

# Stoppen van anti-epileptische medicatie na een aanvalsvrije periode: wat is de ratio en het bewijs??

F.N.G. van 't Hof en J.A. Carpay

Anti-epileptica (AE) worden gegeven om epilepsieaanvallen te onderdrukken. De meeste patiënten worden al snel na de start met AE aanvalsvrij, en de medicatie kan dan vaak na enige tijd met succes worden gestaakt. Hoewel dit in de praktijk vaak na een aanvalsvrije periode van minstens 2 jaar gebeurt, is de optimale timing om met AE te stoppen niet voldoende onderzocht. Verschillende factoren, zoals de etiologie, de leeftijd bij aanvang van de ziekte en de medicamenteuze behandelbaarheid, hebben invloed op de succeskans van een stoppoging. Medicatie wordt vaak langzaam (in enkele maanden) afgebouwd, maar wetenschappelijk bewijs voor effect van de afbouwsnelheid op de recidiefkans ontbreekt. Recidiverende insulten na het stoppen van medicatie zijn in het algemeen niet minder goed behandelbaar dan hiervoor. Na een epilepsiechirurgische behandeling kan het continueren van AE de recidiefkans verder verlagen, maar voor een eventuele stoppoging hoeft men geen langdurige aanvalsvrije periode af te wachten.

(*Tijdschr Neurol Neurochir* 2008;109:345-51)

## Inleiding

In het algemeen wordt gestart met anti-epileptica (AE) wanneer de diagnose epilepsie is gesteld. Epileptische aanvallen geven immers een verhoogd risico op morbiditeit en mortaliteit. Het enige bewezen nut van behandeling met AE is een verlaging van het risico op een aanval. AE hebben hoogstwaarschijnlijk geen invloed op het natuurlijke beloop van de ziekte of op de prognose.<sup>1, klasse I\*</sup> Naast deze potentiële winst van AE zijn er ook nadelen: 60% van alle patiënten die AE gebruiken, meldt bijwerkingen.<sup>2, klasse II</sup> Bij de afweging al dan niet te starten met AE speelt de kans op een recidief zonder medicatie een grote rol. Deze kans is van verschillende factoren afhankelijk, en verschilt dus per individu. *Tabel 1* op pagina 346 toont een voorspellend model waarin de belangrijkste factoren zijn opgenomen.<sup>3, klasse II</sup>

## Stoppen met medicatie

Epilepsie is in veel gevallen geen chronische ziekte; levenslange medicatie is dan ook niet altijd nodig.<sup>4, klasse I</sup> De meerderheid van de behandelde epilepsiepatiënten wordt vlak na de start van de behandeling volledig aanvalsvrij met een lage dosis AE. Bij deze gemakkelijk te behandelen groep is een poging tot staken van AE na een periode van remissie vaak succesvol.<sup>3, klasse III</sup> De beslissing om wel of niet met de medicatie te stoppen, is grofweg gebaseerd op de kans op een recidiefaanval na staken, op de te verwachten gevolgen van een aanval en op de (negatieve) impact van het gebruik van AE. Individuele factoren spelen bij de beslissing dus een grote rol en de motivatie om al dan niet te stoppen, kan van patiënt tot patiënt erg verschillen. Bijwerkingen van de medicatie kunnen leiden tot de wens om te stoppen, net als de

\* De bewijsklassen worden onderaan de referentielijst toegelicht.

Auteurs: mw. drs. F.N.G. van 't Hof en dhr. dr. J.A. Carpay, afdeling Neurologie, Tergooiziekenhuizen, Blaricum.

Correspondentie graag richten aan dhr. dr. J.A. Carpay, neuroloog, afdeling Neurologie, Tergooiziekenhuizen, postbus 900, 1250 JA Laren, tel: +31 (0)35 539 11 11, e-mailadres: jcarpay@tergooziekenhuizen.nl

Trefwoorden: aanvalsvrije periode, anti-epileptica, epilepsie, epilepsiechirurgie, recidief.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: mw. drs. F.N.G. van 't Hof verklaart geen belangenconflicten te hebben of financiële ondersteuning te ontvangen. Dhr. dr. J.A. Carpay heeft van diverse firma's die anti-epileptica op de markt brengen financiële ondersteuning ontvangen voor congresbezoek, onderzoek of lezingen. Hij is lid van de Commissie Richtlijnen Epilepsie en de Nederlandse Epilepsie Werkgroep, en was adviseur van het Nationaal Epilepsie Fonds.

Ontvangen 2 juli 2008, geaccepteerd 6 oktober 2008.

**Tabel 1.** Prognostisch model voor de voorspelling van een recidiefinsult bij eerste insulten en bij recent vastgestelde epilepsie.

A. Scoreberekening	
	Score
Aantal insulten bij presentatie:	
1	0
2	1
3 of meer	2
Neurologische afwijking, leerachterstand of ontwikkelingsachterstand	+1
Eeg-afwijkingen	+1

B. Berekening van de kans op een recidiefinsult aan de hand van de score <sup>3</sup>		
	Kans op insult na 1 jaar	Kans op insult na 3 jaar
Gemiddeld risico (score 1)		
- start medicatie	0,23	0,34
- afwachtend beleid	0,34	0,48
Hoog risico (score 2-4)		
- start medicatie	0,35	0,46
- afwachtend beleid	0,57	0,67

angst voor nog onbekende schadelijke effecten op de lange termijn of voor congenitale afwijkingen bij een zwangerschapswens.<sup>3, klasse III</sup>

De sociale en maatschappelijke gevolgen van een recidiefaanval, zoals bijvoorbeeld de kans op tijdelijke rijongeschiktheid, kunnen juist een reden vormen niet met medicatie te stoppen. Bij volwassenen speelt dit vaak een grotere rol dan bij kinderen.<sup>4, klasse III</sup> Het CBR hanteert bovendien voor de afbouwfase van AE en de eerste 3 maanden daarna het advies van rijongeschiktheid, tenzij de remissie 3 jaar of langer was. Het nadeel van stoppen met medicatie is uiteraard de kans op een recidief. Testen om voor een individuele patiënt te bepalen of deze geen medicatie meer nodig heeft, bestaan helaas niet. Wel zijn verschillende factoren beschreven die deze kans beïnvloeden en hier wordt straks dieper op ingegaan.

### Wanneer stoppen

Het is bekend dat bij een langere aanvalsvrije periode de kans op een recidief steeds kleiner wordt.<sup>3, klasse III</sup> Bij kinderen die snel na het starten met AE in remissie komen, wordt in het algemeen na een aanvalsvrije periode van minimaal 1 of 2 jaar een stopponing

overwogen.

Bij kinderen blijkt er een verhoogde kans op een recidief te zijn bij een aanvalsvrije periode die korter is dan 2 jaar. In een Cochrane-review uit 2001 werden de recidiefkansen bij stoppen na een lange (>2 jaar) en korte (<2 jaar) aanvalsvrije periode vergeleken. Bij kinderen was het relatief risico op terugval 1,32 (vroeg versus laat stoppen). Aanwezigheid van epileptiforme afwijkingen op het eeg verhoogde dit risico naar 1,67. Bij partiële aanvallen in de voorgeschiedenis werd het relatief risico 1,52.<sup>5, klasse II</sup>

Hoewel bij volwassenen ook vaak een termijn van 2 jaar wordt gehanteerd, is dit minder gebaseerd op wetenschappelijk bewijs. Gerandomiseerde trials waarbij de optimale timing voor stoppen bij volwassenen is onderzocht, zijn niet voorhanden.<sup>5</sup>

### Risico terugval na stoppen

Verreweg de meeste recidiefinsulten treden op in het eerste jaar na het staken van de AE. Studies waarbij na een remissieperiode van 2 jaar de medicatie wordt gestaakt, rapporteren bij gemiddeld 25% een recidief in het eerste jaar. Na 2 jaar is dit het geval bij 29% van de patiënten. Van alle recidieven vindt 80%

**Tabel 2.** De in dit artikel genoemde factoren met een beschreven invloed op de recidiefkans na staken van anti-epileptica (AE) bij kinderen (zowel algemeen als na chirurgie). In de rechter kolom staan de bijbehorende referenties.

Factoren met invloed op recidiefkans	Referenties
prognose na staken AE (algemeen)	
• leeftijd	
- 6 jaar of ouder	6
- 12 jaar of ouder	3
• aanvalsvrije periode	5
• eeg-afwijkingen	6, 7, 8
• idiopatische etiologie	6
• epilepsiesyndroom	4
• absences	6
• partiële aanvallen	5
• postictale afwijkingen	6
prognose na staken AE (na chirurgie)	
• aanvalsvrije periode	9, 10, 11
• lokatie operatie	11

plaats in het eerste jaar na het stoppen met de medicatie, en 90% vindt plaats in de eerste 2 jaar.<sup>3, klasse I</sup> Verschillende factoren zijn bekend die het risico op terugval kunnen beïnvloeden, en deze zullen nu worden beschreven. De factoren die specifiek voor kinderen van belang zijn, staan met de bijbehorende referenties in *Tabel 2* samengevat.

#### *Het epilepsiesyndroom*

Met name bij epilepsie op de kinderleeftijd is het vaak mogelijk een syndroomdiagnose te stellen. Benigne rolandische epilepsie is een voorbeeld van een syndroom waarbij recidiefinsulten zeldzaam zijn na de leeftijd van 12 tot 13 jaar. Juveniele myoclonische epilepsie reageert weliswaar zeer goed op medicatie, maar het stoppen van de AE leidt hier juist vrijwel altijd tot terugval.<sup>4, klasse III</sup>

#### *De leeftijd bij aanvang van de ziekte*

In het algemeen is de prognose gunstiger wanneer epilepsie op jonge kinderleeftijd ontstaat. Aanvang in de puberteit (ouder dan 12 jaar) was in enkele studies gerelateerd aan een verhoogde recidiefkans ten opzichte van de kinderleeftijd (35-40% ten opzichte van 20%).<sup>3, klasse II</sup> Een ander onderzoek toont al een slechtere prognose bij een leeftijd ouder dan 6 jaar.<sup>6, klasse I</sup> Specifiek onderzoek naar het staken van AE bij ouderen is niet gepubliceerd.

#### *Etiologie*

Een bekende etiologie van de epilepsie (laat symptomatische epilepsie) geeft na een medicatiestop 50% meer kans op nieuwe aanvallen dan idiopathische epilepsie.<sup>3, klasse III</sup>

#### *Eeg*

De prognostische waarde van een (in epileptische zin) afwijkend eeg ondanks remissie op medicatie is controversieel, maar vooral bij kinderen lijken persisterende afwijkingen onder medicatiegebruik een slechtere prognose te geven bij het staken van de AE. Eeg-afwijkingen worden hierbij in de meeste studies gedefinieerd als epileptiforme afwijkingen,<sup>7, klasse I</sup> of als eeg-afwijkingen in het algemeen. In een prospectieve, gerandomiseerde studie onder 244 kinderen was de recidiefkans 67% in 2 jaar bij irregulaire, gegeneraliseerde piekgolven op het eeg (tijdens medicatiegebruik), ten opzichte van 33% bij overige epileptiforme afwijkingen. Bij normale eeg-bevindingen was dit eveneens 33%.<sup>8, klasse II</sup>

#### *Behandelbaarheid*

Het staken van de AE wordt vrijwel alleen overwogen bij goed behandelbare epilepsie, wat betekent dat snel na het starten met de medicatie een volledige remissie wordt bereikt. Factoren die geassocieerd zijn met een slechtere behandelbaarheid van epilepsie (en dus het uitblijven van remissie) zijn ook geassocieerd

**Tabel 3.** Factoren voor de berekening van een prognostische index voor recidiefinsulten 1 en 2 jaar na het voortzetten of langzaam afbouwen van anti-epileptica (AE), bij patiënten met minimaal 2 jaar remissie onder medicatie.<sup>9</sup>

Factor	Aan de score toe te voegen waarde	
startscore	-175	
leeftijd > 16 jaar	45	
meer dan 1 AE	50	
insulten na start medicatie	35	
tonisch-klonisch insult in voorgeschiedenis (gegeneraliseerd of partieel)	35	
myoclonisch insult in voorgeschiedenis	50	
eeg bij remissie:		
- niet verricht	15	
- afwijkend	20	
duur aanvalsvrije periode (in jaren) = D	200/D	
totale score	T	
exponent $T/100 Z = e^{T/100}$	Z	
<b>Kans op recidief insult</b>	<b>na 1 jaar</b>	<b>na 2 jaar</b>
bij voortzetten medicatie	1 - 0,89 <sup>z</sup>	1 - 0,79 <sup>z</sup>
bij langzaam afbouwen medicatie	1 - 0,69 <sup>z</sup>	1 - 0,60 <sup>z</sup>

met een grotere kans op recidiefinsulten na het staken. Een status epilepticus in de voorgeschiedenis, het aantal insulten voorafgaand aan remissie, het aantal AE dat nodig is om aanvallen te onderdrukken en eerdere niet-succesvolle pogingen tot stoppen met AE blijken het risico op recidieven na staken te beïnvloeden.<sup>12, Klasse II</sup>

#### Soort AE

Bij een recidiefinsult in de fase van het afbouwen van AE is het van belang om in te schatten of het een onttrekkingsinsult of een echt recidief betreft. Met een onttrekkingsinsult wordt een acuut symptomatische aanval bedoeld, als reactie van de hersenen op de afnemende invloed van enige substantie (bijvoorbeeld AE, kalmeringsmiddelen of alcohol). Het optreden van ongebruikelijk ernstige aanvallen in de (snelle) afbouwfase van AE zou kunnen wijzen op onttrekkingsinsulten. Fenobarbital staat bekend om een verhoogd risico op onttrekkingsinsulten bij afbouwen, maar dit is niet gebaseerd op betrouwbaar wetenschappelijk bewijs. De uiteindelijke kans op een recidief van de epileptische aanval na staken is evenmin afhankelijk van het AE. In een prospectieve, gerandomiseerde studie stopten 1.013 patiënten in een periode van 6 maanden met verschillende mono-

therapieën: carbamazepine, valproaat, fenytoïne of barbituraten. Na 5 jaar follow-up werd er geen verschil in recidiefkans gezien tussen de verschillende gestaaakte medicamenten.<sup>13, Klasse I</sup>

#### Prognostisch model

Aan de hand van de verschillende prognostische factoren heeft de onderzoeksgroep van de 'MRC AED Withdrawal Study' een model ontwikkeld dat het individuele risico op een recidiefaanval kan voorspellen (zie *Tabel 3*). De validiteit van dit model is echter niet prospectief onderzocht.<sup>12, Klasse II</sup>

#### Hoe stoppen: snelheid van afbouwen

De richtlijnen stellen: "Fenobarbital en benzodiazepines dienen (...) langzaam te worden uitgesloten vanwege de kans op onttrekkingsinsulten".<sup>4, Klasse III</sup>

Overtuigend bewijs dat de snelheid van afbouwen van belang is voor de kans op een recidief ontbreekt. In een Cochrane-review uit 2006 over de optimale afbouwsnelheid werd slechts één studie geïncludeerd.<sup>14, Klasse II</sup> Deze toonde bij 149 kinderen die minimaal 2 jaar aanvalsvrij waren geen verschil in recidief tussen een snel (6 weken) en een langzaam (9 maanden)

## Aanwijzingen voor de praktijk

1. Individuele, patiëntgebonden factoren spelen de hoofdrol bij de beslissing om met anti-epileptische medicatie te stoppen.
2. Wetenschappelijk bewijs voor de optimale timing voor een stoppoging bij volwassenen is onbekend, maar staken is vaak succesvol bij een goede behandelbaarheid en een aanvalsvrije periode van 2 tot 3 jaar.
3. De snelheid van het afbouwen van medicatie dient in overleg met de patiënt te worden bepaald. Een bewezen effect van de afbouw snelheid op de recidiefkans ontbreekt.
4. Bij kinderen is er voldoende bewijs om na een aanvalsvrije periode van 2 jaar te stoppen met medicatie, of na 1 jaar wanneer de prognostische factoren gunstig zijn (zie *Tabel 3*).
5. De traditie om na succesvolle epilepsiechirurgie minimaal 2 jaar de anti-epileptica ongewijzigd voor te schrijven, stoelt niet op enig wetenschappelijk bewijs.

afbouwschema.<sup>15, klasse II</sup> Volgens de Nederlandse richtlijnen dient het tempo van afbouwen vooral in overleg met de patiënt bepaald te worden. In de praktijk blijkt vaak gekozen te worden voor een langzaam schema van enkele maanden<sup>4</sup>, waarschijnlijk omdat dit emotioneel beter acceptabel is dan snel afbouwen. Studies naar het abrupt staken van AE versus langzamer afbouwen ontbreken. In de praktijk worden AE alleen acuut gestaakt bij ernstige (meestal idiosyncratische) bijwerkingen, die vooral in de eerste 2 tot 3 maanden na het starten worden gezien. Het abrupt staken van AE in het kader van aanvalsobservatie valt buiten de strekking van dit artikel.

### Prognose na recidief

Wanneer na het staken van de medicatie een terugval optreedt, is de prognose van de epilepsiebehandeling niet slechter dan voor de stoppoging. 'Intractable epilepsy' na staken, ofwel epilepsie met recidiverende insulten die moeilijker behandelbaar zijn dan voor de stopperiode, blijkt zeer weinig voor te komen. Bovendien ontbreekt het bewijs dat onbehandelbaarheid minder vaak optreedt bij continuatie van de medicatie. In een studie waarbij 367 kinderen stopten met medicatie na een aanvalsvrije periode van 1 tot 4 jaar, kreeg 30% opnieuw insulten. Bij 1% van alle deelnemers was er een recidief dat niet meer voldoende met medicatie behandelbaar was.<sup>16, klasse II</sup> In een andere studie stopten 90 langdurig aanvalsvrije patiënten met medicatie, waarna 33 deelnemers opnieuw een insult kregen in gemiddeld 32 jaar follow-up. Acht patiënten werden daarom opnieuw medicamenteus

behandeld, maar slechts 2 van hen bleven hierdoor minimaal 5 jaar aanvalsvrij.<sup>17, klasse II</sup>

In een review uit 2005 op basis van 14 (voornamelijk retrospectieve) studies over recidiverende epilepsie na een medicatiestop, bleek gemiddeld 23% van de recidieven na 5 jaar therapieresistent te zijn.<sup>18, klasse II</sup> In één van deze studies werd de prognose na een recidief vergeleken met de prognose van een vergelijkbare populatie die de medicatie continueerde. Geen significant verschil in prognose werd gevonden tussen de 2 groepen.<sup>19, klasse I</sup>

In de bovenstaande studies worden symptomatische epilepsie, lokalisatiegerelateerde epilepsie, partiële aanvallen en cognitieve beperkingen beschreven als risicofactoren voor een onbehandelbaar recidief.

### Prognose na epilepsiechirurgie

Weinig is bekend over de timing van stoppen van de medicatie na een succesvolle epilepsiechirurgische ingreep. Met name ook in deze subgroep is bij veel klinici de zorg over het (weer) optreden van 'intractable epilepsy' na staken aan de orde. Continueren van AE na de operatie kan echter tot onbegrip leiden bij de patiënten, omdat de medicatie vóór de ingreep immers geen overtuigend effect had. Stoppen van AE na de operatie blijkt de kans op insulten wel te verhogen, hoewel deze insulten overwegend goed medicamenteus behandelbaar blijven. In 2004 is een review gepubliceerd van 6 retrospectieve studies, waarbij medicatie werd gestopt bij patiënten die na een chirurgische ingreep minimaal 1 tot 2 jaar aanvalsvrij waren gebleven. Gemiddeld kreeg 34%



in 1 tot 5 jaar na staken een recidiefinsult. Meer dan 90% hiervan kwam met medicatie weer onder acceptabele controle. De prognose werd hier niet vergeleken met een groep die medicatie na de operatie continueerde.<sup>20, klasse II</sup> Dit gebeurde wel in een andere retrospectieve studie, waarin de gegevens van 210 patiënten tot 5 jaar na succesvolle chirurgische behandeling werden geanalyseerd. Na de operatie namen 96 patiënten een lagere dosis van de medicatie, 84 stopten er volledig mee en bij 30 patiënten bleef de medicatie ongewijzigd. De recidiefkans na volledig stoppen was 14% en 36% na respectievelijk 2 en 5 jaar, ten opzichte van respectievelijk 3% en 7% in de groep met ongewijzigde medicatie. De duur van de aanvalsvrije periode tussen de operatie en het stoppen met de medicatie had geen invloed op de recidiefkans.<sup>21, klasse II</sup> Ook de tijdsduur van de operatie tot aan het bereiken van deze aanvalsvrije periode (onder medicatie) is volgens een retrospectieve analyse van 88 geopereerde patiënten niet van invloed op de prognose na staken.<sup>22, klasse II</sup> Wetenschappelijk bewijs voor de gewoonte om na de operatie een periode van minimaal 2 jaar te wachten alvorens de medicatie te stoppen, ontbreekt dus.

Bij kinderen is er weinig bekend over de optimale timing van een medicatiestop na een operatie. Bij één retrospectieve studie bleef 84% langer dan een jaar aanvalsvrij wanneer de medicatie 6 maanden na de operatie werd gestaakt, en waren recidieven goed behandelbaar. Langer dan 1 jaar wachten had geen toegevoegde waarde.<sup>9, klasse II</sup> In een ander onderzoek was de periode tussen de operatie en de medicatiestop, variërend van 11 tot 92 maanden, niet van invloed op de recidiefkans (10% na gemiddeld 5,2 jaar follow-up).<sup>10, klasse II</sup> De locatie van de operatie lijkt wel gerelateerd te zijn aan het aantal recidieven. Bij een retrospectieve analyse van 80 kinderen was de recidiefkans na een temporaalkwabresectie 32% ten opzichte van 55% na een operatie buiten de temporaalkwab. Dit is waarschijnlijk het gevolg van de onderliggende locatiegebonden pathologie.<sup>11, klasse II</sup>

## Conclusie

Het is gebruikelijk bij patiënten die snel aanvalsvrij worden na het starten met AE, na 2 jaar te overwegen de medicatie geleidelijk te staken. Bij kinderen lukt dit vaker dan bij volwassenen en bij idiopathische epilepsie is de prognose na staken beter dan bij laat-symptomatische epilepsie, met uitzondering van patiënten met juveniele myoclonusepilepsie. Bij kinderen is er voldoende wetenschappelijk bewijs om na 2 jaar remissie een stoppoging te rechtvaardigen.

Het is goed te verdedigen dit al na 1 jaar te doen, wanneer de prognostische factoren gunstig zijn. Bij volwassenen, met name ook bij ouderen, ontbreken goede studies naar de optimale timing van stoppen. Na epilepsiechirurgie vermindert continuering van medicatie het aantal insulten, maar een eventuele stoppoging bij remissie hoeft niet tot een lange periode na de operatie te worden uitgesteld. Het is niet ongebruikelijk bij stoppen de medicatie langzaam (in enkele maanden) af te bouwen, maar bewijs voor de noodzaak hiervan ontbreekt.

## Referenties

1. Temkin, NR. Antiepileptogenesis and seizure prevention trials with antiepileptic drugs: meta-analysis of controlled trials. *Epilepsia* 2001;42:515-24.
2. Carpay JA, Aldenkamp AP, Van Donselaar CA. Complaints associated with the use of antiepileptic drugs: results from a community-based study. *Seizure* 2005;14:198-206.
3. Chadwick D. Starting and stopping treatment for seizures and epilepsy. *Epilepsia* 2006;47(Suppl.1):58-61.
4. Nederlandse Vereniging voor Neurologie. Richtlijnen Diagnostiek en behandeling van epilepsie. Herzene, tweede versie: januari 2006. Te raadplegen op [www.neurologie.nl](http://www.neurologie.nl) (bekeken op 20 november 2008).
5. Sirven JI, Sperling M, Wingerchuk DM. Early versus late antiepileptic drug withdrawal for people with epilepsy in remission. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(3):CD001902.
6. Geerts AT, Niermeijer JM, Peters AC, Arts WF, Brouwer OF, Stroink H, et al. Four-year outcome after early withdrawal of antiepileptic drugs in childhood epilepsy. *Neurology* 2005; 64:2136-8.
7. Peters ACB, Brouwer OF, Geerts AT, Arts WMF, Stroink H, Van Donselaar CA. Randomized prospective study of early discontinuation of antiepileptic drugs in children with epilepsy. *Neurology* 1998;50:724-30.
8. Andersson T, Braathen G, Persson A, Theorell K. A comparison between one and three years of treatment in uncomplicated childhood epilepsy: a prospective study. II. The EEG as predictor of outcome after withdrawal of treatment. *Epilepsia* 1997; 38:225-32.
9. Lachhwani DK, Loddenkemper T, Holland KD, Kotagal P, Mascha E, Bingaman W, et al. Discontinuation of medications after successful epilepsy surgery in children. *Pediatr Neurol* 2008;38:340-4.
10. Hoppe C, Poepel A, Sassen R, Elger CE. Discontinuation of anticonvulsant medication after epilepsy surgery in children. *Epilepsia* 2006;47:580-3.
11. Sinclair DB, Jurasek L, Wheatley M, Datta A, Gross D, Ahmed N, et al. Discontinuation of antiepileptic drugs after pediatric epilepsy surgery. *Pediatr Neurol* 2007;37:200-2.
12. Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal

Study Group. Prognostic index for recurrence of seizures after remission of epilepsy. *Br Med J* 1993;306:1374-8.

13. Chadwick D. Does withdrawal of different antiepileptic drugs have different effects on seizure recurrence? Further results from the MRC Antiepileptic Drug Withdrawal Study. *Brain* 1999;122:441-8.

14. Ranganathan LN, Ramaratnam S. Rapid versus slow withdrawal of antiepileptic drugs. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD005003.

15. Tennison M, Greenwood R, Lewis D, Thorn M. Discontinuing antiepileptic drugs in children with epilepsy. A comparison of a six-week and a nine-month taper period. *N Engl J Med* 1994;330:1407-10

16. Camfield P, Camfield C. The frequency of intractable seizures after stopping AEDs in seizure-free children with epilepsy. *Neurology* 2005;64:973-5.

17. Sillanpää M, Schmidt D. Prognosis of seizure recurrence after stopping antiepileptic drugs in seizure-free patients: A long-term population-based study of childhood-onset epilepsy. *Epilepsy Behav* 2006;8:713-9.

18. Schmidt D, Löscher W. Uncontrolled epilepsy following discontinuation of antiepileptic drugs in seizure-free patients: a review of current clinical experience. *Acta Neurol Scand* 2005;111:291-300.

19. Chadwick D, Taylor J, Johnson T. Outcomes after seizure recurrence in people with well-controlled epilepsy and the factors that influence it. The MRC Antiepileptic Drug Withdrawal Group. *Epilepsia* 1996;37:1043-50.

20. Schmidt D, Baumgartner C, Löscher W. Seizure recurrence after planned discontinuation of antiepileptic drugs in seizure-free patients after epilepsy surgery: a review of current clinical experience. *Epilepsia* 2004;45:179-86.

21. Schiller Y, Cascino GD, So EL, Marsh WR. Discontinuation of antiepileptic drugs after successful epilepsy surgery. *Neurology* 2000;54:346-9.

22. Kim YD, Heo K, Park SC, Huh K, Chang JW, Choi JU, et al. Antiepileptic drug withdrawal after successful surgery for intractable temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2005;46:251-7.

#### **Betekenis bewijsklassen:**

*Klasse I: goed ontworpen, gerandomiseerde, gecontroleerde trials; meta-analyses op basis van dergelijke trials.*

*Klasse II: goed ontworpen, niet-gerandomiseerde, prospectieve of retrospectieve, gecontroleerde studies; cohort onderzoeken; systematische reviews.*

*Klasse III: niet-gecontroleerde trials of beschrijvende studies; consensus op basis van 'expert opinion'.*