Urgentieschema's voor huisartsen: Convulsies bij kinderen

Amber Hemeryck, KU Leuven

Lore Nouwynck, KU Leuven

Promotor: Prof. Dr. J.Verbakel, KU Leuven

Co-promotor: Prof. Dr. B. Aertgeerts, KU Leuven

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde
Academiejaar: [2019 – 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.

1. ABSTRACT

Inleiding: In 2012 verscheen de zesde en tevens de huidige uitgave van het boek "Urgentieschema's voor huisartsen", waarin de behandeling van verschillende spoedeisende situaties die men in de eerstelijn kan verwachten, overzichtelijk uitgewerkt is. Gezien de geneeskunde een steeds evoluerende wetenschap is, dringt een vernieuwing zich op. Dit om alle behandelrichtlijnen up to date te houden volgens de actuele wetenschappelijke evidentie. Deze MaNaMa-thesis handelt over het hoofdstuk "Convulsies bij kinderen".

Onderzoeksvraag: Volgende PICO werd opgesteld: Patient: pediatrische patiënt met epileptisch insult (koortsconvulsie enerzijds, epilepsie-aanval anderzijds); Intervention: medicamenteuze behandeling (zuurstoftoediening tijdens en na aanval, benzodiazepines tijdens aanval: type, toedieningswijze en dosering); Comparison**:** enkel niet-medicamenteuze behandeling (ABCD, met o.a. bewaken van vitale parameters en toepassen van stabiele zijligging); Outcome**:** couperen van het epileptisch insult.

Materiaal en methodes: Het eerste deel van deze MaNaMa-thesis bestond uit een literatuuronderzoek volgens het BestBET-principe. Op een systematische manier werd gezocht in Medline, Embase en Cochrane. Er zijn 11 relevante publicaties weerhouden. Van hieruit werd een eerste voorstel tot een behandelings-flowchart opgesteld, die dan tijdens het tweede deel van de thesis gepresenteerd werd aan experten op het vlak van convulsies bij kinderen (oa huisartsen, urgentie-artsen, pediaters en neurologen). Aan de hand van de gekregen feedback werd een definitief urgentieschema opgesteld.

Resulaten: Noodmedicatie dient toegediend te worden wanneer een convulsie langer dan 5 minuten aanhoudt. Benzodiazepines zijn hiervoor de eerste keuze. De niet-intraveneuze toedieningsweg blijkt niet-inferieur te zijn aan de intraveneuze toedieningsweg. Buccaal midazolam is statistisch significant superieur t.o.v. rectaal diazepam.

Conclusie: De rol van de eerstelijnszorg bij een convulsie bij een kind bestaat erin de vitale functies te bewaken, noodmedicatie toe te dienen zo nodig en de hulpdiensten in te schakelen indien geïndiceerd. Noodmedicatie dient toegediend te worden bij een convulsieve aanval van >5 minuten. Middel van voorkeur hiervoor is buccaal midazolam (Buccolam®) aan een dosis van 0.2 mg/kg. Indien dit niet voor handen is, is intramusculair midazolam aan een dosis van 0.2 mg/kg het middel van tweede keuze. Rectaal diazepam (Valium®) aan 0.2mg/kg is het middel van derde keuze.

2. INHOUDSTAFEL

1. ABSTRACT 3

2. INHOUDSTAFEL 4

3. AFKORTINGEN 5

4. INLEIDING 6

5. METHODES 10

Zoekstrategie 10
Onderzoeksvragen, PICO en zoektermen 10
Inclusie- en exclusiecriteria 11
Screening publicaties 12
Data-extractie en analyse 12
Risk of bias analyse 13
Ontwikkeling van eerste versie urgentieschema 13
Presentatie van eerste versie urgentieschema 13

6. RESULTATEN 14

Artikelselectie 14
Best evidence topic 14
Evolutie van evidence naar voorlopig urgentieschema 19
Voorlopig urgentieschema 21
Resultaten van de feedbackmomenten 25
Finaal urgentieschema 28

7. DISCUSSIE 29

8. BESLUIT 31

9. REFERENTIES 32

10. BIJLAGEN 35

A. Gunstig advies ethische commissie 35
B. Zoektermen 35
C. Tables of evidence: 36
D. Vragenlijst presentatie 37
E. Eerste versie van urgentieschema: 38
F. Finale versie urgentieschema 39
G. Peer review Lore Nouwynck 40

3. AFKORTINGEN

95%CI	95% Confidentie-interval
B	Buccaal
BZD	Benzodiazepine
CLB	Clobazam
CZP	Clonazepam
DZP	Diazepam
IM	Intramusculair
IN	Intranasaal
IV	Intraveneus
LZP	Lorazepam
MDZ	Midazolam
NE	Neveneffecten
OR	Odds Ratio
PO	Per oraal
R	Rectaal
RCT	Randomized controlled trial
RoA	Route of Administration, toedieningswijze
RR	Relatief Risico
Vs	Versus

4. INLEIDING

Convulsies zijn niet frequent in de huisartsenpraktijk. De incidentie in de Belgische huisartsenpraktijk van zowel kinderen als volwassen bedraagt 0.260/1000 patiënten volgens de Intego Database (1). De wereldwijde incidentie en prevalentie van een acute convulsie bij kinderen is afhankelijk van leeftijd van het kind, geslacht en demografie. Het lifetime risico op een convulsie bedraagt ongeveer 8% (2,3).

Symptomen

Een acute convulsie bij een kind wordt gekenmerkt door een periode van gedaald bewustzijn omwille van een abnormale en excessieve activiteit van de neuronen van de cerebrale cortex met nadien mogelijks een postictale periode (4,5).

De International League Against Epilepsy (ILAE) classificatie wordt gebruikt om de convulsie verder te omschrijven (5). De manier waarop de aanval begint bepaalt het type aanval. Er zijn drie groepen: een focale convulsie, een gegeneraliseerde convulsie en een convulsie van onbekende origine. Bij een focale aanval start de excessieve activiteit van de neuronen in een bepaalde regio van de hersenen. Elke regio heeft zijn typische symptomen. Zo wordt een occipitale onset gekenmerkt door het zien van kleurrijke felle lichten, terwijl bij een temporale onset eerder gastro-intestinale ongemakken, geheugenstoornissen en automatismen (6,7).
In tegenstelling tot bij een focale aanval is bij een gegeneraliseerde convulsie de verhoogde activiteit in de neuronen verspreid over verschillende regio's van de hersenen (5).

Classificatie convulsie op basis van etiologie: acuut symptomatische aanval – niet uitgelokte aanval – epilepsie

De etiologie van een acute convulsie bij een kind is breed. Op basis van onderliggende oorzaak worden acute convulsies onderverdeeld in twee groepen: de acuut symptomatische aanval en de niet-uitgelokte convulsie. De symptomatologie is gelijkaardig, maar de onderliggende verklaring en eventuele behandeling verschillen (2,4).

De acuut symptomatische aanval

De **acuut symptomatische aanval** is de meest voorkomende vorm van convulsie. Vijfenvijftig procent van alle convulsies zijn een acuut symptomatische convulsie (8). De incidentie varieert tussen de 29-39 per 100.000 patiënten per jaar (2). Deze aanval wordt uitgelokt door een duidelijke metabole, structurele, toxische, infectieuze of inflammatoire verandering.

Het meest gekende voorbeeld van een acuut symptomatische aanval bij kinderen is de koortsconvulsie. De prevalentie van koortsconvulsies varieert tussen 3-10% afhankelijk van populatie, variërend van 2-5% in West-Europa en de Verenigde Staten, tot 14% in India (9).

Koortsstuipen komen typisch voor tussen de leeftijd van zes maanden en zes jaar, met een piekincidentie op de leeftijd van 18 maanden. De meeste patiënten met een koortsconvulsie hebben een temperatuur >38°C tijdens convulsies, echter in sommige gevallen treedt koorts pas op na de convulsie (9,10).

Koortsconvulsies worden onderverdeeld in typische en atypische convulsies. De meerderheid, 70%, zijn typische convulsies (4,11). De klinische kenmerken van een typisch insult zijn: een gegeneraliseerd tonico-clonisch insult zonder focale uitval, totale duur korter dan tien minuten, spontane resolutie en geen nieuw insult binnen de 24 uur (9,10).
Een atypische koortsstuip is een convulsie die optreedt bij kinderen buiten de typische leeftijdscategorie, dus bij kinderen van minder dan 6 maanden of meer dan 6 jaar oud. Andere kenmerken van atypische koortsconvulsies zijn: een focaal begin van het insult, totale duur langer dan tien minuten, nieuw insult binnen de 24 uur (9,10).
Pediatrische patiënten met een atypische koortsconvulsie hebben, in tegenstelling tot typische koortsconvulsies, een hoger risico op neurologische verwikkelingen (9,10).

Tabel 1: kenmerken van typische en atypische convulsie

Typische/simpele convulsie	Atypische/complexe convulsie
Leeftijd: 6 maand – 6 jaar	Leeftijd: < 6 maand of > 6 jaar
Tonico-clonisch insult zonder focale uitval	Focaal begin van het insult
Duur < 10 minuten	Duur > 10 minuten
Spontane resolutie	Geen spontane resolutie
Geen nieuw insult binnen de 24 u	Tweede insult binnen de 24u

Eén derde van de kinderen die een koortsconvulsie doormaakt zal dit in de toekomst nog doormaken, waarvan 75% binnen het jaar na de eerste koortsconvulsie. (9,11). Een eerste koortsconvulsie voor de leeftijd van 18 maanden, positieve familiale anamnese en convulsie bij

lichaamstemperatuur <38°C zijn gekende risicofactoren waarbij de kans op een nieuwe koortsconvulsie tot 75% kan stijgen in vergelijking met 4% herval zonder dergelijke risicofactoren (10).

Het risico op het ontwikkelen van epilepsie ligt bij kinderen die reeds een koortsconvulsie doormaakten iets hoger ten opzichte van kinderen die dit nog nooit hadden. Het absolute risico hierop blijft echter laag, met 2.4% voor kinderen met een typische koortsconvulsies en 6-8% bij atypische convulsies (10).

Op vlak van mogelijke preventie van koortsconvulsies blijft de evidentie en bewijskracht laag. Antipyretica kunnen het comfort van een kind met koorts verhogen, maar hebben geen invloed op het al dan niet ontwikkelen van koortsconvulsies (4,11,12).

De niet-uitgelokte convulsie

Een **niet-uitgelokte convulsie** is een convulsie zonder duidelijke uitlokkende factoren (2,8). Hierbij is dus, in tegenstelling tot een acuut symptomatische aanval, geen eenduidige verklaring voor de convulsie.

De term epilepsie verschilt van een niet-uitgelokte convulsie. De diagnose van epilepsie wordt gesteld op basis van vooropgestelde ILAE-criteria. Een patiënt moet in de voorgeschiedenis minstens 2 niet-uitgelokte convulsies doormaken alvorens te spreken van epilepsie. De prevalentie van epilepsie bij kinderen in Europa varieert tussen 3.2 en 5.1/1000 kinderen (2,3).

Behandeling:

Het is van groot belang voor zowel medisch als niet-medisch geschoolde personen om een convulsie vroegtijdig te herkennen en behandelen. Een convulsie die langer dan 5 minuten duurt, wordt in de klinische praktijk gedefinieerd als een status epilepticus. De kans op spontane resolutie na 5 minuten is beperkt en bovendien stijgt het risico op het ontwikkelen van blijvende neurologische schade (13,14).

Een eenvoudig stappenplan, ook toegankelijk voor niet-medisch geschoolde personen, is essentieel. Initieel management bestaat uit het controleren van de veiligheid en het evalueren van de vitale parameters. Indien na 5 minuten geen spontane resolutie van de convulsie optreedt, spreekt men dus van een status epilepticus en is het vereist medicatie toe te dienen. Benzodiazepines worden hiervoor beschouwd als middel van eerste keuze (15–18).

Er bestaan verschillende types benzodiazepines (diazepam, midazolam, lorazepam…) en deze kunnen allen op verschillende toedieningswijzen (intrarectaal, intramusculair, intraveneus, intranasaal, intrabuccaal) toegediend worden. Op heden is er geen uniformiteit binnen de huisartsenrichtlijnen welke behandeling de voorkeur verdient (15–18).

Doel van de masterthesis:

Het doel van de masterthesis is om aan de hand van een systematische literatuurstudie een nieuwe behandelingsrichtlijn op te stellen voor convulsies bij kinderen. Deze richtlijn zal uiteindelijk gepubliceerd worden in de nieuwe uitgave van het boek 'Urgentieschema's voor huisartsen'.

5. METHODES

Zoekstrategie

Deze masterthesis omvat een literatuurstudie. Hierbij worden de richtlijnen omtrent convulsies bij kinderen zoals beschreven in de bestaande versie van het boek “Urgentieschema’s voor huisartsen” afgestemd op de huidige wetenschappelijke evidentie en de actueel geldende richtlijnen van Domus Medica en NHG. In tweede tijd wordt deze literatuurstudie voorgesteld aan experten in verschillende vakgebieden, met name pediatrie, urgentiegeneeskunde, neurologie en huisartsgeneeskunde. Dit om de haalbaarheid van de opgestelde richtlijn in de praktijk af te toetsen.

Dit geheel zal uiteindelijk verwerkt worden in een praktische handleiding voor de vernieuwde versie van “Urgentieschema’s voor huisartsen”, wat dan als leidraad gebruikt kan worden voor huisartsen in acute setting.

Onderzoeksvragen, PICO en zoektermen

De onderzoeksvragen voor deze masterthesis betroffen het al dan niet gebruiken van zuurstof tijdens de behandeling van een convulsie bij een kind, evenals het al dan niet toedienen van rescue-medicatie, met name benzodiazepines, en bij uitbreiding welk type, welke toedieningswijze en welke dosering hiervan.

Volgende databanken werden gebruikt: Medline (via PubMED), Cochrane en Embase. Ook werden de huidige richtlijnen op NHG en Domus Medica opgezocht.

Verdere verwerking van de onderzoeksvragen leverde volgende PICO op:

- **Patient**: pediatrische patiënt met epileptisch insult (koortsconvulsie enerzijds, epilepsie-aanval anderzijds);
- **Intervention**: medicamenteuze behandeling (zuurstoftoediening tijdens en na aanval, benzodiazepines tijdens aanval: type, toedieningswijze en dosering);
- **Comparison:** enkel niet-medicamenteuze behandeling (ABCD, met o.a. bewaken van vitale parameters en toepassen van stabiele zijligging);
- **Outcome:** couperen van het epileptisch insult.

Deze PICO werd vertaald in onderstaande zoektermen (zie tabel 2), afgestemd op elke specifieke database. Op basis van deze zoekstrategie werd in de vooropgestelde databases op een gestructureerde manier gezocht tot en met september 2020.

Tabel 2: zoekstrategie in Medline, Embase en Cochrane

Medline	Embase	Cochrane
1.“Seizures”[MeSH] OR “febrile convulsion*”[TIAB] OR “epileptic seizure*”[TIAB] OR “febrile seizure*”[TIAB]) 2.(“Child”[MeSH] OR child*[TIAB]) 3.(“Benzodiazepines”[MeSH] OR benzodiazepine[TIAB] OR "Oxygen Inhalation Therapy"[Mesh] OR “oxygen administration”[TIAB] OR “oxygen inhalation”[TIAB] OR “oxygen therapy”[TIAB]) 4.1-3 AND	1.'seizure'/exp OR ‘febrile convulsion*’:ab,ti OR ‘epileptic seizure*’:ab,ti OR ‘febrile seizure*’:ab,ti 2.'child'/exp OR child*:ab,ti 3.'benzodiazepine derivative'/exp OR benzodiazepine:ab,ti OR 'oxygen therapy'/exp OR ‘oxygen administration’:ab,ti OR ‘oxygen inhalation’:ab,ti OR ‘oxygen therapy’:ab,ti 4.1-3 AND	1.[mh “Seizures”] OR “febrile convulsion”:ti,ab,kw OR “febrile convulsions”:ti,ab,kw OR “epileptic seizure”:ti,ab,kw OR “epileptic seizures”:ti,ab,kw OR “febrile seizure*”:ti,ab,kw OR “febrile seizures”:ti,ab,kw 2.[mh “Child”] OR children:ti,ab,kw 3.[mh “Benzodiazepines”] OR benzodiazepine:ti,ab,kw OR [mh "Oxygen Inhalation Therapy"] OR “oxygen administration”:ti,ab,kw OR “oxygen inhalation”:ti,ab,kw OR “oxygen therapy”:ti,ab,kw 4. 1-3 AND

Inclusie- en exclusiecriteria

Inclusiecriteria betroffen volgende studie designs: RCT, Systematic Review, Meta-analyse en Guidelines. Exclusiecriteria betroffen studie design: narrative review, expert opinions, case series, case reports, cross-sectionele onderzoeken; enkel abstract beschikbaar; taal: publicatie niet in het Engels, Frans of Nederlans; irrelevante publicaties gebaseerd op titel en abstract ten opzichte van de vooropgestelde zoektermen. Bij te uitgebreide resultaten, kon besloten worden om ook RCT te excluderen. Zie ook tabel 3.

Tabel 3: Inclusie- en exclusiecriteria

Inclusiecriteria	Exclusiecriteria
1. Studie type: RCT, systematic review, meta-analysis en richtlijn 2. Pediatrische patiënten met acuut epileptisch insult of koortsconvulsie 3. Eerstelijnstherapie met benzodiazepines of zuurstoftherapie tijdens of na insult	1. Studie type: opinie, surveys, comments, case series, case reports, cross sectionele studies, case-control studie, cohort, narrative review, kwalitatieve studie, farmaco-economische studie, observationele studie 2. Publicatie niet beschikbaar 3. Publicatie niet in het Engels 4. Patiënten met refractaire of super refractaire epilepsie 5. Therapie met tweede of derdelijnsbehandeling 6. Profylactische therapie of chronische onderhoudstherapie

Screening publicaties

Alle databases werden door de beide auteurs van deze masterthesis onafhankelijk van elkaar gescreend, waarna beide partijen een selectie van mogelijke artikels weerhielden op basis van de vooropgestelde in- en exclusiecriteria. Beide tabellen werden naast elkaar gelegd en conflicten werden opgelost door algemene consensus.

Data-extractie en analyse

De geïncludeerde artikels werden verwerkt in een evidence table (Bijlage C), met aandacht voor onderstaande gegevens. (tabel 4)

Tabel 4: Data-extractie

Data-extractie
1. Auteur, datum, land 2. Studietype 3. Zoekstrategie 4. Risico op bias 5. Patiënten 6. Interventie 7. Vergelijkende behandeling 8. Uitkomst 9. Resultaten

Risk of bias analyse

De systematic reviews geïncludeerd in de masterpaper, werden via de Cochrane Risk of Bias tool voor Systematic Reviews geëvalueerd.

Ontwikkeling van eerste versie urgentieschema

Op basis van de gevonden resultaten, en vergelijking hiervan met de actuele richtlijnen teruggevonden op NHG en Domus Medica, werd een eerste flowchart opgesteld voor de eerstelijns-aanpak van convulsies bij kinderen.

Presentatie van eerste versie urgentieschema

Deze eerste flowchart werd voorgesteld aan huisartsen, urgentie-artsen, pediaters en neurologen tijdens een LOK of (ochtend)krans in het ziekenhuis. Er werd vooraf vastgelegd om in 5 verschillende presentaties (2 in de ziekenhuissetting, 3 in de huisartsensetting) de eerste flowchart voor te stellen. Aan de hand van de toen geldende Covid-maatregelen werd beslist om deze feedbackmomenten zowel online als op locatie te laten doorgaan. Tijdens deze kransen werd een identieke powerpoint gepresenteerd met nadien ruimte voor feedback volgens vooropgestelde vragenlijst. (Bijlage D) Hierbij werd gepeild naar de ervaringen van de experten, naar de praktische haalbaarheid van deze flowchart en naar eventuele hiaten.

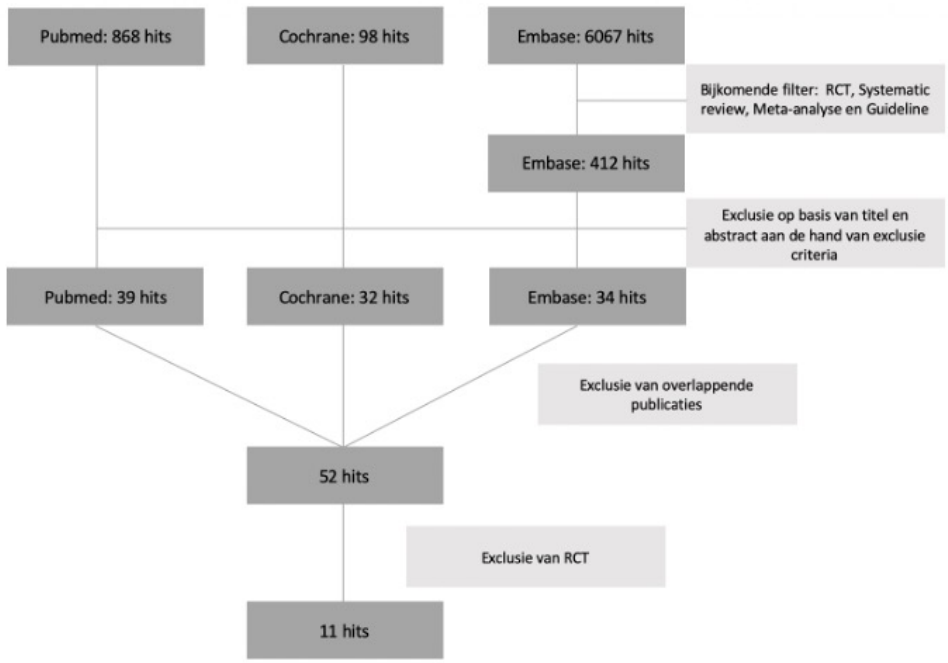
Rekening houdend met de ontvangen feedback werd er een definitief urgentieschema opgesteld, wat dan in het boek “Urgentieschema’s voor huisartsen” gepubliceerd zal worden.

6. RESULTATEN

Artikelselectie

De systematische zoekstrategie in Medline (via Pubmed), Embase en Cochrane resulteerde in 7073 potentieel relevante publicaties (figuur 1). Twee onafhankelijke onderzoekers (AH, LN) excludeerden 6981 artikels na het screenen van titel en abstract op basis van vooropgestelde in-en exclusiecriteria. Na deze eerste screening bleven er 52 publicaties over. Gezien het grote aantal systematic reviews werd beslist om bijkomend RCT's te excluderen. Finaal zijn er 11 publicaties geïncludeerd in deze systematische literatuur review.

Figuur 1: Flowchart zoekstrategie in Pubmed, Cochrane en Embase



Best evidence topic

Tot op heden blijft veel onenigheid bestaan over wat nu het product en de toedieningswijze van voorkeur is. Deze BestBET heeft dan ook als doel hierin duidelijkheid te scheppen en de verschillende producten onderling te vergelijken, dit aan de hand van bestaande systematische reviews, meta-analyses en richtlijnen. Er wordt gepeild naar wetenschappelijke evidentie voor toediening van medicatie (tijdsinterval, dosering, type medicatie en toedieningswijze) en naar de meerwaarde van zuurstoftherapie.

Vier systematische reviews vergelijken diazepam, lorazepam en midazolam onafhankelijk van hun toedieningswijze. McTague et al en Wu et al vinden geen statistisch significant verschil tussen diazepam en lorazepam (15,19). Mc Mullan et al en Zhao et al beschrijven een statistisch significant sneller effect van midazolam in vergelijking met diazepam (20,21).

Verscheidene systematic reviews exploreren de efficiëntie en veiligheid van verschillende toedieningswijze ten opzichte van elkaar.

Er is geen evidentie voor verschil in effectiviteit tussen de verschillende benzodiazepines intraveneus toegediend(15,17,21). Intramusculaire, buccale en intranasale toediening van midazolam wordt in vijf publicaties vergeleken met rectale of intraveneuse toediening van diazepam(15,20,22–24) .

Buccale midazolam is statistisch signficant effectiever in vergelijking met rectale diazepam. Echter wordt er geen verschil in effectiviteit aangetoond tussen buccale midazolam en intraveneuse diazepam. Zowel bij intramusculaire als bij intranasale midazolam is er geen significant verschil aangetoond in effectiviteit met rectale of intraveneuze diazepam (15,20,22–24).

Tot op heden zijn er geen studies beschikbaar die intranasale en buccale toediening op directe manier vergelijken. Brigo et al analyseren via een indirecte vergelijking deze toedieningswijzes en concluderen dat er geen statistisch significant verschil is. Echter is het noodzakelijk om in de toekomst bijkomstige randomized controlled trials hieromtrent op te starten (22).

Tabel 5 geeft een handig overzicht van de middelen die met elkaar werden vergeleken in de geïncludeerde studies

Tabel 5: resultaten BestBET

Middel + toedieningswijze	Auteur	Vergelijking	Statistisch significante resultaten
IM MDZ	McTague et al (15)	IV DZP	Geen verschil
	McTague et al (15)	R DZP	Geen verschil
	Brigo et al (23)	IV DZP	Geen verschil
	Brigo et al (23)	R DZP	Geen verschil
	McMullan et al (20)	IV DZP	Geen verschil
	Jain et al (24)	IV DZP	Geen verschil
B MDZ	McTague et al (15)	R DZP	Snellere werking
	McTague et al (15)	IV DZP	Geen verschil
	Brigo et al (23)	IV DZP	Geen verschil
	Brigo et al (23)	R DZP	Snellere werking
	Brigo et al (22)	IN MDZ	Indirecte analyse: geen verschil, mogelijks wel meer NE bij IN
	Brigo et al (23)	R DZP	Snellere werking + superieur in effect
	McMullan et al (20)	R DZP	Snellere werking
	Jain et al (24)	R DZP	Superieur in effect
IN MDZ	McTague et al (15)	IV DZP	Geen verschil
	McTague et al (15)	R DZP	Snellere werking
	Brigo et al (23)	IV DZP	Geen verschil
	Brigo et al (23)	R DZP	Geen verschil
	Mcmullan et al (20)	IV DZP	Geen verschil
	Jain et al (24)	IV DZP	Geen verschil
IV MDZ	McTague et al (15)	IV DZP	Geen verschil
	McTague et al (15)	IV LZP	Geen verschil

	Zhao et al (21)	IV DZP	Geen verschil
	Shah et al (17)	IV DZP	Geen verschil
Non-IV MDZ	Zhao et al (21)	Non-IV DZP	Superieur effect van non-IV MDZ
	Brigo et al (23)	R DZP	Geen verschil
	Brigo et al (23)	IV DZP	Geen verschil
	McMullan et al (20)	DZP by any route	Superieur in effect
	Doshi et al (25)	DZP by any route	Niet inferieur (statistische significantie?)
Non-IV toediening	Alshehri et al (26)	IV toediening	Superieur in effect en snelheid werking
	Haut et al (16)	IV toediening	Niet inferieur, altijd sneller

Afkortingen: IM = intramusculair, IV = intraveneus, non-IV = niet-intraveneus, R = rectaal, IN = intranasaal, MDZ = midazolam, DZP = diazepam, NE = neveneffecten

Na toediening van benzodiazepine worden weinig neveneffecten gemeld. Respiratoire depressie wordt het meest gerapporteerd. Er is geen statistisch verschil in incidentie tussen buccale of intramusculaire toediening van midazolam versus intrarectale of intraveneuze toediening van diazepam (15,19,22,26). In de analyse van Zhao et al is er een statistisch significant gunstiger profiel van intraveneuse toediening lorazepam ten opzichte van diazepam of midazolam. Dit resultaat wordt echter maar in één systematic review aangetoond, bijkomstig onderzoek is nodig alvorens dit te implementeren in de praktijk (15,21).

Er werd in geen enkele database een publicatie gevonden betreffende de meerwaarde van zuurstoftherapie tijdens of na een convulsie bij kinderen. Verder nazicht in database zonder selectie op studietype leverde geen extra studies op die in overeenkomst zijn met de inclusie criteria. Hierdoor is het niet mogelijk om een conclusie hieromtrent op te stellen.

Risk of bias:

De systematic reviews geïncludeerd in deze BestBET, werden via de Cochrane Risk of Bias tool voor Systematic Reviews geëvalueerd. De meerderheid van deze systematic reviews vermelden een correcte onafhankelijke zoekstrategie inclusief adequate kwaliteitsbeoordeling van de geïncludeerde trials.

De grootste kans op bias in deze publicatie betreft de lagere kwaliteit van geïncludeerde trials in de systematic reviews veroorzaakt door kleinere studiepopulatie en heterogeniteit in toediening van medicatie.

Voorts is er slechts beperkte overeenstemming in verschillende publicaties omtrent definities gebruikt om tijdselementen te registreren.

Heterogeniteit:

In verscheidene geïncludeerde systematic reviews is er sprake van heterogeniteit omwille van de diversiteit aan behandelingsmogelijkheden (type medicatie, dosis, toedieningswijze, tijdstip van toediening, tijdstip evaluatie van effect). Dit bemoeilijkt het stellen van een algemene conclusie.

Clinical bottom line:

Uiteraard bestaat de eerste opvang van een kind met een acute convulsie uit het bewaken en vrijwaren van de vitale functies, en dit aan de hand van de ABCD-regel.

Wanneer een insult langer dan 5 minuten duurt wordt gesproken van een status epilepticus, en is de kans klein dat het insult nog vanzelf zal ophouden. Dan is het de bedoeling om zo snel mogelijk medicamenteus in te grijpen, om permanente neurologische schade te vermijden. Benzodiazepines zijn hier de middelen van voorkeur. Tot op heden blijft veel onenigheid bestaan over wat nu het ideale product en de ideale toedieningswijze is hiervoor.

Deze BestBET toont aan dat niet-intraveneuze toedieningswijzen van benzodiazpines niet inferieur zijn aan intraveneuze toedieningswijzen wat betreft effectiviteit en tolerabiliteit. Tijdens een acute convulsie is het plaatsen van een intraveneuze lijn echter niet altijd even praktisch en haalbaar, bovendien is dit ook iets wat de niet-medisch geschoolde omkadering van het kind in kwestie niet zelf kan toepassen. Hierdoor kan besloten worden dat in een ambulante setting de niet-intraveneuze toedieningswijzen geprefereerd worden. Buccaal midazolam is hier dan het middel van voorkeur. Meerdere studies tonen aan dat dit statistisch significant superieur is ten opzichte van rectaal diazepam, wat de vroegere standaardbehandeling was. Daarenboven is een buccale toedieningsweg eenvoudiger, meer sociaal acceptabel en leidt het ook tot een grotere tevredenheid van zowel patiënt als van de zorgverleners in vergelijking met rectaal diazepam.

Over het algemeen is de graad van evidentie echter laag.

Op basis van de geïncludeerde systematic reviews is het niet mogelijk een conclusie te nemen omtrent de optimale dosering van benzodiazepines. Dit dient verder afgetoest te worden aan de hand van huidige richtlijnen, farmacotherapeutische eigenschappen en opinies van experten.

Wat het al dan niet toepassen van zuurstoftherapie betreft, blijft het stil in de literatuur. De zoekstrategie van deze BestBET kon geen enkele hit opleveren over het al dan niet toepassen hiervan. Er zal moeten worden nagegaan of hier een consensus over bestaat onder experten om hier al dan niet een good practice point van te kunnen maken.

Evolutie van evidence naar voorlopig urgentieschema

Door het samenleggen van de resultaten van bovenstaande BestBET, de actueel geldende richtlijnen van Domus Medica en NHG en de flowchart van convulsies bij kinderen in de huidige versie van het boek "Urgentieschema's voor huisartsen", werd een eerste voorstel voor een geupdate flowchart opgesteld (zie figuur 2).

1.Telefonisch contact:

Bij het ontwikkelen van het onderdeel omtrent telefonisch contact werd hoofdzakelijk gebruik gemaakt van de recent gewijzigde richtlijnen van Domus Medica en NHG (27,28). Er is bewust gekozen om een uniform telefonisch consult te adviseren aan de hand van de ABCDE-benadering met als doel telefonische een klinische inschatting te kunnen maken van de situatie. Er is één addendum aan de telefonische anamnese toegevoegd die niet in de richtlijn van Domus Medica of NHG vermeld wordt, namelijk de anamnese omtrent een recent trauma. Een convulsie na een recent hoofdtrauma gaat gepaard met een hoger risico op een intra-cerebraal letsel. Deze informatie is essentieel om een evidence-based beslissing te maken over het verdere beleid (29).

Na de telefonische anamnese volgt de beslissing om al dan niet meteen de 112 te contacteren of om eerst zelf op huisbezoek te gaan naar de patiënt. De richtlijn van Domus Medica omvat duidelijke criteria waarbij het aangewezen is om onmiddellijk contact op te nemen met de 112 alvorens zelf ter plaatse te gaan (27). Deze adviezen werden overgenomen in het voorlopig urgentieschema. Er is één wijziging doorgevoerd met betrekking tot recent hoofdtrauma omwille van het hoger risico op een intra-cerebraal letsel (29).

2.Aankomst huisarts:

De initiële opvang bij aankomst van de huisarts omvat het evalueren van de vitale functies op basis van het ABCDE-protocol (Airway, Breathing, Circulation, Disability, Exposure). Dit werd ook in het voorstel van het urgentieschema overgenomen. De belangrijkste bronnen hiervoor zijn de richtlijnen van Domus Medica en NHG (27,28).
Er werden echter 2 wijzigingen doorgevoerd. Een eerste wijziging heeft betrekking op de toediening van zuurstoftherapie. Gezien er in de BestBET geen enkele wetenschappelijke evidentie gevonden is omtrent de meerwaarde van zuurstoftherapie, werd beslist om dit niet te adviseren in het urgentieschema voor huisartsen. Bovendien is zuurstof weinig beschikbaar in de huisartsensetting. De tweede wijziging heeft betrekking op de glycemiebepaling, een essentieel onderdeel van de ABCDE-benadering. Het voorlopige urgentieschema adviseert enkel om de glycemie te controleren wanneer de voorkans op hypo/hyperglycemie voldoende hoog is (bijvoorbeeld bij patiënten gekend met diabetes mellitus).

Noodmedicatie dient toegediend te worden wanneer een convulsie langer dan 5 minuten aanhoudt, gezien de kans op spontane resolutie na die tijd sterk beperkt is. Benzodiazepines zijn de voorkeursbehandeling hiervoor (15,27,28). De keuze van type benzodiazepine, toedieningswijze en dosering is minder eenduidig beschreven in de geïncludeerde systematic reviews en richtlijnen.
Als eerste keuze wordt buccaal midazolam geadviseerd. Zowel vanuit de conclusie in de BestBET als de NHG-richtlijn is deze optie superieur ten opzichte van de andere middelen. Het is bovendien ook voor niet-medisch geschoolde personen een eenvoudig te hanteren toendieningsweg (15,20,28). In de Belgische huisartsenrichtlijn van Domus Medica wordt intramusculair midazolam als eerste keus geadviseerd omwille van de lagere prijs dan de buccale variant. In het voorlopig urgentieschema is buccaal midazolam superieur omwille van de eenvoud van toediening. Als buccaal midazolam niet beschikbaar is in de urgentietrousse kan midazolam intramusculair toegediend worden als volwaardig alternatief (27). Indien vorige opties niet aanwezig zijn, kan er in laatste instantie gekozen worden voor intrarectale toediening van diazepam (15,27,28). De dosering in het urgentieschema is gebaseerd op de richtlijnen van NHG, Domus Medica en BCFI (27,28).

Na klinische evaluatie, en indien nodig toediening van noodmedicatie, is het belangrijk om samen met patiënt en familie tot informed consent te komen omtrent verdere opvolging. Indien er initieel geen medische bijstand werd gevraagd via de dienst 112, is het belangrijk om te controleren of dit in tweede tijd alsnog noodzakelijk is. Het voorlopig urgentieschema lijst drie specifieke situaties op

waarbij een verwijzing naar de tweede lijn zich opdringt. Dit is gebaseerd op de NHG-richtlijn (28).

Voorlopig urgentieschema

1.Telefonisch contact

Telefonische anamnese

De initiële aanmelding of presentatie van een convulsie bij kinderen in de eerstelijn gebeurt meestal telefonisch. De omstaanders verwittigen de huisarts of huisarts van wacht. Tijdens deze teleconsultatie is het belangrijk om via een aantal essentiële vragen de toestand van de patiënt correct in te schatten. Het is aangewezen een telefonische inschatting te maken volgens de ABCDE-criteria. Volgende eenvoudige vragen kunnen hiervoor gebruikt worden:

- Is er nog een actieve convulsie op dit moment?
- Is er een vrije luchtweg?
- Is er ademhaling?
- Is er een normaal bewustzijn? Indien de convulsie reeds gestopt is en het kind heeft een verminderd bewustzijn, kan het nuttig zijn stabiele zijligging te adviseren.

Naast de ABCDE bevraging is het ook belangrijk om tijdens de telefonische anamnese te polsen naar de voorgeschiedenis van de patiënt en de omstandigheden.

- Wat is de leeftijd van de patiënt?
- Is de patiënt gekend met epilepsie of is er een voorgeschiedenis van koortsconvulsies?
- Neemt de patiënt medicatie of is er reeds medicatie toegediend?
- Heeft er een recent (hoofd)trauma plaatsgevonden?

Klinische inschatting: contact met 112 of huisarts eerst ter plaatse

Aan de hand van de verworven medische gegevens moet de huisarts een correcte medische beslissing nemen omtrent het verdere beleid voor de patiënt. Afhankelijk van de inschatting van de situatie, de afstand tot de patiënt en voorgeschiedenis dienen ofwel de hulpdiensten (MUG en ambulance) onmiddellijk gecontacteerd te worden of kan de huisarts beslissen om eerst zelf ter plekke te gaan om de situatie te evalueren.

Om deze beslissing op een correcte en wetenschappelijk onderbouwde manier te nemen is er opgelijst in welke gevallen het medisch noodzakelijk is om reeds onmiddellijk na het telefonisch contact de hulpdiensten te verwittigen.

- Een eerste convulsie of een eerste koortsconvulsie

- Atypische koortsconvulsie (indien telefonisch te evalueren)
- Een patiënt gekend met epilepsie, enkel indien
    - Convulsie langer dan 5 minuten bezig is, tenzij er een actief zorgplan geldt
    - Eerste toediening van noodmedicatie door familie/begeleider noodzakelijk
    - Voorgeschiedenis van status epilepticus
- Recent (hoofd)trauma

In alle overige situaties gaat de huisarts, indien de aanrijdtijd als gunstig wordt ingeschat, zelf ter plaatse alvorens de hulpdiensten te verwittigen.

2. Aankomst huisarts

ABCDE evaluatie:

Bij aankomst is het noodzakelijk om eerst een herevaluatie uit te voeren via de ABCDE-criteria, om zo de vitale functies te beoordelen en te vrijwaren. Bij een patiënt gekend met diabetes mellitus is een glycemie controle ook aangeraden, gezien een ontregelde glycemie aan de basis voor de convulsie kan liggen.

Noodmedicatie:

De beslissing om al dan niet noodmedicatie toe te dienen is afhankelijk van de duur van de aanval. Indien een convulsie langer dan 5 minuten aanhoudt, is het nodig om noodmedicatie toe te dienen gezien de lage kans op spontane resolutie na 5 minuten. Als de convulsie nog aanwezig is bij aankomst van de huisarts dient er medicatie toegediend te worden om te convulsie zo snel mogelijk te couperen en de kans op permanente neurologische schade veroorzaakt door een status epilepticus zo veel mogelijk te beperken.

Benzodiazepines zijn de middelen van voorkeur in het geval van status epilepticus. De niet-intraveneuze toedieningswijze is te verkiezen in de huisartsensetting, vooral omwille van praktische overwegingen. Eerste keuze is buccaal midazolam. In België is dit beschikbaar onder de vorm van Buccolam®, te doseren aan 0.2 mg/kg . Tweede keuze behandeling is intramusculair midazolam, te doseren aan 0.2 mg/kg. Indien midazolam niet beschikbaar is kan als laatste keuze rectaal diazepam worden toegediend, te doseren aan 0.2mg/kg. Intraveneuze toediening wordt afgeraden in de huisartsensetting. Dit is geen routine technische vaardigheid voor de huisarts en hierdoor kan er kostbare tijd verloren gaan.

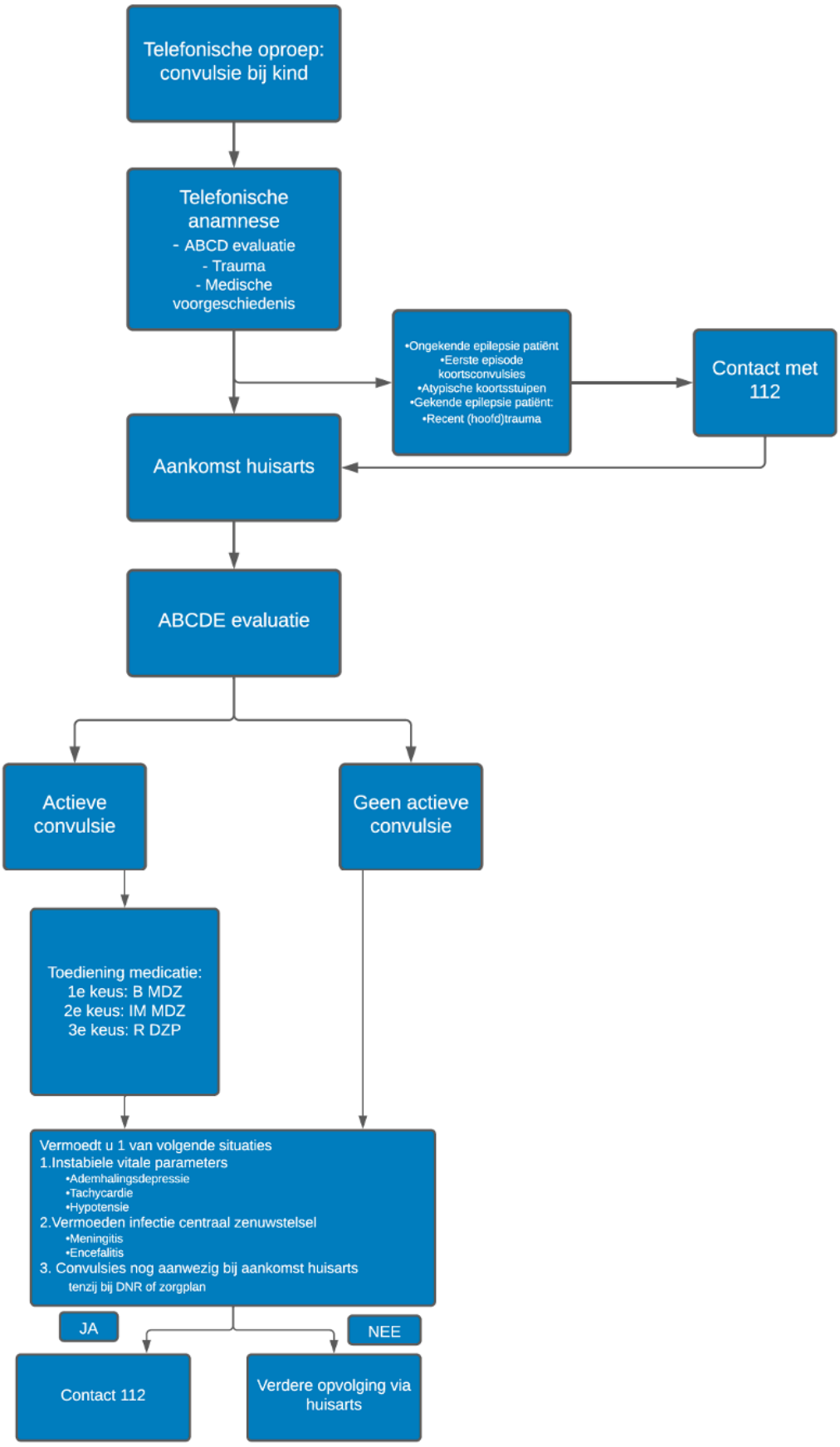
Verdere opvolging:

Na klinische evaluatie en een eventuele toediening van noodmedicatie om de convulsie te couperen is de laatste stap in de flowchart om te evalueren of de patiënt stabiel is om in de thuissetting te blijven. In volgende situaties is het noodzakelijk om patiënt alsnog te verwijzen naar het ziekenhuis.

- Instabiele vitale parameters:
    - Ademhalingsdepressie
    - Tachycardie
    - Hypotensie
    - Blijvend gedaald bewustzijn
- Indien er vermoeden is van een infectie van het centraal zenuwstelsel
    - Meningitis
    - Encefalitis
- Indien convulsie bij gekende epilepsie patiënt nog aanwezig is bij aankomst huisarts, gezien de kans op status epilepticus groot is
    - Behalve indien er een zorgplan of DNR beleid aanwezig is.

In alle overige situaties is het mogelijk om de patiënt niet naar het ziekenhuis te verwijzen. Uiteraard dient dit steeds in overleg met de familie te gebeuren. Eventueel kan ook overlegd worden met de kinderarts (van wacht).

Figuur 2: Voorlopig urgentieschema flowchart



Resultaten van de feedbackmomenten

Feedbackmoment 1: OLV van Lourdes Ziekenhuis Waregem op 16 maart 2021

Deze online meeting werd bijgewoond door 4 spoedartsen, 1 pediater en 1 neuroloog. Er was een algemene consensus dat de gepresenteerde flowchart globaal in overeenstemming is met het beleid op de spoed en pediatrie-afdeling. Door 2 aanwezige spoedartsen en de pediater werden een aantal vragen gesteld omtrent de keuze van benzodiazepine. Zowel op spoed als op pediatrie wordt in Waregem ook gebruik gemaakt van Temesta Expidet®, dit omwille van de gemakkelijke beschikbaarheid en toedieningswijze. De aanwezige pediater bemerkt wel dat kinderen hierdoor iets langer buiten bewustzijn kunnen zijn. De wachttermijn van 5 minuten alvorens noodmedicatie strookt met het beleid op pediatrie en dit in tegenstelling tot het beleid op spoed. Prognostisch is de kans groot dat er een spontane gunstige evolutie is binnen de 5 minuten.
Omtrent de doorverwijzingsstrategie beschreven in de huidige flowchart is er een algemene consensus dat dit wetenschappelijk volledig correct vermeld wordt. Zuurstoftherapie in huisartsensetting is praktisch moeilijk haalbaar, hierdoor is dit niet strikt noodzakelijk mee te hebben bij een interventie als huisarts. Indien het toch beschikbaar is kan het zeker wel toegediend worden.

Feedbackmoment 2: AZ Delta Rumbeke-Torhout-Menen op 2 juni 2021

Deze meeting werd gepresenteerd in AZ Delta campus Rumbeke en werd ook online gestreamd voor campus Torhout en campus Menen. De presentatie werd bijgewoond door 15 spoedartsen, 1 HAIO en 1 stagiair geneeskunde. Het globale stappenplan is goed en overzichtelijk uitgewerkt. Er zijn een drietal bemerkingen vanuit de groep. Er is een eerste opmerking omtrent de toedieningswijze van de benzodiazepines. Consensus vanuit de groep dat in de huisartsensetting intraveneuze toediening praktisch moeilijk toepasbaar is. De groep spoedartsen adviseert om naast de buccale en intramusculaire toediening ook te bekijken of een intranasale toediening mogelijk is. De midazolam dosering in het ziekenhuis is 0.2 mg/kg bij een niet-intraveneuze toedieningsweg. Het is belangrijk om in de richtlijn te vermelden dat bij een intraveneuze toedieningsweg de dosering gereduceerd wordt naar 0.1 mg/kg. Omtrent de doorverwijscriteria is er een gunstig advies, bij een eerste episode van koortsconvulsies is 112- en MUG-bijstand noodzakelijk.

Feedbackmoment 3: LOK regio Anzegem op 8 juni 2021

Dit feedbackmoment werd georganiseerd als LOK-presentatie in de huisartsenkring in Anzegem, Ingooigem en Tiegem. De presentatie werd bijgewoond door 18 huisartsen.
De keuze om geen Lorazepam te vermelden in de eerste flowchart zorgde voor een aantal opmerkingen bij de aanwezige huisartsen. Lorazepam sublinguaal vormt in de huisartsensetting een gemakkelijke toedieningsweg en is bovendien ook frequent aanwezig in de urgentietrousse. Ze vragen om toch nog eens te bekijken of het mogelijk is om dit al dan niet ook te vermelden.
Midazolam en Buccolam® zijn bij de aanwezige huisartsen slechts beperkt beschikbaar in de urgentietrousse. De vraag stelt zich ook of midazalom buccaal mag toegediend worden zonder daarvoor Buccolam® te gebruiken. Verder wordt opgemerkt dat een rectiole niet frequent aanwezig is in de urgentietrousse. De ervaring binnen de groep leert dat een aantal artsen hiervoor een spuit zonder naald gebruiken om dit rectaal toe te dienen. De artsen benadrukken dat het belangrijk is om de richtlijn zo praktisch mogelijk te maken. Het is aangewezen om duidelijke vermelding te maken van stof- en merknaam, dosering en wijze van toediening. Er is een consensus inzake zuurstoftherapie. Geen enkele aanwezige huisarts heeft een zuurstofconcentrator mee in de auto. Het nut van zuurstoftherapie in huisartsensetting is zeer beperkt.

Feedbackmoment 4 en 5: overlegmoment in huisartsenpraktijk te Ingelmunster en Lauwe op 16 december 2021 en 10 januari 2022 respectievelijk

In Ingelmunster is de ervaring met een acute convulsie in de praktijk zeer beperkt. Slechts 1 huisarts heeft een dergelijke casus meegemaakt. Hierdoor is er weinig vertrouwen om als huisarts zelfstandig te beslissen omtrent behandeling. Op heden is zowel midazolam als diazepam niet beschikbaar in de urgentietrousse. Om dit praktisch probleem op te lossen werd ook de vraag gesteld omtrent Temesta Expidet®. De huisartsen zijn akkoord met de flowchart en vinden het zeer overzichtelijk. Doch gezien de beperkte ervaring met de pathologie zullen ze snel geneigd zijn om standaard tweedelijnshulp in te schakelen.

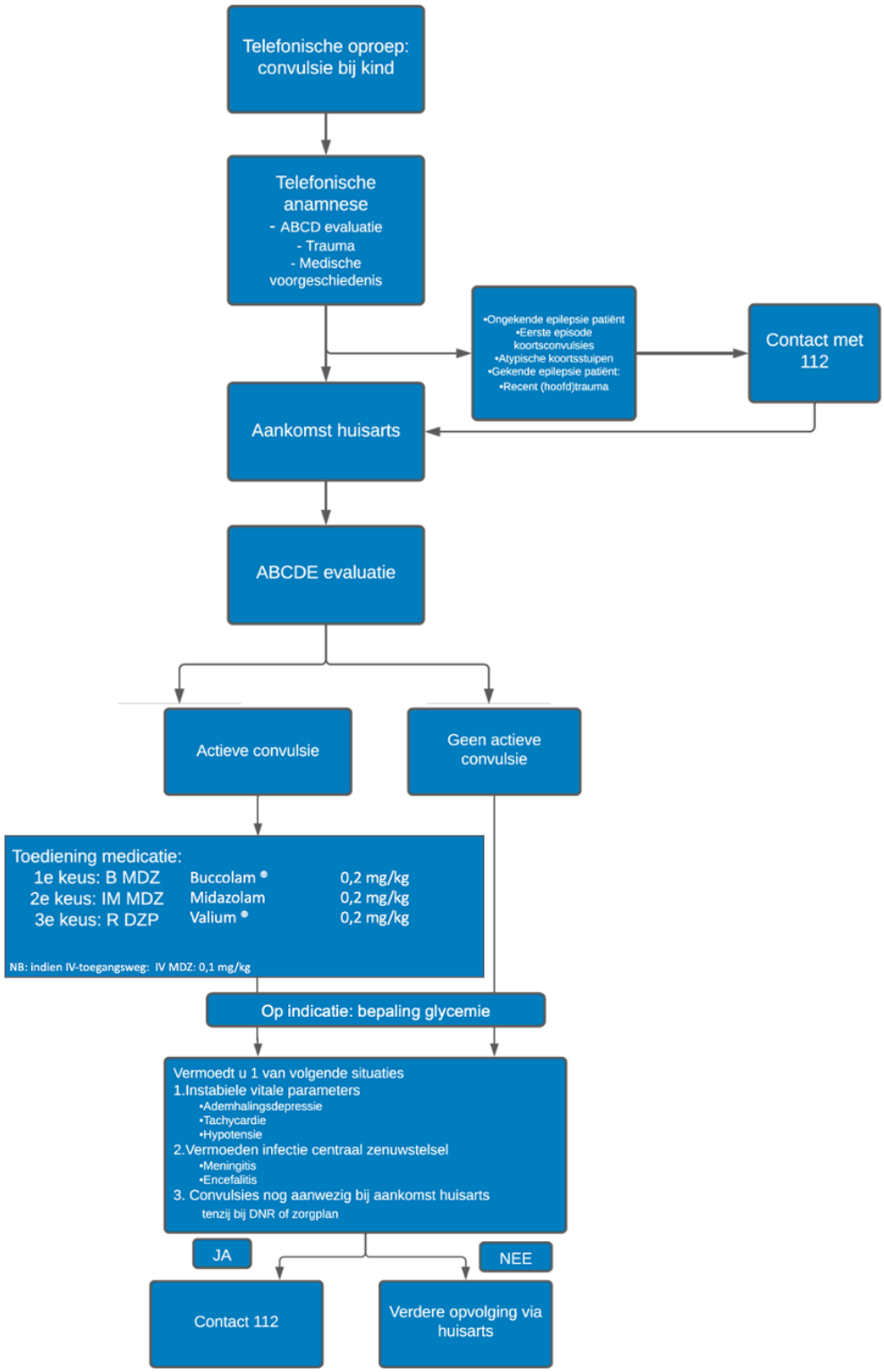
In Lauwe bestond een algemene consensus dat convulsies bij kinderen te weinig voorkomt in de eerstelijn om er voldoende feeling mee te krijgen. Bijgevolg zouden zij in quasi elk geval meteen de hulpdiensten verwittigen.
Ook hier rees de vraag waarom Temesta Expidet® geen indicatie lijkt te hebben in de behandeling van convulsies bij kinderen en of het mogelijk zou zijn om midazolam bedoeld voor intramusculaire toediening ook gewoon buccaal toe te dienen. Rectale toediening van diazepam hoeft niet per se via

een rectiole, maar kan ook via een spuitje zonder naald, volgens de dosis 1mg per jaar.
Een tweede dosis van noodmedicatie zou niet toegediend worden, wegens angst voor ademhalingsdepressie.
Zuurstoftoediening en plaatsen van een intraveneuze lijn heeft geen functie binnen de eerstelijnszorg. Glycemiebepaling zou enkel gebeuren bij een kind gekend met diabetes mellitus, en dit zou gevraagd worden aan de ouders om te bepalen terwijl de huisarts onderweg is, zodat glycemie reeds gekend zou zijn bij aankomst.
Over het algemeen was er tevredenheid over de flowchart, echter rees de vraag om heel duidelijk de dosissen te vermelden, zodat in één oogopslag gezien wordt wat er toegediend moet worden.

Finaal urgentieschema

Rekening houdend met de feedback van de experten werd volgend definitieve urgentieschema opgesteld.

Figuur 3: Finaal urgentieschema



7. DISCUSSIE

Benzodiazepine is de eerste keuze wat betreft behandeling van een convulsieve aanval die langer dan 5 minuten aanhoudt bij een kind. De belangrijkste bevinding van dit literatuuronderzoek is dat de niet-intraveneuze toedieningsweg niet inferieur is ten opzichte van de intraveneuze toedieningsweg, zowel voor effectiviteit als voor veiligheid. De voorkeur gaat uit naar buccaal midazolam (Buccolam®), indien dit niet beschikbaar is, kan voor intramusculair midazolam of rectaal diazepam (Valium®) gekozen worden.

De voornaamste sterkte van deze masterthesis is de BestBET, waarbij op een systematische manier door 2 onderzoekers, onafhankelijk van elkaar, gezocht werd op 3 grote medische databases, met name Cochrane, Medline via Pubmed en Embase. Er zijn uitsluitend systematic reviews, meta-analyses en richtlijnen geïncludeerd. Gezien er telkens een groot aantal patiënten in de 11 publicaties geïncludeerd was, is er een hoge externe validiteit. Er werd voor elke geïncludeerde studie een risk of bias analyse uitgevoerd. Tot slot zijn de geraadpleegde Belgische (Domus Medica) en Nederlandse (NHG) richtlijnen zelf recent volledig geüpdatet en aangepast aan de actueel geldende wetenschappelijke evidentie.

Zwaktes van deze masterthesis zijn het gebrek aan evidentie omtrent het al dan niet toepassen van zuurstoftherapie en het gebrek aan onderzoek naar optimale dosering van benzodiazepines. De heterogeniteit van de verschillende geïncludeerde studies is groot, waardoor de graad van evidentie in de meeste studies eerder laag is. Dit kan ondermeer verklaard worden door de verschillen in het tijdsinterval tot stop van convulsie. Bepaalde studies definiëren dit als tijd tussen start convulsie en stop convulsie, andere definiëren dit als tijd tussen start toediening medicatie en stop convulsie. Een andere verklaring voor de heterogeniteit is dat er veel verschillende soorten benzodiazepines en toedieningswijzen zijn. De verschillende studies vergeleken andere benzodiazepines onderling. Hierdoor is een globale beoordeling moeilijk. Verder onderzoek dient te gebeuren.

Bovendien botsen de presentaties aan de ervaringsdeskundigen ook op enkele zwaktes. Eerst en vooral is er mogelijks sprake van locatie-bias, gezien elke presentatie gebeurde in de regio Zuid-West-Vlaanderen. Mogelijks gelden er andere protocollen in andere regio's. Maar ook wordt hierbij gepeild naar expert opinie, wat een lage kwaliteit van evidentie betekent. Het relatief beperkt voorkomen van dergelijke pathologie in de eerste lijn, zorgt er ook voor dat de ervaring hiermee vrij beperkt is.

De grootste wijzigingen ten opzichte van het urgentieschema van convulsies bij kinderen in de bestaande versie van het boek “Urgentieschema’s voor huisartsen” betreft de keuze van benzodiazepine en de verwijzing naar de tweedelijn.

In onze BestBET werden 11 systematic reviews geïncludeerd, waarbij de effectiviteit van de verschillende types benzodiazepines vergeleken werd. Hierbij was de conclusie dat intramusculair en intrabuccaal midazolam een hogere effectiviteit hebben dan rectaal diazepam. Er is geen enkele studie geïncludeerd in de systematic reviews waarbij intramusculaire toediening rechtstreeks vergeleken werd met intrabuccale toediening. Op basis van de bestaande recent geupdate richtlijnen van Domus Medica en NHG is beslist om buccaal midazolam als eerste keuze te vermelden. Alansari et al is een van de enige gerandomizeerde studies beschikbaar waarbij de effectiviteit tussen intramusculair midazolam en buccaal midazolam onderling wordt vergeleken. Er wordt geen significant verschil tussen beide aangetoond (30). Om de graad van evidentie te verhogen is het aangewezen om hier in de toekomst verder onderzoek naar te voeren.

Intranasale toediening van midazolam vormt een eenvoudig alternatief in de eerstelijn. Een recente meta-analyse van Chhabri et al toont aan dat er geen verschil is in effectiviteit met intraveneuze of rectale toediening van benzodiazepine (31). Dit resultaat is vergelijkbaar met de BestBET-analyse. Op heden is intranasaal midazolam niet beschikbaar in België. Indien dit in de toekomst wijzigt is het nuttig om opnieuw de afweging te maken de richtlijnen te wijzigen.

Implicaties voor de routine-zorg:

Om het urgentieschema te kunnen toepassen in de eerstelijnszorg is het ten eerste belangrijk om een goede kennis te hebben van de ABCDE-criteria, zodat er een correcte inschatting van de situatie kan gebeuren. Ten tweede is het noodzakelijk om correct medisch materiaal (o.a. medicatie en glycemiemeter) ter beschikking te hebben voor de behandeling van een acute convulsie. Het is essentieel om als praktijk samen te beslissen over de inhoud en het nazicht van de urgentietrousse. De keuze tussen buccaal midazolam, intramusculair midazolam of rectaal diazepam bepaalt wat er bijkomstig nog nodig is van medisch materiaal (rectiole, spuiten…). Een mogelijke doorslaggevende factor bij deze beslissing is het verschil in prijs tussen de benzodiazepines. Buccaal midazolam (Buccolam®) heeft een kostprijs van €111.96 voor 4 voorgevormde spuiten volgens BCFI. Bovendien zijn er verschillende dosissen vereist afhankelijk van het gewicht van de patiënt. Midazolam voor intramusculair gebruik daarentegen heeft een kostprijs van €3.00 voor 10 ampulles van 5mg/5ml.

8. BESLUIT

Convulsies bij kinderen, hoewel weinig frequent in de eerstelijnszorg, vormen desalniettemin een belangrijk ziektebeeld om tijdig te herkennen, te erkennen en adequaat naar te handelen, dit om mortaliteit en morbiditeit (permanente neurologische schade) zo sterk mogelijk te beperken. De rol van de eerstelijn bestaat erin de vitale functies te bewaken, noodmedicatie toe te dienen op indicatie en zo nodig de hulpdiensten te verwittigen.

Toediening van noodmedicatie dient te gebeuren na 5 minuten van ononderbroken convulsieve activiteit. Middel van voorkeur is buccaal midazolam (Buccolam®) aan een dosis van 0.2 mg/kg. Indien niet beschikbaar kan intramusculair midazolam of rectaal diazepam (Valium®) toegediend worden, beiden aan een dosis van 0.2mg/kg. Een tweede toediening van het benzodiazepine kan gebeuren wanneer na 10 minuten na eerste toediening de convulsieve aanval nog steeds aanhoudt. Absolute indicaties voor onmiddellijke bijstand van hulpdiensten zijn: een eerste convulsieve aanval, wanneer sprake is van status epilepticus (tenzij een zorgplan opgesteld), een verhaal van atypische koortsconvulsies, een recent trauma (capitis), vermoeden van een infectie van het centraal zenuwstelsel of instabiele vitale parameters. Andere indicaties kunnen alsnog verwezen worden naar de tweedelijn, dit in overleg met de omstaanders, of met de betreffende specialist (pediater/urgentie-arts).

9. REFERENTIES

1. Chidambaram Natrajan Balasubramanian Harisankar, Bhagwant Rai Mittal, Anish Bhattacharya, Paramjeet Singh R Sen. Utility of single photon emission computed tomography/computed tomography imaging in evaluation of chronic low back pain. Indian J Nucl Med. 2012;27(3):156–63.
2. Beghi E. The Epidemiology of Epilepsy. 2020;185–91.
3. Camfield P, Camfield C. Seminar in Epileptology Incidence , prevalence and aetiology of seizures and epilepsy in children. 2015;17(2):117–23.
4. Friedman MJ, Sharieff GQ. Seizures in Children. 2006;53:257–77.
5. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Peltola J, Roulet E, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy : Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology.
6. Crisp Stuart, Rainbow J. Oxford Medical Publications - Emergencies in Paediatrics and Neonatology. 2013. 572 p.
7. Manji H, Connolly S, Kitchen N, Lambert C, Mehta A. Oxford Handbook of Neurology. 2014. 657 p.
8. Beghi E, Carpio A, Forsgren L, Hesdorffer DC, Malmgren K, Sander JW, et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure.
9. Laino D, Mencaroni E, Esposito S. Management of Pediatric Febrile Seizures. 2018;
10. Patel N, Ram D, Swiderska N, Mewasingh LD, Newton RW, Offringa M. Febrile seizures. Vol. 351, BMJ (Online). BMJ Publishing Group; 2015.
11. Prosad S, Chb MB. Clinical update : febrile convulsion in childhood : The Journal of the Health Visitors ' Association. 2012;
12. M O, Newton R, Sj N, Vraka K, M O, Newton R, et al. Prophylactic drug management for febrile seizures in children (Review). 2021;
13. Neligan A, Noyce AJ, Gosavi TD. Change in Mortality of Generalized Convulsive Status Epilepticus in High-Income Countries Over Time: A Systematic Review and Meta-analysis. 2021;76(8):897–905.
14. Claassen J, Goldstein JN. Emergency Neurological Life Support : Status Epilepticus. Neurocrit Care. 2017;27(s1):152–8.
15. Mctague A, Martland T, Appleton R. Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children. Cochrane Database Syst Rev. 2018;2018(1).
16. Haut SR, Seinfeld S, Pellock J. Benzodiazepine use in seizure emergencies: A

systematic review. Epilepsy Behav [Internet]. 2016;63:109–17. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.07.018

17. Shah MI, MacIas CG, Dayan PS, Weik TS, Brown KM, Fuchs SM, et al. An evidence-based guideline for pediatric prehospital seizure management using grade methodology. Prehospital Emerg Care. 2014;18(SUPPL.1):15–24.

18. De Waele L, Boon P, Ceulemans B, Dan B, Jansen A, Legros B, et al. First line management of prolonged convulsive seizures in children and adults: Good practice points. Acta Neurol Belg. 2013;113(4):375–80.

19. Wu W, Zhang L, Xue R. Lorazepam or diazepam for convulsive status epilepticus: A meta-analysis. J Clin Neurosci [Internet]. 2016;29:133–8. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jocn.2015.10.038

20. McMullan J, Sasson C, Pancioli A, Silbergleit R. Midazolam versus Diazepam for the treatment of status Epilepticus in children and young adults: A meta-analysis. Acad Emerg Med. 2010;17(6):575–82.

21. Zhao ZY, Wang HY, Wen B, Yang ZB, Feng K, Fan JC. A Comparison of Midazolam, Lorazepam, and Diazepam for the Treatment of Status Epilepticus in Children: A Network Meta-analysis. J Child Neurol. 2016;31(9):1093–107.

22. Brigo F, Nardone R, Tezzon F, Trinka E. A Common Reference-Based Indirect Comparison Meta-Analysis of Buccal versus Intranasal Midazolam for Early Status Epilepticus. CNS Drugs. 2015;29(9):741–57.

23. Brigo F, Nardone R, Tezzon F, Trinka E. Nonintravenous midazolam versus intravenous or rectal diazepam for the treatment of early status epilepticus: A systematic review with meta-analysis. Epilepsy Behav [Internet]. 2015;49:325–36. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.02.030

24. Jain P, Sharma S, Dua T, Barbui C, Das RR, Aneja S. Efficacy and safety of anti-epileptic drugs in patients with active convulsive seizures when no IV access is available: Systematic review and meta-analysis. Epilepsy Res [Internet]. 2016;122:47–55. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2016.02.006

25. Doshi D. Controlling seizures in children: Diazepam or midazolam? Systematic review. Hong Kong J Emerg Med. 2010;17(2):196–204.

26. 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;24(7):875–83.

27. Mullen J Van Der, Voorde P Van De, Vandeput O, Goossens M, Royen P Van. Richtlijnen voor de behandeling van urgente aandoening in de eerste lijn (inhoud urgentietrousse) (deel1). Huisarts en Wet - Ebpracticenet - Domus Medica. 2020;(deel 1).

28. Jong J d., Bouma M, Hooymans C. Herziene NHG-Behandelrichtlijn Geneesmiddelen

en zuurstof in spoedeisende situaties. Huisarts Wet. 2020;5:1–2.

29. Easter JS, Haukoos JS, Meehan WP. Will Neuroimaging Reveal a Severe Intracranial Injury in This Adult With Minor Head Trauma ? The Rational Clinical Examination Systematic Review. Vol. 314, JAMA. 2015. p. 2672–81.

30. Alansari K, Pem F, Barkat M, Mohamed AH, Alali S, Jawala A, et al. Pediatric Neurology Intramuscular Versus Buccal Midazolam for Pediatric Seizures : A Randomized Double-Blinded Trial. Pediatr Neurol [Internet]. 2020;109(26999):28–34. Available from: https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2020.03.011

31. Chhabra R, Gupta R, Gupta LK. Epilepsy & Behavior Intranasal midazolam versus intravenous / rectal benzodiazepines for acute seizure control in children : A systematic review and meta-analysis. Epilepsy Behav [Internet]. 2021;125:108390. Available from: https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.108390

10. BIJLAGEN

A.Gunstig advies ethische commissie

Urgentieschema's voor huisartsen: Convulsies bij kinderen

Dossiernr.:	MP016850	
[[[Stage/Masterproef/Keuzevak]]]:	Masterproef I HAIO, 2019-2022	
Faculteit/opleiding:	Faculteit Geneeskunde - Master in de huisartsgeneeskunde	
Studiefase:	eerste fase	
Academiejaar:	2020-2021	
Gewenste taal van communicatie:	nl	
[[[Stagemeester/Promotor/Docent]]]:	Prof Dr Jan Verbakel (u0042064)	
Copromotor:	Prof Bert Aertgeerts (u0002409)	Professor Emmy De Buck (u0040859)
Organisatie:	KU Leuven	
Dienst:	Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde	
Discipline:	Masterproef	
Extra groepsleden:	Lore Nouwynck lore.nouwynck@student.kuleuven.be r0442181 Amber Hemeryck amber.hemeryck@student.kuleuven.be r0384549	

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

Medline	Embase	Cochrane
1.“Seizures”[MeSH] OR “febrile convulsion*”[TIAB] OR “epileptic seizure*”[TIAB] OR “febrile seizure*”[TIAB])	1.'seizure'/exp OR ‘febrile convulsion*’:ab,ti OR ‘epileptic seizure*’:ab,ti OR ‘febrile seizure*’:ab,ti	1.[mh “Seizures”] OR “febrile convulsion”:ti,ab,kw OR “febrile convulsions”:ti,ab,kw OR “epileptic seizure”:ti,ab,kw OR “epileptic seizures”:ti,ab,kw OR “febrile seizure*”:ti,ab,kw OR “febrile seizures”:ti,ab,kw
2.(“Child”[MeSH] OR child*[TIAB])	2.'child'/exp OR child*:ab,ti	
3.(“Benzodiazepines”[MeSH] OR benzodiazepine[TIAB] OR "Oxygen Inhalation Therapy"[Mesh] OR “oxygen	3.'benzodiazepine derivative'/exp OR benzodiazepine:ab,ti OR	2.[mh “Child”] OR children:ti,ab,kw

administration”[TIAB] OR “oxygen inhalation”[TIAB] OR “oxygen therapy”[TIAB]) 4.1-3 AND	'oxygen therapy'/exp OR ‘oxygen administration’:ab,ti OR ‘oxygen inhalation’:ab,ti OR ‘oxygen therapy’:ab,ti 4.1-3 AND	3.[mh “Benzodiazepines”] OR benzodiazepine:ti,ab,kw OR [mh "Oxygen Inhalation Therapy"] OR “oxygen administration”:ti,ab,kw OR “oxygen inhalation”:ti,ab,kw OR “oxygen therapy”:ti,ab,kw 4. 1-3 AND

C.Table of evidence:

Beschikbaar via: www.achg.be/urgenties

D.Vragenlijst presentatie

Algemene bespreking:

- Wat vindt u van de presentatie?
- Wat vindt u van de wetenschappelijke evidentie?
- Werden de correcte wetenschappelijke bronnen gebruikt?
- Vond u de inhoud correct?
- Zou u het schema zelf gebruiken?
- Sluit dit schema aan bij uw praktijk?
- Is dit schema toepasselijk in de huisartsenpraktijk?

Zuurstoftherapie in de acute setting:

- Is er meerwaarde voor toediening zuurstof als huisarts tijdens een convulsie?

Glycemie bepaling pre-hospitaal:

- Dient dit standaard uitgevoerd te worden?
- Voor of na toediening van de noodmedicatie?

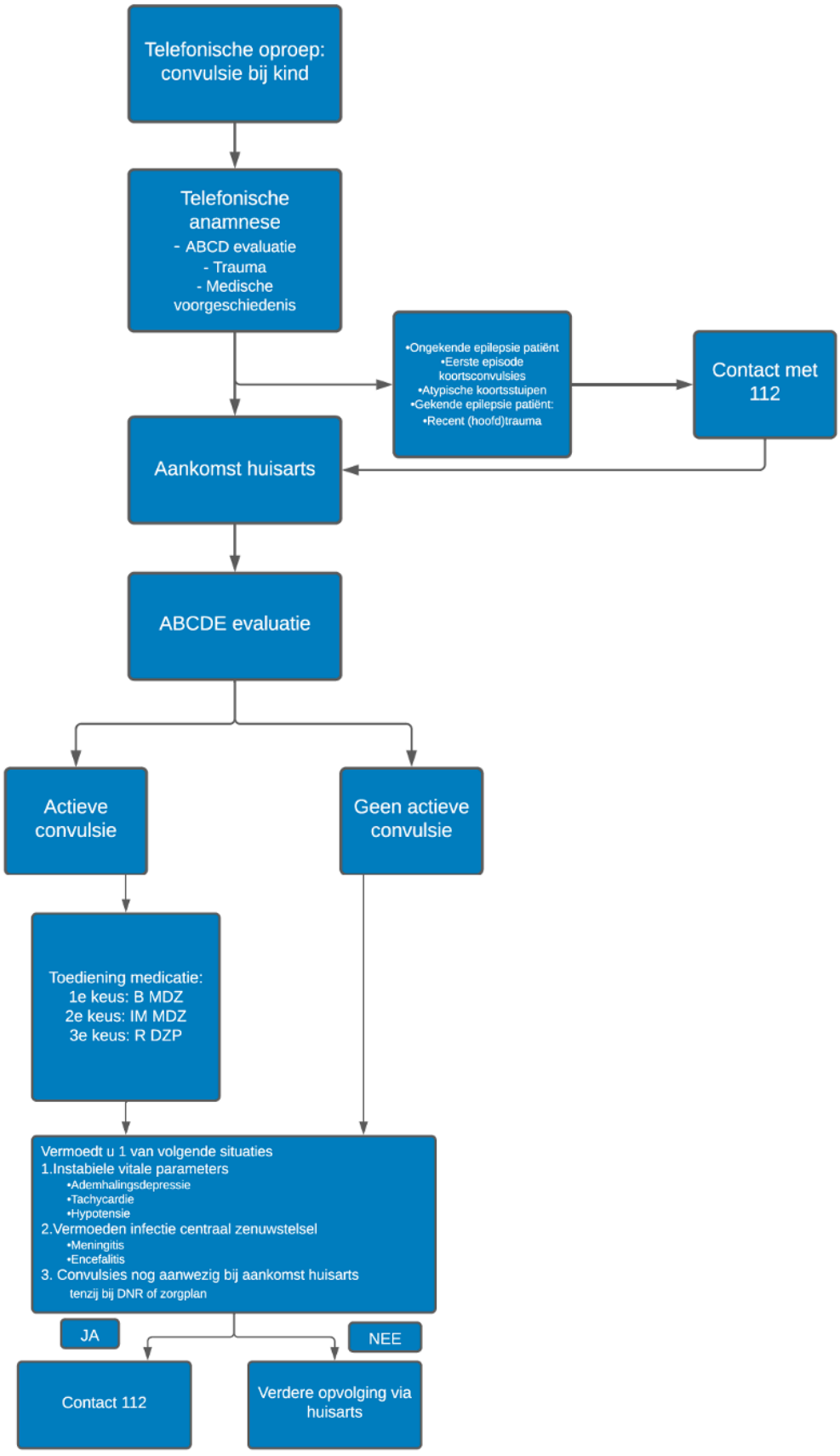
Toediening benzodiazepine:

- Vanaf wanneer benzodiazepine toe te dienen?
- Welke benzodiazepine heeft volgens u de voorkeur?
- Welke toedieningswijze is te verkiezen?
- Welke dosering?
- Herhalingsdosis na 5 a 10 minuten?
- Reeds plaatsen IV lijn?

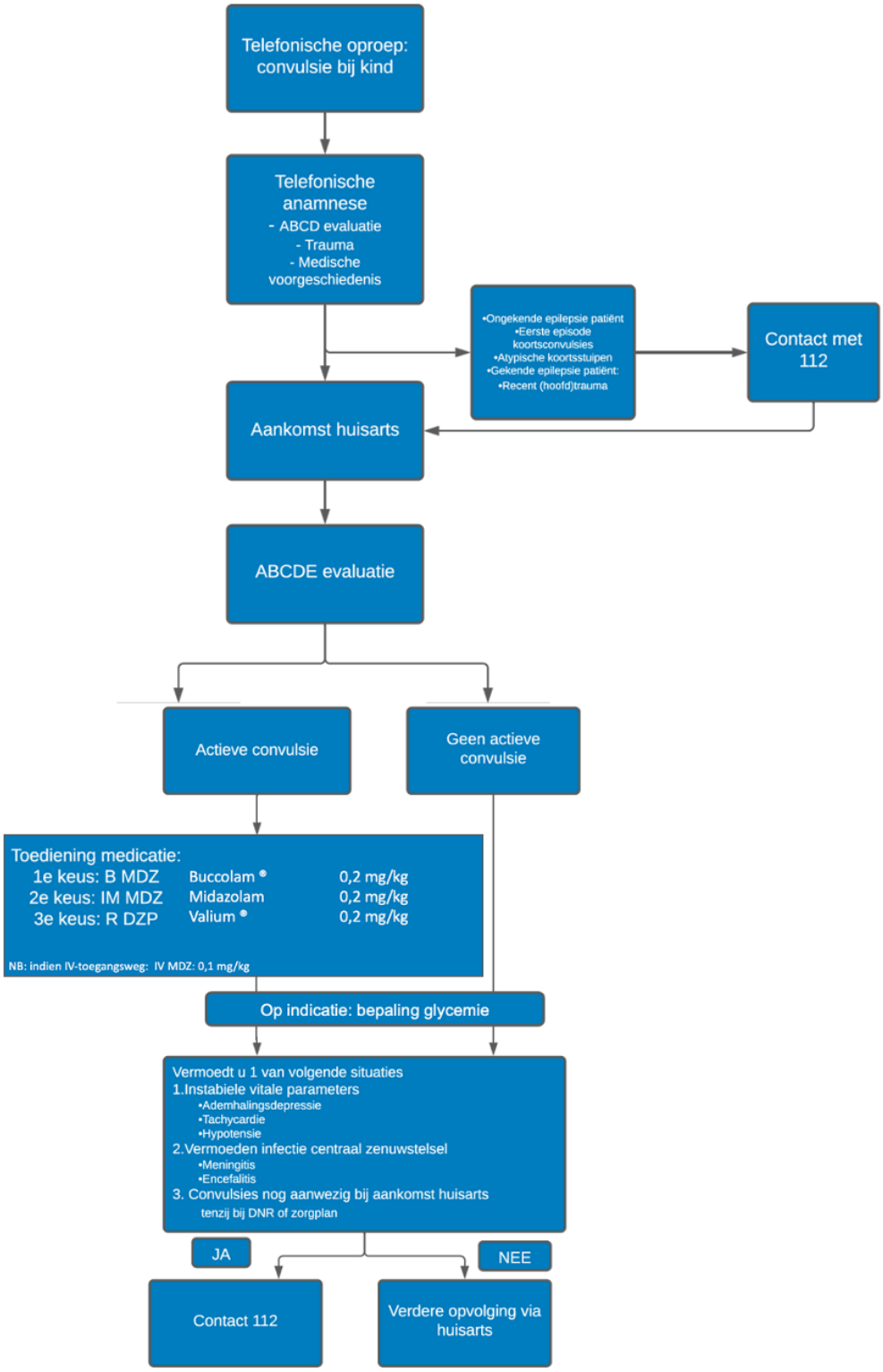
Doorverwijzing naar spoed/tweedelijn:

- In welke gevallen zou u een patiënt doorverwijzen naar spoed?
- MUG bijstand noodzakelijk?

E.Eerste versie van urgentieschema:



F.Finale versie urgentieschema



G. Peer review Lore Nouwynck

Verloop van groepsproces en persoonlijk aandeel

Deze masterpaper is geschreven in samenwerking met Amber Hemeryck. We kennen elkaar al sinds het begin van de opleiding geneeskunde aan de Kulak en dit speelde een positieve rol in het tot stand komen van ons eindwerk. Gedurende de voorbije drie jaar is er steeds een vlotte en goede samenwerking geweest tussen elkaar.

Tijdens het eerste deel van het onderzoek (het opstellen van de zoekstrategie en het uitwerken van de BestBET) hebben we door meerdere online meetings zowel met als zonder onze promotor samen een plan van aanpak opgesteld. Hierna doorzochten we de databases volgens het protocol van een systematische review op individuele wijze. Op voorhand bespraken we een systeem om onze resultaten op een eenduidige manier te kunnen vergelijken. Vervolgens beslisten we samen over de inclusie van de publicaties en werkten we de BestBET uit.

In het tweede deel van onze masterpaper werd het literatuuronderzoek vergeleken met de expert opinion van huisartsen, spoedartsen en pediaters. Het persoonlijk aandeel van ons beiden is hier heel vergelijkbaar. Aan de hand van bestaande richtlijnen en de evidentie uit de literatuur werd door ons een voorlopig voorstel voor urgentieschema ontwikkeld. Tijdens deze fase zijn we onderling in dialoog gegaan om het schema te optimaliseren. Er werden nadien 5 presentaties georganiseerd waarbij zowel op het vlak van organisatie, presentatie als rapportage van de feedback de taken evenredig verdeeld waren.

Na het tweede deel van de masterpaper zijn we gestart met het neerschrijven van de thesis. Dit is gefaseerd verlopen. We zijn begonnen met een eerste versie voor de inleiding en materialen en methoden. Ikzelf heb de inleiding geschreven en Amber Hemeryck heeft zich toegespitst op de materialen en methoden. Na het schrijven van de eerste voorlopige versie namen we elkaars deeltje door en voerden we eventuele wijzigingen door. Dit om de uniformiteit van onze schrijfstijl te bevorderen. Vervolgens hebben we ons gefocust op het verwerken van de resultaten. Ik heb een voorlopige versie neergeschreven van zowel de resultaten van de literatuurstudie, het voorlopig urgentieschema als van de feedback verkregen via de presentaties aan de huisartsen, pediaters en urgentie-artsen. Amber Hemeryck schreef de aanzet voor de discussie. Waarna we opnieuw elkaars deel grondig doornamen en zo nodig wijzigden.

Persoonlijke visie op de masterpaper

Het concrete doel van onze masterpaper was om de bestaande richtlijnen aan te passen aan de huidige beschikbare wetenschappelijke literatuur. Huisartsen worden in hun klinische praktijk niet frequent geconfronteerd met een convulsie bij een kind. Dit impliceert dat de ervaring om goed te handelen eerder beperkt is. Hierdoor is het zeker zinvol om een beschikbaar urgentieschema uit te werken om te kunnen ondersteunen in de praktijk.

De combinatie van het literatuuronderzoek met de recente updates van de richtlijnen in NHG en Domus Medica creëerde een praktisch urgentieschema dat haalbaar is om toe te passen binnen de eerstelijnszorg.

Ik vind het persoonlijk een meerwaarde dat we het voorlopig urgentieschema besproken hebben met zowel huisartsen als spoedartsen, pediaters en neurologen. Hierbij kunnen we de ervaring vanuit het ziekenhuis combineren met de ervaring en praktische haalbaarheid in de huisartsenpraktijk. De feedback vanuit het ziekenhuis was positief en leerde ons dat het vooropgestelde urgentieschema grotendeels in dezelfde lijn lag als de richtlijnen van het ziekenhuis. Daarnaast zorgen de opmerkingen van de huisartsen omtrent toedieningsopties van medicatie, beschikbaarheid in de urgentietrousse, dosering volgens gewicht en doorverwijzing criteria er voor dat de urgentierichtlijn specifiek aangepast is voor de eerstelijnszorg.

Het schema is een eenvoudig te volgen stappenplan geworden met advies die start vanaf de telefonisch aanmelding tot aan de eventuele doorverwijzing naar spoedgevallen. Tijdens de ontwikkeling hebben we er steeds aandacht voor gehad om het schema zo praktisch mogelijk te houden.

De grootste wijziging in vergelijking met het vorige urgentieschema is de keuze voor midazolam als eerstelijnsbehandeling. Uit de nieuwe richtlijnen van NHG en Domus Medica en de BestBET is gebleken dat dit net iets efficiënter is in vergelijking met diazepam. Bovendien is de toedieningswijze (buccaal of intramusculair) gemakkelijker dan de rectale toediening van diazepam. Persoonlijk vind ik dit wel een belangrijke vooruitgang omwille van de eenvoud van de toediening. Zeker de buccale variant kan zowel door (para)medische personeel, arts als ook omstaanders (bijvoorbeeld bij gekende epilepsie patiënt) toegediend worden.

Elke huisartsenpraktijk en huisartsenwachtpost heeft natuurlijk zijn eigen afspraken omtrent de inhoud van de urgentietrousse op vlak van medicatie en medisch materiaal. Vandaar onze keuze om meerdere medicamenteuze opties te vermelden. Het is echter wel belangrijk om als praktijk regelmatig de vraag te stellen of de richtlijnen nog up to date zijn om de zorg te optimaliseren.

In de toekomst kan het zeker nuttig zijn om dit onderzoek te herhalen. Nasale toediening van midazolam is tot op heden nog niet beschikbaar in België. Bovendien is er verder wetenschappelijk onderzoek nodig waarbij men nasale toediening vergelijkt met bucale.

Ik hoop dat onze masterpaper via het nieuwe boekje urgentieschema's voor huisartsen een hulp kan zijn voor huisartsen in de specifieke setting van een convulsie bij een kind. Tot op heden maak ik frequent gebruik van het oude boekje in allerlei situaties. Het enige nadeel is dat we in dit huidige tijdperk meer terugvallen op digitale info. Hopelijk kan er een manier gevonden worden om via een app deze informatie te verspreiden aan huisartsen en huisartsen in opleiding.