

Dr C.L.P. Deckers en prof. dr H. Meinardi,

onder medeverantwoordelijkheid van de redactiecommissie

Anti-epileptica: therapiekeuze sinds de komst van nieuwe middelen

Van de patiënten met epilepsie reageert zo'n 50% goed op het eerste middel dat hen (als monotherapie) wordt voorgeschreven en zij zijn aanvalsvrij met geen tot acceptabele bijwerkingen. De anti-epileptica die de afgelopen 12 jaar zijn geïntroduceerd, hebben hierin geen verandering gebracht. Er zijn beperkte aanwijzingen dat het bijwerkingenprofiel van een aantal nieuwe middelen gunstiger is dan dat van sommige conventionele middelen. Van patiënten bij wie aanvallen blijven optreden bij het eerste middel of die met dit middel stoppen vanwege bijwerkingen, wordt uiteindelijk nog ongeveer 20-30% aanvalsvrij (in totaal dus 70%-80%). Het is onduidelijk in hoeverre dit percentage zou kunnen worden verhoogd door het gebruik van de nieuwe anti-epileptica en/of door het gebruik van effectieve combinaties (*Gebu 2003; 37: 47-56*).

Inleiding

Epilepsie is een verzamelnaam voor een grote groep syndromen die epileptische aanvallen als gemeenschappelijk kenmerk hebben. Men spreekt van epilepsie als een persoon minstens twee niet-geprovoceerde epileptische aanvallen binnen een zeker tijdsbestek heeft gehad. De incidentie van epilepsie als geheel bedraagt ongeveer 80 gevallen per 100.000 inwoners per jaar en de prevalentie is ongeveer 5-10 gevallen per 1.000 inwoners.¹ Een eenmalige epileptische aanval overkomt ongeveer 20 per 100.000 mensen elk jaar. Deze mensen hebben dus maar één aanval in hun leven.¹ In dat geval spreekt men niet van epilepsie. Bij sommige mensen is epilepsie een levenslange aandoening en bij anderen een tijdelijke. Anti-epileptica worden ingezet om de epileptische aanvallen te onderdrukken, waarbij het doel is patiënten aanvalsvrij te krijgen. In de laatste 12 jaar zijn er verscheidene nieuwe anti-

epileptica geïntroduceerd. Dit was een gewenste ontwikkeling, omdat er in de 20 jaar daarvoor geen belangrijke nieuwe middelen aan het arsenaal waren toegevoegd. Met mono- of combinatietherapie van de conventionele middelen *carbamazepine*, *fenobarbital*, *fenytoïne*, *primidon* en *valproïnezuur* wordt weliswaar 70% van de patiënten aanvalsvrij,² maar bij een aanzienlijk deel blijven aanvallen optreden en/of komen er bijwerkingen voor. Patiënten met specifieke vormen van therapieresistente epilepsie kunnen in aanmerking komen voor epilepsiechirurgie.^{3 4} Een andere mogelijkheid is tegenwoordig de nervus vagusstimulator, die bij patiënten met therapieresistente lokalisatiegebonden epilepsie onderhuids kan worden geïmplanteerd en die door elektrische stimulatie van de nervus vagus epileptische aanvallen remt of onderdrukt.^{5 6}

De middelen die in de laatste 12 jaar in Nederland zijn geregistreerd, zijn *oxcarbazepine* (*Gebu* 1991; 25: 26), *vigabatrine* (*Gebu* 1992; 26: 11-13), *felbamaat* (*Gebu* 1996; 30: 108-109), *lamotrigine* (*Gebu* 1997; 31: 7-8), *topiramaat* (*Gebu* 1999; 33: 98-99), *gabapentine* (*Gebu* 2000; 34: 98) en *levetiracetam* (*Gebu* 2001; 35: 115-116).

In dit artikel komen achtereenvolgens aan de orde: pathofysiologie en farmacologie, aanvalsbehandeling, basisprincipes onderhoudsbehandeling, werkzaamheid bij lokalisatiegebonden epilepsie, werkzaamheid bij gegeneraliseerde epilepsie, bijwerkingen, interacties en gebruik tijdens zwangerschap, en praktische overwegingen. Ten slotte volgt een plaatsbepaling.

Pathofysiologie

Pathofysiologie. Het proces dat leidt tot een epileptische aanval is slechts voor een deel opgehelderd.⁷ In het begin van een lokalisatiegebonden aanval is er sprake van synchrone ontladingen (depolarisaties) van een groep bijeenliggende hersencellen, hetgeen leidt tot een aanvalsuiting in het lichaamsdeel dat correspondeert met deze groep hersencellen. Deze depolarisaties kunnen zich over de hersenen uitbreiden ofwel generaliseren. Het ontstaan van synchrone depolarisaties is afhankelijk van bepaalde veranderingen in ionkanalen en receptoren.⁸ Bij gegeneraliseerde absence-epilepsie zijn depolarisaties in bepaalde cellen in de thalamus verantwoordelijk voor de aanvallen.

Farmacologie

Algemeen. Bijna alle anti-epileptica hebben meerdere werkingsmechanismen.⁹⁻¹³ Anti-epileptica hebben invloed op ionkanalen en/of receptoren, zoals voltage-afhankelijke Na⁺-kanalen, voltage-afhankelijke Ca⁺⁺-kanalen,

glutamaatreceptoren en gamma-aminoboterzuur (GABA)-receptoren. Het staat daarbij niet vast hoeveel elk werkingsmechanisme bijdraagt aan het aanvalsonderdrukkende effect van elk middel.

Farmacokinetiek. Kennis van de farmacokinetische eigenschappen van anti-epileptica is nodig bij het bepalen van het doseringsinterval, het beoordelen van serumconcentratiewaarden, het geven van comedicaatie en bij de acute aanvalsinterventie, zoals de behandeling van een status epilepticus. Hoewel er bij de meeste anti-epileptica een lineair verband bestaat tussen de gegeven dosis en de concentratie, kunnen door persoonsgebonden of situatief veroorzaakte factoren *verschillen in absorptie en metabolisme* en daarmee interindividuele verschillen ontstaan, zoals onverwachte bijwerkingen of ineffectiviteit.

Enkele anti-epileptica, zoals carbamazepine, induceren hun eigen *metabolisme*. Hiermee moet bij het titratieschema rekening worden gehouden. Verder is het metabolisme van fenytoïne verzadigbaar, hetgeen betekent dat er boven een bepaalde concentratie per tijdseenheid een beperkte vaste hoeveelheid wordt omgezet, onafhankelijk van de serumconcentratie.¹⁷ Dit is van belang bij het aanpassen van de dosis, dat in de praktijk bij de hogere doses plaatsvindt op basis van de serumconcentraties. Voor gabapentine geldt dat de *absorptie* is verzadigd bij gebruik van circa 1.800 mg. Bij hogere doseringen neemt de biologische beschikbaarheid af. Bij diverse anti-epileptica, maar met name bij oxcarbazepine en primidon, worden actieve metabolieten gevormd.¹⁸ Deze metabolieten dragen zowel bij aan de aanvalsonderdrukking als aan de bijwerkingen.

Classificatie en voorkomen van epilepsie.

Classificatie. Enerzijds kan epilepsie worden onderverdeeld in ***idiopathische vormen***, waarvan de oorzaak onbekend is maar waarbij een erfelijke aanleg voor het krijgen van epileptische aanvallen een rol speelt, en ***symptomatische vormen*** van epilepsie, waarbij een bekend onderliggend hersenlijden, zoals een hersentumor of vaatlijden, de epilepsie veroorzaakt. Anderzijds kan epilepsie eveneens worden onderverdeeld in ***gegeneraliseerde vormen***, waar grote delen van beide hersenhelften zijn betrokken bij de aanvallen en er geen aanwijzingen zijn voor een gelokaliseerd begin van de aanvallen, en ***lokalisatiegebonden vormen*** van epilepsie, waarbij het focus van de epilepsie zich vaak op één plaats in één hersenhelft bevindt.¹⁴ De meeste vormen, maar niet alle, van lokalisatiegebonden epilepsie zijn symptomatisch dan wel cryptogeen (waarmee wordt bedoeld dat ze waarschijnlijk symptomatisch van aard zijn, maar waarvan de werkelijke oorzaak niet bekend is). *Gegeneraliseerde epilepsie* wordt gekenmerkt door het optreden van gegeneraliseerde aanvalstypen.¹⁵ Er bestaan zes verschillende gegeneraliseerde aanvalstypen: absences, myoklone aanvallen, tonisch-clonische aanvallen, tonische aanvallen, clonische aanvallen en atone aanvallen. Gegeneraliseerde epilepsie debuteert bijna altijd voor het 18^e levensjaar en bij sommigen persisteert het tot ver in de

volwassenheid. Bepaalde aanvalsuitingen in combinatie met een bepaalde beginleeftijd en specifieke cognitieve ontwikkeling van het kind, hebben aparte syndroomnamen gekregen, zoals de absence-epilepsie op de kinderleeftijd, het syndroom van West en het syndroom van Lennox-Gastaut.

Lokalisatiegebonden epilepsie wordt gekenmerkt door lokalisatiegebonden ofwel partiële aanvallen. Er bestaan elementaire partiële aanvallen (hierbij blijft het bewustzijn behouden) en complex partiële aanvallen (hierbij is sprake van bewustzijnsdaling of -verlies). Een secundair gegeneraliseerde tonisch-clonische aanval is een partiële aanval die zich ontwikkelt tot een gegeneraliseerde aanval. Een gegeneraliseerde tonisch-clonische aanval die optreedt in het kader van een gegeneraliseerde epilepsie wordt daarom ook wel een primair gegeneraliseerde tonisch-clonische aanval genoemd.

Voorkomen. Op een polikliniek van een universiteitsziekenhuis en in een gespecialiseerde privépraktijk in Frankrijk is gedurende 13 maanden (bij in totaal 986 patiënten) bijgehouden hoe vaak bepaalde soorten epilepsie voorkwamen.¹⁶ De resultaten waren:

- a. Lokalisatiegebonden epilepsie (42%): idiopathische lokalisatiegebonden epilepsie 10%, symptomatische lokalisatiegebonden epilepsie 14%, cryptogene lokalisatiegebonden epilepsie 18%.
- b. Gegeneraliseerde epilepsie en syndromen (42%): idiopathische gegeneraliseerde epilepsie 36% (o.a. absence-epilepsie op de kinderleeftijd 9%, juveniele absence-epilepsie 3% en juveniele myoclonus-epilepsie 5%), cryptogene of symptomatische gegeneraliseerde epilepsie 6% (o.a. het syndroom van West 2,7% en syndroom van Lennox-Gastaut 0,8%).
- c. Epilepsie waarvan de focale of gegeneraliseerde aard nog niet vaststond 7%.
- d. Geïsoleerde aanvallen 5%.
- e. Epilepsie ten gevolge van alcoholmisbruik <1%.
- f. Ongeclassificeerd 3%.

Serumconcentratiebepalingen. Het gebruik van serumconcentratiebepalingen heeft enerzijds nut omdat men de serumconcentratie bij een individuele patiënt niet kan voorspellen op basis van de gegeven dosis. Anderzijds hebben serumconcentratiebepalingen slechts een beperkte waarde, omdat het effect dat bij een bepaalde serumconcentratie behoort, van persoon tot persoon zeer kan verschillen. Wel zijn er voor de conventionele anti-epileptica therapeutische breedten gedefinieerd. Bij een serumconcentratie onder de therapeutische breedte is de kans op succes relatief klein (maar geenszins nul!), terwijl bij een serumconcentratie boven de therapeutische breedte vaker bijwerkingen worden gezien. Geadviseerd wordt om in de volgende omstandigheden serumconcentratiebepalingen te verrichten:¹⁹ om een uitgangswaarde van een effectieve concentratie vast te leggen, bij onvoldoende effect ondanks een adequate dosis (al dan niet een snelle metaboliseerder, geringe therapietrouw), bij het optreden van bijwerkingen bij een lage dosis (al dan niet een trage metaboliseerder), bij twijfel aan de therapietrouw, om te

bepalen of een verlies van werkzaamheid berust op een daling van de serumconcentratie, bij het vaststellen van mogelijke interacties en in bijzondere omstandigheden, zoals behandeling met fenytoïne, acute opname en tijdens zwangerschap.

Aanvalsbehandeling

De meeste aanvallen eindigen spontaan binnen vijf minuten en hierbij is geen medicamenteuze behandeling nodig. Indien een aanval echter langer duurt, kan men het volgende stappenplan gebruiken.¹⁹

Stap 1. Rectale toediening van *diazepam* (rectiole). Bij patiënten met bekende epilepsie zullen ouders, begeleiders en verzorgers vaak al een rectiole hebben toegediend. Tien tot vijftien minuten na toediening kan men een effect verwachten. Indien symptomen na 15 minuten persisteren, kan de toediening worden herhaald. Alternatieven zijn *midazolam* of *clonazepam* in de wangzak.

Stap 2. Parenterale toediening van een benzodiazepine. Hiervoor komen in principe drie middelen in aanmerking: midazolam intramusculair, diazepam intraveneus, en clonazepam intraveneus. In verband met het risico van ademhalingsdepressie bij toedienen van te grote hoeveelheden benzodiazepinen is het van belang om geïnformeerd te zijn over de totale hoeveelheid benzodiazepinen die zijn gebruikt als slaapmedicatie, sedativa of die door middel van rectioles zijn toegediend.

Wanneer diazepam intramusculair wordt toegediend, wordt het niet snel genoeg in de bloedbaan opgenomen. Midazolam en *lorazepam* zijn de enige benzodiazepinen waarvan is aangetoond dat zij effectief zijn via intramusculaire toediening voor het couperen van aanvallen.²⁰ In Nederland wordt echter alleen gebruik gemaakt van midazolam, hoewel dit middel niet is geregistreerd voor de behandeling van epileptische aanvallen.²⁰ De werking treedt in binnen 5-15 minuten na toediening.²¹ Het Informatorium Medicamentorum geeft overigens alleen voor kinderen een doseringsadvies en niet voor volwassenen.²²

Stap 3. Bij onvoldoende effect van de behandeling wordt de patiënt naar het ziekenhuis vervoerd, waar benzodiazepinen of fenytoïne continu intraveneus worden toegediend onder bewaking van ademhaling en circulatie, en zo nodig onder beademing.

Basisprincipes onderhoudsbehandeling

Sinds eind jaren zeventig is het gebruikelijk bij de behandeling van epilepsie met één middel (monotherapie) te starten.^{19 23} Uit onderzoek is gebleken dat (de meeste) patiënten effectief met één middel kunnen worden behandeld. Wanneer een

patiënt tegenwoordig met een anti-epilepticum start, wordt de dosering van het middel eerst langzaam verhoogd tot een lage onderhoudsdosering. Voor een belangrijk deel van de patiënten is een lage dosering al voldoende. Als de aanvallen bij een lage dosering onvoldoende worden onderdrukt en er geen bijwerkingen optreden, wordt de dosering van het middel verhoogd. Op deze manier kan de dosering van een middel stapsgewijs naar het maximum worden verhoogd. Indien een patiënt een middel niet goed verdraagt of wanneer een patiënt aanvallen blijft houden, ondanks een maximaal getolereerde dosering, wordt overgegaan op een ander middel als monotherapie. Aangezien het eerste middel niet abrupt mag worden gestaakt, zal het tweede middel worden toegevoegd aan het eerste. Hierbij beoordeelt men de werkzaamheid van de combinatie en kan men zodoende tot een eerste oordeel komen over de werkzaamheid van het tweede middel.^{19 24} Bij een goed effect van de combinatie, dient het eerste middel langzaam te worden verminderd en de toediening te worden gestaakt, omdat het goede effect wellicht geheel te danken is aan het toegevoegde middel.²⁴ In de praktijk wordt dat niet altijd gedaan, omdat de patiënt en de arts de bereikte aanvalsvrijheid niet willen riskeren.²⁵ Polytherapie komt echter in principe pas in aanmerking nadat twee of drie middelen als monotherapie zijn geprobeerd.⁹

Werkzaamheid bij lokalisatiegebonden epilepsie

Algemeen. Ten behoeve van de registratie van een anti-epilepticum stelt de European Medicines Evaluation Agency (EMA) als eis dat het onderzoek bij patiënten met moeilijk behandelbare lokalisatiegebonden epilepsie wordt gedaan en dat dit 'add-on'-onderzoeken behoren te zijn. Dit zijn onderzoeken waarbij het nieuwe middel wordt toegevoegd aan de bestaande medicatie en wordt vergeleken met placebo. Een belangrijke uitkomstmaat is hierbij het percentage patiënten bij wie de aanvalsfrequentie met 50% of meer wordt gereduceerd. Twintig tot vijftig procent van de patiënten bereikt tijdens deze onderzoeken een dergelijke aanvalsreductie.²⁶⁻³³ Er wordt geen placebogecontroleerd onderzoek met een nieuw middel bij patiënten met nieuw gediagnosticeerde epilepsie uitgevoerd, omdat het als onethisch wordt beschouwd een patiënt een actieve behandeling te onthouden. Bij dergelijke patiënten worden alleen vergelijkende monotherapie-onderzoeken verricht, meestal nadat een middel is geregistreerd. In onderzoek met anti-epileptica wordt steeds vaker gebruik gemaakt van zogenoemde overlevingsanalyses. Als uitkomstmaat wordt dan het percentage patiënten gehanteerd dat na een zekere tijd een middel nog gebruikt. In theorie meet men hiermee het percentage patiënten bij wie het middel werkzaam is en dat geen overmatige last van bijwerkingen heeft.³⁴

Nieuw gediagnosticeerde lokalisatiegebonden epilepsie. Er zijn diverse gerandomiseerde dubbelblinde onderzoeken gepubliceerd waarin de werkzaamheid van anti-epileptica in monotherapie is vergeleken bij patiënten met nieuw gediagnosticeerde epilepsie.³⁵⁻⁴⁴ De duur van de onderzoeken liep uiteen van een half tot twee jaar, terwijl één onderzoek vijf jaar duurde³⁵. De resultaten van de onderzoeken tonen dat circa 50% van de patiënten met nieuw gediagnosticeerde epilepsie met een eerste anti-epilepticum aanvalsvrij wordt en de medicatie verdraagt.³⁵⁻⁴⁴ Het overgrote deel van deze patiënten reageert reeds positief op een lage tot gemiddelde dosis en slechts een klein additioneel deel wordt aanvalsvrij op een hogere dosis van het eerste middel. Persisterende aanvallen komen vaker voor bij patiënten met cryptogene of symptomatische epilepsie dan bij patiënten met gegeneraliseerde epilepsie en bij patiënten met hoge initiële aanvalsfrequenties.

Problemen in klinisch onderzoek met anti-epileptica.

De keuze van de aanvangsdoseringen van anti-epileptica en de snelheid waarmee doseringen worden verhoogd, lopen nogal uiteen in de diverse onderzoeken en kunnen aanleiding geven tot het ontstaan van onvergelijkbare en onwenselijke verschillen in werkzaamheid en bijwerkingen. Het sneller verhogen van de doseringen van een bepaald middel kan door bijwerkingen tot meer uitval leiden. In de onderhoudsfase worden in sommige onderzoeken vaste doseringen, maar in andere flexibele doseringen gehanteerd. De duur van de periode dat de dosering van een middel mag worden aangepast, verschilt tussen de onderzoeken, evenals de duur van de periode dat de werkzaamheid van een middel wordt beoordeeld. Bij add-on-onderzoeken is het vaak moeilijk te beoordelen of de bijwerkingen aan het nieuwe middel of aan de totale combinatie van geneesmiddelen zijn toe te schrijven. Verder bestaat er een spontane fluctuatie in aanvalsfrequentie bij patiënten met epilepsie. Een bepaald deel van de patiënten zal daarom een meer dan 50% aanvalsreductie hebben op placebo (in add-on-onderzoeken). Sommige onderzoekers zijn van mening dat deze spontane aanvalsfluctuatie de interpretatie van 'Numbers Needed to Treat' (NNT) en 'Numbers Needed to Harm' (NNH) bemoeilijkt.

Hoewel niet alle middelen rechtstreeks met elkaar zijn vergeleken, werden er in de meeste onderzoeken geen duidelijke en consistente verschillen gevonden wat de werkzaamheid tussen de onderzochte klassieke en nieuwe anti-epileptica betreft. Wel had carbamazepine in één onderzoek een betere werkzaamheid dan valproïnezuur voor complex partiële aanvallen, maar dit gold niet voor secundair gegeneraliseerde tonisch-clonische aanvallen.³⁶ In een ander onderzoek, bij patiënten boven de 65 jaar, bleek in de laatste 16 weken van het onderzoek meer patiënten aanvalsvrij te blijven met lamotrigine dan met carbamazepine.⁴⁰ Van de nieuwe middelen is lamotrigine het vaakst onderzocht

in vergelijkende monotherapie-onderzoeken,^{38-41 45-47} gevolgd door oxcarbazepine⁴²⁻⁴⁴ en gabapentine^{37 38}. Met vigabatrine zijn meerdere vergelijkende onderzoeken verricht, maar van dit middel is de registratie ingeperkt (*Gebu 1999*; 33: 92).

Topiramaat is in één gerandomiseerd dubbelblind onderzoek vergeleken met carbamazepine en valproïnezuur.⁴⁸ Opgemerkt moet worden dat gabapentine niet is geregistreerd voor monotherapie, maar alleen als add-on-middel bij lokalisatiegebonden epilepsie. Uit de vergelijkende onderzoeken van lamotrigine werd, zoals hierboven is vermeld, in één onderzoek een verschil in werkzaamheid gevonden in vergelijking met carbamazepine.

In een vijftal *systematische literatuuroverzichten* uit de Cochrane-bibliotheek is een aantal vergelijkende onderzoeken opgenomen met monotherapie van conventionele anti-epileptica bij patiënten met lokalisatiegebonden epilepsie.⁴⁹⁻⁵³

Vergeleken werden carbamazepine met fenobarbital,⁴⁹ carbamazepine met valproïnezuur,⁵⁰ fenobarbital met fenytoïne⁵¹, carbamazepine en fenytoïne⁵², en fenytoïne met valproïnezuur⁵³. Patiënten die carbamazepine kregen, gebruikten dit langer dan patiënten die fenobarbital kregen (OR 1,6 [95%BI=1,18-2,17]). Daarentegen was de tijd voordat een eerste insult optrad langer met fenobarbital dan met carbamazepine (OR 0,71 [95%BI= 0,55-0,91]).⁴⁹ Er was geen verschil in werkzaamheid tussen carbamazepine en fenytoïne, maar in dit literatuuroverzicht waren ook onderzoeken opgenomen bij patiënten met gegeneraliseerde epilepsie.⁵²

Hetzelfde geldt voor fenytoïne en valproïnezuur.⁵³ Tussen fenobarbital en fenytoïne was geen verschil in werkzaamheid, maar werd het gebruik van fenobarbital eerder gestaakt (hierbij waren ook onderzoeken opgenomen bij patiënten met gegeneraliseerde epilepsie).⁵¹ Tussen carbamazepine en valproïnezuur werden geen significante verschillen in werkzaamheid gevonden, maar de auteurs vonden steun voor het beleid carbamazepine als eerstekeuzemiddel te gebruiken voor de behandeling van lokalisatiegebonden epilepsie (tijd tot 12 maanden remissie OR 0,82 [95%BI=0,67-1,00] en tijd tot optreden eerste insult OR 1,22 [95%BI=1,04-1,44]).⁵⁰

Geconcludeerd kan worden dat er weinig verschillen in werkzaamheid zijn tussen de conventionele anti-epileptica. Er zijn geringe aanwijzingen dat carbamazepine wat werkzamer is dan de andere middelen.

Van de patiënten die onvoldoende reageren of bijwerkingen kregen op een eerste middel, wordt nog 20-30% aanvalsvrij op andere middelen in monotherapie of op combinaties van middelen. De overige 20-30% blijft aanvallen houden.^{54 55} Het is onduidelijk in hoeverre dit percentage zou kunnen worden verhoogd door het gebruik van de nieuwe anti-epileptica of door het gebruik van effectieve combinaties.

Moeilijk behandelbare epilepsie. De resultaten van diverse add-on-onderzoeken die in de afgelopen jaren zijn verricht bij

patiënten met moeilijk behandelbare lokalisatiegebonden epilepsie, tonen dat bij 20%-50% van de patiënten een aanvalsreductie van 50% wordt bereikt.²⁶⁻³³ Deze onderzoeken zijn deels ook opgenomen in de hieronder beschreven meta-analysen en systematische literatuuroverzichten. De kritiek hierop is, dat er zowel gepubliceerde als niet-gepubliceerde onderzoeken zijn opgenomen, evenals (dubbel)geblindeerde en open onderzoeken.

In een meta-analyse uit 1997 van placebogecontroleerde add-on-onderzoeken is de werkzaamheid en het percentage uitvallers vanwege bijwerkingen van verschillende nieuwe anti-epileptica (gabapentine, lamotrigine, tiagabine (niet in Nederland geregistreerd), topiramaat en vigabatrine) onderzocht.⁵⁶ Alle middelen werkten beter dan placebo. De werkzaamheid (50% aanvalsreductie) en/of de (uitval door) bijwerkingen verschilden niet significant tussen de middelen.⁵⁶ Van vijf nieuwe anti-epileptica zijn NNT's berekend op grond van gerandomiseerd add-on-onderzoek dat minimaal acht weken duurde bij patiënten met lokalisatiegebonden epilepsie.⁵⁷ De uitkomstmaat betreft een vermindering van aanvallen met ten minste 50%. De NNT's waren als volgt: gabapentine 8,8, zonisamide 7,4 (niet in Nederland geregistreerd), lamotrigine 7,2, tiagabine 6,5, vigabatrine 3,3 en topiramaat 3,0.

Kritiek op de meta-analyse.

De laatste jaren is het duidelijk geworden dat verschillende middelen niet optimaal zijn onderzocht in de add-on-onderzoeken die in bovengenoemde meta-analyse⁵⁶ onderwerp van het onderzoek waren. Gabapentine bijvoorbeeld kan in hogere doseringen worden gegeven dan in de voor de meta-analyse gebruikte add-on-onderzoeken en hierdoor kan de werkzaamheid van dit middel te laag zijn ingeschat. De dosis van lamotrigine en topiramaat wordt tegenwoordig beduidend langzamer opgebouwd dan in eerdere add-on-onderzoeken, wat het aantal uitvallers ten gevolge van bijwerkingen kan verlagen. Verder werden patiënten die valproïnezuur gebruikten, uitgesloten van een add-on-onderzoek met lamotrigine, terwijl lamotrigine/valproïnezuur juist een werkzame combinatie is.^{9 28} De resultaten van de meta-analyse kunnen dus een vertekend beeld geven. Het voor elk middel berekenen van het NNT gebaseerd op deze meta-analyse is daarom van beperkte waarde.⁵⁸

In een tweede meta-analyse zijn de placebogecontroleerde add-on-onderzoeken met levetiracetam, oxcarbazepine beschreven, en de niet in Nederland geregistreerde middelen remacemide en zonisamide.⁵⁹ Het relatieve risico van een respons (50% aanvalsreductie) met de in Nederland geregistreerde middelen was voor levetiracetam 3,8 en voor oxcarbazepine 2,5. Het effect nam toe met de dosering. Het relatieve risico de medicatie te moeten staken was voor

levetiracetam 1,2 en voor oxcarbazepine 1,7.

In *systematische literatuuroverzichten* uit de Cochrane-bibliotheek zijn de volgende (in Nederland geregistreerde) middelen onderzocht: gabapentine,⁶⁰ lamotrigine,⁶¹ levetiracetam,⁶² oxcarbazepine⁶³ en topiramaat⁶⁴. De resultaten tonen de werkzaamheid van alle middelen als add-on-medicatie bij moeilijk behandelbare lokalisatiegebonden epilepsie. Voor alle middelen geldt dat de werkzaamheid op de lange termijn onvoldoende is aangetoond en dat de resultaten niet gelden voor monotherapie. Vergelijkend onderzoek met de afzonderlijke middelen is in onvoldoende mate verricht. Op basis van de huidige gegevens is het niet mogelijk om de kans op werkzaamheid en bijwerkingen van de verschillende anti-epileptica onderling kwantitatief te vergelijken.

In recent verschenen onderzoeken waarin de retentietijd (de periode dat een patiënt een bepaald middel blijft gebruiken, hetgeen synoniem is met de uitkomst van de overlevingsanalyses) van enkele nieuwe middelen als uitkomstmaat werd gehanteerd, wordt onvoldoende betrouwbare informatie gegeven met betrekking tot de effectiviteit op lange termijn van deze middelen.⁶⁵⁻⁶⁹ Het is namelijk niet zeker of een patiënt die een middel blijft gebruiken ook werkelijk een aanvalsreductie van groter dan 50% blijft houden.

Combinatietherapie. Er zijn tot op heden weinig onderzoeken gepubliceerd waarin combinaties van anti-epileptica met elkaar zijn vergeleken.⁹ Uit de onderzoeken die zijn gepubliceerd, komen carbamazepine plus valproïnezuur en lamotrigine plus valproïnezuur naar voren als effectieve combinaties.⁹

Werkzaamheid bij gegeneraliseerde epilepsie

Algemeen. Patiënten met gegeneraliseerde tonisch-clonische aanvallen hebben hetzij lokalisatiegebonden epilepsie hetzij gegeneraliseerde epilepsie. Vaak is dit nog niet helemaal duidelijk wanneer de diagnose net is gesteld en zodoende worden patiënten met beide typen epilepsie in vergelijkende monotherapie-onderzoeken ingesloten. Zo kan men dus de gegevens over werkzaamheid bij primair gegeneraliseerde tonisch-clonische aanvallen (die optreden in het kader van een gegeneraliseerde epilepsie) en bij secundair gegeneraliseerde tonisch-clonische aanvallen (die optreden in het kader van een lokalisatiegebonden epilepsie) vaak niet goed uit elkaar houden.

De meeste anti-epileptica worden in eerste instantie geregistreerd voor gebruik bij volwassenen, maar wanneer deze werkzaam blijken te zijn bij gegeneraliseerde aanvalstypen, worden ze vooral toegepast bij kinderen. Er zijn veel minder vergelijkende onderzoeken over de werkzaamheid van anti-epileptica bij gegeneraliseerde epilepsie dan bij lokalisatiegebonden epilepsie. Wat er bekend is over de werkzaamheid van middelen bij kinderen bestaat vrijwel geheel

uit casuïstiek en patiëntenseries. De werkzaamheid bij verschillende aanvalstypen wordt hieronder per middel beschreven. Ook worden mogelijk aanvalsprovocerende effecten van verschillende middelen besproken. In de Cochrane-bibliotheek zijn diverse *systematische literatuuroverzichten* opgenomen naar de werkzaamheid van verschillende middelen bij de behandeling van gegeneraliseerde epilepsie en dan vooral de tonisch-clonische aanvallen.⁴⁹⁻⁵³ Uit vergelijkende onderzoeken van carbamazepine en fenobarbital komt naar voren dat de kans om een behandeling langer vol te houden, niet significant groter is voor carbamazepine dan voor fenobarbital (OR 1,78 [95%BI=0,87-3,62]). De tijd tot remissie dan wel het voorkomen van het eerste insult was niet significant verschillend tussen beide middelen. Wel werd fenobarbital slechter verdragen.⁴⁹ Vergelijkende onderzoeken tussen carbamazepine en valproïnezuur tonen eveneens geen significante verschillen in werkzaamheid (tijd tot terugtrekken uit de behandeling, tijd tot 12 maanden remissie en tijd tot eerste insult), maar deze resultaten kunnen zijn vertekend door misclassificatie van patiënten op grond van verkeerd gestelde diagnoses.⁵⁰ Ook tussen carbamazepine en fenytoïne (onderzoeken met o.a. patiënten met lokalisatiegebonden epilepsie)⁵² en tussen fenytoïne en valproïnezuur⁵³ werden geen verschillen in werkzaamheid gevonden. De uitval van patiënten vanwege bijwerkingen is bij fenobarbital groter dan bij fenytoïne.⁵¹ De methodologische tekortkomingen van de diverse onderzoeken die in de vijf literatuuroverzichten waren opgenomen, gaven de auteurs aanleiding om hun twijfels aan de getrokken conclusie te uiten.

Overig onderzoek en specifieke syndromen.

Van de benzodiazepinen bezitten *clobazam* en *clonazepam* werkzaamheid bij alle gegeneraliseerde aanvalstypen.¹ *Carbamazepine* en *oxcarbazepine* zijn werkzaam bij gegeneraliseerde tonisch-clonische aanvallen, maar kunnen bepaalde gegeneraliseerde aanvalstypen doen verergeren, zoals absences, myoklonieën en atone aanvallen.^{70 71} *Ethosuximide* had in een gerandomiseerd dubbelblind en gekruist onderzoek bij 45 patiënten met gegeneraliseerde absences een werkzaamheid die vergelijkbaar was met valproïnezuur (bij nieuwe patiënten >75% respons op het elektro-encefalogram en ongeveer 50% bij moeilijk behandelbare patiënten).⁷² *Felbamaat* bezit werkzaamheid bij het syndroom van Lennox-Gastaut.⁷³ Vanwege het relatief hoge risico van aplastische anemie en levertoxiciteit, wordt het echter alleen gebruikt als adjuvante behandeling bij patiënten met het syndroom van Lennox-Gastaut, die 4 jaar of ouder zijn en die niet reageren op andere beschikbare anti-epileptica. Het middel dient alleen te worden voorgeschreven door een neuroloog of kinderarts die ervaring heeft met behandeling van epilepsie. *Fenytoïne* is werkzaam bij gegeneraliseerde tonisch-clonische aanvallen.⁵² Het middel is van beperkte waarde bij het

syndroom van Lennox-Gastaut. Fenytoïne kan absences en myoklonieën verergeren.⁷⁰ *Fenobarbital* is niet werkzaam bij absences en kan deze zelfs verergeren. Het is wel werkzaam bij atone en tonische aanvallen.¹

Gabapentine had in twee gerandomiseerde dubbelblinde onderzoeken een effect op het verminderen van absences, primair gegeneraliseerde tonisch-clonische aanvallen of myoklonieën, dat niet verschilde van placebo.^{74 75} In een overzichtsartikel worden meerdere gerandomiseerde dubbelblinde onderzoeken besproken waarin de werkzaamheid van *lamotrigine* bij de meeste vormen van gegeneraliseerde epilepsie is aangetoond.⁷⁶ De beste effecten zijn gerapporteerd voor typische absences en atone aanvallen.

Topiramaat bleek in een gerandomiseerd dubbelblind onderzoek bij 98 patiënten met het syndroom van Lennox-Gastaut de frequentie van grote aanvallen met 33% te verminderen (t.o.v. de uitgangswaarde) vergeleken met 8% bij placebo.⁷⁷

Valproïnezuur wordt het meest toegepast bij alle gegeneraliseerde aanvalstypen.⁷² De werkzaamheid is echter niet vastgesteld in gerandomiseerd dubbelblind onderzoek, maar alleen in open onderzoek.^{78 79}

Vigabatrine bleek in een gerandomiseerd dubbelblind onderzoek gedurende vijf dagen bij 40 patiënten met infantiele spasmen, hetgeen kenmerkende aanvallen zijn van het syndroom van West, significant werkzamer in het verminderen van aanvallen dan placebo (78% vs. 26% reductie t.o.v. de uitgangswaarde).⁸⁰ Het middel verergert absences en myoklonieën.⁷⁰ Voorts is vigabatrine vergeleken met het adrenocorticotrope hormoon (ACTH) in een onderzoek bij kinderen met infantiele spasmen.⁸¹ Dit onderzoek was echter open van opzet. Van de patiënten die vigabatrine gebruikten werd 43% aanvalsvrij en met ACTH werd 78% aanvalsvrij, maar 33% van de patiënten met ACTH stopten het gebruik vanwege bijwerkingen versus 19% met vigabatrine. Vigabatrine wordt door sommigen beschouwd als eerstekeuzemiddel bij het syndroom van West ten gevolge van tubereuze sclerose, maar het gebruik wordt dan beperkt tot enkele maanden. Anderen daarentegen beschouwen het middel vanwege de ernstige bijwerkingen niet langer als eerste keuze.⁸²

Bijwerkingen, interacties en gebruik tijdens zwangerschap

Algemeen. In sommige monotherapie-onderzoeken werden er verschillen gevonden wat de uitval door bijwerkingen betreft. In een dubbelblind onderzoek dat 36 maanden duurde, vielen significant meer patiënten uit op fenobarbital en primidon dan op fenytoïne of carbamazepine, met name door het optreden van bijwerkingen.³⁵ Sommige van de onderzoeken waarin een nieuw anti-epilepticum werd vergeleken met een conventioneel middel, suggereren dat minder patiënten op gabapentine, lamotrigine of oxcarbazepine uitvallen vanwege bijwerkingen

dan patiënten op carbamazepine of fenytoïne.^{37 39 40 42 43} Er moet worden opgemerkt dat de vergelijking van de resultaten van deze onderzoeken wordt bemoeilijkt door verschillen in insluitcriteria, in titratieschema's, in onderhoudsdoseringen en in onderzoeksopzet. Verder is het de vraag of carbamazepine wel dezelfde kans op succes werd gegeven in vergelijkende onderzoeken met lamotrigine.^{39 40} De dosis van carbamazepine werd relatief snel verhoogd en het middel werd niet toegediend in de inmiddels veel gebruikte formulering met gereguleerde afgifte (mga). Deze beide factoren kunnen het aantal uitvallers hebben doen toenemen.^{83 84} Uit een van deze onderzoeken is naar voren gekomen dat het gebruik van lamotrigine gepaard zou gaan met een betere kwaliteit van leven dan carbamazepine.⁴⁶ Dit kan mede zijn veroorzaakt door de genoemde factoren. Valproïnezuur lijkt over het algemeen even goed te worden verdragen als de nieuwe middelen.

De bijwerkingen van anti-epileptica zijn grofweg onder te verdelen in neurotoxische en systemische bijwerkingen.

Neurotoxische bijwerkingen, zoals slaperigheid, hoofdpijn, duizeligheid, diplopie, ataxie en cognitieve problemen, kunnen bij elk middel in min of meerdere mate voorkomen. Wel ontstaat er, na verloop van enige weken, bij sommige patiënten een langzame gewenning aan deze klachten. Uit een gerandomiseerd dubbelblind onderzoek bleek bij navragen, dat 41% van de patiënten die carbamazepine gebruikten na 12 maanden nog steeds last had van slaperigheid.⁸⁵ Dit betrof overigens een onderzoek waarbij carbamazepine niet in de mga-formulering werd gegeven. Het is voorts van belang te weten of patiënten al voor de start van de therapie last hadden van bijvoorbeeld slaperigheid of cognitieve functiestoornissen. Bij het optreden van cognitieve functiestoornissen na de start van de behandeling is het namelijk vaak moeilijk vast te stellen of deze het gevolg zijn van de aandoening of van het gebruik van anti-epileptica.

Het gebruik van conventionele middelen, zoals barbituraten en fenytoïne, geeft relatief vaker aanleiding tot neurotoxische bijwerkingen, zoals slaperigheid, coördinatiestoornissen en cognitieve functiestoornissen.^{1 86} De neurotoxische bijwerkingen van carbamazepine en valproïnezuur zijn over het algemeen lichter. Bovendien zijn er van carbamazepine en valproïnezuur mga-preparaten die het bijwerkingenprofiel gunstiger maken.⁸⁴ De nieuwere middelen hebben over het algemeen weinig neurotoxische bijwerkingen en ook weinig effect op de cognitie.⁸⁷ Het gebruik van topiramaat kan gepaard gaan met paresthesieën. Het gebruik van valproïnezuur gaat incidenteel gepaard met ernstige cognitieve functiestoornissen en met parkinsonisme (*Gebu 2000; 34: 37-38*).⁸⁸ Voorts is een acute encefalopathie bij dit middel beschreven (*Gebu 2002; 36: 23-24*). Ook topiramaat kan ernstige cognitieve functiestoornissen en dysfasie veroorzaken.^{89 90}

Epilepsiepatiënten lijken een groter risico van gedragsmatige bijwerkingen te hebben dan patiënten met andere aandoeningen van het centrale zenuwstelsel. Bij de oudere middelen lijken de risico's hiervan beperkt, maar het is bekend dat het gebruik van fenobarbital aanleiding kan geven tot depressie en bij kinderen kan leiden tot ontremd gedrag.⁹¹ Gabapentine, oxcarbazepine en met name lamotrigine kunnen stemmingsverbetering geven, maar slapeloosheid en agressief gedrag zijn ook bij lamotrigine gemeld.⁹¹ Het gebruik van topiramaat, vigabatrine en waarschijnlijk ook van levetiracetam gaat gepaard met een verhoogd voorkomen van psychose.⁹¹

92

Systemische bijwerkingen zijn *dosisafhankelijk* of *idiosyncratisch*. *Dosisafhankelijk* zijn onder meer gastro-intestinale bijwerkingen, hyponatriëmie (bv. apathie), gewichtsverandering en het polycysteuze ovariumsyndroom.⁸⁶

⁹³ ⁹⁴ Bij gebruik van carbamazepine zijn enkele gevallen van colitis gemeld (*Gebu* 1998; 32: 49-50). Hyponatriëmie kan optreden bij het gebruik van oxcarbazepine en carbamazepine. Dit is over het algemeen een laboratoriumafwijking die niet gepaard gaat met klinische verschijnselen, maar men moet wel op bijwerkingen bedacht zijn (m.n. bij ouderen). Gewichtsvermeerdering treedt met name op bij valproïnezuur en soms ook bij gabapentine en vigabatrine, terwijl gewichtsverlies een bekende bijwerking is van topiramaat.⁹⁴ Er is een controverse over de vraag of het gebruik van valproïnezuur leidt tot een hogere incidentie van het polycysteuze ovariumsyndroom, maar vooralsnog wordt aangenomen dat dit wel het geval is.⁹⁵⁻⁹⁷ Van valproïnezuur is voorts nachtelijke enuresis beschreven (*Gebu* 2002; 36: 61).

Idiosyncratische bijwerkingen betreffen met name huidreacties, gezichtsveldbeperking, beenmergsuppressie en hepatotoxiciteit. De huidreacties die bij carbamazepine, lamotrigine (*Gebu* 1996; 30: 146), oxcarbazepine, fenobarbital en fenytoïne optreden, variëren van een huiduitslag van voorbijgaande aard tot het syndroom van Stevens-Johnson. Het krijgen van een huiduitslag bij gebruik van een anti-epilepticum verhoogt de kans op deze bijwerking bij andere anti-epileptica. Progressieve gezichtsveldbeperking treedt op bij 40% van de patiënten die vigabatrine gebruiken (*Gebu* 1998; 32: 25-26).⁹⁸ Het gebruik van dit middel is daarom zeer beperkt (*Gebu* 1999; 33: 92). Bij kinderen kunnen de normale gezichtsveldonderzoeken niet worden uitgevoerd, en men kan dan alleen minder betrouwbare tests, zoals 'visual evoked potentials' en elektroretinografie, laten verrichten.⁹⁹ Er is een controverse of vigabatrine nog wel als een eerstekeuzemiddel moet worden beschouwd bij de behandeling van infantiele spasmen. Vanwege de bijwerkingen is terughoudendheid geboden. Beenmergsuppressie en hepatotoxiciteit kunnen bij verschillende middelen optreden. Als voorzorgsmaatregel ter beoordeling van de kans op deze bijwerkingen worden bij het

begin van de therapie de waarden van hemoglobine, hematocriet, trombocyten en lever- en nierfuncties bepaald. Het regelmatig controleren van deze waarden is discutabel.¹⁰⁰
¹⁰¹ Patiënten kunnen beter worden geïnstrueerd bij welke symptomen ze contact moeten opnemen met de arts.

Speciale patiëntenpopulaties.

Bij bepaalde patiëntenpopulaties moet men rekening houden met veranderingen in de farmacokinetiek en/of in de gevoeligheid voor bijwerkingen. Met name geldt dit voor kinderen, ouderen, vrouwen tijdens de zwangerschap, patiënten met een psychiatrische voorgeschiedenis en patiënten met een verstandelijke handicap. Vaak volgen onderzoeken bij deze populaties pas nadat een middel is geregistreerd, zodat er voor de nieuwe middelen nog relatief weinig informatie is over de effectiviteit bij deze populaties. In de tabel staan per middel de beschikbare gegevens over mogelijke uitsluitcriteria en contra-indicaties vermeld.

Interacties. Fenytoïne, fenobarbital en carbamazepine en in mindere mate oxcarbazepine en topiramaat induceren de werking van leverenzymen en hebben zo een verlagend effect op de serumconcentraties van veel geneesmiddelen.¹⁰² Dergelijke inductie-interacties zijn vooral bij geneesmiddelen met een geringe therapeutische breedte, zoals orale anticoagulantia, relevant. Daarnaast dient bij de introductie van een enzyminducerend anti-epilepticum rekening te worden gehouden met een verminderde effectiviteit van een groot aantal andere geneesmiddelen, waaronder de anticonceptiepil (*Gebu 1994; 28: 33-34*). De serumconcentratie van lamotrigine wordt verlaagd door carbamazepine, terwijl deze juist bij gebruik van valproïnezuur wordt verhoogd. Verlaging van de serumconcentratie van de meeste anti-epileptica vindt eigenlijk alleen plaats door de antibiotica rifampicine en rifabutine. Het anti-epilepticum waarvan de serumconcentratie wordt verhoogd, is voornamelijk carbamazepine (door de macrolide-antibiotica, itraconazol en de antidepressiva nefazodon, fluoxetine en fluvoxamine). Ten slotte kunnen co-trimoxazol, sulfonamiden en trimethoprim de serumconcentraties van fenytoïne verhogen. Dit geldt ook voor bepaalde voedingsmiddelen en grapefruitsap. Een nog onvoldoende bekende interactie bestaat tussen orale anticonceptiva en lamotrigine, waarbij de serumconcentratie van lamotrigine bij gelijktijdig gebruik tot 50% kan worden verlaagd. Sint-janskruid kan de serumconcentratie van carbamazepine verlagen. De combinatie van carbamazepine met lamotrigine kan gepaard gaan met duizeligheid, dubbelzien en ataxie.¹⁰³ Dit geldt vooral als de serumconcentratie van carbamazepine hoog is (>8 mg/l). De combinatie van valproïnezuur en fenytoïne is ongunstig uit farmacokinetisch oogpunt. Door de competitie voor eiwitbinding en de verdringing van plasma-eiwit van fenytoïne door valproaat, gecombineerd met een verzadigbaar metabolisme van fenytoïne, ontstaan relatief hoge vrije fracties en worden er vaak bijwerkingen gezien.

Gebruik tijdens de zwangerschap. Het gebruik van anti-epileptica tijdens het eerste trimester van de zwangerschap gaat samen met een verhoogde kans op congenitale afwijkingen bij het kind.¹⁰⁴ Deze bestaan uit 'minor congenital malformations', zoals diverse dysmorphieën, en 'major congenital malformations', zoals lip- of gehemeltespleet, hartafwijkingen en spina bifida. De incidentie van 'major congenital malformations' bij kinderen waarvan de moeder epilepsie heeft, bedraagt 6-8%, vergeleken met 2-4% in de algemene populatie.¹⁰⁵ Deze afwijkingen worden vooral toegeschreven aan het effect van anti-epileptica. De conventionele anti-epileptica (carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne en valproïnezuur) hebben allen teratogene effecten (*Gebu 1998; 32: 87*). Het risico van congenitale afwijkingen is mede afhankelijk van de dosering en van het aantal gebruikte anti-epileptica. Van de nieuwe middelen zijn vaak nog onvoldoende gegevens bekend. Daarom worden er zwangerschapsregisters bijgehouden. Het wordt aanbevolen om elke zwangere die anti-epileptica gebruikt te informeren over het belang van registratie van haar zwangerschapsgegevens bij EURAP-Nederland (www.eurap.nl).

Het gebruik van anti-epileptica tijdens de eerste drie maanden van de zwangerschap is een indicatie voor het verrichten van prenataal onderzoek, vanwege de verhoogde kans op afwijkingen. Bij het gebruik van anti-epileptica wordt periconceptioneel gebruik van een lage dosis foliumzuur geadviseerd. Van deze lage dosis noch van de hoge dosis (4-5 mg/dag, die wordt geadviseerd na de geboorte van een voorgaand kind met een neuraalbuisdefect) is bekend of het naast het bevolkingsrisico ook het extra teratogene risico bij het gebruik van anti-epileptica doet verminderen. Deze specifieke doelgroep is nooit het onderwerp van een prospectief onderzoek geweest.

Invloed van de zwangerschap op de effectiviteit van anti-epileptica. Al in het eerste trimester zullen de serumconcentraties van anti-epileptica afnemen vanwege een groter verdelingsvolume, verminderde eiwitbinding, een toegenomen omzetting in de lever en een toegenomen renale klaring. Bij toegenomen aanvalsfrequentie wordt geadviseerd serumconcentratiebepalingen van anti-epileptica te verrichten (zie pag. 48).

Gebruik tijdens lactatie. In het algemeen is er geen bezwaar tegen het geven van borstvoeding bij gebruik van anti-epileptica. Een baby van een moeder met epilepsie is gedurende de gehele zwangerschap blootgesteld aan anti-epileptica, die over het algemeen de placenta goed passeren. De hoeveelheid anti-epileptica die door middel van borstvoeding wordt overgebracht, is meestal veel kleiner dan die wordt overgebracht via de placenta. Bij neonaten die borstvoeding krijgen van moeders die barbituraten, fenytoïne of ethosuximide gebruiken, kan er sprake zijn van prikkelbaarheid, sufheid of 'failure to thrive'. Bij fenobarbital, fenytoïne en valproïnezuur is de eliminatiesnelheid bij neonaten lager dan bij volwassenen en derhalve kan er

stapeling optreden.¹

Praktische overwegingen bij het starten en stoppen van medicatie

Voordat men start met medicatie moet men de patiënt informeren over de kansen op aanvalsvrij worden en over de kans op bijwerkingen. Een patiënt met sporadische nachtelijke aanvallen kan er dan voor kiezen om niet te beginnen met medicatie, omdat het 's nachts aanvalsvrij worden niet opweegt tegen de mogelijke bijwerkingen overdag. Een patiënt die aanvalsvrij wil worden om op termijn weer te mogen autorijden, zal er juist voor kiezen om te beginnen met medicatie. Bij langdurige aanvalsvrijheid kan voor sommige patiënten het niet willen riskeren van de rijbevoegdheid een reden zijn om het gebruik van anti-epileptica te continueren.

Wanneer een patiënt langer dan twee jaar aanvalsvrij is, kan worden getracht de medicatie af te bouwen. In een gerandomiseerd onderzoek werden patiënten die ten minste twee jaar aanvalsvrij waren, gerandomiseerd naar een groep waarbij de medicatie werd onttrokken en naar een groep waarbij de medicatie werd gecontinueerd. Twee jaar later waren respectievelijk 59% en 80% van de patiënten nog steeds aanvalsvrij. Na deze twee jaar verminderden de verschillen in deze groepen echter.¹⁰⁶ Het risico van aanvalsrecidieven is aan de hand van een aantal factoren te voorspellen, zoals de lengte van de aanvalsperiode en het aantal anti-epileptica dat is ingezet voordat de aanvallen onder controle kwamen.

Plaatsbepaling

Bij het bepalen van de keuze voor een bepaald anti-epilepticum zijn het aanvalstype en patiëntgebonden factoren, zoals leeftijd, comedatie, lever- en nierfunctie en vatbaarheid voor bijwerkingen van belang. Deze kunnen aanleiding geven tot contra-indicaties (absoluut) dan wel waarschuwingen of voorzorgen bij gebruik (relatieve contra-indicaties) voor een bepaald middel.

In de praktijk wordt epilepsie stapsgewijs behandeld. Men begint met monotherapie, zo nodig gevolgd door add-on-therapie. Patiënten met moeilijk behandelbare epilepsie worden in de praktijk meestal met combinatietherapie behandeld.

Voor alle syndromen met **lokalisatiegebonden epilepsie** (partiële epilepsie) geldt als eerste keuze carbamazepine of valproïnezuur, waarbij carbamazepine mogelijk werkzaam is voor complex partiële aanvallen dan valproïnezuur. Vanwege het bijwerkingenprofiel worden deze middelen verkozen boven fenobarbital en fenytoïne. Verder zijn carbamazepine en valproïnezuur niet aantoonbaar werkzaam dan de nieuwe middelen bij deze patiënten, maar genieten zij de voorkeur vanwege de grote ervaring (en dus bewezen veiligheid) die met deze middelen is opgedaan en vanwege de lagere kosten. Ofschoon lamotrigine een vergelijkbare werkzaamheid heeft als carbamazepine en valproïnezuur, wordt het middel als tweede

keuze beschouwd vanwege de kosten en onduidelijkheid over de langetermijnveiligheid. Bij jonge vrouwen kan men wel een voorkeur geven aan lamotrigine boven carbamazepine vanwege de verhoogde afbraak van orale anticonceptiva bij carbamazepinegebruik en boven valproïnezuur vanwege het voorkomen van het polycysteuze ovariumsyndroom bij het laatste middel. Middelen van tweede keuze zijn in alfabetische volgorde: clobazam, fenytoïne, gabapentine, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine en topiramaat. Er is onvoldoende vergelijkend onderzoek gepubliceerd om een plaatsbepaling van deze middelen bij de behandeling van epilepsie te geven. Clobazam kan vanwege mogelijke tolerantievorming beter worden gereserveerd voor het kortdurend opvangen van aanvalsexacerbaties. Een aantal andere middelen staat niet als tweedekeuzemiddel vermeld. Fenobarbital wordt vanwege de sterk sederende werking, de lange uitscheidingshalveringstijd en de kans op onttrekkingsinsulten vrijwel niet meer gebruikt als tweedekeuzemiddel. Aan het gebruik van primidon (ook een barbituraat) kleven dezelfde bezwaren. Het gebruik van vigabatrine en felbamaat bij lokalisatiegebonden epilepsie is vanwege de bijwerkingen sterk beperkt.

Valproïnezuur wordt in de praktijk het meest toegepast bij alle vormen van **gegeneraliseerde epilepsie**. De werkzaamheid van het middel is echter alleen in open onderzoek onderzocht en niet in gerandomiseerd dubbelblind onderzoek. Tweedekeuzemiddelen voor primair gegeneraliseerde tonisch-clonische aanvallen zijn carbamazepine, clobazam, fenytoïne en lamotrigine (alfabetische volgorde), waarbij van carbamazepine en fenytoïne bekend is dat absences en myoklonieën kunnen worden geprovoceerd. Bij falen van valproïnezuur bij absences of bij myoklonieën wordt in de praktijk gekozen voor clobazam, clonazepam, ethosuximide of lamotrigine (alfabetische volgorde), in monotherapie of in combinatie met valproïnezuur. Lamotrigine kan myoklonieën verergeren als deze voorkomen bij ernstige myoclonus-epilepsie.

Trefwoorden: gegeneraliseerde epilepsie, partiële epilepsie, anti-epileptica, werkzaamheid, bijwerkingen, interacties, gebruik tijdens de zwangerschap

Stofnaam	Merknaam®
carbamazepine	merkloos, Carbymal, Tegretol
clobazam	merkloos, Frisium
clonazepam	merkloos, Rivotril
diazepam	merkloos, Diazemuls, Stesolid, Valium
ethosuximide	Ethymal, Zarontin
felbamaat	Taloxa
fenobarbital	merkloos
fenytoïne	Diphantoïne (Z), Epanutin
gabapentine	Neurontin
lamotrigine	Lamictal
lorazepam	merkloos, Temesta
levetiracetam	Keppra
lorazepam	merkloos, Temesta
midazolam	merkloos, Dormicum

oxcarbazepine	Trileptal
primidon	Mysoline
topiramaat	Topamax
valproïnezuur	merkloos, Convulex, Depakine, Orfiril, Propymal, Valproïnezuur FNA
vigabatrine	Sabril

Overige stof- en merknamen (zie de tabel):

alprazolam	merkloos, Xanax
amiodaron	merkloos, Cordarone
ciclosporine	Neoral, Sandimmune
cimetidine	merkloos, Tagamet
co-trimoxazol	merkloos
danazol	Danatrol
dextropropoxyfeen	Depronol
diltiazem	merkloos, Diloc, Surazem, Tiadil, Tildiem
disopyramide	merkloos, Dirytmin, Ritmoforine, Rythmodan
disulfiram	Antabus, Refusal
doxycycline	merkloos, Neo-Dagracycline, Unidox, Vibra-S, Vibramycin
efavirenz	Storin
erytromycine	merkloos, Eryc, Erythrocin
esomeprazol	Nexium
fenylbutazon	Butazolidin, Fenylbutazon FNA
fluconazol	Diflucan
fluoxetine	merkloos, Prozac
fluvoxamine	merkloos, Fevarin
isoniazide	merkloos
itraconazol	Trisporal
kinidine	merkloos, Kinidine Durettes
lithium	merkloos, Camcolit, Litarex, Priadel
lorazepam	merkloos, Temesta
methadon	Symoron
nefazodon	Dutonin
nevirapine	Viramune
omeprazol	merkloos, Losec
rifampicine	Rifadin, Rimactan
ritonavir	Norvir
sirolimus	Rapamune
sulfamethizol	merkloos
tacrolimus	Prograft
triazolam	Halcion
trimethoprim	merkloos, Monotrim, Wellcoprim
verapamil	merkloos, Geangin, Isoptin
zidovudine	Retrovir AZT

Literatuurreferenties

1. Shorvon S. Handbook of epilepsy treatment. Oxford: Blackwell Science, 2000.
2. Mattson RH, Cramer JA. The choice of antiepileptic drugs in focal epilepsy. In: Wyllie E (ed.). The Treatment of Epilepsy; Principles and Practice. Philadelphia: Lea & Febiger, 2001: 817-823.
3. Dlugos DJ. The early identification of candidates for epilepsy surgery. Arch Neurol 2001; 58: 1543-1546.
4. Arroyo S, Brodie MJ, Avanzini G, Baumgartner G, Chiron C, Dulac O, et al. Is refractory epilepsy preventable? Epilepsia 2002; 43: 437-444.
5. Privitera MD, Welty TE, Ficker DM, Welge J. Vagus nerve stimulation for partial seizures (Cochrane Review). Oxford: The Cochrane Library Update Software, 2003: issue 1.
6. Wagener-Schimmel LJJC, Hageman G, Aa HE van der, Janssen AMAJ, Buschman HPJ. N.-vagusstimulatie bij patiënten met medicatieresistente epilepsie. Ned Tijdschr Geneekd 2001; 145: 2229-2234.
7. Regesta G, Tanganelli P. Clinical aspects and biological bases of drug-resistant epilepsies. Epilepsy Res 1999; 34: 109-122.
8. Macdonald RL, Meldrum BS. Principles of antiepileptic drug action. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS (eds.). Antiepileptic Drugs. New York: Raven Press, 1995: 61-77.
9. Deckers CLP, Czuczwar SJ, Hekster YA, Keyser A, Kubova H, Meinardi H, et al. Selection of antiepileptic drug polytherapy based on mechanisms of action: the evidence reviewed. Epilepsia 2000; 41: 1364-1374.
10. Hassel B, Tauboll E, Gjerstad L. Chronic lamotrigine treatment increases rat hippocampal GABA shunt activity and elevates cerecral taurine levels. Epilepsy Res 2001; 43: 153-163.
11. Kuzniecky R, Ho S, Pan J, Martin R, Gilliam F, Faught E, et al. Modulation of cerebral GABA by topiramate, lamotrigine, and gabapentin in healthy adults. Neurology 2002; 58: 368-372.
12. Löscher W, Hönack D, Bloms-Funke P. The novel antiepileptic drug levetiracetam (L059) induces alteration in GABA metabolism and turnover in discrete areas of rat brain and reduces neuronal activity in substantia nigra pars reticulata. Brain Research 1996; 735: 208-16.
13. Rigo JM, Hans G, Nguyen L, Rocher V, Belachew S, Malgrange B, et al. The anti-epileptic drug levetiracetam reverses the inhibition by negative allosteric modulators of neuronal GABA- and glycine-gated currents. Br J Pharmacol 2002; 135: 659-72.
14. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Epilepsia 1989; 30: 389-399.

15. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981; 22: 489-501.
16. Loiseau P, Duche B, Loiseau J. Classification of epilepsies and epileptic syndromes in two different samples of patients. *Epilepsia* 1991; 32: 303-309.
17. Richens A, Dunlop A. Serum-phenytoin levels in the management of epilepsy. *Lancet* 1975; 2: 247-248.
18. Bertilsson L, Tomson T. Clinical pharmacokinetics and pharmacological effects of carbamazepine and carbamazepine-10,11-epoxide. An update. *Clin Pharmacokinet* 1986; 11: 177-198.
19. Nederlandse Vereniging voor Neurologie. Richtlijnen diagnostiek en behandeling van Epilepsie.
20. Rey E, Treluyer JM, Pons G. Pharmacokinetic optimisation of benzodiazepine therapy for acute seizures; focus on delivery routes. *Clin Pharmacokin* 1999; 36: 409-424.
21. Jawad S, Oxley J, Wilson J, Richens A. A pharmacodynamic evaluation of midazolam as an antiepileptic compound. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49: 1050-1054.
22. Informatorium Medicamentorum. WinAp, 's-Gravenhage 2003 etc.
23. Reynolds EH, Shorvon SD. Monotherapy or polytherapy for epilepsy? *Epilepsia* 1981; 22: 1-10.
24. Deckers CLP. Place of polytherapy in the early treatment of epilepsy. *CNS Drugs* 2002; 16: 155-163.
25. Informatorium Medicamentorum. 's-Gravenhage: Winap, KNMP, 2003.
26. Leppik IE, Dreifuss FE, Pledger GW, aanvullenet al. Felbamate for partial seizures: results of a controlled clinical trial. *Neurology* 1991; 41: 1785-1789.
27. Morrell MJ, McLean MJ, Willmore LJ, Privitera MD, Faught RE, Holmes GL, et al. Efficacy of gabapentin as adjunctive therapy in a large, multicenter study. *Seizure* 2000; 9: 241-248.
28. Matsuo F, Bergen D, Faught E, Messenheimer JA, Dren AT, Rudd GD, et al. Placebo-controlled study of the efficacy and safety of lamotrigine in patients with partial seizures. U.S. Lamotrigine Protocol 0.5 Clinical Trial Group. *Neurology* 1993; 43: 2284-2291.
29. Cereghino JJ, Biton V, Abou-Khalil B, Dreifuss F, Gauer LJ, Leppik I, et al. Levetiracetam for partial seizures: results of a double-blind, randomized, clinical trial. *Neurology* 2000; 55: 236-242.
30. Barcs G, Walker EB, Elger CE, Scaramelli A, Stefan H, Sturm Y, et al. Oxcarbazepine placebo-controlled. dose-ranging trial in refractory partial epilepsy. *Epilepsia* 2000; 41: 1597-1607.
31. Uhtman M, Rowan J, Ahmann PA, Leppik IE, Schachter SC, Sommerville KW, et al. Tiagabine for complex partial seizures. *Arch Neurol* 1998; 55: 56-62.

32. Faught E, Wilder BJ, Ramsay RE, Reife RA, Kramer LD, Pledger GW, et al. Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 200- 400- and 600-mg daily dosages. *Neurology* 1996; 46: 1684-1690.
33. French JA, Mosier M, Walker S, Somerville K, Sussman N, and the Vigabatrin Protocol 024 Investigative Cohort. A double-blind, placebo-controlled study of vigabatrin 3 g/day in patients with uncontrolled partial seizures. *Neurology* 1996; 46: 54-61.
34. ILAE Commission on Antiepileptic Drugs. Considerations on designing clinical trials to evaluate the place of new antiepileptic drugs in the treatment of newly diagnosed and chronic patients with epilepsy. *Epilepsia* 1998; 39: 799-803.
35. Mattson RH, Cramer JA, Collins JF, Smith DB, Delgado-Escueta AV, Browne TR, 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.
36. 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.
37. Chadwick DW, Anhut H, Greiner MJ, Alexander J, Murray GH, Garofalo EA, et al. A double-blind trial of gabapentin monotherapy for newly diagnosed partial seizures. International Gabapentin Monotherapy Study Group. *Neurology* 1998; 51: 1282-1288.
38. Brodie MJ, Chadwick DW, Anhut H, Otte A, Messmer SL, Maton S, et al. Gabapentin versus lamotrigine monotherapy: a double-blind comparison in newly diagnosed epilepsy. *Epilepsia* 2002; 43: 993-1000.
39. Brodie MJ, Richens A, Yuen AWC. Double-blind comparison of lamotrigine and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. UK Lamotrigine/Carbamazepine Monotherapy Trial Group. *Lancet* 1995; 345: 476-479.
40. Brodie MJ, Overstall PW, Giorgi L. Multicentre, double-blind, randomised comparison between lamotrigine and carbamazepine in elderly patients with newly diagnosed epilepsy. The UK Lamotrigine Elderly Study Group. *Epilepsy Res* 1999; 37: 81-87.
41. Steiner TJ, Dellaportas CI, Findley LJ, Gross M, Gibberd FB, Perkin GD, et al. Lamotrigine monotherapy in newly diagnosed untreated epilepsy: a double-blind comparison with phenytoin. *Epilepsia* 1999; 40: 601-607.
42. Dam M, Ekberg R, Loyning Y, Waltimo O, Jakobsen K. A double-blind study comparing oxcarbazepine and carbamazepine in patients with newly diagnosed previously untreated epilepsy. *Epilepsy Res* 1989; 3: 70-76.
43. Bill PA, Vigonius U, Pohlmann H, Guerreiro CAM,

- Kochen S, Saffer D, et al. A double-blind controlled clinical trial of oxcarbazepine versus phenytoin in adults with previously untreated epilepsy. *Epilepsy Res* 1997; 27: 195-204.
44. Christe W, Kramer G, Vigonius U, Pohlmann H, Steinhoff BJ, Brodie MJ, et al. A double-blind controlled clinical trial: oxcarbazepine versus sodium valproate in adults with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Res* 1997; 26: 451-460.
 45. Gilliam F, Vasquez B, Sackellares JC, Chang GY, Messenheimer J, Nyberg J, et al. An active-control trial of lamotrigine monotherapy for partial seizures. *Neurology* 1998; 51: 1018-1025.
 46. Gillham R, Kane K, Bryant-Comstock L, Brodie MJ. A double-blind comparison of lamotrigine and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy with health-related quality of life as an outcome measure. *Seizure* 2000; 9: 375-379.
 47. Nieto-Barrera M, Brozmanova M, Capovilla G, Christe W, Pedersen ?, Kane K, et al; Lamictal vs. carbamazepine Study Group. *Epilepsy Res* 2001; 46: 145-155.
 48. Privitera MD, Brodie MJ, Mattson RH, Chadwick DW, Neto W, Wang ?S; EPMN 105 Study Group. Topiramate, carbamazepine and valproate monotherapy: double-blind comparison in newly diagnosed epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2003; 107: 165-175.
 49. Tudur Smith C, Marson AG, Williamson PR. Carbamazepine versus phenobarbitone monotherapy for epilepsy (Cochrane Review). Oxford: The Cochrane Library Update Software, 2003: issue 1.
 50. Marson AG, Williamson PR, Hutton JL, Clough HE, Chadwick DW; on behalf of the epilepsy monotherapy trialists. Carbamazepine versus valproate monotherapy for epilepsy (Cochrane Review). Oxford: The Cochrane Library Update Software, 2003: issue 1.
 51. Taylor S, Tudur Smith C, Williamson PR, Marson AG. Phenobarbitone versus phenytoin monotherapy for partial onset seizures and generalized onset tonic-clonic seizures (Cochrane Review). Oxford: The Cochrane Library Update Software, 2003: issue 1.
 52. Tudur Smith C, Marson AG, Clough HE, Williamson PR. Carbamazepine versus phenytoin monotherapy for epilepsy (Cochrane Review). Oxford: The Cochrane Library Update Software, 2003: issue 1.
 53. Tudur Smith C, Marson AG, Williamson PR. Phenytoin versus valproate monotherapy for partial onset seizures and generalized onset tonic-clonic seizures (Cochrane Review). Oxford: The Cochrane Library Update Software, 2003: issue 1.
 54. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000; 342: 314-319.
 55. Lhatoo SD, Sander JWAS, Shorvon SD. The dynamics of drug treatment in epilepsy: an observational study in an unselected population based cohort with newly diagnosed

- epilepsy followed up prospectively over 11-14 years. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71: 632-637.
56. Marson AG, Kadir ZA, Hutton JL, Chadwick DW. The new antiepileptic drugs: a systematic review of their efficacy and tolerability. *Epilepsia* 1997; 38: 859-880.
 57. Anonymous. Anticonvulsant NNTs. Bandolier Library. <http://www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/band54>.
 58. Elferink AJA, van Zwieten-Boot BJ. Analysis based on number needed to treat shows differences between drugs studied. *Br Med J* 1997; 314: 603.
 59. Marson AG, Hutton JL, Leach JP, Castillo S, Schmidt D, White S, et al. Levetiracetam, oxcarbazepine, remacemide and zonisamide for drug resistant localization-related epilepsy: a systematic review. *Epilepsy Res* 2001; 46: 259-270.
 60. Marson AG, Kadir ZA, Hutton JL, Chadwick DW. Gabapentin add-on for drug-resistant partial epilepsy (Cochrane Review). Oxford: The Cochrane Library Update Software, 2003: issue 1.
 61. Ramaratnam S, marson AG, Baker GA. Lamotrigine add-on for drug-resistant partial epilepsy (Cochrane Review). Oxford: The Cochrane Library Update Software, 2003: issue 1.
 62. Chaisewikul R, Privitera MD, Hutton JL, Marson AG. Levetiracetam add-on for drug-resistant localization related (partial) epilepsy (Cochrane Review). Oxford: The Cochrane Library Update Software, 2003: issue 1.
 63. Castillo S, Schmidt DB, White S. Oxcarbazepine add-on for drug-resistant partial epilepsy (Cochrane Review). Oxford: The Cochrane Library Update Software, 2003: issue 1.
 64. Jette NJ, Marson AG, Hutton JL. Topiramate add-on for drug-resistant partial epilepsy (Cochrane Review). Oxford: The Cochrane Library Update Software, 2003: issue 1.
 65. McDonnell GV, Morrow JI. An audit of the new antiepileptic drugs in clinical neurological practice. *Seizure* 1996; 5: 127-130.
 66. Wong ICK, Chadwick DW, Fenwick PBC, Mawer GB, Sander JWAS. The long-term use of gabapentin, lamotrigine and vigabatrin in patients with chronic epilepsy. *Epilepsia* 1999; 40: 1439-1445.
 67. Datta PK, Crawford PM. Refractory epilepsy: treatment with new antiepileptic drugs. *Seizure* 2000; 9: 51-57.
 68. Lhatoo SD, Wong ICK, Polizzi G, Sander JWAS. Long-term retention rates of lamotrigine, gabapentin and topiramate in chronic epilepsy. *Epilepsia* 2000; 41: 1592-1596.
 69. Krakow K, Walker M, Otoul C, Sander JWAS. Long-term continuation of levetiracetam in patients with refractory epilepsy. *Neurology* 2001; 56: 1772-1774.
 70. Perucca E, Gram L, Avanzini G, Dulac O. Antiepileptic drugs as a cause of worsening seizures. *Epilepsia* 1998; 39: 5-17.

71. Murphy K, Delanty N. Primary generalized epilepsies. *Curr Treat Options Neurol* 2000; 2: 527-542.
72. Sato S, White BG, Penry JK. Valproic acid versus ethosuximide in the treatment of absence seizures. *Neurology* 1982; 32: 157-163.
73. Felbamate Study Group in the Lennox-Gastaut syndrome. Efficacy of felbamate in childhood epileptic encephalopathy (Lennox-Gastaut syndrome). *N Engl J Med* 1993; 328: 29-33.
74. Chadwick D, Leiderman DB, Sauermann W, Alexander J, Garofalo E. Gabapentin in generalized seizures. *Epilepsy Res* 1996; 25: 191-197.
75. Trudeau V, Myers S, LaMoreaux L, Anhut H, Garofalo E, Ebersole J. Gabapentin in naive childhood absence epilepsy: results from two double-blind, placebo-controlled, multicenter studies. *J Child Neurol* 1996; 11: 470-475.
76. Panayiotopoulos CP. Treatment of typical absence seizures and related epileptic syndromes. *Paediatr Drugs* 2001; 3: 397-403.
77. Sachdeo RC, Glauser TA, Ritter F, Reife R, Lim P, Pledger G, et al. A double-blind, randomized trial of topiramate in Lennox-Gastaut syndrome. *Neurology* 2000; 52: 1882-1887.
78. Richens A, Davidson DL, Cartlidge NE, Easter DJ. A multicentre comparative trial of sodium valproate and carbamazepine in adult onset epilepsy. Adult EPITEG Collaborative Group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 682-687.
79. Wilder BJ, Ramsay BE, Murphy JV, Karas BJ, Marquardt K, Hammond EJ. Comparison of valproic acid and phenytoin in newly diagnosed tonic-clonic seizures. *Neurology* 1983; 33: 1474-1476.
80. Appleton RE, Peters AC, Mumford JP, Shaw DE. Randomised, placebo-controlled study of vigabatrin as first-line treatment of infantile spasms. *Epilepsia* 1999; 40: 1627-1633.
81. Vigabatrin Paediatric Advisory Group. Guideline for prescribing vigabatrin has been revised. *Br Med J* 2000; 320: 1404-1405.
82. Vigeveno F, Cilio MR. Vigabatrin versus ACTH as first-line treatment for infantile spasms: a randomized, prospective study. *Epilepsia* 1997; 38: 1270-1274.
83. Arroyo S, Sander JWAS. Carbamazepine in comparative trials. Pharmacokinetic characteristics too often forgotten. *Neurology* 1999; 53: 1170-1174.
84. McKee PJW, Blacklaw J, Butler E, Gillham RA, Brodie MJ. Monotherapy with conventional and controlled-release carbamazepine: a double-blind, double-dummy comparison in epileptic patients. *Br J Clin Pharmacol* 1991; 32: 99-104.
85. Deckers CLP, Hekster YA, Keyser A, Lier HJJ van, Meinardi H, Renier WO. Monotherapy versus polytherapy for epilepsy: a multicenter double-blind randomized study.

- Epilepsia 2001; 42: 1387-1394.
86. Troupin AS. Dose-related adverse effects of anticonvulsants. *Drug Safety* 1996; 14: 299-328.
 87. Thompson PJ, Baxendale SA, Duncan JS, Sander JWAS. Effects of topiramate on cognitive function. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 636-641.
 88. Guerrini R, Belmonte A, Canapicchi R, Casalini C, Perucca E. Reversible pseudoatrophy of the brain and mental deterioration associated with valproate treatment. *Epilepsia* 1998; 39: 27-32.
 89. Martin R, Kuzniecky R, Ho S, Hetherington H, Pan J, Sinclair K, Gilliam F, Faught E. Cognitive effects of topiramate, gabapentin, and lamotrigine in healthy young adults. *Neurology*. 1999; 52: 321-327.
 90. Mula M, Trimble MR, Thompson P, Sander JW. Topiramate and word-finding difficulties in patients with epilepsy. *Neurology*. 2003; 60: 1104-1107.
 90. Besag FMC. Behavioral effects of the new anticonvulsants. *Drug Safety* 2001; 24: 513-536.
 91. Mula M, Trimble MR, Liu R, Sander L. Levetiracetam and neuropsychiatric adverse events in patients with epilepsy. *Epilepsia* 2002; 43 (suppl. 8): 56-57.
 92. Lahr MB. Hyponatremia during carbamazepine therapy. *Clin Pharmacol Ther* 1985; 37: 693-696.
 93. Jallon P, Picard F. Bodyweight gain and anticonvulsants. A comparative review. *Drug Safety* 2001; 24: 969-978.
 94. Genton P, Bauer J, Duncan S, Taylor AE, Balen AH, Eberle A, et al. On the association between valproate and polycystic ovary syndrome. *Epilepsia* 2001; 42: 295-304.
 95. Isojärvi JIT, Tauboll E, Tapanainen JS, Pakarinen AJ, Laatikainen TJ, Knip M, et al. On the association between valproate and polycystic ovary syndrome: a response and an alternative view. *Epilepsia* 2001; 42: 305-310.
 96. Herzog AG, Schacter SC. Valproate and the polycystic ovarian syndrome: final thoughts. *Epilepsia* 2001; 42: 311-315.
 97. Hardus P, Verduin WM, Engelsman M, Edelbroek PM, Segers JP, Berendschot TT, et al. Visual field loss associated with vigabatrin: quantification and relation to dosage. *Epilepsia* 2001; 42: 262-267.
 98. Ben-Menachem E. Vigabatrin. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, Perucca E (eds.). *Antiepileptic drugs* (5th ed.). Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2002: 855-863.
 99. Pellock JM, Willmore LJ. A rational guide to routine blood monitoring in patients receiving antiepileptic drugs [editorial]. *Neurology* 1991; 41: 961-964.
 100. Camfield C, Camfield P, Smith E, Tibbles JAR. Asymptomatic children with epilepsy: little benefit from screening for anticonvulsant-induced liver, blood, or renal damage. *Neurology* 1986; 36: 838-841.
 101. Perucca E. Clinical consequences of microsomal enzyme induction by anti-epileptic drugs. *Pharm Ther* 1978; 2: 285.

102. Besag FMC, Berry DJ, Pool F, Newbery JE, Subel B. Carbamazepine toxicity with lamotrigine: pharmacokinetic or pharmacodynamic interaction ? *Epilepsia* 1998; 39: 183-187.
103. Berg K ten, Lindhout D. Antiepileptic drugs in pregnancy: options for the prevention of congenital abnormalities. *Community Genet* 2002; 5: 40-49.
104. Meyler's side effects of drugs. Dukes MNG, Aronson JK (eds.). Amsterdam: Elsevier, 2000.
105. MRC Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group. Randomised study of antiepileptic drug withdrawal in patients in remission. *Lancet* 1991; 337: 1175-1180.