

Antiepileptika-Therapie bei Erkrankungen von Leber und Niere

W. Fröscher

Epilepsiezentrum Bodensee, Ravensburg-Weißenu

Zusammenfassung

Bei ähnlicher Wirksamkeit der alten und neuen Antiepileptika richtet sich die Auswahl der Medikamente vorwiegend nach dem Nebenwirkungs-Spektrum. Dabei stellt sich häufig die Frage der Leber- und Nierenverträglichkeit; besonders gilt dies im höheren Lebensalter, wenn Leber- und Nierenfunktion schon »physiologisch« vermindert sind. Schwerwiegende Leberschäden in größerer Häufigkeit wurden bei dem kaum noch eingesetzten Felbamate und bei der Valproinsäure beobachtet. Gabapentin und Pregabalin sind Substanzen, die in der Leber nicht metabolisiert werden und bei Leberstörungen besonders geeignet sind. Nierenschäden durch Antiepileptika sind sehr selten. Bei manifester Niereninsuffizienz muss die Dosis in Anpassung an die Kreatinin-Clearance reduziert werden. Eine geeignete Substanz bei Niereninsuffizienz ist z.B. Tiagabin, bei dem eine Dosisanpassung an die Nierenleistung nicht erforderlich ist.

Schlüsselwörter: Antiepileptika, Nebenwirkungen, Epilepsie, Lebererkrankungen, Nierenerkrankungen

Antiepileptic drug treatment and liver and renal diseases

W. Fröscher

Abstract

The new and the old antiepileptic drugs show similar efficacy. Therefore drug selection should consider above all tolerability and potential side effects of an agent. Special aspects which have to be taken into account are the hepatotoxicity and the renal toxicity of a drug. These criteria are even more important in elderly patients because they have a diminished capacity to metabolize drugs in the liver and a reduced renal excretion. Severe hepatotoxicity occurs above all with valproic acid (children) and felbamate; this is one of the reasons why felbamate is given now only exceptionally. Gabapentin and pregabalin are not metabolized in the liver; these drugs are well tolerated in the presence of hepatic diseases. Renal side effects of antiepileptic drugs are rare. Dosage adjustments will be necessary in patients with renal insufficiency, especially in case of drugs which are excreted almost exclusively by the kidneys (e.g. gabapentin). Dosage predictions based on renal insufficiency are difficult, estimates are determined from the creatinine clearance. In case of renal insufficiency tiagabine would be an example of an adequate drug; the contribution of renal excretion in the elimination of this drug is very small and it can be used at regular doses in renal failure.

Key words: antiepileptic drugs, adverse events, epilepsy, liver disease, renal disease

© Hippocampus Verlag 2005

Einleitung

Die Wirksamkeit der alten und der neuen Antiepileptika liegt in der gleichen Größenordnung [24, 39, 49]. Bei der Auswahl der Antiepileptika spielen daher das Nebenwirkungs-spektrum einer Substanz und die damit zusammenhängende Verträglichkeit bei evtl. Begleiterkrankungen eine entscheidende Rolle.

In diesem Beitrag sollen die Nebenwirkungen der Antiepileptika an Leber und Niere und die Handlungs-

richtlinien bei eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion dargestellt werden. Eine Einschränkung der Leber- und der Nierenfunktion kommt nicht nur bei manifesten Erkrankungen wie einer Hepatitis oder einer Glomerulonephritis vor, sondern ist im Alter »physiologisch«. Im höheren Lebensalter nimmt die Lebergröße um 20–30% und die Durchblutung der Leber um ca. 50% ab [7, 17]. Medikamente mit hoher hepatischer Extraktionsrate können dadurch verzögert ausgeschieden werden, und es kann zu Überdosierungser-scheinungen kommen. Wie im jüngeren Lebensalter sind

bei Lebererkrankungen Substanzen zu bevorzugen, die nicht oder wenig metabolisiert werden.

Auch das Nierengewebe und die Nierendurchblutung und damit die Nierenfunktion nehmen im Alter erheblich ab; die glomeruläre Filtration ist im Alter um 30–35 % niedriger als bei jüngeren Erwachsenen [43]. Bei Nierenschäden sind Substanzen zu bevorzugen, bei denen die renale Ausscheidung wenig bedeutsam ist und bei denen keine nephrotoxische Wirkung bekannt ist.

Leberschäden durch Antiepileptika

Bei den älteren Antiepileptika wird die Häufigkeit von Leberschäden mit 1 % angegeben [29], bei den neuen Antiepileptika liegt unseres Wissens eine solche Zahl noch nicht vor; für eine pauschale Angabe ist hier noch eine längere Beobachtungszeit erforderlich. Ein Beispiel hierfür ist die bisher kaum bekannt gewesene Möglichkeit der Erhöhung der Gamma-GT durch Levetiracetam [14]. Nach bisherigem Wissensstand handelt es sich dabei allerdings um ein äußerst seltenes Ereignis.

Pathophysiologisch sind mindestens zwei Mechanismen bei Leberschädigungen durch Medikamente beteiligt:

1. die dosisunabhängige idiosynkratische Hypersensitivität, die häufig mit Exanthem, Fieber, Eosinophilie, Ikterus und Lymphadenopathie kombiniert ist und die innerhalb von ein bis fünf Wochen auftritt. Solche Reaktionen werden bei Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin und Lamotrigin beobachtet [12].
2. Stoffwechselanomalien mit Auftreten toxischer Metaboliten. Auftreten der Lebersymptomatik nach einer Woche bis zwölf Monaten. Die Co-Medikation kann dabei eine Rolle

spielen (z. B. kann Phenobarbital den Metabolismus von Paracetamol beschleunigen und dadurch seine Toxizität erhöhen [19, 45]).

Orientierende Angaben zur Leberschädigung durch alte und neue Antiepileptika sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Am bekanntesten sind die schweren Leberschäden bei dem kaum noch eingesetzten Felbamat und bei der Valproinsäure. Bei Valproinsäure sind vor allem Kinder unter zwei Jahren betroffen, Risikofaktoren sind eine Kombinationstherapie und metabolische Alterationen [42]. Das Risiko einer toxischen Leberschädigung bei Personen über zwei Jahren wird bei Valproinsäure-Monotherapie mit 1 : 37.000 angegeben [29]. Bis zum Jahr 2004 wurden weltweit 238 Todesfälle mitgeteilt, die durch eine Valproinsäure-Hepatotoxizität verursacht waren [21]. Meist tritt die Leberschädigung schon in den ersten Behandlungswochen bis -monaten auf, ausnahmsweise erst nach bis zu zwei Jahren [19, 29, 42]. Eine ebenfalls bei Valproinsäure zu beachtende Leberstörung ist eine Fettleber. Das Risiko einer Fettleber ist größer als bei Carbamazepin; bei Carbamazepin ist das Risiko einer Fettleber größer als bei Lamotrigin [51].

Labordiagnostik zur Erfassung arzneimittelbedingter Leberschäden

Laborchemisch findet man bei den arzneimittelbedingten Lebererkrankungen unterschiedlich erhöhte Werte von GOT, GPT, Gamma-GT, Alkalischer Phosphatase, Bilirubin und auch der absoluten Eosinophilen [46]. Bei der Arzneimittel-Leberschädigung mit intrahepatischer Cholestase zeigt sich vorwiegend eine Erhöhung der Gamma-GT und der AP (Alkalische Phosphatase) und LAP (Leucin-Amino-Peptidase), während die Transaminasen normal oder nur wenig erhöht sind. Fakultativ ist das direkte Bilirubin im Serum erhöht, eine Eosinophilie ist häufig nachweisbar. Im Gegensatz dazu stehen bei der Arzneimittel-Leberschädigung mit Leberzellschädigung im Sinne einer toxischen Hepatitis oder Leberzellnekrose Aktivitätserhöhungen der Transaminasen im Vordergrund, während die Gamma-GT mäßig und die AP leicht erhöht oder normal ist [46].

Es muss hervorgehoben werden, dass eine isolierte Erhöhung der Gamma-GT bei Einnahme enzyminduzierender Antiepileptika bei bis zu 90 % der Patienten vorkommt [29] und in der Regel nicht als pathologisch zu bewerten ist. Die wahrscheinliche Ursache dieser Gamma-GT-Erhöhung ist eine vermehrte Synthese (ohne Zellschaden, [44]). Medikamentös verursachte Veränderungen der Gamma-GT bilden sich bei Absetzen der auslösenden Substanz in der Regel rasch zurück.

Als Laborsuchprogramm bei allen Antiepileptika messen wir in der Regel alle drei Monate neben Blutbild Gamma-GT und GPT. Bei der Verabreichung von Valproinsäure gilt zunächst ein engmaschigeres Programm; vor Beginn der Behandlung sollten folgende Parameter bestimmt werden: Blutbild (einschl. Thrombozyten), SGOT, SGPT, Bilirubin, Lipase und als Gerinnungsparameter Quick-Wert/INR und

Medikament	Häufigkeit	Schweregrad
Benzodiazepine	ausnahmsweise	ausnahmsweise
Carbamazepin	sehr selten	meist reversibel; akutes Leberversagen möglich
Ethosuximid	nie (?)	
Felbamat	selten	tödliches Leberversagen mit Inzidenz um 1 : 30.000
Gabapentin	selten (0,01 – < 0,1 %)	keine schweren Leberschäden bekannt
Lamotrigin	sehr selten	akutes Leberversagen möglich
Levetiracetam	nie (?/ausnahmsweise)	leicht?
Oxcarbazepin	sehr selten	leicht?
Phenytoin	selten	Lebernekrose möglich
Phenobarbital/ Primidon	selten	Lebernekrose möglich
Pregabalin	nie (?)	
Tiagabin	nie (?)	
Topiramamat	sehr (?) selten	akutes Leberversagen möglich (Kombinationstherapie)
Valproinsäure	selten	Lebernekrose möglich
Zonisamid	nie (?)/sehr selten?	sehr selten Anstieg von Leberenzymen

Tab. 1: Leberschädigung durch Antiepileptika (siehe [4, 9, 10, 14, 19, 25, 29, 35, 37 38, 42, 48, 50])

PTT. Bei retardierten Kindern (Risikogruppe) sollen Stoffwechseldefekte möglichst ausgeschlossen werden. Da in seltenen Fällen bereits nach ganz kurzer Zeit eine pathologische Leberreaktion möglich ist, sollte nach zwei bis vier Wochen eine laborchemische Kontrolle mit Bestimmung von SGOT, SGPT, Bilirubin, Lipase und Gerinnungsparametern durchgeführt werden. Wenn die Laborbefunde bei den ersten Untersuchungen normal ausfielen, kontrollieren wir Hämoglobin, Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten, Gamma-GT und GPT im Abstand von drei bis maximal sechs Monaten [13]. Wichtig ist in der Überwachung die Beachtung klinischer Unverträglichkeitssymptome wie Übelkeit, Bauchschmerzen, Sedierung (und vermehrtes Auftreten von blauen Flecken).

Antiepileptika-Behandlung bei Leberkrankungen

Das Intoxikationsrisiko bei einer Lebererkrankung hängt von der Verstoffwechslung einer Substanz ab. Alle älteren Antiepileptika werden überwiegend in der Leber metabolisiert (mit anschließender renaler Ausscheidung inaktiver Metaboliten [2]). Bei den wichtigeren neuen Antiepileptika wird Tiagabin fast vollständig in der Leber verstoffwechselt. Zonisamid und Lamotrigin werden überwiegend in der Leber metabolisiert, Oxcarbazepin etwa zu 50% [2]. Topiramamat wird zu ca. 20% in der Leber metabolisiert, Levetiracetam zu 34% [2]. Nach *Patsalos* [33] wird Levetiracetam zu einem noch viel kleineren Teil in der Leber metabolisiert, es werde in verschiedenen Geweben, vor allem im Blut, hydrolysiert. Gabapentin und Pregabalin werden beim Menschen nicht nennenswert metabolisiert [2, 28]. Bei Lebererkrankungen kommt es zu einer verlängerten Halbwertszeit der in der Leber metabolisierten Substanzen. Das bedeutet nicht, dass diese Substanzen nicht gegeben werden dürften, sondern dass bei Leberinsuffizienz eine Dosisreduktion einkalkuliert werden muss, was sich am einfachsten mit der Messung der Serumkonzentration steuern lässt. Bei schweren Lebererkrankungen könnte die Gesamtkonzentration ein falsches Bild geben, weil auch die Eiweißbindung beeinflusst werden kann [1].

Tiagabin soll bei schweren Leberfunktionsstörungen nicht gegeben werden. Bei leichten und mittleren Leberschäden soll die Tiagabin-Dosis wegen der verlangsamten Metabolisierung reduziert werden [40]. Wegen seiner Lebertoxizität soll Valproinsäure bei Patienten mit Lebererkrankungen nicht gegeben werden [29]. Bei schwerer Leberzirrhose, die mit einer Nierenfunktionsstörung einherging, war die Levetiracetam-Clearance um 57% reduziert. Bei diesen Fällen wird eine Behandlung mit der halben Dosis empfohlen [8]. Das Fehlen einer Metabolisierung von Gabapentin und Pregabalin in der Leber ist bedeutsam bei den hepatischen Porphyrien. Ca. 20% der Patienten mit einer akuten intermittierenden Porphyrie (einer hepatischen Porphyrie) sollen epileptische Anfälle haben [32]. Als Substanz ohne hepatische Metabolisierung gilt Gabapentin als besonders geeignet [16]; zu Pregabalin fehlen unseres Wissens noch ausreichende Erfahrungen. In einer französischen Liste [18] wird

geeignet	ungeeignet	unterschiedlich beurteilt
Chloralhydrat	Barbiturate	Benzodiazepine
Clomethiazol	Ethosuximid	Carbamazepin
Levetiracetam	Phenytoin	Gabapentin ²
Pregabalin?	Sultiam	Lamotrigin
Propofol (Kurzhypnotikum)	Tiagabin	Oxcarbazepin ^{1,3}
	Topiramamat	Valproinsäure

Tab. 2: Hepatische Porphyrie und Antiepileptika (¹enzyminduzierend!, ²überwiegend als geeignet beurteilt, ³noch unsicher [23])

Medikament	Häufigkeit, Art	Schweregrad
Carbamazepin	sehr selten Nierenfunktionsstörungen wie Proteinurie, Hämaturie, Oligurie sporadisch akute Nephritis	sehr selten Nierenversagen
Felbammat	selten, Nierensteine	akutes Nierenversagen bei Felbammat-Intoxikation
Gabapentin	sehr selten (0,01 ≤ 0,1%) Nierenversagen	sehr selten schwer
Lamotrigin	sehr selten Nierenversagen	sehr selten schwer
Levetiracetam	nie (?)	
Oxcarbazepin	nie (?)	
Phenobarbital	selten	ausnahmsweise (?)
Phenytoin	sehr selten	sehr selten schwer
Pregabalin	selten Oligurie, Dysurie	selten Nierenerkrankung
Sultiam	selten erhöhtes Nierensteinrisiko (?)	sehr selten akutes Nierenversagen
Tiagabin	nie (?)	
Topiramamat	ca. 1,5% (?) Nierensteinrisiko (?), metabolische Azidose	
Zonisamid	Nierensteinrisiko 0,2–2,6%	

Tab. 3: Nierenschäden durch Antiepileptika (siehe [5, 11, 12, 23, 26, 27, 28, 30,31, 34, 35 ,36, 42, 47, 48])

Gabapentin als kontraindiziert bezeichnet; der Grund wird nicht angegeben. Als besonders ungeeignet gelten generell enzyminduzierende Antiepileptika; Sie sollen durch eine vermehrte Bildung von Delta-Amino-Laevulinsäure in der Leber akute Porphyrieattacken auslösen können [29]. Eine Übersicht über die Therapieempfehlung bei hepatischer Porphyrie gibt Tabelle 2. Dabei ist zu berücksichtigen, dass in den Mitteilungen zur Porphyrie oft nicht differenziert wird, um welche Form der Porphyrie es sich handelte, und häufig nur Einzelfallberichte vorliegen.

Bei bestehender Leberschädigung sind nach den bisherigen klinischen Erfahrungen von den alten Antiepileptika Benzodiazepine und Phenobarbital in der Regel gut verträglich, von den neuen Antiepileptika Gabapentin, Levetiracetam, Oxcarbazepin [3] und Pregabalin.

Nierenschäden durch Antiepileptika

Nierenschäden durch Antiepileptika sind insgesamt äußerst selten. Tabelle 3 gibt dazu eine Übersicht.

Keine Nierenschäden scheinen folgende Substanzen zu verursachen:

- Ethosuximid
- Levetiracetam
- Oxcarbazepin
- Tiagabin
- Valproinsäure

Unter Topiramamat wurden in den Zulassungsstudien Nierensteine (überwiegend Calcium-Phosphat-Steine) bei 1,5% der Patienten unter Dosierungen von (200–) 600–1000 mg Topiramamat/Tag in der Kombinationstherapie mit 2–3 anderen Antiepileptika beobachtet. Nach Hinweisen, der entsprechenden Berücksichtigung von Risikofaktoren und dem Einsatz signifikant niedrigerer Topiramamat-Dosierungen hat sich die Inzidenz von Nierensteinen in der Spontanerfassung nach Zulassung der Inzidenz der Normalbevölkerung (ca. 0,4–0,6%) angenähert. Als prädisponiert gelten Patienten mit einer familiären Disposition, Nierensteinen in der Anamnese, Hyperkalziurie und bei Kombination mit anderen Medikamenten, die die Nierensteinbildung fördern (z. B. Acetazolamid, Zonisamid, Triamteren) und Vitamin C [50]. Ein Nierensteinrisiko besteht auch bei Zonisamid und wohl

Kreatinin-Clearance (ml/min)	Gabapentin-Tagesdosis* (Bereich in mg/Tag)
≥ 80	900 – 3.600 mg
50 – 79	600 – 1.800 mg
30 – 49	300 – 900 mg
15 – 29	150** – 600 mg
< 15	150** – 300 mg

Tab. 4: Gabapentin-Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion (*verteilt auf 3 Gaben täglich, ** 300 mg Gabapentin an jedem 2. Tag) [30]

Gruppe	Kreatinin-Clearance (ml/min)	Dosis und Einnahmehäufigkeit
Normal	> 80	500 – 1.500 mg zweimal täglich
Leicht	50 – 79	500 – 1.000 mg zweimal täglich
Mäßig	30 – 49	250 – 750 mg zweimal täglich
Schwer	< 30	250 – 500 mg zweimal täglich

Tab. 5: Levetiracetam: Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion [20]

Kreatinin-Clearance (ml/min)	Gesamttagesdosis von Pregabalin*		Dosisaufteilung
	Anfangsdosis (mg/Tag)	Höchstdosis (mg/Tag)	
≥ 60	150	600	zwei- oder dreimal täglich
≥ 30 – < 60	75	300	zwei- oder dreimal täglich
≥ 15 – < 30	25 – 50	150	als Einzeldosis oder zweimal täglich
< 15	25	75	als Einzeldosis
Zusatzdosis nach Hämodialyse (mg)			
	25	100	als Einzeldosis ⁺

Tab. 6: Anpassung der Pregabalin-Dosis in Abhängigkeit von der Nierenfunktion (*Die Gesamttagesdosis (mg/Tag) muss je nach der angegebenen Dosisaufteilung geteilt werden, um mg/Dosis zu erhalten, ⁺Zusatzdosis ist eine einzelne, ergänzende Dosis) [28]

auch bei Acetazolamid, Felbamat und Sultiam [26, 34, 35, 42].

Ergänzend ist auf die Möglichkeit der Störung der Blasenfunktion durch Antiepileptika hinzuweisen. Unter einer Valproinsäure-Therapie soll es bei Kindern gehäuft zu einer Enuresis kommen. Phenytoin soll eine Stressinkontinenz hervorrufen können. Unter Clonazepam wurde in mehreren Fällen eine Urininkontinenz beobachtet. Carbamazepin wurde für das Auftreten einer Überlaufblase verantwortlich gemacht. In einem Fall beobachteten wir (auch bei Reexposition) eine Harninkontinenz durch Ethosuximid. Auch bei dem neuen Antiepileptikum Pregabalin wird als Nebenwirkung eine Harninkontinenz angegeben [28, 29].

Antiepileptika-Behandlung bei Nierenerkrankungen

Die renale Ausscheidung ist vor allem bei der Elimination von Gabapentin, Topiramamat, Levetiracetam und Oxcarbazepin bedeutsam [2]; auch Pregabalin wird überwiegend unmetabolisiert über die Niere ausgeschieden [28]. Bei eingeschränkter Nierenfunktion muss die Dosis in Anpassung an die Kreatinin-Clearance reduziert werden.

Bei Nierenschäden sind Substanzen zu bevorzugen, bei denen die renale Ausscheidung wenig bedeutsam ist (Ausscheidung überwiegend über die Fäzes) und bei denen keine nephrotoxische Wirkung bekannt ist; solche Substanzen sind Valproinsäure und Tiagabin. Bei Tiagabin ist bei Niereninsuffizienz eine Dosisanpassung nicht erforderlich, weniger als 1–2% werden unmetabolisiert über den Urin ausgeschieden [6, 15, 40, 41].

Die Tabellen 4–6 zeigen als Beispiel die Dosierung von Gabapentin, Levetiracetam und Pregabalin bei Niereninsuffizienz [20, 30].

Literatur

1. Anderson GD, Miller JW: Benzodiazepines – Chemistry, biotransformation, and pharmacokinetics. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, Perucca E (eds.): Antiepileptic Drugs, 5th edition. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2002, 187-205
2. Asconapé JJ: Some common issues in the use of antiepileptic drugs. Seminars in Neurology 2002; 22: 27-39
3. Asconapé J and D’Souza J: No dose adjustments of oxcarbazepine required in mild or moderate hepatically impaired patients. Epilepsia 2004; 45 (Suppl 7): 305
4. Baulac M, Cramer JA, Mattson RH: Phenobarbital and other barbiturates. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, Perucca E (eds.): Antiepileptic Drugs, 5th edition. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2002, 528-40
5. Biton V: Levetiracetam – Adverse experiences. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, Perucca E (eds.): Antiepileptic Drugs, 5th edition. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2002, 442-7
6. Bourgeois BFD: Klinische Pharmakologie der im Handel befindlichen Antiepileptika. In: Fröscher W, Vassella F, Hufnagel A (Hrsg): Die Epilepsien. Schattauer, Stuttgart 2004, 546-63
7. Bramlage P, Siepmann M, Kirch W: Arzneimittelinteraktionen im Alter. DMW 2004; 129: 895-900
8. Brockmoeller J, Thomsen T, Wittstock M, Coupez R, Lochs H, Roots I: Pharmacokinetics of levetiracetam in patients with moderate to severe liver cirrhosis (Child-Pugh classes A, B and C): Characterization by dynamic liver function tests. Clin Pharmacol Ther 2005; 77: 529-41
9. Brodie MJ: Pregabalin as adjunctive therapy for partial seizures. Epilepsia 2004; 45 (Suppl 6): 19-27

10. Bureau Ch, Poirson H, Péron JM, Viniel J-P: Hépatite aiguë à la gabapentine. *Gastroenterol Clin Biol* (2003); 27: 1169-70
11. Dorn Th, Harms D, and Kraemer G: Lamotrigine increases serum creatinine. *Epilepsia* 2004; 45 (Suppl 7): 139
12. French JA, Kanner AM, Bautista J et al.: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: Treatment of new onset epilepsy. *Neurology* 2004; 62: 1252-60
13. Fröscher W: Laborwertveränderungen durch Antiepileptika. In: Fröscher W, Blankenhorn V, May TW, Neher KD, Rambeck B (Hrsg): *Pharmakotherapie der Epilepsien*. Schattauer, Stuttgart 2000, 189-217
14. Fröscher W, Raape J, Rösche J: Reversibler GGT-Anstieg bei einer Levetiracetam-Kombinationstherapie. *Akt Neurol* 2005 (im Druck)
15. Gabitril®-Fachinformation. Cephalon GmbH, Martinsried, Juli 2003
16. Gaida-Hommernick B, Rieck K, Runge U: Oxcarbazepine in focal epilepsy and hepatic porphyria – a case report. *Epilepsia* 2000; 41 (Suppl 7): 126
17. Herrlinger C, Klotz U: Drug metabolism and drug interactions in the elderly. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001; 15: 897-918
18. Jarry C, Bensouda L, Jonville-Béra AP, Autret-Leca E: Porphyrries et médicaments. *Arch Pédiatr* 2001; 9: 422-8
19. Jeavons PM: Hepatotoxicity of antiepileptic drugs. In: Parsonage M, Grant RH, Craig AG, Ward Jr AA: *Advances in Epileptology, XIVth Epilepsy Internat Symp*. Raven Press, New York 1983, 263-72
20. Keppra®-Fachinformation. UCB GmbH, Kerpen, Oktober 2004
21. Koenig StA, Buesing D, Longin E, Gerstner Th, and Teich M: Severe side effects of valproic acid: the German experience of the past 10 years. *Epilepsia* 2004; 45 (Suppl 7): 321
22. Krämer G: Oxcarbazepine. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, Perucca E (eds): *Antiepileptic Drugs, 5th edition*. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2002, 497-86
23. Krijt J and Krauss GL: Porphyrigenicity and hepatic cytochrome induction with new AEDs: Levetiracetam, Oxcarbazepine, and Zonisamide. *Epilepsia* 2004; 45 (Suppl 7): 141
24. Kwan P, Brodie MJ: Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000; 342: 314-9
25. Lee BI: Zonisamide – Adverse Effects. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, Perucca E (eds): *Antiepileptic Drugs, 5th edition*. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2002: 892-8
26. Leppik IE: Zonisamide. *Epilepsia* 1999; 40 (Suppl 5): S23-S29
27. Luminal®-Fachinformation. Desitin Arzneimittel GmbH, Hamburg, Januar 1997
28. Lyrica®-Fachinformation, Pfizer GmbH, Karlsruhe, Juli 2004
29. Neher KD, Fröscher W: Nebenwirkungen der Antiepileptika – Teil II. *Akt Neurol* 1991; 18: 198-203
30. Neurontin®-Fachinformation. Parke-Davis GmbH, Karlsruhe, August 2003
31. Ospolot®-Fachinformation. Destin Arzneimittel GmbH, Hamburg, September 2000
32. Pandey CK, Singh N, Bose N, Sahay S: Gabapentin and propofol for treatment of status epilepticus in acute intermittent porphyria. *J Postgrad Med* 2003; 49: 285
33. Patsalos PN: Clinical pharmacokinetics of levetiracetam. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43: 707-24
34. Pellock JM, Perhach JL, Sofia RD: Felbamate. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, Perucca E (eds): *Antiepileptic Drugs, 5th edition*. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2002, 301-18
35. Peters DH and Sorkin EM: Zonisamide. *Drugs* 1993; 45: 760-87
36. Schachter St C: Tiagabine – Adverse effects. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, Perucca E (eds): *Antiepileptic Drugs, 5th edition*. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2002, 711-15
37. Schentke KU und Subat S: Leberschäden durch Medikamente. *DMW* 1995; 120: 923-5
38. Schmidt D, Elger CE: *Praktische Epilepsiebehandlung*, 3. Aufl. Thieme, Stuttgart 2005
39. Schmidt D, Elger CE, Steinhoff BJ et al.: Einsatz neuer Antiepileptika bei vorher unbehandelten Jugendlichen und Erwachsenen mit Epilepsie. *Nervenheilkunde* 2004; 23: 354-62
40. Schmidt D, Gram L, Brodie M, Krämer G, Perucca E, Kälviäinen R, Elger CE: Tiagabine in the treatment of epilepsy – a clinical review with a guide for the prescribing physician. *Epilepsy Res* 2000; 41: 245-51
41. Sommerville KW, Collins StD: Tiagabine – Chemistry, biotransformation and pharmacokinetics. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, Perucca E (eds): *Antiepileptic Drugs, 5th edition*. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2002, 681-90
42. Steinhoff BJ: Nebenwirkungen der Antiepileptika. In: Fröscher W, Vassella F, Hufnagel A (Hrsg): *Die Epilepsien*. Schattauer, Stuttgart 2004, 564-602
43. Stephen LJ: Drug treatment of epilepsy in elderly people. *Drugs Aging* 2003; 20: 141-52
44. Stölzel U, Teubner A, Ernstberger J, Habeck J-O, Schuppan D: Isolierte Erhöhung der Gamma-GT: Was ist diagnostisch erforderlich? *DMW* 2004; 129: S54-S56
45. Swann AC: Major system toxicities and side effects of anticonvulsants. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (Suppl 14): 16-21
46. Teschke R: Toxische Leberschäden durch Arzneimittel. *Dtsch Ärztebl* 2001; 98: 2220-5
47. Timonil®-Fachinformation. Desitin Arzneimittel GmbH, Hamburg, Oktober 1999
48. Timox®-Fachinformation, Desitin Arzneimittel GmbH, Hamburg, Mai 2002
49. Tomson T: Drug selection for the newly diagnosed patient: when is a new generation of antiepileptic drug indicated? *J Neurol* 2004; 251: 1043-9
50. Topamax®-Fachinformation. Janssen-Cilag GmbH, Neuss, Juli 2004
51. Waldmann M, Sturm W, Naser A, Unterberger I, Trinkka E, Bauer G, Lechleitner M: Antiepileptic drugs and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): *Epilepsia* 2004; 45 (Suppl 3): 161-2

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Walter Fröscher
 Epilepsiezentrum Bodensee und
 Waldburg-Zeil-Kliniken, Neurologische Klinik Wangen
 Wilhelm-Gindele-Str. 9
 D-88276 Berg
 e-mail: w.froescher@arcor.de; wfroescher@wz-kliniken.de