

# ASPETTI CONTROVERSI NELLA TERAPIA ANTIEPILETTICA: QUANDO FINIRE IL TRATTAMENTO



**Dott.ssa Daniela Audenino**



Ospedale di rilievo nazionale e di alta specializzazione

# EPILESSIA “RISOLTA”

Si considera risolta l'epilessia nei soggetti che hanno avuto una sindrome epilettica età-dipendente ma che al momento attuale hanno superato questo limite di età

Nei soggetti che sono rimasti liberi da crisi negli ultimi 10 anni in assenza di farmaci antiepilettici per almeno gli ultimi 5 anni.

Il concetto di "risolto" non è necessariamente sinonimo di quello convenzionale di “remissione” o “guarigione”.

Task Force ILAE 2014

**REMISSIONE:** quiescenza di una malattia

**GUARIGIONE:** rischio di future crisi non superiore a quello della popolazione non affetta, ma dopo una storia di epilessia questo rischio così basso non viene mai raggiunto.

**RISOLUZIONE:** La risoluzione dell'epilessia implica che la persona non è più affetta da epilessia sebbene non ne garantisca una possibile recidiva

Il 70% dei pazienti in terapia MEDICA ottiene libertà da crisi  
MA COME, QUANDO e SE.....sospendere terapia

### **DECISIONE COMPLESSA**

- la durata del periodo di remissione delle crisi prima di iniziare la sospensione degli antiepilettici
- la durata del periodo di Sospensione
- la presenza di specifici fattori di rischio per recidiva e di specifici tipi di epilessia/ sindromi epilettiche
- 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

Kwan e Brodie, N Eng J Med 2000  
Fischer, Epilepsia 2014

- **PRO**

- Effetti “cognitivi”
- Teratogenicità
- Tossicità a lungo termine
- Interazioni farmacologiche
- Costo

- **CONTRO**

- rischio recidiva crisi con implicazioni sociale/ guida /lavoro
- Potenziali rischi di farmacoresistenza?
- Rischi di stato di male? Morte improvvisa ?

# Sospensione e rischio ricorrenza crisi

- Medical Research Council AED withdrawal Group (Lancet 1991): 1013 pazienti liberi da crisi da almeno due anni randomizzati in due gruppi prosecuzione AED/sospensione AED lenta in 6 mesi
- A due anni il tasso di ricorrenza: 22% vs 41%
- La differenza nel rischio di ricorrenza è max entro i primi 9 mesi poi NO differenze dopo 2 anni

# Rischio ricorrenza crisi

**Table 1.** Recurrence rates after antiepileptic drug withdrawal

Populations	Recurrence rates	Year
Medically treated patients		
adults + children 25 studies, <i>n</i> = 5354	25% at 1 y (95% CI 21–30) 29% at 2 y (95% CI 24–34) Range 12–67%	1994
adults + children 9 studies, <i>n</i> = 1813	45% Range 23–66%	2004
children only 19 studies, <i>n</i> = 2758	30% Range 12–52%	
adults + children 13 studies, <i>n</i> = 2336	34% (95% CI 27–43) Range 12–66%	2005
Surgically treated patients		
adults + children 9 studies, <i>n</i> = 974	31% Range 12–53%	2012

CI, confidence interval. Average recurrence rates (with 95% CIs, when provided) from published meta-analyses or systematic reviews on sei antiepileptic drug reduction in medically or surgically treated cohorts (references and year of publication given). In most reviews, cohorts the adults, both adults and children, or children only, were not analyzed separately.

**Rischio individuale di ricorrenza di crisi dopo sospensione AED è in generale 2 volte superiore a chi rimane in terapia nei primi due anni dopo la sospensione**

**Rischio maggiore nei primi sei mesi**

## ITALIAN LEAGUE (LICE) 2013

### **Withdrawal of antiepileptic drugs: Guidelines of the Italian League Against Epilepsy**

**\*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**

**Revisione di 128 articoli**

**In base a livelli di evidenza ottenuta dagli studi**

**Raccomandazioni**

# Qual è la durata del periodo di libertà da crisi necessaria per l'avvio della sospensione del farmaco?

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]

Camfield suggerisce almeno 4 anni  
La maggior parte degli studi hanno indicato 2-5 anni di libertà da crisi prima di sospendere AED

**Table 2.** Clinical predictors of seizure outcome following antiepileptic drug withdrawal

Outcome predictors after AED withdrawal	Ref.
Medically treated patients	
Risk factors for seizure recurrence after withdrawal 16 years or older more than one AED seizures after starting AED treatment history of generalized tonic-clonic seizures	[28]
history of myoclonic seizures abnormal EEG in prior year	
Factors related to favorable postwithdrawal outcome seizure freedom >2 years control easily achieved on a low dose of one drug no previous unsuccessful attempts at withdrawal normal neurological exam and EEG primary generalized epilepsy except JME 'benign' syndromes	Risk factors for relapse after withdrawal in children [22,30–32] older age at onset remote symptomatic cause specific syndromes (e.g., juvenile myoclonic epilepsy) family history of seizures history of (atypical) febrile seizures history of neonatal seizures multiple seizure types mental retardation abnormal neuroimaging polytherapy EEG abnormalities

# Fattori di rischio

**Table 1: Factors associated with a higher risk of seizure relapse**

**Risk factors**

Symptomatic etiology

Presence of mental retardation or IQ < 70

Presence of neurological deficits

Structural abnormality on MRI

Adult age at epilepsy onset

Abnormal EEG (prior to or during AED withdrawal)

Focal epilepsy

Multiple seizure types

Neonatal or complex febrile seizures

Higher number of seizures before remission

History of seizures while on AED therapy

Longer epilepsy duration

Shorter period of remission

AED - Antiepileptic drugs, IQ - Intelligence quotient, MRI - Magnetic resonance imaging, EEG - Electroencephalogram

# Eziologia

- 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

- 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]**  
**Ritardo mentale e/o esame neurologico patologico e/o RM alterata rafforzano indicazione**

# Fattori di rischio

**Table 1: Factors associated with a higher risk of seizure relapse**

**Risk factors**

Symptomatic etiology

Presence of mental retardation or IQ < 70

Presence of neurological deficits

Structural abnormality on MRI

Adult age at epilepsy onset

Abnormal EEG (prior to or during AED withdrawal)

Focal epilepsy

Multiple seizure types

Neonatal or complex febrile seizures

Higher number of seizures before remission

History of seizures while on AED therapy

Longer epilepsy duration

Shorter period of remission

AED - Antiepileptic drugs, IQ - Intelligence quotient, MRI - Magnetic resonance imaging, EEG - Electroencephalogram



# ETA' di ESORDIO

Una maggiore età di insorgenza delle crisi (crisi in tarda infanzia-adolescenza) non dovrebbe pregiudicare la decisione di sospendere il trattamento in assenza di altri predittori prognostici negativi

[Forza della raccomandazione: B]

Studi di analisi multivariata  
Shinnar 1994, Galiberti 1996; Dooley 1996; Otha 2004

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]

# Fattori di rischio

**Table 1: Factors associated with a higher risk of seizure relapse**

**Risk factors**

Symptomatic etiology

Presence of mental retardation or IQ < 70

Presence of neurological deficits

Structural abnormality on MRI

Adult age at epilepsy onset

Abnormal EEG (prior to or during AED withdrawal)

Focal epilepsy

Multiple seizure types

Neonatal or complex febrile seizures

Higher number of seizures before remission

History of seizures while on AED therapy

Longer epilepsy duration

Shorter period of remission

AED - Antiepileptic drugs, IQ - Intelligence quotient, MRI - Magnetic resonance imaging, EEG - Electroencephalogram

# SINDROME EPILETTICA

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

# MODALITA' di SOSPENSIONE

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]



**Cochrane  
Library**

Cochrane Database of Systematic Reviews

## Early versus late antiepileptic drug withdrawal for people with epilepsy in remission (Review)

Strozzi I, Nolan SJ, Sperling MR, Wingerchuk DM, Sirven J

< 3 mesi  
> 3 mesi ( 6-9 mesi)

Neurol Sci (2016) 37:579–583  
DOI 10.1007/s10072-016-2483-3



ORIGINAL ARTICLE

## Rapid versus slow withdrawal of antiepileptic monotherapy in 2-year seizure-free adult patients with epilepsy (RASLOW) study: a pragmatic multicentre, prospective, randomized, controlled study

Sara Gasparini<sup>1</sup> · Edoardo Ferlazzo<sup>1</sup> · Giorgia Giussani<sup>2</sup> · Domenico Italiano<sup>3</sup> · Vittoria Cianci<sup>1</sup> · Chiara Sueri<sup>1</sup> · Edoardo Spina<sup>3</sup> · Ettore Beghi<sup>2</sup> · Umberto Aguglia<sup>1</sup>

# Il tipo di farmaco influisce sulla sospensione?

- La decisione di interrompere o sospendere il trattamento in un paziente libero da crisi non è influenzata dal tipo di farmaco da sospendere [GRADO C]
- ma...nuovi antiepilettici minor rischio di effetti collaterali immediati ed a lungo termine

# Rischi della sospensione

- Stato di male epilettico?
- Mortalità in relazione a stato di male epilettico ed a morte improvvisa ?
- Dati limitati.....

il rischio in base ai dati di letteratura sembra TRASCURABILE

MRC trial Lancet 2001  
Camfield, Lancet 2002  
Callnbach, Pediatric 2002

# Approccio individuale!!!!

## Individualised prediction model of seizure recurrence and long-term outcomes after withdrawal of antiepileptic drugs in seizure-free patients: a systematic review and individual participant data meta-analysis

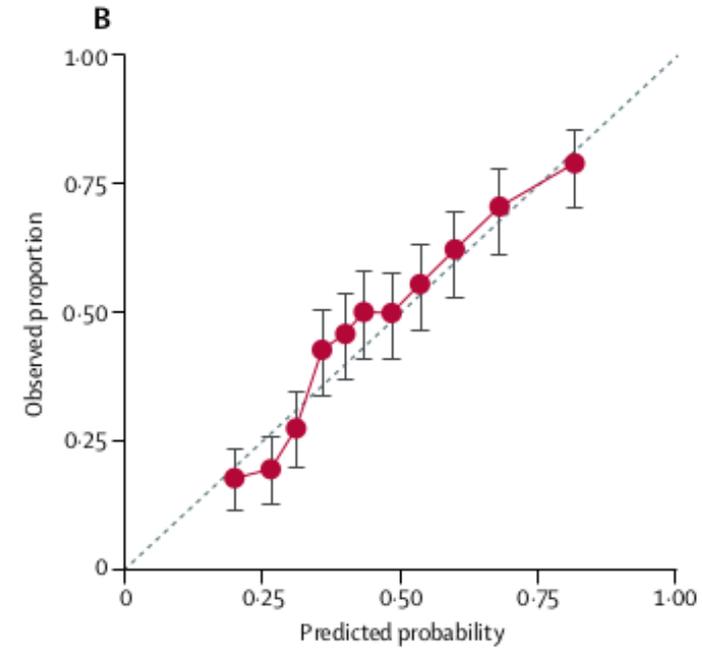
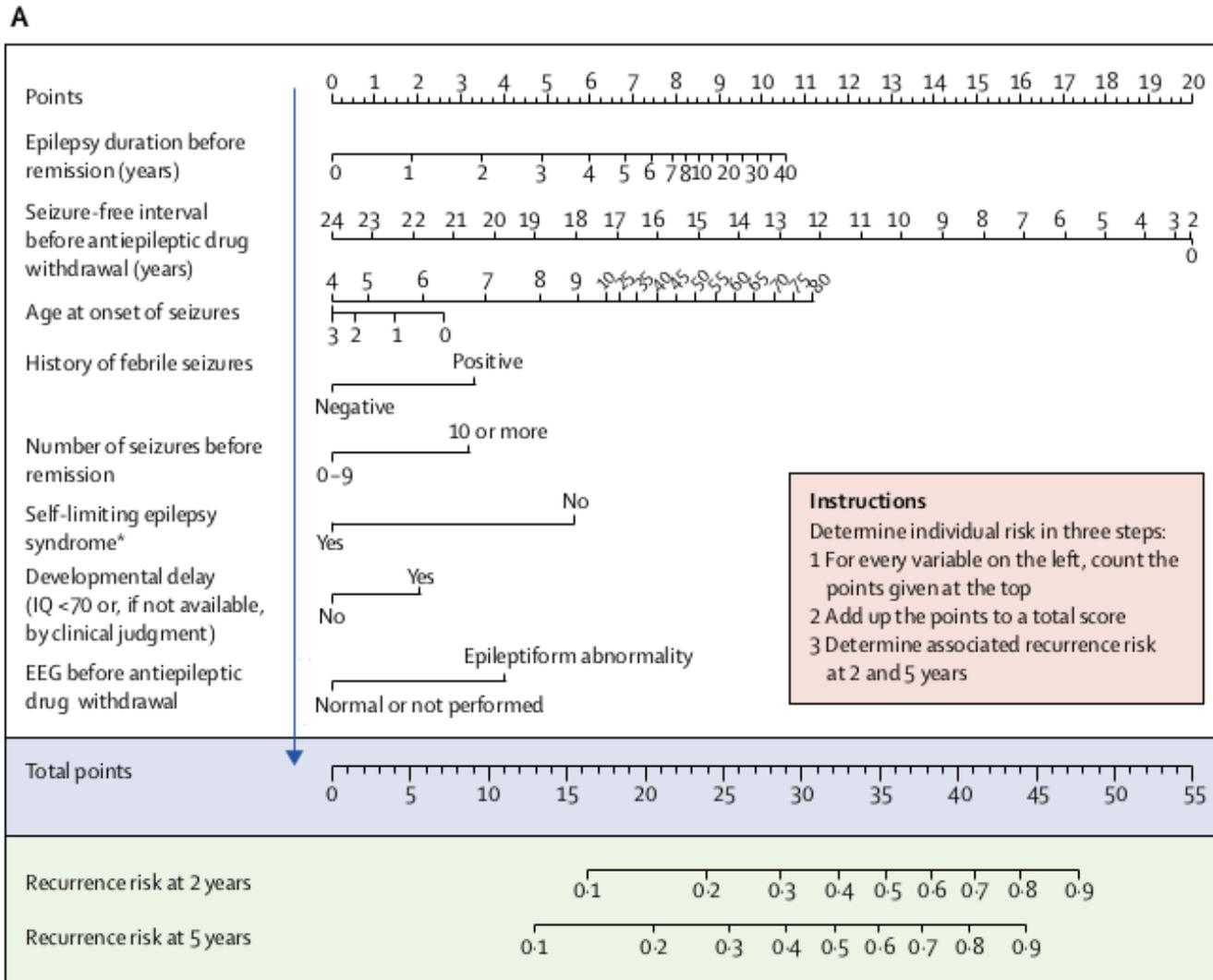


*Herm J Lamberink, Willem M Otte, Ada T Geerts, Milen Pavlovic, Julio Ramos-Lizana, Anthony G Marson, Jan Overweg, Letícia Sauma, Luigi M Specchio, Michael Tennison, Tania M O Cardoso, Shlomo Shinnar, Dieter Schmidt, Karin Geleijns, Kees P J Braun*

### Summary

**Background** People with epilepsy who became seizure-free while taking antiepileptic drugs might consider *Lancet Neurol* 2017; 16: 523-31

# Calcolo del rischio individuale di ricorrenza di crisi dopo sospensione AED



# Chirurgia dell'epilessia

Dopo chirurgia dell'epilessia libertà da crisi nel 50-80% dei pazienti a seconda di età, eziologia, tipo di intervento e lato interessato da intervento.

Si raccomanda di utilizzare antiepilettici per almeno 1-2 anni dopo libertà da crisi ottenuta con la chirurgia

Meglio mantenere una duoterapia rispetto a monoterapia

Zeng 2012

Pazienti con epilessia secondaria a sclerosi mesiale del lobo temporale: il 50% può sospendere i farmaci senza rischi di recidiva

Pazienti con focus epilettogeno extratemporale: solo il 25-27% può sospendere AED

# Fattori di rischio predittivi di alto tasso di ricorrenza dopo sospensione AED post chirurgia epilessia

## Surgically treated patients

Risk factors for seizure recurrence after withdrawal

older than 30 years

earlier withdrawal

persistent auras

recurrence before withdrawal attempt

normal MRI

longer duration of epilepsy

postoperative EEG abnormalities

presence of gliosis or dysplasia

Risk factors for seizure recurrence after AED reduction in children

early start and completion of withdrawal

incomplete resection

previous surgery

multifocal MRI lesions

postoperative EEG abnormalities

Main risk factors for poor eventual seizure outcome after AED reduction

incomplete resection

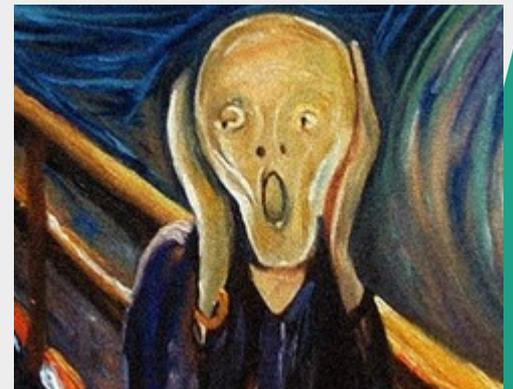
previous surgery

more AEDs at time of surgery

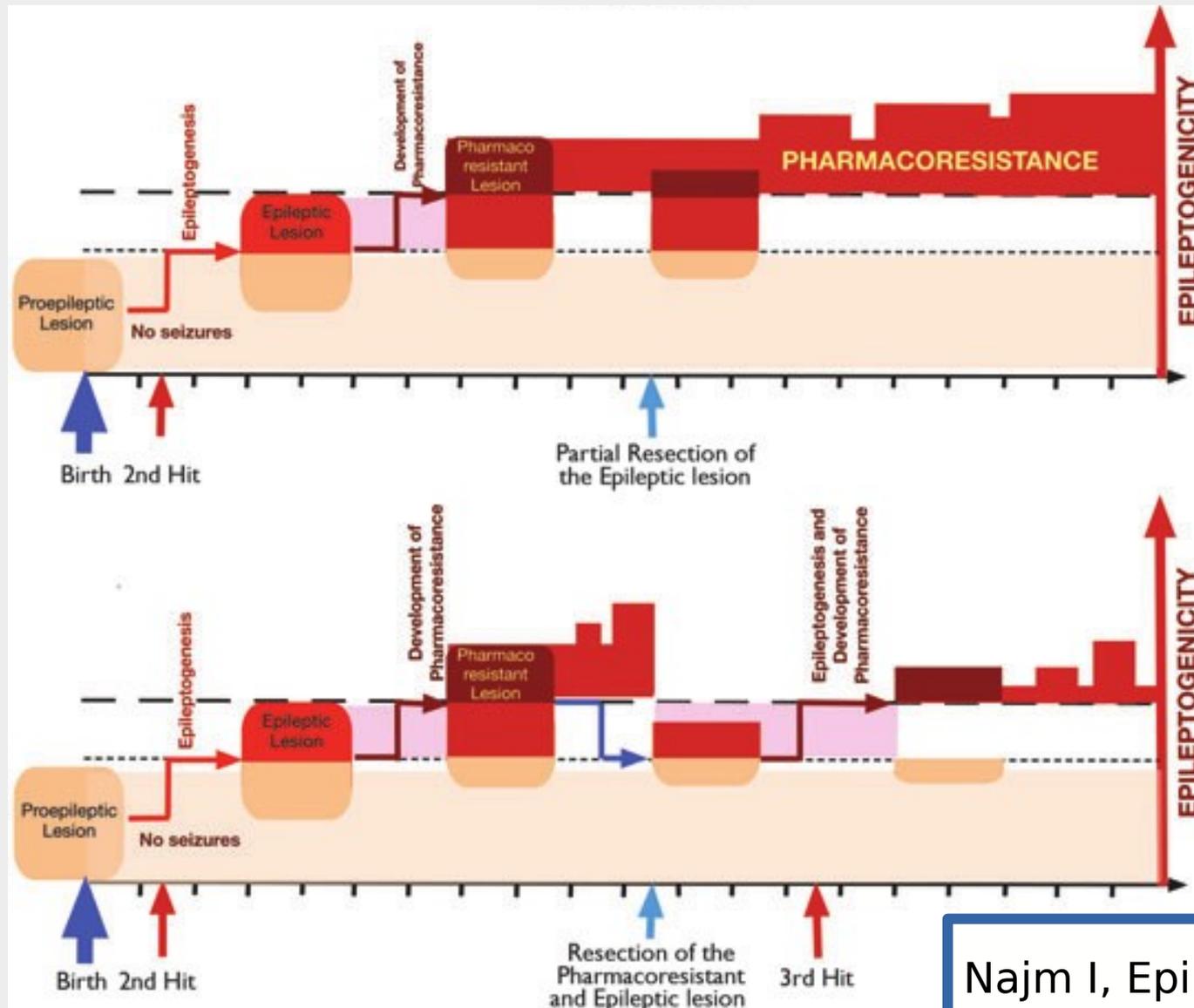
Tellez-Zenteno Epileptic Disorder 2012  
Menon R, Neurology 2012  
BoshuisenK, Lancet Neurol 2012

# Controllo delle crisi dopo ricaduta

- Rischio di farmacoresistenza?
  - Studio Camfield (2005) su 260 bambini: 30% crisi dopo sospensione e 1% sviluppano una farmacoresistenza
  - Studio Loescher (review sistematica) il 19% sviluppa poi farmacoresistenza
- Fattori di rischio: eziologia sintomatica-epilessia focale-deficit intellettivi- crisi frequenti in corso di terapia
- Limiti di questo studio...



# Temporal pattern and mechanism of epilepsy surgery failure



Najm I, Epilepsia 2013

PRELIMINARY REPORT

**Preliminary report: Late seizure recurrence years after  
epilepsy surgery may be associated with alterations in brain  
tissue transcriptome**

\*Lara Jehi, †Lamis Yehia, †Charissa Peterson, †Farshad Niazi, \*Robyn Busch, ‡Richard Prayson,  
\*Zhong Ying , \*William Bingaman, \*Imad Najm, and †§¶\*\*\*††Charis Eng

*Epilepsia Open*, 3(2):299–304, 2018  
doi: 10.1002/epi4.12119

# Possibili pitfalls

## **Table 3**

List of possible pitfalls to consider when counseling patients about stopping AEDs following long-term remission.

---

Pitfall 1. The patient wants to continue treatment despite the physicians urge to stop AEDs

Pitfall 2. Under-communicating the risks of stopping AEDs

Pitfall 3. Failure to appreciate that individual outcome of stopping AEDs is not predictable

Pitfall 4. Failure to relate the seizure-free period to prior seizure frequency

Pitfall 5. Overstating the benefits of continued treatment

Pitfall 6. Overstating the benefits of stopping AEDs

Pitfall 7. Stopping AEDs is not necessarily the end of treatment

Pitfall 8. Should physicians encourage seizure-free patients to discontinue AEDs?

Pitfall 9. Should I withdraw AEDs fast or slow?

Pitfall 10. Early versus late AED withdrawal?

---

- Non vi sono elementi per pensare che la sospensione dell'AED possa influire negativamente su outcome di pazienti liberi da crisi dopo terapia medica o chirurgica.
- La sospensione dell'AED probabilmente svela la storia naturale dell'epilessia e smaschera il reale outcome chirurgico
- Il rischio di ricorrenza di crisi dipende maggiormente dalle caratteristiche cliniche della sindrome epilettica o dalla procedura chirurgica piuttosto che dal timing e modalità di sospensione dell'AED

Grazie per l'attenzione

- 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

Come sospendere il farmaco?

- 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.

- 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*

Il concetto di “Guarigione ” dall’epilessia declinato dal D.Lgs. 59/2011, è il seguente: “Le persone che sono considerate clinicamente guarite su certificazione rilasciata da uno specialista in neurologia (o disciplina equipollente) e non hanno presentato crisi epilettiche da almeno dieci anni in assenza di trattamento farmacologico non sono soggette a restrizioni o limitazioni.”

Si tratta, in realtà, di una definizione “giuridica” e non “clinica” che non deve ingannare circa la sua effettiva portata scientifica.

Lo specialista, avrà assolto al suo obbligo di certificazione della “guarigione”, in tutti casi in cui avrà dichiarato l’assenza di crisi e di trattamento farmacologico da almeno dieci anni.