

Kurzberichte aus der  
internationalen medizinischen Literatur  
und von Kongressen

## Status epilepticus im Kindesalter

### Bukkales Midazolam in neue S1-Leitlinie integriert

In Deutschland leiden 60 000 bis 80 000 Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren an Epilepsie. Eine gefürchtete Komplikation ist der Status epilepticus, der, wenn auch selten, letal enden kann. Häufiger geht er jedoch mit neurologischen Residualsymptomen einher. Ein prolongierter Anfall muss deshalb schnell unterbrochen werden. In die aktualisierte S1-Leitlinie, die sich speziell mit der Behandlung des Status epilepticus im Kindesalter befasst, wurde nun auch bukkales Midazolam aufgenommen, das zur Behandlung von prolongierten, akuten Krampfanfällen bei Kindern und Jugendlichen im Alter von drei Monaten bis zu 18 Jahren zugelassen ist.

Der beginnende Status epilepticus ist heute definiert als Anfallsdauer von mehr als fünf Minuten (prolongierter Anfall). Bei einem länger anhaltenden Anfall ist mit einem akuten Zellverlust in bestimmten Regionen des Hippocampus zu rechnen [2]. Um diese Folgen zu vermeiden, empfiehlt es sich, bereits einen prolongierten Anfall zu stoppen. Pathophysiologisch hat eine medikamentöse Sensitivierung der postsynaptischen GABA-Rezeptoren aber nur dann Sinn, solange diese noch nicht untergegangen sind – wie es bei fortgeschrittener Anfallsdauer der Fall ist. Der hyperpolarisierende, also aktivierende, GABAerge Effekt von Benzodiazepinen kann nur in einem begrenzten Zeitfenster ausgeübt werden. Daher ist eine frühe Benzodiazepin-Behandlung innerhalb der ersten 15 Minuten nach Anfallsbeginn zu 96% erfolgreich, danach nur noch zu 57% [3].

#### Bukkale Applikation – Vorteile bei der Anwendung

Nach einer Anfallsdauer von fünf Minuten wird gemäß der neuen S1-Leitlinie (siehe **Kasten**), unter Kontrolle der Vitalfunktionen, der Einsatz von rektalen oder bukkalen Benzodiazepinen empfohlen. Bislang galt rektales Diazepam für diese Indikation als Goldstandard. Seit der Zulassung von bukkalem

Midazolam (Buccolam®) im Herbst 2011 steht eine Alternative zur Verfügung, die sich durch eine einfachere Handhabung auszeichnet. Durch die große Oberfläche der Mundschleimhaut wird bukkales Midazolam rasch resorbiert, mit einem schnellen Wirkeintritt unter Umgehung des First-Pass-Metabolismus in der Leber.

#### Vergleich mit rektalem Diazepam

Vergleichsstudien mit rektalem Diazepam zeigen für bukkales Midazolam zumindest eine gleichwertige und zum Teil auch signifikant überlegene Wirksamkeit. Signifikante Ergebnisse für die bukkale Applikationsform gegenüber rektalem Diazepam wurden in einer neueren Untersuchung an ugandischen Kindern bis 12 Jahre erreicht. In der Midazolam-Gruppe konnte bei 69,7% der Kinder der Anfall innerhalb

von zehn Minuten gestoppt werden. In der Kontroll-Gruppe wurde innerhalb derselben Zeitspanne dieser Endpunkt lediglich bei 57% ( $p=0,016$ ) erreicht [5]. Diese Differenz ist möglicherweise auch auf die schwierige Handhabung der rektalen Diazepam-Lösung zurückzuführen. Schwierigkeiten bestehen für die Patienten, den gesamten Inhalt eines Rektaltubes bis zur Resorption innerhalb des Rektums zu belassen.

Die Tendenz zu vorteilhafteren Ergebnissen mit bukkalem Midazolam wurde in einer Multicenterstudie an 177 Patienten im medianen Alter von drei Jahren bestätigt. Ansprechen war in dieser Studie definiert als die Beendigung des Krampfanfalls innerhalb von zehn Minuten, für mindestens eine Stunde, ohne Auftreten einer Atemdepression. Dies erreichten 56% der Gruppe mit bukkalem Midazolam gegenüber 27% mit rektalem Diazepam ( $p<0,001$ ). Die mediane Zeit bis zur Beendigung des Anfalls betrug bei bukkalem Midazolam 8 Minuten gegenüber 15 Minuten beim Komparator.

Die Rate an Atemdepressionen als unerwünschtes Ereignis unterschied sich mit 5% vs. 6% der behandelten Episoden nicht zwischen den beiden Behandlungsgruppen [4]. Dieses Ereignis tritt meist durch Überdosierung infolge eines Summationseffekts auf, wenn Eltern ihr Kind mit Anfall bereits überdosiert haben – aufgrund der Besorgnis, dass der Anfall nicht endet – und dann in der Klinik unwissentlich weitere Dosen verabreicht werden.

#### Aktualisierte S1-Leitlinie

Die neue S1-Leitlinie „Behandlung des Status epilepticus im Kindesalters (jenseits der Neugeborenenperiode)“ soll im Laufe des Jahres publiziert werden. Die Aktualisierung erfolgte durch die Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP) in Kooperation mit der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V. (DGKJ).

#### Bessere Akzeptanz der oralen Applikation

Ein großer Vorteil von bukkalem Midazolam ist die deutlich bessere Akzeptanz [1]. Die orale Gabe kann im Gegensatz zur rektalen praktisch überall durchgeführt werden. Für die rektale Applikation muss hingegen erst ein geeigneter Ort aufgesucht werden und

das Kind muss ausgezogen werden, was sich in zusätzlich benötigter Zeit niederschlägt. Die Anwendung von bukkalem Midazolam ist einfach und schnell: Zunächst wird die Applikationsspritze aus dem Kunststoff-Schutzhöhrchen entnommen, anschließend wird die Kappe entfernt. Zur Anwendung wird das Spritzenende vorsichtig in die Bäckentasche eingeführt und die Lösung langsam in die Mundhöhle eingebracht, was auch bei Spasmen der Unterkiefermuskulatur möglich ist.

### Fazit

Beim Status epilepticus im Kindesalter ist nunmehr in der neuen S1-Leitlinie bukkales Midazolam zur Behandlung empfohlen. Um neuronale Folgeschäden zu vermeiden, ist bereits der prolongierte Anfall schnellstmöglich zu

unterbinden. Dies geschieht mit bukkalem Midazolam mindestens genau so effektiv wie mit rektalem Diazepam. Einige Studien sprechen dafür, dass mit der bukkalen Anwendung der Anfall sogar schneller unterbrochen werden kann. Grund dafür ist wahrscheinlich die schnellere Applikationsmöglichkeit, die sofort und an jedem Ort erfolgen kann.

### Quelle

Prof. Dr. Ulrich Brandl, Jena; Prof. Dr. Gerhard Kurlemann, Münster; Prof. Dr. Ulrich Stephani, Kiel; Pressekonferenz „Update der Leitlinie zum pädiatrischen Status epilepticus: Bukkal beim ambulanten Anfall erste Wahl“, veranstaltet von Shire Deutschland GmbH im Rahmen der 9. Dreiländertagung (Gemeinsame Jahrestagung der Deutschen und Österreichischen Gesellschaften für Epileptologie und der Schweizerischen Liga gegen Epilepsie), Dresden, 24. April 2015.

## Depression

### Erweiterte Therapiemöglichkeiten mit Tianeptin

**Mit der Einführung von Tianeptin hat sich das Repertoire der medikamentösen Therapieoptionen zur Behandlung von Depressionen um eine Substanz mit einem von anderen Antidepressiva abweichenden Wirkprinzip erweitert. Tianeptin moduliert die glutamaterge Neurotransmission und erhöht nicht die extrazelluläre Serotoninkonzentration. In klinischen Studien zeigte die Substanz eine mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) vergleichbare Wirksamkeit bei besserer Verträglichkeit, insbesondere bei weitgehendem Fehlen von sexuellen Funktionsstörungen. Das Wirkprofil wurde bei einem Pressegespräch der Firma Neuraxpharm diskutiert.**

Depressionen sind komplexe Krankheitsbilder mit einer multifaktoriellen Ätiopathogenese. Die traditionelle Sichtweise einer zugrundeliegenden Dysbalance der serotonergen und noradrenergen Neurotransmission kann dieser Komplexität nicht gerecht werden. Nach den Worten von Prof. Dr. Walter E. Müller, Frankfurt, geht man derzeit davon aus, dass es bei depressiven Erkrankungen nicht nur zu einer Störung des zentralnervösen Neurotransmitter-Stoffwechsels kommt, sondern in bestimmten Hirnregionen auch zu einer Beeinträchtigung struktureller und neuroplastischer Prozesse

[7]. Die Verbesserung der gestörten Neuroplastizität durch Stimulation von adaptiven Veränderungen auf struktureller Ebene, beispielsweise Zunahme der Synapsendichte, Verbesserung der Dendritenmorphologie oder adulte Neurogenese, scheint eine gemeinsame Endstrecke der Wirkung von Antidepressiva zu sein. Unterschiede zwischen den verschiedenen Wirkstoffgruppen bestehen hingegen in Bezug auf die primären Wirkungsmechanismen, über die dann bestimmte intrazelluläre, konvergierende Signalkaskaden ausgelöst werden, welche letztendlich zu adaptiven, plastischen Veränderungen führen.

### Literatur

1. Baysun, et al. A comparison of buccal midazolam and rectal diazepam for the acute treatment of seizures. *Clin Pediatr* 2005;44:771–6.
2. do Nascimento AL, et al. Neuronal degeneration and gliosis time-course in the mouse hippocampal formation after pilocarpine-induced status epilepticus. *Brain Res* 2012;1470:98–110.
3. Fernandez IS, et al. Gaps and opportunities in refractory status epilepticus research in children: A multi-center approach by the Pediatric Status Epilepticus Research Group (pSERG). *Seizure* 2014;23:87–97.
4. McIntyre J, et al. Safety and efficacy of buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment of seizures in children: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:205–10.
5. Mpimbaza A, et al. Comparison of buccal midazolam with rectal diazepam in the treatment of prolonged seizures in Ugandan children: a randomized clinical trial. *Pediatrics* 2008;121:e58–e64.

Reimund Freye, Baden-Baden

### Modulation der glutamatergen Neurotransmission

Die meisten der verfügbaren Antidepressiva greifen direkt in die Neurotransmission von Serotonin und Noradrenalin ein. Diese Wirkungsmechanismen sind im Wesentlichen auch für die Entwicklung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen verantwortlich und stellen somit einen wichtigen Aspekt der differenzialtherapeutischen Entscheidungen dar.

Tianeptin (Tianeptin®) ist ein Antidepressivum mit einem bislang einzigartigen Wirkprinzip. Im Gegensatz zu tricyclischen Antidepressiva und zu SSRI verstärkt Tianeptin die Wiederaufnahme von Serotonin aus dem synaptischen Spalt und senkt somit die Serotoninkonzentration im synaptischen Spalt [6]. Das erklärt, dass unter Tianeptin nahezu keine der für SSRI typischen sexuellen Funktionsstörungen auftreten [5]. Gleichzeitig führt die Substanz zu einer Normalisierung der bei Depressionen gestörten glutamatergen Neurotransmission, was sich wiederum günstig auf die Neurogenese und die gestörte Neuroplastizität im Hippocampus und in der Amygdala auswirken kann [6].