

Anfallsforverring forårsaket av antiepileptika

Sammendrag

Bakgrunn. De senere år er det kommet flere rapporter om at antiepileptika brukt ved spesielle epilepsiformer faktisk kan forverre pasientenes anfalls-situasjon i stedet for å forbedre den.

Materiale og metode. Denne oversikts-artikkelen er basert på ikke-systematiske litteratursøk i Medline for tids-perioden 1990–2007 samt egne kliniske erfaringer.

Resultater og fortolkning. Som en følge av behandlingen kan noen pasienter ikke bare få en økt frekvens, styrke og varighet av sine ordinære anfall, men også nye anfallstyper, og i verste fall status epilepticus. Både gamle og nye antiepileptika kan gi anfallsforverring, men best dokumentert er karbamazepininduserte generaliserte anfall, slik som absenser og myoklonier. Patofysiologien ved legemiddelindusert anfallsforverring er ikke fullt ut forstått, men trolig gjør flere mekanismer seg gjeldende, så som medikament-intoksikasjon med sederende og prokonvulsive effekter av høye serumkonsentrasjoner, medikamentbetinget encefalopati og en paradoksal farmakodynamisk effekt.

I all epilepsibehandling er anfalls- og epilepsiklassifisering viktig. Av og til blir atypiske absenser forvekslet med komplekse partielle anfall. Pasienter dette gjelder blir gjerne gitt smalspektrede antiepileptika av typen natriumkanalblokkere (for eksempel karbamazepin, fenytoin, okskarbazepin) eller GABAerge stoffer (for eksempel vigabatrin, tiagabin) og risikerer dermed å bli verre. Høyest risiko for legemiddelassosiert anfallsforverring har psykisk utviklingshemmede og barn med alvorlige epileptiske encefalopatier med høy anfallsfrekvens, flere anfallstyper, og som får flere medikamenter.

Karl O. Nakken
karl.otto.nakken@epilepsy.no
Svein I. Johannessen
Epilepsisenteret – SSE, Sandvika
Postboks 53
1306 Bærum postterminal

Et av medisinenes første bud er aldri å skade pasienten, nihil nocere. I behandling av epilepsi opplever vi ikke sjelden overraskelser i form av at medikamenter som er ment å skulle gi anfallsbeskyttelse, tvert imot forsterker anfallstendensen. Slike paradoksale effekter av antiepileptika har vært lite påaktet i kliniske studier, og etter vårt skjønn fortjener fenomenet større oppmerksomhet. Antiepileptika hever vanligvis anfallsterskelen ved å redusere den nevronale eksitabilitet på forskjellige måter. De senere år har det kommet et økende antall rapporter om medikamentutløst anfallsforverring (1–5). Selv om det er få gode og systematiske studier på dette feltet, og mange av rapportene har en anekdotisk karakter og er vitenskapelig sett lite robuste, tilsier klinisk erfaring med både gamle og nye antiepileptika at paradoksale effekter forekommer. Det er imidlertid vanskelig å kvantifisere risikoen for medikamentindusert anfallsforverring fordi tilgjengelige data ikke er populasjonsbasert. I denne artikkelen gir vi en oppsummering av rapportert kunnskap om hvilke anfallstyper og epilepsisyndromer som kan forverres av de ulike antiepileptika.

Materiale og metode

Denne oversiktsartikkelen er basert på ikke-systematiske litteratursøk i Medline begrenset for tidsperioden 1990–2007, samt egne kliniske erfaringer med pasienter med epilepsi.

Hva innebærer en anfallsforverring?

Epilepsi kan forverres på mange måter. Pasienter som har vært anfallsfrie i lang tid, kan få anfallsresidiv. Noen får økt frekvens, styrke eller varighet av sine vanlige anfall. Andre får en ny anfallstype eller et nytt anfallsmønster. For eksempel kan enkelte som tidligere bare har hatt nattlige anfall, få anfall på dagtid, noen som aldri har hatt anfall med urinavgang, kan få dette, mens andre som bare har hatt mindre partielle anfall, kan få større krampeanfall. I verste fall kan det bli utvikling av serieanfall eller status epilepticus.

Mens det i intervensjonsstudier er enighet om at pasienter som får mer enn 50 % reduksjon av anfallsfrekvensen sammenliknet med

anfallsfrekvensen i en basisperiode, defineres som respondere, er det merkelig nok ingen enighet om definisjonen av en anfallsforverring. Kanskje er det rimelig å foreslå at en anfallsforverring foreligger når pasienten får mer enn en dobling (over 100 %) av anfallsfrekvensen sammenliknet med anfallsfrekvensen i en basisperiode?

Mange årsaker til anfallsforverring

I ramme 1 er det gjengitt noen vanlige årsaker til anfallsforverring hos pasienter med epilepsi. Spontane fluktuasjoner i anfallstendensen ses ofte, og i tre randomiserte kliniske studier av nye antiepileptika (levetiracetam, tiagabin og topiramet) fikk 45–49 % av pasientene som fikk placebo, økt anfallsfrekvens. 3–9 % fikk til og med mer enn 100 % anfallsøkning sammenliknet med basisperioden (6). Hos noen kan anfallsøkningen skyldes en progresjon av den tilgrunnliggende epileptogene lesjonen, slik man for eksempel kan se ved tumorassosiert epilepsi. Infeksjonssykdommer, hormonelle eller metabolske forstyrrelser, stress, søvn-mangel og alkohol kan, alene eller i kombinasjon, senke anfallsterskelen. Dårlig etterlevelse i forhold til iverksatt behandling er et vanlig klinisk problem, og i en prospektiv studie av 52 pasienter som til sammen hadde 61 residivanfall, fant man at ved 44 % av anfallene var serumkonsentrasjonen av pasientenes medikamenter under 50 % av verdien som pasienten tidligere hadde med den samme dosen (7).

Noen pasienter kan oppleve en god anfallsreducerende effekt etter å ha startet med et medikament (the honeymoon period), for så å få tilbake anfallene etter få uker eller måneder. En slik toleranseutvikling kan ses ved flere antiepileptika, men er særlig uttalt ved bruk av benzodiazepiner og skyldes tro-

Hovedbudskap

- Generaliserte anfall, som absenser, blir tidvis mistolket som partielle anfall med den følge at pasientene får smalspektrede antiepileptika som kan forverre anfallene
- Paradoksale effekter av antiepileptika er et klinisk viktig, men lite påaktet fenomen som særlig rammer barn og psykisk utviklingshemmede med alvorlige epileptiske encefalopatier

lig en oppregulering av reseptorsensitiviteten og/eller -tettheten (3). En rask seponering av antiepileptika kan gi en betydelig anfallsøkning, særlig gjelder dette barbiturater og benzodiazepiner. En rekke tilstander, så vel fysiologiske som patologiske, kan endre antiepileptikas farmakokinetikk, og derved effekt. For eksempel kan serumkonsentrasjonen av lamotrigin falle med over 50 % i løpet av en graviditet (8). Farmakokinetiske interaksjoner med andre medikamenter kan også redusere effekten av antiepileptika. Orale kontraseptiver kan for eksempel øke omsetningen av lamotrigin og gi lavere serumkonsentrasjoner (8).

Enkelte ikke-antiepileptiske medikamenter kan også senke anfallsterskelen. Dette er som oftest ikke et stort klinisk problem så lenge medikamentdosene økes langsomt og det gis anbefalte vedlikeholdsdoser. Ved rask doseøkning, høye doser, og ev. også nyresvikt, kan man imidlertid se gjennombruddsanfall, selv hos personer uten epilepsi. Eksempler på slike medikamenter er psykofarmaka (antipsykotika, antidepressiver), antibiotika (penicillin, kefalosporiner), antimalariamidler, antikolinergika, baklofen og ciklosporin (9).

Før man konkluderer med at pasientens anfallsøkning skyldes en paradoksal effekt av et antiepileptikum, bør man alltid vurdere andre mulige årsaker til forverringen. Men, når pasient eller pårørende forteller om en markant anfallsøkning etter iverksatt behandling, må dette alltid tas alvorlig, og en dosereduksjon eller seponering må vurderes.

Karbamazepin og okskarbazepin

De fleste rapporter om paradoksale effekter av antiepileptika dreier seg om karbamazepininduserte generaliserte anfall (1). Dette skyldes trolig en seleksjonsskjevhet på grunn av rapportenes retrospektive karakter. Karbamazepin gir særlig økt tendens til typiske og atypiske absenser, atoniske og toniske anfall, samt positive og negative myoklonier hos pasienter med generaliserte epilepsiformer. Dette gjelder spesielt pasienter som har slike anfall fra før, men også de novo-anfall forekommer, for eksempel blant pasienter med primærgeneraliserte tonisk-kloniske anfall, juvenil myoklonusepilepsi, Rolandisk epilepsi (godartet barneepilepsi), Lennox-Gastauts syndrom eller blant barn uten tidligere anfall, men med multifokale epileptiske forstyrrelser i EEG (10).

Blant 28 pasienter med juvenil myoklonusepilepsi som fikk karbamazepin, utviklet 19 (68 %) en anfallsforverring, særlig av myoklonier, og to fikk myoklonisk status epilepticus (2). Osorio og medarbeidere beskrev åtte pasienter, to med juvenil myoklonusepilepsi og seks med absensepilepsi, som med karbamazepin eller fenytoin først utviklet anfallsforverring, og etter hvert en refraktær status epilepticus av absenser (spike-wave stupor) (11).

Karbamazepin kan også forsterke anfalls-

tendensen ved Angelmans syndrom, utløse eller forverre «continuous spike-wave during sleep» ved Landau-Kleffners syndrom og forsterke EEG-forstyrrelsene hos barn med Rolandisk epilepsi. Det er også beskrevet karbamazepinindusert status epilepticus, både av ikke-konvulsiv (absenser) og konvulsiv type (5,10).

Det anses som lite sannsynlig at karbamazepin skulle forsterke tendensen til partielle anfall, men det er beskrevet de novo komplekse partielle anfall hos pasienter med temporallappsepilepsi som bruker valproat i tillegg. Kanskje kan dette skyldes at valproat øker konsentrasjonen av hovedmetabolitten, karbamazepin-10,11-epoksid? (1).

Også okskarbazepin, som er kjemisk beslektet med karbamazepin, kan fremkalle eller forsterke absenser og/eller myoklonier hos pasienter med idiopatiske generaliserte epilepsier (12, 13).

Etosuksimid

Etosuksimid, som bare virker på absenser, har lenge vært ansett å kunne fremkalle generaliserte tonisk-kloniske (GTK) anfall hos barn med absenser (14). Mange av disse barna får med årene slike anfall, uavhengig av behandlingen, og sannsynligvis er det slik at etosuksimid neppe fremkaller, men simpelt hen ikke gir beskyttelse mot generaliserte tonisk-kloniske anfall. Etosuksimid har vært beskrevet å kunne forsterke tendensen til atoniske anfall (5).

Fenytoin

Selv om fenytoin og karbamazepin anses å ha samme virkningsmekanisme (natriumkanalblokkere), er det langt færre rapporter om paradoksale effekter av fenytoin enn av karbamazepin (11,15). Hos pasienter med juvenil myoklonusepilepsi kan fenytoin forsterke tendensen til absenser og myoklonier (16), og blant pasienter med Landau-Kleffners syndrom kan fenytoin forsterke både EEG-forstyrrelsene og anfallstendensen. Hos barn med Rolandisk epilepsi kan fenytoin forverre EEG-forstyrrelsene, og enkelte utvikler «continuous spike-wave during sleep». Fenytoin bør ikke anvendes hos pasienter med Unverricht-Lundborgs sykdom, hovedsakelig fordi medikamentet synes å forsterke ataksien og fremskynde demensutviklingen (5).

Vigabatrin

Vigabatrin kan forverre eller indusere myoklonier, absenser og toniske anfall, spesielt hos pasienter med Lennox-Gastauts syndrom eller en myoklonusepilepsi (17). De novo-myoklonier eller de novo partielle anfall er sett hos barn som ble behandlet med vigabatrin for symptomatiske infantile spasmer (17). Nye anfallstyper og/eller myoklonisk status epilepticus kan forekomme som ledd i en reversibel encefalopati utløst av vigabatrin og er karakterisert ved stupor, dysfori og langsom bakgrunnsaktivitet i EEG.

Ramme 1

Potensielle årsaker til anfallsforverring hos pasienter med epilepsi

- Spontanfluktuasjoner i anfallstendensen
- Progresjon av den epileptogene lesjon
- Interkurrent sykdom
- Anfallsutløsende faktorer som for eksempel stress, søvnmangel, m.m.
- Bytte til et medikament med dårligere anfallsreduserende effekt
- Seponering, ev. selvseponering av et antiepileptikum
- Tilstander som gir endret effekt av antiepileptika
- Medikamenter som kan forsterke anfallstendensen, inkludert antiepileptika

Tiagabin

Bruk av tiagabin ved fokale epilepsier kan enkelte ganger utløse ikke-konvulsiv status epilepticus (18), og ved bruk av medikamentet mot idiopatiske generaliserte epilepsier er det rapportert forverring av absenser og myoklonier samt utvikling av status epilepticus av absenser.

Gabapentin

Blant 104 barn med refraktær epilepsi ble gabapentin rapportert å utløse myoklonier hos 13 (19). Hos en pasient med Lennox-Gastauts syndrom ga gabapentin forverring av atypiske absenser og myoklonier (20), mens en benzodiazepinresistent myoklonisk status epilepticus hos en pasient med familiær benign voksen myoklonusepilepsi først opphørte da gabapentin ble seponert (21).

Benzodiazepiner

Barn med Lennox-Gastauts syndrom kan utvikle tonisk status epilepticus etter å ha fått benzodiazepiner (diazepam eller nitrazepam) intravenøst som behandling for status epilepticus av absenser (22). En slik sammenheng er viktig å erkjenne, fordi man ellers kanskje ville gitt ytterligere benzodiazepiner, med fare for langvarig apné. Effekten av benzodiazepiner er for øvrig dårligere ved atypisk absensstatus enn ved andre former for ikke-konvulsiv status epilepticus. Også benzodiazepiner (diazepam og klonazepam) gitt oralt kan utløse tonisk status epilepticus hos pasienter med Lennox-Gastauts syndrom.

Valproat

Det er få rapporter om paradoksale effekter av valproat, bortsett fra ved den relativt sjeldent forekommende valproatencefalopati som synes å ramme pasienter med preeksisterende disponerende faktorer av meta-

Ramme 2**Risikofaktorer ved medikamentutløst anfallsforverring**

- Epileptisk encefalopati (for eksempel Lennox-Gastauts syndrom)
- Psykisk utviklingshemning
- Polyterapi
- Høy anfallsfrekvens
- Ung alder

bolsk art. Av de ulike antiepileptika medfører antakelig valproat lavest risiko for anfallsforverring (4).

Lamotrigin

Lamotrigin er rapportert å kunne forverre flere epilepsiformer og kan i høye doser ha en prokonvulsiv effekt (23). Lamotriginutløst myoklonisk status epilepticus er blitt rapportert hos et barn med Lennox-Gastauts syndrom (24), mens de novo-absenser er sett hos barn som har fått lamotrigin for Rolandisk epilepsi. Hos pasienter med Dravets syndrom (alvorlig myoklonisk epilepsi i barnealderen) kan alle anfallstyper forverres av lamotrigin, som følgelig bør unngås ved denne tilstanden (25).

Topiramat

Medikamenter med flere virkningsmekanismer, slik som topiramat og valproat, har relativt liten tendens til å gi anfallsforverring. Tidlige studier av topiramat viste at 4–6 % av barna fikk en forverret anfallssituasjon, uten at dette ble definert noe nærmere.

Levetiracetam

Ved Epilepsisenteret – SSE har vi erfaring for at rask doseøkning og høye doser av levetira-

cetam kan gi anfallsøkning hos opptil 20 % av pasientene, særlig hos barn, med blant annet økning av toniske og partielle anfall samt utvikling av langvarige apnépisoder samt konvulsiv og ikke-konvulsiv status epilepticus (26). Med langsommere doseopptrapping og lavere vedlikeholdsdoser er det sjelden å se paradoksale effekter av levetiracetam.

Zonisamid

Zonisamid er i økende grad blitt tatt i bruk de siste par årene, men foreløpig er det ikke rapportert om paradoksale effekter. Tabell 1 viser hvilke anfallstyper og epilepsisyndromer som kan forverres av de ulike antiepileptika. Anfallsforverring ved bruk av antiepileptika kan forekomme i mange kliniske situasjoner.

Anfallsforverring ved intoksikasjon

Anfallsforverring kan ses ved bruk av høye doser av mange antiepileptika. En prokonvulsiv effekt er særlig beskrevet ved toksiske doser av de eldre medikamentene, spesielt fenytoin. Fenytoinets metningskinetikk gjør at man relativt ofte opplever toksiske serumkonsentrasjoner i klinisk praksis (15). Intoksikasjon med karbamazepin har også vært assosiert med anfallsforverring, muligens som en følge av høye verdier av hovedmetabolitten, karbamazepin-10,11-epoksid (1). Medikamenter som fenobarbital og benzodiazepiner kan gi økt anfallstendens, sannsynligvis på grunn av deres sederende effekter (5). Dette er en vanlig årsak til medikamentutløst anfallsforverring. Særlig utsatt er barn og psykisk utviklingshemmede med en alvorlig epilepsi og som bruker flere medikamenter, jf. ramme 2 (4).

Anfallsforverringen ledsages ikke alltid av andre intoksikasjonssymptomer, og for å fange opp forverringen er det viktig med nøye observasjon og et godt kjennskap til pasienten.

Metabolske forstyrrelser

Antiepileptika kan i sjeldne tilfeller gi metabolske encefalopatier, særlig gjelder dette bruk av valproat. Tilstanden er gjerne assosiert med hyperammonemi og/eller leversvikt, og ytrer seg ved anfallsøkning og redusert bevissthet (27). En liknende tilstand er også beskrevet ved bruk av fenytoin, karbamazepin, og vigabatrin (1, 4, 28). Hos pasienter med Lennox-Gastauts syndrom, en alvorlig epileptisk encefalopati, kan medikamentutløst encefalopati lett overses eller forveksles med ikke-konvulsiv status epilepticus.

Valproat og felbamat kan ved sjeldne anledninger forårsake primær leversvikt med påfølgende økt anfallstendens. Både karbamazepin og okskarbazepin har en antidiuretisk effekt med ledsagende tendens til hyponatremi, særlig uttalt hos eldre pasienter (29). Blant 52 pasienter med karbamazepinindusert hyponatremi hadde åtte en paradoksal anfallsøkning, og disse hadde signifikant lavere natriumverdier enn dem som ikke hadde en slik anfallsøkning (30).

Gale indikasjoner

Rasjonell epilepsibehandling baseres på riktig klassifisering av anfalls- og epilepsitype. Dessverre blir ofte generaliserte epilepsier feilaktig oppfattet som lokalisasjonsrelaterte. For eksempel blir atypiske absenser av og til mistolket som komplekse partielle anfall. Dette gjør at pasienter med generaliserte epilepsiformer får smalspektrede medikamenter av typen natriumkanalblokkere (for eksempel karbamazepin, fenytoin, okskarbazepin), eller GABAerge stoffer, (for eksempel vigabatrin, tiagabin), noe som kan resultere i en anfallsøkning, spesielt av absenser eller myoklonier (3). Kanskje er dette den hyppigste årsaken til anfallsforverring.

Paradoksal effekt

Enkelte ganger ses en medikamentutløst anfallsforverring til tross for at medikamentene blir brukt på riktige indikasjoner og i adekvate doser. Slike idiosynkratiske effekter er beskrevet ved bruk av alle antiepileptika, kanskje hyppigst med karbamazepin fordi det lenge har vært mest brukt. Karbamazepin kan for eksempel noe overraskende gi en økt anfallstendens hos pasienter med symptomatisk frontallappsepilepsi, mens lamotrigin kan forsterke anfallstendensen ved Dravets syndrom (1, 24).

Kausal sammenheng?

Anfallsforverring som kommer samtidig med introduksjonen av et medikament, kan tyde på en sammenheng, men et tidsmessig sammenfall er ikke ensbetydende med en kausal relasjon (5). Mistanken styrkes hvis anfallene øker med økende doser, reduseres med fallende doser og ev. seponering, og hvis det kommer en ny anfallsforverring ved reinstitusjon av medikamentet. Det siste er imidlertid sjelden etisk forsvarlig (31).

Tabell 1 Anfallstyper og epilepsisyndromer som kan fremkalles/forverres av de ulike antiepileptika

Antiepileptika	Anfall og epilepsisyndromer som kan fremkalles/forverres [2, 3]
Barbiturater (høye doser)	Absenser, toniske
Benzodiazepiner	Toniske, Lennox-Gastauts syndrom
Karbamazepin	Absenser, myoklonier, atoniske, toniske, Lennox-Gastauts syndrom, Landau-Kleffners syndrom, CSWS ¹ , Rolandisk epilepsi, juvenil myoklonusepilepsi, Dravets syndrom
Fenytoin	Absenser, myoklonier, juvenil myoklonusepilepsi, Rolandisk epilepsi, CSWS ¹ , Landau-Kleffners syndrom
Okskarbazepin	Absenser, myoklonier, Lennox-Gastauts syndrom, juvenil myoklonusepilepsi
Lamotrigin	Myoklonier, Dravets syndrom, Rolandisk epilepsi, Lennox-Gastauts syndrom
Vigabatrin	Absenser, myoklonier, Lennox-Gastauts syndrom, Dravets syndrom, noen fokale epilepsier
Tiagabin	Absenser, myoklonier, ikke-konvulsiv status epilepticus
Gabapentin	Absenser, myoklonier, Lennox-Gastauts syndrom
Levetiracetam	Partielle, toniske, konvulsiv og ikke-konvulsiv status epilepticus

¹ Continuous spike-wave during sleep

Mekanismene

Mekanismene bak medikamentell anfallsøkning er ikke fullt ut forstått (24). Høyst sannsynlig er det ved ulike epilepsiformer forskjellige patofysiologiske mekanismer som leder til hypereksitabile nevroner. Kanskje er det derfor ikke så underlig at samme medikament virker anfallsbeskyttende hos en pasient, men kan ha motsatt effekt hos en annen.

Hvorfor høye konsentrasjoner av antiepileptika kan gi en anfallsøkning, vet man ikke sikkert. Kanskje skyldes det medikamentindusert døsighet (31) eller en farmakodynamisk effekt med disinhibisjon av eksitatoriske nevroner (1). Høye medikamentdoser kan også gi søvnforstyrrelser, noe vi erfaringsmessig vet kan forsterke anfallstendensen (32, 33).

Når forverringen kommer som følge av at medikamentene blir brukt på gale indikasjoner, skyldes dette trolig en invers farmakodynamisk mekanisme. I en rottemodell er det vist at karbamazepin forverrer absenser ved å påvirke de talamokortikale forbindelser, spesielt de ventrobasale thalamuskjerner via GABA-A-reseptormediert mekanismer (34).

Konklusjon

Paradoksale effekter av antiepileptika er et større problem hos barn enn hos voksne, og særlig utsatt er psykisk utviklingshemmede med alvorlige epileptiske encefalopatier. Slike effekter kan ramme alle med epilepsi og er et viktig, men lite påaktet klinisk problem. Muligens vil vi i fremtiden kunne unngå slike overraskende effekter idet fremskritt innen farmakogenetikken trolig vil gjøre oss i stand til å skreddersy behandlingen på bakgrunn av pasientenes genetiske profil. Kanskje kan også en slik genetisk kartlegging gi oss bedre forståelse av hvorfor enkelte blir verre, mens andre blir bedre av et gitt antiepileptikum.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Perucca E, Gram L, Avanzini G et al. Antiepileptic drugs as a cause of worsening seizures. *Epilepsia* 1998; 39: 5–17.
2. Genton P. When antiepileptic drugs aggravate epilepsy. *Brain Dev* 2000; 22: 75–80.
3. Sazgar M, Bourgeois BF. Aggravation of epilepsy by antiepileptic drugs. *Pediatr Neurol* 2005; 33: 227–34.
4. Gayatri NA, Livingston JH. Aggravation of epilepsy by anti-epileptic drugs. *Dev Med Child Neurol* 2006; 48: 394–8.
5. Sommerville ER. Seizure aggravation by antiepileptic drugs. *Curr Treat Options Neurol* 2006; 8: 289–96.
6. Sommerville ER. Aggravation of partial seizures by antiepileptic drugs: is there evidence from clinical trials? *Neurology* 2002; 59: 79–83.
7. Specht U, Elsner H, May TW et al. Postictal serum levels of antiepileptic drugs for detection of non-compliance. *Epilepsy Behav* 2003; 4: 487–95.
8. Johannessen SI, Tomson T. Pharmacokinetic variability of newer antiepileptic drugs. When is monitoring needed? *Clin Pharmacokinet* 2006; 45: 1061–75.
9. Nakken KO. Epileptiske anfall utløst av psyko-farmaka. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2003; 123: 1542–4.
10. Parmeggiani A, Fraticelli E, Rossi PG. Exacerbation of epileptic seizures by carbamazepine: review of the literature and nine cases reported. Second European Congress of Epileptology, Proceedings, 1996. Abstrakt. *Epilepsia* 1996; 37: 128.
11. Osorio I, Reed RC, Peltzer JN. Refractory idiopathic absence status epilepticus: a probable paradoxical effect of phenytoin and carbamazepine. *Epilepsia* 2000; 41: 887–94.
12. Gelisse P, Genton P, Kuate C et al. Worsening of seizures by oxcarbazepine in juvenile idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia* 2004; 45: 282–6.
13. Vendrame M, Khurana DS, Cruz M et al. Aggravation of seizures and/or EEG features in children treated with oxcarbazepine monotherapy. *Epilepsia* 2007; 48: 2116–20.
14. Lorentz de Haas AM, Kuilman M. Ethosuximide (alpha-ethyl-alpha-methylsuccinimide) and grand mal. *Epilepsia* 1964; 5: 90–6.
15. Osorio I, Burnstine H, Remler B et al. Phenytoin induced seizures: a paradoxical effect at toxic concentrations in epileptic patients. *Epilepsia* 1989; 30: 230–4.
16. Lerman P. Seizures induced or aggravated by anti-convulsants. *Epilepsia* 1986; 27: 706–10.
17. Lortie A, Chiron C, Mumford J et al. The potential for increasing seizure frequency, relapse, and appearance of new seizure types with vigabatrin. *Neurology* 1993; 43: 24–7.
18. Trinka E, Moroder T, Naegler M et al. Clinical and EEG findings in complex partial status epilepticus with tiagabin. *Seizure* 1999; 8: 41–4.
19. Asconapé J, Dietrich A, DellaBardia J. Myoclonus associated with use of gabapentin. *Epilepsia* 2000; 41: 479–81.
20. Vossler DG. Exacerbation of seizures in Lennox-Gastaut syndrome by gabapentin. *Neurology* 1996; 46: 852–3.
21. Striano P, Coppola A, Madia F et al. Life-threatening status epilepticus following gabapentin administration in a patient with benign adult familial myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 2007; 48: 1995–8.
22. Bittencourt PR, Richens A. Anticonvulsant-induced status epilepticus in Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 1991; 22: 129–34.
23. Trinka E, Dilitz E, Unterberger I et al. Non convulsive status epilepticus after replacement of valproate with lamotrigine. *J Neurol* 2002; 249: 1417–22.
24. Guerrini R, Belmonte A, Parmeggiani L et al. Myoclonic status epilepticus following high-dosage lamotrigine therapy. *Brain Dev* 1999; 21: 420–4.
25. Guerrini R, Dravet C, Genton P et al. Lamotrigine and seizure aggravation in severe myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 1998; 39: 508–12.
26. Nakken KO, Eriksson SA, Lossius R et al. A paradoxical effect of levetiracetam may be seen in both children and adults with refractory epilepsy. *Seizure* 2003; 12: 42–6.
27. Pakalnis A, Drake ME, Denio L. Valproate-associated encephalopathy. *J Epilepsy* 1989; 2: 41–4.
28. Smith CR. Encephalopathy as an idiosyncratic reaction to carbamazepine: a case study. *Neurology* 1991; 41: 760–1.
29. Perucca E, Garratt A, Hebdige S et al. Water intoxication in epileptic patients receiving carbamazepine. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1978; 41: 713–8.
30. Asconapé J, Lancman M, Oles K. Carbamazepine-related hyponatremia: risk factors and clinical consequences. American Epilepsy Society, Proceedings, 1996. Abstrakt. *Epilepsia* 1996; 37: 152.
31. Bauer J. Seizure-inducing effects of antiepileptic drugs: a review. *Acta Neurol Scand* 1996; 94: 367–77.
32. Berkovic SF. Aggravation of generalized epilepsies. *Epilepsia* 1998; 39: 11–4.
33. Nakken KO, Solaas MH, Kjeldsen MH et al. Which seizure-precipitating factors do patients with epilepsy most frequently report? *Epilepsy Behav* 2005; 6: 85–9.
34. Liu L, Zheng T, Morris MJ et al. The mechanism of carbamazepine aggravation of absence seizures. *J Pharmacol Exp Ther* 2006; 319: 790–8.

Manuskriptet ble mottatt 30.8.2007 og godkjent 21.5.2008. Medisinsk redaktør Jens Bjørheim.