



Sospensione dei farmaci antiepilettici: Raccomandazioni LICE (Revisione del 2022)

^aGaetano Zaccara, ^bEmilio Russo, ^cAngela La Neve, ^dAntonietta Coppola, ^eSimona Lattanzi

a cura della Commissione Farmaco della Lega Italiana Contro l'Epilessia

^aDipartimento di Epidemiologia, Agenzia Regionale di Sanità delle Toscana, Firenze; ^bDipartimento di Scienze della Salute, Università Magna Graecia di Catanzaro; ^cDipartimento di Scienze Mediche di base, Neuroscienze e Organi di Senso, Università di Bari, Bari; ^dDipartimento di Neuroscienze e Scienze Riproduttive e Odontostomatologiche, Università Federico II, Napoli; ^eClinica Neurologica, Dipartimento di Medicina clinica e sperimentale, Università delle Marche, Ancona

Premessa

Nel 2013 la Lega Italiana Contro l'Epilessia (LICE) ha proposto delle linee guida (Beghi et al., 2013) per la sospensione dei farmaci anticrisi. Da allora sono stati effettuati altri studi clinici e soprattutto sono state pubblicate diverse meta-analisi il cui obiettivo è stato prevalentemente quello di identificare con maggiore precisione i fattori che influenzano la probabilità di ricaduta dopo la sospensione della terapia. Sono inoltre state recentemente pubblicate su questo tema anche le linee guida dell'American Academy of Neurology (AAN) (Gloss et al., 2021).

Viene proposto qui un aggiornamento delle precedenti linee guida sotto forma di raccomandazioni rinnovate nello stile, per una più immediata consultazione.

Introduzione

Circa il 70% dei pazienti con epilessia ottiene la libertà da crisi con un adeguato trattamento farmacologico (Kwan e Brodie, 2000; Chen et al., 2018). In questi casi, si pone la domanda se e quando sia possibile sospendere il trattamento e se sì, quali condizioni lo consentono. È importante considerare che, per definizione, l'epilessia non può essere considerata guarita fino a quando il paziente non è rimasto libero da crisi per almeno dieci anni di cui almeno 5 anni senza assunzione di una terapia anticrisi (Fisher et al., 2014).

La prima domanda è quindi se la sospensione dei farmaci si associ ad un maggior tasso di ricorrenza o di mortalità o ad un cambiamento importante della qualità della vita.

Nell'adulto, pochi studi hanno esplorato se la probabilità di ricorrenza è influenzata dalla sospensione della terapia. Solo uno studio (Lossius et al., 2008), condotto su 168 pazienti, era in doppio cieco verso placebo ed il 15% di quelli randomizzati alla sospensione hanno avuto recidive contro il 7% dei pazienti randomizzati a continuare il trattamento. Tale differenza non è risultata statisticamente significativa. Il secondo studio randomizzato (non in doppio cieco e considerato di classe 3 nelle linee guida della AAN) è stato effettuato su oltre 1000 pazienti ed il tasso di ricorrenza è stato del 43% tra coloro che avevano sospeso e del 26% tra coloro che avevano continuato la terapia (Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group, 1991). In questo caso la differenza è risultata altamente significativa. Anche due studi non randomizzati hanno esplorato questo aspetto. In questi studi, la differenza tra i pazienti che sospendevano e quelli che non sospendevano il trattamento era significativa in un caso (Specchio et al., 2002) e non significativa nell'altro (Chadwick et al., 1996).

Nel bambino, non ci sono studi condotti con l'obiettivo di rispondere in modo specifico a questa domanda. In due studi randomizzati effettuati per valutare se vi fosse una diversa probabilità di ricorrenza adottando una sospensione della terapia con differente velocità, non è emersa alcuna differenza tra i due gruppi (Serra et al., 2005; Tennison et al., 1994). Inoltre, in due studi non sono state osservate differenze significative tra pazienti randomizzati a sospensione della terapia dopo diversi tempi di libertà dalle crisi (Braathen et al., 1996; Gebremariam et al., 1999). Se in questi studi il gruppo di pazienti randomizzati a sospensione precoce o più rapida avesse riportato un numero di ricorrenze significativamente più elevato rispetto all'altro gruppo, vi sarebbe stata la prova che la sospensione aumenta la probabilità di ricorrenza. Ciò non è accaduto. Possiamo concludere quindi che nel bambino non vi sono evidenze che la sospensione della terapia si associa ad un diverso tasso di ricorrenza delle crisi.

Infine, nessuna meta-analisi si è posta l'obiettivo di rispondere a questo quesito.

Se non vi è una evidenza scientifica chiara sia nell'adulto che nel bambino che la sospensione della terapia è associata ad un tasso maggiore di ricorrenza (per la mancanza di studi), è tuttavia probabile che una differenza esista (Specchio et al., 2002; Beghi et al., 2013). Nelle linee guida dell'AAN, è affermato che probabilmente nel lungo termine il rischio di ricorrenza è maggiore tra coloro i quali sospendono la terapia rispetto a coloro i quali continuano il trattamento (Gloss et al., 2021).

Quali sono quindi gli aspetti positivi e negativi che sono conseguenti a questa decisione? La guarigione, testimoniata dal fatto che la terapia non è più assunta, ha un sicuro effetto psicologico positivo. Tuttavia, una recidiva delle crisi può avere conseguenze devastanti nella vita emozionale e sociale dei pazienti con possibile perdita del posto di lavoro e della patente di guida e potrebbe essere associata ad un aumento del rischio di mortalità (Beghi et al., 2013).

Tuttavia, nell'unico studio che ha considerato questi aspetti, non vi era alcuna differenza tra il tasso di mortalità e la probabilità di avere uno stato epilettico tra coloro che avevano sospeso la terapia e coloro i quali avevano continuato il trattamento, ed anche la qualità della vita non era diversa tra le due popolazioni (Lossius et al., 2008). Il fatto che non vi sia prova di una differenza significativa su questi aspetti che sono di importanza cruciale per la vita di un paziente, non significa che a livello individuale questi non abbiano rilevanza.

Per tale motivo la valutazione di sospendere il trattamento farmacologico deve essere individuale e la decisione clinica non può prescindere dalla propensione del paziente. Le linee guida della AAN (Gloss et al., 2021) raccomandano che i pazienti siano coinvolti nel processo decisionale.

Numerosi studi hanno dimostrato che il rischio di ricorrenza nel singolo paziente è influenzato in misura determinata da numerosi fattori (Beghi et al., 2013). L'identificazione di questi predittori è stata oggetto di numerosi studi e, più recentemente, di varie meta-analisi.

Identificazione dei fattori di rischio

La percentuale dei pazienti che ricadono dopo la sospensione della terapia è molto variabile tra i diversi studi oscillando tra il 12.4% ed il 49.5% (escludendo gli studi in cui erano stati selezionati pazienti affetti da una sindrome specifica) (Yang et al., 2020). In una recente meta-analisi (Lamberink et al., 2017), il tasso di ricorrenza tra i vari studi oscillava tra il 26% ed il 63.1%. Tale variabilità dipende dalla eterogeneità delle casistiche (es. età, sindrome epilettica, gravità dell'epilessia) ma anche da altri fattori. È stato ad esempio osservato che il disegno degli studi si associa ad un tasso di ricorrenza differente. Negli studi retrospettivi questo è in genere più basso rispetto agli studi prospettici. Inoltre, la durata dell'osservazione è associata ad un aumento della percentuale di pazienti che hanno una ricorrenza (Yang et al., 2020). Poiché questi fattori interferenti non sono completamente eliminati o controllati nei singoli studi e nelle meta-analisi, eventuali modelli predittivi del rischio individuale basati sui vari fattori prognostici identificati hanno una accuratezza parziale.

1. Il periodo di libertà dalle crisi influisce in misura rilevante sul rischio di ricaduta

Come testimoniato da numerosi studi clinici (Beghi et al., 2013), la durata del periodo di trattamento farmacologico durante il quale il paziente è libero dalle crisi correla in modo inverso con il rischio di ricorrenza. Nella maggior parte degli studi clinici, nell'adulto la decisione di sospendere la terapia era presa dopo un periodo minimo di libertà da crisi di almeno 2 anni. Viceversa, negli studi condotti su popolazioni pediatriche la sospensione della terapia era spesso effettuata dopo un periodo libero da crisi inferiore: almeno 1 anno e a volte anche solo sei mesi (Beghi et al., 2013). In una revisione Cochrane (Sirven et al., 2001), successivamente aggiornata (Strozzi et al., 2015), nei bambini una sospensione precoce del trattamento (meno di due anni senza crisi) rispetto ad una sospensione più tardiva (più di due anni senza crisi), era associata ad un rischio di recidiva superiore del 34%.

In una meta-analisi condotta su dati individuali (Lamberink et al., 2017), la durata del periodo di libertà delle crisi precedente la sospensione della terapia influenzava significativamente il rischio di ricorrenza alla sospensione. Questo rischio diminuiva per ogni anno aggiuntivo di libertà dalle crisi.

2. La presenza di anomalie parossistiche sull'elettroencefalogramma (EEG) al momento della sospensione influenza il rischio di ricorrenza

In 21 studi, un EEG patologico al momento della sospensione del trattamento era associato ad un rischio di recidiva più elevato (Shinnar et al., 1985). In particolare nei bambini, la presenza di attività epilettiforme, oppure un EEG

persistentemente anormale o che era peggiorato nel corso della malattia, sono risultati associati ad un più alto rischio di recidiva (Matricardi et al 1989; Olmez et al 2009; Gebremariam et al 1999; Geerts et al 2005).

Viceversa, in uno studio condotto per valutare il valore prognostico dell'EEG negli adulti (Tinuper et al 1996), il 69% dei pazienti con anomalie epilettiformi prima della riduzione recidivava rispetto al 60% di quelli con EEG negativo. In uno studio di classe III, un EEG patologico costituiva un debole predittore di ricorrenza anche nell'adulto (Anonymous, 1993).

Il valore predittivo delle anomalie epilettiformi sull'EEG è stato confermato da tre meta-analisi (Berg e Shinnar, 1994; Tang et al., 2017; Lamberink et al., 2017).

In alcuni studi si segnala inoltre che anche la comparsa di anomalie parossistiche nel corso di una sospensione della terapia, costituisce un predittore negativo (Yang et al., 2020; Su et al 2013). In uno studio condotto da autori italiani (Galimberti et al., 1993) questo dato era significativo per i pazienti affetti da epilessie generalizzate. Il valore prognostico della comparsa di anomalie parossistiche sull'EEG è stato anche confermato da una meta-analisi di 15 studi (Yao et al., 2019).

Nelle linee guida dell'AAN (Gloss et al., 2021) si afferma che nel bambino l'EEG è un utile predittore, ma questo esame è meno utile nell'adulto. Conseguentemente è raccomandato che nei bambini, prima di decidere se sospendere la terapia, sia effettuato un EEG (Gloss et al., 2021).

3. La presenza di una etiologia strutturale della epilessia, di disabilità cognitive e/o di una storia di sofferenza perinatale influenza il rischio di ricorrenza

Questi fattori di rischio sono stati analizzati in numerosi studi (Beghi et al., 2013) e nella maggior parte dei casi sono risultati essere associati ad un maggior rischio di ricorrenza.

Nei bambini, una eziologia sintomatica remota (ritardo nello sviluppo globale/ritardo mentale, deficit motori e/o alterazioni al neuroimaging) costituiva un fattore predittivo indipendente di recidiva (Ramos-Lizana et al., 2010; Peters et al., 1998; Geerts et al., 2005; Shinnar et al., 1994a), come confermato anche dalla meta-analisi di Berg e Shinnar (1994). Anche il ritardo mentale costituisce uno dei fattori predittivi indipendenti di ricaduta (Matricardi et al., 1989; Holowach Thurston et al, 1982). Al contempo, in uno studio randomizzato in doppio cieco (Lossius et al., 2008), la normalità dell'esame neurologico era associata ad una maggiore probabilità di libertà dalle crisi.

Nella recente meta-analisi condotta su dati individuali (Lamberink et al., 2017), le crisi sintomatiche remote, il ritardo dello sviluppo, la presenza di sintomi motori e di alterazioni strutturali documentate dalle indagini neuroradiologiche costituivano tutti fattori associati ad un rischio di ricorrenza significativamente aumentato.

Infine, in una recente revisione della letteratura è stato documentato che le anomalie strutturali individuate dalla RMN dell'encefalo (ad esempio atrofia delle strutture ippocampali) correlano con un maggior rischio di ricorrenza (Yang et al., 2020).

Le evidenze che indicano che questi dati clinici hanno rilevanza in quanto predittori di rischio non sono state considerate sufficientemente robuste e quindi non sono state recepite dalle linee guida dell'AAN (Gloss et al., 2021).

4. L'età di esordio della epilessia costituisce un elemento importante per la valutazione del rischio

Questo dato è stato valutato nella maggior parte degli studi clinici (Beghi et al. 2013). In vari studi effettuati sui bambini, una età di esordio superiore a 12 anni (Shinnar et al., 1994), a 4 anni (Mastropalo et al., 1992), a 6 anni in bambini con epilessia focale (Ohta et al., 2004) o a 10 anni (Dooley et al., 1996) in tutti i casi correlava con un maggior rischio di ricorrenza. Anche in uno studio su una casistica di soggetti adulti, una età superiore a 12 anni costituiva un indice prognostico negativo (Galimberti et al., 1993).

La meta-analisi di Berg e Shinnar (1994) ha confermato che un esordio dell'epilessia in età adolescenziale comporta un più alto rischio di recidiva rispetto all'epilessia ad esordio infantile. Anche nella meta-analisi più recente di Lamberink et al (2017), le epilessie che esordiscono nella adolescenza o in età adulta hanno una prognosi peggiore di quelle che esordiscono nella infanzia.

Ciò dipende probabilmente dal fatto che alcune sindromi epilettiche (si veda punto n 6) che esordiscono nella infanzia hanno una prognosi favorevole.

5. Il valore predittivo del tipo di crisi di cui il paziente è affetto

In numerosi studi clinici le crisi focali erano associate ad un maggior tasso di recidiva (Beghi et al., 2013). In particolare, le crisi jacksoniane (Holowach Thurston et al., 1982) e le crisi focali con compromissione della coscienza sono state associate ad una prognosi peggiore (Shinnar et al., 1985; Dooley et al., 1996; Peters et al., 1998; Geerts et al., 2005; Matricardi et al., 1989).

Tuttavia, nella meta-analisi condotta su dati individuali (Lamberink et al., 2017) i pazienti affetti da crisi focali non presentavano un rischio significativamente aumentato.

Pochi studi hanno analizzato la prognosi nei pazienti con crisi generalizzate. Nei bambini e negli adolescenti, le crisi epilettiche generalizzate tonico-cloniche sembrano avere un maggiore tasso di ricaduta (Pavlović et al., 2011). Anche nei bambini le crisi tonico-cloniche con o senza crisi miocloniche o di assenza si accompagnavano ad un aumento del rischio di recidiva (Pavlovic et al., 2011).

I risultati contrastanti sui tipi di crisi epilettiche possono essere spiegati dalla diversità dei pattern sindromici.

6. La sindrome epilettica determina in misura rilevante il rischio di ricorrenza

Nella maggior parte dei vari studi clinici, la sindrome epilettica risulta influenzare la probabilità di ricorrenza (Beghi et al., 2013).

In particolare, l'epilessia mioclonica giovanile è risultata essere associata ad un aumentato rischio di recidiva mentre l'epilessia benigna con punte centro-temporali era associata ad un rischio ridotto (Shinnar et al., 1994).

Nelle epilessie focali, soprattutto le forme sintomatiche, il rischio è maggiore rispetto a quello delle epilessie generalizzate (Peters et al., 1998; Sillanpaa & Schmidt, 2006; Camfield & Camfield, 2007; Geerts et al., 2010).

Nella recente meta-analisi di Lamberink et al., (2017) si conferma che l'epilessia con punte centro-temporali (epilessia rolandica) e la sindrome di Panayiotopoulos hanno una prognosi migliore mentre l'epilessia mioclonica giovanile non era significativamente associata ad un maggior rischio di ricorrenza.

I pazienti affetti da epilessia generalizzata idiopatica con crisi tonico-cloniche infine hanno un rischio di ricorrenza elevato, come emerge dalla meta-analisi di Lamberink et al. (2017) e da uno studio su una piccola casistica in cui viene specificamente valutata la prognosi nei pazienti affetti da epilessie generalizzate (Pavlovic et al., 2011).

7. La gravità della epilessia durante la sua fase attiva influenza il rischio di ricorrenza

La gravità della epilessia è qui definita dal numero di crisi che il paziente ha avuto prima che queste siano entrate in remissione (sia prima dell'inizio del trattamento che dopo averlo iniziato), dalla durata della fase attiva (periodo di tempo durante il quale il paziente ha continuato ad avere crisi nonostante la terapia), e dal numero di tentativi terapeutici utilizzati per raggiungere il controllo delle crisi. La durata della epilessia in fase attiva è riportata in 27 studi ed in 11 è risultata essere un fattore predittivo (Beghi et al., 2013). Nella meta-analisi di Lamberink, un numero di crisi superiore a 10 ed il numero dei farmaci anticrisi utilizzati prima di raggiungere la remissione erano significativamente associati ad una maggiore probabilità di ricadere dopo la sospensione (Lamberink et al., 2017). Altre misure di gravità della epilessia sono riportate nei vari lavori clinici in modo eterogeneo e risultano non valutabili.

8. Un paziente in trattamento con due o più farmaci ha un maggior rischio di ricorrenza rispetto ad un paziente in monoterapia

Il numero di farmaci assunti dal paziente al momento in cui si valuta la sospensione della terapia può essere considerato una misura indiretta della gravità della epilessia. Questo indice è stato esaminato in 23 studi (Beghi et al., 2013) ed in alcuni di questi la politerapia era associata ad un maggior rischio di ricorrenza (Beghi et al., 2013). In uno studio recente (Wang et al., 2021), il tasso di ricorrenza tra i pazienti che assumevano una politerapia, era circa doppio rispetto a quello dei pazienti in monoterapia.

9. Importanza della durata del periodo di sospensione della terapia

La durata del periodo di sospensione della terapia è stata analizzata in 10 studi, condotti quasi esclusivamente in bambini, e variava da 1 mese a più di 4 anni. In quattro studi, una maggior durata del periodo di sospensione era associata ad un tasso di ricorrenza più basso. Viceversa, la sospensione brusca della terapia era associata ad un più alto rischio di ricorrenza (Beghi et al., 2013).

In una Revisione Cochrane (Ranganathan & Ramaratnam, 2006) recentemente aggiornata (Ayuga Loro et al., 2022), che si è posta l'obiettivo di valutare l'effetto della velocità di sospensione della terapia sul tasso di ricorrenza, sono stati inclusi 2 studi su pazienti in età pediatrica. In questi studi, dopo periodi di *osservazione* fino a 5 anni, non sono state individuate differenze significative nel numero di pazienti liberi da crisi tra coloro che sospendevano in 1-2 mesi rispetto a chi sospendeva in 5-6 mesi.

Nelle linee guida NICE (versione del 2012) è raccomandato che la sospensione della terapia si debba attuare in un arco temporale di almeno 2-3 mesi. Inoltre è raccomandata una sospensione più lenta della terapia (almeno sei mesi) qualora il paziente assuma benzodiazepine o fenobarbital per il rischio di eventuali ricadute causate dalla sospensione rapida di tali farmaci. (NICE Guidelines, Last updated 2021).

10. Una storia di crisi febbrili probabilmente contribuisce ad incrementare il rischio di ricorrenza

Diciotto studi hanno affrontato questo dato e solo sei hanno rilevato che una storia personale di convulsioni febbrili influenzava significativamente il rischio di ricorrenza dopo sospensione del trattamento (Beghi et al., 2013). In una meta-analisi, la storia di convulsioni febbrili non è risultata essere associata ad una probabilità significativamente maggiore di ricorrenza (Lamberink et al., 2017)

11. Non vi sono prove che il tipo di farmaco/i assunto dal paziente al momento della sospensione sia associato ad un diverso rischio di ricorrenza

Non vi sono prove che il rischio di ricorrenza sia influenzato dal tipo di farmaco assunto dal paziente. Nelle linee guida NICE si raccomanda che se il paziente assume benzodiazepine o fenobarbital, il periodo di sospensione sia più lungo per il rischio di ricadute dovute alla sospensione rapida che con questi farmaci si può verificare

12. Il genere non è associato ad un rischio di ricorrenza significativamente diverso

Dei 27 studi che hanno valutato il ruolo del genere, quattro hanno indicato il sesso femminile essere a più alto rischio di recidiva (Beghi et al., 2013). Nell'unico studio con aggiustamento per altre covariate, il tasso generale di recidiva è stato del 48% nelle donne e del 28% nei maschi (Dooley et al., 1996). Nella meta-analisi di Lamberink et al. (2017) il sesso femminile non era associato ad un tasso di recidiva significativamente maggiore rispetto al sesso maschile.

13. Una storia familiare di epilessia contribuisce in misura marginale ad incrementare il rischio di ricorrenza

La storia familiare di epilessia è stata studiata in 33 studi (prevalentemente casistiche pediatriche) ed è risultata associata ad un aumento del rischio di ricorrenza in 5 studi (Beghi et al., 2013). Questo dato anamnestico, anche dopo aggiustamento per altri fattori confondenti, si associava ad un rischio di ricorrenza tre volte più elevato nella meta-analisi di Shinnar et al. (1994). Tuttavia, nella meta-analisi di Lamberink et al. (2017) la storia familiare di epilessia era associata ad una probabilità non significativamente maggiore di ricorrenza.

14. Fattori di rischio indagati in vari studi clinici che sono risultati non essere associati ad una significativa variazione del tasso di ricorrenza

Numerosi altri fattori sono stati analizzati in vari studi epidemiologici e nella meta-analisi di Lamberink et al. (2017). La storia di crisi neonatali, la ricorrenza delle crisi dopo precedenti tentativi di sospensione, la presenza di differenti tipi di crisi, e la storia di encefalopatia epilettica non sono risultati influenzare in misura apprezzabile il rischio di ricorrenza.

15. La decisione di sospendere il trattamento deve essere supportata da una analisi di tutti i fattori di rischio combinati nel singolo paziente

In ciascun paziente il rischio di ricorrenza è contemporaneamente influenzato da numerosi fattori, ciascuno dei quali ha tuttavia un peso differente. Per tale motivo diversi studi, attraverso l'utilizzo di modelli di analisi multivariata e nomogrammi, hanno cercato di stimare l'effetto complessivo di tutti i fattori di rischio presenti in un paziente.

Uno di questi studi ha utilizzato i dati del primo studio randomizzato effettuato sulla sospensione dei farmaci antiepilettici (MRC, 1993). Un secondo modello è stato costruito su dati pediatrici (Geerts et al., 2005).

Il più recente sistema di predizione è stato proposto da Lamberink et al., (2017) sulla base dei dati di una analisi univariata e multivariata condotta su oltre 1700 pazienti selezionati da vari studi clinici ed inclusi quindi in una meta-analisi di dati individuali. Dopo l'individuazione dei fattori di rischio indipendenti che influenzano la probabilità di recidiva, è stato costruito un nomogramma che considera il peso di questi fattori di rischio ed individua la probabilità di ricorrenza in ciascun soggetto sia dopo 2 che dopo 5 anni dalla sospensione. Il nomogramma è disponibile sul web (<https://tinyurl.com/uxyu26p>) e, sulla base di dodici fattori di rischio (durata della epilessia prima della remissione, durata del periodo di controllo completo delle crisi, numero dei farmaci usati, età all'esordio della epilessia, sesso, storia familiare di epilessia, storia di convulsioni febbrili, numero complessivo delle crisi prima della remissione, sindrome epilettica benigna dell'età pediatrica, ritardo dello sviluppo, crisi focali, EEG) permette di definire la probabilità di ricaduta dopo 2 e 5 anni, e anche la probabilità di riottenere il controllo completo delle crisi (circa un anno di libertà) dopo 10 anni qualora il paziente abbia avuto una recidiva nel corso o dopo la sospensione della terapia.

Con l'obiettivo di ottenere una validazione esterna del modello proposto da Lamberink, tre lavori clinici sono stati effettuati su pazienti affetti da epilessia e liberi da crisi in cui era stato deciso di procedere ad una graduale sospensione della terapia. Due di questi studi sono stati condotti su popolazioni di pazienti cinesi (Lin et al., 2019; Chu et al., 2021), il terzo su una casistica italiana (Contento et al., 2021). Nel primo studio (Lin et al., 2019), la predizione risultava buona nel calcolare la probabilità di ricorrenza a 2 anni ma non a 5 anni. Nel secondo studio (Chu et al., 2021), il modello sovrastimava la probabilità di ricorrenza a 2 anni ma era abbastanza preciso nel calcolare la probabilità di ricorrenza dopo 5 anni. Nello studio italiano (Contento et al., 2021) l'accuratezza è risultata bassa sia a 2 che a 5 anni. Le differenze osservate sono state attribuite a differenti caratteristiche delle popolazioni incluse nei vari studi.

Il controllo delle crisi successivo ad una eventuale ricorrenza

Nei pazienti che hanno avuto una ricorrenza delle crisi conseguente alla sospensione, il ripristino della terapia determina il controllo delle crisi nella maggior parte ma non in tutti i casi.

In una revisione critica della letteratura in cui è stata valutata la prognosi a lungo termine nei pazienti che sospendono la terapia è riportato che nei pazienti che ricadono dopo la sospensione della terapia, il ripristino di questa determina un immediato nuovo completo controllo delle crisi in circa il 50% dei casi. Tuttavia, in molti casi la libertà delle crisi viene raggiunta solo dopo alcuni anni ed in circa il 20% dei casi è stato osservato solo un controllo incompleto (Schmidt and Sillanpää, 2017).

Nella meta-analisi di Lamberink et al. (2017), il 72% dei pazienti che avevano avuto una ricorrenza erano rimasti liberi dalle crisi nel corso dell'ultimo anno di osservazione dopo 1-5 anni dal ripristino della terapia. Tuttavia in studi con periodi più lunghi di osservazione, la percentuale dei pazienti liberi da crisi tendeva ad aumentare fino ad una percentuale dell'88% per quelli con *follow-up* superiore a 15 anni.

Dopo la sospensione del trattamento, il rischio di ricorrenza diminuisce con l'aumentare del tempo

Gli studi che hanno valutato il rischio di recidiva dopo la sospensione dei farmaci hanno periodi di *follow-up* variabili da pochi mesi ad oltre 20 anni. Le percentuali di ricaduta sono risultate più alte nei primi 6 mesi dopo la sospensione del trattamento. Come indicato da Specchio e Beghi (2004), la probabilità cumulativa tempo-dipendente di rimanere liberi da crisi a 1, 2 e 3 o più anni era pari al 39-95%, 35-91%, e 34-89%, rispettivamente. Questi ampi intervalli possono essere spiegati dalle eterogeneità delle casistiche e dei disegni degli studi. Nella meta-analisi di Berg e Shinnar (1994), la probabilità cumulativa di recidiva a 1 anno dalla sospensione della terapia era del 25% (95% CI 21-30%) ed a 2 anni del 29% (95% CI 24-34%).

Nella meta-analisi di Lamberink et al. (2017) il rischio di una eventuale ricorrenza si riduceva esponenzialmente per diventare trascurabile dopo 4-6 anni.

Discussione

La stesura di queste raccomandazioni si è resa necessaria perché negli anni successivi alla stesura delle precedenti (Beghi et al., 2013) sono stati pubblicati altri studi e meta-analisi che hanno ampliato il panorama delle evidenze. Sono inoltre state pubblicate le nuove linee guida dell'AAN (Gloss et al., 2021). La caratteristica delle linee guida dell'AAN è quella di aver adottato una rigidissima selezione degli studi clinici e di aver escluso tutte le meta-analisi. Il motivo di questa esclusione è stato quello di voler eliminare tutte le fonti di eterogeneità e di considerare che ciò che accade nell'adulto non è confrontabile a ciò che accade nei bambini poiché la prognosi delle epilessie pediatriche è specifica per questa fascia di età. Questo tipo di approccio ha determinato la perdita di tutte quelle informazioni che derivano dalla maggior parte degli studi clinici e soprattutto dalle meta-analisi e conseguentemente l'impossibilità di analizzare il peso dei fattori di rischio ai fini della valutazione del tasso di ricorrenza.

Nella stesura di queste raccomandazioni, pur comprendendo la logica che sottende alla procedura adottata dall'AAN, e consapevoli del basso livello di precisione e della presenza di fattori confondenti che deriva dalla inclusione di studi o meta-analisi dove si valutavano contemporaneamente sia casistiche pediatriche che dell'adulto, abbiamo ritenuto prevalente l'interesse di identificare i possibili fattori di rischio che influenzano il tasso di ricorrenza. Tuttavia, la forza della maggior parte delle raccomandazioni sui fattori di rischio è stata ridotta in relazione al livello di qualità delle evidenze.

In particolare riteniamo che tutti i sistemi che, sulla base di una analisi ponderata dei fattori di rischio, propongono una predizione del rischio di ricorrenza nel singolo paziente (Lamberink et al., 2021), possono essere inaccurati quando applicati in contesti clinici diversi rispetto a quelli da cui sono stati derivati, come suggerito dagli studi di validazione esterna (Lin et al., 2019; Chu et al., 2021; Contento et al., 2021).

L'opinione del gruppo di esperti della Lega Italiana Contro le Epilessie (LICE) è che tutte le evidenze disponibili dai vari studi circa i fattori in grado di influenzare il rischio di ricorrenza debbano essere valutate criticamente, considerando la qualità metodologica degli studi ed il livello di incertezza dei risultati. La decisione clinica deve considerare con il paziente tutti i rischi ed i vantaggi della scelta e la propensione del paziente assume un valore determinante.

Livelli di evidenza

Si fa presente che il grading dei vari studi clinici che noi abbiamo adottato è differente da quello adottato dalle linee guida dell'AAN (Gloss et al., 2021)

Livello 1: Evidenza ottenuta da studi prospettici di coorte con un adeguato disegno; sono incluse anche evidenze ottenute da meta-analisi di studi clinici randomizzati e da almeno uno studio clinico randomizzato.

Livello 2: Evidenze ottenute da studi di coorte con disegno subottimale o da studi caso-controllo; sono incluse anche le evidenze ottenute da almeno uno studio controllato non-randomizzato e le evidenze ottenute da almeno un altro studio ben disegnato, quasi-sperimentale.

Livello 3: Evidenza ottenuta da altri studi osservazionali non sperimentali.

Livello 4: Evidenza ottenuta da pareri di esperti (incluse le commissioni di esperti ed autorevoli singoli esperti). Essa indica l'assenza di studi di buona qualità.

Forza delle raccomandazioni

Grado A: L'intervento (diagnostico o terapeutico) è raccomandato perché è chiaramente efficace, o sconsigliato perché inefficace o dannoso. La raccomandazione si basa sul livello di evidenza 1.

Grado B: L'intervento è probabilmente efficace, inefficace o dannoso. L'intervento può essere raccomandato per specifici sottogruppi di pazienti. La raccomandazione si basa sui livelli di evidenza 2 e 3.

Grado C: L'intervento è forse efficace, inefficace o dannoso. L'intervento merita un'ulteriore valutazione prima di essere raccomandato o scoraggiato. La raccomandazione è basata su un livello di evidenza 4.

Raccomandazioni della Lega Italiana contro l'Epilessia

A) Nei pazienti affetti da epilessia e liberi da crisi, è possibile considerare la sospensione della terapia.

Questa decisione deve essere condivisa con il paziente/caregiver dopo attenta valutazione dei possibili rischi e vantaggi. La decisione deve considerare i fattori di rischio qui sotto elencati [Forza della raccomandazione: B].

B) Raccomandazioni che concernono i vari fattori di rischio

1) Il periodo di libertà dalle crisi influisce in misura rilevante sul rischio di ricaduta

I farmaci anticrisi potrebbero essere sospesi dopo un periodo minimo di due anni di libertà da crisi; un periodo più breve di libertà da crisi dovrebbe essere sconsigliato a causa di un più alto rischio di recidiva. In alcuni casi può essere saggio procrastinare la sospensione della terapia dopo un periodo maggiore [Forza della raccomandazione: B].

2) La presenza di anomalie epilettiformi sull'elettroencefalogramma (EEG) al momento della sospensione aumenta il rischio di ricorrenza

Un EEG dovrebbe essere sempre eseguito in un paziente in cui si valuta l'eventualità di sospendere il trattamento. La presenza di anomalie epilettiformi sull'EEG è un fattore di rischio prognostico negativo che dovrebbe essere considerato. [Forza di raccomandazione: A nel bambino, C nell'adulto].

3) La presenza di una eziologia strutturale della epilessia, di disabilità cognitiva e/o di una storia di sofferenza perinatale influenzano il rischio di ricorrenza

È opportuno considerare la eventuale presenza di anomalie strutturali, ritardo mentale o alterazioni dell'esame neurologico perché queste sembrano aumentare il rischio di ricorrenza [Forza di raccomandazione: C].

4) L'età di esordio della epilessia costituisce un elemento importante per la valutazione del rischio

L'età di esordio delle crisi epilettiche costituisce un fattore importante da considerare. In generale, se le crisi sono esordite nella infanzia, la prognosi è migliore [Forza della raccomandazione: C].

5) Bisogna considerare il tipo di crisi di cui il paziente è affetto

Le crisi focali sono state costantemente associate ad un maggior tasso di ricorrenza. Per quanto riguarda le crisi generalizzate non vi sono dati sufficienti che ci consentono di stabilire se il rischio di ricorrenza è aumentato per un particolare sottotipo di crisi (assenze, crisi mio cloniche, etc) [Forza della raccomandazione: C].

6) La sindrome epilettica determina in misura rilevante il rischio di ricorrenza

Nelle sindromi autolimitantesi dell'infanzia (epilessie neonatali-infantili autolimitantesi, epilessia con punte centro-temporali, sindrome di Panayiotopoulos e le epilessie con assenze dell'infanzia) è generalmente possibile sospendere il

trattamento se altri predittori (ad esempio EEG) sono favorevoli. Nei casi rimanenti, il tipo di sindrome di cui il paziente è affetto va sempre considerato insieme agli altri predittori [Forza della raccomandazione: C].

7) A prescindere dalla sindrome, la gravità della epilessia durante la sua fase attiva, influenza il rischio di ricorrenza

La durata prolungata della malattia attiva prima e durante il trattamento, l'elevata frequenza di crisi ed il numero di tentativi terapeutici utilizzati per raggiungere il controllo delle crisi costituiscono indicatori di gravità della epilessia e devono essere considerati ai fini della decisione di sospendere il trattamento [Forza della raccomandazione: C].

8) Un paziente in trattamento con due o più farmaci ha una maggior rischio di ricorrenza rispetto ad un paziente in monoterapia

Una politerapia deve essere considerata come espressione di maggior rischio di ricorrenza. Qualora si opti per la sospensione della terapia, questa dovrebbe essere effettuata sospendendo un farmaco per volta e di conseguenza la durata della sospensione del trattamento dovrebbe essere maggiore [Forza della raccomandazione: C].

9) Importanza della rapidità di sospensione della terapia

Sebbene non vi siano prove certe che la velocità di sospensione della terapia possa influire sulla probabilità di recidiva, questa evenienza non può essere esclusa. Si consiglia una sospensione lenta della terapia (da 2 a 6 mesi). Il tempo di sospensione della terapia dovrebbe dipendere anche dal numero dei farmaci assunti e dalla dose somministrata di ciascun farmaco, e la rapidità dell'interruzione dovrà essere adattata alle esigenze e alle preferenze del paziente [Forza della raccomandazione: C].

10) Una storia di crisi febbrili probabilmente contribuisce in misura marginale ad incrementare il rischio di ricorrenza.

La storia personale di convulsioni febbrili ha un peso negativo modesto nella stima del rischio di ricorrenza. È possibile che differenti tipi di convulsioni febbrili siano associate ad un maggiore tasso di ricorrenza [Forza della raccomandazione: C].

11) Non vi sono prove che il tipo di farmaco/i assunto/i dal paziente al momento della sospensione sia associato ad un diverso rischio di ricorrenza

La decisione di interrompere o sospendere il trattamento in un paziente libero da crisi non è influenzata dal tipo di farmaco da sospendere [Forza della raccomandazione: C].

12) Il genere non ha effetto sul rischio di ricorrenza

Il genere femminile non sembra essere associato ad un rilevante incremento di rischio di ricorrenza [Forza della raccomandazione: C].

13) Una storia familiare di epilessia potrebbe contribuire in misura marginale ad incrementare il rischio di ricorrenza

Una storia familiare di epilessia sembra essere associata in un modo non costante ad un incremento del rischio di ricorrenza [Forza della raccomandazione: C].

14) Predittori indagati in vari studi clinici che sono risultati non essere associati ad una significativa variazione del tasso di ricorrenza

La storia di crisi neonatali, la ricorrenza delle crisi dopo precedenti tentativi di sospensione, la presenza di differenti tipi di crisi non dovrebbero essere considerati ai fini della stima del rischio di ricorrenza [Forza della raccomandazione: C].

15) La decisione di sospendere il trattamento deve essere supportata da una analisi di tutti i fattori di rischio combinati nel singolo paziente

È sempre raccomandata una analisi accurata di tutti i fattori di rischio di ricorrenza. I modelli statistici/nomogrammi attualmente disponibili forniscono una stima complessiva del rischio di ricorrenza sulla base di variabili cliniche. L'utilizzo di questi modelli può essere utile ma, non essendo i risultati sempre accurati, non può sostituire il giudizio clinico e la condivisione della scelta con il paziente [Forza della raccomandazione: C].

C) Comunicazione dei rischi successivi ad una eventuale ricorrenza

1) In quei pazienti che hanno avuto una ricorrenza delle crisi conseguente alla sospensione, il ripristino della terapia determina il controllo delle crisi nella maggior parte ma non in tutti i casi

Dovrebbe essere sempre comunicato al paziente che in una bassa percentuale di casi, dopo una eventuale ricorrenza delle crisi, il controllo di queste può essere riacquistato solo dopo alcuni anni e che in una piccola percentuale di casi (tra il 10 ed il 20%), questo non è più raggiunto per un lungo lasso temporale [Forza della raccomandazione: C].

2) Monitoraggio clinico dei pazienti dopo la sospensione del trattamento

Vi dovrebbe essere un percorso che preveda, anche attraverso il curante, qualora si verifichi una crisi, di riprendere immediatamente la precedente terapia farmacologica alla stessa dose assunta in precedenza (a meno di altri fattori imprevisti), e di accedere rapidamente allo specialista di riferimento. [Forza della Raccomandazione: B].

D) La sospensione della terapia farmacologica nei pazienti che sono liberi da crisi dopo essere stati sottoposti a terapia chirurgica della epilessia

Bisogna comunicare al paziente che è stato sottoposto a terapia chirurgica della epilessia e che in conseguenza dell'intervento è libero da crisi, che non è noto se la probabilità di una eventuale ricorrenza è influenzata dalla sospensione della terapia [Forza della Raccomandazione: C].

Bibliografia

- Anonymous. Prognostic index for recurrence of seizures after remission of epilepsy. Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group. *BMJ* 1993; 306:1374–1378.
- Ayuga Loro F, Gisbert Tijeras E, Brigo F. Rapid versus slow withdrawal of antiepileptic drugs. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022 Jan 10;1(1):CD005003.
- Beghi E, Giussani G, Grosso S, Iudice A, La Neve A, Pisani F, Specchio LM, Verrotti A, Capovilla G, Michelucci R, Zaccara G. Withdrawal of antiepileptic drugs: guidelines of the Italian League Against Epilepsy. *Epilepsia.* 2013; 54 Suppl 7:2-12.
- Berg AT, Shinnar S. Relapse following discontinuation of antiepileptic drugs: a meta-analysis. *Neurology* 1994; 44:601–608.
- Braathen G, Andersson T, Gylje H, Melander H, Naglo AS, Norén L, Persson A, Rane A, Sjörs K, Theorell K, Wigertz A. Comparison between one and three years of treatment in uncomplicated childhood epilepsy: a prospective study. I. Outcome in different seizure types. *Epilepsia.* 1996; 37(9):822-32.
- Camfield P, Camfield C. Long-term prognosis for symptomatic (secondarily) generalized epilepsies: a population-based study. *Epilepsia* 2007; 48:1128–1132.
- Chadwick D, Taylor J, Johnson T. Outcomes after seizure recurrence in people with well-controlled epilepsy and the factors that influence it. *Epilepsia* 1996; 37:1043–1050.
- 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; 122:441–448.
- Chen Z, Brodie MJ, Liew D, Kwan P. Treatment Outcomes in Patients With Newly Diagnosed Epilepsy Treated With Established and New Antiepileptic Drugs: A 30-Year Longitudinal Cohort Study. *JAMA Neurol.* 2018;75(3): 279-286.
- Chu S-S, Tan G, Wang X-P, Liu L. Validation of the predictive model for seizure recurrence after withdrawal of antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav.* 2021;114:106987.
- Contento M, Bertaccini B, Biggi M, Magliani M, Failli Y, Rosati E, Massacesi L, Paganini M. Prediction of seizure recurrence risk following discontinuation of antiepileptic drugs. *Epilepsia.* 2021; 62(9): 2159-2170.
- Dooley J, Gordon K, Camfield P, Camfield C, Smith E. Discontinuation of anticonvulsant therapy in children free of seizures for 1 year: a prospective study. *Neurology* 1996; 46:969–974.
- Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55:475–482.
- Galimberti CA, Manni R, Parietti L, Marchioni E, Tartara A. Drug withdrawal in patients with epilepsy: prognostic value of the EEG. *Seizure*, 1993; 2:213–220.
- Gebremariam A, Mengesha W, Enqusilassie F. Discontinuing anti-epileptic medication(s) in epileptic children: 18 versus 24 months. *Ann Trop Paediatr* 1999; 19:93–99.
- Geithner J, Schneider F, Wang Z, Berneiser J, Herzer R, Kessler C, et al. Predictors for long-term seizure outcome in juvenile myoclonic epilepsy: 25–63 years of follow up. *Epilepsia.* 2012; 53:1379–86.
- Geerts AT, Niermeijer JM, Peters AC, Arts WF, Brouwer OF, Stroink H, Peeters EA, van Donselaar CA. Four-year outcome after early withdrawal of antiepileptic drugs in childhood epilepsy. *Neurology.* 2005; 64(12):2136-8.
- Gloss D, Pargeon K, Pack A, Varma J, French JA, Tolchin B, Dlugos DJ, Mikati MA, Harden C; AAN Guideline Subcommittee. Antiseizure Medication Withdrawal in Seizure-Free Patients: Practice Advisory Update Summary: Report of the AAN Guideline Subcommittee. *Neurology.* 2021; 97(23):1072-1081.
- Holowach Thurston J, Thurston DL, Hixon BB, Kelle AJ. Prognosis in childhood epilepsy. Additional follow-up of 148 children 15 to 23 years after withdrawal of anticonvulsant therapy. *N Engl J Med* 1982; 306:831–836.

- Kerling F, Pauli E, Lorber B, Blumcke I, Buchfelder M, Stefan H. Drug withdrawal after successful epilepsy surgery: how safe is it? *Epilepsy Behav* 2009;15:476–480.
- Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000; 342:314–319.
- Lamberink HJ, Otte WM, Geerts AT, Pavlovic M, Ramos-Lizana J, Marson AG, Overweg J, Sauma L, Specchio LM, Tennison M, Cardoso TMO, Shinnar S, Schmidt D, Geleijns K, Braun KPJ. 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. *Lancet Neurol*. 2017; 16(7):523-531.
- Lin J, Ding S, Li X, Hua Y, Wang X, He R, et al. External validation and comparison of two prediction models for seizure recurrence after the withdrawal of antiepileptic drugs in adult patients. *Epilepsia*. 2020; 61:115–24.
- Lossius MI, Hessen E, Mowinckel P, Stavern K, Erikssen J, Gulbrandsen P, et al. Consequences of antiepileptic drug withdrawal: a randomized, double-blind study (Akershus Study). *Epilepsia* 2008; 49:455–463.
- Mastroianni C, Tondi M, Carboni F, Manca S, Zoroddu F. Prognosis after therapy discontinuation in children with epilepsy. *Eur Neurol* 1992; 32:141–145.
- Matricardi M, Brinciotti M, Benedetti P. Outcome after discontinuation of antiepileptic drug therapy in children with epilepsy. *Epilepsia* 1989; 30:582–589.
- Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group. Randomised study of antiepileptic drug withdrawal in patients in remission. *Lancet* 1991; 337:1175–1180.
- National Institute for health and care excellence (NICE) Epilepsies: diagnosis and management. Clinical guidelines. Last updated: 12 May 2021: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg137> (Accessed on February 2022)
- Olmez A, Arslan U, Turanlı G, Aysun S. (2009) Risk of recurrence after drug withdrawal in childhood epilepsy. *Seizure* 18:251–256.
- Ohta H, Ohtsuka Y, Tsuda T, Oka E. (2004) Prognosis after withdrawal of antiepileptic drugs in childhood-onset cryptogenic localization related epilepsies. *Brain Dev* 26:19–25.
- Pavlović M, Jović N, Pekmezović T. Antiepileptic drugs withdrawal in patients with idiopathic generalized epilepsy. *Seizure*. 2011;20:520–5.
- Peters ACB, Brouwer OF, Geerts AT, Arts WFM, Stroink H, van Donselaar CA. (1998) Randomized prospective study of early discontinuation of antiepileptic drugs in children with epilepsy. *Neurology* 50:724–730.
- Ramos-Lizana J, Aguirre-Rodriguez J, Aguilera-Lopez P, Cassinello-Garcia E. (2010) Recurrence risk after withdrawal of antiepileptic drugs in children with epilepsy: a prospective study. *Eur J Paediatr Neurol* 14:116–124.
- Ranganathan LN, Ramaratnam S. (2006) Rapid versus slow withdrawal of antiepileptic drugs. *Cochrane Database Syst Rev* CD005003.
- Serra JG, Montenegro MA, Guerreiro MM. Antiepileptic drug withdrawal in childhood: does the duration of tapering off matter for seizure recurrence? *J Child Neurol*. 2005 Jul;20(7):624-6.
- Shinnar S, Berg AT, Moshe SL, Kang H, O’Dell C, Alemany M, Goldensohn ES, Hauser WA. (1994) Discontinuing antiepileptic drugs in children with epilepsy: a prospective study. *Ann Neurol* 35:534–545.
- Shinnar S, Vining EPG, Mellits ED, D’Souza BJ, Holden K, Baumgardner RA, Freeman JM. (1985) Discontinuing antiepileptic medication in children with epilepsy after two years without seizures. *N Engl J Med* 313:976–980.
- Schmidt D, Sillanpää M. Stopping epilepsy treatment in seizure remission: Good or bad or both? *Seizure*. 2017 Jan;44:157-161.

- 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. doi: 10.1002/14651858.CD001902. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2:CD001902.
- Specchio LM, Beghi E. Should antiepileptic drugs be withdrawn in seizure-free patients? *CNS Drugs.* 2004;18:201-12.
- Specchio LM, Tramacere L, La Neve A, Beghi E. Discontinuing antiepileptic drugs in patients who are seizure free on monotherapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:22–25.
- Strozzi I, Nolan SJ, Sperling MR, Wingerchuk DM, Sirven J. Early versus late antiepileptic drug withdrawal for people with epilepsy in remission. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Feb 11;2015(2):CD001902.
- Su L, Di Q, Yu N, Zhang Y. Predictors for relapse after antiepileptic drug withdrawal in seizure-free patients with epilepsy. *J Clin Neurosci.* 2013;20:790–4.
- Tang L, Xiao Z. Can electroencephalograms provide guidance for the withdrawal of antiepileptic drugs: a meta-analysis. *Clin Neurophysiol.* 2017;128:297–302.
- 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 (20):1407–1410.
- Tinuper P, Avoni P, Riva R, Provini F, Lugaresi E, Baruzzi A. (1996) The prognostic value of the electroencephalogram in antiepileptic drug withdrawal in partial epilepsies. *Neurology* 47:76–78.
- Wang Y, Xia L, Li R, Li Y, Li J, Zhou Q, Pan S. Comparison of Long-Term Outcomes of Monotherapy and Polytherapy in Seizure-Free Patients With Epilepsy Following Antiseizure Medication Withdrawal. *Front Neurol.* 2021 May 24; 12:669703.
- Yang W, Zhang X, Long J, Wu Q, Han Y. Prediction of the recurrence risk in patients with epilepsy after the withdrawal of antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav.* 2020 Sep;110:107156.
- Yao J, Wang H, Xiao Z. Correlation between EEG during AEDS withdrawal and epilepsy recurrence: a meta-analysis. *Neurol Sci.* 2019;40:1637–44.