

# EFFICACIA E SICUREZZA DEL LEVETIRACETAM COME TRATTAMENTO AGGIUNTIVO IN ETÀ PEDIATRICA

*A cura della Dott.ssa Roberta Roberti*

## KEY POINTS

- *Il levetiracetam (LEV), che svolge la sua attività antiepilettica attraverso il legame alla proteina vescicolare sinaptica SV2A, è uno dei farmaci antiepilettici (AED) di nuova generazione più comunemente prescritti per il trattamento delle crisi epilettiche sia nell'adulto che nel bambino;*
- *È stata condotta una metanalisi che ha valutato l'efficacia e la sicurezza del LEV come trattamento aggiuntivo in pazienti con crisi ad esordio focale (FOS) di età compresa tra 0 e 18 anni includendo i dati provenienti da studi controllati randomizzati (RCT), da studi prospettici e da studi retrospettivi;*
- *I risultati di questo studio suggeriscono che il trattamento aggiuntivo con LEV in pazienti in età pediatrica con FOS può ridurre significativamente la frequenza delle crisi ed è abbastanza tollerato rispetto al placebo (gli AE che si sono verificati più frequentemente sono stati febbre, cefalea, nervosismo, infezioni delle alte vie respiratorie, lesioni accidentali e dolore addominale).*

## INTRODUZIONE

L'epilessia è uno dei disordini neurologici più comuni, colpisce circa 65 milioni di persone in tutto il mondo<sup>1</sup> e più di 10.5 milioni di bambini di età inferiore ai 15 anni<sup>2</sup>. Le crisi epilettiche sono generalmente classificate in due categorie principali: crisi ad esordio generalizzato e crisi ad esordio focale (FOS), queste ultime particolarmente frequenti in età pediatrica<sup>3</sup>. Quasi il 25% dei pazienti pediatrici manifesta crisi resistenti al trattamento farmacologico o eventi avversi (AE) non tollerabili<sup>4</sup>, che possono aumentare il rischio di difficoltà di apprendimento, disturbi psichici e morte improvvisa nell'epilessia (SUDEP)<sup>5</sup>. Le terapie farmacologiche impiegate nei bambini sono frequentemente *off-label*, considerate le numerose difficoltà nella conduzione di sperimentazioni cliniche nei pazienti in età pediatrica, e la scelta dei farmaci antiepilettici (AED) appropriati risulta complessa. Il levetiracetam (LEV), che svolge la sua attività antiepilettica attraverso il legame alla proteina vescicolare sinaptica SV2A<sup>6</sup>, è uno degli AED di nuova generazione più comunemente prescritti per il trattamento aggiuntivo delle crisi epilettiche sia nell'adulto che nel bambino. L'efficacia del LEV nel trattamento delle crisi in età pediatrica è stata dimostrata in una serie di revisioni sistematiche<sup>7-9</sup>, ma non era stata ancora condotta alcuna metanalisi che combinasse più studi con prove quantitative convincenti. Per tale motivo, Cao e colleghi (2019) hanno pubblicato i risultati di una metanalisi che ha valutato l'efficacia

e la sicurezza del LEV come trattamento aggiuntivo in pazienti con FOS di età compresa tra 0 e 18 anni includendo i dati provenienti da studi controllati randomizzati (RCT), da studi prospettici e da studi retrospettivi<sup>10</sup>.

## **MATERIALI E METODI**

La ricerca degli studi inclusi è stata effettuata fino a gennaio 2018 sui database di *PubMed (Medline)*, *Web of Science*, sul Registro Centrale *Cochrane* degli Studi Clinici e sul Registro dei *trial* clinici del NIH (*National Institutes of Health*). Gli *outcome* di efficacia sono stati misurati mediante il *responder rate* (la percentuale di pazienti che durante il trattamento ha ottenuto una riduzione della frequenza delle FOS  $\geq 50\%$  rispetto al basale), il *seizure freedom rate* (la percentuale di pazienti liberi da crisi durante tutto il periodo di trattamento) e il *median percentage reduction rate* (la proporzione di pazienti che ha ottenuto una riduzione percentuale mediana della frequenza delle crisi rispetto al basale). Gli *outcome* di sicurezza e tollerabilità sono stati misurati mediante il tasso di AE emergenti dal trattamento (TEAE, la percentuale di pazienti che ha manifestato almeno un AE emergente dal trattamento) e il tasso di TEAE correlato alle reazioni avverse al farmaco (ADR) (la percentuale di pazienti che ha manifestato almeno un AE correlato all'utilizzo di LEV). È stato valutato anche il tasso di interruzione del trattamento (la percentuale di pazienti che ha interrotto il trattamento per qualsiasi ragione) e il tasso di interruzione del trattamento correlato ad ADR (la percentuale di pazienti che ha interrotto il trattamento a causa delle ADR). La qualità degli studi inclusi è stata valutata utilizzando il *Cochrane Collaboration's tool* (per la valutazione degli RCT) e il *Methodological index for non-randomized studies* (MINORS) (per studi prospettici non randomizzati). Non sono state condotte analisi della qualità degli studi retrospettivi. Per quanto riguarda l'analisi statistica, è stata condotta un'analisi aggregata degli studi prospettici e una metanalisi degli studi controllati. Gli *outcome* di efficacia e sicurezza sono stati descritti dal tasso di risposta globale (ORR) con intervalli di confidenza al 95% (IC) negli studi non controllati, e dai rischi relativi calcolati con il metodo di Mantel-Haenszel (RR) con IC al 95%, negli studi controllati. Anche gli studi retrospettivi sono stati riassunti utilizzando statistiche descrittive. L'eterogeneità dei *trial* è stata esaminata dal test  $\chi^2$  e dalle statistiche  $I^2$ . La significatività è stata impostata a valori di  $p \leq 0.05$  o di  $I^2 \geq 40\%$ . In caso di eterogeneità statisticamente significativa ( $p \leq 0.05$ ,  $I^2 \geq 40\%$ ) negli studi aggregati, è stato impiegato il modello a effetti casuali; in caso contrario ( $p > 0.05$ ,  $I^2 < 40\%$ ), il modello ad effetti fissi. Se è stata osservata eterogeneità ( $p \leq 0.05$ ,  $I^2 \geq 40\%$ ), è stata eseguita un'analisi di sensibilità per identificare la fonte dell'eterogeneità e valutare l'effetto della qualità dello studio selezionato sui risultati di efficacia e sicurezza.

## RISULTATI

Nella metanalisi sono stati inclusi 18 studi prospettici, per un totale di 1131 pazienti<sup>11-28</sup>, mentre 13 studi retrospettivi, per un totale di 632 pazienti, sono stati inclusi nell'analisi descrittiva<sup>29-41</sup>. Nella maggior parte degli studi, i pazienti hanno ricevuto una dose iniziale di LEV di 10 mg/kg/die o di 20 mg/kg/die, incrementata gradualmente fino a raggiungere una dose *target* finale di 60 mg/kg/die. Il periodo basale mediano è stato di 4 settimane (2 giorni-24 settimane) e la fase di valutazione mediana di 16 settimane (5 giorni-2 anni).

### Outcome di efficacia

#### -Responder rate

Nell'analisi aggregata sono stati inclusi 14 studi prospettici, per un totale di 621 pazienti<sup>11-14,16,19-21,24,26-28</sup>. Il test del  $\chi^2$  non ha indicato eterogeneità statisticamente significativa ( $\chi^2=19.29$ ,  $I^2=32.6\%$ ,  $p=0.114$ ) ed è stato applicato il modello a effetti fissi. L'ORR del *responder rate* è risultato del 56% (IC 95%: 52%–60%). Nella metanalisi sono stati inclusi 412 pazienti (gruppo LEV,  $n=225$ ; gruppo placebo,  $n=187$ ) provenienti da RCT<sup>15,21,23</sup>. Poiché il test del  $\chi^2$  non ha mostrato eterogeneità statisticamente significativa ( $\chi^2=1.85$ ,  $I^2=0.0\%$ ,  $p=0.398$ ), è stato applicato il modello a effetti fissi. L'RR complessivo ha mostrato differenze significative (RR=1.98, IC 95%: 1.49–2.63) tra i due gruppi, per cui il **LEV è risultato più efficace rispetto al placebo.**

#### - Seizure freedom rate

Sono stati inclusi nell'analisi aggregata 11 studi prospettici (536 pazienti) che hanno valutato l'efficacia del LEV sulla base del *seizure freedom rate*<sup>1,14-18,20,26-28</sup>. Il test  $\chi^2$  ha indicato eterogeneità statisticamente significativa tra i *trial*, ( $\chi^2=29.97$ ,  $I^2=66.6\%$ ,  $p=0.004$ ), per cui è stato impiegato il modello a effetti casuali. L'ORR per il *seizure freedom rate* è risultato del 14% (IC 95%: 9%–19%). Sono stati inclusi nella metanalisi 3 RCT (gruppo LEV,  $n = 250$ ; gruppo placebo,  $n = 212$ )<sup>15,21,23</sup>. Il test del  $\chi^2$  non ha indicato eterogeneità statisticamente significativa ( $\chi^2=0.35$ ,  $I^2=0.0\%$ ,  $p=0.839$ ), ed il calcolo dell'RR complessivo, impiegando il modello a effetti fissi, **ha mostrato la maggiore efficacia del LEV rispetto al placebo** (RR=5.12, IC 95%: 2.09-12.51).

#### - Median percentage reduction rate

Sono stati inclusi nell'analisi aggregata 5 studi prospettici (321 pazienti) che hanno valutato l'efficacia del LEV sulla base del *median percentage reduction rate*<sup>14,15,21-23</sup>. Il test del  $\chi^2$  ha mostrato eterogeneità

statisticamente significativa tra i *trial* ( $\chi^2=96.16$ ,  $I^2=95.8\%$ ,  $p=0.000$ ) ed è stato adottato il modello ad effetti casuali. In seguito alla conduzione dell'analisi di sensibilità, è stato rimosso uno studio prospettico, ma l'ORR non ha subito variazioni, mantenendosi al 55% (IC 95%: 31%–79%).

Nella metanalisi è stato incluso un totale di 568 pazienti (gruppo LEV  $n=298$ ; gruppo placebo  $n=260$ ) provenienti da *trial* testa a testa<sup>15,21-23</sup>. Il test del  $\chi^2$  non ha mostrato eterogeneità statisticamente significativa tra i *trial* ( $\chi^2=2.64$ ,  $I^2=0.0\%$ ,  $p=0.451$ ), ed è stato impiegato il modello a effetti fissi. L'RR complessivo tra questi due gruppi è risultato di 3.19 (IC 95%: 2.37–4.31).

## **Outcome di sicurezza**

### **-TEAE**

Sono state condotte analisi aggregate per valutare la sicurezza del LEV sulla base della percentuale di TEAE (449 pazienti)<sup>13,15,22,24,26</sup> e della percentuale di almeno un TEAE correlato alle ADR (450 pazienti)<sup>13,15,22,24,26</sup>. Il test del  $\chi^2$  ha indicato eterogeneità statisticamente significativa per la percentuale di TEAE ( $\chi^2=126.60$ ,  $I^2=96.8\%$ ,  $p=0.0482$ ) e per la percentuale di TEAE correlati alle ADR ( $\chi^2=9.79$ ,  $I^2=59.2\%$ ,  $p=0.000$ ), ed è stato utilizzato il modello a effetti casuali. Gli ORR per TEAE e per almeno un TEAE correlato alle ADR sono risultati rispettivamente del 74% (IC 95%: 54%-94%) e del 48% (IC 95%: 40%-55%). L'analisi della sensibilità condotta per la percentuale di TEAE ha determinato la rimozione di uno studio prospettico ed un conseguente aumento dell'ORR aggregato, che è risultato pari all'86% (80%-92%), mentre non ha comportato la rimozione di studi per la percentuale di almeno un TEAE correlato alle ADR. Per la metanalisi dei TEAE e dei TEAE correlati alle ADR del gruppo LEV rispetto al gruppo placebo<sup>15,21,23</sup>, il test del  $\chi^2$  non ha mostrato eterogeneità statisticamente significativa per la percentuale di TEAE ( $\chi^2=2.93$ ,  $I^2=31.7\%$ ,  $p=0.231$ ) e per la percentuale di almeno un TEAE correlato alle ADR ( $\chi^2=2.36$ ,  $I^2=15.1\%$ ,  $p=0.308$ ) ed è stato applicato il modello a effetti fissi. L'RR complessivo è risultato di 1.03 (IC 95%: 0.93-1.13) per la percentuale di TEAE e di 1.45 (IC 95%: 1.13-1.86) per la percentuale di almeno un TEAE correlato alle ADR. ***Pertanto, il LEV è risultato associato a una maggiore incidenza dei TEAE.***

### **-Tasso di interruzione del trattamento**

Per analizzare il tasso di interruzione del trattamento sono state eseguite analisi aggregate in sei studi prospettici (408 pazienti)<sup>13-15,24-26</sup>, mentre per il tasso di interruzione del trattamento correlato ad ADR è stata condotta un'analisi aggregata di quattro studi prospettici (377 pazienti)<sup>13,15,24,26</sup>. Il test del  $\chi^2$  ha indicato un'eterogeneità tra gli studi ( $\chi^2=55.35$ ,  $I^2=91.0\%$ ,  $p=0.000$ ) per il tasso di interruzione del trattamento ed è

stato adottato il modello a effetti casuali, mentre non ha mostrato alcuna eterogeneità statisticamente significativa ( $\chi^2=1.86$ ,  $I^2=0.0\%$ ,  $p=0.601$ ) per il tasso di interruzione del trattamento correlato ad ADR, per il quale è stato scelto il modello a effetti fissi. Gli ORR per il tasso di interruzione del trattamento e per il tasso di interruzione del trattamento da ADR sono risultati rispettivamente del 17% (IC 95%: 5%-28%) e del 6% (IC 95%: 4%-8%).

Per la metanalisi<sup>15,21,23</sup>, non è stata evidenziata un'eterogeneità statisticamente significativa per il tasso di interruzione del trattamento ( $\chi^2=3.12$ ,  $I^2=35.9\%$ ,  $p=0.210$ ) e per il tasso di interruzione del trattamento correlato ad ADR ( $\chi^2=2.19$ ,  $I^2=8.5\%$ ,  $p=0.814$ ), ed è stato pertanto adottato il modello ad effetti fissi. L'RR complessivo è risultato di 0.77 (IC 95%: 0.44-1.38) per il tasso di interruzione del trattamento e di 0.91 (IC 95%: 0.42-1.98) per il tasso di interruzione del trattamento da ADR.

-AE

Gli AE sono stati valutati mediante una metanalisi che ha incluso 412 pazienti (gruppo LEV n=225, gruppo placebo n=187) provenienti da tre RCT<sup>15,21,23</sup> e un'analisi aggregata di otto studi prospettici (511 pazienti)<sup>13-15,19,21,23,26</sup>. Non sono state riportate differenze significative tra gli AE nel gruppo LEV e nel gruppo placebo ad eccezione di sonnolenza (RR=2.26, IC 95%: 1.30-3.93) e ostilità (RR=2.33, IC 95%: 1.15-4.70). ***Gli AE che si sono verificati più frequentemente sono stati febbre, cefalea, nervosismo, infezioni delle alte vie respiratorie, lesioni accidentali e dolore addominale.***

## SINTESI DEGLI STUDI RETROSPETTIVI

I tredici studi retrospettivi (632 partecipanti), inclusi nella revisione sistematica, sono stati pubblicati tra il 2004 e il 2015<sup>29-41</sup>, e di questi, tre hanno valutato solo pazienti di età inferiore o uguale ai 4 anni. Nella maggior parte degli studi, la terapia aggiuntiva con LEV è risultata efficace. Il *seizure freedom rate* mediano è stato del 19.5% [10% -63%] ed il *responder rate* mediano del 46.6% [20% -72.7%]. Il *seizure freedom rate* dei pazienti di età inferiore o uguale ai 4 anni, che nello studio di Perry e Benatar (2007) è risultato significativamente più alto rispetto a quello dei pazienti di età compresa tra 4 e 18 anni<sup>39</sup>, suggerisce che il trattamento aggiuntivo con LEV potrebbe essere più efficace nei pazienti più piccoli. La tollerabilità non è stata riportata in questi lavori.

## **DISCUSSIONE E CONCLUSIONI**

La scelta dell'AED più appropriato nei pazienti pediatrici con FOS può essere supportata dall'integrazione di dati provenienti da diversi studi clinici. Alcuni studi di metanalisi e di revisione sistematica condotti in precedenza avevano esplorato l'efficacia e la sicurezza della terapia aggiuntiva con LEV, ma non era stata fornita una sintesi di evidenze di sufficiente significatività statistica. La metanalisi condotta da Fang et al. (2014), non aveva mostrato differenze statisticamente significative di incidenza di AE tra pazienti trattati con LEV e gruppo placebo, per tutti i tipi di crisi ed a qualsiasi età<sup>42</sup>. Questo risultato non è in linea con quanto evidenziato dalla metanalisi di Cao e colleghi (2019), dal momento che gli RR di sonnolenza e ostilità sono risultati rispettivamente pari a 2.26 (IC 95%: 1.30-3.93) e 2.33 (IC 95%: 1.15-4.70). Inoltre, i risultati di Fang et al. (2014) hanno mostrato una maggiore efficacia della terapia aggiuntiva con LEV sulle FOS, con un *responder rate* (OR: 3.23, IC 95%: 1.95-5.37) e un *seizure freedom rate* molto più elevati (OR: 7.15, IC 95%: 0.86 -59.23)<sup>42</sup> rispetto allo studio di Cao et al., (2019), probabilmente per via di una minore inclusione di RCT che possono aver reso i risultati meno consistenti<sup>10</sup>. Rispetto alle pubblicazioni precedenti, lo studio di Cao et al. (2019), fornisce risultati basati su un ampio campione e sulle evidenze cliniche più aggiornate della terapia con LEV. Il lavoro presenta comunque alcuni limiti: in primo luogo, anche se presenti in numero maggiore rispetto ad altri studi, gli RCT inclusi nella metanalisi sono comunque pochi e l'eterogeneità tra analisi raggruppate potrebbe indebolire la forza delle evidenze. In secondo luogo, non è possibile ottenere informazioni sull'efficacia e la sicurezza della terapia aggiuntiva con LEV distinguendo i pazienti per fasce di età (pazienti di età inferiore o uguale a 2 anni, a 4 anni o a 18 anni). In terzo luogo, la durata della fase di valutazione varia ampiamente e questo può influenzare i risultati, probabilmente perché più lunga è la durata della fase di valutazione, maggiore è il numero e il tipo di AE che possono verificarsi<sup>10</sup>.

**In conclusione**, i risultati di questo studio suggeriscono che il trattamento aggiuntivo con LEV in pazienti in età pediatrica con FOS può ridurre significativamente la frequenza delle crisi ed è abbastanza tollerato rispetto al placebo. Tuttavia, sono ancora necessari ulteriori studi per trarre conclusioni definitive sull'impiego di LEV nei bambini di età inferiore ai due anni e per valutare l'efficacia e la sicurezza a lungo termine.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Stovner LJ, Hoff JM, Svalheim S, Gilhus NE (2014) Neurological disorders in the Global Burden of Disease 2010 study. *Acta Neurol Scand.*
2. Guerrini, R., 2006. Epilepsy in children. *Lancet* 367, 499–524.
3. Sillanpaa, M., Jalava, M., Shinnar, S., 1999. Epilepsy syndromes in patients with childhood-onset seizures in Finland. *Pediatr. Neurol.* 21, 533–537.
4. Park, S.P., Kim, S.Y., Hwang, Y.H., Lee, H.W., Suh, C.K., Kwon, S.H., 2007. Long-term efficacy and safety of zonisamide monotherapy in epilepsy patients. *J. Clin. Neurol.* 3, 175–180.
5. Donner, E.J., Camfield, P., Brooks, L., Buchhalter, J., Camfield, C., Loddenkemper, T., Wirrell, E., 2017. Understanding death in children with epilepsy. *Pediatr. Neurol.* 70, 7–15.
6. Lynch BA, Lambeng N, Nocka K, et al. The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam.
7. Mbizvo, G.K., Dixon, P., Hutton, J.L., Marson, A.G., 2012. Levetiracetam add-on for drug-resistant focal epilepsy: an updated Cochrane Review. *Cochrane Database Syst. Rev.*, CD001901.
8. Arya, R., Glauser, T.A., 2013. Pharmacotherapy of focal epilepsy in children: a systematic review of approved agents. *CNS Drugs* 27, 273–286.
9. Abbaskhanian, A., Shahmohammadi, S., 2016. Add-on levetiracetam in children with refractory epilepsy: a systematic review. *J. Pediatr. Rev.* 4.
10. Cao Y, He X, Zhao L, He Y, Wang S, Zhang T, Jiang J. Efficacy and safety of Levetiracetam as adjunctive treatment in children with focal onset seizures: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Res.* 2019 Jul; 153:40-48.
11. Callenbach, P.M., Arts, W.F., ten Houten, R., Augustijn, P., Gunning, W.B., Peeters, E.A., Weber, A.M., Stroink, H., Geerts, Y., Geerts, A.T., Brouwer, O.F., 2008. Add-on levetiracetam in children and adolescents with refractory epilepsy: results of an open-label multi-centre study. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 12, 321–327.
12. Chhun, S., Troude, P., Villeneuve, N., Soufflet, C., Napuri, S., Motte, J., Pouplard, F., Alberti, C., Helfen, S., Pons, G., Dulac, O., Chiron, C., 2011. A prospective open-labeled trial with levetiracetam in pediatric epilepsy syndromes: continuous spikes and waves during sleep is definitely a target. *Seizure* 20, 320–325.
13. Fountain, N.B., Conry, J.A., Rodriguez-Leyva, I., Gutierrez-Moctezuma, J., Salas, E., Coupez, R., Stockis, A., Lu, Z.S., 2007. Prospective assessment of levetiracetam pharmacokinetics during dose escalation in 4- to 12-year-old children with partial-
14. Glauser, T.A., Pellock, J.M., Bebin, E.M., Fountain, N.B., Ritter, F.J., Jensen, C.M., Shields, W.D., 2002b. Efficacy and safety of levetiracetam in children with partial seizures: an open-label trial. *Epilepsia* 43, 518–524.
15. Glauser, T.A., Ayala, R., Elterman, R.D., Mitchell, W.G., Van Orman, C.B., Gauer, L.J., Lu, Z., Group, N.S., 2006. Double-blind placebo-controlled trial of adjunctive levetiracetam in pediatric partial seizures. *Neurology* 66, 1654–1660.
16. Grosso, S., Franzoni, E., Coppola, G., Iannetti, P., Verrotti, A., Cordelli, D.M., Marchiani, V., Pascotto, A., Spalice, A., Acampora, B., Morgese, G., Balestri, P., 2005. Efficacy and safety of levetiracetam: an add-on trial in children with refractory epilepsy. *Seizure* 14, 248–253.
17. Iwasaki, T., Toki, T., Nonoda, Y., Ishii, M., 2015. The efficacy of levetiracetam for focal seizures and its blood levels in children. *Brain Dev.* 37, 773–779.

18. Kanemura, H., Sano, F., Tando, T., Sugita, K., Aihara, M., 2013. Efficacy and safety of add-on levetiracetam in refractory childhood epilepsy. *Brain Dev.* 35, 386–391.
19. Lagae, L., Buyse, G., Deconinck, A., Ceulemans, B., 2003. Effect of levetiracetam in refractory childhood epilepsy syndromes. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 7, 123–128.
20. Lagae, L., Buyse, G., Ceulemans, B., 2005. Clinical experience with levetiracetam in childhood epilepsy: an add-on and mono-therapy trial. *Seizure* 14, 66–71.
21. Levisohn, P.M., Mintz, M., Hunter, S.J., Yang, H., Jones, J., Group, N.L.S., 2009. Neurocognitive effects of adjunctive levetiracetam in children with partial-onset seizures: a randomized, double-blind, placebo-controlled, noninferiority trial. *Epilepsia* 50, 2377–2389.
22. Nakamura, H., Osawa, M., Yokoyama, T., Yoshida, K., Suzuki, A., 2013. Efficacy and safety of levetiracetam as adjunctive therapy in Japanese children with uncontrolled partial-onset seizures: multicenter and open-label study (N01223), short term evaluation. *Brain Nerve = Shinkei kenkyu no shinpo* 65, 1083–1092.
23. Pina-Garza, J.E., Nordli Jr., D.R., Rating, D., Yang, H., Schiemann-Delgado, J., Duncan, B., Levetiracetam, N.S.G., 2009. Adjunctive levetiracetam in infants and young children with refractory partial-onset seizures. *Epilepsia* 50, 1141–1149.
24. Pina-Garza, J.E., Schiemann-Delgado, J., Yang, H., Duncan, B., Hadac, J., Hunter, S.J., 2010. Adjunctive levetiracetam in patients aged 1 month to < 4 years with partial-onset seizures: subpopulation analysis of a prospective, open-label extension study of up to 48 weeks. *Clin. Ther.* 32, 1935–1950.
25. Posar, A., Salerno, G.G., Monti, M., Santucci, M., Scaduto, M.C., Parmeggiani, A., 2014. Neuropsychological implications of adjunctive levetiracetam in childhood epilepsy. *J. Pediatr. Neurosci.* 9, 115–120.
26. Schiemann-Delgado, J., Yang, H., Loge Cde, L., Stalvey, T.J., Jones, J., Legoff, D., Mintz, M., 2012. A long-term open-label extension study assessing cognition and behavior, tolerability, safety, and efficacy of adjunctive levetiracetam in children aged 4 to 16 years with partial-onset seizures. *J. Child Neurol.* 27, 80–89.
27. Tonekaboni, S.H., Ghazavi, M., Karimzadeh, P., Mahvelati, F., Ghofrani, M., 2010. Efficacy of levetiracetam in children with refractory epilepsy as an add-on trial. *Epilepsy Res.* 90, 273–277.
28. Wheless, J.W., Ng, Y.T., 2002. Levetiracetam in refractory pediatric epilepsy. *J. Child Neurol.* 17, 413–415.
29. Dureau-Pournin, C., Pedespan, J.M., Droz-Perroteau, C., Lavernhe, G., Mann, M., Pollet, C., Robinson, P., Jove, J., Moore, N., Fourier-Reglat, A., Grp, E.S., 2014. Continuation rates of levetiracetam in children from the EULEVp cohort study. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 18, 19–24.
30. Enoki, H., Yokota, T., Okanishi, T., 2015. Efficacy of Levetiracetam as an add-on therapy in children with localization-related epilepsy. *Brain Nerve = Shinkei kenkyu no shinpo* 67, 1247–1253.
31. Gallentine, W.B., Hunnicutt, A.S., Husain, A.M., 2009. Levetiracetam in children with refractory status epilepticus. *Epilepsy Behav.: E&B* 14, 215–218.
32. Giroux, P.C., Salas-Prato, M., Theoret, Y., Carmant, L., 2009. Levetiracetam in children with refractory epilepsy: lack of correlation between plasma concentration and efficacy. *Seizure-Eur. J. Epilep.* 18, 559–563.
33. Grosso, S., Cordelli, D.M., Franzoni, E., Coppola, G., Capovilla, G., Zamponi, N., Verrotti, A., Morgese, G., Balestri, P., 2007. Efficacy and safety of levetiracetam in infants and young children with refractory epilepsy. *Seizure-Eur. J. Epilep.* 16, 345–350.

34. Incecik, F., Herguner, M.O., Altunbasak, S., 2012. The efficacy and side effects of levetiracetam on refractory epilepsy in children. *J. Pediatr. Neurosci.* 7, 19–22.
35. Krief, P., Kan, L., Maytal, J., 2008. Efficacy of levetiracetam in children with epilepsy younger than 2 years of age. *J. Child Neurol.* 23, 582–584.
36. Lee, Y.J., Kang, H.C., Kim, H.D., Lee, J.S., 2010. Efficacy and safety of adjunctive levetiracetam therapy in pediatric intractable epilepsy. *Pediatr. Neurol.* 42, 86–92.
37. Obeid, M., Pong, A.W., 2010. Efficacy and tolerability of high oral doses of levetiracetam in children with epilepsy. *Epilepsy Res.* 91, 101–105.
38. Opp, J., Tuxhorn, I., May, T., Kluger, G., Wiemer-Kruel, A., Kurlemann, G., Gross-Selbeck, G., Rating, D., Brandl, U., Bettendorf, U., Hartel, C., Korn-Merker, E., 2005. Levetiracetam in children with refractory epilepsy: a multicenter open label study in Germany. *Seizure-Eur. J. Epilep.* 14, 476–484.
39. Perry, M.S., Benatar, M., 2007. Efficacy and tolerability of levetiracetam in children younger than 4 years: a retrospective review. *Epilepsia* 48, 1123–1127.
40. Tan, M.J., Appleton, R.E., 2004. Efficacy and tolerability of levetiracetam in children aged 10 years and younger: a clinical experience. *Seizure-Eur. J. Epilep.* 13, 142–145.
41. von Stulpnagel, C., Kluger, G., Leiz, S., Holthausen, H., 2010. Levetiracetam as add-on therapy in different subgroups of "benign" idiopathic focal epilepsies in childhood. *Epilepsy Behav.: E&B* 17, 193–198.
42. Fang, Y.X., Wu, X.Y., Xu, L., Tang, X.H., Wang, J.H., Zhu, G.X., Hong, Z., 2014. Randomized-controlled trials of levetiracetam as an adjunctive therapy in epilepsy of multiple seizure types. *J. Clin. Neurosci.* 21, 55–62.