

癫痫患者停药后复发风险预测模型的研究进展

陈睿智¹, 郑正婷¹, 杨长燕¹, 郑良成^{2*}

¹右江民族医学院研究生院, 广西 百色

²南部战区海军第一医院, 广东 湛江

Email: *393173930@qq.com

收稿日期: 2021年7月23日; 录用日期: 2021年8月15日; 发布日期: 2021年8月25日

摘要

许多考虑停用抗癫痫药物(AED)的无癫痫发作患者希望停用抗癫痫药物, 以避免不良反应和减轻经济负担, 但是部分癫痫缓解患者停药后出现复发。在本研究中, 对停药后癫痫复发风险预测模型进行文献综述, 分析各模型的预测变量和推荐应用, 希望为不同癫痫患者停药提供个体化参考。

关键词

癫痫, 停药, 复发, 预测模型

Recurrence Risk Prediction Model after Withdraw of Antiepileptic Drugs in Epilepsy: A Work in Progress

Ruizhi Chen¹, Zhengting Zheng¹, Changyan Yang¹, Liangcheng Zheng^{2*}

¹Graduate School of Youjiang Medical College for Nationalities, Baise Guangxi

²The First Naval Hospital of Southern Theater Command, Zhanjiang Guangdong

Email: *393173930@qq.com

Received: Jul. 23rd, 2021; accepted: Aug. 15th, 2021; published: Aug. 25th, 2021

Abstract

Many seizure-free patients who consider withdrawing from antiepileptic drugs (AEDs) hope to discontinue treatment to avoid adverse effects and reduce economic burden. However, some patients in remission of epilepsy relapse after drug withdraw. In this study, a literature review

*通讯作者。

was conducted on the prediction models for the risk of seizure recurrence after discontinuation, and the predictor variables and recommended applications of each model were analyzed, hoping to provide an individualized reference for discontinuation in different epilepsy patients.

Keywords

Epilepsy, Withdraw, Seizure, Prediction Model

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

癫痫是一种慢性脑部疾病，是神经内科的常见疾病之一。它的特点是存在能导致癫痫发作脑部异常放电，导致患者出现认知、心理学及社会等方面的后果，癫痫占全球疾病负担的 0.7%，影响着超过 7000 万人，新诊断的癫痫患者通过合理的使用抗癫痫药物治疗，约三分之二的癫痫患者可以获得药物治疗后癫痫缓解，然而，长期服用抗癫痫药物会对中枢神经系统产生不良反应和许多其他副作用，包括镇静、嗜睡、头晕、共济失调、认知功能障碍、全血细胞减少、肝肾功能障碍、体重变化、生育问题和骨骼问题，以及精神和经济负担。医生和患者都关心能否安全停用抗癫痫药物，以及提高癫痫缓解后癫痫患者生活质量的问题[1] [2] [3]。

癫痫是一种高度异质性疾病，病因、临床表现、治疗都因不同的癫痫患者而异。国际抗癫痫联盟(ILAE)、意大利抗癫痫联盟(LICE)、中国抗癫痫协会(CAAE)以及英国国家卫生与临床优化研究所(NICE)，所有这些指南均建议，在使用 AEDs 治疗后 2 年以上无癫痫发作的癫痫患者可以考虑停用抗癫痫药物，但必须仔细评估停药后的复发风险[4] [5] [6]。这不仅能够减少长期服用抗癫痫药物的不良反应、提高癫痫患者的生存质量以及社会适应能力，而且对减轻癫痫患者的经济负担亦有重要意义[7] [8]。

然而在停药的患者中仍有 12%~67%出现癫痫复发[9]，因此临床医生在停药前应考虑停药后复发风险。自 1987 年以来，发表了 9 个设计用于个体化预测癫痫撤药后复发风险的模型，因此对于临床医生来说，如何正确应用这些模型为临床实践提供参考是非常重要的。

2. Overweg 等人 1987 年发表的预测模型

Overweg 等人[10]基于两个专门的癫痫诊所总共注册了 1458 名癫痫患者，建立了一个由 227 名 3 年无癫痫发作的癫痫缓解患者研究队列，从中筛选出年龄 18~60 岁 IQ 不低于 70 或神经功能缺损的癫痫缓解患者共 62 名，对他们进行前瞻性研究。他们证实没有一个单一的变量可以可靠的预测结果，因此，采用多变量分析来确定基于多变量的模型更适合预测结果和指导继续或停止抗癫痫治疗的决定。采用的方法为逐步 Logistic 回归分析。该技术以逐步方式选择预测变量，并确定模型的系数，该系数直接确定特定二元结果的概率。最终模型确定以最后一次发作的年龄、无癫痫发作的间隔时间、AED 的数量和累积的血液 AED 水平。切割评分范围为 $P = 0.4\sim 0.69$ ，正确分类的最佳率为 81%。如果使用本研究中开发的多变量模型，选择 $P = 0.825$ 的预测复发率作为截断评分是合理的，建议所有低于这一阈值的患者停用 AED。但只适用于特定类型的患者，需要在更大的人群中进行前瞻性的测试和完善[11]。

3. MRC 于 1993 年发表的预测模型

MRC 的研究[12]包括 1013 名有 2 次或 2 次以上明确癫痫发作史的患者,这些患者在服用抗癫痫药物期间至少两年没有癫痫发作。随机化分组前记录了大多数人口统计学和临床信息,重新编码为 28 个候选变量,用以选择进入预后模型。Cox 比例风险模型确定了增加癫痫复发风险的几个因素:年龄 16 岁及以上、服用一种以上抗癫痫药物、开始抗癫痫药物治疗后出现癫痫发作、原发性或继发性全身强直阵挛性癫痫发作史、肌阵挛性癫痫发作史、脑电图异常。癫痫复发的风险随着无癫痫发作时间的增加而降低。通过使用验证样本中 410 例患者的数据对此模型进行验证,结果显示该模型校准良好。此模型推荐用于 AED 单独治疗后无癫痫发作的儿童和成人,允许在继续抗癫痫药物治疗和缓慢停药的方案下估计未来 1 年和两年内癫痫复发的风险。2019 年, Lin 等人[13]使用一个数据库对此模型进行了验证,使用了 212 例停用 AED 并接受长期随访的所有年龄组的患者队列。1 年和 2 年模型的 AUC 分别为 0.60 和 0.58。

4. Dooley 等人于 1996 年发表的预测模型

Dooley 等[14]在 97 例 AED 治疗后至少 1 年无癫痫发作的儿童中进行了一项前瞻性研究。通过 Kaplan-Meier 生存分析,分析癫痫持续无发作的总体概率随时间的变化。采用对数秩检验评价影响癫痫复发的预后因素。使用 Cox 比例风险回归模型进行多变量分析,以逐步方式确定与结局相关性最强的因素。最终多因素分析中保留的因素包括女性、发病年龄超过 120 个月、癫痫类型和神经异常的临床证据。通过使用这些危险因素,建立一个复发风险预测模型预测 24 个月的复发风险。该模型推荐用于儿童癫痫患者。然而本研究样本量较少,此模型在该研究患者中是有效的,在被广泛应用前还需要在另一个人群中进行验证。

5. Braathen 和 Melander 于 1997 年发表的预测模型

Braathen 和 Melander [15]在 161 例 2~16 岁的无并发症的癫痫儿童中进行了一项前瞻性随机对照实验。研究者在治疗前随机将患者分为持续治疗 1 年组和持续治疗 3 年组,在治疗结束时,最后 6 个月无癫痫发作的儿童纳入此研究。使用生存数据的 Cox 比例风险回归模型确定对停止治疗后复发率有潜在影响的预测变量。将单变量回归分析中具有显著性的变量以及确定的 EEG 变量纳入多元回归分析中,最终通过多元回归分析筛选出以下预测变量,并用简单的评分系统构建了预测模型:癫痫发作时的年龄、癫痫发作类型、治疗 1 年后脑电图上广泛性不规则棘波活动、失神癫痫儿童治疗 6 个月后持续的 3 Hz 棘波活动。此模型可以很好的预测停止治疗后的结局,该模型被推荐用于识别仅仅治疗 1 年就足够的癫痫儿童。此模型易于在临床实践中应用,对于确定特发性癫痫患儿的 AED 治疗时间具有重要临床意义。

6. Geerts 等 2005 年发表的预测模型

Geerts 等[16]在 161 例 AED 治疗后至少 8 个月无癫痫发作的儿童中进行了一项前瞻性随机对照研究。研究者使用单变量分析中获得的四个变量建立了一个模型来预测 AED 停药后癫痫复发的风险(<https://www.neurology.org/>)。该模型推荐用于识别有早期停药指征的癫痫儿童。然而,我们无法找到任何评分方法,研究者也未说明本研究纳入的患者是否患有癫痫综合症。

7. Jehi 等于 2015 年发表的预测模型

随着癫痫外科的发展,越来越多的难治性癫痫患者能够在手术后获得无癫痫发作状态。Jehi 等[17]建立了一个由 846 例接受切除性癫痫手术的耐药癫痫患者组成的开发队列,筛选了术后撤药后无癫痫发作状态的预测因素,对这些从已发表的报告和临床经验中收集的潜在变量进行了方差分析(ANOVA),并

建立了包含 6 个显著预测变量和 1 个交互作用项的预测模型。此外, 研究人员建立了 604 名患者的验证队列, 以评估该模型的性能。他们计算了数据的一致性, 并评估了预测和报告的无癫痫发作比率以及达到 Engel 评分为 1 的概率。对验证队列中预测 2 年和 5 年无癫痫状态的模型进行统计分析, 得出的值为 0.6, Engel 评分为 1 的值为 0.61。该模型用于预测接受过不同类型手术的难治性癫痫患者停药 2 年和 5 年的复发风险。

8. Lamberink 等人于 2017 年发表的预测模型

Lamberink 等人[18]提出的预测模型推荐用于 AED 单独治疗后无癫痫发作的儿童和成人。Lamberink 等人[18]首先筛选了 10 项前瞻性、回顾性和随机对照使研究, 共有 1769 例成人和儿童患者在单独 AED 治疗后完全无癫痫发作并对个体病例数据进行了荟萃分析。研究人员对 22 个变量进行了单变量和多变量分析, 包括人口学、病因、临床特征、辅助检查和治疗; 确定了预测停药后复发风险的 8 个独立危险因素; 绘制了诺模图并建立了预测停药后复发风险的模型。停药风险的计算器可以在 <https://tinyurl.com/uxyu26p> 上找到, 它可以用来评估停药后 2 年和 5 年的复发风险, 并量化停药后 10 年达到癫痫缓解的可能性。2019 年, Lin 等人[13]使用了一个数据库对 Lamberink 等人[18]和 MRC [12]提出的预测模型进行了验证, 该模型使用了 212 例停用 AED 并接受长期随访的所有年龄组的癫痫患者队列。Lamberink 等人[18]提出的 2 年和 5 年模型的曲线下面积(AUC)分别为 0.71 和 0.68, 而 MRC 提出的 1 年和 2 年模型的 AUC 分别为 0.60 和 0.58。决策曲线分析(DCA)表明, 在 30%~65%的阈值概率下, Lamberink 等人[18]提出的 2 年模型在净获益方面优于 MRC 的 2 年期模式。这项外部验证研究表明, Lamberink 等人[18]开发的 2 年模型可能比 MRC 提出的预测成人和儿童癫痫患者停药的 2 年模型预测更准确、更好。

9. Lamberink 等人 2018 年发表的预测模型

癫痫患者手术后, 患有耐药性癫痫的儿童可能会有更好的结果[19]。Lamberink 等人[20]回顾分析了 2000 年至 2008 年在欧洲 15 个癫痫外科中心之一接受癫痫手术的 766 例 18 岁一下癫痫患者的停药记录, 采用逆向选择法选取 5 个预测变量, 建立预测模型(<https://tinyurl.com/wptmz3t>), 该模型可用于预测癫痫手术后 2 年和 5 年的复发风险以及癫痫手术后无癫痫发作的儿童长期无癫痫状态的概率。研究人员还对 4 个最大的队列进行了内外交叉验证, 三个队列用于内部验证, 一个用于外部验证。调整后的统计量对停药后复发风险的预测为 0.68, 内外交叉验证为 0.61~0.69, 长期无癫痫状态预测的调整统计量为 0.73, 内外交叉验证的调整后统计量为 0.71~0.79。置信区间被加宽, 表明该模型显示出合理的辨别能力, 并准确地识别了少数在停药后癫痫复发风险增加的患者。

10. Rathore 等人 2018 年提出的预测模型

前颞叶切除术是最常见的癫痫手术。这种切除手术显著改善了颞叶内侧癫痫患者的预后[21]。Rathore 等人[22]对 1995~2015 年接受前颞叶切除术治疗的 384 例耐药颞叶内侧癫痫患者进行了 12 年的定期随访研究, 分析了癫痫发作情况和抗癫痫药物使用情况。研究人员分析了复发患者和术后未复发患者的临床特征, 发现癫痫病程 ≥ 20 年、无热性惊厥病史、术后 1 年内脑电图发作间期癫痫样放电与术后癫痫复发风险显著相关。研究人员建立了根据热性惊厥病史、术后 1 年内脑电图正常、癫痫持续时间相关评分(FND20 评分)(Neurology.org/N)来预测手术后无癫痫发作患者停用抗癫痫药物的可能性。在 FND20 评分中, 癫痫病程 20 年、有热性惊厥病史、术后 1 年内脑电图正常是有利因素。对前颞叶切除术后无癫痫发作的颞叶内侧癫痫患者, FND20 评分可以用来预测抗癫痫药物停药的机会, 虽然该方法尚未在外部验证研究中得到验证, 但该方法简单易用。

综上所述, 每一个模型不能适用于所有的癫痫患者, 应根据患者的癫痫类型, 选用不同的预测模型。Gerrts 等、Jehi 等、Lamberink 等、Rathore 等所发表的预测模型对停药后复发风险的预测比以往的模型更加准确。首先, 这些模型包括更大的样本量, 提高了模型的可靠性。其次, 模型通过对危险因素进行综合评级量化复发风险, 突出了预测变量在不同类型癫痫患者中重要性。最后, 这些模型更好的区分了非手术与手术患者、单独接受 AED 治疗的儿童和成人癫痫患者、耐药性癫痫或颞叶内侧癫痫患者和接受手术的儿童癫痫患者, 从而为癫痫手术患者术后停药提供更准确的参考。

预测模型的发展成为研究的热点。目前预测停药后复发风险的模型是方便、准确的, 但是大多数模型仅适用于特定的癫痫人群。迄今为止, 仅进行了少数外部验证研究来独立验证这些预测模型的有效性和准确性[13]。此外, 急性症状性癫痫患者的停药尚未达成共识, 也没有预测变量或模型来预测这类患者停药后复发的风险。

参考文献

- [1] Beghi, E. (2011) AED Discontinuation May Not Be Dangerous in Seizure-Free Patients. *Journal of Neural Transmission (Vienna)*, **118**, 187-191. <https://doi.org/10.1007/s00702-010-0528-y>
- [2] Schmidt, D. (2011) AED Discontinuation May Be Dangerous for Seizure-Free Patients. *Journal of Neural Transmission (Vienna)*, **118**, 183-186. <https://doi.org/10.1007/s00702-010-0527-z>
- [3] Tang, X., Yu, P., Ding, D., et al. (2017) Risk Factors for Seizure Reoccurrence after Withdrawal from Antiepileptic Drugs in Individuals Who Have Been Seizure-Free for Over 2 Years. *PLoS ONE*, **12**, e0181710. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181710>
- [4] NICE (2021) Epilepsies: Diagnosis and Management. NICE, London.
- [5] Beghi, E., Giussani, G., Grosso, S., et al. (2013) Withdrawal of Antiepileptic Drugs: Guidelines of the Italian League against Epilepsy. *Epilepsia*, **54**, 2-12. <https://doi.org/10.1111/epi.12305>
- [6] Epilepsy, C.A.A. (2015) Clinical Diagnosis and Treatment Guideline: Epilepsy. People's Medical Publishing House, Beijing, 1-159.
- [7] Rathore, C. and Paterson, R. (2014) Stopping Antiepileptic Drugs in Patients with Epilepsy in Remission: Why, When and How? *Neurology India*, **62**, 3-8. <https://doi.org/10.4103/0028-3886.128224>
- [8] Braun, K.P. and Schmidt, D. (2014) Stopping Antiepileptic Drugs in Seizure-Free Patients. *Current Opinion in Neurology*, **27**, 219-226. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000075>
- [9] Shih, J.J. and Ochoa, J.G. (2009) A Systematic Review of Antiepileptic Drug Initiation and Withdrawal. *Neurologist*, **15**, 122-131. <https://doi.org/10.1097/NRL.0b013e3181901ad3>
- [10] Overweg, J., Binnie, C.D., Oosting, J., et al. (1987) Clinical and EEG Prediction of Seizure Recurrence Following Antiepileptic Drug Withdrawal. *Epilepsy Research*, **1**, 272-283. [https://doi.org/10.1016/0920-1211\(87\)90002-7](https://doi.org/10.1016/0920-1211(87)90002-7)
- [11] Lamberink, H.J., Otte, W.M., Geleijns, K., et al. (2015) Antiepileptic Drug Withdrawal in Medically and Surgically Treated Patients: A Meta-Analysis of Seizure Recurrence and Systematic Review of Its Predictors. *Epileptic Disorders*, **17**, 211-228. <https://doi.org/10.1684/epd.2015.0764>
- [12] MRC (1993) Prognostic Index for Recurrence of Seizures after Remission of Epilepsy. Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group. *The BMJ*, **306**, 1374-1378. <https://doi.org/10.1136/bmj.306.6889.1374>
- [13] Lin, J., Ding, S., Li, X., et al. (2020) External Validation and Comparison of Two Prediction Models for Seizure Recurrence after the Withdrawal of Antiepileptic Drugs in Adult Patients. *Epilepsia*, **61**, 115-124. <https://doi.org/10.1111/epi.16402>
- [14] Dooley, J., Gordon, K., Camfield, P., et al. (1996) Discontinuation of Anticonvulsant Therapy in Children Free of Seizures for 1 Year: A Prospective study. *Neurology*, **46**, 969-974. <https://doi.org/10.1212/WNL.46.4.969>
- [15] Braathen, G. and Melander, H. (1997) Early Discontinuation of Treatment in Children with Uncomplicated Epilepsy: A Prospective Study with a Model for Prediction of Outcome. *Epilepsia*, **38**, 561-569. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1997.tb01141.x>
- [16] Geerts, A.T., Niermeijer, J.M., Peters, A.C., et al. (2005) Four-Year Outcome after Early Withdrawal of Antiepileptic Drugs in Childhood Epilepsy. *Neurology*, **64**, 2136-2138. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000166035.26217.61>
- [17] Jehi, L., Yardi, R., Chagin, K., et al. (2015) Development and Validation of Nomograms to Provide Individualised Predictions of Seizure Outcomes after Epilepsy Surgery: A Retrospective Analysis. *The Lancet Neurology*, **14**,

- 283-290. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70325-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70325-4)
- [18] Lamberink, H.J., Otte, W.M., Geerts, A.T., *et al.* (2017) Individualised Prediction Model of Seizure Recurrence and Long-Term Outcomes after Withdrawal of Antiepileptic Drugs in Seizure-Free Patients: A Systematic Review and Individual Participant Data Meta-Analysis. *The Lancet Neurology*, **16**, 523-531. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30114-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30114-X)
- [19] Dwivedi, R., Ramanujam, B., Chandra, P.S., *et al.* (2017) Surgery for Drug-Resistant Epilepsy in Children. *The New England Journal of Medicine*, **377**, 1639-1647. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615335>
- [20] Lamberink, H.J., Boshuisen, K., Otte, W.M., *et al.* (2018) Individualized Prediction of Seizure Relapse and Outcomes Following Antiepileptic Drug Withdrawal after Pediatric Epilepsy Surgery. *Epilepsia*, **59**, e28-e33. <https://doi.org/10.1111/epi.14020>
- [21] Engel, J.Jr., McDermott, M.P., Wiebe, S., *et al.* (2012) Early Surgical Therapy for Drug-Resistant Temporal Lobe Epilepsy: A Randomized Trial. *JAMA*, **307**, 922-930. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.220>
- [22] Rathore, C., Jeyaraj, M.K., Dash, G.K., *et al.* (2018) Outcome after Seizure Recurrence on Antiepileptic Drug Withdrawal Following Temporal Lobectomy. *Neurology*, **91**, e208-e16. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005820>