

Richtlijn voor behandeling van neonatale epileptische aanvallen

bij de prematuur, à terme neonaat zonder of met therapeutische hypothermie

Auteurs: drs. L.S. Smit, kinderneuroloog EMC Rotterdam/SKZ
dr. C.M.P.C.D Peeters-Scholte, kinderneuroloog LUMC
dr. L.G.M. van Rooij, fellow neonatologie UMC Utrecht/WKZ

Nieuwe, aangepaste versie, **juni 2012**, in 2015 ongewijzigd verlengd tot 2017
Eerdere titel: 'Richtlijnen voor therapie van neonatale convulsies' 2005

Wijziging d.d. 23 november 2005

Auteur: Djen Liem, neonatoloog UMC St Radboud Nijmegen, Linda de Vries en Mona Toet, neonatologen UMC Utrecht.

Bron: Nederlands Vlaamse Werkgroep Neonatale Neurologie van de Sectie Neonatologie van de NVK en van de Nederlandse Vereniging voor Kinderneurologie

Addendum: dit betreft een praktische richtlijn. Voor juli 2013 zal een evidence-based richtlijn door de Nederlands Vlaamse Werkgroep Neonatale Neurologie vervaardigd worden.



Disclaimer

1 januari 2015

De Richtlijnen van de afdeling Neurologie Erasmus MC zijn met zorg samengesteld op basis van de stand van de wetenschap ten tijde van het vaststellen van de Richtlijn. Deze Richtlijnen zijn bedoeld voor medici. Een Richtlijn moet worden gezien als aanbeveling, waarvan indien daar goede argumenten voor zijn kan worden afgeweken. Mede omdat wetenschappelijke inzichten zich ontwikkelen en kunnen wijzigen, aanvaarden zowel de afdeling Neurologie als de individuele opstellers van de Richtlijnen geen enkele aansprakelijkheid voor onverhoopte onvolkomenheden in de Richtlijnen, of eventuele gevolgen daarvan. De richtlijnen commissie stelt zich open voor attentie op (vermeende) onvolkomenheden in de opmaak of inhoud van de richtlijnen.

Inhoudsopgave

1. Wanneer therapie	3
2. Anti-epileptica	3
a. Onderhoudstherapie	3
b. Stroomschema/doseringschema	4
c. Uiteenzetting anti-epileptica	7
3. Referenties	8

Epileptische aanvallen zijn de meest voorkomende neurologische fenomenen op de neonatale leeftijd. Er zijn experimentele gegevens dat persisterende aanvallen beschadiging aan de hersenen kunnen geven. Daarom is een snelle behandeling geïndiceerd. De diagnose neonatale epileptische aanval wordt gesteld op basis van de klinische verschijnselen en het EEG en/of aEEG.

1. Wanneer therapie:

Naast ondersteuning van de vitale functies en etiologiespecifieke therapie (hypoglycaemie, hypocalcaemie etc), starten met anti-epileptica indien:

- meer dan één klinische aanval of bij eerste evidente aanval bij evidente oorzaak
- één klinische aanval met epileptiforme afwijkingen op EEG/ amplitude-geïntegreerde EEG (aEEG)
- na een klinische aanval persisteren van epileptische aanvallen op EEG/aEEG
- elektrografische aanvallen zonder evidente klinische verschijnselen (zgn. subklinische aanvallen, bij definitie duur langer dan 8 sec.)

NB de Werkgroep adviseert om na een 1^e aanval te overleggen met een NICU

2. Anti-epileptica

Voor advies keuze en doseringen **zie onderstaande schema's**.

Er is een onderscheid gemaakt in neonaten AD<36 weken, neonaten \geq 36 weken **met en zonder therapeutische hypothermie**.

Belangrijk is dat na het geven van de anti-epileptica en het verdwijnen van klinische aanvallen, maar bij een verlaagd bewustzijn, het (a)EEG herhaald wordt om persisteren van de elektrografische aanvallen uit te sluiten.

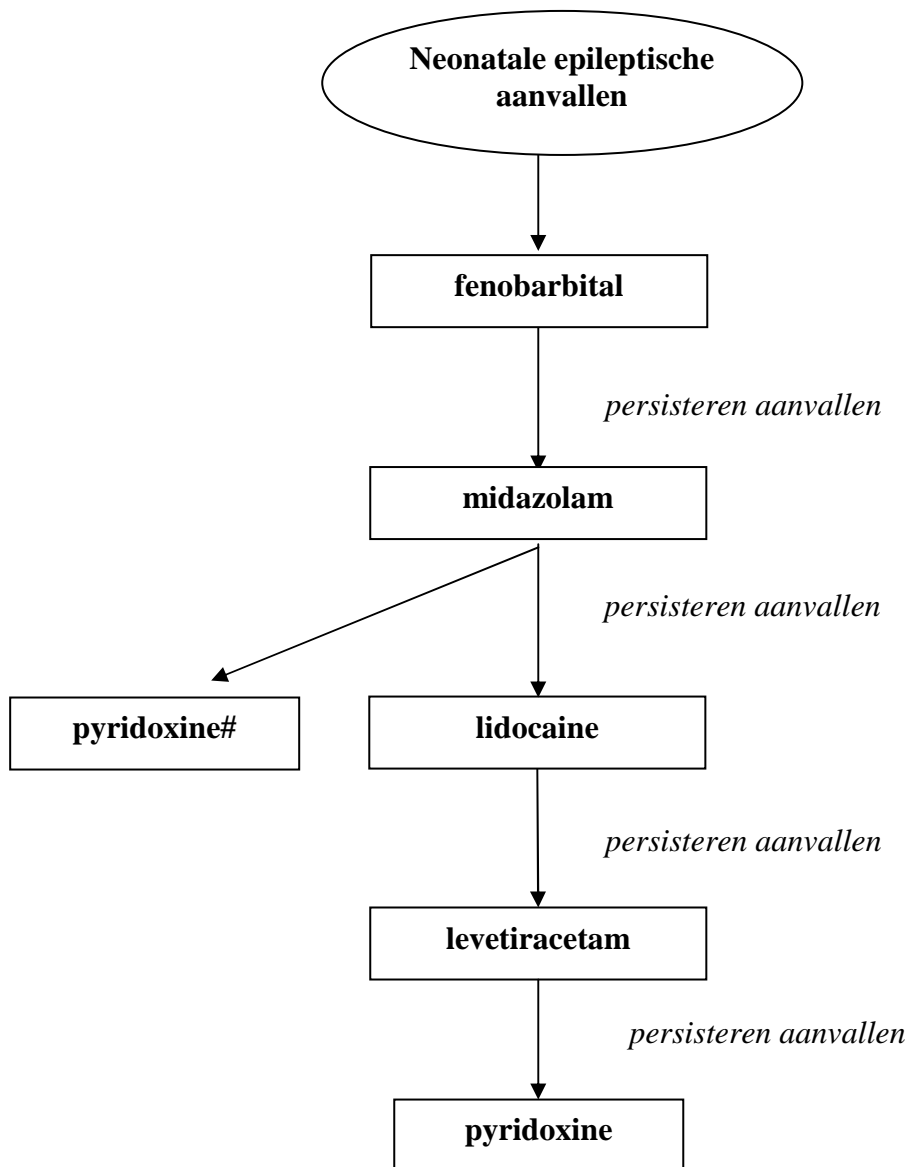
Indien klinische of elektrografische aanvallen persisteren, dient er een volgend anti-epilepticum gegeven te worden. Bij een status epilepticus wordt aanbevolen steeds na 10 min. de volgende stap in medicatie te geven (bij lidocaine effect ongeveer 1 uur afwachten alvorens een ander anti-epilepticum te starten). Het verdient aanbeveling gebruik te maken van de mogelijkheid van continue EEG registratie (bijv. aEEG).

2a. Overwegingen onderhoudstherapie met anti-epileptica: (streven naar monotherapie)

Voortzetting van anti-epileptica na de acute fase (asfyxie) lijkt geïndiceerd bij structurele afwijkingen op de MRI, die epileptogeen kunnen zijn, zoals corticale lesies. Over het algemeen wordt onderhoudsbehandeling met fenobarbital gegeven. Maar gezien de bijwerkingen van fenobarbital is ook levetiracetam te overwegen. Bij structurele, ernstige cerebrale lesies wordt altijd een onderhoudsbehandeling gegeven. In alle gevallen dient een verdere evaluatie plaats te vinden op de leeftijd van 3 maanden.

Het besluit om anti-epileptica te staken wordt bepaald door de genese van de aanvallen, het neurologisch onderzoek, beeldvorming en/of eventueel (herhaalde) EEG(s).

2b. Stroomdiagram/doseringschema's



#overweeg pyridoxine-afhankelijke aanvallen indien oorzaak onduidelijk

Fenobarbital	Oplaad i.v.	Onderhoud i.v of p.o.
Prematuur	20+10+10 mg/kg	2.5-5 mg/kg/dag in 2dd
AD \geq 36 weken en 2.5 kg zonder hypothermie	20+10+10 mg/kg	2.5-5 mg/kg/dag in 2dd
AD \geq 36 weken en 2.5 kg met hypothermie	20+10+10 mg/kg	2.5-5 mg/kg/dag in 2dd

Midazolam	Oplaad i.v.	Onderhoud i.v. **
Prematuur*	0.05 mg/kg	0.05-0.3 mg/kg/uur
AD \geq 36 weken en 2.5 kg zonder hypothermie	0.1 mg/kg	0.1-0.3 mg/kg/uur
AD \geq 36 weken en 2.5 kg met hypothermie	0.1 mg/kg	0.1-0.3 mg/kg/uur

* bij preatuur verminderde klaring en mogelijk meer kans op hypotensie en negatief effect op cerebrale oxygenatie

** bij ophogen van onderhoudsdosering (met stappen van 0.05 mg/kg/u bij preatuur en 0.1 mg/kg/u bij AD \geq 36 weken) eerst extra oplaaddosering

Lidocaine	Oplaad i.v. in 10 min.	Onderhoud i.v. T=0 uur	1^e afbouw T=4 uur	2^e afbouw T=10 uur	T=22 uur
Prematuur 0.8-1.5 kg	2 mg/kg	5 mg/kg/uur	2.5 mg/kg/uur	1.25 mg/kg/uur	stop
Prematuur 1.5-2.5 kg	2 mg/kg	6 mg/kg/uur	3 mg/kg/uur	1.5 mg/kg/uur	stop

Lidocaine	Oplaad i.v. in 10 min.	Onderhoud i.v. T=0	1^e afbouw T=6 uur	T=18 uur	T=30 uur
AD \geq 36 weken en 2.5 kg zonder hypothermie	2 mg/kg	6 mg/kg/uur	4 mg/kg/uur	2 mg/kg/uur	stop
AD \geq 36 weken en 2.5 kg met hypothermie	2 mg/kg	4 mg/kg/uur	2 mg/kg/uur	stop	

NB het gaat bij dosering om gewicht; in dit schema kunstmatige indeling naar leeftijd

Levetiracetam (overweeg als 2^e of 3^e keus)	Oplaad i.v. of p.o.	Onderhoud i.v. of p.o.
Prematuur/ Overweeg! ⁺	(20+20 mg/kg)	(20-40 mg/kg/dag in 2dd)
AD≥36 weken en 2.5 kg zonder hypothermie	20+20 mg/kg	20-40 mg/kg/dag in 2dd (indien nierfunctie gb tot 60 mg/kg/dag)
AD≥36 weken en 2.5 kg met hypothermie	20+20 mg/kg	20-40 mg/kg/dag in 2dd (indien nierfunctie gb tot 60 mg/kg/dag)

⁺ nog geen gerandomiseerde studies bij prematuren, lijkt bij à terme neonat veilig en effectief; advies om bij premature leeftijd te overwegen (zie ook Ramantani et al., 2011)

Pyridoxine[^]	Oplaad (bij voorkeur tijdens (a)EEG registratie) i.v.	Onderhoud (totdat aanvullend onderzoek bekend is) i.v. of p.o.
Prematuur	50 mg/kg, max. 200 mg/dag	15-30 mg/kg/dag in 1dd, max. 200 mg/dag
AD≥36 weken en 2.5 kg zonder hypothermie	50 mg/kg, max. 200 mg/dag	15-30 mg/kg/dag in 1dd, max. 200 mg/dag
AD≥36 weken en 2.5 kg met hypothermie	50 mg/kg, max. 200 mg/dag	15-30 mg/kg/dag in 1 dd, max. 200 mg/dag

[^] te starten in afwachting van diagnostiek (zie richtlijn Diagnostiek neonatale epileptische aanvallen). Indien niet effectief overweeg pyridoxaal fosfaat p.o., 50 mg, evt. herhalen na 24 uur; onderhoud 30 mg/kg/dag in 4 doses, + folinezuur 3-5 mg/kg/dag in 2 doses

NB er worden op korte termijn nieuwe data verwacht, waardoor de onderhoudsdosering pyridoxine mogelijk specifieker en/of veranderd wordt

2c. Uiteenzetting anti-epileptica

Fenobarbital

- **werking:** barbituraten verlengen de gemiddelde openingstijd van chloorkanalen, waardoor postsynaptische hyperpolarisatie;
- **t** $\frac{1}{2}$ = 120 uur;
- **oplaad:** 20 mg/kg i.v. in 15 minuten zorgt voor een serumspiegel van ongeveer 20µg/ml;
- **bijwerkingen:** tot 40 mg/kg niet noemenswaardig; bij lever- en/of nierfalen: sedatie, bradycardieën;
- **EEG:** (toename) suppressie; denk aan toxische dosering bij (bijna-vlak) EEG
- **geen aanvallen:** geen onderhoud starten tenzij afwijkingen op MRI of structurele (aanleg)stoornis (zie pag. 1). Start dan onderhoud na 5 dagen met streefspiegel: 20-40 µg/ml.

Midazolam

- **werking:** werkt via GABA-receptor, 90% excretie via nieren, passeert gemakkelijk bloed-hersen-barrière;
- **t** $\frac{1}{2}$: kortwerkend (op à terme leeftijd t $\frac{1}{2}$ = 6-12 uur), wateroplosbaar,;
- **bijwerkingen:** apneus, bradycardieën, bloeddrukverlaging en verminderde cerebrale perfusie, (niet-epileptische!) myoclonieën;
- **EEG:** toename suppressie; overweeg spiegels af te nemen bij vlak (a)EEG;
- **geen aanvallen:** afbouwen met 0.05 (prematuur) of 0,1 mg/kg/u (AD \geq 36 weken) per 24 uur.

Lidocaïne

- **werking:** inhibeert Na-kanalen, metaboliseert via lever;
- **t** $\frac{1}{2}$: lidocaine 1.5-2 uur, metabolieten 2 uur (MEGX) resp. 10 uur (GX);
- **bijwerkingen:** ernstige hartritmestoornissen, epileptogeen bij spiegels vanaf 7 µmol/ml;
- **opmerkingen:**
 - toepassing van lidocaïne alleen op NICU
 - gebruik lidocaïne-ampul met lage concentratie van 20 mg/ml of lager
 - bij het oplossen in glucose oplossing voor infusie: goed mengen
 - zorgvuldige ECG-bewaking: bij veranderingen van ECG complexen en/of hartritme lidocaïne onmiddellijk staken
 - contra-indicaties: hypo- en hyperkaliëmie, (verdenking) cardiomyopathie (bijv. bij diabetische moeder), congenitale hartafwijking
 - NIET IN COMBINATIE MET FENYTOINE : Fenytoïne heeft een additief effect op de cardiodepressieve werking van lidocaïne
- **EEG:** vaak niet direct effect op aanvallen, maar effect te zien < 6 uur na start behandeling;
- **geen aanvallen:** altijd afbouw, volgens schema.

Levetiracetam

- **werking:** heeft invloed op de intraneuronale calciumconcentratie, op de gevoeligheid van GABA- en glycinekanalen en het heeft een interactie met het synaptische vesikeleiwit 2A;

- **t ½:** 9 uur;
- **bijwerkingen:** somnolentie;
- **EEG:** geen invloed op grondpatroon;
- **geen aanvallen:** geen onderhoud starten tenzij afwijkingen op MRI of structurele (aanleg)stoornis (zie pag. 1). Dan volgende dag onderhoud starten in 2 dd. Geen spiegels nodig.

Pyridoxine (vit B6)

- **werking:** cofactor in diverse enzymatische processen;
- **t ½:** > 10 dagen;
- **bijwerkingen:** perifere neuropathie, encefalopathie;
- **EEG:** abrupt stoppen aanvallen of op termijn verbetering achtergrondpatroon;
- **geen aanvallen:** doorgaan pyridoxine onderhoudsbehandeling totdat resultaten aanvullend onderzoek bekend zijn.

NB. Clonazepam

- **werking:** benzodiazepine, geeft minder hypotensie dan midazolam met name bij prematuren;
- **dosering:** 0.1 mg/kg, 1-2 maal herhalen;
- **t ½:** 30-40 uur;
- **bijwerkingen:** sedatie, hypotonie, hypersecretie;
- **EEG:** suppressie achtergrondpatroon.

Fenytoïne is niet voldoende effectief gebleken bij de behandeling van neonatale epileptische aanvallen en wordt daarom niet meer voor deze indicatie gebruikt. Het is wel te overwegen indien er sprake is van een oorzaak zoals een aanlegstoornis, waarbij er geen acuut symptomatische, maar chronische epilepsie is, en indien levetiracetam onvoldoende effect heeft gesorteerd.

3. Referenties

van Rooij LGM, Toet, MC, Van Huffelen AC, Groenendaal F, Laan W et al. Effect of treatment of subclinical neonatal seizures detected with aEEG: randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2010 Jan;125:e358-366

Gilman JT, Gal P, Duchowny MS, Weaver RL, Ransom JL. Rapid sequential phenobarbital treatment of neonatal seizures. *Pediatrics* 1989 May;83(5):674-8.

van Orman CB, Darwish HZ. Efficacy of phenobarbital in neonatal seizures. *Can J Neurol Sci* 1985 May;12(2):95-9.

Painter MJ, Pippenger C, MacDonald H, Pitlick W. Phenobarbital and diphenylhydantoin levels in neonates with seizures. *J Pediatr* 1978 Feb;92(2):315-9.

Grasela TH, Jr., Donn SM. Neonatal population pharmacokinetics of phenobarbital derived from routine clinical data. *Dev Pharmacol Ther* 1985;8(6):374-83.

Gilman JT, Gal P, Duchowny MS, Weaver RL, Ransom JL. Rapid sequential phenobarbital treatment of neonatal seizures. *Pediatrics* 1989 May;83(5):674-8.

- Castro C, Jr., Hernandez Borges AA, Domenech ME, Gonzalez CC, Perera SR. Midazolam in neonatal seizures with no response to phenobarbital. *Neurology* 2005 Mar 8;64(5):876-9.
- Boylan GB, Rennie JM, Chorley G, Pressler RM, Fox GF, Farrer K, et al. Second-line anticonvulsant treatment of neonatal seizures: a video-EEG monitoring study. *Neurology* 2004 Feb 10;62(3):486-8.
- van Leuven K, Groenendaal F, Toet MC, Schobben AF, Bos SA et al. Midazolam and amplitude-integrated EEG in asphyxiated full-term neonates. *Acta Paediatr* 2004 Sep;93(9):1221-7.
- de Wildt SN, Kearns GL, Hop WC, Murry DJ, Abdel-Rahman SM et al. Pharmacokinetics and metabolism of intravenous midazolam in preterm infants. *Clin Pharmacol Ther* 2001 Dec;70(6):525-31
- van Alfen-van der Velden AA, Hopman JC, Klaessens JH, Feuth T, Sengers RC et al. Effects of midazolam and morphine on cerebral oxygenation and hemodynamics in ventilated premature infants. *Biol Neonate* 2006;90(3):197-202
- Rey E, Radvanyi-Bouvet MF, Bodiou C, Richard MO, Torricelli A et al. Intravenous lidocaine in the treatment of convulsions in the neonatal period: monitoring plasma levels. *Ther Drug Monit* 1990 Jul;12(4):316-20.
- Radvanyi-Bouvet MF, Torricelli A, Rey E, Bavoux F, Walti H. Effects of lidocaine on seizures in the neonatal period: some electro-clinical aspects. 277-285. 1990.
Ref Type: Serial (Book, Monograph)
- Malingre MM, van Rooij LG, Rademaker CM, Toet MC, Ververs TF et al. Development of an optimal lidocaine infusion strategy for neonatal seizures. *Eur J Pediatr* 2006 Sep;165(9):598-604.
- van den Broek MP, Huitema AD, van Hasselt JG, Groenendaal F, Toet MC et al. Lidocaine (Lignocaine) Dosing Regimen Based upon a Population Pharmacokinetic Model for Preterm and Term Neonates with Seizures. *Clin Pharmacokinet* 2011 Jul 1;50(7):461-9.
- van Rooij LG, Toet MC, Rademaker KM, Groenendaal F, de Vries LS. Cardiac arrhythmias in neonates receiving lidocaine as anticonvulsive treatment. *Eur J Pediatr* 2004 Nov;163(11):637-41.
- Khan O, Chang E, Cipriani C, Wright C, Crisp E et al. Use of intravenous levetiracetam for management of acute seizures in neonates. *Pediatr Neurol* 2011 Apr;44(4):265-9.
- Krief P, Li K, Maytal J. Efficacy of levetiracetam in children with epilepsy younger than 2 years of age. *J Child Neurol* 2008 May;23(5):582-4.
- Meehan AL, Yang X, McAdams BD, Yuan L, Rothman SM. A new mechanism for antiepileptic drug action: vesicular entry may mediate the effects of levetiracetam. *J Neurophysiol* 2011 Sep;106(3):1227-39.
- Merhar SL, Schibler KR, Sherwin CM, Meinzen-Derr J, Shi J et al. Pharmacokinetics of levetiracetam in neonates with seizures. *J Pediatr* 2011 Jul;159(1):152-4.

Sharpe CM, Capparelli EV, Mower A, Farrell MJ, Soldin SJ et al. A seven day study of the pharmacokinetics of intravenous levetiracetam in neonates: marked changes in pharmacokinetics occur during the first week of life. *Pediatr Res* 2012; epub ahead

Furwentsches A, Bussmann C, Ramantani G, Ebinger F, Phillipi H et al. Levetiracetam in the treatment of neonatal seizures: a pilot study. *Seizure* 2010 Apr;19(3):185-9

Ramantani G, Ikonomidou C, Walter B, Rating D, Dinger J. Levetiracetam: safety and efficacy in neonatal seizures. *Eur J Pediatr Neurol* 2011 Jan;15(1):1-7

Abend NS, Gutierrez-Colina AM, Monk HM, Dlugos DJ, Clancy RR. Levetiracetam for treatment of neonatal seizures. *Child Neurol* 2011 Apr;26(4):465-470

Hartmann H, Fingerhut M, Jakobs C, Plecko B. Status epilepticus in a neonate treated with pyridoxine because of a familial recurrence risk for antiquitin deficiency: pyridoxine toxicity? *Dev Med Child Neurol*. 2011 Dec;53(12):1150-3.

Stockler S, Plecko B, Gospe SM Jr, Coulter-Mackie M, Connolly M et al. Pyridoxine dependent epilepsy and antiquitin deficiency: clinical and molecular characteristics and recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Genet Metab* 2011 Sep-Oct;104(1-2):48-60

European Metabolic Group, 40th meeting, Heidelberg; workshop Pyridoxine- and pyridoxalphosphate-dependent epilepsies

Andre M, Boutroy MJ, Dubruc C, Thenot JP, Bianchetti G, Sola L et al. Clonazepam pharmacokinetics and therapeutic efficacy in neonatal seizures. *Eur J Clin Pharmacol* 1986;30(5):585-9