



ΝΕΟΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΝΕΟΓΝΙΚΩΝ ΣΠΑΣΜΩΝ
NEW DATA ON THE MANAGEMENT OF NEONATAL CONVULSIONS

ΜΑΡΙΑ Ζ. ΓΟΥΔΕΣΙΔΟΥ
ΠΑΙΔΙΑΤΡΟΣ-ΝΕΟΓΝΟΛΟΓΟΣ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ ΕΣΥ
ΜΕΝΝ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

- Οι **σπασμοί** είναι το πιο συχνό νευρολογικό συμβάν στη νεογνική ηλικία (1- 5 : 1000 ζώντα νεογνά)
- Στη νεογνική ηλικία η διεγερσιμότητα του αναπτυσσόμενου εγκεφάλου είναι αυξημένη
- Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για Υποξία-Ισχαιμία αλλά και για Ενδοκρανιακή Αιμορραγία ή Έμφρακτο
- **Συνήθως είναι οξείς συμπτωματικοί**
- Ενοχοποιούνται για νευρολογικά κατάλοιπα και επιληψία στην βρεφική και παιδική ηλικία
- Μπορεί να επιδεινώσουν την βλάβη της Υποξικής Ισχαιμικής Εγκεφαλοπάθειας καθώς αυξάνουν τις μεταβολικές δαπάνες του εγκεφάλου
- Δεν υπάρχει σημαντική αλλαγή στην θεραπεία τα τελευταία 50 χρόνια
- Δεν υπάρχει σημαντική έρευνα για νέες θεραπείες των νεογνικών σπασμών σε αντίθεση με πολλές νέες θεραπείες για την επιληψία στους ενήλικες
- Η επιλογή των αντιεπιληπτικών φαρμάκων 1^{ης} και 2^{ης} ή 3^{ης} γραμμής στην νεογνική ηλικία είναι εν πολλοίς εμπειρική

ΟΡΙΣΜΟΣ - ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ

ΝΕΟΓΝΙΚΟΙ ΣΠΑΣΜΟΙ

Σπασμοί οι οποίοι συμβαίνουν μέσα στις πρώτες 4 εβδομάδες ζωής (τελειόμηνα) ή μέχρι 44 εβδομάδων μετά τη σύλληψη (πρόωρα)

ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ

2.29 : 1000 γεννήσεις ζώντων

ΠΡΟΩΡΑ 14.28 : 1000 γεννήσεις ζώντων

ΤΕΛΕΙΟΜΗΝΑ 1.1 : 1000 γεννήσεις ζώντων

INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY (ILAE) ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ – ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΑΠΟΦΑΣΕΙΣ

ΝΕΟΓΝΙΚΟΙ ΣΠΑΣΜΟΙ κυρίως ΟΞΕΙΣ / ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΟΙ / ΠΑΡΟΔΙΚΟΙ
και συνήθως δεν χρειάζονται μακροχρόνια αντισπασμωδική θεραπεία.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ

1. ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ
2. ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ
3. ΕΣΤΙΑΚΩΝ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΩΝ ΒΛΑΒΩΝ

ΤΕΛΕΙΟΜΗΝΑ : ΥΠΟΞΙΚΗ ΙΣΧΑΙΜΙΚΗ ΕΓΚΕΦΑΛΟΠΑΘΕΙΑ
ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ
ΛΟΙΜΩΞΗ

ΠΡΟΩΡΑ : ΕΝΔΟΚΟΙΛΙΑΚΗ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ

Τα Σύνδρομα Νεογνικής Επιληψίας είναι σπάνια, έχουν συνήθως γενετικά αίτια και μερικές φορές χρειάζονται μακροχρόνια θεραπεία.

ΣΤΟΧΟΣ Η ΕΓΚΑΙΡΗ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΗ ΚΑΙ Η ΑΜΕΣΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

- Πολύ μεγάλο ποσοστό των νεογνικών σπασμών είναι **υποκλινικοί** και το **ΗΛΕΚΤΡΟΕΓΚΕΦΑΛΟΓΡΑΦΗΜΑ** είναι απαραίτητο για την ανίχνευση τους
- Μετά την έναρξη της θεραπείας μπορεί να συμβεί **ηλεκτρο - κλινικός διαχωρισμός**, δηλαδή οι σπασμοί να μην είναι πλέον εμφανείς κλινικά αλλά η ηλεκτρική δραστηριότητα να συνεχίζεται
- Η ποσοτικοποίηση των σπασμών (**burden of seizures**) έδειξε ότι το μέγεθος αυτό αποτελεί τον καλύτερο προγνωστικό δείκτη για την νευροαναπτυξιακή έκβαση των νεογνών με ΥΙΕ
- Ακόμη και σε νεογνά με ΥΙΕ που υπόκεινται σε **θεραπευτική υποθερμία** $\geq 50\%$ αυτών θα παρουσιάσει σπασμούς που θα χρειαστούν θεραπεία

ΑΙΤΙΑ ΝΕΟΓΝΙΚΩΝ ΣΠΑΣΜΩΝ

- ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΑΣΦΥΞΙΑ – ΥΠΟΞΙΚΗ ΙΣΧΑΙΜΙΚΗ ΕΓΚΕΦΑΛΟΠΑΘΕΙΑ (τελειόμηνα)
- ΕΝΔΟΚΡΑΝΙΑΚΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ – ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΕΜΦΡΑΚΤΟ (πρόωρα)
- ΟΞΕΙΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ (Υπογλυκαιμία, Υπασβεσταιμία, Υπο- και Υπερνατριαιμία, υπομαγνησισαιμία)
- ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ (Μηνιγγίτιδα, Εγκεφαλίτιδα, Εγκεφαλικό Απόστημα)
- ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΣΤΕΡΗΣΗΣ
- ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ (CMV, Σύφιλη, Τοξοπλάσμωση, HSV, Ερυθρά, ΖΙΚΑ)
- ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ
- ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ (Λυσενγκεφαλία, Σχιζεγκεφαλία, Υδροανγκεφαλία)
- ΔΙΑΦΟΡΑ (Zellweger, Οζώδης σκλήρυνση, Πυρηνικός Ίκτερος, Πολυκυτταραιμία, Συγγενής Υποθυρεοειδισμός)
- ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΝΕΟΓΝΙΚΗΣ ΕΠΙΛΗΨΙΑΣ (καλοήθεις οικογενείς σπασμοί, πρόωμη μυοκλονική επιληψία, πρόωμη επιληπτική εγκεφαλοπάθεια – s. Ohtahara)

ΕΙΔΗ ΣΠΑΣΜΩΝ ΚΑΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΑΙΤΙΑ

ΕΣΤΙΑΚΟΙ ΚΛΩΝΙΚΟΙ

- ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΕΜΦΡΑΚΤΟ

ΤΟΝΙΚΟΙ

- ΥΙΕ
- ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΕΣ ΔΧ
- ΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΔΧ
- ΔΥΣΠΛΑΣΙΕΣ ΦΛΟΙΟΥ

ΜΥΟΚΛΩΝΙΚΟΙ

- ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΕΣ ΔΧ
- ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

ΔΙΑΔΟΧΙΚΟΙ

- ΓΕΝΕΤΙΚΑ ΑΙΤΙΑ

ΕΠΙΛΕΠΤΙΚΟΙ

- ΓΕΝΕΤΙΚΑ ΑΙΤΙΑ

ΑΥΤΟΝΟΜΟΙ

- ΥΙΕ
- ΕΚΑ

ΤΙ ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΜΗΝ ΕΙΝΑΙ ΣΠΑΣΜΟΙ

- Τρόμος
- Ευερεθιστότητα
- Μυοκλωνικές κινήσεις



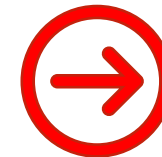
- Χωρίς αιτία
- Σύνδρομο στέρησης
- Ηλεκτρολυτικές δχ
- Υπογλυκαιμία
- Λοίμωξη

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟ
HEG

ΑΛΛΕΣ ΚΑΛΟΗΘΕΙΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ

- ΚΑΛΟΗΘΗΣ ΝΕΟΓΝΙΚΟΣ ΜΥΟΚΛΟΝΟΣ ΥΠΝΟΥ
- ΝΕΟΓΝΙΚΗ ΥΠΕΡΕΚΠΛΗΞΙΑ

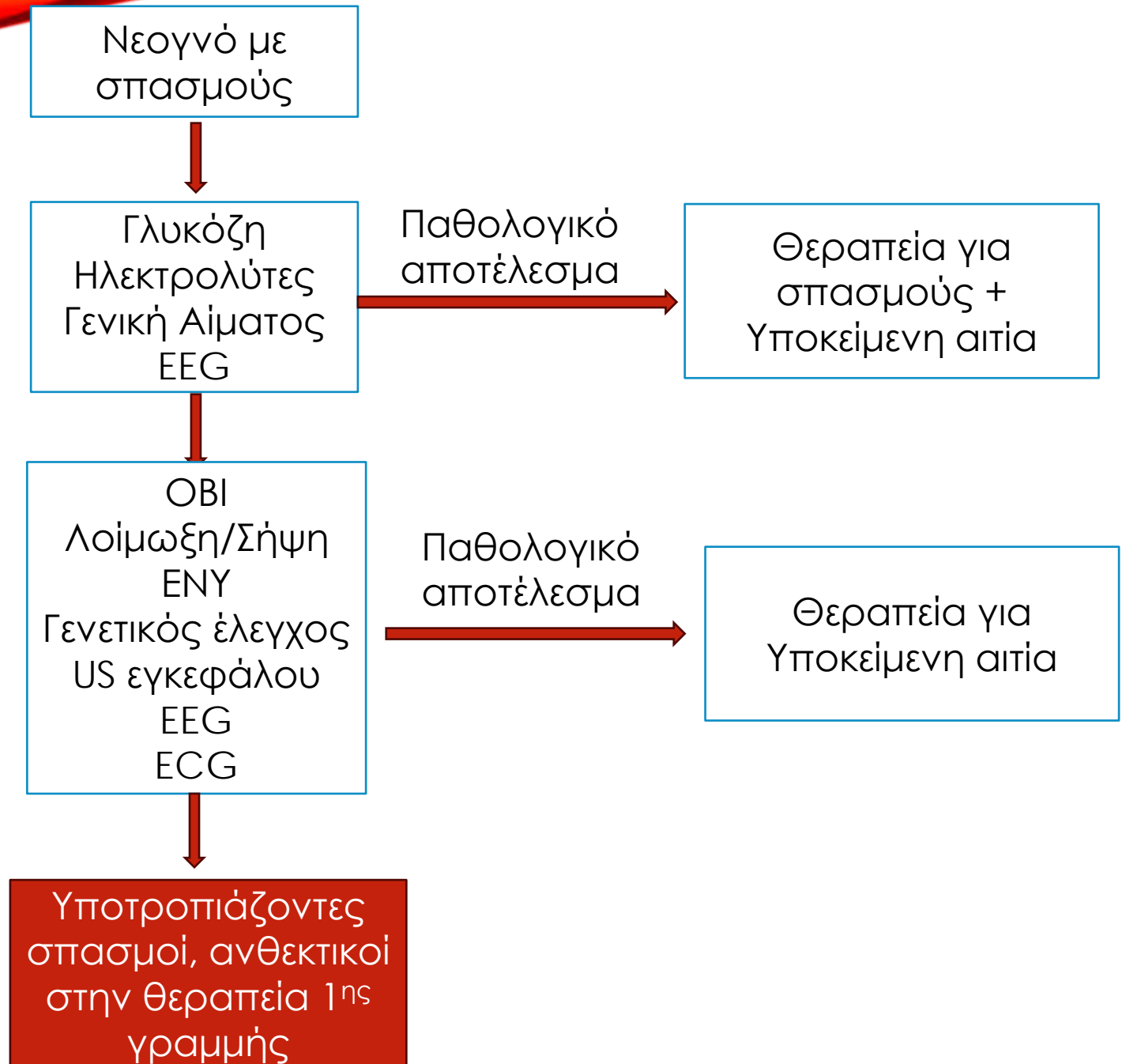
Αντίδραση έκπληξης, νυχτερινός μυόκλονος, μυϊκή σύσπαση



ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟ
HEG

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΣΠΑΣΜΩΝ

1. ΣΤΑΘΕΡΟΠΟΙΗΣΗ ΚΑΡΔΙΟΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ
2. ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΗ και ΔΙΟΡΘΩΣΗ ΑΝΑΣΤΡΕΨΙΜΩΝ ΑΙΤΙΩΝ
- 3. ΗΕΓ**
4. ΙΣΤΟΡΙΚΟ
5. ΦΥΣΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ (Μικροκεφαλία, μακροκεφαλία, δυσμορφικά χαρακτηριστικά, νευροδερματικά στίγματα, εξάνθημα, συγγενής καρδιοπάθεια)
6. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ
7. ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΠΥΡΙΔΟΞΙΝΗΣ
8. ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ
9. ΓΕΝΕΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ



Υποτροπιάζοντες
σπασμοί, ανθεκτικοί
στην θεραπεία 1^{ης}
γραμμής



EEG συνεχές μέχρι ελεύθερο σπασμών για 24 ώρες
MRI εγκεφάλου
Διαγνωστική δοκιμή πυριδοξίνης, βιοτίνης κλπ
Μεταβολικός έλεγχος ορού, ούρων, ENY : αμινοξέα
ορού, οργανικά οξέα ούρων, γλυκίνη ENY
Έλεγχος συγγενών λοιμώξεων
Γονιδιακός έλεγχος επιληψίας
Στοχευμένος έλεγχος γονιδίων
WES
Οφθαλμολογική εξέταση
Ιστοπαθολογική εξέταση πλακούντα



Διερεύνηση και ανάλογη θεραπεία

THE BRIGHTON COLLABORATION

ΕΠΙΠΕΔΟ	ΟΡΙΣΜΟΣ	ΘΕΡΑΠΕΙΑ
Επίπεδο 1 (βέβαιοι)	Κλινική υποψία σπασμών με σύγχρονη ΗΕΓραφική καταγραφή	ΝΑΙ
Επίπεδο 2 (πιθανοί)	Κλινική υποψία σπασμών με εικόνα εστιακών τονικών ή κλονικών ή με σύγχρονη καταγραφή a-EEG	ΝΑΙ
Επίπεδο 3 (λιγότερο πιθανοί)	Κλινική υποψία σπασμών με όχι τυπική εικόνα	+/-
Επίπεδο 4 (ύποπτοι)	Ανεπαρκή ευρήματα	ΟΧΙ
Επίπεδο 5 (όχι σπασμοί)	Κίνηση που δεν αντιστοιχεί σε ΗΕΓ εύρημα σπασμών	ΟΧΙ

ΗΛΕΚΤΡΟΕΓΚΕΦΑΛΟΓΡΑΦΗΜΑ

- **ΚΛΑΣΣΙΚΟ**
- 20 καναλιών ΗΕΓ
- Μέθοδος εκλογής
- Καταγραφή της βασικής δραστηριότητας του εγκεφάλου
- Αδύνατη η παρατεταμένη καταγραφή
- **a-EEG**
- Amplitude integrated EEG
- Cerebral Function Monitor
- Μονοκάναλη ή δικάναλη καταγραφή με 3 ή 5 ηλεκτρόδια
- **Συνεχής καταγραφή** της ηλεκτρικής δραστηριότητας του εγκεφαλικού φλοιού
- Εύκολη η χρήση **μέσα στη MENN**
- **Μικρότερη ευαισθησία και ειδικότητα**
- **Δεν ανιχνεύει τους μικρής διάρκειας, αραιούς σε συχνότητα και χαμηλού δυναμικού σπασμούς**

Neonatal Seizures

Elissa Yozawitz, M.D.

N Engl J Med 2023;388:1692-700.

ΗΛΕΚΤΡΟΕΓΚΕΦΑΛΟΓΡΑΦΗΜΑ

- Σε μελέτη 851 σπασμών το amplitude intergrated EEG ανίχνευσε το 38 % αυτών.
- Ο πιο ακριβής τρόπος είναι συνεχής καταγραφή ΗΕΓ με σύγχρονη καταγραφή βίντεο για τουλάχιστον μία ώρα.
- Προτείνεται η συνέχιση της καταγραφής μέχρι το νεογνό να είναι ελεύθερο σπασμών για 12-24 ώρες.
- Όταν δεν υπάρχει δυνατότητα ΗΕΓ, η θεραπεία αποφασίζεται με βάση τα κλινικά συμβάντα.

ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ

- ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΜΑ
- (ΑΞΟΝΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ)
- ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ
- ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ ΑΓΓΕΙΟΓΡΑΦΙΑ ΚΑΙ ΦΛΕΒΟΓΡΑΦΙΑ

ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ

- ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΜΑ

Εξέταση 1^{ης} γραμμής

100% ευαισθησία και 93.3% ειδικότητα για ΕΚΑ με κοιλιακή διάταση αλλά η ευαισθησία ελαττώνεται όταν πρόκειται για αιμορραγίες παρά τη μέση γραμμή ή την παρεγκεφαλίδα καθώς και όταν δεν υπάρχει διάταση του κοιλιακού συστήματος.

ΝΕΟΓΝΙΚΑ ΕΠΙΛΗΠΤΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ

1. ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ 1

ΑΥΤΟΠΕΡΙΟΡΙΖΟΜΕΝΕΣ ΕΠΙΛΗΨΙΕΣ

KCNQ2

KCNQ3

SCN2A

Ξεκινούν 2^η-7^η ημέρα μετά τη γέννηση και συνήθως υποχωρούν μέχρι τους 6 μήνες.

Μπορεί να υπάρχει οικογενειακό ιστορικό.

Συνήθως εστιακοί τονικοί αλλά και εστιακοί κλονικοί, τονικοί ή εναλλασσόμενοι.

Μπορεί να χρειαστούν αναστολείς διαύλων Na στους **KCNQ2 και KCNQ3**.

ΝΕΟΓΝΙΚΑ ΕΠΙΛΗΠΤΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ

2. ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ 2

ΠΡΩΙΜΗ ΒΡΕΦΙΚΗ ΑΝΑΠΤΥΞΙΑΚΗ ΚΑΙ ΕΠΙΛΗΠΤΙΚΗ ΕΓΚΕΦΑΛΟΠΑΘΕΙΑ

Ανθεκτικοί σπασμοί διαφόρων τύπων που εμφανίζονται στους 3 πρώτους μήνες της ζωής και συνοδεύονται από σοβαρή αναπτυξιακή καθυστέρηση, παθολογικά ευρήματα από την νευρολογική εξέταση, και εικόνα burst-suppression ή πολυεστιακές επιληπτόμορφες εκφορτίσεις από το ΗΕΓ.

Στο 80 % των περιπτώσεων υπάρχει νευροαπεικονιστική, γενετική ή μεταβολική αιτία.

Είναι σπάνια.

Είναι ανθεκτικοί σε όλα τα φάρμακα.

Η θεραπεία πρέπει να στοχεύει την υποκείμενη αιτία.

ΑΛΛΕΣ ΑΝΑΠΤΥΞΙΑΚΕΣ ΚΑΙ ΕΠΙΛΗΠΤΙΚΕΣ ΕΓΚΕΦΑΛΟΠΑΘΕΙΕΣ

1. **ΑΝΑΠΤΥΞΙΑΚΗ ΚΑΙ ΕΠΙΛΗΠΤΙΚΗ ΕΓΚΕΦΑΛΟΠΑΘΕΙΑ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΕΤΑΙ ΜΕ KCNQ2**
Εμφανίζεται τις πρώτες μέρες ζωής και η εγκεφαλοπάθεια είναι ήδη παρούσα.
2. **ΑΝΑΠΤΥΞΙΑΚΗ ΚΑΙ ΕΠΙΛΗΠΤΙΚΗ ΕΓΚΕΦΑΛΟΠΑΘΕΙΑ ΠΟΥ ΕΞΑΡΤΑΤΑΙ ΑΠΟ ΤΗΝ ΠΥΡΙΔΟΞΙΝΗ Η ΟΦΕΙΛΕΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΛΛΕΙΨΗ ΦΩΣΦΟΡΙΚΗΣ ΠΥΡΙΔΟΞΑΛΗΣ**
Εμφανίζονται τις πρώτες ώρες ζωής με εγκεφαλοπάθεια και ανθεκτικούς σπασμούς. Συχνά οι σπασμοί εξελίσσονται σε status epilepticus με εστιακές ή πολυεστιακές μυοκλονικές κινήσεις σε όλο το σώμα ή με επιληπτικούς σπασμούς.
3. **ΑΝΑΠΤΥΞΙΑΚΗ ΚΑΙ ΕΠΙΛΗΠΤΙΚΗ ΕΓΚΕΦΑΛΟΠΑΘΕΙΑ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΕΤΑΙ ΜΕ CDKL5**
Εμφανίζεται τις πρώτες εβδομάδες ζωής και οι σπασμοί είναι ανθεκτικοί. Τα νεογνά έχουν υποτονία, και εναλλασσόμενους σπασμούς με υπερκινητικούς, τονικούς επιληπτικούς σπασμούς.



**TREATMENT OF SEIZURES IN THE NEONATE: GUIDELINES AND
CONSENSUS-BASED RECOMMENDATIONS—SPECIAL REPORT FROM THE
ILAE TASK FORCE ON NEONATAL SEIZURES**

EPILEPSIA. 2023;64:2550–2570.

PRESSLER ET AL.

4.1 | Recommendation 1:

First-line ASM

Evidence-based recommendation

In neonates with seizures requiring ASM, phenobarbital should be the first-line ASM.

Strength of recommendation: Moderate.

Consensus-based recommendations

Phenobarbital should be the first-line ASM regardless of etiology (including HIE, stroke, and hemorrhage).

Level of agreement: High.

If channelopathy is the likely cause for seizures due to family history, then phenytoin or carbamazepine (sodium channel blocker) may be the first-line ASM.

Level of agreement: High.

4.2 | Recommendation 2:

Second-line ASM

Consensus-based recommendations

In neonates with seizures not responding to first-line ASM, phenytoin or levetiracetam may be used as a second-line ASM for most etiologies (HIE, stroke, or hemorrhage).

Other possible options include midazolam or lidocaine.

Level of agreement: Moderate.

If channelopathy as an etiology for the seizures is suspected because of clinical or EEG features, then a sodium channel blocker may be used as a second-line ASM.

This can be phenytoin or carbamazepine, depending on the clinical state of the neonate (critically ill or otherwise well baby) and the regional availability of ASM and monitoring of drug levels.

Level of agreement: High.

In neonates with cardiac disorder(s), levetiracetam may be preferred as a second-line ASM.

Level of agreement: Moderate.

4.3 | Recommendation 3: Duration of treatment with ASM

Consensus-based recommendations

Following cessation of acute provoked seizures (electroclinical or electrographic) without evidence for neonatal-onset epilepsy, ASMs should be discontinued before discharge home, regardless of MRI or EEG findings.

Level of agreement: **High**.

4.4 | Recommendation 4: Impact of therapeutic hypothermia on seizure burden

Evidence-based recommendation

Therapeutic hypothermia may reduce seizure burden in term neonates with HIE. However, the impact of therapeutic hypothermia as a specific seizure therapy was not assessed.

Strength of evidence: **Weak**.

Consensus-based recommendations:

Therapeutic hypothermia may reduce seizure burden in neonates with HIE.

Level of agreement: **High**.

4.5 | Recommendation 5: Associations between seizure burden and outcome

Consensus-based recommendations

Treating neonatal seizures (including electrographic-only seizures) to achieve a lower seizure burden may be associated with improved outcomes (neurodevelopment, reduction of subsequent epilepsy).

Level of agreement: **Moderate**.

4.7 | Additional consideration: Need for standardized pathways in each neonatal unit

Consensus-based consideration

A standardized pathway for the management of neonatal seizures should be available in each neonatal unit.

Level of agreement: **High**.

4.6 | Recommendation 6: Treatment with pyridoxine and pyridoxal 5'-phosphate

Consensus-based recommendations

A trial of pyridoxine (add-on to ASM) may be attempted in neonates presenting with clinical features or EEG characteristics suggestive of vitamin B6-dependent epilepsy and neonates with seizures unresponsive to second-line ASM without an identified etiology.

Level of agreement: **High**.

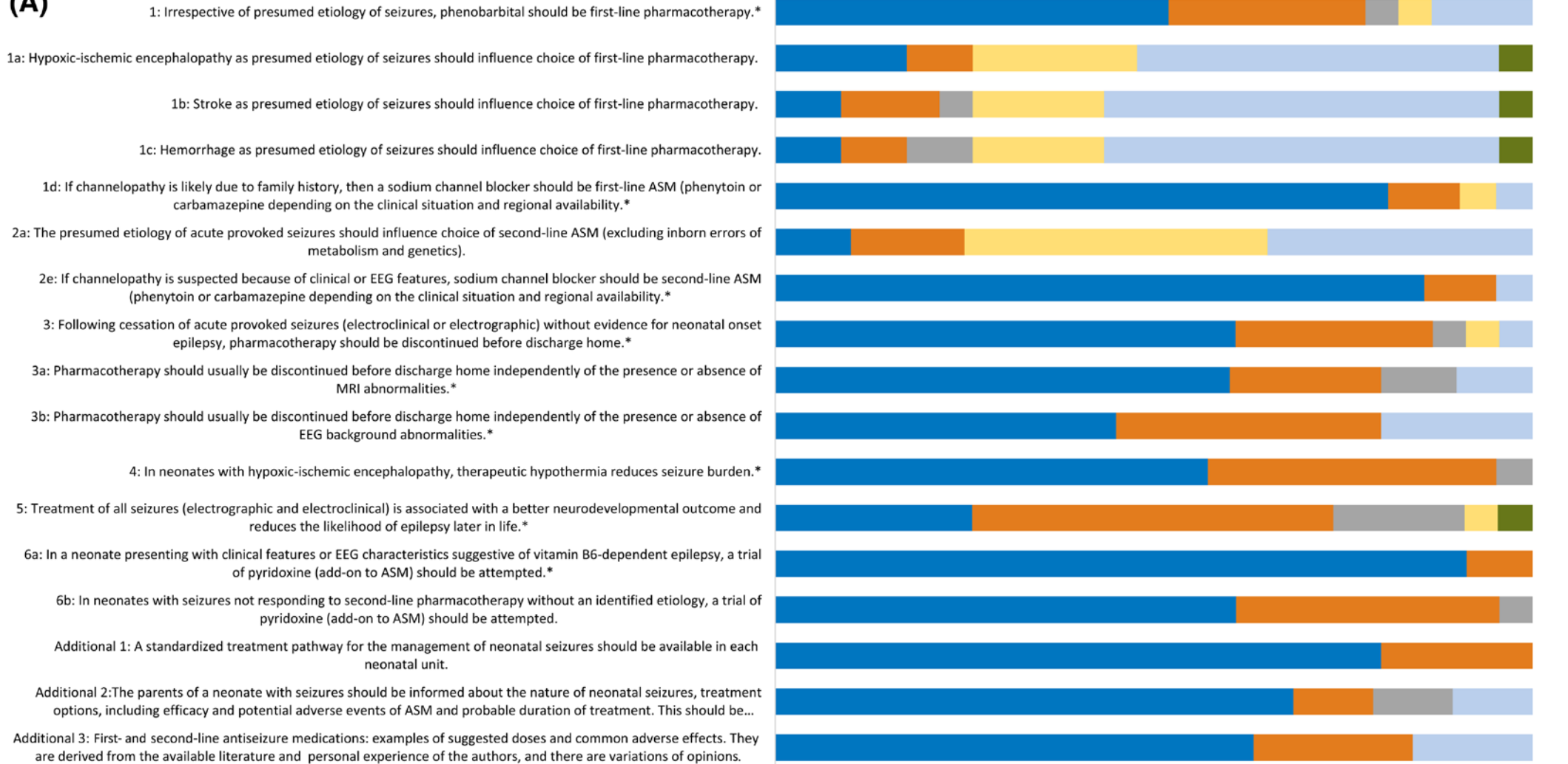
4.8 | Additional consideration: Need for communication with parents/guardians

Consensus-based consideration

The parents/guardians of a neonate with seizures should be informed of the neonate having seizures, possible etiologies, and initial treatment options with subsequent discussions based on the neonate's condition.

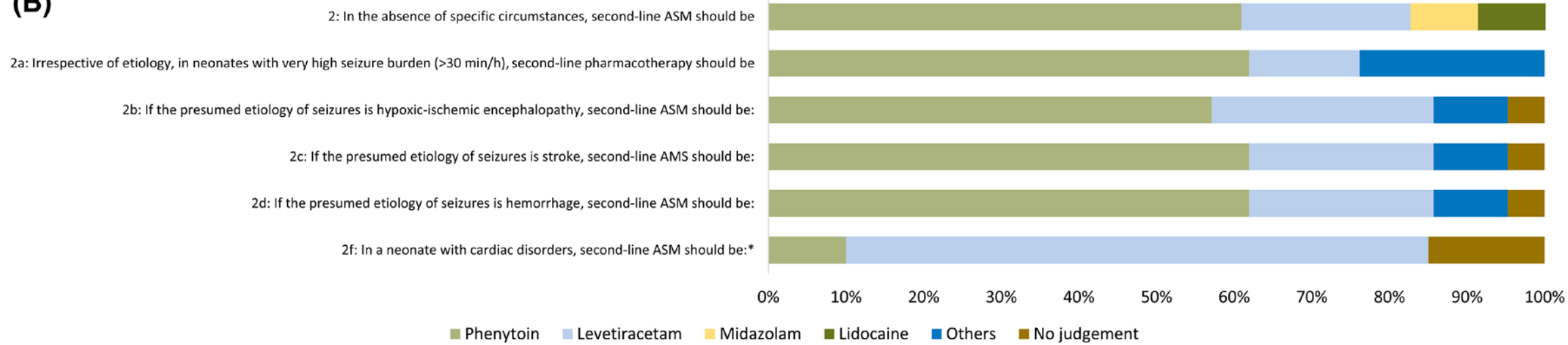
Level of agreement: **High**.

(A)

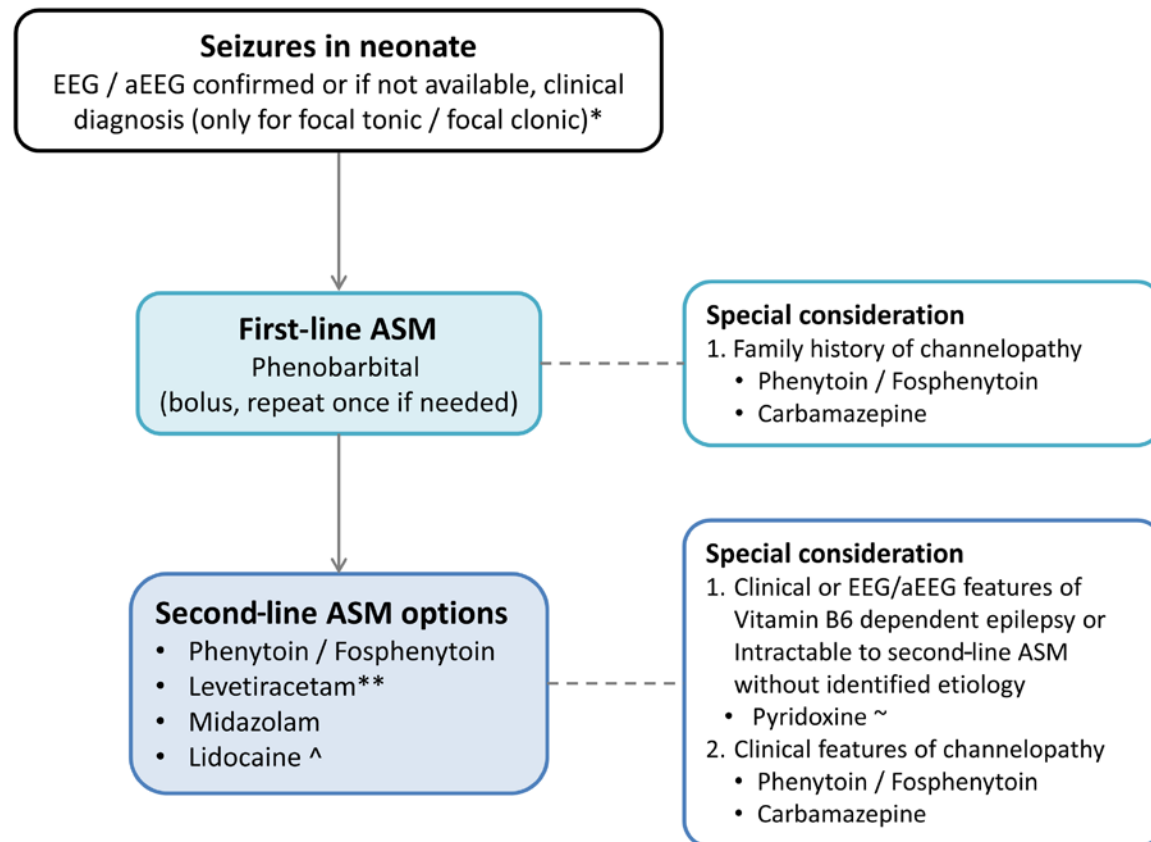


■ Completely agree ■ Mostly agree ■ Partially agree ■ Mostly disagree ■ Completely disagree ■ No judgment

(B)



TREATMENT OF SEIZURES IN THE NEONATE: GUIDELINES AND
CONSENSUS-BASED RECOMMENDATIONS—
SPECIAL REPORT FROM THE ILAE TASK FORCE ON NEONATAL SEIZURES
PRESSLER ET AL
EPILEPSIA APRIL 2023



TREATMENT OF SEIZURES IN THE NEONATE: GUIDELINES AND
 CONSENSUS-BASED RECOMMENDATIONS—
 SPECIAL REPORT FROM THE ILAE TASK FORCE ON NEONATAL SEIZURES
 PRESSLER ET AL
 EPILEPSIA APRIL 2023

	ΦΑΙΝΟΒΑΡΒΙΤΑΛΗ	ΦΑΙΝΥΤΟΪΝΗ	ΜΙΝΤΑΖΟΛΑΜΗ	ΛΕΒΕΤΙΡΑΚΕΤΑΜΗ
Δόση εφόδου	Αρχικά 20mg/kg IV 2 ^η 10-20 mg/kg IV	20 mg/kg IV σε 30'	0.05-0.15 mg/kg	40 mg/kg 2 ^η δόση 20 mg/kg
Δόση συντήρησης	5 mg/kg/d σε 1 δόση IV ή pos	5 mg/kg/d σε 2 δόσεις IV ή pos Επίπεδα 10-20 µg/ml Max 7.5 mg ανά δόση	1-5 µg/kg/min	40-60 mg/kg/d σε 3 δόσεις IV ή pos

**TREATMENT OF SEIZURES IN THE NEONATE: GUIDELINES AND
CONSENSUS-BASED RECOMMENDATIONS—
SPECIAL REPORT FROM THE ILAE TASK FORCE ON NEONATAL SEIZURES
PRESSLER ET AL
EPILEPSIA APRIL 2023**

	ΛΙΔΟΚΑΙΝΗ	ΚΑΡΒΑΜΑΖΕΠΙΝΗ	ΠΥΡΙΔΟΞΙΝΗ
Δόση εφόδου	2 mg/kg IV Προσαρμογή για ΒΣ, ΡΜΑ και θεραπευτική υποθερμία		100 mg/kg IV/PO
Δόση συντήρησης	7 mg/kg για 4 ώρες, 3.5 mg/kg για 12 ώρες και 1.75 mg/kg για 12 ώρες IV και μετά διακοπή	10 mg/kg/d PO σε 2 δόσεις	30 mg/kg/d IV/PO Σε 2 δόσεις για 3-5 ημέρες

ΑΝΤΙΕΠΙΛΗΠΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΣΤΗΝ ΝΕΟΓΝΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ

- Παγκοσμίως η **φαινοβαρβιτάλη** χρησιμοποιείται ως φάρμακο 1^{ης} γραμμής
- Ως προς τα φάρμακα 2^{ης} γραμμής δεν υπάρχει ομοφωνία και χρησιμοποιούνται η **μιδαζολάμη**, η **φαινυτοΐνη** και η **λιδοκαΐνη**
- «Off-label» φάρμακα άρχισαν να χρησιμοποιούνται για τα οποία υπάρχει ενδιαφέρον και ανάγκη για έρευνα
- **Λεβετιρακετάμη**
- **Βουμετανίδη**
- **Τοπιραμάτη**

ΦΑΙΝΟΒΑΡΒΙΤΑΛΗ

N=59			
Φαινοβαρβιτάλη N=30		Φαινυτοΐνη N=29	
Επιτυχία N=13 (43%)	Αποτυχία N=17 (57%)	Επιτυχία N=13 (45%)	Αποτυχία N=16 (55%)
Φαινυτοΐνη N=15		Φαινοβαρβιτάλη N=13	
Επιτυχία N=4	Αποτυχία N=11	Επιτυχία N=5	Αποτυχία N=8
Συνολική επιτυχία N = 17 (57%)		Συνολική επιτυχία N= 18 (62%)	
80% μείωση των σπασμών			
N=7 → Σύνολο 24/30 (80%)		N=3 → Σύνολο 21/29 (72%)	

- Οι σπασμοί ελέγχθηκαν πλήρως σε λιγότερα από τα μισά νεογνά
- Η βαρύτητα των σπασμών ήταν ο ισχυρότερος προγνωστικός παράγοντας για την επιτυχία της θεραπείας

ΦΑΙΝΟΒΑΡΒΙΤΑΛΗ

- ΑΜΕΣΕΣ ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

- Καταστολή
- Αναπνευστική καταστολή
- Ευερεθιστότητα
- Υπόταση
- Ηπατοτοξικότητα

- ΑΠΩΤΕΡΕΣ ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ : ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΣΤΗΝ ΝΕΥΡΟΑΝΑΠΤΥΞΗ

- Απόπτωση νευρώνων στον φλοιό, τον θάλαμο, τον υποθάλαμο, τα βασικά γάγγλια και την αναπτυσσόμενη λευκή ουσία, διαταραχή στην ωρίμανση των συνάψεων στα πειραματόζωα
- Αλλαγές στη συμπεριφορά, «σχιζοφρένεια», διαταραχές στην μάθηση, τη μνήμη και την κοινωνικότητα στα πειραματόζωα
- Παρόμοια επίδραση στα νεογνά ;;
- Ανάγκη για νέα ασφαλέστερα και αποτελεσματικότερα φάρμακα

"Off-label" Use Of Newer Anti-epileptic Drugs

Η εμπειρία 55 Παιδονευρολόγων
(Αμερική κ Καναδάς)

14 συνέστηναν Τοπιραμάτη
10 συνέστηναν Λεβετιρακετάμη
16 συνέστηναν και τα δύο
17 (30%) συνέστηναν άλλα νέα φάρμακα :
Βαλπροϊκό
Λιδοκαΐνη
Οξκαρβαμαζεπίνη
Ζονισαμίδη

- Μόνο σε μία περίπτωση ως 1^{ης} γραμμής
- Δεν υπήρχε σταθερή δοσολογία
- Η θεραπεία θεωρήθηκε αποτελεσματική και συνεχίστηκε > μισές περιπτώσεις
- Παρενέργειες σε 30 % χορήγησης τοπιραμάτης

Table 1. Experiences with levetiracetam and topiramate for treatment of neonatal seizures

	Levetiracetam	Topiramate
Recommended treatment	47% (26/55)*	55% (30/55)
Timing (in relation to other antiepileptic drugs) (%) [†]		
First	0%	2% (1/30)
Second	54% (14/26)	33% (10/30)
Third or subsequent	50% (13/26)	53% (16/30)
No answer	0%	10% (3/30)
Dose recommended (%) [‡]		
10 mg/kg	32% (8/25)	60% (18/30)
20 mg/kg	40% (10/25)	10% (3/30)
30 mg/kg	20% (5/25)	0%
Other doses	8% (2/25, higher doses)	30% (9/30, lower doses)
Treatment considered beneficial (%) [†]		
Yes	58% (14½ [§] /25)	70% (21/30)
No	14% (3½ [§] /25)	10% (3/30)
Uncertain	31% (7/25)	20% (6/30)
Recommended continuing treatment (%) [†]		
Yes	58% (14½ [§] /25)	60% (18/30)
No	17% (4½ [§] /25)	23% (7/30)
No answer	28% (7/25)	17% (5/30)
Side effects attributed to treatment (%) [¶]		
Yes	0%	30% (9/30)
None	92% (24/25)	63% (19/30)
Uncertain	8% (2/25)	7% (2/30)

Silverstein FS, Ferriero DM. Off-label use of antiepileptic drugs for the treatment of neonatal seizures. *Pediatr Neurol* 2008;39:77-79.

Phenobarbital
20 mg/kg IV

1ης

Phenobarbital
20 mg/kg IV

- If seizures stop with 1-2 loads of phenobarbital, maintenance may not be required.
- If repeated doses required, consider maintenance of 5mg/kg/day (intravenous or enteral). Adjust per clinical response..
- Stop as soon as feasible or convert to another long term ASM.

Levetiracetam 60 mg/kg IV ↔ Fosphenytoin 20 PE/kg IV

2ης

- Levetiracetam may be preferred in patients with cardiovascular concerns, but comparative effectiveness data are not available.
- If maintenance is required, fosphenytoin (intravenous) or phenytoin (enteral), 5 mg/kg/day divided into 2-3 doses. Adjust per serum levels of free phenytoin to goal level of 1.5-2.5.
- Levetiracetam maintenance (intravenous or enteral) 40-80mg/kg/d divided into 2-3 doses

Midazolam
0.2 mg/kg IV
bolus followed by
50 mcg/kg/hr.
Titrate as needed

3ης

Lidocaine
2 mg/kg IV bolus.
Maintenance determined
by weight and
hypothermia status.

- Do not use lidocaine if patient has cardiac disorder or has received (fos)phenytoin due to risk of arrhythmia
- Lidocaine should not be used more than 48 hours
- Midazolam infusion will likely require an advanced airway
- Burst suppression should be maintained for at least 24 hours.
- Monitor for bradycardia, hypotension, paralytic ileus

Pentobarbital
5 mg/kg IV bolus followed
by 0.5-1 mg/kg/hr.
Titrate as needed to burst
suppression.

Pyridoxine
100mg IV x 1.
30 mg/kg/day (max
200 mg/day) divided
in 2 doses x 3 days.

- Consider pyridoxine trial for refractory status epilepticus or severely abnormal interictal EEG of unclear etiology.
- Administer first doses with careful cardiorespiratory monitoring.

Flow Chart: Assessment and management

Baby with suspected seizure activity

Observe and monitor:

- Seizure activity
- Temperature, heart rate, respiratory rate & effort, BP, O₂ saturation

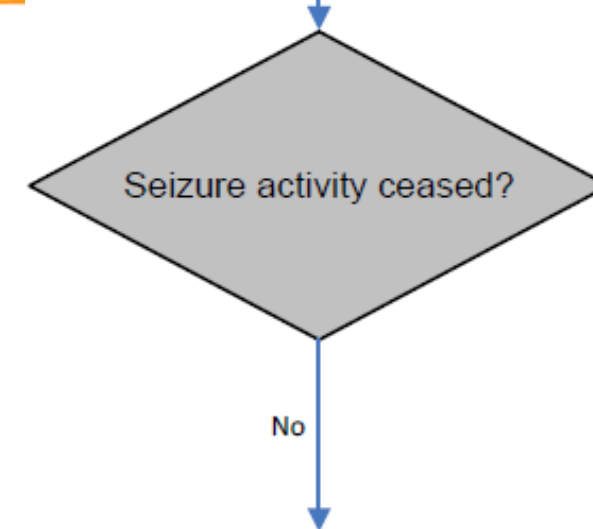
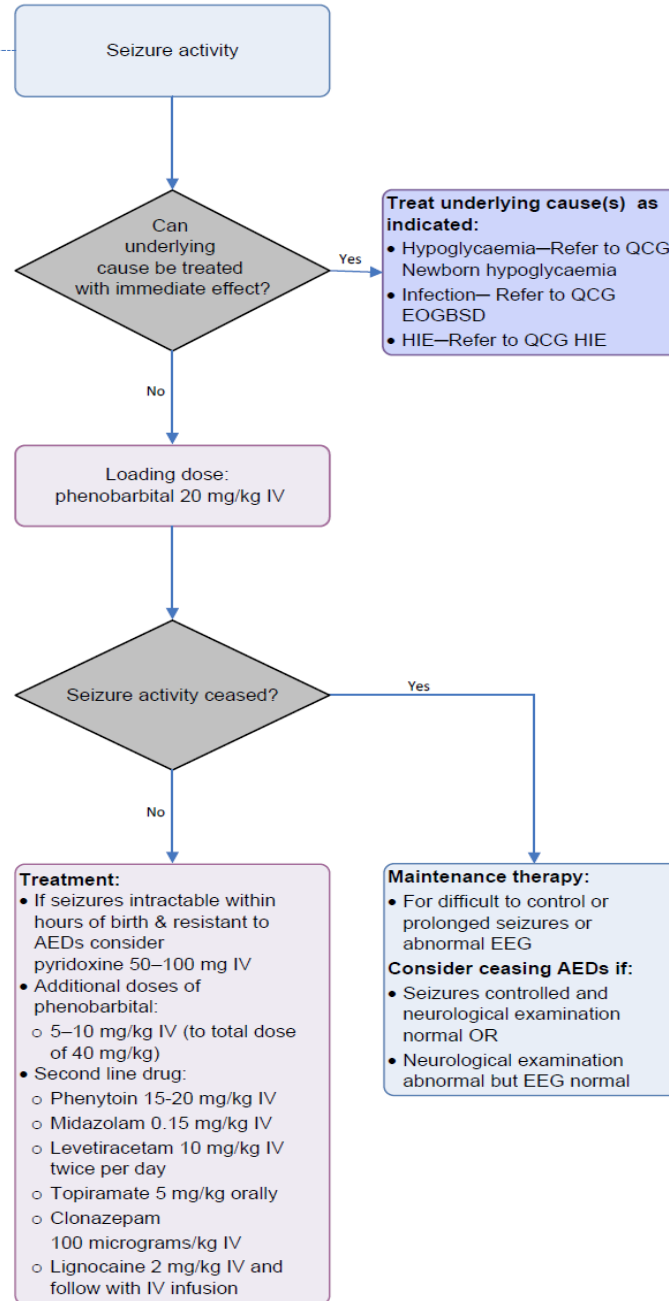
Treat cardiorespiratory compromise

Assessment:

- Review history (maternal, perinatal, family)
- Physical examination
- Neurological examination
- Investigate for underlying cause as required
 - Refer to flowchart: *Investigations*

Management:

- Treat underlying cause
 - Refer to other QCG guidelines
- Commence AEDs if seizures:
 - Duration > 3 minutes
 - More than 2 brief episodes
 - Detected on EEG
- Initiate ongoing communication with parent(s)
- Obtain advice from neonatologist as required



Treatment:

- If seizures intractable within hours of birth & resistant to AEDs consider pyridoxine 50–100 mg IV
- Additional doses of phenobarbital:
 - 5–10 mg/kg IV (to total dose of 40 mg/kg)
- Second line drug:
 - Phenytoin 15-20 mg/kg IV
 - Midazolam 0.15 mg/kg IV
 - Levetiracetam 10 mg/kg IV twice per day
 - Topiramate 5 mg/kg orally
 - Clonazepam 100 micrograms/kg IV
 - Lignocaine 2 mg/kg IV and follow with IV infusion

Κατευθυντήριες οδηγίες Queensland (Αυστραλία) για τους νεογνικούς σπασμούς

EXTENSION OF REVIEW DATE

RELEVANT TO	Neonatal seizures clinical guideline (MN17.23-V3-R22)
DATE OF EXTENSION	13 May 2022
NEW REVIEW DATE	May 2023

ΠΟΙΑ ΑΝΤΙΕΠΙΛΗΠΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΝ ΣΤΙΣ ΜΕΝΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΣΠΑΣΜΩΝ (US)

Μελετήθηκαν 778.395 εξιτήρια από ΜΕΝΝ μεταξύ 2005-2014 και βρέθηκαν 9134 περιπτώσεις με διάγνωση «σπασμοί» για τους οποίους έλαβαν αντιεπιληπτική θεραπεία

	2005-2006 N=2044	2007-2008 N=2008	2009-2010 N=1688	2011-2012 N=1781	2013-2014 N=1613	P-value
Phenobarbital	99,4%	98.6%	98.1%	97.9%	96.3%	<0.001
Phenytoin	14.7%	15,5%	13.8%	11.6%	11%	<0.001
Levetiracetam	1.4%	6%	10.1%	10.7%	14.3%	<0.001
Carbamazepine	0.5%	0.6%	0.3%	0%	0.2%	0.0025
Lidocaine	0.4%	0.5%	0.5%	0.2%	0.4%	0.544
Topiramate	0%	0.1%	0.2%	0.3%	0%	0.3579

Ahmad KA et al. Changing antiepileptic drug use for seizures in US neonatal intensive care units from 2005 to 2014. J PERINATOL 2017:296-300

ΠΟΙΑ ΑΝΤΙΕΠΙΛΗΠΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΝ ΣΤΙΣ ΜΕΝΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΣΠΑΣΜΩΝ (US)

	2005-2006 N=1808	2007-2008 N=1800	2009-2010 N=1519	2011-2012 N=1610	2013-2014 N=1455	P-value
< 32 w						
Phenobarbital	99.3 %	99 %	98.9 %	99 %	96 %	0.0011
Levetiracetam	0.6 %	3.3 %	10.6 %	9.2 %	17.1 %	<0.001
Phenytoin	14.6 %	12.9 %	14.9 %	12.9 %	9.1 %	0.0655
> 35 w HIE						
Phenobarbital	99.6 %	99.4 %	99 %	98.3 %	97 %	0.0013
Levetiracetam	1.1 %	6.1 %	10.4 %	8.7 %	12.1 %	<0.0001
Phenytoin	15.4 %	19.4 %	18.2 %	15.1 %	14.6 %	0.2445
> 35 w no HIE						
Phenobarbital	99.4 %	97.9 %	97.8 %	97.1 %	96.7 %	<0.001
Levetiracetam	1.8 %	8 %	9.2 %	11.6 %	14.3 %	<0.001
Phenytoin	14.9 %	16 %	12 %	9.4 %	10.6 %	<0.001

Ahmad KA et al. Changing antiepileptic drug use for seizures in US neonatal intensive care units from 2005 to 2014. J PERINATOL 2017:296-300

ΣΕΙΡΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΟΤΑΝ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΗΚΑΝ ΠΕΡΙΣΣΟΤΕΡΑ ΑΠΟ ΕΝΑ

	2005-2006	2007-2008	2009-2010	2011-2012	2013-2014	P - value
	N=229	N=271	N=253	N=270	N=282	
PB – PH	184 (80%)	168 (62%)	118 (47%)	114 (42%)	101 (36%)	< 0.0001
PB – LEV	13 (6%)	52 (19%)	85 (34%)	113 (42%)	137 (49%)	< 0.0001
PB – PH - LEV	7 (3%)	16 (6%)	18 (7%)	12 (4%)	9 (3%)	0.7016
PB – LEV – PH	1 (0.5%)	10 (4%)	10 (4%)	14 (5%)	8 (3%)	0.096
LEV – PB	2 (1%)	1 (0.4%)	5 (2%)	8 (3%)	12 (4%)	0.0007
PB – LID	6 (3%)	6 (2%)	5 (2%)	2 (1%)	4 (1%)	0.1544
PH – PB	8 (3%)	8 (3%)	2 (1%)	2 (1%)	1 (0.4%)	0.0008

Ahmad KA et al. Changing antiepileptic drug use for seizures in US neonatal intensive care units from 2005 to 2014. J PERINATOL 2017:296-300

ΛΕΒΕΤΙΡΑΚΕΤΑΜΗ

- Την προηγούμενη 10ετία άρχισε να χρησιμοποιείται ως θεραπεία των νεογνικών σπασμών, **κυρίως ως φάρμακο 2^{ης} γραμμής**, με αποτελεσματικότητα **32-84 %**
- Το 2005 εγκρίθηκε η χορήγηση της για **παιδιά > 5 ετών**
- Το 2011 εγκρίθηκε η χορήγηση της για **βρέφη > 1 μήνα**
- Από το **2008 οι Silverstein και Ferreiro**, έδειξαν ότι τόσο η λεβετιρακετάμη, όσο και η τοπιραμάτη χρησιμοποιούνταν (**off-label**) για την αντιμετώπιση των νεογνικών σπασμών
- Νέες μελέτες επιβεβαιώνουν την αποτελεσματικότητα της και **ως θεραπεία 1^{ης} γραμμής** και μάλιστα με λιγότερες παρενέργειες από την φαινοβαρβιτάλη

• ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ

Γραμμική φαρμακοκινητική, γρήγορη απορρόφηση, μικρότερος χρόνος ημίσειας ζωής, δεν αποβάλλεται από το ήπαρ, < 10 % σύνδεση με λευκώματα, δεν αλληλεπιδρά με άλλα φάρμακα, κυκλοφορεί σε ενδοφλέβια και από του στόματος μορφή

Η LEV βρέθηκε αποτελεσματική σε ποσοστά από 25 έως 100 % (συνολικά 77 %) όταν χρησιμοποιήθηκε ως φάρμακο 1ης γραμμής και ποσοστά 32-84 % (συνολικά 63 %) όταν χρησιμοποιήθηκε ως φάρμακο 2ης γραμμής

Η αποτελεσματικότητα ορίστηκε ως πλήρης ΗΕΓφική διακοπή των σπασμών

Η αποτελεσματικότητα αυτή συγκρίθηκε με 2 τυχαιοποιημένες μελέτες για την φαινοβαρβιτάλη που έδειξαν αποτελεσματικότητα 43 % (Painter) και 50 % (Boylan)

Source	Primary levetiracetam			
	Complete/near-complete cessation	≥50% Reduction	Minimal/no improvement or unable to judge	Total sample size
Abend et al (2011)	1 (0.25)	0 (0.0)	3 (0.75)	4
Ramantani et al (2011)	30 (0.79)	0 (0.0)	8 (0.21)	38
Khan et al (2011)	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3
Khan et al (2013)	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3
Rakshasbhuvankar et al (2013)	N/A	N/A	N/A	N/A
Total	37 (0.77)	0 (0.0)	11 (0.23)	48
Source	Secondary levetiracetam			
	Complete/near-complete cessation	≥50% Reduction	Minimal/no improvement or unable to judge	Total sample size
Abend et al (2011)	6 (0.32)	5 (0.26)	8 (0.42)	19
Ramantani et al (2011)	N/A	N/A	N/A	N/A
Khan et al (2011)	16 (0.84)	0 (0.0)	3 (0.16)	19
Khan et al (2013)	6 (0.75)	0 (0.0)	2 (0.25)	8
Rakshasbhuvankar et al (2013)	6 (0.75)	1 (0.13)	1 (0.13)	8
Total	34 (0.63)	6 (0.11)	14 (0.26)	54
Source	Primary phenobarbital			
	Complete/near-complete cessation	≥50% Reduction	Minimal/no improvement or unable to judge	Total sample size
Painter et al (1999)	13 (0.43)	N/A	17 (0.57)	30
Boylan et al (2004)	11 (0.50)	N/A	11 (0.50)	22
Total	24 (0.46)	N/A	28 (54)	52
Source	Secondary phenobarbital			
	Complete/near-complete cessation	≥50% Reduction	Minimal/no improvement or unable to judge	Total sample size
Painter et al (1999)	5 (0.38)	N/A	8 (0.62)	13
Boylan et al (2004)	N/A	N/A	N/A	N/A
Total	5 (0.38)	N/A	8 (0.62)	13

ΛΕΒΕΤΙΡΑΚΕΤΑΜΗ ΣΕ ΠΡΟΩΡΑ ΝΕΟΓΝΑ

Αναδρομική μελέτη σε νεογνά < 37 εβδομάδων (31.5 ± 1.9 εβδ) και ΒΓ 590 γρ – 3300 γρ, που έλαβαν λεβετιρακετάμη κατά τη νεογνική περίοδο (0-28 ημέρες ζωής)

Συνεχής καταγραφή με βιντεο- ΗΕΓ μέχρι να ελεγχθούν οι σπασμοί (τουλάχιστον 48 ώρες και μέχρι 8 ημέρες)

1 ^ο φάρμακο : λεβετιρακετάμη (IV)	40-60 mg/kg bolus – 20-30 mg/kg ανά 12ωρο
2 ^ο φάρμακο : φαινοβαρβιτάλη (IV)	20 mg/kg
3 ^ο φάρμακο : φαινυτοΐνη (IV)	20 mg/kg
μινταζολάμη (IV)	0.1-0.3 mg/kg/h
τοπιραμάτη (pos)	5-8 mg/kg
βαλπροϊκό οξύ (pos)	10-15 mg/kg

ΛΕΒΕΤΙΡΑΚΕΤΑΜΗ ΣΕ ΠΡΟΩΡΑ ΝΕΟΓΝΑ

- Οι σπασμοί παρουσιάστηκαν από 30 λεπτά μέχρι 45 ημέρες μετά τη γέννηση
- 65 % παρουσιάστηκαν την 1^η εβδομάδα ζωής
- Περισσότερα από τα μισά (51.4 %) είχαν άτυπους σπασμούς, 17 % κλονικούς, 19 % τονικούς και 13 % μεικτούς
- 47 % παρουσίασαν ποδηλατικές ή κολυμβητικές κινήσεις των άνω άκρων, 31 % άπνοια και υπέρταση, 11 % οφθαλμικές κινήσεις ή νυσταγμό και 11 % μασητικές κινήσεις
- Σε όλα τα νεογνά έγινε απεικονιστικός έλεγχος με υπερηχογράφημα ή MRI εγκεφάλου :
94 % είχαν παθολογικά ευρήματα

41 % Υποξικής Ισχαιμικής Εγκεφαλοπάθειας
16 % Υποεπενδυματική Αιμορραγία
38 % Ενδοκοιλιακή, Υπαραχνοειδή, Υποσκληρίδια Αιμορραγία
3 % Δυσπλασία Φλοιού
3 % Βακτηριακή Μηνιγγίτιδα

ΛΕΒΕΤΙΡΑΚΕΤΑΜΗ ΣΕ ΠΡΟΩΡΑ ΝΕΟΓΝΑ

ΑΠΑΝΤΗΣΗ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

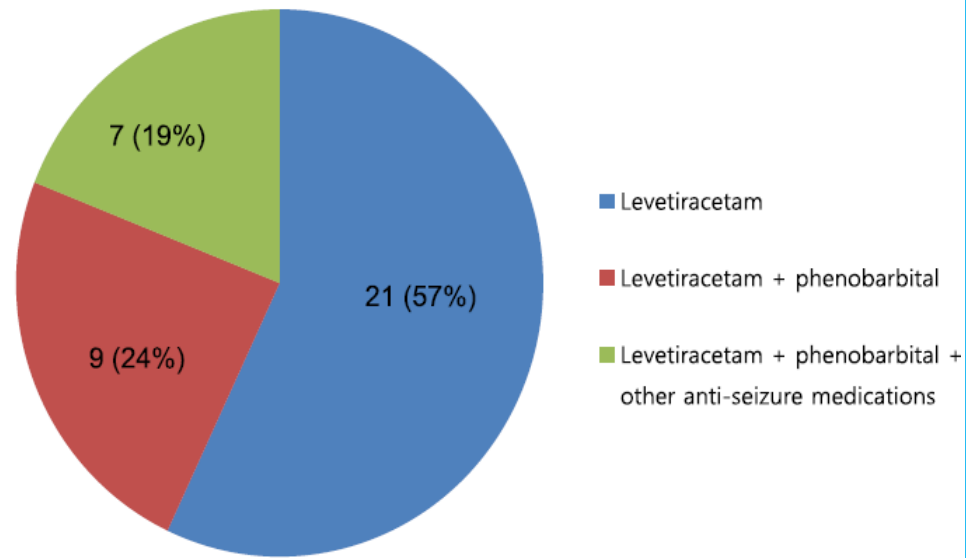


Fig. 1 Response of neonatal seizures to anti-seizure medications (N=37)

57 % των νεογνών απάντησαν στην Λεβητιρακετάμη
Στο 24 % των νεογνών χρειάστηκε να προστεθεί
φαινοβαρβιτάλη για να ελεγχθούν οι σπασμοί
Στο 19 % προστέθηκε και 3^ο αντιεπιληπτικό φάρμακο

ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

ΜΕΣΗ ΔΘ	42 ± 21 ΗΜ (15-189)
ΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ LEV	36 ± 17 ΗΜ
ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ	54 ± 21 ΗΜ

ΕΞΙΤΗΡΙΟ

62 %	ΜΕ ΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ LEV
30 %	ΜΕ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟ ΦΑΡΜΑΚΩΝ
8 %	ΧΩΡΙΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Table 2 Levetiracetam studies in neonatal seizures

Study	Year of publication	No. of patients	Gestational age	Anti-seizure medications used before LEV	LEV dose	Results	Remarks
Shoemaker et al. [21]	2007	3	25 ⁺⁶ -41 ⁺⁶ weeks	PB, MDZ, fPHT	LD: 60 mg/kg (oral) MD: 30 mg/kg	All 3 patients showed seizure-free with LEV monotherapy.	
Furwentsches et al. [22]	2010	6	37 ⁺¹ -41 ⁺³ weeks	PB	ID: 10 mg/kg MD: 50 mg/kg	All 6 patients showed seizure-free within 6 days.	Prospective
Ledet et al. [23]	2010	1	40 ⁺⁵ weeks	PB	LD: 40 mg/kg, MD: 40 mg/kg	Seizure-free	Acute lymphoblastic leukemia
Ramantani et al. [24]	2011	38	28-36 ⁺⁶ weeks	none	ID: 10-20 mg/kg MD:45-60 mg/kg	Thirty infants (79%) seizure-free under LEV at the end of 1st week.	Prospective
Khan et al. [26]	2011	22	37 ⁺⁵ -41 ⁺² weeks	PB, fPHT	LD: 10-50 mg/kg MD: 50 mg/kg	Nineteen of 22 patients (86%) demonstrated immediate seizure cessation at 1 h.	LEV as 1st AED in 3 patient
Abend et al. [27]	2011	23	35-41 weeks	PB, PHT	ID: 5-22 mg/kg MD: 10-80 mg/kg	50% seizure reduction in 35% (8/23), including seizure termination in 7 (30%)	LEV as 1st AED in 4 patient
Sharpe et al.	2012	18	37-41 weeks	PB	LD: 20-40 mg/kg MD: 5-10 mg/kg	Six (33%) of the 18 required no additional AEDs after LEV administration.	
Rakshasbhuvankar et al. [28]	2013						
Khan et al. [25]	2013						LEV as 1st AED in 3 patient
Kirmani et al. [29]	2014						
Neininger et al. [32]	2015	72	23 ⁺² -41 ⁺⁷ weeks	PB, PTH, MZD, DIZ	ID: 4.9-106.2 mg/kg (mean 20.3 mg/kg) MD: 41.7 mg/kg	Seventeen patients (94%) had seizure cessation within 1 week and 16 (84%) remained seizure-free at 30 days under LEV therapy.	LEV as 1st AED in 15 patient,
Shin et al. [30]	2017	18	24 ⁺³ -40 ⁺² weeks	PB, PHT	ID: 4.9-59.5 mg/kg (mean 20 mg/kg) MD: 4.5-99.5 mg/kg (mean 29 mg/kg)	Seventeen patients (94%) had seizure cessation within 1 week and 16 (84%) remained seizure-free at 30 days under LEV therapy.	LEV as 1st AED in 1 patient
Venkatesan et al. [31]	2017	32	35-42 ⁺⁴ weeks	PB	LD: 20-150 mg/kg (mean 63 mg/kg) MD: 30-100 mg/kg (mean 65 mg/kg)	Thirty two neonates received LEV after PB, the seizures stopped in 27 (84%) patients.	LEV as 1st AED in 2 patient
Our study		37	26-36 ⁺⁶ weeks	None	LD: 40-60 mg/kg MD: 40-60 mg/kg	Seizures were stopped in 21 (57%) of 37 of neonates after receiving LEV, and no additional AEDs were required	

Συνολικά η λεβετιρακετάμη μείωσε τους νεογνικούς σπασμούς σε ποσοστό 50-80 % είτε εκεί όπου αποτύγχαναν τα άλλα αντισπασμωδικά φάρμακα είτε ως θεραπεία 1^{ης} γραμμής

PB phenobarbital, MDZ midazolam, PHT phenytoin, fPHT fosphenytoin, CZP clonazepam, DIZ diazepam, LD loading dose, MD maintenance dose, ID Initial dose, NA not available

ΛΕΒΕΤΙΡΑΚΕΤΑΜΗ ΣΕ ΠΡΟΩΡΑ ΝΕΟΓΝΑ

- Έχει βρεθεί ότι η **LEV σε πειραματόζωα**
 - Μειώνει την **απόπτωση των κυττάρων** του εγκεφαλικού φλοιού και του ιππόκαμπου
 - Δεν εμποδίζει την **νευροπροστατευτική δράση** του HITF1
 - **Ελαττώνει την νευροεκφύλιση** από υποξία-ισχαιμία ή επιληψία
- Σε προληπτική χορήγηση έχει βρεθεί ότι **ελαττώνει τη συχνότητα των σπασμών** και τα **παθολογικά ευρήματα από το ΗΕΓ**
- Στα **πρόωρα νεογνά < 30 εβδ** οι σπασμοί είναι πιο συχνοί και οφείλονται στο μεγαλύτερο ποσοστό σε Υποξία-Ισχαιμία
- Οι **επαναλαμβανόμενοι σπασμοί** βλάπτουν τον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο **αλλοιώνοντας την νευρογένεση και την δημιουργία συνάψεων** και μπορεί να οδηγήσουν σε διανοητική καθυστέρηση και κινητικά προβλήματα

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΙΚΑ

- Η Λεβετιρακετάμη φαίνεται να είναι ασφαλής και αποτελεσματική στους νεογνικούς σπασμούς, αλλά το αν θα εγκριθεί ως 1^η γραμμής θεραπεία ή ως μονοθεραπεία δεν είναι ξεκάθαρο
- Τα αποτελέσματα μας υποδεικνύουν ότι θα μπορούσε να είναι μια καλή επιλογή ως 1^η γραμμής Αντιεπιληπτικό Φάρμακο ακόμη και για τα πρόωρα νεογνά
- Χρειάζεται μακροχρόνια παρακολούθηση για την νευροαναπτυξιακή έκβαση
- Χρειάζονται περαιτέρω μελέτες προοπτικές, τυχαιοποιημένες, με ομάδα ελέγχου και με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών ώστε να υπάρξουν ξεκάθαρα αποτελέσματα ως προς την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της Λεβετιρακετάμης

LEV as first –line treatment (prospective study)

	< 28 + 0 w (%)		28 + 0 – 36 + 6 w (%)		≥ 37 + 0 w (%)	
N	19		6		13	
Αριθμός ασθενών Η 3	14		4		12	
LEVETIRACETAME	+ PB	No PB	+ PB	No PB	+ PB	No PB
LEV ελεύθεροι σπασμών 7H	3 (21 %)	11 (79 %)	1 (25 %)	3 (75 %)	6 (50 %)	6 (50 %)
Επανεμφάνιση > 7 ημ	1 (7 %)	-	1 (25 %)	-	-	-
Ελεύθεροι σπασμών 30 Η	1 (5 %)	10 (71 %)	1 (25 %)	3 (75 %)	6 (50 %)	6 (50 %)
Φυσιολογικό ΗΕΓ 1 εβδ	2 (14 %)	10 (71 %)	-	1 (25 %)	1(8%)	4 (33%)
Φυσιολογικό ΗΕΓ 1 μήνα	3 (21%)	11 (79 %)	1 (25%)	2 (50%)	3 (25 %)	4 (33%)
Διάρκεια θεραπείας 2-4 εβδ	9 (47%)		4 (67%)		6 (46%)	
Διάρκεια θεραπείας 5-8 εβδ	1 (5%)		-		2(15%)	
Διάρκεια θεραπείας 9-12 εβδ	3 (18%)		-		4 (30%)	

ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΛΕΒΕΤΙΡΑΚΕΤΑΜΗΣ / ΦΑΙΝΟΒΑΡΒΙΤΑΛΗΣ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΣΠΑΣΜΩΝ ΣΕ ΤΕΛΕΙΟΜΗΝΑ ΝΕΟΓΝΑ ΜΕ ΥΙΕ ΣΕ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΥΠΟΘΕΡΜΙΑ

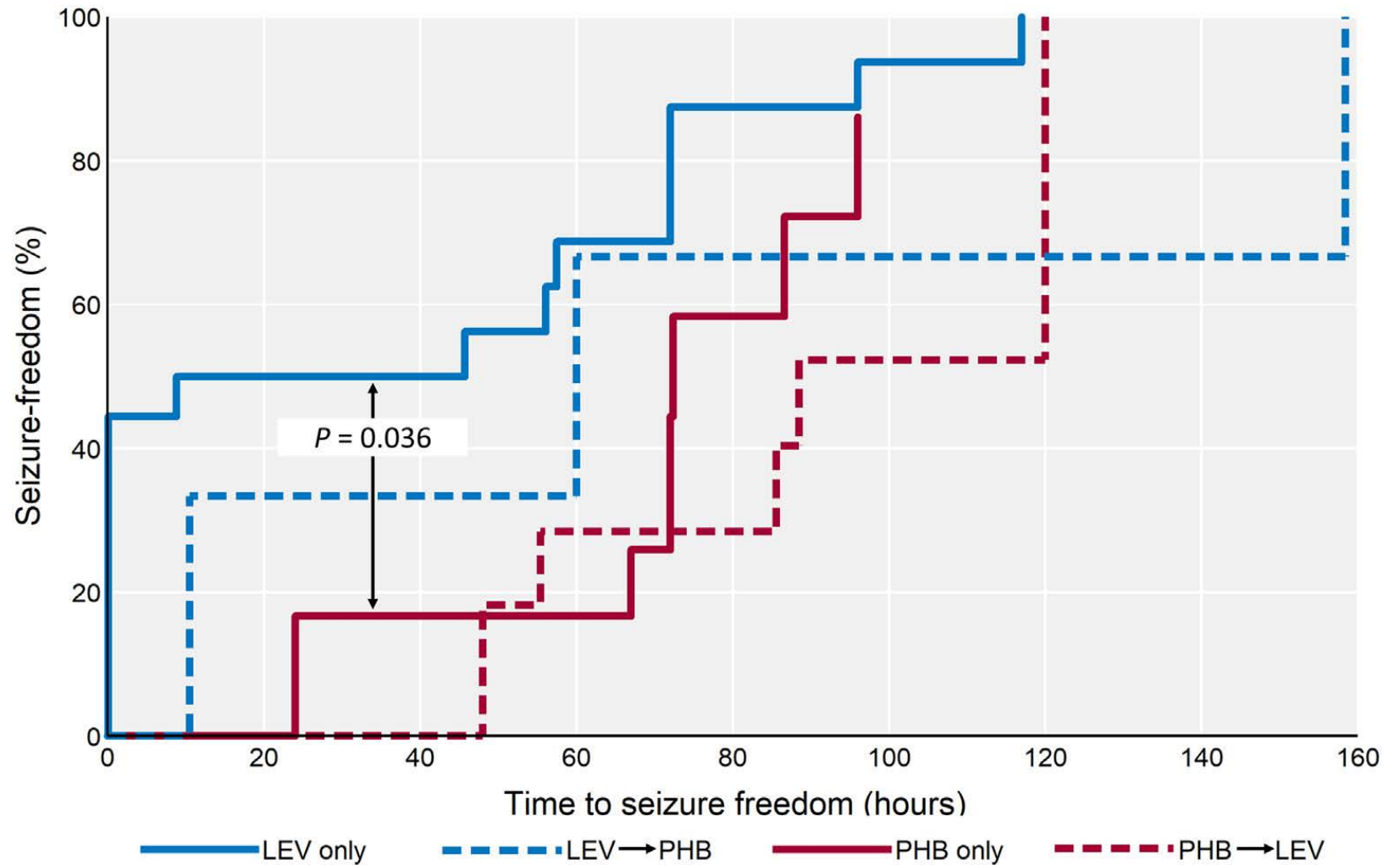
ΦΑΡΜΑΚΑ	N
LEV	18
PHB	13
LEV → PHB	2
PHB → LEV	10

Οι σπασμοί αντιμετωπίζονταν γρηγορότερα στην ομάδα της λεβετιρακετάμης

HR LEV/PHB 2.58 p 0.007

Η σοβαρότητα της ΥΙΕ ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για τον χρόνο που χρειάζονταν για τον έλεγχο των σπασμών

HR 0.16 p < 0.001



NEOLEV2 STUDY

- Πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή μελέτη που συγκρίνει την **λεβετιρακετάμη** με την **φαινοβαρβιτάλη**, ως προς την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια για τον έλεγχο των σπασμών οποιασδήποτε αιτιολογίας, **ως θεραπεία 1^{ης} γραμμής**.
- Πρωταρχικό αποτέλεσμα : **Πλήρης διακοπή των σπασμών για 24 ώρες**
- Εκτίμηση ΗΕΓ από 2 διαφορετικούς νευροφυσιολόγους
- Αφορούσε **τελειόμηνα νεογνά** 36-44 εβδομάδων < 2 εβδομάδων με ΒΣ > 2.2 κιλά
- Θεραπεία έλαβαν μόνο νεογνά με **ΗΕΓραφικά επιβεβαιωμένους σπασμούς**
- Η αρχική δόση της **λεβετιρακετάμης** ήταν 40 mg/kg και μπορούσε να αυξηθεί σε 60 mg/kg. Στη συνέχεια δόση συντήρησης 10 mg/kg ανά 8ωρο για 5 ημέρες.
- Επιθυμητά επίπεδα στον ορό 20 µg/ml.
- Η αρχική δόση της **φαινοβαρβιτάλης** ήταν 20 mg/kg και μπορούσε να αυξηθεί σε 40 mg/kg. Στη συνέχεια δόση συντήρησης 1.5 mg/kg ανά 8ωρο για 5 ημέρες.

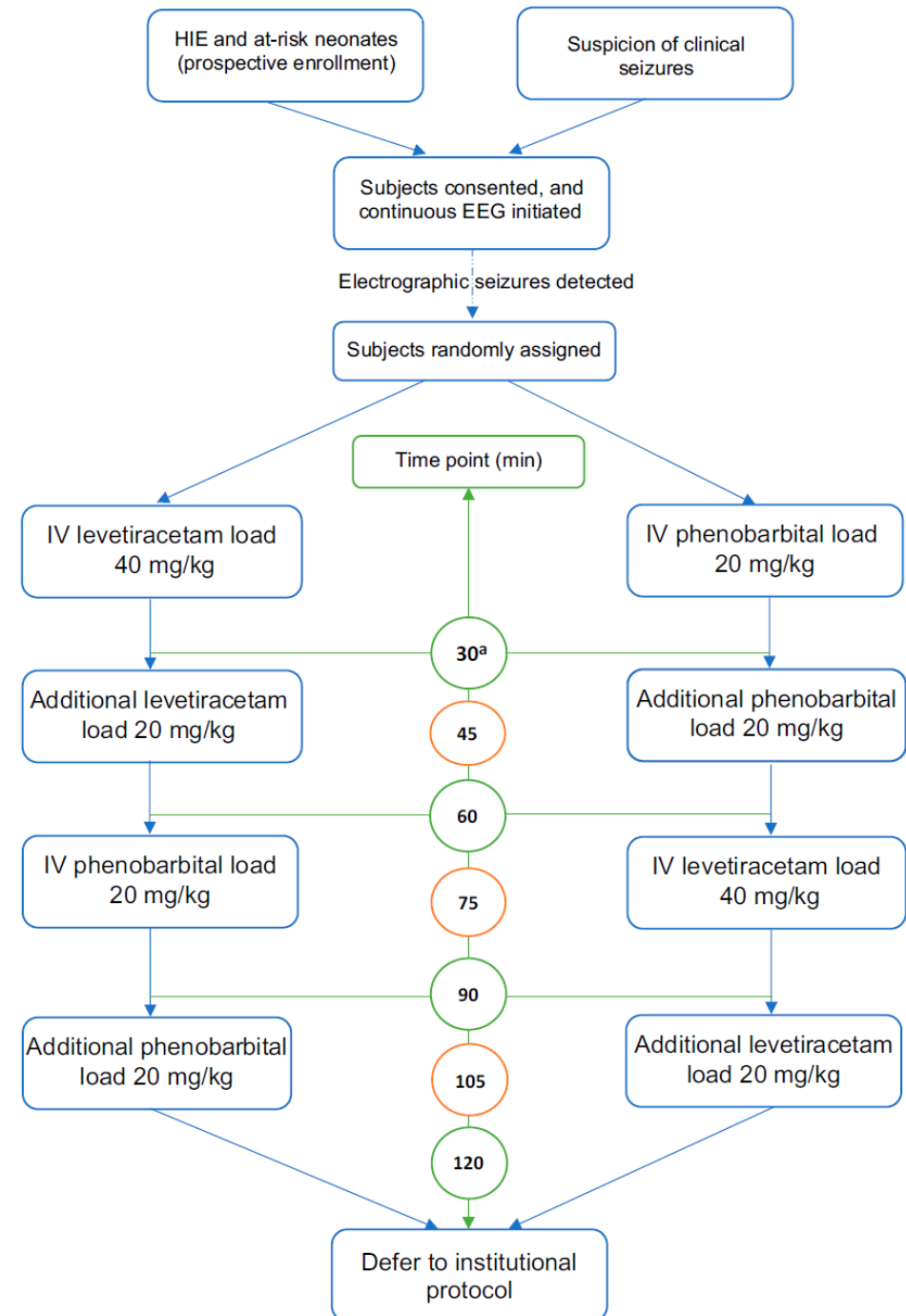
Sharpe C, Reiner GE, Davis SL, et al. Levetiracetam Versus Phenobarbital for Neonatal Seizures: A Randomized Controlled Trial. Pediatrics. 2020;145(6):e20193182

ΑΙΤΙΑ

ΥΙΕ 57 (54%) 42 Υποθερμία
Αγγειακό έμφρακτο
Αιμορραγία
Λοίμωξη
Δομικές ανωμαλίες
Σύνδρομο στέρησης
Επιληψία που απαντά σε πυριδοξίνη
Άγνωστα

Αν οι σπασμοί δεν ελέγχονταν με το 1^ο φάρμακο ο ασθενής ελάμβανε το άλλο φάρμακο.
Αν και πάλι δεν ελέγχονταν οι σπασμοί ο ασθενής έβγαινε από την μελέτη και ελάμβανε 3^ο διαφορετικό φάρμακο.

Sharpe C, Reiner GE, Davis SL, et al. Levetiracetam Versus Phenobarbital for Neonatal Seizures: A Randomized Controlled Trial. Pediatrics. 2020;145(6):e20193182



ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ (ΧΩΡΙΣ ΣΠΑΣΜΟΥΣ ΓΙΑ 24 ΩΡΕΣ)

30 έλαβαν φαινοβαρβιτάλη και 53 έλαβαν λεβετιρακετάμη

Φαινοβαρβιτάλη : 24/30 (80 %)

Λεβετιρακετάμη : 14/53 (28 %) $p < 0.001$ RR 0.35

64 % των ασθενών που έλαβαν **φαινοβαρβιτάλη** και

17 % αυτών που έλαβαν **λεβετιρακετάμη**

παρέμειναν χωρίς σπασμούς για **48 ώρες** $p < 0.001$ RR 0.26

93 % των ασθενών που έλαβαν **φαινοβαρβιτάλη** και

49 % αυτών που έλαβαν **λεβετιρακετάμη**

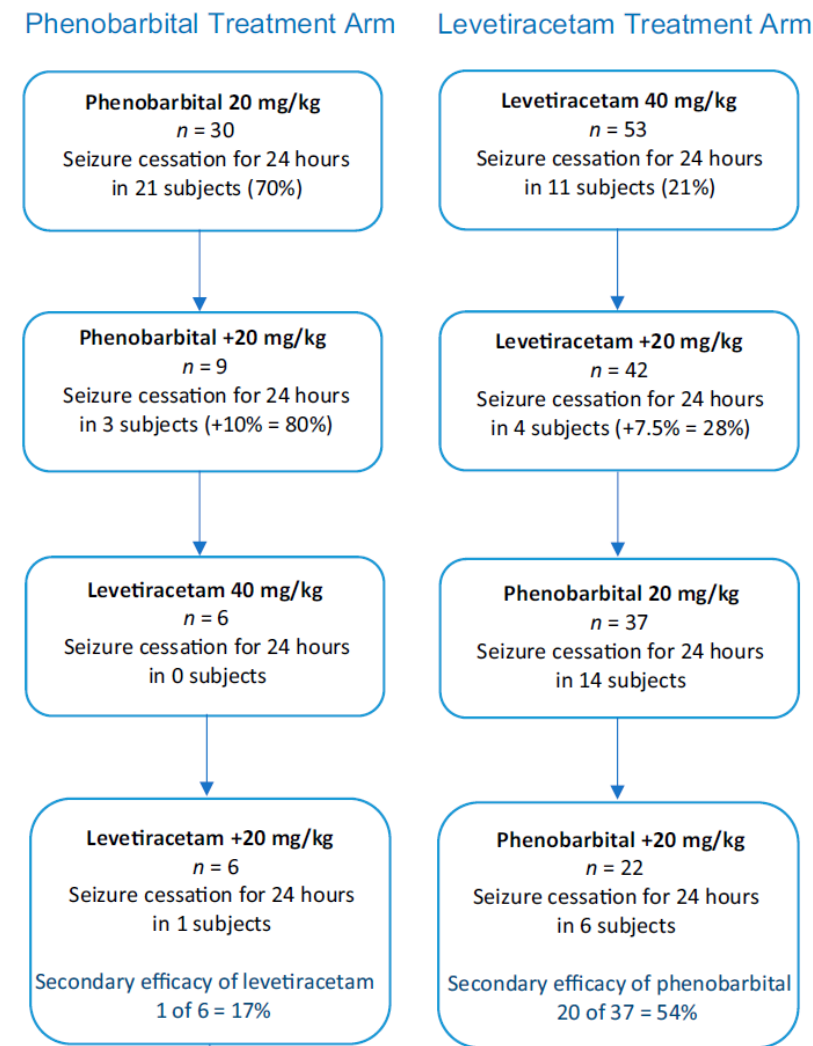
παρέμειναν χωρίς σπασμούς για **1 ώρα** $p < 0.001$ RR 0.53

Υποανάλυση : Στα νεογνά με ΥΙΕ που αντιμετωπίστηκαν με υποθερμία

90 % των ασθενών που έλαβαν **φαινοβαρβιτάλη** και

35 % αυτών που έλαβαν **λεβετιρακετάμη**

παρέμειναν χωρίς σπασμούς για **24 ώρες** $p = 0.014$ RR 0.39



Sharpe C, Reiner GE, Davis SL, et al. Levetiracetam Versus Phenobarbital for Neonatal Seizures: A Randomized Controlled Trial. Pediatrics. 2020;145(6):e20193182

ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΗΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ

Φαινοβαρβιτάλη 54 %

Λεβετιρακετάμη 17 %

ΠΛΗΡΗΣ ΑΠΟΤΥΧΙΑ ΚΑΙ ΤΩΝ 2 ΦΑΡΜΑΚΩΝ 24 %

ΑΣΦΑΛΕΙΑ

Οι παρενέργειες (**υπόταση, αναπνευστική καταστολή, νάρκωση**) ήταν πιο συχνές στην ομάδα της φαινοβαρβιτάλης χωρίς αυτό να είναι στατιστικά σημαντικό

Sharpe C, Reiner GE, Davis SL, et al. Levetiracetam Versus Phenobarbital for Neonatal Seizures: A Randomized Controlled Trial. Pediatrics. 2020;145(6):e20193182

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Η φαινοβαρβιτάλη (20-40 mg/kg) ήταν πιο αποτελεσματική από την λεβετιρακετάμη (40-60 mg/kg) στην διακοπή των σπασμών
- Οι παρενέργειες ήταν πιο συχνές στην ομάδα της φαινοβαρβιτάλης
- Ίσως χρειάζονται μεγαλύτερες δόσεις λεβετιρακετάμης ώστε να αυξηθεί η αποτελεσματικότητα της
- Αυτό που πρέπει να μελετηθεί για το προτεινόμενο φάρμακο 1^{ης} γραμμής είναι η μακροχρόνια νευροαναπτυξιακή έκβαση
- Ένα πιο ασφαλές και νευροπροστατευτικό φάρμακο στην κατάλληλη δοσολογία ώστε να έχει την μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα να είναι προτιμώμενο από ένα πιο αποτελεσματικό με αποδεδειγμένη νευροτοξικότητα

ΒΟΥΜΕΤΑΝΙΔΗ

- **ΔΙΟΥΡΗΤΙΚΟ ΤΗΣ ΑΓΚΥΛΗΣ**

- **Τρόπος δράσης**

Στον ανώριμο εγκέφαλο GABA δρα διεγερτικά και όχι ανασταλτικά. Η δράση των μεταφορέων ηλεκτρολυτών NKCC1 (υπερδραστηριότητα) και KCC2 (υποδραστηριότητα) έχει σαν αποτέλεσμα την **αυξημένη συγκέντρωση χλωρίου μέσα στους νευρώνες**, την αποπόλωση και την διέγερση τους.

Οι ώριμοι νευρώνες παρουσιάζουν χαμηλή συγκέντρωση χλωρίου.

- Η βουμετανίδη ελαττώνει την δράση του μεταφορέα χλωρίου και **ελαττώνει το ενδοκυττάριο χλώριο στους νευρώνες ελαττώνοντας την διεγερτική δράση του GABA**

- Έχει βρεθεί ότι η βουμετανίδη αυξάνει την αντισπασμωδική δράση της φαινοβαρβιτάλης αλλά και την νευροπροστατευτική δράση της σε πειραματόζωα με ΥΙΕ σε υποθερμία

ΒΟΥΜΕΤΑΝΙΔΗ

ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

ΥΠΕΡΧΟΛΕΡΥΘΡΙΝΑΙΜΙΑ

Αυξημένη σύνδεση της βουμετανίδης με τα λευκώματα οδηγεί σε εκτόπιση της συνδεδεμένης χολερυθρίνης και αύξηση της στον ορό του αίματος

ΩΤΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ

Επιφέρει μόνιμη αλλαγή στην λειτουργία του κοχλία

ΑΦΥΔΑΤΩΣΗ κ ΗΛΕΚΤΡΟΛΥΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

Απώλεια υγρών, υποκαλιαιμία, υπονατριαιμία, υποχλωραιμία, υπασβεστιαίμια, υποφωσφατασία, υπόταση, ταχυκαρδία, υπεργλυκαιμία

R. Pressler, B. Magnum,
Newly emerging therapies for neonatal seizures,
Seminars in Fetal & Neonatal Medicine (2013)

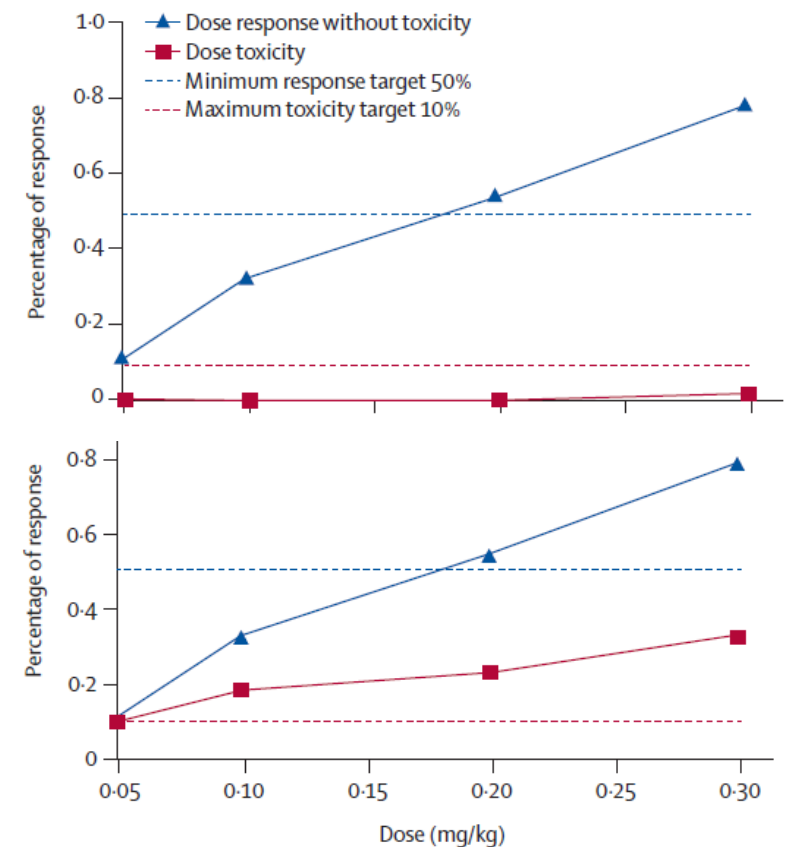
ΒΟΥΜΕΤΑΝΙΔΗ : NEMO TRIAL

- Αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας **διαφορετικών δόσεων** (0.05, 0.1, 0.2, 0.3 mg/kg) της **βουμετανίδης μαζί με 10 mg/kg φαινοβαρβιτάλης** σε νεογνά όπου οι σπασμοί δεν ελέγχθηκαν με την αρχική δόση εφόδου της φαινοβαρβιτάλης.
- 1. Ελάττωση > 80 % του χρόνου των σπασμών (seizure burden) και
2. Μή ανάγκη χορήγησης άλλου αντισπασμωδικού φαρμάκου
- Σε **5/11** πέτυχε ο 1^{ος} στόχος και σε **2/11** ο δεύτερος.
Σε καμία περίπτωση δεν επιτεύχθηκαν και οι δύο στόχοι.
- Επιπλέον σε **3/11** **περιστατικά παρουσιάστηκε βαρηκοΐα** και η μελέτη σταμάτησε.
- Σε 10/11 νεογνά **συγχορήγηση αμινογλυκοσίδης**
- **Προσοχή στη χρήση φαρμάκων "off-label"**

Pressler R., Boylan G. et al

Bumetanide for the treatment of seizures in newborn babies with hypoxic ischaemic encephalopathy (NEMO): an open-label, dose finding, and feasibility phase 1/2 trial

Lancet Neurol 2015; 14: 469–77



ΤΟΠΙΡΑΜΑΤΗ

- Χρησιμοποιείται σε ενήλικες και παιδιά
- Κυκλοφορεί μόνο η από του στόματος μορφή, η ενδοφλέβια μορφή βρίσκεται υπό έρευνα
- Προσοχή σε νεογνά με ΥΙΕ υπό Θεραπευτική Υποθερμία : Αυξάνεται η συγκέντρωση και ο χρόνος ημίσειας ζωής και πρέπει να μειωθεί η δόση
- Αποβάλλεται από τους νεφρούς
- Έχει νευροπροστατευτική δράση σε πειραματόζωα
- Παρενέργειες άμεσες και μακροχρόνιες σε νεογνά και παιδιά

ευερεθιστότητα και μεταβολική οξέωση στη νεογνική περίοδο
λοιμωξη ανώτερου αναπνευστικού, πυρετός,
έμετοι, υπνηλία, ανορεξία
διανοητικές και νευροψυχιατρικές διαταραχές,
διαταραχές στην ανάπτυξη του λόγου

ΤΟΠΙΡΑΜΑΤΗ

- **Μελέτες χορήγησης τοπιραμάτης σε νεογνά υπό ΘΥ**

1. Safety and Efficacy of Oral Topiramate in Neonates with Hypoxic Ischemic Encephalopathy Treated with Hypothermia (2018) :
Η τοπιραμάτη ήταν ασφαλής αλλά δεν υπήρχε διαφορά στη θνητότητα και τη σοβαρή νευρολογική αναπηρία. Παρατηρήθηκε μείωση συχνότητας της Επιληψίας.
2. Topiramate as an Adjuvant to Therapeutic Hypothermia for Infants with Hypoxic Ischemic Encephalopathy
Αποτελέσματα το 2023

- **Νεκρωτική Εντεροκολίτιδα μετά χορήγηση τοπιραμάτης**

4/10 νεογνά στα οποία χορηγήθηκε τοπιραμάτη για ανθεκτικούς σπασμούς παρουσίασαν κλινικά και ακτινολογικά ευρήματα ΝΕΚ λίγες μέρες μετά τη χορήγηση και σε μία περίπτωση η ΝΕΚ υποτροπίασε όταν η τοπιραμάτη επαναχορηγήθηκε

R. Pressler, B. Magnum,
Newly emerging therapies for neonatal seizures,
Seminars in Fetal & Neonatal Medicine (2013)

Courchia B, Kurtom W, Pensirikul A, et al.
Topiramate for Seizures in Preterm Infants
and the Development of Necrotizing Enterocolitis.
Pediatrics. 2018;142(1):e20173971

ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

EXTENSION OF REVIEW DATE

RELEVANT TO	Neonatal seizures clinical guideline (MN17.23-V3-R22)
DATE OF EXTENSION	13 May 2022
NEW REVIEW DATE	May 2023

	ΦΑΙΝΟΒΑΡΒΙΤΑΛΗ	ΦΑΙΝΥΤΟΪΝΗ	ΜΙΝΤΑΖΟΛΑΜΗ	ΛΕΒΕΤΙΡΑΚΕΤΑΜΗ
Δόση εφόδου	Αρχικά 20mg/kg + 5-10 mg/kg μέχρι 40 mg/kg ELBW 15 mg/kg	15-20 mg/kg	0.15 mg/kg	40 mg/kg και στη συνέχεια 10 mg/kg/d
Δόση συντήρησης	3-4 mg/kg/d ELBW 3 mg/kg 24 ώρες μετά	5 mg/kg/d or 2 mg/kg κάθε 8-12 hr	1-7 µg/kg/min	10 mg/kg ανά 12ωρο και αύξηση κατά 10 mg/kg/d μέχρι 30 mg/kg ανά 12ωρο

ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

EXTENSION OF REVIEW DATE

RELEVANT TO	Neonatal seizures clinical guideline (MN17.23-V3-R22)
DATE OF EXTENSION	13 May 2022
NEW REVIEW DATE	May 2023

	ΤΟΠΙΡΑΜΑΤΗ	ΛΙΔΟΚΑΙΝΗ	ΚΛΟΝΑΖΕΠΑΜΗ	ΠΥΡΙΔΟΞΙΝΗ
Δόση εφόδου	Νορμοθερμία : 5 mg/kg PO 1 φορά/ημ	Σε τελειόμηνα νορμοθερμικά : 2 mg/kg IV και αμέσως μετά	-	50-100 mg/kg IV/IM Μπορεί να επαναληφθεί μέχρι 500 mg/kg συνολικά
Δόση συντήρησης	Υποθερμία : Δόση εφόδου 5 mg/kg 3 mg/kg/24ωρο PO όσο διαρκεί η υποθερμία	6 mg/kg για 6 ώρες, 4 mg/kg για 12 ώρες και 2 mg/kg για 12 ώρες IV	100μg/kg 1 φορά /ημέρα για 2-3 ημέρες	Σε ανταπόκριση : 50-100 mg/kg PO 1 φορά / ημέρα

ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΝΕΟΓΝΙΚΩΝ ΣΠΑΣΜΩΝ

1. Γρήγορη και ακριβής διάγνωση μέσω Ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος
2. Γρήγορη χορήγηση φαρμάκου στην κατάλληλη δόση ώστε να διακοπούν οι σπασμοί
3. Γρήγορη διακοπή των φαρμάκων εφ' όσον οι σπασμοί παρέλθουν

H. Glass Neonatal seizures : Advances in mechanisms and management
Clin Perinatol 41 (2014) 177–190

Figure 2. Unadjusted Functional Neurodevelopment Among 282 Infants With Acute Symptomatic Neonatal Seizures

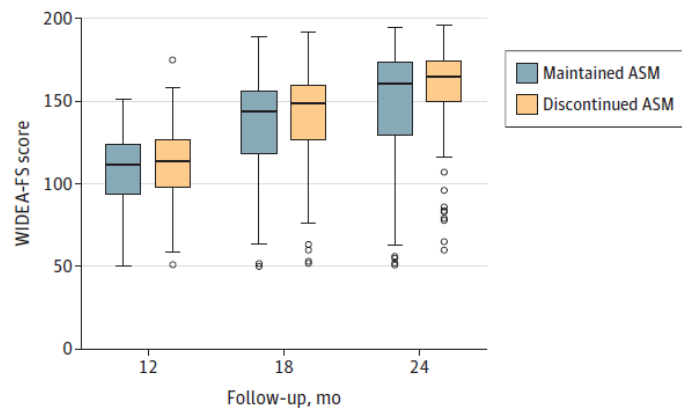
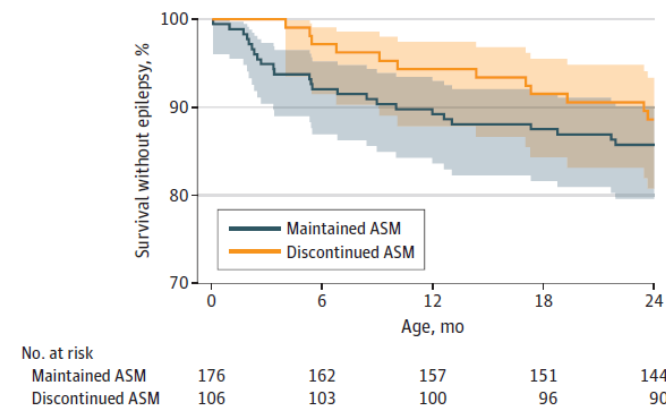


Figure 3. Unadjusted Epilepsy-Free Survival Among 282 Infants With Acute Symptomatic Neonatal Seizures



Σε νεογνά με συμπτωματικούς σπασμούς που έλαβαν αντισπασμωδική θεραπεία **δεν υπήρχε διαφορά** στην **νευροανάπτυξη** και την **εμφάνιση επιληψίας** στους 24 μήνες, ανάλογα με **το εάν συνέχισαν ή όχι την θεραπεία μετά την έξοδο τους από το Νοσοκομείο μετά την παρέλευση των σπασμών**

JAMA Neurology | Original Investigation

Safety of Early Discontinuation of Antiseizure Medication After Acute Symptomatic Neonatal Seizures

H. Glass et al, 2021

WORLD HEALTH ORGANIZATION

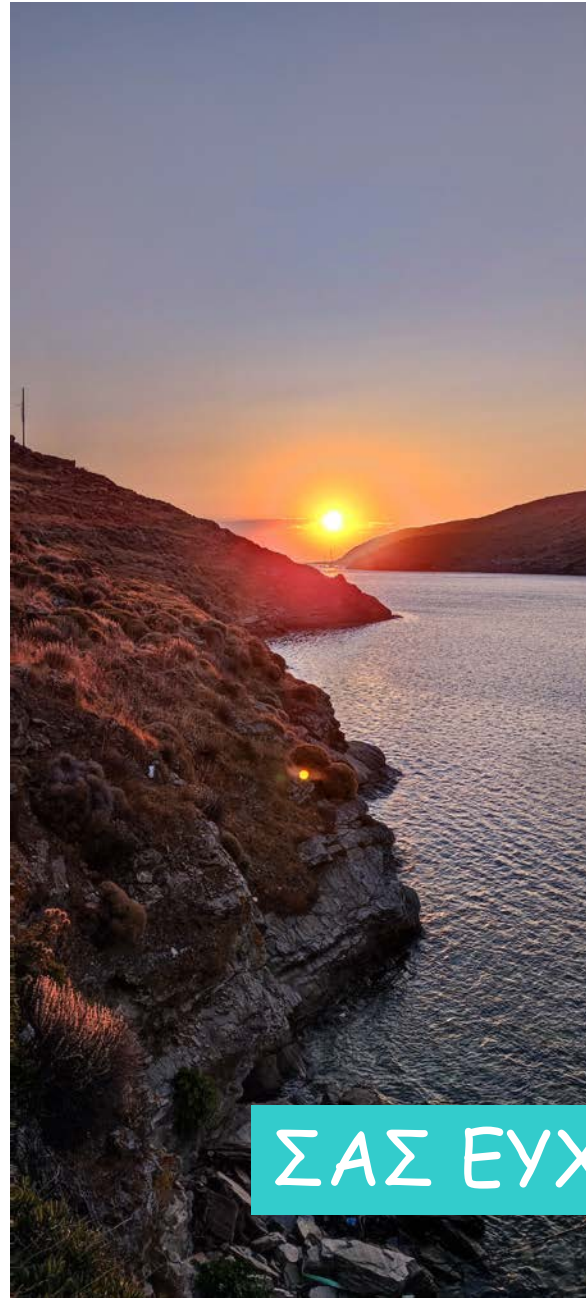
ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΝΕΟΓΝΙΚΩΝ ΣΠΑΣΜΩΝ

- Οι **κλινικά εμφανείς σπασμοί** με διάρκεια > 3', ή βραχείς επαναλαμβανόμενοι πρέπει να θεραπεύονται. (S)
- Οι **ΗΕΓ καταγραφόμενοι σπασμοί ακόμη και αν δεν εκδηλώνονται κλινικά** επίσης πρέπει να θεραπεύονται. (S)
- Σε όλα τα νεογνά με σπασμούς πρέπει να αποκλειστεί η **υπογλυκαιμία**, και να θεραπεύεται (S)
- Εάν υπάρχουν σημεία **σήψης ή μηνιγγίτιδας** πρέπει να γίνει ΟΝΠ και να τεθούν τα κατάλληλα αντιβιοτικά (S)
- Πρέπει να μετράται το Ca και αν υπάρχει **υπασβεστιαμία** να διορθώνεται (S)
- Αν αποκλειστούν υπογλυκαιμία, μηνιγγίτιδα, υπασβεστιαμία και δεν υπάρχουν ενδείξεις για **ΥΙΕ, αιμορραγία ή έμφρακτο** πριν την έναρξη αντιεπιληπτικών φαρμάκων θα πρέπει να δοκιμάζεται η **πυριδοξίνη** (W)
- Η **φαινοβαρβιτάλη** πρέπει να χρησιμοποιείται ως φάρμακο 1^{ης} εκλογής και να είναι πάντοτε διαθέσιμο (S)
- Αν οι σπασμοί δεν ελεγχθούν με τη μέγιστη δόση φαινοβαρβιτάλης ως φάρμακα 2^{ης} γραμμής μπορούν να χρησιμοποιηθούν μια **βενζοδιαζεπίνη, η φαινυτοΐνη, ή η λιδοκαΐνη**. (Για τη φαινυτοΐνη και την λιδοκαΐνη πρέπει το νεογνό να είναι υπό ΗΚΓ παρακολούθηση (W)

WORLD HEALTH ORGANIZATION

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΝΕΟΓΝΙΚΩΝ ΣΠΑΣΜΩΝ

- Σε νεογνό με φυσιολογική κλινική εξέταση και φυσιολογικό ΗΕΓ η αγωγή πρέπει να διακόπτεται εφ' όσον παραμένει **ελεύθερο σπασμών για > 72 ώρες** (W)
- Σε νεογνά που χρειάστηκαν ένα αντιεπιληπτικό φάρμακο η διακοπή δεν χρειάζεται να γίνει σταδιακά (W)
- Σε νεογνά που χρειάστηκαν περισσότερα φάρμακα αυτά πρέπει να διακόπτονται ένα ένα με την φαινοβαρβιτάλη τελευταία (W)
- Τα **νεογνά με ΥΙΕ** χωρίς εμφανείς κλινικά σπασμούς δεν χρειάζεται να μπαίνουν σε προληπτική θεραπεία (S)
- Όπου είναι δυνατόν θα πρέπει οι κλινικοί σπασμοί να **επιβεβαιώνονται ΗΕΓραφικά** (S)
- **Απεικονιστικός έλεγχος (US, CT, MRI)**, θα πρέπει να γίνεται για την αιτιολογική διερεύνηση των σπασμών και για την πρόγνωση (W)
- Απεικονιστικός έλεγχος (US, CT, MRI) δεν θα πρέπει να γίνεται για την διάγνωση της παρουσίας ή απουσίας των σπασμών ή την εκτίμηση της απάντησης στην θεραπεία (S)



ΣΑΣ ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ

Table 2 Summary of mode of action, PK, efficacy and safety of antiseizure drugs use in newborn babies

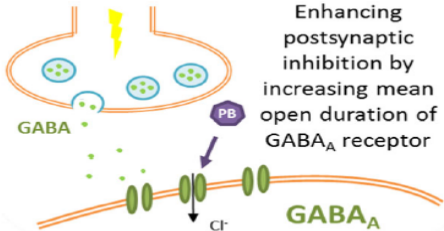
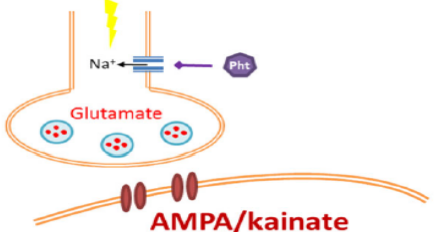
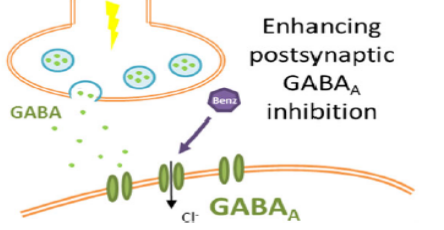
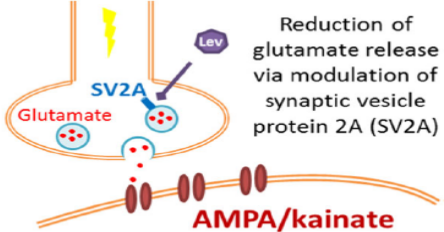
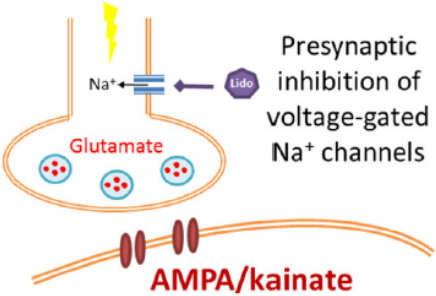
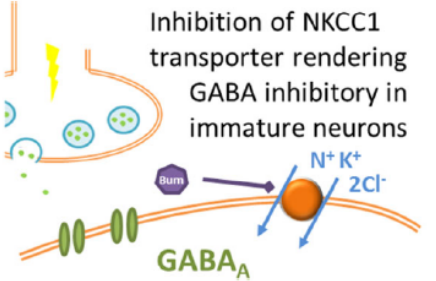
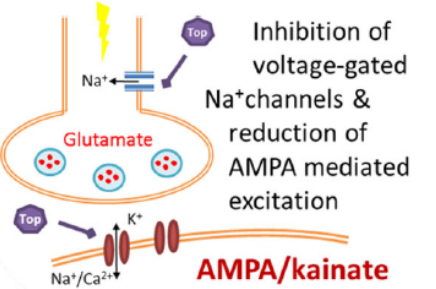
Mode of action	PK data	Adverse events	Efficacy	Dose
 <p>Enhancing postsynaptic inhibition by increasing mean open duration of GABA_A receptor</p>	<p>Metabolism: hepatic <i>T</i>_{1/2} 80–160 h Clearance reduced in HIE Effect of TH on PK possible</p>	<p>CNS: sedation, irritability Respiratory depression Hypotension Hepatotoxicity Possible adverse neurodevelopmental outcome</p>	<p>First-line drug worldwide and standard of care 2 RCT: efficacy in 43–50% Increase of electroclinical dissociation</p>	<p>LD: 20 mg/kg, repeat if required MD: 5 mg/kg/day Route: IV, IM, PO</p>
 <p>AMPA/kainate</p>	<p>Metabolism: hepatic <i>T</i>_{1/2} 6–200 h (mean 100 h) in 1st week, 5–10 h in weeks 2–4 First-order kinetics Drug interactions ++</p>	<p>Irritation at injection site (less with fosphenytoin) Sedation Cardiovascular toxicity (arrhythmias) Hypotension</p>	<p>Used as second-line, but limited evidence (1 RCT) Variable efficacy: 10–50% Increase of electroclinical dissociation</p>	<p>LD: 15–20 mg/kg IV Over 20 min MD: 4–8 mg/kg/day IV Fosphenytoin: phenytoin (Pht) equivalent 1.5 mg/kg Route: IV, PO</p>
 <p>Enhancing postsynaptic GABA_A inhibition</p>	<p>Metabolism: hepatic <i>T</i>_{1/2} 6–14 h Pharmacologically active metabolites Drug interactions +</p>	<p>Sedation, also agitation Respiratory depression Hypotension Myoclonus Possible adverse neurodevelopmental outcome</p>	<p>Second-line drug No RCT Uncontrolled studies with variable efficacy (midazolam 0–100%)</p>	<p>LD: 0.05–0.15 mg/kg over 10 min MD: 0.15–0.5 mg/kg/h (up to 1.0 in 1 study) Route: IV</p>
 <p>Reduction of glutamate release via modulation of synaptic vesicle protein 2A (SV2A)</p> <p>AMPA/kainate</p>	<p><i>T</i>_{1/2} 18 h in 1st week, 9 h in weeks 2–4 Clearance is renal and lower in 1st week of life Drug interactions –</p>	<p>Sedation Irritability In older children adverse effect on behavior, and rarely hepatotoxicity</p>	<p>Second line No RCT Uncontrolled studies with variable efficacy (30–86%)</p>	<p>LD: 10–50 mg/kg MD: 30–50 mg/kg/day Route: IV, PO</p>

Table 2 continued

Mode of action	PK data	Adverse events	Efficacy	Dose
<p>Lidocaine [65, 92–101]</p>  <p>Presynaptic inhibition of voltage-gated Na⁺ channels</p> <p>Glutamate</p> <p>AMPA/kainate</p>	<p>Metabolism: hepatic</p> <p>$T_{1/2}$ 5.2–5.4 h</p> <p>Effect of TH on PK</p> <p>Active metabolites</p> <p>Drug interaction + (phenytoin)</p>	<p>Cardiac toxicity, particularly arrhythmias</p> <p>Sedation</p> <p>Hypotension</p> <p>Proconvulsive in high doses</p>	<p>Second line</p> <p>No RCT</p> <p>Uncontrolled studies with efficacy in 60–78%, less in preterm infants</p>	<p>LD: 2 mg/kg</p> <p>MD: 5–7 mg/kg/h for 4 h, then reduce over 24 h</p> <p>Adapt dose for birth weight and TH</p> <p>Route: IV</p>
<p>Bumetanide [105, 108, 112, 113, 118, 119]</p>  <p>Inhibition of NKCC1 transporter rendering GABA inhibitory in immature neurons</p> <p>GABA_A</p> <p>N⁺K⁺2Cl⁻</p>	<p>Metabolism: mostly hepatic, also renal</p> <p>$T_{1/2}$ 6–8 h</p> <p>Clearance influenced by birth weight</p>	<p>Dehydration with hypotension</p> <p>Electrolyte disturbances</p> <p>Hyperglycemia</p> <p>Hearing loss</p>	<p>No evidence of efficacy in neonatal seizures</p>	<p>Dose as diuretic drug: 0.01–0.05 mg/kg</p> <p>Dose as antiseizure drug unknown</p> <p>Route: IV, PO</p>
<p>Topiramate [117–129]</p>  <p>Inhibition of voltage-gated Na⁺ channels & reduction of AMPA mediated excitation</p> <p>Glutamate</p> <p>AMPA/kainate</p> <p>Na⁺/Ca²⁺</p>	<p>$T_{1/2}$ 36 h</p> <p>Clearance is mostly renal</p> <p>Linear steady state PK</p> <p>PK affected by TH</p> <p>Drug interaction +</p>	<p>Sedation</p> <p>Irritability</p> <p>Feeding problems</p> <p>Metabolic acidosis</p> <p>Cognitive effects in older children</p>	<p>Animal data: neuroprotective properties, but not confirmed in humans</p> <p>No evidence of efficacy in neonatal seizures</p>	<p>No neonatal dose</p> <p>In infants >1 month: 5–25 mg/kg/day</p> <p>Route: PO (no IV preparation)</p>