

INDICE

1. INTRODUZIONE.....	1
2. MATERIALI E METODI.....	13
3. RISULTATI	15
4. DISCUSSIONE	19
5. CONCLUSIONI.....	24
6. BIBLIOGRAFIA	25

INDICE DELLE FIGURE

Figura 1 – Classificazione delle epilessie	3
Figura 2 – Classificazione delle crisi epilettiche	4
Figura 3 – Immagine RMN di sclerosi mesiale temporale sinistra	6
Figura 4 – Schema della farmacodinamica dei principali agenti antiepilettici	9
Figura 5 – Struttura chimica del brivaracetam	10
Figura 6 – Tabella riassuntiva anagrafico-anamnestica del campione.	16
Figura 7 – Tassi di retention rate	17
Figura 8 – Effetti avversi.....	18

1. INTRODUZIONE

EPILESSIA

1.1 – Aspetti generali

In termini concettuali, l'epilessia è considerata come una patologia neurologica caratterizzata da una predisposizione al verificarsi di crisi epilettiche (in inglese, *epileptic seizures*), identificate come la presenza transitoria di segni e/o sintomi dovuti a un'eccessiva o sincrona attività nervosa cerebrale. Una terza entità è data dalle sindromi epilettiche (Fisher et al., 2005).

Nella pratica clinica si utilizza invece la più recente definizione di epilessia dal punto di vista operativo, la quale prevede il verificarsi di una qualunque delle seguenti condizioni: a) almeno due crisi epilettiche non provocate nell'arco di almeno 24 ore; b) una singola crisi provocata con una probabilità stimata sopra al 60% di seconda crisi entro 10 anni; c) diagnosi di sindrome epilettica (Fisher et al., 2014).

L'Organizzazione Mondiale della Sanità stima la prevalenza globale dell'epilessia a 6,38 casi ogni 1.000 persone, con 61,4 nuovi casi annui ogni 100.000 persone. È interessante notare che mentre l'incidenza nei Paesi a

medio e basso reddito è quasi tre volte quella dei Paesi ad alto reddito (rispettivamente 139/100.000 e 48,9/100.000) verosimilmente per una maggiore esposizione ai fattori di rischio, la prevalenza è quasi identica (rispettivamente 6,68/1.000 e 5,49/1000) probabilmente per la maggior mortalità associata a epilessia nei primi. Inoltre, va considerato che è proprio nei Paesi a basso e medio reddito dove sono sfortunatamente più presenti fenomeni di stigma sociale verso gli individui con epilessia e le rispettive famiglie (*Epilepsy: A Public Health Imperative. Geneva: World Health Organization; 2019, n.d.; Fiest et al., 2017*).

1.2 – *Classificazione clinica delle epilessie*

L'epilessia è una delle condizioni cliniche conosciute da più tempo, nonché la prima malattia neurologica ad essere stata identificata come tale (lo stesso Ippocrate nel “*De morbo Sacro*” la associa ad alterazioni del cervello). Per via della sua lunga storia e della grande varietà di manifestazioni cliniche, la sistemazione completa delle forme epilettiche ha richiesto numerosi interventi successivi; si può a ragione osservare come ad ogni epoca di grandi innovazioni nella concezione della fisiopatologia umana sia seguito un riordinamento della classificazione delle epilessie (Patel & Moshé, 2020).

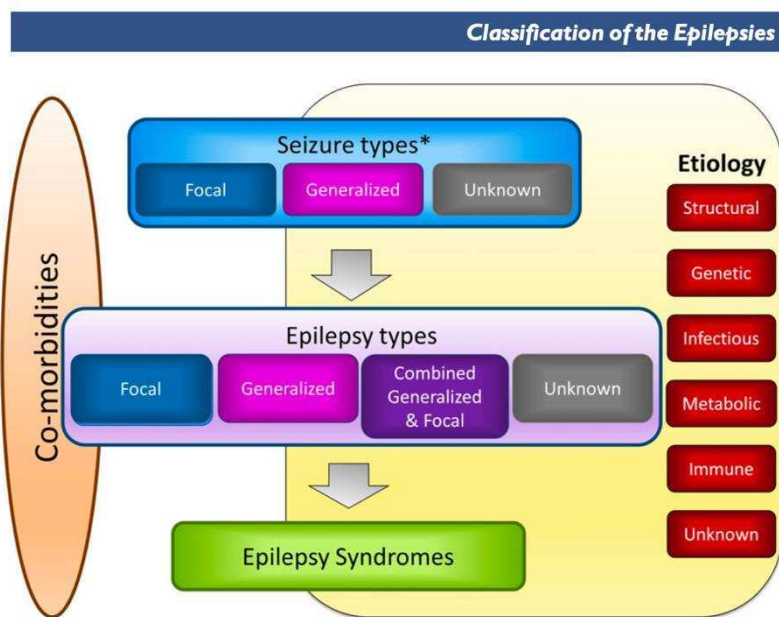


Figura 1 – Classificazione delle epilessie, da Scheffer et al. 2017

La classificazione oggi in uso (Scheffer et al., 2017) si basa sulla clinica ed è strutturata su tre livelli: crisi epilettica, epilessia e sindrome epilettica.

Al livello fondamentale si trovano le crisi epilettiche, le quali godono di una classificazione specifica piuttosto articolata (Fisher et al., 2017). Vengono infatti dapprima divise a seconda dell'esordio, che può essere: a) focale; b) primariamente generalizzato; c) sconosciuto. Il termine focale indica che esiste un focus epilettogeno localizzato in uno solo dei due emisferi (benché sia possibile una successiva estensione a entrambi gli emisferi, con perdita di consapevolezza), mentre il termine primariamente generalizzato indica epilessie con un interessamento *ab initio* dell'intera corteccia (sono sempre accompagnate da perdita di consapevolezza).

A loro volta, le crisi ad esordio focale, che rappresentano la grande maggioranza dal punto di vista epidemiologico –nonché l’oggetto del presente studio–, sono distinte in due varianti dicotomiche, che possono anche non essere compresenti all’atto della descrizione clinica: a) con o senza perdita di consapevolezza e b) ad esordio motorio (automatismi, atoniche, cloniche, spasmi epilettici, ipercinetiche, miocloniche o toniche) o non motorio (autonomiche, con arresto comportamentale, cognitive, emozionali, sensoriali), oppure possono essere crisi focali con evoluzione tonico-clonica bilaterale.

Le crisi ad esordio generalizzato sono anch’esse divise in motorie (tonico-cloniche, cloniche, toniche, miocloniche, mioclonico-tonico-cloniche,

Classificazione dei Tipi di Crisi ILAE 2017 – Versione Ampliata¹

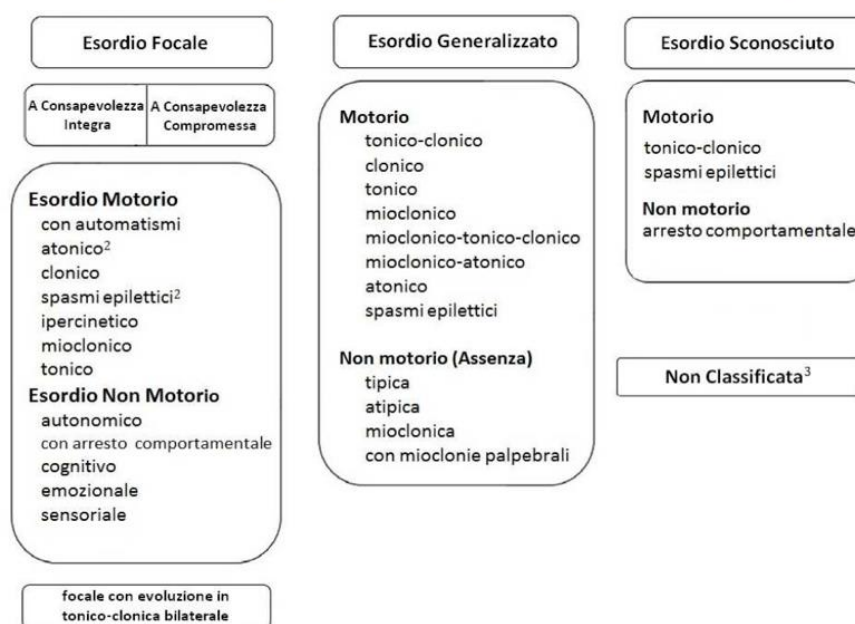


Figura 2 – Classificazione delle crisi epilettiche, da Fisher et al. 2017

mioclonico-atoniche, atoniche e spasmi epilettici) e non motorie o assenze (tipiche, atipiche, miocloniche e con mioclonie palpebrali)

Per quanto riguarda il secondo livello, le epilessie vengono classificate conformemente al tipo di crisi caratteristica in a) focali; b) generalizzate, c) focali e generalizzate; d) sconosciute.

Al terzo livello incontriamo le sindromi epilettiche, definite come associazioni tipiche di tratti quali tipo di crisi, reperti elettroencefalografici e di imaging che si presentano congiuntamente, spesso ad età specifiche (es. sindrome di Lennox-Gastaut).

1.3 – Eziologia e diagnosi delle epilessie ad esordio focale

La classificazione ILAE 2017 delle epilessie incoraggia a cercare ipotesi eziologiche a qualunque livello del percorso diagnostico. Per quanto concerne le forme ad esordio focale la classificazione eziologica differisce per quanto riguarda le epilessie dell'età infantile e quelle dell'età adulta.

Le epilessie focali infantili sono infatti divise in a) sindromi epilettiche focali autolimitanti, b) epilessie focali a causa nota (la grande maggioranza dei quali è dovuta a cause strutturali, siano esse congenite o acquisite) e c) epilessie focali a causa non nota.

Le epilessie focali dell'adulto sono in primo luogo strutturali (cause più comuni: ictus, malattie neurodegenerative, tumori cerebrali e traumi cranici), altre cause possono essere genetiche (es. epilessia temporale familiare), infettive (soprattutto virali), metaboliche (es. malattia di Wilson), immunomediate (es. encefalite limbica) e infine sconosciute.

La ricerca dell'agente eziologico riveste una grande importanza, essendo questo correlato alla possibilità di trattamento e in ultima istanza alla prognosi.

Le metodiche più rilevanti che concorrono a formulare la diagnosi, che resta clinica, ricadono all'interno di tre categorie: neuroimaging, tecniche neurofisiologiche e neuropatologia.

Le tecniche di neuroimaging sono di grande aiuto soprattutto nelle epilessie focali a causa strutturale: la TAC è una metodica rapida routinariamente utilizzata in pazienti in emergenza/urgenza con prima crisi, mentre la RM è virtualmente raccomandata a tutti i pazienti epilettici per confermare o escludere alterazioni strutturali. Le indagini funzionali (fMRI e MEG) sono principalmente utilizzate in preparazione alla chirurgia dell'epilessia.

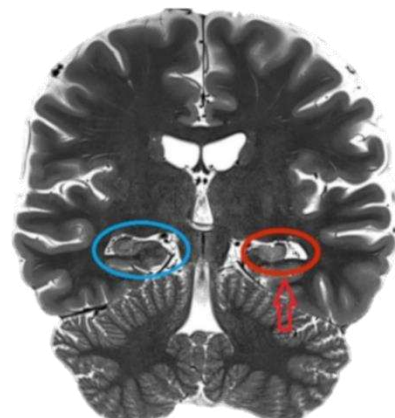


Figura 3 – Immagine RMN di sclerosi mesiale temporale sinistra

Le indagini neurofisiologiche sono incardinate sull'EEG, che però a causa di numerose limitazioni di carattere tecnico è soprattutto importante come metodica di conferma della diagnosi clinica e di monitoraggio dell'efficacia della terapia farmacologica.

Infine, le tecniche di neuropatologia sono essenzialmente rilevanti nel contesto della chirurgia dell'epilessia (Nascimento et al., 2023).

1.4 – *Trattamento farmacologico*

Il trattamento dell'epilessia è tipicamente multimodale e dipende in ultima analisi dall'eziologia. Qualora questa fosse chiaramente e univocamente individuata e clinicamente (o chirurgicamente) risolvibile o mitigabile, questo deve essere il primo passo da intraprendere. Nei casi in cui sia possibile identificare dei fattori precipitanti (es. deprivazione del sonno, stimoli luminosi ripetitivi) esiste l'indicazione a intraprendere stili di vita che evitino l'esposizione.

Tuttavia, la terapia farmacologica deve sempre essere considerata nei casi in cui non sia possibile identificare o risolvere definitivamente la causa dell'epilessia (Jameson et al., 2018).

Al giorno d'oggi sono disponibili più di venti molecole attive a livello fisiopatologico, ovvero lo squilibrio corticale tra i livelli di eccitazione (glutammatergica) e inibizione (GABAergica).

La scelta del farmaco è data in primo luogo dal tipo di epilessia, e tipicamente ricade su farmaci più vecchi, per via del profilo di sicurezza ormai generalmente ben studiato; d'altro canto, i farmaci di più recente introduzione generalmente mostrano una migliore tollerabilità, associata a un simile profilo di efficacia.

Sfortunatamente, circa un terzo delle epilessie risulta essere farmacoresistente –cioè il suo trattamento richiede più di un farmaco–, il che evidenzia la necessità di estendere la ricerca clinica e preclinica di nuovi agenti anticomiziali (Hakami, 2021).

*Multiple mechanisms of action

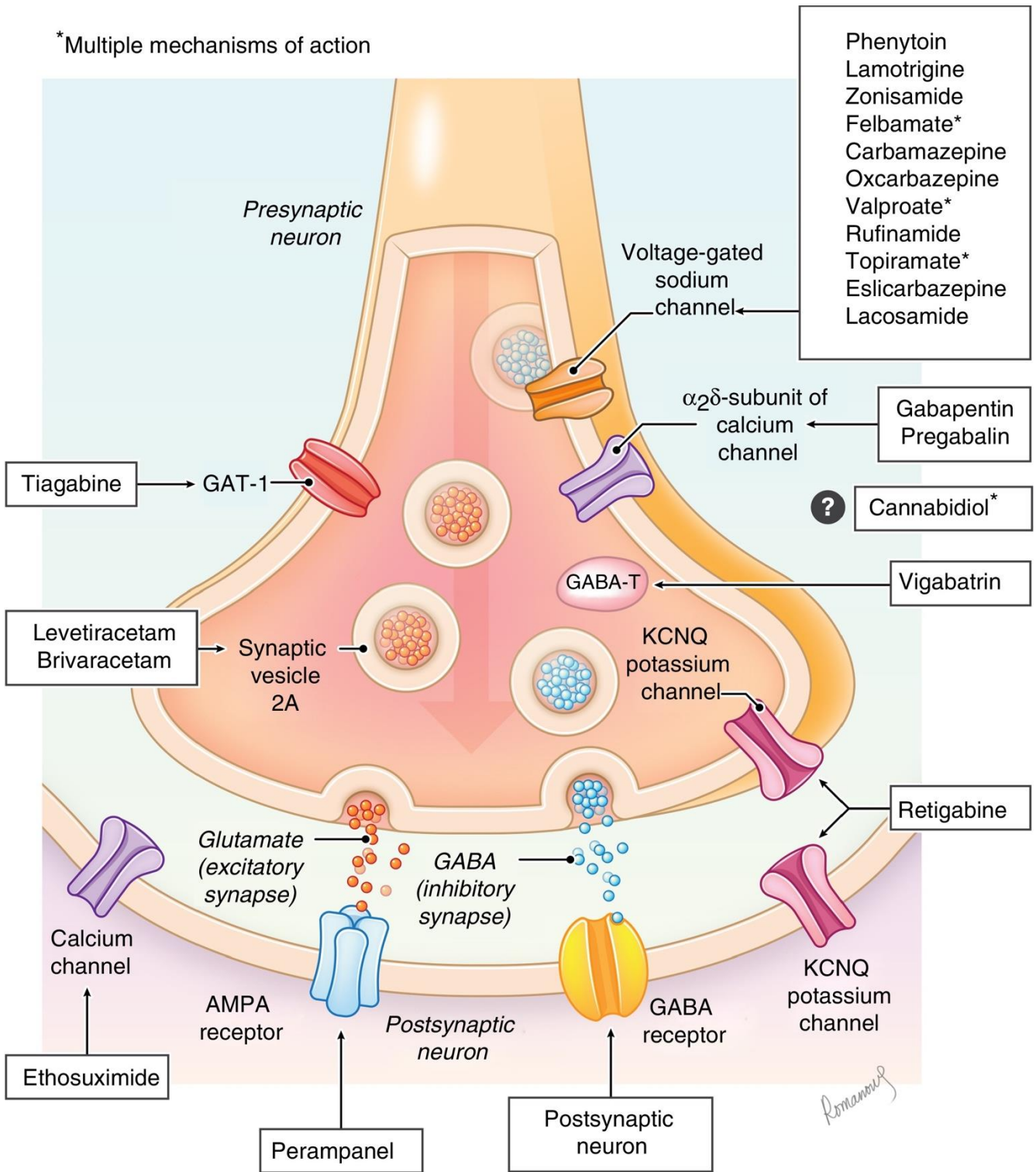


Figura 4 – Schema della farmacodinamica dei principali agenti antiepilettici, da Málaga et al., 2019

1.5 – Brivaracetam

Il brivaracetam è un farmaco antiepilettico derivato dal levetiracetam appartenente alla stessa classe e con meccanismo d'azione analogo, essendo un ligando ad alta affinità della proteina

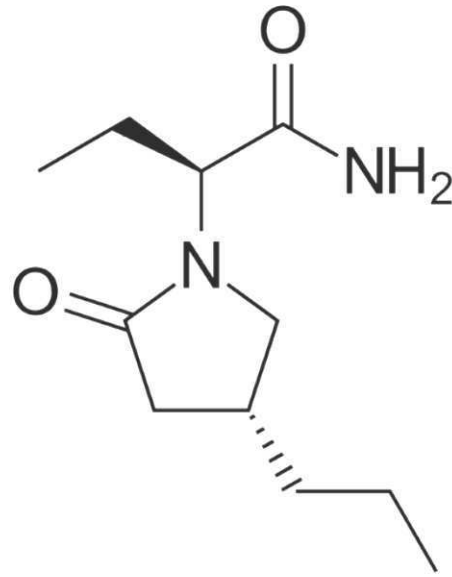


Figura 5 – Struttura chimica del brivaracetam

vescicolare sinaptica A2 (SVA2). L'esatta azione farmacodinamica è solo parzialmente nota, in quanto SVA2 è espressa a livello presinaptico tanto nei terminali glutammatergici quanto GABAergici. Inoltre, studi preclinici hanno evidenziato che sia l'inattivazione o l'ipoespressione sia l'iperespressione di SVA2 conducono a un fenotipo epilettico. Il meccanismo generalmente accettato è che levetiracetam e brivaracetam stabilizzino SVA2 in una conformazione ottimale alla riduzione dell'esocitosi vescicolare in maniera utilizzo-dipendente, essendo dunque più efficaci nel ridurre la trasmissione delle sinapsi maggiormente attive (Klein et al., 2018).

La principale differenza tra i due farmaci è data dalla affinità a SVA2, tra 15 e 30 volte maggiore nel brivaracetam, il che giustifica il dosaggio

terapeutico, circa 10 volte inferiore. Questo ha delle implicazioni sulla tollerabilità del farmaco, che risulta infatti essere maggiore.

Entrambe le molecole hanno un'ottima biodisponibilità orale (>95%), scarsissime interazioni con gli alimenti, debole legame alle proteine plasmatiche, una buona penetranza a livello del SNC, con un'emivita di circa 9 ore. Vengono entrambe escrete dal rene, il che pone un caveat in pazienti con funzione renale ridotta. Tuttavia, mentre il levetiracetam è virtualmente non metabolizzato a livello epatico, questo non è affatto vero per il brivaracetam, estesamente metabolizzato e inattivato dagli enzimi della famiglia del citocromo CYP450. Tuttavia, la concomitante somministrazione di agenti antiepilettici induttori o inibitori non sembra produrre effetti clinicamente rilevanti.

Gli effetti collaterali sono qualitativamente simili nei due farmaci, in ordine di frequenza: astenia/confusione, alterazioni della coordinazione e alterazioni comportamentali; quantitativamente però sono decisamente ridotti con brivaracetam (Steinhoff & Staack, 2019).

Entrambi trovano indicazione per il trattamento delle epilessie ad esordio focale. Va osservato che si tratta in ogni caso di farmaci profilattici, con nessuna utilità nella terminazione dell'evento acuto. Il levetiracetam ha superato gli studi di non inferiorità in confronto a molecole tradizionali (carbamazepina) nel controllo delle epilessie focali come monoterapia,

mentre mancano ancora grandi studi per il brivaracetam, che viene somministrato solamente come terapia aggiuntiva (in inglese, *add-on therapy*).

1.6 – *Obiettivo dello studio*

Il presente lavoro si pone l'obiettivo di investigare l'efficacia e la tollerabilità del brivaracetam come monoterapia di conversione nei pazienti con epilessia ad esordio focale afferenti al Centro Epilessia dell'Università Politecnica delle Marche - Ospedali Riuniti di Ancona.

2. MATERIALI E METODI

Lo studio è stato uno studio retrospettivo volto a valutare efficacia e tollerabilità del brivaracetam come monoterapia di conversione nei pazienti con epilessia ad esordio focale

I pazienti inclusi nello studio sono stati identificati tra i pazienti seguiti presso il Centro Epilettologico del Policlinico Universitario Ospedali Riuniti di Torrette di Ancona.

I criteri di inclusione sono stati:

- diagnosi di epilessia ad esordio focale secondo la definizione ILAE 2017;
- età adulta;
- terapia con brivaracetam e sospensione dei farmaci concomitanti secondo pratica clinica.

I criteri di esclusione prevedevano:

- anamnesi di epilessia generalizzata;
- anamnesi di abuso di alcol e sostanze, disturbo di conversione o crisi psicogene non epilettiche;

- impianto di stimolatore del nervo vago.

L'**outcome primario** dello studio è stata la *retention rate* del brivaracetam come monoterapia a 3 mesi dalla conversione.

Gli **outcome secondari** includevano:

- i tassi di *retention rate* a 6 e 12 mesi dalla conversione a monoterapia;
- la libertà da crisi epilettiche a 3, 6, e 12 mesi dalla conversione a monoterapia;
- il tasso di eventi avversi durante il trattamento con brivaracetam in monoterapia.

Le analisi statistiche descrittive sono state condotte per mezzo di Microsoft Excel.

Il comitato etico locale ha approvato lo studio e tutti i partecipanti hanno sottoscritto un consenso informato secondo quanto previsto nella Dichiarazione di Helsinki.

3. RISULTATI

Dodici pazienti in trattamento con brivaracetam in monoterapia di conversione sono stati inclusi nello studio.

La monoterapia di conversione con brivaracetam è risultata dalla sospensione dei seguenti farmaci concomitanti:

- acido valproico (n=1)
- lacosamide (n=1)
- levetiracetam (n=8) ,
- clonazepam (n=1).
- esilcarbazepina (n=1)

Dei pazienti inclusi, 12 avevano a disposizione un follow-up a 3 mesi, 6 un follow-up a 6 mesi, e 5 un follow-up a 12 mesi dalla conversione a monoterapia con brivaracetam.

Sesso	M: 7 (58,3%)		F: 5 (41,7%)		
Età	Mediana: 58	Differenza interquartile: 74-46,5			
Età di esordio	Mediana: 45	Differenza interquartile: 70,5-28,5			
Durata dell'epilessia	Mediana: 9	Differenza interquartile: 12,5-1			
Eziologia	Sconosciuta 5 (41,7%)	Cerebrovascolare 5 (41,7%)	Trauma 1 (8,3%)	Tumore 1 (8,3%)	Altro* 0
Pregressi farmaci anticrisi	1 5 (41,7%)	2 2 (16,7%)	3 3 (25%)	>3 2 (16,7%)	
Frequenza crisi pre-brivaracetam	0 (crisi controllate) 7 (58,3%)	1-3/mese 3 (25,0%)		>3/mese 2 (16,7%)	
Levetiracetam	Naïve: 2 (16,7%)		Precedente: 10 (83,3%)		

Figura 6 – Tabella riassuntiva anagrafico-anamnestica del campione. NOTA: Altro comprende: sclerosi mesiale temporale, malformazioni corticali, ipossia perinatale e infezioni encefaliche.*

La retention rate della monoterapia con brivaracetam è stato pari al 91,7% (11/12); il tasso di mantenimento della terapia è stato dell'83,3% (5/6) a 6 mesi e dell'80,0% (4/5) a 12 mesi.

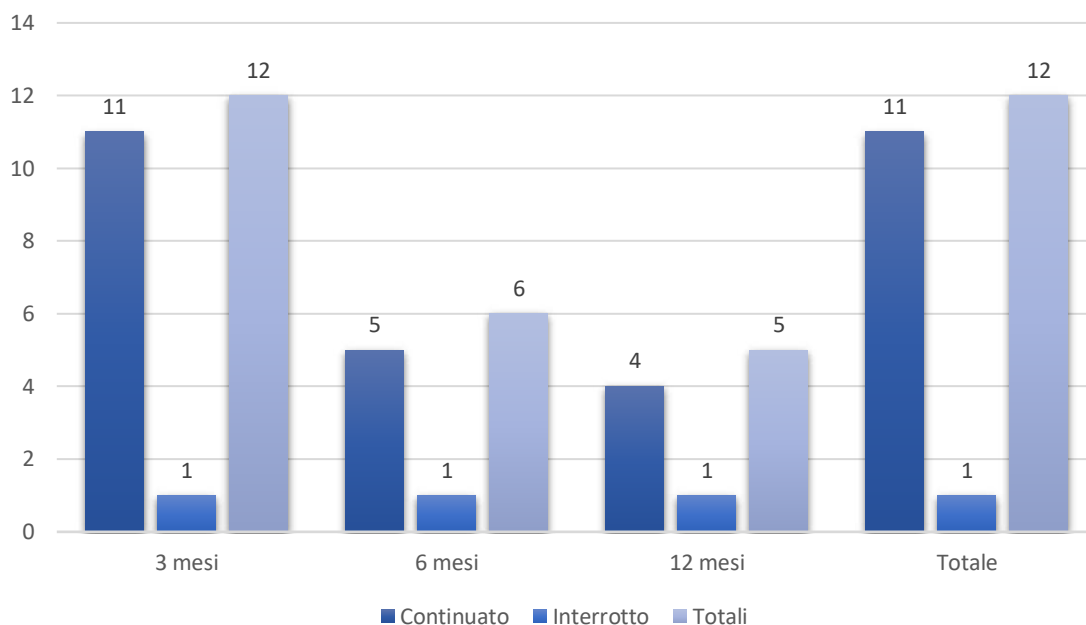


Figura 7 – Tassi di retention rate

A 3 mesi, 11 dei 12 pazienti (91,7%) era libero da crisi; a 6 e 12 mesi i tassi di libertà da crisi sono risultati 83,3% e 80,0%; tutti i pazienti in terapia con brivaracetam sono quindi risultati liberi da crisi durante il follow-up disponibile.

Il 50% (6/12) dei pazienti ha sviluppato almeno un effetto collaterale, ed in tutti i casi l'entità degli eventi avversi è stata da lieve a moderata.

L'effetto più frequentemente lamentato è stato l'eretismo, seguito dalla spossatezza.

Non sono stati osservati effetti avversi gravi e solamente in un caso si è dovuto procedere alla sospensione della terapia.

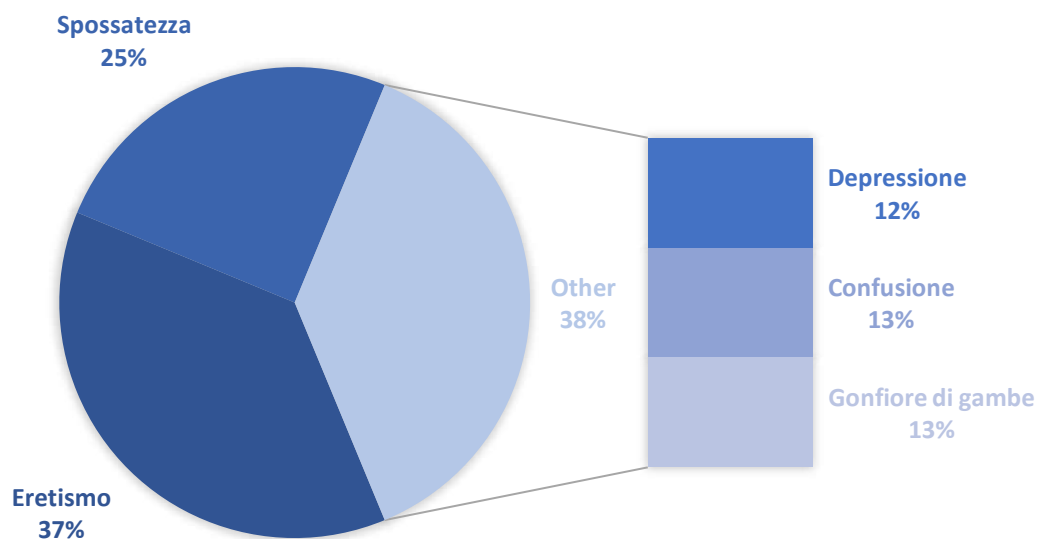


Figura 8 – Effetti avversi

4. DISCUSSIONE

Lo studio propone diversi risultati interessanti, capaci di colmare talune lacune rilevate in letteratura e di sollevare ulteriori domande e spunti per ricerche future.

4.1 – *Retention rate e libertà da crisi epilettiche*

In primo luogo, la retention rate della monoterapia con brivaracetam è stata molto alta a tutti i *time point* rilevati (91,7%, 83,3% e 80,0% a 3, 6 e 12 mesi), con la sospensione della terapia in un solo paziente, all'inizio del primo trimestre di osservazione. Questo risultato è sovrapponibile agli esempi riportati in letteratura, come riportato ad esempio da Arnold et al. (88,9% su un campione di 108 pazienti versus 91,7% su un campione di 12 pazienti).

Inoltre, anche l'alta retention rate nella sub-coorte che ha continuato la terapia più a lungo, così come il prevalere di effetti avversi tali da causare l'interruzione della terapia nel primo trimestre sono in linea con quanto riportato nello stesso studio (Arnold et al., 2020).

È interessante notare che nella nostra coorte, tra i pazienti che erano già stati trattati con levetiracetam, nessuno ha interrotto la terapia.

Anche la durata dell'intervallo libero da crisi è stata più alta che nella maggior parte degli studi reperiti in letteratura, con una sola parziale eccezione, che riporta un 75% di successo a 3 mesi (Zahnert et al., 2018).

A 3 mesi, il 100% dei pazienti che avevano mantenuto la terapia (11/11) erano liberi da crisi, dato che si è esteso a quelli che la avevano mantenuta a 6 e a 12 mesi. Va tuttavia osservato che di questi solo 4 avevano crisi al baseline, cioè nei 3 mesi antecedenti la conversione alla monoterapia di brivaracetam. Per costoro c'è dunque stata una riduzione degli eventi a 3 mesi del 100%; allo stesso modo, i pazienti che erano stabili prima della conversione (7/11) si sono mantenuti liberi da crisi, migliorano allo stesso tempo gli effetti avversi, passati dal 71,4% (5/7) al 14,3% (1/7), una riduzione del 57,1%.

4.2 – Tollerabilità e sicurezza

Per quanto riguarda la tollerabilità, è interessante notare la relazione tra questa e la precedente esposizione a levetiracetam. Lo studio supporta il dato già noto in letteratura secondo cui i pazienti che con levetiracetam hanno sviluppato effetti collaterali, specie comportamentali, possono giovare di una conversione a brivaracetam (Yates et al., 2015),

La metà dei pazienti (6/12) ha riportato almeno un effetto collaterale, dato in linea con quanto si trova fin dai primi riscontri in letteratura riguardo gli eventi avversi della monoterapia con brivaracetam (Arnold et al., 2018). Anche nel nostro studio il brivaracetam si è dimostrato nel complesso ben tollerato, con nessun evento avverso serio registrato e i rimanenti principalmente lievi. Interessante notare, tuttavia, che l'unica interruzione della terapia nel nostro campione è avvenuta per non tollerabilità.

Gli effetti avversi comportamentali (BAEs, dall'inglese *behavioral adverse effects*) sono un aspetto molto caratteristico di diversi farmaci anticrisi, in particolare di quelli appartenenti alla famiglia dei racetam. Nel presente studio sono risultati la classe di effetti avversi più prevalente. Va segnalato inoltre che è stato proprio un BAE la ragione che ha portato all'interruzione della terapia nell'unico paziente ad averla sospesa, ancorché non si sia trattato di una reazione pericolosa per la vita, tale da richiedere ospedalizzazione o potenzialmente causa di sequele permanenti. La necessità di interrompere il farmaco è comunque comprensibile alla luce del grande impatto sulla qualità di vita che possono avere effetti avversi attinenti alla sfera neuropsicologica della persona, con le importanti implicazioni per la vita di relazione che queste comportano. Non a caso in letteratura è riportato come i BAEs siano tra le principali cause di interruzione della terapia (Steinhoff et al., 2021).

È degno di nota osservare che dei 5 pazienti che hanno sviluppato BAEs, 3 avevano già seguito una terapia a base di levetiracetam, e che di due di questi avevano dovuto sospenderla a causa dei BAEs.

Va osservato, che dei 5 pazienti che avevano interrotto il levetiracetam per BAEs, solo 3 hanno continuato a presentare tali eventi durante la terapia con brivaracetam in monoterapia, , il che equivale a una riduzione del 40%. . Questo, con tutte le limitazioni del caso, sembra indicare ancora una volta una maggior tollerabilità del brivaracetam rispetto al levetiracetam, corroborando le conclusioni riscontrabili in letteratura (Makke & Abou-Khalil, 2019).

4.3 – Punti di forza e debolezze

Il maggior punto di forza del presente studio è costituito dallo scenario clinico realistico reso possibile dall'inclusione di pazienti con caratteristiche piuttosto eterogenee per quanto concernente età, sesso, durata ed eziopatogenesi della malattia epilettica, numero e tipo di farmaci anticomiziali impiegati prima dell'introduzione del brivaracetam. L'importanza di studi realizzati in un contesto realistico è ampiamente riconosciuta in letteratura e sempre più adottata (Naddell et al., 2023).

Un altro importante aspetto che non va passato sotto silenzio è il contributo che lo studio offre alla tuttora scarsa letteratura in materia di monoterapia con brivaracetam, in contrapposizione a quella, ormai nutrita, riguardante la terapia aggiuntiva con la stessa molecola.

Le limitazioni attengono in primo luogo, piuttosto chiaramente, alla modesta numerosità campionaria, fattore dirimente nella scarsa capacità di trarre conclusioni prontamente estendibili alla popolazione bersaglio. Allo stesso modo, il follow up disponibile è risultato di 3 mesi nella maggior parte dei casi.

5. CONCLUSIONI

Lo studio ha indagato in un contesto realistico i parametri standard attinenti all'efficacia, la tollerabilità e la sicurezza del brivaracetam in monoterapia in pazienti con epilessia ad esordio focale.

Lo studio supporta il profilo di efficacia del brivaracetam nella riduzione e nel controllo della frequenza delle crisi comiziali, così come anche la buona tollerabilità, dimostrata dalla alta retention rate a 3, 6 e 12 mesi. Infine, il profilo di tollerabilità è risultato in genere migliorato rispetto alla terapia con levetiracetam, con vantaggi per quanto riguarda la riduzione degli effetti avversi riscontrabili anche in pazienti precedentemente trattati con questo farmaco e in special modo per i cosiddetti effetti avversi comportamentali, considerati una delle prime cause di interruzione della terapia con levetiracetam.

6. BIBLIOGRAFIA

Arnold, S., Badalamenti, V., Diaz, A., Gasalla, T., McShea, C., Whitesides, J., & Fakhoury, T. (2018). Conversion to brivaracetam monotherapy for the treatment of patients with focal seizures: Two double-blind, randomized, multicenter, historical control, Phase III studies. *Epilepsy Research, 141*, 73–82.

<https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2018.02.005>

Arnold, S., Laloyaux, C., Schulz, A. L., Elmoufti, S., Yates, S., & Fakhoury, T. (2020). Long-term safety and efficacy of brivaracetam in adults with focal seizures: Results from an open-label, multinational, follow-up trial. *Epilepsy Research, 166*.

<https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2020.106404>

Epilepsy: a public health imperative. Geneva: World Health Organization; 2019. (n.d.).

Fiest, K. M., Sauro, K. M., Wiebe, S., Patten, S. B., Kwon, C.-S.,

Dykeman, J., Pringsheim, T., Lorenzetti, D. L., & Jetté, N. (2017).

Prevalence and incidence of epilepsy. *Neurology, 88*(3), 296–303.

<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003509>

Fisher, R. S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, J. H.,

Elger, C. E., Engel, J., Forsgren, L., French, J. A., Glynn, M.,

- Hesdorffer, D. C., Lee, B. I., Mathern, G. W., Moshé, S. L., Perucca, E., Scheffer, I. E., Tomson, T., Watanabe, M., & Wiebe, S. (2014). ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, 55(4), 475–482. <https://doi.org/10.1111/epi.12550>
- Fisher, R. S., Cross, J. H., French, J. A., Higurashi, N., Hirsch, E., Jansen, F. E., Lagae, L., Moshé, S. L., Peltola, J., Roulet Perez, E., Scheffer, I. E., & Zuberi, S. M. (2017). Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 58(4), 522–530. <https://doi.org/10.1111/epi.13670>
- Fisher, R. S., Van Emde Boas, W., Blume, W., Elger, C., Genton, P., Lee, P., & Engel, J. (2005). Epileptic seizures and epilepsy: Definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). In *Epilepsia* (Vol. 46, Issue 4, pp. 470–472). <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x>
- Hakami, T. (2021). Neuropharmacology of Antiseizure Drugs. In *Neuropsychopharmacology Reports* (Vol. 41, Issue 3, pp. 336–351). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/npr2.12196>
- Jameson, J. L., Kasper, D. L., Longo, D. L., Fauci, A. S., Hauser, S. L., & Loscalzo, J. (2018). Harrison’s Principles of Internal Medicine

- Twentieth Edition. In *Harrison's Principles of Internal Medicine Twentieth Edition* (Twentieth, Vol. 2, pp. 3061–3066). McGraw-Hill.
- Klein, P., Diaz, A., Gasalla, T., & Whitesides, J. (2018). A review of the pharmacology and clinical efficacy of brivaracetam. In *Clinical Pharmacology: Advances and Applications* (Vol. 10, pp. 1–22). Dove Medical Press Ltd. <https://doi.org/10.2147/CPAA.S114072>
- Makke, Y., & Abou-Khalil, B. (2019). Brivaracetam efficacy and safety in focal epilepsy. In *Expert Review of Neurotherapeutics* (Vol. 19, Issue 10, pp. 955–964). Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1080/14737175.2019.1631160>
- Málaga, I., Sánchez-Carpintero, R., Roldán, S., Ramos-Lizana, J., & García-Peñas, J. J. (2019). New anti-epileptic drugs in paediatrics. In *An Pediatr (Barc)* (Vol. 91, Issue 6). www.analesdepediatria.org
- Naddell, S., Manuel, M., Cavill, R., White, P., & Sieradzan, K. (2023). BRIVEST: A ‘real-world’ observational, single-centre study investigating the efficacy, safety and tolerability of Brivaracetam. *Epilepsy and Behavior*, 138. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2022.108985>
- Nascimento, F. A., Friedman, D., Peters, J. M., Bensalem-Owen, M. K., Cendes, F., Rampp, S., Wirrell, E., Blümcke, I., Tatum, W., &

- Beniczky, S. (2023). Focal epilepsies: Update on diagnosis and classification. *Epileptic Disorders*. <https://doi.org/10.1002/epd2.20045>
- Patel, P., & Moshé, S. L. (2020). The evolution of the concepts of seizures and epilepsy: What's in a name? In *Epilepsia Open* (Vol. 5, Issue 1, pp. 22–35). Wiley-Blackwell Publishing Ltd.
<https://doi.org/10.1002/epi4.12375>
- Scheffer, I. E., Berkovic, S., Capovilla, G., Connolly, M. B., French, J., Guilhoto, L., Hirsch, E., Jain, S., Mathern, G. W., Moshé, S. L., Nordli, D. R., Perucca, E., Tomson, T., Wiebe, S., Zhang, Y. H., & Zuberi, S. M. (2017). ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 58(4), 512–521. <https://doi.org/10.1111/epi.13709>
- Steinhoff, B. J., Klein, P., Klitgaard, H., Laloyaux, C., Moseley, B. D., Ricchetti-Masterson, K., Rosenow, F., Sirven, J. I., Smith, B., Stern, J. M., Toledo, M., Zipfel, P. A., & Villanueva, V. (2021). Behavioral adverse events with brivaracetam, levetiracetam, perampanel, and topiramate: A systematic review. In *Epilepsy and Behavior* (Vol. 118). Academic Press Inc. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.107939>
- Steinhoff, B. J., & Staack, A. M. (2019). Levetiracetam and brivaracetam: a review of evidence from clinical trials and clinical experience. In

Therapeutic Advances in Neurological Disorders (Vol. 12). SAGE

Publications Ltd. <https://doi.org/10.1177/1756286419873518>

Yates, S. L., Fakhoury, T., Liang, W., Eckhardt, K., Borghs, S., &

D'Souza, J. (2015). An open-label, prospective, exploratory study of patients with epilepsy switching from levetiracetam to brivaracetam.

Epilepsy and Behavior, 52, 165–168.

<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.09.005>

Zahnert, F., Krause, K., Immisch, I., Habermehl, L., Gorny, I.,

Chmielewska, I., Möller, L., Weyand, A. M., Mross, P. M., Wagner, J.,

Menzler, K., & Knake, S. (2018). Brivaracetam in the treatment of patients with epilepsy-first clinical experiences. *Frontiers in*

Neurology, 9(FEB). <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00038>