

IMPACT OF PHARMACOTHERAPY ON LIFE QUALITY OF PATIENTS WITH EPILEPSY

IMPACTUL TERAPIEI FARMACOLOGICE ASUPRA CALITĂȚII VIETII PACIENȚILOR CU EPILEPSIE

Ionuț-Horia Cioriceanu, Dan Constantin, Liliana Rogoza

Universitatea Transilvania din Brașov

Autor de corespondență: Ionuț-Horia Cioriceanu, email dr.cioriceanu@gmail.com

Abstract:

Objective: People living with epilepsy can be targets of discrimination and experience lower quality of life. Despite development in the last twenty years of the antiepileptic drugs, patients with epilepsy manifest resistance to pharmacotherapy. The aim of this paper is to correlate the concept of drug-resistant epilepsy with the ways of diagnosis, treatment and impact on quality of life based on available data from literature.

Conclusion: The quality of life of patients with epilepsy should be of concern to physicians and the decision to prescribe or adjust treatment should be related to achieving seizure-free with as few side effects as possible. Studies on patients with epilepsy in Romania on quality of life and comparison of data with existing international ones are needed.

Rezumat:

Obiectiv: Pacienții cu epilepsie pot fi ținte ale discriminării și se confruntă cu o calitate a vieții mai scăzută și în ciuda dezvoltării în ultimii douăzeci de ani a medicamentelor antiepileptice o parte dintre aceștia manifestă rezistență la tratament. Obiectivul acestei lucrări este de a corela conceptul de epilepsie farmacorezistentă, cu modalitățile de diagnostic, tratament și impactul asupra calității vieții pe baza datelor disponibile din literatură.

Concluzie: Calitatea vieții pacienților cu epilepsie trebuie să îi preocupe pe medicii curanți, iar decizia de prescriere și ajustare a tratamentului trebuie raportată la dobândirea absenței crizelor cu cât mai puține efecte adverse. Sunt necesare studii asupra pacienților cu epilepsie din România cu privire la calitatea vieții și compararea datelor cu cele existente internațional.

Key-words: *epilepsy quality of life, antiepileptic drugs development, drug-resistant epilepsy, video-electroencephalography*

Cuvinte cheie: *calitatea vieții in epilepsie, dezvoltarea medicamentelor antiepileptice, epilepsie farmacorezistență, videoelectroencefalografie*

Introducere

Epilepsia este o boală neurologică ce se caracterizează printr-o predispoziție de durată a creierului de a genera crize epileptice, precum și de consecințele neurobiologice, cognitive, psihologice și sociale ale acestei condiții. Necesită prezența cel puțin a unei crize epileptice (*International League Against Epilepsy, 2005*). Este una din cele mai comune boli neurologice, afectează mai mult de 50 de milioane de persoane la nivel mondial și aproximativ 6 milioane la nivel european, conform statisticilor Organizației Mondiale a Sănătății.

Persoanele care trăiesc cu epilepsie pot fi ținte ale discriminării și se confruntă cu o calitate

mai scăzută a vieții, datorită debutului brusc al crizelor, efectelor secundare ale medicamentelor antiepileptice, îngrijorarea cu privire la opiniile sociale și pot fi descurajate să caute tratament pentru simptome și să se identifice cu boala.

Cu toate că în ultimii douăzeci de ani s-au dezvoltat noi medicamente antiepileptice, 30% din pacienții cu epilepsie manifestă rezistență la tratament. Aceasta are un impact major asupra pacienților, familiilor lor și costurilor îngrijirii medicale (*Alexopoulos, 2013*).

Istoria dezvoltării medicamentelor antiepileptice

Există o istorie semnificativă a dezvoltării

antiepilepticelor. Considerată din antichitate o „boală sacră”, până în secolul al 19-lea tratamentul epilepsiei s-a bazat pe credințe spirituale. În ciuda recunoașterii foarte timpurii de către Hipocrate că epilepsia este o tulburare a creierului, aceasta a fost respinsă de secole, iar tratamentul a constat în principal din extracte de plante empirice și ierburii sau amestecuri chimice (Temkin, 1994).

În 1857 bromurile au fost introduse ca tratament al epilepsiei (Shorvon, 2009) și până la sfârșitul secolului al 19-lea au fost terapia standard (Shorvon, 2014). Fenobarbitalul sintetizat în 1904 a fost folosit inițial ca sedativ,

din 1913 a început să fie utilizat în crizele epileptice, ajungând în 1940 ca terapie principală. Merrit și Putman au dezvoltat fenitoina și au raportat primul studiu clinic privind utilizarea acesteia în crizele epileptice în 1938. Prima benzodiazepină disponibilă clinic, clordiazepoxid a fost lansată în 1960, urmată de diazepam în 1963 (French et al, 2013). De-a lungul anilor dezvoltarea antiepilepticelor a continuat cu scopul îmbunătățirii eficacității și cu puține efecte adverse (fig. 1). În ciuda dezvoltării permanente de noi molecule, mulți pacienți continuă să aibă epilepsie farmacorezistentă.

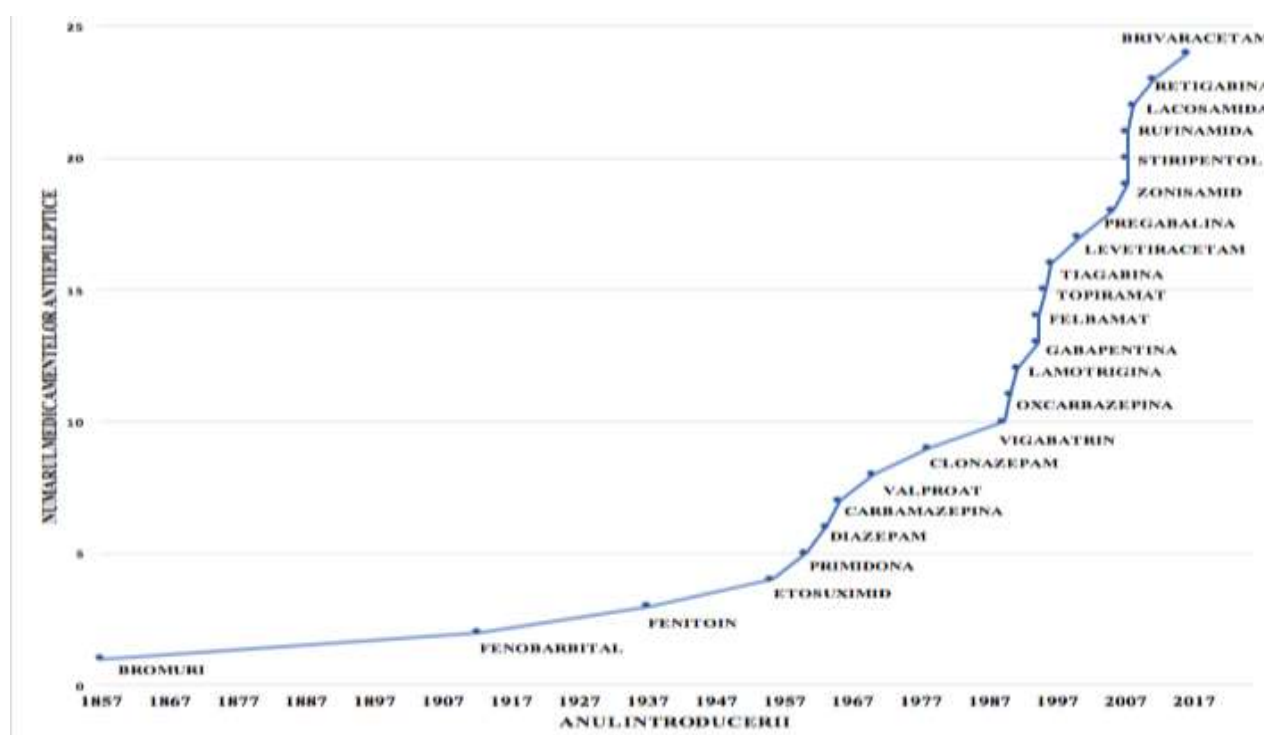


Fig. 1 - Dezvoltarea medicamentelor antiepileptice (adaptat după Rho și White, 2018)

Conceptul de epilepsie rezistentă la tratament și patogeneză

În 2010 un consens formulat de Comisia de Strategii Terapeutice a Ligii Internaționale de Luptă Împotriva Epilepsiei (ILAE) a definit epilepsia rezistentă la tratament ca imposibilitatea stopării crizelor epileptice în pofida tratamentului medicamentos instituit după două tentative terapeutice cu medicamente antiepileptice, corect selectate (utilizate în monoterapii sau în combinație) și dozate adecvat (Kwan et al, 2010).

Patogeneza epilepsiei este complexă, cauzată de dezechilibrul excitator și inhibitor al

sistemului nervos central. Medicamentele antiepileptice trec bariera hemato-encefalică, supra-expresia transportorilor cu rol în efluxul din celulele endoteliale poate duce la creșterea efluxului de antiepileptic intracelular, rezultând astfel o scădere a concentrației intracelulare și cu o distribuție modificată a medicamentului. Antiepilepticele nu pot atinge concentrația eficientă în zona epileptogenă, ceea ce duce la farmaco-rezistență (Margineanu and Klitgaard, 2009). Această ipoteză a transportului a fost evidențiată de Romermann și colaboratorii care au descoperit că lamotrigina este un substrat al proteinei cancerului de sân rezistent, un

transportor multidrog (Römermann et al, 2015). Alte substraturi frecvent studiate sunt carbamazepina, gabapentina, topiramatul pentru glicoproteina P și fenitoina pentru proteina multidrog rezistentă 2 (Remy and Beck, 2006).

O altă ipoteză propune că modificările moleculare ale țintelor medicamentelor anti-epileptice, indiferent dacă sunt intrinseci prin polimorfisme sau dobândite prin evoluția bolii, crize, medicamente, pot duce la sensibilitate redusă la antiepileptice și astfel la refractaritate. Este bine cunoscut că ținta terapiilor de prima linie, canalele de sodiu voltaj-dependente sunt mai exprimate în celulele excitatoare (Koubeissi, 2013). O astfel de pierdere a eficacității carbamazepinei la nivelul acestor canale s-a demonstrat în țesutul hipocampal rezecat la pacienții cu epilepsie de lob temporal rezistentă la carbamazepină (Tang et al, 2017).

Alegerea terapiei trebuie făcută în funcție de crize și de tipul de epilepsie. De exemplu carbamazepina, oxcarbazepina, gabapentina, pregabalina nu vor fi utilizate în epilepsia primar generalizată datorită eficacității scăzute, un mai bun control al crizelor se poate obține utilizând un antiepileptic cu spectru larg cum ar fi levetiracetam sau valproat de sodiu. De asemenea, lamotrigina tot un antiepileptic cu spectru larg poate controla crizele din epilepsia primar generalizată, dar poate agrava mioclonusul. Medicamentele antiepileptice pot eșua dacă nu sunt utilizate în doze adecvate sau bine tolerate din cauza efectelor secundare (Kwan et al, 2011).

Epilepsia farmaco-rezistentă nu poate fi considerată în cazul eșecului unui antiepileptic datorită lipsei de toleranță sau a efectelor adverse. Acest eșec poate fi corelat de mulți factori cum ar fi interacțiunile medicamentoase sau ratele de titrare. Un alt aspect care trebuie luat în considerare este lipsa complianței, întâlnită în cazul abuzului de alcool, droguri sau din cauză că pacientul nu acceptă diagnosticul.

Evaluarea pacienților cu epilepsie

Diagnosticul de epilepsie se bazează pe anamneză, examinare fizică și include pacienții cu două sau mai multe crize neprovocate la distanță mai mare de 24 de ore sau pacienții cu risc înalt cu o singură criză și riscul de cel puțin 60% de a se confrunța cu crize recurente în

următorii 10 ani, comparativ cu populația generală (Fisher et al, 2014).

Electroencefalografia (EEG) este esențială în diagnosticul și clasificarea epilepsiei, sindroamelor epileptice sau a tipurilor de crize. Este un test sigur, non-invaziv, cu costuri reduse și implică extragerea semnalelor complexe și aplicarea lor la situații relevante clinic prin analiza vizuală a înregistrării (Beniczky et al, 2013). EEG standard implică înregistrarea activității electrice a miliarde de neuroni și deoarece poate înregistra doar o treime din scoarța cerebrală, există o limitare spațială în înregistrarea activității din fisura interemisferică, a cortexului insular, fronto-parietal opercular, a lobului temporal infero-medial sau a regiunilor bazale ale creierului cum ar fi cortexul parieto-occipital sau orbito-frontal. EEG standard se obține utilizând electrozi de scalp în perioada asimptomatică - interictală. Descărcările epileptice interictale sunt unde sau o serie de unde specifice conform Federației Internaționale de Neurofiziologie Clinică (Chatrian et al, 1983). Descărcările epileptice interictale au aspect diferit în funcție de tipul de epilepsie, de patologia cerebrală asociată, prin urmare înregistrările anormale care au aceste tipare ajută în clasificarea crizelor și a sindroamelor epileptice.

Vârfurile interictale se caracterizează prin forme de unde cu amplitudine mare, de durată scurtă, între 20 și 70 msec în cazul unui vârf sau între 70 și 200 msec în cazul unei unde ascuțite. Descărcările interictale sunt adesea urmate de o undă lentă care durează între 200 și 500 msec. Complexele vârf-undă generalizate, descărcările rapide de 3Hz sunt atribuite epilepsiei genetice. Complexele vârf-undă lente < 3Hz sunt asociate encefalopatiei epileptice, vârfurile focale anterioare cu epilepsia mezio-temporală. Leziunile cerebrale, ca cele difuze ale substanței albe din encefalopatiile toxice sau metabolice pot produce unde teta generalizate sau unde lente delta. Un traseu cu unde delta polimorfe nereactive continue, focale sau bilaterale, este asociat cu leziuni structurale care implică substanța albă subcorticală (Tatum et al, 2018).

Două studii realizate de Perrucca și colaboratorii în 2011 și Bergey în 2016 au arătat că anticiparea recurenței unei crize la pacienții cu o primă criză epileptică și răspuns favorabil la tratament se bazează pe caracteristicile

electroclinice. Când o primă criză nu este provocată, există evidență de categoria 1 că o EEG cu descărcări epileptiforme crește probabilitatea ca o criză să se repete (*Krumholz et al, 2015*). De asemenea tratamentul antiepileptic optim oferă un prognostic mai bun în dobândirea absenței crizelor la pacienții cu o singură criză neprovocată, o înregistrare EEG anormală și cu deficit neurologic, reducând astfel riscul la 3 ani de la 72% la 50% (*Kim et al, 2006*).

Unitățile de monitorizare prelungită prin video-electroencefalografie (VEEG) pot corela manifestările clinice ale unei crize epileptice cu modificările EEG. ILAE recomandă monitorizarea de lungă durată prin VEEG atunci când există o incertitudine a diagnosticului de epilepsie, clasificarea tipului de criză sau sindrom epileptic, pentru cuantificarea crizelor și evaluarea caracteristicilor electrice înainte de chirurgia epilepsiei (*Velis et al, 2007*). Conform studiilor retrospective mari, VEEG pe termen lung înregistrează în primele 72 de ore la majoritatea pacienților descărcări epileptice interictale (*Werhahn et al, 2015*).

Semiologia crizelor este diversă și diagnosticul de epilepsie poate însemna o provocare. O metaanaliză a 135 de studii cu privire la monitorizarea prin VEEG a arătat că 59% din pacienții trimiși au fost pentru stabilirea diagnosticului (*Sauro et al, 2014*). Alte studii au arătat că utilizând monitorizarea VEEG între 20 și 30% din pacienți au fost diagnosticați cu evenimente non-epileptice, dintre acestea majoritatea crize psihogene, sincope sau stări presincope, tulburări de somn (*Alving et al, 2009; Friedman and Hirsch, 2009*). Eficiența VEEG în diagnosticul diferențial se bazează pe modelul EEG înregistrat în timpul unui eveniment. Astfel la pacienții care imită o criză convulsivă, EEG-ul rămâne neschimbat fără a apărea modificări caracteristice. Pe de altă parte, pe baza modificărilor interictale EEG fără o manifestare clinică nu se poate diferenția o criză epileptică de una non-epileptică, iar anamneza de la un martor poate fi înșelătoare. Între 17 și 26% din pacienții diagnosticați cu evenimente non-epileptice au prezentat descărcări epileptice interictale în timpul înregistrării VEEG.

Clasificarea crizelor epileptice, încadrarea acestora în tipuri de epilepsie sau sindroame

trebuie realizată pe baza corelării rezultatelor înregistrărilor EEG și a celor imagistice având în vedere implicațiile semnificative asupra tratamentului. Impactul interpretării EEG asupra tratamentului reiese dintr-un studiu retrospectiv în care 70% dintre pacienții cu epilepsie genetică generalizată, după VEEG s-a dovedit că aveau medicamente inadecvate cu efecte adverse asupra controlului crizelor și care puteau da inclusiv pseudo-farmacorezistență (*Benbadis et al, 2003*).

Încadrarea epilepsiei în farmaco-rezistentă ar trebui luată în considerare atunci când nu există control după două antiepileptice corect alese și tolerate. Aceasta se poate face prin îndrumarea pacientului către un centru de epilepsie pentru a se determina dacă există motive pentru pseudo-farmacorezistență, pentru ajustarea terapiei sau pentru a începe o evaluare în vederea chirurgiei epilepsiei. Pacienții cu epilepsie intractabilă și care nu sunt candidați în vederea chirurgiei, au la dispoziție altă opțiune terapeutică adjuvantă cum este neurostimularea vagală.

Dieta ketogenică, dieta Atkins modificată sau cea cu index glicemic scăzut sunt terapii nefarmacologice care pot ajuta la scăderea în frecvență a crizelor dar au rate mici de aderență pe termen lung (*Levy et al, 2012*).

Implicații asupra calității vieții

Conform Organizației Mondiale a Sănătății calitatea vieții reprezintă percepția individului asupra poziției în viață în contextul sistemului de valori și al culturii în care el trăiește și relația cu obiectivele, așteptările, standardele și preocupările acestuia. În medicină implică atât starea de bine din punct de vedere fizic, mental cât și capacitatea pacientului de a efectua sarcinile de zi cu zi.

Persoanele cu epilepsie se confruntă cu o afecțiune care poate afecta calitatea vieții pe mai multe planuri. Acestea includ afectarea fizică, datorită convulsiilor prin riscul ridicat de vătămare, afectarea psihologică prin risc crescut de anxietate și depresie, cognitivă prin efectele secundare ale medicației sau socială și profesională, epilepsia ducând la stigmatizare și de asemenea la limitări privind conducerea autovehiculelor sau ocuparea forței de muncă. În ultimii ani a existat o preocupare din ce în ce

mai mare cu privire la calitatea vieții pacienților cu epilepsie și aceasta a dus la dezvoltarea și includerea în studii clinice a diferite instrumente de măsurare, cum sunt Liverpool Quality-of-Life Battery, Impact of Epilepsy Scale, Quality-of-Life Assessment Schedule (QOLAS), Epilepsy Surgery Inventory (ESI-55), Quality of Life in Epilepsy Instruments (QOLIE-89, QOLIE-31, QOLIE-10), Health-Related Quality of Life Questionnaire for People with Epilepsy (HQLQ-E) (Cramer, 2002). Cel mai frecvent instrument de măsurare în prezent este Quality of Life in Epilepsy (QOLIE-31). Acest chestionar a fost dezvoltat pentru a putea include mai multe populații de pacienți și a aborda mai multe limitări sociale. Conține întrebări grupate în șapte scale care evaluează următoarele concepte de sănătate: îngrijorarea cu privire la crize, bunăstarea emoțională, funcționarea socială, energia/oboseala, funcționarea cognitivă, efectele medicamentelor și calitatea vieții generale. Un scor general QOLIE-31 este obținut folosind o medie ponderată a scorurilor din aceste subscale, prin transformarea valorilor numerice brute în scoruri de la 0 la 100, un scor convertit mai mare reflectând o calitate mai bună a vieții. A fost validat, tradus într-un număr mare de limbi și a devenit scala cea mai frecvent utilizată în evaluarea calității vieții în epilepsie. Versiunea a doua QOLIE-31-P adaugă la fiecare subscală suferința, definită ca neplăcere pentru respondent.

Studiile efectuate la scală largă asupra calității vieții au arătat că persoanele cu epilepsie fără crize aveau o calitate a vieții comparabilă cu populația generală, în schimb indivizii cu crize sunt afectați pe mai multe domenii semnificative din punct de vedere clinic și de multe ori severe (Leidy et al, 1999). Într-un studiu care a comparat calitatea vieții pacienților cu epilepsie după chirurgia epilepsiei, cu persoanele cu alte boli cronice, prezența crizelor în ultimul an, chiar și atunci când acestea nu au afectat conștiința a dus la diminuarea calității vieții la un nivel comparativ cu pacienții cu hipertensiune, diabet, afecțiuni cardiace sau depresie, în timp ce pacienții cu epilepsie care nu au mai avut crize aveau o calitate a vieții superioară comparativ cu celelalte grupuri (Vickrey et al, 1994). Totodată cei care au dobândit absența crizelor după intervenția

chirurgicală au o calitate a vieții comparabilă cu populația generală în toate domeniile cu excepția performanțelor sociale. Aceștia pot avea o interacțiune socială afectată datorită limitărilor cognitive cu care se confruntă prin viteza de procesare și atenție. Aceste restricții le limitează participarea în diferite activități și duc la stigmatizare. Comorbiditățile psihiatrice în schimb pot avea un impact profund asupra calității vieții în cazul afecțiunilor neurologice, cu atât mai mult în cazul epilepsiei unde anxietatea, depresia și ideea suicidară au o prevalență semnificativ crescută față de populația generală (Tellez-Zentero et al, 2007).

Este cunoscut faptul că pacienții cu epilepsie au rate mai scăzute de mariaj, angajare și au mai puțini copii, de aceea este necesară dezvoltarea continuă de programe și strategii sociale pentru suport (Szemere and Jokeit, 2015). Totodată și în România calitatea vieții scade cu cât vârsta pacientului e mai mare și are un scor general mai ridicat, cu cât nivelul de educație e mai ridicat (Revesz and Perju-Dumbravă, 2012).

Medicamentele antiepileptice au un impact major asupra calității vieții pacienților cu epilepsie. Într-un larg studiu efectuat de Baker 12% dintre pacienți nu au schimbat tratamentul datorită efectelor adverse, în schimb 31% au relatat schimbarea măcar o dată datorită acestora. Efectele adverse au fost asociate cu o calitate a vieții înrăutățită (Baker et al, 1997). În ciuda dezvoltării recente a chirurgiei epilepsiei sau a neurostimulării, baza tratamentului rămâne medicația. Obiectivul antiepilepticilor este controlul crizelor, limitat de multe ori datorită toxicității. Cu toate că sunt disponibile multe molecule de generație nouă, lipsesc date comparative de înaltă calitate privind eficiența acestora. Medicii curanți se bazează mai degrabă pe alți factori cum ar fi efectele adverse, familiaritatea, ușurința în administrare, cost decât pe eficacitate, în schimb pe pacienți îi preocupă în principal controlul crizelor urmat de efectele adverse ale medicației (Fisher et al, 2000). Calitatea vieții pacienților cu epilepsie trebuie să îi preocupe pe medicii curanți, iar decizia de a prescrie sau ajusta tratamentul ar trebui raportată la obținerea controlului crizelor cu cât mai puține efecte adverse.

Concluzii

Epilepsia este o boală cu un impact profund asupra calității vieții cu nivele diferite, adesea severe, de afectare din punct de vedere fizic, cognitiv, emoțional sau social. Obiectivul tratamentului trebuie să rămână lipsa crizelor, dar când acesta nu poate fi atins, alți factori cum ar fi depresia, efectele adverse ale terapiei pot avea un impact mai mare asupra calității vieții. Cu toate că există numeroase studii la nivel mondial cu privire la calitatea vieții pacienților cu epilepsie și impactul terapiei asupra acesteia, în România acestea sunt puține, nu urmăresc și nu aprofundează toți factorii. De asemenea formarea specialiștilor în video-electroencefalografie și accesul la terapii inovatoare ar aduce beneficii semnificative în diagnosticul și tratamentul epilepsiei.

Bibliografie

- [1] Alexopoulos AV. Pharmacoresistant epilepsy: Definition and explanation. *Epileptology* 1 2013; 38-42.
- [2] Alving J, Beniczky S. Diagnostic usefulness and duration of the inpatient long-term video-EEG monitoring: findings in patients extensively investigated before the monitoring. *Seizure*. 2009; 18:470-3.
- [3] Baker GA, Jacoby A, Buck D, et al. Quality of life of people with epilepsy: a European study. *Epilepsia* 1997; 38(3):353–62.
- [4] Bergey GK. Management of a First Seizure. *Continuum* 2016;22:38-50.
- [5] Benbadis SR, Tatum WO, Gieron M. Idiopathic generalized epilepsy and choice of antiepileptic drugs. *Neurology*. 2003b; 61:1793-5.
- [6] Beniczky S, Aurlien H, Brogger JC, Fuglsang-Frederiksen A, Martins-da-Silva A, Trinka E, et al. Standardized computer-based organized reporting of EEG: SCORE. *Epilepsia*. 2013a; 54:1112-24.
- [7] Cramer JA. Principles of Health-related Quality of Life: Assessment in Clinical Trials. *Epilepsia*. 2002;43(9):1084-95.
- [8] Chatrjian GE, Bergamini L, Dondey M, Klass DW, Lennox-Buchtal M, Petersen I. A glossary of terms most commonly used by clinical electroencephalographers. In: *The International Federation of Societies for Electroencephalography and Clinical Neurophysiology (Ed.) Recommendations for the Practice of Clinical Neurophysiology*. Elsevier, Amsterdam; 1983:11–26.
- [9] Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014; 55:475-82.
- [10] Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, Engel J Jr. Epileptic Seizures and Epilepsy: Definitions Proposed By the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005; 46(4):470-472.
- [11] Fisher RS, Vickrey BG, Gibson P, et al. The impact of epilepsy from the patient's perspective II: views about therapy and health care. *Epilepsy Res* 2000; 41(1): 53–61.
- [12] French JA, White HS, Klitgaard H, et al. Development of new treatment approaches for epilepsy: unmet needs and opportunities. *Epilepsia* 2013; 54(Suppl 4):3-12.
- [13] Friedman DE, Hirsch LJ. How long does it take to make an accurate diagnosis in an epilepsy monitoring unit? *J Clin Neurophysiol*. 2009; 26:213-7.
- [14] Kim LG, Johnson TL, Marson AG, Chadwick DW, group MMS. Prediction of risk of seizure recurrence after a single seizure and early epilepsy: further results from the MESS trial. *Lancet Neurol*. 2006; 5:317-22
- [15] Koubeissi, M. Neuropathology of the blood-brain barrier in epilepsy: support to the transport hypothesis of pharmacoresistance. *Epilepsy Curr.*, 2013, 13(4), 169-171.
- [16] Krumholz A, Wiebe S, Gronseth GS, Gloss DS, Sanchez AM, Kabir AA, et al. Evidence-based guideline: Management of an unprovoked first seizure in adults: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 2015; 84:1705-13.
- [17] Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on

- Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010; 51(6):1069-1077.
- [18] Kwan P, Schachter SC, Brodie MJ. Drug-resistant epilepsy. *N Engl J Med* 2011;365(10):919-926.
- [19] Leidy NK, Elixhauser A, Vickrey B, et al. Seizure frequency and the health-related quality of life of adults with epilepsy. *Neurology* 1999; 53(1):162–6.
- [20] Levy RG, Cooper PN, Giri P. Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 3: CD001903. doi: 10.1002/14651858.CD001903.pub2.
- [21] Margineanu DG, Klitgaard H. Mechanisms of drug resistance in epilepsy: relevance for antiepileptic drug discovery. *Expert Opin. Drug Discov.*, 2009, 4(1), 23-32.
- [22] Perucca E, Tomson T. The pharmacological treatment of epilepsy in adults. *Lancet Neurol.* 2011;10:446-56.
- [23] Remy, S.; Beck, H. Molecular and cellular mechanisms of pharmacoresistance in epilepsy. *Brain*, 2006, 129(Pt 1), 18-35.
- [24] Revesz A, Perju-Dumbrava L. Quality of life in patients with epilepsy. *Medical Connections* 2012; 4(28).
- [25] Rho JM, White HS. Brief history of anti-seizure drug development. *Epilepsia Open*, 3(s2):114–119, 2018 doi: 10.1002/epi4.12268.
- [26] Römermann, K.; Helmer, R.; Löscher, W. The antiepileptic drug lamotrigine is a substrate of mouse and human breast cancer resistance protein (ABCG2). *Neuropharmacology*, 2015, 93, 7-14.
- [27] Sauro KM, Macrodimitris S, Krassman C, Wiebe S, Pillay N, Federico P, et al. Quality indicators in an epilepsy monitoring unit. *Epilepsy Behav.* 2014; 33:7-11.
- [28] Shorvon S. The evolution of epilepsy theory and practice at the National Hospital for the Relief and Cure of Epilepsy, Queen Square between 1860 and 1910. *Epilepsy Behav* 2014; 31:228-242.
- [29] Shorvon SD. Drug treatment of epilepsy in the century of the ILAE: the first 50 years, 1909-1958. *Epilepsia* 2009; 50(suppl 3):69-92.
- [30] Szemere E, Jokeit H. Quality of life is social—towards an improvement of social abilities in patients with epilepsy. *Seizure* 2015; 26:12–21.
- [31] Tang F, Hartz AMS, Bauer B Drug-Resistant Epilepsy: Multiple Hypotheses, Few Answers. *Front. Neurol.*, 2017, 8:301.
- [32] Tatum WO, Rubboli, G, Kaplan, PW, Mirsatari, SM, Radhakrishnan G, Gloss D, Caboclo LO, Drislane FW, Koutroumanidis M, Schomer DL, Kastelijn-Nolst Trenite D, Cook M, Beniczky, S, Clinical Utility of EEG in Diagnosing and Monitoring Epilepsy in Adults, *Clinical Neurophysiology* (2018), doi:10.1016/j.clinph.2018.01.019
- [33] Tellez-Zenteno JF, Patten SB, Jette N, et al. Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population-based analysis. *Epilepsia* 2007; 48(12):2336–44.
- [34] Temkin O. The falling sickness: a history of epilepsy from Greeks to the beginnings of modern neurology. 2nd Ed. Baltimore, MD: The Johns Hopkins University Press; 1994.
- [35] Velis D, Plouin P, Gotman J, da Silva FL, Neurophysiology IDSo. Recommendations regarding the requirements and applications for long-term recordings in epilepsy. *Epilepsia.* 2007; 48:379-84.
- [36] Vickrey BG, Hays RD, Rausch R, et al. Quality of life of epilepsy surgery patients as compared with outpatients with hypertension, diabetes, heart disease, and/or depressive symptoms. *Epilepsia* 1994; 35(3):597–607.
- [37] Werhahn KJ, Hartl E, Hamann K, Breimhorst M, Noachtar S. Latency of interictal epileptiform discharges in long-term EEG recordings in epilepsy patients. *Seizure.* 2015; 29:20-5.