



## Sospensione dei farmaci antiepilettici: Linee Guida LICE

\*Ettore Beghi, \*Giorgia Giussani, †Salvatore Grosso, ‡Alfonso Iudice, §Angela La Neve, ¶Francesco Pisani, \*\*Luigi M. Specchio, ††Alberto Verrotti, ‡‡Giuseppe Capovilla, §§Roberto Michelucci, and ¶¶¶Gaetano Zaccara

\*Department of Neuroscience, IRCCS-Institute of Pharmacological Research “Mario Negri,” Milan, Italy; †Department of Pediatrics, Neurology-Immunology and Endocrinology Unit, University of Siena, Siena, Italy; ‡Department of Experimental and Clinical Medicine, Section of Neurology, University of Pisa, Pisa, Italy; §Clinic of Nervous System Diseases, University of Bari, Bari, Italy; ¶Department of Neurosciences, University of Messina, Messina, Italy; \*\*Clinic of Nervous System Diseases, A.O.U. OORR, University of Foggia, Foggia, Italy; ††Department of Pediatrics, University of Perugia, Perugia, Italy; ‡‡Unit of Neurology, IRCCS-Institute of Neurological Sciences of Bologna, Bellaria Hospital, Bologna, Italy; §§IRCCS-Institute of Neurological Sciences of Bologna, Bellaria Hospital, Bologna, Italy; and ¶¶¶Unit of Neurology, “San Giovanni di Dio” Hospital, Florence Health District, Florence, Italy

### Abstract

La Lega Italiana contro l'Epilessia ha formulato delle linee guida *evidence-based* allo scopo di aiutare i medici nella loro pratica clinica in merito alla decisione di sospendere o proseguire i farmaci antiepilettici (FAE) in pazienti che abbiano raggiunto un prolungato periodo di libertà da crisi. Sei neurologi dell'adulto e due neurologi dell'età infantile, divisi in quattro coppie, hanno valutato criticamente 128 lavori pubblicati e fornito raccomandazioni graduate rispondendo a 15 domande *chiave*: durata del periodo libero da crisi dopo l'inizio del trattamento, differenza nella durata del periodo libero da crisi in bambini e adulti, pattern elettroencefalografico (EEG) al momento della sospensione, eziologia dell'epilessia, tipo di crisi, età e sesso del paziente, familiarità per epilessia, antecedente personale di convulsioni febbrili, sindrome epilettica, frequenza delle crisi prima del periodo di remissione, durata della fase attiva di malattia, durata del periodo di sospensione, numero e tipo di FAE assunti al momento della sospensione, combinazione dei fattori di rischio di ricorrenza delle crisi e durata del periodo di monitoraggio del paziente dopo la sospensione del trattamento. Sulla base dei dati disponibili possono essere suggerite le seguenti raccomandazioni: (1) il trattamento antiepilettico potrebbe essere sospeso dopo un periodo minimo di 2 anni di libertà da crisi; periodi più brevi sono associati ad un rischio più elevato di recidiva; (2) nei bambini la sospensione dei FAE potrebbe essere presa in considerazione dopo un periodo inferiore ai due anni di libertà da crisi con rischio solo marginalmente superiore di ricaduta per sospensione precoce; (3) fattori quali EEG patologico (comprese le anomalie epilettiformi) al momento della sospensione del trattamento, eziologia documentata delle crisi (compresi ritardo mentale, sofferenza perinatale ed esame neurologico patologico), crisi focali, età maggiore all'esordio della malattia, aumentano il rischio di recidiva; tuttavia, i pazienti non dovrebbero essere incoraggiati a continuare il trattamento a meno che non sia presente una combinazione di due o più di questi fattori; (4) sesso femminile, familiarità per epilessia, antecedenti personali di convulsioni febbrili, durata/gravità della malattia e numero e tipo di farmaci assunti non dovrebbero influenzare la decisione di interrompere il trattamento; (5) la sindrome epilettica dovrebbe essere sempre inclusa nel processo decisionale; (6) dovrebbe essere incoraggiata una sospensione lenta (della durata di almeno 6 mesi); in ogni caso il periodo di sospensione dovrebbe essere adattato alle esigenze e alle preferenze del singolo paziente; (7) dopo sospensione del trattamento il paziente deve essere seguito per non meno di 2 anni.

Come abitudine generale, la decisione di sospendere il trattamento deve essere discussa e condivisa con ciascun paziente, tenendo conto delle implicazioni sociali e personali di una ricaduta delle crisi e anche delle complicazioni mediche dovute al trattamento cronico con FAE .

## **Introduzione**

Circa il 70 % dei pazienti con epilessia di recente insorgenza ottiene la libertà da crisi con un adeguato trattamento farmacologico (Kwan e Brodie, 2000). Per questi pazienti, la questione di se, quando e come la terapia possa essere sospesa è ancora in gran parte irrisolta. La complessità della questione deriva da un numero di aspetti che sono ancora da chiarire e/o che richiedono un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio prima di decidere se interrompere o continuare la terapia con FAE (Specchio & Beghi, 2004; Schmidt 2008, 2011; Hixson, 2010; Beghi, 2011). Tali aspetti includono: (1) la durata del periodo di remissione delle crisi prima di iniziare la sospensione dei FAE, (2) la durata del periodo di sospensione dei FAE, (3) la presenza di specifici fattori di rischio per recidiva e di specifici tipi di epilessia/ sindromi epilettiche, (4) la valutazione delle condizioni generali di vita di un dato paziente, comprendendo lo stato emotivo, il tipo di lavoro, la necessità di guida e altre attività quotidiane, e (5) possibili differenze legate all'età. Studi hanno dimostrato che in media un terzo dei pazienti presenta una ricaduta entro un periodo di 2 anni dalla sospensione dei FAE e che il tasso di recidiva delle crisi, entro lo stesso intervallo di tempo, è di circa 2-3 volte superiore rispetto a quello osservato in pazienti che continuano i FAE (Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group, 1991; Berg & Shinnar, 1994; Specchio et al., 2002; Schmidt & Leoscher, 2005). La percentuale di bambini che effettuano la sospensione dei FAE è maggiore rispetto ai pazienti adulti, cioè circa il 70 % rispetto a meno del 50 % (Camfield & Camfield, 2005) e il periodo di remissione delle crisi prima di considerare la sospensione del trattamento è più breve (1-2 vs 2-5 anni) (Camfield & Camfield, 2005; Schmidt & L € Oscher, 2005). La decisione di interrompere o continuare il trattamento farmacologico è influenzata anche dalla presenza di effetti collaterali correlati al farmaco (Specchio & Beghi , 2004). Alcuni di questi effetti, quali ridotta attenzione, deficit mnesici e depressione dell'umore, sebbene spesso per loro caratteristiche siano scarsamente evidenti clinicamente, possono causare problemi durante le attività quotidiane con conseguente compromissione della qualità della vita del paziente (Vermeulen & Aldenkamp, 1995). Inoltre, il prolungamento della terapia con FAE espone i pazienti ad altri potenziali rischi quali teratogenicità, interazioni farmacologiche e sviluppo di tossicità a lungo termine. D'altra parte, la recidiva delle crisi può essere un evento devastante nella vita emozionale e sociale dei pazienti con possibile perdita del posto di lavoro e della patente di guida. Stabilire i benefici (Beghi, 2011) e i rischi (Schmidt, 2011) della sospensione dei FAE a seguito di un lungo periodo di remissione delle crisi è un compito difficile e una sfida importante per i medici. Il presente studio ha lo scopo di valutare criticamente la letteratura più rilevante e i dati su questo tema per poter sviluppare un approccio razionale alla decisione di continuare o interrompere la terapia con FAE . Linee guida generali sono proposte sulla base delle attuali conoscenze.

## **Procedura per la ricerca della Letteratura**

La letteratura scientifica sulla sospensione della terapia dell'epilessia, nei pazienti liberi da crisi, è stata esaminata senza distinzione del periodo di remissione. I database utilizzati sono stati MEDLINE (dal 1966) e

EMBASE (dal 1974) utilizzando quali parole chiave "antiepilettici ", "farmaci antiepilettici ", "crisi, epilessia e convulsioni ", "sospensione". La ricerca della letteratura è stata limitata agli studi sull'uomo.

Per ogni articolo è stato esaminato l'abstract e poi, se l'argomento risultava essere la sospensione dei FAE in pazienti liberi da crisi, veniva considerata e valutata l'intera pubblicazione. Sono stati esclusi abstract, casi clinici, review, editoriali, duplicati di articoli (cioè, articoli comprendenti dati degli stessi casi), tranne nel caso di informazioni aggiuntive e di articoli riferiti ad una sospensione non programmata di farmaci (ad esempio, la sospensione del trattamento per scarsa compliance del paziente) (Fig. 1). Sono stati anche esclusi gli articoli scritti in lingue diverse da inglese, italiano, francese e spagnolo. La revisione della letteratura è stata completata esaminando anche articoli trovati nelle referenze degli articoli selezionati. Queste linee guida non comprendono articoli relativi alla cessazione del trattamento dopo chirurgia dell'epilessia.

### **Valutatori e variabili esaminate**

Un gruppo di otto esperti della Lega Italiana contro Epilessia (LICE), sei neurologi dell'adulto e due neurologi del bambino divisi in quattro coppie, ha esaminato 128 articoli selezionati (circa 30 a coppia). Ogni articolo è stato esaminato da entrambi i componenti di ciascuna coppia. Per ogni pubblicazione esaminata, sono state valutate le seguenti variabili : autore e anno di pubblicazione, disegno dello studio e setting, numero di pazienti, origine dei pazienti (popolazione generale, clinica specialistica, centri per l'epilessia), età dei pazienti all'esordio dell'epilessia, età corrente del paziente, sesso, eziologia, sindrome epilettica (dove indicato), familiarità per epilessia, antecedenti personali di convulsioni febbrili, presenza di ritardo mentale, tipo di crisi, numero di crisi prima del trattamento, intervallo tra la prima crisi e l'inizio del trattamento, intervallo tra inizio trattamento e remissione, intervallo tra remissione e sospensione del farmaco, durata del periodo di sospensione, durata della fase attiva della malattia (cioè, intervallo tra la prima e l'ultima crisi), pattern EEG al momento della sospensione (assenza di EEG, normale, patologico ma senza anomalie epilettiformi, patologico con anomalie epilettiformi), durata della remissione prima della sospensione del farmaco, farmaci (numero, tipo e dosi), numero di pazienti inclusi, durata del follow-up, numero totale di pazienti con recidiva dopo sospensione del trattamento e tempi di recidiva. Eventuali discordanze tra i componenti di ogni coppia sono state risolte con la discussione e il consenso. Le definizioni dei livelli di evidenza e forza delle raccomandazioni utilizzate in questa guida sono basate sullo schema adottato dalla US Agency for Health Care and Policy Research ([www.ahrq.gov/clinic/cpgsix.htm](http://www.ahrq.gov/clinic/cpgsix.htm)). Secondo tale schema, l'efficacia di ogni intervento terapeutico si misura dalla sua capacità di modificare la prognosi (cioè, la tendenza delle crisi a recidivare).

### **Livelli di evidenza**

Livello 1: Evidenza ottenuta da studi prospettici di coorte con un adeguato disegno; sono incluse anche evidenze ottenute da meta-analisi di studi clinici randomizzati e da almeno uno studio clinico randomizzato.

Livello 2: Evidenze ottenute da studi di coorte con disegno subottimale o da studi caso-controllo; sono incluse anche le evidenze ottenute da almeno uno studio controllato non-randomizzato e le evidenze ottenute da almeno un altro studio ben disegnato, quasi-sperimentale.

Livello 3: Evidenza ottenuta da altri studi osservazionali non sperimentali.  
Livello 4: Evidenza ottenuta da pareri di esperti (incluse le commissioni di esperti ed autorevoli singoli esperti). Essa indica l'assenza di studi di buona qualità.

### **Forza delle raccomandazioni**

Grado A: L'intervento (diagnostico o terapeutico) è raccomandato perché è chiaramente efficace, o sconsigliato perché inefficace o dannoso. La raccomandazione si basa sul livello di evidenza 1.

Grado B: L'intervento è probabilmente efficace, inefficace o dannoso. L'intervento può essere raccomandato per specifici sottogruppi di pazienti. La raccomandazione si basa sui livelli di evidenza 2 e 3.

Grado C: L'intervento è forse efficace, inefficace o dannoso. L'intervento merita un'ulteriore valutazione prima di essere raccomandato o scoraggiato. La raccomandazione è basata su un livello di evidenza 4.

La valutazione critica della letteratura è stata effettuata per fornire risposte a 15 domande chiave affrontate dal clinico al momento della sospensione del trattamento. La risposta ad ogni domanda è stata strutturata in termini di raccomandazioni graduate, la forza delle quali era supportata dai livelli di evidenza disponibili.

### **Domanda 1: Qual è la durata del periodo di libertà da crisi necessaria per l'avvio della sospensione del farmaco? Dovremmo considerare differenti periodi di libertà da crisi in bambini e adulti ?**

Il periodo minimo di libertà da crisi indicato dalla maggior parte degli studi è pari a 2 anni. Alcuni studi condotti in popolazioni pediatriche richiedevano un periodo libero da crisi di 1 anno e a volte anche di sei mesi. La presenza di periodi di libertà da crisi più brevi nei bambini rispetto agli adulti è stata motivata da un minor rischio di implicazioni sociali dopo recidiva. In una revisione Cochrane, che confrontava nei bambini una sospensione precoce del trattamento (meno di due anni senza crisi) rispetto ad una sospensione più tardiva (più di due anni senza crisi), il rischio relativo di recidiva per la sospensione precoce (rispetto a quella tardiva) è stato 1,32 (intervallo di confidenza al 95 % [CI] 1,02-1,70) (Sirven et al, 2001). Sulla base di questa stima, un paziente su 10 ricade dopo sospensione precoce del trattamento [livello di evidenza: 3].

### **Raccomandazioni**

Il trattamento antiepilettico potrebbe essere sospeso dopo un periodo minimo di due anni di libertà da crisi; un periodo più breve di libertà da crisi dovrebbe essere sconsigliato a causa di un più alto rischio di recidiva [Forza della raccomandazione: B].

La sospensione del trattamento potrebbe essere considerata dopo <2 anni nei bambini, a fronte di un rischio solo leggermente superiore di ricaduta per sospensione precoce [Forza della raccomandazione: B].

### **Domanda 2: Dovremmo considerare la sospensione del trattamento in pazienti con un EEG patologico al momento della sospensione ?**

Un totale di 37 studi (per lo più condotti su bambini) ha esaminato il ruolo dell'EEG come predittore di recidiva di crisi (Tabella 1). Un EEG patologico al momento della sospensione del trattamento comportava un più alto rischio di recidiva in 21 studi. I risultati sono stati confermati da un'analisi multivariata condotta in

sei studi. I FAE sono stati sospesi prospetticamente in 88 bambini liberi da crisi da Shinnar et al (1985). La presenza di punte all'EEG, onde lente, EEG persistentemente anormale o con peggioramento nel corso della malattia e interazione tra età all'esordio di malattia e rallentamento all'EEG predicevano un più alto rischio di recidiva. In uno studio prospettico in 425 bambini, Matricardi et al (1989) hanno riportato un maggiore rischio di ricaduta quando l'EEG era costantemente alterato durante il corso della malattia o era patologico al momento della sospensione. In una coorte di 200 bambini, un EEG patologico dopo sospensione (ma non alterato prima della sospensione) era un predittore indipendente di recidiva (Olmez et al 2009). Un EEG anormale al momento della sospensione del farmaco è stato l'unico predittore di recidiva in 80 bambini etiopi liberi da crisi da almeno 18 mesi (Gebremariam et al 1999). Un EEG patologico è stato riconosciuto come predittore di maggior rischio di recidiva in una coorte di 68 bambini in cui il trattamento è stato interrotto dopo 4 anni di libertà da crisi (Emerson et al, 1981). Nel follow-up prolungato di uno studio randomizzato sull'interruzione precoce o tardiva in 161 bambini liberi da crisi (Geerts et al 2005), l'esito dell'EEG è risultato significativamente correlato all'outcome delle crisi. Nell'unico studio condotto per valutare il valore prognostico dell' EEG negli adulti (Tinuper et al 1996), il 69 % dei pazienti con anomalie epilettiformi prima della riduzione recidivava rispetto al 60 % di quelli con normale pattern EEG.

La presenza di anomalie nell'EEG durante la sospensione è stata associata ad un aumento del rischio di recidiva. In una metanalisi di 25 studi pubblicati, Berg e Shinnar (1994) hanno rilevato che i pazienti con EEG patologico hanno un rischio di recidiva di 1,45 (95% CI 1,18-1,79 ). Le anomalie EEG grafiche epilettiformi sono state frequentemente associate ad un più alto rischio di ricaduta in una revisione sistematica di casi pubblicati (Specchio & Beghi, 2004). Tuttavia, i risultati sono inconsistenti per quanto riguarda la sede, il tipo e la frequenza delle anomalie registrate. Altri pattern EEG (attività di fondo o rallentamento focale) e loro modifiche sono stati a volte associati al rischio di recidiva . Questi risultati devono essere però interpretati alla luce degli studi pubblicati e alla variabilità dei metodi (definizioni utilizzate, modalità di registrazione EEG, interpretazione) [Livello di evidenza:2].

### **Raccomandazioni**

Un paziente con EEG patologico (con o senza anomalie epilettiformi) al momento della sospensione del trattamento dovrebbe essere informato del maggiore rischio di recidiva, ma non dovrebbe essere incoraggiato a proseguire il trattamento se l'EEG patologico è l'unico predittore prognostico negativo. Questa raccomandazione dovrebbe valere anche per la presenza di anomalie epilettiformi o pattern EEG specifici. In questo caso, la decisione di interrompere il trattamento deve essere considerata alla luce delle complicazioni sociali e personali di una recidiva delle crisi [Forza di raccomandazione: B].

### **Domanda 3: Dovremmo considerare la sospensione del trattamento in pazienti con documentata eziologia dell' epilessia (compresi ritardo mentale e sofferenza perinatale)?**

Il ruolo dell'eziologia è stato valutato in 28 studi (20 condotti in popolazioni pediatriche) e trovato significativo in 10 (Tabella 1). La significatività è stata confermata mediante analisi multivariata in tre studi. In uno studio prospettico di 216 bambini, l'eziologia sintomatica remota (ritardo nello sviluppo globale/ritardo mentale, deficit motori e/o alterazioni alla neuroimaging ) era un fattore predittivo indipendente di recidiva (Ramos-Lizana et al 2010). In uno studio randomizzato di sospensione del trattamento precoce *versus* tardiva in 161

bambini liberi da crisi, le eziologie criptogenica e sintomatica remota comportavano un rischio di recidiva raddoppiato (Peters et al 1998). L'eziologia è rimasta un predittore significativo di ricorrenza nel follow-up a lungo termine di questi pazienti (Geerts et al 2005). Nello studio prospettico di Shinnar et al (1994), l'eziologia comportava un rischio quasi doppio di recidiva. Nella meta-analisi di Berg e Shinnar (1994), i pazienti con crisi epilettiche sintomatiche remote erano più facilmente a rischio di recidiva rispetto ai pazienti con crisi epilettiche idiopatiche (rischio relativo 1,55 , 95% CI 1,21-1,98). Il ritardo mentale, valutato in 15 studi, si associava a un rischio più elevato di recidiva in 10 studi (analisi multivariata, 3). Il ritardo mentale era uno dei fattori predittivi indipendenti di ricaduta nello studio di Matricardi et al (1989). Ritardo mentale, handicap motorio, o entrambi, comportavano un più alto rischio di recidiva in 148 bambini in un modello che escludeva la lunga durata di epilessia, fattore questo identificato come la variabile più fortemente associata a recidiva (Holowach Thurston et al, 1982). In uno studio randomizzato in doppio cieco di Lossius et al (2008), la normalità dell'esame neurologico prediceva la libertà dalle crisi per oltre 1 anno dopo la sospensione del farmaco [Livello di evidenza: 2].

### **Raccomandazioni**

Un paziente con documentata eziologia delle crisi epilettiche dovrebbe essere informato del maggiore rischio di recidiva ma non dovrebbe essere incoraggiato a proseguire il trattamento, se questo è l'unico predittore prognosticamente negativo. Questa raccomandazione dovrebbe applicarsi in presenza di ritardo mentale e/o esame neurologico patologico o alterazioni di neuroimaging. In questo caso, come in presenza di EEG patologico, la decisione di sospendere il trattamento deve essere considerata alla luce delle implicazioni sociali e personali di una ricaduta. Tuttavia, ad un paziente con pattern EEG patologico e documentata eziologia delle sue crisi epilettiche dovrebbe essere sconsigliata la sospensione del trattamento antiepilettico [Forza di raccomandazione: B].

### **Domanda 4: Dovremmo considerare la sospensione del trattamento in pazienti con crisi parziali ?**

Il ruolo prognostico del tipo di crisi è stato valutato in 38 studi (21 condotti su soggetti in età pediatrica, 10 in adulti, 7 in popolazioni miste) (Tabella 1). Le crisi epilettiche parziali comportavano un più alto rischio di recidiva in 14 studi, dato questo confermato da analisi multivariata in 7. In 148 bambini seguiti fino a 23 anni le crisi Jacksoniane sono risultate associate ad un maggiore rischio di recidiva (Holowach Thurston et al 1982) quando veniva esclusa la durata della malattia (indicata dagli autori come il predittore più significativo di recidiva). Al contrario, nello studio di Pestre et al (1987), le crisi epilettiche generalizzate (eventualmente associate ad anomalie EEG) negli adolescenti comportavano un maggiore rischio di ricaduta. Crisi parziali complesse e crisi febbrili atipiche sono risultate predittori indipendenti di recidiva nello studio di Shinnar et al (1985). Dooley et al (1996), in 97 bambini liberi da crisi per 1 anno, hanno segnalato che le crisi parziali (insieme al sesso femminile, all'età di esordio superiore a 120 mesi e alle alterazioni neurologiche) erano predittori indipendenti di recidiva. Nello studio randomizzato di Peters et al (1998), l'epilessia parziale era il più importante fattore predittivo di recidiva. Il tipo di crisi è rimasto un predittore prognostico indipendente anche nel follow-up a lungo termine di questo studio (Geerts et al, 2005). Il tipo di crisi era predittivo dell'outcome dopo sospensione del trattamento anche nello studio di Matricardi et al (1989). In questa

popolazione, la presenza di spasmi infantili comportava un elevato rischio di ricaduta (29 %); seguivano le crisi di assenza (17%) e le crisi parziali o miocloniche (15 %). Crisi generalizzate tonico-cloniche, con o senza crisi miocloniche o di assenza si accompagnavano ad un aumento del rischio di recidiva in una coorte di 59 bambini e adolescenti con epilessia generalizzata idiopatica (Pavlovic et al, 2011). I risultati contrastanti sui tipi di crisi epilettiche possono essere spiegati dalla diversità dei pattern sindromici [Livello di evidenza: 3].

### **Raccomandazioni**

La presenza di crisi parziali non dovrebbe essere considerata di per sé una ragione di prosecuzione del trattamento in un paziente libero da crisi e che non abbia altri predittori rilevanti di recidiva (EEG anomalo ed eziologia documentata). Il tipo di crisi deve essere valutato insieme ad altre variabili per decidere se interrompere o meno il trattamento [Forza della raccomandazione: B].

### **Domanda 5: L'età di esordio dell'epilessia dovrebbe essere un fattore che influenza la decisione di sospendere o proseguire il trattamento?**

L'età di insorgenza delle crisi epilettiche è stata valutata in 41 studi ed è risultata influenzare il rischio di recidiva in 18 (Tabella 1). Tuttavia, solo in 6 studi tali risultati sono stati confermati mediante analisi multivariata. In uno studio di Shinnar et al (1985) la maggiore età all'esordio comportava un rischio superiore di recidiva. Tuttavia, questo risultato aveva significato solo quando si associava a EEG con anomalie lente. Lo stesso autore segnalava che un'età di esordio superiore a 12 anni si confermava come predittore indipendente di ricaduta in una coorte di 264 bambini liberi da crisi (Shinnar et al, 1994). Un'età d'esordio superiore a 4 anni era predittiva di un più alto tasso di ricaduta in 191 bambini liberi da crisi da almeno 2 anni seguiti da Mastropaolo et al (1992). L'insorgenza di crisi in età  $\geq 6$  anni comportava una percentuale di recidiva più alta in 82 bambini liberi da crisi con epilessia focale criptogenetica (Ohta et al, 2004). In una coorte di 97 bambini liberi da crisi convulsive per 12 mesi, l'età di esordio delle crisi superiore ai 10 anni è stata associata ad un più alto rischio di recidiva delle stesse (Dooley et al, 1996). Questo risultato è stato confermato da uno studio condotto in 136 pazienti adulti (Galimberti et al, 1993) in cui un'età superiore a 12 anni all'esordio della malattia è risultata indicatore prognostico negativo. In una revisione sistematica, Berg e Shinnar (1994) hanno rilevato che un esordio dell'epilessia in età adolescenziale comportava un più alto rischio di recidiva (rischio relativo 1.79, 95% CI 1.46 -2.19 ) rispetto all'epilessia ad esordio infantile; il valore corrispondente per epilessia ad esordio in età adulta era 1.34 (95 % CI 1,00-1,81). Questi dati suggeriscono che sindromi epilettiche che si verificano nella tarda infanzia e nell'adolescenza possono porre il paziente ad un più alto rischio di recidiva quando il trattamento viene sospeso, anche dopo lungo periodo di libertà da crisi. [Livello di evidenza: 3].

### **Raccomandazioni**

L'età di esordio delle crisi epilettiche deve essere presa in considerazione, insieme ad altri fattori, al momento di decidere se interrompere o meno il trattamento. Una maggiore età di insorgenza delle crisi non dovrebbe pregiudicare la decisione di sospendere il trattamento, in assenza di altri predittori prognostici negativi [Forza della raccomandazione: B].

### **Domanda 6: Il sesso influisce?**

Dei 27 studi che hanno valutato il ruolo del sesso, quattro hanno indicato il sesso femminile a più alto rischio di recidiva (Tabella 1). Nell'unico studio con aggiustamento per altre covariate, il tasso generale di recidiva è stato del 48 % nelle donne e del 28 % nei maschi (Dooley et al, 1996) [Livello di evidenza: 3].

#### **Raccomandazioni**

Sebbene il sesso femminile comporti in qualche caso un rischio più elevato di recidiva rispetto al sesso maschile, il ruolo del sesso non dovrebbe influenzare la decisione di interrompere o proseguire il trattamento se non sussistono altri fattori associati (ad esempio, sindrome epilettica) [Forza della raccomandazione: C].

### **Domanda 7: Dovremmo evitare la sospensione del trattamento in pazienti con una storia familiare di epilessia?**

La storia familiare di epilessia è stata studiata in 33 studi (prevalentemente in casistiche pediatriche) ed è risultata associata ad un aumento del rischio di recidiva in soli 5 (Tabella 1). L'aggiustamento per altri fattori confondenti è stato fatto solo da Shinnar et al (1994), con il riscontro che una storia familiare di convulsioni comportava un rischio di recidiva di tre volte superiore [Livello di evidenza: 3].

#### **Raccomandazioni**

Una storia familiare di epilessia non dovrebbe essere una controindicazione alla sospensione del trattamento quando tutte le altre variabili siano state adeguatamente ponderate [Forza della raccomandazione: B].

### **Domanda 8: Dovremmo evitare la sospensione del trattamento in pazienti con storia di crisi febbrili?**

Diciotto studi hanno affrontato questo problema e solo sei hanno rilevato che una storia personale di convulsioni febbrili influenzava significativamente il rischio di ricaduta dopo sospensione del trattamento (Tabella 1). L'analisi multivariata ha confermato il ruolo prognostico di antecedenti convulsioni febbrili in un solo studio (Ramos - Lizana et al, 2010). In questo studio convulsioni febbrili precedenti comportavano un rischio di ricaduta di due volte superiore in 216 bambini liberi da crisi [Livello di evidenza: 3].

#### **Raccomandazioni**

La storia personale di convulsioni febbrili di per sé non dovrebbe essere una controindicazione alla sospensione del trattamento [Forza della raccomandazione: B].

### **Domanda 9: Dovremmo evitare la sospensione del trattamento in pazienti con alcune sindromi epilettiche?**

Il tipo di epilessia è stato studiato in 23 studi (di cui due terzi riguardanti bambini) ed è risultato influenzarne il decorso in 12 (analisi multivariata, 2) (Tabella 1). Sindromi epilettiche specifiche come l'epilessia mioclonica

giovanile (associata ad un aumentato rischio di recidiva) e l'epilessia benigna con punte centrottemporali (associata ad un ridotto rischio di recidiva) sono risultati predittori significativi nello studio di Shinnar et al (1994). Nel trial randomizzato sulla sospensione precoce *versus* tardiva (Peters et al, 1998), il rischio di recidiva nell'epilessia parziale era aumentato rispetto all'epilessia generalizzata ma risultava decrescente nelle epilessie focali rispettivamente sintomatiche e criptogeniche. Il tipo di epilessia è stato confermato come predittore indipendente nel follow-up a lungo termine dello studio (Geerts et al, 2005). Uno studio di popolazione che ha indagato la prognosi a lungo termine di sindromi epilettiche in 148 pazienti con esordio infantile dell'epilessia ha rilevato una remissione a 5 anni nel 59% dei pazienti con epilessia parziale sintomatica e nel 13% dei pazienti con epilessie generalizzate sintomatiche/criptogeniche (Sillanpaa & Schmidt, 2006). Questi dati sono coerenti con altri studi (Camfield & Camfield, 2007; Geerts et al, 2010) [Livello di Evidenza: 3].

### **Raccomandazioni**

Il tipo di sindrome epilettica dovrebbe essere sempre incluso nel processo decisionale al momento della sospensione del trattamento. A questo proposito, dovrebbe essere sospeso il trattamento nell'epilessia benigna con punte centrottemporali e nella maggior parte delle epilessie idiopatiche generalizzate. Al contrario, la prosecuzione del trattamento anche in pazienti liberi da crisi potrebbe essere un'opzione per le epilessie generalizzate criptogeniche o sintomatiche, per l'epilessia mioclonica giovanile e per le epilessie parziali sintomatiche. Tuttavia, in questi ultimi casi, il paziente deve essere informato della possibilità che le crisi potrebbero non ricorrere e la sospensione del trattamento non dovrebbe essere negata, quando richiesta [Intensità della raccomandazione: B].

### **Domanda 10: Dovremmo considerare la sospensione del trattamento solo in pazienti con bassa frequenza delle crisi prima della remissione e/o più breve durata della fase attiva di malattia e/o controllo delle crisi meno difficoltoso?**

La durata di epilessia in fase attiva è stata studiata in 27 studi (Tabella 1). Una durata prolungata di malattia è risultata un fattore predittivo di recidiva in 11 studi. Solo il report di Holowach Thurston et al (1982) in una casistica pediatrica ha individuato la lunga durata di una epilessia attiva prima della remissione quale predittore di recidiva, dopo aggiustamento per altri fattori. In un altro studio (Emerson et al, 1981), il numero di crisi tonico-cloniche generalizzate prima del controllo era un fattore predittivo indipendente di recidiva. Un più lungo intervallo di tempo prima dell'inizio del trattamento, una durata prolungata della fase attiva della malattia, una maggiore frequenza delle crisi sono tutti i marcatori di severità di epilessia e questo può spiegare il più alto rischio di recidiva dopo la sospensione del farmaco. Tuttavia, la grande variabilità delle definizioni usate impedisce di trarre qualsiasi conclusione dai dati disponibili [Livello di evidenza: 4].

### **Raccomandazioni**

La durata prolungata della malattia attiva prima e durante il trattamento e l'elevata frequenza di crisi non dovrebbe essere una controindicazione alla sospensione del trattamento [Forza della raccomandazione: C].

### **Domanda 11: Qual è la durata più adeguata del periodo di sospensione della terapia ?**

La durata del periodo di sospensione è stata studiata in 10 studi, condotti quasi esclusivamente in bambini (Tabella 1 ). I periodi variavano tra 1 mese a più di 4 anni. I risultati significativi a favore di periodi più lunghi sono stati ottenuti in quattro studi, uno dei quali, dopo aggiustamento per altri fattori. In tale studio (Mastropaolo et al, 1992), l'improvvisa sospensione della terapia è risultata associata ad un più alto rischio di recidiva. In una Revisione Cochrane di studi clinici randomizzati che confrontano la sospensione lenta rispetto alla rapida (Ranganathan & Ramaratnam, 2006) vi era solo uno studio (di qualità subottimale) che coinvolgeva 149 bambini. Nel gruppo assegnato a sospensione rapida il periodo era di 6 settimane e nel gruppo a sospensione lenta di 9 mesi. Non c'erano differenze nel numero di pazienti liberi da crisi alla fine di 1, 2, 3, 4 e 5 anni di follow-up [Livello di evidenza: 4].

### **Raccomandazioni**

Una lenta sospensione di farmaci antiepilettici dovrebbe essere incoraggiata e la durata del periodo di interruzione deve essere adattata alle esigenze e preferenze del paziente [Forza della raccomandazione: C].

### **Domanda 12: Un paziente in terapia con due o più farmaci è a maggior rischio di recidiva rispetto ad un paziente in monoterapia?**

Ventitre studi hanno esaminato il numero di farmaci al momento dell'interruzione (Tabella 1 ). In otto studi l'assunzione di due o più farmaci comportava un più alto rischio di recidiva rispetto alla monoterapia (analisi multivariata, 2). In uno studio che ha coinvolto 266 bambini che interrompevano il trattamento dopo due o più anni di libertà da crisi (Vurucu et al, 2010), il numero totale dei FAE assunti era l'unico fattore di rischio per ricorrenza di crisi (odds ratio 30,02 , IC 95% 7,42-121-44 ). Il MRC Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group (1993) ha individuato vari fattori che aumentano il rischio di recidiva. Tra questi, (vedi domanda 14), vi era l'assunzione di più di un farmaco antiepilettico [Livello di evidenza: 4].

### **Raccomandazioni**

Il paziente deve essere avvertito che l'assunzione di due o più FAE può essere associata al momento della sospensione del trattamento ad un aumentato rischio di recidiva. Tuttavia, la sospensione dei farmaci antiepilettici potrebbe essere considerata anche in pazienti in politerapia, in particolare quando non concomita alcun altro fattore prognostico negativo [Forza della raccomandazione: C].

### **Domanda 13: Ha importanza il tipo di farmaco assunto al momento della sospensione?**

Ci sono solo poche segnalazioni (con risultati inconsistenti) che valutano il contributo dei singoli farmaci sul rischio di recidiva dopo interruzione del trattamento (Specchio & Beghi, 2004). Tra i 1.113 bambini e adulti inclusi nel trial randomizzato che ha confrontato la sospensione lenta *versus* la prosecuzione del trattamento antiepilettico, l'83 % dei pazienti stava assumendo monoterapia con carbamazepina, fenobarbital/ primidone , fenitoina o valproato a basse dosi con livelli plasmatici sotto il range di riferimento (Chadwick, 1999). Solo nei pazienti trattati con carbamazepina la sospensione del trattamento non si è accompagnata ad un maggior rischio di ricorrenza. Il dato è tuttavia meritevole di controllo [Livello di evidenza: 4].

### **Raccomandazioni**

La decisione di interrompere o sospendere il trattamento in un paziente libero da crisi non è influenzata dal tipo di farmaco da sospendere [Intensità della raccomandazione: C].

### **Domanda 14: Quale Combinazione di fattori di rischio supporta la decisione di sospendere il trattamento?**

Diversi studi, che hanno utilizzato modelli di analisi multivariata, hanno identificato combinazioni di fattori di rischio che influenzano il rischio di ricaduta. Sono stati sviluppati anche degli indici prognostici, uno dei quali, sulla base del modello proporzionale di Cox, ha utilizzato i dati del MRC Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group (1993). I fattori inclusi erano l'età  $\geq$  a 16 anni, l'assunzione di più di un FAE, la ricorrenza di crisi dopo l'inizio del trattamento, una storia di crisi tonico-cloniche generalizzate, una storia di crisi miocloniche e l'aver avuto un EEG patologico. In uno studio di popolazione che includeva 504 bambini seguiti per una media di 7 anni (Camfield et al, 1993), le variabili che predicavano la remissione a 12 mesi dopo l'inizio del trattamento includevano età  $<$  12 anni, intelligenza normale, precedenti crisi neonatali e meno di 21 crisi prima del trattamento. La valutazione prognostica è stata migliorata includendo il numero di crisi tra i 6 e i 12 mesi di trattamento. Le differenze nelle variabili incluse in questi modelli e la metodologia generale degli studi ne impediscono confronti e valutazioni [Livello di evidenza: 4].

### **Raccomandazioni**

A un paziente con età di insorgenza uguale o superiore a 12 anni e con crisi dopo l'inizio del trattamento dovrebbe essere suggerito di non sospendere il trattamento [Forza della raccomandazione: C].

### **Domanda 15: Quanto tempo i pazienti dovrebbero essere monitorati dopo la sospensione del trattamento ?**

Gli studi che hanno valutato il rischio di recidiva dopo la sospensione dei farmaci hanno periodi di follow-up variabili da pochi mesi a  $>$  20 anni. Le percentuali di ricaduta sono risultate più alte nei primi 6 mesi dopo la sospensione del trattamento con successiva diminuzione. Come indicato da Specchio e Beghi (2004), la probabilità cumulativa tempo-dipendente di rimanere liberi da crisi a 1, 2 e 3 o più anni era, rispettivamente, 39-95%, 35-91% e 34-89%. Questi ampi intervalli possono essere spiegati dalle differenze delle popolazioni e dei disegni degli studi. Negli studi con follow-up più lungo è stata rilevata un'ulteriore diminuzione non significativa della probabilità di rimanere liberi da crisi. Nella meta-analisi di Berg e Shinnar (1994), la probabilità cumulativa di recidiva a 1 anno dalla sospensione della terapia era del 25% (95% CI 21-30%) e a 2 anni del 29% (95% CI 24-34%) [Livello di evidenza: 2].

### **Raccomandazioni**

Un paziente libero da crisi che interrompa il trattamento dovrebbe essere seguito per almeno due anni [Forza della Raccomandazione: B].

## Discussione

Con la valutazione critica dei dati pubblicati sono stati affrontati come indicatori del rischio di recidiva di crisi dopo sospensione del trattamento antiepilettico i seguenti punti: lunghezza del periodo di libertà da crisi dopo l'inizio del trattamento, differenza in termini di durata del periodo di libertà da crisi nei bambini e negli adulti, pattern EEG al momento della sospensione, eziologia dell'epilessia (compresi ritardo mentale e sofferenza perinatale), tipi di crisi, età e sesso del paziente, familiarità per epilessia, antecedenti personali di convulsioni febbrili, sindromi epilettiche, frequenza delle crisi prima del periodo di remissione, durata di epilessia attiva, durata del periodo di sospensione, numero e tipo di FAE in atto al momento della sospensione, combinazioni dei fattori di rischio di recidiva, e durata del monitoraggio del paziente dopo l'interruzione del trattamento.

Sono stati assegnati: livello di evidenza 2 al pattern EEG al momento della sospensione, all'eziologia dell'epilessia e alla durata del periodo di follow-up dopo la sospensione del farmaco; livello di evidenza 3 a durata del periodo libero da crisi dopo l'inizio del trattamento, differente durata dei periodi liberi da crisi in bambini e in adulti, età e sesso del paziente, familiarità per epilessia, storia personale di convulsioni febbrili, crisi di tipo parziale e sindromi epilettiche; livello di evidenza 4 a frequenza delle crisi prima dell'inizio del periodo di remissione, prolungamento di epilessia attiva, difficoltà di controllo delle crisi, appropriatezza del periodo di sospensione, numero di farmaci assunti rispetto a monoterapia, farmaci antiepilettici in corso al momento della sospensione e combinazione di fattori di rischio.

Una raccomandazione di grado B è stata formulata sulla base di pattern EEG al momento della sospensione, eziologia della epilessia, durata del monitoraggio dopo la sospensione del farmaco, durata del periodo libero da crisi dopo l'inizio del trattamento, differenza nei periodi liberi da crisi in bambini e adulti, età del paziente, sesso, storia familiare di epilessia, storia personale di convulsioni febbrili, tipo di crisi parziale, sindromi epilettiche e durata del monitoraggio del paziente dopo la sospensione della terapia.

Una raccomandazione di grado C è stata formulata per frequenza delle crisi prima di raggiungere la remissione, prolungamento dell'epilessia attiva, difficoltà di controllo delle crisi, numero e tipo di FAE in corso al momento della sospensione, combinazioni di fattori di rischio e durata del periodo di sospensione. Sulla base dei suddetti livelli di evidenza e della forza delle raccomandazioni, possono essere suggerite le seguenti indicazioni quando si considera la sospensione del trattamento antiepilettico in pazienti liberi da crisi:

1. Un EEG patologico (anomalie epilettiformi o specifici pattern EEG) al momento della sospensione del trattamento è associato ad un aumentato rischio di recidiva, la cui rilevanza è però limitata se l'EEG patologico è l'unico predittore prognostico negativo. La decisione di sospendere il trattamento deve essere considerata alla luce degli altri predittori di recidiva concomitanti e delle complicazioni personali e sociali di una recidiva delle crisi.
2. Una documentata eziologia di crisi, compresa la presenza di ritardo mentale e/o esame neurologico patologico o alterazioni all'imaging, è essa pure associata ad un aumento del rischio di recidiva; tuttavia, come nel caso di un EEG patologico, il rischio è di rilevanza limitata se l'eziologia è l'unico predittore prognostico negativo. La decisione di interrompere il trattamento dovrebbe essere considerata anche alla luce delle complicazioni sociali e personali di una recidiva. Tuttavia, un

pattern EEG anormale associato ad una eziologia documentata di crisi suggerisce cautela nell'interruzione del trattamento.

3. Un paziente libero da crisi che abbia sospeso il trattamento dovrebbe essere monitorato per almeno due anni.
4. Un periodo minimo di 2 anni di libertà da crisi dovrebbe precedere la sospensione del farmaco.
5. Il periodo di libertà da crisi nei bambini può essere più breve di quello degli adulti e dipende dalla sindrome epilettica. Ciò è particolarmente vero per le sindromi con prognosi favorevole, come l'epilessia rolandica e le epilessie benigne dell'infanzia (Capovilla & Vigeveno, 2001; Hughes, 2010). In questi casi, il trattamento potrebbe essere sospeso dopo un periodo massimo di 1 anno.
6. La presenza di crisi parziali non dovrebbe essere considerata per sé un fattore di rischio per ricaduta in assenza di altri importanti predittori di crisi (EEG anormale e/o eziologia documentata). Il tipo di crisi dovrebbe essere valutato insieme ad altre variabili quando deve essere presa la decisione di interrompere il trattamento.
7. L'età di insorgenza di crisi deve essere considerata insieme con altri fattori nel contesto della sindrome epilettica. Una maggiore età di insorgenza di crisi non rappresenta un rischio di recidiva se gli altri fattori prognostici negativi non sono presenti.
8. Pazienti di sesso femminile possono avere un rischio più elevato di recidiva rispetto ai maschi, ma il sesso non dovrebbe influenzare la decisione di sospendere o continuare il trattamento a meno che non siano associati altri fattori (ad esempio, sindrome epilettica).
9. Una storia familiare di epilessia e una storia personale di convulsioni febbrili non controindicano l'interruzione del trattamento quando tutti gli altri predittori di crisi sono stati esclusi.
10. La sindrome epilettica deve essere sempre inclusa nel processo decisionale al momento della sospensione del trattamento. Il trattamento può essere interrotto nell'epilessia benigna con punte centro-temporali e nella maggior parte delle epilessie generalizzate idiopatiche, ma, al contrario, anche in pazienti liberi da crisi la prosecuzione del trattamento potrebbe essere un'opzione nel caso di epilessie criptogeniche o sintomatiche generalizzate, nell'epilessia mioclonica giovanile e nelle epilessie parziali sintomatiche. Tuttavia, anche quando si suggerisce la prosecuzione del trattamento, il paziente dovrebbe essere informato della possibilità che le crisi potrebbero non verificarsi e la sospensione della terapia non dovrebbe essere negata quando richiesta.
11. La durata prolungata della malattia attiva prima e durante il trattamento e l'elevata frequenza di crisi di per sé non controindicano l'interruzione del trattamento.
12. Una lenta sospensione dei FAE dovrebbe essere incoraggiata e la durata del periodo di sospensione dovrebbe essere adeguata alle esigenze e alle preferenze del paziente.
13. Il trattamento con due o più farmaci al momento della sospensione può essere associato ad un aumentato rischio di ricaduta. Tuttavia il paziente non deve essere dissuaso dal sospendere la terapia in assenza di altri indicatori prognostici negativi concomitanti.
14. La decisione di interrompere il trattamento in un paziente libero da crisi non è basata sul tipo di farmaco da sospendere.

15. Un paziente cui è stato sospeso il trattamento, perché libero da crisi, dovrebbe essere seguito per almeno di due anni.

### **Prospettive future**

Dovrebbe essere programmato un ampio studio multicentrico in pazienti di nuova diagnosi seguiti fino a 2 o più anni di remissione delle crisi. Questo tipo di studio sarebbe di particolare importanza in età pediatrica per le sindromi epilettiche limitate nel tempo. Predittori prognostici di ricaduta (selezionati tra quelli discussi nella presente linea guida) dovrebbero essere identificati utilizzando le definizioni standard. Dovrebbero essere indagati tutti i fattori la cui rilevanza prognostica sia stata confermata (o esclusa) in studi supportati da livelli di evidenza 3 o 4. Questi includono durata del periodo libero da crisi, tipo di crisi, età di insorgenza delle crisi epilettiche, sesso, storia familiare di epilessia e /o storia personale di convulsioni febbrili, sindrome epilettica, durata della malattia attiva, frequenza delle crisi prima della remissione, modalità di riduzione della dose giornaliera e numero e tipo di FAE. Il campione dovrebbe essere di dimensioni sufficienti per consentire la stratificazione dei pazienti a seconda dell'età alla sospensione del trattamento (bambini vs adulti) e per valutare le combinazioni di predittori prognostici. Uno studio di coorte internazionale con un periodo di follow-up di 2-5 anni dovrebbe facilmente soddisfare tali requisiti e nello stesso tempo favorire la validità esterna (cioè, la generalizzabilità) dei risultati.

### **Bibliografia**

#### **Beghi E. (2011)**

AED discontinuation may not be dangerous in seizurefree patients.  
J Neural Transm 118:187–191.

#### **Berg AT, Shinnar S. (1994)**

Relapse following discontinuation of antiepileptic drugs: a meta-analysis.  
Neurology 44:601–608.

#### **Camfield P, Camfield C. (2005)**

The frequency of intractable seizures after stopping AEDs in liberi da crisi children with epilepsy.  
Neurology 22:973–975.

#### **Camfield P, Camfield C. (2007)**

Long-term prognosis for symptomatic (secondarily) generalized epilepsies: a population-based study.  
Epilepsia 48:1128–1132.

#### **Camfield C, Camfield P, Gordon K, Smith B, Dooley J. (1993)**

Outcome of childhood epilepsy; a population-based study with a simple predictive scoring system for those treated with medication.  
J Pediatr 122:861–868.

#### **Capovilla G, Vigeveno F. (2001)**

Benign idiopathic partial epilepsies in infancy.  
J Child Neurol 16:874–881.

#### **Chadwick D. (1999)**

Does withdrawal of different antiepileptic drugs have different effects on seizure recurrence? Further results from the MRC Antiepileptic Drug Withdrawal Study.  
Brain 122:441–448.

#### **Dooley J, Gordon K, Camfield P, Camfield C, Smith E. (1996)**

Discontinuation of anticonvulsant therapy in children free of seizures for 1 year: a prospective study. *Neurology* 46:969–974.

**Emerson R, D'Souza BJ, Vining EP, Holden KR, Mellits ED, Freeman JM. (1981)**

Stopping medication in children with epilepsy. Predictors of outcome. *N Engl J Med* 304:1125–1129.

**Galimberti CA, Manni R, Parietti L, Marchioni E, Tartara A. (1993)**

Drug withdrawal in patients with epilepsy: prognostic value of the EEG. *Seizure* 2:213–220.

**Gebremariam A, Mengesha W, Enqusilassie F. (1999)**

Discontinuing anti-epileptic medication(s) in epileptic children: 18 versus 24 months. *Ann Trop Paediatr* 19:93–99.

**Geerts AT, Niermeijer JMF, Peters ACB, Arts WFM, Brouwer OF, Stroink H, Peeters EAJ, van Donselaar CA. (2005)**

Four-year outcome after early withdrawal of antiepileptic drugs in childhood epilepsy. *Neurology* 64:2136–2138.

**Geerts A, Arts WF, Stroink H, Peeters E, Brouwer O, Peters B, Laan L, van Donselaar C. (2010)**

Course and outcome of childhood epilepsy: a 15-year follow-up of the Dutch Study of Epilepsy in Childhood. *Epilepsia* 51:1189–1197.

**Hixson JD. (2010)**

Stopping antiepileptic drugs: when and why? *Curr Treat Options Neurol* 12:434–442.

**Holowach Thurston J, Thurston DL, Hixon BB, Kelle AJ. (1982)**

Prognosis in childhood epilepsy. Additional follow-up of 148 children 15 to 23 years after withdrawal of anticonvulsant therapy. *N Engl J Med* 306:831–836.

**Hughes JR. (2010)**

Benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes (BECTS): to treat or not to treat, that is the question. *Epilepsy Behav* 19:197–203.

**Kwan P, Brodie MJ. (2000)**

Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 342:314–319.

**Lossius MI, Hessen E, Mowinckel P, Stavem K, Erikssen J, Gulbrandsen P, Gjerstad L. (2008)**

Consequences of antiepileptic drug withdrawal: a randomized, double-blind study (Akershus Study). *Epilepsia* 49:455–463.

**Mastropaolo C, Tondi M, Carboni F, Manca S, Zoroddu F. (1992)**

Prognosis after therapy discontinuation in children with epilepsy. *Eur Neurol* 32:141–145.

**Matricardi M, Brinciotti M, Benedetti P. (1989)**

Outcome after discontinuation of antiepileptic drug therapy in children with epilepsy. *Epilepsia* 30:582–589.

**Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group. (1991)**

Randomised study of antiepileptic drug withdrawal in patients in remission. *Lancet* 337:1175–1180.

**MRC Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group. (1993)**

Prognostic index for recurrence of seizures after remission of epilepsy. *BMJ* 306:1374–1378.

**Ohta H, Ohtsuka Y, Tsuda T, Oka E. (2004)**

Prognosis after withdrawal of antiepileptic drugs in childhood-onset cryptogenic localization related epilepsies.  
Brain Dev 26:19–25.

**Olmez A, Arslan U, Turanli G, Aysun S. (2009)**

Risk of recurrence after drug withdrawal in childhood epilepsy.  
Seizure 18:251–256.

**Pavlovic M, Jovic N, Pekmezovic T. (2011)**

Antiepileptic drugs withdrawal in patients with idiopathic generalized epilepsy.  
Seizure 20:520–525.

**Pestre M, Loiseau P, Dartigues JF, Larrieu E, Cohadon S. (1987)**

Arret du traitement dans les crises epileptiques de l'adolescence.  
Rev Neurol 143:40–46.

**Peters ACB, Brouwer OF, Geerts AT, Arts WFM, Stroink H, van Donselaar CA. (1998)** Randomized prospective study of early discontinuation of antiepileptic drugs in children with epilepsy.  
Neurology 50:724–730.

**Ramos-Lizana J, Aguirre-Rodriguez J, Aguilera-Lopez P, Cassinello-Garcia E. (2010)**

Recurrence risk after withdrawal of antiepileptic drugs in children with epilepsy: a prospective study.  
Eur J Paediatr Neurol 14:116–124.

**Ranganathan LN, Ramaratnam S. (2006)**

Rapid versus slow withdrawal of antiepileptic drugs.  
Cochrane Database Syst Rev CD005003.

**Schmidt D. (2008)**

Antiepileptic drug withdrawal in liberi da crisi patients.  
Lancet 372:610–611.

**Schmidt D. (2011)**

AED discontinuation may be dangerous for seizure free patients.  
J Neural Transm 118:183–186.

**Schmidt D, Loscher W. (2005)**

Uncontrolled epilepsy following discontinuation of antiepileptic drugs in liberi da crisi patients: a review of current clinical experience.  
Acta Neurol Scand 111:291–300.

**Shinnar S, Vining EPG, Mellits ED, D'Souza BJ, Holden K, Baumgardner RA, Freeman JM. (1985)**

Discontinuing antiepileptic medication in children with epilepsy after two years without seizures.  
N Engl J Med 313:976–980.

**Shinnar S, Berg AT, Mosh\_e SL, Kang H, O'Dell C, Alemany M, Goldensohn ES, Hauser WA. (1994)**

Discontinuing antiepileptic drugs in children with epilepsy: a prospective study.  
Ann Neurol 35:534–545.

**Sillanpaa M, Schmidt D. (2006)**

Prognosis of seizure recurrence after stopping antiepileptic drugs in liberi da crisi patients. A long-term population-based study of childhood-onset epilepsy.  
Epilepsy Behav 8:713–719.

**Sirven JI, Sperling M, Wingerchuk DM. (2001)**

Early versus late antiepileptic drug withdrawal for people with epilepsy in remission.  
Cochrane Database Syst Rev 3:CD001902.

**Specchio LM, Beghi E. (2004)**

Should antiepileptic drugs be withdrawn in liberi da crisi patients?  
CNS Drugs 18:201–212.

**Specchio LM, Tramacere L, La Neve A, Beghi E. (2002)**

Discontinuing antiepileptic drugs in patients who are seizure free on monotherapy.  
J Neurol Neurosurg Psychiatry 72:22–25.

**Tinuper P, Avoni P, Riva R, Provini F, Lugaesi E, Baruzzi A. (1996)**

The prognostic value of the electroencephalogram in antiepileptic drug withdrawal in partial epilepsies.  
Neurology 47:76–78.

**Vermeulen J, Aldenkamp AP. (1995)**

Cognitive side-effects of chronic antiepileptic drug treatment: a review of 25 years of research.  
Epilepsy Res 22:65–95.

**Vurucu S, Saldir M, Unay B, Akin R. (2010)**

Determination of risk factors associated with seizure relapse after antiepileptic drug withdrawal. Cent Eur J  
Med 5:251–256.