

Hrvatsko društvo za EEG i kliničku neurofiziologiju Hrvatskog liječničkog zbora prihvatilo je smjernice ILAE za liječenje epilepsije i epileptičkih sindroma

Preveli: Sanja Hajnšek, Željka Petelin Gadže, Sibila Nanković, Ivana Kovačević, Vlatko Šulentić, Andreja Bujan Kovač

Klinika za neurologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, Referentni centar Ministarstva zdravlja Republike Hrvatske za epilepsiju, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb

Epilepsia 2006 Jul;47(7):1094-120.

TERAPIJSKE SMJERNICE ILAE: ANALIZA TEMELJENA NA DOKAZIMA UČINKOVITOSTI ANTIEPILEPTIČKE TERAPIJE TE UČINKOVITOSTI I DJELOTVORNOSTI INICIJALNE MONOTERAPIJE ZA EPILEPTIČKE NAPADAJE I EPILEPTIČKE SINDROME

Autori: Tracy Glauser¹, Elinor Ben-Menachem², Blaise Bourgeois³, Avital Cnaan⁴, David Chadwick⁵, Carlos Guerreiro⁶, Reetta Kalviainen⁷, Richard Mattson⁸, Emilio Perucca⁹, Torbjorn Tomson¹⁰

¹Division of Neurology, Cincinnati Children's Hospital Medical Center and University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati, Ohio, U.S.A.; ²Institution for Clinical Neuroscience and Physiology, Sahlgrenska Academy, University of Göteborg, Sweden; ³Department of Neurology, The Children's Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts; ⁴Department of Pediatrics, Division of Biostatistics, University of Pennsylvania School of Medicine, and The Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, Pennsylvania, U.S.A.; ⁵Walton Centre for Neurology & Neurosurgery, University of Liverpool, England; ⁶Department of Neurology, University of Campinas, (UNICAMP), Hospital das Clínicas, Campinas, SP, Brazil; ⁷Department of Neurology, Kuopio Epilepsy Center, Kuopio University Hospital, Kuopio, Finland; ⁸Department of Neurology, Yale University School of Medicine and Yale New Haven Hospital, New Haven Connecticut, U.S.A.; ⁹Clinical Pharmacology Unit, University of Pavia and Institute of Neurology, IRCCS C. Mondino Foundation, Pavia, Italy; ¹⁰Department of Clinical Neuroscience, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

*Address correspondence and reprint requests to Prof. E. Ben-Menachem, Department of Neurology, Institution for Clinical Neuroscience and Physiology, Sahlgrenska University Hospital, 413 45 Göteborg, Sweden. E-mail: ebm@neuro.gu.se

Prihvaćeno: 13.03.2006. godine

SAŽETAK

Cilj ispitivanja: Procijeniti koji antiepileptici (AEL) imaju najbolje dokaze za dugotrajnu učinkovitost ili djelotvornost kao inicijalna monoterapija za pacijente s novodijagnosticiranom ili neliječenom epilepsijom.

Metode: Desetoročlana podkomisija Komisije za terapijske strategije Međunarodne lige za borbu protiv epilepsije (engl. *The International League Against Epilepsy* - ILAE), koja je uključivala epileptologe i neuropedijatre, kliničke farmakologe, voditelje kliničkih studija te statističare, evaluirala je dostupne dokaze pronađene strukturiranim pregledom literature uključujući MEDLINE, Current Contents i Cohrane bibliografsku bazu podataka te sve prikladne članke od 1940. do srpnja 2005. godine. U člancima koji su opisivali različite kliničke fenotipove napadaja (u različitim dobnim skupinama) i dva epileptička sindroma, bila je procjenjivana kvaliteta dokaza (4 klase) bazirana na prije definiranim kriterijima. Kriteriji za klasifikaciju klase I bili su dizajn dvostruko slijepe randomizirane kontrolirane kliničke studije (engl. *randomized controlled trial* - RCT), trajanje liječenja dulje od 48 tjedana, bez prisilnih isključnih kriterija, podaci o periodu bez napadaja (engl. *seizure freedom*) duljem od 24 tjedna (učinkovitost) ili periodu podataka koji se čuvaju duljem od 48 tjedana (djelotvornost), pokazivanje superiornosti ili 80% intenziteta za detektiranje < 20% relativne razlike u učinkovitosti/djelotvornosti u usporedbi s kontrolnom skupinom, te prikladna statistička analiza. Studije klase II zadovoljavale su sve kriterije studija klase I osim ili trajanja liječenja od 24 do 47 tjedana, ili, za analizu neinferiornosti, mogućnost da se samo isključi 21-30% relativne razlike. Studije klase III uključile su druge randomizirane dvostruko slijepe ili otvorene kliničke studije, a studije klase IV uključile su druge oblike dokaza (ekspertna mišljenja, prikaze slučajeva, itd.). Kvaliteta dokaza kliničkih studija upotrebljavana je kako bi se odredila važnost razine preporuke.

Rezultati: Ukupno 50 RCT i 7 meta-analiza doprinijelo je analizi. Samo 4 RCT imale su dokaze klase I, dok su dvije RCT imale dokaze klase II. Ostale studije su evaluirane kao studije s dokazima klase III. Tri klinička fenotipa epileptičkih napadaja imala su AEL s razinom učinkovitosti A ili B i dokazima o djelotvornosti kao inicijalne monoterapije: odrasli s parcijalnim epileptičkim napadajima (razina A, karbamazepin i fenitoin; razina B, valproična kiselina), djeca s parcijalnim epileptičkim napadajima (razina A, okskarbazepin; razina B, niti jedan lijek) te osobe starije životne dobi s parcijalnim epileptičkim napadajima (razina A, gabapentin i lamotrigin; razina B, niti jedan lijek). Jedan klinički fenotip

epileptičkog napadaja u odrasloj životnoj dobi (odrasli s generaliziranim toničko-kloničkim atakama- GTKA), dva pedijatrijska klinička fenotipa epileptičkog napadaja (GTKA i absence napadaji) te dva epileptička sindroma (benigna epilepsija sa centrotemporalnim šiljcima te juvenilna mioklona epilepsija) nisu imali AEL s razinom A ili razinom B učinkovitosti te dokazima djelotvornosti kao inicijalne monoterapije.

Zaključci: Ove smjernice temeljene na dokazima fokusirale su se na učinkovitost AEL ili djelotvornost inicijalne monoterapije za pacijente s novodijagnosticiranom ili neliječenom epilepsijom. Nedostatak podataka o rigoroznim komprehensivnim nuspojavama čini nemogućim razviti smjernice temeljene na dokazima sa ciljem identificiranja cjelokupne optimalne inicijalne monoterapije AEL. Postoji poseban alarmantni nedostatak dobro dizajniranih, ispravno izvedenih RCT za pacijente s generaliziranim napadajima/epilepsijom te za djecu općenito. Većina relevantnih postojećih RCT ima značajne metodološke probleme koje ograničavaju njihovu primjenjivost i odgovore na mnoga klinički relevantna pitanja ovih smjernica. Potrebni su multicentrični, međunarodni naponi za dizajniranje, vođenje i analiziranje budućih klinički relevantnih RCT koji mogu dati odgovor na mnoga istaknuta pitanja prepoznata u ovim smjernicama. Konačan izbor AEL za pojedinog pacijenta s novodijagnosticiranom ili neliječenom epilepsijom trebao bi uključiti u razmatranje jačinu učinkovitosti i dokaze djelotvornosti za svaki AEL zajedno s drugim varijablama kao što su sigurnost AEL, profil podnošljivosti, farmakokinetičke osobine, formulacije te trošak. Pri odabiru AEL za pojedinog pacijenta i liječnici i pacijenti trebaju razmatrati sve relevantne varijable, a ne samo učinkovitost i djelotvornost.

Ključne riječi: učinkovitost, djelotvornost, antiepileptički lijekovi, smjernice, liječenje epilepsije

UVOD

Antiepileptički lijekovi (AEL) su početna terapijska opcija za veliku većinu pacijenata s epilepsijom. Od izuma terapije bromidom prije više od 150 godina kliničari su selektirali inicijalnu terapiju AEL za pacijente s novodijagnosticiranom epilepsijom većim dijelom baziranu na tipu epileptičkih napadaja u pojedinim pacijenata, što je određeno prema shemi klasifikacije epilepsija u određenom vremenskom razdoblju. Nažalost, tijekom tog 150-godišnjeg razdoblja učinjena je minimalna formalna znanstvena procjena učinkovitosti, sigurnosti i podnošljivosti AEL. Npr. veliki broj starijih antiepileptika koji se danas uobičajeno primjenjuju (fenobarbital– PB, fenitoin – PHT) su registrirani i dostupni na tržištu u zemljama diljem svijeta bez dokaza randomiziranih kliničkih studija (engl. *randomized controlled trial* - RCT) o učinkovitosti i podnošljivosti u pacijenata s epilepsijom. Klinički program razvoja karbamazepina (CBZ) i valproične kiseline (VPA) u 1960-im i 1970-im godinama obilježio je početak formaliziranja procjene učinkovitosti i podnošljivosti AEL. Nedavni razvoj novih AEL posljednjih 15 godina omogućio je kliničarima mnogo više terapijskih opcija zajedno sa značajnom količinom podataka RCT vezano uz učinkovitost i podnošljivost lijekova.

1998. god. ILAE (engl. *The International League Against Epilepsy*) je počela s razvojem smjernica temeljenih na dokazima kako bi pomogla kliničarima diljem svijeta u liječenju epilepsije. Kako bi se izbjeglo dupliciranje preporuka prvi korak podkomisije bio je analizirati 62 poglavlja ILAE i tražiti kopije bilo kojih dostupnih nacionalnih smjernica fokusiranih na liječenje epilepsije. Podkomisija je revidirala smjernice primljene do prosinca 1999. godine i izdala drugi zahtjev za dodatne nacionalne smjernice. Početkom svibnja 2000. godine odgovorilo je 30 zemalja članica ILAE, ali je postojalo samo 11 nacionalnih smjernica. Zbog toga što je vrlo malo zemalja imalo postojeće smjernice, podkomisija je odlučila razviti smjernice koje se odnose na medikamentozno liječenje epilepsije uporabom definicije smjernice Instituta Medicine: „Praktične smjernice su sistemski razvijene tvrdnje koje bi trebale pomoći liječniku i pacijentu oko ispravne odluke za zdravstvenu njegu u specifičnim kliničkim okolnostima“ (1).

CILJ OVIH SMJERNICA I DEFINICIJA POJMOVA

Pitanje ishoda inicijalne monoterapije odnosi se na svakog pacijenta koji zahtijeva medikamentoznu antiepileptičku terapiju. Inicijalno, podkomisija je smatrala da bi cilj ovih smjernica trebao dati odgovor temeljen na dokazima na slijedeće pitanje: Koji AEL imaju najbolje dokaze za uporabu kao inicijalna monoterapija u pacijenata s novodijagnosticiranom ili neliječenom epilepsijom? Prvi korak u ovoj analizi bio je identificirati multiple varijable koje utječu na prikladnost specifičnih AEL u pacijenata s novodijagnosticiranom ili neliječenom epilepsijom (Tablica 1).

TABLICA 1. *Varijable koje utječu na prikladnost specifičnog AEL u pacijenata s novodijagnosticiranom ili neliječenom epilepsijom*

AEL - specifične varijable	Pacijenti–specifične varijable	Nacija - specifične varijable
Učinkovitost/djelotvornost specifična za epileptičke napadaje/sindrome	Genetska predispozicija Spol Dob	Dostupnost AEL Cijena AEL
Nuspojave ovisne o dozi	Dodatni lijekovi	
Idiosinkratske reakcije	Komorbiditet	
Kronična toksičnost	Pokrivanje preko osiguranja Pojedinačne financijske mogućnosti	
Teratogenost	Mogućnost gutanja pilula/tableta	
Karcinogenost		
Farmakokinetika		
Potencijal interakcija		
Formulacije		

Samo jedna varijabla u tablici 1 (epileptički napadaj ili epileptički sindrom – specifična učinkovitost/djelotvornost) može biti analizirana na način temeljen na dokazima. Nije moguće navesti sveobuhvatnu uravnoteženu analizu temeljenu na dokazima o nuspojavama AEL (ovisnost o dozi, idiosinkratske reakcije, kronična toksičnost, teratogenost i karcinogenost)

zbog toga što samo nekoliko AEL ima detaljne dobro kontrolirane podatke o nuspojavama. Neprimjereno je pretpostaviti da je nedostatak dokaza koji se odnose na nuspojave AEL ekvivalentan dokazima o odsutnosti ovih potencijalno važnih nuspojava. Slično, nije moguće osigurati pristup temeljen na dokazima vezano uz utjecaj drugih varijabli AEL kao što je različita farmakokinetika.

Uzevši u obzir nemogućnost da se precizno obrade sve varijable koje utječu na inicijalnu selekciju AEL podkomisija je zaključila kako bi glavni cilj ovih smjernica trebao biti odgovor temeljen na dokazima na slijedeća pitanja: Za pacijente s novodijagnosticiranom ili neliječenom epilepsijom koji AEL imaju najbolji dokaz o dugotrajnoj učinkovitosti ili djelotvornosti inicijalne monoterapije?

Mnogi pojmovi ovog pitanja zahtijevaju objašnjenje - definicije. „Pacijenti“ su uključili odrasle osobe, djecu te osobe starije životne dobi. Studije su bile klasificirane kao studije za pedijatrijsku, odraslu ili stariju populaciju, te miješane studije sa primarnim ciljem uključivanja pacijenata mlađih od 16 godina, pacijenata u dobi od 16 godina ili starijih, pacijenata u dobi od 60 godina ili starijih, ili pacijenata bilo koje dobi između 2 i 85 godina. Termin „novodijagnosticirani ili neliječeni“ je uključen zbog toga što su pacijenti mogli imati epileptičke napadaje dulji niz godina a bili su krivo dijagnosticirani, nisu prepoznali napadaje, odbili su terapiju, ili nisu bili u mogućnosti prihvatiti terapiju. Zbog toga što „epilepsija“ nije homogeni poremećaj mnoga pitanja smjernica bila su usmjerena na: a) različite podtipove napadaja i b) različite epilepsije/epileptičke sindrome bazirano na ILAE klasifikaciji epileptičkih napadaja (2) i revidiranoj klasifikaciji epilepsija i epileptičkih sindroma 1989. godine (3). Pojam „dugotrajno“ se odnosio na ≥ 48 tjedana terapije. „Učinkovitost“ je sposobnost pojedinog lijeka za postizanje stanja bez epileptičkih napadaja (engl. *seizure freedom* - SF); „podnošljivost“ uključuje „incidenciju, težinu i značaj“ nuspojava povezanih s AEL (4,5), a pojam „djelotvornosti“ obuhvaća učinkovitost i podnošljivost AEL, što se uočava kod dulje primjene terapije (4). „Inicijalno“ predstavlja samo prvi AEL upotrijebljen kod pacijenta, dok se pod pojmom „monoterapija“ podrazumijeva uporaba samo jednog AEL.

Podaci su skupljani iz publiciranih, recenziranih originalnih kliničkih studija, sistematskih preglednih članaka, objavljenih poglavlja u knjigama, uputama o antiepilepticima, te iz informacija objavljenih od strane javnih ili farmaceutskih kompanija.

Cilj preporuka u ovim smjernicama je pomoći kliničarima diljem svijeta kako bi shvatili relevantne kliničke dokaze za inicijalni odabir AEL u pacijenata s epilepsijom te pomoći kliničaru u primjeni tih dokaza u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Smjernice su namijenjene kliničarima, bolnicama, autoritetima i pružateljima usluga u zdravstvu, te pojedinim

skupinama ILAE. Smjernice su prilagođene socijalnim i ekonomskim uvjetima hrvatskog stanovništva.

PODRUČJE PRIMJENE OVIH SMJERNICA

Ove smjernice se odnose na dokaze učinkovitosti i djelotvornosti AEL u pacijenata s novodijagnosticiranom ili neliječenom epilepsijom. Pregledom kliničkih studija postalo je očito da je određeni broj kliničkih studija „inicijalnog liječenja“ uključio također udio pacijenata koji su ranije primili terapiju u promjenjivom vremenskom periodu; potonje studije nisu isključene iz analize.

Slijedeća pitanja nisu razmatrana u ovim smjernicama: kada početi antiepileptičku terapiju, kada prestati s AEL, kako titrirati ili prilagođavati doze AEL, urgentna terapija epileptičkih napadaja ili epileptičkog statusa, učinkovitost AEL kada se upotrebljavaju kao politerapija, uloga različitih dijagnostičkih testova (npr. elektroencefalogram – EEG, kompjuterizirana tomografija – CT ili magnetska rezonanca – MR), uloga kirurgije epilepsija, neurostimulacija, ketogena dijeta u liječenju pacijenata s epilepsijom, te inicijalna terapija neonatalnih napadaja ili Westovog sindroma. Varijabilnost u cijeni AEL između zemalja otežava da se u ovim smjernicama istakne poglavlje o profitabilnosti i povezanim ekonomskim analizama. Međutim, prepoznato je da su cijena i dostupnost lijekova bili u direktnoj svezi s odabirom inicijalne antiepileptičke terapije, posebno u zemljama nižeg životnog standarda.

Ove smjernice ne bi trebale biti tumačene na način da se uključuje svaki predloženi terapijski pristup ili da se isključe druge prihvatljive metode. Konačna odluka o terapiji mora biti donešena u svjetlu svih kliničkih podataka prezentiranih od strane pacijenta te u svjetlu terapijskih opcija koje su dostupne i pacijentu i liječniku.

OPIS ANALITIČKOG PROCESA

Pregled

Metode upotrebljavane kako bi se izradio odlomak ovih smjernica temeljen na dokazima kombinirao je elemente razvoja smjernica upotrebljavane od strane tzv. „*Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD*“ (<http://www.ahcpr.gov/>), „*The Scottish Intercollegiate Guideline Network*“ (<http://www.sign.ac.uk/>), „*The American College of Cardiology and the American Heart Association*“ (<http://circ.ahajournals.org/manual/>), „*The Cochrane Database of Systematic Reviews*“ (www.cochranelibrary.com), „*The American Academy of Neurology*“ (<http://www.aan.com>), te „*The National Health and Medical Research Council*“ (<http://www.health.gov.au/nhmrc/publications/pdf/cp65.pdf>).

Opis revizije literature

Prepoznavanje potencijalno relevantnih studija počelo je pregledom serije literaturnih podataka uporabom MEDLINE-a i Current Contents-a. Studije su smatrane potencijalno relevantne ako su bile objavljene u bilo koje doba prije 4. srpnja 2005. godine, kodirane u kompjuteriziranoj bazi podataka kao RCT, meta-analize, ili sistematske revizije, a uključile su riječi „epilepsija“ i „monoterapija“ zajedno s najmanje jednim od slijedećih 36 pojmova: acetazolamid (ACZ), adrenokortikotropni hormon (ACTH), barbexalone, beclamide, carbamazepine (CBZ), clobazam (CLB), clonazepam (CZP), clorazepate (CLP), diazepam (DZP), ethosuximide (ESM), ethotoin (ETH), felbamate (FBM), gabapentin (GBP), lamotrigine (LTG), levetiracetam (LEV), lorazepam (LZP), mephenytoin (MPH), mephobarbital (MPB), methsuximide (MSM), nitrazepam (NTZ), oxcarbazepine (OXC), phenacemide (PAC), pheneturide (PTR), phenobarbital (PB), phensuximide (PSM), phenytoin (PHT), pregabalin (PGB), primidone (PRM), progabide (PRO), sulthiame (STM), tiagabine (TGB), topiramate (TPM), valproičnu kiselinu (VPA), vigabatrin (VGB), zonisamide (ZNS), ili 4-amino-3-hidroksibutiričnu kiselinu. Za pojedini tip epileptičkog napadaja ili epileptičkog sindroma, ako nije nađeno prikladnih RCT, meta-analiza, ili sistematskih revizija, izvršeno je drugo pretraživanje koje je uključilo studije koje nisu RCT, prikaze slučajeva i stručna mišljenja. Uključena su humana istraživanja na svim jezicima, a nisu nametnute nikakve granice spola i dobi.

Četiri dodatna koraka su poduzeta kako bi se identificirale potencijalno relevantne studije. “Ručno” pretraživanje glavnih medicinskih i neuroloških časopisa za potencijalno relevantne studije ažurirano je do srpnja 2005. godine. Tzv. *Cochrane Library* randomiziranih kontroliranih kliničkih studija u epilepsiji je pretraživana svake godine za vrijeme pisanja smjernica (posljednji put u srpnju 2005. godine). Bilo koja relevantna meta-analiza ili reference citirane u analizi bile su uključene u reviziju. Liste referenci svih uključenih studija bile su revidirane kako bi se prepoznale sve dodatne relevantne studije koje nisu bile pronađene ovim istraživanjem. Upute o pojedinim AEL bile su pregledane kako bi se dobile informacije o bilo kojim dodatnim RCT.

Zatraženo je da farmaceutske kompanije dopune podatke o bilo kojim objavljenim RCT ako su ti podaci nedostajali (npr. RCT spomenute u uputama o lijeku) i bilo kojim potencijalno neobjavljenim kliničkim studijama. Bilo koje studije u tisku poznate podkomisiji su također bile uključene.

Kategorizacija literature

Studije su bile podijeljene u grupe bazirane na tipu epileptičkog napadaja ili epileptičkog sindroma populacije istraživane u studiji (upotrebljavajući ILAE klasifikaciju) i potom dalje podijeljene (ovisno o mogućnostima) prema dobi. U dječju dob svrstavali su se pacijenti mlađi od 16 godina, odrasla dob uključivala je pacijente od 16 godina do 60 godina, a starija dob pacijente od 60 godina ili starije. Kategorije su bile slijedeće: (a) pacijenti (odrasli, djeca ili stariji) s parcijalnim epileptičkim napadajima; (b) pacijenti (odrasli ili djeca) s generaliziranim epileptičkim napadajima; (c) idiopatske fokalne epilepsije (npr. benigna dječja epilepsija sa centrotemporalnim šiljcima); te (d) idiopatske generalizirane epilepsije (npr. juvenilna mioklona epilepsija).

Iz svake pojedine potencijalno relevantne studije pronađene ovim metodama izdvojeni su specifični podaci, koji su upisani u tablice koje su uključivale naslov studije, autore, literaturne navode, opise pacijenata uključenih u studiju prije početka terapije epilepsije (npr. neliječeni, nedovoljno liječeni, prethodno liječeni ali prije ulaska u studiju bez AEL), podatke o tome da li je studija „*open-label*” (OL) ili dvostruko slijepa (DB), „protoku” pacijenata (paralelne grupe ili ukriženi dizajn), opis analize/kalkulacije veličine uzoraka, procedure randomizacije, planirani i aktualni raspon godina uključenih pacijenata, klinički fenotip epilepsije ili epileptičkog sindroma pacijenata uključenih u studiju, broj uključenih pacijenata (podijeljen u podskupine ovisno o tipu epileptičkog napadaja, AEL, te ukoliko je bilo moguće

i dobi), podatke o dozama upotrebljavanih AEL (inicijalne doze, ciljne doze, mean/median doze, ako je bio dostupan potonji podatak), trajanju titracije/održavanja/pračenja, te ispitivanom krajnjem cilju (učinkovitost i djelotvornost).

Ključni kriteriji za analizu literature

Dogovoreno je da sve identificirane RCT studije budu evaluirane prema 5 glavnih kriterija (Tablica 2.):

TABLICA 2. *Klasifikacijski kriteriji za evaluaciju studija*

Kriteriji	Zahtjevi	Komentari/Primjeri
Primarna ciljna varijabla	Jasno definirana Ili djelotvornost (zadržavanje pacijenata) ili učinkovitost (“seizure freedom”)	Idealno: Procjena zadržavanja nakon minimalno 48-tjednog liječenja za sve tipove epileptičkih napadaja Idealno: Procjena učinkovitosti bazirana na minimalno 24-tjednom periodu bez napadaja za sve tipove napadaja
Minimalno trajanje liječenja	Primjereno za procjenu primarne ciljne varijable za pojedini tip epileptičkog napadaja ili sindroma koji se razmatraju	Idealno: Minimalno trajanje liječenja epileptičkih napadaja u ovim smjernicama je 48 tjedana
Potencijal za odstupanje	Odstupanje tijekom uključivanja ili liječenja minimizirano je postupkom randomizacije, dvostruko slijepom kliničkom studijom i opisom karakteristika terapijskih grupa u “baseline” periodu	Idealno: Dizajn randomizirane dvostruko slijepo kliničke studije

<p>Detektibilna granica „non-inferiornosti“ bazirana na aktualnoj veličini uzorka</p>	<p>Prihvatljiva pozitivna “superiority” studija</p> <p>Za sve druge studije ili “superiority” studije koje nisu uspjele identificirati razliku, aktualna veličina uzorka (za podgrupe dobi/tipa napadaja) mora biti dovoljno velika kako bi se pokazala “non-inferiornost” s $\leq 20\%$ relativnom razlikom između terapijskih opcija bazirano na 80% kapaciteta u “noninferiority” analizi u usporedbi s prihvatljivom komparabilnom skupinom</p>	<p>Za “noninferiority” ishode, prihvatljivi komparator:</p> <p>(1) mora biti pokazan da je superioran u odnosu na drugu terapiju u najmanje jednoj kliničkoj studiji koja zadovoljava sve druge kriterije navedene u ovoj tablici</p> <p>ILI</p> <p>(2) ako niti jedan drugi lijek ne zadovoljava uvjete pod broj 1., mora biti pokazano da je superioran drugim terapijskim opcijama u najmanje jednoj studiji koja zadovoljava sve druge kriterije navedene u ovoj tablici osim za minimalno trajanje liječenja/zadržavanje/perioda bez napadaja</p>
<p>Statistička analiza</p>	<p>Prezentirana prikladna statistička analiza ili podaci prezentirani dozvoljavajući statističku analizu</p>	

1. Prvi kriterij odnosi se na potrebu da budu dostupne informacije o parametrima adekvatne djelotvornosti i učinkovitosti. Dogovoreno je da podaci o djelotvornosti (zadržavanje učinka) trebaju biti dostupni u periodu liječenja ≥ 48 tjedana. Ovo se odnosi na razmatranja koja su opisana kasnije u tekstu, vezana uz minimalno trajanje liječenja. Za krajnji cilj učinkovitosti, minimalno trajanje perioda bez epileptičkih napadaja (SF) bilo je određeno za period od 24 tjedna za sve tipove epileptičkih napadaja. Zaključeno je da period bez napadaja procijenjen na kraći vremenski period ne bi mogao biti razmatran kao klinički značajan te, u mnogim studijama, ne bi mogao uključiti pacijente s rijetkim epileptičkim napadajima (npr. dva napadaja tijekom prethodnih 6 mjeseci).

Podkomisija je priznala da ovi zahtjevi vezani uz trajanje studije „kažnjavaju” posebno studije koje su uključile aktivnu kontrolnu skupinu na niskim dozama lijeka, u kojima je bilo zahtijevano da pacijenti izađu iz studije samo nakon jednog ili dva epileptička napadaja. Potonje studije su međutim također manje korisne u prepoznavanju jasnog cilja ovih

smjernica, zbog toga što priroda uspoređivane skupine i kriteriji za pogrešku u liječenju imaju malo ili nemaju nikakve važnosti na način primjene lijeka u kliničkoj praksi.

2. Drugi kriterij odnosi se na minimalno trajanje liječenja, koje mora biti prikladno za postizanje primarnih ciljnih varijabli za tip epileptičkog napadaja ili epileptičkog sindroma koji se razmatraju. Potonje je određeno na ≥ 48 tjedana kako bi se ostavilo dosta vremena za titriranje doze lijeka te prilagođavanje doza, kao i za procjenu dugotrajnog odgovora u poremećaju koji, za mnoge oblike epileptičkih napadaja, zahtijeva višegodišnju terapiju.

3. Treći kriterij odnosi se na potrebu minimiziranja odstupanja u uključivanju i procjeni. Prisutnost/odsutnost dvostruko slijepa studije te opis karakteristika terapijskih grupa u "baseline" periodu upotrebljavane su kako bi se odredilo da li su odstupanja minimizirana (6). Idealno, detalji o proceduri randomizacije za svaku studiju trebali su biti uključeni u procjeni odstupanja zbog toga što bi zatajivanje randomizacije imalo značajan utjecaj na procjenu učinaka terapije (7); nažalost, informacije o randomizaciji nisu bile dostupne za većinu studija koje su navele da je raspodjela terapije bila putem randomiziranja. Zahtjevi za minimiziranje odstupanja nisu razmatrani kada studija nije bila dvostruko slijepa ili kada nije uspjela doći do informacija o kliničkim karakteristikama terapijskih grupa u "baseline" periodu. Podkomisija je priznala da ovi kriteriji teško "kažnjavaju" studije koje nisu bile dvostruko slijepa, ali postojao je dogovor da izvještavanje o napadajima nisu objektivni ciljni pokazatelji (kao što je smrt), te je preferirana ciljna procjena dvostruko slijepih kliničkih studija (8). Podkomisija je isto tako prepoznala da studije koje nisu bile dvostruko slijepa, a budući da su se jednostavnije provodile, mogu uključiti veći broj pacijenata od dvostruko slijepih kliničkih studija. Ovo je moglo uravnotežiti bilo koji poremećaj preciznosti ukoliko studija nije bila dvostruko slijepa i također je moglo povećati vanjsku valjanost (primjenjivost) studije.

4. Četvrti kriterij odnosi se na sposobnost studije da detektira razliku u ishodu. Za inicijalne studije monoterapije, 1998. godine smjernice izdane od strane ILAE Komisije za antiepileptičke lijekove (4) procijenile su 20% (nije zabilježeno da li se radilo o apsolutnoj ili relativnoj razlici) minimalnu razliku u ishodu koja je trebala biti razmatrana kao klinički značajna. Nakon ekstenzivne diskusije, zaključeno je da bilo koja relativna razlika $>20\%$ u primarnom ishodu (djelotvornost ili učinkovitost) versus „komparabilna skupina” (definirano u studijskom protokolu) treba biti smatrana kao klinički značajna. Npr., ako je stopa SF u uspoređivanoj skupini bila 50%, ishod sa stopom SF $<40\%$ ili $>60\%$ ($50\% \pm 0.2 \times 50\%$) u

drugim grupama trebao je biti smatran kao klinički značajan. Kako bi se studija kvalificirala da je u mogućnosti detektirati razliku, trebao je biti zadovoljen jedan od slijedeća dva uvjeta: (a) studija je pokazala statistički značajnu razliku u djelotvornosti i učinkovitosti između uspoređivanih skupina; ili (b) aktualna veličina uzorka (za dobne podgrupe ili podgrupe vezane uz tipove epileptičkih napadaja) bila je dovoljno velika da bi se procijenilo $\leq 20\%$ relativne razlike između terapijskih skupina, bazirano na 80% jačini, tipu I greške namještenom na ≤ 0.05 , „noninferiority” analizi, te uporabom prihvatljive komparabilne skupine (potonja će biti kasnije definirana). Ovaj uvjet bi trebao biti primijenjen samo na „superiority“ studije koje nisu uspjele identificirati razliku, te na „noninferiority“ ili ekvivalentne studije. Prihvatljiv komparator za specifičnu kategoriju napadaja/epilepsije/dobi bio je definiran kao bilo koji lijek koji se pokazao superiornijim prema drugom lijeku, druga doza istog lijeka, ili drugi modalitet liječenja, ili placebo u najmanje jednoj studiji koja zadovoljava sve kriterije navedene u tablici 2. U slučaju da se niti jedan lijek nije mogao kvalificirati prema potonjim kriterijima, prihvatljiv komparator bio bi bilo koji lijek koji se pokazao superiornijim prema drugom lijeku, druga doza istog lijeka, ili drugi modalitet terapije, ili placebo u najmanje jednoj studiji koja zadovoljava sve druge kriterije navedene u tablici 2 osim minimalnog trajanja liječenja/zadržavanja/SF perioda. Koncept prihvatljivog komparatora bio je predložen kako bi se umanjila mogućnost da se upotrijebi komparator za koji ne postoje adekvatni dokazi o djelotvornosti/učinkovitosti, vodeći prema interpretaciji da i komparator i noninferiorna terapija mogu biti nedjelotvorni i neučinkoviti. Komisija je priznala da zadovoljavajući kriteriji noninferiornosti u odnosu na prihvatljivog komparatora ne isključuju mogućnost da su dva komparatora jednako neučinkovita i nedjelotvorna. Ipak, postoji konsenzus da je ishod noninferiornosti u studiji koji zadovoljava sve uvjete navedene u tablici 2 prihvatljiv dokaz o učinkovitosti ili djelotvornosti.

Detektabilna granica noninferiornosti (DNIB – engl. *detectable noninferiority boundary*) izračunata je za sve randomizirane kliničke studije koje nisu uspjele prepoznati razliku za odgovarajuću krajnju točku. Navedene studije su analizirane uz pretpostavku noninferiornosti, a ne superiornosti dizajna studije. Predostavlja se da odgovarajuća vrsta komparatora (npr. CBZ) ima stopu odgovora od 50. Nulta hipoteza je da komparirano liječenje ima manju stopu odaziva, a alternativa, otkrivena s 80% jačine, uz kontrolu jednostrane pogreške tipa jedna od 0.05, je da komparirano liječenje nije bilo inferiorno uspoređujući stope odgovora u odnosu na komparatora.

DNIB je uveden koristeći stvarni uzorak evaluiranih pacijenata u studiji, u odnosu na stopu odgovora od 50%. Npr., studija iz 1999.godine koja je komparirala 226 novodijagnosticiranih

odraslih s parcijalnim napadajima na terapiji CBZ sa 220 novodijagnosticiranih odraslih s parcijalnim napadajima, a koji su uzimali VGB trebala je biti dovoljno velika da utvrdi noninferiornost VGB u komparaciji sa CBZ sa relativnom granicom noninferiornosti od 24% (9). S druge strane, uz pretpostavku da je prava stopa odgovora za CBZ bila 50%, studija je bila dovoljno velika da utvrdi stopu odgovora za VGB koja nije lošija od 38% [$0.5 \times (1 - 0.24)$] sa > 80% jačinom. Ako pretpostavimo 50% stopu odgovora kao referencu, uz dodatno približavanje istinitoj stopi odgovora za većinu tipova epilepsija, to daje najveću noninferiornu granicu (npr. "scenarij u najgorem slučaju"). Analize osjetljivosti pokazuju da se za bilo koju stopu odgovora za CBZ, od 40-60%, u toj studiji, noninferiorna granica može promijeniti do $\leq 23\%$. Za studije sa manjom veličinom uzorka, analize osjetljivosti ne pokazuju razliku detektabilne granice noninferiornosti kod utvrđene stope odgovora od 40-60%.

Veličine uzorka su proračunate temeljeći se na formulama koje je razvio Chan (10), implementiranih u StatXact Version 6,0 (Cytel, Inc., Cambridge, MA, U.S.A.) sa pretpostavkom da je statistički test koji je korišten je bio test „skoringa“.

Za studije u kojima su bila uspoređivana više od dva lijeka, izvedene su dvostruke kalkulacije. Objavljena detektabilna razina je najmanja noninferiorna razina koju studija može ostvariti iz svih procijenjenih usporedbi. Za studije u kojima je veličina uzorka bila osigurana kombinirajući odrasle i djecu, bio je evaluiran najjači mogući scenario za svaku grupu (npr. da su svi pacijenti osim jednog trenutno procijenjeni za jačinu). Tako je svaka studija procijenjena i na najmanji mogući detektabilni DNIB, uzimajući u izračun sve značajke studije (veličina uzorka, broj kompariranih liječenja, komparirane različite populacije).

Peti kriterij se odnosi na zahtjev da su prisutne prikladne statističke analize u članku ili, alternativno, da su podaci prisutni ili dostupni za prikladnu statističku analizu samoj komisiji. Dobno specifični tipovi napadaja ili kategorije epileptičkih sindroma analizirane su odvojeno. Kada su studije uključivale mješovitu populaciju u pogledu napadaja/sindroma/dobnih kategorija, podaci su izdvojeni i analizirani posebno za svaku kategoriju, a bilo koja analiza učinjena na mješovitim kategorijama smatrana je kao neadekvatna. Meta-analize su također evaluirane prema istim kriterijima primijenjenim za randomizirane kliničke studije.

Ocjena relevantnih studija

Sve potencijalno relevantne studije su procijenjene za njihovu Klasu dokaza temeljeno na kriterijima o sistemu bodovanja preuzetim iz „*United States Agency for Health Care and Policy Research*“ (12) i „*American Academy of Neurology*“ (Tablica 3).

Ova je metoda fokusirana na karakteristike pojedine studije u odnosu na potencijalne rashode među ostalim karakteristikama dizajna. Shematski dijagram kako sistem funkcionira za djelotvornost i učinkovitost studija prikazan je na slici 1.

Klasifikacija prema razini dokaza

Pristup razina-dokaz upotrebljavajući zaključke svake kategorije je modificiran prema „*United States Agency for Health Care*“ (12) and „*Policy Research i American Academy of Neurology*“ (13) sistemu bodovanja. Postoji 6 razina koje su označene A-F; odnos između razine dokaza i ocjene kliničke studije je prikazan u Tablici 4. Razina A do D definirana su specifičnom kombinacijom ocjena kliničkih studija (temeljenom na kriterijima iz Tablice 2). AEL sa razinom A dokaza imaju najvišu razinu potpore dokaza kliničkih studija koju uzastopce prate razine B, C i D. Za bilo koji antiepileptik, razina dokaza E pokazuje da ne postoje objavljene randomizirane kliničke studije o primjeni AEL kao inicijalne monoterapije za specifični tip napadaja odnosno epileptički sindrom. Razina F ukazuje da su dokumentirani dokazi o nedostatnoj učinkovitosti i djelotvornosti AEL, odnosno agravanju napadaja.

Preporuke za primjenu inicijalne monoterapije

Preporuke o djelotvornosti i učinkovitosti AEL, bazirane na dokazima, za specifični tip epileptičkih napadaja podijeljene su u četiri kategorije (Tablica 4). Ako nijedan AEL nije zadovoljio kriterije za prve dvije razine dokaza za specifični tip napadaja/epilepsije, tada bi ulazni kriterij za navedenu kategoriju mogao biti ”Ne postoji prva linija monoterapije u ovom trenutku”.

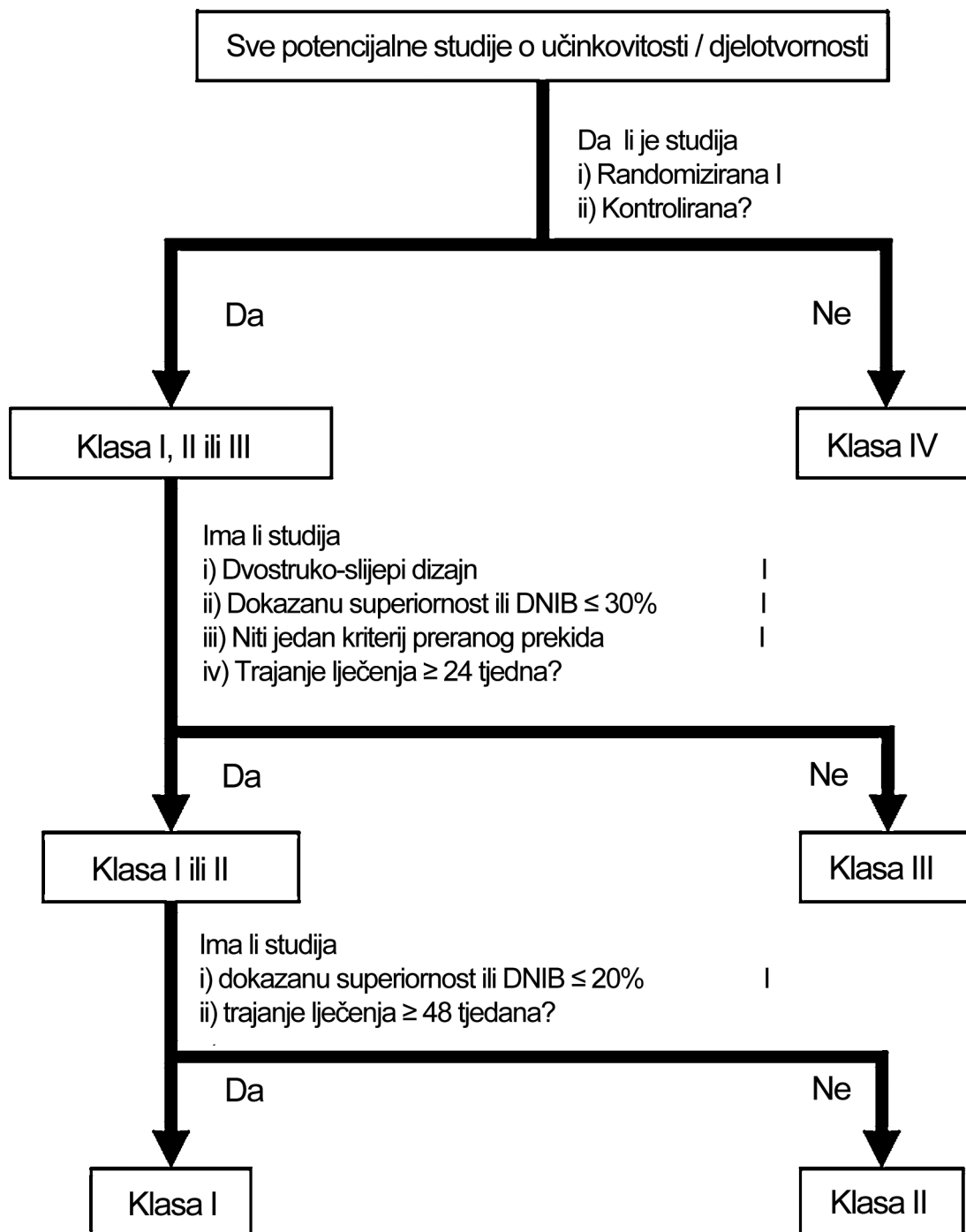
Obzirom na više specifičnih faktora AEL koji utječu na selekciju inicijalne monoterapije, za svaki lijek koji je kandidat prve linije i alternativni lijek prve linije koji su određeni tom metodom, mora se razmišljati o drugim AEL-specifičnim, pacijent-specifičnim, nacija-

specifičnim varijablama iz Tablice 1. koje mogu utjecati na završni izbor AEL (npr. nuspojave, farmakokinetika).

TABLICA 3. *Ljestvica ocjene dokaza za potencijalno relevantne studije*

Klasa	Kriterij
I	<p>Randomizirana klinička studija ili meta-analiza randomiziranih kliničkih studija, reprezentativne populacije koja zadovoljava svih šest kriterija:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Primarne varijable ishoda: učinkovitost ili djelotvornost 2. Trajanje liječenja: ≥ 48 tjedana i podaci o ≥ 24-tjednoj remisiji (učinkovitost) ili ≥ 48 tjedana zadržavanju na liječenju (djelotvornost) 3. Dizajn studije: Dvostruko slijepa 4. Dokazana superiornost, ili ako superiornost nije dokazana, veličina samog uzorka u studiji bila je dovoljna da pokaže neinferiornost ne lošiju od 20% relativne razlike u učinkovitosti/djelotvornosti (vidi tekst za detaljnije objašnjenje detektabilne granice neinferiornosti) 5. Prekid studije: Nije prisilan kao posljedica unaprijed određenog broja napadaja zbog samog liječenja 6. Odgovarajuća statistička analiza
II	<p>Randomizirana klinička studija ili meta-analiza koja zadovoljava sve kriterije za klasu I osim:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Superiornost nije dokazana i veličina samog uzorka u studiji nije bila dovoljna da pokaže neinferiornost u 21-31% relativne razlike u učinkovitosti/djelotvornosti II 2. Trajanje tretmana: ≥ 24 tjedana, ali < 48 tjedana
III	<p>Randomizirana klinička studija ili meta-analiza koja ne zadovoljava kriterije za kategoriju klase I ili klase II (npr. otvorena studija ili dvostruko-slijepa studija ili sa detektabilnost granicom neinferiornosti od $> 30\%$ ili s kriterijima prisilnog izlaska)</p>
IV	<p>Dokazi iz nerandomiziranih, prospektivnih, kontroliranih ili nekontroliranih studija, serija slučajeva ili stručnih izvješća</p>

SLIKA 1. Primjena kriterija za ocjenjivanje dokaza za studije o učinkovitosti/djelotvornosti (DNIB – engl. *detectable noninferiority boundary*, detektabilna granica neinferiornosti)



Moguća ograničenja predložene metode

1. Metoda smjernica može podcijeniti važne podatke naglašavanjem dvostruko-slijepih, dugotrajnih studija bez kriterija za prerani prekid: metoda predložena u smjernicama naglašava: (a) dvostruko-slijepu iznad otvorenih randomiziranih kliničkih studija, (b) dugotrajne studije iznad studija kraćeg trajanja i (c) studije koje ne upotrebljavaju kriterije za prerani prekid iznad onih koje ih upotrebljavaju. Taj pristup može premalo istaknuti važne podatke iz određenih studija koje ne zadovoljavaju klasifikacijske kriterije smjernica za studije klase I ili II. Komisija smatra da će ovaj diferentniji pristup staviti fokus smjernica na one studije koje najviše mogu doprinijeti glavnom pitanju: Koji AEL imaju najbolje dokaze o dugoročnoj učinkovitosti i djelotvornosti kao inicijalna terapija za pacijente s novodijagnosticiranom ili neliječenom epilepsijom?
2. Metoda smjernica može podcijeniti važne podatke iz randomiziranih kliničkih studija koje su primarno dizajnirane iz regulatornih ili marketinških potreba. Općenito, regulatorne ili marketinške studije mogu imati ograničavajuću korist za razvoj terapijskih smjernica jer one teže k uključivanju metodoloških obilježja (npr. kriteriji uključivanja, izbor doze, intervali doziranja, stupnjevi titracije, formulacija, krajnje točke) koji su skloni favoriziranju sponzoriranog proizvoda. Dodatno, početne i doze održavanja, stupnjevi titracije i varijable ishoda (npr. vrijeme do prvog napadaja) u tim studijama često ne odražavaju rutinsko kliničko liječenje što znači da rezultati ne mogu biti potpuno generalizirani za rutinsku praksu.
3. Smjernice se oslanjaju predominantno na ukupno objavljene podatke. Idealno, pojedinačni podaci bili bi preferirani za analizu varijable „vrijeme-do-događaj“, ali ti podaci nisu bili dostupni.
4. Smjernice nisu koristile procjene djelotvornosti sa intervalima pouzdanosti budući da ta analiza nije bila upotrijebljena u većini objavljenih studija.
5. Ove smjernice određuju sve „negativne“ studije kao manje vrijedne čak iako je početna zamisao studije bila da dokaže superiornost. Kalkulacije su bazirane na broju pacijenata s podacima, ali katkada te informacije nisu bile dostupne tako da je upotrijebljen broj „predviđenih-za-liječenje“ (engl. *intent-to-treat*). Ti su brojevi možda precijenili jačinu datih studija, budući da gubici tijekom razdoblja praćenja (engl. *follow-up*) nisu bili pridodani.

6. Kliničke studije mogu uključivati sve vrste epilepsije kroz više dobnih skupina, ali bez objavljenih podataka ili analiza za podskupine. Različita dostupnost podataka podskupina i analiza može rezultirati mogućom pristranošću u publikaciji i izboru. Uopće nema ili je nekoliko randomiziranih kliničkih studija za pojedine vrste napadaja ili epileptičke sindrome. Nedovoljno je randomiziranih kliničkih studija posebno kod odraslih s idiopatskom generaliziranom epilepsijom i kod djece sa različitim tipovima epilepsije. Za te kategorije nemoguće je odrediti bilo koju AEL sa dovoljnim dokazima koji bi ih kvalificirali kao kandidate prve-linije za inicijalnu monoterapiju.

TABLICA 4. Odnos između ocjene kliničke studije, razine dokaza i zaključaka

Kombinacija ocjena kliničkih studija	Razina dokaza	Zaključci	Preporuka (temeljena na podacima o djelotvornosti i učinkovitosti)
<p>≥ 1 studija klase I ili meta-analize koje zadovoljavaju kriterije klase I</p> <p>ILI ≥ 2 studija klase II</p>	A	AEL utemeljena kao djelotvorna ili učinkovita inicijalna monoterapija	AEL treba razmotriti za inicijalnu monoterapiju – kandidat za prvu liniju monoterapije
1 studija klase II ili meta-analiza koja zadovoljava kriterije klase II	B	AEL vjerojatno djelotvoran ili učinkovit kao inicijalna monoterapija	
≥ 2 studije dvostruko slijepa ili otvorene studije klase III	C	AEL moguće djelotvoran ili učinkovit kao inicijalna monoterapija	AEL može biti razmotren za inicijalnu monoterapiju – alternativni kandidat za prvu liniju monoterapije
1 dvostruko slijepa ili otvorena studija klase III	D	AEL potencijalno djelotvoran ili učinkovit kao inicijalna monoterapija	Dostupni podaci o slabij učinkovitosti li djelotvornosti da bi se podržala upotreba AEL u inicijalnoj monoterapiji
<p>≥ 1 studija klase IV ILI izvještaj ekspertnog povjerenstva ILI mišljenje iskusnih kliničara</p> <p>ILI odsutnost direktno primjenjivog kliničkog dokaza na koje bi se temeljile preporuke</p>	E	Nema podataka iz randomiziranih kliničkih studija za procjenu djelotvornosti AEL kao inicijalne monoterapije	Bez podataka ili su dostupni neadekvatni podaci o djelotvornosti ili učinkovitosti za odluku da li bi AEL mogao biti razmotren kao inicijalna monoterapija
Pozitivni dokazi o nedostatnoj djelotvornosti ili učinkovitosti temeljeni na studijama klase I-IV ILI signifikantan rizik od pogoršanja napadaja bazirano na studijama klase I-IV	F	AEL se smatra kao nedjelotvoran ili ima signifikantan rizik za pogoršanje napadaja	AEL se ne bi trebala upotrijebiti kao inicijalna monoterapija

REZULTATI

Identifikacija članaka i meta-analiza

Inicijalni korak u određivanju potencijalno relevantne studije ili sistematske recenzije je pretraživanje MEDLINE-a koristeći slijedeće 4 kategorije pretraživanja:

1. Pretraživanje epilepsija i monoterapija (acetazolamid ili adrenokortikotropni hormon ili barbeksaklon ili beklamid ili karbamazepin ili klobazam ili klonazepam ili klorazepat ili diazepam ili etosukcimid ili etotoin ili felbamat ili gabapentin ili lamotrigin ili levetiracetam ili lorazepam ili mefenitoin ili mefobarbital ili metosuksimid ili nitrazepam ili okskarbazepin ili fenacemid ili feneturid ili fenobarbital ili fenosuksimid ili fenitoin ili pregabalin ili primidon ili progabid ili sultiam ili rtiagabin ili topiramat ili valproična kiselina ili vigabatrin ili zonisamid ili 4-amino-3-hidroksibutirična kiselina). Područje: sva područja. Ograničenja: Randomizirane kontrolirane studije, čovjek. To pretraživanje je dalo 3.770 studija.
2. Pretraživanje “Epilepsija/terapija lijekovima“ (MeSH) monoterapija. Ograničenja: Randomizirane kliničke studije, čovjek. To pretraživanje je dalo 126 studija.
3. Pretraživanje liječenje lijekovima (MeSH) I Epilepsija. Limiti: Randomizirane kliničke studije, čovjek. To pretraživanje je dalo 614 studija.
4. Pretraživanje (liječenje epilepsija) I sistemsko (sb) To pretraživanje je dalo 499 studija.

Kompjuterizirana pretraživanja zadnje su izvršena u srpnju 2005. godine. Rezultati studija su revidirani radi procjene značajnosti podijeljeni u 8 kategorija prema vrsti napadaja ili epileptičkih sindroma navedenih ranije. Popis referenci svih uključenih studija također je revidiran kako bi se odredila još koja relevantna studija koja nije bila pronađena pretraživanjem. Ukupno je pronađeno 50 značajnih randomiziranih kliničkih studija, a neke od njih bile su uključene u više kategorija.

Pretraživanje *Cohrane* baze podataka dalo je 6 dodatnih kompletnih i značajnih objavljenih meta-analiza. Farmaceutske kompanije pobrinule su se za potrebne dodatne informacije za jednu meta-analizu i 6 randomiziranih kliničkih studija. 17 sistematskih pregleda i smjernica

je identificirano za koje se smatra da će biti značajne za ove smjernice, pokrivajući područja kao što je postupak s novodijagnosticiranom epilepsijom (14-18); toničko-kloničkim napadajima (19); absence napadajima (20); liječenje žena s epilepsijom (20,21); odraslih s epilepsijom i intelektualnim smetnjama (23); epilepsije dječje dobi (24), kliničke studije AEL (25), AEL i kognitivne funkcije (26,27), kvaliteta života (28), te ekonomski ishod AEL (29,30). Ukupno je, kao izvor u stvaranju ovih smjernica, uključeno 50 randomiziranih kliničkih studija, 7 meta analiza i 17 sistematskih recenzija.

Prezentacija dokaza, zaključaka i preporuka

Smjernice su podijeljene prema vrstama napadaja ($n = 6$) i epileptičkim sindromima ($n = 2$). Svaki dio ima pregled raspoloživih dokaza iz randomiziranih kliničkih studija koji su praćeni sažetkom podataka o učinkovitosti i djelotvornosti. Za svaki su AEL, s podacima iz klase I, II ili dvostruko-slijepih randomiziranih kliničkih studija klase III, dokazi o djelotvornosti prezentirani prije dokaza o učinkovitosti. Nakon toga su diskutirani dokazi meta analiza (ako su dostupni). Svaki dio završava zaključcima i preporukama.

Parcijalni napadaji (odrasli, djeca, stariji)

Cilj liječenja za odrasle i djecu sa parcijalnim napadajima, kao i za pacijente s ostalim tipovima napadaja je najbolja kvaliteta života, bez napadaja i sa najmanje nuspojava liječenja. Smjernice za liječenje odraslih, djece ili starijih sa parcijalnim napadajima razvijene su da odrede AEL sa najčvršćim dokazima o djelotvornosti ili učinkovitosti kao prve linije monoterapije. Naglasak je stavljen na studije koje su uključivale odrasle, djecu ili starije s novodijagnosticiranim ili novo-liječenim parcijalnim napadajima, umjesto na odrasle, djecu ili starije sa farmakorezistentnim parcijalnim napadajima. Smjernice za inicijalnu terapiju kod parcijalnih napadaja podijeljene su u tri odvojene populacije: odrasli, djeca i stariji. Konačan izbor AEL za svakog individualnog pacijenta sa novodijagnosticiranom ili neliječenom parcijalnom epilepsijom treba uključivati razmatranje o jačini učinkovitosti i dokazane djelotvornosti za svaki AEL zajedno s drugim promjenjivim vrijednostima iz Tablice 1 (sigurnosni profil AEL, farmakokinetike značajke, formulacija i troškovi). U odabiru AEL, liječnik i bolesnik trebaju razmotriti sve relevantne varijable, a ne samo učinkovitost i djelotvornost antiepileptika.

Odrasli s parcijalnim napadajima

Pregled dokaza

U ukupno 37 randomiziranih kliničkih studija (9,31-66) i pet meta-analiza (66-71) ispitivana je inicijalna monoterapija kod odraslih s parcijalnim napadajima. Među 37 randomiziranih kliničkih studija, dvije su razmotrene kao studija klase I (9,31), jedna je ocijenjena kao studija klase II (34), a 30 randomiziranih kliničkih studija je zadovoljilo kriterije za studiju klase III (32,33,35–61,66). U četiri randomizirane kliničke studije učinkovitost ili djelotvornost nisu navedene kao primarne varijable ishoda te iste nisu uključene u daljnju analizu (62–65).

Jedna randomizirana klinička studija razmotrena je kao klasa II, budući da je zadovoljila sve kriterije klase I osim da nije prikazala superiornost između liječenja, a i studija je imala DNIB od 23% (34). Većina randomiziranih kliničkih studija klasificirane su kao klasa III. 15 randomiziranih kliničkih studija je klasificirana kao klasa III samo zbog kriterija preranog prekida ($n = 4$) (40,42,44,66), zbog kriterija preranog prekida s ili prekratkim trajanjem liječenja ($n = 1$) ili s DNIBs $\geq 31\%$ ($n = 1$) (45,46), ili zbog DNIBs $\geq 31\%$, s ili bez prekratkog trajanja liječenja ($n = 9$) (33,37-39,41,43,47-49). Preostalih 15 randomiziranih kliničkih studija klasificirane su kao klasa III budući da su bile otvorene studije (OL trial) (32,35,36,46,50-55,57-60).

Među 33 randomiziranih kliničkih studija razmotrenih za analizu, CBZ je bio najčešće ispitivan ($n = 19$), potom PHT ($n = 11$) i VPA ($n = 11$). Većina randomiziranih kliničkih studija koje su uključivale ove AEL bile su otvorene studije klase III. Broj studija za svaki AEL i njihova raspodjela po klasama dokaza randomiziranih kliničkih studija prikazani su u Tablici 5.

TABLICA 5. *Odrasli s parcijalnim napadajima: broj studija po klasi studija i AEL koji su uključeni*

Klasa	CBZ	PHT	VPA	LTG	PB	OXC	TPM	VGB	GBP	CZP	PRM
I	2	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1
II	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
III-DB	6	4	2	3	0	4	3	0	2	1	0
III-OL	10	6	8	2	4	0	0	2	0	0	0
Ukupno	19	11	11	5	5	4	3	3	2	1	1

Dokazi o djelotvornosti

Šest AEL (CBZ, PHT, PB, PRM, VPA i VGB) imala su dokaze ili klase I ili klase II o djelotvornosti kod odraslih s parcijalnim napadajima. Pet AEL (CZP, GBP, LTG, OXC, TPM) imala su dokaze o djelotvornosti kod odraslih s parcijalnim napadajima iz klase III dvostruko-slijepih randomiziranih kliničkih studija.

CBZ, PHT, PB, PRM, VGB (klasa I, n = 2): Studiji iz 1985. godine koja je uključivala 622 odraslih s epilepsijom, zadržavanje u studiji nakon 36 mjeseci kod odraslih s parcijalnim napadajima bila je veća kod CBZ i PHT u usporedbi s PB ili PRM ($p < 0.02$) (31). U istoj studiji, kod pacijenata s parcijalnim napadajima sa sekundarnom generalizacijom, CBZ, PHT i PB imali su signifikantno veće zadržavanje pacijenata nakon 36 mjeseci nego PRM ($p < 0.01$) (31). U komparativnoj studiji kod 459 pacijenata s epilepsijom, VGB i CBZ pokazali su slično vrijeme do prekida, bilo zbog pomanjkanja djelotvornosti ili nuspojava (omjer rizika, 0.83; 95% CI, 0.57-1.20) (9).

CBZ, VPA (klasa II, n = 1): Jedna studija klase II koja je uspoređivala CBZ i VPA uključivala je 480 odraslih s parcijalnom epilepsijom, a sadržavala je dvije podstudije: jednu s uključenih 206 bolesnika s kompleksnim parcijalnim napadajima i drugu s uključenih 274 bolesnika koji su imali parcijalne napadaje sa sekundarnom generalizacijom. Bolesnici su na ulasku u studiju podijeljeni u podstudije prema predominantom tipu napadaja. Podstudije su imale identični dizajn i procedure. Rezultati svake podstudije analizirani su posebno i zajedno. CBZ i VPA imali su slične stope uspješnosti (definirane prema dužini trajanja uzimanja studijskog lijeka bez prekida) za kombinirane grupe i za svaku grupu posebno. Za kombiniranu grupu i podgrupu s CPA, bolesnici koji su uzimali CBZ imali su signifikantno bolje kombinirane rezultate (uključujući aspekte učinkovitosti i tolerabilnosti) nego VPA nakon 12 mjeseci, međutim ne i nakon 24 mjeseca. I nakon 12 i 24 mjeseca CBZ i VPA su imali slične kombinirane rezultate kod pacijenata sa sekundarno generaliziranim napadajima.

CZP, GBP, LTG, OXC, TPM (dvostruko-slijepa studija klase III, n = 12): Sedam komparativnih randomiziranih kliničkih studija (LTG-CBZ, LTG-PHT, LTG-GBP, OXC-CBZ, OXC-PHT, OXC-VPA i TPM-CBZ-VPA) uključivalo je obje grupe bolesnika, s parcijalnim i s generaliziranim napadajima (33,37-39,41,43,49). Za svaku je studiju DNIB za podgrupu s parcijalnim napadajima bio $> 31\%$, što je rezultiralo određenjem klase III.

Nije bilo podataka o djelotvornosti za podgrupu s parcijalnim napadajima koji su prezentirani u obje LTG-CBZ ili LTG-PHT studije, ali GBP i LTG su imali slično vrijeme prekida prema tipu napadaja u posebnoj randomiziranoj studiji klase III (37,41,49). Zadržavanje na liječenju (definira se kao stopa prerane diskontinuacije zbog bilo kojeg

razloga) bilo je slično između načina liječenja za podskupinu bolesnika s parcijalnim napadajima u OXC-PHT komparativnoj studiji, kao i u posebnoj OXC-VPA komparativnoj studiji (38,39). Nije bilo opisanih rezultata o ishodu djelotvornosti u jednoj OXC-CBZ komparativnoj studiji (33). U prerano prekinutoj TPM-CBZ-VPA studiji, istraživači su izvijestili da su rezultati vremena do prekida (temeljeno na kliničkim odgovorima u CBZ, VPA i dvije TPM grupe) za podskupinu s parcijalnim napadajima bili slični populaciji predviđenih-za-liječenje, ali studija nije izvijestila o „p“ vrijednosti ili intervalima pouzdanosti (43).

Nisu prikazani podaci o djelotvornosti za jednu prerano prekinutu, placebo kontroliranu randomiziranu kliničku studiju kratkog trajanja klase III za OXC (45) ili za dvije podskupine (visoke-doze, niske-doze) prerano prekinute randomizirane kliničke studije za TPM (42,87). Prerano prekinuta studija za GBP-CBZ koja je imala četiri grupe uključivala je 292 odraslih sa novodijagnosticiranom parcijalnom epilepsijom koji su uzimali tri različite slijepo doze GBP i jednu otvorenu dozu CBZ. Stope završetka između GBP 900 mg/dan i 1800 mg/dan bile su slične onima za CBZ 600 mg/dan. GBP, 900 mg/dan nije se pokazao inferiorniji u odnosu na CBZ 600 mg/dan, kada su razmotrene i stope izlaska i stope prekida zbog nuspojava (40). U maloj komparativnoj randomiziranoj kliničkoj studiji, CBZ i CZP imali su slične stope prekida iz studije (47).

Varijable ishoda učinkovitosti

Šest AEL (CBZ, PHT, PB, PRM, VPA i VGB) imali su dokaze klase I i klase II u pogledu učinkovitosti kod odraslih s parcijalnim napadajima. Pet antiepileptika (CZP, GBP, LTG, OXC, TPM) imali su dokaze o učinkovitosti kod odraslih s parcijalnim napadajima iz klase III dvostruko-slijepih randomiziranih kliničkih studija.

CBZ, PHT, PB, PRM, VGB (klasa I, n = 2): U četverodijelnoj randomiziranoj kliničkoj studiji klase I iz 1985.godine koja je uspoređivala CBZ, PHT, PB i PRM, većina bolesnika s parcijalnim napadajima koji su uzimali CBZ bili su bez napadaja nakon 18 mjeseci u usporedbi s onima koji su uzimali PB ili PRM ($p < 0.03$) (31). Sva četiri dijela studije imala su jednake remisije nakon 18 mjeseci za bolesnike sa sekundarno generaliziranim napadajima (rangirano od 43-48%) (31). U studiji klase I za CBZ i VGB, remisija nakon 1 godine bila je statistički značajno viša za bolesnike koji su uzimali CBZ u usporedbi sa onima na VGB (58% vs. 38%) kao i vrijeme do prvog napadaja nakon prvih 6 tjedana od randomizacije ($p < 0.0001$). Vrijeme do postizanja 6-mjesečne remisije bilo je slično za oba antiepileptika (9).

CBZ, VPA (klasa II, n = 2): U dvostruko-slijepoj randomiziranoj kliničkoj studiji klase II, CBZ i VPA imali su slične stope remisije za obje podgrupe i za kombinirane grupe nakon 12 i 24-mjesečnog praćenja. Vrijeme do prvog napadaja bilo je signifikantno kraće za bolesnike na VPA u kombiniranoj grupi i podgrupi bolesnika s kompleksnim parcijalnim napadajima u odnosu na CBZ. Iako mnoge varijable ishoda učinkovitosti favoriziraju CBZ u odnosu na VPA za podgrupu bolesnika s kompleksnim parcijalnim atakama, ta razlika nije vidljiva kod podgrupe sa sekundarno generaliziranim toničko-kloničkim napadajima (34).

CBZ, GBP, LTG, OXC, TPM (dvostruko-slijepa studija klase III, n = 13): U odvojenim studijama za OXC-PHT i OXC-VPA, za bolesnike s parcijalnim napadajima, stope remisije tijekom 48-tjedne faze održavanja nisu bile statistički značajno različite između AEL (38,39). U OXC-CBZ komparativnoj studiji, nisu nađene statistički značajne razlike u stopama remisije tijekom 48-tjedne faze održavanja u podskupini bolesnika s parcijalnim napadajima (33). U jednoj prerano prekinutoj, kratkog trajanja, placebo kontroliranoj studiji klase III za OXC, OXC u monoterapiji je bio superiorniji u odnosu na placebo u vremenu do pojave prvog napadaja ($p = 0.0457$), a također superiorniji u broju napadaja unutar intervala od 28 dana ($p = 0.033$) (45).

U dvije odvojene studije, udio bolesnika s parcijalnim napadajima koji su bili bez napadaja unutar 40-tjednog ili 24-tjednog intervala liječenja kao i vrijeme do pojave prvog napadaja nakon 6 tjedana terapije bio je sličan za LTG and CBZ u jednoj studiji, te za LTG i PHT u drugoj (37,41). U drugoj komparativnoj studiji klase III, GBP i LTG su imali slično vrijeme do pojave prvog napadaja i udio bolesnika bez napadaja tijekom zadnjih 12 tjedana unutar 30-tjedne faze održavanja (49).

Usporedbe između TPM, CBZ i VPA u podskupini bolesnika s novodijagnosticiranom epilepsijom s parcijalnim napadajima pokazale su da je sličan udio bolesnika bio bez napadaja u posljednjih 6 mjeseci liječenja sa CBZ i VPA te sa dvije različite doze TPM (43). U „prerano prekinutoj“ studiji za TPM koja je uključivala 252 bolesnika s parcijalnim napadajima, TPM, u dozi od 500 mg / dan, bio je superioran u odnosu na TPM u dozi od 50 mg / dan, u vremenu do izlaska iz studije za cijelu grupu, ako je kao kovarijanta uzeto vrijeme do pojave prvog napadaja ($p = 0.01$). Stopa bolesnika bez napadaja za TPM u dozi od 500 mg / dan bila je veća od one za TPM u dozi od 50 mg / dan (54% prema 39%, $p = 0.02$) (42). U drugoj „prerano prekinutoj“ studiji za TPM u kojoj se prati odgovor ovisan o dozi (engl. *dose-response trial*), TPM u dozi od 400 mg / dan imao je duži period do pojave prvog napadaja u odnosu na TPM u dozi od 50 mg / dan, kao i veće SF stope bolesnika unutar 6 mjeseci i 1 godinu za cijelu skupinu. Međutim, za podskupinu bolesnika sa samo parcijalnim napadajima

nije nađeno statistički značajne razlike SF stopama za visoke ili niske doze nakon 12 mjeseci (66 vs 56%, $p = 0.11$) (44).

Studija za GBP u kojoj se prati odgovor ovisan o dozi pokazala je da je nakon terapije GBP, 900 mg / dan, i GBP, 1800 mg / dan, trebalo više vremena do događaja za prekid studije (engl. „*time to exit event*“) /jedna GTKA, tri elementarna ili kompleksna parcijalna napadaja ili epileptički status/ u odnosu na GBP, 300 mg / dan ($p = 0.0395$ odnosno $p = 0.0175$) (40). Komparativna studija klase III između CBZ i ispitivanog AEL remacemida pokazala je da je CBZ učinkovitiji po svim varijablama ishoda učinkovitosti koje su ispitivane, uključujući i vrijeme do prvog napadaja nakon titracijske doze, vrijeme do drugog napadaja nakon randomizacije, vrijeme do trećeg napadaja nakon randomizacije, vrijeme do četvrtog napadaja nakon randomizacije, kao i remisija nakon 12 mjeseci (66). U maloj randomiziranoj komparativnoj kliničkoj studiji RCT, CBZ i CZP su imali slične stope remisije tijekom 6 mjeseci (47).

Meta-analize

Pet meta-analiza su ispitale učinkovitost i djelotvornost AEL kod odraslih osoba s parcijalnim napadajima. Te su meta-analize uspoređivale CBZ s VPA (67), PHT s VPA (69), CBZ s PHT (68), PHT s PB (70) i CBZ s PB (71), s naglaskom na tri ciljne točke: vrijeme do povlačenja iz studije, broj pacijenata koji su postigli 12-mjesečnu remisiju i vrijeme do prvog napadaja. Velika većina podataka korištenih u tim meta-analizama bili su iz studija klase III. Meta-analize su pokazale da "ne postoje pouzdani dokazi za razlikovanje CBZ i VPA za parcijalne i generalizirane napadaje" (67) kao i da se CBZ bolje podnosi od PB, ali i da nisu pokazane razlike u učinkovitosti između navedena dva lijeka (71). Nije nađena razlika između PHT u odnosu na VPA, ili CBZ u odnosu na PHT (68,69).

Uspoređujući PHT i PB, PHT je bio superiorniji u odnosu na PB kada se uspoređivalo vrijeme prekida liječenja, ali nije nađeno razlike između navedena dva AEL u vremenu do 12-mjesečne remisije i zabilježen je nesignifikantan trend preferiranja PB u odnosu na PHT u vremenu do prvog napadaja (70).

Sažetak i zaključci

1. Glavni opći zaključci: Postoji mali broj randomiziranih kliničkih studija klase I i klase II za odrasle osobe s parcijalnim napadajima. Prema definiciji ovih smjernica za ovu kategoriju adekvatni komparatori su CBZ i PHT.

2. Na temelju dostupnih dokaza o učinkovitosti i djelotvornosti, CBZ i PHT su potvrđeni kao učinkovita i djelotvorna inicijalna monoterapija kod odraslih s novodijagnosticiranim ili neliječenim parcijalnim napadajima (razina A).
 - a. U studiji klase I, CBZ i PHT su pokazali superiorniju djelotvornost (u usporedbi s PB i PRM), a CBZ je pokazao superiorniju učinkovitost (u usporedbi s PB i PRM). U odvojenoj studiji klase I, CBZ je imao superiorniju učinkovitost i djelotvornost u odnosu na VGB.
3. Na temelju dostupnih dokaza o djelotvornosti i učinkovitosti, VPA je vjerojatno djelotvoran ili učinkovit kao inicijalna monoterapija kod odraslih s novodijagnosticiranim ili neliječenim parcijalnim napadajima (razina B).
 - a. U jednoj studiji klase II, za kombiniranu skupinu od 480 bolesnika, CBZ i VPA su imali slične stope uspješnosti liječenja, slične stope remisije nakon 12 i 24 mjeseci praćenja i slične kombinirane rezultate u 24 mjeseca. Međutim, CBZ pacijenti su imali znatno bolje kombinirane rezultate od VPA u 12 mjeseci i duže vrijeme do pojave prvog napadaja.
4. Na temelju dostupnih dokaza o djelotvornosti i učinkovitosti za odrasle osobe s novodijagnosticiranim ili neliječenim parcijalnim napadajima, CBZ (razina A), PHT (razina A), i VPA (razina B) trebali bi biti razmotreni kao kandidati za inicijalnu monoterapiju. Među ovim AEL kandidatima za prvu liniju terapije nije nađen evidentan AEL prvog izbora za inicijalnu monoterapiju za odrasle osobe s novodijagnosticiranim ili neliječenim parcijalnim napadajima temeljeno isključivo na učinkovitosti ili djelotvornosti. Izbor inicijalne antiepileptičke terapije za odrasle osobe s novodijagnosticiranim ili neliječenim parcijalnim napadajima zahtijeva integraciju specifičnih varijabli – karakteristika pacijenta, AEL i nacije koje mogu utjecati na sveukupni odgovor na terapiju (Tablica 1).
5. Na temelju dostupnih dokaza o učinkovitosti i djelotvornosti, GBP, LTG, OXC, PB, TPM i VGB su moguće djelotvorni ili učinkoviti kao inicijalna monoterapija za odrasle osobe s novodijagnosticiranim ili neliječenim parcijalnim napadajima (stupanj C).
 - a. GBP je imalo sličnu djelotvornost/učinkovitost kao i LTG (jedna dvostruko slijepa studije klase III), a pokazao je i djelotvornost/učinkovitost u drugoj dvostuko-slijepoj studiji klase III u kojoj se prati odgovor ovisan o dozi.

- b. LTG je imao sličnu djelotvornost/učinkovitost kao i CBZ, PHT i GBP u tri odvojene dvostruko slijepo studije klase III, a CBZ u dvije otvorene studije klase III.
 - c. OXC je imao sličnu djelotvornost/učinkovitost kao i CBZ, PHT i VPA u tri odvojene dvostruko slijepo studije klase III i superiorniju djelotvornost/učinkovitost u drugoj dvostruko slijepoj placebo kontroliranoj studiji klase III.
 - d. PB je pokazao slabiju djelotvornost/učinkovitost u odnosu na CBZ (jedna studija klase I), ali sličnu djelotvornost/učinkovitost kao i CBZ, PHT i VPA u tri odvojene otvorene studije klase III, kao i nejasne rezultate u 1941. OL studiji klase III.
 - e. TPM je pokazao sličnu djelotvornost/učinkovitost kao i CBZ i VPA (jedna dvostruko slijepa studije klase III), dok je u dvije odvojene dvostuko slijepo studije klase III u kojoj se prati odgovor ovisan o dozi pokazao da je djelotvoran/učinkovit.
 - f. VGB je pokazao slabiju djelotvornost/učinkovitost u odnosu na CBZ (jedna studija klase II), ali sličnu djelotvornost/učinkovitost u odnosu na CBZ u dvije odvojene otvorene studije klase III.
 - g. GBP, LTG, OXC, PB, TPM i VGB ili imaju značajno manji broj dokaza o djelotvornosti/učinkovitosti od prethodno navedenih kandidata za inicijalnu monoterapiju, ili postoje dokazi o njihovoj inferiornijoj djelotvornosti/učinkovitosti u odnosu na prethodno navedene lijekove. Ovi AEL mogu biti razmotreni kao inicijalna monoterapija u određenim situacijama.
6. Na temelju dostupnih dokaza o djelotvornosti i učinkovitosti, CZP i PRM potencijalno su djelotvorni ili učinkoviti kao inicijalna monoterapija za odrasle osobe s novodijagnosticiranim ili neliječenim parcijalnim napadajima (razina D).
- a. CZP je pokazao sličnu djelotvornost/učinkovitost kao i CBZ u jednoj maloj dvostuko-slijepoj studiji klase III.
 - b. PRM se pokazao slabije djelotvornim/učinkovitim u odnosu na CBZ u jednoj studiji klase I.
7. Nema podataka ili su dostupni neadekvatni podaci o djelotvornosti/učinkovitosti da bi se moglo odlučiti da li bi ACZ, ACTH, barbeksaklon, beklamid, CLB, CLP, DZP, ESM, ETH, FBM, LEV, LZP, MPH, MPB, MSM, NTZ, PAC, PTR, PSM, PGB,

PRO, STM, TGB, ZNS ili 4-amino-3-hidroksibutirična kiselina mogli biti razmotreni kao inicijalna monoterapija za odrasle osobe s novodijagnosticiranim ili neliječnim parcijalnim napadajima (razina E).

Djeca s parcijalnim epileptičkim napadajima

Pregled dokaza

U ukupno 25 randomiziranih kliničkih studija (42,46,47,50,52,54,57-60,73-87) i jednoj meta-analiza ispitivana je inicijalna monoterapija kod djece s parcijalnim napadajima. Među 25 randomiziranih kliničkih studija, samo je jedna razmotrena kao studija klase I, nijedna nije ocijenjena kao studija klase II, dok je njih 17 zadovoljilo kriterije za studiju klase III (42,46,47,50,52,54,57-60,73,74,76-79,87). Preliminarni rezultati jedne randomizirane kliničke studije su ukratko izviješteni, ali bez informacija o dizajnu studije potrebnih za potpunu evaluaciju, tako da ista nije dalje bila uključena u analizu (80). U šest randomiziranih kliničkih studija učinkovitost ili djelotvornost nisu navedene kao primarne varijable ishoda te iste nisu uključene u daljnju analizu (81-86). Dokazi usmjereni isključivo na benignu epilepsiju sa centrotemporalnim šiljcima razmotreni su kasnije u smjernicama.

Sedamnaest randomiziranih kliničkih studija klasificirane su kao klasa III; pet od njih bile su dvostuko-slijepa studije klasificirane kao klasa III samo zbog kriterija „prisilnog izlaza“ (n = 2) (42,87) ili zbog DNIB $\geq 31\%$, s ili bez prekratkog trajanja liječenja (n = 3) (47,76,78). Preostalih 12 randomiziranih kliničkih studija klasificirane su kao klasa III budući da su bile otvorene studije (46,50,52,54,57-60,73,74,77,79).

Među 25 randomiziranih kliničkih studija razmotrenih za analizu, CBZ je bio najčešće ispitivan (n = 11), potom slijedi VPA (n = 7), PHT (n = 6), PB (n = 5), te TPM (N = 3). CZP, CLB, LTG, OXC i VGB uključeni su u pojedinačnim studijama. Broj studija za svaki AEL i njihova raspodjela po klasama dokaza randomiziranih kliničkih studija prikazani su u tablici 6.

Dokazi o djelotvornosti

Dva AEL (PHT i OXC) imali su dokaze klase I o djelotvornosti kod djece s parcijalnim epileptičkim napadajima. Pet AEL (CBZ, CLB, CZP, TPM, i VPA) imala su dokaze o djelotvornosti kod djece s parcijalnim napadajima iz klase III dvostruko slijepih randomiziranih kliničkih studija.

OXC, PHT (klasa I, n = 1): Samo je jedna studija u ovoj kategoriji pokazala razliku u djelotvornosti između dva načina liječenja. U usporednoj studiji kod djece od 5 do 17 godina, zadržavanje na liječenju (definira se kao stopa prerane diskontinuacije zbog nuspojava ili nezadovoljavajućeg terapijskog odgovora) bilo je značajno bolje kod bolesnika koji primaju OXC nego u bolesnika koji primaju PHT, u podskupini bolesnika s parcijalnim napadajima (75).

CBZ, CLB, CZP, TPM i VPA (klasa III dvostruko-slijepa studije, n = 5): U dvostruko slijepoj randomiziranoj kliničkoj studiji klase III za TPM, u usporedbi sa standardnom terapijom (CBZ 600 mg/dan ili VPA 1250 mg/dan), vrijeme do izlaska bazirano na temelju kliničkog odgovora, na pedijatrijskoj podskupini pacijenata s parcijalnim napadajima, za TPM 100 mg ili TPM 200 mg, bilo je slično kao i vrijeme do izlaska za CBZ ili VPA (78). Nisu izviješteni podaci o ishodu djelotvornosti za pedijatrijsku podskupinu pacijenata s parcijalnim epileptičkim napadajima vezano uz dvije prerano prekinute RCT za TPM (visoka doza i niska doza) (42,87).

TABLICA 6. *Djeca s parcijalnim napadajima: broj studija po klasi studija i AEL koji su uključeni*

Klasa	CBZ	VPA	PHT	PB	TPM	LTG	OXC	VGB	CZP	CLB
I	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
II	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
III-DB	3	1	0	0	3	0	0	0	1	1
III-OL	8	6	5	5	0	1	0	1	0	0
Ukupno	11	7	6	5	3	1	1	1	1	1

Dvostruko-slijepa randomizirana klinička studija klase III za CLB u usporedbi sa standardnom terapijom (bilo CBZ ili PHT) pokazala je da je zadržavanje na liječenju s CLB za prvih 12 mjeseci liječenja jednaka onoj kod standardne terapije. Ova specifična analiza bila je za cijelu studijsku kohortu koja je uključivala neliječenu ili prethodno liječenu djecu bilo s parcijalnim ili primarno generaliziranim napadajima. Za skupinu prethodno neliječene djece, zadržavanje na liječenju s CLB tijekom prvih 12 mjeseci nakon uvođenja terapije bio je bez

razlike između CLB i CBZ, međutim, podaci za podskupinu bolesnika s parcijalnim napadajima nisu prikazani (76).

U dvostruko slijepoj komparativnoj studiji klase III za CBZ i CZP, premalo je pedijatrijskih bolesnika (n = 6 CBZ, n = 8 CZP) bilo uključeno da bi ista mogla prikazati značajne podatke o učinkovitosti (47).

Dokazi o učinkovitosti

Dva AEL (PHT i OXC) imali su dokaze klase I o učinkovitosti kod djece s parcijalnim napadajima. Pet antiepileptika (CBZ, CLB, CZP, TPM, i VPA) imala su dokaze o učinkovitosti kod djece s parcijalnim napadajima iz klase III dvostruko slijepih randomiziranih kliničkih studija.

OXC, PHT (klasa I, n = 1): Randomizirana klinička studija klase I koja je uspoređivala OXC i PHT kod djece pokazala je da nema razlike u stopama remisije kod bolesnika s parcijalnim napadajima (75).

CBZ, CLB, CZP, TPM i VPA (klasa III dvostruko-slijepa studija, n = 5): U dvostruko-slijepoj studiji klase III koja je uspoređivala TPM sa standardnom terapijom (bilo CBZ ili VPA), vrijeme do prvog napadaja za podskupinu pedijatrijskih bolesnika s parcijalnim napadajima koji su primali TPM, 100 mg ili TPM, 200 mg, bila je slična vremenu do prvog napadaja za pacijente iz CBZ i VPA skupine. Udjeli bolesnika s parcijalnim napadajima koji su postigli remisiju tijekom posljednjih 6 mjeseci liječenja bili su slični za TPM, 100 mg / dan, TPM, 200 mg / dan, VPA, i CBZ skupinu (78). U dvostruko slijepoj randomiziranoj kliničkoj studiji klase III, u kojoj se prati odgovor ovisan o dozi, nije nađeno statistički značajne razlike u stopama remisije nakon 12 mjeseci između TPM, 400 mg / dan, i TPM, 50 mg / dan (81 vs 60%, p = 0.08) (87). U odvojenoj randomiziranoj kliničkoj studiji za TPM u visokoj i niskoj dozi koja je prerano prekinuta nisu prikazani podaci o učinkovitosti za podskupinu pedijatrijskih bolesnika s parcijalnim napadajima (42). Dvostruko slijepa randomizirana klinička studija klase III koja je uspoređivala CLB sa standardnom terapijom (bilo CBZ ili PHT) nije prikazala stope remisije za podskupinu bolesnika s parcijalnim napadajima (76).

U komparativnoj studiji klase III za CBZ i CZP premalo je pedijatrijskih bolesnika bilo uključeno (CBZ, n = 6; CZP, n = 8) da bi se mogli prikazati značajni podaci o učinkovitosti (47).

Meta-analiza

U jednoj meta-analizi ispitivana je učinkovitost OXC kao monoterapije kod djece s parcijalnim napadajima. Ujedinjeni su pojedinačni podaci o pacijentima iz osam dvostruko slijepih randomiziranih kliničkih studija za OXC (bilo objavljenih ili neobjavljenih). Pet od osam proglašene su kao adekvatne i dobro kontrolirane (engl. *adequate and well controlled* - AWC). U pet adekvatnih i dobro kontroliranih studija uspoređena su 24 bolesnika koji su uzimali OXC 600-2400 mg / dan, nazvani terapijska skupina, sa 23 pacijenta koji su uzimali ili OXC 300 mg dan ili placebo - kontrole. Ostale tri dvostruko slijepa studije pridonijele su dodatna 113 liječena bolesnika. Ispitivane su dvije varijable ishoda: vrijeme postizanja protokol-specifične završne točke (samo adekvatne i dobro kontrolirane studije) i promjena u učestalosti napadaja (oba seta studija). Prva varijabla pokazuje trend prema boljoj djelotvornosti za OXC, s $p = 0.08$. Druga varijabla je pokazala superiorniju djelotvornost za OXC s $p = 0.02$ i $p = 0.002$ za pet adekvatnih i dobro kontroliranih studija odnosno za svih osam dvostruko slijepih studija. Kao rezultat toga, zaključak meta-analize je da je OXC djelotvoran kao monoterapija u djece s parcijalnim napadajima (45).

Sažetak i zaključci

1. Glavni opći zaključci: Postoji mali broj randomiziranih kliničkih studija klase I i klase II za djecu s parcijalnim napadajima. Prema definiciji ovih smjernica za ovu kategoriju adekvatni komparator je OXC.
2. Na temelju dostupnih dokaza o djelotvornosti i učinkovitosti, OXC je potvrđen kao djelotvorna ili učinkovita inicijalna monoterapija kod djece s novodijagnosticiranim ili neliječenim parcijalnim napadajima (razina A). U jednoj studiji klase I u ovoj kategoriji, OXC je pokazao superiorniju djelotvornost (u usporedbi s PHT) i istu učinkovitost.
3. Na temelju dostupnih dokaza o djelotvornosti i učinkovitosti, kod djece s novodijagnosticiranim ili neliječenim parcijalnim napadajima, OXC (razina A) treba biti razmotren kao kandidat za inicijalnu monoterapiju.
4. Na temelju dostupnih dokaza o djelotvornosti i učinkovitosti, CBZ, PB, PHT, TPM i VPA su moguće djelotvorne ili učinkovite kao inicijalna monoterapija kod djece s novodijagnosticiranim ili neliječenim parcijalnim napadajima (stupanj C).
 - a. Iako je 3 dvostruko-slijepa studije klase III uključivalo CBZ, samo je jedna informativna; u toj studiji CBZ je imao sličnu djelotvornost/učinkovitost kao i

TPM. Dvostruko-slijepe studije klase III za CLB-CBZ i CBZ-CZP bile su neinformativne za analizu u ovim smjernicama, budući da su prikazani podaci samo za cijelu grupu (ne posebno za djecu s parcijalnim napadajima), odnosno bilo je uključeno premalo pedijatrijskih bolesnika ($n = 6$ CBZ, $n = 8$, CZP), da bi se mogli dobiti smisleni podaci. Učinkovitost/djelotvornost za CBZ kod djece s parcijalnim napadajima je bila slična kao i za PB, PHT, LTG i VPA u osam otvorenih studija klase III.

- b. Učinkovitost/djelotvornost za PB kod djece s parcijalnim napadajima bila je slična kao i za CBZ, PHT i VPA u pet otvorenih studija klase III.
 - c. PHT je imao slabiju djelotvornost u odnosu na OXC u studiji klase III, ali sličnu učinkovitost/djelotvornost kao i CBZ, PB i VPA u pet zasebnih otvorenih studija klase III.
 - d. TPM je bio uključen u tri dvostruko slijepe studije klase III, ali su samo dvije bile informativne. TPM ima sličan učinkovitost/djelotvornost kao CBZ i VPA i trend prema učinku odgovora ovisnog o dozi u posebnoj studiji.
 - e. U dvostruko-slijepoj studiji klase III, VPA je imao sličan omjer učinkovitosti i djelotvornosti kao TPM. Omjer učinkovitosti i djelotvornosti VPA kod djece s parcijalnim napadajima bila je slična kao i za CBZ, PB i PHT u šest otvorenih studija klase III.
5. Izbor inicijalne AEL kod djece s novodijagnosticiranim ili neliječenim parcijalnim napadajima zahtijeva integraciju specifičnih varijabli – karakteristika pacijenta, AEL i nacije koje mogu utjecati na sveukupni odgovor na terapiju (Tablica 1).
6. Na temelju dostupnih dokaza o djelotvornosti i učinkovitosti, LTG i VGB potencijalno su djelotvorni ili učinkoviti kao inicijalna monoterapija kod djece s novodijagnosticiranim ili neliječenim parcijalnim napadajima (razina D).
- a. LTG i VGB su pokazali sličan omjer učinkovitosti i djelotvornosti kao i CBZ u odvojenim otvorenim studijama klase III.
7. Nema podataka ili su dostupni neadekvatni podaci o omjeru učinkovitosti i djelotvornosti da bi se moglo odlučiti da li bi ACZ, ACTH, barbeksaklon, beklamid, CLB, CZP, CLP, DZP, ESM, ETH, FBM, GBP, LEV, LZP, MPH, MPB, MSM, NTZ, PAC, PTR, PSM, PGB, PRM, PRO, STM, TGB, ZNS ili 4-amino-3-hidroksibutrična kiselina mogli biti razmotreni kao inicijalna monoterapija kod djece s novodijagnosticiranim ili neliječenim parcijalnim napadajima (razina E).

Starije osobe s parcijalnim napadajima

Pregled dokaza

Ukupno je 30 randomiziranih kliničkih studija (9,31-34,37-53, 55,56,58,61, 66, 88-90) uključivalo starije osobe s parcijalnim napadajima. Između 30 randomiziranih kliničkih studija samo je jedna (88) razmotrena kao studija klase I, jedna je rangirana kao studija klase II (89), a dvije su zadovoljile kriterije za studije klase III (43,46). 25 randomiziranih kliničkih studija uključivale su starije odrasle osobe, ali nisu prijavile njihove rezultate i nisu uključene u daljnju analizu (9,31-34,37-42,44,45,47-53,55,56,58,61,66). U jednoj randomiziranoj kliničkoj studiji učinkovitost ili djelotvornost nisu navedene kao primarne varijable ishoda te ista nije uključena u daljnju analizu (90).

Jedna randomizirana klinička studija razmotrena je kao studija klase II, budući da je zadovoljavala sve kriterije za klasu I, osim što je trajanje liječenja i praćenje bilo samo 24 tjedana (89). Dvije randomizirane kliničke studije klasificirane su kao klasa III budući da je DNIB bio $\geq 31\%$ ($n = 1$) (43), ili zbog dizajna otvorene (OL) studije (46).

Među četiri randomizirane kliničke studije razmotrene za analizu, CBZ je bio najčešće ispitivan ($n = 4$), potom slijedi LTG ($n = 3$), GBP ($n = 1$), TPM ($n = 1$) i VPA ($n = 1$). Broj studija za svaki AEL i njihova raspodjela po klasama dokaza randomiziranih kliničkih studija prikazani su u Tablici 7.

TABLICA 7. *Starije osobe s parcijalnim napadajima: broj relevantnih studija kategoriziranih po klasi studije i AEL koji su uključeni*

Klasa	CBZ	LTG	GBP	TPM	VPA
I	1	1	1	0	0
II	1	1	0	0	0
III-DB	1	0	0	1	1
III-OL	1	1	0	0	0
Ukupno	4	3	1	1	1

Dokazi o djelotvornosti

Tri AEL (CBZ, GBP, LTG) imali su dokaze klase I ili klase II o djelotvornosti kod starijih odraslih osoba s parcijalnim napadajima. Dva AEL (TPM i VPA) imali su dokaze iz

randomiziranih kliničkih studija klase III o djelotvornosti kod starijih odraslih osoba s parcijalnim napadajima.

CBZ, GBP, LTG (klasa I, n = 1): Studija iz 2005. godine koja je uključivala 593 starije osobe s novodijagnosticiranom epilepsijom (u dobi od 60 godina i stariji) komparirala je CBZ, GBP, i LTG kao inicijalnu monoterapiju. Za razliku od pedijatrijskih i studija za odrasle, ulazni kriterij za ovu studiju nije jasno prije randomizacije zahtijevao određeni broj napadaja tijekom života, ali je naveo da ispitanici moraju imati dijagnozu epilepsije koja zahtijeva terapiju i barem jedan napadaj mjesečno u zadnja tri mjeseca prije uključivanja u studiju. Ispitivači su priložili dodatne podatke koji su pokazali da je > 60% ispitanika imalo dva ili više napadaja mjesečno u zadnja tri mjeseca prije uključivanja; sveukupno, ispitivači su smatrali da je populacija pacijentata bila reprezentativna za bolesnike s novodijagnosticiranom epilepsijom u gerijatrijskoj populaciji. S obzirom na pojavu epilepsije u starijoj životnoj dobi i komentar autora da „od 25.3 % ispitanika samo s GTKA, nijedan nije imao dokaze za primarnu generaliziranu epilepsiju; npr. generalizirana izbijanja šiljak-val kompleksa u EEG-u“ (88), svi pacijenti u studiji razmotreni su kao bolesnici s parcijalnim napadajima. Ovo je u suprotnosti s ostalim analizama u ovim smjernicama u kojima su GTKA analizirane odvojeno od parcijalnih napadaja, budući da mogu predstavljati pravu primarno generaliziranu epilepsiju, stanje koje je rijetko viđeno kao *de novo* u starijih osoba.

Rani završeci u studiji na 12 mjeseci bili su veći za CBZ u usporedbi s LTG ili GBP (44.2% LTG vs 64.5 % CBZ, $p < 0.0001$, a 51% GBP vs 64.5% CBZ, $p = 0.008$) (88). Nije nađena razlika između terapijskih grupa u prekidima studije zbog neadekvatne kontrole napadaja; umjesto toga, različite stope zadržavanja odnosile su se na prekide terapije zbog nuspojava. LTG skupina je imala značajno manji broj završetaka povezanih s nuspojavama nego što je imala CBZ skupina ($p < 0.0001$) ili GBP skupina ($p = 0.015$) (88).

CBZ, LTG (klasa II, n = 1): U studiji provedenoj na 150 starijih osoba s epilepsijom, 71% pacijenata koji su uzimali LTG završili su studiju u odnosu na 42% bolesnika koji su uzimali CBZ. Omjer rizika temeljen na stopama povlačenja bio je 2.4 (95% CI, 1.4 – 4.0) favorizirajući veće zadržavanje za LTG ($p < 0.001$).

CBZ, LTG, TPM, VPA (klasa III, n = 2): U dvostruko-slijepoj studiji klase III za TPM-CBZ-VPA, ispitivači su izvijestili da su rezultati vremena za izlazak za CBZ, VPA i dvije TPM skupine kod starijih osoba s parcijalnim napadajima bili slični populaciji koja je bila predviđena za liječenje, ali u studiji nisu izneseni „*p*“ vrijednosti ili intervali pouzdanosti (43). U otvorenoj komparativnoj studiji za CBZ i LTG, pronađen je trend da je u podskupini starijih bolesnika koji su uzimali LTG veći postotak završio studiju u usporedbi sa starijim

bolesnicima koji su uzimali CBZ (66% LTG vs 36% CBZ) (46). Autori su predložili da je razlika u zadržavanju pacijenata rezultat dobre podnošljivosti, budući da se veći postotak bolesnika na CBZ povukao zbog nuspojava u usporedbi s LTG grupom (LTG 20% u odnosu na CBZ 50%, $p < 0.05$) (46).

Dokazi o učinkovitosti

Tri AEL (CBZ, GBP i LTG) imali su dokaze klase I ili klase II o učinkovitosti kod starijih osoba s parcijalnim napadajima. Nijedan od četiri AEL (CBZ, LTG, TPM i VPA) ispitivanih u randomiziranim kliničkim studijama klase III nije imao prijavljene rezultate o učinkovitosti kod starijih osoba s parcijalnim napadajima.

CBZ, GBP, LTG (klasa I, $n = 1$): U randomiziranoj kliničkoj studiji klase I s tri podskupine iz 2005. godine, koja je uspoređivala CBZ, GPB i LTG, nije nađeno razlike između liječenja (a) u remisiji nakon 12 mjeseci, (b) vremenu do prvog, drugog, petog ili desetog napadaja tijekom prve godine ili (c) zadržavanju remisije nakon 12 mjeseci (88).

CBZ, LTG (klasa II, $n = 1$): U randomiziranoj kliničkoj studiji klase II, veći je postotak pacijenata koji su uzimali LTG bio bez napadaja u posljednjih 16 tjedana liječenja u usporedbi s bolesnicima koji su uzimali CBZ (39% vs 21%, $p = 0.027$). Nije nađeno razlike između CBZ i LTG u vremenu do pojave prvog napadaja (88).

CBZ, LTG, TPM i VPA (klasa III, $n = 2$): Nisu prikazane usporedbe u stopama remisije u podskupini starijih osoba s novodijagnosticiranom epilepsijom s parcijalnim napadajima tijekom posljednjih 6 mjeseci za CBZ, VPA i dvije različite doze TPM (43). U otvorenoj komparativnoj studiji za CBZ i LTG, autori su izvijestili da se djelotvornost za LTG i CBZ "čini kao slična", ali nisu prikazali nikakve specifične rezultate (46).

Sažetak i zaključci

1. Glavni opći zaključci: Postoji mali broj randomiziranih kliničkih studija klase I i klase II za starije osobe s parcijalnim napadajima. Prema definiciji ovih smjernica za ovu kategoriju adekvatni komparatori su LTG i GBP.
2. Na temelju dostupnih dokaza o djelotvornosti i učinkovitosti, LTG i GBP su potvrđeni kao djelotvorna ili učinkovita inicijalna monoterapija kod starijih osoba s novodijagnosticiranim ili neliječenim parcijalnim napadajima (razina A).
 - a. U jedinoj studiji klase I u ovoj kategoriji, LTG i GBP su pokazali superiorniju djelotvornost u usporedbi s CBZ. U jedinoj studiji klase II za starije osobe, LTG je imao superiorniju učinkovitost/djelotvornost u odnosu na CBZ. U

jednoj otvorenoj studiji klase III za starije osobe, LTG je imao bolju tolerabilnost nego CBZ i trend prema boljoj djelotvornosti.

3. Na temelju dostupnih dokaza samo o djelotvornosti i učinkovitosti, kod starijih osoba s novodijagnosticiranim ili neliječnim parcijalnim napadajima, LTG (razina A) i GBP (razina A) treba razmotriti kao kandidate za inicijalnu monoterapiju. Između ovih AEL prve linije, LTG je imao više dokaza o omjeru učinkovitosti i djelotvornosti iz randomiziranih kliničkih studija, ali nije nađen siguran AEL prvog izbora kod starijih osoba s novodijagnosticiranim ili neliječnim parcijalnim napadajima bazirano isključivo na djelotvornosti ili učinkovitosti. Izbor inicijalne antiepileptičke terapije kod starijih osoba s novodijagnosticiranim ili neliječnim parcijalnim napadajima zahtijeva integraciju specifičnih varijabli – karakteristika pacijenta, AEL i nacije koje mogu utjecati na sveukupni odgovor na terapiju (Tablica 1).
4. Na temelju dostupnih dokaza o djelotvornosti i učinkovitosti, CBZ je moguće djelotvoran/učinkovit kao inicijalna monoterapija kod starijih osoba s novodijagnosticiranim parcijalnim napadajima (razina C).
 - a. U jedinoj studiji klase I u ovoj kategoriji, CBZ je pokazao slabiju djelotvornost, ali sličnu učinkovitost u usporedbi s LTG i GBP. U jedinoj studiji klase II za starije osobe, CBZ je imao slabiju učinkovitost/djelotvornost u odnosu na LTG. U starijih odraslih bolesnika OL studije klase III ukazuju da je CBZ lošije podnošljiv nego LTG, i nešto je lošije djelotvoran. U starijih odraslih bolesnika DB studije klase III ukazuju da CBZ, TPM i VPA imaju podjednaku učinkovitost, no specifični podaci nisu izloženi.
 - b. Za CBZ postoje dokazi o slabijoj djelotvornosti/učinkovitosti uspoređujući s drugim kandidatima za početnu monoterapiju. CBZ se može razmatrati kao početna monoterapija za starije odrasle s novodijagnosticiranom parcijalnom epilepsijom u određenim slučajevima.
5. Temeljeno na dostupnim dokazima o učinkovitosti i djelotvornosti, TPM i VPA su potencijalno učinkoviti i djelotvorni kao početna monoterapija za starije odrasle bolesnike sa novodijagnosticiranim parcijalnim epilepsijama (razina D).
 - a. U starijih odraslih bolesnika DB studije klase III ukazuju da CBZ, VPA i TPM imaju podjednaku učinkovitost, no specifični podaci nisu izloženi (razina D).
6. Ili nema podataka ili su podaci o učinkovitosti ili djelotvornosti neadekvatni da se odluči da li bi se ACZ, ACTH, barbexalone, beclamide, CLB, CZP, CLP, DZP, ESM, ETH, FBM, LEV, LZP, MPH, MPB, MSM, NTZ, OXC, PAC, PTR, PB, PSM, PHT, PGB, PRM, PRO,

STM, TGB, VGB, ZNS ili 4-amino-3-hidroksibutirična kiselina mogli razmatrati kao početna monoterapija za starije odrasle bolesnike sa novodijagnosticiranom ili neliječenom parcijalnom epilepsijom (razina E).

Generalizirane epileptičke atake (odrasli i djeca)

Ovo poglavlje daje pregled o inicijalnoj monoterapiji za tri tipa generaliziranih epileptičkih ataka: odrasli s generaliziranim toničko-kloničkim atakama (GTKA), djeca sa GTKA i djeca s absence atakama. Cilj liječenja za odrasle i djecu s GTKA je najbolja kvaliteta života bez ataka i sa što manje nuspojava uslijed primjene antiepileptika. Konačne preporuke za pojedinog pacijenta trebale bi se zasnivati na sustavnom pregledu o dokazima učinkovitosti/djelotvornosti u kombinaciji sa podacima o sigurnosti, farmakokinetičkim svojstvima, sastavu i cijeni. Liječnici i pacijenti moraju uzeti u obzir svaku od ovih karakteristika u odnosu na pojedinog pacijenta.

Odrasli s generaliziranim toničko-kloničkim atakama

Pregled dokaza

Ukupno 26 RCT (32,33,35–39,41,43,44,48–51,53–60,63–65,91) i 5 meta-analiza (67–71) ispitala su početnu monoterapiju kod odraslih s GTKA. Tri RCT nisu prijavila djelotvornost ili učinkovitost kao varijablu primarnog ishoda i nisu uključena u daljnju analizu (63–65).

23 RCT su klasificirana kao klasa III. 10 su bila klasificirana kao klasa III DB RCT samo zbog kriterija naglog prekida ($n = 1$) (44), kriterija naglog prekida sa pridruženim prekratkim trajanjem liječenja i DNIB $\geq 31\%$ ($n = 1$) (56), ili DNIB $\geq 31\%$ s ili bez prekratkog trajanja liječenja ($n = 8$) (33,37–39,41,43,48,49). Preostalih 13 RCT bila su klasificirana kao klasa III zato što su bila OL ispitivanja (32,35,36,50,51,53–55,57–60,91).

Unutar 23 RCT, PHT, CBZ i VPA su bili najviše ispitivani antiepileptici ($n = 11$, 11 i 10, odnosno). Većina RCT, koja uključuje te antiepileptike, su OL klasa III studije. PB i LTG su ispitivana u četiri studije, OXC u tri studije i TPM u dvije studije. Nasuprot, većina studija koja je uključivala LTG, OXC i TPM su bili u DB RCT. GBP, VGB i PTR su bili uključeni u pojedine studije. Broj studija za svaki antiepileptik i raspodjela po RCT i klasi dokaza je prikazana u tablici 8.

Dokazi o djelotvornosti

Nijedan AEL nema dokaze klase I ili klase II glede djelotvornosti kod odraslih sa GTKA. Sedam AEL (CBZ, GBP, OXC, PHT, LTG, TPM i VPA) imaju dokaze klase II DB RCT koji se odnose na djelotvornost kod odraslih sa GTKA.

CBZ, GBP, OXC, PHT, LTG, TPM, VPA (klasa III DB, n = 9): Nema podataka o djelotvornosti za GTKA podgrupu koja je prikazana ili u LTG-CBZ, ili LTG-PHT studijama (37, 41), ali u odvojenim DB RCT klase III, GBP i LTG imaju slično vrijeme prekida prema tipovima ataka (49). Međutim, u kasnijim studijama, 5 od 31 GBP tretiranih pacijenata s GTKA su prekinula terapiju prerano, uspoređujući sa 0 od 27 LTG tretiranih pacijenata. Vrijeme zadržavanja na terapiji (definirano s odnosom preranog prekidanja iz bilo kojeg razloga) je bilo slično za podgrupu pacijenata s GTKA u OXC-PHT komparativnim studijama i u odvojenim OXC-VPA komparativnim studijama (38,39). Nisu prijavljeni podaci o učinkovitosti-ishodu za OXC-CBZ komparativne studije (33). U TPM-CBZ-VPA studijama s naglim prekidanjem, istraživači su prijavili da su rezultati vremena prekida (temeljeno na kliničkom odgovoru u grupi bolesnika koji su dobivali CBZ, grupi bolesnika koji su dobivali VPA i dvije grupe bolesnika koji su dobivali TPM) za GTKA podgrupu bili slični onima za populaciju koja se namjeravala liječiti, ali studije nisu prijavile „p“ vrijednost ili interval pouzdanosti (43). Nije bilo prijavljenih podataka o djelotvornosti za visoke doze/ niske doze naglog prekidanja TPM RCT (44) ili CBZ-PHT komparativne studije (48).

Dokazi o učinkovitosti

Nijedan AEL nema dokaze klase I ili klase II koji se odnose na učinkovitost u liječenju GTKA u odraslih. Šest AEL (CBZ, OXC, PHT, LTG, TPM, and VPA) imaju klasa II DB RCT dokaze o učinkovitosti u liječenju GTKA kod odraslih.

CBZ, OXC, PHT, LTG, TPM, VPA (klasa III DB, n = 9): U tri odvojene klasa III DB OXC komparativne studije, OXC ima podjednaki udio pacijenata bez ataka kao CBZ, PHT i VPA za podgrupu pacijenata sa GTKA (33,38,39). U odvojenim klasa II DB studijama, LTG ima isti postotak pacijenata koji ostaju na terapiji i bez ataka su unazad 24 ili 40 tjedana i također imaju isto vrijeme prvog napada nakon prvih 6 tjedana liječenja kao i CBZ i PHT u GTA podgrupi (37,41); GBP i LTG imaju slično vrijeme za pojavu prve atake i udio bez ataka pacijenata unutar 12 zadnjih tjedana u ukupnom periodu od 30 tjedana ostajanja na terapiji u klasa II DB komparativnim studijama (49).

TABLICA 8. Odrasli s generaliziranim toničko-kloničkim atakama: broj relevantnih studija kategoriziranih po klasama i uključenim antiepilepticima

Klasa	PHT	CBZ	VPA	PB	LTG	OXC	TPM	GBP	PTR	VGB
I	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
II	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
III-DB	4	4	2	0	3	3	2	1	1	0
III-OL	7	7	8	4	1	0	0	0	0	1
Ukupno	11	11	10	4	4	3	2	1	1	1

Dvostruko slijepe komparativne studije klase III DB za CBZ i PHT su bile neinformativne zbog manjeg broja pacijenata s GTKA u studiji (48).

Usporedba između TPM, CBZ i VPA u podgrupi pacijenata sa novodijagnosticiranim GTKA pokazala je da je sličan udio pacijenata bio bez ataka unutar zadnjih 6 mjeseci liječenja sa CBZ, VPA i dvije različite doze TPM (43). U TPM studijama ovisnim o dozi s naglim prekidom, TPM, 400 mg/dan, je imao duže vrijeme do pojave prvog napada, nego TPM 50 mg/dan, i duži period bez ataka i unutar 6 mjeseci i godinu dana za cijelu skupinu. Međutim, za podskupinu odraslih pacijenata sa samo GTKA, nije bilo statistički značajne razlike između visokih doza i niskih doza za period bez ataka unutar 12 mjeseci (78% vs. 60%; $p = 0.06$) (44).

Meta-analize

Pet meta-analiza su pregledale djelotvornost i učinkovitost AEL za odrasle s parcijalnim početkom i primarnim GTKA. Te meta-analize uspoređivale su CBZ prema VPA (67), PHT prema VPA (69), CBZ prema PHT (68), PHT prema PB (70) i CBZ prema PB (71), sa fokusom na tri završne točke: vrijeme prekidanja terapije, broj pacijenata koji je postigao 12-mjesečni period bez ataka i vrijeme do pojave prve atake. Velika većina podataka korištena u tim meta-analizama su iz studija klase III. Meta-analiza je našla da „nema pouzdanih dokaza za razlikovanje CBZ i VPA za sekundarno generalizirane ili primarno generalizirane atake“ (67). Nije nađeno značajne razlike za PHT prema VPA, CBZ prema PHT, ili CBZ prema PB za ishod kod GTKA (68,69,71). U usporedbi PHT prema PB, PHT je bio superiorniji prema PB za vrijeme nakon što se terapija prekinula, ali nije bilo razlike između ova dva AEL za vrijeme 12-mjesečne remisije, a nije zamijećen niti značajan trend preferiranju PB nad PHT za vrijeme do pojave prve atake (70).

Sažetak i zaključci

1. Glavni opći zaključci: Manjak klasa I i klasa II RCT za odrasle s GTKA ukazuje na značajan nedostatak dostatno jakih, specifičnih za određene vrste ataka, objavljenih studija. Nijedan antiepileptik ne doseže najvišu razinu dokaza (razinu A i razinu B) za učinkovitost/djelotvornost za odrasle s GTKA. Temeljeno na definiciji ovih smjernica, ne postoji adekvatna usporedba unutar ove kategorije.

2. Temeljeno na RCT dokazima o djelotvornosti i učinkovitosti, CBZ, LTG, OXC, PB, PHT, TPM i VPA su mogući djelotvorni/učinkoviti kao početna monoterapija za odrasle s GTKA i mogu se razmatrati kao početna terapija u odabranim situacijama (razina C).

a. Tri DB studije klase III koje uključuju CBZ su bile informativne, i prijavile su sličnu djelotvornost/učinkovitost za TPM, LTG i OXC u odraslih s GTKA. Sedam odvojenih OL studija klase III koje su uključivale CBZ su pokazale sličnu djelotvornost/učinkovitost za PB, PHT, LTG i VPA.

b. LTG ima sličnu djelotvornost/učinkovitost kao CBZ, PHT i GBP u tri odvojene DB studije klase III, i CBZ u jednoj OL studiji klase III.

c. OXC ima sličnu djelotvornost/učinkovitost kao CBZ, PHT i VPA u tri odvojene DB studije klase III.

d. Djelotvornost/učinkovitost PB je slična za CBZ, PHT i VPA u tri OL studije klase III.

e. TPM je uključen u dvije DB studije klase III sa sličnom djelotvornosti/učinkovitosti kao CBZ i VPA, i trendu prema učinku odgovora ovisnim o dozi lijeka u odvojenoj studiji

f. PHT ima dvije informativne DB studije klase III (pokazuje sličnu djelotvornost/učinkovitost kao OXC i LTG), dvije neinformativne klase III DB studije i sedam klase III OL studije prikazuju sličnu djelotvornost/učinkovitost kao CBZ, PB i VPA.

g. VPA ima sličnu djelotvornost/učinkovitost kao TPM i OXC u dvije klase III DB studije kao i CBZ, PB i PHT u osam klase III OL studijama.

3. Temeljeno samo na dostupnim dokazima o djelotvornosti i učinkovitosti, za odrasle sa novodijagnosticiranim ili neliječenim GTKA, CBZ, LTG, OXC, PB, PHT, TPM i VPA se mogu razmatrati kao predstavnici za početnu monoterapiju (razina C). Među tim predstavnicima prve linije, ne postoji jasni predstavnik AEL za početnu monoterapiju za odrasle sa novodijagnosticiranim ili neliječenim GTKA temeljeno isključivo na djelotvornosti i učinkovitosti. Izbor početnog antiepileptika za odrasle sa novodijagnosticiranom epilepsijom ili neliječenim GTKA zahtijeva uklapanje specifičnosti pacijenta, specifičnosti AEL i specifičnosti vezane uz naciju koje mogu utjecati na ukupni odgovor na terapiju (Tablica 1).

4. Dokazi klase IV sugeriraju da CBZ, OXC i PHT mogu precipirati ili agravirati GTKA i, mnogo češće, druge tipove generaliziranih ataka u pacijenata s GTKA i zbog toga te lijekove treba koristiti s oprezom kod tih pacijenata (92–95).
5. Temeljeno na RCT dokazima o djelotvornosti i učinkovitosti, GBP i VGB su potencijalno djelotvorni/učinkoviti kao početna monoterapija kod odraslih s primarno generaliziranim toničko-kloničkim atakama (razina D).
- a. GBP ima sličnu djelotvornost/učinkovitost kao LTG u klasa III DB studijama. VGB ima sličnu djelotvornost/učinkovitost kao CBZ u klasa III OL studijama.
6. Ili nema podataka, ili su dostupni neadekvatni podaci o djelotvornosti da se odluči da li ACZ, ACTH, barbexaclone, beclamide, CLB, CZP, CLP, DZP, ESM, ETH, FBM, LEV, LZP, MPH, MPB, MSM, NTZ, PAC, PTR, PSM, PGB, PRM, PRO, STM, TGB, ZNS ili 4-amino-3-hidroksibutrična kiselina mogu razmatrati za početnu monoterapiju za odrasle s novodijagnosticiranim ili neliječenim GTKA (razina E).
7. Za analizu ovih smjernica i CBZ-PHT, i PHT-PTR klasa III DB studija je bila neinformativna, zato što nije bilo moguće odrediti ishod ili je analiza rađena za vrlo male podgrupe pacijenata s GTKA.

Djeca sa generaliziranim toničko-kloničkim atakama

Pregled dokaza

Ukupno 20 RCT i niti jedna meta-analiza nisu napravile pregled početne monoterapije kod djece s GTKA (44,50,54,57–60,73–78,80,81,83–87,96). Nema studije koje su klasificirane kao klasa I ili klasa II. 14 RTC ima kriterije za klasu III studije (50,54,57–60,73–78,87,96). Jedna RTC je samo preliminarni izvještaj i nije imala dovoljno detalja o dizajnu studije za potpunu evaluaciju; studija nije uključena u daljnju analizu (80). Pet RCT nisu prijavili djelotvornost i učinkovitost kao primarni ishod i nisu uključene u daljnju analizu (81,83–86).

TABLICA 9. Djeca sa generaliziranim toničko-kloničkim atakama: broj relevantnih studija kategoriziranih prema klasi i uključenim antiepilepticima

Klasa	PHT	CBZ	VP0A	PB	TPM	OXC	CLB
I	0	0	0	0	0	0	0
II	0	0	0	0	0	0	0
III-DB	2	2	2	1	2	1	1
III-OL	5	5	5	5	0	0	0
Ukupno	7	7	7	6	2	1	1

14 RTC su klasificirane kao klasa III; jedna DB studija je imala kriterij za nagli prekid (n = 1) (87), četiri DB studije su imale DNIB $\geq 31\%$ (n = 4) (75,76,78,96), dok je preostalih 9 studija klasificirano kao klasa III jer su sve bile OL studije (50,54,57–60,73,74,77). Među 14 RCT klase III, PHT, CBZ i VPA su bili najčešće proučavani AEL (n = 7, 7 i 7). PB je ispitivan u 6 studija, TPM u dvije studije i OXC i CLB u jednoj studiji (Tablica 9).

Dokazi o djelotvornosti

CBZ, CLB, PB, PHT, OXC, TPM i VPA (klasa III DB, n= 5): U klasa III DB RCT uspoređujući TPM sa standardnom terapijom (ili CBZ ili VPA), vrijeme prekida kod djece s GTKA, podgrupe za TPM, 100 mg, ili TPM, 200 mg, je bilo slično vremenu prekida kod podgrupa za CBZ ili VPA (78). Nisu prijavljeni podaci o ishodu djelotvornosti za dječje GTKA podgrupe za veće i manje doze TPM RCT s naglim prekidom (87). U klasi III dječjih DB studija, OXC i PHT imaju slično zadržavanje na terapiji u podgrupi pacijenata s GTKA (75). Klasa III dječjih DB RCT za PB, PHT i VPA nije prijavila podatke o djelotvornosti (96). Klasa III DB RCT uspoređujući CLB sa standardnom terapijom (ili CBZ ili PHT) nije prikazala podatke o djelotvornosti za prethodno neliječene GTKA podgrupe (76).

Dokazi o učinkovitosti

CBZ, CLB, PB, PHT, OXC, TPM i VPA (klasa III DB, n = 5): Samo jedna studija u ovoj kategoriji prikazala je različitu učinkovitost između dvije grane liječenja. U dječjoj GTKA podgrupi u klasi III DB studije ovisne o dozi s TPM 400 mg/dan, prema TPM, 50 mg/dan, podgrupa na višim dozama TPM je imala značajno duži period bez ataka unutar 12 mjeseci nego podgrupa na nižim dozama (88% vs. 63%; p = 0.02) (87). Za GTKA podgrupu, i vrijeme do prve atake, i broj pacijenata koji su bili bez napada u periodu od zadnjih 6 mjeseci liječenja, su bili slični u klasi III DB TPM-CBZ i TPM-VPA komparativnim studijama (78).

Klasa III DB RCT koje su se usmjerile samo na djecu između 4 i 12 godina s novo dijagnosticiranim GTKA, nije nađeno razlike u ponovnoj pojavi ataka između PB, PHT i VPA (96). Nije nađeno razlike između OXC i PHT u skupini pacijenata s GTKA koji su imali period od 48 tjedana bez ataka (75). Klasa III DB RCT uspoređujući CLB sa standardnom terapijom (ili CBZ ili PHT) nije prikazala podatke o periodu bez ataka u podgrupi pacijenata s GTKA (76).

Sažetak i zaključci

1. Glavni opći zaključci: Nedostatak klasa I i klasa II RCT za djecu za GTKA ukazuje na značajni nedostatak učinkovitih, specifičnih za tip napada, objavljenih studija za ovu kategoriju. Niti jedan AEL nije dosegao razinu dokaza (razinu A ili B) za djelotvornost/učinkovitost za djecu s GTKA. Nema prikladnih usporedbi za ovu kategoriju. TPM bi bio prikladan za usporedbu za ovu kategoriju da superiorna o dozi ovisna studija nije bila studija sa preranim prekidom klase III (87).
2. Temeljeno na RCT dokazima o djelotvornosti i učinkovitosti, CBZ, PB, PHT, TPM i VPA su moguće djelotvorni/učinkoviti za djecu sa GTKA (razina C).
 - a. Od dvije klasa III DB studije koje uključuju CBZ, samo je jedna bila informativna; u pet klasa III OL studija, CBZ je imao jednaku djelotvornost/učinkovitost kao PB, PHT i VPA. Za analizu ovih smjernica, CLB-CBZ klasa III DB studije su bile neinformativne zato što su podaci izloženi za cijelu grupu, a ne specifično podgrupu djece sa GTKA.
 - b. PB je imao sličnu djelotvornost/učinkovitost kao PHT i VPA u jednoj studiji klase III DB i CBZ, PHT i VPA u pet odvojenih klasa III OL studije.
 - c. PHT ima sličnu djelotvornost/učinkovitost kao PB i VPA u jednoj klasa III DB studiji i CBZ, PB i VPA u pet OL studija klase III.
 - d. TPM ima sličnu djelotvornost/učinkovitost kao CBZ i VPA u jednoj DB studiji klase III i prikazuje o dozi ovisan učinak u drugoj DB studiji klase III.
 - e. VPA ima sličnu djelotvornost/učinkovitost kao TPM (jedna DB studija klase III), kao PB i PHT (jedna DB studija klase III) i kao CBZ, PB i PHT (pet odvojenih OL studija klase III).
3. Temeljeno na dostupnim dokazima samo o djelotvornosti i učinkovitosti, za djecu sa novo dijagnosticiranim i neliječnim GTKA, CBZ, PB, PHT, TPM i VPA mogu se razmatrati kao predstavnici za početnu monoterapiju. Među tim AEL, nema jasnog AEL koji bi bio prvi izbor za inicijalnu monoterapiju za djecu sa novo dijagnosticiranim i neliječnim GTKA temeljeno isključivo na djelotvornosti ili učinkovitosti. Izbor početne monoterapije za djecu sa novodijagnosticiranim i neliječnim GTKA zahtijeva uklapanje specifičnosti pacijenta, specifičnosti AEL i specifičnosti vezane uz naciju koje mogu utjecati na ukupni odgovor na terapiju (Tablica 1).
4. Dokazi klase IV upućuju da CBZ, OXC i PHT mogu precipitirati ili agravirati GTKA, i mnogo češće, druge generalizirane tipove ataka u pacijenata s GTKA, te se stoga ovi lijekovi trebaju koristiti s oprezom kod tih pacijenata (92–95).

5. Temeljeno na RCT dokazima o djelotvornosti i učinkovitosti, OXC je potencijalno djelotvoran/učinkovit za djecu sa GTKA (razina D).

a. OXC ima sličnu djelotvornost/učinkovitost kao PHT u klasi III DB studija.

6. Ili nema podataka, ili su dostupni neadekvatni podaci o djelotvornosti ili učinkovitosti da se odluči da li se ACZ, ACTH, barbexaclone, beclamide, CLB, CZP, CLP, DZP, ESM, ETH, FBM, GBP, LTG, LEV, LZP, MPH, MPB, MSM, NTZ, PAC, PTR, PSM, PGB, PRM, PRO, STM, TGB, VGB, ZNS ili 4-amino-3-hidroksibutrična kiselina mogu razmatrati kao početna monoterapija kod djece s novo dijagnosticiranim ili neliječenim GTKA (razina E)

TABLICA 10. *Djeca sa absence atakama: broj značajnih studija kategoriziranih prema klasi studije i uključenim antiepilepticima*

Klasa	VPA	ESM	LTG	GBP
I	0	0	0	0
II	0	0	0	0
III-DB	1	1	1	1
III-OL	3	2	1	0
Ukupno	4	3	2	1

Djeca s absence atakama

Pregled dokaza

Ukupno šest RCT i jedna meta-analiza su pregledali početnu monoterapiju za djecu ili s tipičnim absenceom ili dječju absence epilepsiju (97–103). Nijedna od tih RCT nije zadovoljavala kriterije za klasa I i II studije. Svih šest studija klasificiranih kao klasa III su uključene u analizu; tri su imale DB dizajn s neadekvatnim vremenom liječenja (2-12 tjedana) (97,98,100) i tri su bile OL studije (99,101,102). Između šest klasa III RCT, VPA je najčešće bio zastupljen antiepileptik (n = 4). ESM je proučavan u tri studije, LTG u dvije studije, a GBP u jednoj studiji (Tablica 10).

Dokazi o djelotvornosti

Niti jedna od klasa III DB studija nije prikazala podatke o dugotrajnoj djelotvornosti.

Dokazi o učinkovitosti

ESM, GBP, LTG, VPA (klasa III DB i OL, n = 6): U klasa III DB studijama, VPA i ESM su bili jednako djelotvorni u reduciranju generaliziranih šiljak-val izbijanja u 16 prethodno netretiranih pacijenata s absence atakama, a u DB uvjetovanih odgovorom unakrsnih studija (100). Klasa III DB studija s 2 tjedna DB fazom nije našla razlike između GBP monoterapije (n=15) i placebo monoterapije (n= 18) u 33 pacijenata s prethodno neliječenom dječjom absence epilepsijom. Učestalost napadaja se određivala korištenjem 24-satnog pokretnog EEG-a (97).

U drugoj DB studiji klase III nije bila čista početna monoterapija, već donekle uvjetovana, randomizirana konverzija u placebo DB studiju. U toj studiji, 45 pacijenata je ušlo u OL fazu s eskalacijom doze LTG trajanja 5-25 tjedana nakon koje je slijedio 4-tjedni period DB placebo-kontrolirane faze u kojoj su pacijenti s dobro kontroliranim absence atakama bili randomizirani ili da nastave LTG na njegovoj trenutnoj dozi, ili su bili prebačeni na placebo (98). Ukupno, 28 pacijenata je bilo randomizirano za LTG (n = 14) ili placebo (n= 14). Udio pacijenata koji je bio bez ataka za vrijeme DB faze liječenja bio je veći za LTG u usporedbi s placebo (p = 0.03) (98).

Dvije klasa III OL RCT uspoređivale su VPA i ESM kao početnu monoterapiju za djecu za absence atakama. Te male studije (uključujući 28 i 20 pacijenata) su sve bile OL RCT te su prijavljivale jednaku djelotvornost za VPA i ESM u postizanju potpune remisije za absence atake (99,101,104). U klasi III OL RCT, 38 pacijenata je bilo randomizirano ili za VPA (n= 19) ili LTG (n = 19) i praćeno godinu dana. Na kraju 12-og mjeseca, nije bilo statistički značajne razlike u periodu bez ataka između te dvije grupe (102), iako je grupa s VPA brže postizala kontrolu napadaja.

Meta-analiza

Jedna meta-analiza pregledavala je djelotvornost i učinkovitost AEL za djecu sa absence atakama (103). Ta meta-analiza uspoređivala je ESM, VPA i LTG s fokusiranjem na četiri završne točke: proporciju djece bez ataka 2, 6 i 18 mjeseci nakon randomizacije, djecu s $\geq 50\%$ redukcijom učestalosti ataka, normalizaciju EEG-a, i nuspojave. Većina podataka korištenih u meta-analizama su bile iz klase III studija. Meta-analize su našle „nedostatne dokaze da informiraju kliničare“ (103).

Sažetak i zaključci

1. Glavni opći zaključci: Nedostatak klasa I i klasa II RCT za djecu s absence atakama ukazuje na nedostatak adekvatnih, učinkovitih, specifičnih za tipove napada, publiciranih studija za ovu kategoriju. Niti jedan AEL ne doseže najvišu razinu (razina A ili B) o dokazanoj djelotvornosti/učinkovitosti za djecu s absence atakama. Nema adekvatne usporedbe u ovoj kategoriji.
2. Temeljeno na RCT dokazima o djelotvornosti i učinkovitosti, ESM, LTG i VPA su moguće djelotvorni/učinkoviti za djecu s absence atakama (nivo C).
 - a. ESM ima sličnu djelotvornost/učinkovitost kao VPA (jedna klase III DB studija i dvije klase III OL studije).
 - b. LTG ima superiorniju učinkovitost nego placebo (jedna kratkotrajna klase III DB studija) i slabiji početak učinkovitosti u usporedbi s VPA (jedna klase III OL studija).
 - c. VPA ima sličnu djelotvornost/ učinkovitost kao ESM (jedna klase III DB studija i dvije klase III OL studije) i brži početak djelotvornosti uspoređujući s LTG (jedna klase III OL studija).
3. Temeljeno samo na dostupnim dokazima o djelotvornosti i učinkovitosti, za djecu s novo dijagnosticiranim ili neliječenim absence atakama, ESM, LTG i VPA mogu se smatrati predstavnicima za početnu monoterapiju. Među ta tri AEL, nema jasnog prvog izbora AEL za početnu monoterapiju kod djece sa novodijagnosticiranim ili neliječenim absence atakama temeljeno samo na djelotvornosti i učinkovitosti. Izbor početnog antiepileptika za dijete s novodijagnosticiranim ili neliječenim absence atakama zahtjeva uklapanje specifičnosti pacijenta, specifičnosti AEL i specifičnosti vezane uz naciju koje mogu utjecati na ukupni odgovor na terapiju (Tablica 1).
4. Ili nema podataka, ili su dostupni neadekvatni podaci za djelotvornost ili učinkovitost da se odluči da li se ACZ, ACTH, barbexalone, beclamide, CBZ, CLB, CZP, CLP, DZP, ETH, FBM, GBP, LEV, LZP, MPH, MPB, MSM, NTZ, OXC, PAC, PTR, PB, PSM, PHT, PGB, PRM, PRO, STM, TGB, TPM, VGB, ZNS ili 4-amino-3-hidroksibutrična kiselina mogu razmatrati kao početna monoterapija za djecu s novdijagnosticiranim ili neliječenim absence atakama (razina E).
5. Temeljeno na RCT dokazima o djelotvornosti i učinkovitosti, GBP se može smatrati kao nedjelotvoran/neučinkovit za djecu s absence atakama (razina F).
 - a. GBP ima sličnu djelotvornost kao placebo u jednoj kratkotrajnoj klase III DB studiji.

6. Temeljeno samo na raspršenim izvještajima (klasa IV), slijedeći AEL mogu precipirati ili agravirati absence atake: CBZ, OXC, PB, PHT, TGB i VGB (92–95).

Idiopatski epileptički sindromi vezani uz određeno ishodište

Cilj liječenja pacijenata s idiopatskim epileptičkim sindromima vezanim za određeno ishodište je najbolja kvaliteta života bez ataka, sa što manje nuspojava uslijed primjene antiepileptika. Konačan izbor AEL za individualnog pacijenta s novodijagnosticiranim idiopatskim epileptičkim sindromom vezanim uz određeno ishodište treba uključiti razmatranje dokaza sposobnosti učinkovitosti i djelotvornosti svakog pojedinog AEL zajedno s drugim varijablama u Tablici 1 (npr. profil sigurnosti AEL, farmakokinetičke osobine, formulacije i trošak). Pri odabiru pacijentovog AEL, liječnici i pacijenti trebaju razmotriti sve relevantne varijable, a ne samo učinkovitost i djelotvornost AEL. Ovo poglavlje razmatra inicijalnu monoterapiju za djecu s benignom epilepsijom sa centrotemporalnim šiljcima (engl. „benign epilepsy with centrotemporal spikes“ - BECTS), koja se također naziva benigna rolandička epilepsija.

Djeca s benignom epilepsijom sa centrotemporalnim šiljcima (BECTS)

Pregled dokaza

Zbog toga što je ovaj specifični epileptički sindrom karakteriziran parcijalnim epileptičkim napadajima, dokazi upotrebljavani da bi se napisale preporuke uzeti su iz: a) RCT koje su se fokusirale specifično na djecu s novodijagnosticiranom ili neliječenom BECTS, i b) RCT koje su se fokusirale na djecu s novodijagnosticiranim ili neliječenim parcijalnim epileptičkim atakama.

BECTS RCT: Ukupno, tri RCT specifično su ispitali inicijalnu monoterapiju djece s BECTS (105-107); nije pronađena niti jedna meta-analiza. Niti jedna od tih RCT nije zadovoljila kriterije za klasu I ili klasu II kliničke studije. Dvije RCT su razmotrene kao studije klase III (105, 107); druge RCT nisu izvijestile učinkovitost ili djelotvornost kao primarnu ciljnu varijablu te nisu dalje razmatrane u analizi (106). Obje RCT su bile placebo kontrolirane, dvostruko-slijepa kliničke studije s preranim prekidom, klase III, koje su trajale 24 ili 36 tjedana; lijekovi ispitivani u ovim studijama bili su STM i GBP.

Kliničke studije parcijalnih epileptičkih napadaja: Identifikacija i analiza RCT fokusirana na djecu s novodijagnosticiranim ili neliječenim parcijalnim epileptičkim atakama prezentirana je ranije u ovom tekstu. Podkomisija je odlučila da specifični dokazi o AEL

temeljeni na analizi parcijalnih epileptičkih ataka mogu biti razmotreni u ovoj BECTS analizi sve dok je pronađena: a) najmanje jedna studija specifične terapije AEL u BECTS (uključujući studije s dokazima klase IV), te ukoliko je b) specifična AEL imala razinu C ili bolju razinu dokaza u analizi parcijalnih epileptičkih ataka. Za svaki AEL evaluiran dokazima klase IV povezana je samo jedna reprezentativna studija.

Dokazi o djelotvornosti

Dva AEL (STM i GBP) imaju dokaze klase III dvostruko slijepih RCT vezano uz djelotvornost u djece s BECTS.

STM i GBP (klasa III DB, n = 2): Klinička studija klase III, s preranim prekidom, placebo kontrolirana, dvostruko slijepa, uključila je 66-ero djece s BECTS. Pacijenti su bili randomizirani da dobivaju ili STM (n = 31) ili placebo (n = 35). STM je pokazao superiornu djelotvornost u usporedbi s placebom (p = 0.00002) u pacijenata koji su praćeni 6 mjeseci i završili studiju bez događaja koji bi upućivao na pogrešku u liječenju (105). Odvojena studija klase III, s preranim prekidom, placebo kontrolirana, dvostruko slijepa, uključila je djecu s BECTS koji su randomizirani da primaju ili GBP (n = 113) ili placebo (n = 112). Ovisno o statističkoj analizi, GBP je pokazao superiornu djelotvornost u usporedbi s placebom (Wilcoxon test, p = 0.0395) ili trend prema kliničkoj signifikantnosti (log rank test, p = 0.06) (107).

Dokazi o učinkovitosti

Nijedna studija klase III vezana uz BECTS nije izvijestila specifične varijable o ishodima učinkovitosti (105,107).

Relevantne studije parcijalnih epileptičkih ataka

Između šest AEL koji su dobili razinu C ili bolju razinu dokaza u analizi studija parcijalnih epileptičkih ataka (OXC, CBZ, PB, PHT, TPM, i VPA), samo CBZ i VPA imaju BECTS-povezane kliničke studije (sve nerandomizirane kliničke studije klase IV) (108). Drugi AEL iz BECTS - povezanih nerandomiziranih kliničkih studija [kao što je CLB (109), LTG (110), i LEV (111)] nisu dalje razmatrani zbog toga što ti AEL nisu dobili razinu C ili bolju razinu dokaza u analizi studija parcijalnih epileptičkih ataka.

Sažetak i zaključci

1. Glavni opći zaključci: Odsutnost RCT klase I i klase II u djece s BECTS upućuje na značajni deficit objavljenih adekvatnih kliničkih studija u ovoj kategoriji, vezanih uz specifične epileptičke sindrome. Bazirano na BECTS-specifičnim studijama, niti jedan AEL ne dostiže

najvišu razinu dokaza (razina A ili B) za učinkovitost/djelotvornost za djecu s BECTS. Ne postoji adekvatan komparator za ovu kategoriju.

2. Bazirano na dostupnim dokazima učinkovitosti i djelotvornosti, CBZ i VPA su vjerojatno učinkoviti i efektivni kao inicijalna terapija za djecu s BECTS (razina C).

a. CBZ i VPA imaju razinu C dokaza učinkovitosti/djelotvornosti za djecu s parcijalnim epileptičkim napadajima, s klasom IV dokaza učinkovitosti za BECTS.

3. Bazirano na dostupnim dokazima učinkovitosti i djelotvornosti, za djecu s novo dijagnosticiranom BECTS, CBZ i VPA mogu biti razmatrani kao kandidati za inicijalnu monoterapiju. Između ova dva AEL, ne postoji jasan izbor AEL za inicijalnu monoterapiju za djecu s BECTS bazirano isključivo na učinkovitosti i djelotvornosti. Izbor inicijalne antiepileptičke terapije za dijete s BECTS zahtijeva integraciju specifičnih varijabli – karakteristika pacijenta, AEL i nacije koje mogu imati utjecaj ne generalni odgovor na terapiju (Tablica 1).

4. Bazirano na dostupnim dokazima učinkovitosti i djelotvornosti, GBP i STM su potencijalno učinkoviti i efektivni kao inicijalna monoterapija za djecu s BECTS (razina D).

a. GBP i STM imaju superiornu djelotvornost u usporedbi s placebom u odvojenim dvostruko slijepim kliničkim studijama klase III.

5. Ili niti jedan podatak ili neadekvatni podaci o učinkovitosti i djelotvornosti nisu dostupni kako bi se odlučilo da li lijekovi ACZ, ACTH, barbexalone, beclamide, CLB, CZP, CLP, DZP, ESM, ETH, FBM, LTG, LEV, LZP, MPH, MPB, MSM, NTZ, OXC, PAC, PTR, PB, PSM, PHT, PGB, PRM, PRO, TGB, TPM, VGB, ZNS, ili 4-amino-3-hidroksibutirična kiselina mogu biti razmatrani za inicijalnu monoterapiju za djecu s BECTS (razina E). Iako su OXC, PHT, PB i TPM pokazali učinkovitost i djelotvornost za parcijalne epileptičke napadaje (razina C ili više), niti jedno objavljeno izvješće nije dokumentiralo njihovu učinkovitost i djelotvornost u BECTS, te stoga ne mogu biti razmatrani kao adekvatna terapija za ovaj epileptički sindrom.

6. Dokazi klase IV sugeriraju da, za razliku od drugih epileptičkih sindroma, neka djeca s BECTS ne trebaju antiepileptičku terapiju.

Idiopatski generalizirani epileptički sindromi

Ciljevi liječenja odraslih i djece s idiopatskim generaliziranim epileptičkim sindromima su najbolja kvaliteta života bez epileptičkih napadaja i najmanji broj nuspojava liječenja. Krajnji

izbor AEL za pojedinog pacijenta s novodijagnosticiranim idiopatskim epileptičkim sindromom trebaju uključiti u razmatranje dokaze učinkovitosti i djelotvornosti svakog AEL zajedno s drugim varijablama navedenim u tablici 1 (npr. profil sigurnosti AEL, farmakokinetičke osobine, formulacije i troškovi). Prilikom odabira AEL za pojedinog pacijenta, liječnici i pacijenti trebaju razmotriti sve relevantne varijable, a ne samo učinkovitost i djelotvornost AEL. Ovo poglavlje razmatra inicijalnu monoterapiju za pacijente s juvenilnom mioklonom epilepsijom.

Juvenilna mioklona epilepsija

Pregled dokaza

Niti jedna RCT nije ispitala inicijalnu monoterapiju za pacijente s juvenilnom mioklonom epilepsijom (JME). Dvije RCT koje su uključile populaciju JME nisu izvijestile o učinkovitosti ili djelotvornosti kao primarnoj ciljnoj varijabli i nisu više razmatrane u analizi (112–114). Zbog nedostatka studija s dokazima klase I, II i III, studije s dokazima klase IV (inicijalna monoterapija i dodatna terapija) bile su uključene u analizu.

Dokazi o djelotvornosti

Niti jedna studija djelotvornosti klase I, II, III ili IV ne postoji u ovoj populaciji pacijenata.

Dokazi o učinkovitosti

Niti jedna studija učinkovitosti klase I, II ili III ne postoji u ovoj populaciji pacijenata. Studije klase IV ukazale su da CZP, LTG, LEV, TPM, VPA, i ZNS imaju neke dokaze o učinkovitosti kao monoterapija ili dodatna terapija za pacijente s JME (115–128).

Sažetak i zaključci

1. Glavni opći zaključci: Odsutnost RCT klase I, II i III za pacijente s JME upućuje na značajni deficit objavljenih adekvatnih kliničkih studija u ovoj kategoriji, vezanih uz specifične epileptičke sindrome. Niti jedan AEL nije dostigao najvišu razinu dokaza (razina A, B ili C) za učinkovitost/djelotvornost za pacijente s JME. Ne postoji adekvatni komparator za ovu kategoriju.
2. Studije klase IV upućuju na to da CZP, LTG, LEV, TPM, VPA te ZNS mogu imati učinkovitost kod pacijenata s novodijagnosticiranom JME.

3. Između ovih AEL, ne postoji jasan AEL prvog izbora za inicijalnu monoterapiju za djecu s novodijagnosticiranom ili neliječenom JME bazirano isključivo na učinkovitosti ili djelotvornosti. Izbor inicijalne antiepileptičke terapije za pacijenta s novodijagnosticiranom JME zahtijeva integraciju specifičnih varijabli – karakteristika pacijenta, AEL i nacije koje mogu imati utjecaj na generalni odgovor na terapiju (Tablica 1).

4. Nisu poznati podaci o učinkovitosti ili djelotvornosti kako bi se odlučilo da li ACZ, ACTH, barbexalone, beclamide, CBZ, CLB, CLP, DZP, ESM, ETH, FBM, GBP, LZP, MPH, MPB, MSM, NTZ, OXC, PAC, PTR, PB, PSM, PHT, PGB, PRM, PRO, STM, TGB, VGB, or 4-amino-3-hidroksibutirična kiselina mogu biti razmatrani kao inicijalna monoterapija u pacijenata s novodijagnosticiranom ili neliječenom JME (razina E).

5. Studije klase IV upućuju na to da CBZ, GBP, OXC, PHT, TGB, te VGB mogu precipitirati ili agravirati absence napadaje, te mioklone napadaje (92,93,95). Jedan izvještaj upućuje da LTG može pogoršati napadaje u JME (129).

ZAKLJUČAK

U ovim smjernicama obuhvaćeno je 6 tipova epileptičkih napadaja u različitim dobnim skupinama te dva epileptička sindroma. Zaključci su bili bazirani na 50 RCT (završenih u posljednjih 65 godina) i 7 meta-analiza. Sistematska rigorozna metoda procjene primijenjena je jednako na sve tipove epileptičkih napadaja i epileptičkih sindroma. Sažetak klase studije za svaki pojedini tip epileptičkog napadaja/epileptičkog sindroma zajedno s primijenjenom antiepileptičkom terapijom kojoj je dana preporuka razine A, B ili C naveden je u Tablici 11.

TABLICA 11. Sažetak studija i razine dokaza za svaki pojedini tip epileptičkog napadaja ili epileptičkog sindroma

Tip epileptičkog napadaja ili epileptičkog sindroma	Studije klase I	Studije klase II	Studije klase III	Razina dokaza učinkovitosti i djelotvornosti (abecednim redom)
Odrasli s parcijalnim epileptičkim napadajima	2	1	30	Razina A: CBZ, PHT Razina B: VPA Razina C: GBP, LTG, OXC, PB, TPM, VGE
Djeca s parcijalnim epileptičkim napadajima	1	0	17	Razina A: OXC Razina B: niti jedan lijek Razina C: CBZ, PB, PHT, TPM, VPA
Stariji odrasli s parcijalnim epileptičkim napadajima	1	1	2	Razina A: GBP, LTG Razina B: niti jedan lijek Razina C: CBZ
Odrasli s generaliziranim toničko-kloničkim napadajima	0	0	23	Razina A: niti jedan lijek Razina B: niti jedan lijek Razina C: CBZ, LTG, OXC, PB, PHT, TPM VPA
Djeca s generaliziranim toničko-kloničkim napadajima	0	0	14	Razina A: niti jedan lijek Razina B: niti jedan lijek Razina C: CBZ, PB, PHT, TPM, VPA
Djeca s absence napadajima	0	0	6	Razina A: niti jedan lijek Razina B: niti jedan lijek Razina C: ESM, LTG, VPA
BECTS	0	0	2	Razina A: niti jedan lijek Razina B: niti jedan lijek Razina C: CBZ, VPA
JME	0	0	0	Razina A: niti jedan lijek Razina B: niti jedan lijek Razina C: niti jedan lijek

Jasno je da postoji alarmantni nedostatak dobro dizajniranih, ispravno izvedenih epileptoloških RCT, posebno za generalizirane epileptičke napadaje te za dječju populaciju. Četiri studije klase I u ovim smjernicama objavljene su 1985., 1997., 1999. i 2005. godine. Samo dvije studije klase II navedene su u smjernicama. Ovaj nedostatak studija klase I i klase II nije zbog pretjerano strogih kriterija ocjenjivanja već zbog nedostatka adekvatnih studija. Ispravljanje ovog problema nije lako.

Postoje dva definirani tipa studije monoterapije za bolesnike s novodijagnosticiranom epilepsijom: placebo kontrolirana studija monoterapije ili studije visokih doza u usporedbi s niskim dozama lijekova. Najsiromašnija je placebo-kontrolirana studija monoterapije, ali ovdje su uključena mnoga etička pitanja. Npr., zbog toga što već djelotvorni, registrirani lijekovi postoje za novodijagnosticirane epileptičke napadaje, da li je etično davati placebo

pacijentu s epileptičkim napadajima i čekati da se dogodi drugi napadaj koji bi mogao dovesti do traume ili životno ugrožavajućeg stanja? Kao sastavni dio ovog problema je i činjenica da epileptički napadaji daju povoda drugim epileptičkim napadajima. Iako nije dokazano, istraživačima nije lako dati placebo pacijentu s novodijagnosticiranom epilepsijom.

Druga alternativa su komparativne studije visokih doza lijekova u usporedbi s niskim dozama. Skupina pacijenata s niskom dozom lijeka može uzimati iste ili različite lijekove od skupine pacijenata s visokom dozom lijeka. Razlika između te dvije skupine pokazati će definitivne dokaze učinkovitosti visoke doze AEL. Skupina s niskom dozom je dizajnirana kako bi se pacijent zaštitio od epileptičkih ataka grand mal tipa ili od epileptičkog statusa, dok nije dovoljno uvjerljiva kako bi eliminirala statistički značajnu razliku koja ide u korist visokoj dozi AEL u kliničkoj studiji. Nažalost, ne postoje dokazi da su niske doze AEL učinkovite u prevenciji grand mal epileptičkih ataka ili epileptičkog statusa, stoga neki istraživači vjeruju da ovaj tip studije također ima neke etičke nedostatke kao placebo kontrolirana studija.

Rezultat je taj da su mnoge recentne kliničke studije komparativne studije između AEL (kojima je već odobrena licenca za monoterapiju) i novih lijekova. Mnogi istraživači su mišljenja da su potonje studije najviše etične, a uključivanje pacijenata je obično vrlo uspješno. Mnoge studije koje smo pronašli su komparativne studije između najmanje dva lijeka. Prednost ovoga je da novi lijek mora pokazati „noninferiornost“ (ili superiornost) u učinkovitosti prema već postojećoj terapiji, te je samim time ovaj tip studije više klinički značajan liječniku u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Mnogi nedostaci provedenih studija ovog tipa uključuju: a) studije obično nisu istinski dizajnirane kao „noninferiority“ studije, rezultirajući time da su nedovoljno autoritativne; b) procjena vremenske skale za primarnu ciljnu varijablu nije dovoljno duga; c) planovi titracije imaju tendenciju da budu fiksni i fleksibilni; d) studije obuhvaćaju mnoge dobne skupine i tipove epileptičkih napadaja, što dovodi do nemogućnosti da se stvore jasni zaključci o rezultatima vezanim uz dob ili tip epilepsije; e) studije su često dizajnirane, provedene i analizirane od strane farmaceutskih firmi, a ne od neovisnih, nepristranih sponzora.

Čak i uz mnoge objavljene studije za novodijagnosticirane parcijalne epileptičke atake, ostaju mnogi problemi. Jedna poteškoća s postojećim RCT za parcijalne epileptičke napadaje, i posebno one koji uključuju nove AEL, je ta da mnoge od ovih studija imaju metodološke pogreške. Mi zapravo ne znamo da li novi AEL mogu imati bolju učinkovitost u usporedbi sa starijim lijekovima ili vice versa, zbog toga što to zahtijeva sudjelovanje mnogo više pacijenata u komparativnim studijama. Isto je vezano uz podnošljivost. Iako mnogi vjeruju da se čini da neki od novih lijekova imaju bolju podnošljivost od starijih formulacija, statistički je to bilo vrlo teško pokazati, osim u slučaju nekoliko kliničkih studija. Mnoge od tih studija

su dizajnirane kako bi podržale marketinške strategije, a neke od metodoloških značajki ovih studija mogu „iskrenuti“ rezultate u korist produkata sponzora. Npr., izbor uključnih i isključnih kriterija, izbor komparativnog lijeka i formulacije (s blagim otpuštanjem ili ne), intervali doziranja, stope titracije te ciljne točke mogu utjecati na ishod studije.

Kliničke ciljne točke su vrlo važne u određivanju učinkovitosti lijeka. Obično se za nadzorne svrhe upotrebljava ciljna točka proteklog vremena do prvog epileptičkog napadaja. Ovo je međutim klinički irelevantno i može odstupati od dizajna studije. Važnija ciljna točka može biti stopa „*seizure freedom*” tijekom jedne godine. Ova ciljna točka je klinički važna i bila je ciljna točka koju smo upotrebljavali, odbacujući ciljnu točku razlike u vremenu do prvog epileptičkog napadaja.

Drugo konzistentno ograničenje bila je definicija “adekvatno utjecajne” studije. Koncept utjecaja razlikuje se od studije do studije i vrlo malo studija stvarno ima dovoljno utjecaja da bi se smatrale adekvatne za određivanje da li postoji značajna razlika između postojećih AEL. Interpretacija čak može biti i teža, zbog toga što broj procijenjenih pacijenata može utjecati na izračun. Npr., u nekim studijama, broj uključenih pacijenata je bio dostupan, ali je potom broj pacijenata koji su “izgubljeni” u praćenju velik. Na kraju, upotrebljavajući uključene pacijente, umjesto onih koji su zapravo bili procijenjeni u studiji, precijenio bi istinski utjecaj zapažanja.

Neki mogu dovesti u pitanje strogu uporabu samo RCT kako bi se sastavile preporuke u ovim smjernicama. Stvarno neki od dostupnih AEL mogu biti korisni u specifičnim tipovima epileptičkih napadaja prema iskustvu, konsenzusu, ili malim prikazima slučajeva, ali potonji ne mogu biti ovdje razmatrani. Štoviše, moramo u konačnici ostaviti pojedinom liječniku da donese odluku temeljenu na svom znanju i iskustvu prilikom izbora najprikladnijeg AEL za specifičnog pacijenta. Ovaj dokument nije namijenjen za uporabu za nadzorne svrhe; mi vjerujemo da će nadzorna tijela razumjeti da je ovaj dokument samo prvi pokušaj da se stvori radni okvir radije nego knjiga pravila o liječenju novodijagnosticirane epilepsije.

Potrebna su multicentrična, međunarodna nastojanja da se dizajniraju, provode i analiziraju klinički relevantne RCT koje mogu odgovoriti na mnoga istaknuta pitanja koja su prepoznata u ovim smjernicama.

Literatura:

1. Institute of Medicine. Definition of key terms. In: Field MJ, Lohr KN, eds. Clinical practice guidelines: directions for a new program. Washington, DC: National Academy Press, 1990:33–51.
2. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981;22:489–501.
3. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989;30:389–99.
4. ILAE Commission on Antiepileptic Drugs. Considerations on designing clinical trials to evaluate the place of new antiepileptic drugs in the treatment of newly diagnosed and chronic patients with epilepsy. *Epilepsia* 1998;39:799–803.
5. Chadwick D. Monotherapy clinical trials of new antiepileptic drugs: design, indications, and controversies. *Epilepsia* 1997;38(suppl 9):S16–20.
6. Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG. Empirical evidence of bias: dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA* 1995;273:408–12.
7. Schulz KF, Grimes DA. Allocation concealment in randomised trials: defending against deciphering. *Lancet* 2002;359:614–8.
8. Schulz KF, Grimes DA. Blinding in randomised trials: hiding who got what. *Lancet* 2002;359:696–700.
9. Chadwick D. Safety and efficacy of vigabatrin and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy: a multicentre randomised DB study: Vigabatrin European Monotherapy Study Group. *Lancet* 1999;354:13–9.
10. Chan IS. Exact tests of equivalence and efficacy with a non-zero lower bound for comparative studies. *Stat Med* 1998;17:1403–13.
11. Cytel, StatXact. Version 6 with Cytel Studio™ Statistical Software for Exact Nonparametric Inference. Cambridge, Mass: CYTEL Software Corporation, 2003.
12. U.S. Department of Health and Human Services. Agency for Healthcare Policy and Research Research, Acute pain management: operative or medical procedures and

- trauma, in *Clinical Practice Guideline No. 1*. Rockville, Md: Agency for Healthcare Policy and Research, 1993:107.
13. Edlund W, Gronseth G, So Y, Franklin G. American Academy of Neurology Clinical Practice Guideline Process Manual. St. Paul, Minn.: American Academy of Neurology, 2004.
 14. French JA, Kanner AM, Bautista J, et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs, I: treatment of new onset epilepsy: report of the therapeutics and technology assessments subcommittee and quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2004;62:1252–60.
 15. French JA, Kanner AM, Bautista J, et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs, I: treatment of new-onset epilepsy: report of the TTA and QSS Subcommittees of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia* 2004;45:401–9.
 16. Consensus statements: medical management of epilepsy. *Neurology* 1998;51(5 suppl 4):S39–43.
 17. Ross SD, Estok R, Chopra S, French J. Management of newly diagnosed patients with epilepsy: a systematic review of the literature. *Evid Rep Technol Assess (Summ)* 2001;39:1–3.
 18. Armijo JA, Sanchez B, Gonzalez AB. (Evidence based treatment of epilepsy). *Rev Neurol* 2002;35(suppl 1):S59–73.
 19. Ramsay RE, DeToledo J. Tonic-clonic seizures: a systematic review of antiepilepsy drug efficacy and safety. *Clin Ther* 1997;19:433–46; discussion 367–8.
 20. Posner EB, Mohamed K, Marson AG. A systematic review of treatment of typical absence seizures in children and adolescents with ethosuximide, sodium valproate or lamotrigine. *Seizure* 2005;14:1179–22.
 21. Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: management issues for women with epilepsy (summary statement). *Epilepsia* 1998;39:1226–31.
 22. Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: management issues for women with epilepsy (summary statement). *Neurology* 1998;51:944–8.

23. Working Group of the International Association of the Scientific Study of Intellectual Disability. Clinical guidelines for the management of epilepsy in adults with an intellectual disability. *Seizure* 2001;10:401–9.
24. Camfield P, Camfield C. Childhood epilepsy: What is the evidence for what we think and what we do? *J Child Neurol* 2003;18:272–87.
25. Gram L, Bentsen KD, Parnas J, et al. Controlled trials in epilepsy: a review. *Epilepsia* 1982;23:491–519.
26. Cochrane HC, Marson AG, Baker GA, Chadwick DW. Neuropsychological outcomes in randomized controlled trials of antiepileptic drugs: a systematic review of methodology and reporting standards. *Epilepsia* 1998;39:1088–97.
27. Brunbech L, Sabers A. Effect of antiepileptic drugs on cognitive function in individuals with epilepsy: a comparative review of newer versus older agents. *Drugs* 2002;62:593–604.
28. Baker GA, Hesdon B, Marson AG. Quality-of-life and behavioral outcome measures in randomized controlled trials of antiepileptic drugs: a systematic review of methodology and reporting standards. *Epilepsia* 2000;41:1357–63.
29. Kotsopoulos IA, Evers SM, Ament AJ, de Krom MC. Estimating the costs of epilepsy: an international comparison of epilepsy cost studies. *Epilepsia* 2001;42:634–40.
30. Levy P. Economic evaluation of antiepileptic drug therapy: a methodologic review. *Epilepsia* 2002;43:550–8.
31. Mattson RH, Cramer JA, Collins JF, 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.
32. Turnbull DM, Howel D, Rawlins MD, Chadwick DW. Which drug for the adult epileptic patient: phenytoin or valproate? *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;290:815–9.
33. Dam M, Ekberg R, Loyning Y, et al. A double-blind study comparing oxcarbazepine and carbamazepine in patients with newly diagnosed, previously untreated epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989;52:472–6.
34. Mattson RH, Cramer JA, Collins JF. 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.

35. Richens A, Davidson DL, Carlidge NE, Easter DJ. A multicentre comparative trial of sodium valproate and carbamazepine in adult onset epilepsy: Adult EPITEG Collaborative Group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:682–7.
36. Heller AJ, Chesterman P, Elwes RD, 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.
37. Brodie M, Richens A, Yuen AW. Double-blind comparison of lamotrigine and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy: UK Lamotrigine/Carbamazepine Monotherapy Trial Group. *Lancet* 1995;345:476–9.
38. Bill PA, Vigonius U, Pohlmann H, et al. A double-blind controlled clinical trial of oxcarbazepine versus phenytoin in adults with previously untreated epilepsy. *Epilepsy Res* 1997;27:195–204.
39. Christe W, Kramer G, Vigonius U, et al. A double-blind controlled clinical trial: oxcarbazepine versus sodium valproate in adults with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Res* 1997;26:451–60.
40. Chadwick DW, Anhut H, Greiner MJ, et al. A double-blind trial of gabapentin monotherapy for newly diagnosed partial seizures: International Gabapentin Monotherapy Study Group 945–77. *Neurology* 1998;51:1282–8.
41. Steiner TJ, Dellaportas CI, Findley LJ, et al. Lamotrigine monotherapy in newly diagnosed untreated epilepsy: a doubleblind comparison with phenytoin. *Epilepsia* 1999;40:601–7.
42. Gilliam FG, Veloso F, Bomhof MA, et al. A dose-comparison trial of topiramate as monotherapy in recently diagnosed partial epilepsy. *Neurology* 2003;60:196–202.
43. Privitera MD, Brodie MJ, Mattson RH, et al. Topiramate, carbamazepine and valproate monotherapy: double-blind comparison in newly diagnosed epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2003;107:165–75.
44. Arroyo S, Dodson WE, Privitera MD, et al. A Randomized dosecontrolled study of topiramate as first-line therapy in epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2005;112:214–22.
45. Novartis Pharmaceutical. *Trileptal Prescribing Information*. East Hanover, New Jersey: 2004.
46. Nieto-Barrera M, Brozmanova M, Capovilla G, et al. A comparison of monotherapy with lamotrigine or carbamazepine in patients with newly diagnosed partial epilepsy. *Epilepsy Res* 2001;46:145–55.

47. Mikkelsen B, Berggreen P, Joensen P, et al. Clonazepam (Rivotril) and carbamazepine (Tegretol) in psychomotor epilepsy: a randomized multicenter trial. *Epilepsia* 1981;22:415–20.
48. Ramsay RE, Wilder BJ, Berger JR, Bruni J. A double-blind study comparing carbamazepine with phenytoin as initial seizure therapy in adults. *Neurology* 1983;33:904–10.
49. Brodie MJ, Chadwick DW, Anhut H, et al. Gabapentin versus lamotrigine monotherapy: a double-blind comparison in newly diagnosed epilepsy. *Epilepsia* 2002;43:993–1000.
50. Callaghan N, Kenny RA, O’Neill B, et al. A prospective study between carbamazepine, phenytoin, and sodium valproate as monotherapy in previously untreated and recently diagnosed patients with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985;48:639–44.
51. Reunanen M, Dam M, Yuen AW. A randomised open multicentre comparative trial of lamotrigine and carbamazepine as monotherapy in patients with newly diagnosed or recurrent epilepsy. *Epilepsy Res* 1996;23:149–55.
52. Loiseau P, Cohadon S, Jogeix M, et al. Efficacy of sodium valproate in partial epilepsy: crossed study of valproate and carbamazepine. *Rev Neurol (Paris)* 1984;140:434–7.
53. Turnbull DM, Rawlins MD, Weightman D, Chadwick DW. A comparison of phenytoin and valproate in previously untreated adult epileptic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982;45:55–9.
54. Placencia M, Sander JW, Shorvon SD, et al. Antiepileptic drug treatment in a community health care setting in northern Ecuador: a prospective 12-month assessment. *Epilepsy Res* 1993;14:237–44.
55. Kalviainen R, Aikia M, Saukkonen AM, et al. Vigabatrin vs carbamazepine monotherapy in patients with newly diagnosed epilepsy: a randomized, controlled study. *Arch Neurol* 1995;52:989–96.
56. Gibberd FB, Park DM, Scott G, et al. A comparison of phenytoin and pheneturide in patients with epilepsy: a double-blind crossover trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982;45:1113–8.
57. Sommerfeld-Ziskin. The effect of phenobarbital on the mentality of epileptic patients. *Arch Neurol Psychiatry* 1940;43:70–9.
58. Feksi AT, Kaamugisha J, Gatiti S, et al. Comprehensive primary health care antiepileptic drug treatment programme in rural and semi-urban Kenya: ICBERG (International Community-based Epilepsy Research Group). *Lancet* 1991;337:406–9.

59. Shakir RA, Johnson RH, Lambie DG, et al. Comparison of sodium valproate and phenytoin as single drug treatment in epilepsy. *Epilepsia* 1981;22:27–33.
60. Rastogi P, Mehrotra TN, Agarwala RK, Singh VS. Comparison of sodium valproate and phenytoin as single drug treatment in generalised and partial epilepsy. *J Assoc Physicians India* 1991;39:606–8.
61. Tanganelli P, Regesta G. Vigabatrin vs. carbamazepine monotherapy in newly diagnosed focal epilepsy: a randomized response conditional cross-over study. *Epilepsy Res* 1996;25:257–62.
62. Prevey ML, Delaney RC, Cramer JA, et al. Effect of valproate on cognitive functioning: comparison with carbamazepine: the Department of Veterans Affairs Epilepsy Cooperative Study 264 Group. *Arch Neurol* 1996;53:1008–16.
63. Pulliainen V, Jokelainen M. Effects of phenytoin and carbamazepine on cognitive functions in newly diagnosed epileptic patients. *Acta Neurol Scand* 1994;89:81–6.
64. Pulliainen V, Jokelainen M. Comparing the cognitive effects of phenytoin and carbamazepine in long-term monotherapy: a two year follow-up. *Epilepsia* 1995;36:1195–202.
65. Aikia M, Kalviainen R, Sivenius J, et al. Cognitive effects of oxcarbazepine and phenytoin monotherapy in newly diagnosed epilepsy: one year follow-up. *Epilepsy Res* 1992;11:199–203.
66. Brodie MJ, Wroe SJ, Dean AD, et al. Efficacy and safety of rimegepant versus carbamazepine in newly diagnosed epilepsy: comparison by sequential analysis. *Epilepsy Behav* 2002;3:140–6.
67. Marson AG, Williamson PR, Clough H, et al. Carbamazepine versus valproate monotherapy for epilepsy: a meta-analysis. *Epilepsia* 2002;43:505–13.
68. Tudur Smith C, Marson AG, Clough HE, Williamson PR. Carbamazepine versus phenytoin monotherapy for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2002:CD001911.
69. 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:CD001769.
70. Taylor S, Tudur Smith C, Williamson PR, Marson AG. Phenobarbitone versus phenytoin monotherapy for partial onset seizures and generalized onset tonic-clonic seizures. *Cochrane Database Syst Rev* 2001:CD002217.
71. Tudur Smith C, Marson AG, Williamson PR. Carbamazepine versus phenobarbitone monotherapy for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2003:CD001904.

72. Whitehead J, Stevens J, Brodie M, et al. Remacemide versus carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Beh* 2002;3:405–6.
73. Verity CM, Hosking G, Easter DJ. A multicentre comparative trial of sodium valproate and carbamazepine in paediatric epilepsy: the Paediatric EPITEG Collaborative Group. *Dev Med Child Neurol* 1995;37:97–108.
74. de Silva M, MacArdle B, McGowan M, et al. Randomised comparative monotherapy trial of phenobarbitone, phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate for newly diagnosed childhood epilepsy. *Lancet* 1996;347:709–13.
75. Guerreiro MM, Vigonius U, Pohlmann H, 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. Canadian Study Group for Childhood Epilepsy. Clobazam has equivalent efficacy to carbamazepine and phenytoin as monotherapy for childhood epilepsy: Canadian Study Group for Childhood Epilepsy. *Epilepsia* 1998;39:952–9.
77. Pal DK, Das T, Chaudhury G, et al. Randomised controlled trial to assess acceptability of phenobarbital for childhood epilepsy in rural India. *Lancet* 1998;351:19–23.
78. Wheless JW, Neto W, Wang S. Topiramate, carbamazepine, and valproate monotherapy: double-blind comparison in children with newly diagnosed epilepsy. *J Child Neurol* 2004;19:135–41.
79. Zamponi N, Cardinali C. Open comparative long-term study of vigabatrin vs carbamazepine in newly diagnosed partial seizures in children. *Arch Neurol* 1999;56:605–7.
80. Dodson WE. Carbamazepine efficacy and utilization in children. *Epilepsia* 1987;28(suppl 3):S17–24.
81. Young RS, Alger PM, Bauer L, Lauderbaugh D. A randomized, double-blind, crossover study of phenobarbital and mephobarbital. *J Child Neurol* 1986;1:361–3.
82. Mitchell WG, Chavez JM. Carbamazepine versus phenobarbital for partial onset seizures in children. *Epilepsia* 1987;28:56–60.
83. Nolte RW, Brugmann B, Britzinger G. Effects of phenytoin- and primidone-induced monotherapy on mental performance in children, in antiepileptic therapy. In: Johannsen SI, ed. *Advances in drug monitoring*. New York: Raven Press, 1980.
84. Chen YJ, Kang WM, So WC. Comparison of antiepileptic drug on cognitive function in newly diagnosed epileptic children: a psychometric and neurophysiological study. *Epilepsia* 1996;37:81–6.

85. Forsythe I, Butler R, Berg I, McGuire R. Cognitive impairment in new cases of epilepsy randomly assigned to carbamazepine, phenytoin and sodium valproate. *Dev Med Child Neurol* 1991;33:524–34.
86. Berg I, Butler A, Ellis M, Foster J. Psychiatric aspects of epilepsy in childhood treated with carbamazepine, phenytoin or sodium valproate: a random trial. *Dev Med Child Neurol* 1993;35:149–57.
87. Glauser TA, Dlugos DJ, Dodson WE, et al. A double-blind dose-controlled study evaluated topiramate as monotherapy in 470 patients with newly diagnosed (≤ 3 months) epilepsy or epilepsy relapse in the absence of therapy. (in press.)
88. Rowan AJ, Ramsay RE, Collins JF, et al. New onset geriatric epilepsy: a randomized study of gabapentin, lamotrigine, and carbamazepine. *Neurology* 2005;64:1868–73.
89. Brodie MJ, Overstall PW, Giorgi L. Multicentre, double-blind, randomised comparison between lamotrigine and carbamazepine in elderly patients with newly diagnosed epilepsy: The UK Lamotrigine Elderly Study Group. *Epilepsy Res* 1999;37:81–7.
90. Craig I, Tallis R. Impact of valproate and phenytoin on cognitive function in elderly patients: results of a single-blind randomized comparative study. *Epilepsia* 1994;35:381–90.
91. Ramsay REW, Murphy BJ, Holmes JV, et al. Efficacy and safety of valproic acid versus phenytoin as sole therapy for newly diagnosed primary generalized tonic-clonic seizures. *J Epilepsy* 1992;5:55–60.
92. Perucca E, Gram L, Avanzini G, Dulac O. Antiepileptic drugs as a cause of worsening seizures. *Epilepsia* 1998;39:5–17.
93. Shields W, Saslow E. Myoclonic, atonic and absence seizures following institution of carbamazepine therapy in children. *Neurology* 1983;33:1487–9.
94. Guerrini R, Belmonte A, Genton P. Antiepileptic drug-induced worsening of seizures in children. *Epilepsia* 1998;39(suppl 3):S2–10.
95. Genton P. When antiepileptic drugs aggravate epilepsy. *Brain Dev* 2000;22:75–80.
96. Thilothammal N, Banu K, Ratnam RS. Comparison of phenobarbitone, phenytoin with sodium valproate: randomized, double-blind study. *Indian Pediatr* 1996;33:549–55.
97. Trudeau V, Myers S, LaMoreaux L, et al. Gabapentin in naive childhood absence epilepsy: results from two double-blind, placebo-controlled, multicenter studies. *J Child Neurol* 1996;11:470–5.
98. Frank LM, Enlow T, Holmes GL, et al. Lamictal (lamotrigine) monotherapy for typical absence seizures in children. *Epilepsia* 1999;40:973–9.

99. Callaghan N, O'Hare J, O'Driscoll D, et al. Comparative study of ethosuximide and sodium valproate in the treatment of typical absence seizures (petit mal). *Dev Med Child Neurol* 1982;24:830–6.
100. Sato S, White BG, Penry JK, et al. Valproic acid versus ethosuximide in the treatment of absence seizures. *Neurology* 1982;32:157–63.
101. Martinovic Z. Comparison of ethosuximide with sodium valproate. In: Parsonage M, et al., eds. *Advances in epileptology*. New York: XIVth Epilepsy International Symposium, Raven Press, 1983:301–5.
102. Coppola G, Auricchio G, Federico R, et al. Lamotrigine versus valproic acid as first-line monotherapy in newly diagnosed typical absence seizures: an open-label, randomized, parallel-group study. *Epilepsia* 2004;45:1049–53.
103. Posner EB, Mohamed K, Marson AG. Ethosuximide, sodium valproate or lamotrigine for absence seizures in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2003: CD003032.
104. Callaghan N, Odriscoll D, Daley M. A comparative study between ethosuximide and sodium valproate in the treatment of petit mal epilepsy. In: *Royal Society of Medicine International Congress and Symposium, No. 30: the place of sodium valproate in the treatment of epilepsy*. London: Academic Press, 1980:47–52.
105. Rating D, Wolf C, Bast T. Sulthiame as monotherapy in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: a 6-month randomized, double-blind, placebo-controlled study: Sulthiame Study Group. *Epilepsia* 2000;41:1284–8.
106. Mitsudome A, Ohfu M, Yasumoto S, et al. The effectiveness of clonazepam on the Rolandic discharges. *Brain Dev* 1997;19:274–8.
107. Bourgeois B, et al. Gabapentin (Neurontin) monotherapy in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS): a 36-week, double-blind, placebo-controlled study. *Epilepsia* 1998;39(suppl 6):163.
108. Ma CK, Chan KY. Benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: a study of 50 Chinese children. *Brain Dev* 2003;25:390–5.
109. Dulac O, Figueroa D, Rey E, Arthuis M. (Monotherapy with clobazam in epilepsies in children). *Presse Med* 1983;12:1067–9.
110. Barron TF, Hunt SL, Hoban TF, Price ML. Lamotrigine monotherapy in children. *Pediatr Neurol* 2000;23:160–3.
111. Bello-Espinosa LE, Roberts SL. Levetiracetam for benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes: three cases. *Seizure* 2003;12:157–9.

112. Sundqvist A, Tomson T, Lundkvist B. Valproate as monotherapy for juvenile myoclonic epilepsy: dose-effect study. *Ther Drug Monit* 1998;20:149–57.
113. 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.
114. Timmings PR. A. Efficacy of lamotrigine as monotherapy for juvenile myoclonic epilepsy: pilot study results in 20th IEC. *Epilepsia* 1993;34(supplement 2):160.
115. Obeid T, Panayiotopoulos CP. Clonazepam in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 1989;30:603–6.
116. Smith KB, Pritchett T. Levetiracetam, a promising option for the treatment of juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 2000;41:39.
117. Buchanan N. The use of lamotrigine in juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure* 1996;5:149–51.
118. Carrazana EJ, Wheeler SD. Exacerbation of juvenile myoclonic epilepsy with lamotrigine. *Neurology* 2001;56:1424–5.
119. Rosenfeld W, Topiramate in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 1998;39(suppl 6):S139.
120. Mullin PSJM. Effectiveness of open-label zonisamide in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 2001;42(suppl 7):184.
121. Atakli D, Sozuer D, Atay T, et al. Misdiagnosis and treatment in juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure* 1998;7:63–6.
122. Bourgeois B. Monotherapy with VPA in primary generalized epilepsy. *Epilepsia* 1987;28(suppl 2):S8–S11.
123. Delgado-Escueta AV, Enrile-Bacsal F. Juvenile myoclonic epilepsy of Janz. *Neurology* 1984;34:285–94.
124. Fernando-Dongas MC, Radtke RA, VanLandingham KE, Husain AM. Characteristics of valproic acid resistant juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure* 2000;9:385–8.
125. Janz D. Ruckfall: Prognose nach reduction der medikamente bei epilepsiebehandlung. *Nervenarzt* 1983;54:525–9.
126. Kleveland G, Engelsen BA. Juvenile myoclonic epilepsy: clinical characteristics, treatment and prognosis in a Norwegian population of patients. *Seizure* 1998;7:31–8.
127. Penry JK, Dean JC, Riela AR. Juvenile myoclonic epilepsy: longterm response to therapy. *Epilepsia* 1989;30(suppl 4):S19–23, discussion, S24–7.

128. Sharpe C, Buchanan N. Juvenile myoclonic epilepsy: diagnosis, management and outcome. *Med J Aust* 1995;162:133–4.
129. Biraben A, Allain H, Scarabin JM, et al. Exacerbation of juvenile myoclonic epilepsy with lamotrigine. *Neurology* 2000;55:1758.

Acknowledgment: We thank the following original members of the subcommission for AED Guidelines for their contributions to this effort: Dr. Joseph Bruni, Dr. Byung-in Lee, Dr. Bernd Schmidt, Dr. David Treiman, Dr. Gunter Krämer, Dr. Amadou Gallo Diop, and Dr. Stella Ferraro. We thank Dr. Tony Marson and Dr. Paula Williamson for their helpful comments on the manuscript, Dr. Jackie French for her feedback and support during the entire guideline process, and all of the physicians who provided valuable feedback and advice during the preliminary presentations of these guidelines.

The ILAE expresses gratitude to Abbott, GlaxoSmithKline, Novartis, Ortho McNeil Pharmaceutical, and Pfizer for their unrestricted and equal grants to ILAE. The Executive Board of the ILAE made budgetary decisions to support the work of the Therapeutic Strategies Commission, including the Sub-Commission on Guidelines. Some of these funds were used to offset the costs of developing these guidelines. No direct monetary contribution from any pharmaceutical company supported the development of this guideline.

Author disclosure (for the 6 years that the guideline was under development):

1. Dr. Glauser has received grants and research support from Abbott, Elan, Eisai, GlaxoSmithKline, Novartis, Ortho-McNeil Pharmaceutical, Pfizer, and UCB Pharmaceutical; consultation/advisory boards/speaking honoraria from Abbott, Elan, Eisai, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, MedPointe, Novartis, Ortho-McNeil Pharmaceutical, Ovation, Pfizer, Shire, and UCB Pharmaceutical.
2. Dr. Ben-Menachem has received grants and research support from Schwartz Bioscience, Elan, Neurosearch, UCB, and Bial; consultation/advisory boards/speaking honoraria from Schwartz Bioscience, Pfizer, Janssen-Cilag, Ortho-McNeil, UCB Pharmaceutical, Novartis, and Ovation.
3. Dr. Bourgeois has received grants and research support from Elan, Ortho-McNeil/Johnson & Johnson, UCB Pharma; consultation and advisory board honoraria from Abbott, Ortho-McNeil/Johnson & Johnson, Novartis, Pfizer, Shire, UCB Pharma; speaking honoraria from GlaxoSmithKline, Ortho-McNeil/Johnson & Johnson, Novartis, Pfizer, and UCB Pharma.
4. Dr. Cnaan had nothing to declare.

5. Professor Chadwick has received grant support, consultation fees, lecture fees, and travel support from all industry sources with interests in the epilepsy therapeutic area.
6. Dr. Guerreiro has received grants and research support from Abbott, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Novartis, and Bial; consultation and advisory board honoraria from Abbott, Janssen-Cilag and Novartis; speaking honoraria from Abbott, Janssen-Cilag, and Novartis.
7. Dr. Kalviainen has received grants and research support from Neurosearch, Novartis, Pfizer, Schwarz Pharma, UCB Pharma, Sanofi-Aventis, and GlaxoSmithKline; consultation/advisory boards/speaking honoraria from Cephalon, GlaxoSmithKline, UCB Pharma, Janssen-Cilag, Pfizer, Johnson & Johnson, Novartis, and Sanofi-Aventis.
8. Dr. Mattson has received grants and research support from IVAX; consultation/advisory boards/speaking honoraria from Abbott, Bertek, Elan, Eisai, GlaxoSmithKline, Novartis, Ortho-McNeil Pharmaceutical, Pfizer, Shire, and UCB Pharmaceutical.
9. Dr. Perucca has received grants and research support from Johnson & Johnson, UCB S.A., and Italfarmaco; consultation/advisory boards/speaking honoraria from Johnson & Johnson, GSK, Pfizer, Schwarz Pharma, UCB S.A., Cyberonics, Sanofi-Aventis, Novartis, Newron, and Eli Lilly. Dr. Perucca is an editor for Lundbeck.
10. Dr. Tomson has received grants and research support from GSK, UCB, Novartis, Pfizer, Janssen-Cilag, and Sanofi-Aventis.