



Epilepsie-Liga  
Seefeldstrasse 84  
CH-8034 Zürich

## Redaktionskommission

Thomas Dorn | Zürich  
Jürgen Drewe | Basel  
Giovanni B. Foletti | Lavigny  
Jean-Marc Fritschy | Zürich  
Reinhard Ganz | Zürich  
Hennric Jokeit | Zürich  
Günter Krämer | Zürich (Vorsitz)  
Klaus Meyer | Tschugg  
Eliane Roulet-Perez | Lausanne  
Kaspar Schindler | Bern  
Margitta Seeck | Genève  
Gabriele Wohlrab | Zürich

## Beirat

Andrea Capone Mori | Aarau  
Paul-André Despland | Lausanne  
Giovanni B. Foletti | Lavigny  
Jean-Marc Fritschy | Zürich  
Regina Henggeler-Dimmler | Unterägeri  
Christian W. Hess | Bern  
Kazimierz Karbowski | Muri b. Bern  
Max Kaufmann | Basel  
Günter Krämer | Zürich  
Theodor Landis | Genève  
Klaus Meyer | Tschugg  
Christoph Pachlatko | Zürich  
Markus Schmutz | Basel  
Franco Vassella | Bremgarten  
Heinz-Gregor Wieser | Zürich



## Inhalt

<b>Editorial</b>	<b>109</b>
<b>Le laboratoire et les médicaments antiépileptiques (MAE)</b> <i>Giovanni B. Foletti et Nicolas Schaad</i>	<b>110 – 117</b>
<b>Neurocognitive Effects of Antiepileptic Drugs Frequently Used in Long-Term Treatment of Epilepsies: A Review</b> <i>Béatrice Brunner, Ilan Oppenheim, Victoria Reed and Hennric Jokeit</i>	<b>118 – 130</b>
<b>Risiko epileptischer Anfälle durch Antidepressiva und Neuroleptika</b> <i>Reinhard E. Ganz und Matthias Schmutz</i>	<b>131 – 135</b>
<b>Effets secondaires des anti-épileptiques : encéphalopathies et neuropathies</b> <i>Philippe Temperli et Klaus Meyer</i>	<b>136 – 141</b>
<b>„Wenn Antiepileptika Anfälle auslösen“ oder Verschlechterung der Anfallssituation durch Antiepileptika</b> <i>Gabriele Wohlrab</i>	<b>142 – 151</b>
<b>Médicaments antiépileptiques et prise de poids</b> <i>Fabienne Picard</i>	<b>153 – 158</b>
<b>Epilepsie-Liga-Mitteilungen   Informations de la Ligue Suisse contre l'Epilepsie</b>	<b>159 – 166</b>
<b>Kongresskalender</b>	<b>167 – 168</b>

### Généralités

Le journal « Epileptologie » publie des articles adressés au journal, commandés ou non, se rapportant à tous les thèmes de l'épileptologie. Dans la règle, seuls les articles qui n'ont pas encore été publiés sont acceptés. Les articles, ou parties intégrantes d'articles, ne doivent pas avoir été soumis parallèlement à d'autres éditeurs, ni avoir été déjà acceptés par d'autres éditeurs. Tous les manuscrits feront l'objet de deux expertises. Il n'y aura pas de tirages à part des articles, par contre ils seront publiés sur la page web de la Ligue ([www.epi.ch](http://www.epi.ch)) et disponibles pour téléchargement sous forme de fichier « pdf ».

### Correspondance

Les manuscrits non commandés (ainsi que la correspondance à l'éditeur) doivent être envoyés à: **Madame M. Becker, Rédaction Epileptologie, Ligue Suisse contre l'Epilepsie, Seefeldstrasse 84, Case postale 1084, 8034 Zurich. Tél. 043/488 67 79, fax 043/488 67 78, e-mail: becker@epi.ch.**

### Indications pour la rédaction des manuscrits

Seuls les manuscrits correspondant aux critères suivants seront acceptés. Les manuscrits qui ne seront pas rédigés correctement seront renvoyés avant l'expertise.

1. **Langue:** En plus de l'allemand, les articles en français et en anglais sont acceptés.
2. **Style:** En allemand, les formes alémaniques avec « z » et « k » (par exemple « Karzinom ») sont valables, les termes spécialisés en latin conservent leur orthographe (par ex. arteria carotis).
3. **Format:** L'ensemble du texte, y compris les références littéraires, les tableaux et légendes, doit être dactylographié et formaté de la façon suivante:
  - Papier DIN-A4, recto (interligne 1 1/2 ou 2 avec un maximum de 30 lignes par page)
  - Renvoi à la littérature dans l'ordre d'apparition dans le texte, numérotation arabe apparaissant dans le texte dans des parenthèses carrées.
  - Les tableaux et illustrations doivent être numérotés consécutivement par des chiffres arabes.
4. **Ordre:** 1. Page de titre (incluant le cas échéant, les remerciements aux personnes et/ou institutions qui ont contribué au travail), 2. Résumé en allemand, français et abstract en anglais. Mots clés des trois langues. 3. Texte. 4. Littérature. 5. Tableaux. 6. Légendes des illustrations. 7. Illustrations.
- La page de garde contient le titre entier du travail (français et anglais), les noms et titres des auteurs, les institutions pour lesquelles les auteurs travaillent ain-

si que les coordonnées complètes de l'auteur principal, avec numéro de téléphone, fax et e-mail.

- Résumé et abstract en anglais (avec le titre du travail): Sans référence, ni acronyme, ni abréviation inhabituelle (maximum 250 mots).
- 3 à 6 mots clés.
- **Texte:** Disposition dans les travaux originaux : Introduction, méthodes (y compris matériel d'examen, patients, animaux de laboratoire, le cas échéant les autorisations, resp. respect de la Déclaration d'Helsinki, y compris le vote du comité d'éthique), résultats et discussion. Les abréviations doivent être écrites en entier à leur première apparition dans le texte.
- **Références:** Les références à la littérature doivent être citées à la fin du travail dans l'ordre d'apparition dans le texte et citées suivant le modèle ci-dessous. Les communications personnelles, les résultats non publiés et/ou les manuscrits adressés à la publication ne sont pas acceptés, mais doivent être mentionnés de façon appropriée dans le texte. Les citations « à l'impression » resp. « in press » ne se rapportent qu'aux travaux qui ont été acceptés (en ajoutant le nom du journal, le numéro et l'année de parution, si connus). La citation de travaux « en préparation » n'est pas autorisée. Les communications de congrès ne seront prises en considération que sous forme d'abstract ou d'article de « Proceedings-Journal ».
- **Tableau :** Chaque tableau doit apparaître sur une nouvelle page avec un titre explicatif court. Les abréviations et les signes doivent être expliqués en pied de page.
- **Légendes d'illustrations :** La légende de chaque illustration doit être sur une nouvelle page ; les abréviations et les signes doivent y être expliqués.
- **Illustrations :** Dessins, dessins en dégradé ou photographies (noir/blanc ou couleurs).
- **Modèle de citation :** Article de journal : Daoud AS, Batieha A, Abu-Ektaish F et al. Iron status: a possible risk factor for the first febrile seizure. Epilepsia 2002; 43: 740-743 (nommer les 4 premiers auteurs; abréviation des journaux selon la « List of Journals indexed in Index Medicus »); Livres: Shorvon S. Status Epilepticus. Its Clinical Features and Treatment in Children and Adults. Cambridge: Cambridge University Press, 1994; Chapitres de livres: Holthausen H, Tuxhorn I, Pieper T et al. Hemispherectomy in the treatment of neuronal migrational disorders. In: Kotagal P, Lüders HO (eds): The Epilepsies. Etiologies and Prevention. San Diego, London, Boston et al: Academic Press, 1999: 93-102

### Que devez-vous envoyer à la rédaction?

Tous les manuscrits doivent être envoyés en trois exemplaires, y compris les illustrations et tableaux. L'envoi de fichiers électroniques (MS Word) est préférable, comme alternative, l'envoi de trois exemplaires imprimés et d'une CDROM (pour les illustrations et les tableaux mentionner le programme utilisé) est possible.

Dr. med. Günter Krämer



Nebenwirkungen von Antiepileptika sind ein „Dauerbrenner“. Dies zieht sich durch die Entwicklung der Pharmakotherapie der Epilepsien seit der Entdeckung von Brom (1857) und Phenobarbital (1912) als den beiden ersten wirksamen Medikamenten, die jedoch gleichzeitig auch stark sedierend wirken. Erst mit Phenytoin stand dann ein deutlich weniger müde machendes Medikament zur Verfügung, das aber beispielsweise mit der Gingivahyperplasie oder der Möglichkeit irreversibler Kleinhirnschädigungen bei Überdosierungen neue Nebenwirkungen mit sich brachte. Inzwischen stehen erfreulicherweise zahlreiche neuere Antiepileptika zur Verfügung, von denen einige sich insbesondere durch eine verbesserte Verträglichkeit gegenüber den etablierten Wirkstoffen auszeichnen. Dennoch haben auch sie ihre Vor- und Nachteile – ein ideales Antiepileptikum mit hervorragender Wirksamkeit und gleichzeitig fehlenden relevanten Nebenwirkungen steht bislang nicht zur Verfügung und ist auch für die absehbare Zukunft nicht zu erwarten.

Im vorliegenden Heft der Epileptologie finden Sie eine Zusammenstellung der wichtigsten Nebenwirkungen von Antiepileptika. Diese beginnt mit einer Übersicht zu den Veränderungen von Laborparametern (Giovanni Battista Foletti und Nicolas Schaad aus Lavigny bzw. Morges). Altbekannt ist die Erhöhung der Gamma-GT durch viele enzyminduzierende Antiepileptika, daneben gibt es aber zahlreiche andere Laborwerte, die durch Antiepileptika beeinflusst werden können. Der zweite Beitrag widmet sich den ebenfalls viel diskutierten kognitiven Nebenwirkungen von Antiepileptika (Béatrice Brunner, Ilan Oppenheim, Victoria Reed und Hennric Jokeit aus Zürich). Aufgrund der bisher vorliegenden Studien ist es nicht immer einfach, den Effekt der Erkrankung beziehungsweise der Anfälle von demjenigen der Antiepileptika zu trennen. Auch das Risiko der Auslösung epileptischer Anfälle durch Psychopharmaka (Übersicht von Reinhard E. Ganz und Matthias Schmutz aus Zürich) ist unverändert aktuell. Tendenziell wird dieses Risiko bei vorsichtigem Ein- und

Aufdosieren aber überschätzt, und die Konsequenzen einer unterbleibenden Behandlung relevanter psychiatrischer Symptome dürfen nicht vernachlässigt werden. Auf die Möglichkeit einer Entstehung von Enzephalopathien und Neuropathien durch Antiepileptika geht der nächste Beitrag ein (Philippe Temperli und Klaus Meyer, Tschugg). Neuropathien werden insbesondere mit Phenytoin und Barbituraten in Zusammenhang gebracht, Enzephalopathien sind zumindest kasuistisch für zahlreiche Antiepileptika beschrieben worden. Die nächste Übersicht geht auf die Möglichkeit ein, dass Antiepileptika selbst paradoxe Anfälle auslösen oder die Anfallssituation verstärken können (Gabriele Wohlrab, Zürich). Dies kann durch inadäquaten Gebrauch der Pharmaka hervorgerufen werden (beispielsweise durch Gabe von „fokalen“ Natriumblockern bei idiopathischen generalisierten Epilepsien), darüber hinaus sind aber auch zahlreiche andere Aggravierungen durch Antiepileptika beobachtet worden. Am Ende des Heftes steht ein Beitrag zu dem ebenfalls stets aktuellen Thema einer Gewichtszunahme durch Antiepileptika (Fabienne Picard, Genf). Dies ist insbesondere unter Valproat und GABA-ergen Substanzen wie Gabapentin und Pregabalin zu beobachten, schwächer aber auch unter anderen Antiepileptika wie zum Beispiel Carbamazepin.

Ein eigentlich ebenfalls für dieses Heft vorgesehener Beitrag von mir selbst über die Problematik Antiepileptika-induzierter Knochenstörungen muss auf ein späteres Heft verschoben werden. Derzeit gibt es unter den Fachleuten eine noch nicht abgeschlossene Diskussion insbesondere darüber, wie weit die Indikation von entsprechenden Vorsorgeuntersuchungen zu stellen ist, und insbesondere auch, wer die entsprechenden Kosten übernehmen soll. Ich bin mir sicher, dass das vorliegende Heft auch ohne diesen Beitrag eine gelungene Zusammenstellung zu den relevantesten Nebenwirkungen von Antiepileptika ist und wünsche Ihnen viel Freude bei der Lektüre!

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "G. Krämer".

Günter Krämer

Giovanni Battista Foletti<sup>1</sup> et Nicolas Schaad<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institution de Lavigny

<sup>2</sup>Pharmacie Interhospitalière de la Côte, Morges

### Résumé

Cette revue s'adresse aux cliniciens qui utilisent en pratique quotidienne les médicaments antiépileptiques les plus fréquemment prescrits en Suisse en 2008.

Elle traite de l'usage du laboratoire de chimie clinique et d'hématologie lors de la prescription et du suivi des traitements.

« Primum non nocere » sera la devise. Dans cette optique, le suivi clinique peut avoir une confirmation par des données de laboratoire. Ces paramètres sont importants pour certaines populations à risque : les patients avec déficit cognitif ou handicap mental, les patients présentant une fonction rénale ou hépatique altérée, les personnes âgées, ceux traités par polythérapie, les femmes enceintes, ainsi que les personnes dont l'histoire familiale et personnelle comporte des réactions d'hypersensibilité.

La pharmacothérapie des épilepsies suit une approche prédictive basée sur les données électrocliniques : le dosage plasmatique des médicaments a été et reste un outil précieux s'il est utilisé en suivant quelques recommandations rappelées ici.

Epileptologie 2008; 25: 110 – 117

**Mots clés :** médicaments antiépileptiques, laboratoire, effets indésirables

### Antiepileptische Pharmakotherapie und Labormonitoring

Dieser Überblick richtet sich an Kliniker, die in ihrem Alltag die am häufigsten benutzten Antiepileptika einsetzen. Es wird auch auf die Bedeutung von Laboruntersuchungen (klinische Chemie und Hämatologie) inkl. der Bestimmung der Serumkonzentration (Blutspiegel) zu Beginn und im Verlauf einer Behandlung mit Antiepileptika eingegangen. „Primum non nocere“ ist unser Leitspruch. Dies bedeutet, dass die klinische Betreuung des Patienten durch einige Labordaten unterstützt werden kann. Diese Labordaten sind insbesondere zur Einschätzung von Risikopopulationen wichtig: Patienten mit neuropsychologischen Problemen oder einer Lernstörung, Patienten mit hepatischer oder renaler Störung, ältere Patienten unter Kombinationstherapien, schwangere Frauen und Patienten mit einer persönlichen oder Familienanamnese hinsichtlich Hypersensibilitätsreaktionen auf Medikamente. Die Pharmakothe-

rapie von Epilepsien ist ein komplexer prädiktiver Prozess, der sich auf elektroklinischen Daten gründet: Die Serumspiegel von Antiepileptika sind nach wie vor ein wertvolles Instrument, wenn einige spezielle Empfehlungen berücksichtigt werden.

**Schlüsselwörter:** Antiepileptika, Labormonitoring, Nebenwirkungen

### Laboratory Monitoring and Antiepileptic Drugs (AED)

This review is intended for clinicians who use, during their daily practice, the most frequently prescribed antiepileptic medicines in Switzerland during the year 2008.

The review also treats of the use of blood chemistry, haematology and blood levels of AED at the time of prescription and follow up treatments.

“Primum non nocere” will be the motto. Thus, the clinical follow up can be confirmed by some laboratory data. These parameters are important concerning risk populations: patients with neuropsychological problems or a mental handicap, patients presenting a hepatic or renal impairment, elderly persons under polytherapy, pregnant women as well as patients having a family or personal history of hypersensitivity reactions.

The pharmacological treatment of epilepsies is a complex predictive process based on electro clinical data: serum monitoring of AED was and still continues to be a precious tool if used according to specific recommendations.

**Key words** Antiepileptic drugs, side effects, therapeutic drug monitoring

### 1. Introduction

“Primum non nocere” a été et reste la maxime fondamentale pour tout thérapeute. Elle est d'autant plus importante que les épilepsies sont des affections fréquentes et qu'un traitement antiépileptique est habituellement prescrit à très long terme.

Les médicaments antiépileptiques (MAE) actuellement utilisés sont en général bien tolérés, les effets indésirables sont rares. Chez un adulte en bonne santé, dont l'épilepsie est bien contrôlée, il n'y a généralement pas lieu de prévoir des examens systématiques de labo-

ratoire. Quelques médicaments font exception à cette règle et seront mentionnés plus bas.

Lors de la mise en route et du suivi et la conduite d'un traitement antiépileptique, « science inexacte » par excellence [1], le clinicien se doit de diminuer les incertitudes liées au pronostic et à l'utilisation des MAE en se basant avant tout sur l'approche clinique et neurophysiologique. Dans ce but, il est aussi aidé par des données de laboratoire destinées à diminuer les risques inhérents au traitement lui-même et à prévoir l'efficacité de la substance [2].

En épileptologie, traiter signifie prévoir, prévenir : c'est à ce niveau aussi qu'interviennent les données du laboratoire qui permettent de rassurer ou d'alarmer le médecin et par conséquent son malade sur la présence d'éventuels effets adverses peu ou non évidents cliniquement. Dans des populations particulières, les paramètres sont d'une utilité majeure. Chez les patients souffrant de handicap mental, qui ne peuvent ni communiquer ni indiquer au clinicien la présence de symptômes alarmants, les résultats de chimie clinique et d'hématologie ont toute leur importance.

Rappelons aussi que des médicaments modernes, qui n'avaient pas suscité d'inquiétudes lors des évaluations précliniques et cliniques avant leur mise sur le marché, ont été responsables d'effets indésirables parfois mortels une fois commercialisés : l'exemple du felbamate (FBM) ne doit pas être oublié.

Dans ce bref article, nous nous focaliserons sur les MAE les plus utilisés actuellement en Suisse. Nous n'aborderons pas l'utilisation de ces médicaments dans le cadre de l'état de mal. Une revue complète est prévue à ce propos pour 2009. Les mesures à prendre en cas de porphyrie ne sont pas évoquées, de même que les précautions à prendre lors d'insuffisance rénale ou hépatique [3].

## 2. Laboratoire et organes « cibles » de la toxicité des MAE

Les cibles visées par les MAE sont localisées dans le système nerveux. C'est également à ce niveau qu'on pourra mettre en évidence les effets secondaires qui sont en relation avec leurs mécanismes d'action. En présence d'une atteinte aiguë, au niveau hématologique hépatique ou rénal, il conviendra de rester critique vis-à-vis d'une éventuelle implication médicamenteuse. Le laboratoire sera utile pour décrire le devenir des MAE du point de vue pharmacocinétique. On considère généralement que le taux plasmatique reflète la quantité de substance active au niveau du système nerveux central. Une discussion sur ce thème dépasse le contexte de cette revue [4, 5].

Les données de laboratoire peuvent très rarement refléter une toxicité directe des MAE sur le système nerveux. Il s'agit de réactions particulières comme par exemple une méningite aseptique montrant, au niveau

Molécules	Abréviation	
Phénobarbital	Pb	R.H. : Réaction d'hypersensibilité
Phénytoïne	PHT	MAE : Médicament antiépileptique.
Ethosuximide	ESM	MAE Prg (première génération)
Carbamazépine	CBZ	MAE Dmg (deuxième génération)
Valproate	VPA	
Vigabatrin	VGB	ALAT : Alanine aminotransférase
Felbamate	FBM	ASAT : Aspartate aminotransférase
Gabapentin	GBP	GGT : Gamma-glutamyltransférase
Lamotrigine	LTG	
Tiagabine	TGB	S.H. : Status hématologique
Topiramate	TPM	R.L. : Répartition des leucocytes
Oxcarbazépine	OXC	T.P. : Temps de thromboplastine
Levetiracetam	LEV	
Prégabaline	PGN	
Zonisamide	ZNS	

du liquide céphalorachidien, une pléocytose et une augmentation des protéines en l'absence de germes pathogènes. Ces réactions rares et redoutables peuvent être catégorisées dans les réactions d'hypersensibilité (R.H.) (voir plus loin). En présence d'un tableau clinique évoquant une R.H., le rôle causal des MAE doit être suspecté à côté d'autres causes potentielles, à caractère génétique, ou exogènes telles que d'autres médicaments, ou toxiques (par exemple l'alcool).

## Les effets secondaires et la toxicité des MAE en dehors du système nerveux central

### Foie

Une hépatopathie induite par une médication antiépileptique est relativement rare ; toutefois l'incidence des hépatopathies serait en général sous-estimée. Selon un travail récent portant sur l'ensemble des médicaments couramment utilisés dans une population générale, l'incidence des « hépatopathies médicamenteuses » serait seize fois plus élevée que l'incidence calculée sur la base des annonces spontanées [6]. Certaines hépatopathies aiguës doivent être classées dans le cadre général des R.H. La période « à risque » se situe

alors entre le 5<sup>ème</sup> et le 90<sup>ème</sup> jour après l'introduction du médicament [7]. D'autres atteintes sont d'une autre nature et n'ont pas les caractéristiques aiguës d'une R.H. Parfois, la clinique est évocatrice; d'autre fois, elle ne l'est pas. Pour certaines populations « à risque » (handicap mental), nous proposons un monitoring des ALAT, ASAT et GGT avant l'introduction du médicament, puis un mois et 6 mois plus tard. Ceci est particulièrement important lorsqu'on introduit certaines substances comme le FBM et le VPA [8]. Des hépatopathies foudroyantes sont décrites avec le VPA avant l'âge de 2 ans. Dans ces situations, des mesures préalables des ASAT, ALAT et GGT sont à prévoir.

Des travaux déjà anciens, mais restant toujours d'actualité, ont montré, lors de l'utilisation chronique de médicaments de la première génération (MAE Prg) tels que CBZ, PHT, Pb, une augmentation significative de la phosphatase alcaline, des GGT jusqu'au double des normes habituelles et de minimes modifications des ALAT. Ces altérations sont présentes chez 5 à 10% des personnes traitées. Ces modifications n'ont pas d'importance clinique. Elles n'indiquent pas une réelle hépatotoxicité. Elles reflèteraient une induction enzymatique [9, 10, 11].

La question d'une éventuelle hépatotoxicité chronique liée aux MAE a été posée. Bien qu'aucune réponse définitive n'ait pu être donnée, il apparaît que ces lésions rarissimes sont aussi liées à d'autres agressions exogènes, comme par exemple l'alcool éthylique.

Bien qu'une hépatopathie soit en relation avec le métabolisme hépatique des MAE, des lésions hépatiques sont aussi très rarement décrites lors d'utilisation de médicaments non métabolisés (exemple GBP et LVT) [12, 13]. Dans ce cas, le rôle causal du MAE doit être soigneusement évalué, et semble peu probable pour LVT. Certaines substances comme la GVG [14] induisent tant « *in vivo* » qu' « *in vitro* » une nette diminution des ALAT sans qu'une signification clinique de cette trouvaille ait pu être déterminée.

## Hématologie

Des études prospectives sur les MAE Prg ont été menées dans les années 80 afin de mettre en évidence une éventuelle toxicité hématologique ou hépatique. Ces travaux n'avaient pas mis en évidence des modifications de laboratoire significatives. Ceci a mené à l'abandon des contrôles de routine chez des patients sans comorbidité [10, 11, 15].

Les anémies aplastiques, en dehors d'une R.H. sont rarissimes (1 cas létal annoncé pour 500'000 prescriptions pour la CBZ), mais redoutables. Elles sont décrites avec les MAE Prg (CBZ, PHT, VPA) et MAE Dmg (LTG, ZNS, FBM). Une relation de cause à effet entre MAE et anémie aplastique est le plus souvent évaluée comme possible, et plus rarement comme probable. Un travail récent [16] confirme ce risque. Parmi les substances de la

nouvelle génération, le FMB est certainement le médicament le plus dangereux (voir note à propos de cette substance) [17]. Pour les médicaments tels que CBZ, VPA, PHT, il y a lieu de prévoir une F.S.C. avant le début du traitement et un contrôle à un mois : ceci est important surtout chez certaines populations à risque.

La CBZ et le PHT sont connus pour être responsables de leucopénie « relative » [15]. Celle-ci est décrite dans 10 à 12% des cas lors de l'utilisation chronique de CBZ. Cet effet serait dose dépendant. La numération des leucocytes ne descend pratiquement jamais en dessous de  $2 \times 10^9$  par L. Cet effet, dont la cause est inconnue, n'a pas de conséquences cliniques à long terme et ne représente pas un risque d'anémie aplastique. Le VPA occasionne une diminution des thrombocytes, rarement symptomatique (voir commentaire à propos de cette substance).

## Pancréas

Le VPA peut provoquer une augmentation modérée et transitoire des amylases pancréatiques. Cette hausse est décrite chez un quart des patients lors de l'introduction du médicament, mais n'a pas de conséquence clinique [18]. Nous suggérons la détermination des « amylases pancréatiques spécifiques » avant l'introduction du médicament et dans les trois mois après. La relation de cause à effet entre VPA et une éventuelle pancréatite aigüe est discutée [18].

## Rein

Le ZNS peut provoquer une élévation transitoire de la créatinine plasmatique au début du traitement.

## 3. Intérêt du laboratoire dans les réactions d'hypersensibilité aux MAE

Les MAE sont généralement impliqués dans des réactions d'hypersensibilité médicamenteuse de type II [19 - 22]. Ces réactions sont caractérisées habituellement par un rash cutané et un état fébrile, ainsi que par d'autres signes cliniques. Des contrôles routiniers de laboratoire ne permettent pas de prévenir ce type de réaction qui reste redoutable. Cependant, confronté à une présentation clinique peu évocatrice, le laboratoire est très utile pour confirmer une atteinte. Ceci est particulièrement valable pour les patients qui ne se plaignent pas, comme ceux souffrant du handicap mental.

Les R.H. représentent 10% de l'ensemble des effets secondaires des médicaments. Ils ont des mécanismes à caractère immunologique et non immunologiques. Il s'agit de réactions habituellement sévères, parfois mortelles. Les MAE concernés sont avant tout les médicaments qui contiennent un noyau aromatique à savoir CBZ, PHT, Pb, FBM, OXC, CBZ, CNS, LTG, ESM. Ces réactions sont plus particulièrement à craindre lors de certaines combinaisons comme LTG - VPA, LTG - CBZ. Une sensibilité croisée (voir les « populations à risque ») est

présente dans 40 à 60% des cas.

Cette atteinte survient avec une incidence dans 1 cas sur 1'000 à 10'000 prescriptions, typiquement entre le 6<sup>me</sup> jour et la 12<sup>me</sup> semaine après le début du traitement. Les examens de laboratoire mettent en évidence une élévation anormale des ALAT, ASAT, gamma GT, de la bilirubine, de la créatinine ainsi qu'une lymphocytose et une éosinophilie. Lorsqu'une implication de herpès virus (Human Herpes Virus : HHV) est suspectée (dans 30% des cas), des examens virologiques sont proposés : recherche par « PCR » de HHV 5, 6 et 7. Ces examens, lorsqu'ils sont positifs, parlent généralement en faveur d'une gravité particulière de l'atteinte. Rappelons que, très exceptionnellement, les R.H. peuvent prendre l'aspect d'une méningite aseptique avec pléocytose et augmentation des protéines dans le liquide céphalorachidien.

#### 4. Laboratoire et populations « à risque »

##### a) Personnes avec histoire familiale ou personnelle de R.H.

Si l'anamnèse met en évidence ce type de réaction chez un patient [20] devant être traité avec un MAE contenant un noyau aromatique et si nous sommes amenés à le prescrire, il est recommandé d'effectuer préalablement certains examens de laboratoire : F.S.C., ALAT, ASAT, électrolytes, créatinine. Un suivi de ces paramètres, dès la deuxième semaine de traitement, est important. Ces analyses seront répétées en fonction des données du clinicien et du médicament jusqu'à la douzième semaine de traitement au moins. Des tests de la-

boratoire « prédicteurs » pourraient être proposés mais ne sont pas routiniers [22]. Ces mesures concernent avant tout trois substances particulièrement à risques : le VPA, la LTG et surtout le FBM.

##### b) Patients à risque et utilisation des médicaments inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (Acétazolamide, TPM, Sultiame et ZNS)

Les malades souffrant de troubles respiratoires graves, d'un « status epilepticus », d'une affection rénale, de diarrhées, ou qui doivent subir un traitement chirurgical courrent le risque de développer une acidose métabolique. Un contrôle et un suivi des bicarbonates plasmatiques est indispensable d'autant plus que l'hyperventilation (premier signe clinique d'acidose) peut être totalement ignorée par le patient et le clinicien.

##### c) Patients avec un déficit cognitif, un handicap mental [23] ou une démence

Rappelons que c'est parmi les personnes souffrant de handicap mental sévère que l'on trouve les épilepsies les plus sévères et les plus fréquentes. Etant donné que ces patients sont souvent dans l'incapacité de se plaindre, ils nécessitent des contrôles systématiques avant et après l'introduction du traitement antiépileptique. Ces contrôles vont de pair avec un monitoring thérapeutique : un dosage plasmatique des MAE s'impose surtout en présence de polythérapies.

Le tableau I donne des propositions de contrôle de routine avec des médicaments d'usage courant chez ces

**Tableau 1 :** Proposition de contrôles routiniers avec médicaments d'usage courant chez des patients avec handicap mental.

Médicament	F.S.C.	ALAT	ASAT	GGT	Na	Amylases pancréatiques spécifiques	T.P.	Fibrinogène	Fréquence
Pb	x	x	x	x					x
PHT	x	x	x	x		x			x
VPA	x	x	x	x		x	x	x	x
CBZ	x	x	x	x	x				x
ESM	x	x	x	x					x
LTG	x	x	x	x					x
OxCBZ	x	x	x	x	x				x
TPM	x	x	x	x					x
FBM *	x	x	x	x			x		x

\* Voir recommandations particulières

patients.

#### d) Femmes enceintes

Des dosages plasmatiques sont nécessaires, surtout pour certains médicaments (notamment LTG et LEV) du fait que la grossesse s'accompagne d'une diminution significative du taux plasmatique de ces substances.

#### e) Les personnes âgées (âge dépassant 65 ans)

C'est parmi les personnes âgées qu'on observe aujourd'hui l'incidence la plus forte des épilepsies.

Ces patients présentant des risques particuliers, dus à la diminution des fonctions hépatique et rénale et par la présence de comédications. De plus, la présence éventuelle de troubles cognitifs rend l'anamnèse difficile, voire impossible. En présence de comorbidité et polythérapies, les mêmes recommandations que pour le groupe c) peuvent être proposées.

### 5. Le dosage plasmatique des MAE

La mise au point de dosages plasmatiques des médicaments a débuté dans les années septante avec les médicaments de la première génération. Cette approche s'est révélée utile et a été d'un apport considérable dans la mise au point des traitements de longue durée [24]. Aujourd'hui, avec les MAE Dmg, ces mesures ne sont plus pratiquées systématiquement. L'absence d'une « zone thérapeutique » décrite par des taux ne signifie pas que ces mesures ne seraient pas utiles ou pertinentes, cela même si les fabricants des nouvelles molécules ne les préconisent pas.

Rappelons quelques évidences :

- une « zone thérapeutique » n'est pas une cible mais une référence statistique.
- établir un taux plasmatique d'un médicament chez un adulte chez qui la comitiatilité est bien contrôlée et qui n'a pas de signes cliniques de toxicité, n'a qu'un seul but : établir une fois pour toute un « taux utile individuel » qui servira de référence en cas d'échappement thérapeutique [25].

Par ailleurs, les indications cliniques d'un dosage plasmatique sont les suivantes :

- a) absence d'efficacité d'une médication : le taux plasmatique permettra de mettre en évidence une métabolisation rapide chez un patient déterminé, une absence d'observance médicamenteuse, ou une interaction médicamenteuse difficile à prévoir surtout en présence de polythérapie.
- b) présence de signes cliniques évoquant une toxicité.

Les taux plasmatiques permettront également de mettre en évidence les métaboliseurs lents, et certaines interactions médicamenteuses difficilement prévisibles (polythérapies). Quelquefois, il peut être utile de mesurer les fractions libres des médicaments [26].

Le dosage plasmatique est particulièrement indiqué chez les femmes enceintes, les personnes avec déficit cognitif grave, les personnes qui se trouvent aux extrêmes de la vie, ou encore en présence d'insuffisance hépatorénale.

Compte tenu de la demi-vie ou du mécanisme d'action, le taux de certains médicaments n'a pas d'intérêt évident sinon pour vérifier l'observance (GVG) ou en présence d'effets secondaires particuliers (tiagabine et états confusionnels transitoires).

La détermination du taux plasmatique est en général recommandée compte tenu d'une « zone thérapeutique » particulièrement étroite, avec un risque de neurotoxicité chronique : par exemple avec la PHT.

L'établissement et l'interprétation des taux plasmatiques suivent quelques règles déjà décrites [4] (voir tableau 2 : « zone thérapeutique »).

Le suivi post marketing de différents médicaments réserve parfois des surprises : d'une façon inattendue, le taux plasmatique de PGB est diminué de 20 à 30% lorsqu'il est associé à des médicaments inducteurs enzymatiques alors que la PGB n'a pas de catabolisme hépatique [28].

### 6. Laboratoire et particularités de quelques médicaments MAE non cités dans le chapitre 2

#### Phénobarbital (Pb) :

Des agranulocytoses et anémies aplasiques isolées ont été décrites.

#### Phénytoïne (PHT) :

Cette substance est connue pour ses effets endocriniens. La présence ou la suspicion clinique d'un dysfonctionnement à ce niveau amène à des mesures de laboratoire spécifiques. Le profil lipidique est aussi modifié par la phénytoïne ; même remarque pour la réponse immunitaire : là aussi, un dysfonctionnement constaté cliniquement oriente le laboratoire.

#### Valproate (VPA) :

Une thrombocytopénie ( $< 150 \times 10^9/l$ ) est fréquente. Le risque hémorragique reste faible. L'incidence d'une thrombocytopénie est estimée de 5 à 60%. Nous esti-

**Tableau 2 : « Zone thérapeutique » Habituellement admise - proposée**

	<b>Glauser [25]</b> µmol/l	<b>Johannessen [27]</b> µmol/l	<b>Facteur de conversion [27]</b> F x µg/ml = µmol/l
Pb	40 - 130	65 - 170	4,31
PHT	12 - 80	40 - 80	3,97
CBZ	12 - 50	15 - 45	4,24
VPA	350 - 700	350 - 700	6,94
ESM	300 - 700	300 - 700	7,09
LTG	8 - 80	10 - 60	3,9
PGN	--- - ---*	5 - 55	
FBM	120 - 400	125 - 250	4,2
OxCBZ	--- - ---*	50 - 140	3,96
10. - OH. - carbazépine	20 - 200	28 - 84	4,2
GBP	20 - 100*	70 - 120	5,83
TPM	6 - 75	15 - 60	2,95
ZNS	45 - 180	45 - 180	4,71
Clobazam**	--- - ---*	0,1 - 1,0	3,32
Clonazepam**	60 - 250*	60 - 250	3,16
LVT	115 - 350	35 - 120	5,88

\* Pour certains auteurs, le dosage plasmatique de ces substances n'a pas d'utilité évidente.

\*\* Unité de mesure : nanomol/l.

mons que des valeurs de thrombocytes inférieures à  $50'000 \times 10^9/l$  soumettent le patient à des risques cliniques d'hémorragie et l'arrêt du médicament s'impose. Cette thrombocytopénie est secondaire à une toxicité directe sur la moelle ou en relation avec la formation d'auto anticorps.

Actuellement, l'auteur d'une revue [29] conclut qu'un contrôle routinier des facteurs de coagulation chez tous les patients soumis au VPA n'est pas de mise. Si on observe une tendance aux hémorragies (exemple : épistaxis, ménométrrorragie) ou en cas de traitement chirurgical prévu, il y a lieu de contrôler : une F.S.C., TP, fibrinogène.

Le VPA a également des effets sur le système endocrinien. Des examens de laboratoire plus spécifiques seront menés en fonction de la clinique.

Enfin, lors de l'introduction de la substance, dans des catégories de personnes à risque, un dosage de l'ammonium ( $\text{NH}_4^+$ ) plasmatique est indiqué (au cours des 4 premières semaines de traitement).

### Carbamazépine et Oxcarbazépine (CBZ et OxCBZ)

Une altération de l'élimination rénale de sodium d'origine centrale (hypothalamo-hypophysaire) est à l'o-

rigine d'une hyponatrémie entre 135 et 125 mmol/l sous CBZ et surtout OxCBZ. Une hyponatrémie d'installation chronique est tolérée. Une hyponatrémie inférieure à 120 mmol/l, même en l'absence de tout signe clinique de toxicité, nécessite l'arrêt de la substance.

### Les médicaments de la nouvelle génération

#### Felbamate (FBM) :

Les tests pré marketing n'avaient pas permis de mettre en évidence une tendance particulière du FBM à entraîner une anémie aplasique ou une hépatotoxicité. L'examen « *a posteriori* » des examens de laboratoire récoltés en pré marketing avaient cependant montré, dans quelques cas, une augmentation des ALAT, ASAT, considérés dès lors comme les premiers indices d'une atteinte hépatique.

Ce médicament, qui est toujours d'actualité, est destiné au traitement de certaines épilepsies pharmacorésistantes (plus particulièrement le syndrome de Lennox Gastaut). Aujourd'hui, depuis la limitation de son utilisation, 30 à 35'000 prescriptions ont été recensées de par le monde [17] et un seul cas d'anémie

aplastique a été documenté. Dès lors, on peut émettre l'hypothèse qu'un certain nombre d'atteintes hémato-logiques ou hépatiques ont été évitées grâce au monitoring de laboratoire. Il prévoit, après avoir exclu les patients à risque (catégorie a), les examens suivants : S.H., F.S.C, ALAT, ASAT, GGT, phosphatase alcaline, bilirubine totale, albumine et sédiments urinaires.

Ce monitoring est répété une fois par semaine pendant les trois premiers mois du traitement, ensuite une fois par mois jusqu'au 18<sup>ème</sup> mois de traitement. Ulteriorurement, les examens seront répétés selon l'appréciation du clinicien.

Nous estimons que, même en l'absence de toute observation évoquant une atteinte clinique, une augmentation des ASAT, ALAT de deux fois supérieure à la norme, une éosinophilie, une thrombocytopénie ou une leucopénie impliquent l'arrêt immédiat du traitement [16].

### Topiramate (TPM) :

Le topiramate est une substance qui a de nombreuses indications en dehors de l'épileptologie. Ainsi, dans le cadre préventif de la migraine chez 1500 patients migraineux, on a mis en évidence une augmentation des chlorures associée à une diminution du bicarbonate plasmatique en fonction de la posologie du médicament. Des doses de 50, 100 et 200 mg/jour s'accompagnent d'une augmentation des chlorures de 1,5, 2,5 et 2,7 µmol/l. et, respectivement, d'une diminution du bicarbonate plasmatique de 0,8 à 2,3 et 2,4 µmol/l. Ces modifications, liées à l'inhibition d'une anhydrase carbonique par TPM ont été mises en relation avec des calculs rénaux chez 3 patients [30].

## 7. Conclusions

L'utilisation des MAE est en général bien tolérée chez l'adulte qui ne présente pas de comorbidités. Dans ce cas, le clinicien ne doit pas prescrire de contrôles de laboratoire particuliers. Ceci est particulièrement valable pour certaines substances qui ont une toxicité pratiquement exclusivement au niveau du système nerveux central : les benzodiazépines, LVT, PRG et TIA. Il faut par contre être attentif aux éventuels effets indésirables dus à certains médicaments particuliers comme le FBM mais aussi le PHT et le VPA.

Les patients appartenant à des groupes à risque nécessitent des précautions particulières qui se traduisent par des examens de laboratoire plus fréquents.

Les données de laboratoire permettent également d'objectiver les réponses aux interrogations des malades (qu'en est-il de mon estomac à long terme ?, qu'en sera-t-il de mon foie ?).

Enfin l'expérience du FBM doit rendre prudent le clinicien qui proposera des monitorings hématologiques

et hépatiques pour toute nouvelle substance introduite sur le marché.

Le dosage plasmatique des médicaments est une avancée importante dans la « science inexacte » que sont la prescription et le suivi thérapeutique chez les personnes épileptiques. Ces mesures sont rarement indispensables mais souvent utiles et leur prescription répond aux quelques recommandations présentées plus haut.

## Références

1. Pugh MJ, Berlowitz DR, Montouris G et al. What constitutes high quality of care for adults with epilepsy? *Neurology* 2007; 69: 2020-2027
2. Pellock JM, Willmore LJ. A rational guide to routine blood monitoring in patients receiving antiepileptic drugs. *Neurology* 1991; 41: 951-964
3. Lacerda G, Krummel T, Sabourdy C et al. Optimizing therapy of seizures in patients with renal or hepatic dysfunction. *Neurology* 2006; 67(Suppl 4): S28-S33
4. Porter RJ. *General Principles*, chap. 10. How to Use Antiepileptic Drugs. *Antiepileptic Drugs*, IV Ed. New York: Raven Press, 1995
5. Plaa GL, Willmore LJ. *General Principles*, chap.3. Toxicology. *Antiepileptic Drugs*, IV Ed. New York: Raven Press, 1995
6. Sgro C, Clinard F, Ouazir H et al. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study. *Hepatology* 2002; 36: 451-455
7. Kaplowitz N. Idiosyncratic drug hepatotoxicity. *Nature Reviews* 2005; 4: 489-499
8. Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. *N Engl J Med*, 2003; 349: 474-485
9. Jeavons PM. Hepatotoxicity of antiepileptic drugs. In: Oxley J, Janz D, Meinardi H et al. (eds): *Antiepileptic Therapy: Chronic Toxicity of Antiepileptic Drugs*. New-York: Raven Press, 1983
10. Mattson RH, Cramer JA, Collins JF et al. Comparison of Carbamazepine, Phenobarbital, Phenytoin, and Primidone in partial and secondarily generalized tonic-clonic seizures. *N Engl J Med* 1985; 313: 145-151
11. Coll. Group for Epidemiology of Epilepsy. Adverse reactions to antiepileptic drugs: A follow-up study of 355 patients with chronic antiepileptic drug treatment. *Epilepsia* 1988; 29: 787-793
12. Bureau C, Poirson H, Péron JM, Vinet JP. Hépatite aiguë à la Gabapentin. *Gastroenterol Clin Biol* 2003; 27: 1169-1170
13. Skopp G, Schmitt HP, Pedal I. Fulminantes Leberversagen unter Therapie mit Carbamazepin und Levetiracetam nach einer Anfallserie. *Archiv für Kriminologie* 2006; 217; 161-175
14. Foletti GB, Delisle M-C, Bachmann C. Reduction of plasma alanine aminotransferase during Vigabatrin treatment. *Epilepsia* 1995; 36: 804-809
15. Reynolds EH. Adverse Haematological Effects of Antiepileptic Drugs. *Antiepileptic Therapy: Chronic Toxicity of Antiepileptic Drugs*. New-York: Raven Press, 1983: 91-107
16. Handoko KB, Souverein PC, van Staa TP et al. Risk of aplastic anaemia in patients using antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2006; 47: 1232-1236
17. Pellock JM, Faught E, Leppik IE et al. Felbamate: Consensus of current clinical experience. *Epilepsy Res* 2006; 71: 89-101
18. Pellock JM, Wilder BJ, Deaton R et al. Acute pancreatitis coincident with Valproate use: A critical review. *Epilepsia* 2002; 43: 1421-1424
19. Nithya JC, Bavdekar SB, Kshirsagar NA. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: a review. *Expert Opin Drug Saf* 2005; 4: 571-581
20. Galindo PA, Borja J, Gómez E et al. Anticonvulsant drug hypersensitivity. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2002; 12: 299-304

21. Bohan KBH, Mansuri TF, Wilson NM. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: Implications for pharmaceutical care. *Pharmacotherapy* 2007; 27: 1425-1439
22. Glauser TA. Idiosyncratic reactions: New methods of identifying high-risk patients. *Epilepsia* 2000; 41(Suppl 8): S16-S29
23. Pellock JM, Morton LD. Treatment of epilepsy in the multiply handicapped. Mental retardation and developmental disabilities. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2000; 6: 309-323
24. Gélisse P, Crespel A, Genton P. Les médicaments de l'épilepsie. *Epilepsies* 2005; 17: 227-244
25. Glauser TA, Pippenger CE. Controversies in blood-level monitoring : Re-examining its role in the treatment of epilepsy. *Epilepsia* 2000; 41(Suppl 8): S6-S15
26. Beran CK. Value of therapeutic drug level monitoring and unbound (free) levels. *Seizure* 2008; Epub ahead of print
27. Johannessen SI. Can pharmacokinetic variability be controlled for the patient's benefit? *Ther Drug Monit* 2005; 27: 710-713
28. May TW, Rambeck B, Neb R, Jürgens U. Serum concentrations of Pregabalin in patients with epilepsy: the influence of dose, age, and comedication. *Ther Drug Monit* 2007; 29: 789-794
29. Gerstner T, Teich M, Bell N et al. Valproate-associated coagulopathies are frequent and variable in children. *Epilepsia* 2006; 47: 1136-1143
30. Adelman J, Freitag FG, Lainez M et al. Analysis of safety and tolerability data obtained from over 1'500 patients receiving Topiramate for migraine prevention in controlled trials. *Pain Med* 2008; 9: 175-185

*Correspondance à :*

**Dr Giovanni Battista Foletti**

Médecin-Directeur

Institution de Lavigny

CH 1175 Lavigny

Tél. 0041 21 821 46 46

Fax 0041 21 821 46 50

[gfoletti@ilavigny.ch](mailto:gfoletti@ilavigny.ch)

Béatrice Brunner, Ilan Oppenheim, Victoria Reed,  
and Hennric Jokeit,  
Swiss Epilepsy Centre, Zurich

## Summary

Antiepileptic drugs (AED) alter neuronal excitation levels and may result in neurocognitive changes. In recent years several new AEDs have been introduced which additionally are used to treat mood disorders, neuropathic pain, and migraine. Generally, very few controlled trials have systematically examined the neurocognitive side effects of AEDs. In particular, polytherapy with the newer AEDs is underinvestigated. In this paper we review the most relevant data on neurocognitive side effects of AEDs in current use in Switzerland for the long term treatment of epilepsies.

Epileptologie 2008; 25: 118 – 130

**Key words:** Cognition, side effects, antiepileptic drugs

## Neurokognitive Wirkungen von in Langzeittherapie häufig verwendeten Antiepileptika: eine Übersicht

Antiepileptika modulieren die neuronale Aktivität und können neurokognitive Prozesse beeinflussen. Zahlreiche neue Antiepileptika wurden in den letzten Jahren eingeführt. Einige dieser neuen, aber auch ältere Präparate werden zur Behandlung von affektiven Störungen, neuropathischem Schmerz und neuerdings zur Migräneprophylaxe eingesetzt. Vor dem Hintergrund der hohen Prävalenz von Epilepsie und auch nicht-epileptologischen Indikationen von Antiepileptika muss man konstatieren, dass nur wenige Studien zu möglichen neurokognitiven Effekten den Standards evidenzbasierter Medizin genügen. Insbesondere fehlen Studien zur Polytherapie mit neuen Antiepileptika. Dieser Artikel gibt eine aktuelle Übersicht zu neurokognitiven Effekten von Antiepileptika, die zur Langzeittherapie der Epilepsie in der Schweiz eingesetzt werden.

**Schlüsselwörter:** Kognition, Nebenwirkungen, Antiepileptika

## Aperçu des effets neurocognitifs d'antiépileptiques fréquemment utilisés dans les traitements épileptiques au long cours

Les antiépileptiques modulent l'activité neuronale et peuvent influencer des processus neurocognitifs. De-

puis quelques années, les introductions de nouveaux antiépileptiques se succèdent à intervalles rapprochés. Certains de ces nouveaux produits, ainsi que d'autres déjà plus anciens, sont utilisés pour le traitement de troubles affectifs, de douleurs neuropathiques, et plus récemment aussi dans la prophylaxie de la migraine. Compte tenu de la forte prévalence d'indications des antiépileptiques dans le traitement de l'épilepsie ainsi que non-épileptologiques, force est de constater que très peu d'études seulement sur les effets neurocognitifs potentiels suffisent aux normes d'une médecine basée sur l'évidence. Il manque en particulier des études sur la polythérapie au moyen des nouveaux antiépileptiques. Le présent article fait un tour d'horizon des effets neurocognitifs d'antiépileptiques utilisés en Suisse pour le traitement au long cours de l'épilepsie.

**Mots clés :** cognition, effets secondaires, anti-épileptiques

## 1. Introduction

Cognitive impairment as a secondary consequence of epilepsy is a common occurrence [1]. In general, cognitive impairment in epilepsy results from a variety of interacting factors, namely aetiology, age of onset, type of epilepsy, type of seizures, seizure frequency, seizure duration, seizure severity, duration of epilepsy, and cognitive side effects of antiepileptic drugs (AED) [2]. Although the usefulness of AED therapy for seizure control is undisputed, there is evidence that several AEDs may contribute to or aggravate cognitive problems in some patients. Deficits in both global mental functions, such as consciousness, energy, and drive, and specific cognitive functions, such as attention, memory, and language may be more debilitating than the seizures themselves in certain patients and circumstances.

Because of the growing number of competing AEDs consideration of not only their efficacy and tolerability but of their cognitive side effects has become increasingly essential when selecting AEDs and in optimising compliance in long term treatment. To reduce adverse effects and to prescribe the most favourable AED to a patient, the prescriber requires a profound knowledge about the side effects of an increasing number of available AEDs. In addition, since AEDs are also used in the treatment of various other disorders such as neuropathic pain, mood disorders, and recently, migraine, the issues of neurocognitive AED effects have to be recog-

# LYRICA® bei Epilepsie: Die Zusatztherapie mit besonderem Profil



- Starke Wirksamkeit<sup>1</sup>
- Verbesserung der Schlafqualität<sup>2</sup>
- Anxiolytische Wirkung<sup>3</sup>
- Keine pharmakokinetischen Interaktionen<sup>4</sup>



**Referenzen:** 1 French JA, Kugler AR, Robbins JL et al: Dose-response trial of pregabalin adjunctive therapy in patients with partial seizures. Neurology 2003; 60(10): 1631-1637. 2 de Haas et al: Exploratory Polysomnographic Evaluation of Pregabalin on Sleep Disturbance in Patients with Epilepsy. J Clin Sleep Med. 2007; 3(5): 473-8. 3 Bumb A, Meyer K: Psychiatrische Störungen und Antiepileptika aus epileptologischer Sicht. Epileptologie 2008; 25: 10-18. 4 Arzneimittel Kompendium der Schweiz

## Gekürzte Fachinformation Lyrica® (Pregabalin)

**Indikation:** Periphere und zentrale neuropathische Schmerzen. Epilepsie: Zur Zusatztherapie von partiellen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Patienten, die auf andere Antiepileptika ungenügend ansprechen. **Dosierung:** Anfangsdosis: 150 mg verabreicht in 2 oder 3 Einzeldosen. Maximale Erhaltungsdosis: 600 mg in 2 oder 3 Einzeldosen. Dosisreduktion bei eingeschränkter Nierenfunktion. **Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit gegenüber einem der Inhaltsstoffe. **Vorsichtsmassnahmen:** Leber- und schwere Nierenfunktionsstörungen, Herzinsuffizienz, Sturzgefahr bei älteren Patienten (Benommenheit, Schläfrigkeit), Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel, Glucose-Galactose-Malabsorption. Nach dem Absetzen einer Therapie können Entzugsymptome auftreten (Schlafstörungen, Kopfschmerzen u.a.), Schwangerschaft, Stillzeit. **Interaktionen:** Es ist unwahrscheinlich, dass Pregabalin pharmakokinetischen Wechselwirkungen unterliegt, es kann aber die Wirkung von Oxycodon, Lorazepam und Ethanol verstärken. Die gleichzeitige Anwendung von ZNS-dämpfenden Arzneimitteln kann zu respiratorischer Insuffizienz oder Koma führen. **Häufigste unerwünschte Wirkungen:** Benommenheit, Schläfrigkeit. **Packungen:** Kapseln 25 mg: 14; 50 mg: 84; 75 mg: 14 und 56; 100 mg: 84; 150 mg: 56 und 168; 200 mg: 84; 300 mg: 56 und 168. Verkaufskategorie B. **Zulassungsinhaberin:** Pfizer AG, Zürich. Weitere Angaben siehe Arzneimittel-Kompendium der Schweiz. LPD 16JUL07

66640-226-JUL08



# Lamotrin-Mepha®

Lamotrigin

Für Mono- und Kombinationstherapie  
der Epilepsie

kassenzulässig

bis zu **39%**  
günstiger als das Original<sup>1</sup>



Tabletten  
zu 5, 25  
und 50 mg



Tabletten  
zu 100 und  
200 mg



Geschmack  
«Schwarze  
Johannisbeere»

2408

**Lamotrin-Mepha® Z:** Wirkstoff: Lamotriginum. **I:** Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren: Mono- oder Kombinationstherapie der partiellen Epilepsie mit oder ohne sekundär generalisierte tonisch-klonischen Anfällen sowie primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen. Kinder ab 17kg bis 40kg KG: Zusatztherapie zur Behandlung einer partiellen Epilepsie mit oder ohne sekundär generalisierte tonisch-klonischen Anfällen sowie primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen. **D:** Monotherapie: Initial 25mg 1 x tägl. über 2 Wo, dann 50mg 1 x tägl. für 2 Wo, schrittweise Dosiserhöhung um 50–100mg. Erhaltungsdosis 100–200mg/Tag in 1–2 Dosen. Add-on Therapie: in Abhängigkeit von den jeweiligen Kombinationspartnern siehe Arzneimittelkompendium der Schweiz. **K1:** Überempfindlichkeit gegenüber Lamotrigin, schwere Niereninsuffizienz. **V:** Gefahr von unerwünschten Hautreaktionen. Die empfohlene Initialdosis sollte nicht überschritten und die vorgeschriebene langsame Dosisteigerung eingehalten werden. Patienten, bei denen es zum Auftreten eines Hautausschlages kommt, sollten umgehend untersucht werden. Lamotrin-Mepha® muss sofort abgesetzt werden, es sei denn, die Hautreaktion steht in keinem Zusammenhang mit der Medikation. Plötzliches Absetzen kann Rebound-Anfälle auslösen. Schwangerschaft, Stillzeit. **UW:** Hautexanthen, Diplopie, Sehtrübung, Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Tremor, Kopfschmerz, Schwindelgefühl, Nystagmus, Übelkeit, gastrointestinale Beschwerden, Erbrechen, Reizbarkeit/Aggression, Verwirrtheit, Müdigkeit. Weitere seltenerne unerwünschte Wirkungen siehe Arzneimittelkompendium der Schweiz. **IA:** Phenytoin, Phenobarbital, Carbamazepin, Primidon und Valproat beeinflussen die Eliminationshalbwertszeit von Lamotrigin. **Liste:** B. Für weiterführende Informationen siehe Arzneimittel-Kompendium der Schweiz. Zusätzliche Informationen über Lamotrin-Mepha® erhalten Sie über unseren Literatur-Service: medizinschweiz@mepha.ch

Mepha Pharma AG, CH-4147 Aesch/BL, Tel. 061 705 43 43, Fax 061 705 43 85, www.mepha.ch

1 BAG, SL, 1.6.2008

Die mit dem Regenbogen

**mepha** 

## Abbreviations

AED	= Antiepileptic drug
CalCAP	= California Computerized Assessment Package
CBZ	= Carbamazepine
CLZ	= Clozapine
COWAT	= Controlled Oral Word Association Test
CRT	= Choice Reaction Time
FL	= Fluency
GABA	= Gamma-aminobutyric acid
GBP	= Gabapentin
IQ	= General intelligence
HLS	= High-level Speed
IR	= Interference Resistance
LEV	= Levetiracetam
LLS	= Low-level Speed
LPS	= Leistungsprüfsystem
LTG	= Lamotrigine
LTM	= Long-term Memory
OXC	= Oxcarbazepine
PB	= Phenobarbital
PGB	= Pregabalin
PHT	= Phenytoin
PIQ	= Performance Intelligence Quotient
PRM	= Primidone
QOLIE	= Quality of life in epilepsy
RT	= Reaction time
TMT	= Trail Making Test
TPM	= Topiramate
VIQ	= Verbal Intelligence Quotient
VPA	= Valproate
WCST	= Wisconsin Card Sorting Test
WISC-R	= Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised
WM	= Working Memory
ZNS	= Zonisamide

nised beyond the boundaries of epileptology. The aim of this review is to provide the reader an update of recent research about the cognitive side effects found in the most frequently used AEDs in long term treatment.

## 2. Methods

Potentially relevant studies were identified via a Medline database search and epilepsy journals. The inclusion criteria were available full text articles in English published after 1985. Furthermore, we followed an evidence-based approach meaning that only randomised clinical trials or placebo-controlled studies with psychometrically assessed cognitive functions were selected.

Recent statistics from the retail market provided by IMS Health GmbH show that lamotrigine (LTG), valpro-

ate (VPA), and carbamazepine (CBZ) are the most frequently used AEDs in Switzerland for long term treatment of epilepsies followed by levetiracetam (LEV), oxcarbazepine (OXC), topiramate (TPM), and gabapentine (GBP). Pregabalin (PGB), phenytoin (PHT), phenobarbital (PB), primidone (PRM), and zonisamide (ZNS) are less frequently prescribed. Medications in this review are presented in alphabetical order, IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry) nomenclature is enclosed in parentheses. For each AED trade name in Switzerland and indication as described in Documed (Documed AG, Basel 2005), mechanisms of action, absolute and relative side effects on cognition, relative effects compared with other AEDs, and dose effects on cognition are listed. If existent, placebo-controlled, randomised, double-blind studies investigating absolute side effects of an AED are presented in more detail in a table whereas clinical trials are described in the text. In the case of several clinical trials investigating the same drug, current representative studies have been selected for citation.

The main challenge for anyone wishing to systematise data from different studies on neurocognitive AED effects is the use of a plethora of neuropsychological tests. To integrate and systematise results from different studies, we assigned the various psychometric measures used by the different investigations to five cognitive domains, two frequently used tasks, and general intelligence which lead to the following seven categories:

1. *Low Level Speed (LLS)*: speed tasks that do not require cognitive decisions (e.g. finger tapping)
2. *High Level Speed (HLS)*: speed tasks that require cognitive decisions (e.g. choice reaction time, digit cancellation etc.)
3. *Working Memory (WM)*: classical working memory tasks (e.g. digit span backwards) and short-term memory (e.g. immediate recall)
4. *Long-term Memory (LTM)*: verbal and nonverbal memory tasks with delayed recall
5. *Verbal Fluency (FL)*: generative tasks that require divergent thinking and are considered to be measures of executive functions (e.g. letter fluency, Controlled Oral Word Association Test (COWAT))
6. *Interference Resistance (IR)*: a measure of attentional resistance against interfering stimuli (Stroop Test)
7. *General Intelligence (IQ)*: tests providing a measure of intelligence (e.g. Raven's Matrices, Wechsler Intelligence Scale).

### 3. Side Effects of Antiepileptic Drugs

#### 3.1 Carbamazepine [(Z)-5H-dibenzo[b,f]azepine-5-carboxamide]

**Indication:** CBZ is available as Carsol®, Neurotop® retard, Tegretol®, and Timonil®/- retard. It is indicated for use as an anticonvulsant drug, in the treatment of pain associated with true trigeminal neuralgia, and in the treatment of mania, bipolar disorders, and in alcohol withdrawal syndrome. In epilepsy, CBZ can be prescribed to children and adults and may be used alone or with other anticonvulsants.

**Mechanism of action:** The main action of CBZ is inhibition of voltage-activated sodium channels and, consequently, inhibition of action potentials and excitatory neurotransmission. Therefore, high-frequency, repeti-

tive neuronal firing is limited [3].

**Absolute effects:** A randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal study with 93 adults with epilepsy found a significant improvement after 7 months in different speed-related measures in the discontinuation group but not in the non-discontinuation group (**table 1**) [4]. Notably, in two withdrawal studies with children (N=25) and adults with epilepsy (N=18) respectively, no main effect of CBZ on cognitive functioning was found [5, 6]. However, in three clinical trials a total of 75 healthy subjects were treated over 5 to 10 weeks with CBZ. After medication, a decline in some HLS tasks and in verbal short term memory was reported. Results on LLS, LTM, and IR were contradictory [7-9]. In summary, there is some evidence that CBZ influences processing speed for low and high level tasks and verbal short term and working memory. For LTM and IR the results are contradictory and IQ does not seem to be in-

**Table 1:** Overview of studies. For details refer to the text. Only randomised, double-blind and placebo-controlled

AED	Study	Design	Subjects	Mean dose [mg/day]
<b>CBZ</b>	Hessen et al., 2007	Withdrawal	93 EA	n.a.
<b>GPB</b>	Salinsky et al., 2005	Parallel group	24 HA	3600
<b>LTG</b>	Zoccali et al., 2007	Parallel group Add-on (CLZ)	51 PA	200
	Aldenkamp et al., 2002	Parallel group	20 HA	50
	Smith et al., 1993	Crossover Add-on (various)	62 EA	400
<b>LEV</b>	Zhou et al., 2008	Parallel group Add-on (various) Not blinded	24 EA	3000
<b>PGB</b>	Hindmarch et al., 2005	Crossover	23 HA	150
<b>TPM</b>	Salinsky et al., 2005	Parallel group	23 HA	330
<b>VPA</b>	Hessen et al., 2006	Withdrawal	33 EA	n.a.
	Aldenkamp et al., 2002	Parallel group	20 HA	900
	Thompson et al., 1981	Crossover	10 HA	1000

Subjects: number of participants; E=epilepsy, P=psychiatric; O=other, H=healthy; A=adult, E=elderly; C=children

fluenced by CBZ.

**Relative effects:** In studies with healthy subjects, the CBZ group performed worse than the GBP, LEV, and OXC groups in several tasks with a speed component [7, 8, 10]. Depending on the study, the medication phase lasted 8 days to 5 weeks. Additionally, Meador et al. found worse performance in WM, LTM, and IR in the CBZ as compared to the GBP group [8]. Comparing CBZ to PHT in healthy volunteers and patients with epilepsy, respectively, treatment with PHT turned out to have a more disadvantageous impact on LLS and HLS than CBZ treatment [11, 12]. Gillham et al. found an impairment, although at a low level of significance, in HLS in patients with epilepsy taking CBZ compared to those taking VPA [13]. In other neuropsychological functions such as WM, LTM, and IQ, CBZ seemed to exhibit the same profile as GBP, PHT, PB, OXC, and VPA [6, 7, 14, 15]. Compared to LTG, the side effect profile of CBZ is unfa-

vourable. Meador et al. conducted a double-blind, randomised crossover study with 25 healthy volunteers. After 10 weeks of medication with either medication subjects showed worse performance after CBZ in some speed relevant tasks, in verbal short term memory, and in verbal LTM [9]. Kang et al. compared the cognitive effects of CBZ with TPM in 88 children with epilepsy and reported significantly better results for the CBZ group in two subtests (arithmetic and the maze) of the Korean version of the Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised (WISC-R). Unfortunately, the test battery used consisted only of the WISC-R and the Bender Gestalt Test [16]. An analysis with pooled data from two randomised studies comparing cognitive effects of TGB and CBZ in adults with epilepsy revealed no significant differences between the TGB and CBZ group in LLS, HLS, WM, LTM, FL, IR, or IQ [17]. Dodrill et al. conducted a randomised, double-blind clinical trial comparing CBZ

studies are listed in this table. Studies that do not fulfil the criteria are described in the text.

Duration of treatment	Altered cognitive functions	Unchanged cognitive functions
12 months	HLS (-)	LLS, HLS
12 weeks	---	LLS, HLS, LTM, FL, IR, IQ
24 weeks	FL (semantic) (+)	FL (phonemic), IR
12 days	LLS (auditory RT) (+)	LLS (visual RT), HLS , WM
18 weeks	---	HLS, IR
16 weeks	HLS (WCST) (+), LTM (+)	HLS , WM, LTM, FL, IR, IQ
3 days	---	HLS, WM
12 weeks	HLS (digit symbol, Stroop words) (-) LTM (story recall delayed), WM (-) FL (-)	LLS, HLS (digit cancellation, divided attention task) LTM (selective reminding test) IR, IQ
12 months	HLS (CalCAP: response reversal word, form discrimination) (-)	LLS, HLS (CalCAP: CRT, sequential RT, language discrimination, degraded words distract)
12 days	LLS (visual RT) (-)	LLS (auditory RT), HLS,
2 weeks	HLS (decision making for colour or category) (-)	WM LLS, HLS (visual scanning, perceptual speed), WM, LTM, IR

and TGB as add-on therapy on PHT in 124 adults with epilepsy. After 16 weeks of treatment, the TGB group performed significantly better in a HLS task and FL than the CBZ group [18].

**Dose effects:** A randomised, placebo-controlled, double-blind cross-over study with 10 elderly patients with epilepsy failed to find dose related effects of CBZ on LLS, HLS, WM or IQ [19].

### 3.2 Gabapentin [2-[1-(aminomethyl)cyclohexyl]acetic acid]

**Indication (Neurontin):** The agent GBP is contained in Gabapentin®, Gabapentin-Mepha®, Gabapentin Sandoz® and Neurontin®. It is indicated in epilepsy as a monotherapy in patients older than 12 years with focal seizures with or without secondary generalization. GBP can be prescribed as add-on therapy to children older than 3 years with focal seizures. Additionally, GBP is used in the treatment of neuropathic pain in diabetic neuropathy or postherpetic neuralgia in adults.

**Mechanism of action:** Despite having a very similar structure to GABA (Gamma-aminobutyric acid), GBP does not bind on GABA receptors directly but rather enhances the GABA system indirectly via potentiation of GABA release and inhibition of GABA transaminase. There are also demonstrated effects on both sodium and calcium ion channels and inhibition of glutamatergic release [20].

**Absolute effects:** GBP is considered to be a drug with a mild cognitive profile. This has been found in multiple studies using both patients with epilepsy and healthy volunteers. In a large double-blind multicenter study conducted by Dodrill et al., 201 patients suffering from complex partial seizures were tested on all main neuropsychological functions before and again 26 weeks after receiving GBP as monotherapy. They found no overall changes in all main tasks of cognitive functioning (HLS, LLS, WM, LTM, FL, IR, and IQ) [21]. Salinsky and colleagues conducted two studies that included a total of 28 healthy subjects taking a relatively high dose of 3600mg GBP. Again, neuropsychological scores collected 12 weeks after initiation revealed no impairments in all 7 categories tested (**table 1**) [15, 22].

While a number of studies found no impairments in tests measuring psychomotor speed or immediate or delayed recall [15, 21, 23], Meador et al. found both slower reaction times (HLS) and impaired recall scores (LTM) in 35 healthy subjects after 5 weeks of administration of GBP [8]. This conflicting data is also seen in IR. In a study by Mortimore et al., 15 patients with epilepsy showed worse performance, but in many other studies, performance in the Stroop test was not affected by GBP [23, 24].

**Relative effects:** When compared with CBZ, studies almost uniformly report better results for GBP. In three randomised, double-blind studies including one with a

crossover design, 73 healthy subjects who received GBP scored better in the majority of neuropsychological tests, including LLS, HLS, WM, LTM, FL, and IR [7, 8, 15]. Two randomised studies used TPM as a comparison drug and both observed a favourable profile for GBP. Salinsky et al. tested 39 healthy subjects after 12 weeks of treatment and found scores of HLS, LTM, and FL to be better in the GBP group. Similar results have come from Martin et al., finding better outcomes for HLS and LTM when treated with GPB [22, 25].

Taken together, there is a wealth of reliable data suggesting a very mild cognitive profile for GPB and predominance of GPB over CBZ and TPM in LLS, HLS, WM, LTM, FL, and IR.

**Dose effect:** Two studies focussed on possible correlations of drug concentration level and performance. Mortimore et al. found that, although not significant, LTM performance positively correlated with serum levels in a delayed recall test [24]. On the other hand, Salinsky et al. found no effects of dose-dependency with a relatively high dose of 3600 mg [15], and Leach et al. used an increasing dosage interval design every 4th week and found no correlation whatsoever [23].

### 3.3 Lamotrigine [6-(2,3-dichlorophenyl)-1,2,4-triazine-3,5-diamine]

**Indication (Lamictal):** There are five different drugs with LTG as an agent: Lamictal®, Lamotrigin Desitin®, Lamotrigin Helvepharm, Lamotrigin Sandoz, and Lamotrin-Mepha®. LTG is indicated in epilepsy as mono- or add-on therapy in patients older than 12 years for the treatment of partial epilepsy with or without secondary generalised tonic-clonic seizures. As add-on therapy LTG is indicated in children aged 2-12 years with partial epilepsy. It is not recommended as initial monotherapy in children. Moreover, LTG serves in the prevention of depressive episodes in bipolar disorders in adults.

**Mechanism of action:** LTG inhibits voltage-gated sodium channels, with pronounced preference for channels in rapidly firing neurons. LTG also inhibits voltage-operated calcium channels, resulting in reduced glutamate release, thus preventing neuronal activity. In addition, LTG shows double the potency in inhibiting glutamate release than inhibiting GABA release [26].

**Absolute effects:** There are many studies with both patients and healthy volunteers that uniformly indicate a good cognitive profile for LTG. Placebo-controlled crossover studies found little or no difference in performance under LTG as compared to the non-drug condition (**table 1**) [27, 28].

In a recent study, Zoccali et al. administered LTG to psychiatric patients as an add-on to Clozapine (CLZ) and they showed better scores in FL compared to the placebo treated group (**table 1**) [29]. In an add-on study by Placidi et al., performance of 13 patients with epilepsy

showed no difference 3 months after initiation of treatment with LTG in HLS, WM, or LTM [30]. In two crossover studies with a total of 71 healthy adults, Meador et al. found that only 26 of 40 variables favoured the non-drug group. More importantly, subjects scored better in 10% of the tests when treated with LTG. These included psychomotor speed (reading) and FL [9, 31]. Also Aldenkamp et al. found faster LLS scores in 20 healthy subjects. However, this was seen only in the auditory but not in the visual reaction time task (**table 1**) [32]. Smith et al. investigated 62 adults with epilepsy and found no differences in scores of HLS (choice-reaction and digit cancellation) or IR (**table 1**) [27]. Depending on the specific test that was conducted to measure HLS, studies show conflicting results [28, 31, 32]. The same holds true for memory-related tasks (LTM) [28, 32], or IR [29].

In summary, these discrepancies suggest that LTG has a very subtle effect on cognition which is likely to be counterbalanced by interindividual compensatory mechanisms, thus suggesting that LTG has a mild or even absent impact on cognition.

**Relative effects:** Compared to other AEDs, LTG shows a clearly favourable profile in the majority of the cognitive tasks studied. In three crossover studies with a total of 109 healthy subjects who took LTG better performance was reported in the majority of the neuropsychological tests (LLS, HLS, WM, LTM, FL, IR) when compared to TPM [31, 33] or CBZ [9]. In comparison to TPM, healthy subjects receiving LTG were faster and more precise in tests measuring high level psychomotor functions [32, 34]. In a double-blind multicenter study 124 patients with epilepsy randomly received either LTG or TPM as an add-on medication. Scores on retests 16 weeks after initiation favoured LTG over TPM in LLS, HLS, LTM and IR [35].

### 3.4 Levetiracetam [(2S)-2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)butanamide]

**Indication:** The substance LEV is contained in the drug Keppra®. It is an anticonvulsant prescribed as mono- or add-on therapy in partial seizures with or without secondary generalisation and as add-on therapy in juvenile myoclonic epilepsy. Depending on the type of epilepsy, Keppra® can be used in children older than 4 years and adults.

**Mechanism of action:** The mechanism of action of LEV is not completely understood, but it is suggested that it is essential in the control of exocytosis and may prevent the exocytosis of glutamate. LEV may also influence GABAergic activity by increasing chloride currents [3].

**Absolute effects:** An add-on study with systematic data collection of 24 adults with epilepsy showed an improvement in the Wisconsin Card Sorting Test (WCST) and in verbal LTM functions after a 12 week period at the maximum LEV dose (1500mg/day) compared to placebo.

The authors could not find any difference between the LEV group and the placebo group in HLS, WM, visual LTM, FL, or IR (**table 1**) [36]. Apart from this study, only a few studies have investigated the cognitive side effects of LEV and little information exists as to the effects of LEV on cognition. In three clinical trials with patients suffering from epilepsy, no difference in any cognitive function after medication with LEV was reported [37-39]. One clinical trial with 28 healthy subjects found a decline in HLS after 4 weeks of medication with LEV (2000mg/day) [40]. To summarise, improved or stable performance has been shown for LEV in a number of studies with patients suffering from epilepsy. A decline in HLS was reported by one clinical trial with healthy subjects.

**Relative effects:** Compared to other AEDs, the side effect profile of LEV is very favourable. In an unblinded study without randomisation, Gomer et al. compared LEV to TPM in 51 adults with epilepsy and found better results for LEV in HLS, FL, and verbal and spatial short term memory [38]. Mecarelli et al. reported that healthy adults on OXC and LEV showed the same performance in LLS and IR, whereas CBZ resulted in worse performance in some speed relevant tasks and failed to show, as seen with LEV and OXC, an improvement in IR [10]. In another study with healthy adults, the CBZ group showed worse performance in HLS, than the LEV group [40]. In a clinical trial, the short term impact of LEV and PGB on cognition was examined in 20 adult patients with medically refractory partial epilepsy before and shortly after add-on titration. Patients were not randomly assigned to the treatment arms. All measured functions, such as HLS, WM, LTM, FL, and IQ, revealed no significant differences between the two drugs. Tendencies in favour of LEV were found in visual short term memory and verbal LTM [37].

### 3.5 Oxcarbazepine [10,11-Dihydro-10-oxo-5 H -dibenzo(b,f)azepine-5-carboxamide]

**Indication:** Trileptal®, the drug with OXC as the active pharmaceutical ingredient, is indicated in partial seizures with or without secondary generalised tonic clonic seizures and in generalised tonic clonic seizures. OXC can be prescribed to children older than 1 month and adults and can be taken as mono- or combination therapy.

**Mechanism of action:** OXC is a non-toxic derivative of CBZ. Nevertheless, its biotransformation pattern is different. OXC has demonstrable effects on neuronal ion channels [41]. The main action is inhibition of voltage-activated sodium channels and, consequently, inhibition of action potentials and excitatory neurotransmission [3].

**Absolute effects:** There is a lack of systematic research with placebo-controlled studies on the cognitive side effects of OXC. In a clinical trial with 70 chil-

dren with benign childhood epilepsy, Tzitiridou et al. found a slight improvement in full-scale and performance IQ (PIQ), due to improvement in three subtests, after 18 months of medication with OXC and no difference in verbal IQ (VIQ) [42]. Consistent with these results, Donati et al. investigated the cognitive effects of OXC in 47 children with a history of at least two unprovoked partial seizures and reported a trend toward improvement in a computerised visual searching task and in the Raven's Matrices after 6 months of medication [14]. However, in a study with 14 healthy subjects after 12 weeks of medication, a decline in WM and IR was reported along with unclear results in LLS and HLS and no difference in LTM and IQ [43]. In summary, treatment with OXC seems to have a positive effect on non verbal intelligence and on some components of HLS in children with epilepsy. Treatment using OXC in healthy subjects appeared to have adverse effects on WM and IR and no effects on LTM and IQ.

*Relative effects:* Comparing the cognitive side effects of OXC to CBZ and VPA in children with epilepsy, all three drugs seem to have similar effects on LLS, HLS, WM, LTM and nonverbal IQ [14, 43]. However in healthy subjects, CBZ showed more unfavourable effects on LLS and IR than OXC, whereas LEV did not differ from OXC in these two functions [10]. Furthermore, two clinical trials found no differences in LLS, HLS, WM, LTM, and IR with PHT or OXC in healthy subjects and patients with epilepsy, respectively [43, 44].

### 3.6 Phenobarbital [5-ethyl-5-phenylpyrimidine-2,4,6(1H,3H,5H)-trione]

*Indication:* Phenobarbital is available as Aphenylbarbit, Luminal, and Phenobarbital 50 Hänseler. It is indicated in epilepsy, in states of agitation, febrile convulsions, and as an adjunct in the treatment of withdrawal symptoms. PB is administered to adults; treatment with PB is not recommended for children.

*Mechanism of action:* PB and other barbiturates exert their antiepileptic effect primarily by enhancing the activation of GABA receptors. They increase the mean channel open duration without affecting open frequency or conductance [45]. This process results in an increased chloride influx and hyperpolarises the postsynaptic neuronal cell membrane, hence impeding the transmission of epileptic activity.

*Absolute effects:* There is no current systematic research with placebo-controlled studies regarding the cognitive side effects of PB. Clinical studies show conflicting results. PIQ in children with epilepsy seems to improve after withdrawal of PB [46, 47]. In addition, some evidence exists for an improvement in HLS and mental flexibility (cancellation test, Trail Making Test (TMT)) following discontinuation of PB [5, 46]. Due to the paucity of research on the cognitive side effects of PB a final conclusion can not be reached at this point.

*Relative effects:* One study with 59 healthy subjects taking PB showed impairments in HLS compared to those taking VPA and PHT. In other cognitive functions, such as LLS, WM, LTM, and IR, there were no differences found between the 3 treatments [48]. In a randomised clinical trial and a clinical withdrawal study investigating 73 and 70 children with epilepsy treated respectively with CBZ, PB or VPA, Chen et al. found no differences in VIQ, PIQ or FSIQ between the three groups [6, 49].

*Dose effect:* In a cross-sectional retrospective study conducted by Jokeit et al., patients with epilepsy with high PB serum levels (38.4 mg/l) performed worse in verbal and non verbal LTM tasks than patients with lower serum levels (18.7 mg/l) [50].

### 3.7 Phenytoin [5,5-diphenylimidazolidine-2,4-dione]

*Indication:* Phenytoin is an agent in the following drugs: Phenytoin tablets / injection and Phenytoin-Gerot. It is indicated in focal, generalised and generalised tonic-clonic seizures, simple (Jackson-seizures) and complex focal seizures (temporal lobe), in psychomotor seizures, in the prophylaxis and treatment of seizures in traumatic brain injury and in Trigeminus-neuralgia. PHT is not effective in absence status epilepticus or in the prophylaxis and therapy of febrile seizures.

*Mechanism of action:* PHT blocks voltage-gated sodium channels, therefore limiting repetitive neuronal firing of action potentials. A problem that is especially worthy of consideration is the nonlinear kinetics of PHT, meaning that beyond a certain point, a small increase in dosage may lead to a dramatic increase in serum level. In addition, PHT is tightly protein bound and acts as a CYP-450 inducer, which makes it a special candidate for drug interactions [51].

*Absolute effects:* There is a large body of evidence from numerous studies showing that PHT negatively affects psychomotor speed. In a study conducted by Salinsky et al., 12 healthy volunteers showed slower reaction times 12 weeks after PHT treatment in LLS and HLS (visual and auditory reaction time, and finger tapping) [43]. However, there are some studies suggesting improvement after discontinuation of PHT. Studies testing seizure-free patients with epilepsy in a follow-up design after up to two years found minimal decline in LLS and HLS which were reversible after complete drug withdrawal [52-54]. Duncan et al. observed improved scores in LLS (finger tapping) and HLS (letter cancellation task) after complete PHT withdrawal [55]. Meador et al. administered 59 healthy adults PHT and found impaired performances in HLS, LTM (verbal), IR. However, LLS, WM, and LTM (visual) remained unaffected [48]. In an add-on study with 39 patients suffering from allergies or pulmonary or rheumatologic illnesses, Brown et al. tested declarative memory one week after administration and found no significant impairments [56].

**Relative effects:** In a randomised crossover study by Meador et al., healthy subjects treated with PHT performed better than those treated with VPA in HLS and IR [48]. Regarding memory, patients taking PHT were found to perform worse compared to patients taking VPA [13]. However, these findings have not been replicated in long-term designs. In a follow-up study, Craig et al. retested elderly patients one year after initiation of treatment and found that cognitive differences in LLS, HLS, and WM between PHT and VPA were minimal [57]. Thirty patients receiving either PHT or VPA after undergoing craniotomy who were tested up to 12 months after treatment initiation showed no differences in performance in HLS, WM, LTM, and FL [58]. Aikiä et al. found no differences in HLS or memory between 29 patients that were treated for one year either with PHT or OXC [44]. The absence of any advantage between these two drugs was replicated by Salinsky et al. who retested 26 patients 12 weeks after treatment using a battery of tests including LLS, HLS, WM, LTM, and IR [43].

PHT was found to have a stronger negative impact on psychomotor speed compared to CBZ. Reduced reaction times in LLS and HLS were found in 25 patients on PHT monotherapy in contrast to CBZ monotherapy [11]. In the Multicenter Holmfid Study, performance of children with epilepsy was slower on PHT compared to CBZ. Even after drug withdrawal, the children in the PHT group still showed reduced HLS scores in a binary choice reaction time task [59]. Newly diagnosed patients with epilepsy who were treated with PHT performed worse in HLS and LTM compared to both CBZ treated patients and a non-treated control group [60].

**Dose effect:** In the same study mentioned above, Pulliainen et al. found that visual psychomotor speed was more affected in patients with high PHT serum levels [60]. In one retrospective study with patients suffering from temporal lobe epilepsy, Jokeit et al. observed that memory-related impairments (visual and auditory WM and LTM) correlated with PHT serum level concentration. In a group of 34 patients, retention of new material was impaired only when patients showed initial high doses of AED [50].

Dodrill and colleagues reanalysed patients' scores obtained in cognitive tasks with measures of psychomotor speed serving as covariates. Initially, test results favoured the low serum concentration group over the high level group, meaning that only patients with a high initial drug concentration showed impairments on LLS, HLS, and WM. However, after motor speed (finger tapping) was factored out, all previous significant differences disappeared, leading the authors to conclude that PHT monotherapy did not have any negative impact on cognition independent of psychomotor slowing [61, 62].

### 3.8.Pregabalin [(S)-3-(aminomethyl)-5-methylhexanoic acid]

**Indication:** The trade name of Pregablin is Lyrica®. It is indicated in the treatment of peripheral and central neuropathic pain in adults and as add-on therapy in partial seizures with or without secondary generalisation in adult patients with epilepsy.

**Mechanism of action:** PGB is structurally related to the antiepileptic drug GBP. The site of action is an auxiliary subunit of voltage-gated calcium channels. PGB subtly reduces the synaptic release of several neurotransmitters and it reduces neuronal excitability and seizures [63].

**Absolute side effects:** In a placebo-controlled study, 23 healthy subjects showed no significant differences in a series of tasks that measured HLS and WM. It is noteworthy, however, that tests were conducted three times on three consecutive days after the drug had been administered (day 1, 2, and 3), making it impossible to rule out possible practice effects. Moreover, the authors used a subtherapeutic dosage of 150 mg/d (**table 1**) [64].

In a clinical trial, the short-term impact of PGB on cognition was examined in 10 adult patients with medically refractory partial epilepsy before and one week after add-on titration. After medication with PGB, patients manifested impairments in LTM of verbal and visual information, but no difference was found in HLS, WM, or FL [37].

**Relative side effects:** In the same study mentioned above, cognitive side effects of LEV and PGB were compared in a total of 20 patients with epilepsy. Although patients receiving LEV reported fewer subjective adverse effects, the neuropsychological profile revealed no significant differences but only tendencies in LTM (verbal) and WM (visual), both in favour of the LEV group. However, as the authors mention, the relatively small sample size of 10 patients per group, as well as the short interval of one week, prevent the results from being very conclusive. Notably, when results were compared to the baseline within-group, the PGB group show impaired episodic LTM in delayed recall, which might explain the between-group advantage of LEV (see above) [37].

### 3.9 Primidone [5-ethyl-5-phenyl-hexahydropyrimidine-4,6-dione]

**Indication:** Mysoline®, the drug with PRM as its agent, is indicated in the treatment of Grand Mal, psychomotor epilepsies, focal seizures, Petit Mal, and myoclonic and akinetic seizures. Additionally, PRM can be prescribed for essential tremor.

**Mechanism of action:** The mechanism of PRM's antiepileptic action is still not completely known. PRM per se has anticonvulsant activity due to its two metabo-

lites, phenobarbital and phenylethylmalonamide. It is believed to work via interactions with voltage-gated sodium channels which inhibit high-frequency repetitive firing of action potentials [65].

**Side effects:** There are no recent studies published about cognitive side effects of PRM. Neurocognitive side effects resemble those of phenobarbital.

### 3.10 Topiramate [2,3:4,5-Bis-O-(1-methylethylidene)-beta-D-fructopyranose sulfamate]

**Indication:** Topamax® contains the agent Topiramate. TPM is indicated as monotherapy in patients older than 7 years with newly diagnosed epilepsy, as add-on therapy in children older than 2 years with partial or tonic clonic seizures, and as add-on therapy in the treatment of seizures associated with the Lennox-Gastaut syndrome. In addition, TPM is prescribed as a prophylaxis of migraine in adults and adolescents aged 16 years and older. Its use in the treatment of acute migraine has not yet been tested.

**Mechanism of action:** Topiramate possesses the ability to modulate several neurotransmitter systems: inhibition of sodium channels and carbonic anhydrase, modulation of GABA receptors, glutamate receptors, calcium channels, and potassium channels. Collectively, modulation of each of these processes leads to a reduction of excitatory neurotransmission and enhancement of inhibitory neurotransmission [66].

**Absolute effects:** A randomised, double-blind, placebo-controlled study by Salinsky et al. with healthy subjects found impairment in graphomotor speed, WM, LTM, and FL after 12 weeks of medication with TPM compared to healthy subjects taking placebo. No difference in cognitive functions between the two groups was found in motor tasks, IR, or different measures of processing speed (**table 1**) [22]. Impairments in FL or WM (digit span, Corsi block span) were reported in several clinical studies [38, 67-70]. The results on processing speed are quite heterogeneous, with some studies finding a decline in speed [38] and others unable to find such a decline [71]. Contrary to the results reported by Salinsky et al., evidence from clinical trials indicated that LTM is not affected by the intake of TPM [70, 72]. In summary, impairments in FL and WM were reported by several different studies, results on speed are quite conflicting and LTM does not appear to be affected by TPM.

**Relative effects:** Compared to other AEDs, TPM shows more side effects in a number of cognitive functions. Kang et al. investigated in a randomised, double blind clinical trial 88 children with epilepsy who were treated with either CBZ or TPM. After 28 weeks of treatment the TPM group performed worse on the subtests arithmetic and maze of the Korean version of the WISC-R [16]. A study with 51 adults with epilepsy taking either TPM or LEV revealed a significant change in cognitive performance over time dependent on treatment.

While the LEV group demonstrated no change in cognitive performance, the TPM treated patients worsened in three cognitive domains: HLS (TMT-A), FL, and WM (verbal and spatial) [38]. Meador et al. conducted a randomised, double-blind crossover study with 47 healthy adults taking LTG and TPM. The TPM group showed a worse side effect profile in tasks measuring LLS, HLS, FL, and in immediate and delayed recall of short stories. No significant difference between the two medications was found in IR [31]. In a clinical trial with 42 patients with epilepsy receiving either LTG or TPM as add-on therapy, significantly worse performance was found in the TPM group in measures of FL and verbal and visual short term memory, whereas no difference was found in HLS and LTM [73]. Martin et al. conducted a randomised, single blind study with 17 healthy adults taking either LTG, GBP or TPM. After 4 weeks of medication the TPM group showed worse performance in one of two HLS tasks than the other two groups. The adverse effect of TPM on FL was only present 3 hours after medication administration and was no longer reported after 2 and 4 weeks of treatment [25]. In another randomised, double-blind clinical trial with 124 patients with epilepsy, LTG and TPM as add-on therapy to CBZ or PHT were compared. The authors reported worse performance for the TPM group in FL, IR, and in a task measuring HLS (symbol digit modalities) [35]. In a double-blind, randomised, placebo controlled study with 62 adults with epilepsy treated with either TPM or VPA as add-on therapy to CBZ for 12 weeks at the target dosage, the TPM group showed worse performance in a task for HLS (symbol digit modalities test) and in FL. No difference in performance was found in HLS (CRT), LTM, or short term memory [74]. Similar results on FL and HLS have been reported by other researchers, but they also found a significant difference in WM in favour of VPA [67, 68]. TPM showed more side effects on HLS, LTM, and FL than GBP [22].

**Dose effect:** Lee et al. studied the long-term cognitive side effects of low-dose TPM monotherapy in patients with epilepsy. Thirty six patients with target doses of 50, 75, and 100 mg/day completed baseline and one-year follow-up neuropsychological testing. TPM had significantly negative effects on WM (digit span) and FL. These adverse effects were dose-related and significantly improved after withdrawal from TPM [70].

### 3.11 Valproic acid [2-propylpentanoic acid]

**Indication:** A number of drugs with VPA as their agent are available: Convulex®, Depakine®, Depakine® Chrono, Orfirl®, and Valproat Sandoz®. VPA is in particular indicated in the monotherapy of generalised types of idiopathic epilepsy. As an add-on therapy it is effective in different types of seizures. VPA is also indicated in the treatment of manic episodes in patients with bipolar disorders. A favourable effect in the prevention of

manic episodes has not been proved.

**Mechanism of action:** The mechanism of action of VPA in epilepsy and bipolar disorder is still not completely understood. On the one hand it enhances GABA-mediated neurotransmission, on the other hand, VPA alters the expression of multiple genes [75].

**Absolute effects:** Studies with systematic data collection report impairments mainly in HLS tasks with VPA (**table 1**). A randomised, double blind, placebo-controlled discontinuation study with 27 patients with epilepsy found improvement in performance after withdrawal of VPA on tests that required complex cognitive processing under speed demands [4]. Evidence for impairment in fast elementary decision making after administration of VPA was found in a study of 10 healthy subjects [76]. Results of a randomised, placebo-controlled study with 20 healthy adults showed an impairment in LLS (visual RT) with VPA. Auditory LLS, HLS, and WM was not affected (**table 1**) [32]. In a study with 279 patients with traumatic brain injury, no impairment in motor functions, attention, LTM, verbal skills, or performance skills was found [77]. In line with the results mentioned above, impairment in HLS was reported in several clinical trials [5, 57, 78]. WM decline as a result of VPA was only reported in one clinical study with psychiatric patients [79]. A few clinical studies which were unable to find any negative effects of VPA [80] or even a positive effect of VPA therapy in children with childhood absence epilepsy or juvenile absence epilepsy on fine motor fluency, HLS, or visual LTM [81] have been published. In summary, studies with systematic data collection have generally found an impairment in HLS and no effects on VPA on LTM, WM, FL, and IR.

**Relative effects:** There is good evidence that VPA exhibits fewer adverse effects than TPM, especially in FL, short term memory, and in some aspects of HLS. No significant differences were reported in LTM, IR, or IQ [67, 68, 74]. The former studies were conducted with patients with epilepsy. However, two studies comparing VPA and PHT in either patients with epilepsy or healthy subjects revealed no differences in LLS, HLS, WM, LTM, FL, or IR [48, 57, 58]. Meador et al. also compared PB to VPA in healthy subjects and reported worse performance in several HLS tasks for the PB group [48]. In a study with 30 healthy volunteers treated with VPA, LTG or placebo, the VPA group performed worse in an auditory reaction time task than the LTG and placebo group. All other measurements (finger tapping, visual reaction time, choice reaction time, and LTM task) revealed no differences between the three groups [32]. In a randomised, parallel-group clinical trial with 90 children with epilepsy, the adverse side effects on LLS, HLS, WM, LTM, and IQ were the same for VPA, OXC, and CBZ [14]. Similar to the previous study, Chen et al. found no difference in IQ in children with epilepsy 7 months after withdrawal from CBZ, PB or VPA [6].

**Dose effect:** A dose effect of VPA on cognitive performance (LLS, HLS, WM, and IQ) has not been reported [19].

### 3.12 Zonisamide [1,2-benzisoxazole-3-methane-sulfonamide]

**Indication (Zonegran):** Zonisamid is available as Zonegran®. It is indicated as add-on therapy in the treatment of adult patients with partial seizures with or without secondary generalisation.

**Mechanism of action:** The exact mechanism of action is not known for ZNS. However, it is speculated about a possible role in blocking receptive firing of voltage-gated sodium channels and a reduction of calcium channel currents. ZNS is also believed to work via the GABAergic system, i.e. it inhibits the release of the GABA transport protein which eventually leads to an increased concentration of GABA. It also increases the level of glutamate transport protein, thus diminishing the amount of extra cellular excitatory glutamate. The pharmacokinetics of ZNS are complex and nonlinear, with higher steady-state plasma levels [82].

**Absolute effects:** Berent et al. tested nine patients with refractory epilepsy before, 12 and 24 weeks after treatment with the drug. When they compared the results elicited 12 weeks after drug treatment, patients showed impaired scores in WM and LTM while psychomotor tasks remained unchanged. When analysed more closely, results showed that initial acquisition of verbal learning was affected, while that of visual stimuli was not. However, when testing delayed recall, patients had difficulties in both verbal and visual recall. But interestingly, all these differences disappeared when test scores from the third session were compared to the first, revealing no significant impairment on all tasks measured. Also, subjects' plasma concentrations were lower in the third session compared to the second session. Explaining this fact, the authors found a significant correlation between subjects' plasma level and scores in neuropsychological tests. The authors thus suggest a possible development of tolerance to the adverse effect of ZNS, leading to diminished or absent neuropsychological impairment after initial drug treatment [83].

**Relative effects:** Effects of ZNS and CBZ were compared in a 12 week monotherapy study by Ojemann et al. They found impaired scores on VIQ in patients receiving treatment with ZNS [84].

**Dose effect:** In the same study, patients showed worse performance on verbal as compared to nonverbal tests at high doses of ZNS [84]. Park and colleagues investigated 34 patients with epilepsy in a one-year follow-up study in which patients were divided into four different groups according to their daily dosage (100, 200, 300, and 400mg/day). Compared to performance at baseline, the authors found impaired performances in HLS, WM, LTM, and FL one year after initiation of treatment. Similar to the study mentioned above, the authors did find significant correlations between daily AED dosage and neuropsychological scores in HLS, LTM, or FL; all showing greater impairment at higher AED concentrations [85].

#### 4. Discussion

The neurocognitive effects of AEDs depend on the type of drug, its dosage, serum levels, drug interactions, duration of treatment, and, probably more importantly, on the neurobiochemical characteristics of each individual patient. Generally, several of the newer AEDs apparently have a more positive neurocognitive profile (e.g. GBP, LTG, LEV) than older AEDs. These newer drugs with minimal neurocognitive effects may even lead to enhanced patient compliance over the long run. Unfortunately, the effects of polytherapy with newer AEDs have not been addressed in recent studies. Among the newer AEDs, TPM has the greatest risk of cognitive impairment despite slow titration and low target doses. And, although there are currently only very little data available on ZNS, it probably has a worse neuropsychological profile compared to GBP, LEV, and LTG. However, reversible side effects should not in principle limit a trial with TPM or ZNS to test whether a difficult to treat patient benefits from either of these drugs.

The neurocognitive effects of most AEDs considered here are generally relatively modest. Even mild cognitive side effects, however, are of considerable importance in situations with high attentional and cognitive demands such as education, training, teaching, driving, and operating complex technical systems. Moreover, it should be taken into account that the majority of studies investigated adult patients and not children or the elderly who are likely to be more prone to cognitive effects of AEDs because of their limited cognitive resources.

In patients who are difficult to treat there might be a trade-off between benefits from improved seizure control with high doses of AEDs or polytherapy and cognitive side effects. Neither seizure frequency nor cognitive side effects alone allow a valid evaluation of costs and benefits in specific individual circumstances. In such situations we suggest the use of a comprehensive quality of life assessment (e.g. QOLIE 89) that helps to more objectively evaluate the patient's gain from changes in AED treatment in the presence of cognitive side effects.

An often neglected problem in studies of neurocognitive AED effects is that most AEDs are either activating or sedating [86]. This is the reason why several AEDs are well established in the treatment of affective and, in particular, bipolar disorders. Therefore, changes in mood states should be taken into account in studies of neurocognitive AED effects in order to control for mood mediated changes in cognitive test performance.

Various studies on neurocognitive AED effects that were not considered for inclusion in this review had methodological constraints and methodological weaknesses. Ten years have passed since Cochrane et al. stated that the major problems in studying AED effects are the considerable number of different neuropsychological tests with frequently unknown test-retest-reliability,

variable patient inclusion criteria, the frequent absence of control groups, non-randomised treatment, and insufficient statistical power [87]. Recently Hessen et al. published an impressive study that could influence future studies as a methodological example [4]. These authors investigated neurocognitive side effects of AEDs prior to and after withdrawal of AEDs in seizure-free patients with epilepsy using a prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group design with very few ethical obstacles.

A shortcoming of the study by Hessen et al., as well as the majority of studies covered in this review, is that only a small range of cognitive functions were examined. Long term memory consolidation, higher order executive functions, or ecologically valid and important functions such as reading rate are rarely considered and, therefore, the results cannot simply be generalised into wider domains of complex activities of daily life.

#### 5. References

1. Marques CM, Caboclo LO, da Silva TI et al. Cognitive decline in temporal lobe epilepsy due to unilateral hippocampal sclerosis. *Epilepsy Behav* 2007; 10: 477-485
2. Jokeit H, Schachter M. Neuropsychological aspects of type of epilepsy and etiological factors in adults. *Epilepsy Behav* 2004; 5(Suppl 1): S14-20
3. Landmark CJ. Targets for antiepileptic drugs in the synapse. *Med Sci Monit* 2007; 13: RA1-7
4. Hessen E, Lossius MI, Reinvang I, Gjerstad L. Influence of major antiepileptic drugs on attention, reaction time, and speed of information processing: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled withdrawal study of seizure-free epilepsy patients receiving monotherapy. *Epilepsia* 2006; 47: 2038-2045
5. Gallassi R, Morreale A, Di Sarro R et al. Cognitive effects of antiepileptic drug discontinuation. *Epilepsia* 1992; 33(Suppl 6): S41-44
6. Chen Y, Chi Chow J, Lee I. Comparison of the cognitive effect of anti-epileptic drugs in seizure-free children with epilepsy before and after drug withdrawal. *Epilepsy Res* 2001; 44: 65-70
7. Martin R, Meador K, Turrentine L et al. Comparative cognitive effects of carbamazepine and gabapentin in healthy senior adults. *Epilepsia* 2001; 42: 764-771
8. Meador KJ, Loring DW, Ray PG et al. Differential cognitive effects of carbamazepine and gabapentin. *Epilepsia* 1999; 40: 1279-1285
9. Meador KJ, Loring DW, Ray PG et al. Differential cognitive and behavioral effects of carbamazepine and lamotrigine. *Neurology* 2001; 56: 1177-1182
10. Mecarelli O, Vicenzini E, Pulitano P et al. Clinical, cognitive, and neurophysiologic correlates of short-term treatment with carbamazepine, oxcarbazepine, and levetiracetam in healthy volunteers. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 1816-1822
11. Aldenkamp AP, Alpherts WC, Diepman L et al. Cognitive side-effects of phenytoin compared with carbamazepine in patients with localization-related epilepsy. *Epilepsy Res* 1994; 19: 37-43
12. Meador KJ, Loring DW, Allen ME et al. Comparative cognitive effects of carbamazepine and phenytoin in healthy adults. *Neurology* 1991; 41: 1537-1540
13. Gillham RA, Williams N, Wiedmann KD et al. Cognitive function in adult

- epileptic patients established on anticonvulsant monotherapy. *Epilepsy Res* 1990; 7: 219-225
14. Donati F, Gobbi G, Campistol J et al. The cognitive effects of oxcarbazepine versus carbamazepine or valproate in newly diagnosed children with partial seizures. *Seizure* 2007; 16: 670-679
  15. Salinsky MC, Binder LM, Oken BS et al. Effects of gabapentin and carbamazepine on the EEG and cognition in healthy volunteers. *Epilepsia* 2002; 43: 482-490
  16. Kang HC, Eun BL, Wu Lee C et al. The effects on cognitive function and behavioral problems of topiramate compared to carbamazepine as monotherapy for children with benign rolandic epilepsy. *Epilepsia* 2007; 48: 1716-1723
  17. Aikia M, Jutila L, Salmenpera T et al. Comparison of the cognitive effects of tiagabine and carbamazepine as monotherapy in newly diagnosed adult patients with partial epilepsy: Pooled analysis of two long-term, randomized, follow-up studies. *Epilepsia* 2006; 47: 1121-1127
  18. Dodrill CB, Arnett JL, Deaton R et al. Tiagabine versus phenytoin and carbamazepine as add-on therapies: Effects on abilities, adjustment, and mood. *Epilepsy Res* 2000; 42: 123-132
  19. Read CL, Stephen LJ, Stolarek IH et al. Cognitive effects of anticonvulsant monotherapy in elderly patients: A placebo-controlled study. *Seizure* 1998; 7: 159-162
  20. Kelly KM. Gabapentin. Antiepileptic mechanism of action. *Neuropsychobiology* 1998; 38: 139-144
  21. Dodrill CB, Arnett JL, Hayes AG et al. Cognitive abilities and adjustment with gabapentin: Results of a multisite study. *Epilepsy Res* 1999; 35: 109-121
  22. Salinsky MC, Storzbach D, Spencer DC et al. Effects of topiramate and gabapentin on cognitive abilities in healthy volunteers. *Neurology* 2005; 64: 792-798
  23. Leach JP, Girvan J, Paul A, Brodie MJ. Gabapentin and cognition: A double blind, dose ranging, placebo controlled study in refractory epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62: 372-376
  24. Mortimore C, Trimble M, Emmers E. Effects of gabapentin on cognition and quality of life in patients with epilepsy. *Seizure* 1998; 7: 359-364
  25. Martin R, Kuzniecky R, Ho S et al. Cognitive effects of topiramate, gabapentin, and lamotrigine in healthy young adults. *Neurology* 1999; 52: 321-327
  26. Hurley SC. Lamotrigine update and its use in mood disorders. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 860-873
  27. Smith D, Baker G, Davies G et al. Outcomes of add-on treatment with lamotrigine in partial epilepsy. *Epilepsia* 1993; 34: 312-322
  28. Pressler RM, Binnie CD, Coleshill SG et al. Effect of lamotrigine on cognition in children with epilepsy. *Neurology* 2006; 66: 1495-1499
  29. Zoccali R, Muscatello MR, Bruno A et al. The effect of lamotrigine augmentation of clozapine in a sample of treatment-resistant schizophrenic patients: A double-blind, placebo-controlled study. *Schizophr Res* 2007; 93: 109-116
  30. Placidi F, Marciani MG, Diomedi M et al. Effects of lamotrigine on nocturnal sleep, daytime somnolence and cognitive functions in focal epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2000; 102: 81-86
  31. Meador KJ, Loring DW, Vahle VJ et al. Cognitive and behavioral effects of lamotrigine and topiramate in healthy volunteers. *Neurology* 2005; 64: 2108-2114
  32. Aldenkamp AP, Arends J, Bootsma HP et al. Randomized double-blind parallel-group study comparing cognitive effects of a low-dose lamotrigine with valproate and placebo in healthy volunteers. *Epilepsia* 2002; 43: 19-26
  33. Werz MA, Schoenberg MR, Meador KJ et al. Subjective preference for lamotrigine or topiramate in healthy volunteers: Relationship to cognitive and behavioral functioning. *Epilepsy Behav* 2006; 8: 181-191
  34. Smith ME, Gevins A, McEvoy LK et al. Distinct cognitive neurophysiologic profiles for lamotrigine and topiramate. *Epilepsia* 2006; 47: 695-703
  35. Blum D, Meador K, Biton V et al. Cognitive effects of lamotrigine compared with topiramate in patients with epilepsy. *Neurology* 2006; 67: 400-406
  36. Zhou B, Zhang Q, Tian L et al. Effects of levetiracetam as an add-on therapy on cognitive function and quality of life in patients with refractory partial seizures. *Epilepsy Behav* 2008; 12: 305-310
  37. Ciesielski AS, Samson S, Steinhoff BJ. Neuropsychological and psychiatric impact of add-on titration of pregabalin versus levetiracetam: A comparative short-term study. *Epilepsy Behav* 2006; 9: 424-431
  38. Gomer B, Wagner K, Frings L et al. The influence of antiepileptic drugs on cognition: A comparison of levetiracetam with topiramate. *Epilepsy Behav* 2007; 10: 486-494
  39. Neyens LG, Alpherts WC, Aldenkamp AP. Cognitive effects of a new pyrrolidine derivative (levetiracetam) in patients with epilepsy. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1995; 19: 411-419
  40. Meador KJ, Gevins A, Loring DW et al. Neuropsychological and neurophysiologic effects of carbamazepine and levetiracetam. *Neurology* 2007; 69: 2076-2084
  41. Vajda FJ. New antiepileptic drugs. *J Clin Neurosci* 2000; 7: 88-101
  42. Tzitiridou M, Panou T, Ramantani G et al. Oxcarbazepine monotherapy in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: A clinical and cognitive evaluation. *Epilepsy Behav* 2005; 7: 458-467
  43. Salinsky MC, Spencer DC, Oken BS, Storzbach D. Effects of oxcarbazepine and phenytoin on the EEG and cognition in healthy volunteers. *Epilepsy Behav* 2004; 5: 894-902
  44. Aikia M, Kalviainen R, Sivenius J et al. Cognitive effects of oxcarbazepine and phenytoin monotherapy in newly diagnosed epilepsy: One year follow-up. *Epilepsy Res* 1992; 11: 199-203
  45. Twyman RE, Rogers CJ, Macdonald RL. Differential regulation of gamma-aminobutyric acid receptor channels by diazepam and phenobarbital. *Ann Neurol* 1989; 25: 213-220
  46. Riva D, Devoti M. Discontinuation of phenobarbital in children: Effects on neurocognitive behavior. *Pediatr Neurol* 1996; 14: 36-40
  47. Tonekaboni SH, Beyraghi N, Tahbaz HS et al. Neurocognitive effects of phenobarbital discontinuation in epileptic children. *Epilepsy Behav* 2006; 8: 145-148
  48. Meador KJ, Loring DW, Moore EE et al. Comparative cognitive effects of phenobarbital, phenytoin, and valproate in healthy adults. *Neurology* 1995; 45: 1494-1499
  49. Chen YI, Kang WM, So WC. Comparison of antiepileptic drugs on cognitive function in newly diagnosed epileptic children: A psychometric and neurophysiological study. *Epilepsia* 1996; 37: 81-86
  50. Jokeit H, Kramer G, Ebner A. Do antiepileptic drugs accelerate forgetting? *Epilepsy Behav* 2005; 6: 430-432
  51. Yaari Y, Selzer ME, Pincus JH. Phenytoin: Mechanisms of its anticonvulsant action. *Ann Neurol* 1986; 20: 171-184
  52. Gallassi R, Morreale A, Lorusso S et al. Cognitive effects of phenytoin during monotherapy and after withdrawal. *Acta Neurol Scand* 1987; 75: 258-261
  53. Gallassi R, Morreale A, Lorusso S et al. Carbamazepine and phenytoin. Comparison of cognitive effects in epileptic patients during monotherapy and withdrawal. *Arch Neurol* 1988; 45: 892-894
  54. Pulliainen V, Jokelainen M. Comparing the cognitive effects of phenytoin

- and carbamazepine in long-term monotherapy: A two-year follow-up. *Epilepsia* 1995; 36: 1195-1202
55. Duncan JS, Shorvon SD, Trimble MR. Effects of removal of phenytoin, carbamazepine, and valproate on cognitive function. *Epilepsia* 1990; 31: 584-591
56. Brown ES, Stuard G, Liggin JD et al. Effect of phenytoin on mood and declarative memory during prescription corticosteroid therapy. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 543-548
57. Craig I, Tallis R. Impact of valproate and phenytoin on cognitive function in elderly patients: Results of a single-blind randomized comparative study. *Epilepsia* 1994; 35: 381-390
58. Beenen LF, Lindeboom J, Kastelein-Nolst Trenite DG et al. Comparative double blind clinical trial of phenytoin and sodium valproate as anticonvulsant prophylaxis after craniotomy: Efficacy, tolerability, and cognitive effects. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67: 474-480
59. Aldenkamp AP, Alpherts WC, Blennow G et al. Withdrawal of antiepileptic medication in children – effects on cognitive function: The multicenter holmfred study. *Neurology* 1993; 43: 41-50
60. Pulliainen V, Jokelainen M. Effects of phenytoin and carbamazepine on cognitive functions in newly diagnosed epileptic patients. *Acta Neurol Scand* 1994; 89: 81-86
61. Dodrill CB, Troupp AS. Neuropsychological effects of carbamazepine and phenytoin: A reanalysis. *Neurology* 1991; 41: 141-143
62. Dodrill CB, Temkin NR. Motor speed is a contaminating factor in evaluating the "cognitive" effects of phenytoin. *Epilepsia* 1989; 30: 453-457
63. Taylor CP, Angelotti T, Fauman E. Pharmacology and mechanism of action of pregabalin: The calcium channel alpha2-delta (alpha2-delta) subunit as a target for antiepileptic drug discovery. *Epilepsy Res* 2007; 73: 137-150
64. Hindmarch I, Trick L, Ridout F. A double-blind, placebo- and positive-internal-controlled (alprazolam) investigation of the cognitive and psychomotor profile of pregabalin in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 2005; 183: 133-143
65. Macdonald RL, Kelly KM. Antiepileptic drug mechanisms of action. *Epilepsia* 1995; 36(Suppl 2): S2-12
66. White HS. Molecular pharmacology of topiramate: Managing seizures and preventing migraine. *Headache* 2005; 45(Suppl 1): S48-56
67. Aldenkamp AP, Baker G, Mulder OG et al. A multicenter, randomized clinical study to evaluate the effect on cognitive function of topiramate compared with valproate as add-on therapy to carbamazepine in patients with partial-onset seizures. *Epilepsia* 2000; 41: 1167-1178
68. de Araujo Filho GM, Pascalicchio TF, Lin K et al. Neuropsychiatric profiles of patients with juvenile myoclonic epilepsy treated with valproate or topiramate. *Epilepsy Behav* 2006; 8: 606-609
69. Kockelmann E, Elger CE, Helmstaedter C. Significant improvement in frontal lobe associated neuropsychological functions after withdrawal of topiramate in epilepsy patients. *Epilepsy Res* 2003; 54: 171-178
70. Lee HW, Jung DK, Suh CK et al. Cognitive effects of low-dose topiramate monotherapy in epilepsy patients: A 1-year follow-up. *Epilepsy Behav* 2006; 8: 736-741
71. Fritz N, Glogau S, Hoffmann J et al. Efficacy and cognitive side effects of tiagabine and topiramate in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2005; 6: 373-381
72. Romigi A, Cervellino A, Marciani MG et al. Cognitive and psychiatric effects of topiramate monotherapy in migraine treatment: An open study. *Eur J Neurol* 2008; 15: 190-195
73. Kockelmann E, Elger CE, Helmstaedter C. Cognitive profile of topiramate as compared with lamotrigine in epilepsy patients on antiepileptic drug polytherapy: Relationships to blood serum levels and comedication. *Epilepsy Behav* 2004; 5: 716-721
74. Meador KJ, Loring DW, Hulihan JF et al. Differential cognitive and behavioral effects of topiramate and valproate. *Neurology* 2003; 60: 1483-1488
75. Rosenberg G. The mechanisms of action of valproate in neuropsychiatric disorders: Can we see the forest for the trees? *Cell Mol Life Sci* 2007; 64: 2090-2103
76. Thompson PJ, Trimble MR. Sodium valproate and cognitive functioning in normal volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1981; 12: 819-824
77. Dikmen SS, Machamer JE, Winn HR et al. Neuropsychological effects of valproate in traumatic brain injury: A randomized trial. *Neurology* 2000; 54: 895-902
78. Gallassi R, Morreale A, Lorusso S et al. Cognitive effects of valproate. *Epilepsy Res* 1990; 5: 160-164
79. Senturk V, Goker C, Bilgic A et al. Impaired verbal memory and otherwise spared cognition in remitted bipolar patients on monotherapy with lithium or valproate. *Bipolar Disord* 2007; 9(Suppl 1): 136-144
80. Helmstaedter C, Wagner G, Elger CE. Differential effects of first antiepileptic drug application on cognition in lesional and non-lesional patients with epilepsy. *Seizure* 1993; 2: 125-130
81. Sire A, Kyllainen A, Tenhunen M et al. Beneficial effects of antiepileptic medication on absence seizures and cognitive functioning in children. *Epilepsy Behav* 2007; 11: 85-91
82. Wilensky AJ, Friel PN, Ojemann LM et al. Zonisamide in epilepsy: A pilot study. *Epilepsia* 1985; 26: 212-220
83. Berent S, Sackellares JC, Giordani B et al. Zonisamide (ci-912) and cognition: Results from preliminary study. *Epilepsia* 1987; 28: 61-67
84. Ojemann LM, Ojemann GA, Dodrill CB et al. Language disturbances as side effects of topiramate and zonisamide therapy. *Epilepsy Behav* 2001; 2: 579-584
85. Park SP, Hwang YH, Lee HW et al. Long-term cognitive and mood effects of zonisamide monotherapy in epilepsy patients. *Epilepsy Behav* 2008; 12: 102-108
86. Ketter TA, Post RM, Theodore WH. Positive and negative psychiatric effects of antiepileptic drugs in patients with seizure disorders. *Neurology* 1999; 53: S53-67
87. Cochrane HC, Marson AG, Baker GA, Chadwick DW. Neuropsychological outcomes in randomized controlled trials of antiepileptic drugs: A systematic review of methodology and reporting standards. *Epilepsia* 1998; 39: 1088-1097

#### **Address for correspondence:**

**PD Dr. Hennric Jokeit**

**Schweizerisches Epilepsie-Zentrum,**

**Bleulerstrasse 60,**

**CH-8008 Zürich,**

**Tel. 0041 44 387 6111**

**Fax 0041 44 387 6134**

**[h.jokeit@swissepi.ch](mailto:h.jokeit@swissepi.ch)**

Reinhard E. Ganz und Matthias Schmutz  
Schweizerisches Epilepsie-Zentrum, Zürich

### Dank:

Wir danken Ian Mothersill, MSc., Leiter EEG und Long-Term-Monitoring, Schweizerisches Epilepsie-Zentrum, für die Bereitstellung der EEGs.

### Zusammenfassung

Epilepsiepatienten haben im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein deutlich erhöhtes Risiko für eine komorbide psychiatrische, vor allem depressive Störung [1], die häufig einen stärkeren Einfluss auf die subjektive Lebensqualität hat als die Anfälle selbst [2]. Bei der psychopharmakologischen Behandlung dieser Störungen stellt sich die Frage nach möglichen prokonvulsiven Effekten. In der klinischen Praxis werden solche Effekte überschätzt, wodurch oft eine angemessene medikamentöse Behandlung, zum Beispiel von depressiven Epilepsiepatienten verhindert wird. Bekanntmassen stellen epileptische Anfälle eine seltene Komplikation medikamentöser Interventionen dar. Der Anteil der Psychopharmaka an diesen medikamentös bedingten „Gelegenheitsanfällen“ beträgt rund ein Drittel [3]. Im Folgenden sollen psychopharmakologische Behandlungsaspekte der wichtigsten komorbidien psychiatrischen Störungen bei Epilepsie (Depressionen und Psychosen) unter besonderer Berücksichtigung des befürchteten prokonvulsiven Risikos dargestellt werden.

**Epileptologie 2008; 25: 131 – 135**

**Schlüsselwörter:** Epilepsie, Antidepressiva, Neuroleptika

### The Risk of Provoking Epileptic Seizures with Antidepressant and Neuroleptic Drugs

Patients with epilepsy are more likely to suffer from psychiatric disorders than the general population [1]. Of these comorbid disorders depression is the most frequent and exerts in the majority of cases a more negative impact on self-perceived quality of life than the seizures themselves [2]. Many neurologists, general practitioners and even psychiatrists are wary of psychopharmacological interventions due to the potential pro-convulsive risks of such treatments. This inherent fear is not without reason as it is well known that pharmacological treatment can rarely provoke epileptic seizures. In approximately one third of the reported cases seizures were provoked by either antidepressant or neuro-

leptic drugs [3]. The following paper outlines treatment options for the most important psychiatric disorders in patients with epilepsy (depression and psychosis) in special consideration of the often assumed but overestimated pro-convulsive risks.

**Key words:** epilepsy, antidepressants, neuroleptics

### Risque de crises épileptiques engendrées par des antidépresseurs et des neuroleptiques

Les patients épileptiques ont un risque nettement plus élevé que la population générale de comorbidité psychiatrique, en particulier de trouble dépressif [1], ces troubles ont souvent des répercussions plus importantes sur la qualité de vie subjective que les crises épileptiques elles-mêmes [2]. En ce qui concerne le traitement psychopharmacologique de ces troubles, la question des éventuelles propriétés pro-convulsivantes se pose. Dans la pratique clinique, l'importance de ces propriétés est surestimée, ce qui empêche souvent un traitement médicamenteux adéquat, par exemple de patients épileptiques dépressifs. Il est admis que des crises épileptiques peuvent, dans de rares cas, être une complication d'une intervention médicamenteuse. La proportion des médicaments psychotropes parmi ces „crises occasionnelles“ engendrées par des médicaments ne représente qu'environ un tiers [3]. Dans ce qui suit, les aspects psychopharmacologiques des traitements des principales comorbidités psychiatriques dans l'épilepsie (dépressions et psychoses) seront présentés en portant une attention particulière au risque pro-convulsivant redouté dans ces traitements.

**Mots clés:** épilepsie, antidépresseurs, neuroleptiques

### Antidepressiva

Die interiktale depressive Störung, die häufigste Form der epilepsieassoziierten affektiven Störungen, unterscheidet sich typischerweise von depressiven Störungen bei nicht-epileptischen Patienten und wird deshalb im klinischen Alltag oft übersehen. Sie tritt in Form einer vielgestaltigen affektiv-somatoformen Symptomatik auf, vorherrschend sind Freudlosigkeit, Hoffnungslosigkeit, Abgeschlagenheit, Furcht oder Angst, Reizbarkeit bis hin zu explosiver Gereiztheit, niedrige Frustrationstoleranz, Stimmungslabilität (zuweilen auch euphorischen Episoden) sowie somatoforme

Störungen wie diffuse Schmerzen und Schlaflosigkeit; der Verlauf ist chronisch, zeitweilig unterbrochen durch rezidivierende symptomfreie Episoden von Stunden oder Tagen [4]. Aufgrund der Ähnlichkeit mit der Dysthymia prägte Kanner hierfür den Begriff der „dysthymic-like disorder of epilepsy (DLDE)“ [1]; Blumer spricht in diesem Zusammenhang von „interictal dysphoric disorder (IDD)“ [5]. Am häufigsten betroffen sind Patienten mit therapieschwieriger mesialer Temporal-lappenepilepsie, in dieser Gruppe werden Prävalenzraten von bis zu 80 % gefunden [1]. Diese Patienten erleben die Depression – und Nebenwirkungen der Antiepileptika – als denjenigen Faktor, der die Lebensqualität am meisten beeinträchtigt, mehr als die Frequenz und der Schweregrad der Anfälle [6].

Handelt es sich bei einer depressiven Symptomatik nicht um ein periiktales (und damit in aller Regel selbst-limitierendes) Phänomen und sind die Möglichkeiten der Optimierung des antikonvulsiven Regimes (Umstellung von potenziell depressiogenen Antikonvulsiva wie zum Beispiel Barbiturate auf Antikonvulsiva mit positiv psychotropen Effekten wie zum Beispiel Lamotrigin) ausgeschöpft, dann ist eine antidepressive Therapie indiziert.

In der klinischen Praxis bewähren sich vor allem die so genannten selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), beispielsweise Sertralin (morgens 50 (-100) mg, nach kurzer Eindosierungsphase mit 25 mg) oder Citalopram (morgens 10 - 20 mg), ferner das dual serotonerg und noradrenerg wirksame Venlafaxin (morgens 75 - 150 mg in retardierter Form, nach kurzer Eindosierungsphase mit 37,5 mg) oder das Mirtazapin (abends 15 - 30 mg; in niedriger Dosierung von 15 mg sedierend und schlafanflassend wirksam). Überwiegt eine ängstlich-agitierte Symptomatik, empfiehlt sich ein weniger antriebssteigerndes (zum Beispiel Sertralin oder Paroxetin) oder gar sedierendes Thymoleptikum (zum Beispiel niedrig-dosiert Mirtazapin). Bei starker Antriebshemmung können eher antriebssteigernde Substanzen wie zum Beispiel Citalopram oder Escitalopram eingesetzt werden. Bei den klassischen tri- oder tetrazyklischen Antidepressiva sollte besonders vorsichtig eindosiert werden und als Zieldosis etwa die halbe der in der Depressionsbehandlung ansonsten üblichen Maximaldosis angestrebt werden [zum Beispiel 7, 8].

Zwischen Antidepressiva und Antikonvulsiva sind pharmakokinetische Interaktionen bekannt, welche die Serumkonzentrationen beider Substanzklassen teils erheblich beeinflussen können und daher sowohl neurologischer- als auch psychiatrischerseits beachtet werden sollten. Eine Übersicht hierzu findet sich beispielsweise bei Krämer [9]. Gegebenenfalls können bei fehlender oder unklarer Response die in der psychiatrischen Psychopharmakotherapie ansonsten eher unüblichen Serumkonzentrationsbestimmungen hilfreich sein.

Viele Psychiater und Hausärzte, aber auch Neurologen sind sehr zurückhaltend bei der Verschreibung von

Antidepressiva bei depressiven Epilepsiepatienten, dies vor allem aus Sorge um mögliche anfallsprovokierende Effekte [7]. Ein Blick auf die empirische Befundlage zeigt allerdings, dass diese Sorge weitgehend unbegründet ist und das prokonvulsive Risiko der Antidepressiva weit überschätzt wird:

Im Vergleich zur Spontaninzidenz von epileptischen Anfällen (ca. 0,08 %) sind „de-novo“-Anfälle unter Antidepressiva relativ häufig bei den „alten“ Tri- und Tetrazyklika, zum Beispiel dem Clomipramin (0,5 %), Maprotilin (0,4 %) und Imipramin (0,3 %) [10]. Doxepin scheint unter den Trizyklika die geringste und Amitriptylin in höheren (nicht nur zentral-analgetisch, sondern dann auch antidepressiv wirksamen) Dosen die höchste prokonvulsive Potenz zu haben [11]. Für die neueren Antidepressiva (SSRI, SNRI und andere) ist das prokonvulsive Risiko deutlich niedriger (zum Beispiel für Citalopram, Mirtazapin, Paroxetin, Reboxetin, Sertraline ca. 0,1 %, für Fluoxetin oder Fluvoxamin 0,2 %, für Venlafaxin 0,26 %) [10, 11]; MAO-Hemmer (zum Beispiel Moclobemid) scheinen in therapeutischen Dosen nicht prokonvulsiv zu sein [11].

Bupropion wurde kürzlich in der Schweiz unter dem Handelsnamen Wellbutrin® XR als bislang einziges dual noradrenerg und dopaminerig wirksames Antidepressivum zugelassen. Für Bupropion unter dem Handelsnamen Zyban® (als Raucherentwöhnungsmittel) ist ein vergleichsweise hohes (0,4 %) prokonvulsive Risiko beschrieben, welches mit der Serumkonzentration zu korrelieren scheint [11]. Möglicherweise besteht für Bupropion in Form von Wellbutrin® XR aufgrund der verzögerten Wirkstofffreisetzung ein geringeres prokonvulsive Risiko als für Zyban®, wobei hierzu noch keine hinreichenden Erfahrungen vorliegen.

Das prokonvulsive Risiko von Antidepressiva ist insgesamt nicht nur wirkstoff-, sondern auch dosisabhängig. Beim trizyklischen Amitriptylin beispielsweise entsteht erst bei Tagesdosen über 200 mg ein gewisses Anfallsrisiko (0,06 %). Und für das trizyklische Imipramin, welches wie oben erwähnt in höheren Dosierungen als vergleichsweise prokonvulsive Substanz gilt, fand sich in einer placebokontrollierten Doppelblindstudie unter niedrigen Tagesdosen (1-3 mg/kg) sogar ein antiepileptischer Effekt [12]. In kasuistischen und offenen klinischen Studien liess sich ein solcher antiepileptischer Effekt von niedrig dosierten Antidepressiva auch für andere Trizyklika (Clomipramin, Desipramin, Doxepin) und für SSRIs (Citalopram, Fluoxetin) nachweisen [vgl. 4].

Antidepressiva – so können wir zusammenfassen – sind bei depressiven Epilepsiepatienten gut einsetzbar. Effekte auf mögliche Veränderungen der Krampfschwelle sind substanz-, vor allem aber dosisabhängig. Dabei fanden sich in der Literatur nicht nur ungünstige prokonvulsive, sondern auch erwünschte antikonvulsive Effekte. Die prokonvulsiven Mechanismen der Antidepressiva scheinen am ehesten auf deren (in höheren Konzentrationsbereichen vor allem von Tri- und Tetrazyklika bedeutsamen) antihistaminergen, antimuskula-

rineren oder lokalanästhetischen Eigenschaften zu beruhen, während der antikonvulsive Effekt der Antidepressiva mit einiger Sicherheit auf deren serotonerge und/oder noradrenerge Wirksamkeit zurückzuführen ist [7]. Bei Epilepsiepatienten sollte als Anfangs- und Maximaldosis ungefähr die halbe der sonst bei psychiatrischen Patienten ohne Epilepsie üblichen Dosis gewählt werden [5]. In diesen Dosisbereichen und langsamer Aufdosierungsgeschwindigkeit dürfen die Antidepressiva und insbesondere die neueren SSRI, SNRI und Mirtazapin als hinreichend sicher für den Einsatz bei Epilepsiepatienten gelten.

## Neuroleptika

Die Lebenszeitprävalenz für die Entwicklung psychotischer Symptome beträgt bei Epilepsiepatienten ca. 7 % (in der Allgemeinbevölkerung liegt dieser Wert gemäß DSM-IV bei ca. 1%). Betroffen sind insbesondere Patienten mit langjähriger therapierefraktärer Temporallappenepilepsie und vorzugsweise bilateralen epileptogenen Foci [13, 1]. Wie bei den epilepsieassoziierten depressiven Störungen gibt es auch im Bereich der epilepsieassoziierten psychotischen Störungen hinsichtlich Erscheinungsbild und Verlaufsform charakteristische Unterschiede zu den nicht-epilepsieassoziierten Psychosen. Bei der interiktalen Psychose imponieren floride Wahnsymptome, wobei im Unterschied zu den Schizophrenien die Affektivität erhalten bleibt und formale Denkstörungen und Negativsymptome oft fehlen. Im Gegensatz zu den interiktalen Psychosen sind die so genannten postiktalen Psychosen anfallsgebunden und treten vorzugsweise nach schweren Anfallsserien auf, dies charakteristischerweise nach einem luciden, symptomfreien Intervall von ein bis drei Tagen (was die korrekte diagnostische Identifizierung und Behandlung häufig erschwert).

Hinsichtlich Behandlung der postiktalen Psychosen ist – im Sinne einer basistherapeutischen Massnahme – der Versuch einer Optimierung der Anfallskontrolle angezeigt. In akuten Fällen ist allerdings eine neuroleptische Therapie unumgänglich. Dabei bewähren sich hochpotente Neuroleptika wie Haloperidol (im stationären Rahmen bis zu 2 - 3 x 5 mg; bei Auftreten oder anamnestisch bekannten extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen unter Schutz von Biperiden); gegebenenfalls kann zusätzlich zur Sedierung ein niedrig- bis mittelpotentes Neuroleptikum (zum Beispiel Zuclopentixol, Levomepromazin) oder ein Benzodiazepin (zum Beispiel Lorazepam) in eher niedriger Dosierung verordnet werden. Bei nicht allzu florider psychotischer Symptomatik kann beispielsweise Olanzapin (vorzugsweise abends 2,5 - 5 - 10 mg) eingesetzt werden. Nach Abklingen der postiktalen Psychose kann die Neuroleptie in aller Regel innerhalb von ein bis zwei Tagen abgesetzt werden. Ausnahmen bilden rezidivierend auftretende postiktale Psychosen, die ggf. eine niedrigdosier-

te Dauerneurolepsie erforderlich machen. Lassen sich mit dem Patienten (gegebenenfalls zusammen mit dessen Angehörigen) subjektive Frühwarnzeichen für das Auftreten einer postiktalen Psychose identifizieren, kann die präventive Einleitung einer milden neuroleptischen Behandlung (zum Beispiel mit Olanzapin abendlich 2,5 (- 5) mg oder mit Risperidon 2 x (0,5 -) 1 mg) zur Prophylaxe einer postiktal-psychotischen Exazerbation vereinbart werden.

Hinsichtlich der Behandlung der (nicht anfallsgebundenen) interiktalen Psychosen ist vorgängig zu psychopharmakologischen Interventionen zu prüfen, ob sich das Auftreten oder die Exazerbation der Psychose mit Veränderungen der antikonvulsiven Medikation, insbesondere dem Einsatz potenziell negativ psychotroper beziehungsweise psychotogener Antikonvulsiva (wie zum Beispiel Topiramat, Levetiracetam oder in Einzelfällen auch Lamotrigin) in Verbindung bringen lässt. In solchen Fällen wären dann psychotrop günstigere Antikonvulsiva in Erwägung zu ziehen.

Die klinische Erfahrung zeigt, dass die psychotische Symptomatik in vielen Fällen als Erweiterung einer zugrunde liegenden interiktalen depressiven Störung zu werten ist, entsprechend bewährt sich in der psychopharmakologischen Behandlung in einem ersten Schritt eine Intensivierung der thymoleptischen Therapie (zum Beispiel durch die Kombination eines SSRI morgens mit einem eher schlafanflassenden/sedierenden Trizyklikum abends), erst im zweiten Schritt kann vorübergehend eine (häufig nur niedrig dosierte) Neurolepsie (zum Beispiel mit Olanzapin oder Risperidon) notwendig werden [5]. Eine alleinige neuroleptische Therapie ist in der Regel weniger aussichtsreich.

Im Gegensatz zu den Antidepressiva sind pharmakokinetische Interaktionen zwischen Neuroleptika und Antiepileptika klinisch eher unproblematisch, da Neuroleptika nach heutigem Wissensstand keinen relevanten Einfluss auf die Serumkonzentrationen von Antikonvulsiva nehmen (Ausnahme: Risperidon erhöht die Serumkonzentration von Phenytoin) [9]. Umgekehrt können Antikonvulsiva die Serumkonzentrationen von Neuroleptika erniedrigen, was gegebenenfalls durch entsprechende Dosisanpassungen ausgeglichen werden kann.

Wie bei den Antidepressiva wird auch bei Neuroleptika deren prokonvulsive Risiko von vielen Neurologen und Psychiatern weit überschätzt [13]. Es ist davon auszugehen, dass das Risiko Neuroleptika-induzierter epileptischer Anfälle im Durchschnitt bei ca. 1 % liegt, wobei dosis- und wirkstoffklassenabhängig zum Teil grosse Unterschiede bestehen [14].

Eine erste Gruppe von Neuroleptika zeichnet sich durch ein vergleichsweise geringes prokonvulsives Risiko mit maximal 0,3 % aus; dazu gehören die Butyrophene (zum Beispiel Haloperidol, Pipamperon), Flupentixol, Fluphenazin, Sulpirid, Zuclopentixol sowie die meisten Atypika (Amisulprid, Aripiprazol, Quetiapin, Risperidon) [11]; keine prokonvulsiven beziehungsweise fraglich gar antikonvulsiven Effekte hat das in der

Schweiz leider nicht verfügbare Butyrophenen Melperon [14].

Eine zweite Gruppe mit dem Atypikum Olanzapin und den meisten Phenothiazinen (zum Beispiel Levo-mepromazin) zeichnet sich durch ein mittleres prokonvulsive Risiko aus. Bei Olanzapin beispielsweise besteht eine Inzidenz von de-novo-Anfällen von 0,88 % [11]. Für eine im Vergleich zu den anderen Atypika er-

setzt, empfiehlt sich eine niedrige Anfangsdosis und eine langsame Aufdosierungsgeschwindigkeit.

Bei Clozapin (und Chlorpromazin, was heutzutage kaum noch verschrieben wird) besteht ein besonders hohes prokonvulsive Risiko, wobei das Anfallsrisiko hier stark dosisabhängig ist. Unter einer Erhaltungsdosis von weniger als 300 mg/Tag liegt das Anfallsrisiko unter Clozapin bei 1 %, unter 300 - 600 mg/Tag bei 2,7

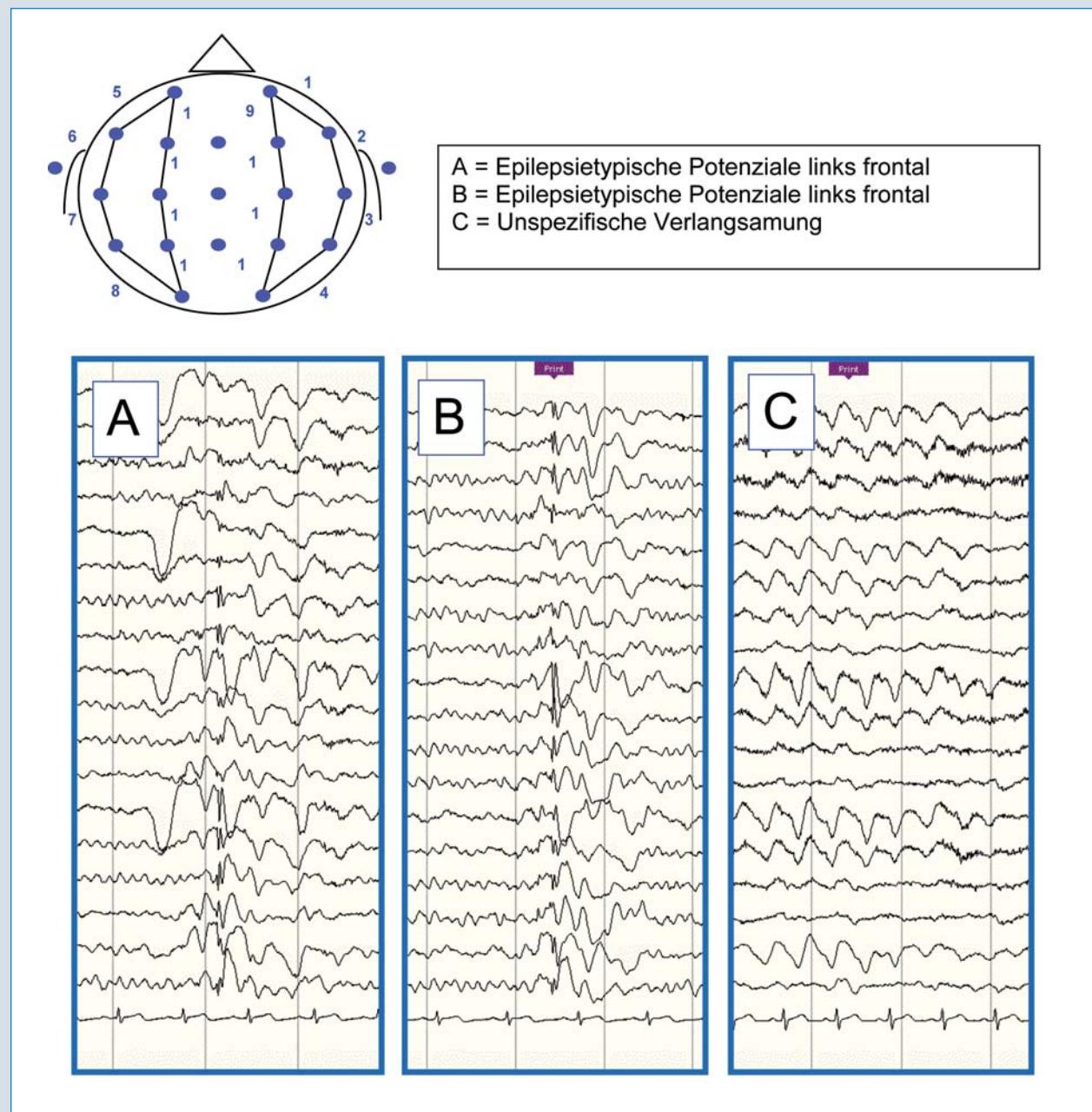


Abbildung 1: EEG-Varianten unter Clozapin. Therapeutische Konsequenzen: siehe Text.

höhte prokonvulsive Tendenz von Olanzapin spricht auch der Befund einer unter Olanzapin (15,6 %) im Vergleich zu Amisulprid (4 %) und Haloperidol (0 %) erhöhten Rate epilepsietypischer EEG-Veränderungen [15]. Werden bei Epilepsiepatienten diese Substanzen einge-

% und unter einer Dosis von über 600 mg/Tag bei 4,4 % [11, 14]. In der Eindosierungsphase ist das Anfallsrisiko ebenfalls deutlich erhöht, so dass nicht zuletzt auch zur Verringerung des prokonvulsiven Risikos ein langsames Aufdosieren anzuraten ist. Aufgrund dieser prokonvul-

siven Eingenschaften ist vom Einsatz von Clozapin bei Patienten mit bekannter Epilepsie eher abzuraten.

Unspezifische EEG-Veränderungen in Form einer allgemeinen Verlangsamung oder paroxysmaler Theta- oder Deltaaktivität (**Abbildung 1, C**) treten bei rund 75 % aller Patienten unter Clozapin auf [11] und bedürfen keiner Dosiskorrektur. Bei Auftreten von epileptietyischen EEG-Potenzialen (**Abbildung 1, A und B**) und insbesondere von epileptischen Anfällen (typischerweise myoklonische oder generalisierte tonisch-klonische Anfälle) sollte Clozapin schrittweise reduziert werden (und allenfalls nochmals vorsichtiger aufdosiert werden). Manche Zentren raten in solchen Problemfällen zu einem Anfallsschutz mit Valproat, insbesondere dann, wenn bei dem Patienten aus psychiatrischen Gründen Clozapin in höherer Dosierung unverzichtbar erscheint.

## Referenzen

1. Kanner AM, Palac S. *Neuropsychiatric complications of epilepsy*. *Curr Neurol Neurosci Reports* 2002; 2: 365-372
2. Boylan LS, Flint LA, Labovitz DL et al. *Depression but not seizure frequency predicts quality of life in treatment-resistant epilepsy*. *Neurology* 2004; 62: 258-261
3. Messing RO, Closson RG, Simon RP. *Drug-induced seizures: a 10-year experience*. *Neurology* 1984; 34: 1582-1586
4. Ganz RE, Schmutz M, Krämer G. *Epilepsie und Depression: Neue Perspektiven zur Pathophysiologie und Behandlung einer herausfordernden Komorbidität*. *Akt Neurol* 2003; 30: 317-319
5. Blumer D. *Antidepressant and double antidepressant treatment for the affective disorder of epilepsy*. *J Clin Psychiatry* 1997; 58: 3-11
6. Gilliam F. *Optimizing health outcomes in active epilepsy*. *Neurology* 2002, 58(Suppl 5): S9-S19
7. Dailey JW, Naritoku DK. *Antidepressants and seizures: clinical anecdotes overshadow neuroscience*. *Biochem Pharmacol* 1996; 52: 1323-1329
8. Kanner AM, Kozak AM, Frey M. *The use of sertraline in patients with epilepsy: is it safe?* *Epilepsy Behav* 2000; 1: 100-105
9. Krämer G. *Interaktionen*. In: Fröscher W, Vassella F, Hufnagel A (Hrsg): *Die Epilepsien, Grundlagen – Klinik – Behandlung* (2. Aufl.). Stuttgart: Schattauer, 2004: 602-615
10. Edwards JG. *Antidepressants and seizures: Epidemiological and clinical aspects*. In: Trimble MR (ed): *The Psychopharmacology of Epilepsy*. Chichester: Wiley and sons, 1985: 119-139
11. Bazire S. *Psychotropic Drug Directory*. Salisbury: Fivepin, 2005: 218-221
12. Fromm GH, Wessel HB, Glass JD et al. *Imipramine in absence and myoclonic-astatic seizures*. *Neurology* 1978; 28: 953-957
13. Devinsky O. *Psychiatric comorbidity in patients with epilepsy: implications for diagnosis and treatment*. *Epilepsy Behav* 2003, 4: S2-S10
14. Meyer A. *Anfallssteigernde Wirkung von Medikamenten*. *Nervenheilkunde* 2004; 23: 210-213
15. Pogarell O, Juckel G, Mulert C et al. *EEG abnormalities under treatment with atypical antipsychotics: effects of olanzapine and amisulpride as compared to haloperidol*. *Pharmacopsychiatry* 2004; 37: 304-305

## Korrespondenzadresse:

**PD Dr. med. Reinhard E. Ganz**

*Bereichsleiter Psychiatrie/Psychotherapie*

*Schweizerisches Epilepsie-Zentrum*

*Bleulerstr. 60*

*CH-8008 Zürich*

*Tel. 0041 44 387 6111*

*Fax 0041 44 387 6397*

*reinhard.ganz@swissepi.ch*

Philippe Temperli et Klaus Meyer  
Epileptologie, Klinik Bethesda, Tschugg

### Résumé

Nous présentons certains aspects liés au potentiel毒ique des médicaments anti-épileptiques (AED) sur le système nerveux central (encéphalopathie) et périphérique (neuropathie). Une revue de littérature médicale nous démontre le peu d'études spécifiquement dédiées aux atteintes neurotoxiques des AED du point de vue biologico-chimique. Des études abordent, sur des modèles animaux, la problématique de la toxicité embryonnaire, ou encore de la modification comportementale des animaux exposés. La plupart des études se basent sur l'observation d'effets secondaires cliniquement reconnaissables, réversibles ou non, chez l'être humain.

Epileptologie 2008; 25: 136 – 142

**Mots clés :** Neurotoxicité, encéphalopathie avec atteinte structurelle, effets secondaires, neuropathie médicamenteuse

### Nebenwirkungen der antiepileptischen Medikamente: Enzephalopathien und Neuropathien

Wir stellen Aspekte betreffend toxischer Wirkungen der Antiepileptika (AED) auf das zentrale und periphere Nervensystem (Enzephalopathie/Neuropathie) vor. Ein Überblick über die medizinische Literatur zeigt wenige spezifische Studien, die über biologische und chemische neurotoxische Schädigungen der AED hinausgehen. Studien bei Tieren beschäftigen sich mit embryонаler Toxizität oder mit Verhaltensänderungen nach Gabe von AED. Die meisten Studien zeigen am Menschen klinisch erkennbare Nebenwirkungen, teils reversibel, teils nicht.

**Schlüsselwörter:** Neurotoxizität, Enzephalopathie mit struktureller Schädigung, Nebenwirkungen, medikamentöse Neuropathie

### Secondary Effects of the Antiepileptics: Encephalopathies and Neuropathies

We present aspects of the toxic potency of AEDs over the central or the peripherous nervous system (encephalopathy, neuropathy). A review of the medical literature shows few specific studies on neurotoxic injuries, from a biological and chemical point of view. Some

studies deal with the toxicity on embryos in animals, other on behavior modifications after exposition to AEDs. Most of the studies deal with clinical recognizable side effects on human being, reversible or not.

**Key words:** Neurotoxicity, encephalopathy with structural lesions, side effects, toxic neuropathy

### Abréviations

CSM	Compendium suisse des médicaments
SNC	Système nerveux central
SNP	Système nerveux périphérique
AED	anti-épileptiques
PB	phénobarbital
PRM	primidone
BZD	benzodiazépines
CBZ	carbamazépine
OXC	oxcarbazépine
ETM	éthosuximide
MSM	mésuximide
PHT	phénytoïne
LTG	lamotrigine
VPA	valproate
GBP	gabapentine
TGB	tiagabine
LEV	levetiracetam
PGB	pré gabapentine
SM	sultiamé
VGB	vigabatrine
FBM	felbamate
TPM	topiramate
ZON	zonisamide

### Introduction

L'encéphalopathie médicamenteuse est une dysfonction cérébrale d'origine médicamenteuse secondaire à une atteinte structurelle ou fonctionnelle, intra-cellulaire et/ou inter-cellulaire. Cette atteinte peut être totalement, partiellement ou non réversible, selon les mécanismes de réparation/compensation mis en jeu, et selon les critères choisis pour statuer de cette évolution. Les critères peuvent être morphologiques, dans le cadre d'études structurelles et/ou biologico-chimiques « *in vitro* » ou sur des modèles animaux, d'études de toxicité

embryonnaire, et plus rarement d'études histopathologiques chez l'être humain.

La plupart du temps toutefois, sans en connaître les mécanismes intimes, la dysfonction cérébrale et son évolution (réversibilité) est appréciée au travers de l'observation clinique (être humain) ou du comportement animal. La neurotoxicité médicamenteuse peut se révéler sous certaines conditions de dosage, de cinétique d'administration, d'interaction médicamenteuse ou encore de troubles internistiques ou neurologiques concomitants.

Il est à relever dans la littérature médicale un usage générique, non spécifique, des termes d'encéphalopathie ou de neurotoxicité, les critères définissant ces termes n'étant souvent qu'insuffisamment spécifiés et les mécanismes sous-jacents à cette neurotoxicité non explicités.

Quant aux neuropathies d'origine médicamenteuse, il s'agit d'une atteinte des nerfs périphériques, quelle qu'en soit la localisation et la distribution, soit directement en relation avec la prise de l'anti-épileptique, de par un effet toxique, réversible ou non, soit par état carentiel secondaire, l'atteinte étant en général du type polyneuropathie axonale.

## Neurotoxicologie

La littérature médicale (recherche « Pub Med ») se révèle pauvre en études mettant en lumière les mécanismes intra- et/ou inter-cellulaires de la toxicité médicamenteuse. Celle-ci est évaluée principalement par des études d'expositions au médicament « *in vivo* », surtout animales, avec tests comportementaux et analyses histo-pathologiques.

Un « index de protection » est déterminé (« protective index »), rapport entre de la « dose toxique médiane TD50 » (Test de Rotarod : activité et coordination motrice, résistance physique à la fatigue chez la souris ; test de Chimney : coordination motrice), et la « dose effective moyenne ED50 » (« median effective dose ») [1, 2]. Ces tests sont principalement utilisés dans les phases précliniques du développement de nouveaux médicaments, les données de toxicologie ne pouvant être transposées telles quelles chez l'être humain.

Certaines études ont tenté d'évaluer la dose neurotoxique sur exposition unique ou répétée aux médicaments, par l'étude des modifications dans la synthèse de protéines intracellulaires ou la concentration du calcium libre [3]. Le rôle du polymorphisme génétique, modulant la réponse cellulaire à la neurotoxicité médicamenteuse, reste à l'heure actuelle mal caractérisé [4].

## Exposition chronique aux AED : Encéphalopathie avec atteinte morphologique, structurelle

Des études animales de neurotoxicité sur l'embryon et sur les jeunes animaux (rats/souris), certaines observations humaines sur le cerveau du fœtus puis de l'enfant, et quelques observations histo-pathologiques sur biopsie chez l'être humain ont permis de démontrer des modifications morphologiques, structurelles, sur exposition à certains AED.

De nombreux AED – PHT, PB, DZP, CZP, VGB, VPA – peuvent provoquer une apoptose dans le cerveau en développement du jeune rat, ceci à des posologies médicamenteuses habituelles pour le contrôle des crises épileptiques. Ce phénomène apoptotique est médié, entre autre, par un blocage des canaux sodique voltage-dépendant, par une accentuation de l'inhibition GABAergique, ou le blocage de l'activation glutamatergique. Les AED peuvent entraîner une suppression des systèmes neuroprotecteurs endogènes cérébraux, qui sont essentiels pour la survie neuronale durant le développement. Ceci entraîne un déséquilibre entre les mécanismes neuroprotecteurs et apoptotiques. Cette vulnérabilité paraît spécifique à la phase de développement du cerveau, correspondant chez le rat aux deux premières semaines de vie postnatale, et chez l'humain du 3e trimestre de la grossesse aux premières années de vie de l'enfant. Cette apoptose exagérée sur cette période, induite par la prise d'AED, peut être à l'origine, tout au moins en partie, de la diminution du périmètre crânien et du retard d'acquisition mentale associée aux polythérapies antiépileptiques. D'autres mécanismes (trouble migratoire des progéniteurs neuronaux, trouble de synaptogénèse, ...) sont également en jeu dans ce processus [5].

Il a été observé dans plusieurs études qu'une carence en acide folique chez la femme enceinte, suite à la prise d'AED inducteurs enzymatiques (PB, PHT, CBZ entre autre) est corrélée avec une augmentation de malformations fœtales, en particulier du système nerveux central, d'où les recommandations de supplémentation en folate en vue et durant une grossesse chez la femme épileptique traitée. Cette corrélation ne se retrouve toutefois pas dans toutes les études, soulignant la complexité des mécanismes impliqués [6, 7].

## PB

Une neurotoxicité a été bien documentée sur modèle animal [8], avec un potentiel neurotoxique particulier sur les cellules de Purkinje du cervelet : une dysfonction mitochondriale avec vacuolisation et ballonnement cellulaire, la formation de corps lamellaires cytoplasmiques, une altération myélinique [9, 10] ou encore un appauvrissement des contacts synaptiques [11] sont mis en évidence.

Une ataxie cérébelleuse peut en résulter, rapportée

chez l'animal, rarement décrite chez les patients dans la littérature médicale.

## PHT

Pendant la période prénatale, particulièrement durant le 3e trimestre de grossesse, une altération du développement des cellules granulaires de l'hippocampe et des cellules de Purkinje du cervelet est observé sur exposition à la PHT, causant un trouble de l'apprentissage spatial et de la coordination motrice avec ataxie chez le jeune animal [12-14].

Les effets neurotoxiques peuvent déjà apparaître à des posologies de PHT peu élevées, suggérant un potentiel neurotoxique important de la PHT sur le jeune animal en développement [15]. Une atrophie cérébelleuse irréversible peut se développer lors d'une thérapie au long cours, chez l'être humain, même lorsque la posologie standard recommandée a été respectée [16].

A relever quelques rares publications évoquant une toxicité irréversible sur exposition aiguë (et non chronique) à la PHT, chez l'être humain, avec ataxie cérébelleuse irréversible [17-18].

## VPA

Un syndrome foetal sur valproate (SFV) résultant d'une exposition prénatale, a été décrit. Il se caractérise par une facies particulier (nez large et plat, petites oreilles, fitrum nasal évasé, longue lèvre supérieure et micro/retrognathie), des malformations orthopédiques et corporelles plus ou moins importantes, des troubles du SNC et des troubles de la croissance. Nous relèverons, dans une revue de littérature, que les anomalies cérébrales sont rares, les malformations du tube neural visible chez 3 %, et que chez 29 % des enfants survivants (12 % de décès précoce) un retard mental était présent [19].

Une étude animale d'exposition prénatale à la CBZ, à la VGB et au VPA démontre, pour les animaux exposés à la VGB et au VPA (médicaments agissant sur la transmission GABA, avec augmentation de la concentration extracellulaire de GABA) le développement de dysplasies corticales et hippocampiques, probablement sur trouble de la migration et mort neuronale. Ces dysplasies ne sont pas retrouvées chez les animaux exposé à la CBZ [20].

## LTG

Une autre étude animale concernant l'exposition prénatale à la LTG démontre la présence de malformations hippocampiques et corticales, dosage dépendant, non observées après exposition au PB, au TPM et à la LEV [21]. Cette neurotoxicité ne semble pas être signifi-

cative chez l'être humain, bien que la comparaison de diverses études apporte des résultats contradictoires [22].

## TPM – GBP – TGB – LEV – ESM – FBM

Nous retiendrons qu'il n'existe pas d'évidence de toxicité sur le cerveau en développement pour le TPM [23], la GBP, la TGB, le LEV, l'ESM et le FBM (recherche « Pub Med » négative).

## VGB

Sur exposition à la VGB des études sur modèles animaux ont démontré la présence de la formation d'un oedème intramyélinique et d'une microvacuolisation de la substance blanche. L'absence d'effets indésirables neurologiques significatifs chez l'être humain a pu toutefois être confirmée par différentes méthodes: potentiels évoqués, tomodensitométrie, imagerie par résonance magnétique, études du liquide céphalorachidien, et chez un petit nombre de patients par des études neuropathologiques ; par exemple par analyse histopathologique après amygdalohippocampectomie sélective chez une femme avec épilepsie temporaire réfractaire et ayant pris sur les douze mois précédent de la VGB [24].

## Exposition chronique aux AED : Neuropathie médicamenteuse

Des cas isolés de neuropathie périphérique secondaire à la prise de PHT sont reportés dans la littérature. La polyneuropathie, préférentiellement sensitive, est fréquemment légère à modérée, restant souvent asymptomatique (découverte ENMG), avec une incidence mal connue, et dont l'apparition semble dépendante de la durée de la prise de la PHT, d'un éventuel surdosage (régressive) et possiblement d'une carence en folate.

Dans un petit groupe de patients sous PB, 50 % des patients présentaient des modifications ENMG seules, alors qu'une minorité (30 %) présentait une clinique de polyneuropathie, dont les mécanismes restent indéterminés [25-31].

Concernant le rôle possible d'une carence vitaminoïque dans le développement d'une polyneuropathie sur prise d'AED (PB et PHT) deux constatations sont à faire : premièrement une relation directe entre carence en folate et polyneuropathie n'est pas établie dans la littérature médicale ; deuxièmement, la prise d'AED n'est pas clairement corrélée à une carence en vitamine B12 [32-34].

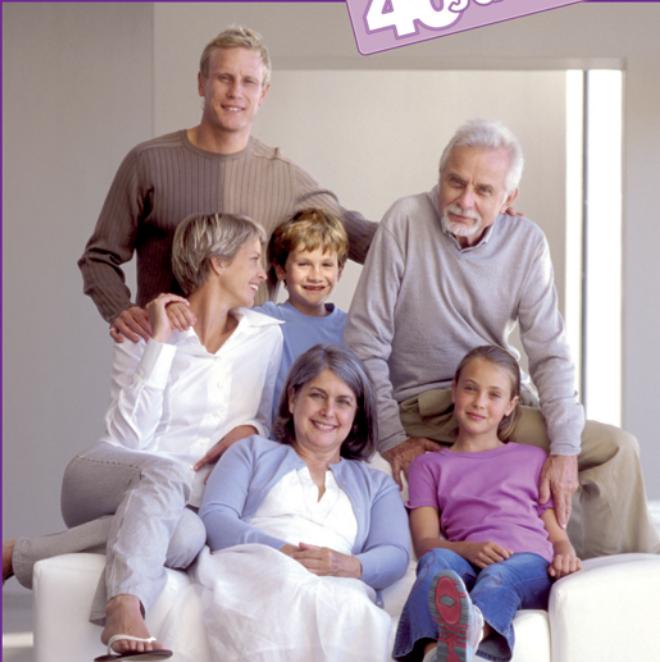
Hormis pour la PHT et le PB, il n'existe aucune évidence de toxicité des AED sur le SNP.

# Depakine®

Sodium Valproate/Valproic Acid

ein Medikament, zwei Indikationen

40 Jahre



## 40 Jahre wirksame Epilepsie-Therapie



## Stimmungsstabilisator erster Wahl

**DEPAKINE®. Zusammensetzung:** Chrono 300 mg Filmtabletten mit Bruchrille: Acidum valproicum 87 mg, Natrii valproas 200 mg, entspricht 300 mg Natriumvalproat. Chrono 500 mg Filmtabletten mit Bruchrille: Acidum valproicum 145 mg, Natrii valproas 333 mg, entspricht 500 mg Natriumvalproat. Injektionspräparat: Natrii valproas 400 mg/4 ml. Sirup: Natrii valproas 300 mg/5 ml. Lösung: Natrii valproas 300 mg/1 ml. **Indikationen:** Generalisierte Formen der primären Epilepsie: Petit-Mal/Absenzen, massive bilaterale Myoklonien, Grand-Mal mit oder ohne Myoklonien, photosensible Epilepsie. Sekundäre, generalisierte Epilepsien, vor allem beim West- und beim Lennox-Gastaut-Syndrom. Epileptische Äquivalente mit einfacher oder komplexer Symptomatologie. Epilepsien mit sekundärer Generalisierung. Mischformen. Chrono: Manischer Episoden bei Patienten mit bipolaren manisch-depressiven Störungen. **Dosierung:** Mittlere Tagesdosen bei Monotherapie: 25 mg/kg bei Neugeborenen und bei Kindern, 20–25 mg/kg bei Jugendlichen, 20 mg/kg bei Erwachsenen und 15–20 mg/kg bei älteren Patienten, in 2 Gaben. Verabreichung der Tagesdosis in einer einzigen Gabe mit der Chronoform. Bipolaren Störungen: Empfohlene Erhaltungsdosis zwischen 1000 mg und 2000 mg täglich. Die Dosierung muss den individuellen klinischen Antworten angepasst werden. **Kontraindikationen:** Akute oder chronische Hepatitis. Schwere Hepatitis in der Familienanamnese, besonders medikamentöse. Bekannte Natriumvalproat-Überempfindlichkeit. Hepatische Porphyrie. **Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen:** Es wird empfohlen, eine biologische Kontrolle der Leberfunktionen sowie eine hematologische Untersuchung durchzuführen. Da es ein Risiko schwerwiegender Pankreatitiden gibt, ist eine rasche medizinische Untersuchung bei Patienten, bei denen akute abdominale Schmerzen auftreten notwendig. Anpassung der Dosierung bei Patienten mit Niereninsuffizienz. **Unerwünschte Wirkungen:** Thrombozytopenie, Appetitsteigerung, Gewichtszunahme, Somnolenz, Pankreatitiden, Übelkeit, Magenschmerzen, Diarrhoe, Hepatopathien. **Interaktionen:** Interaktionen in Verbindung mit der Hemmwirkung von Valproinsäure auf Cytochrome P450 CYP 2C9 und CYP 3A (vor allem mit Neuroleptika, MAO-Hemmer, Antidepressiva und Benzodiazepine, Phenobarbital, Primidon, Phenytoin, Carbamazepin, Lamotrigin, Zidovudin). **Schwangerschaft/Stillzeit:** Wenn eine Schwangerschaft Betracht gezogen wird, muss bei dieser Gelegenheit die Indikation der antiepileptischen Behandlung neu evaluiert werden. **Packungen:** Chrono Filmtabletten mit Bruchrille zu 300 mg: 100\*. Chrono Filmtabletten mit Bruchrille zu 500 mg: 60\*. Depakine sirup 300 mg/5ml 300 ml\*. Depakine Trockensubstanz solv 400 mg Stechamp 4 ml. Depakine Tropfen 300 mg/ml 60 ml\*. **Verkaufsart:** B. **Vertrieb:** sanofi-aventis (schweiz) ag, 1217 Meyrin / GE. Ausführliche Informationen entnehmen Sie bitte dem Arzneimittel-Kompendium der Schweiz oder [www.documed.ch](http://www.documed.ch). \*Kassenzulässig.

# Orfiril® long

Valproat



150 / 300 / 500 / 1000 mg

## Epilepsie



## Bipolare Störungen



## Der Fortschritt!

- 1 x täglich
- innovative Galenik
- Mahlzeiten unabhängig



ZNS im Fokus - Menschen im Blick

Orfiril® - long\*

Wirkstoff: Natriumvalproat. Dosierung: mittlere Tagesdosis: 20-30 mg/kg KG. Tagesdosis kann auf 1 – 2 Einzelgaben verteilt werden. Indikationen: Petit-Mal/Absenzen; massive bilaterale Myoklonien; Grand-Mal mit oder ohne Myoklonien; photosensible Epilepsie; sekundäre, generalisierte Epilepsien, vor allem beim West- und beim Lennox-Gastaut-Syndrom; epileptische Äquivalente mit einfacher oder komplexer Symptomatologie (psychosensorielle und psychomotorische Formen); Epilepsien mit sekundärer Generalisierung; Mischformen (generalisierte und äquivalente); manische Episoden bei Patienten mit bipolaren manisch-depressiven Störungen. Un erwünschte Wirkungen: Hepatopathien in seltenen Fällen mit tödlichem Ausgang, besondere Vorsicht bei Säuglingen und Kleinkindern; Hyperammonämie; Pankreatitiden; Blutbildveränderungen; Gerinnungsstörungen; Somnolenz; Halftremor; Enzephalopathie bei Langzeitkombination mit anderen Antiepileptika; Gewichtszunahme; Übelkeit; Dys- und Amenorrhoe; veränderte Geschmacksempfindung; Amblyopie; Tinnitus; Gehörverlust; Haarausfall; Fanconi-Syndrom; Vaskulitis; Hautreaktionen; Lyell-Syndrom; Stevens-Johnson-Syndrom; polymorphes Erythem. Interaktionen: Acetylsalicylsäure, Carbamezepin, Cimetidin, Erythromycin, Felbamat, Lamotrigin, Mefloquin, Neuropsychotropika, Phenobarbital, Phenytoin, Primidon, Warfarin. Kontraindikationen: Überempfindlichkeit auf valproinsäurehaltige Arzneimittel; Leber- und Pankreasfunktionsstörungen; hämorrhagische Diathese; Anwendung bei Kleinkindern bei gleichzeitiger Behandlung mit mehreren Antiepileptika. Abgabekategorie: B. Zulassungsinhaberin: Desitin Pharma GmbH, 4410 Liestal, E-Mail: info@desitin.ch, www.desitin.ch \*ausführliche Angaben siehe Arzneimittelkompendium der Schweiz® (www.kompendium.ch)

**DESTITIN**  
SUCCESS IN CNS

[www.desitin.ch](http://www.desitin.ch)

## Exposition aiguë aux AED : Encéphalopathie médicamenteuse transitoire – observations cliniques

Il est fréquent d'observer des symptômes ou signes neurologiques, cognitifs, et/ou neuropsychiatriques, comme expression d'une encéphalopathie, suite à l'introduction d'un nouvel AED, lors de l'augmentation de la posologie de ce dernier, ou encore suite à l'introduction d'un médicament supplémentaire, par le jeu des interactions, et ceci particulièrement chez la personne âgée ou chez les patients avec troubles cognitifs et/ou retard mental [35]. La majorité de ces effets secondaires se révèlent non spécifiques aux médicaments, en terme qualitatif. Une encéphalopathie par exposition « aiguë » est dans la grande majorité des cas régressive après diminution de la posologie ou retrait du médicament incriminé. La cinétique de distribution du médicament peut, tel dans le cas de la PHT, être un facteur favorisant la survenue d'une encéphalopathie, en raison de l'augmentation exponentielle des taux sanguins, difficile à prédire, de par les nombreux facteurs y participant [36-38]. Des études de toxicité comparée, et d'interaction médicamenteuse ont permis de stratifier les effets secondaires en terme de risque et de fréquence, tenant compte de divers paramètres cliniques, et d'évaluer les synergies défavorables entre AED.

En parallèle aux grandes études observationnelles et de phase III, des études animales (souris/rat) ont tenté d'établir par des protocoles particuliers le niveau

de toxicité de certains AED. Un effet additif de la neurotoxicité du VPA et de la CBZ, ou de la CBZ et du PB [39-40] a par exemple été démontré, ou encore l'augmentation du potentiel neurotoxique de la CBZ et du TPM par le LEV [41].

Une encéphalopathie médicamenteuse transitoire peut théoriquement se développer suite à l'exposition à n'importe quel AED. Elle sera toutefois plus souvent rencontrée sur prise de PB, de PHT, de CBZ, de FBM ou encore de TPM [42], alors que rarement sur prise de LTG.

Une fatigue, une somnolence, une sensation vertigineuse, une ataxie, un nystagmus ou encore une diplopie peuvent se produire suite à la prise de la plupart des AED. Certains médicaments sont plus à risque d'être à l'origine de tels troubles, déjà à faible dosage, chez certains patients « à risque » ; il s'agit du PB, de la PHT (en partie en raison de sa cinétique non linéaire), de la CBZ, et du VPA, chez ce dernier en particulier par induction d'une hyperammoniémie d'origine hépatique (voir ci-dessous).

En plus de ces signes et symptômes rencontrés très couramment et de manière non spécifique, nous pouvons évoquer, pour mémoire et sans volonté d'exhaustivité, la survenue : pour le PB, d'une asthénie, d'un ralentissement psychomoteur, d'une dépression, de troubles du comportement ; pour le VPA, d'un tremblement fin d'attitude ; pour la CBZ, de troubles attentionnels et mnésiques ; pour la LTG, de céphalées, d'une agitation, d'une insomnie ; pour le FBM, d'une anorexie, d'une agi-

**Tableau 1 :** signes et symptômes principaux pouvant survenir en cas d'intoxication

	Vertiges	Nystagmus	Ataxie	Vision trouble	Hallucinations visuelles	Apathie et/ou somnolence	Agitation	Confusion, obnubilation voir coma	Autres
PB	x	x	x		x			x	Hypothermie
PHT						x		x	Inappétance, vomissements
SM	x		x					x	Céphalées, catatonie
VPA								x ^	surtout si interaction avec BZD, PHT ou PB
CBZ	x		x	x	x	x	x	x	Dysarthrie
FBM		x	x	x			x	x	
TGB							x	x	Mutisme
GBP	x					x			Trouble de l'élocution
LEV							x	x	
ZON					x			x	Myoclonies

tation, d'une insomnie; pour le TPM, d'une anorexie, de troubles langagiers ; pour la LEV, d'une libilité émotionnelle et de troubles du comportement, surtout chez l'enfant et les patients à risque ; pour le ZON, d'une dépression ou d'une psychose. Le **tableau 1** rapporte par ailleurs les troubles neurologiques pouvant survenir plus spécifiquement en cas d'intoxication.

Le cas particulier de l'encéphalopathie sur hyperammoniémie, suite à l'administration de VPA, constitue de fait un sujet complexe. Cette encéphalopathie se caractérise par des nausées et vomissements, des troubles de la conscience débutant par un ralentissement cognitif, des déficits neurologiques focaux (ataxie en particulier), et une activation du syndrome épileptique. La pathogénèse de cette encéphalopathie n'est pas entièrement comprise, l'augmentation des taux sériques d'ammonium n'étant pas systématiquement corrélée avec l'encéphalopathie. Elle semble réversible dans tous les cas, suite à l'arrêt ou la réduction de la prise du VPA. L'encéphalopathie est favorisée par la prise de plusieurs AED, en association avec le VPA, tel qu'avec le PB et le TPM. Il n'est pas nécessaire qu'une insuffisance hépatique soit présente. Plusieurs hypothèses sont évoquées concernant l'activation de récepteurs neuronaux par l'ammonium, de même que la participation d'autres métabolites neurotoxiques. L'inhibition de la carbamylophosphate synthétase-I, enzyme impliquée en début du cycle de l'urée, semble jouer un rôle, entraînant une augmentation des taux de glutamate cérébraux, provoquant un ballonnement des astrocytes avec œdème cérébral [47-49].

Des paresthésies d'origine centrale, dont l'étiopathogénie reste ouverte, surviennent sur prise de TPM [50]. Il est intéressant de noter que l'apparition de ces paresthésies est corrélée avec l'efficacité de l'effet prophylactique du TPM sur la migraine [51]. Des paresthésies surviennent également sur prise de SM ou de ZON. L'inhibition de l'anhydrase carbonique peut être l'un des mécanismes impliqué dans la survenue de ces paresthésies, tel que pour l'acétazolamide.

### Remarque finale

Les effets secondaires des antiépileptiques sur le système nerveux central et périphérique nous sont bien connu du point de vue clinique, tout au moins pour les plus fréquents d'entre eux. Certains médicaments, tel le PB, la PHT ou parfois le VPA, se révèlent plus délicat dans leur utilisation, car provoquant fréquemment des effets secondaires, même à faible dosage en certaines circonstances. Certains groupes de patients, tels les personnes âgées, ou les patients cérébro-lésés, se révèlent plus susceptibles de développer une encéphalopathie médicamenteuse. Ces mêmes médicaments, principalement le PB et la PHT, peuvent, lors d'une administration prolongée, entraîner une atteinte morphologique, structurelle, avec encéphalopathie irréversible.

Les mécanismes à l'origine de l'encéphalopathie restent souvent mal compris, complexes, par exemple par activation ou blocage de certains neurotransmetteurs, ou inductions enzymatiques. Ces mécanismes sont possiblement les mêmes, paradoxalement, que ceux étant à l'origine des effets souhaités (anti-épileptiques, antalgiques, stabilisateurs de l'humeur, ...).

### Références

1. Löscher W, Nolting B. *The role of technical, biological and pharmacological factors in the laboratory evaluation of anticonvulsant drugs. IV. Protective indices.* Epilepsy Res 1991; 9: 1-10
2. Luszczki JJ, Andres MM, Czuczwar P et al. *Levetiracetam selectively potentiates the acute neurotoxic effects of topiramate and carbamazepine in the rotarod test in mice.* Eur Neuropsychopharmacol 2005; 15: 609-616
3. Forsby A, Blaabøer B. *Integration of in vitro neurotoxicity data with bio-kinetic modelling for the estimation of in vivo neurotoxicity.* Hum Exp Toxicol 2007; 26: 333-338
4. Mann MW, Pons G. *Various pharmacogenetic aspects of antiepileptic drug therapy: a review.* CNS Drugs 2007; 21: 143-164
5. Bittigau P, Siffringer M, Genz K et al. *Antiepileptic drugs and apoptotic neurodegeneration in the developing brain.* Proc Natl Acad Sci USA 2002; 99: 15089-15094
6. Lewis DP, Van Dyke DC, Stumbo PJ, Berg MJ. *Drug and environmental factors associated with adverse pregnancy outcomes. Part I: Antiepileptic drugs, contraceptives, smoking, and folate.* Ann Pharmacother 1998; 32: 802-817
7. Vajda FJ, O'Brien TJ, Hitchcock A et al. *The Australian registry of anti-epileptic drugs in pregnancy: experience after 30 months.* J Clin Neurosci 2003; 10: 543-549
8. Barcia JA, Rubio P, Alós M et al. *Anticonvulsant and neurotoxic effects of intracerebroventricular injection of phenytoin, phenobarbital and carbamazepine in an amygdala-kindling model of epilepsy in the rat.* Epilepsy Res 1999; 33: 159-167
9. Hannah RS, Roth SH, Spira AW. *Effect of phenobarbital on Purkinje cell growth patterns in the rat cerebellum.* Exp Neurol 1988; 100: 354-364
10. Bergman A, Feigenbaum JJ, Yanai J. *Neuronal losses in mice following both prenatal and neonatal exposure to phenobarbital.* Acta Anat (Basel) 1982; 114: 185-192
11. Fishman RH, Ornoy A, Yanai J. *Correlated ultrastructural damage between cerebellum cells after early anticonvulsant treatment in mice.* Int J Dev Neurosci 1989; 7: 15-26
12. Ogura H, Yasuda M, Nakamura S et al. *Neurotoxic damage of granule cells in the dentate gyrus and the cerebellum and cognitive deficit following neonatal administration of phenytoin in mice.* J Neuropathol Exp Neurol 2002; 61: 956-967
13. Tauer U, Knotz R, Volk B. *Phenytoin alters Purkinje cell axon morphology and targeting in vitro.* Acta Neuropathol 1998; 95: 583-591
14. Ohmori H, Ogura H, Yasuda M et al. *Developmental neurotoxicity of phenytoin on granule cells and Purkinje cells in mouse cerebellum.* J Neurochem 1999; 72: 1497-1506
15. Botez MI, Attig E, Vézina JL. *Cerebellar atrophy in epileptic patients.* Can J Neurol Sci 1988; 15: 299-303
16. Awada A, Amene P, al Jumah M, al Beladi K. *Residual cerebellar ataxia following acute phenytoin intoxication.* Rev Neurol (Paris) 1999; 155: 306-308

17. Imamura T, Ejima A, Sahara M et al. Cerebellar atrophy and persistent cerebellar ataxia after acute intoxication of phenytoin. *No To Shinkei* 1992; 44: 149-153
18. Vorhees CV, Acuff-Smith KD, Schilling MA, Moran MS. Prenatal exposure to sodium phenytoin in rats induces complex maze learning deficits comparable to those induced by exposure to phenytoin acid at half the dose. *Neurotoxicol Teratol* 1995; 17: 627-632
19. Kozma C. Valproic acid embryopathy: report of two siblings with further expansion of the phenotypic abnormalities and a review of the literature. *Am J Med Genet* 2001; 98: 168-175
20. Manent JB, Jorquer I, Mazzucchelli I et al. Fetal exposure to GABA-acting antiepileptic drugs generates hippocampal and cortical dysplasias. *Epilepsia* 2007; 48: 684-693
21. Manent JB, Jorquer I, Franco V et al. Antiepileptic drugs and brain maturation: fetal exposure to lamotrigine generates cortical malformations in rats. *Epilepsy Res* 2008; 78: 131-139
22. Prakash, Prabhu LV, Nasar MA et al. Lamotrigine in pregnancy: safety profile and the risk of malformations. *Singapore Med J* 2007; 48: 880-883
23. Glier C, Dzietko M, Bittigau P et al. Therapeutic doses of topiramate are not toxic to the developing rat brain. *Exp Neurol* 2004; 187: 403-409
24. Agosti R, Yasargil G, Egli M et al. Neuropathology of a human hippocampus following long-term treatment with vigabatrin: lack of microvacuoles. *Epilepsy Res* 1990; 6:166-170
25. Meienberg O, Bajc O. Akute Polyneuropathie durch Diphenylhydantoin-Intoxikation. *Dtsch Med Wochenschr* 1975; 100: 1532-1539
26. Dobkin BH. Reversible subacute peripheral neuropathy induced by phenytoin. *Arch Neurol* 1977; 34: 189-190
27. Shorvon SD, Reynolds EH. Anticonvulsant peripheral neuropathy: a clinical and electrophysiological study of patients on single drug treatment with phenytoin, carbamazepine or barbiturates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982; 45: 620-626
28. Ramirez JA, Mendell JR, Warmolts JR, Griggs RC. Phenytoin neuropathy: structural changes in the sural nerve. *Ann Neurol* 1986; 19: 162
29. So EL, Penry JK. Adverse effects of phenytoin on peripheral nerves and neuromuscular junction: a review. *Epilepsia* 1981; 22: 467-473
30. Taylor JW, Murphy MJ, Rivey MP. Clinical and electrophysiologic evaluation of peripheral nerve function in chronic phenytoin therapy. *Epilepsia* 1985; 26: 416-420
31. Shorvon SD, Reynolds EH. Anticonvulsant peripheral neuropathy: a clinical and electrophysiological study of patients on single drug treatment with phenytoin, carbamazepine or barbiturates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982; 45: 620-626
32. Sener U, Zorlu Y, Karaguzel O et al. Effects of common anti-epileptic drug monotherapy on serum levels of homocysteine, vitamin B12, folic acid and vitamin B6. *Seizure* 2006; 15: 79-85
33. Tamura T, Aiso K, Johnston KE et al. Homocysteine, folate, vitamin B-12 and vitamin B-6 in patients receiving antiepileptic drug monotherapy. *Epilepsy Res* 2000; 40: 7-15
34. Fernández-Miranda C, de la Peña P, Penas M et al. Hyperhomocysteinemia and treatment with antiepileptic drugs. Effects of different doses of folic acid. *Med Clin (Barc)* 2005; 124: 521-524
35. Alvarez N, Besag F, Iivanainen M. Use of antiepileptic drugs in the treatment of epilepsy in people with intellectual disability. *J Intellect Disabil Res* 1998; 42(Suppl 1): 1-15
36. Ludden TM. Nonlinear pharmacokinetics: clinical implications. *Clin Pharmacokinet* 1991; 20: 429-446
37. Valodia P, Seymour MA, Miller R et al. Factors influencing the population pharmacokinetic parameters of phenytoin in adult epileptic patients in South Africa. *Ther Drug Monit* 1999; 21: 57-62
38. Bachmann KA, Belloto RJ Jr. Differential kinetics of phenytoin in elderly patients. *Drugs Aging* 1999; 15: 235-250
39. Bourgeois BF. Anticonvulsant potency and neurotoxicity of valproate alone and in combination with carbamazepine or phenobarbital. *Clin Neuropharmacol* 1988; 11: 348-359
40. Bourgeois BF, Wad N. Combined administration of carbamazepine and phenobarbital: effect on anticonvulsant activity and neurotoxicity. *Epilepsia* 1988; 29: 482-487
41. Luszczki JJ, Andres MM, Czuczwar P et al. Levetiracetam selectively potentiates the acute neurotoxic effects of topiramate and carbamazepine in the rotarod test in mice. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005; 15: 609-616
42. Stephen LJ, Sills GJ, Brodie MJ. Topiramate in refractory epilepsy: a prospective observational study. *Epilepsia* 2000; 41: 977-980
43. Guberman A, Bruni J. The Canadian Vigabatrin Study Group. Long-term open multicentre, add-on trial of vigabatrin in adult resistant partial epilepsy. *Seizure* 2000; 9: 112-118
44. Kälviäinen R. Tiagabine: a new therapeutic option for people with intellectual disability and partial epilepsy. *J Intellect Disabil Res* 1998; 42(Suppl 1): 63-67
45. von Stuelpnagel C, Holthausen H, Kluger G. Long-term use of Levetiracetam in patients with severe childhood-onset epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol* 2007; 11: 341-345
46. Grossi S, Cordelli DM, Franzoni E et al. Efficacy and safety of levetiracetam in infants and young children with refractory epilepsy. *Seizure* 2007; 16: 345-350
47. Mousseau DD, Butterworth RF. Current theories on the pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Proc Soc Exp Biol Med* 1994; 206: 329-344
48. Albrecht J. Roles of neuroactive amino acids in ammonia neurotoxicity. *J Neurosci Res* 1998; 51: 133-138
49. Segura-Bruna N, Rodriguez-Campello A, Puente V, Roquer J. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy. *Acta Neurol Scand* 2006; 114: 1-7
50. Fröscher W, Schier KR, Hoffmann M et al. Topiramate: a prospective study on the relationship between concentration, dosage and adverse events in epileptic patients on combination therapy. *Epileptic Disord* 2005; 7: 237-248
51. Lee ST, Chu K, Park JE et al. Paresthesia as a favorable predictor of migraine prophylaxis using topiramate. *Eur J Neurol* 2007; 14: 654-658

#### Adresse de correspondance:

**Dr. med. Ph. Temperli**

**Klinik Bethesda**

**3233 Tschugg (BE)**

**Tél 0041 32 338 41 11**

**Fax 0041 32 338 40 10**

**temperli.p@klinik-bethesda.ch**

Gabriele Wohlrab

Universitäts-Kinderhospital, Neuropädiatrische und Neu-  
rophysiologische Abteilung, Zürich

## Zusammenfassung

Antiepileptika (AE) spielen die Hauptrolle in der Behandlung von Menschen mit Epilepsie in jeder Altersgruppe. Anfallsfreiheit durch Medikamente ermöglichen den meisten epilepsiekranken Kindern und Erwachsenen eine ungestörte Entwicklung und Integration. AE können jedoch mitunter zur Verschlechterung der Anfallssituation, das heißt zur Zunahme der Anfallsfrequenz und -intensität, zum Auftreten neuer Anfallsformen, im Einzelfall sogar zum Status epilepticus führen. Die pharmakodynamischen Mechanismen, die einer Anfallsverschlechterung (Aggravation) zugrunde liegen, sind noch weitgehend unbekannt. Medikamente mit nur ein oder zwei verschiedenen Wirkmechanismen (GABA-erge Transmission beziehungsweise Blockade der Natrium-Kanäle) führen eher zu paradoxen Reaktionen und negativen klinischen Folgen als Medikamente mit mehreren neuronalen Angriffspunkten. Vor allem Patienten mit idiopathisch generalisierten Epilepsien sind eher gefährdet, bei Neueinstellung auf Medikamente mit engerem Wirkmechanismus mit einer Verschlechterung der Anfallssituation zu reagieren. Im Fall einer AE-induzierten Anfallsverschlechterung empfiehlt sich, die Anfalls- und Syndromklassifikation des betroffenen Patienten zu hinterfragen.

Epileptologie 2008; 25: 142 – 151

**Schlüsselwörter:** Antiepileptika, Anfallszunahme, paradoxe Reaktion, Epilepsiesyndrome

## Détérioration de l'évolution des crises par les antiépileptiques

Les antiépileptiques (AE) sont l'arme principale dans l'arsenal thérapeutique de lutte contre l'épilepsie à tous âges. Grâce aux médicaments qui les libèrent du joug des crises, la plupart des enfants et des adultes atteints d'épilepsie peuvent se développer et s'intégrer dans la société sans aucune encombre. Pourtant, il arrive dans de rares cas que les AE, au lieu d'alléger la souffrance, aggravent la situation en ce sens que les crises se multiplient et gagnent en intensité, de nouvelles formes de crises apparaissent et peuvent aller jusqu'à l'état de mal épileptique. Les mécanismes pharmacodynamiques qui conduisent à une telle aggravation sont encore mal connus. Les médicaments avec un ou deux mécanismes d'action seulement (GABA-transmission, blocage des

canaux sodiques) conduisent plus facilement à des réactions paradoxales et à des conséquences cliniques négatives que ceux aux points d'attaque neuronaux multiples. Les patients les plus susceptibles de réagir par une aggravation de leur situation en phase d'adaptation à des nouveaux médicaments au mécanisme d'action plus restreint sont ceux avec une épilepsie idiopathique généralisée. Lorsqu'une telle détérioration de la situation de crise est observée, il est recommandé de remettre en question la classification des crises et des syndromes du patient concerné.

**Mots clés:** anti-épileptiques, augmentation de la fréquence des crises, réactions paradoxales, syndromes épileptiques

## Seizure Aggravation by Antiepileptic Drugs

Antiepileptic drugs (AEDs) play a very important role in the treatment of people with epilepsy. Suppression of seizures by medication makes it possible for most children and adults with epilepsy to lead normal lives. However, in some situations AEDs cause the patient's seizure to worsen. An aggravation may occur as an increase in seizure frequency or severity of existing seizures, emergence of new seizure types, or the occurrence of a status epilepticus. The mechanisms of seizure aggravation by AEDs are mostly unknown and may be related to specific pharmacodynamic properties of these drugs. The aggravating effect is more often caused by AEDs with narrow, specific mode of action, either enhanced by GABA-mediated transmission or blockade of voltage-gated sodium channels. Idiopathic generalized epilepsies are particularly prone to pharmacodynamic aggravation. The accuracy of the seizure type and epilepsy syndrome should be questioned whenever there is seizure worsening after the introduction of any antiepileptic medication.

**Key Words:** Antiepileptic drugs, aggravation, paradoxical reaction, epileptic syndromes

## Fallbeschreibung

K.G. ist das erste Kind gesunder Eltern. Im Neugeborenentaler wurden echokardiographisch kardiale Rhabdomyome diagnostiziert und die Verdachtsdiagnose Tuberöse Sklerose-Komplex (TSC) gestellt. Diese wurde

durch weitere klinische („white spots“) und neuroradiologische Befunde bestätigt. Im Alter von 17 Monaten traten erste isolierte Anfälle auf (Kopf- und Körperdrehung nach rechts, Sturz, ängstlicher Blick, Augen weit geöffnet, gefolgt von Kloni der Extremitäten), die als komplex fokale Anfälle mit sekundärer Generalisation interpretiert wurden. Eine EEG-Ableitung vor medikamentöser Therapie (**Abbildung 1**) zeigte eine intermittierende Verlangsamung rechts frontozentral/anterior-temporal bei altersentsprechender Grundaktivität. Eine iktale Video-EEG-Dokumentation war nicht möglich. Unter der eingeleiteten Therapie mit Carbamazepin (maximal 20 mg/kg KG) kam es zur Anfallszunahme mit bis zu 10 einzelnen Anfällen pro Tag ohne Kopplung an die Einschlaf- oder Aufwachphase. Begleitend kam es zu einer EEG-Verschlechterung (**Abbildung 2**), die dem Bild einer Hemihypsarrhythmie entsprach. Nach medikamentöser Umstellung auf Vigabatrin (100 mg/kg KG) wurde K.G. rasch anfallsfrei, das EEG war deutlich verbessert (**Abbildung 3**).

## Einleitung

Die Erfahrung, dass Antiepileptika (AE) sowohl der „alten“ wie auch der „neuen“ Generation bereits bestehende Anfallsformen verschlechtern oder zum Auftreten bisher nicht beobachteter Anfallstypen führen können, ist nicht aussergewöhnlich. Dieses klinische Problem kann sowohl bei Behandlung in Mono- wie auch bei Einleitung einer Kombinationsbehandlung auftreten. Ein „prokonvulsiver“ Effekt kann bereits kurz nach Therapiebeginn auch bei niedrigen eingesetzten Dosen auftreten. Fälle wie der eben beschriebene, kommen im epileptologischen Alltag immer wieder vor. Sie verleiten aber nur selten zur multizentrischen Dokumentation, so dass nur wenige Daten grösserer Patientenkollektive vorliegen, die die Frage der Aggravation epileptischer Anfälle durch AE beleuchten. Zahlreiche Publikationen beziehen sich auf Einzelfallbeobachtungen („anecdotal reports“) oder kleine Patientengruppen mit mehr oder minder einheitlichem Epilepsiesyndrom. Bis auf wenige Ausnahmen [1] liegen keine Placebo-kontrollierten Studien vor. Im Folgenden sollen einige klinisch relevanten Aspekte zur möglichen Verschlechterung der Anfallssituation (Aggravation) durch am häufigsten verwendeten AE besprochen werden. Aufgrund der Fülle der Einzelfallbeschreibungen kann diese Zusammenstellung keinen Anspruch auf Vollständigkeit erheben.

## Definition

Wann kann man von einer Verschlechterung (Aggravation, Exazerbation) der Anfallssituation, ausgelöst durch eine medikamentöse antiepileptische Behandlung sprechen? Nach Somerville [2] ist dieser Begriff ge-

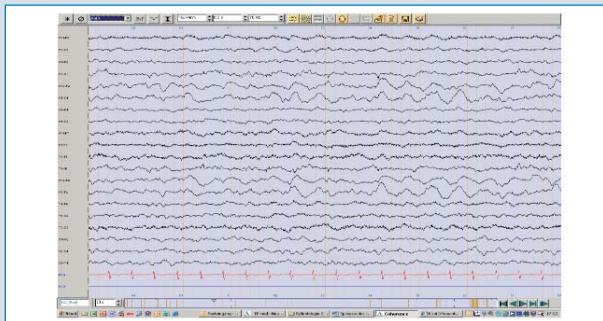


Abbildung 1

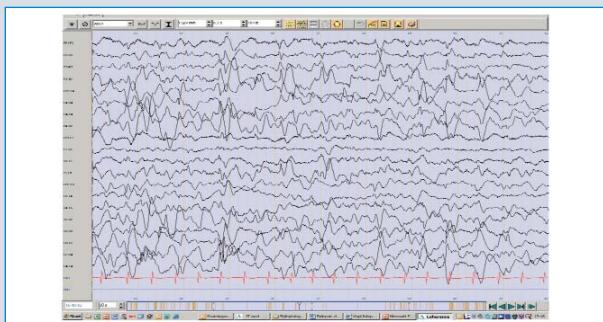


Abbildung 2

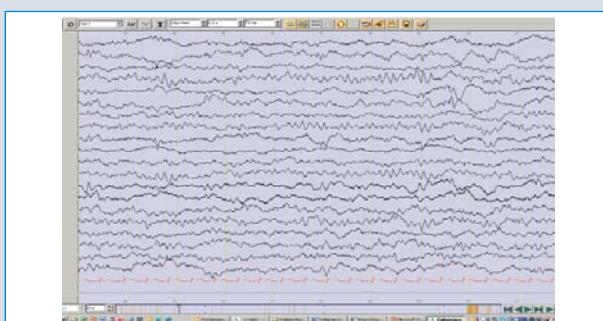


Abbildung 3

rechtfertigt, wenn

- eine Zunahme der Anfallsfrequenz über die vor Therapie bestehende Anfallshäufigkeit hinaus („pretreatment baseline“),
- eine Zunahme der Anfallsintensität,
- das Auftreten eines für den Patienten schwerwiegenderen, vorher nicht existierenden Anfallstyps, der nicht bei dem vorliegenden Epilepsiesyndrom zu erwarten gewesen wäre,
- oder eines Status' epilepticus

ohne Verwendung dieses spezifischen Medikaments nicht aufgetreten wäre: „It is aggravation only if the deterioration would not have occurred without the drug“ [2]. Für einen korrekten Nachweis, dass ein AE zu einer Anfallsverschlechterung führt, wäre eine Re-Exposition erforderlich. Das ist ethisch meist jedoch nicht vertret-

bar [3]. Bevor von einer AE-induzierten Aggravation gesprochen werden kann, sollten die spontane Fluktuation der Anfallsfrequenz sowie weitere Faktoren, die zu einer Anfallszunahme führen können wie Schlafmangel, Alkohol- oder Drogenmissbrauch, mangelnde Compliance, Entwicklung einer Pharmakoresistenz, ein Infekt sowie der zu erwartende Verlauf des vorliegenden Epilepsiesyndroms berücksichtigt werden.

## Häufigkeit der Aggravation?

Verschiedene Faktoren können es erschweren, ein klares Ursachen-Wirkungsprinzip zwischen dem Einsatz eines AE und der Verschlechterung der Anfallsituation herzustellen.

Schwere kindliche Epilepsieformen können einen fluktuierenden Verlauf mit variabler Anfallsfrequenz und -intensität zeigen. Das Auftreten neuer Anfallsformen kann mit der kindlichen Gehirnentwicklung (Myelinisierung, Synaptogenese etc.) im Zusammenhang stehen.

Bei der Neueinführung eines Medikamentes wird häufig in Form der alternierenden Monotherapie das Erstmedikament reduziert. Eine Verschlechterung der Anfallssituation ist deshalb möglicherweise auf die verminderte Wirksamkeit des reduzierten Medikamentes zurückzuführen. Neu eingesetzte Medikamente können dazu führen, dass eine Anfallsform unterdrückt wird, dadurch aber andere Anfallstypen in den Vordergrund treten und klinisch relevant werden können (Beispiel: fokale Anfälle bei symptomatischem West-Syndrom aufgrund einer fokalen kortikalen Dysplasie).

Auch die Verabreichung von Placebo kann bei manchen Patienten bei sonst gleich bleibender medikamentöser Therapie zu einem Anstieg der Anfallsfrequenz führen. Klinische Studien über die Wirksamkeit von Antiepileptika greifen die Frage einer möglichen Anfallsverschlechterung meist nicht explizit auf. Meist wird nur der mangelnde Erfolg registriert und der Patient aus der Studie genommen. Eine von Somerville 2002 [1] durchgeführte Untersuchung ging der Frage nach, wie häufig es in randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien zu einer Anfallshäufung um 100 % im Vergleich zur „baseline“ der Anfallsfrequenz kommt. Untersucht wurden Patienten mit fokalen Anfällen, die in Kombination entweder mit Tiagabin (TGB), Topiramat (TPM) oder Levetiracetam (LEV) behandelt wurden. Ein Anstieg der Anfallsfrequenz unter Placebo wurde bei mehr als 40 % der Patienten beobachtet, davon 3-9 % mit einer Verdopplung der Anfallshäufigkeit oder mehr. Bei den Verum-Präparaten ergab sich ein ähnlicher Anstieg der Anfallshäufigkeit, ausser bei Patienten unter TGB, die deutlich häufiger eine Verdopplung der Anfallsfrequenz zeigten. Somerville [2] kommt aufgrund der genannten Faktoren zu dem Schluss, dass die Häufigkeit der durch Antiepileptika ausgelösten Anfallsverschlechterung überschätzt wird [2]. Andererseits be-

steht bei fehlender konsequenter Dokumentation eine nicht zu unterschätzende Dunkelziffer.

## Mögliche Ursachen einer Anfallsverschlechterung durch Antiepileptika

Es gibt verschiedene Faktoren und Mechanismen, die einem negativen Wirkungseffekt eines AE zugrunde liegen können [4, 5].

### Klinische Faktoren

#### A. Paradoxe dosisabhängige toxische Reaktion

Ein Anstieg der Anfallsfrequenz oder das Auftreten neuer Anfallsformen kann durch eine Überdosierung, sei sie akzidentell oder freiwillig, durch Einnahmefehler, falsch berechnete Dosis beziehungsweise Medikamenteninteraktion auftreten. Vor allem bei Phenytoin (PHT) mit seiner nicht-linearen Kinetik besteht hierfür ein erhöhtes Risiko. Bei Einnahme von Carbamazepin (CBZ) in toxischen Dosen wurden epileptische Anfälle bis hin zum Status epilepticus auch bei Patienten ohne vorausgehende Epilepsie beschrieben [6, 7].

#### B. Paradoxe Reaktion

Eine paradoxe Reaktion bezeichnet die Anfallszunahme beziehungsweise das Auftreten neuer Anfallstypen bei Therapie mit einem Medikament, das normalerweise für diesen Anfallstyp als geeignet gilt. Paradoxe Reaktionen sind dosisunabhängig, sie treten meist kurz nach Therapiebeginn auf [4]. Warum paradoxe Reaktionen auftreten, das heißt das gleiche Medikament bei Patienten mit gleichem Anfallstyp und Anfallssyndrom in einer Gruppe zur Anfallsfreiheit und in einer anderen zur Anfallszunahme führt, ist völlig unklar. Der Vorgang kann nicht auf pharmakokinetische Faktoren, Interaktion mit anderen Medikamenten, toxische Dosis des verwendeten Medikaments, akute anderweitige Erkrankung oder eine progrediente neurologische Erkrankung zurückgeführt werden [8].

#### C. Auswahl eines für das Epilepsiesyndrom ungeeigneten Medikamentes

Die nicht korrekte Klassifikation des Anfallstyps und des zugrunde liegenden Epilepsiesyndroms kann zum Einsatz eines nicht optimalen Medikamentes führen [9]. Die klinische Anfallsmanifestation kann mitunter irreführend sein: Patienten mit idiopathischen generalisierten Anfällen, zum Beispiel mit Aufwach-Grand mal, können einen lateralisierten Anfallsbeginn mit Versivbewegung zeigen. Dies kann als fokaler, sekundär generalisierter Anfall interpretiert und entsprechend mit einem primär für fokale Anfälle bevorzugten Medikament behandelt werden. Das kann zwar eventuell die

generalisiert tonisch-klonischen Anfälle (GCKA) kontrollieren, aber auch zu Myoklonien oder Absencen führen [10] (**Tabelle 1**). Bei Patienten mit juveniler myoklonischer Epilepsie (JME) werden die typischen Myoklonien oft nicht spontan erwähnt oder vom Arzt nicht explizit erfragt. Sie werden immer wieder als fokal motorische Anfälle [11] oder Tremor fehlinterpretiert. Klassische Absencen, vor allem in Kombination mit oralen Automatismen, können mit fokalen Anfällen temporalen Ursprungs verwechselt werden.

EEG-Muster führen gelegentlich ebenfalls zu einer Fehlklassifikation:

Es gelingt, von den kindlichen Absencen abgesehen, nur selten, dass vor Therapiebeginn bei einem Patienten ein habitueller Anfall elektroenzephalographisch erfasst werden kann. Die Wahl der Therapie stützt sich meist auf die klinischen Daten aus Anfallsbeschreibung und EEG. Bei fokalen Anfällen zeigt das Standard-EEG nicht selten einen unauffälligen oder unspezifischen Befund. Im Gegensatz dazu kann das EEG bei Patienten mit generalisierten Anfällen, vor allem bei Absencen und JME, fokale Veränderungen ("Sharp Wave") aufweisen und somit Verwirrung stiften.

#### D. Antiepileptika-induzierte Enzephalopathie

Eine Anfallsexazerbation kann ein Hinweis für eine AE-induzierte Enzephalopathie sein, die vor allem unter Behandlung mit Valproinsäure (VPA), aber auch bei Therapie mit Phenobarbital (PB), Carbamazepin (CBZ), Vigabatrin (VGB), Tiagabine (TGB), Lamotrigin (LGT) und Zonisamid (ZNS) auftreten kann [5]. Eine VPA-induzierte reversible, dosisunabhängige Enzephalopathie mit und ohne begleitende Hepatopathie und Hyperammonämie [4] entwickelt sich häufig innerhalb der ersten Behandlungswochen, kann aber auch mit Verzögerung auftreten. Kombinationstherapien aus VPA und TPM [12] führen ebenfalls wiederholt zur Enzephalopathie [13]. Als zugrunde liegender Mechanismus werden ein synergistischer VPA-TPM-Effekt auf den Ornithin-Metabolismus der Leber diskutiert, der zur Hyperammonämie führt beziehungsweise eine individuelle Überempfindlichkeit auf die Substanz TPM [13].

#### E. „Prädestinierte“ Patientengruppen

Manche Patientengruppen scheinen ein höheres Risiko für eine medikamentös bedingte Anfallsverschlechterung zu tragen. Dies trifft vor allem auf Patienten mit idiopathisch generalisierten, d.h. genetisch determinierten Epilepsien (Absencen, JME, GCKA, Myoklonien; **Tabelle 2**) zu, aber auch für Patienten mit atypischen EEG-Mustern, mehreren Anfallstypen, kognitiver Beeinträchtigung und Verhaltensauffälligkeiten [14].

#### F. Wirkmechanismen und spezifische Medikamenteneffekte

Die Medikamentengruppen, die ausschließlich über ein oder zwei verschiedene Wirkmechanismen in das neuronale Netzwerk eingreifen, scheinen eher zu paradoxen Effekten zu führen als Medikamente mit multiplen Wirkmechanismen (VPA, TPM).

**a)** Eher prokonvulsive Wirkungen erzeugen die Substanzen, die die GABA-Konzentration im synaptischen Spalt erhöhen wie Vigabatrin (VGB), Tiabagin (TBG) und Gabapentin (GBT). Bei der Absencenepilepsie führt im Tiermodell beispielsweise die Erhöhung der GABA-Konzentration via einer Aktivierung der GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren zu einer Hyperpolarisation thalamischer Neurone, die wiederum die oszillatorische thalamo-kortikale Aktivität verstärken und zu verlängerten „Spike-Wave“-Komplexen führen [15].

**b)** Die Substanzen Carbamazepin (CBZ), Oxcarbamazepin (OXC), Phenobarbital (PB), Phenytoin (PHT) und Lamotrigin (LTG) wirken primär über eine Blockade der spannungsabhängigen Natrium-Kanäle. Vor allem CBZ hat eine hohe Potenz, bei generalisierten Anfällen zu einer Auslösung von Absencen und Myoklonien zu führen (**Tabellen 1, 2**). Als weitere Mechanismen, die eine Anfallsprovokation unter CBZ-Therapie nach sich ziehen können, werden eine metabolische Entgleisung im Rahmen einer durch CBZ oder OCB induzierten Hyponatriämie [16] beziehungsweise die Akkumulation prokonvulsiver Metabolite (Epoxide) diskutiert [17]. Im Tiermodell [18] liess sich jedoch zeigen, dass CBZ nicht via der CBZ-Metabolite, sondern direkt auf den ventrikulobasalen Komplex des Thalamus mittels Aktivierung der GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren Einfluss nimmt.

**c)** Toleranzentwicklung gegen ein AE führt zu einem Wirkungsverlust und auf diesem Wege zu einer Anfallszunahme. Dieses Phänomen ist nicht selten bei den Benzodiazepinen (BZ) zu beobachten. Eine Modifikation der Rezeptor-Sensitivität beziehungsweise -dichte wird diskutiert [4]. Der negative Effekt auf den Epilepsieverlauf ist eher indirekt und erst mit längerer Latenz zu erwarten.

#### Inadäquate Therapie verschiedener Anfallssyndrome oder welches Medikament sollte man bei welchem Epilepsiesyndrom vermeiden?

##### • Benzodiazepine (BZ)

Die Langzeittherapie mit Benzodiazepinen ist durch eine mögliche Toleranzentwicklung und den sedierenden Effekt limitiert. Letzteres kann sich vor allem bei Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom negativ bemerkbar machen, bei denen in Einzelfällen die Therapie mit

**Tabelle 1:** Verschlechterung von Epilepsiesyndromen durch einzelne Antiepileptika (AED) – modifiziert [8]

Medikament	Syndrom	Mögliche Verschlechterung
Benzodiazepine	Lennox-Gastaut-Syndrom	Tonische Anfälle
Carbamazepin	Absence-Epilepsien	Absencen
	Juvenile myoklonische Epilepsie Progressive Myoklonusepilepsie	Myoklonische Anfälle Myoklonische Anfälle Myoklonus
Gabapentin	Rolando-Epilepsie	CSWS*** Negativer Myoklonus
	Absence-Epilepsien Epilepsien mit Myoklonien Progressive Myoklonusepilepsie	Absencen Myoklonische Anfälle Myoklonische Anfälle Myoklonus
Lamotrigin	Dravet-Syndrom (SMEI*) Juvenile myoklonische Epilepsie	Myoklonische Anfälle Myoklonische Anfälle
Oxcarbazepin	Juvenile myoklonische Epilepsie	Absencen Myoklonische Anfälle GTKA**
	Symptomatische fokale Epilepsie Progressive Myoklonusepilepsie	Negativer Myoklonus Myoklonische Anfälle Myoklonus
Phenobarbital	Absence-Epilepsien	Absencen bei hoher Dosis
Phenytoin	Absence-Epilepsien Progressive Myoklonusepilepsie (Ataxie)	Absencen Zerebelläre Symptomatik
Tiagabine	Fokale Epilepsien	Fokale Anfälle
Vigabatrin	Absence-Epilepsien	Absencen
	Epilepsien mit Myoklonien Progressive Myoklonusepilepsie	Myoklonische Anfälle Myoklonische Anfälle Myoklonus

\* SMEI - Severe myoclonic epilepsy in infancy

\*\* GTKA - Generalisiert tonisch-klonische Anfälle

\*\*\* CSWS - Continous Spikes and Waves during Slow Wave Sleep

BZ zum Absencenstatus [5, 19] beziehungsweise die intravenöse Applikation zu einem Status tonischer Anfälle geführt hat [20].

#### • Carbamazepin (CBZ)

Carbamazepin gilt als das Medikament, das am häufigsten zu einer Aggravation führt. Vor allem Patienten mit idiopathischen oder symptomatischen generalisierten Epilepsien, mit bilateral synchronen „Sharp Wave“-Komplexen im EEG haben hierfür ein erhöhtes Risiko. CBZ kann zum Neuauftreten atonischer und myokloni-

scher Anfälle, von Absencen führen, bestehende Absencen verschlechtern bis hin zum Status epilepticus [21, 22]. Vor allem Patienten mit JME reagieren besonders empfindlich auf eine CBZ-Therapie. Fehlklassifikationen bei dieser Form der idiopathisch generalisierten Epilepsie (IGE) scheinen relativ häufig zu sein. In einer retrospektiven Studie waren 23 % (40/170 Patienten) unter der Annahme vorliegender Partialepilepsien mit CBZ oder PHT therapiert worden. Unter CBZ Behandlung (28/40 Patienten) zeigten 68 % eine Zunahme der Myoklonien bis hin zum myoklonischen Status epilepticus [23].

Eine Verschlechterung der Anfallsituation und des EEG-Befundes bei einzelnen Kindern mit einer klassischen Rolando-Epilepsie (BECTS) wurde in den 80er Jahren beschrieben [24]. Dies scheint jedoch eher die Ausnahme zu sein. In einem Kollektiv von 98 Kindern trat eine elektroklinische Verschlechterung nur einmal unter CBZ-Monotherapie und einmal unter Kombinationsbehandlung mit PB auf [25]. Als Einzelfälle wurde auch eine Anfallszunahme und gleichzeitig neu aufgetretener epileptischer negativer Myoklonus in dieser Patientengruppe beobachtet [26]. Eine Verstärkung des Aktionsmyoklonus und der myoklonischen Anfälle wurde auch bei Patienten mit progressiver Myoklonusepilepsie (Typ Unverricht-Lundborg) registriert [27].

#### • Ethosuximid (ESM)

Ethosuximid wird vor allem als Mittel gegen Absencen eingesetzt. Berichte aus den 60er und 70er Jahren liessen einen mangelnden Effekt beziehungsweise eine Zunahme generalisierter Anfälle bei dieser Patientengruppe vermuten [28, 29]. In einer retrospektiven Studie an 238 Kindern mit Absencen, die entweder mit ESX

oder VPA therapiert worden waren, fand sich allerdings kein Unterschied in der Häufigkeit an GTKA zwischen den beiden Therapiegruppen [30].

#### • Gabapentin (GBP)

Unter GBP-Behandlung wurde wiederholt eine Anfallszunahme von Absencen und myoklonischer Anfälle bis hin zum Status epilepticus beobachtet [9, 31]. Es handelte sich um Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie in „Add-On“-Therapie [31] beziehungsweise um eine Patientengruppe, deren idiopathisch generalisierte Epilepsie als kryptogene fokale beziehungsweise generalisierte Epilepsie fehlinterpretiert worden war [9].

#### • Lamotrigin (LTG)

Lamotrigin ist bei IGE wirksam, kann jedoch auch eine paradoxe Wirkung aufweisen mit neu auftretenden Myoklonien beziehungsweise einer Zunahme bis hin zum myoklonischen Status bei Patienten mit JME [32] und anderen Formen idiopathisch generalisierter Epilepsien [33].

Eine Verschlechterung der Anfallsituation, vor allem der myoklonischen Anfälle, ist beim Dravet-Syndrom („SMEI - Severe Myoclonic Epilepsy of Infancy“) bekannt. Guerrini [34] berichtet eine Verschlechterung der Anfallsituation und neurologischen Symptomatik bei 80 % der Kinder. In 40 % betrug die Zunahme der Anfallshäufigkeit klonischer und generalisiert tonisch-klonischer Anfälle > 50 %, bei 30 % der Kinder nahmen nur die Myoklonien deutlich zu. Ein Kind zeigte einen myoklonischen Status. Bei den meisten Patienten (14/19) verbes-

**Tabelle 2:** Negative Wirkung verschiedener Antiepileptika auf verschiedene Anfallstypen – modifiziert [5]

Anfallstyp	Evtl. Verschlechterung durch	Evtl. Neuauftreten durch
<b>Absencen</b>	CBZ, ESM, OXC, PHT, TGB, VGB, VPA	CBZ, LTG, OXC, TGB, VGB
<b>Atypische Absencen</b>	CBZ, OCB	CBZ, LTG, OCB, PB
<b>Myoklonien</b>	BZ, CBZ, LTG, LEV, OXC, PGB, PHT, TGB, VGB	BZ, CBZ, GBP, LTG, PGB, VGB
<b>Negativer Myoklonus</b>	CBZ, LTG, PB, VPA	LTG, VPA, ZNS
<b>Generalisierte Anfälle</b>	CBZ, ESM, OXC, PB, TPM, VGB	CBZ, OXC

**BZ** - Benzodiazepine; **CBZ** - Carbamazepin; **ESM** - Ethosuximid; **GBP** - Gabapentin; **LTG** - Lamotrigin; **LEV** - Levetiracetam; **OXC** - Oxcarbazepin; **PB** - Phenobarbital; **PGB** - Pregabalin; **PHT** - Phenytoin; **TGB** - Tiagabine; **TPM** - Topiramat; **VGB** - Vigabatrin; **VPA** - Valproinsäure; **ZNS** - Zonisamid

serte sich die Anfallssituation rasch nach Absetzen des LTG.

Einzelfallbeschreibungen berichten über reversible paradoxe Reaktionen in Kombination LTG plus VPA bei Kindern mit Rolando-Epilepsie, die mit einer reversiblen kognitiven Verschlechterung [35, 36] und einem negativen Myoklonus einherging [36]. Bei einer kleinen Gruppe erwachsener Patienten mit progressiver Myoklonusepilepsie (Unverricht-Lundborg) zeigten 3/5 eine zum Teil erhebliche Zunahme der Myoklonien [27].

#### • Levetiracetam (LEV)

Zu Levetiracetam liegen bisher nur wenige Berichte mit widersprüchlichen Resultaten vor. Die Erfahrungen reichen von keinerlei Verschlechterung bei fokalen Anfällen [1] über eine Anfallszunahme zwischen 8 % [37] bei erwachsenen Patienten mit pharmakoresistenten fokalen und generalisierten Epilepsien und 20,6 % in einer Altersgruppe zwischen 3 und 35 Jahren. Als negativer prädiktiver Faktor für eine Anfallsverschlechterung liess sich ein generalisiertes „Spike-Wave“-Muster im EEG eruieren [38].

#### • Oxcarbazepin (OXC)

Unter neu eingesetzter OXC-Medikation trat bei sechs Patienten, die initial als fokale beziehungsweise GTKA diagnostiziert worden waren, eine Anfallszunahme (Myoklonien, Absencen, Absencenstatus) auf. Diese Patienten wurden anhand des Video-EEG-Monitorings als JME (4/6), juvenile Absencenepilepsie (1/6) beziehungsweise nicht näher klassifizierte idiopathische generalisierte Epilepsie neu klassifiziert [39]. Eine paradoxe pharmakodynamische Reaktion zeigte sich bei einer kleinen pädiatrischen Patientengruppe von sechs Kindern mit fokalen Epilepsien, die auf OXC-Monotherapie mit einer Anfallszunahme (1/6), neu auftretenden Anfallstypen (Absencen, Myoklonien, GCKA; 2/6) und deutlicher Zunahme der „Spike“-Dichte beziehungsweise neu auftretenden generalisierten „Spike-Wave“-Gruppen reagierten [40]. In Einzelfällen wurde auch ein negativer Myoklonus mit resultierenden Sturzanfällen bei symptomatisch fokaler Epilepsie beschrieben [41], wie auch die Zunahme der Myoklonien bei progressiver Myoklonusepilepsie [42].

#### • Phenobarbital (PB)

Phenobarbital ist weltweit eines der meistgebrauchten Antiepileptika. Sein Wirkmechanismus beruht auf der GABA-Modulation am postsynaptischen Rezeptor und der Beeinflussung des Glutamats. Unter Barbiturattherapie wird eine Verschlechterung der Anfallssituation bei Lennox-Gastaut-Syndrom und myo-

klonischen Epilepsien postuliert, aber es ist nicht geklärt, ob dies ein reeller Medikamenteneffekt oder die Folge des sedativen Effektes ist. Auch die Auslösung von atypischen Absencen (Einzelfallbericht bei einem Kind mit BECTS) wurde berichtet [43].

#### • Phenytoin (PHT)

Obwohl Phenytoin ähnlich wie CBZ zur Blockade der Natrium-Kanäle führt, scheint die Häufigkeit der Anfallsprovokation seltener zu sein als unter CBZ-Behandlung. Bei Patienten mit JME führte Phenytoin bei 38 % (vs. 68 % unter CBZ) zu einer Zunahme der Myoklonien [23]. Bei Patienten mit progressiver Myoklonusepilepsie (Unverricht-Lundborg) wurde zwar keine Zunahme der Anfälle, aber eine Verschlechterung der zerebellären Symptome mit rasch progredienter Ataxie und kognitivem Abbau beobachtet [44].

#### • Tiagabine (TGB)

TGB blockiert die Wiederaufnahme von GABA in die Neuronen und Gliazellen. Eine Anfallszunahme generalisierter Anfälle (Absencen, Absencenstatus, Myoklonien, nonkonvulsiver Status) wird in Einzelfällen berichtet [45, 46, 47], ebenso wie über einzelne epileptische Anfälle bei Patienten, die TGB akzidentell in Überdosis [48] beziehungsweise aus anderer Indikation erhalten haben [49]. In einer Vergleichsstudie bei Patienten mit pharmakoresistenten fokalen Epilepsien in „Add-On“-Therapie mit TGB, TPM und LEV [1] zeigte sich eine Anfallszunahme >100 % bei 6,5 % der mit TGB, gegenüber 3 % der mit Placebo behandelten Patienten. Der negative Effekt war eindeutig Dosis-abhängig bei einer Tagesdosis > 48-56 mg.

#### • Topiramat

TPM hat verschiedene Wirkmechanismen: Blockade der Ionenkanäle, Verstärkung der GABAergen inhibitorischen Transmission, was es ebenfalls wie VPA zu den „Breitspektrum“-Antiepileptika zählen lässt. Bezuglich Anfallszunahme liegen wenige Berichte vor: Eine Anfallszunahme wurde in 4 % bei Kindern mit West-Syndrom [50] beziehungsweise in 9 % TPM-behandelter Kinder beobachtet, wobei in dieser Arbeit die Anfallsklassifikation nicht näher erläutert wurde [51]. Eine Zunahme myoklonischer und generalisiert tonisch-klonischer Anfälle wird lediglich in einer unkontrollierten Studie bei 4/22 behandelten erwachsenen Patienten berichtet [52].

## • Valproinsäure (VPA)

VPA ist ein so genanntes „Breitspektrum“-Antiepileptikum mit verschiedenen Wirkmechanismen (erhöht GABA-Level, beeinflusst Natrium- und Calcium-Kanäle). Es scheint nur selten zu einer Anfallsverschlechterung zu führen; wenn, dann meist im Zusammenhang mit einer Enzephalopathie. In einer Übersichtsarbeit analysierten Hirsch und Genton [8] 20 Publikationen über eine Anfallsverschlechterung bei 99 Patienten unter VPA-Behandlung. Nahezu alle diese Fälle traten im Rahmen von Überdosierung, Hepato- oder Enzephalopathie oder einer metabolischen Grunderkrankung (MELAS oder weitere Erkrankungen aus dem mitochondrialen Formenkreis) auf. Lediglich in einer Publikation [53], in der eine Zunahme klinischer Absencen und der charakteristischen 3 Hz-„Spike-Wave“-Aktivität bei 8/141 Kindern mit neu diagnostizierter Absencen-Epilepsie beobachtet wurde (reproduzierbar bei wiederholter Exposition), liessen sich keine Dosis- oder erkrankungsbedingte Faktoren eruieren. Eine paradoxe Reaktion war bei zwei weiteren Kindern mit neu diagnostizierten Absencen innerhalb weniger Tage nach Therapiebeginn mit VPA in niedriger Dosis in Form eines Absencenstatus, atonischer Anfälle, Sturzanfälle und zunehmender Desorientierung als Zeichen einer Enzephalopathie aufgefallen. Die Symptome waren nach Absetzen der Medikation reversibel [54]. Zusammengefasst kommen Hirsch und Genton zu dem Schluss, dass VPA abgesehen von den oben genannten Faktoren per se nicht zu einer Aggravation aufgrund pharmakodynamischer Mechanismen führt.

## • Vigabatrin (VGB)

Als wesentlicher Wirkmechanismus des VGB gilt die irreversible Inhibition der GABA-Transaminase mit daraus resultierendem GABA-Anstieg. Bei Kindern mit generalisierten Epilepsien kann der Einsatz von VGB zu einer Zunahme der Anfallshäufigkeit bis zum Absencenstatus beziehungsweise Status myoklonischer Anfälle führen [9, 21]. VGB, wie auch die anderen GABA-ergen AE, sollten auch bei Patienten mit progressiver Myoklonusepilepsie vermieden werden, da sie zu einer Zunahme des Aktionsmyoklonus und der myoklonischen Anfälle führen können [55]. Bei einzelnen Krankheitsbildern wie dem Angelman-Syndrom (Provokation myoklonischer Anfälle, myoklonisch-astatischer Anfälle und Absencen) [56] und der „Nicht-ketotischen Hyperglyzinämie“, einer seltenen Erkrankung des Glyzinstoffwechsels mit dominierender epileptischer Enzephalopathie, kann VGB zu einer Verschlechterung des klinischen Bildes führen [57].

## Fall K.G.

Initial schien die Wahl des ersten Medikamentes aufgrund der klinischen Anfallsbeschreibung und des EEG-Befundes (ipsilateral zur Klinik) korrekt zu sein. Der primäre Einsatz von Vigabatrin war aufgrund des Nebenwirkungsspektrums (konzentrische Gesichtsfelddefekte) nicht diskutiert worden. Bei der Grunderkrankung TSC zählt diese Substanz vor allem beim Auftreten infantiler Spasmen als Mittel der ersten Wahl. Spasmen sind bei K.G. nie beobachtet oder mittels Video-EEG-Dokumentation erfasst worden. Die Entscheidung für den Einsatz von VGB erfolgte aufgrund des EEG-Befundes (Hemihypsarrhythmiemuster).

## Wie lässt sich das Risiko einer Aggravation vermindern?

### • Wahl eines geeigneten Antiepileptikums

Die Bevorzugung von „Breitspektrum“-Antiepileptika (zum Beispiel LTG, LEV, TPM, VPA) mit Wirksamkeit bei fokalen und generalisierten Anfällen kann das Risiko einer paradoxen Medikamentenwirkung reduzieren, sofern dies aufgrund der Nebenwirkungsspektren und aus Kostengründen vertretbar ist. Medikamente mit verschiedenen neuronalen Angriffspunkten scheinen seltener zu einer Aggravation zu führen als solche mit einem selektiveren Wirkmechanismus.

### • Bestmögliche Klassifikation der Anfälle und der Epilepsiesyndrome

Am häufigsten wurde eine Anfallsverschlechterung bei Patienten mit idiopathisch generalisierten Anfällen dokumentiert, die mit vor allem bei fokalen Anfällen wirksamen Medikamenten behandelt wurden. Eine exakte Anfallsklassifikation allein aufgrund der Anfallsbeschreibung oder interiktaler EEG-Daten ist nicht immer einfach: Absencen können mit komplex fokalen Anfällen verwechselt, Myoklonien bei JME als fokale Anfälle fehlinterpretiert werden. Ein höheres Risiko für eine Aggravation besteht bei schweren, pharmakoresistenten Epilepsien, die eine Polytherapie aus zwei oder mehreren Medikamenten nach sich ziehen und die Pharmakodynamik schwerer zu steuern ist. Aber auch eine korrekte Klassifikation kann eine Aggravation oder paradoxe Reaktion nicht immer verhindern [40].

## Schlussfolgerung

Das Bewusstsein, dass die medikamentöse Anfallsbehandlung bei einigen Patienten zu einer Verschlechterung der Anfallssituation führen kann, und die

Berücksichtigung entsprechender Risikofaktoren können dazu beitragen, diese Phänomene zu minimieren. Jedoch auch bei sorgfältiger Klassifikation der Anfallsformen und des zugrunde liegenden Epilepsiesyndroms werden idiosynkratische und paradoxe Reaktionen bei einzelnen Patienten auftreten, ohne dass sich dafür hinreichende pharmakodynamische Erklärungen finden lassen. Diese Ereignisse sollten jedoch gut dokumentiert werden. Es wäre wünschenswert, dass in Therapiestudien neuer AE diese Reaktionsmöglichkeit gezielt in die Dokumentation aufgenommen und untersucht wird. Auch wenn nur wenige Evidenz-basierte Daten vorliegen, sollte der/die betreuende Arzt/Ärztin bei seinen/ihren Bemühungen durch die Therapie mit Antiepileptika die gewünschte Anfallsfreiheit und Verbesserung der Lebensqualität zu erzielen, nicht die Möglichkeit aus dem Auge verlieren, dass mit der Therapie auch ein gegenteiliger Effekt ausgelöst werden könnte. In diesem Sinne ist auch die Stellungnahme von P. Genton zu werten: "Patients are usually aware of aggravation before their doctors: we should listen carefully to their complaints, and pay particular attention when they manifest a „dislike“ of the drug they have been given" [14].

## Referenzen

1. Somerville ER. Aggravation of partial seizures by antiepileptic drugs: is there evidence from clinical trials. *Neurology* 2002; 59: 79-83
2. Somerville ER. Seizure aggravation by antiepileptic drugs. *Curr Treat Options Neurol* 2006; 8: 289-296
3. Guerrini R, Belmonte A, Genton P. Antiepileptic drug-induced worsening of seizures in children. *Epilepsia* 1998; 39(Suppl 3): S2-10
4. Sazgar M, Bourgeois B. Aggravation of epilepsy by antiepileptic drugs. *Pediatr Neurol* 2005; 33: 227-234
5. Chaves J, Sander JW. Seizure aggravation in idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia* 2005; 46(Suppl 9): 133-139
6. Seymour JF. Carbamazepine overdose. Features of 33 cases. *Drug Saf* 1993; 8: 81-88
7. Spiller HA, Carlisle RD. Status epilepticus after massive carbamazepine overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002; 40: 81-90
8. Hirsch E, Genton P. Antiepileptic drug-induced pharmacodynamic aggravation of seizures. Does valproate have a lower potential? *CNS Drugs* 2003; 17: 633-640
9. Thomas P, Valton L, Genton P. Absence and myoclonic status epilepticus precipitated by antiepileptic drugs in idiopathic generalized epilepsies. *Brain* 2006; 129: 1281-1292
10. Genton P, McMenamin J. Aggravation of seizures by antiepileptic drugs: what to do in clinical practice. *Epilepsia* 1998; 39(Suppl 3): S26-S29
11. Rémi J, Stoyke C, Noachtar S. Die juvenile myoklonische Epilepsie wird häufig inadäquat behandelt. *Epileptologie* 2008; 21: 2-5
12. Hamer HM, Knake S, Schomburg U et al. Valproate-induced hyperammonaemic encephalopathy in the presence of topiramate. *Neurology* 2000; 54: 230-232
13. Latour P, Biraben R, Pollard E et al. Drug induced encephalopathy in six epileptic patients: topiramate? valproate? Or both? *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2004; 19: 193-203
14. Genton P. When antiepileptic drugs aggravate epilepsy. *Brain Dev* 2000; 22: 75-80
15. Vergnes M, Marescaux C, Micheletti G et al. Enhancement of spike wave discharges by GABA mimetic drugs in rats with spontaneous petit-mal-like epilepsy. *Neurosci Lett* 1984; 44: 91-94
16. Asconapé J, Lancman M, Oles K. Carbamazepine-related hyponatremia: risk factors and clinical consequences. *Epilepsia* 1996; 37: 152
17. So EL, Ruggles KH, Cascino GD et al. Seizure exacerbation and status epilepticus related to carbamazepine-10,11-epoxide. *Ann Neurol* 1994; 35: 743-746
18. Liu L, Zheng T, Morris MJ et al. The mechanism of carbamazepine aggravation of absence seizures. *JPET* 2006; 319: 790-798
19. Alvarez N, Hartford E. Epileptic seizures induced by clonazepam. *Clin Electroencephalog* 1981; 12: 57-65
20. Tassinari CA, Dravet C, Roger J et al. Tonic status epilepticus precipitated by intravenous benzodiazepine in five patients with Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 1972; 13: 421-435
21. Yang MT, Lee WT, Chu LW, Shen YZ. Anti-epileptic drug-induced de novo absence seizures. *Brain Dev* 2003; 25: 51-56
22. Benabid S, Tatum W, Gieron M. Idiopathic generalized epilepsy and choice of antiepileptic drugs. *Neurology* 2003; 61: 1793-1795
23. Genton P, Gelisse P, Thomas P et al. Do carbamazepine and phenytoin aggravate juvenile myoclonic epilepsy? *Neurology* 2000; 55: 1106-1109
24. Lerman P. Seizures induced or aggravated by anticonvulsants. *Epilepsia* 1986; 27: 706-710
25. Corda D, Gelisse P, Genton P et al. Incidence of drug-induced aggravation in benign epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsia* 2001; 42: 754-759
26. Parmeggiani L, Seri S, Bonanni P et al. Electrophysiological characterization of spontaneous and carbamazepine-induced epileptic negative myoclonus in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Clin Neurophysiol* 2004; 115: 50-58
27. Genton P, Gelisse P, Crespel A. Lack of efficacy and potential aggravation of myoclonus with lamotrigine in Unverricht-Lundborg disease. *Epilepsia* 2006; 47: 2083-2085
28. Haas AML, Kiulman M. Ethosuximide ( $\alpha$ -ethyl- $\alpha$ -methylsuccinimide) and grand mal. *Epilepsia* 1964; 4: 90-96
29. Todorov AB, Lenn NJ, Gabor AJ. Exacerbation of generalized non-convulsive seizures with ethosuximide therapy. *Arch Neurol* 1978; 35: 389-391
30. Schmitt B, Kovacevic-Preradovic T, Critelle H et al. Is ethosuximide a risk factor for generalised tonic-clonic seizures in absence epilepsy? *Neuropediatrics* 2007; 38: 83-87
31. Asconapé J, Diedrich A, DellaBadia J. Myoclonus associated with the use of gabapentin. *Epilepsia* 2000; 41: 479-481
32. Biraben A, Allain H, Scarabin JM et al. Exacerbation of juvenile myoclonic epilepsy with lamotrigine. *Neurology* 2000; 55: 1758
33. Crespel A, Genton P, Berram dane M et al. Lamotrigine associated with exacerbation or de novo myoclonus in idiopathic generalized epilepsies. *Neurology* 2005; 65: 762-764
34. Guerrini R, Dravet C, Genton P et al. Lamotrigine and seizure aggravation in severe myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 1998; 39: 508-512
35. Catania S, Cross H, de Sousa C et al. Paradoxic reaction to lamotrigine in a child with benign focal epilepsy of childhood with centrotemporal spikes. *Epilepsia* 1999; 40: 1657-1660
36. Cerminara C, Montanaro ML, Curatolo P et al. Lamotrigine-induced seizure aggravation and negative myoclonus in idiopathic rolandic epilepsy. *Neurology* 2004; 63: 373-375
37. Auriel E, Chistik V, Blatt I et al. Efficacy and safety of levetiracetam (kep-

- pra) add-on treatment in adult patients with refractory epilepsy in two tertiary centers.* *Harefuah* 2007; 146: 269-271
38. Goldstein JL, Trevathan E, Arnold ST et al. *Levetiracetam: exacerbation of epilepsy.* *Epilepsia* 2001; 42(Suppl 7): 254-255
39. Gelisse P, Genton P, Kuate C et al. *Worsening of seizures by oxcarbazepine in juvenile idiopathic generalized epilepsies.* *Epilepsia* 2004; 45: 1282-1286
40. Vendrame M, Khurana DS, Cruz M et al. *Aggravation of seizures and/or EEG features in children treated with oxcarbazepine monotherapy.* *Epilepsia* 2007; 48: 2116-2120
41. Hahn A, Fischenbeck A, Stephani U. *Induction of epileptic negative myoclonus by oxcarbazepine in symptomatic epilepsy.* *Epileptic Disord* 2004; 6: 271-274
42. Kälviäinen R, Khyuppenen J, Koskenkorva P et al. *Clinical picture of EPM1-Unverricht-Lundborg-disease.* *Epilepsia* 2008; 49: 549-556
43. Hamano SI, Mochizuki M, Morikawa T. *Phenobarbital-induced atypical absence seizures in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes.* *Seizure* 2002; 11: 201-204
44. Eldridge R, Iivanainen M, Stern R et al. *"Baltic" myoclonus epilepsy: hereditary disorder of childhood made worse by phenytoin.* *Lancet* 1983; 2: 838-842
45. Knake S, Hamer HM, Schomburg U et al. *Tiagabine-induced absence status in idiopathic generalized epilepsy.* *Seizure* 1999; 8: 314-317
46. Skardoutsou A, Voudris K, Vagiakou EA. *Non-convulsive status epilepticus associated with tiagabine therapy in children.* *Seizure* 2003; 12: 599-601
47. Koepp MJ, Edwards M, Collins J et al. *Status epilepticus and tiagabine therapy revisited.* *Epilepsia* 2005; 46: 1625-1632
48. Kazzi ZN, Jones CC, Morgan BW. *Seizures in a pediatric patient with tiagabine overdose.* *J Med Toxicol* 2006; 2: 160-162
49. US Food and Drug Administration: Public Health Advisory. *Seizures in patients without epilepsy being treated with Gabitril (tiagabine).* <http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/gabitril.htm>. Accessed February 23, 2006
50. Korinthenberg R, Schreiner A. *Topiramate in children with West syndrome: a retrospective multicenter evaluation of 100 patients.* *J Child Neurol* 2007; 22: 302-306
51. Shechter T, Shorer Z, Kramer U et al. *Adverse reactions of topiramate and lamotrigine in children.* *Pharmacoepidem Drug Safe* 2005; 14: 187-172
52. Rogers SJ, Szabo CA, Hartig JL et al. *Topiramate in the treatment of primary generalized epilepsy.* *Epilepsia* 1999; 40(Suppl 7): 219
53. Lerman-Sagie T, Waterberg N, Kramer U et al. *Absence seizure aggravated by valproic acid.* *Epilepsia* 2001; 42: 941-943
54. Shahar E, Andraus J, Sagie-Lerman T et al. *Valproic acid therapy inducing absence status evolving into generalized seizures.* *Ped Neurol* 2001; 26: 402-404
55. Medina MT, Martinez-Juarez IE, Duron RM et al. *Treatment of myoclonic epilepsies of childhood, adolescence, and adulthood.* *Adv Neurol* 2005; 95: 307-323
56. Kuenzle C, Steinlin M, Wohlrab G et al. *Adverse effects of vigabatrin in Angelman syndrome.* *Epilepsia* 1998; 39: 1213-1215
57. Tekgul H, Serdaroglu G, Karapinar B et al. *Vigabatrin caused rapidly progressive deterioration in two cases with early myoclonic encephalopathy associated with nonketotic hyperglycinemia.* *J Child Neurol* 2006; 21: 82-84

**Korrespondenzadresse:**

**Dr. med. Gabriele Wohlrab**

**Neuropädiatrische und Neurophysiologische Abteilung**

**Universitäts-Kinderspital**

**Steinwiesstrasse 75**

**CH 8032 Zürich**

**Tel. 0041 44 266 75 92**

**Fax 0041 44 266 71 65**

**gabriele.wohrlab@kispi.uzh.ch**



## Lebensfreude schenken

Der Legatratgeber der Epilepsie-Liga «Geschenktes Leben» enthält nützliche Informationen über die korrekte Abfassung eines Testaments, über die Tätigkeit der Epilepsie-Liga und über die Situation von Betroffenen in der Gesellschaft. Sie ist sehr ansprechend gestaltet und eignet sich zur Auflage oder zum Weitergeben an Personen, die sich damit befassen, ihre persönlichen Errungenschaften zu ordnen und in sinnvoller Weise weiterzugeben. Als nicht subventionierte Organisation ist die Epilepsie-Liga auf die Unterstützung von Göntern angewiesen. Wir sind Ihnen sehr dankbar, wenn Sie als Mitglied die Broschüre «Geschenktes Leben» weiterreichen an Menschen, welche sich mit der Thematik befassen möchten und von den nützlichen Tipps profitieren könnten.

## Informativer Versicherungsratgeber

Der informative Versicherungsratgeber „Epilepsie und Versicherungen“, herausgegeben von der Epilepsie-Liga, enthält nützliche Informationen über den Umgang mit Versicherungen im Zusammenhang mit einer epileptischen Erkrankung. Die Autorin Evalotta Samuelsson ist Rechtsanwältin und hat reiche Erfahrung in Sozial-, Privat- und Haftpflichtversicherungsfragen. Der Aufbau der Broschüre in zehn Kapitel ist übersichtlich, Lesende finden rasch Informationen zu Hilflosigkeit und Pflegebedürftigkeit von Kindern, zu Ergänzungsleistungen, zu AHV-Renten oder Leistungen bei lang dauernder Erwerbsunfähigkeit. Der Anhang des Ratgebers enthält wichtige Adressen für Betroffene und die sie begleitenden Fachpersonen. „Epilepsie und Versicherungen“ erscheint in Deutsch, Französisch und Italienisch und ist erhältlich bei der Epilepsie-Liga.

Fabienne Picard  
Service de Neurologie, HUG, Genève

### Résumé

Le gain de poids est un des effets indésirables fréquents associés à l'utilisation de médicaments antiépileptiques. Cet effet secondaire a été observé pendant de nombreuses années avec l'acide valproïque (valproate de sodium) et dans une moindre mesure avec la carbamazépine, et aussi, plus récemment, avec quelques-uns des antiépileptiques plus récents tels que le vigabatrin et la gabapentine. La prise de poids débute souvent entre le 2<sup>ème</sup> et le 3<sup>ème</sup> mois de traitement. La dose-dépendance de cet effet secondaire n'est pas clairement établie, en tout cas en ce qui concerne le valproate. D'autres médicaments antiépileptiques sont au contraire connus pour entraîner une possible perte de poids. Les mécanismes physiopathologiques conduisant à la prise de poids ne sont pas clairement établis et varient selon les médicaments.

Epileptologie 2008; 25: 153 – 158

**Mots clés :** Médicaments antiépileptiques, poids corporel, prise de poids, valproate

### Antiepileptika und Gewichtszunahme

Gewichtszunahme ist eine häufige Nebenwirkung von Antiepileptika. Diese Nebenwirkung wurde während vieler Jahre bei Valproat, und etwas weniger häufig bei Carbamazepin beobachtet, in jüngerer Zeit auch bei den neueren Antiepileptika Vigabatrin und Gabapentin. Die Gewichtszunahme beginnt oft zwischen dem zweiten und dritten Behandlungsmonat. Die Dosisabhängigkeit dieser Nebenwirkung ist nicht sicher eruierbar, jedenfalls nicht bei Valproat. Andere Antiepileptika sind im Gegensatz dazu eher dafür bekannt, zu einer Gewichtsabnahme zu führen. Die physiopathologischen Mechanismen, welche die Gewichtszunahme begünstigen, sind nicht klar erkennbar und variieren von Medikament zu Medikament.

**Schlüsselwörter :** Antiepileptika, Körperfge wicht, Gewichtszunahme, Valproat

### Antiepileptic Drugs and Bodyweight Gain

Bodyweight gain is a common and frequent undesirable effect associated with the use of anticonvulsant drugs. This has been observed for many years with valproic acid (sodium valproate) and carbamazepine, and also, more recently, with some of the newer anticonvulsants such as vigabatrin and gabapentin. Very often bodyweight gain in children, adolescents and adults with epilepsy taking such anticonvulsants results in cosmetic adverse effects. On the other hand, bodyweight gain is disturbing to general health, with a possible increase in the risk of cardiovascular diseases. Potential mechanisms of anticonvulsant-associated bodyweight gain are not yet clear and differ between drugs used.

**Key words:** Antiepileptic drugs, weight gain, body mass index (BMI), valproate

### Introduction

La prise de poids est un effet secondaire observé avec certains médicaments antiépileptiques, que ce soit parmi les anciens médicaments ou les plus récents. Parmi les anciens, le valproate est bien connu comme étant à l'origine de gain de poids. Certains auteurs considèrent que la carbamazépine est également à l'origine de prises de poids. Parmi les plus récents, la gabapentine, la pregabaline et le vigabatrin ont montré un risque de prise de poids dans certaines études, bien que la plupart d'entre elles n'aient pas été des études contrôlées.

Au contraire, d'autres médicaments antiépileptiques sont connus pour être associés à un risque de perte de poids: le topiramate, le felbamate et le zonisamide. Enfin, la lamotrigine, le levetiracetam et la phénytoïne ne semblent pas avoir d'effet sur le poids [1]. En dehors du changement d'apparence physique souvent mal vécu en particulier par les jeunes adolescentes, la prise de poids est un effet secondaire à ne pas négliger de par les conséquences négatives possibles sur la santé en général, et en particulier l'augmentation du risque de maladies cardio-vasculaires qui en découle. L'obésité pourrait aussi être indirectement responsable de certains troubles endocrinien, de type syndrome des ovaires polykystiques, rapportés avec l'utilisation du valproate de sodium. Les paramètres permettant d'évaluer un gain de poids sont la mesure du poids, de la taille et la mesure de l'indice de masse corporelle (IMC) ou « body mass index » (« BMI »). Le BMI se calcule en divi-

sant le poids (exprimé en kg) par le carré de la taille (exprimée en mètres), et est exprimé en kg/m<sup>2</sup>. Un surpoids est défini par un BMI supérieur à 25 kg/m<sup>2</sup> [2]. Les pourcentages de patients avec gain de poids sous un médicament antiépileptique donné sont difficilement comparables entre les différentes études car elles n'utilisent pas une définition standardisée commune de la prise de poids. Ainsi des variabilités considérables sont observées; par exemple le pourcentage rapporté de patients épileptiques avec prise de poids sous valproate s'étend de 4 à 71 % des patients selon les études [3].

## Antiépileptiques associés à une prise de poids

### Valproate de sodium

Le valproate est bien connu pour son risque d'entraîner une prise de poids. Cet effet secondaire a été rapporté aussi bien chez les enfants que chez les adultes. Une étude a montré une tendance à la prise de poids plus fréquente et plus importante chez les femmes que chez les hommes [4].

De nombreuses études rapportent l'effet sur le poids du valproate, tentant d'évaluer la fréquence de cet effet secondaire. En 1981 Egger et Brett ont rapporté une prise de poids chez 44 % des 100 enfants épileptiques traités par l'acide valproïque à une dose quotidienne de 30 à 50 mg/kg. Le poids atteignait ou dépassait le 98ème percentile chez 38 enfants durant l'année suivant l'instauration du valproate [5]. Une étude réalisée en 1984 sur 63 patients épileptiques adultes sous valproate a montré un gain de poids de plus de 4 kg chez 57 % des patients, sans différence significative de la posologie et du taux plasmatique du valproate entre le groupe de patients avec prise de poids de plus de 4 kg et le groupe des autres patients [6]. Selon l'interrogatoire des patients, la prise de poids avait été associée à une augmentation significative de l'appétit. Une étude prospective longitudinale a comparé le poids chez 40 femmes débutant une monothérapie par valproate et chez un groupe contrôle de 40 femmes appariées pour l'âge et le BMI, et a montré une obésité à deux ans (BMI > 25 kg/m<sup>2</sup>) chez 37,5 % des femmes sous valproate versus aucune femme dans le groupe contrôle [7]. Dans une étude rétrospective comparant l'effet sur le poids du valproate et de la carbamazépine dans une population d'adultes, 71 % des patients sous valproate ont eu un gain de poids de plus de 5 % de leur poids de base (prise de plus de 4 kg) versus 43 % dans le groupe carbamazépine [8]. De façon surprenante, le gain de poids le plus important était noté chez les patients avec un BMI de départ normal ou bas. Une prise de poids moyenne similaire, de près de 4 kg, a été rapportée sous valproate dans un autre groupe d'une centaine de patientes, étudiées après une durée moyenne de deux ans de traitement [9]. La prise de poids était moindre dans une étu-

de de Privatera et al. qui comparait la carbamazépine, le topiramate et le valproate dans une étude en double aveugle sur une année chez des patients épileptiques hommes et femmes nouvellement diagnostiqués [10]. Les patients adultes sous valproate ont pris 2 kg en moyenne, soit 2,8 % de leur poids de base, alors que la carbamazépine n'a pas eu d'effet sur le poids. Dans une autre étude en double aveugle comparant valproate et lamotrigine chez des patients épileptiques avec un âge moyen de 25 ans, Biton et al. ont démontré une prise de poids progressive sous valproate apparaissant dès la 10ème semaine de traitement, et se poursuivant jusqu'à la fin de l'étude à 8 mois [11]. Trente-huit % des patients avaient un gain de poids supérieur à 10 % de leur poids de base à 8 mois de traitement. Chez des patients épileptiques adolescents sous valproate, l'augmentation progressive du poids était également observée dès la 10ème semaine de traitement, et jusqu'à la fin de l'étude, à 8 mois, avec un BMI moyen du groupe sous valproate au-dessus du 85<sup>ème</sup> percentile, représentant une tendance à l'obésité [12]. Une étude récente de 88 patientes épileptiques âgées de 6 à 20 ans (28 en pré-puberté et 60 en post-puberté) n'a pas montré d'obésité induite par le valproate, l'obésité étant définie par un BMI supérieur au 95<sup>ème</sup> percentile pour l'âge et le sexe [13].

L'existence d'une relation entre la posologie de valproate et la prise de poids est controversée. Alors que certains auteurs rapportent une absence de lien entre dose de valproate et prise de poids [5, 7], Dam et Gram avaient décrit une relation claire [14].

La littérature comporte de nombreux papiers sur le lien entre valproate et syndrome des ovaires polykystiques et/ou hyperandrogénisme, avec des résultats d'études souvent discordants [15]. La littérature suggère un taux de syndrome des ovaires polykystiques de 7,7 à 60 % chez les femmes traitées par valproate [16], cependant la prévalence semble déjà plus élevée chez les femmes avec épilepsie, qu'elles soient traitées ou non, et l'excès de poids semble exacerber la dysfonction endocrinienne liée au syndrome des ovaires polykystiques [2]. Dans une étude de 111 patients épileptiques sous valproate (avec une médiane d'âge de 32 ans), huit (six femmes et deux hommes) (7 %) ont stoppé le traitement au cours des six premiers mois en raison d'une prise de poids (augmentation moyenne de 5,5 kg); parmi les patients restants, qui ont été suivis tous les six mois pendant deux ans à partir de l'instauration du valproate, il n'a pas été noté de changement significatif du poids ou du BMI, ni de modification des taux d'hormones androgènes [16]. D'autres études rapportent des résultats différents. Par exemple, une autre étude a montré une augmentation du taux moyen de testostérone chez des jeunes femmes post-pubertaires sous valproate, mais sans syndrome des ovaires polykystiques et sans obésité [13].

## Carbamazépine

Une prise de poids est possible sous carbamazépine bien que peu d'études aient rapporté cet effet secondaire [2, 17]. Lampl et al. avaient rapporté en 1991 quatre patients avec prise de poids induite par la carbamazépine [18]. Une étude de plusieurs centaines de patients sous carbamazépine a rapporté un gain de poids de plus de 5,5 kg chez 8 % des patients [19]. Une prise de poids de plus de 5 % avait été rapportée chez 43 % des patients sous carbamazépine dans une étude comparant valproate et carbamazépine, versus 71 % sous valproate [7]. Cependant la prise de poids induite par la carbamazépine n'est pas formellement reconnue par tous les auteurs [1].

## Gabapentine

Plusieurs études ont rapporté une prise de poids sous gabapentine. Une étude américaine avait montré une prise de poids chez 6 % de 82 patients sous gabapentine à différentes posologies [20]. Une étude ouverte a examiné l'évolution du poids corporel chez 44 patients épileptiques traités par des doses élevées de gabapentine (de 1800 à plus de 3000 mg/jour) pendant 12 mois [21]. Au total près de 60 % des patients ont présenté une prise de poids de plus de 5 %: un quart des patients ont présenté un gain de plus de 10 % par rapport à leur poids de base, alors que 35 % des patients ont eu un gain de 5 à 10 %. L'augmentation de poids a commencé entre le deuxième et le troisième mois de traitement et se stabilisait au bout de six à neuf mois de traitement. Un effet dose-dépendant est suggéré par l'étude de Baulac et al. montrant une prise de poids chez 6, 10 et 15 % des patients d'un groupe de 610 patients adultes sous respectivement 1200-1600, 1600-2000 ou plus de 2000 mg/jour de gabapentine en traitement adjuvant [22].

## Vigabatrin

Le gain de poids est un effet secondaire communément rapporté sous vigabatrin [1, 23, 24]. Un gain de poids a été décrit chez 11 % des patients traités (versus 5 % sous carbamazépine), selon le rapport du groupe d'étude européen de monothérapie par le vigabatrin [25]. Dans le cadre d'un groupe d'étude canadien sur le vigabatrin, une prise de poids de plus de 7 % du poids de base a été mise en évidence chez 39 % des patients, alors qu'au contraire une baisse de poids était également notée chez 17 autres % des patients [26].

## Pregabaline

Une prise de poids a été rapportée avec la pregabaline comme avec la gabapentine. Dans des études contrôlées en double aveugle de patients épileptiques, 12 à 14 % des patients sous la dose la plus forte de pregabaline, soit 600 mg/jour, ont présenté une prise de poids, contre 6 % dans le groupe placebo et 10 % dans le groupe de patients sous une dose de 150 mg/jour [27, 28].

## Mécanismes de contrôle du poids et mécanismes proposés pour le gain de poids induit par les médicaments antiépileptiques

Le contrôle du poids corporel implique des mécanismes multiples. Il dépend de l'équilibre entre les apports caloriques et les dépenses d'énergie. L'hypothalamus est le principal site d'intégration des informations qui régulent la prise alimentaire et la dépense énergétique. Les noyaux hypothalamiques médiaux et l'hypothalamus latéral régulent différemment la prise d'aliments: l'hypothalamus médial inhibe le comportement alimentaire alors que la région hypothalamique latérale l'active. Les animaux de laboratoire avec des lésions ventromédiales ont une augmentation d'appétit et ceux avec lésions latérales, une perte d'appétit avec perte de poids [29]. L'hypothalamus reçoit des signaux résultant de l'ingestion alimentaire, du métabolisme des aliments, et des signaux sociaux et émotionnels, à travers le tronc cérébral (noyau tractus solitarius) et le système limbique. La prise d'aliments dépend de stimuli sensoriels, de stimuli provenant de récepteurs à l'étièrement de l'estomac et l'intestin, de certains neuropeptides libérés par l'intestin à travers des afférences du nerf vague, et du taux de glucose qui module les neurones sensibles au glucose dans l'hypothalamus latéral. Les neurones hypothalamiques sont aussi modulés par les neurotransmetteurs, les neuromodulateurs et les hormones [30]. Ainsi le GABA et le neuropeptide Y augmentent la consommation de glucides et diminuent la dépense énergétique [31]. La sérotonine diminue l'ingestion d'aliments en agissant sur l'hypothalamus médial.

La leptine et le glycérol libérés à partir du tissu adipeux agissent sur les neurones de l'hypothalamus latéral. La leptine, une « adipocytokine » produite exclusivement par le tissu adipeux, indique la quantité de stock énergétique et fournit ainsi au cerveau une information importante indispensable pour la régulation précise de la balance énergétique à long terme [32]. Il a été démontré que les souris ob/ob, qui présentent des mutations dans le gène de la leptine, sont obèses parce qu'elles ne produisent pas de leptine. Il a été suggéré que le déficit en leptine pouvait être une cause d'obésité, cependant chez les personnes obèses, le taux de leptine augmente de manière appropriée en réponse à la quantité de tissu adipeux. Verrotti et al. ont montré que chez les patients obèses sous valproate, l'élévation

des taux sériques de leptine corrélait à l'augmentation de l'indice de masse corporelle, comme dans les autres types d'obésité [33]. Une étude récente réalisée auprès de 87 enfants sous valproate a aussi montré que l'augmentation de poids sous valproate était associée à des taux de leptine circulante élevés [34]. Le fait que les personnes obèses présentent paradoxalement dans la majorité des cas des taux de leptine circulante élevés et que ces taux élevés ne parviennent pas à induire une réponse adéquate pour rétablir un taux de tissu adipeux normal, a conduit à l'hypothèse d'une résistance à la leptine dans l'obésité, par éventuel déficit des récepteurs hypothalamique à la leptine [32]. Il existe en effet une résistance à la leptine pouvant être le résultat d'une déficience de son transport à travers la barrière hémato-encéphalique, d'un défaut de signalisation de son récepteur ou d'une altération du nombre de récepteurs à la leptine à la surface cellulaire. Dans quelques familles avec obésité, des mutations du gène du récepteur à la leptine ont été identifiées [35]. Les mécanismes de résistance à la leptine chez les patients sous valproate restent à établir.

Les dépenses caloriques dépendent du taux de métabolisme basal, de la thermogenèse et du taux d'activité physique. Le taux de métabolisme de base peut être influencé par des neurotransmetteurs tels que le GABA, comme déjà sus-mentionné, et la norépinéphrine. L'activation des récepteurs  $\alpha$ - et  $\beta$ -adrénergiques stimule le taux de métabolisme de base [36], qui est aussi influencé par des hormones circulantes (hormones thyroïdiennes, ACTH), des facteurs de croissance (insulin-like growth factor), et par des traits génétiques.

Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer l'effet du valproate sur le poids. La glycémie basse est un des mécanismes proposés comme pouvant conduire à l'obésité sous valproate. Le faible taux de glucose stimule l'alimentation par un effet sur les récepteurs glucose-sensibles dans l'hypothalamus médial [37].

Les mécanismes par lesquels le valproate provoque un taux de glycémie basse ont été investigués. Une diminution de l'affinité de la liaison de l'albumine sérique pour le palmitate a été mise en évidence dans le sérum de patients traités par le valproate [38, 39]. Ceci est dû à une compétition entre le valproate et le palmitate pour la liaison. Ceci peut résulter en une disponibilité accrue des acides gras à longue chaîne, qui stimule la production d'insuline, ce qui augmente la lipogenèse, diminue la lipolyse, et diminue la glycémie. Isojärvi et al. ont montré que les femmes avec obésité sous valproate ont des taux élevés d'insulinémie à jeun [40]. Une autre étude réalisée sur deux années a montré une hyperinsulinémie seulement chez les femmes sous valproate qui avaient eu un gain de poids significatif [7]. Selon une étude récente, le valproate serait à l'origine de concentrations sériques d'insuline augmentées parce qu'il interféreraient avec le métabolisme de l'insuline dans le foie [41]. Ces modifications étant indépendantes d'une prise de poids concomitante, les auteurs soulignent que

ce n'est pas la prise de poids qui engendre l'hyperinsulinémie, mais bien l'hyperinsulinémie qui pourrait induire la prise de poids.

D'autres mécanismes sont probablement impliqués, une étude ayant montré l'absence de taux d'insuline élevés chez des adolescentes avec prise de poids sous valproate [42]. Une autre cause possible d'abaissement de la glycémie peut être le déficit en carnitine directement causé par le valproate. La réduction des taux sériques de carnitine peut réduire la  $\beta$ -oxydation des acides gras [38] et altérer la néoglucogenèse. La diminution de la  $\beta$ -oxydation des acides gras conduirait à l'utilisation d'autres "combustibles" comme le glucose, ce qui expliquerait une augmentation de sa consommation. Ainsi, le valproate pourrait d'une part induire une plus grande disponibilité des acides gras et, d'autre part, réduire indirectement leur métabolisme, deux effets qui augmenteraient la quantité de graisses disponibles pour être déposées dans le tissu adipeux.

Une hypothèse alternative est que l'acide valproïque augmente l'appétit pour les glucides et réduit les dépenses énergétiques en stimulant la neurotransmission GABAergique [43]. Cette action serait liée à l'augmentation de l'inhibition GABAergique dans l'hypothalamus médial, une augmentation d'ingestion alimentaire ayant été démontrée après injections de GABA dans l'hypothalamus [44].

A noter le résultat intéressant d'une étude récente qui suggère un effet du valproate sur la ghréline, une hormone qui stimule l'appétit, découverte en 1999; son taux augmente classiquement avant les repas et diminue après ceux-ci. Des taux sériques significativement augmentés ont été trouvés dans un groupe d'enfants en période pré-pubertaire après six mois de traitement par le valproate [45].

Pour résumer, les principaux mécanismes proposés pour l'obésité induite par le valproate sur lesquels les différents auteurs s'accordent sont l'hyperglycémie qui stimule l'appétit et augmente la prise alimentaire, associée à une augmentation de la disponibilité des acides gras [8].

Les mécanismes de prise de poids avec la gabapentine et le vigabatrin pourraient refléter l'augmentation de l'inhibition GABAergique dans l'hypothalamus médial. Toutefois, il est à noter qu'un autre médicament antiépileptique connu pour augmenter l'inhibition GABAergique, la tiagabine, n'a pas un effet clairement défini sur le poids et induirait même plutôt une perte de poids. Ces différences pourraient être liées à des variations régionales dans les effets de ces différents médicaments antiépileptiques sur le système GABAergique cérébral.

Le gain de poids sous carbamazépine a été lié à la rétention d'eau, à travers la stimulation de la libération de l'hormone antidiurétique (ADH) [46], bien que ce mécanisme soit controversé. Ce gain de poids est associé à une hyponatrémie et à une hypo-osmolalité, et à des oedèmes à l'examen clinique. Mais il semble que même

si les sujets traités ont une natrémie et osmolalité normales, leur capacité à excréter une charge excessive d'eau (consommation excessive de liquides) soit réduite [47].

Toutefois une augmentation de l'appétit et une augmentation de poids corporel sans œdème ont également été décrites sous carbamazépine [18]. Le gain de poids est alors causé par des dépôts de graisses. Les mécanismes ne sont pas connus, mais la similarité structurelle avec les antidépresseurs tricycliques est une piste possible. En effet les antidépresseurs tricycliques peuvent causer une prise de poids, peut-être par des effets sur la neurotransmission médiaée par la noradrénaline et/ou la sérotonine [48, 49]. Il peut être émis l'hypothèse que la carbamazépine induit un dépôt de graisses par des mécanismes similaires.

En conclusion, les médicaments antiépileptiques ont pour beaucoup d'entre eux un effet potentiel sur le poids corporel. Il est important de toujours discuter avec les patients de la possibilité de changement de poids avant d'instaurer un médicament antiépileptique connu pour avoir un tel effet. Le patient doit être pesé avant d'initier le traitement antiépileptique et son poids contrôlé à chaque visite afin de pouvoir quantifier l'éventuelle prise de poids liée à la médication. Si une prise de poids secondaire à l'instauration d'un médicament antiépileptique est observée, il convient de discuter des alternatives thérapeutiques avec le patient.

## Références

1. Ben-Menachem E. Weight issues for people with epilepsy – A review. *Epilepsia* 2007; 48(Suppl 9): 42-45
2. Biton V. Weight change and antiepileptic drugs: health issues and criteria for appropriate selection of an antiepileptic agent. *Neurologist* 2006; 12: 163-167
3. Jallon P, Picard F. Bodyweight gain and anticonvulsants: a comparative review. *Drug Safety* 2001; 24: 969-978
4. El-Khatib F, Rauchenzauner M, Lechleitner M et al. Valproate, weight gain and carbohydrate craving: a gender study. *Seizure* 2007; 16: 226-232
5. Egger J, Brett EM. Effects of sodium valproate in 100 children with special reference to weight. *BMJ* 1981; 283: 577-581
6. Dinesen H, Gram L, Andersen T, Dam M. Weight gain during treatment with valproate. *Acta Neurol Scand* 1984; 69: 65-69
7. Greco R, Latini G, Chiarelli F et al. Leptin, ghrelin, and adiponectin in epileptic patients treated with valproic acid. *Neurology* 2005; 65: 1808-1809
8. Corman CL, Leung NM, Guberman AH. Weight gain in epileptic patients during treatment with valproic acid: a retrospective study. *Can J Neurol Sci* 1997; 24: 240-244
9. Morrell MJ, Isojärvi J, Taylor AE et al. Higher androgens and weight gain with valproate compared with lamotrigine for epilepsy. *Epilepsy Res* 2003; 54: 189-199
10. Privitera MD, Brodie MJ, Mattson RH et al. Topiramate, carbamazepine and valproate monotherapy: double-blind comparison in newly diagnosed epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2003; 107: 165-175
11. Biton V, Mirza W, Montouris G et al. Weight change associated with valproate and lamotrigine monotherapy in patients with epilepsy. *Neurology* 2001; 56: 172-177
12. Biton V, Levisohn P, Hoyler S et al. Lamotrigine versus valproate monotherapy-associated weight change in adolescents with epilepsy: results from a post hoc analysis of a randomized, double-blind clinical trial. *J Child Neurol* 2003; 18: 133-139
13. De Vries L, Karasik A, Landau Z et al. Endocrine effects of valproate in adolescent girls with epilepsy. *Epilepsia* 2007; 48: 470-477
14. Dam M, Gram L. Weight changes in epileptic patients treated with valproate. In: Dam M, Gram L, Pedersen B et al. (eds): *Valproate in the Treatment of Seizures*. Copenhagen: Danish Epilepsy Society, 1981: 83-85
15. Reynolds MF, Sisk EC, Rasgon NL. Valproate and neuroendocrine changes in relation to women treated for epilepsy and bipolar disorder: a review. *Curr Med Chem* 2007; 14: 2799-2812
16. Stephen LI, Sills GJ, Leach JP et al. Sodium valproate versus lamotrigine: a randomised comparison of efficacy, tolerability and effects on circulating androgenic hormones in newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Res* 2007; 75: 122-129
17. Ness-Abramof R, Apovian CM. Drug-induced weight gain. *Drugs Today* 2005; 41: 547-555
18. Lampl Y, Eshel Y, Rapaport A, Sarova-Pinhas I. Weight gain, increased appetite, and excessive food intake induced by carbamazepine. *Clin Neuropharmacol* 1991; 14: 251-255
19. Mattson RH, Cramer JA, Collins JF. A comparison of valproate with carbamazepine for the treatment of complex partial seizures and secondarily generalized tonic-clonic seizures in adults. The Department of Veterans Affairs Epilepsy Cooperative Study No. 264 Group. *N Engl J Med* 1992; 327: 765-771
20. Beydoun A, Fischer J, Labar DR et al. Gabapentin monotherapy: II. A 26-week, double-blind, dose-controlled, multicenter study of conversion from polytherapy in outpatients with refractory complex partial or secondarily generalized seizures. The US Gabapentin Study Group 82/83. *Neurology* 1997; 49: 746-752
21. DeToledo JC, Toledo C, DeCerbo J, Ramsay RE. Changes in body weight with chronic, high-dose gabapentin therapy. *Ther Drug Monit* 1997; 19: 394-396
22. Baulac M, Cavalcanti D, Semah F et al. Gabapentin add-on therapy with adaptable dosages in 610 patients with partial epilepsy: an open, observational study. The French Gabapentin Collaborative Group. *Seizure* 1998; 7: 55-62
23. Remy C, Beaumont D. Efficacy and safety of vigabatrin in the long-term treatment of refractory epilepsy. *Br J Clin Pharmacol* 1989; 27(Suppl 1): 125S-129S
24. Tartara A, Manni R, Galimberti CA et al. Six-year follow-up study on the efficacy and safety of vigabatrin in patients with epilepsy. *Acta Neurol Scand* 1992; 86: 247-251
25. Chadwick D. Safety and efficacy of vigabatrin and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy: a multicentre randomised double-blind study. *Vigabatrin European Monotherapy Study Group. Lancet* 1999; 354: 13-19
26. Guberman A, Bruni J. Long-term open multicentre, add-on trial of vigabatrin in adult resistant partial epilepsy. The Canadian Vigabatrin Study Group. *Seizure* 2000; 9: 112-118
27. Arroyo S, Anhut H, Kugler AR et al. Pregabalin add-on treatment: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study in adults with partial seizures. *Epilepsia* 2004; 45: 20-27
28. Beydoun A, Uthman BM, Kugler AR et al. Safety and efficacy of two pregabalin regimens for add-on treatment of partial epilepsy. *Neurology* 2005; 64: 475-480
29. Carmel PW. Vegetative dysfunctions of the hypothalamus. *Acta Neurochir*

- (Wien) 1985; 75: 113-121
30. Pijl H, Meinders AE. Bodyweight change as an adverse effect of drug treatment: mechanisms and management. *Drug Saf* 1996; 14 :329-342
  31. Leibowitz SF. Neurochemical-neuroendocrine systems in the brain controlling macronutrient intake and metabolism. *Trends Neurosci* 1992; 15: 491-497
  32. Tritos NA, Mantzoros CS. Leptin: its role in obesity and beyond. *Diabetologia* 1997; 40: 1371-1379
  33. Verrotti A, Basciani F, Morresi S et al. Serum leptin changes in epileptic patients who gain weight after therapy with valproic acid. *Neurology* 1999; 53: 230-232
  34. Rauchenzauner M, Haberlandt E, Scholl-Bürgi S et al. Effect of valproic acid treatment on body composition, leptin and the soluble leptin receptor in epileptic children. *Epilepsy Res* 2008 (in press)
  35. Farooqi IS, Wangensteen T, Collins S et al. Clinical and molecular genetic spectrum of congenital deficiency of the leptin receptor. *N Engl J Med* 2007; 356: 237-247
  36. Jansky L. Humoral thermogenesis and its role in maintaining energy balance. *Physiol Rev* 1995; 75: 237-259
  37. Breum L, Astrup A, Gram L et al. Metabolic changes during treatment with valproate in humans: implications for untoward weight gain. *Metabolism* 1992; 41: 666-670
  38. Brodersen R, Jorgensen N, Vorum H, Krukow N. Valproate and palmitate binding to human serum albumin: an hypothesis on obesity. *Mol Pharmacol* 1990; 37: 704-709
  39. Vorum H, Gram L, Honore B. Valproate and palmitate binding to serum albumin in valproate-treated patients. Relation to obesity. *Epilepsy Res* 1993; 16: 55-64
  40. Isojärvi JT, Laatikainen TJ, Knip M et al. Obesity and endocrine disorders in women taking valproate for epilepsy. *Ann Neurol* 1996; 39: 579-584
  41. Pylvänen V, Pakarinen A, Knip M, Isojärvi J. Characterization of insulin secretion in valproate-treated patients with epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47: 1460-1464
  42. Rattyja J, Vainionpaa L, Knip M et al. The effects of valproate, carbamazepine, and oxcarbazepine on growth and sexual maturation in girls with epilepsy. *Pediatrics* 1999; 103: 588-593
  43. Leibowitz SF. Neurochemical-neuroendocrine systems in the brain controlling macronutrient intake and metabolism. *Trends Neurosci* 1992; 15: 491-497
  44. Greenwood RS. Adverse effects of antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2000; 41: S42-S52
  45. Gunor S, Yücel G, Akinci A et al. The role of ghrelin in weight gain and growth in epileptic children using valproate. *J Child Neurol* 2007; 22: 1384-1388
  46. Kimura T, Matsui K, Sato T et al. Mechanism of carbamazepine (Tegretol) induced antidiuresis: evidence for release of antidiuretic hormone and impaired excretion of a water load. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 38: 356-362
  47. Perucca E, Garratt A, Hebdige S, Richens A. Water intoxication in epileptic patients receiving carbamazepine. *J Neurol Neurosurg Psych* 1978; 41: 713-718
  48. Rall TW, Schleifer LS. Drugs effective in the therapy of the epilepsies. In: Gilman AG, Rall TW, Nies AS et al. (eds): *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. New York: Pergamon Press, 1990: 436-462
  49. Russ MJ, Ackerman SH. Antidepressants and weight gain. *Appetite* 1988; 10: 103-117

**Adresse de correspondance :**

**PD Dr Fabienne Picard**

**Service de Neurologie**

**HUG**

**24 rue Micheli-du-Crest**

**CH 1211 Genève 14, CH**

**Tél. 0041 22 372 33 11 bip 68 53 410**

**Fax 0041 22 372 83 40**

**Fabienne.Picard1@hcuge.ch**

## Epilepsie und Autofahren

Richtlinien zur Fahrtauglichkeit der Verkehrskommission der Schweizerischen Liga gegen Epilepsie



Die aktualisierten Richtlinien zur Fahrtauglichkeit sind als separater Flyer erhältlich. Bitte bestellen Sie mit untenstehender Karte die gewünschte Anzahl und kreuzen Sie die gewünschte Sprache an.



Bestellgutschein

D F I Senden Sie mir bitte:

Flyer „Epilepsie im Alter“

Flyer „Mann und Epilepsie“

Flyer „Was ist Epilepsie“

Flyer „Ursachen von Epilepsien“

Flyer „Merkmale von Anfällen“

Flyer „Häufige Anfallsformen bei Kindern“

Flyer „Medikamentöse Behandlung“

Flyer „Erste Hilfe bei Epilepsie“

Flyer „Frau und Epilepsie“

Flyer „Kinderwunsch und Epilepsie“

Flyer „Reisen und Epilepsie“

Programmheft Veranstaltungen der Epilepsie-Liga

Flyer „Autofahren und Epilepsie“

Liste des Informationsmaterials

Fachzeitschrift „Epileptologie“

„Epilepsie News“

Einzahlungsschein(e) zur Unterstützung der Epilepsie-Liga

Ratgeber für Legate

Ratgeber „Epilepsie und Versicherungen“

DVD „Signs of Epileptic Seizures“

**Ich (wir) möchte(n):**

Einzelmitglied der Epilepsie-Liga werden und bezahle mindestens 50 Franken jährlich.

Kollektivmitglied der Epilepsie-Liga werden und bezahlen mindestens 100 Franken jährlich.

## Neue Informationsflyer



Die neuen Informationsflyer der Epilepsie-Liga über die gefragtesten Themen rund um die Krankheit Epilepsie eignen sich gut fürs Wartezimmer oder für die Abgabe an Patientinnen und Patienten.

Schüler, die eine Arbeit schreiben wollen, Samaritervereine, die eine Schulung planen, Angehörige von Epilepsiebetroffenen, die sich Sorgen machen: Sie alle finden in den neuen Informationsflyern nützliche Antworten.

Bestellen Sie unter [info@epi.ch](mailto:info@epi.ch), Tel. 043 488 67 77  
oder mit der angehefteten Bestellkarte.

<b>Name   Vorname</b>	
<b>Strasse   Nr.</b>	
<b>PLZ   Ort</b>	
<b>Telefon</b>	
<b>eMail</b>	

## Absender/in

## Schweizerische Liga gegen Epilepsie

**Seefeldstrasse 84  
Postfach 1084  
CH 8034 Zürich**

### Ausschreibung – Forschungsförderung

**Förderung der wissenschaftlichen Forschung im Bereich der Epilepsie (vorwiegend Starthilfen) durch die Schweizerische Liga gegen Epilepsie (Epilepsie-Liga)**

Die Epilepsie-Liga unterstützt wissenschaftliche Projekte im Bereich der Epileptologie im Gesamtbetrag von

**CHF 20'000.—**

pro Jahr. Insbesondere soll die Erforschung von Ursachen und Behandlungen der Epilepsie gefördert werden.

Stipendien für Aus- oder Weiterbildung oder Auslandaufenthalte werden nicht ausgerichtet. Hingegen können Reise- und Aufenthaltskosten (ohne Salär) für Kurzaufenthalte (maximal einige Wochen) finanziert werden, sofern sie dem Erlernen von Methoden dienen, welche im Rahmen eines unterstützten Projektes in der Schweiz eingesetzt werden.

Falls der Antragsteller/die Antragstellerin bereits anderswo Anträge für Unterstützung gestellt hat, ist offen zu legen, bei wem und mit welchem Ergebnis.

**Termin für die Einreichung von Gesuchen: 31. März 2009**

Formulare und Wegleitung für Gesuchstellende können angefordert werden bei:

**Schweizerische Liga gegen Epilepsie  
Seefeldstrasse 84 | Postfach 1084  
8034 Zürich  
Tel. 043 488 67 77 | Fax 043 488 67 78  
info@epi.ch**

### Patiententag

Der diesjährige Patiententag von Epilepsie-Liga und Epi-Suisse findet am **Samstag, 8. November 2008, von 10 bis ca. 16 Uhr im Karl der Grosse (Niederdorf) in Zürich** statt. Er ist dem Thema Nebenwirkungen gewidmet.

### Tag der Epilepsie

Die Epilepsie-Liga und das Schweizerische Epilepsie-Zentrum laden herzlich ein zum Hauptanlass des diesjährigen Tags der Epilepsie zum Thema Gedächtnis: **Donnerstag, 2. Oktober 2008, 19 Uhr, Vortragssaal, Kunsthaus Zürich**

Es referieren Wissenschaftler zu neuen Erkenntnissen. Der bekannte Gedächtniskünstler und -trainer Gregor Staub gibt Tipps und eine betroffene Familie erzählt vom Umgang mit Gedächtnisproblemen.

### Vorschau Epileptologie 4 | 2008

**Neuigkeiten der 5. IVG-Revision**  
*Dr. med. Peter Winzeler | St. Gallen*

**Die Beurteilung der Arbeits- und Wiedereingliederungsfähigkeit bei Epilepsien**  
*Dr. med. Thomas Dorn | Zürich*

**Relevanz neuropsychologischer Gutachten zur Beurteilung von Arbeitsfähigkeit und Integrität**  
*Dipl. Psych. Andrea Plohmann | Basel*

**Anfälle nach Unfall – Versicherungsmedizinische Aspekte**  
*Dr. med. Rita Schaumann-von Stosch, Dr. med. Klaus Bathke und Dr. med. Holger Schmidt | Luzern*

**Die berufliche Eingliederung von Menschen mit Epilepsie in der Schweiz: Sozialversicherungsrechtliche Aspekte und Aufgabenstellungen im interdisziplinären Kontext**  
*Klaus Fetscher | Zürich*

**Geburtsgebrechen unter besonderer Berücksichtigung von Epilepsien und geistiger Behinderung**  
*Dr. med. Sibylle Germann | Zürich*

### Ausschreibung – Promotionspreis

**Die Schweizerische Liga gegen Epilepsie (Epilepsie-Liga) vergibt jährlich einen Preis in Höhe von**

**CHF 2'500.—**

**für die beste Dissertation auf dem Gebiet der Epileptologie.**

Bewerbungen sind aus allen Fachbereichen und Berufsgruppen möglich und erwünscht, sowohl aus Grundlagen- als auch klinischen Fächern. Eine Altersbeschränkung erfolgt nicht.

Das Preisrichterkollegium setzt sich aus drei Vorstandsmitgliedern der Epilepsie-Liga zusammen, das bei Bedarf zusätzlich externe Gutachter hinzuziehen kann. Es trifft seine Entscheidung in geheimer Wahl.

Falls der Antragsteller/die Antragstellerin bereits anderswo Anträge für Unterstützung gestellt hat, ist offen zu legen, bei wem und mit welchem Ergebnis.

Die Preisverleihung erfolgt jeweils im darauf folgenden Jahr anlässlich der Jahrestagung oder Mitgliederversammlung der Epilepsie-Liga.

Bewerbungen sind **bis zum 31.12.08** an die **Ge schäftsstelle der Epilepsie-Liga** (Seefeldstrasse 84, Postfach 1084, 8034 Zürich) einzureichen und müssen beinhalten: drei Exemplare der abgeschlossenen und beim Dekanat eingereichten Dissertation, drei Exemplare einer Stellungnahme des Doktorvaters (dabei kann es sich auch um das entsprechende Gutachten für die Dissertation handeln).

Es freut uns ausserordentlich, Sie auf die DVD „*Signs of Epileptic Seizures*“ aufmerksam zu machen. Sie ist die Erste in einer Reihe von DVDs für Fachpersonen, welche die Schweizerische Liga gegen Epilepsie in nächster Zeit vorlegen wird. An dieser Stelle sei der International League Against Epilepsy gedankt für die Erlaubnis, diese DVD in unsere Serie aufzunehmen.

Die DVD „*Signs of Epileptic Seizures*“ richtet sich an Fachleute. Sie ist auch als Lehrmittel zum Selbststudium geeignet. Sprache: Englisch.

Erhältlich bei der Epilepsie-Liga, [info@epi.ch](mailto:info@epi.ch), Tel. 043 488 67 77.



### Preisgekrönte DVD für Fachleute

Die DVD „*Signs of Epileptic Seizures*“ wurde 2001 mit einem Preis ausgezeichnet. Lesen Sie zur Entstehungsgeschichte das Booklet-Vorwort von Ian Mothersill, Zürich:

„Seizure diagnosis and the classification of seizures are still primarily based on the clinical picture presented. Accurate identification of the individual seizure signs, occurring sequentially or simultaneously, is not only a prerequisite for this, but also allows a more accurate analysis of symptomatic zones and pathways of propagation.

From written descriptions of seizure signs alone it is very difficult to visualise what actually happens, in addition the variations of the different signs that undoubtedly exist can not be adequately differentiated.

Existing terminology had hardly, if at all, been adequately defined and was therefore open to individual interpretation. Certain terms such as „Akinetic“, „Astasic“ and „Atonic“ although different were often used as synonyms. For this reason the ILAE commission for the Video Classification of Seizures chaired by the late Arthur Sonnen (one of the pioneers in the use of video

recordings of seizures for teaching purposes) decided to produce a CD-ROM defining and illustrating the signs which can occur during epileptic seizures in which video-clips of each sign are presented, and what is very important their individual variations, the aim being to supply a tool which will aid in the correct diagnosis and classification of seizures.

All authors, I.W. Mothersill, P. Hilfiker, T. Grunwald, A. Sonnen, J Alving, were chosen for their experience and expertise in the recording and interpretation of ictal video-EEG recordings of epileptic seizures.

In 2001 this CD-ROM won one of the most prestigious prizes for medical education at the „communique awards““

## **Alfred-Hauptmann-Preis**

Dieser Preis ist nach dem deutschen Neurologen und Psychiater Alfred Hauptmann (1881 – 1948) benannt. Er hatte u.a. schon 1912 – noch als Assistenzarzt – erstmals auf die antiepileptische Wirkung von Phenobarbital aufmerksam gemacht. 1935 wurde er aufgrund seiner jüdischen Abstammung von den Nationalsozialisten aus dem Dienst als Direktor der Psychiatrischen und Nervenklinik der Universität Halle/Saale entfernt und musste in die USA emigrieren.

Der Preis wurde von 1980 bis 2008 in der Regel alle zwei Jahre durch das Epilepsie-Kuratorium e.V. vergeben, ab 2009 ist es ein gemeinsamer Preis der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie, der Österreichischen Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie und der Schweizerischen Liga gegen Epilepsie mit Vergabe auf den alle zwei Jahre stattfindenden gemeinsamen Tagungen.

Ausgezeichnet wird die beste wissenschaftliche Arbeit aus dem deutschsprachigen Raum auf dem Gebiet der experimentellen und klinischen Epileptologie aus den beiden letzten, der Verleihung vorangegangenen Jahren.

Arbeiten werden besonders aus den Fachgebieten Neurologie, Pädiatrie, Psychiatrie, klinische Pharmakologie, Neurophysiologie und Neurobiologie erwartet.

Die ausgezeichneten Personen erhalten eine Urkunde. Darüber hinaus ist der Preis mit

**10'000 Euro**

dotiert. Das Preisgeld wird ab 2009 von der Firma UCB GmbH (Deutschland), Monheim, zur Verfügung gestellt. Es können mehrere Einzelpersonen oder Arbeitsgruppen ausgezeichnet werden.

Die Arbeiten sind in vierfacher Ausführung bis zum

**31.12.2008**

an den Vorsitzenden des Kollegiums zu senden:

**Herrn Dr. med. Günter Krämer  
Medizinischer Direktor  
Schweizerisches Epilepsie-Zentrum  
Bleulerstrasse 60  
CH 8008 Zürich**

Es können sowohl unveröffentlichte als auch publizierte Arbeiten eingereicht werden. Bei der Einreichung ist mitzuteilen, ob und wo die Arbeit zum ersten Mal veröffentlicht wurde. Die Arbeiten sollen in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein. Dem Kollegium können auch Arbeiten zur Preisvergabe vorgeschlagen werden.

Preisrichterkollegium: Dr. med. Günter Krämer (Vorsitzender), Schweizerisches Epilepsie-Zentrum Zürich, Prof. Dr. med. Rudolf Korinthenberg, Universitätskinderklinik Freiburg, Prof. Dr. med. Wolfgang Löscher, Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie, Hannover, Univ.-Doz. Dr. med. Eugen Trinka, Neurologische Universitätsklinik Innsbruck.

### Mise au concours – Prix de promotion

**Promotion de la recherche scientifique dans le domaine de l'épilepsie (surtout sous forme d'aide initiale) par la Ligue Suisse contre l'Epilepsie (Ligue contre l'Epilepsie)**

La Ligue contre l'Epilepsie soutient les projets scientifiques dans le domaine de l'épileptologie par un montant total de

**CHF 20'000.—**

par an, la priorité étant accordée aux projets cherchant à élucider les causes et à mettre au point des traitements de l'épilepsie.

Aucune bourse ne sera octroyée pour la formation de base ou continue ou pour des séjours à l'étranger. En revanche, la prise en charge de frais de voyage et de séjour (sans salaire) est possible pour les séjours de courte durée (quelques semaines au maximum) lorsque ces séjours servent à apprendre des méthodes appliquées dans le cadre d'un projet bénéficiant de soutien en Suisse.

Si le requérant a déjà fait une demande de soutien ailleurs, il faut nous en informer en spécifiant où et avec quel résultat.

**Délai de remise des demandes : 31 mars 2009**

Les formulaires, ainsi que le guide pour les candidats peuvent être demandés à l'adresse suivante :

Ligue Suisse contre l'Epilepsie  
Seefeldstrasse 84  
Case postale 1084  
8034 Zurich  
Tél. 043 488 67 77  
Fax 043 488 67 78  
[info@epi.ch](mailto:info@epi.ch)

### Mise au concours – Prix de promotion

**La Ligue Suisse contre l'Epilepsie (Ligue contre l'Epilepsie) décerne chaque année un prix d'un montant de CHF 2'500.—**

**pour la meilleure dissertation dans le domaine de l'épileptologie.**

Tous les domaines spécialisés et tous les groupes professionnels couvrant les disciplines fondamentales ou cliniques sont invités à soumettre leur candidature. Aucune limite d'âge n'a été fixée.

Le jury décernant le prix se compose de trois membres du comité directeur de la Ligue contre l'Epilepsie. Il peut être complété au besoin par des experts externes. La décision est prise par vote secret.

Si le requérant a déjà fait une demande de soutien ailleurs, il faut nous en informer en spécifiant où et avec quel résultat.

Le prix est toujours décerné l'année suivante dans le cadre de l'assemblée annuelle ou générale de la Ligue contre l'Epilepsie.

Les dossiers de candidature doivent parvenir au **Secrétariat de la Ligue contre l'Epilepsie** (Seefeldstrasse 84, case postale 1084, 8034 Zurich) **jusqu'au 31.12.2008** et comporter les pièces suivantes :

- trois exemplaires de la dissertation achevée et remise au décanat,
- trois exemplaires d'une prise de position du directeur de thèse (il peut par exemple s'agir de l'expertise concernant la dissertation).

### Korrigendum ad Epileptologie 2008; 25: 84 - 91

Die Anmerkung auf Seite 89 lautet korrekt:  
Teile dieser Übersicht wurden aus Zullino DF,  
Khazaal Y, Hättenschwiler J et al. Anticonvulsant  
drugs in the treatment of substance withdrawal.  
Drugs of Today 2004; 40: 603-619 entnommen.

## Ausschreibung / Erinnerung

Für die beste, zum wissenschaftlichen Fortschritt beitragende Arbeit auf dem Gebiet der Epileptologie

Im Jahr 1963 zur Anregung der Epilepsieforschung erstmals ausgeschrieben, ist der von der **STIFTUNG MICHAEL**, einer privaten deutschen Stiftung, ausgelobte **MICHAEL PREIS** zu einer der höchst angesehenen internationalen Auszeichnungen für Beiträge zur wissenschaftlichen und klinischen Forschung auf dem Gebiet der Epileptologie geworden.

Der mit **15.000 Euro** dotierte **MICHAEL PREIS** wird alle zwei Jahre verliehen, i.d.R. auf dem Internationalen Epilepsie Kongress; er möchte vor allem für jüngere Wissenschaftler ( bis zu 45 Jahren ) Anreiz und Ermunterung sein, wissenschaftliche und klinische Forschung auf dem Gebiet der Epileptologie zu betreiben.

Für den **MICHAEL PREIS** 2009 können Publikationen aus den Jahren 2007 / 2008 in englischer Sprache oder noch nicht veröffentlichte Manuskripte aus diesem Zeitraum eingereicht werden. Die Arbeiten müssen, zusammen mit einem Lebenslauf und einem Foto, in dreifacher Ausfertigung

spätestens bis zum **31. Dezember 2008**

bei der **STIFTUNG MICHAEL** eingegangen sein.

Seit 2006 wird der **MICHAEL PREIS** von der Firma UCB International gesponsert.

Mitglieder des Preisrichter-Kollegiums sind:

Uwe Heinemann, Berlin, Deutschland  
Brian Meldrum, London, Grossbritannien  
Solomon Moshé, New York, USA

Adresse für Einsendungen und/oder für weitere Information:

**STIFTUNG MICHAEL**  
Münzkamp 5  
D-22339 Hamburg  
Tel. 0049-(0)40 5388540  
Fax 0049-(0)40 5381559  
[stiftungmichael@t-online.de](mailto:stiftungmichael@t-online.de)  
[www.stiftungmichael.de](http://www.stiftungmichael.de)

# 6. Gemeinsame Jahrestagung

der Deutschen, Österreichischen und  
Schweizerischen Sektionen der  
Internationalen Liga gegen Epilepsie

**Abstract-Deadline** 15. Januar 2009

**Kongresspräsident**

Professor Dr. Rüdiger Köhling  
Institut für Physiologie  
Universität Rostock  
Gertrudenstraße 9  
18055 Rostock  
Tel: 0381-494 8001  
Fax: 0381-494 8002  
E-Mail: Ruediger.koehling@uni-rostock.de

**Leitung der Fortbildungsakademie**

Prof. Dr. Hajo Hamer  
Klinik für Neurologie  
Universität Marburg  
Rudolf-Bultmann-Straße 8  
35033 Marburg  
E-Mail: hamer@staff.uni-marburg.de

**Kongress- und Ausstellungsorganisation**

AKM Congress Service GmbH  
Hauptstraße 18  
79576 Weil am Rhein  
Tel: 07621-98 33 0  
Fax: 07621-7 87 14  
E-Mail: info@akmcongress.com

[www.akmcongress.com/epilepsie2009](http://www.akmcongress.com/epilepsie2009)



20. – 23. Mai 2009 in Rostock

### Ausschreibung 2009

**Der Sibylle-Ried-Preis wird seit 2001 im deutschsprachigen Raum zum Gedenken an Frau Dr. med. Sibylle Ried (29.8.1956 - 14.6.2000) verliehen.**

Frau Ried war eine Pionierin in der Entwicklung von Methoden zur Verbesserung der Behandlung und Beratung und der Zusammenarbeit mit Menschen mit Epilepsie. Der Preis richtet sich an alle in diesem Bereich tätigen Menschen und Gruppen, ausdrücklich auch aus den Bereichen Neuropsychologie, Psychologie, Rehabilitation, Sozialarbeit, Selbsthilfearbeit etc.

Der Preis ist mit € 2.500 dotiert und wird alle zwei Jahre vergeben, in der Regel anlässlich der gemeinsamen Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizer Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie.

Die Preisträger waren 2001 Frau Margarete Pfäfflin und Herr Dr. Theodor W. May (Bethel/Bielefeld), 2003 Herr Klaus Göcke (Berlin), stellvertretend für das Redaktionsteam der Zeitschrift „einfälle“, und 2005 Dr. Hansjörg Schneble und Dr. Hans-Martin Schneble für das Epilepsie-Museum Kork. Dieses Jahr ist der Gewinner die Autorengruppe (Ulrich Bettendorf, Heilwig Fischbach, Gerd Heinen, Karin Jacob, Petra Klein, Gerhard Kluger, Thomas Meilhammer, Margarete Pfäfflin, Dagmar Rahn, Susanne Rinnert, Rita Winter, Gabriele Wohlrab) des Projekts FAMOSES (Modulares Schulungsprogramm Epilepsie für Familien).

Das Preisgeld stammt aus den Erträgen einer Zustiftung an die Stiftung Michael, zu der die Firmen Aventis Pharma, Bayer AG, Boehringer-Ingelheim Intern, B.V. Prohema, Desitin Arzneimittel, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Sanofi-Synthelabo und der Blackwell Wissenschafts-Verlag, die Familie Ried, Frau Anna Ruths, Frau Frauke von Thümen, die Adolf Messer Stiftung und andere beigetragen haben.

Zur Bewerbung um den Preis können sämtliche Formen von Publikationen, dokumentierte Aktivitäten und Methoden eingereicht werden, deren Ziel eine Verbesserung der Betreuung von Menschen mit Epilepsie und ihrer Lebensbedingungen ist. Eine Beschränkung auf bestimmte Berufsgruppen erfolgt nicht und es gibt auch keine Altersbeschränkung.

Die Mitglieder des Preisrichter-Kollegiums sind Dr. med. Günter Krämer, Med. Direktor des Schweizerischen Epilepsie-Zentrums in Zürich (Vorsitz), Gisela Schüler, Sozialarbeiterin in Berlin, Rupprecht Thorbecke, Diplom-Soziologe, Epilepsie-Zentrum Bethel in Bielefeld, und Herr Dr. med. Matthias Ried, Bruder von Sibylle Ried (Frankfurt am Main).

Bewerbungen sind bis zum **31. Dezember 2008** in 4-facher Ausfertigung zu richten an:

**STIFTUNG MICHAEL, Münzkamp 5, D - 22339 Hamburg**

## Kahn-Preis Epileptologie

Zur Unterstützung wissenschaftlicher Arbeiten von jüngeren Forschenden aus dem gesamten Gebiet der Epileptologie stellt die Jubiläumsstiftung der Bank Hugo Kahn für Epilepsieforschung einen Betrag von

**bis zu 10'000 Franken**

zur Verfügung. Der 1998 initiierte Preis kann sowohl zur Anerkennung bereits abgeschlossener Arbeiten als auch zur Unterstützung laufender Erfolg versprechender Projekte aus klinischen oder theoretischen Fachgebieten eingesetzt werden. Das Höchstalter für Gesuchstellende beträgt 45 Jahre.

**Einzureichen bis: Ende Mai 2010.**

Bewerbungen und Vorschläge sind **bis Ende Mai 2010** unter Beifügung der entsprechenden Unterlagen in dreifacher Ausfertigung einzureichen an:

### Schweizerische Liga gegen Epilepsie

Dr. med. Günter Krämer, Präsident

Postfach 1084

Seefeldstrasse 84

CH 8034 Zürich

Tel. 0041 43 488 67 77

Fax 0041 43 488 67 78

[info@epi.ch](mailto:info@epi.ch)

**Preisrichterkollegium:** Dr. med. Günter Krämer, Zürich (Vorsitz), Prof. Dr. med. Paul-André Despland, Lausanne, und Prof. Dr. med. Theodor Landis, Genève.

## Prix Kahn de l'Epileptologie

Pour soutenir les jeunes chercheurs dans leurs travaux sur tous les domaines de l'épileptologie, la Fondation érigée par la Banque Hugo Kahn met à la disposition de la recherche sur l'épileptologie un montant

**jusqu'à 10'000 francs.**

Le prix créé en 1998 peut récompenser des travaux déjà achevés ou venir en aide aux projets prometteurs en cours dans des domaines spécialisés cliniques ou théoriques. La limite d'âge des candidats pouvant postuler a été fixée à 45 ans.

**A soumettre jusqu'à: fin mai 2010.**

Les candidatures et les propositions de candidats accompagnées d'un dossier en trois exemplaires sont à soumettre **jusqu'à fin mai 2010** à :

### Ligue Suisse contre l'Epilepsie

Dr. Günter Krämer, Président

Case postale 1084

Seefeldstrasse 84

CH 8034 Zurich

Tél. 0041 43 488 67 77

Fax 0041 43 488 67 78

[info@epi.ch](mailto:info@epi.ch)

**Collège des juges:** Dr. Günter Krämer, Zurich (présidence), Prof. Dr. Paul-André Despland, Lausanne, et Prof. Dr. Theodor Landis, Genève.

## Kahn Prize for Epileptology

To support the work of young researchers in their work in all areas of epileptology, the Foundation set up by the Banque Hugo Kahn has made the sum of

**up to 10,000 Swiss francs**

available to epileptology research. The prize, created in 1998, can pay for work already done or can help promising projects currently under way in specialist clinical or theoretical areas. The age limit for candidates wishing to apply is 45.

**To be submitted by: the end of May 2010.**

Candidates and applications from candidates accompanied by three copies of their file should be submitted **by the end of May 2010** to:

### Swiss League Against Epilepsy

Dr. Günter Krämer, Chairman

P.O. Box 1084

Seefeldstrasse 84

CH 8034 Zurich

Tel. 0041 43 488 67 77

Fax 0041 43 488 67 78

[info@epi.ch](mailto:info@epi.ch)

**Panel of Judges:** Dr. Günter Krämer, Zurich (chairman), Prof. Dr. Paul-André Despland, Lausanne, and Prof. Dr. Theodor Landis, Geneva.

**1.-3.10.2008** | Wien, Österreich

**18. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für  
Geschichte der Nervenheilkunde**

Information: Dr. Helmut Gröger, Institut für Geschichte  
der Medizin der Universität Wien,  
Währingerstr.25, A-1090 Wien  
Tel. 0043 / 1 / 427763401, Fax 0043 / 1 / 42779634,  
e-mail: helmut.groeger@meduniwien.ac.at

**2.10.2008** | Zürich, Kunsthaus, 19 Uhr

**Tag der Epilepsie: Gedächtnis**

Information: Geschäftsstelle Epilepsie-Liga,  
Seefeldstrasse 84, Postfach 1084, 8034 Zürich,  
Tel. 0041 / 43 / 4886779, Fax 0041 / 43 / 4886778,  
e-mail: info@epi.ch, www.epi.ch

**8.10.2008** | Genf

**Fachveranstaltung der Epilepsie-Liga**

Information: Geschäftsstelle Epilepsie-Liga,  
Seefeldstrasse 84, Postfach 1084, 8034 Zürich,  
Tel. 0041 / 43 / 4886779, Fax 0041 / 43 / 4886778,  
e-mail: info@epi.ch, www.epi.ch, www.swissepi.ch

**8.10.2008** | Genf

**Publikumsveranstaltung der Epilepsie-Liga**

Information: Geschäftsstelle Epilepsie-Liga,  
Seefeldstrasse 84, Postfach 1084, 8034 Zürich,  
Tel. 0041 / 43 / 4886779, Fax 0041 / 43 / 4886778,  
e-mail: info@epi.ch, www.epi.ch

**10.-12.10.2008** | New Orleans, LA, USA

**60th Anniversary American Academy of Neurology  
(AAN) Fall Conference**

Information: Lori Strachota,  
Tel. 001 / 651 / 6952706,  
e-mail: lstrachota@aan.com, www.aan.com

**15.-17.10.2008** | Marseille, Frankreich

**11th European Conference on Epilepsy and Society**

Information: ILAE / IBE Congress Secretariat,  
7 Priory Hall, Dublin 18, Ireland,  
Tel. 0353 / 1 / 2056720, Fax 0353 / 1 / 2056156,  
e-mail: info@epilepsycongress.org,  
www.epilepsycongress.org

**23.-25.10.2008** | Montreal, Canada

**Epilepsy at the Cutting Edge. A Symposium to Honour  
Fred and Eva Andermann**

Information: Ms. Deborah Rashcovsky,  
Tel. 001 / 514 / 3986047,  
e-mail: Deborah.rashcovsky@mcgill.ca,  
www.apps.mni.mcgill.ca/andermann

**23.-26.10.2008** | Athen, Griechenland

**2nd World Congress on Controversies in Neurology**

Information: ComtecMed, 53 Rothschild Boulevard, PO  
Box 68, 61000 Tel Aviv, Israel,  
Tel. 00972 / 3 / 5666166, Fax 00972 / 3 / 5666177,  
e-mail: info@comtecint.com,  
www.comtecmed.com/cony

**23.-26.10.2008** | New Delhi, Indien

**12th Asian Oceanian Congress of Neurology (AOCN  
2008) combined with Indian Academy of Neurology  
(IANCON 2008)**

Information: Dr. M.M. Mehendiratta (Secretary IAN)  
Professor of Neurology, Head Unit II, Department of  
Neurology # 502, Academic Block, G.B. Pant Hospital,  
New Delhi-110002, Indien,  
e-mail: mmehndi@hotmail.com,  
www.aocn2008.com, www.ianindia.com

**30.10.-1.11.2008** | Basel

**Tagung der Schweizerischen Neurologischen Gesell-  
schaft (SNG) und der Schweizerischen Gesellschaft für  
Neurorehabilitation**

Information: IMK Institut für Medizin und Kommunikation AG, Münsterberg 1, 4001 Basel,  
Tel. 0041 / 61 / 2713551, Fax 0041 / 61 / 2713338,  
e-mail: mail@imk.ch, www.imk.ch

**5.11.-8.11.2008** | Montevideo, Uruguay

**5th Latin American Congress on Epilepsy**

Information: Congress Secretariat,  
7 Priory Hall, Stillorgan, Dublin 18, Ireland,  
Tel. 0353 / 1 / 2056720, Fax 0353 / 1 / 2056156,  
e-mail: montevideo@epilepsycongress.org,  
www.epilepsiamontevideo2008.org

**8.11.2008** | Zürich, Karl der Grosse, 10 Uhr

**Patiententag: Nebenwirkungen**

Information: Geschäftsstelle Epilepsie-Liga,  
Seefeldstrasse 84, Postfach 1084, 8034 Zürich,  
Tel. 0041 / 43 / 4886779, Fax 0041 / 43 / 4886778,  
e-mail: info@epi.ch, www.epi.ch

**15.-19.11.2008** | Washington DC, USA

**Annual Meeting of the American Society for  
Neuroscience**

Information: Society for Neuroscience,  
1121 14th Street, NW, Suite 1010, Washington,  
DC 20005,  
Tel. 001 / 202 / 9624000, Fax 001 / 202 / 9624941,  
e-mail: info@sfn.org, www.sfn.org

**5.-9.12.2008** | Seattle, Washington, USA  
**62th Annual Meeting of the American Epilepsy Society (AES)**  
Information: Karan Murray, American Epilepsy Society, 638 Prospect Avenue, Hartford, CT 06195-4240, USA, Tel. 001 / 860 / 5867505, Fax 001 / 860 / 5867550, e-mail: info@aesnet.org, www.aesnet.org

## 2009

**2.-4.4.2009** | Innsbruck, Österreich  
**The Innsbruck Colloquium on Status Epilepticus 2009**  
Information: Pco tyrol congress - Congress und Messe GmbH, Frau Ina Kähler, Rennweg 3, A-6020 Innsbruck, Österreich, Tel. 0043 / 512 / 575600, Fax 0043 / 512 / 57560, www.pco-tyrolcongress.at

**25.4.-2.5.2009** | Seattle, WA, USA  
**61th Annual Meeting of the American Academy of Neurology**  
Information: American Academy of Neurology, 1080 Montreal Avenue, St. Paul, MN 55116, USA, Tel. 001 / 651 / 6952717, Fax 001 / 651 / 6952791, e-mail: memberservice@aan.com, www.aan.com

**26.-29.4.2009** | Gargnano, Italien  
**21. Praxisseminar über Epilepsie**  
Information: www.stiftungmichael.de

**20.-24.5.2009** | Rostock, Deutschland  
**6. Gemeinsame Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Sektionen der Internationalen Liga gegen Epilepsie**  
Information: AKM Congress Service GmbH, Hauptstrasse 18, 79576 Weil am Rhein, Deutschland, Tel. 0049 / 7621 / 9833-0, Fax 0049 / 7621 / 78714, e-mail: info@akmcongress.com

**11.-13.6.2009** | Interlaken, Casino Kursaal  
**182. Tagung der Schweizerischen Neurologischen Gesellschaft (SNG)**  
Information: www.swissneuro.ch

**June 2009** | Lyon, Frankreich  
**2nd International Epilepsy Colloquium Pediatric Epilepsy Surgery**  
Information: Fax 076 / 2178714, www.international-epilepsy-colloquium.com, www.neurologie.med.uni-marburg.de, www.munich-epi.de

**19.-20.6.2009** | Erlangen, Deutschland  
**5th Epilepsy Colloquium Erlangen, Networks and Epilepsies**  
Information: Claudia Saint-Löt, Epilepsiezentrums Schwabachanlage 6, 91054 Erlangen, Deutschland, Tel. 09131 / 8539116, Fax 0931 / 8536460, e-mail: claudia.saint-lot@uk-erlangen.de, www.epilepsiezentrums-erlangen.de

**20.-24.6.2009** | Mailand, Italien  
**19th Meeting of the European Neurological Society (ENS)**  
Information: ENS Administrative Secretariat c/o AKM Congress Service, PO Box, 4005 Basel, Tel. 0041 / 61 / 6867711, Fax 0041 / 61 / 6867788, e-mail: ensinfo@akm.ch, www.ensinfo.com



## Impressum

**Herausgeber | Administration | Schlussredaktion**  
Schweizerische Liga gegen Epilepsie  
Margret Becker, lic. phil. I  
Seefeldstrasse 84, Postfach 1084,  
CH-8034 Zürich  
Tel. 0041 43 488 67 79  
Fax 0041 43 488 67 78  
becker@epi.ch

**Konzeption | Gestaltung | Reinzeichnung**  
screenblue mediendesign | Birgit Depping  
Schäferkampsallee 39, D-20357 Hamburg  
bd@screenblue.de, www.screenblue.de

**Belichtung | Druck**  
J.C.C. Bruns Betriebs GmbH  
D-32423 Minden, www.jccbruns.de

**Auflage**  
1.750 Exemplare

**Versand**  
Eingliederungs- und Dauerwerkstätte  
des Schweiz. Epilepsie-Zentrums  
Bleulerstrasse 72, 8008 Zürich