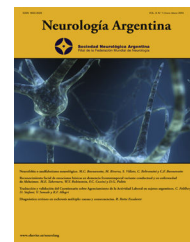




Sociedad Neurológica Argentina
Filial de la Federación Mundial
de Neurología

Neurología Argentina

www.elsevier.es/neurolarg



Artículo original

Tendencias en la prescripción y el uso de fármacos antiepilépticos en adultos mayores con epilepsia de reciente diagnóstico



Lucas Martín Romano^{a,*}, Sergio Eduardo Gonorazky^a, Ana Gabriela Besocke^b,
María del Carmen García^b, Barbara Rosso^b, Ana Paula Cortes^b, Carolina Cuello Oderiz^b,
Silvina Scalise^b, Edgardo Cristiano^b y Stella Valiensi^b

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

^b Servicio de Neurología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 13 de enero de 2015

Aceptado el 10 de noviembre de 2015

On-line el 29 de marzo de 2016

Palabras clave:

Epilepsia
Fármacos antiepilépticos
Prescripción
Adultos
Tradicionales
Nuevas

R E S U M E N

Introducción: En la última década nuevos fármacos antiepilépticos (FAE) están disponibles para el tratamiento de la epilepsia, demostrando igual eficacia, siendo seguros y bien tolerados. La tasa de prescripción y uso en pacientes adultos mayores con epilepsia de reciente diagnóstico es desconocida en nuestro país.

Objetivos: Analizar la prescripción y uso de FAE disponibles en Argentina, en pacientes adultos mayores con epilepsia de reciente diagnóstico, y calcular el porcentaje de pacientes libre de crisis según tipo de FAE tradicional o nuevo.

Materiales y métodos: Se incluyó a todos los pacientes ≥ 65 años con reciente diagnóstico de epilepsia, en 2 centros (Hospital Privado de Comunidad de Mar del Plata y Hospital Italiano de Buenos Aires) durante los años 2007-2013, en los cuales se iniciaba tratamiento con su primer FAE como monoterapia.

Resultados: Un total de 268 pacientes fueron diagnosticados con epilepsia. La mediana de edad fue de 79 años, el 59% de ellos eran de sexo femenino, el 52% presentó epilepsia probablemente sintomática y el 48%, epilepsia sintomática. Se prescribió su primer FAE tradicional como monoterapia al 65%, siendo la DFH la más utilizada (45%), seguida del ácido valproico (11%) y carbamazepina (9%). Al 35% restante se indicó FAE nuevo (lamotrigina: 22%, LEV: 7%, oxcarbazepina: 6%). Se observó un incremento significativo en la prescripción y uso de los FAE nuevos, del 27, el 22, el 28, el 36, el 43, el 44 y el 52% durante los años 7 años, del 2007 al 2013, respectivamente ($p = 0,02$), generado por un marcado descenso de la DFH (el 46, el 59, el 63, el 43, el 34, el 28 y el 12%, $p < 0,0001$) y por el aumento del uso de LEV (el 18, el 0, el 3, el 3, el 10, el 16 y el 24%, $p = 0,03$). No hubo diferencias al comparar el porcentaje de pacientes libre de crisis con FAE tradicionales vs. FAE nuevo ($p = 0,81$), del 79 vs. el 75% y el 61 vs. el 74% a los 12 y 24 meses de seguimiento, respectivamente.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lucasmartin.romano@gmail.com (L.M. Romano).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuarg.2015.11.005>

1853-0028/© 2016 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Conclusiones: Los resultados del presente trabajo muestran un incremento en la prescripción y uso de los FAE nuevos entre los años 2007 y 2013 como monoterapia en adultos mayores con epilepsia de reciente diagnóstico.

© 2016 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Trends in the prescription and use of antiepileptic drugs in older adults with newly diagnosed epilepsy

A B S T R A C T

Keywords:
Epilepsy
Antiepileptic drugs
Prescription
Adult
Traditional
New

Introduction: In the last decade new antiepileptic drugs (AEDs) are available for the treatment of epilepsy, demonstrating efficacy as being safe and well tolerated. The rate of prescribing and use in elderly patients with newly diagnosed epilepsy is unknown in our country.

Objectives: To analyze the prescription and use of AEDs available in Argentina in elderly patients with newly diagnosed epilepsy and calculate the percentage of patients free of seizures by type of traditional or new AEDs.

Materials and methods: We included all patients ≥ 65 years with newly diagnosed epilepsy, in two centers (Private Community Hospital of Mar del Plata and Hospital Italiano de Buenos Aires) during the years 2007-2013, to which treatment was started with your first AEDs as monotherapy.

Results: A total of 268 patients were diagnosed with epilepsy. The median age was 79 years, 59% were female, 52% were probably symptomatic epilepsy and 48% symptomatic epilepsy. Traditional first AEDs was prescribed as monotherapy 65% (DFH: 45%, VPA: 11% and CBZ: 9%) and the remaining 35% (LTG: 22%, LEV: 7%, OXC: 6%) with new AEDs in patients with newly diagnosed epilepsy. A significant increase in the prescribing and use of new AEDs was observed respectively ($P=.02$) from 2007 to 2013 (27%, 22%, 28%, 36%, 43%, 44%, 52%), generated by a marked decrease in the DFH (46%, 59%, 63%, 43%, 34%, 28%, 12%, $P<.0001$) and the increased use of LEV (18%, 0%, 3%, 3%, 10%, 16%, 24%, $P=.03$). There were no differences when comparing the percentage of patients free of seizures with traditional AEDs vs new AEDs ($P=0,81$), 79% vs 75%, 61% vs 74% at 12 and 24 months respectively.

Conclusions: The results of the present study show an increase in the prescribing and use of new AEDs between 2007 and 2013 as monotherapy in elderly patients with newly diagnosed epilepsy.

© 2016 Sociedad Neurológica Argentina. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La epilepsia es uno de los principales trastornos neurológicos a nivel mundial¹. La tercera edad es la etapa de la vida con mayor incidencia de epilepsia, la misma es de 40/100.000 entre los 40 y 45 años, ascendiendo a 80/100.000 entre los 60-65 años para luego continuar aumentando y superar los 150/100.000 pasados los 80 años^{2,3}. La prescripción de fármacos antiepilépticos (FAE) sigue siendo el principal pilar para el tratamiento de las de crisis en personas con epilepsia⁴.

A pesar de esta alta tasa de incidencia de epilepsia en adultos mayores, en la actualidad la mayor parte de la información disponible proviene estudios retrospectivos y series de casos, con escasos ensayos clínicos controlados y aleatorizados diseñados específicamente para este grupo etario.

Los FAE tradicionales tienen un perfil de seguridad menos favorable, mientras que varios de los nuevos FAE se han introducido con el objetivo de aumentar la eficacia y reducir los

efectos adversos. Teniendo en cuenta las ventajas teóricas de los nuevos FAE, numerosas y recientes recomendaciones basadas en revisiones sistemáticas de la literatura, guías y la opinión de expertos consideran varios de los nuevos FAE como tratamiento óptimo en pacientes adultos mayores con epilepsia⁴⁻¹².

Los estudios basados en el uso de FAE para la epilepsia proporcionan datos sobre la prevalencia de la exposición a diferentes FAE en una población, así como información fármaco-epidemiológica y de seguridad. También proporcionan información descriptiva sobre el proceso de la difusión de los nuevos FAE en la práctica neurológica, así como estimaciones cuantitativas de la disminución en la prescripción de los FAE tradicionales. Y en este contexto, contribuir a la evaluación del perfil de riesgo-beneficio es indispensable para lograr un uso más racional de los medicamentos es de importancia. Por lo expuesto, esta información puede ser utilizada a la hora de definir estrategias de tratamientos como políticas de

salud. Así mismo, la tasa de prescripción y el uso en pacientes adultos mayores con epilepsia de reciente diagnóstico son desconocidos en nuestro país.

El propósito del presente estudio es investigar el uso de FAE disponibles en Argentina, en pacientes adultos mayores con epilepsia de reciente diagnóstico, con especial atención a diferencias en los patrones de prescripción en relación con el tiempo, el centro, el género y la edad, sobre la base de los datos provenientes de 2 registros hospitalarios, entre los años 2007 y 2013.

Objetivos

1. Analizar la prescripción y el uso de FAE disponibles en Argentina, en pacientes adultos mayores con epilepsia de reciente diagnóstico entre los años 2007 y 2013.
2. Analizar el patrón de prescripción de FAE tradicionales y nuevos durante dicho periodo de estudio.
3. Calcular el porcentaje de pacientes libre de crisis según tipo de FAE tradicional o nuevo.

Materiales y métodos

Población

Se registró en forma conjunta a todos los pacientes mayores de 65 años, con reciente diagnóstico de epilepsia, evaluados en 2 centros, el Hospital Privado de Comunidad de Mar del Plata (del 1 de noviembre del 2007 al 30 de mayo del 2013) y el Hospital Italiano de Buenos Aires (del 1 enero del 2007 al 30 de mayo del 2013), a los cuales se iniciaba tratamiento con su primer FAE como monoterapia.

Para estimar el porcentaje de pacientes libre de crisis, comparando el tipo de FAE tradicional o FAE nuevo, se analizó un subgrupo del total de pacientes (118/268) que tenían un seguimiento mayor de 36 meses desde el inicio de tratamiento. El grado de control de las crisis se evaluó en el momento de la última visita al consultorio. Los pacientes fueron controlados inicialmente en consulta cada 6-8 semanas, hasta que se logró la ausencia o la libertad de crisis. Luego fueron controlados cada 3-6 meses. Si no se informaban crisis después del primer año de ausencia de crisis, se asumió que el paciente estaba en remisión. El objetivo del tratamiento era controlar las crisis con la dosis mínima efectiva.

Definiciones

Se utilizó la definición y la clasificación de crisis y síndromes epilépticos propuesta por la ILAE en 2005 y 2001⁷⁻¹⁰.

Los FAE se clasificaron en 2 grupos:

1. FAE tradicionales/clásicas: fenitoína (DFH), ácido valproico (AVP), carbamazepina (CBZ).
2. FAE nuevos: levetiracetam (LEV), lamotrigina (LTG), oxcarbazepina (OXC).

Los pacientes libres de crisis se definieron como la ausencia de crisis o auras por lo menos durante 12 meses, sin cambios

de las dosis de los FAE, o por un período igual o mayor al triple del intervalo libre de crisis previo al inicio del tratamiento; se aplicaba el criterio más prolongado¹³.

Análisis estadístico

Los pacientes fueron divididos en 2 grupos para fines de comparación, en función al uso de viejo o nuevo FAE, durante el periodo de estudio. Las pruebas de la chi al cuadrado y exacta de Fisher se utilizó para comparar frecuencias de variables categoriales entre los 2 grupos de estudio. Se usó la prueba de Mann-Whitney para comparar diferencias en la distribución entre ambos grupos en mediciones con variables ordinales y variables interválicas sin distribución normal. Para estimar el porcentaje de pacientes libres de crisis se utilizó el método de Kaplan-Meier y para comparar las 2 curvas de supervivencia el método de Wilcoxon (Peto-Prentice). Todas las pruebas estadísticas fueron de 2 colas.

El programa estadístico utilizado fue el STAT, versión 2.7.2, 2008.

Resultados

Características demográficas y clínicas

Un total de 268 pacientes fueron diagnosticados de epilepsia y se prescribió su primer FAE del 1 de enero del 2007 al 30 de mayo del 2013 inclusive. Ninguno de ellos había recibido tratamiento previo con FAE. La mediana de edad del diagnóstico fue de 79 años, el 59% de ellos eran de sexo femenino. Ciento cuarenta (52%) pacientes presentaron epilepsia probablemente sintomática y 116 (48%), epilepsia sintomática. En relación con el tipo de crisis, el 16% de los pacientes presentaron crisis parciales simples, el 27% crisis parciales complejas, el 36% crisis parciales secundariamente generalizadas y el 21% con crisis generalizadas (tabla 1).

Tendencias en la prescripción y el uso de fármacos antiepilépticos

Se prescribió su primer FAE tradicional como monoterapia al 65% de los 268 pacientes en estudio, siendo la DFH la más utilizada (45%), seguida de AVP (11%) y CBZ (9%). Al 35% restante se indicó FAE nuevo, LTG en un 22%, LEV en un 7% y OXC en el 6% de los pacientes. Se observó un incremento estadísticamente significativo en la prescripción y el uso de los FAE nuevos en relación con el descenso de los FAE tradicionales del 27, el 22, el 28, el 36, el 43, el 44 y el 52%, durante los años 2007 al 2013, respectivamente, $p = 0,02$. (fig. 1 y tabla 2). Esto se debió a un marcado descenso progresivo del uso de la DFH (el 46, el 59, el 63, el 43, el 34, el 28 y el 12%, $p < 0,0001$) y por el aumento gradual en el uso de LEV (el 18, el 0, el 3, el 10, el 16 y el 24%, $p = 0,03$), durante los 7 años del periodo de estudio, respectivamente. También se registró una mayor tasa de uso de AVP al comparar los últimos 5 años del periodo total del 2009 al 2013 (el 4, el 7, el 13, el 19 y el 32%, $p = 0,04$). Con el resto de los FAE no se modificó su frecuencia de prescripción y uso en relación con los años (fig. 2 y tabla 2).

Tabla 1 – Características basales de los pacientes

Variables	Total (n = 268)
Edad, mediana, años	79
CI-CS/LI-LS	74-84/65-96
Sexo, femenino	59% (n = 159)
Etiología	
Probablemente sintomática = Sintomática	52% (n = 140)
	48% (n = 128)
Tipo de crisis	
Parciales	43% (n = 116)
Simple	16% (n = 43)
Complejas	27% (n = 73)
Secundariamente generalizadas	36% (n = 96)
Generalizadas	21% (n = 56)
Uso de FAE	
FAE tradicionales	65% (n = 175)
DFH	45% (n = 121)
AVP	11% (n = 29)
CBZ	9% (n = 25)
FAE nuevos	35% (n = 93)
LTG	22% (n = 58)
LEV	7% (n = 20)
OXC	6% (n = 15)

AVP: ácido valproico; CBZ: carbamazepina; CI: cuartil inferior; CS: cuartil superior; DFH: fenitoína; FAE: fármaco antiepiléptico; LEV: levetiracetam; LTG: lamotrigina; OXC: oxcarbazepina.

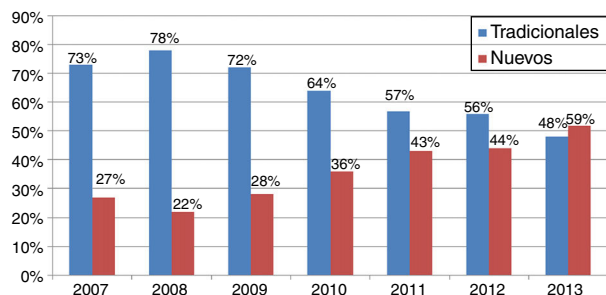


Figura 1 – Patrón temporal de la prescripción por tipo de FAE tradicional y nuevo.

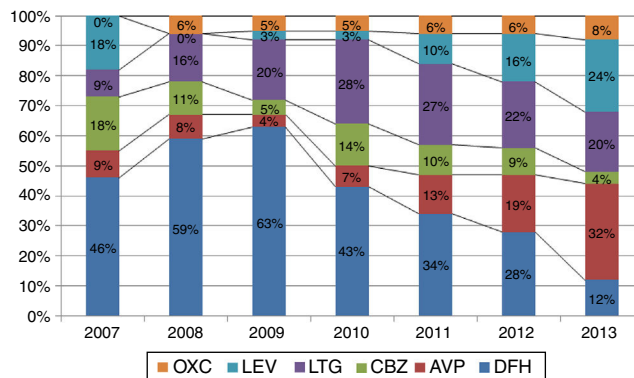


Figura 2 – Patrón temporal de la prescripción por tipo de FAE.

AVP: ácido valproico; CBZ: carbamazepina; DFH: fenitoína; LEV: levetiracetam; LTG: lamotrigina; OXC: oxcarbazepina.

Pronóstico

El porcentaje de pacientes libre de crisis fue similar, sin encontrar diferencias estadísticamente al comparar las curvas ($p = 0,81$, Wilcoxon chi al cuadrado de equivalencias) entre pacientes con FAE tradicionales vs. pacientes con FAE nuevo, del 79 vs. el 75% y el 61 vs. el 74% a los 12 y 24 meses de seguimiento, respectivamente (fig. 3).

Discusión

Nuestros datos, al igual que reportes previos, muestran una tendencia al incremento en la prescripción de los FAE nuevos durante la última década¹⁴⁻²². Sin embargo, hay que resaltar diferencias metodológicas que hacen que no se puedan realizar comparaciones directas con nuestros resultados. A saber: se incluye a pacientes con epilepsia de reciente diagnóstico como refractarios, pacientes en politerapia, solo la indicación de FAE sin corroborar el uso, ni realizan seguimiento y respuesta a la FAE. Y también en varios de estos registros se incluye y analiza a pacientes con otras patologías neurológicas en las cuales también se utilizan como tratamiento los FAE^{14,16-20}.

Tabla 2 – Patrón temporal de la prescripción por tipo de FAE

Tipo de FAE	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	p ^a
Tradicionales								
DFH	46% (5)	59% (22)	63% (47)	43% (25)	34% (10)	28% (9)	12% (3)	< 0,0001
AVP	9% (1)	8% (3)	4% (3)	7% (4)	13% (4)	19% (6)	32% (8)	0,004
CBZ	18% (2)	11% (4)	5% (4)	14% (8)	10% (3)	9% (3)	4% (1)	ns
Nuevos								
LTG	9% (1)	16% (6)	20% (15)	28% (16)	27% (8)	22% (7)	20% (5)	ns
LEV	18% (2)	0%	3% (2)	3% (2)	10% (3)	16% (5)	24% (6)	0,003
OXC	0%	6% (2)	5% (4)	5% (3)	6% (2)	6% (2)	8% (2)	ns
Total	11	37	75	58	30	32	25	

AVP: ácido valproico; CBZ: carbamazepina; DFH: fenitoína; FAE: fármaco antiepiléptico; LEV: levetiracetam; LTG: lamotrigina; ns: no significativo; OXC: oxcarbazepina.

^a Chi al cuadrado de tendencia lineal.

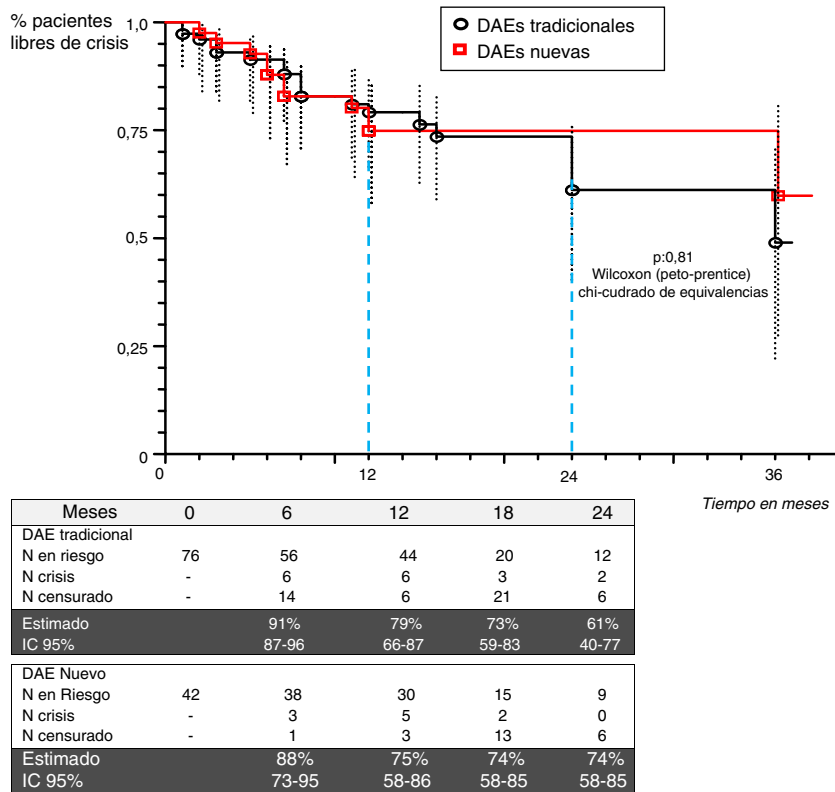


Figura 3 – Curvas de Kaplan-Meier: porcentaje de pacientes libres de crisis, según tipo de FAE.

Un trabajo que incluyó una cohorte similar a la nuestra, solo pacientes adultos mayores con epilepsia, no mostró cambios en el uso de FAE tradicionales²³. Pero cabe destacar que el periodo evaluado fue del 2000 al 2004, diferente del nuestro (2007-2013)²³.

Las limitaciones del presente estudio incluyen: a) que los datos provienen de solo 2 centros, incluyendo solo a adultos mayores con epilepsia de reciente diagnóstico, por lo que no pueden ser aplicables a otros grupos etarios; b) no se realizó análisis ni correlación entre los diferentes FAE y efectos adversos, y c) el número de pacientes es inferior al publicado en la literatura.

A pesar de esto, nuestros datos se originan de una cohorte de pacientes adultos mayores con epilepsia de reciente diagnóstico previamente publicada²⁴, con similares características en relación con la edad, el tipo de crisis, el síndrome epiléptico y la tasa de respuesta observada a estudios previos²⁵⁻²⁷.

Una posible explicación de nuestros resultados sea debida a las recientes recomendaciones basadas en revisiones sistemáticas de la literatura, guías y la opinión de expertos, donde se considera el uso de los FAE nuevos como tratamiento de primera elección en pacientes adultos mayores con epilepsia⁴⁻¹².

Como conclusión, los datos del presente trabajo muestran un incremento en la prescripción y el uso de los FAE nuevos entre los años 2007 y 2013 como monoterapia en adultos mayores con epilepsia de reciente diagnóstico, con similar porcentaje de pacientes libre de crisis, por lo que estos hallazgos deberían ser confirmados en futuros estudios prospectivos de diferentes poblaciones.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Olesen J, Leonardi M. The burden of brain diseases in Europe. *Eur J Neurol.* 2003;10:471-7.
- Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. The incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota, 1935-84. *Epilepsia.* 1993;34:453-68.
- Craig I, Tallis R. General practice management of adult-onset. *Epilepsy analysed. Care Elderly.* 1991;3:69-72.
- National Institute for Clinical Excellence. The epilepsies: The diagnosis and management of the epilepsies in adults and

- children in primary and secondary care. NICE clinical guidelines 137. London: National Institute for Clinical Excellence; 2012.
- Semah F, Picot MC, Derambure P, Dupont S, Vercueil L, Chassagnon S, et al. The choice of antiepileptic drugs in newly diagnosed epilepsy: A national French survey. *Epileptic Disord.* 2004;6:255-65.
 - French JA, Kanner AM, Bautista J, Abou-Khalil B, Browne T, Harden CL, et al. 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.
 - Karceski S, Morrell MJ, Carpenter D. Treatment of epilepsy in adults: Expert opinion, 2005. *Epilepsy Behav.* 2005;7:S1-64.
 - 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.
 - Pugh MJ, Foreman PJ, Berlowitz DR. Prescribing antiepileptics for the elderly: Differences between guideline recommendations and clinical practice. *Drugs Aging.* 2006;23:861-75.
 - Perucca E, Tomson T. The pharmacological treatment of epilepsy in adults. *Lancet Neurol.* 2011;10:446-56.
 - 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.
 - Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Guerreiro C, Kälviäinen R, et al. ILAE Subcommission on AED Guidelines. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia.* 2013;54:551-63.
 - Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia.* 2010;51:1069-77.
 - Rochat P, Hallas J, Gaist D, Friis ML. Antiepileptic drug utilization: A Danish prescription database analysis. *Acta Neurol Scand.* 2001;104:6-11.
 - Oun A, Haldre S, Mägi M. Use of antiepileptic drugs in Estonia: An epidemiologic study of adult epilepsy. *Eur J Neurol.* 2006;13:465-70.
 - Tsiropoulos I, Gichangi A, Andersen M, Bjerrum L, Gaist D, Hallas J. Trends in utilization of antiepileptic drugs in Denmark. *Acta Neurol Scand.* 2006;114:70.
 - Savica R, Beghi E, Mazzaglia G, Innocenti F, Brignoli O, Cricelli C, et al. Prescribing patterns of antiepileptic drugs in Italy: A nationwide population-based study in the years 2000-2005. *Eur J Neurol.* 2007;14:1317-21.
 - Alacqua M, Trifiro G, Spina E, Moretti S, Tari DU, Bramanti P, et al. Newer and older antiepileptic drug use in Southern Italy: A population-based study during the years 2003-2005. *Epilepsy Res.* 2009;85:107-13.
 - Hsieh LP, Huang CY. Antiepileptic drug utilization in Taiwan: Analysis of prescription using National Health Insurance database. *Epilepsy Res.* 2009;84:21-7.
 - Landmark CJ, Larsson PG, Rytter E, Johannessen SI. Antiepileptic drugs in epilepsy and other disorders a population-based study of prescriptions. *Epilepsy Res.* 2009;87:31-9.
 - Johannessen Landmark C, Fossmark H, Larsson PG, Rytter E, Johannessen SI. Prescription patterns of antiepileptic drugs in patients with epilepsy in a nation-wide population. *Epilepsy Res.* 2011;95:51-9.
 - Strzelczyk A, Haag A, Reese JP, Nickolay T, Oertel WH, Dodel R. Trends in resource utilization and prescription of anticonvulsants for patients with active epilepsy in Germany. *Epilepsy Behav.* 2013;27:433-8.
 - Pugh MJV, van Cott AC, Cramer JA, Knoefel JE, Amuan ME, Tabares J, et al. Trends in antiepileptic drug prescribing for older patients with new-onset epilepsy: 2000-2004. *Neurology.* 2008;70:2171-8.
 - Besocke AG, Rosso B, Cristiano E, Valiensi SM, García Mdel C, Gonorazky SE, et al. Outcome of newly-diagnosed epilepsy in older patients. *Epilepsy Behav.* 2013;27:29-35.
 - Stephen L, Kelly K, Mohanraj R, Brodie M. Pharmacological outcomes in older people with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2006;8:434-7.
 - Saetre E, Perucca E, Isojarvi J. An international multicenter randomized double-blind controlled trial of lamotrigine and sustained-release carbamazepine in the treatment of newly diagnosed epilepsy in the elderly. *Epilepsia.* 2007;48:1292-302.
 - Bonnett L, Smith C, Smith D, Williamson P, Chadwick D, Marson A. Prognostic factors for time to treatment failure and time to 12 months of remission for patients with focal epilepsy: Post-hoc, subgroup analyses of data from the SANAD trial. *Lancet Neurol.* 2012;4:331-40.