

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-Schutzhörnchen entnommen, anschließend wird die Kappe entfernt. Zur Anwendung wird das Spritzenende vorsichtig in die Bockentasche 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.

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

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.

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].

Effektiv in der Akut- und Langzeittherapie

Seine akute und rezidivprophylaktische Wirksamkeit hat Tianeptin in einer Reihe von randomisierten doppelblinden Placebo- und aktiv kontrollierten Studien unter Beweis gestellt. In zwei multizentrischen Placebo-kontrollierten sechswöchigen Studien bei depressiven Patienten im Alter von 18 bis 60 Jahren führte Tianeptin (25 bis 50 mg/Tag) zu einer Reduktion des MADRS (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale)-Scores um 44% (vs. 28% unter Placebo; $p < 0,05$) [1] bzw. um 54% (vs. 38% unter Placebo; $p < 0,01$) [2]. Eine Verbesserung zeigte sich bereits an Tag 7 der Therapie.

Im Vergleich zu SSRI konnte eine mindestens äquivalente Wirksamkeit von Tianeptin gezeigt werden, was durch die Ergebnisse einer Metaanalyse von fünf direkten Vergleichsstudien über jeweils sechs Wochen mit Tianeptin versus SSRI (Fluoxetin, Paroxetin und Sertralin) bei insgesamt 1348 Patienten bestätigt wird [5]. Auch in der Erhaltungstherapie und in der Rezidivprophylaxe hat sich die Substanz bewährt. In einer Langzeitstudie erhielten 268 Patienten mit einer mittelschweren bis schweren depressiven Episode zunächst über sechs Wochen Tianeptin. Danach wurden die Responder (Reduktion des HAMD-Gesamtwerts um $> 50\%$) randomisiert und doppelblind entweder mit Tianeptin weiterbehandelt ($n = 111$) oder auf Placebo umgestellt ($n = 74$) und für weitere 16,5 Monate beobachtet. Der Anteil der Patienten mit Rückfallereignissen (Rückfälle und Wiedererkrankungen) war im Tianeptin-Arm signifikant niedriger als im Placebo-Arm (16 vs. 36%; $p < 0,002$) [3] – und zwar unabhängig von der Zahl der Episoden in den letzten fünf Jahren vor Einschluss in die Studie (Abb. 1).

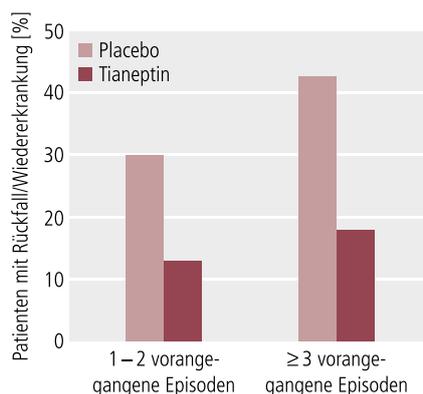


Abb. 1. Wirkung von Tianeptin (25–50 mg/Tag) im Vergleich zu Placebo auf die Zahl von Rückfällen und Wiedererkrankungen in Abhängigkeit von der Anzahl der vorausgegangenen depressiven Episoden. In beiden Gruppen war der Unterschied zwischen Tianeptin und Placebo statistisch signifikant ($p < 0,002$) [nach 3]

Günstiges Interaktionsprofil
Tianeptin hat ein günstiges Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil. Es ist gewichtsneutral und löst keine Verlängerung der QTc-Zeit aus. Vorteile gegenüber SSRI sind die bessere gastrointestinale Verträglichkeit der Substanz sowie das geringere Risiko für sexuelle Funktionsstörungen [1, 2]. Da Tianeptin nur in einem vernachlässigbaren Ausmaß über das hepatische Cytochrom-P450-System metabolisiert wird, weist es in dieser Hinsicht ein geringes Interaktionsrisiko auf [4]. Der Wirkstoff sollte nicht mit einem MAO-Hemmer kombiniert werden. Die

empfohlene Dosierung beträgt dreimal 12,5 mg/Tag. Bei älteren und niereninsuffizienten Patienten wird eine Dosisreduktion auf zweimal 12,5 mg/Tag empfohlen [4]. Bei Patienten, die von einem SSRI oder Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) auf Tianeptin umgestellt werden, sollten diese Substanzen zuvor ausschleichend abgesetzt werden, um Absetzphänomene zu vermeiden.

Quelle

Dr. Rudolf Herbst, Wörrstadt; Prof. em. Dr. Walter E. Müller, Frankfurt; Prof. Dr. Hans-Peter Volz, Werneck; Pressegespräch „2 Jahre Tianeptin in Deutschland: Praxiserfahrungen mit einem neuen Wirkprinzip“, München, 2. Juli 2015, veranstaltet von Neuraxpharm Arzneimittel GmbH.

Literatur

1. Cassano GB, et al. A double-blind comparison of tianeptine, imipramine and placebo in the treatment of major depressive episodes. *Eur Psychiatry* 1996;11:254–9.
2. Costa e Silva JA, et al. Placebo-controlled study of tianeptine in major depressive episodes. *Neuropsychobiology* 1997;35:24–9.
3. Dalery J, et al. Efficacy of tianeptine vs. placebo in the long-term treatment (16.5 months) of unipolar major recurrent depression. *Hum Psychopharmacol* 2001;16(Suppl 1):S39–47.
4. Fachinformation Tianeptin®, Stand: März 2013.
5. Kasper S, Olié JP. A meta-analysis of randomized controlled trials of tianeptine versus SSRI in the short-term treatment of depression. *Eur Psychiatry* 2002;17(Suppl 3):331–40.
6. McEwen BS, et al. The neurobiological properties of tianeptine (Stablon): from monoamine hypothesis to glutamatergic modulation. *Mol Psychiatry* 2010;15:237–49.
7. Pittinger C, Duman RS. Stress, depression, and neuroplasticity: a convergence of mechanisms. *Neuropsychopharmacology* 2008;33:88–109.

Abdol A. Ameri,
Weidenstetten

Die Psychopharmakotherapie im Internet:
<http://www.ppt-online.de>

Inhaltsverzeichnisse – Volltextsuche – Termine – Autorenhinweise
Für Abonnenten mit Volltextzugriff auf alle Ausgaben seit 2005!