

Geneesmiddelenbulletin

Redactie-adres: Postbus 5811, 2280 HV Rijswijk (ZH), telefoon 070-949505 toestel 218
Abonnementen: Postbus 439, 2260 AK Leidschendam, telefoon 070-209260 toestel 2319/2348

Jaargang 17, nr 16

30 november 1983



Foto: Nieuwsblad v.h. Noorden

Bij het afscheid van prof. dr. T. Huizinga

Tijdens de laatste vergadering van de Adviesraad op 24 oktober jl. heeft onze zeer gewaardeerde prof. dr. T. Huizinga mededeling gedaan van zijn eervol ontslag - dat hem op zijn verzoek is verleend - als voorzitter van de Redactiecommissie en de Adviesraad van het Geneesmiddelenbulletin. Met zijn gebruikelijke bescheidenheid heeft hij ons verzocht hiervan geen ophef te maken.

Als wij nu als Redactiecommissie, -staf en -secretariaat pogen onze gevoelens bij dit afscheid te verwoorden, dan kunnen wij zeggen dat deze vooral zijn gekleurd door weemoed en dankbaarheid. Weemoed, omdat dit afscheid is afgedwongen door een verslechterende lichamelijke conditie ten gevolge van een slopende ziekte. Met groot respect hebben wij ervaren hoe Huizinga's vechtlust voor het behoud en de kwaliteit van het Gebu niet was afgenomen. Integendeel! Met nimmer aflatende energie begaf hij zich vanuit Groningen aanvankelijk naar Leidschendam en de laatste maanden naar Rijswijk, om daar zijn grote gaven in dienst te stellen van het Gebu, dat hem zo na aan het hart ligt, dat hij ons blijft adviseren als lid van de Adviesraad.

Reeds vanaf de oprichting van het Gebu (1967) is Huizinga erbij betrokken geweest als lid van de Redactieraad (thans Adviesraad). Toen in 1977 in verband met onderbezetting van de Redactiestaf problemen waren gerezen met de continuïteit van verschijnen, heeft Huizinga een nieuwe richting gegeven aan het beleid. Dit werd eerst vastgelegd in de vorm van een advies, het Rapport Huizinga, waarmee een andere koers werd gegeven aan de taken van de Redactiestaf en aan de wijze van verzamelen van kopij. Vanaf 1978, toen Huizinga voorzitter werd van de Redactiecommissie, werden deze beleidslijnen in de praktijk gebracht, waarbij tevens de Redactiestaf intensief werd begeleid.

Huizinga bezit een enorme kennis van geneesmiddelen en hun eigenschappen. Binnen de Hoofdinspectie voor de geneesmiddelen heeft hij deze kennis, behalve voor het Gebu, ook in dienst gesteld van het College ter beoordeling van geneesmiddelen en van de Geneesmiddelencommissie van welke laatste hij eveneens voorzitter is geweest.

Huizinga's plaats bij het Gebu is bij zijn vertrek moeilijk door één persoon te vervullen. De recente uitbreiding, die de Redactiecommissie heeft ondergaan komt dan ook zeer gelegen. Er is lange tijd met een onderbezetting gewerkt. Als opvolger van Huizinga heeft ondergetekende de laatste anderhalf jaar het voorzitterschap met hem kunnen delen en het is mede door deze ervaring als ook door de steun en inzet van de nog onderbezette Redactiestaf en -secretariaat, dat ik het voorzitterschap met vertrouwen aanvaard.

Het Gebu lijkt zich in gunstige zin te hebben ontwikkeld, hetgeen ook in de laatste Adviesraadsvergadering werd bevestigd. Als enig onafhankelijk voorlichtingsorgaan van de overheid op het gebied van geneesmiddelen mag het zich in eigen land verheugen in een grote belangstelling.

Dit alles is vooral te danken aan de strijdlust en inzet van Huizinga, die hij op ons, die het werk zullen voortzetten, wist over te dragen.

Wij zijn hem daarvoor veel dank verschuldigd.

Namens de Redactiecommissie, -staf
en -secretariaat,

E. van der Does, voorzitter.

MEDICAMENTEUZE BEHANDELING VAN FEBRIELE CONVULSIES

Febriële convulsies zijn convulsies die zich voordoen bij kinderen onder de zes jaar (in de regel tussen 6 maanden en 5 jaar), met een snel oplopende temperatuur, terwijl er geen tekenen zijn van een ontsteking van het centrale zenuwstelsel of van een acute stofwisselingsstoornis. Febriële convulsies zijn meestal goedaardig en worden in dat geval benigne febriële convulsies genoemd. De oorzaak ervan is onbekend.

Kenmerken van de *benigne* febriële convulsies zijn dat de aanval primair gegeneraliseerd verloopt, niet langer duurt dan 15 minuten en zich niet in dezelfde koortperiode herhaalt. Nadien treden geen neurologische restverschijnselen op. Wanneer na zeven tot tien dagen een EEG wordt gemaakt worden hierop geen afwijkingen gezien. De meningen zijn nog verdeeld over de vraag of een convulsie die niet aan bovengenoemde beschrijving voldoet moet worden gerekend tot de febriële convulsie (in engere zin). Men onderscheidt in dit verband wel de zogenaamde *complexe* febriële convulsie. Deze verloopt focaal of secundair gegeneraliseerd, duurt meestal langer dan 15 minuten en kan zich in dezelfde koortperiode herhalen. Na afloop ervan worden vaak neurologische stoornissen (bv. van de reflexen, de motoriek of de sensibiliteit) gevonden. Verder worden op het later vervaardigd EEG soms afwijkingen gezien. In veel gevallen blijkt (achteraf) dat de kinderen die een dergelijke convulsie hebben doorgemaakt, reeds neurologische afwijkingen hadden of later convulsies zonder koorts krijgen. Het is daarom de vraag of deze vorm moet worden gerekend tot de febriële convulsies.

Het is van zeer groot belang een ziekte van het centrale zenuwstelsel uit te sluiten aangezien bijvoorbeeld bij meningitis, meningoencephalitis of toxische encefalopathie behalve koorts ook convulsies kunnen ontstaan. Bij twijfel aan de diagnose zal een lumbale punctie moeten worden verricht. Verder moet, voor zover mogelijk, zekerheid worden verkregen of de convulsie is voorafgegaan door koorts; een convulsie zonder koorts is een uiting van epilepsie maar uiteraard kan bij epileptische kinderen ook koorts met convulsies optreden.

De febriële convulsie is niet zeldzaam. Van alle gezonde kinderen onder de vijf jaar maakt naar schatting 4% een dergelijke aanval door.¹⁻³ In 90% van de gevallen zijn de kinderen ouder dan zes maanden en jonger dan drie jaar. Verder komen febriële convulsies vaker voor bij jongens. Zoals reeds vermeld hebben febriële convulsies doorgaans een goedaardig verloop, maar meestal

kan pas achteraf worden vastgesteld of men te maken heeft gehad met een benigne febriële convulsie.

Bovendien kunnen febriële convulsies in een volgende koortperiode recidiveren. Indien men daartoe in de gelegenheid is dient de convulsie altijd zo snel mogelijk te worden gecoupeerd. Verder is in sommige gevallen (zie verder) medicamenteuze profylaxe te overwegen voor het eventuele optreden van latere recidieven.

BEHANDELING

Algemene maatregelen

Wanneer de convulsie reeds voorbij is heeft het toedienen van geneesmiddelen geen zin.

Indien het ook op grond van andere criteria zeker is dat het een benigne febriële convulsie betreft, behoeft geen specialistisch onderzoek plaats te vinden en kunnen de ouders van het kind worden gerustgesteld.

Wel dient de oorzaak van de temperatuurstijging te worden opgespoord en zo nodig een behandeling hiervoor te worden ingesteld.

Is de convulsie nog aan de gang, dan dienen onverwijld maatregelen te worden genomen om deze te couperen (zie verder) omdat, zoals gezegd, vooraf niet kan worden voorspeld of de convulsie goedaardig zal verlopen.

Eerst moet worden vastgesteld of de ademhalingsweg vrij is en zullen eventuele belemmeringen hiervan moeten worden weggenomen. Zo nodig wordt zuurstof toegediend.

Onmiddellijke verwijzing voor specialistisch onderzoek is gewenst indien de aanval niet voldoet aan de criteria van de goedaardige febriële convulsie en als de mogelijkheid van een infectie van het centrale zenuwstelsel niet met zekerheid kan worden uitgesloten.

In dit laatste geval zal lumbale punctie dus uitsluitend moeten geven.

Het couperen van de aanval

De snelst werkende methode is de intraveneuze toediening van diazepam (Stesolid®, Valium®). De dosering hiervan bedraagt 0,2-0,5 mg/kg lichaamsgewicht, zo mogelijk langzaam toe te dienen.

De dosering van clonazepam (Rivotril®) is in het algemeen 0,5 mg, eveneens langzaam intraveneus toegediend.

Cave: kans op ademhalingsdepressie!

In de praktijk is de intraveneuze toediening bij jonge kinderen erg moeilijk uitvoerbaar, zo niet

onmogelijk. Intramusculaire toediening van deze middelen geeft wisselende resorptie met daardoor onbetrouwbare resultaten. Verder heeft het gebruik van diazepam in de vorm van een zetpil in deze situatie geen zin omdat de werking dan te langzaam intreedt. Daarom kan het beste gebruik worden gemaakt van de rectiole (Stesolid 5 en 10 mg/2,5 ml), een vloeibare vorm van diazepam voor rectale toediening. Desnoods kan de diazepamoplossing vanuit een ampul à 10 mg/2 ml (Stesolid, Valium) met een injectiespuit worden opgezogen en al dan niet met behulp van een adaptor voor rectale toediening* rectaal worden gegeven. De dosering hierbij bedraagt voor zuigelingen en kinderen tot vier jaar 5-7,5 mg en voor kinderen boven vier jaar 7,5-10 mg. Voor de rectiole (ondoorzichtig) is dit echter moeilijk af te meten. Zo nodig kan deze dosis na 15 minuten nogmaals worden toegediend. Zowel na gebruik van de rectiole als van de injectiespuit + adaptor moeten de nates enige tijd worden dichtgehouden. Onderzoek heeft aangetoond dat met deze rectale toediening de convulsie snel kan worden gecoupeerd en dat reeds binnen vier minuten therapeutisch werkzame bloedspiegels van diazepam ontstaan.^{4 5}

PROFYLAXE

De recidiefkans van febriële convulsies bij een volgende infectie - gepaard gaande met koorts - wordt in het algemeen geschat op 30-40%. Wegens deze recidiefkans is gezocht naar behandelingswijzen om herhaling van febriële convulsies zoveel mogelijk te voorkomen. Deze bestaan uit de zogenoemde incidentele behandeling en de onderhoudsbehandeling.

Incidentele behandeling

In de literatuur wordt deze behandeling aangeduid met de onjuiste term 'intermitterend'. De behandeling houdt in dat de ouders of verzorgers, zodra zij constateren dat het kind koorts heeft, oraal of zonodig rectaal diazepam en oraal een snelwerkend antipyreticum (acetylsalicylzuur) geven. In de periode dat het antipyreticum nog niet werkzaam is, kan worden getracht (d.m.v. afsponzen met lauwwater) het kind af te koelen.

Blijkens enkele onderzoeken neemt de recidiefkans bij toepassing van diazepam inderdaad af (oraal 0,6-0,8 mg/kg lich.gewicht/24 uur, rectaal 10-15 mg/24 uur).^{6 8} Het komt echter nogal eens voor dat de plotseling opkomende koorts niet door de ouders wordt opgemerkt, zodat de febriële convulsie dan de eerste aanwijzing is voor de infectieziekte.

Een bezwaar tegen deze profylaxe is dat de toepassing van diazepam de symptomen van een eventuele infectie van het centrale zenuwstelsel kan maskeren.

Voor het geval dat inderdaad weer een convulsie optreedt, kan het nuttig zijn dat de ouders be-

schikken over een diazepamrectiole (zie eerder) waarmee zij in staat zijn de aanval snel te couperen.

Onderhoudsbehandeling

Een onderhoudsbehandeling met anti-epileptica blijkt het optreden van recidiefconvulsies te kunnen verminderen.⁸⁻¹⁴

De meeste ervaring werd opgedaan met fenobarbital en valproïnezuur (natriumvalproaat), (Convulex®, Convulexette®, Depakine®, Propymal®). Sommigen bevelen aan het gebruik tenminste een jaar voort te zetten terwijl anderen toediening tot het vijfde levensjaar noodzakelijk vinden. De gemiddelde dosering bedraagt voor fenobarbital 4-6 mg/kg lichaamsgewicht per dag en voor valproïnezuur 15-20 mg/kg lichaamsgewicht per dag.

Deze langdurige profylaxe valt te overwegen voor kinderen bij wie de recidiefkans,¹⁵ en/of de kans op later optredende epilepsie^{16 17} is verhoogd. Dit geldt vooral indien:

- er neurologisch ontwikkelingsstoornissen zijn;
- de convulsie een complex verloop had (focaal, langer dan 15 minuten) en/of is gevolgd door blijvende of voorbijgaande neurologische stoornissen;
- er genetisch bepaalde, niet-febriële convulsies zijn voorgekomen bij één van de ouders, broers of zusters van de patiënt.

Verder kan deze profylaxe worden overwogen bij kinderen bij wie, ondanks de incidentele behandeling, frequent recidieven optreden van benigne febriële convulsies of die jonger zijn dan een jaar.¹⁵

Het is echter de vraag in hoeverre het voordeel van een verminderde kans op herhaling van de febriële convulsies opweegt tegen het nadeel van de bijwerkingen van deze anti-epileptica (fenobarbital: o.a. sufheid, bradyfrenie, prikkelbaarheid; valproïnezuur: zelden fatale leverbeschadiging).

SAMENVATTING

Wanneer zich bij een kind een convulsie voordoet, is het belangrijk om vast te stellen of deze convulsie voldoet aan de kenmerken van de goed-aardige febriële convulsie. Zo niet, en bij elke twijfel hierover, is verwijzing voor specialistisch onderzoek geïndiceerd.

Dit geldt vooral wanneer er zelfs maar de geringste verdenking bestaat op een intracraniale infectie. Voor het couperen van de febriële convulsie thuis kan het beste gebruik worden gemaakt van de vloeibare rectale toedieningsvorm van diazepam (rectiole of injectiespuit + adaptor). Het bij opkomende koorts toedienen van diazepam en eventueel ook van acetylsalicylzuur door de ouders van het kind lijkt het aantal recidieven te kunnen beperken.

Langdurige behandeling met anti-epileptica komt slechts in aanmerking bij kinderen bij wie de recidiefkans hoger lijkt dan in het algemeen bij febriële convulsies het geval is.

*Valium-adaptor, op aanvraag bij de fabrikant verkrijgbaar

Geraadpleegde overzichtsliteratuur

1. Br. Med. J. **281** (1980) 277
Febrile seizures: Long-term management of children with fever-associated seizures.
Summary of an NIH-consensus statement.
2. Coulter le, R. Ned. T. Geneesk. **125** (1981) 926
De behandeling van koortsconvulsies.
3. Drug Ther. Bull. **16** (1978) 97
Febrile convulsions and their management.
4. Editorial. Br. Med. J. **282** (1981) 673
Febrile convulsions: long-term treatment.
5. Editorial. Lancet II (1980) 680
Febrile convulsions: a suitable case for treatment.
6. Fishman, M.A. J. Pediatr. **97** (1980) 673
Commentary: The consensus development conference on febrile seizures.
7. Lennox-Buchthal, M.A. in: Febrile convulsions. A reappraisal, suppl. 32.
Electroencephalography and clinical neurophysiology, 113-115.
Elsevier Publishing Company, Amsterdam 1973.
8. Lennox-Buchthal, M.A. in: Febrile convulsions, part 2.
A textbook of epilepsy, 68-88. Ed. Laidlaw, J. & A. Richens,
Churchill Livingstone, Edinburgh 1982.
9. Manson, J.I. New Ethicals (1983) 45 (June)
Febrile convulsions: which should be treated and how?
10. Wallace, S.J. Br. Med. J. I (1976) 333
Febrile fits.

Literatuurlijst op aanvraag verkrijgbaar.

Geneesmiddelenbulletin

Adviesraad:

Prof. Dr T. Huizinga (voorzitter), Groningen	Dr H.A. van Geuns, Leidschendam	Prof. Dr M.F. Michel, Rotterdam
P.C.M. van den Berg, Amsterdam	Prof. Dr F.W.J. Gribnau, Nijmegen	Prof. Dr A.S.J.P.A.M. van Miert, Utrecht
Prof. Dr A.J. Dunning, Amsterdam	Dr F. Kalsbeek, 's-Gravenhage	Mw Dr B.C.P. Polak, Rotterdam
S. Flikweert, Nijkerk	Prof. Dr G.J. Kloosterman, Amsterdam	Prof. Dr F. Schwarz, Utrecht
	Dr J.F.F. Lekkerkerker, Enschede	Dr P. Siderius, Leidschendam
	Dr J. Lubsen, Rotterdam	Prof. Dr H.K.A. Visser, Rotterdam
	Dr H. Mattie, Leiden	R.W. Zaadnoordijk, 's-Gravenhage

Redactiecommissie: Prof. Dr T. Huizinga (voorzitter); Mw Th.J. Bouwman, Rotterdam; Prof. Dr E. van der Does, Rotterdam; Dr M.N.G. Dukes (adv. lid), Leidschendam; Dr J.P. Nater, Groningen; Dr C.A. Teijgeler (adv. lid), Leidschendam

Redactiestaf/-secretariaat: Mw H.H. Kortland-Brinkman / Mw M. Brouwer-Klopper, Mw J.J. Doorschodt-van der Steenhoven

Copyright: Geneesmiddelenbulletin

Uitgave: Ministerie van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur