

Inklusive Medizin

Epilepsie und Intelligenzminderung
Salzburg, 26. Januar 2018

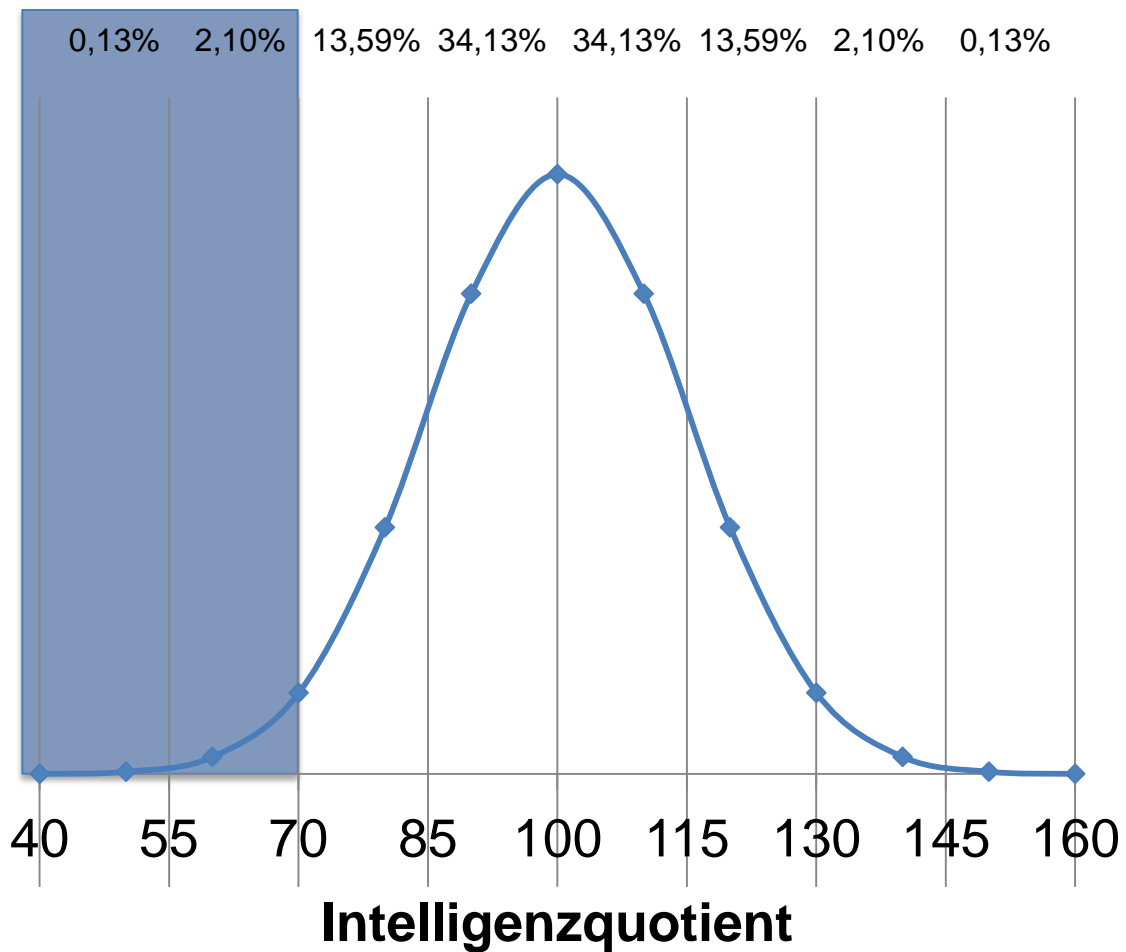
Anja Grimmer

Epilepsie-Zentrum Berlin-Brandenburg
Ev. Krankenhaus Königin Elisabeth Herzberge

Epidemiologie

- >> Prävalenz: 22,2 % für alle Menschen mit Intelligenzminderung (im Vergleich: in der Gesamtbevölkerung beträgt die Prävalenz 0,5-0,9 %)
 - > Leichte Intelligenzminderung: 9,8 %
 - > Mittelgradige Intelligenzminderung: 16,7 %
 - > Schwere Intelligenzminderung: 27,0 %
 - > Schwerste Intelligenzminderung: 50,9 %

Einleitung



Prävalenz der Epilepsie bei Syndromen (Auswahl)

- >> Angelman-Syndrom: 86 % (Thibert et al. 2009)
- >> Tuberöse-Sklerose-Komplex: 85 % (Chu-Shore et al. 2010)
- >> Sturge-Weber-Syndrom: 84 % (Bebin und Gomez 1988)
- >> Rett-Syndrom: 60-94 % (Glaze et al. 2010, Steffenburg et al. 2001)
- >> Trisomie 21: 8-46 % (Pueschel et al. 1991, Goldberg-Stern et al. 2001, McVicker et al. 1994)

Hindernisse auf dem Weg:

- >> Fehlende Eigenanamnese vom Ereignis/ von Anfällen
- >> Ungewöhnliche Präsentation von Anfällen
- >> Fehlende Anamnese von Geburt, frühkindlicher Entwicklung, früheren Ereignissen, früheren Untersuchungsergebnissen, Familienanamnese
- >> Unvollständige Fremdanamnese
- >> Schwierigkeiten bei der Durchführung von Untersuchungen

Diagnosestellung

Table 2
Studies included in the review.

Study	Country	Aims	Study type	Sample
Glaze et al. ¹⁸	United States	To explore whether many events classified as syndromes in Rett Syndrome are paroxysmal non-epileptic events	Prospective cohort study	82 females with Rett Syndrome (aged 2–30 years; mean 7–8 years) (clinical stages II, III, and IV). 55 had a history of seizures and 43 were receiving anti-convulsants
Bye et al. ¹⁹	Australia	To determine the frequency, nature and clinical characteristics of paroxysmal non-epileptic events (NEEs) in children referred to a tertiary clinic	Retrospective cohort study	666 children (aged 2 weeks to 17 years) referred by a neurologist or paediatrician to a tertiary centre for video-EEG diagnostic monitoring of paroxysmal events over a 10 year period (1988–1999)
Thirumalai et al. ²⁰	United States	To evaluate the usefulness of video-EEG in the evaluation of paroxysmal events of unclear etiology To identify differences in children with and without 'mental retardation' in the diagnosis of recorded seizures	Prospective cohort study	193 children, 70 (36%) of whom had 'mental retardation', referred to a University Medical Centre between 1990 and 1993 for video-EEG study to evaluate paroxysmal events of unclear etiology Children were aged under 18 (mean age 9.6 years, SD 5.7)
DeToledo et al. ¹⁵	United States	To evaluate new seizure types identified by care staff	Cohort study	63 adults (aged 19–67) with 'multiple disabilities' and epilepsy living in an institution for whom there had been a request to evaluate 'new seizure types'
Kotagal et al. ¹⁶	United States	To provide information on relative frequency of various types of paroxysmal non-epileptic events (PNEs) encountered in children and adolescents	Cohort study	134 children and adolescents with PNEs (aged 2 months–18 years) identified from 883 who underwent video-EEG monitoring in a Paediatric Epilepsy Monitoring Unit between January 1989 and December 1995
Somjit et al. ²¹	Australia	Not stated. To describe example of a man who had Sandifer Syndrome but was misdiagnosed with epilepsy	Case study	27 year old man with mild-moderate intellectual disability
Uldall et al. ¹⁷	Denmark	To determine the proportion of children admitted to a tertiary epilepsy centre with difficult to treat paroxysmal events who did not have epilepsy	Observational retrospective cohort study	223 children admitted to a tertiary epilepsy centre in 1997. Median age was 8 years and 6 months (range 8 months–17 years and 8 months)
John ²²	United Kingdom	To critically analyse a clinical incident To discuss and identify training needs of learning disability nurses	Case study Discussion with nurses	Young man who had recently moved to adult services and his family in the United Kingdom Learning disability team colleagues

Problem der Epilepsiefehldiagnose: 26 % (Smith et al. 1999)

- >> Überdiagnose (32-38 %) bei: Synkopen, anderen paroxysmalen Störungen, dissoziativen Anfällen
- >> Unterdiagnose bei: Fehleinschätzung als psychiatrische oder Verhaltensstörungen
- >> Folgen: Belastung von Patienten und Betreuenden durch unnötige Behandlungen, Stigmatisierung, unnötige Lebensstiländerung, ökonomische Belastung der Gesellschaft, ...

Fehldiagnose

- >> 48 % der Patientinnen mit Rett-Syndrom erhalten fälschlicherweise antikonvulsive Medikamente (Glaze et al. 1998)
- >> 35 % der Patienten mit paroxysmalen nichtepileptischen Ereignissen erhalten Medikamente zur Epilepsiebehandlung (Kotagal et al. 2002)
- >> 35 von 87 Kindern, die stationär aufgenommen wurden, waren mit Antikonvulsiva behandelt, obwohl sie keine Epilepsie hatten (Uldall et al. 2006)

- >> Handelt es sich um einen epileptischen Anfall?
- >> Handelt es sich bei dem Anfall um einen akut-symptomatischen Anfall?
- >> Hat dieser Anfall eine primär behandlungsbedürftige Ursache?
- >> Handelt es sich tatsächlich um den ersten Anfall?
- >> Ist der erste Anfall bereits Beginn einer Epilepsie?
- >> Lässt sich bereits der erste Anfall einem Epilepsiesyndrom zuordnen?

- >> Eigenanamnese, Fremdanamnese (Anfallsbeschreibung)
- >> Körperliche und neurologische Untersuchung
- >> Anfallsbeobachtung, Videographie
- >> EEG, Langzeit-Video-EEG
- >> CMRT
- >> Differentialdiagnostik

Eigenanamnese

>> Oft nicht zu bekommen

>> Falschaussagen

>> Suggestibilität

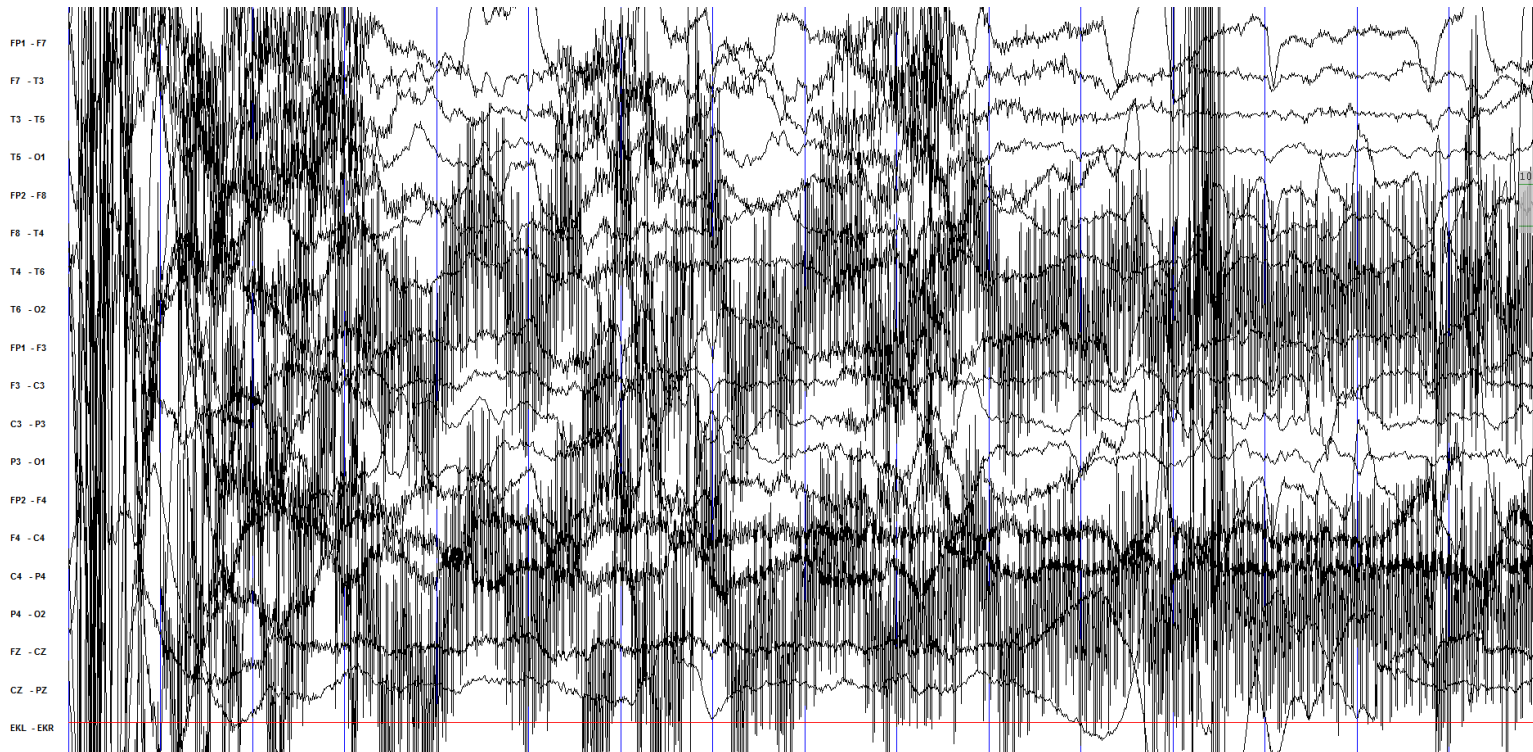
Fremdanamnese

- >> Beginn des Anfalls oft unbeobachtet
- >> Subjektive Wahrnehmung
- >> Eigene Kategorisierung

>> Mitunter nicht toleriert

>> Artefaktreich

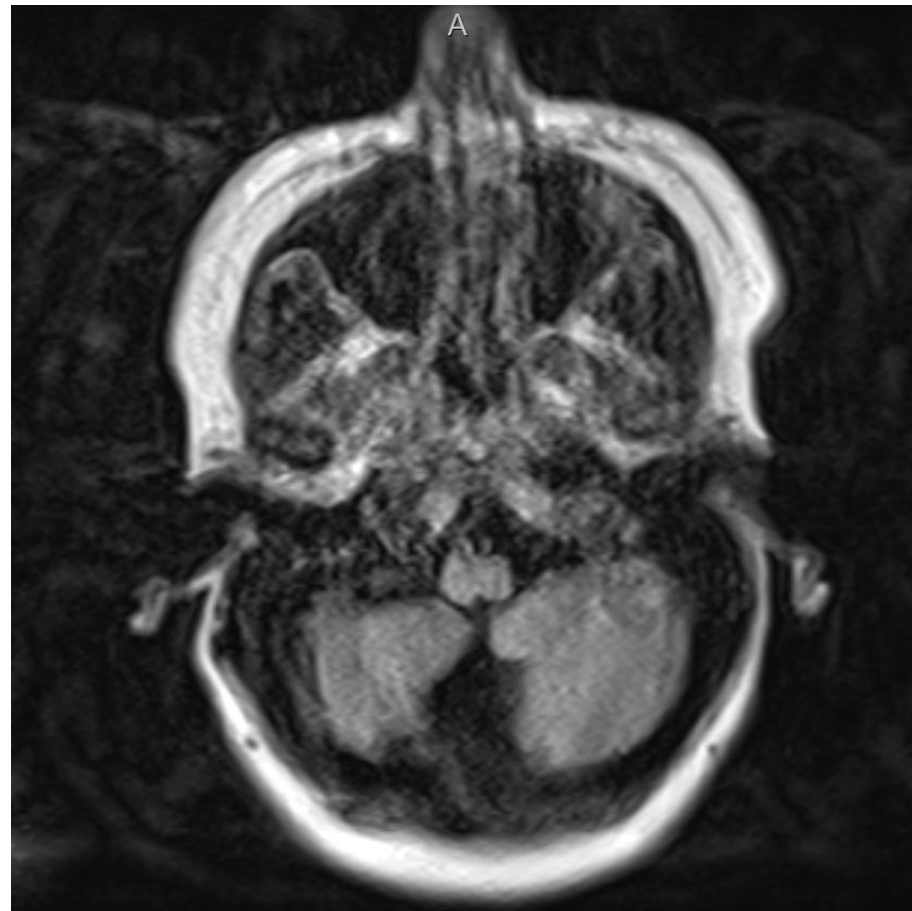
>> Unter Sedierung eingeschränkt aussagekräftig



CMRT

>> Mitunter nicht toleriert

>> Untersuchung in Narkose nötig



Differentialdiagnostik

- >> Labor (einschließlich ggf. seltener Stoffwechselerkrankungen)
- >> Liquoruntersuchung
- >> Kardiovaskuläre Diagnostik
- >> Psychiatrische Evaluation
- >> Andere somatische Diagnostik (internistisch, chirurgisch, Schlaflabor, HNO, Augen, Haut, Zähne, ...)
- >> Genetische Diagnostik

Differentialdiagnose

Table 4

Events which have the potential to be misinterpreted as epileptic events.

Behavioural^a

Stereotypic repeated blinking or swallowing¹⁵

Self stimulatory tics or behaviours^{15,19,20,22}

Spontaneous smiling or grimacing, laughing episodes^{15,20}

Staring spells^{16,17,19,20}

Inattention, unresponsiveness, going quiet, apparent psychomotor arrest^{15,16,21,22}

Simulation of convulsions¹⁵

Physiological^a

Head and/or eye turning^{21,22}

Buccolingual movements¹⁵

Hypnic jerks¹⁶

Dystonic and tonic posturing, stiffening of limbs^{15,20}

Ataxia with falls¹⁵

Syndrome related^a

Behaviours, motor abnormalities or EEG abnormalities associated with Rett Syndrome (e.g., breath-holding, abnormal hand movements, and unresponsiveness)^{18,20}

Symptoms of Sandifer Syndrome^{16,21}

Medication related

Personality changes due to reduction of antiepileptic medication¹⁵

Decreased daytime alertness because of side effects of antiepileptic medication or disturbed sleep¹⁵

Psychological

Conversion disorder¹⁶

^a Some events could be in more than one category (e.g., head turning and stereotypic blinking could be behavioural or physiological).

Therapie

- >> Medikamentöse Therapie
- >> Epilepsiechirurgie
- >> Stimulationsverfahren (z. B. VNS)
- >> Komplementäre Verfahren (z. B. ketogene Diät)

Schwierigkeiten der Therapie:

- >> Auftreten von unerwünschten Arzneimittelreaktionen unter niedrigen Dosierungen
- >> Ungewöhnliche Reaktionen auf Medikamente
- >> Subjektive Nebenwirkungen können nicht berichtet werden
- >> Häufige Pharmakoresistenz
- >> Häufigeres Auftreten von Status

Medikamentöse Therapie

Die Qual der Wahl:

Brom

Vigabatrin

Pregabalin

Phenobarbital

Lamotrigin

Zonisamid

Phenyoin

Gabapentin

Rufinamid

Ethosuximid

Felbamat

Lacosamid

Primidon

Oxcarbazepin

Eslicarbazepinacetat

Sultiam

Tiagabin

Retigabin

Carbamazepin

Topiramamat

Perampanel

Valproat

Levetiracetam

Brivaracetam

Clobazam

Stiripentol

Everolimus

Perampanel:

- >> Zulassung 2012 (in Deutschland von Juni 2013 – November 2017 nicht zugelassen)
- >> Indikation: Zusatzbehandlung von fokalen Anfällen mit oder ohne Generalisierung und von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen ab 12 Jahren
- >> Häufige unerwünschte Arzneimittelwirkung bei Menschen mit Intelligenzminderung (40-55%): Verhaltensstörungen (verbale und körperliche Aggressivität)
(Andres et al. 2017, Snoeijen-Schouwenaars 2017)



Everolimus:

- >> Zulassung 2017 zur Behandlung von fokalen Anfällen im Rahmen einer Tuberosen Sklerose bei Patienten ab 2 Jahren
- >> Mediane Reduktion der Anfallsfrequenz:
 - > 29,3% (Talspiegel 3-7 ng/ml)
 - > 39,6% (Talspiegel 9-15 ng/ml)
- >> Häufigste UAW: Stomatitis, Diarrhoe, Fieber, Husten, Hautausschlag, Hypercholesterinämie und –triglyzeridämie, Ohrinfektionen, Epistaxis, Rhinorrhoe

Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC)

Votubia® Tabletten

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Votubia® 2,5 mg Tabletten
Votubia® 5 mg Tabletten
Votubia® 10 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Votubia 2,5 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 2,5 mg Everolimus.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Tablette enthält 74 mg Lactose.
Votubia 5 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 5 mg Everolimus.

Maßnahme benötigen, für die aber ein chirurgischer Eingriff nicht angemessen ist.

Der Nachweis beruht auf der Auswertung der Veränderung des SSGA-Volumens. Ein weiterer klinischer Nutzen, wie eine Verbesserung der krankheitsbedingten Symptome, wurde nicht gezeigt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Votubia sollte von einem Arzt eingeleitet werden, der Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit TSC und mit therapeutischem Arzneimittelmonitoring besitzt.

Dosierung

Neue Everolimus-Dosis = aktuelle Dosis x (Zielkonzentration / aktuelle Konzentration)

Ein Beispiel: Bei einem Patienten beträgt die an die KGF angepasste aktuelle Dosis 2,5 mg, mit einer Konzentration von 4 ng/ml im Steady State. Um eine Zielkonzentration oberhalb der unteren C_{min} -Grenze von 5 ng/ml zu erreichen, also z.B. 8 ng/ml, würde die neue Everolimus-Dosis 5 mg betragen (eine Erhöhung um 2,5 mg gegenüber der aktuellen Tagesdosis). Wenn die neu angepasste Dosis kein Vielfaches von 2,5 mg ist, soll auf die nächst verfügbare Tablettenstärke gerundet werden.

Die Dosierungsempfehlungen für Kinder

Cannabidiol:

>> Cannabidiol bei Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie:
Reduktion der Anfallsfrequenz um 35 % (Devinsky et al. 2016)

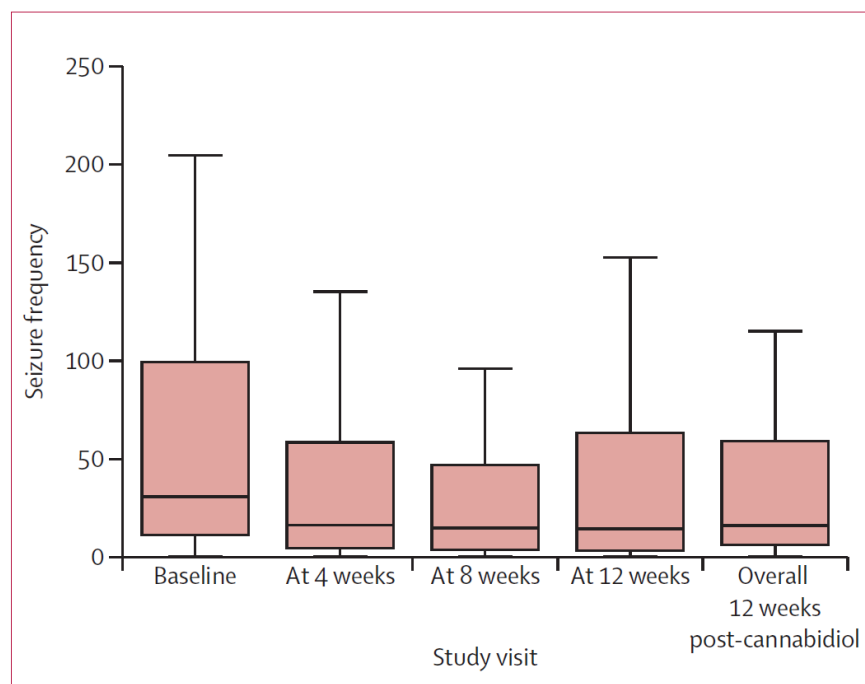


Figure 2: Monthly frequency of motor seizures in patients in the efficacy analysis group (n=137)

Boxplots show median values, with 25th and 75th percentiles. The whiskers denote the 25th percentile - 1.5 × IQR and the 75th percentile + 1.5 × IQR.

Cannabidiol:

- >> Cannabidiol bei Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie (Beobachtungsstudie): Reduktion der Anfallsfrequenz um 35 % (Devinsky et al. 2016)
- >> Cannabidiol bei Patienten mit Dravet-Syndrom: Reduktion der Anfallsfrequenz um 39 % (Placebo-Gruppe: 13 %) (Devinsky et al. 2017)
- >> Cannabidiol bei Patienten mit Sturzanfällen beim Lennox-Gastaut-Syndrom: mediane Anfallsreduktion von Sturzanfällen um 49 % (Placebo-Gruppe: 20 %) (Thiele et al. 2016)

Sudden unexpected death in epilepsy

- >> Risiko für SUDEP: 1:500 – 1:1000 Personenjahre
- >> Risiko bei Menschen mit neurologischer Beeinträchtigung: Anstieg auf 1:200 Personenjahre
- >> 14 von 23 (61 %) Studien fanden, dass eine Intelligenzminderung ein Risikofaktor für einen SUDEP ist
- >> 0 von 23 Studien fanden, dass eine Intelligenzminderung ein protektiver Faktor für einen SUDEP ist
- >> Studienschwächen: Keine Differenzierung der Intelligenzminderung, keine Daten zur Epilepsitherapie bei den beobachteten Patienten, geringe Studienzahl für Patienten mit IM

Mortalität

- >> ERHÖHT: Für Menschen mit Intelligenzminderung UND Epilepsie 3,2mal bis 16,8mal höher im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung
- >> Im Vergleich: Für Menschen mit Epilepsie 3,3fach erhöht (Nevalainen et al. 2014)
- >> Todesursachen: Ertrinken, SUDEP, Aspirationspneumonie

Zusammenfassung

- >> Menschen mit Intelligenzminderung haben ein erhöhtes Risiko eine Epilepsie zu entwickeln**
- >> Die Diagnostik ist bei dieser Patientengruppe erschwert, Über- und Unterdiagnose kommen häufig vor**
- >> Das Vorgehen bei der Epilepsitherapie entspricht prinzipiell den gleichen Grundsätzen wie bei Menschen ohne Intelligenzminderung, ausgesprochene individuelle Besonderheiten sind zu berücksichtigen**

SPECIAL REPORT

A White Paper on the medical and social needs of people with epilepsy and intellectual disability: The Task Force on Intellectual Disabilities and Epilepsy of the International League Against Epilepsy

***Mike Kerr, ††§Christine Linehan, ¶Rose Thompson, #Marco Mula, **Antonio Gil-Nagal, ††††Sameer M. Zuberi, and §§Mike Glynn**

Epilepsia, 55(12):1902–1906, 2014
doi: 10.1111/epi.12848

A white paper on the medical and social needs ...

Empfehlungen zu Untersuchungen und Diagnostik

- >> Bildung einer Arbeitsgruppe, um Standards bei der Diagnosestellung zu entwickeln
- >> Unterstützung von Ausbildungsinitiativen zur Verbesserung der Kommunikation mit Menschen mit Kommunikationsschwierigkeiten
- >> Bildung einer Arbeitsgruppe, um Untersuchungspfade festzulegen

A white paper on the medical and social needs ...

Empfehlungen zur Medikation

- >> Bildung einer Task Force zur Entwicklung von Leitlinien zur Epilepsiebehandlung
- >> Erstellung eines Positionspapiers zur Ermittlung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen und zum Umgang mit diesen sowie mit Interaktionen
- >> Entwicklung einer Vorlage zum Umgang mit Notfallmedikation einschließlich Training der Anwendenden