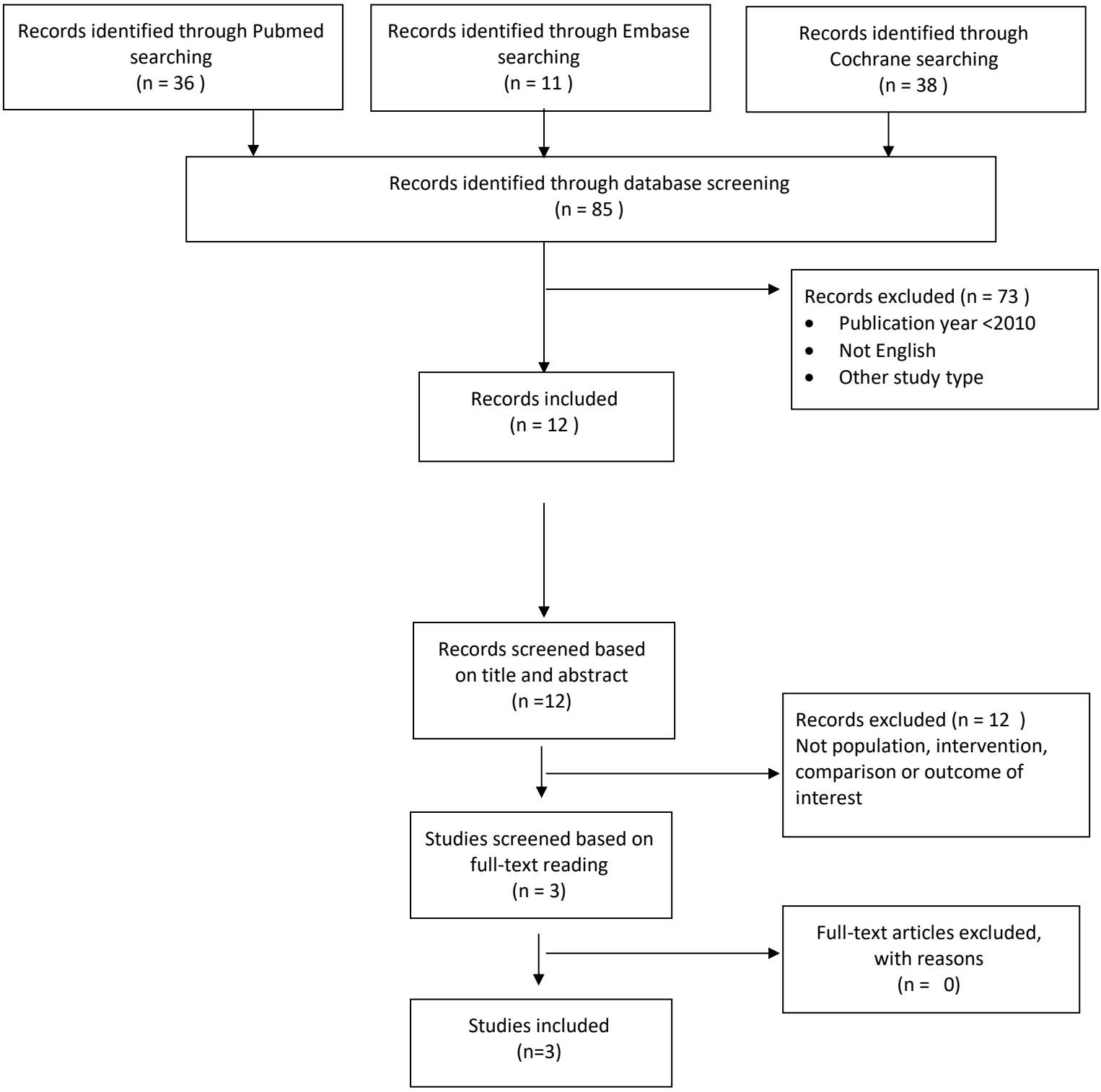
Figuur 5: PRISMA Vitamine B1



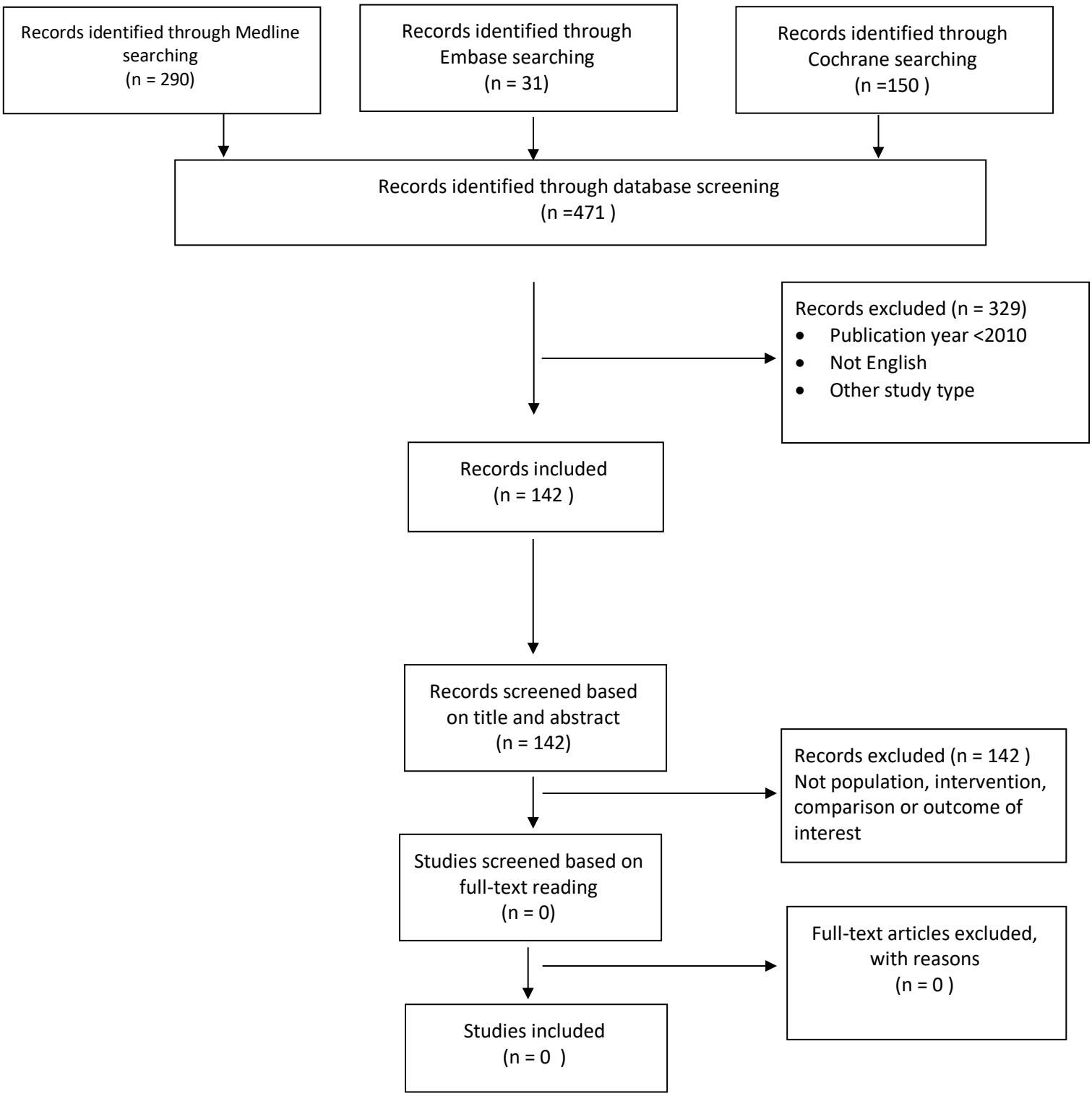
Figuur 6: PRISMA zuurstof



Figuur 7: PRISMA magnesiumsulfaat



Figuur 8: PRISMA glucose



Tabel 1: onderzoeksvragen

Welke benzodiazepine toedienen bij convulsies?
Is midazolam een betere keuze dan diazepam bij convulsies?
Is lorazepam een betere keuze dan midazolam bij convulsies?
Toediening van anti-epileptica in vergelijking met benzodiazepines bij convulsies?
Toediening van algemene anesthetica in vergelijking met benzodiazepines bij convulsies?
Welke toedieningsvorm heeft de voorkeur bij convulsies?
Glucose toedienen bij convulsies door alcoholabusus?
Thiamine en pyridoxine (neurobion) toedienen bij convulsies door alcoholabusus?
Is magnesiumsulfaat een betere behandeling dan diazepam/andere benzodiazepine voor de behandeling van eclampsie?

Tabel 2: vragen tijdens feedbackmoment

Gesloten vragen
Wat vond u van de presentatie?
Werden de juiste artikels gebruikt? Werd de juiste literatuur geïncludeerd?
Zou u het schema zelf gebruiken of aanraden aan een collega?
Vond u de inhoud van het schema correct en adequaat?
Sluit het schema aan bij de praktijk of zijn er verschillen?
Open vragen
Vindt u dit schema toepasselijk op de huisartsenpraktijk?
Wat denkt u over de toediening van glucose, thiamine of pyridoxine waarover in de recente literatuur geen resultaten te vinden zijn?
Hebben jullie een specifiek protocol op uw dienst? Komt dit overeen?
Wat kan er in de 1ste lijn nog gebeuren om de overdracht naar de 2de lijn te optimaliseren?
Wat zijn de struikelblokken bij de aanpak van deze aandoening?
Wat moet zeker vermeld worden in de richtlijn?

g. Persoonlijke reflectie

Een groepswerk maken is niets steeds evident, maar met Tugba ging het heel vlot. Wij hebben onze eerste masterpaper in de derde master ook samen geschreven dus we kennen elkaars competenties. We hebben op voorhand heel goed afgesproken hoe we het gingen aanpakken aan de hand van de deadlinelijst die we kregen van professor Verbakel en professor Aertgeerts. Nadien hebben we getracht om zoveel mogelijk de taken gelijk te verdelen zodat iedereen evenveel werk had en we beide de inhoud van de masterpaper goed kenden. Zelfs het mailverkeer met de proffen hebben we ongeveer gelijk verdeeld.

De eerste stap van de masterpaper was de literatuurstudie en daar zijn we individueel aan begonnen, na het vaststellen van de inclusie- en exclusiecriteria (laatste 10 jaar gepubliceerd, het begrip van status epilepticus,…) De resultaten die we elk weerhielden op basis van de eerste zoekopdracht werden dan naast elkaar gelegd om te kijken wat de gelijkenissen en eventuele verschillen waren. Hieruit bleek al snel dat we het redelijk eensgezind waren. Na het lezen van de abstracten waren er nog maar over enkele studies twijfel. Deze twijfels hebben we dan besproken en bij het bespreken kwamen we tot een conclusie welke we uiteindelijk zouden weerhouden. Wanneer we de studies gekozen hadden, hebben we allebei alle teksten gelezen en de resultaten verzameld in de BestBET. Hiervoor hadden we het werk verdeeld, en werd het steeds gecontroleerd door de andere.

Nadien zijn we samengekomen om de BestBET te overlopen en de interpretatie van de resultaten te bespreken. Uit de literatuur kon duidelijk besloten worden dat Midazolam een grote plaats krijgt in de behandeling van convulsies, Lorazepam in geval van intraveneuze stoelgang. Dit is helemaal iets anders dan dat wat het voorgaande schema adviseerde, daar kreeg Diazepam de aanbeveling. Het invullen van de ‘evidence tables’ werd achteraf individueel gedaan. Tugba heeft de informatie van de richtlijnen en de studies van pubMed in de tabel gegoten en ik heb me meer gefocust op de literatuurstudies van Cochrane. Nadien hebben we alle studies bekeken op risico op bias aan de hand van de AGREE-vragenlijsten. De conclusies met betrekking van de bias hebben we dan samen overlopen en in de tabel genoteerd. De zoekopdracht moest voorgesteld worden in prisma-tabellen, Tugba heeft hierin het grootste deel bijgedragen en ik heb aangevuld. Het eindresultaat van de BestBET werd vervolgens naar de promotor gestuurd met vraag naar feedback. Hij was tevreden met het bekomen resultaat, zodat we verder konden gaan met de volgende stap.

De resultaten van de BestBET moesten voorgesteld worden aan specialisten ter zake aan de hand van een powerpoint.

Hiervoor werd door beide gemaild naar verschillende ziekenhuizen (AZ Geel, SJZ Heusden, Virga Jessa Hasselt, AZ Diest en ZOL Genk) en huisartsenkringen (Houthalen, Lanaken en Tessenderlo). We hadden gekozen om ziekenhuizen uit de omgeving te mailen aangezien het gemakkelijker was om op een vergadering aanwezig te zijn. Omwille van corona bleek uiteindelijk dat het moeilijk was om deze allen live te organiseren. We hebben tijdens der periode drie presentaties gedaan voor neurologen en twee voor huisartsen, waarvan twee live en de anderen via een Zoom-gesprek. De powerpoint voor deze presentaties werd samen opgesteld aan de hand van enkele zoomgesprekken. We vergeleken het huidige schema aan de hand van wat de literatuur vooropstelde en maakten onze conclusie. Deze conclusie werd dan getoetst aan de opinie van de artsen. Het voordeel aan samenwerken is ook dat je niet alleen de presentatie moest geven. Tugba presenteerde het eerste gedeelte over de opzet van de masterpaper, het vorige schema en de resultaten uit de richtlijnen en ik het laatste, betreffende de resultaten uit de studies en het nieuwe voorstel. Er was nadien ruimte voor vragen, die we om beurt probeerden te beantwoorden. De feedback van de artsen werd nadien genoteerd voor implementatie in ons finale schema.

Na de vijf presentaties moest de tekst van de masterpaper geschreven worden. De inleiding hadden we wel al samen geschreven vooraf aan de presentaties. Ik heb de aanzet van de methoden en resultaten geschreven en Tugba heeft dit nadien aangevuld met onder andere wat zij genoteerd had van de gesprekken. Aansluitend heb ik het finale schema aan de hand van het programma ‘Lucid chart’ gemaakt zodat het in de tekst kon toegevoegd worden. Het discussie gedeelte hebben we eerst mondeling doorgesproken met elkaar en dat heeft Tugba samengevat en ik aangevuld. Verder heeft Tugba alle nodige documenten toegevoegd en de indeling op zich genomen. Tugba heeft ook de bibliografie voorzien met behulp van het programma ‘Mendeley’. Kortom, ik vond het een fijne samenwerking en we vulden elkaar heel goed aan.

Onze masterpaper gaat mijns inziens wel een grote invloed hebben op het werkveld. In het huidig schema is er nog sprake van diazepam-toediening, terwijl de huidige literatuur daar momenteel niet meer akkoord meegaat. Hierdoor zit midazolam nog niet standaard in de urgentietrousse van de huisarts en dient dit naar de toekomst toe zeker aangepast te worden. Bovendien wordt het schema gebruikt voor het opstellen van een nieuw boek ‘Urgentieschema’s voor huisartsen’ en zal dus hopelijk door menig huisartsen en HAIO’s gelezen worden. De wisselwerking tussen de experts en ons als HAIO’s zorgt er ook voor dat de stap kleiner wordt tussen de eerste en de tweede lijn. Zij apprecieerden het namelijk dat we hun mening en tips vroegen. We hopen dus dat deze twee zaken het een boeiende masterpaper maken.