

Trick or treat?

Citation for published version (APA):

IJff, D. M. (2016). *Trick or treat? cognitive side-effects of antiepileptic treatment*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20161209di>

Document status and date:

Published: 01/01/2016

DOI:

[10.26481/dis.20161209di](https://doi.org/10.26481/dis.20161209di)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary

Summary

Chapter 1, the general introduction, provides background information on epilepsy and antiepileptic treatment. Also, the main research questions and the structure of this thesis is provided.

Chapter 2 gives an overview of the current knowledge on the cognitive effects of all commonly used antiepileptic drugs. A relatively large number of studies are available for adults but for children the evidence is sketchy. Phenobarbital has serious cognitive effects that may even impact higher-order cognitive function. Phenytoin may also have an impact on higher-order cognitive function, specifically on memory, mental speed and concentration. Valproate and carbamazepine do not seem to impair cognition to a great extent. No detrimental effect on cognitive function is described for oxcarbazepine. Among the newer antiepileptic drugs, there is clear evidence for drug-induced cognitive impairment in language function for topiramate and zonisamide. Levetiracetam and lamotrigine may have a cognitive enhancing effect, especially on attentional function. For other antiepileptic drugs, including the drugs from the newest generation, the data are inconclusive.

Chapter 3 presents the cognitive effects of lacosamide, a relatively new antiepileptic drug therapy with potential benefit as adjunctive treatment in patients with partial onset seizures. None prior studies on the cognitive effects of lacosamide were available. Thirty-three patients with localization related epilepsy between 16-74 years were assessed at baseline before starting lacosamide treatment and during follow-up when the optimal clinical dose was achieved. Although patients had a significantly faster information processing speed (which could not be explained by improved seizure control), they complained more about their cognitive function than before using this drug. This was described as the 'doing better, feeling worse' phenomenon due to an increased awareness of patients of other cognitive difficulties.

Chapter 4 presents the cognitive effects of ethosuximide which is one of the oldest antiepileptic drugs. Nonetheless, information on the cognitive effects of this antiepileptic drug was almost completely absent. Sixty-one patients aged 6-16 years treated with monotherapy ethosuximide for their absence seizures were investigated with a neuropsychological test battery. Treatment was effective in the majority of these patients; 70% were seizure free for at least 6 months. The higher-order cognitive functions (such as intelligence, memory and visual-perceptual functions) were affected by the seizures but not by the treatment. The fluid cognitive functions, such as activation, alertness, sustained auditory attention and attentional control or switching, showed mild impairments that were attributed to ethosuximide. It was concluded that

the cognitive impact on psychomotor slowing and alertness of this drug is mild, which is comparable to other antiepileptic drugs such as carbamazepine or oxcarbazepine.

For patients with drug-resistant epilepsy, nonpharmacological treatment options are available. **Chapter 5** evaluates the cognitive and behavioral impact of the ketogenic diet which is a high-fat, low-carbohydrate diet. In this randomized controlled trial, the performance of 28 patients using the ketogenic diet was compared with 22 patients from the care as usual (control) group. Follow-up assessments at four months showed lower levels of anxious and mood disturbed behavior for the ketogenic diet-group who was also rated as more productive. Cognitive test results showed an improvement of activation in the ketogenic diet-group. Overall, an activated mood and cognitive activation was observed in patients treated with the ketogenic diet which lead to the conclusion that the ketogenic diet has a positive impact on behavioral and cognitive functioning in children and adolescents with refractory epilepsy.

Chapter 6 discusses the impact of long-term treatment with antiepileptic drugs on cognitive development. Fifty patients with epilepsy, aged 6-16 years, who had been treated with monotherapy with either carbamazepine or valproate since epilepsy onset and without any switch to other medication in the past were included in this study. Both treatment groups had a mean treatment duration of approximately two years and were comparable in demographical and epilepsy related characteristics. Cognitive tests assessing 'fluid functions' such as alertness or information processing speed showed no differences between both groups. Apparently, both drugs affected these functions to the same extent. However, patients on carbamazepine had significant lower intelligence values than patients on valproate. These findings suggest that chronic use of carbamazepine may impact higher-order cognitive function and even intelligence over longer periods of time, possibly through accumulating effect of drug-induced impairments on cognitive developmental processes. This emphasizes the need to study effects of chronic use of antiepileptic drugs, especially in children.

Chapter 7 describes the subjectively perceived side-effects of antiepileptic drug treatment in patients with chronic refractory epilepsy visiting the outpatient departments of a tertiary referral center. In total, 203 patients completed the questionnaire. Mean age of the patients was 37 years (2-81). Most reported complaints were about their general health (85%), followed by cognition (77%), mood (69%) and cosmetics (42%). This study found no differences in the rate and type or severity of complaints between patients using polytherapy versus monotherapy and between patients using older versus newer medication. Patients using antiepileptic drugs with a high risk for side-effects did complain more about their mood but not about their cognition.

Chapter 8 reports the profile of patients who are at risk for developing cognitive side-effects of antiepileptic drug treatment. Fifty-three patients aged 20-69 years using antiepileptic medication were divided in a low risk group (levetiracetam or lamotrigine) and a high risk group (phenytoin or topiramate). Patients in the high risk group were slower on a central information processing task than patients in the low risk group. This drug-induced mental slowing appeared to be predicted by subjective complaints about the antiepileptic drug treatment and the duration of epilepsy. In clinical practice, patients with chronic epilepsy complaining about their treatment may be regarded as at risk for developing cognitive side-effects justifying referral for specialized neuropsychological assessment.

Chapter 9 evaluates the impact of chronic use of 'high risk' antiepileptic medication on functional status in patients with intellectual disabilities. The Barthel Index of Activities of Daily Living was used in 153 patients, aged 18-72 years, over a ten year period. This study showed that chronic treatment with 'high risk' medication did not lead to a faster decline of functional status than 'low risk' medication. Furthermore, type of epileptic seizures had no effect. Naturally, level of functional dependency decreases over time due to an increasing age and was affected by level of intellectual disability. Based on this study, it was concluded that, compared to the demographic effects of the patients, antiepileptic drug treatment had no additional negative impact on the functional status in patients with epilepsy and intellectual disabilities.

Chapter 10 and **chapter 11** describe the effects of drug-induced impairment on brain function and brain activity. For these MR-studies, 55 patients using a variety of antiepileptic drugs from three categories with different risks for cognitive side-effects, i.e. a low (levetiracetam or lamotrigine), intermediate (carbamazepine, oxcarbazepine, valproate or phenytoin), and a high (topiramate) risk, were investigated with different assessments. Cognition was assessed with the Computerized Visual Searching Task (CVST). Brain connectivity was assessed using resting state functional MRI and graph theoretical network analysis and patients underwent MR spectroscopy. These studies showed that patients with lower processing speeds had lower glutamate concentrations. Furthermore, the functional brain organization for patients in the highest risk category was altered and associated with the drug-induced mental slowing. These studies suggest that mild alterations in neurotransmitter concentration levels and functional brain network organization may have contributed to the development of cognitive side-effects.

In **chapter 12**, the general discussion, the results of all studies are discussed by answering five pertinent clinical questions. Furthermore, the discussion suggests implications for clinical practice and future research.

Samenvatting

Samenvatting

Hoofdstuk 1, de algemene inleiding, verstrekt achtergrondinformatie over epilepsie en over anti-epileptische medicatie. Ook de belangrijkste onderzoeksvragen en de opzet van dit proefschrift is weergegeven.

Hoofdstuk 2 geeft een overzicht van de huidige kennis over de cognitieve bijwerkingen van alle algemeen gebruikte anti-epileptica. Een relatief groot aantal studies zijn beschikbaar voor de interpretatie van effecten bij volwassenen maar voor kinderen zijn er veel minder studies en gegevens. Fenobarbital heeft ernstige cognitieve bijwerkingen die zelfs de hogere-orde cognitieve functies en dan met name het geheugen kunnen beïnvloeden. Fenytoïne kan eveneens hogere-orde cognitieve functies beïnvloeden, met name de mentale snelheid, concentratie en het geheugen. Valproaat en carbamazepine zijn middelen die in de regel slechts een mild effect hebben op met name de fluïde cognitieve functies (functies die sterk kunnen wisselen, zoals aandachtsfuncties). Hetzelfde geldt ook voor het medicament oxcarbazepine. Van de nieuwere anti-epileptica zien we enerzijds activerende effecten voor levetiracetam en lamotrigine, anderzijds stoornissen van een hogere-orde cognitieve functie, namelijk de taalfunctie voor topiramaat en zonisamide. Voor de andere anti-epileptica, waaronder ook medicamenten van de nieuwste generatie, zijn feitelijk geen gegevens voorhanden.

Hoofdstuk 3 beschrijft de cognitieve effecten van lacosamide, een relatief nieuw anti-epilepticum dat gebruikt wordt bij partiële epilepsie. Er waren geen eerdere studies naar de cognitieve effecten van lacosamide beschikbaar en tijdens de voor de registratie noodzakelijke gerandomiseerde klinische studies is niet op cognitie gelet. Drieëndertig patiënten met een gelokaliseerde epilepsie, tussen 16-74 jaar oud, werden onderzocht op baseline (voordat gestart werd met de lacosamide behandeling) en tijdens de follow-up (wanneer de optimale klinische dosering was bereikt). De patiënten toonden enerzijds een significant snellere centrale informatieverwerkingssnelheid (niet samenhangend met een verbeterde aanvalscntrole). Anderzijds klaagden ze meer over hun cognitief functioneren. Dit is in de literatuur eerder beschreven als het 'doing better, feeling worse' fenomeen, dat het gevolg is van een verhoogd besef van patiënten op andere cognitieve problemen.

Hoofdstuk 4 beschrijft de cognitieve effecten van ethosuximide, een van de anti-epileptica van de eerste generatie. Desalniettemin was informatie over de cognitieve bijwerkingen van dit anti-epilepticum nauwelijks aanwezig. Eenzestig patiënten in de leeftijd 6-16 jaar die behandeld werden met monotherapie ethosuximide voor hun absences werden onderzocht met een neuropsychologische testbatterij. Behandeling was effectief bij het merendeel van onze patiënten: 70% was minstens 6 maanden

aanvalsvrij. De hogere-orde cognitieve functies zoals intelligentie, geheugen en visueel-perceptuele functies werden beïnvloed door de aanvallen maar niet door de behandeling. De fluïde cognitieve functies zoals activatie, alertheid, volgehouden auditieve aandacht, aandachtscontrole en het switchen van de aandacht, toonden milde verstoringen die toegeschreven werden aan de ethosuximide. Geconcludeerd werd dat de cognitieve bijwerkingen van dit anti-epilepticum mild zijn en het daarmee gerangschikt kan worden in de klasse middelen zoals carbamazepine of oxcarbazepine.

Voor patiënten met een medicatie-resistente epilepsie zijn er non-farmacologische behandelingsopties beschikbaar. **Hoofdstuk 5** evalueert de cognitieve en gedragsmatige effecten van het ketogeen dieet, dat een vetrijk en koolhydraatarm dieet is. In deze gerandomiseerde gecontroleerde studie werd de prestatie van 28 patiënten die het ketogeen dieet gebruikten vergeleken met 22 patiënten die de gebruikelijke zorg kregen en als controlegroep dienden. Follow-up metingen na vier maanden toonden voor de ketogeen dieet-groep een betere stemming en productiever gedrag. Cognitieve test resultaten toonden een verbeterde activatie bij de ketogeen dieet-groep. Dit leidde tot de conclusie dat het ketogeen dieet een positief effect heeft op het gedragsmatige en cognitief functioneren bij kinderen en adolescenten met refractaire epilepsie.

Hoofdstuk 6 bespreekt het effect van chronische behandeling met anti-epileptica op de cognitieve ontwikkeling bij kinderen. Vijftig patiënten met epilepsie, in de leeftijd 6-16 jaar, die sinds het debuut van de epilepsie uitsluitend behandeld werden met monotherapie carbamazepine of valproaat werden in deze studie geïnccludeerd. Beide groepen hadden een gemiddelde behandelduur van bijna twee jaar en waren vergelijkbaar in demografische en epilepsie gerelateerde kenmerken. Cognitieve testen die de fluïde cognitieve functies meten zoals de alertheid en informatieverwerkings-snelheid toonden geen verschillen tussen beide groepen. Klaarblijkelijk beïnvloedden deze anti-epileptica deze functies in dezelfde mate. Patiënten die carbamazepine gebruikten, hadden echter significant lagere intelligentiewaarden dan patiënten die valproaat gebruikten. Deze bevindingen suggereren dat chronisch gebruik van carbamazepine de hogere-orde cognitieve functies kan aantasten na een langere periode. Mogelijk is er sprake van accumulerende effecten waarbij langdurige verstoringen van fluïde cognitieve processen uiteindelijk ook kunnen leiden tot afwijkingen in de cognitieve ontwikkeling. Dit benadrukt de noodzaak om de effecten van chronisch gebruik van anti-epileptica te onderzoeken, vooral bij kinderen.

Hoofdstuk 7 beschrijft de subjectieve klachten over bijwerkingen door patiënten met een chronische, refractaire epilepsie die de polikliniek van een derdelijns instelling bezochten. In totaal werden 203 patiënten geïnccludeerd. De meest gerapporteerde klachten gingen over de algemene gezondheid (85%), gevolgd door klachten over het cognitief functioneren (77%), de stemming (69%) en het uiterlijk (42%). In dit

onderzoek werden er geen verschillen gevonden in het aantal of de ernst van de klachten tussen patiënten die polytherapie en monotherapie gebruikten. Dit gold ook voor de patiënten die oudere versus nieuwere medicatie gebruikten. Patiënten die een anti-epilepticum gebruikten met een hoog risico op bijwerkingen, klaagden meer over hun stemming maar niet over hun cognitie.

In **hoofdstuk 8** wordt onderzocht of het mogelijk is het risico op het ontwikkelen van cognitieve bijwerkingen van anti-epileptica te voorspellen. Drieënvijftig patiënten, in de leeftijd 20-69 jaar die medicatie gebruikten werden in een laag risico groep (levetiracetam of lamotrigine) en een hoog risico groep (fenytoïne of topiramaat) verdeeld. Patiënten in de hoge risico groep waren trager op een centrale informatie-verwerkingstaak. Deze door medicatie veroorzaakte mentale traagheid was gecorreleerd met subjectieve klachten over de anti-epileptische behandeling en met de duur van de epilepsie. Patiënten met chronische epilepsie die klagen over hun medicatie, lopen inderdaad risico op het ontwikkelen van cognitieve bijwerkingen. Dergelijke klachten moeten serieus genomen worden en doorverwijzing voor neuropsychologisch onderzoek is dan nuttig.

Hoofdstuk 9 evalueert de invloed van het gebruik van hoog risico anti-epileptische medicijnen op de activiteiten van het dagelijks leven van patiënten met een verstandelijke beperking. De Barthel Index van 153 patiënten, in de leeftijd 18-72 jaar, werd gevolgd gedurende een periode van 10 jaar. Dit onderzoek toonde dat chronische behandeling met hoog-risico medicatie niet leidt tot een meetbare achteruitgang in het uitvoeren van algemeen dagelijkse handelingen dan laag-risico medicatie. Aanvalstype bleek eveneens geen effect te hebben. De functionele status vermindert (wat leidt tot een toename van afhankelijkheid) gedurende deze periode door algemene factoren als veroudering en de mate van verstandelijke beperking. Op basis van dit onderzoek werd geconcludeerd dat anti-epileptische medicatie geen additioneel negatief effect heeft op de algemeen dagelijkse handelingen in de groep patiënten met epilepsie en een verstandelijke beperking.

In **hoofdstuk 10** en **hoofdstuk 11** worden de onderzoekingen gerapporteerd naar neuronale achtergronden van cognitieve bijwerkingen. Voor deze MRI-studies werden 55 patiënten ingedeeld in drie categorieën op basis van hun medicatie: een groep met een laag risico op cognitieve bijwerkingen (levetiracetam of lamotrigine), een tussengroep (carbamazepine, oxcarbazepine, valproaat of fenytoïne) en een hoge risicogroep (topiramaat). Zij werden op verschillende manieren onderzocht. De snelheid van centrale informatieverwerking (mentale snelheid) als meest gevoelige functie voor de cognitieve effecten van anti-epileptica, werd vastgesteld met de FePsy gecomputeriseerde visuele zoektaak (CVST). Hersenconnectiviteit werd bepaald door het gebruik van functionele MRI tijdens rust en graaf theoretische analyse methodes en

patiënten kregen MR spectroscopie. Deze onderzoeken toonden aan dat patiënten met een lagere centrale verwerkingssnelheid, lagere glutamaat concentraties hadden. De functionele hersenorganisatie voor patiënten in de hoogste risicoklasse was veranderd en geassocieerd met de door medicatie geïnduceerde mentale vertraging. Deze studies suggereren dat milde veranderingen in neurotransmitter concentratie niveaus en functionele hersen netwerkorganisatie kunnen hebben bijgedragen aan de ontwikkeling van cognitieve bijwerkingen.

In **hoofdstuk 12**, de algemene discussie, worden de resultaten van alle studies besproken door het beantwoorden van vijf belangrijke, klinische vragen. Bovendien worden er aanbeveling gegeven voor in de klinische praktijk en voor vervolgonderzoek.