

Gravidanza in pazienti affette da epilessia: confronto tra strategie terapeutiche consolidate e opportunità offerte dai nuovi farmaci

Francesca Pizzo¹, Arianna Dilaghi², Anna Maria Romoli¹, Silvia Pradella¹,
Andrea La Licata¹, Barbara Chiocchetti¹, Alessandra Pistelli², Marco Paganini¹

Abstract

Treating women affected by epilepsy during pregnancy is challenging. Clinicians have to consider both the teratogenic effects of Antiepileptic Drugs (AEDs) and the risk of seizure recurrence. Pharmacokinetic changes during pregnancy are rapid and conspicuous, so that the serum concentration of drugs can be modified and the effectiveness of AEDs cannot be guaranteed. The aim of this study is to evaluate the risk of Major Congenital Malformation (MCM) associated with AEDs treatment during the first trimester of pregnancy. We collected data from 338 patients who contacted the Teratology Information Services of Florence University Hospital and we found that only the variable monotherapy vs. polytherapy had statistical significance for MCM. More studies are needed to assess the efficacy and safety of newer AEDs.

Keywords: Epilepsy; Pregnancy; Antiepileptic Drugs; Teratogenic Effects
Pregnancy in epileptic patients: comparison between well-established therapeutic strategies and opportunities coming from new drugs
CMI 2013; 7(3): 91-98

INTRODUZIONE

L'utilizzo di farmaci durante la gravidanza e la valutazione dei loro potenziali effetti teratogeni continua a essere un problema attuale, soprattutto per quanto riguarda le donne affette da patologie croniche, come l'epilessia, che necessitano di un trattamento a lungo termine.

Farmacocinetica in gravidanza

Nel corso della gravidanza la donna va incontro a diverse modificazioni fisiologiche che possono determinare una serie di cambiamenti nella farmacocinetica delle molecole assunte. L'assorbimento di un farmaco può essere infatti alterato dal ritardato svuotamento gastrico e dal rallentato transito intestinale, mentre il progressivo aumento dei liquidi corporei con la creazione di nuovi compartimenti (placenta,

liquido amniotico) associato alla riduzione dell'albumina plasmatica può modificarne la distribuzione. L'aumento della volemia e della filtrazione glomerulare incrementano inoltre l'escrezione renale. L'insieme di questi fattori può alterare l'effetto dei farmaci e rendere necessari aggiustamenti terapeutici in corso di trattamenti cronici [1].

Principi di teratogenesi

Le malformazioni congenite comprendono un insieme eterogeneo di difetti caratterizzati da un'anomalia, per lo più macroscopica, della forma o della struttura di un organo determinatasi prima della nascita [2].

In Italia la prevalenza fetto-infantile dei difetti congeniti strutturali maggiori è stimata intorno al 2-3%. Se vengono inclusi difetti di minore gravità si arriva al 5% circa [2].

La classificazione delle anomalie congenite e la loro distinzione in maggiori e minori

¹ Centro di Riferimento Regionale Diagnosi e Cura delle Epilessie, Neurologia II, AOU Careggi, Firenze
² Centro di Riferimento Regionale Tossicologia Perinatale, AOU Careggi, Firenze

Corresponding author

Francesca Pizzo
Neurofarba Department
Neuroscience Section
University of Florence
Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi
Largo Brambilla 3, Italy
Phone: +390557947636
Fax: +3905579477769
francescapizzo@gmail.com

Disclosure

Gli Autori dichiarano di non avere conflitti di interesse di natura finanziaria in merito ai temi trattati nel presente articolo

	Descrizione	Molecole
Classe A	Farmaci che sono stati usati da un gran numero di donne in gravidanza e per i quali non sono noti effetti dannosi né per il corso della gravidanza né per la salute del nascituro o del neonato	
Classe B	Farmaci per i quali non sono disponibili sufficienti dati sulla gravidanza umana per poterne valutare l'innocuità per il corso della gravidanza e per la salute del nascituro e del neonato	Levetiracetam
Classe B1	Gli studi sperimentali sugli animali non mostrano effetti pericolosi diretti e indiretti sulla riproduzione, la gestazione, l'embrione, il feto e lo sviluppo peri- e post-natale	Gabapentin
Classe B2	Gli studi sperimentali sono insufficienti per stabilire l'innocuità	
Classe B3	Gli studi sperimentali sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva	Topiramato
Classe C	Farmaci che non aumentano la spontanea incidenza di disordini dello sviluppo umano, ma hanno effetti farmacologici sul decorso della gravidanza e sulla salute del nascituro e del neonato	Clonazepam
Classe D	Farmaci che sono sospettati di aumentare la spontanea incidenza di disordini dello sviluppo umano e/o di avere effetti sulla gravidanza, sul nascituro o sul neonato	Zonisamide Carbamazepina Fenobarbital Acido valproico Fenitoina Lamotrigina Primidone Oxcarbazepina Etosuccimide
Classe X	Farmaci che notoriamente causano disordini dello sviluppo umano e/o hanno effetto sulla gravidanza, sul nascituro o sul neonato	

Tabella I. Principali farmaci antiepilettici per classe di rischio [6]

ha prevalentemente significato prognostico, non eziopatogenetico: i difetti congeniti strutturali, infatti, possono alterare o non alterare lo stato di salute del soggetto che ne è portatore [3,4].

Gli agenti teratogeni comprendono: agenti biologici, agenti fisici e agenti chimici tra cui i farmaci (che peraltro rappresentano solo il 2% delle cause di malformazioni congenite) e i meccanismi con cui agiscono sono spesso multipli e non completamente chiariti [5].

La risposta all'agente teratogeno è infatti largamente dipendente dal genotipo dell'embrione, varia con il variare dello stato di sviluppo raggiunto dal prodotto del concepimento ed è anche dipendente dalla dose di agente nocivo, dalla durata dell'esposizione, dalla quantità di sostanza che raggiunge l'embrione e dalla concomitante interazione di più cause. Per quanto riguarda i farmaci, la dose e la modalità di somministrazione

(soprattutto se nella madre sono mantenuti livelli ematici costanti nel tempo e in presenza di più farmaci associati) possono influenzare il passaggio transplacentare della molecola e quindi la sua azione sul feto. Inoltre, nell'80% dei casi, i difetti congeniti sono riconducibili all'interazione tra fattori esogeni e fattori genetici, con complessi meccanismi multifattoriali.

Classificazione dei farmaci in gravidanza

Dal 1980 la FDA (*Food and Drug Administration*) classifica i farmaci di nuova immissione in commercio in base alla loro sicurezza in gravidanza.

Nella pratica clinica trova ampio utilizzo anche la classificazione ADEC (*Australian Drug Evaluation Committee*) che definisce, oltre alle 5 classi principali (A, B, C, D, X), un'ulteriore suddivisione della classe di rischio B sulla base della disponibilità di dati sperimentali sugli animali [6].

Come si può osservare dalla Tabella I, i principali farmaci antiepilettici attualmente utilizzati sono ritenuti responsabili dell'aumento dell'incidenza di disordini dello sviluppo nell'uomo.

Per quanto riguarda alcuni farmaci di nuovo impiego quali lacosamide, retigabina, eslicarbazepina e perampnel, ad oggi non sono disponibili dati sufficienti per inserirli in questa classificazione e il loro rischio riproduttivo per il momento è difficilmente valutabile.

Acido folico

Molti studi hanno dimostrato che elevati livelli di folatemia mantenuti dal momento della formazione dello zigote per tutta la durata dell'organogenesi sono in grado di ridurre l'incidenza di malformazioni congenite e in particolare dei difetti del tubo neurale quali spina bifida e anencefalia. Risultano significativamente ridotti anche i casi di malformazioni cardiache, labiopalatoschisi e difetti degli arti [7,8]. La riduzione del rischio relativo è stimata intorno al 36% se si assumono almeno 0,4 mg/die di acido folico.

Per questo motivo a tutte le donne in età fertile che programmano una gravidanza è raccomandata, oltre a un'alimentazione ricca di folati, un'integrazione di acido folico a dosaggi compresi tra 0,4 e 5 mg/die da intraprendere almeno tre mesi prima del concepimento.

Riguardo alla dose efficace, alcuni dati in letteratura suggeriscono una correlazione

dose-dipendente tra folatemia e riduzione dei difetti del tubo neurale [9]. Alla luce di questo, alle pazienti in terapia con farmaci antiepilettici è opportuno raccomandare un'integrazione di acido folico di almeno 5 mg/die.

Epilessia e gravidanza

L'epilessia è uno dei disturbi neurologici più frequenti e interessa lo 0,5-0,7% della popolazione generale nei paesi occidentali [10]. Si stima che il 25% dei pazienti epilettici sia rappresentato da donne in età fertile [11]. L'approccio farmacologico a queste pazienti non può prescindere dal considerare le possibili interazioni e gli effetti avversi della terapia antiepilettica durante un'eventuale gravidanza e le conseguenze che la ricorrenza delle crisi può avere sul feto e sulla madre. Non sono ad oggi disponibili studi clinici basati su grandi numeri di pazienti che dimostrino gli effetti delle crisi, convulsive e non, in gravidanza. I dati riportati nel registro EURAP descrivono un unico caso di morte intrauterina fetale su 36 stati di male (di cui 12 convulsivi) in gravidanza [12]. Sono riportati inoltre casi di bradicardia fetale durante stato di male epilettico [13].

Il danno fetale durante il recidivare di eventi critici, in particolare convulsivi, potrebbe essere legato a un insulto ipossico o secondario a traumatismi; inoltre le crisi potrebbero determinare gravi conseguenze anche alla salute della madre.

La scelta del farmaco non è quindi semplice; si devono infatti considerare il tipo di epilessia, la risposta individuale ai farmaci, la compliance farmacologica e le interazioni con eventuali altre terapie. Dagli anni '90 ad oggi il numero di farmaci antiepilettici (FAE) è molto aumentato e le molecole di nuova generazione hanno generalmente un profilo farmacocinetico e farmacodinamico di più facile gestione, oltre a minori interazioni con altre terapie. Ma, mentre le conseguenze dell'utilizzo in gravidanza dei FAE di vecchia generazione sono ormai note, le conoscenze sui nuovi farmaci sono ancora incomplete, poiché gli studi riportati in letteratura si basano spesso su un ridotto numero di pazienti, che non raggiungono la significatività statistica.

Nei figli di madri epilettiche è stata ampiamente dimostrata una maggior frequenza di malformazioni. Quanto questo rischio sia dovuto ai farmaci anticonvulsivanti (singoli o in associazione) oppure alle caratteristiche

dell'epilessia non è ancora stato completamente chiarito. Mentre il ruolo teratogenico dei FAE è largamente riconosciuto nel mondo scientifico, lo stesso non si può dire relativamente alle conseguenze dell'epilessia sulla gravidanza e sullo sviluppo del prodotto del concepimento.

Tenendo conto che nessun farmaco antiepilettico si è dimostrato totalmente scevro di rischi e con un profilo di sicurezza di classe A, il trattamento ottimale dell'epilessia in gravidanza risulta essere particolarmente impegnativo.

Per i farmaci di vecchia generazione sappiamo che il rischio di malformazioni congenite maggiori (MCM) aumenta fino a 2-3 volte rispetto a quello della popolazione generale (4-10% *vs* 2-5%) quando la terapia è assunta nel primo trimestre di gravidanza [14].

Il potenziale effetto teratogeno della fenitoina (PHT) è infatti noto fin dagli anni '60 e già nel 1975 Hanson descrisse una "sindrome fetale idantoinica" caratterizzata dall'associazione di malformazioni congenite (dismorfismi facciali, anomalie delle falangi distali, difetti cardiaci) e alterazioni dello sviluppo motorio e cognitivo nel 10% dei bambini esposti al farmaco in utero.

Anche l'esposizione a carbamazepina (CBZ) nel primo trimestre è stata associata a un aumentato rischio di malformazioni del tubo neurale e del massiccio facciale.

È inoltre noto da tempo un aumentato rischio di MCM, in particolare di spina bifida e altri difetti del tubo neurale, associato alla terapia con acido valproico (VPA) specialmente per dosaggi superiori a 800-1.000 mg/die [15] e per le pazienti trattate con più di un FAE rispetto alla monoterapia [16].

Levetiracetam (LEV), indicato nel trattamento delle epilessie idiopatiche generalizzate, risulta particolarmente interessante in quanto potrebbe rappresentare una valida alternativa al VPA in gravidanza, mentre alcuni studi hanno recentemente ridimensionato la sicurezza di lamotrigina (LTG).

Effetti a lungo termine sullo sviluppo neurocognitivo sono stati dimostrati in bambini esposti ad alte dosi di VPA mentre, ad oggi, l'esposizione a LEV non sembra essere correlata a tali effetti [17].

Uno studio di Mølgaard-Nielsen [18] si è concentrato sugli effetti dei nuovi FAE in gravidanza, senza riscontrare un aumentato rischio di MCM nelle pazienti esposte nel primo trimestre, quindi sottolineandone la sicurezza.

Da tutto questo nasce l'esigenza di studiare più approfonditamente gli effetti dei nuovi FAE in gravidanza, confrontandoli con altri fattori di rischio/confondenti che interessano la gestante.

OBIETTIVO DELLO STUDIO

Obiettivo dello studio è valutare il rischio di MCM in relazione ai FAE utilizzati nel primo trimestre di gravidanza e ad altre variabili concomitanti, valutando anche le opportunità offerte dai nuovi farmaci.

MATERIALI E METODI

Nell'ambito della popolazione afferente ai Centri di Riferimento Regionali di Tossicologia Perinatale e di Diagnosi e Cura delle Epilessie dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi dal 2000 al 2012, è stato studiato un campione di 338 pazienti con epilessia in gravidanza in trattamento con FAE.

La donna che si rivolge al servizio di Tossicologia Perinatale viene intervistata telefonicamente con lo scopo di indagare l'anamnesi patologica di entrambi i genitori (compresi i casi di malattie e/o malformazioni congenite nelle rispettive famiglie di origine), l'anamnesi tossicologica ambientale, con particolare attenzione all'eventuale esposizione professionale a sostanze tossiche, l'anamnesi farmaco-tossicologica con valutazione del tipo di molecola/e assunto/e, l'epoca e la durata dell'assunzione, la dose giornaliera e gli eventuali aggiustamenti terapeutici e infine le abitudini voluttuarie della paziente (consumo di alcol, caffè, fumo di sigaretta e/o sostanze stupefacenti).

Tre mesi dopo la data presunta del parto la paziente viene ricontattata telefonicamente per indagare l'esito della gravidanza (parto, aborto spontaneo, interruzione volontaria o terapeutica di gravidanza, morte fetale intrauterina), l'età gestazionale al momento del parto o aborto, i parametri auxologici neonatali (peso, lunghezza e circonferenza cranica), l'indice di Apgar, le eventuali complicanze perinatali e la presenza di malformazioni congenite.

Le pazienti vengono contemporaneamente indirizzate al Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e la Cura delle Epilessie per poter essere seguite con visite seriate in base alle esigenze del caso.

Per la definizione delle anomalie congenite abbiamo fatto riferimento alla classificazione ICD-9-CM (*International Classification of Diseases – 9th revision – Clinical Modification*).

Abbiamo considerato come politerapia le pazienti esposte ad almeno due farmaci antiepilettici durante le prime 12 settimane di gravidanza.

È stata eseguita un'analisi descrittiva sul campione in particolare per le variabili: assunzione di uno o più FAE, abitudine al fumo di sigaretta, consumo di alcol e trattamento con acido folico. Abbiamo analizzato il numero di MCM e la percentuale di aborti spontanei in relazione alla variabile mono/politerapia, stratificando per le variabili di controllo (fumo, alcol, acido folico ed età).

La percentuale di MCM è stata calcolata sulla somma del totale di nati vivi, delle Interruzioni Terapeutiche di Gravidanza (ITG) e delle Morti Intrauterine Fetali (MIF), escludendo gli Aborti Spontanei (ABS) e le Interruzioni Volontarie di Gravidanza (IVG).

Abbiamo diviso le classi di FAE in sottogruppi in base al loro impiego nella popolazione in oggetto e in base alla classificazione in "vecchi" e "nuovi" farmaci, identificando 6 sottoclassi di FAE: CBZ, PB (fenobarbital), VPA, LTG, nuovi FAE – comprensivo di TPM (topiramato), OXC (oxcarbazepina), LEV, GABA (gabapentin) – e residuali – comprensivo di PHT, BSB (barbesalone), PRI (primidone), CLN (clonazepam), CLB (clobazam) ed ETX (etosuccimide). Abbiamo quindi compiuto un'analisi descrittiva sulla frequenza di MCM nelle pazienti in monoterapia divise per singole sottoclassi di FAE.

È stata inoltre eseguita un'analisi di regressione logistica calcolando il rischio di MCM per ciascuna variabile (fumo, alcol, acido folico, mono- o politerapia).

L'analisi statistica è stata condotta con l'utilizzo del software IBM SPSS Statistics 20.

Tabella II.
Distribuzione dei fattori di rischio nella popolazione

Fattori di rischio	Sì	No
Fumo	18,6%	81,4%
Alcol	8,8%	91,2%

RISULTATI

Nel periodo compreso tra il 1° gennaio 2000 e il 31 dicembre 2012 si sono rivolte al Centro di Riferimento Regionale di Tossicologia Perinatale dell'AOU Careggi 338 donne in gravidanza affette da epilessia e in trattamento con FAE.

L'età media delle pazienti è 32,12 anni, con DS = 5,09 (età massima 49, età minima 17), mentre la mediana è 33 anni.

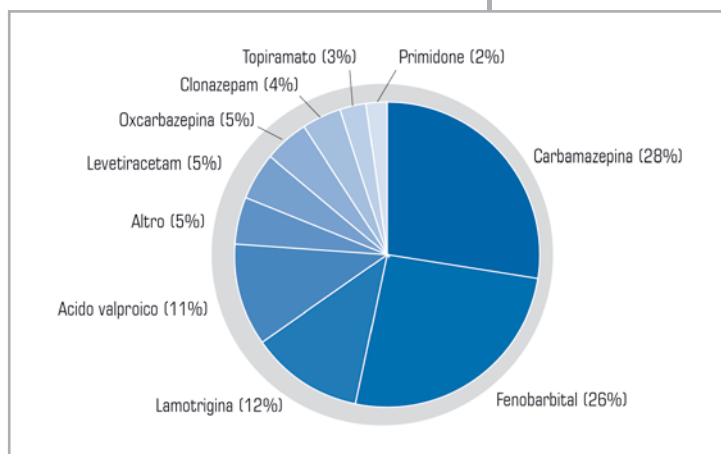
Le pazienti fumatrici sono 63 (18,6%) e le pazienti che assumono alcol 30 (8,8%) (Tabella II).

L'acido folico è stato utilizzato in 291 pazienti (86%).

Il totale dei nati vivi è 287, gli ABS sono 35, le IVG 11, i *drop out* 3, inoltre ci sono 1 ITG e 1 MIF. Le pazienti in monoterapia sono 270 (79,9%), quelle in politerapia sono 66 (19,8%), due pazienti sono state escluse in quanto non sono state esposte a FAE nelle prime 12 settimane.

L'esposizione ai singoli farmaci nella popolazione è riassunta nella Figura 1.

Le MCM riscontrate nella nostra popolazione associate ai farmaci assunti sono



sintetizzate nelle Tabelle III (monoterapie) e IV (politerapie).

Il totale degli ABS è 35 (10,3%), 30 nelle pazienti in monoterapia (11,1%) e 5 nelle pazienti in politerapia (7,4%). Non è stata riscontrata alcuna relazione tra ABS e numero di farmaci assunti.

La valutazione delle MCM per singole classi di FAE non ha condotto a conclusioni significative (Tabella V).

Figura 1. Utilizzo dei farmaci antiepilettici (FAE) nella popolazione (mono- e politerapie)

Tipo di MCM	FAE mg/die
Ipoplasia cuore sinistro	Carbamazepina 800
Difetto interventricolare con shunt destro-sinistro	Carbamazepina 400
Palatoschisi	Levetiracetam 2.000
Agenesia renale	Fenobarbital 175
Agenesia renale	Carbamazepina 1.200
Pervietà del forame ovale	Clonazepam 2 gocce
Arco aortico destroposto	Fenobarbital 150
Ipospadi	Acido valproico 1.000

Tabella III.

Monoterapia: malformazioni congenite maggiori (MCM) associate ai farmaci antiepilettici (FAE)

Tipo di MCM	FAE mg/die
Labiopalatoschisi	Oxcarbazepina 1.200 + Topiramato 600 + Fenobarbital 150
Labioschisi	Lamotrigina 100 + Clonazepam 25
Stenosi ipertrofica del piloro	Fenobarbital 100 + Carbamazepina 1.000
Dotto arterioso pervio	Oxcarbazepina 1.200 + Fenobarbital 150
Tiroide ectopica ipoplasica	Acido valproico 300 + Carbamazepina 600
Dotto di Botallo pervio	Fenobarbital 150 + Clobazam 10
Restringimento dell'aorta	Oxcarbazepina 600 + Clobazam 10
Difetto della 1° falange della mano destra	Carbamazepina 800 + Levetiracetam 1.000
Ipoplasia del 3° dito del piede	Carbamazepina 500 + Fenobarbital 150

Tabella IV. Politerapia: malformazioni congenite maggiori (MCM) associate ai farmaci antiepilettici (FAE)

Tabella V. Distribuzione delle malformazioni congenite maggiori (MCM) per classe di farmaci antiepilettici (FAE)

Sottoclassi di FAE	Malformazioni		
	Aborti	Assenza di malformazioni	Presenza di malformazioni
Politerapia	5	52	9
Carbamazepina	8	81	3
Fenobarbital	5	60	2
Acido valproico	6	20	1
Lamotrigina	3	31	0
Nuovi FAE	6	27	1
Residuali	2	13	1

Tabella VI. Rischio di malformazioni congenite maggiori (MCM) correlato a mono- e politerapia

MCM/totale nati 287 + 1 ITG + 1 MIF	MCM in monoterapia	MCM in politerapia
17/289	8 (3,5%)	9 (15,25%)

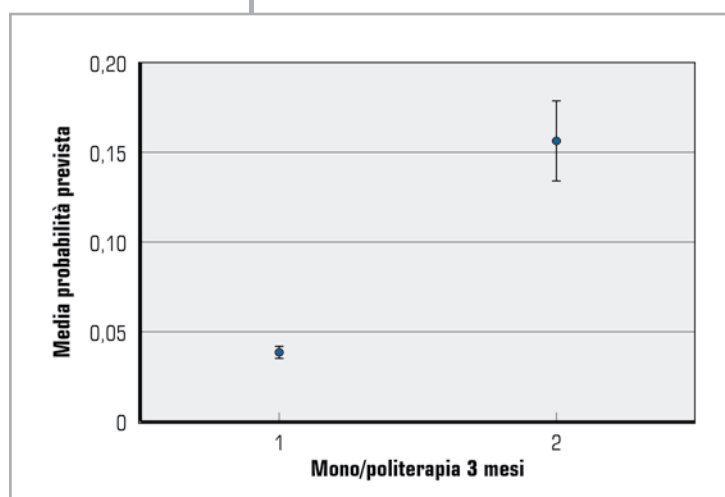


Figura 2. Distribuzione della probabilità media di sviluppare malformazioni congenite maggiori (MCM) nel gruppo in monoterapia rispetto al gruppo in politerapia

L'analisi di regressione logistica *vs* il rischio di MCM eseguita per le variabili fumo, alcol, acido folico, mono- o politerapia ha mostrato che solo la variabile mono/politerapia raggiungeva la significatività statistica ($p < 0,01$) (Tabella VI, Figura 2, Tabella VII).

DISCUSSIONE

La nostra analisi evidenzia un aumento significativo del rischio di MCM solo nella popolazione esposta a più di un FAE nelle prime 12 settimane di gravidanza ($p < 0,01$), come peraltro già descritto in letteratura [16]. Questo dato è stato valutato considerando anche i fattori di rischio concomitanti (fumo e alcol) e la terapia con acido folico.

A questo proposito è necessario specificare che le pazienti che assumono più di un FAE e/o dosaggi più elevati hanno solitamente

un tipo di epilessia di più difficile controllo e quindi definibile, almeno parzialmente, farmaco-resistente. Pertanto la variabile politerapia potrebbe includere questa caratteristica riferibile al tipo di epilessia piuttosto che all'associazione dei farmaci, rappresentando un ulteriore fattore confondente nel determinare la reale causa dell'aumentato rischio di MCM in questo sottogruppo di pazienti. Ad oggi il meccanismo della farmaco-resistenza non è del tutto chiarito, pertanto non è facilmente discernibile dalle altre componenti.

La percentuale di ABS nel nostro campione risulta sovrapponibile a quella della popolazione generale [19].

La valutazione delle MCM per singole classi di FAE non ha evidenziato correlazioni significative, in particolare per quanto riguarda differenze tra "vecchi" e "nuovi" farmaci. Non è stato possibile eseguire un'analisi dettagliata delle singole molecole con tutti gli altri fattori interferenti (es. età, fumo, alcol) a causa dell'esiguità del campione.

Nel nostro campione l'unica MCM riscontrata nelle pazienti in monoterapia con nuovi FAE è un caso di labiopalatoschisi in un feto esposto a LEV 2.000 mg mentre nello studio di Mølgaard-Nielsen [18] la sottopopolazione di pazienti in terapia con LEV è composta da 58 pazienti e non sono state osservate MCM.

Per quanto riguarda il riscontro di MCM in corso di politerapia, risultano coinvolti anche lamotrigina e topiramato (Tabella IV).

È ampiamente descritto in letteratura che il rischio di MCM associato al VPA è concentrazione-dipendente [15], motivo per

Variabile	Coefficiente di variabilità (B)	Errore standard di B	Statistica di Wald	Livelli di significatività	Rapporto odd stimato
Alcol sì/no	-0,101	0,828	0,015	0,903	0,904
Fumo sì/no	18,455	5400,846	0,000	0,997	103516366,239
Acido folico sì/no	0,375	0,811	0,213	0,644	1,454
Età	0,041	0,060	0,457	0,499	1,042
Mono/politerapia 3 mesi	1,596	0,521	9,368	0,002	4,933
Codice farmaci	0,030	0,035	0,743	0,389	1,030
Costante	-24,598	5400,847	0,000	0,996	0,000

cui nella nostra analisi abbiamo considerato separatamente le pazienti in terapia con VPA a dosaggio > di 800 mg/die. È stato riscontrato un solo caso di ipospadia in seguito all'esposizione a 1.000 mg/die di VPA.

Il principale limite del nostro studio è rappresentato dalle ridotte dimensioni del campione, che non ha consentito di svolgere sottoanalisi per i singoli farmaci. Un altro limite è la mancanza di un gruppo di controllo omogeneo caratterizzato da pazienti con epilessia non in trattamento con FAE; tale gruppo è evidentemente di difficile reperibilità vista l'indicazione clinica a trattare questa categoria di pazienti durante la gravidanza.

Ulteriori studi sarebbero peraltro di fondamentale importanza soprattutto per quanto riguarda le molecole di nuova generazione dotate di maggiore maneggevolezza e minori effetti indesiderati.

Inoltre la mancanza di un follow-up a distanza dei bambini nati da donne affette da epilessia ed esposte a FAE durante la gravidanza non ci ha consentito di indagare le possibili alterazioni dello sviluppo cognitivo.

CONCLUSIONI E INDICAZIONI CLINICHE

Il nostro studio, volto a valutare la relazione tra esposizione a farmaci antiepilettici nelle prime 12 settimane di gravidanza e rischio di MCM, ha evidenziato un significativo aumento di MCM solo tra le pazienti esposte a più di un FAE.

Nella pratica clinica è fondamentale un'appropriate preparazione degli operatori sanitari per poter fornire alle pazienti corrette indicazioni sulla gestione della gravidanza già al momento della diagnosi di epilessia.

La donna affetta da epilessia deve infatti essere a conoscenza degli effetti che i FAE

e la ricorrenza delle crisi possono avere sul feto, oltre che dell'importanza di un'adeguata compliance farmacologica una volta stabilita la terapia più adatta.

È auspicabile che queste pazienti programmino con largo anticipo la gravidanza, per poter iniziare il trattamento con acido folico e per permettere eventuali modifiche della terapia in atto. Sulla base delle informazioni disponibili in letteratura il clinico sceglierà la terapia più adatta e al dosaggio più basso efficace per evitare il ricorrere degli eventi critici e per minimizzare gli effetti avversi della terapia antiepilettica in gravidanza.

Il neurologo deve ricordare che alcuni farmaci, in particolar modo quelli escreti a livello renale (LTG, LEV, OXC), durante la gravidanza possono andare incontro a variazioni dei livelli plasmatici con conseguente riduzione della loro efficacia, ragion per cui è opportuno eseguire dosaggi ematici seriati [20].

Tabella VII. *Analisi di regressione logistica relativa alla probabilità media di sviluppare malformazioni congenite maggiori (MCM) nel gruppo in monoterapia rispetto al gruppo in politerapia*

Comportamenti da adottare di fronte a una paziente affetta da epilessia in gravidanza (o intenzionata a pianificarne una)

- Indirizzare la paziente a un centro specializzato in epilessia oltre che a un centro di Tossicologia Perinatale per la valutazione del rischio associato ai farmaci
- Spiegare alla paziente i rischi connessi con i FAE in gravidanza ed enfatizzare la necessità di una programmazione anticipata della stessa (ottimizzazione della terapia, inizio integrazione con acido folico)
- Monitorare costantemente i livelli plasmatici di FAE in gravidanza e adeguarne conseguentemente i dosaggi
- Inviare la paziente a un Centro di Riferimento per le gravidanze a rischio per eseguire le valutazioni ostetrico-ginecologiche del caso
- Informare che l'epilessia di per sé non è indicazione al parto cesareo, che deve essere considerato solo in caso di crisi convulsive non controllate [21]
- L'allattamento non è sempre controindicato e deve essere rivalutato solo in presenza di segni di sedazione nel bambino [21]

BIBLIOGRAFIA

1. Koren G. Pharmacokinetics in pregnancy; Clinical Significance. Presentato a "Clinically relevant pharmacokinetic changes in pregnancy", May 27, 2011, Montréal, Quebec
2. Regione Toscana. RTDC. Registro Toscano Difetti Congeniti. http://www.rtdc.it/registro_malformazioni.htm (ultimo accesso dicembre 2013)
3. Carter CO. Genetics of common single malformations. *Br Med Bull* 1976; 32: 21-6
4. Fraser FC. The multifactorial/threshold concept – uses and misuses. *Teratology* 1976; 14: 267-801. 267-801; <http://dx.doi.org/10.1002/tera.1420140302>
5. Brent RL. Environmental causes of human congenital malformations. *Pediatrics* 2004; 113: 957-68
6. Batagol R. Australian Drug Evaluation Committee: Medicines in pregnancy-An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy, 4th. Australian Government Publishing Service, Canberra, Australia, 1999
7. Czeizel AE, Timar L, Sarkozi A. Dose-dependent effect of folic acid on the prevention of orofacial clefts. *Pediatrics* 1999; 104: e66; <http://dx.doi.org/10.1542/peds.104.6.e66>
8. Botto LD, Olney RS, Erickson JD. Vitamin supplements and the risk for congenital anomalies other than neural tube defects. *Am J Med Genet* 2004; 125C: 12-21; <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.c.30004>
9. Wald NJ, Law MR, Morris JK, et al. Quantifying the effect of folic acid. *Lancet* 2001; 358: 2069-73; [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)07104-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(01)07104-5)
10. Forsgren L, Beghi E, Oun A, et al. The epidemiology of epilepsy in Europe – a systematic review. *Eur J Neurol* 2005; 12: 245-53; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2004.00992.x>
11. Tomson T, Battino D. Teratogenic effects of antiepileptic medications. *Neurol Clin* 2009; 27: 993-1002; <http://dx.doi.org/10.1016/j.ncl.2009.06.006>
12. EURAP Study Group. Seizure control and treatment in pregnancy: observation from EURAP epilepsy pregnancy registry. *Neurology* 2006; 66: 354-60; <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000195888.51845.80>
13. Teramo K, Hiilesmaa V, Bardy A, et al. Fetal heart rate during a maternal grand mal epileptic seizure. *J Perinat Med* 1979; 7: 3-6; <http://dx.doi.org/10.1515/jpme.1979.7.1.3>
14. Perucca E. Birth defects after prenatal exposure to antiepileptic drugs. *Lancet Neurol* 2005; 4: 781-6; [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(05\)70224-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(05)70224-6)
15. Jentink J, Loane MA, Dolk H, et al. Valproic acid monotherapy in pregnancy and major congenital malformations. *N Engl J Med* 2010; 362: 2185-93; <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0907328>
16. Harden CL, Meador KJ, Pennell PB, et al; American Academy of Neurology; American Epilepsy Society. Practice Parameter update: Management issues for women with epilepsy --Focus on pregnancy (an evidence-based review): Teratogenesis and perinatal outcomes: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Neurology* 2009; 73: 133-41; <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181a6b312>
17. Shallcross R, Bromley RL, Irwin B, et al; Liverpool Manchester Neurodevelopment Group; UK Epilepsy and Pregnancy Register. Child development following in utero exposure levetiracetam vs sodium valproate. *Neurology* 2011; 76: 383-9; <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182088297>
18. Mølgaard-Nielsen D, Hviid A. Newer-generation antiepileptic drugs and the risk of major birth defects. *JAMA* 2011; 305: 1996-2002; <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2011.624>
19. ISTAT. <http://dati.istat.it/?lang=it> (ultimo accesso dicembre 2013)
20. Tomson T, Landmark CJ, Battino D. Antiepileptic drug treatment in pregnancy: changes in drug disposition and their clinical implications. *Epilepsia* 2013; 54: 405-14; <http://dx.doi.org/10.1111/epi.12109>
21. Aguglia U, Barboni G, Battino D, et al. Italian consensus conference on epilepsy and pregnancy, labor and puerperium. *Epilepsia* 2009; 50 (Suppl 1); 7-23; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01964.x>