

Epilepsie: methylfenidaat

1412

MPH=methylfenidaat
AED=anti-epileptica

Datum literatuursearch: 24-7-2019

CONCLUSIE

Niet bewaken. In de productinformatie van de fabrikanten van methylfenidaat wordt gewaarschuwd voor het gebruik van methylfenidaat bij patiënten met epilepsie omdat het mogelijk de convulsiedrempel kan verlagen.

Er is echter onvoldoende bewijs in de literatuur om deze bewering te onderbouwen. De meeste studies leveren ontkrachtend bewijs, waarbij geen verergering van epilepsie werd gezien (oa Auvin, Brikell). Slechts twee studies (Park, Gross-tur) laten een risico op verergering van epilepsie zien. De huidige bewaking die zich beperkt tot patiënten die niet-aanvalsvrij zijn is niet goed te onderbouwen (Brikell).

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Huidige bewaking van MPH bij CI epilepsie beperkt zich voornamelijk tot patiënten die niet-aanvalsvrij zijn:

- Bij de KNMP is bij patiënten die aanvalsvrij zijn geen actie nodig. Voor patiënten die niet-aanvalsvrij zijn is het advies om een zo laag mogelijk dosis voor te schrijven en bij verergering contact op te nemen met de voorschrijver
- Bij SHB is niet-aanvalsvrij als risicofactor opgenomen en is de afhandeling om met een lage dosering te starten en de patiënt te informeren.

De referenties in Commentaren Medicatiebewaking (CM) voor de onderbouwing van de bewaking van MPH bij CI epilepsie zijn Park, Brikell en Torres 2008 (zie onderstaande tabellen m.u.v. Torres). Brikell verwijst o.a. naar de volgende drie studies: Feldman 1989 (zie tabellen), Gross-tur 1997 (zie tabellen) en Wroblewski 1992 (niet opgenomen).

De huidige onderbouwing voor de afhandeling m.b.t. niet-aanvalsvrij komt hoofdzakelijk uit Gross-tur, waarin bij 3 van de 5 niet-aanvalsvrije patiënten de aanvalsfrequentie steeg.

Brikell (nieuwe studie, hieronder opgenomen) concludeert te weinig power te hebben om onderscheid te kunnen maken tussen patiënten met epilepsie die goed onder controle is en patiënten waarbij dit niet het geval is. Daarom is er een nieuw literatuuronderzoek gedaan.

Omdat ADHD een veelvoorkomende aandoening is bij patiënten (voornamelijk kinderen) met epilepsie is er veel onderzoek gedaan naar het gebruik van MPH door kinderen met epilepsie. De patiënten zijn in deze studies vaak hun eigen controle door het aantal epileptische aanvallen voor het gebruik van MPH te vergelijken met tijdens het gebruik van MPH. De meeste studies die met dit nieuwe literatuuronderzoek zijn gevonden, zijn retrospectief en niet random verdeeld. Een andere kanttekening is dat er in handboeken, productinformatie en richtlijnen vaak wordt gewaarschuwd voor het gebruik van MPH bij epilepsie. Dit en de niet random-verdeling kan leiden tot selectiebias, bijvoorbeeld dat er alleen aan de niet ernstige epilepsie patiënten MPH wordt gegeven. Patiënten met slecht-gecontroleerde epilepsie waren echter niet altijd een exclusie criterium. Daarnaast duren de meeste studies slechts een paar weken tot een paar maanden.

De meeste studies voldeden niet aan PICO omdat er geen verergering van epilepsie werd gezien (ontkrachtend bewijs)

Selectie voor studies die zijn opgenomen in onderstaande tabellen:

Er werden veel reviews over ADHD/methylfenidaat bij epilepsie gevonden. Deze reviews concluderen ongeveer hetzelfde. Namelijk, dat er geen bewijs is dat MPH epileptische aanvallen kan verergeren.

Deze reviews zijn niet in de tabellen opgenomen maar de relevante losse studies wel. Studies korter dan 4 maanden zijn vanwege de hoeveelheid aan studies ook niet meegenomen (op 1 RCT na).

PICO

P(atient)	Patiënten met epilepsie
I(ntervention)	Gebruik van methylfenidaat
C(omparison / Control)	Gebruik van placebo
O(utcome)	verergeren epileptische aanvallen

PUBMED

Zoekterm:

("Epilepsy"[Mesh] OR epilepsy[tiab]) AND ("Methylphenidate"[Mesh] OR methylphenidate)

Bron Bewijs Resultaten/ opmerkingen

Park J. Relationship Between Aggravation of Seizures and Methylphenidate Treatment in Subjects with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Epilepsy. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2018 Oct;28(8):537-5f46. [NIEUW]	Score:3 N=105	Resultaten - retrospectief observationeel cohort onderzoek 105 patiënten met epilepsie+ADHD+MPH 100 patiënten waren minstens 3 maanden aanvalsvrij voor het starten van MPH (gemiddeld 40 maanden). - Patiënten waren hun eigen controle - leeftijd 7-24 jaar, gemiddelde dosis MPH 0,84mg/kg/dag - Gemiddelde behandeling met MPH was 22 maanden - Bij 21 (20%) van de 34 patiënten die verergering van epileptische aanvallen ervoeren was dit gerelateerd aan behandeling met MPH. 4 van deze 21 patiënten waren aan het begin van de studie niet aanvalsvrij waren. Dit t.o.v. 1 patiënt die aan het begin van de studie ook niet aanvalsvrij was maar geen verergering van epileptische aanvallen ervoerde. Conclusie auteurs Patiënten met ongecontroleerde epilepsie en patiënten met angststoornis hebben meer risico op verergering van epileptische aanvallen
Koneski 2011 Efficacy and safety of methylphenidate in treating ADHD symptoms in children and adolescents with uncontrolled seizures: a Brazilian sample study and literature review. Epilepsy Behav. 2011 Jul;21(3):228-32. [NIEUW]	Score:3	Resultaten - Prospectief observationeel onderzoek 6 maanden 24 patiënten met epilepsie+ADHD, 6-17 jaar - inclusiecriteria waren o.a. tenminste 2 epileptische aanvallen in de 6 maanden voor start MPH en het gebruiken van AED - Patiënten waren hun eigen controle - Gemiddelde dosis MPH was 0,52mg/kg/dag 22 patiënten ervoeren geen toename van epileptische aanvallen en 2 patiënten ervoeren een significante toename (1 patiënt ging van 5 aanvallen in de 6 maanden voor MPH naar 8 aanvallen in de 6 maanden tijdens MPH, de andere patiënt ervoerde een toename van 30% na starten van MPH) Opmerkingen SHB kleine studie om met zekerheid conclusies te kunnen trekken. Neigt naar ontkrachtend bewijs

Gonzalez-Heydrich J. Adaptive phase I study of OROS methylphenidate treatment of attention deficit hyperactivity disorder with epilepsy. <i>Epilepsy Behav.</i> 2010 Jul;18(3):229-37. [NIEUW]	Score:4	Resultaten • RCT met cross-over design (pilot studie) • 33 patiënten met ADHD+epilepsie Leeftijd 6-18 jaar • Patiënten gebruikten AED en waren de afgelopen maand aanvalsvrij • 3 verschillende doseringen MPH (3 patiënten 18mg, 9 patiënten 36mg en 21 patiënten 54mg) versus placebo. • Duur 1-3 weken • 4 patiënten die MPH gebruikten ervoeren epileptische aanvallen (waarvan 1 patiënt met 2 aanvallen op 1 dag) en 3 patiënten die placebo kregen ervoeren epileptische aanvallen. 1 patiënt had zowel een aanval tijdens MPH gebruik als tijdens placebo gebruik. Conclusie auteurs Hogere dosering MPH zijn misschien geassocieerd met epileptische aanvallen, maar er waren te weinig aanvallen om dit daadwerkelijk vast te stellen. Opmerkingen SHB Vanwege het kleine aantal epileptische aanvallen is het lastig om harde uitspraken te doen over de invloed van de dosering. Neigt naar ontkrachtend bewijs. NB Wanneer een patiënt een epileptische aanval ervoerde moest de patiënt stoppen in de betreffende arm van de cross-over
Gross-tur. <i>J Pediatr</i> 1997;130:670-4.	Score:3	• 30 Kinderen (6-16 jaar) met epilepsie en ADHD • Eerste 8 weken behandeling met alleen anti-epileptica, de volgende 8 weken werd er 1 keer daags 0,3 mg/kg MPH toegevoegd. • Tussen de 2 periodes en aan het eind van de studie kregen de kinderen 2 dagen ofwel MPH of een placebo. • 25 aanvalsvrije kinderen bleven aanvalsvrij tijdens het gebruik van methylfenidaat. • Bij 3 van de 5 niet-aanvalsvrije kinderen (2 convulsies/week) steeg de aanvalsfrequentie: 2 hadden 3 convulsies/week, 1 had 7 convulsies/week. Bij 1 veranderde de aanvalsfrequentie niet, 1 was aanvalsvrij. • Methylfenidaat had geen effect op de plasmaconcentraties van de anti-epileptica.
Feldman. <i>Am J Dis Child</i> 1989;143:1081-6.	Score: 3	• 10 hyperactieve kinderen (6-10 jaar) met epilepsie • Duur 4 weken • Behandeling: 5 dagen per week 2 x daags 0,3 mg/kg MPH (co-medicatie: 1 AED). • Geen van de kinderen kreeg een epileptische aanval tijdens het gebruik van MPH. • Er werden geen veranderingen in EEG of plasmaconcentraties van anti-epileptica gevonden.

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Bron

Resultaten/ opmerkingen

Socanski D. Attention deficit/hyperactivity disorder and interictal epileptiform discharges: it is safe to use methylphenidate? Seizure. 2015 Feb;25:80-3	Resultaten • Retrospectieve review met 517 kinderen met ADHD, waarvan 39 bekend met epileptiforme afwijkingen (IED-groep). Deze groep werd gematcht met een controlegroep (n=39) zonder epileptiforme afwijkingen. • Follow-up van 2 jaar. • Aan het begin van de studie gebruikte 36 van de 39 patiënten uit de IED-groep MPH versus 37/39 van de controlegroep. • 12 patiënten uit de MPH-groep waren afgelopen 5 jaar niet aanvalsvrij, 9 daarvan waren het afgelopen jaar wel aanvalsvrij • In de IED-groep traden gedurende de hele follow-up bij 3 patiënten een epilepsie aanval op. Deze drie patiënten hadden bij de baseline niet goed te behandelen epilepsie, er is geen verschil gezien in de aanvalsfrequentie en ook niet in MPH gebruik. Opmerkingen SHB: • De controlegroep heeft geen epilepsie maar gebruikt wel MPH dus eigenlijk is het geen goede controlegroep; je kunt niet meten of MPH epilepsie verergert in de controlegroep. • In de IED-groep hadden slechts 12 patiënten daadwerkelijk epilepsie en allen gebruikten hiervoor AED
---	---

OVERIG - Ontkrachtend bewijs

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Rheims S; investigators of the Paediatric Epilepsy REsearch NEtwork (PERENE). ADHD in childhood epilepsy: Clinical determinants of severity and of the response to methylphenidate. Epilepsia. 2016 Jul;57(7):1069-77. [NIEUW]	Resultaten • 12-16 weken prospectief observationeel onderzoek; • 167 patiënten met ADHD+epilepsie (6-16 jaar) • 61 patiënten (37%) kregen MPH (meest voorkomende dosis was 20mg/dag) en 106 (63%) kregen geen specifieke farmacologische therapie voor ADHD. • 55 patiënten van de 61 hebben de studie afgerond • Bij 75% van de patiënten met MPH is een klinisch respons gezien, tov 42% in de controlegroep. • 91 patiënten aan het begin van de studie aanvals-vrij, 32 hiervan zaten in de MPH-groep en 59 in de controlegroep. In totaal kregen 6 patiënten een terugval, waarvan: 4 patiënten (12,5%) van de 32 uit de MPH-groep, versus: 2 patiënten (3,4%) van de 59 patiënten uit de controlegroep. Dit verschil is niet statistisch significant (p=0.191) • Van de patiënten ervaren er in beide groepen 1 patiënt een toename van het aantal epileptische aanvallen.
Radziuk AL. Methylphenidate improves the quality of life of children and adolescents with ADHD and difficult-to-treat epilepsies. Epilepsy Behav. 2015 May;46:215-20. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.02.019. [NIEUW]	Resultaten • Open-label niet gecontroleerde prospectieve observationele studie gedurende 6 maanden • 30 patiënten met epilepsie+ADHD, leeftijd 6-16 jaar • Inclusiecriteria: was moeilijk te behandelen epilepsie, gedefinieerd als tenminste 1 epileptische aanval in de afgelopen 3 maanden ondanks adequaat gebruik van 2 AED • Patiënten kregen gedurende 3 maanden MPH in en dosering van 0,40-0,50mg/kg/dag • Er werd een significante afname van het aantal epileptische aanvallen en ernst gevonden. • 1 patiënt viel binnen 1 maand uit vanwege een toename van het aantal epileptische aanvallen. Het is niet bekend of dit kon worden toegeschreven aan MPH.

Gucuyener K. Use of methylphenidate for attention-deficit hyperactivity disorder in patients with epilepsy or electroencephalographic abnormalities. J Child Neurol. 2003 Feb;18(2):109-12 [NIEUW]	Resultaten • Observationeel prospectief onderzoek • 12 maanden • MPH werd gebruikt door 57 patiënten met ADHD en actieve epilepsie en 62 patiënten met ADHD en EEG afwijkingen (zonder epileptische aanvallen) • Dosering MPH was 0.3–1 mg/kg/dag), kinderen met epilepsie gebruikten daarnaast AED • leeftijd 6- 16 jaar • 5 patiënten ervaarde een toename van het aantal epileptische aanvallen in de groep met actieve epilepsie • er was geen significante verandering in het gemiddelde aantal epileptische aanvallen per jaar ($p= 0.062$); voor MPH behandeling was het gemiddelde aantal epileptische aanvallen per jaar 8.2 ± 3.9 en na de behandeling was dit 8.1 ± 3.3. Conclusie auteurs MPH is veilig en effectief bij kinderen met ADHD en actieve epilepsie. Opmerkingen SHB: Patiënten met actieve epilepsie waren hun eigen controle.
Brikell I, Chen Q, Kuja-Halkola R, D'Onofrio BM, Wiggs KK, Lichtenstein P, Almqvist C, Quinn PD, Chang Z, Larsson H. Medication treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder and the risk of acute seizures in individuals with epilepsy. Epilepsia. 2019 Feb;60(2):284-293. doi: 10.1111/epi.14640. Epub 2019 Jan 25	Resultaten • Meest recente retrospectieve observationele cohort onderzoek • Leeftijd 7-16 jaar. • Geen verhoogd risico op epileptische aanvallen bij patiënten die ADHD medicatie kregen $n=995$ (73% methylfenidaat en (lis)dexamfetamine): ADHD medicatie was geassocieerd met een verlaging van epileptische aanvallen (hazard ratio [HR] 0.73, 95% confidence interval [CI] 0.57-0.94), in vergelijking met periodes zonder ADHD medicatie in dezelfde patiënten • Dit werd ook gezien in een <u>Sub-analyse in epilepsiepatiënten</u> $n=6773$ (gedefinieerd als >2 epileptische aanvallen): HR 0.62, 95% CI 0.44-0.89 • En ook in een Sub analyse in patiënten met actieve epilepsie $n=1605$ (gedefinieerd als continue gebruik AED): HR 0.63, 95% CI 0.38-1.03. • Er kon geen onderscheid gemaakt worden tussen goed gecontroleerde epilepsie en patiënten met slecht gecontroleerde epilepsie Opmerkingen auteurs Huidige richtlijnen waarschuwen voor gebruik van ADHD medicatie bij patiënten met epileptische aanvallen; dus misschien wordt het alleen aan de minder ernstige epileptische gevallen gegeven. Opmerkingen SHB Geen onderscheid gemaakt tussen de psychostimulantia methylfenidaat en (lis)dexamfetamine. Op de website van ILAE wordt ook naar dit artikel verwezen.

UpToDate ©2019. Comorbidities and complications of epilepsy in adults. By Schachter SC Last updated 6/9/2018	Small studies suggest that <u>methylphenidate</u> is safe in adults with epilepsy and may lead to short-term improvements in memory, attention, and quality of life, even in the absence of premorbid attention deficit hyperactivity disorder [72,73]. Referenties 72) Adams 2017 73) Feltz-Cornelis 2006
UpToDate ©2019. Seizures and epilepsy in children: Initial treatment and monitoring By wilfong A Last updated: 11/7/2018	Although one dose-escalation study of sustained-release <u>methylphenidate</u> in children with epilepsy found a slight increase in seizure frequency at high doses [48], other data, including several prospective studies, suggest that low to medium doses of methylphenidate are safe and effective, even in children with active seizures [49-57] Referenties: 48. Gonzalez-Heydrich 2010, 49. Koneski 2011, 50. Santos 2013, 51. Gucuyener 2003, 52. Gross-tur 1997, 53. Wroblenski 1992, 54. Fosi 2013, 55. Salpekar 2014, 56. Radziuk 2011, 57. Rheims 2016
webiste International League Against Epilepsy refereert naast brikell ook naar: Wiggs KK, Chang Z, Quinn PD, Hur K, Gibbons R, Dunn D, Brikell I, Larsson H, D'Onofrio BM. Attention-deficit/hyperactivity disorder medication and seizures. Neurology. 2018 Mar 27;90(13):e11104-e11110.	Studie met gebruik van ADHD medicatie door o.a. patiënten met een geschiedenis van epileptische aanvallen. In de studie werd een verlaging van het aantal epileptische aanvallen gezien. Er worden geen specifieke aantallen/gegevens over MPH gegeven.

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
richtlijn ADHD bij volwassenen 2015	In de bijlage wordt bij de beschrijving van het middel methylfenidaat epilepsie als contra-indicatie genoemd (evenals bij dexamfetamine)
richtlijn epilepsie op epilepsie.neurologie.nl (geraadpleegd op 23-7-2019)	methylfenidaat en een eventuele relatie met epilepsie wordt niet genoemd op epilepsie.neurologie.nl

Auvin S. Systematic review of the screening, diagnosis, and management of ADHD in children with epilepsy. Consensus paper of the Task Force on Comorbidities of the ILAE Pediatric Commission. Epilepsia. 2018 Oct;59(10):1867-1880	Resultaten • Systematische review • consensus van de International League Against Epilepsy m.b.t. screening, diagnose en behandeling van ADHD • een van de onderzoeksvragen is of MPH verergering geeft van het aantal epileptische aanvallen. • Met MPH is verergering gerapporteerd in 0 tot 18% binnen studiepopulaties. Verergering is mild en voorbijgaand, en leidt bij minder dan 5% tot stoppen van de medicatie. • Het is niet vast te stellen of de waargenomen verergering het gevolg is van baseline fluctuaties omdat veelal de studies niet placebo-gecontroleerd zijn. Conclusie auteurs • MPH wordt getolereerd en is effectief in kinderen met epilepsie (Level B bewijs) • MPH wordt getolereerd in kinderen met epilepsie (zowel gecontroleerd als refractair) Opmerkingen SHB: • Recente review (1990-2018) • Op 1 studie na worden verder alle studies ook gevonden met de bovenstaande pubmed search (zie dikgedrukte auteurs van studies die ook in dit artikel meegenomen zijn) • Ontbreken van bewijs onvoldoende reden voor bewaking • Bij belangenverstrengeling worden diverse fabrikanten genoemd waaronder Novartis, UCB pharma en Shire; fabrikanten van methylfenidaat.
--	--

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC Medikinet (methylfenidaat) 16-8-2018	Rubriek 4.4 Epileptische aanvallen Methylfenidaat moet met de benodigde voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met epilepsie. Methylfenidaat kan de convulsieve drempel verlagen bij patiënten met een voorgeschiedenis van epileptische aanvallen, bij patiënten met eerdere afwijkingen op het EEG bij afwezigheid van epileptische aanvallen, en in zeldzame gevallen bij patiënten bij wie geen convulsies voorkomen in de voorgeschiedenis en bij wie zich geen EEG-afwijkingen voordoen. Als de frequentie van de epileptische aanvallen toeneemt, of als voor het eerst epileptische aanvallen optreden, moet het gebruik van methylfenidaat worden gestaakt. Rubriek 4.8 bijwerkingen: convulsies zeer zelden (<1/10000) Rubriek 4.9 overdosering: convulsies (mogelijk gevolgd door coma)

Fabrikanten van equasym, concerta en ritalin vermelden dezelfde informatie.

RISICOFACTOREN

Risicofactoren	N.v.t.
----------------	--------

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Nee	Nee	14 november 2019