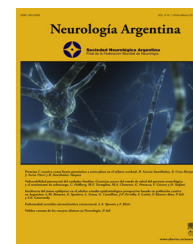




Neurología Argentina

www.elsevier.es/neurolarg



Artículo especial

Actualización de las guías para el tratamiento farmacológico de la epilepsia en adultos

D.E. Consalvo^{a,*}, M.E. Fontela^b, C.E. Papayannis^a, L.M. Romano^c,
P.C. Saidón^{a,d}, R.D. Bernater^e y Grupo de Trabajo de Epilepsia
(Sociedad Neurológica Argentina)

^a Centro de Epilepsia, Sección Epilepsia, División Neurología, Hospital Ramos Mejía y Centro Universitario de Neurología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

^b Clínica de Epilepsia, INECO, Sección de Epilepsia, Instituto de Neurociencia de Fundación Favaloro, Buenos Aires, Argentina

^c Servicio de Neurología, Hospital Privado de Comunidad, Mar del Plata, Buenos Aires, Argentina

^d Comité Central de Ética en Investigación GCABA, Hospital Ramos Mejía, Buenos Aires, Argentina

^e Consultorio de Epilepsias, Coordinador del Programa de Epilepsia, Ministerio de Salud GCABA, Servicio de Neurología, Hospital General de Agudos Dr. José M. Penna, Buenos Aires, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 6 de diciembre de 2012

Aceptado el 4 de marzo de 2013

On-line el 19 de abril de 2013

Palabras clave:

Epilepsia

Tratamiento farmacológico

Guías terapéuticas

R E S U M E N

En los últimos años se han incorporado un importante número de fármacos para el tratamiento de los pacientes con epilepsia, sobre todo para aquellos que no responden a los medicamentos existentes.

El objetivo de este trabajo fue realizar una actualización de las guías terapéuticas publicadas en el año 2005, que serán de ayuda a los médicos que se ocupan de tratar enfermos adultos con epilepsia.

Material y métodos: Se seleccionaron, a partir de un sistema de búsqueda bibliográfica, aquellos artículos de relevancia clínica referidos al tratamiento farmacológico, que analizaran la eficacia, tolerabilidad y seguridad de los fármacos antiepilépticos.

Resultados: De acuerdo con el momento evolutivo de la enfermedad los pacientes fueron agrupados en aquellos con crisis de reciente diagnóstico y aquellos con epilepsia resistente. Se analizaron los fármacos aprobados para su comercialización y la evidencia existente para el tratamiento en función del tipo de crisis: focal o generalizada de inicio.

Conclusión: Como resultado del análisis de la evidencia existente fue posible realizar una actualización de las guías de tratamiento previas para establecer una aproximación terapéutica de acuerdo al tipo de epilepsia. Aún no se cuenta en la literatura con evidencia que soporte el tratamiento de los pacientes de acuerdo a algún síndrome epiléptico particular.

© 2012 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: dconsalvo@fibertel.com.ar, damianconsalvo@gmail.com (D.E. Consalvo).

1853-0028/\$ – see front matter © 2012 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuarg.2013.03.001>

Update of the guidelines for the pharmacological treatment of epilepsy in adults

A B S T R A C T

Keywords:

Epilepsy treatment
Pharmacological treatment
Therapeutic guidelines

In the last few years the number of antiepileptic drugs available has increased considerably, in particular for those patients who do not respond to the existing drugs.

The aim of this study was to perform an update of treatment guidelines published in 2005, that will be helpful to physicians who take care of adult epileptic patients.

Material and methods: A bibliographical search was done for those relevant articles referred to the pharmacological treatment of the epilepsy, analyzing the efficacy, tolerability and safety of the antiepileptic drugs.

Results: According to the evolutive stage of the disease, epilepsy patients were grouped into those with recent diagnosis and drug-resistant patients. We analyzed antiepileptic drugs approved for marketing and the evidence for the treatment according to the seizure type: focal or generalized at onset.

Conclusion: As a result of analyzing the available evidence was possible to perform an update of the previous treatment guidelines establishing a therapeutic approach based on the type of epilepsy. Although, there is no evidence in the literature, that support the treatment of patients according to a particular epileptic syndrome.

© 2012 Sociedad Neurológica Argentina. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

La constante incorporación de nuevas medicaciones como alternativas al tratamiento farmacológico de los pacientes con epilepsia obliga a una revisión permanente de este tema. Es por ello que el Grupo de Epilepsia de la Sociedad Neurológica Argentina (SNA) ha decidido realizar una actualización de las guías de tratamiento publicadas previamente^{1,2}.

En las guías previas los pacientes fueron clasificados, con la finalidad de definir el tratamiento, de acuerdo al momento evolutivo de su enfermedad. Para ello se habían considerado 4 grupos: pacientes con crisis única, pacientes de reciente diagnóstico, pacientes no respondedores a fármacos de primera línea y pacientes refractarios^{1,2}.

Teniendo en cuenta la definición de la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE) de 2005³, que para realizar el diagnóstico de epilepsia se requiere al menos la ocurrencia de una crisis epiléptica, se ha decidido considerar a los 2 primeros ítems de forma conjunta y realizar una discusión acerca de la decisión terapéutica. También se cambia la denominación de epilepsia refractaria por resistente a fármacos⁴ y se elimina del análisis el grupo de pacientes no respondedores a fármacos de primera línea, considerando que esta discusión se realizará en los pacientes resistentes. Por lo tanto, los grupos a considerar serán solo 2:

- 1) Pacientes que inician el tratamiento.
- 2) Pacientes con epilepsia resistente a fármacos.

1. Pacientes que inician el tratamiento

Cuando un paciente se presenta en la consulta por una primera crisis no provocada debemos, en primer lugar, confirmar la naturaleza epiléptica del episodio realizando un interrogatorio detallado del evento y apoyándonos en los exámenes complementarios, tales como el EEG y las IRM.

Una vez confirmado este diagnóstico debemos tener en claro si este episodio constituye una primera crisis aislada o si el paciente ya había tenido previamente otros episodios sugestivos de crisis, los cuales no habían sido jerarquizados. En esta segunda opción la decisión es sin duda la de comenzar el tratamiento antiepiléptico. En la primera opción deberán tenerse en cuenta algunas cuestiones que serán analizadas a continuación.

Como se comentara en la guía previa, la recomendación de iniciar tratamiento en los pacientes con una primera crisis debe hacerse cuando exista alguna posibilidad razonable de recurrencia^{1,2}. Esta posibilidad oscila, según la literatura, entre un 17 a un 80% entre los 2 y 5 años después de haber presentado el primer evento⁵⁻⁹.

Muchos estudios epidemiológicos han analizado los parámetros de recurrencia en los pacientes tras el primer evento. Un examen físico neurológico anormal y/o una IRM anormal, mostrando una lesión epileptogénica; la presencia de un EEG anormal con actividad epileptiforme: espigas, poliespigas, espiga-onda y ondas agudas, especialmente si el patrón en el EEG es de espiga-onda; una historia —en un familiar de primer grado— de epilepsia; la presencia de crisis durante el sueño y crisis focales han sido tomadas como variables que estando presentes nos indicarían un mayor riesgo de recurrencia de crisis¹⁰⁻¹⁴.

Analizando también la evidencia que existe con relación al tratamiento de una primera crisis se encuentran 2 estudios abiertos: el First Seizure Trial Group (FIRST) y el Multicentre Study of Early Epilepsy and Single Seizures (MESS). En dichos estudios los pacientes fueron divididos en 2 grupos, aquellos que fueron asignados a recibir tratamiento farmacológico de forma inmediata y aquellos que fueron asignados a recibirlo de forma diferida^{15,16}. Ambos estudios demostraron que diferir el tratamiento no modifica el pronóstico a largo plazo de la enfermedad. A pesar de haber diferencias en cuanto a los resultados, siendo más favorable el beneficio del tratamiento

precoz en el FIRST con respecto al MESS, no sería de mala práctica diferir el tratamiento hasta que ocurra una segunda crisis, excepto que el paciente tenga alguna de las variables que se asocian con un pronóstico desfavorable, o que diferir el tratamiento sea, desde el punto de vista del médico y del paciente, razonablemente inaceptado. Con esta idea fue que la ILAE entonces consideró que para realizar el diagnóstico de epilepsia el paciente debería tener al menos una crisis y con un solo episodio podría iniciarse un tratamiento farmacológico³.

Los enfermos que no deberían tratarse ante una primera crisis serían aquellos cuyas crisis ocurren ante situaciones especiales (crisis provocadas) tales como¹⁷⁻¹⁹:

- Abstinencia de alcohol.
- Abuso de sustancias.
- Crisis vinculadas a enfermedad aguda (crisis sintomáticas agudas).
- Traumatismo de cráneo cerrado sin evidencia de daño cerebral.
- Privación excesiva de sueño.

Cómo seleccionar la medicación para el tratamiento inicial

Una vez tomada la decisión de iniciar el tratamiento el siguiente paso consiste en decidir qué fármaco utilizar. El objetivo principal del tratamiento de la epilepsia es lograr el cese de las crisis sin eventos adversos. Se recomienda iniciar el tratamiento siempre en monoterapia, con el fin de disminuir la toxicidad potencial y con ello reducir la posibilidad de desarrollar eventos adversos, mejorar la adherencia, reducir los costes y la potencialidad de interacciones farmacológicas^{20,21}. La dosis se incrementa de forma progresiva hasta lograr el control de las crisis o la aparición de eventos adversos no tolerables¹.

La elección de un fármaco para un paciente en particular debe basarse en las evidencias aportadas por la literatura sobre la eficacia, evaluada a través de los estudios clínicos controlados, aleatorizados y bien diseñados, teniendo en cuenta además el perfil de tolerabilidad²². Resulta indispensable intentar definir al menos el tipo de crisis, para lo cual un interrogatorio detallado del evento, apoyado por los exámenes complementarios tales como el EEG y las IRM, permitirán una aproximación acabada a la forma de epilepsia del paciente, ya sea focal o generalizada de inicio. Idealmente esta decisión debería ser adecuada al síndrome epiléptico; sin embargo, esta situación no ha podido ser definida en la literatura, ya que tampoco se cuenta con diseños de ensayos clínicos particulares al respecto¹.

Existen limitaciones en la calidad de la evidencia disponible para determinar estas decisiones terapéuticas. Una revisión sistemática, recientemente actualizada por la ILAE, concluyó que de 39 ensayos elegibles en adultos con crisis focales solo 4 fueron calificados como clase I, uno fue calificado como de clase II y 34 recibieron la calificación más baja (clase III)²³. Para la confección de la presente guía se tomaron como referencia para calificar los estudios clínicos los niveles de evidencia y grados de recomendación de las guías de la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) (tabla 1)^{2,24}. Esta forma de analizar los estudios permite, solamente, clasificar la evidencia de los ensayos clínicos, aunque con ciertas

Tabla 1 – Determinación de niveles de evidencia y grados de recomendación de acuerdo con el tipo de estudios clínicos

Niveles de evidencia	
1++	Metaanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ECA, o ECA con muy bajo riesgo de sesgo
1+	Metaanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas o ECA con bajo riesgo de sesgo
1–	Metaanálisis, revisiones sistemáticas o ECA con alto riesgo de sesgo
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de caso-control o de cohorte Estudios de caso-control o de cohorte de alta calidad, con muy bajo riesgo de confusión o sesgo y una alta probabilidad de que la relación sea causal
2+	Estudios de caso-control o de cohortes bien realizados, con bajo riesgo de confusión o sesgo y una moderada probabilidad de que la relación sea causal
2–	Estudios de caso-control o de cohorte con alto riesgo de confusión o sesgo y un significativo riesgo de que la relación no sea causal
3	Estudios no analíticos, como reporte de caso y serie de casos
4	Opinión de expertos
Grados de recomendación	
A	Al menos un metaanálisis, revisión sistemática o ECR calificado como 1++ y directamente aplicable a la población objeto; o un cuerpo de evidencia consistente principalmente de estudios calificados como 1+, directamente aplicable a la población objeto y demostrando total consistencia de los resultados
B	Un cuerpo de evidencia que incluya estudios calificados como 2++, directamente aplicables a la población objeto y demostrando total consistencia de los resultados; o evidencia extrapolada de estudios calificados como 1++ o 1+
C	Un cuerpo de evidencia que incluya estudios calificados como 2+, directamente aplicables a la población objeto y demostrando total consistencia de los resultados, o evidencia extrapolada de estudios calificados como 2++
D	Niveles de evidencia 3 o 4, o evidencia extrapolada desde estudios calificados como 2+

ECA: ensayos clínicos aleatorizados.

limitaciones. Por ejemplo, no todos los llamados «fármacos clásicos», cuyo uso se remonta a varios años atrás, cuentan con el tipo de diseño de estudio del cual se dispone en la literatura actual.

Por otra parte, el escenario de los ensayos clínicos es muy lejano a la práctica clínica diaria. Por todo esto no resulta sorprendente que las guías de tratamiento más reconocidas, como las de la Academia Americana de Neurología (AAN), de la *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), la SIGN y la ILAE difieran en sus recomendaciones en cuanto a la elección de los antiepilépticos para el inicio en monoterapia de primera línea^{23,25-29}.

En la actualización de la guía NICE se recomiendan como tratamientos de primera línea, tanto para niños como para adultos con epilepsia focal recientemente diagnosticada, la CBZ y a la LTG. Como otras opciones recomienda LEV, OXC o VPA, si las anteriores no son adecuadas o no son toleradas³⁰.

En la actualización de la evidencia que realizó la ILAE, acerca de la eficacia y efectividad de los fármacos

antiepilépticos como monoterapia en pacientes de reciente comienzo con epilepsia focal, se han incorporado como opciones LEV y ZNS²³.

También en epilepsia generalizada existe una limitación importante de estudios clínicos con buena calidad metodológica. Tanto en la revisión de la ILAE como en la guía de la AAN ambas concluyeron, aunque con un bajo nivel de evidencia, que CBZ, LTG, OXC, PB, PHT, TPM y VPA resultaron eficaces para el tratamiento de crisis epilépticas generalizadas en el adulto^{25,26}. Sin embargo, en la última guía de la ILAE se agregaron como opción, aunque con un nivel de evidencia muy bajo, GBP, LEV y VGB en el tratamiento de adultos con crisis generalizadas y TPM y VPA, también con un muy bajo nivel de evidencia, para el síndrome de epilepsia mioclónica juvenil²³.

En el estudio pragmático SANAD, donde se incluyeron todas las formas clínicas de epilepsia generalizada como un único grupo, el VPA resultó ser más eficaz que LTG y mejor tolerado que TPM. Si bien se sugiere que el fármaco de elección para este tipo de crisis y para los que posean crisis que no puedan ser clasificadas como focales o generalizadas es el VPA, advierte acerca de la potencialidad de efectos teratogénicos que pueden aparecer con este fármaco³¹.

Posteriormente se publicaron 2 ensayos de no inferioridad que demostraron que tanto el LEV como la ZNS tienen resultados similares en eficacia y tolerabilidad comparados con la CBZ de liberación sostenida, en pacientes adultos con crisis focales o tónico-clónicas generalizadas^{32,33}.

Sobre la base de estudios de cohortes y recientes revisiones se considera que el VPA es el tratamiento de elección de la epilepsia mioclónica juvenil^{26,34-40}.

Varios estudios han mostrado eficacia de CZP, LEV, LTG, TPM y ZNS en el tratamiento de las crisis mioclónicas en la epilepsia generalizada idiopática^{34,41-50}. Sin embargo, deberá tenerse precaución con el uso de LTG, ya que en algunos casos puede agravar las mioclonías^{40,51}.

Dos recientes guías publicadas en el año 2012 consideran el VPA como de elección en todas las crisis generalizadas, excepto en mujeres en edad fértil^{30,52-54}.

También el VPA es considerado como fármaco de elección de acuerdo con la opinión de expertos en pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut⁵⁵.

Como ya se mencionó, la elección definitiva de un fármaco para un paciente con epilepsia recientemente diagnosticada o no tratada no solo debe analizar la eficacia, sino también otras variables tales como:

- Específicas del fármaco: perfil de seguridad (potencial de generar efectos adversos como reacciones de idiosincrasia, efectos teratogénicos y efectos crónicos secundarios [tabla 2]), las propiedades farmacocinéticas (potencial de inducción enzimática, interacciones con otros medicamentos), el tipo de formulaciones existentes (por ejemplo disponibilidad de formulaciones endovenosas u orales, tiempo en alcanzar la dosis objetivo eficaz), el coste y la disponibilidad.
- Específicas del paciente: el potencial de maternidad, si se trata de un individuo aioso y las enfermedades coexistentes o comorbilidades que presenta. Estas últimas deben tenerse en cuenta no solo debido a las interacciones

Tabla 2 – Eventos adversos serios y no serios asociados más frecuentes

Fármaco	Eventos
Fenitoína	Anemia, leucopenia, rash, hiperplasia gingival, hirsutismo, osteomalacia, alteración hepática, sedación, ataxia, diplopía, alteración del ritmo cardiaco, disminución de la libido
Carbamazepina	Rash, leucopenia, trombocitopenia, anemia, hepatotoxicidad, hiponatremia, sedación, ataxia, disminución de la libido
Ácido valproico	Hepatitis, pancreatitis, hiperamonemia, alteraciones de la coagulación, temblor, ganancia de peso, caída de cabello
Fenobarbital	Rash, anemia, hepatotoxicidad, alteración cognitiva, disminución de la libido.
Oxcarbazepina	Hiponatremia, rash
Felbamato	Anemia, hepatotoxicidad, alteraciones gastrointestinales, anorexia, insomnio
Gabapentina	Aumento de peso, agresividad, edema periférico, cambios en el comportamiento
Lacosamida	Diplopía, mareos
Lamotrigina	Rash, tics, insomnio, hipersensibilidad con compromiso sistémico incluyendo hepatotoxicidad y fallo renal, artritis
Levetiracetam	Irritabilidad, cambios en el comportamiento, mareos
Tiagabina	Astenia, estatus epiléptico no convulsivo
Topiramato	Nefrolitiasis, glaucoma, miopía aguda, hipohidrosis, acidosis metabólica, pérdida de peso, alteraciones psiquiátricas, alteración cognitiva
Vigabatrina	Defectos del campo visual, depresión, psicosis, aumento de peso
Zonisamida	Rash, nefrolitiasis, hipohidrosis, irritabilidad, pérdida de peso

con los otros fármacos utilizados para tratarlas, sino también porque algunos antiepilepticos pueden afectar positiva o negativamente a los trastornos comórbidos²².

Una vez que se revisaron los estudios clínicos se procedió a clasificarlos en función de los niveles de evidencia y grados de recomendación, tomando como referencia las guías de la SIGN, tal cual fuera explicado previamente^{2,24}.

En resumen, las posibilidades de tratamiento en epilepsia focal como terapia inicial son las siguientes (tabla 3):

Nivel de evidencia 1++, grado de recomendación A

- Ácido valproico^{26,30,56-61}.
- Carbamazepina^{56-58,60-71}.
- Difenilhidantoína o fenitoína^{56,62,68,72-75}.
- Fenobarbital^{56,62,69}.
- Lamotrigina^{63-65,70,73,76}.
- Oxcarbazepina^{66,67,71,72,74,75,77,78}.
- Topiramato^{58,79-81}.

Nivel de evidencia 1+, grado de recomendación A

- Levetiracetam³².
- Zonisamida³³.

Nivel de evidencia 2+, grado de recomendación C

- Gabapentina en mayores de 60 años⁸².

Tabla 3 – Resumen de los niveles de evidencia de tratamiento de acuerdo al tipo de crisis en epilepsia de reciente comienzo

Tipo de crisis	Fármaco	Nivel	Recomendación
Focal	CBZ, LTG, OXC, PB, PHT, TPM, VPA	1++	A
	LEV, ZNS	1+	A
	GBP	2+	C
Generalizada sin mioclonías	CBZ, OXC, PHT, VPA	1+	A
	LEV, LTG, PB, TPM, ZNS	1-/2+	B
Generalizada con mioclonías	VPA	1+	A
	CZP, LEV, LTG, TPM, ZNS	2-/3	D

CBZ: carbamazepina; CZP: clonazepam; GBP: gabapentina; LEV: levetiracetam; LTG: lamotrigina; OXC: oxcarbazepina; PB: fenobarbital; PHT: fenitoína; TPM: topiramato; VPA: ácido valproico; ZNS: zonisamida.

Si bien el FBM también está aprobado por las autoridades regulatorias con esta indicación, de acuerdo a estudios con buen nivel de evidencia, los eventos adversos observados en la etapa de comercialización del fármaco desaconsejan su uso como terapia inicial¹⁸³⁻⁸⁷.

Sugerencias en pacientes con epilepsia focal.

- Fármaco de elección: carbamazepina (pacientes sin comorbilidad).
- Otras opciones posibles con buen nivel de evidencia: ácido valproico (no recomendado para mujeres en edad fértil), fenitoína, fenobarbital, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, topiramato y zonisamida.
- Otras opciones posibles con menor nivel de evidencia: gabapentina, aunque esta última solo representa una opción en individuos mayores de 60 años.

En resumen, las posibilidades de tratamiento en epilepsia generalizada no mioclónica como terapia inicial son las siguientes (tabla 3):

Nivel de evidencia 1+, grado de recomendación A

- Ácido valproico^{30,31,54,70,71,88-92}.
- Carbamazepina^{66,67,70,71}.
- Fenitoína o difenilhidantoína^{66,72}.
- Oxcarbazepina⁷².

Nivel de evidencia 1- o 2+, grado de recomendación B

- Fenobarbital^{23,25,26}.
- Lamotrigina^{23-26,31}.
- Levetiracetam³¹.
- Topiramato^{23,25,26,31}.
- Zonisamida³³.

Sugerencias en pacientes con epilepsia generalizada no mioclónica.

- Fármaco de elección: ácido valproico (no recomendado para mujeres en edad fértil).
- Otras opciones posibles con buen nivel de evidencia: carbamazepina, fenitoína, oxcarbazepina.
- Otras opciones posibles con menor nivel de evidencia: fenobarbital, lamotrigina, levetiracetam, topiramato y zonisamida.

Las posibilidades de tratamiento en epilepsia generalizada con crisis mioclónicas son las expuestas en la tabla 3:

Nivel de evidencia 1+, grado de recomendación A

- Ácido valproico^{26,34-40}.

Nivel de evidencia 2- o 3, grado de recomendación D

- Clonazepam⁴¹.
- Lamotrigina⁴²⁻⁴⁴.
- Levetiracetam⁴⁵⁻⁴⁷.
- Topiramato^{48,49}.
- Zonisamida⁵⁰.

Sugerencias en pacientes con epilepsia generalizada mioclónica.

- Fármaco de elección: ácido valproico (no recomendado para mujeres en edad fértil).
- Otras opciones posibles: no hay otros fármacos con buena evidencia para este síndrome epiléptico específico.

2. Pacientes con epilepsia resistente a fármacos

La ILAE ha establecido recientemente que debe considerarse farmacoresistente a aquel paciente en el cual no se haya logrado la desaparición de las crisis epilépticas después del uso de al menos 2 fármacos anticonvulsivos apropiados, ya sea que hayan sido utilizados en monoterapia o en combinación⁴. Esto se fundamenta en que las posibilidades de responder al tratamiento farmacológico con la sucesiva incorporación de otros fármacos se reducen de forma significativa. Según estudios prospectivos controlados y aleatorizados, la posibilidad de remisión en pacientes que no respondieron al uso de varios fármacos previos es menor al 10%^{22,93,94}.

Sin embargo, el diagnóstico de farmacoresistencia no es sinónimo de imposibilidad de tratamiento. Generalmente en este grupo de pacientes se utilizan combinaciones de al menos 2 fármacos, en donde el fármaco utilizado como terapia inicial es tomado como patrón, y a este se le adiciona una segundo medicamento^{1,2}.

No se encuentran en la literatura análisis de combinaciones farmacológicas que puedan utilizarse como guía en pacientes resistentes. Los aspectos que deberían ponerse en consideración al intentar un nuevo fármaco en este grupo de pacientes son: espectro y mecanismos de acción, eficacia,

Tabla 4 – Resumen de los niveles de evidencia de tratamiento en epilepsia focal como terapia aditiva

Fármaco	Nivel	Recomendación
ESL, GBP, LCM, LEV, LTG, OXC, PER, PGB, RTG o EZG, TGB, TPM, ZNS.	1++	A

ESL: eslicarbazepina; GBP: gabapentin; LCM: lacosamida; LEV: levetiracetam; LTG: lamotrigina; OXC: oxcarbazepina; PER: perampanel; PGB: pregabalina; RTG o EZG: retigabina o ezogabina; TPM: topiramato; ZNS: zonisamida.

perfil de eventos adversos, el efecto esperado en función de las características del paciente y la posibilidad de interacciones, ya sean farmacocinéticas o farmacodinámicas²².

Es por ello que ante pacientes farmacorresistentes es imprescindible realizar una detallada anamnesis de la historia farmacológica, conociendo qué fármacos tomó, a qué dosis, cuáles fueron las causas por las cuales debió suspenderse cada uno, qué grado de respuesta presentó con cada fármaco, cómo fueron los esquemas en combinación, cómo fueron incorporados y titulados los fármacos, cómo se suspendieron y cuál fue la adherencia del paciente al tratamiento indicado.

Tampoco es conveniente que esta situación se convierta en inercial y perdure a lo largo del tiempo, evitando así el beneficio potencial de otros tratamientos, como puede ser la posibilidad de una cirugía, tal como se plantea en la guía de definición de epilepsia resistente de la ILAE⁴.

El manejo de los pacientes que no responden a los fármacos en monoterapia debe establecerse utilizando una cuidadosa politerapia individualizada. De acuerdo con las recomendaciones de las guías previas se remarca que debe tomarse un fármaco como patrón, y a este se le adiciona otro, que es más conveniente que sea uno nuevo, considerando el perfil de interacciones de menor cuantía con estas medicaciones^{1,2}. La mayor amenaza en este grupo de pacientes es el uso excesivo de fármacos en politerapia, ya que el sobretratamiento también puede afectar la calidad de vida.

En resumen, los fármacos que pueden adicionarse en epilepsia focal son los siguientes (tabla 4)

Nivel de evidencia 1++, grado de recomendación A

- Eslicarbazepina^{b95-97}.
- Gabapentin⁹⁸⁻¹⁰⁵.
- Lacosamida¹⁰⁶⁻¹⁰⁸.
- Lamotrigina¹⁰⁹⁻¹¹⁷.
- Levetiracetam¹¹⁸⁻¹²³.
- Oxcarbazepina^{124,125}.
- Perampanel^{c126-129}.
- Pregabalina¹³⁰⁻¹³³.
- Retigabina o ezogabina^{f134-136}.
- Tiagabina^{f137-140}.
- Topiramato¹⁴¹⁻¹⁴⁸.
- Zonisamida¹⁴⁹⁻¹⁵⁵.

Si bien FBM también está aprobada con esta indicación^{156,157}, los eventos adversos observados en el posmarketing hacen que este fármaco deba ser utilizado con precaución⁸⁵⁻⁸⁷. Esta misma situación ocurre con la VGB,

cuyos efectos en el campo visual, atribuidos en algunos casos a daño retiniano irreversible, desaconsejan su uso¹⁵⁸⁻¹⁶⁹.

Sugerencias en pacientes con epilepsia focal resistente

Cualquiera de los fármacos mencionados previamente puede ser utilizado como terapia adicional.

En resumen, los fármacos que pueden adicionarse en epilepsia generalizada son los siguientes:

Nivel de evidencia 1++, grado de recomendación A

- Felbamato para Lennox-Gastaut¹⁷⁰⁻¹⁷³.
- Lamotrigina para Lennox-Gastaut y nivel de evidencia 2+, grado de recomendación C para el resto de las crisis^{30,174-178}.
- Rufinamida^f para Lennox-Gastaut^{170,179,180}.
- Topiramato para Lennox-Gastaut y nivel de evidencia 2+, grado de recomendación C para el resto de las crisis^{30,170,181,182}.

Nivel de evidencia 1+, grado de recomendación A

- Levetiracetam¹⁸³⁻¹⁸⁶.

Nivel de evidencia 2+, grado de recomendación C

- Zonisamida^{187,188}.

Sugerencias en pacientes con epilepsia generalizada resistente (no Lennox-Gastaut)

- Fármaco de elección: levetiracetam.
- Otras opciones posibles: lamotrigina, topiramato y zonisamida.

Sugerencias en pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut

- Fármacos de elección: lamotrigina, topiramato.
- Otras opciones posibles: felbamato, rufinamida.

Uso de benzodiacepinas

En general las benzodiacepinas (diazepam, clonazepam, clonazepam y lorazepam) deberían ser utilizadas principalmente como terapia de rescate y no como fármacos a largo plazo, excepto en situaciones particulares¹.

Conclusiones

La finalidad del tratamiento de la epilepsia es tener al paciente libre de crisis o con una significativa reducción en su frecuencia y con mejoría en su calidad de vida. Es indudable que esto no debe ser logrado a cualquier precio, en especial si hablamos

^b Aún no disponibles comercialmente en Argentina.

^c No disponible comercialmente en Argentina.

tanto de cuestiones económicas como de eventos adversos vinculados a la toma de la medicación.

En los últimos años se han incrementado las opciones terapéuticas en el tratamiento de la epilepsia. Esto nos ha llevado a realizar este trabajo de actualización. A pesar de todo esto, aún no se ha podido encontrar drógale fármaco antiepileptico ideal.

Si bien es cierto que hay muchos estudios que demuestran evidencia para el uso de los fármacos nuevos en epilepsia focal en pacientes resistentes, muchos de ellos aún no han sido testados en pacientes de reciente diagnóstico.

En epilepsia generalizada el número de trabajos es limitado, y se necesita más evidencia para realizar recomendaciones específicas en esta población.

Los estudios clínicos han demostrado que los nuevos fármacos tienen igual eficacia, mayor tolerabilidad, mayor espectro de acción y menos interacciones en relación con los fármacos clásicos. Sin embargo, estos estudios analizan poblaciones seleccionadas de enfermos, y muchos de ellos resultan complejos al intentar correlacionarlos con la práctica clínica diaria.

En países como el nuestro el coste económico de los medicamentos, particularmente de los nuevos, es aún extremadamente alto. Es por ello que la valoración de un fármaco no solo debe sustentarse en la eficacia, demostrada en los ensayos clínicos, sino en la tolerabilidad, que mide la incidencia, severidad e impacto de los eventos adversos causados por el medicamento en el paciente. La combinación de ambos conceptos es la efectividad²³, que es lo que determina que el paciente continúe tomando la medicación a lo largo del tiempo. Por lo tanto, para evaluar el verdadero impacto de los fármacos en el tratamiento deberían realizarse análisis de coste-efectividad.

Estas guías de tratamiento están orientadas hacia los neurólogos generales para que puedan aproximar sus decisiones terapéuticas con mayor precisión.

Conflicto de intereses

Damián E. Consalvo ha recibido honorarios por investigación clínica de: AstraZeneca, Bial, Eisai, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Johnson & Johnson y Valeant; y honorarios por conferencias de: Janssen-Cilag, Novartis y UCB.

María E. Fontela declara no tener conflicto de intereses.

Cristina E. Papayannis declara no tener conflicto de intereses.

Lucas M. Romano ha recibido apoyo para asistir a jornadas y congresos de: Bagó, GlaxoSmithKline, Novartis y Raffo.

Patricia C. Saidón declara no tener conflicto de intereses.

Ricardo D. Bernater ha recibido apoyo para asistir a jornadas y congresos de: Abbott, GlaxoSmithKline y Janssen-Cilag.

BIBLIOGRAFÍA

1. Consalvo D, Thomson A, Saidón P. Guías para el tratamiento farmacológico de la epilepsia en adultos. *Rev Neurol Arg.* 2005;30:17-24.
2. Consalvo D, Thomson A, Saidón P. Guías para el uso de nuevas drogas antiepilepticas en adultos. *Rev Neurol Arg.* 2006;31:111-6.
3. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic seizures and epilepsy: Definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia.* 2005;46:470-2.
4. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Hauser WA, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission Therapeutic Strategies. *Epilepsia.* 2010;51:1069-77.
5. Shinnar S, Berg AT, Moshe SL, O'Dell C, Alemany M, Newstein D, et al. The risk of seizure recurrence after a first unprovoked afebrile seizure in childhood: An extended follow-up. *Pediatrics.* 1996;98 2 Pt 1:216-25.
6. Shinnar S, Berg AT, O'Dell C, Newstein D, Moshe SL, Hauser WA. Predictors of multiple seizures in a cohort of children prospectively followed from the time of their first unprovoked seizure. *Ann Neurol.* 2000;48:140-7.
7. Hauser WA, Rich SS, Annegers JF, Anderson VE. Seizure recurrence after a 1st unprovoked seizure: An extended follow-up. *Neurology.* 1990;40:1163-70.
8. Hauser WA, Rich SS, Lee JR, Annegers JF, Anderson VE. Risk of recurrent seizures after two unprovoked seizures. *N Engl J Med.* 1998;338:429-34.
9. Beghi E, Berg AT, Hauser WA. Treatment of single seizures. En: Engel J, Pedley TA, editores. *Epilepsy: A comprehensive textbook.* Philadelphia, PA: Lippincott-Raven; 1997. p. 1287-94.
10. Fisher RS, Leppik I. Debate: When does a seizure imply epilepsy? *Epilepsia.* 2008;49 Suppl 9:7-12.
11. Wiebe S, Téllez-Zenteno JF, Shapiro M. An evidence-based approach to the first seizure. *Epilepsia.* 2008;49 Suppl 1:50-7.
12. Berg AT. Risk of recurrence after a first unprovoked seizure. *Epilepsia.* 2008;49 Suppl 1:13-8.
13. Marson AG. When to start antiepileptic drug treatment and with what evidence? *Epilepsia.* 2008;49 Suppl 9:3-6.
14. Berg AT, Shinnar S. The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure: a quantitative review. *Neurology.* 1991;41:965-72.
15. First Seizure Trial Group (FIRST Group). Randomized clinical trial on the efficacy of antiepileptic drugs in reducing the risk of relapse after a first unprovoked tonic-clonic seizure. *Neurology.* 1993;43 3 Pt 1:478-83.
16. Marson A, Jacoby A, Johnson A, Kim L, Gamble C, Chadwick D, Medical Research Council MESS Study Group. Immediate versus deferred antiepileptic drug treatment for early epilepsy and single seizures: A randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;365:2007-13.
17. Herman ST. Single unprovoked seizures. *Curr Treat Options Neurol.* 2004;6:243-55.
18. Shneker BF, Fountain NB. Epilepsy. *Dis Mon.* 2003;49:426-78.
19. Beghi E, Carpio A, Forsgren L, Hesdorffer DC, Malmgren K, Sander JW, et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia.* 2010;51:671-5.
20. Faught E. Monotherapy in adults and elderly persons. *Neurology.* 2007;69 24 Suppl 3:S3-9.
21. St Louis EK, Rosenfeld WE, Bramley T. Antiepileptic drug monotherapy: The initial approach in epilepsy management. *Curr Neuropharmacol.* 2009;7:77-82.
22. Perucca E, Tomson T. The pharmacological treatment of epilepsy in adults. *Lancet Neurol.* 2011;10:446-56.
23. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Guerreiro C, Kälviäinen R, et al., for the ILAE subcommission of AED Guidelines. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial

- monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2013, doi: 10.1111/epi.12074.
24. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 50. A guideline developer's handbook. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network; First published 2008. Revised November 2011. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign50.pdf>. Annex B. p 51.
 25. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Chadwick D, Guerreiro C, et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2006;47:1094-120.
 26. French JA, Kanner AM, Bautista J, Abou-Khalil B, Browne T, Harden CL, et al., Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology; American Epilepsy Society. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: Treatment of new onset epilepsy: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 2004;62:1252-60.
 27. Perucca E, Tomson T. Monotherapy trials with the new antiepileptic drugs: study designs, practical relevance and ethical implications. *Epilepsy Res*. 1999;33:247-62.
 28. National Institute for Clinical Excellence. Clinical guideline 20 the epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care [citado Oct 2004]. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/10954/29532/29532>
 29. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and management of epilepsy in adults. A national clinical guideline [citado April 2003; actualizado 20 Oct 2005]. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign70>
 30. National Institute for Clinical Excellence. Clinical guideline CG137 the epilepsies: The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care [citado Jan 2012]. Disponible en: <http://publications.nice.org.uk/the-epilepsies-the-diagnosis-and-management-of-the-epilepsies-in-adults-and-children-in-primary-and-cg137>
 31. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, Appleton R, Baker GA, Chadwick DW, et al. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: An unblinded randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;369:1016-26.
 32. Brodie MJ, Perucca E, Ryvlin P, Ben-Menachem E, Meencke HJ, Levetiracetam monotherapy study group. Comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *Neurology*. 2007;68:402-8.
 33. Baulac M, Brodie MJ, Patten A, Segieth J, Giorgi L. Efficacy and tolerability of zonisamide versus controlled-release carbamazepine for newly diagnosed partial epilepsy: a phase 3, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Neurol*. 2012;11:579-80.
 34. Bergey GK. Evidence-based treatment of idiopathic generalized epilepsies with new antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2005;46:S161-8.
 35. Sundqvist A, Tomson T, Lundkvist B. Valproate as monotherapy for juvenile myoclonic epilepsy: Dose-effect study. *Ther Drug Monit*. 1998;20:149-57.
 36. Sundqvist A, Nilsson BY, Tomson T. Valproate monotherapy in juvenile myoclonic epilepsy: dose-related effects on electroencephalographic and other neurophysiologic tests. *Ther Drug Monit*. 1999;21:91-6.
 37. Prasad A, Kuzniecky RI, Knowlton RC, Welty TE, Martin RC, Mendez M, et al. Evolving antiepileptic drug treatment in juvenile myoclonic epilepsy. *Arch Neurol*. 2003;60:1100-5.
 38. Auvin S. Treatment of myoclonic seizures in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2007;3:729-34.
 39. Abou-Khalil BW. Juvenile myoclonic epilepsy: more trials are needed to guide therapy. *Epilepsy Curr*. 2009;9:10-1.
 40. Mantoan L, Walker M. Treatment options in juvenile myoclonic epilepsy. *Curr Treat Options Neurol*. 2011;13:355-70.
 41. Obeid T, Panayiotopoulos CP. Clonazepam in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia*. 1989;30:603-6.
 42. Buchanan N. The use of lamotrigine in juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure*. 1996;5:149-51.
 43. Morris GL, Hammer AE, Kustra RP, Messenheimer JA. Lamotrigine for patients with juvenile myoclonic epilepsy following prior treatment with valproate: Results of an open-label study. *Epilepsy Behav*. 2004;5:509-12.
 44. Bodenstein-Sachar H, Gandelman-Martón R, Ben-Zeev B, Chapman J, Blatt I. Outcome of lamotrigine treatment in juvenile myoclonic epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 2011;124:22-7.
 45. Specchio LM, Gambardella A, Giallonardo AT, Michelucci R, Specchio N, Boero G, et al. Open label, long-term, pragmatic study on levetiracetam in the treatment of juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Res*. 2006;71:32-9.
 46. Verrotti A, Cerminara C, Coppola G, Franzoni E, Parisi P, Iannetti P, et al. Levetiracetam in juvenile myoclonic epilepsy: Long-term efficacy in newly diagnosed adolescents. *Dev Med Child Neurol*. 2008;50:29-32.
 47. Sharpe DV, Patel AD, Abou-Khalil B, Fenichel GM. Levetiracetam monotherapy in juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure*. 2008;17:64-8.
 48. Sousa Pda S, Araújo Filho GM, Garzon E, Sakamoto AC, Yacubian EM. Topiramate for the treatment of juvenile myoclonic epilepsy. *Arq Neuropsiquiatr*. 2005;63:733-7.
 49. Levisohn PM, Holland KD. Topiramate or valproate in patients with juvenile myoclonic epilepsy: A randomized open-label comparison. *Epilepsy Behav*. 2007;10:547-52.
 50. Kothare SV, Valencia I, Khurana DS, Hardison H, Melvin JJ, Legido A. Efficacy and tolerability of zonisamide in juvenile myoclonic epilepsy. *Epileptic Disord*. 2004;6:267-70.
 51. Trinka E, Dilitz E, Unterberger I, Luef G, Deisenhammer F, Niedermüller U, et al. Non convulsive status epilepticus after replacement of valproate with lamotrigine. *J Neurol*. 2002;249:1417-22.
 52. Boon P, Engelborghs S, Hauman H, Jansen A, Lagae L, Legros B, et al. Recommendations for the treatment of epilepsy in adult patients in general practice in Belgium: An update. *Acta Neurol Belg*. 2012;112:119-31.
 53. Montouris G, Abou-Khalil B. The first line of therapy in a girl with juvenile myoclonic epilepsy: should it be valproate or a new agent? *Epilepsia*. 2009;50:16-20.
 54. Craig JJ, Hunt SJ. Treating women with juvenile myoclonic epilepsy. *Pract Neurol*. 2009;9:268-77.
 55. Wheless JW, Clarke DF, Arzimanoglou A, Carpenter D. Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion 2007. *Epileptic Disord*. 2007;9:353-412.
 56. Heller A, Chesterman P, Elwes R, Crawford P, Chadwick D, Johnson A, et al. Phenobarbitone, phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate for newly diagnosed adult epilepsy: a randomised comparative monotherapy trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995;58:44-50.
 57. Mattson R, Cramer J, Collins J. A comparison of valproate with carbamazepine for the treatment of complex partial seizures and secondarily generalized tonic-clonic seizures

- in adults. The Department of Veterans Affairs Epilepsy Cooperative Study No. 264 Group. *N Engl J Med*. 1992;327:765-71.
58. Privitera M, Brodie M, Mattson R, Chadwick D, Neto W, Wang S. Topiramate, carbamazepine and valproate monotherapy: Double blind comparison in newly diagnosed epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 2003;107:165-75.
 59. Christe W, Krämer G, Vigonius U, Pohlmann H, Steinhoff BJ, Brodie MJ, et al. A double-blind controlled clinical trial: Oxcarbazepine versus sodium valproate in adults with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Res*. 1997;26:451-60.
 60. Marson AG, Williamson PR, Hutton JL, Clough HE, Chadwick DW. Carbamazepine versus valproate monotherapy for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000. Art. No.: CD001030. DOI: 10.1002/14651858.CD001030.
 61. Marson AG, Williamson PR, Clough H, Hutton JL, Chadwick DW. Epilepsy Monotherapy Trial Group. Carbamazepine versus valproate monotherapy for epilepsy: A meta-analysis. *Epilepsia*. 2002;43:505-13.
 62. Mattson RH, Cramer JA, Collins JF, Smith DB, Delgado-Escueta AV, Browne TR, et al. Comparison of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, and primidone in partial and secondarily generalized tonic-clonic seizures. *N Engl J Med*. 1985;313:145-51.
 63. Brodie M, Overstall P, Giorgi L. Multicentre, double-blind, randomized comparison between lamotrigine and carbamazepine in elderly patients with newly diagnosed epilepsy. The UK Lamotrigine Elderly Study Group. *Epilepsy Res*. 1999;37:81-7.
 64. Brodie M, Richens A, Yuen A. Double-blind comparison of lamotrigine and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. UK Lamotrigine/Carbamazepine Monotherapy Trial Group. *Lancet*. 1995;345:476-9.
 65. Nieto-Barrera M, Brozmanova M, Capovilla G, Christe W, Pedersen B, Kane K, et al., Lamictal vs. Carbamazepine Study Group. A comparison of monotherapy with lamotrigine or carbamazepine in patients with newly diagnosed partial epilepsy. *Epilepsy Res*. 2001;46:145-55.
 66. Dam M, Ekberg R, Løyning Y, Waltimo O, Jakobsen K. A double blind study comparing oxcarbazepine and carbamazepine in patients with newly diagnosed, previously untreated epilepsy. *Epilepsy Res*. 1989;3:70-6.
 67. Reinikainen KJ, Keränen T, Halonen T, Komulainen H, Riekkinen PJ. Comparison of oxcarbazepine and carbamazepine: a double blind study. *Epilepsy Res*. 1987;1:284-9.
 68. Tudur Smith C, Marson AG, Williamson PR. Carbamazepine versus phenytoin monotherapy for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001911>. Art. No.: CD001911.
 69. Tudur Smith C, Marson AG, Williamson PR. Carbamazepine versus phenobarbitone monotherapy for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003. Art. No.: CD001904. DOI: 10.1002/14651858.CD001904.
 70. Gamble CL, Williamson PR, Marson AG. Lamotrigine versus carbamazepine monotherapy for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006. Art. No.: CD001031. DOI: 10.1002/14651858.CD001031.pub2.
 71. Koch MW, Polman SKL. Oxcarbazepine versus carbamazepine monotherapy for partial onset seizures. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009. Art. No.: CD006453. DOI: 10.1002/14651858.CD006453.pub2.
 72. Muller M, Marson AG, Williamson PR. Oxcarbazepine versus phenytoin monotherapy for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006. Art. No.: CD003615. DOI: 10.1002/14651858.CD003615.pub2.
 73. Steiner TJ, Dellaportas CI, Findley LJ, Gross M, Gibberd FB, Perkin GD, et al. Lamotrigine monotherapy in newly diagnosed untreated epilepsy: a double-blind comparison with phenytoin. *Epilepsia*. 1999;40:601-7.
 74. Bill PA, Vigonius U, Pohlmann H, Guerreiro CA, Kochen S, Saffer D, et al. A double blind controlled clinical trial of oxcarbazepine vs phenytoin in adults with previously untreated epilepsy. *Epilepsy Res*. 1997;27:195-204.
 75. Guerreiro MM, Vigonius U, Pohlmann H, de Manreza ML, Fejerman N, Antoniuk SA, et al. A double-blind controlled clinical trial of oxcarbazepine versus phenytoin in children and adolescents with epilepsy. *Epilepsy Res*. 1997;27:205-13.
 76. Gilliam F, Vazquez B, Sackellares JC, Chang GY, Messenheimer J, Nyberg J, et al. An active-control trial of lamotrigine monotherapy for partial seizures. *Neurology*. 1998;51:1018-25.
 77. Beydoun A, Sachdeo RC, Rosenfeld WE, Krauss GL, Sessler N, Mesenbrink P, et al. Oxcarbazepine monotherapy for partial-onset seizures: a multicenter, double-blind, clinical trial. *Neurology*. 2000;54:2245-51.
 78. Sachdeo R, Beydoun A, Schachter S, Vazquez B, Schaul N, Mesenbrink P, et al. Oxcarbazepine (Trileptal) as monotherapy in patients with partial seizures. *Neurology*. 2001;57:864-71.
 79. Sundararaju V, Ramaratnam S, Ranganathan LN. Topiramate versus carbamazepine monotherapy for partial onset seizures or generalized onset tonic-clonic seizures with or without other generalized seizure types (Protocol). *Cochrane Database Syst Rev*. 2010. Art. No.: CD008906. DOI: 10.1002/14651858.CD008906.
 80. Gilliam FG, Veloso F, Bomhof MA, Gazda SK, Biton V, Ter Brugge JP, et al. A dose-comparison trial of topiramate as monotherapy in recently diagnosed partial epilepsy. *Neurology*. 2003;60:196-202.
 81. Sachdeo R, Reife R, Lim P, Pledger G. Topiramate monotherapy for partial onset seizures. *Epilepsia*. 1997;38:294-300.
 82. Rowan AJ, Ramsay RE, Collins JF, Pryor F, Boardman KD, Uthman BM, et al., VA Cooperative Study 428 Group. New onset geriatric epilepsy: A randomized study of gabapentin, lamotrigine, and carbamazepine. *Neurology*. 2005;64:1868-73.
 83. Faught E, Sachdeo RC, Remler MP, Chayasirisobhon S, Iragui-Madoz VJ, Ramsay RE, et al. Felbamate monotherapy for partial onset seizures: an active-control trial. *Neurology*. 1993;43:688-92.
 84. Sachdeo R, Kramer LD, Rosenberg A, Sachdeo S. Felbamate monotherapy: controlled trial in patients with partial onset seizures. *Ann Neurol*. 1992;32:386-92.
 85. Kaufman DW, Kelly JP, Anderson T, Harmon DC, Shapiro S. Evaluation of case reports of aplastic anemia among patients treated with felbamate. *Epilepsia*. 1997;38:1265-9.
 86. Shorvon S, Stefan H. Overview of the safety of newer antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 1997;38:S45-51.
 87. Pellock J, Brodie M. Felbamate: 1997 update. *Epilepsia*. 1997;38:1261-4.
 88. Cowling BJ, Shaw JE, Hutton JL, Marson AG. New statistical method for analyzing time to first seizure: Example using data comparing carbamazepine and valproate monotherapy. *Epilepsia*. 2007;48:1173-8.
 89. Callaghan N, O'Hare J, O'Driscoll D, O'Neill B, Daly M. Comparative study of ethosuximide and sodium valproate in the treatment of typical absence seizures (petit mal). *Dev Med Child Neurol*. 1982;24:830-6.
 90. Sato S, White B, Penry J, Dreifuss F, Sackellares J, Kupferberg H. Valproic acid versus ethosuximide in the treatment of absence seizures. *Neurology*. 1982;32:157-63.

91. Tudur Smith C, Marson AG, Williamson PR. Phenytoin versus valproate monotherapy for partial onset seizures and generalized onset tonic-clonic seizures. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001. Art. No.: CD001769. DOI: 10.1002/14651858.CD001769.
92. Posner EB, Mohamed KK, Marson AG. Ethosuximide, sodium valproate or lamotrigine for absence seizures in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005. Art. No.: CD003032. DOI: 10.1002/14651858.CD003032.pub2.
93. Brodie MJ, Barry SJ, Bamagous GA, Norrie JD, Kwan P. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology*. 2012;78:1548-54.
94. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*. 2000;342:314-9.
95. Elger C, Bialer M, Cramer JA, Maia J, Almeida L, Soares-da-Silva P. Eslicarbazepine acetate: a double-blind, add-on, placebo-controlled exploratory trial in adult patients with partial-onset seizures. *Epilepsia*. 2007;48:497-504.
96. Ben-Menachem E, Gabbai AA, Hufnagel A, Maia J, Almeida L, Soares-da-Silva P. Eslicarbazepine acetate as adjunctive therapy in adult patients with partial epilepsy. *Epilepsy Res*. 2010;89:278-85.
97. Chang XC, Yuan H, Wang Y, Xu HQ, Zheng RY. Eslicarbazepine acetate add-on for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011. Art. No.: CD008907. DOI: 10.1002/14651858.CD008907.pub2.
98. Anhut H, Ashman P, Feuerstein TJ, Sauermann W, Saunders M, Schmidt B. Gabapentin (Neurontin) as add-on therapy in patients with partial seizures: A double-blind, placebo-controlled study. *The International Gabapentin Study Group. Epilepsia*. 1994;35:795-801.
99. Sivenius J, Kälviäinen R, Ylinen A, Riekkinen P. Double-blind study of gabapentin in the treatment of partial seizures. *Epilepsia*. 1991;32:539-42.
100. The US Gabapentin Study Group No. 5. Gabapentin as add-on therapy in refractory partial epilepsy: a double-blind, placebo-controlled, parallel group study. *Neurology*. 1993;43:2292-8.
101. Baulac M, Cavalcanti D, Semah F, Arzimanoglou A, Portal JJ, For the French Gabapentin Collaborative Group. Gabapentin added-on therapy with adaptable dosages in 610 patients with partial epilepsy: an open observational study. *Seizure*. 1998;7:55-62.
102. UK Gabapentin Study Group. Gabapentin in partial epilepsy. *Lancet*. 1990;335:1114-7.
103. Yamauchi T, Kaneko S, Yagi K, Sase S. Treatment of partial seizures with gabapentin: double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2006;60:507-15.
104. Sethi A, Chandra D, Puri V, Mallika V. Gabapentin and lamotrigine in Indian patients of partial epilepsy refractory to carbamazepine. *Neurol India*. 2002;50:359-63.
105. Lindberger M, Alenius M, Frisén L, Johannessen SI, Larsson S, Malmgren K, et al. Gabapentin versus vigabatrin as first add-on for patients with partial seizures that failed to respond to monotherapy: A randomized, double-blind, dose titration study. *GREAT Study Investigators Group. Gabapentin in Refractory Epilepsy Add-on Treatment. Epilepsia*. 2000;41:1289-95.
106. Ben-Menachem E, Biton V, Jatuzis D, Abou-Khalil B, Doty P, Rudd GD. Efficacy and safety of oral lacosamide as adjunctive therapy in adults with partial-onset seizures. *Epilepsia*. 2007;48:1308-17.
107. Halász P, Kälviäinen R, Mazurkiewicz-Beldzińska M, Rosenow F, Doty P, Hebert D, et al., SP755 Study Group. Adjunctive lacosamide for partial-onset seizures: Efficacy and safety results from a randomized controlled trial. *Epilepsia*. 2009;50:443-53.
108. Chung S, Sperling MR, Biton V, Krauss G, Hebert D, Rudd GD, et al., SP754 Study Group. Lacosamide as adjunctive therapy for partial-onset seizures: A randomized controlled trial. *Epilepsia*. 2010;51:958-67.
109. Boas J, Dam M, Friis ML, Kristensen O, Pedersen B, Gallagher J. Controlled trial of lamotrigine (Lamictal) for treatment-resistant partial seizures. *Acta Neurol Scand*. 1996;94:247-52.
110. Jawad S, Richens A, Goodwin G, Yuen WC. Controlled trial of lamotrigine (Lamictal) for refractory partial seizures. *Epilepsia*. 1989;30:356-63.
111. Loiseau P, Yuen AW, Duché B, Ménager T, Arné-Bès MC. A randomised double-blind placebo-controlled crossover add-on trial of lamotrigine in patients with treatment-resistant partial seizures. *Epilepsy Res*. 1990;7:136-45.
112. Schapel GJ, Beran RG, Vajda FJ, Berkovic SF, Mashford ML, Dunagan FM, et al. Double-blind, placebo controlled, crossover study of lamotrigine in treatment resistant partial seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1993;56:448-53.
113. Smith D, Baker G, Davies G, Dewey M, Chadwick DW. Outcomes of add-on treatment with lamotrigine in partial epilepsy. *Epilepsia*. 1993;56:448-53.
114. Binnie CD, Debets RM, Engelsman M, Meijer JW, Meinardi H, Overweg J, et al. Double-blind crossover trial of lamotrigine (Lamictal) as add-on therapy in intractable epilepsy. *Epilepsy Res*. 1989;4:222-9.
115. Sander JW, Patsalos PN, Oxley JR, Hamilton MJ, Yuen WC. A randomised double-blind placebo-controlled add-on trial of lamotrigine in patients with severe epilepsy. *Epilepsy Res*. 1990;6:221-6.
116. Stolarek I, Blacklaw J, Forrest G, Brodie MJ. Vigabatrin and lamotrigine in refractory epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994;57:921-4.
117. Baulac M, Leon T, O'Brien TJ, Whalen E, Barrett J. A comparison of pregabalin, lamotrigine, and placebo as adjunctive therapy in patients with refractory partial-onset seizures. *Epilepsy Res*. 2010;91:10-9.
118. Shorvon SD, Löwenthal A, Janz D, Bielen E, Loiseau P. Multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam as add-on therapy in patients with refractory partial seizures. *European Levetiracetam Study Group. Epilepsia*. 2000;41:1179-86.
119. Ben-Menachem E, Falter U. Efficacy and tolerability of levetiracetam 3.000 mg/d in patients with refractory partial seizures: a multicenter, double-blind, responder-selected study evaluating monotherapy. *European Levetiracetam Study Group. Epilepsia*. 2000;41:1276-83.
120. Cereghino JJ, Biton V, Abou-Khalil B, Dreifuss F, Gauer LJ, Leppik I. Levetiracetam for partial seizures: results of a double-blind, randomized clinical trial. *Neurology*. 2000;55:236-42.
121. Tsai JJ, Yen DJ, Hsieh MS, Chen SS, Hiersemenzel R, Edrich P, et al. Efficacy and safety of levetiracetam (up to 2000 mg/day) in Taiwanese patients with refractory partial seizures: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Epilepsia*. 2006;47:72-81.
122. Wu XY, Hong Z, Wu X, Wu LW, Wang XF, Zhou D, et al. Multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam as add-on therapy in Chinese patients with refractory partial-onset seizures. *Epilepsia*. 2009;50:398-405.
123. Xiao Z, Li JM, Wang XF, Xiao F, Xi ZQ, Lv Y, et al. Efficacy and safety of levetiracetam (3,000 mg/day) as an adjunctive

- therapy in Chinese patients with refractory partial seizures. *Eur Neurol.* 2009;61:233-9.
124. Barcs G, Walker EB, Elger CE, Scaramelli A, Stefan H, Sturm Y, et al. Oxcarbazepine placebo-controlled, dose-ranging trial in refractory partial epilepsy. *Epilepsia.* 2000;41:1597-607.
 125. Houtkooper MA, Lammertsma A, Meyer JW, Goedhart DM, Meinardi H, van Oorschot CA, et al. Oxcarbazepine (GP 47.680): a possible alternative to carbamazepine? *Epilepsia.* 1987;28:963-8.
 126. French JA, Krauss GL, Biton V, Squillacote D, Yang H, Laurenza A, et al. Adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures: randomized phase III study 304. *Neurology.* 2012;79:589-96.
 127. Krauss GL, Serratosa JM, Villanueva V, Endzinienė M, Hong Z, French J, et al. Randomized phase III study 306: adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures. *Neurology.* 2012;78:1408-15.
 128. Krauss GL, Perucca E, Ben-Menachem E, Kwan P, Shih JJ, Squillacote D, et al. Perampanel, a selective, noncompetitive α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor antagonist, as adjunctive therapy for refractory partial-onset seizures: Interim results from phase III, extension study 307. *Epilepsia.* 2013;54:126-34.
 129. French JA, Krauss GL, Steinhoff BJ, Squillacote D, Yang H, Kumar D, et al. Evaluation of adjunctive perampanel in patients with refractory partial-onset seizures: Results of randomized global phase III study 305. *Epilepsia.* 2013;54:117-25.
 130. Arroyo S, Anhut H, Kugler AR, Lee CM, Knapp LE, Garofalo EA, et al., Pregabalin 1008-011 International Study Group. Pregabalin add-on treatment: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study in adults with partial seizures. *Epilepsia.* 2004;45:20-7.
 131. Beydoun A, Uthman BM, Kugler AR, Greiner MJ, Knapp LE, Garofalo EA, Pregabalin 1008-009 Study Group. Safety and efficacy of two pregabalin regimens for add-on treatment of partial epilepsy. *Neurology.* 2005;64:475-80.
 132. French JA, Kugler AR, Robbins JL, Knapp LE, Garofalo EA. Dose-response trial of pregabalin adjunctive therapy in patients with partial seizures. *Neurology.* 2003;60:1631-7.
 133. Lee BI, Yi S, Hong SB, Kim MK, Lee SA, Lee SK, et al. Pregabalin add-on therapy using a flexible, optimized dose schedule in refractory partial epilepsies: A double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *Epilepsia.* 2009;50:464-74.
 134. Brodie MJ, Lerche H, Gil-Nagel A, Elger C, Hall S, Shin P, et al., RESTORE 2 Study Group. Efficacy and safety of adjunctive ezogabine (retigabine) in refractory partial epilepsy. *Neurology.* 2010;75:1817-24.
 135. French JA, Abou-Khalil BW, Leroy RF, Yacubian EM, Shin P, Hall S, et al., RESTORE 1/Study 301 Investigators. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ezogabine (retigabine) in partial epilepsy. *Neurology.* 2011;76:1555-63.
 136. Porter RJ, Partiot A, Sachdeo R, Nohria V, Alves WM, 205 Study Group. Randomized, multicenter, dose-ranging trial of retigabine for partial-onset seizures. *Neurology.* 2007;68:1197-204.
 137. Pulman J, Marson AG, Hutton JL. Tiagabine add-on for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012. Art. No.: CD001908. DOI: 10.1002/14651858.CD001908.pub2.
 138. Uthman BM, Rowan AJ, Ahmann PA, Leppik IE, Schachter SC, Sommerville KW, et al. Tiagabine for complex partial seizures. *Arch Neurol.* 1998;55:56-62.
 139. Kälviäinen R, Brodie MJ, Duncan J, Chadwick D, Edwards D, Lyby K. A double-blind, placebo-controlled trial of tiagabine given three-times daily as add-on therapy for refractory partial seizures. Northern European Tiagabine Study Group. *Epilepsy Res.* 1988;30:31-40.
 140. Sachdeo RC, Leroy RF, Krauss GL, Drake Jr ME, Green PM, Leppik IE, et al. Tiagabine therapy for complex partial seizures. A dose-frequency study. The Tiagabine Study Group. *Arch Neurol.* 1997;54:595-601.
 141. Ben-Menachem E, Henriksen O, Dam M, Mikkelsen M, Schmidt D, Reid S, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of topiramate as add-on therapy in patients with refractory partial seizures. *Epilepsia.* 1996;37:539-43.
 142. Faught E, Wilder BJ, Ramsay RE, Reife RA, Kramer LD, Pledger GW, et al. Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 200-, 400-, and 600-mg daily dosages. Topiramate YD Study Group. *Neurology.* 1996;46:1684-90.
 143. Guberman A, Neto W, Gassmann-Mayer C. Low-dose topiramate in adults with treatment-resistant partial-onset seizures. *Acta Neurol Scand.* 2002;106:183-9.
 144. Korean Topiramate Study Group. Topiramate in medically intractable partial epilepsies: double-blind placebo-controlled randomized parallel group trial. *Epilepsia.* 1999;40:1767-74.
 145. Privitera M, Fincham R, Penry J, Reife R, Kramer L, Pledger G, et al. Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 600-, 800-, and 1,000-mg daily dosages. Topiramate YE Study Group. *Neurology.* 1996;46:1678-83.
 146. Sharief M, Viteri C, Ben-Menachem E, Weber M, Reife R, Pledger G, et al. Double-blind, placebo-controlled study of topiramate in patients with refractory partial epilepsy. *Epilepsy Res.* 1996;25:217-24.
 147. Tassinari CA, Michelucci R, Chauvel P, Chodkiewicz J, Shorvon S, Henriksen O, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of topiramate (600 mg daily) for the treatment of refractory partial epilepsy. *Epilepsia.* 1996;37:763-8.
 148. Yen DJ, Yu HY, Guo YC, Chen C, Yiu CH, Su MS. A double-blind, placebo-controlled study of topiramate in adult patients with refractory partial epilepsy. *Epilepsia.* 2000;41:1162-6.
 149. Chadwick DW, Marson AG. Zonisamide add-on for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005. Art. No.: CD001416. DOI: 10.1002/14651858.CD001416.pub2.
 150. Faught E, Ayala R, Montouris GG, Leppik IE, Zonisamide 922 Trial Group. Randomized controlled trial of zonisamide for the treatment of refractory partial-onset seizures. *Neurology.* 2001;57:1774-9.
 151. Schmidt D, Jacob R, Loiseau P, Deisenhammer E, Klinger D, Despland A, et al. Zonisamide for add-on treatment of refractory partial epilepsy: A European double-blind trial. *Epilepsy Res.* 1993;15:67-73.
 152. Leppik IE, Willmore LJ, Homan RW, Fromm G, Oommen KJ, Penry JK, et al. Efficacy and safety of zonisamide: results of a multicenter study. *Epilepsy Res.* 1993;14:165-73.
 153. Brodie MJ, Duncan R, Vespignani H, Solyom A, Bitensky V, Lucas C. Dose-dependent safety and efficacy of zonisamide: A randomized, double-blind, placebo-controlled study in patients with refractory partial seizures. *Epilepsia.* 2005;46:31-41.
 154. Sackellares JC, Ramsay RE, Wilder BJ, Browne 3rd TR, Shellenberger MK. Randomized, controlled clinical trial of zonisamide as adjunctive treatment for refractory partial seizures. *Epilepsia.* 2004;45:610-7.

155. Lu Y, Xiao Z, Yu W, Xiao F, Xiao Z, Hu Y, et al. Efficacy and safety of adjunctive zonisamide in adult patients with refractory partial-onset epilepsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Drug Invest.* 2011;31:221-9.
156. Leppik IE, Dreifuss FE, Pledger GW, Graves NM, Santilli N, Drury I, et al. Felbamate for partial seizures: results of a controlled clinical trial. *Neurology.* 1991;41:1785-9.
157. Theodore WH, Raubertas RF, Porter RJ, Nice F, Devinsky O, Reeves P, et al. Felbamate: A clinical trial for complex partial seizures. *Epilepsia.* 1991;32:392-7.
158. Dean C, Mosier M, Penry K. Dose-Response Study of Vigabatrin as add-on therapy in patients with uncontrolled complex partial seizures. *Epilepsia.* 1999;40:74-82.
159. French JA, Mosier M, Walker S, Sommerville K, Sussman N. A double-blind, placebo-controlled study of vigabatrin three g/day in patients with uncontrolled complex partial seizures. *Vigabatrin Protocol 024 Investigative Cohort.* *Neurology.* 1996;46:54-61.
160. McKee PJ, Blacklaw J, Friel E, Thompson GG, Gillham RA, Brodie MJ. Adjuvant vigabatrin in refractory epilepsy: A ceiling to effective dosage in individual patients? *Epilepsia.* 1993;34:937-43.
161. Tassinari CA, Michelucci R, Ambrosetto G, Salvi F. Double-blind study of vigabatrin in the treatment of drug-resistant epilepsy. *Arch Neurol.* 1987;44:907-10.
162. Guberman A, Bruni J. Long-term open multicentre, add-on trial of viagabatrin in adult resistant partial epilepsy. *The Canadian Viagabatrin Study Group. Seizure.* 2000;9:112-8.
163. Rimmer E, Richens A. Double-blind study of gamma-vinyl GABA in patients with refractory epilepsy. *Lancet.* 1984;1:189-90.
164. Sander JW, Trevisol-Bittencourt PC, Hart YM, Shorvon SD. Evaluation of vigabatrin as add-on drug in the management of severe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1990;53:1008-10.
165. Arzimanoglou A, Dumas C, Ghirardi L. Multicentre clinical evaluation of vigabatrin (Sabril) in mild to moderate partial epilepsies. *French Neurologists Sabril Study Group. Seizure.* 1997;225-31.
166. Hemming K, Maguire MJ, Hutton JL, Marson AG. Vigabatrin for refractory partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008. Art. No.: CD007302. DOI: 10.1002/14651858.CD007302.
167. Moreno MC, Giagante B, Saidon P, Kochen S, Benozzi J, Rosenstein RE. Visual defects associated with vigabatrin: a study of epileptic argentine patients. *Can J Neurol Sci.* 2005;32:459-64.
168. Kjellström U, Lövestam-Adrian M, Andréasson S, Ponjavic V. Full-field ERG and visual fields in patients 5 years after discontinuing vigabatrin therapy. *Doc Ophthalmol.* 2008;117:93-101.
169. Maguire MJ, Hemming K, Wild JM, Hutton JL, Marson AG. Prevalence of visual field loss following exposure to vigabatrin therapy: a systematic review. *Epilepsia.* 2010;51:2423-31.
170. Hancock EC, Cross HJ. Treatment of Lennox-Gastaut syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009. Art. No.: CD003277. DOI: 10.1002/14651858.CD003277.pub2.
171. The Felbamate Study Group in Lennox Gastaut syndrome. Efficacy of felbamate in childhood epileptic encephalopathy (Lennox-Gastaut syndrome). *N Engl J Med.* 1993;328:29-33.
172. Jensen P. Felbamate in the treatment of Lennox Gastaut syndrome. *Epilepsia.* 1994;35 Suppl 5:S54-7.
173. Siegel H, Kelley K, Stertz B, Reeves-Tyer P, Flamini R, Malow B, et al. The efficacy of felbamate as add-on therapy to valproic acid in the Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsy Res.* 1999;34:91-7.
174. Motte J, Trevathan E, Arvidsson JF, Barrera MN, Mullens EL, Manasco P. Lamotrigine for generalized seizures associated with the Lennox-Gastaut syndrome. *Lamictal Lennox-Gastaut Study Group. N Engl J Med.* 1997;337:1807-12.
175. Eriksson AS, Nergardh A, Hoppu K. The efficacy of lamotrigine in children and adolescents with refractory generalized epilepsy: A randomized, double-blind, crossover study. *Epilepsia.* 1998;39:495-501.
176. Biton V, Sackellares JC, Vuong A, Hammer AE, Barrett PS, Messenheimer JA. Double-blind, placebo-controlled study of lamotrigine in primary generalized tonic-clonic seizures. *Neurology.* 2005;65:1737-43.
177. Trevathan E, Kerls SP, Hammer AE, Vuong A, Messenheimer JA. Lamotrigine adjunctive therapy among children and adolescents with primary generalized tonic-clonic seizures. *Pediatrics.* 2006;118:e371-8.
178. Biton V, di Memmo J, Shukla R, Lee YY, Poverennova I, Demchenko V, et al. Adjunctive lamotrigine XR for primary generalized tonic-clonic seizures in a randomized, placebo-controlled study. *Epilepsy Behav.* 2010;19:352-8.
179. Glauser T, Kluger G, Sachdeo R, Krauss G, Perdomo C, Arroyo S. Rufinamide for generalized seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. *Neurology.* 2008;70:1950-8.
180. Kluger G, Glauser T, Krauss G, Seeruthun R, Perdomo C, Arroyo S. Adjunctive rufinamide in Lennox-Gastaut syndrome: a long-term, open-label extension study. *Acta Neurol Scand.* 2010;122:202-8.
181. Biton V, Montouris GD, Ritter F, Riviello JJ, Reife R, Lim P, et al. A randomized, placebo-controlled study of topiramate in primary generalized tonic-clonic seizures. *Topiramate YTC Study Group. Neurology.* 1999;52:1330-7.
182. Sachdeo RC, Glauser TA, Ritter F, Reife R, Lim P, Pledger G. A double-blind, randomized trial of topiramate in Lennox-Gastaut syndrome. *Topiramate YL Study Group. Neurology.* 1999;52:1882-7.
183. Berkovic SF, Knowlton RC, Leroy RF, Schieman J, Falter U, Levetiracetam N01057 Study Group. Placebo-controlled study of levetiracetam in idiopathic generalized epilepsy. *Neurology.* 2007;69:1751-60.
184. Noachtar S, Andermann E, Meyvisch P, Andermann F, Gough WB, Schieman-Delgado J, N166 Levetiracetam Study Group. Levetiracetam for the treatment of idiopathic generalized epilepsy with myoclonic seizures. *Neurology.* 2008;70:607-16.
185. Kumar S, Smith P. Levetiracetam as add-on therapy in generalised epilepsies. *Seizure.* 2004;13:475-7.
186. Rosenfeld WE, Benbadis S, Edrich P, Tassinari CA, Hirsch E. Levetiracetam as add-on therapy for idiopathic generalized epilepsy syndromes with onset during adolescence: Analysis of two randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Epilepsy Res.* 2009;85:72-80.
187. Henry TR, Leppik IE, Gummit RJ, Jacobs M. Progressive myoclonus epilepsy treated with zonisamide. *Neurology.* 1988;38:928-31.
188. Kyllerman M, Ben-Menachem E. Zonisamide for progressive myoclonus epilepsy: Long term observations in seven patients. *Epilepsy Res.* 1998;29:109-14.