



Therapie des akuten epileptischen Anfalls in der Pädiatrie

Univ.-Prof. Dr. med. Gerhard Kurlemann, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Münster

Zertifiziert durch

Landesärztekammer Hessen

Ärztliche Leitung

Dr. med. Alexander Voigt
Spartaweg 7
97084 Würzburg

Redaktion und Veranstalter

Cramer PR im Gesundheitswesen
und Consultant GmbH
Rathausplatz 12-14
65760 Eschborn
redaktion@arztcme.de

Realisation und Technik

health&media GmbH
Dolivostraße 9
64293 Darmstadt
www.arztcme.de

Therapie des akuten epileptischen Anfalls in der Pädiatrie**Der Autor:**

Univ.-Prof. Dr. med. Gerhard Kurlemann
Arzt für Kinder- und Jugendmedizin, Neuropädiatrie, Verkehrsmedizin
Leiter des Bereiches Neuropädiatrie, pädiatrische Epileptologie
OA der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin -Allgemeine Pädiatrie-
Albert-Schweitzer Campus 1, Gebäude A1
48129 Münster

Review:

Prof. Dr. med. habil. Ulrich Stephani, Kiel
Dr. Markus Wolff, Tübingen

Transparenzinformation arztCME

Die Bundesärztekammer und die Landesärztekammer Hessen fordern zur Schaffung von mehr Transparenz beim Sponsoring in der ärztlichen Fortbildung auf. Fortbildungsveranstalter sind gehalten, potenzielle Teilnehmer von Fortbildungen bereits im Vorfeld der Veranstaltung über Umfang und Bedingungen der Unterstützung der Arzneimittelindustrie zu informieren. Dieser Verpflichtung kommen wir nach und werden Sie hier über die Höhe des Sponsorings* der beteiligten Arzneimittelfirma sowie über mögliche Interessenkonflikte des Autors/Referenten informieren.

Diese Fortbildung wird für den aktuellen Zertifizierungszeitraum von arztCME getragen. Ein aktuelles Sponsoring liegt nicht vor.

Mögliche Interessenkonflikte des Autors/Referenten:

Prof. Dr. med. Gerhard Kurlemann, Münster, Arzt für Kinder- und Jugendmedizin, Neuropädiatrie, Verkehrsmedizin erklärt:

Bei der Erstellung des oben genannten Beitrages für eine durch die Hessische Landesärztekammer anerkennende Fortbildung bestanden keine Interessenkonflikte im Sinne der Empfehlungen des International Committee of Medical Journal Editors (www.icmje.org).

Die Produktneutralität dieser Fortbildung wurde durch ein Review von zwei Gutachtern geprüft.

Diese Fortbildung ist auf www.arztCME.de online verfügbar (PDF-Dokument zum Download und HTML5-Umsetzung). Die Transparenzinformationen sind für den Arzt dort einsehbar.

* Die Sponsoringbeiträge können je nach Art und Umfang der Fortbildung unterschiedlich sein.

Therapie des akuten epileptischen Anfalls in der Pädiatrie

Univ.-Prof. Dr. med. Gerhard Kurlemann, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Münster

1 Einleitung

Die Epilepsie gehört in den Industrieländern zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen im Kindesalter, die Prävalenz beträgt etwa 0,5%. Als Epilepsie werden wiederholt auftretende epileptische Anfälle bezeichnet, die ohne erkennbare Ursachen oder Auslöser – z.B. Fieber, Traumen, etc. – auftreten. Etwa 70 Prozent aller Kinder mit Epilepsie sind kognitiv normal entwickelt. Eine Intelligenzminderung (Intelligenzquotient IQ < 70) ist die häufigste Komorbidität, weitere häufige Begleiterkrankungen sind Hydrozephalus, Zerebralparese und die Tuberöse Sklerose¹.

Auslöser epileptischer Anfälle ist eine vorübergehende plötzliche Übererregbarkeit zerebraler Nervenzellen².

2 Klassifikation / Ätiologie

Nach den Vorgaben der Internationalen Liga gegen Epilepsie (ILAE) von 2010 werden Epilepsien nach verschiedenen Kriterien wie Ätiologie, elektroklinisches Syndrom, charakteristische Konstellationen und natürlichem Verlauf eingeteilt³. Es wird nicht mehr zwischen fokalen und generalisierten Epilepsien unterschieden. Eine Klassifikation im engeren Sinne wird ausschließlich anhand der Ätiologie vorgenommen:

- **Genetische Epilepsie:** Die Anfälle sind das Hauptsymptom eines bekannten oder vermuteten genetischen Defekts.
- **Strukturell/metabolische Epilepsie:** Es besteht eine strukturelle oder metabolische Beeinträchtigung oder Läsion, die nachweislich mit einem erhöhten Epilepsierisiko einhergeht.
- **Epilepsie unklarer Ursache:** Alle anderen Epilepsieformen, auch solche, bei denen genetische Faktoren beteiligt, jedoch nicht Hauptfaktor sind.

Die Besonderheit der pädiatrischen Epileptologie besteht darin, dass jede Hirnentwicklungsphase im Kindesalter unterschiedliche Epilepsiesyndrome und Epilepsien mit sehr unterschiedlicher Prognose aufweist. Zu den häufigeren Epilepsieerkrankungen zählen unter anderem die Rolando-Epilepsie und die kindliche Absenceepilepsie mit idiopathischer Ätiologie und guter Prognose.

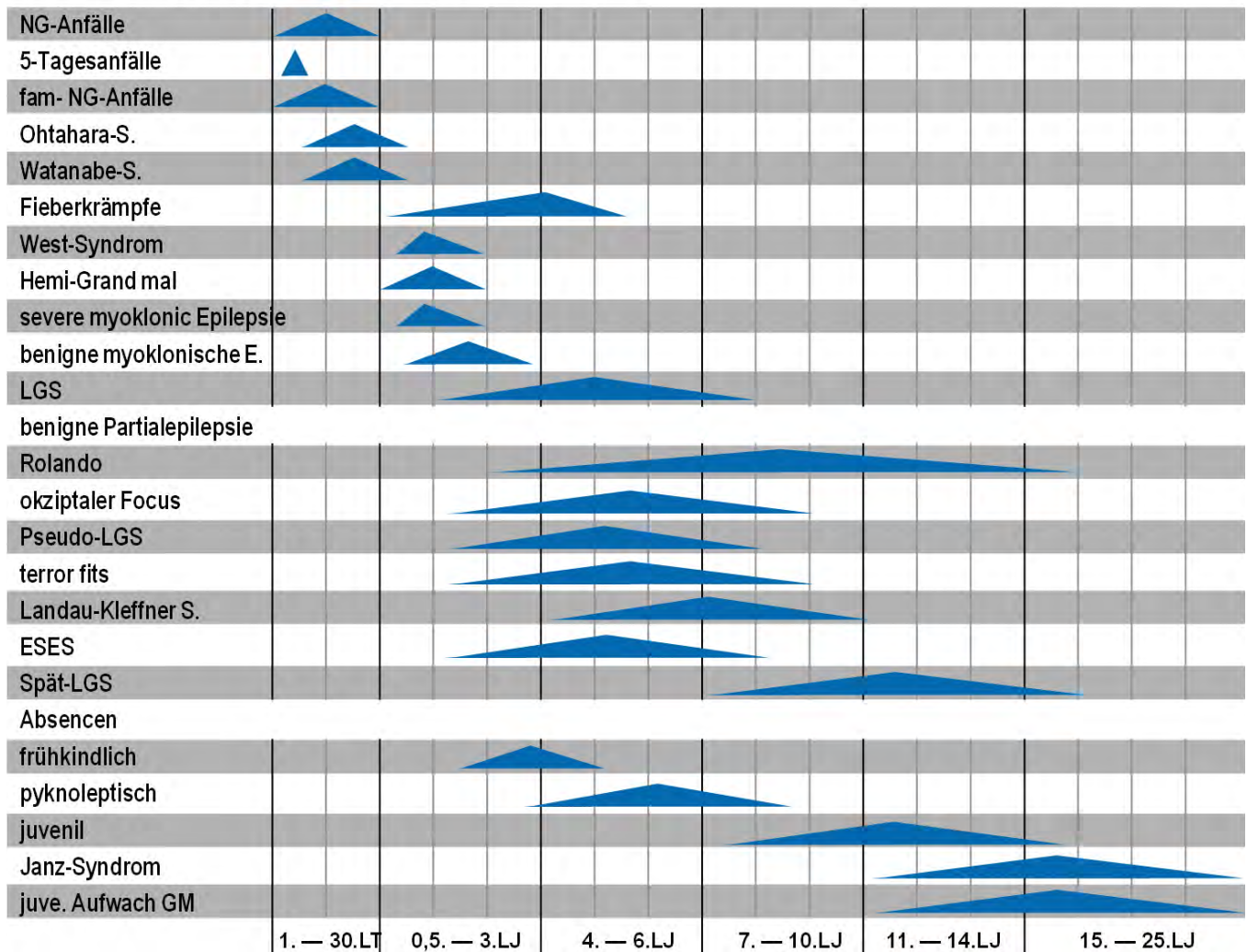
Typisch für die Rolando-Epilepsie, die mit etwa 10-15% aller Epilepsien die häufigste pädiatrische Epilepsieform darstellt, sind seitenbetonte Parästhesien der Lippe, der Zunge und des Gaumens sowie periorale myoklonische, klonische und tonische Anfälle mit Zucken und Verziehen von Lippen und Wangen. 70% der epileptischen Anfälle treten nachts aus dem Schlaf heraus auf.

Die kindliche Absenceepilepsie ist durch kurze Bewusstseinspausen mit manchmal begleitenden motorischen Automatismen gekennzeichnet, die in der Regel zwischen 5 und 30 Sekunden andauern. Die Absenzen treten bei sonst unauffälligen Kindern typischerweise täglich einige bis mehrere hundert Male auf („Pyknolepsie“). Ein häufiger neuropädiatrischer Notfall ist der **Status epilepticus**. Er ist definiert als ein epileptischer Anfall, dessen Dauer eine Grenze von 30 Minuten überschreitet. Aus pragmatischen Gründen wird international zunehmend eine operationalisierte Definition mit kürzerer Zeitdauer von fünf Minuten (bei generalisiert tonisch-klonischen Anfällen) oder von 20 Minuten (bei fokalen Anfällen oder Absenzen) verwendet⁴. Länger anhaltende Episoden können mit erhöhter Morbidität und Mortalität verbunden sein⁵.



Abb. 1

Spektrum der Epilepsie - Syndrome im Kindesalter



Tab. 1

3 Diagnostik

Unerlässlich sind einesorgfältige Anamneserhebung sowie eine Blutabnahme zur Bestimmung von Blutzucker, Natrium, Kalzium und bei Säuglingen auch Magnesium. Zum Ausschluss übergeordneter Grunderkrankungen sollten eine vollständige internistisch-pädiatrische und neurologische Untersuchung erfolgen. Die Elektroenzephalographie (EEG) ist das wichtigste Instrument der Labordiagnostik bei epileptischen Anfällen. Neben dem Routine-Wach-EEG sollte auch ein Kurzzeit-Schlaf-EEG durchgeführt werden. Bei Erstmanifestation einer Epilepsie ist in der Regel eine Untersuchung mittels Magnetresonanztomografie (MRT) angezeigt, um abzuklären, ob eine intrazerebrale Pathologie, wie z.B. Raumforderung, kortikale Fehlbildung oder Entzündung vorliegt.

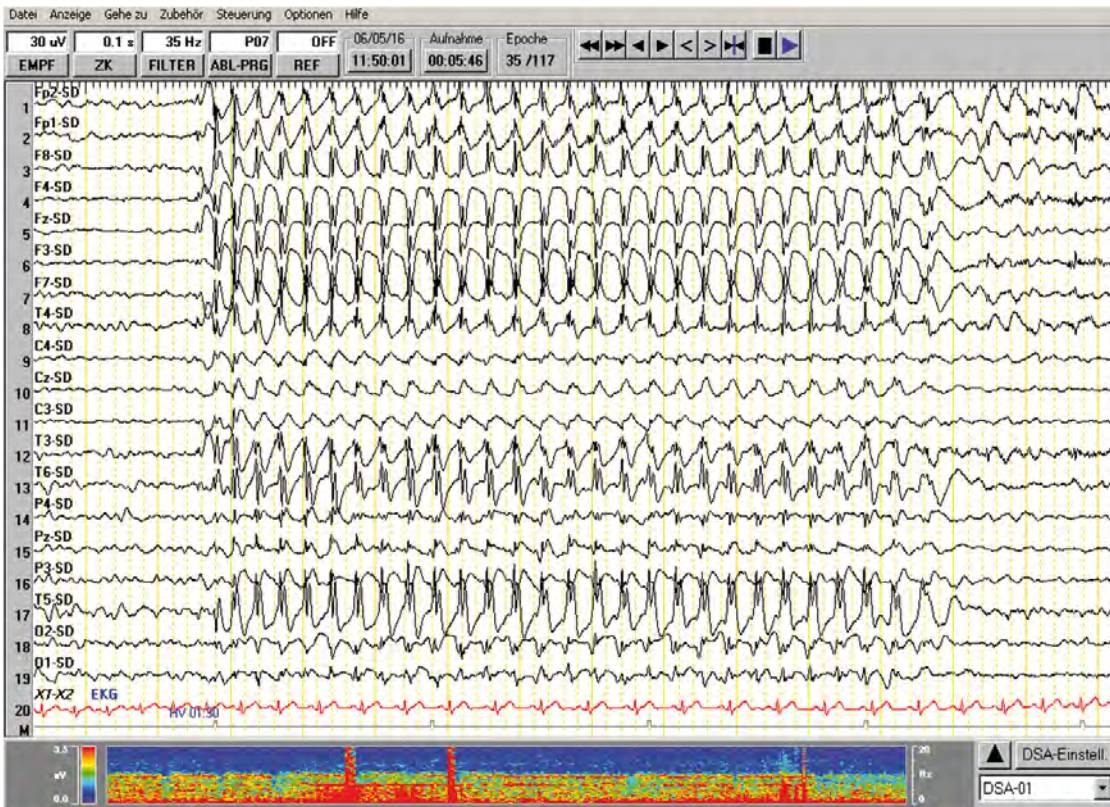


Abb. 2: Wach-EEG: generalisierte 3/sek spike wave Aktivität. In dieser Zeit kann das Bewusstsein reduziert sein.



Abb. 3: Links frontale sharp waves bei Rolando-Epilepsie.

4 Medikamentöse Langzeitbehandlung

Mit Antikonvulsiva lassen sich Epilepsien und epileptische Anfälle symptomatisch behandeln; sie wirken i.R. hemmend auf die Erregbarkeit von Nervenzellen und/oder die räumliche Ausbreitung der Erregung.

Sie sind häufig für die Behandlung von Kindern nicht zugelassen (Off-label-use). Mit einer dauerhaften antikonvulsiven Therapie wird in der Regel erst nach dem Auftreten von zwei unprovokierten epileptischen Anfällen oder eines Status epilepticus begonnen. In Abhängigkeit des zugrunde liegenden Epilepsie-Syndroms erfolgt teilweise bereits nach dem ersten epileptischen Anfall eine antikonvulsive Dauertherapie. Die Wahl des Antikonvulsivums richtet sich in erster Linie nach der Anfallsform sowie dem zugrunde liegenden Epilepsie-Syndrom. Viele Substanzen greifen an mehreren synaptischen Zielstrukturen gleichzeitig an⁶. Eine antiepileptische Wirkung kann grundsätzlich erreicht werden durch

- Blockade spannungsabhängiger Natrium- und Kalziumkanäle
- Verstärkung der Effekte des Neurotransmitters Gamma-Aminobuttersäure (GABA)
- Verhinderung der Freisetzung exzitatorischer Aminosäuren (Glutamat, Aspartat)
- Hemmung der glutamatergen Erregungsübertragung

Unter folgenden Bedingungen ist in der Regel keine Langzeitbehandlung notwendig:

- bei der Rolando-Epilepsie sollte das für und wider einer Langzeittherapie überlegt werden
- nach einzelnen selten auftretenden Gelegenheitsanfällen ohne Fieber
- nach Fieberkrämpfen

Fieberkrämpfe, bzw. infektassoziierte Krampfanfälle sind die häufigste Form von epileptischen Anfällen im Kindesalter. Nach der Definition der ILAE ist ein Fieberkrampf ein epileptischer Anfall jenseits des ersten Lebensmonats, der in Verbindung mit einer fieberhaften



Abb. 4

Erkrankung meist bei einer Körpertemperatur von über 38 Grad Celsius auftritt und nicht durch eine Infektion des ZNS verursacht ist.

5 Ambulante Anfallsunterbrechung

5.1 Morbidität und Mortalität

In Bezug auf Morbidität und Mortalität gibt es deutliche Unterschiede zwischen pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit akuten länger andauernden Krampfanfällen oder Status epilepticus. So liegt die Statusinzidenz im Kindesalter bei etwa 20 Episoden pro 100.000 Einwohner und Jahr. Die Mortalität beträgt 3 bis 9 % und die Morbidität 10 bis 15 %. Bei Erwachsenen liegen die Zahlen drei- bis viermal höher. Der wichtigste prognostische Faktor ist die Ätiologie, gefolgt von Lebensalter und Erkrankungsdauer⁷.

5.2 Medikamentöse Therapie

Epileptische Anfälle, die länger als fünf Minuten dauern, stellen einen potenziell lebensbedrohlichen Notfall dar, der schnell, zuverlässig und sicher behandelt werden muss. Das Hinauszögern von medikamentösen Maßnahmen kann zu permanenten neurologischen Folgen bis hin zum Tod führen. Jedes Kind, das aktiv länger als fünf Minuten krampft, sollte behandelt werden⁸. Als Verabreichungsformen von Arzneimitteln zur Anfalls- und Statusunterbrechung sind die rektale, orale, bukkale (oromukosale), nasale, intramuskuläre, intravenöse und intraossäre Applikation verfügbar. Allerdings können einige dieser Darreichungsmöglichkeiten nur durch geschultes ärztliches Personal stationär angewendet werden.

In der Akutmedikation des epileptischen Anfalls haben sich die Benzodiazepine bewährt. Diese Wirkstoffe verstärken die antikonvulsive Wirkung des Neurotransmitters Gamma-Aminobuttersäure (GABA), einem wichtigen Hemmstoff des ZNS. Bei korrekter Anwendung gelten Benzodiazepine als gut verträgliche und sichere Arzneimittel. Häufige Nebenwirkungen sind Sedierung, Übelkeit und Erbrechen. Die schwerwiegendste, sehr seltene Komplikation ist die Atemdepression, die vor allem bei gleichzeitiger Einnahme weiterer ZNS-wirksamer Medikamente auftreten kann; sie ist im Kindesalter aber bei korrekter Anwendung der Benzodiazepine sehr selten. Eine Atemdepression kann auch durch den epileptischen Anfall selbst ausgelöst werden kann.

In der ambulanten Anfalls- und Statusunterbrechung im Kindes- und Jugendalter werden in Deutschland derzeit vor allem drei Benzodiazepine in unterschiedlicher Applikationsform eingesetzt: Diazepam rektal, Midazolam bukkal und Lorazepam bukkal. Lange Zeit stand als akute Standardbehandlung ausschließlich Diazepam rektal zur Verfügung. Diazepam Rektiolen kommen seit Jahrzehnten als effektive und sichere Therapieoption zum Einsatz, die Wirkung tritt rasch innerhalb von Minuten ein. Allerdings sind die Studien zur Wirksamkeit

und Sicherheit älteren Datums und entsprechen nicht mehr den heutigen Evidenzanforderungen⁹. Die rektale Applikation bei älteren Kindern und Jugendlichen ist umständlich, wird von ihnen aus psychosozialen Gründen oft nicht akzeptiert und als Beeinträchtigung der Lebensqualität empfunden.

Eine Alternative stellt die bukkale Verabreichung von Lo-



Abb. 5

razepam dar, also die Applikation in die seitliche Mundhöhle zwischen Zahnfleisch und Wange. In Deutschland besitzt Lorazepam bukkal jedoch keine Zulassung für die Anfallsunterbrechung (Off-label-use). Die Resorption von bukkal verabreichtem Lorazepam erfolgt vorwiegend nicht über die Mundschleimhaut, sondern mit dem Speichel im Gastrointestinaltrakt. Daher setzt die Wirkung verspätet und unregelmäßig ein, die maximale Serumkonzentration wird erst nach 138 Minuten erreicht¹⁰. Jugendliche berichten nach bukkaler Verabreichung von Lorazepam zudem häufig über einen langen Hang-over-Effekt. Aus den genannten Gründen kommt bukkales Lorazepam als Standardtherapie für die akute Anfalls- und Statusunterbrechung nicht in Betracht¹¹.

Als neue Behandlungsoption wurde in Deutschland im Herbst 2011 orales Midazolam in bukkal anwendbarer Formulierung für die Behandlung von länger anhaltenden, akuten Krampfanfällen bei Säuglingen, Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen von drei Monaten bis unter 18 Jahren zugelassen. Der Wirkstoff Midazolam findet bereits seit Jahrzehnten in verschiedenen Formulierungen Anwendung. Bukkales Midazolam wird über die Mundschleimhaut schnell resorbiert und verteilt. Durch die oromukosale Verabreichung wird der First-pass-Effekt vermieden, was im Vergleich zur peroralen Applikation zu einer höheren Bioverfügbarkeit führt. Die antikonvulsive Wirkung setzt innerhalb von 10 Minuten ein¹². Bukkales Midazolam darf von Eltern und Pflegepersonen nur eingesetzt werden, wenn eine gesicherte Epilepsie-Diagnose vorliegt. Bei Säuglingen zwischen 3 und 6 Monaten sollte die Behandlung nur unter ärztlicher Aufsicht in einer Klinik erfolgen, in der Überwachungsmöglichkeiten und Reanimationsgeräte vorhanden sind. Midazolam bukkal steht als mitführbare, nadellose vorgefüllte Applikationsspritze in vier altersgerechten, farblich unterschiedlichen Dosisstärken zur Verfügung.

Midazolam bukkal ist das erste Arzneimittel, das über das PUMA-Verfahren von der Europäischen Kommission für die pädiatrische Anwendung zugelassen wurde (www.ema.europa.eu). Bei PUMA (Paediatric-Use Marketing Authorisation) handelt es sich um eine neue Art des zentralisierten Zulassungsverfahrens. Arzneimittel, die bereits zugelassen, aber nicht mehr durch Patentrechte geschützt sind, können im Rahmen eines pädiatrischen Prüfkonzepts für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen weiter entwickelt und im PUMA-Verfahren EU-weit zugelassen werden. Diesen Medikamenten wird ein separater Marktschutz von 10 Jahren gewährt. Damit besteht eine Rechtssicherheit für Eltern und Betreuer, die bukkales Midazolam bei einem Kind oder Jugendlichen anwenden.

6 Diazepam rektal und Midazolam bukkal im Vergleich

In vier klinischen Vergleichsstudien hat sich Midazolam bukkal bei der Beendigung von epileptischen Anfällen bei Kindern hinsichtlich der Wirksamkeit und Schnelligkeit des Wirkeintritts gegenüber der bislang zugelassenen Standardtherapie mit Diazepam rektal als entweder vergleichbar oder überlegen erwiesen.

- In einer englischen Studie erhielten 42 Internat-Schüler und -Studenten mit schwerer Epilepsie (5-22 Jahre alt) bei länger andauernden Krampfanfällen (> 5 Minuten) entweder 10 mg bukkales Midazolam oder 10 mg rektales Diazepam. Innerhalb von 10 Minuten beendete Midazolam bukkal 30 von 40 Krampfanfällen (75%) und Diazepam rektal 23 von 39 (59%) ($p = 0,16$). Die mediane Zeit von der Verabreichung des Arzneimittels bis zum Ende des Krampfanfalls betrug 6 Minuten versus 8 Minuten zugunsten von bukkalem Midazolam, dieser Unterschied war nicht signifikant. In keiner der beiden Patientengruppen wurden klinisch bedeutsame Beeinträchtigungen von Herz oder Atmung festgestellt¹³.

Die Autoren kommen zu der Schlussfolgerung, dass bukkales Midazolam bei der Behandlung von akuten Krampfanfällen mindestens ebenso wirksam ist wie rektales Diazepam. Darüber hinaus konstatieren sie, dass die bukkale Verabreichungsform von Midazolam sozial akzeptierter und praktischer anzuwenden ist.

- Ebenfalls in einer englischen Studie wurde die Wirksamkeit von Midazolam bukkal und Diazepam rektal bei 177 Kindern (≥ 6 Monate) mit länger andauernden Krampfanfällen in einer Kliniknotaufnahme verglichen. Die Patienten erhielten die beiden Medikamente in einer altersabhängigen Dosierung von ungefähr 0,5 mg/kg Körpergewicht. Midazolam bukkal unterbrach innerhalb von 10 Minuten signifikant mehr Anfälle als rektales Diazepam (56% versus 27%, $p < 0,001$). Zudem beendete Midazolam die Krampfanfälle signifikant rascher als der Vergleichswirkstoff (8 Minuten versus 15 Minuten, $p = 0,01$). Die Atemdepressionsrate unterschied sich in beiden

Behandlungsgruppen nicht¹⁴.

Midazolam bukkal ist wirksamer als rektales Diazepam bei Kindern, die aufgrund akuter Krampfanfälle im Krankenhaus behandelt werden müssen, so das Fazit der Autoren.

- Im Rahmen einer weiteren Studie wurden 330 Kinder (3 Monate bis 12 Jahre) mit lang anhaltenden Anfällen in einem ugandischen Krankenhaus mit bukkalem Midazolam oder rektalem Diazepam behandelt. Die Dosis beider Antikonvulsiva betrug etwa 0,5 mg/kg. Auch in dieser Studie konnte bukkal gegebenes Midazolam die Anfälle innerhalb von 10 Minuten und ohne Rezidiv in der folgenden Stunde häufiger beenden als rektales Diazepam (69,7% versus 57,0%, $p = 0,016$). Dieser Unterschied wird noch deutlicher bei Betrachtung der Subgruppe der Kinder ohne Malaria (73,5% versus 44,1%, $p = 0,002$). Unter Midazolam entwickelten nur 8,0% der Kinder ein Rezidiv innerhalb von einer Stunde nach Kontrolle des ersten Anfalls gegenüber 17,5% der Kinder in der Diazepamgruppe ($p = 0,026$)¹⁵.

Die Autoren schlussfolgern, dass bukkal verabreichtes Midazolam gut verträglich und in der Behandlung von Krampfanfällen wirksamer ist als rektales Diazepam.

- Effektivität und Verträglichkeit von bukkalem Midazolam und rektalem Diazepam wurden bei 43 Kindern zwischen 2 und 12 Jahren in einer kleineren türkischen Studie untersucht. Die Dosierungen betrugen für Midazolam 0,25 mg/kg und für Diazepam entweder 0,5 mg/kg bei Kindern unter 5 Jahren oder 0,3 mg/kg bei älteren Kindern. Innerhalb von 10 Minuten konnten 18 von 23 Patienten (76,9%) in der Midazolam-Gruppe und 17 von 20 Kindern (85,0%) in der Diazepam-Gruppe mit Erfolg behandelt werden. Schwerwiegende Nebenwirkungen wurden in keiner der beiden Gruppen beobachtet¹⁶.

Die Interpretation dieser Ergebnisse: Bukkales Midazolam ist sicher und genauso effektiv wie rektales Diazepam.



Abb. 6

In einer Metaanalyse, die sich auf die Daten von sechs klinischen Studien stützt, wurde die Wirksamkeit von nicht-intravenösem Midazolam mit der von Diazepam bei allen Applikationsformen in der Behandlung länger andauernder Krampfanfälle verglichen. Es zeigte sich, dass bukkales Midazolam dem rektalen Diazepam im Hinblick auf die Beendigung eines Anfalls überlegen war nicht-intravenöses Midazolam wurde rascher verabreicht als intravenöses Diazepam (mittlerer Unterschied 2,46 Minuten; 1,52 bis 3,39 Minuten). Hierbei war die zwischen der Applikation des Antikonvulsivums und dem Unterbrechen des Anfalls verstrichene Zeit vergleichbar (mittlerer Unterschied 0,68 Minuten; -0,03 bis 1,39 Minuten). Ein offenkundiger Unterschied zwischen der Sicherheit von nicht-intravenösem Midazolam und derjenigen von Diazepam wurde nicht nachgewiesen¹⁷. Die Autoren dieser Metaanalyse ziehen das Fazit, dass nicht-intravenöses Midazolam gut verträglich und wirksam zur Behandlung länger anhaltender Krampfanfälle ist.

Midazolam (buccal) vs Diazepam (rektal)

Studie	Anzahl der Patienten (n)	Alter	Anfallsart	Substanz	Anfallsunterbrechung	p-Wert
Scott et al. ¹	18	5-19 Jahre	anhaltend	Midazolam, buccal	75%	0,16
				Diazepam, rektal	59%	
Mpimbaza et al. ²	330	3 Monate – 12 Jahre	anhaltend	Midazolam, buccal	69,7%	0,016
				Diazepam, rektal	57%	
McIntyre et al. ³	177	6 Monate – 15 Jahre	anhaltend	Midazolam, buccal	56%	<0,001
				Diazepam, rektal	27%	
Baysun et al. ⁴	43	2 – 12 Jahre	anhaltend	Midazolam, buccal	76,9 %	n.s.
				Diazepam, rektal	85 %	

Tab. 2

6.1 Empfehlungen gemäß Leitlinien

Vor dem Hintergrund der aktuellen Entwicklungen in der ambulanten Anfallsunterbrechung empfiehlt die Sondergesundheitsbehörde NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) des staatlichen Gesundheitsdienstes (National Health Service, NHS) für England und Wales in ihren 2012 aktualisierten Leitlinien: „Verordnen Sie zur ambulanten Anwendung bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit einer anamnestisch bekannten Episode eines länger anhaltenden Krampfanfalls oder mehrerer kurz aufeinander folgender Anfälle nur bukkal (in der Mundhöhle) angewendetes Midazolam oder rektal angewendetes Diazepam. (...) Verabreichen Sie bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit länger anhaltenden oder wiederholt auftretenden Krampfanfällen bukkal angewendetes Midazolam als ambulante Erstlinienbehandlung. Verabreichen Sie rektal angewendetes Diazepam, wenn dieses bevorzugt wird oder wenn bukkales Midazolam nicht zur Verfügung steht.“¹⁸. Die deutschen neuropädiatrischen Leitlinien befinden sich derzeit unter Berücksichtigung der heutigen Datenlage in Überarbeitung.

7 Notfallbehandlung in der Praxis

7.1 Umfrageergebnisse

Aus Sicht von Betroffenen, Eltern und Betreuungspersonal haben neben der Wirksamkeit auch die Anwenderfreundlichkeit des anfallsunterbrechenden Medikamentes und die damit verbundene Lebensqualität eine wichtige Bedeutung in der akuten Behandlung länger anhaltender Krampfanfälle. Zwei Umfragen belegen, dass die bukkale Verabreichung von Midazolam in der häuslichen Anwendung sozial besser akzeptiert wird als die rektale Applikation von Diazepam.

In einer in Schottland durchgeführten Befragung von Eltern und Betreuern waren die Antworten zur Wirksamkeit wie folgt:

Unterbrechung des Anfalls	bukkales Midazolam	rektales Diazepam
immer	55%	35%
in aller Regel	31%	43%
selten	7%	15%
nie	7%	6%

Tab. 3

Nach Diazepamgabe traten Nebenwirkungen etwas häufiger auf (13-mal) als nach Midazolamgabe (4-mal). Insgesamt wurde bukkales Midazolam als sicher, wirksam und anwenderfreundlich und rektalem Diazepam überlegen bewertet¹⁹.

Im Blickpunkt einer ebenfalls in Schottland durchgeführten Telefonumfrage standen insbesondere Anwenderfreundlichkeit und Würde des Patienten bei der ambulanten Anfallsunterbrechung. 33 der 40 befragten Familien (83%) beschrieben bukkales Midazolam als effektiv und einfach in der Anwendung. 20 von 24 Familien (ebenfalls 83%) gaben Midazolam bukkal gegenüber Diazepam rektal den Vorzug²⁰.

7.2 Strategische Maßnahmen vor Ort

Eine neue Untersuchung in 6 europäischen Ländern, darunter auch Deutschland, offenbart den Mangel an klaren, praxisorientierten Richtlinien für die Behandlung von Kindern mit länger andauernden Krampfanfällen in Elternhaus, Schule oder Kindergarten. Vieles ist nach wie vor dem Zufall überlassen, obwohl gerade im Vademecum Antiepileptikum ein Vorgehen auch für Laien niedergelegt ist²¹. Ob und wie schnell ein Kind eine medikamentöse Notfallbehandlung erhält, hängt oft davon ab, ob ein Betreuer in der Nähe ist, der bereit ist, zu handeln²². Als Schlussfolgerung aus ihren Untersuchungen empfehlen die Autoren verschiedene Strategiemeasures:

- Eltern und Betreuer müssen über die Erkrankung und ihre Behandlungsmöglichkeiten intensiver informiert werden.
- Für jedes betroffene Kind sollte in Schule, Kindergarten, Sportverein, etc. ein individueller Notfallplan bereitgehalten werden.
- Eltern und Betreuungspersonal sollten eine systematische Schulung für den Notfall erhalten.

Bei der Umsetzung dieser Maßnahmen spielt der betreuende Arzt eine Schlüsselrolle. Er kennt die Lebensverhältnisse des betroffenen Kindes und hat einen persönlichen Zugang sowohl zum Kind als auch zu dessen Eltern.

Für die Schulung von Laien bei der Anwendung von bukkalem Midazolam stehen dem Arzt als unterstützende Materialien ein Spritzen-Dummy, ein Abreißblock mit grafisch aufbereiteter Anwendungsanleitung und ein etwa 7-minütiges Video zur Verfügung.

Allgemeinmaßnahmen während eines anhaltenden Krampfanfalls

Dos

- Gegenstände, die eine Verletzungsgefahr darstellen, außer Reichweite bringen
- den Kopf mit Kleidungsstücken oder Kissen unterlegen
- Brille abnehmen
- beengende Kleidungsstücke lösen
- nach dem Anfall den Patienten in die stabile Seitenlage bringen

Don'ts

- keinen Beißkeil oder Finger zwischen die Zähne schieben, um einen Zungenbiss zu verhindern, ein Finger kann abgebissen werden!
- in der Regel das Kind nicht festhalten
- in der Regel das Kind nicht beatmen
- das Kind nicht mit Schlägen oder kaltem Wasser stimulieren



Abb. 7: Stabile Seitenlage

Tab. 4

8 Fazit

Oberstes Behandlungsziel bei Patienten mit Epilepsie ist die dauerhafte Anfallsfreiheit. Entscheidend ist daher, den Patienten hinsichtlich einer antikonvulsiven Dauermedikation optimal einzustellen, da diese manchmal auch lebenslang durchgeführt werden muss.

Bei der akuten Anfalls- und Statusunterbrechung, bei der die rasche Wirkung des Medikamentes vorrangig ist, haben sich die Benzodiazepine Diazepam, Lorazepam und Midazolam bewährt. Eine Reihe von neueren Studien belegt, dass die bukkale Applikation von Midazolam bei gleich guter Verträglichkeit mindestens ebenso wirksam ist, wie die rektale Applikation von Diazepam. Bukkalen Lorazepam erweist sich als nur bedingt wirksam und

ist zudem zur Anfallsunterbrechung in Deutschland nicht zugelassen. Dieser aktuellen Entwicklung wird bereits in der englischen Leitlinie Rechnung getragen, in denen Midazolam bukkal noch vor Diazepam rektal und Lorazepam intravenös für die Erstlinienbehandlung bei Kindern und Jugendlichen mit länger anhaltenden Krampfanfällen empfohlen wird¹⁸. Durch die unkompliziertere Verabreichungsform kann bukkales Midazolam auch von Eltern und Betreuern sicher angewendet werden. Midazolam bukkal wird im Vergleich zu Diazepam rektal von älteren Kindern und Jugendlichen sozial eher akzeptiert und als eine Verbesserung der Lebensqualität empfunden.

	Diazepam rektal	Midazolam bukkal	Lorazepam bukkal
Wirkungseintritt	rasch verfügbar	rasch verfügbar	nicht rasch verfügbar
Wirksamkeit	wirksam	wirksam	bedingt wirksam
Verträglichkeit	gut verträglich	gut verträglich	gut verträglich
Anwenderfreundlichkeit	Weniger anwenderfreundlich	anwenderfreundlich	anwenderfreundlich
soziale Akzeptanz der Verabreichungsform bei den Patienten	problematisch, bei älteren Kindern und Jugendlichen	sozial akzeptiert	sozial akzeptiert + Hang-over-Effekt -
soziale Akzeptanz bei Eltern und Betreuern	Problematisch bei älteren Kindern und Jugendlichen	sozial akzeptiert	sozial akzeptiert
Zulassung zur Anfallsunterbrechung	zugelassen	zugelassen	nicht zugelassen (Off-label-use)
Rechtssicherheit für den Laien	gegeben	gegeben	nicht gegeben

Tab. 5: Vergleich der medikamentösen Therapie-Optionen zur ambulanten Anfalls- und Statusunterbrechung bei Kindern und Jugendlichen mit akuten, länger anhaltenden Krampfanfällen.

Literatur

1. Neubauer BA et al. Epilepsie im Kindes- und Jugendalter. Dtsch Arztebl 105 (2008) 319-328.
2. Böhme I, Lüdens H. Zielstrukturen der Antiepileptika: Molekulare Neurobiologie der Epilepsie. Pharm uns Zeit 4 (2007) 262-268
3. Berg AT et al. Revidierte Terminologie und Konzepte zur Einteilung von epileptischen Anfällen und Epilepsien: Bericht der Klassifikations- und Terminologiekommission der Internationalen Liga gegen Epilepsie, 2005-2009. Akt Neurol 37 (2010) 120-130
4. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, 4. überarbeitete Auflage 2008, S. 654 ff, ISBN 978-3-13-132414-6, Georg Thieme Verlag Stuttgart
5. Wolff M et al. Monatsschr Kinderheilkd 159 (2011) 8: 732-738
6. Mutschler E et al. Mutschler Arzneimittelwirkungen kompakt. Basiswissen Pharmakologie und Toxikologie. Wiss Verlagsges Stuttgart, 2. Auflage 2006
7. Neligan A, Shorvon SD. Prognostic factors, morbidity and mortality in tonic-clonic status epilepticus: a review. Epilepsy Res 93 (2011): 1, 1-10
8. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, 4. überarbeitete Auflage 2008, S. 654 ff, ISBN 978-3-13-132414-6, Georg Thieme Verlag, Stuttgart; Shinnar S et al. How long do new-onset seizures in children last? Ann Neurol 49 (2001) 659-664
9. Eriksson K, Kalviainen R. Pharmacologic management of convulsive status epilepticus in childhood. Expert Rev Neurother 5 (2005) 777-783
10. Wilson CG et al. The behavior of fast dissolving dosage form followed by gamma scintigraphy. Int J Pharm 40 (1987) 119-123
11. Wolff M et al. Monatsschr Kinderheilkd 159 (2011) 8: 732-738
12. Garnock-Jones KP. Oromucosal Midazolam. A review of its use in pediatric patients with prolonged acute convulsive seizures. Pediatr Drugs 14 (2012) 251-261; Schwagmeier R et al. Midazolam pharmacokinetics following intravenous and buccal administration. Br J Clin Pharmacol 46 (1998) 203-206; Scott RC et al. Buccal absorption of midazolam: pharmacokinetics and EEG pharmacodynamics. Epilepsia 39 (1998) 290-294
13. Scott RC et al. Buccal midazolam and rectal diazepam for treatment of prolonged seizures in childhood and adolescence: a randomised trial. Lancet 353 (1999) 623-626
14. 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 366 (2005) 205-210
15. 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 121 (2008) e58-e64
16. Baysun S et al. A comparison of buccal midazolam and rectal diazepam for the acute treatment of seizures. Clinical Pediatrics 44 (2005) 771-776
17. McMullan J et al. Midazolam versus diazepam for the treatment of status epilepticus in children and young adults: a meta-analysis. Acad Emerg Med 17 (2010) 575-582
18. NICE clinical guideline 137, The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. Issued January 2012
19. Klimach VJ. Epic Clinical Network. The community use of rescue medication for prolonged epileptic seizures in children. Seizure 18 (2009) 343-346
20. Wilson MT et al. Nasal/buccal midazolam use in the community. Arch Dis Child 89 (2004) 50-51
21. Steinhoff B, Bast T. Vademecum Antiepileptikum 2011/2013 Pharmakotherapie der Epilepsien, 21. überarbeitete Auflage, Deutsche Gesellschaft für Epileptologie e.V., Berlin
22. Wait S et al. The administration of rescue medication to children with prolonged acute convulsive seizures in the community: What happens in practice? Eur J Paediatr Neurol 17 (2013) 14-23

Bildquellen

Titelfoto	Schulkinder	© Christian Schwier	@fotolia
Abb. 01	EEG	© klickerminth	@fotolia
Abb. 02	Prof. Dr. med. Gerhard Kurlemann, Universitätsklinikum Münster		
Abb. 03	Prof. Dr. med. Gerhard Kurlemann, Universitätsklinikum Münster		
Abb. 04	Sprechstunde	© JackF	@fotolia
Abb. 05	Verschreiben	© 18percentgrey	@fotolia
Abb. 06	Bildschirm (EEG)	© Tobilander	@fotolia
Abb. 07	Stabile Seitenlage	© shootingankauf	@fotolia
Tab. 01	Prof. Dr. med. Gerhard Kurlemann, Universitätsklinikum Münster		
Tab. 02	Prof. Dr. med. Gerhard Kurlemann, Universitätsklinikum Münster		
Tab. 03	Prof. Dr. med. Gerhard Kurlemann, Universitätsklinikum Münster		
Tab. 04	Prof. Dr. med. Gerhard Kurlemann, Universitätsklinikum Münster		

Lernkontrollfragen

Bitte kreuzen Sie jeweils nur **eine** Antwort an.

Frage 1: Welche Empfehlungen geben die aktuellen englischen Leitlinien für die Behandlung des akuten, länger anhaltenden epileptischen Anfalls?

1. Verordnen Sie zur ambulanten Anwendung bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit einer anamnestisch bekannten Episode eines länger anhaltenden epileptischen Anfalls oder mehrerer kurz aufeinander folgender Anfälle nur bukkal angewendetes Midazolam oder rektal angewendetes Diazepam.
2. Verabreichen Sie bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit länger anhaltenden oder wiederholt auftretenden epileptischen Anfällen bukkal angewendetes Midazolam als ambulante Erstlinienbehandlung.
3. Verabreichen Sie rektal angewendetes Diazepam, wenn dieses bevorzugt wird oder wenn bukkales Midazolam nicht zur Verfügung steht.

-
- a. Nur Aussage 1 ist richtig.
 - b. Nur Aussage 2 ist richtig.
 - c. Nur Aussage 3 ist richtig.
 - d. Nur die Aussagen 2 und 3 sind richtig.
 - e. Alle Aussagen sind richtig.
-

Frage 2: Midazolam bukkal versus Lorazepam bukkal in der ambulanten Anfallsunterbrechung im Kindesalter.

-
- a. Der Wirkungseintritt von Midazolam bukkal ist besser, weil es über die Mundschleimhaut schnell resorbiert wird
 - b. Midazolam bukkal: Jugendliche berichten über einen langen Hang-over Effekt
 - c. Lorazepam bukkal ist gleichwertig bzw. überlegen in folgenden Punkten: Wirkungseintritt, Wirksamkeit, Hang-over-Effekt, Zulassung, Rechtssicherheit
 - d. Lorazepam bukkal besitzt in Deutschland die Zulassung für die Anfallsunterbrechung
 - e. Für beide Medikamente besteht die gleiche Rechtssicherheit
-

Frage 3: Für welche Antikonvulsiva liegt eine Zulassung für die Anfallsunterbrechung bei Vorliegen einer Epilepsie im Kindesalter vor?

1. Diazepam rektal
2. Midazolam bukkal
3. Lorazepam bukkal

-
- a. Für Diazepam rektal **und** Midazolam bukkal
 - b. Nur für Lorazepam bukkal
 - c. Nur für Diazepam rektal
 - d. Für alle genannten Antikonvulsiva.
 - e. Für keine der genannten Antikonvulsiva.
-

Frage 4: Was ergaben Vergleichsstudien hinsichtlich von Wirksamkeit und Anwenderfreundlichkeit von Midazolam bukkal und Diazepam rektal?

1. Midazolam bukkal ist mindestens ebenso wirksam wie Diazepam rektal in der Behandlung akuter epileptischer Anfälle beim Kind.
2. Midazolam bukkal ist praktischer anzuwenden als Diazepam rektal.
3. Midazolam bukkal ist sozial akzeptierter als Diazepam rektal.

-
- a. Nur Aussage 1 ist richtig.
 - b. Nur Aussage 2 ist richtig.
 - c. Nur Aussage 3 ist richtig.
 - d. Nur die Aussagen 1 und 2 sind richtig.
 - e. Alle Aussagen sind richtig.
-

Frage 5: Welche Wirkstoffe aus der Gruppe der Benzodiazepine werden in der ambulanten Akutmedikation des epileptischen Anfalls bei Kindern vor allem eingesetzt?

-
- a. Fluorazepam und Clobazam
 - b. Clobazam und Nitrazepam
 - c. Nitrazepam und Clonazepam
 - d. Clonazepam und Clobazepam
 - e. Lorazepam, Diazepam, Midazolam
-

Frage 6: Welches sind die ätiologischen Hauptformen der neuen Epilepsieklassifikation?

-
- a. genetische Epilepsie, strukturell/metabolische Epilepsie, Epilepsie unklarer Ursache
 - b. generalisierte Epilepsie, genetische Epilepsie und fokale Epilepsie
 - c. fokale Epilepsie, generalisierte Epilepsie und Epilepsie unklarer Ursache
 - d. strukturell/metabolische Epilepsie, fokale Epilepsie und generalisierte Epilepsie
 - e. Epilepsie unklarer Ursache, strukturell/metabolische Epilepsie, fokale Epilepsie
-

Frage 7: Welches ist die häufigste Epilepsieform des Kindesalters?

-
- a. Juvenile Absenceepilepsie
 - b. Benigne infantile Partialepilepsie
 - c. Doose-Syndrom
 - d. Rolando-Epilepsie
 - e. West-Syndrom
-

Frage 8: Bekannte Wirkmechanismen von Antikonvulsiva sind die

1. Blockade spannungsabhängiger Natrium- und Kalziumkanäle
2. Hemmung der glutamatergen Erregungsübertragung
3. Verstärkung der Effekte des Neurotransmitters Gamma-Aminobuttersäure (GABA)
4. Verhinderung der Freisetzung exzitatorischer Aminosäuren (Glutamat, Aspartat)

-
- a. Nur Aussage 1 ist richtig.
 - b. Nur Aussage 2 ist richtig.
 - c. Nur die Aussagen 1 und 3 sind richtig.
 - d. Nur die Aussagen 2 und 4 sind richtig.
 - e. Alle Aussagen sind richtig.
-

Frage 9: Welche Aussagen zur Ätiologie der Epilepsie sind **falsch**?

1. Die Epilepsie kann sich in jeder Lebensphase manifestieren
2. Die Epilepsie ist eine eigenständige Krankheit.
3. Auslöser epileptischer Anfälle sind abnorme Entladungen von Neuronen der Hirnrinde.
4. Genetische Ursachen von Epilepsien sind nicht bekannt.

-
- a. Aussage 1 ist falsch.
 - b. Aussage 2 ist falsch.
 - c. Aussage 3 ist falsch.
 - d. Aussage 4 ist falsch.
 - e. Die Aussagen 2 und 4 sind falsch.
-

Frage 10: Welches sind häufige Komorbiditäten der Epilepsie im Kindesalter?

1. Intelligenzminderung
2. Zerebralparese
3. Tuberöse Sklerose

-
- a. Nur Aussage 1 ist richtig.
 - b. Keine der genannten Aussagen sind richtig.
 - c. Aussagen 1,2 und 3 sind richtig.
 - d. Nur die Aussagen 1 und 2 sind richtig.
 - e. Nur die Aussagen 2 und 3 sind richtig.
-



Das Online-Lernmodul, die zertifizierende Ärztekammer und den Bearbeitungszeitraum finden Sie unter:

www.arztcme.de/krampfanfaelle-bei-kindern

Zur Teilnahme am Test scannen Sie bitte den QR-Code mit Ihrem Mobilgerät. Einen geeigneten QR-Reader finden Sie z. B. unter www.barcoo.com

