

CONSENSUS EPILESSIA E GRAVIDANZA

Promossa dalla Lega Italiana Contro l'Epilessia (LICE)

Partecipanti:

Società Italiana di Neuropsichiatria Infantile (SINPIA);

Società Italiana di Neuropediatria (SINP);

Società Italiana di Ginecologia (SIGO);

Associazione Ostetrici e Ginecologi Ospedalieri Italiani (AOGOI);

Società Italiana di Neonatologia (SIN);

Società Italiana di Pediatria (SIP).

INTRODUZIONE

La gestione delle donne con epilessia è complessa e richiede un approccio multidisciplinare. Oggi, tuttavia, in Italia manca un reale coordinamento delle diverse figure professionali coinvolte e spesso accade che il parere dell'epilettologo differisca di volta in volta da quello del ginecologo, del neonatologo o del pediatra. In tal modo, il consenso verso una procedura o un percorso diagnostico-terapeutico rischia di essere determinato da sentimenti di "fiducia" della paziente verso l'uno o l'altro specialista piuttosto che da informazioni coerenti con i principi dell'evidenza scientifica e, quindi, della buona pratica medica.

Per questa ragione diverse società scientifiche italiane si sono riunite in una conferenza congiunta, tenutasi in Santa Trada di Cannitello (Reggio Calabria) il 15 - 16 ottobre 2004, con l'obiettivo di concordare linee-guida su procedure, iter diagnostici ed interventi terapeutici per la donna epilettica in età fertile. Successive revisioni hanno consentito di elaborare uno "strumento operativo" da pubblicare sugli organi ufficiali delle società scientifiche, sui rispettivi siti WEB e da diffondere anche per mezzo di opuscoli distribuiti sul territorio nazionale ai medici di famiglia, nella speranza di uniformare e migliorare l'assistenza alle donne con epilessia.

Le società scientifiche coinvolte nella Conferenza Nazionale di Consenso promossa dalla Lega Italiana Contro l'Epilessia (LICE) sono: Società Italiana di Neuropsichiatria Infantile (SINPIA); Società Italiana di Neuropediatria (SINP); Società Italiana di Ginecologia (SIGO); Associazione Ostetrici e Ginecologi Ospedalieri Italiani (AOGOI); Società Italiana di Neonatologia (SIN); Società Italiana di Pediatria (SIP).

OBIETTIVI E METODOLOGIA

Le prime linee guida, redatte negli anni '90 ^(1[F], 2[F]), hanno lasciato molti quesiti irrisolti a causa della discordanza dei dati in letteratura. L'introduzione di nuovi farmaci antiepilettici (FAE) ha ulteriormente complicato la gestione delle donne in età fertile. Sebbene le conoscenze attuali siano tuttora lacunose, è necessario aggiornare le linee guida proposte negli anni '90 alla luce di alcune recenti acquisizioni. L'obiettivo è di contribuire alla definizione di alcuni punti fermi e di fornire elementi per una lettura e un'interpretazione critica dei dati in letteratura, attraverso una valutazione qualitativa dei rischi riproduttivi della donna con epilessia.

Le raccomandazioni fornite si basano su evidenze scientifiche derivate dalla revisione della letteratura, ove disponibili, e sull'opinione degli esperti che hanno partecipato alla conferenza congiunta. Lo schema di classificazione delle evidenze è stato elaborato *ad hoc* poiché nessuno degli schemi pubblicati era applicabile agli studi sull'interazione tra epilessia e gravidanza per il loro carattere osservazionale e la specificità delle problematiche trattate.

Alcune raccomandazioni prive di rilevanti evidenze scientifiche sono fortemente consigliate (FdR 1) in base all'esperienza clinica e ai principi generali di terapia applicati ai pazienti con epilessia [LdE V]. Altre indicazioni, come quelle mirate a orientare la diagnosi prenatale, sono fortemente raccomandate, anche in assenza di robuste evidenze scientifiche, in quanto possono accrescere l'efficacia della prevenzione secondaria senza arrecare alcun danno alla madre e al feto.

Le citazioni bibliografiche riporteranno in parentesi quadre i riferimenti alla classificazione delle evidenze [A–F], mentre per le raccomandazioni sono riportati i livelli di evidenza [LdE I–V] e la forza della raccomandazione [FdR 1–3], come schematizzato nelle tabelle I, II e III. L'appendice A riporta la descrizione dei requisiti sui quali si basa lo schema riportato qui di seguito.

Tabella I. Classificazione delle evidenze

<i>Classe</i>	<i>Classificazione</i>
A	Studi prospettici ¹ di alta qualità
	Revisione sistematica (con omogeneità statistica) di studi di classe A
B	Studi prospettici e/o studi storici basati su popolazione di buona qualità
	Studi retrospettivi di alta qualità
	Revisioni sistematiche (con omogeneità statistica) di studi di classe B
C	Studi prospettici e/o studi storici basati su popolazione di discreta qualità
	Studi retrospettivi di alta qualità
	Revisione sistematiche di studi di classe C
D	Studi prospettici e/o studi storici basati su popolazione di scarsa qualità
	Studi retrospettivi ben condotti
	Revisione sistematiche di studi D
E	Piccoli studi di coorte
	Serie di casi o studi descrittivi
	Studi retrospettivi di scarsa qualità
F	Pareri di commissioni di esperti, opinioni di esperti autorevoli, consensus, opinioni o esperienze cliniche; altro

¹ Arruolamento prima della conoscenza degli esiti, almeno 9 mesi prima dell'inizio della gravidanza (studi sull'andamento della epilessia), madri incluse in un precedente studio prospettico di classe A o B.

Tabella II. Livelli di evidenza

I	Più studi di classe A e/o una revisione sistematica di classe A
II-1	Evidenze di classe B e C con risultati consistenti e/o uno studio di classe A
II-2	Evidenze di classe B o C con risultati generalmente consistenti
III	Evidenze di classe C e estrapolazioni di studi di classe B
IV	Evidenze di classe D o E o di classe A, B e C ma con risultati inconsistenti
V	Evidenze di classe F

Tabella III. Forza delle raccomandazioni

1	Procedura o trattamento fortemente consigliati
2	Procedura o trattamento consigliati
3	Non vi sono elementi a favore o contro l'esecuzione di una procedura o trattamento
4	Procedura o trattamento sconsigliati perché probabilmente inutili e/o dannosi
5	Procedura o trattamento fortemente sconsigliati

FERTILITA'

Rispetto alla popolazione generale, il tasso di fertilità sembra lievemente ridotto in donne con epilessia. Tuttavia, poiché il numero di donne con epilessia che contrae un matrimonio è inferiore rispetto alla popolazione generale, se si considerano solo le donne coniugate il tasso di fertilità risulta equiparabile ^(3[C], 4[C], 5[D]).

Le controversie sulla fertilità riflettono quelle riguardanti i disturbi endocrini e la sindrome dell'ovaio policistico che, secondo alcuni, sarebbe più frequente tra le donne con epilessia che assumono FAE, in particolare acido valproico (VPA) ^(6[B], 4[C]). Il VPA agirebbe direttamente oppure indirettamente inducendo obesità e favorendo, quindi, lo sviluppo di resistenza all'insulina, aumento dei livelli di testosterone e insorgenza di altre anomalie riproduttive ^(6[B], 4[C]). La problematica è emersa negli anni '90 in seguito alla pubblicazione di alcuni studi finlandesi ^(7[E]) che, tuttavia, presentano limitazioni sostanziali in quanto sono retrospettivi, non randomizzati, basati sulla stessa popolazione selezionata per la presenza di disturbi endocrini e mestruali e privi di criteri diagnostici rigorosi e di rilievi morfologici ^(6[B]). Studi recenti, in effetti, suggeriscono l'assenza di alterazioni morfologiche ovariche specifiche in donne con epilessia e, in particolare, l'assenza di una associazione causale tra sindrome dell'ovaio policistico e VPA o altri FAE ^(6[B], 4[C]).

CONTRACCEZIONE

Benzodiazepine, gabapentin (GBP), levetiracetam (LEV), pregabalin (PGB), tiagabina (TGB), VPA, vigabatrin (VGB) e zonisamide (ZNS) non modificano i livelli plasmatici di steroidi ad azione contraccettiva e pertanto non modificano l'efficacia di formulazioni contraccettive ormonali ^(8[B]).

Al contrario, carbamazepina (CBZ), felbamato (FBM), fenobarbital (PB), fenitoina (PHT), oxcarbazepina (OXC) e primidone (PRM) stimolano, attraverso un meccanismo di induzione enzimatica, il metabolismo di estrogeni e progestinici, riducendone i livelli plasmatici e, di conseguenza, l'attività contraccettiva ^(8[B], 9[C]). Il topiramato (TPM) a dosi superiori a 200 mg/die (ma non a dosi inferiori, mentre a 200 mg/die l'interazione sembra essere minima) riduce i livelli di etinilestradiolo ma non quelli di noretindrone ^(8[B]), mentre la lamotrigina a 300 mg/die riduce moderatamente i livelli di levonorgestrel ma non quelli di etinilestradiolo ^(8[B]).

L'assunzione della pillola estroprogestinica da parte di donne in terapia con FAE inducenti o, viceversa, di questi ultimi da parte di donne che assumono la pillola, è comunque possibile con alcune cautele, assicurando in particolare una posologia minima predefinita di progestinici e di estrogeni (vedi raccomandazioni) ^(9[C]). Bisogna tenere presente, tuttavia, che nella popolazione generale l'uso di preparati contenenti più di 50 µg di etinilestradiolo è sconsigliato per il rischio vascolare associato ^(10[F]) e che non esistono dati che consentano di quantificare il rischio in donne che assumono FAE inducenti: infatti, data la variabilità del grado di interazione (anche in rapporto al tipo di FAE e alla sua dose), è plausibile che in alcune donne trattate con FAE inducenti l'uso di estroprogestinici ad alte dosi potrebbe dare luogo a concentrazioni ormonali relativamente elevate.

Tra i preparati orali devono essere evitati i contraccettivi combinati bifasici e trifasici perché il basso contenuto di progestinici nella prima fase può comprometterne l'efficacia contraccettiva ^(9[C]) e, per la stessa ragione, sono sconsigliati preparati a base di soli progestinici ^(9[C]).

Tra i contraccettivi ormonali non orali, gli impianti a rilascio di levonorgestrel e i dispositivi intrauterini che liberano rame sono ritenuti esenti dal rischio di interazione ^(9[C]). Anche se alcuni autori ritengono che formulazioni depot iniettabili di medrossiprogesterone acetato mantengano la loro efficacia in presenza di FAE ad azione inducente, l'uso di queste formulazioni per periodi prolungati è sconsigliato poiché può causare diversi effetti indesiderati e in particolare, riducendo i livelli di estrogeni, una riduzione della densità ossea ^(11[F]), che già viene influenzata negativamente dall'assunzione di FAE inducenti ^(12[C]). Anche i contraccettivi progestinici transdermici non sono indicati perché contengono una dose relativamente bassa di progestinici che può renderli suscettibili ai fenomeni di interazione farmacologica ^(9[C]).

Se necessario, si può ricorrere alla contraccezione ormonale di emergenza; alcuni consigliano dosi superiori a quelle usuali in presenza di FAE inducenti ^(13[C], 14[F]).

Sono possibili interazioni inverse: l'etinilestradiolo riduce le concentrazioni plasmatiche di LTG del 40-60% ^(8[B]) con la possibilità di un peggioramento delle crisi; la sospensione di preparati estro-progestinici in donne in trattamento con LTG causa il fenomeno opposto con il rischio di effetti tossici. Questa interazione ha un andamento ciclico: le concentrazioni plasmatiche di LTG diminuiscono durante i 21 giorni di assunzione della pillola e aumentano durante la settimana di interruzione ^(8[B]). Un fenomeno simile è stato descritto anche per il VPA, anche se l'entità delle fluttuazioni dei livelli plasmatici di VPA durante il ciclo contraccettivo sembra essere inferiore a quanto riscontrato per LTG ^(15[B], 8[B]). L'MHD, metabolita attivo dell'OXC, ha in comune con la LTG ed il VPA il fatto di essere eliminato mediante glucuronazione: anche alla luce delle modificazioni cinetiche che l'MHD sembra subire durante la gravidanza (vedi oltre), non si può escludere che anche i livelli di questo composto siano diminuiti dall'assunzione di preparati contenenti estrogeni, pur se non esistono dati al proposito.

GRAVIDANZA

Andamento dell'epilessia

L'importanza di assicurare un buon controllo delle crisi durante la gestazione è sostenuta dall'osservazione di una maggiore mortalità materna tra le donne con

epilessia rispetto alla popolazione generale ^(16[E]). Inoltre, le crisi convulsive possono causare bradicardia fetale ^(17[E]) e gli stati di male epilettici morte intrauterina ^(18[C], 19[C]). Gli studi sulla storia naturale dell'epilessia in gravidanza riportano risultati discordanti e, sovente, poco confrontabili. La loro metodologia è eterogenea: spesso mancano informazioni su criteri di arruolamento e di definizione delle modificazioni di frequenza critica, durata del periodo di osservazione prima della gravidanza, ruolo della terapia e di altri fattori che possono influire sull'andamento della epilessia.

Una revisione di 27 studi pubblicati tra il 1884 e il 1980 - per un totale di 2165 gravidanze - ^(20[B]) mostra che mediamente la frequenza delle crisi aumenta durante la gravidanza nel 24.1% dei casi (4-67%), si riduce nel 22.7% (0-82%) e rimane invariata nel 53.2% (4-96%). La percentuale media di miglioramenti riportata da altri 18 studi è lievemente inferiore (13.5%), mentre l'incidenza di peggioramenti è sovrapponibile (24.5%) ^(21[C], 22[C], 23[C], 24[C], 25[C], 26[C], 27[C], 28[C], 29[C], 19[C], 30[D], 31[D], 32[D/B], 33[D/B], 34[D/C], 35[E], 36[E]).

Quattro studi hanno riportato che l'eventuale aumento delle crisi è più frequente nel primo e nel terzo trimestre ed è reversibile dopo il parto ^(37[C], 22[C], 23[C], 34[D/C]). Al contrario, Tomson et al. ^(28[C]) hanno segnalato una tendenza alla riduzione di frequenza delle crisi nel primo trimestre, senza ulteriori variazioni nel secondo e nel terzo. Alcuni studi descrivono una variabilità intraindividuale dell'andamento delle crisi in gravidanze multiple nelle stesse pazienti ^(34[D/C]). Infine, un recente studio prospettico su quasi 2000 gravidanze ^(19[C]) riporta che circa il 60% dei casi è libero da crisi e che epilessia parziale, politerapia e monoterapia con OXC sono associate in modo indipendente ad aumento di rischio di peggioramento ^(19[C]). Solo uno studio retrospettivo ha valutato la possibilità che le variazioni di frequenza dipendano da fluttuazioni casuali ^(31[D]). Esso ha riportato un peggioramento nel 41% delle donne gravide e nel 24% dei controlli (donne non gravide); le riduzioni di dose o le sospensioni della terapia erano però più frequenti tra le prime. Inoltre, in questo studio il rischio aumentava lievemente ma significativamente con la durata di malattia.

Otto studi hanno esaminato la relazione tra aumento di frequenza e tipo di crisi e/o di sindrome epilettica, frequenza pre-gravidica e durata di malattia ^(37[C], 23[C], 25[C], 28[C], 31[D], 32[D/B], 33[D/B], 34[D/C]). La correlazione tra peggioramento del controllo clinico e tipo di crisi, quando segnalata ^(21[C], 28[C], 32[D/B], 33[D/B]), sembra soprattutto esistere in pazienti con crisi focali. Alcuni studi riportano che un buon controllo delle crisi prima della gravidanza, soprattutto se protratto, ha un effetto protettivo nei confronti del rischio di peggioramento ^(37[C], 25[C]); al contrario, crisi frequenti prima della gravidanza tendono a peggiorare in percentuali variabili fino a circa la metà dei casi ^(32[D/B], 34[D/C]). Altri possibili fattori di rischio, come ad esempio i fattori ormonali e metabolici, i problemi psicologici, i disturbi del sonno e, soprattutto, le irregolarità di assunzione dei FAE dovrebbero essere esplorati in modo più sistematico.

Cinque studi riportano crisi durante il travaglio o nell'immediato post-parto (24 ore) in 66/2628 casi (2.5%) ^(23[C], 38[C], 30[D], 32[D/B], 35[E]) con un rischio maggiore quando il controllo delle crisi in gravidanza è incompleto ^(19[C]).

La frequenza di stato di male durante la gravidanza in 12 studi è risultata pari a 43/2915 casi (1.1%) ^(37[C], 39[C], 22[C], 23[C], 24[C], 25[C], 28[C], 19[C], 30[D], 32[D/B], 34[D/C], 35[E]), dato sovrapponibile a quanto riportato da altre revisioni di letteratura ^(40[B]). Lo studio EURAP ^(19[C]) riporta solo un caso di morte intrauterina riferibile ad uno stato di male e nessun caso di mortalità materna, su un totale di 36 casi di stato di male (12 di tipo convulsivo) osservati in corso di gravidanza.

Modificazioni della farmacocinetica dei FAE

La gravidanza determina importanti variazioni fisiologiche che possono modificare in modo significativo l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'eliminazione renale dei farmaci ^(41[F]) e quindi causare variazioni della loro concentrazione plasmatica, talora clinicamente rilevanti. Nella maggior parte dei casi, la concentrazione plasmatica dei FAE diminuisce durante la gravidanza per tornare rapidamente ai valori pre-gravidici dopo il parto. La riduzione della concentrazione plasmatica libera dei farmaci fortemente legati alle proteine plasmatiche (PHT, VPA e, in misura minore, CBZ) è generalmente inferiore rispetto alla riduzione della concentrazione totale ^(42[C], 43[C]).

In genere, le concentrazioni dei FAE iniziano a ridursi a partire dal primo trimestre. Al terzo trimestre la riduzione è in media: PHT totale 55-61%, libera 18-31%; CBZ totale 0-42%, libera 0-28%; PB 50-55%; PRM 55%; PB derivato dal PRM 70%; VPA totale 50% e libero 29% (al parto i livelli di VPA libero possono superare del 25% i valori pre-gravidici) ^(44[B]). È importante notare, tuttavia, che le variazioni interindividuali possono essere notevoli ^(44[B]).

La LTG è, tra i nuovi FAE, quello più studiato. Le variazioni della cinetica di questo farmaco sono rilevanti: in media le concentrazioni plasmatiche di LTG diminuiscono del 68% durante la gravidanza e sono descritti aggravamenti della frequenza di crisi ^(44[B]). Dati più limitati riportano un declino altrettanto importante per il MHD (metabolita attivo della OXC, responsabile in misura pressoché totale degli effetti farmacologici della OXC) ^(44[B]) e, possibilmente, per il LEV ^(44[B]). Mancano informazioni su potenziali modificazioni farmacocinetiche di altri FAE di nuova generazione (GBP, VGB, PGB, TGB, TPM e ZNS) ^(44[B]).

Nella pratica clinica, le variazioni di cinetica possono essere valutate solo misurando le concentrazioni plasmatiche dei farmaci prima, durante e dopo la gravidanza ^(45[E], 46[F], 47[F]). In genere, la posologia dei FAE non deve essere modificata a meno che non intervengano variazioni del quadro clinico (recidiva delle crisi, aumento di frequenza delle crisi, effetti avversi). Tuttavia, in alcuni casi il dato di laboratorio può giustificare di per sé un intervento terapeutico. Ad esempio, è spesso possibile individuare in ogni paziente, prima della gravidanza, la concentrazione plasmatica ottimale di ciascun farmaco ("concentrazione individuale ottimale di riferimento"). Se, ad esempio, la concentrazione plasmatica di un farmaco diminuisce durante la gravidanza sino a valori che in passato nella stessa paziente erano risultati associati con la comparsa (o il peggioramento) delle crisi, può essere giustificato un aumento della dose, soprattutto dopo il primo trimestre. Naturalmente, la decisione deve essere valutata caso per caso, soppesando i potenziali rischi e benefici. Per i FAE altamente legati alle proteine plasmatiche (soprattutto PHT e VPA), l'interpretazione del dato analitico (ed il confronto con la "concentrazione individuale ottimale di riferimento") deve tenere conto del fatto che la frazione libera aumenta nel corso della gravidanza ^(43[C], 48[E]). In altri termini, la diminuzione della concentrazione plasmatica libera (farmacologicamente attiva) può essere di entità notevolmente inferiore rispetto a quella della concentrazione totale. In assenza di un riscontro diretto di laboratorio, la variazione della frazione libera di PHT e VPA può essere stimata in base ai valori di albuminemia ^(49[F]).

La frequenza dei controlli dei livelli plasmatici dipende dal FAE e dalle condizioni cliniche. Per i FAE con alterazioni rilevanti e poco prevedibili, come LTG, PB derivato da PRM e, probabilmente, MHD e LEV sono giustificati controlli mensili. Se in gravidanza la dose è stata aumentata, nelle prime tre settimane dopo il parto i controlli

dovranno essere più ravvicinati (anche ogni 4-5 giorni nel caso di farmaci a emivita relativamente breve, quali LTG, MHD e LEV).

Andamento della gravidanza e del parto

L'epilessia è stata associata in passato ad un aumento di complicanze ostetriche. Secondo la letteratura più recente, tuttavia, con un controllo medico adeguato, l'incidenza di complicanze è sovrapponibile a quello della popolazione generale ^(3[C], 50[C], 38[C], 14[F], 51[F]).

Il parto per via naturale è consigliato in tutte le donne. Le crisi convulsive e gli stati di male durante il travaglio, che sono eventi rari e, generalmente, preceduti da crisi in gravidanza (vedi sezione precedente), possono causare asfissia fetale e compromettere la collaborazione della madre. La collaborazione materna può anche essere ridotta, pur se in misura minore, da crisi parziali complesse prolungate e ravvicinate. In tutti questi casi può essere necessario il taglio cesareo d'urgenza, la cui indicazione deve comunque essere valutata caso per caso ^(52[F]).

Fatta eccezione per pazienti con crisi frequenti per le quali sia stimato che esista un rischio significativo di crisi durante il travaglio, non vi sono indicazioni specifiche al parto cesareo elettivo ^(38[C], 14[F], 53[F]).

Non vi sono controindicazioni all'analgesia epidurale sia nel travaglio di parto che nel parto cesareo. L'analgesia epidurale, abolendo il dolore e riducendo lo stress, potrebbe esercitare un effetto protettivo sul rischio di crisi.

Infine, non esistono documentate controindicazioni all'utilizzo di prostaglandine per uso locale per l'induzione del parto e in caso di aborto terapeutico.

Rischio di malformazioni congenite

L'incidenza di malformazioni congenite tra i figli di madri con epilessia è di 4-10 casi ogni 100, pari a 2 a 3 volte l'incidenza attesa nella popolazione generale (2-5%).

Le crisi materne non sembrano aumentare il rischio di malformazioni congenite ^(54[B], 55[C], 56[C], 57[C], 58[C], 59[C], 27[C], 60[C], 61[C], 62[C], 63[C], 64[C], 38[C], 65[D], 66[D], 33[D/B], 67[E]), anche se esistono dati discordanti a questo riguardo ^(68[B], 58[C], 69[C], 3[C], 70[E]). L'ipotesi che l'epilessia di per sé aumenti il rischio di malformazioni congenite è stata avanzata per la prima volta da un ampio studio americano e finlandese ^(57[C]). Anche se alcuni studi successivi hanno riportato un aumento del rischio in assenza di trattamento o in figli di padri con epilessia ^(71[C], 72[C], 73[C], 59[C], 74[D], 65[D], 70[E]), una recente meta-analisi ha concluso che tale aumento di rischio in realtà non sussiste ^(75[B]); tuttavia, i criteri di selezione degli studi inclusi in questa meta-analisi, la loro scarsità e il numero esiguo di casi impongono cautela nell'interpretazione dei risultati. Un ampio studio prospettico, pubblicato recentemente, non ha rilevato differenze significative di anomalie congenite tra i figli di donne non trattate e quelli esposti a monoterapia durante la gestazione ^(76[C]).

L'associazione tra esposizione ai FAE e aumento del rischio di malformazioni congenite è comunque ben documentata. Una suscettibilità genetica agli effetti teratogeni dei FAE è suggerita da studi su famiglie, da studi caso-controllo su pazienti con schisi orali ^(77[C], 78[C], 79[D], 80[D], 81[E], 82[E]) o difetti del tubo neurale (DTN) ^(83[C], 84[E]) e da studi di coorte ^(54[B], 85[B], 86[B], 56[C], 87[C], 88[C], 89[C], 58[C], 90[C], 91[C], 92[C], 93[D], 94[D], 33[D/B], 95[E]). Le malformazioni più comuni osservate in nati esposti a FAE - cardiopatie congenite, schisi oro-facciali, ipospadie e difetti di riduzione degli arti - sono le stesse che sono osservate con maggior frequenza nella popolazione generale. Esistono evidenze a favore del maggiore rischio di DTN con il VPA (1-2%) ^(96[B], 86[B], 97[C], 98[C], 99[C], 100[C], 101[C], 84[E], 102[E]) e, in misura minore, con la CBZ (0.5-1%) ^(103[C], 100[C], 101[C]) e di cardiopatie

congenite con i barbiturici ^(104[B], 86[B], 58[C], 98[C], 27[C], 100[C]). Quest'ultima associazione è confermata dai dati del Registro Nord Americano ^(105[C]), anche se gli autori non ne fanno menzione: 4/77 nati esposti a PB in monoterapia presentavano cardiopatie (5.2%). Infine, secondo alcuni, il rischio di ipo-agenesie degli arti ^(106[C], 100[C]) e ipospadie ^(99[C], 100[C]) sarebbe maggiore con VPA, mentre il rischio di schisi oro-facciali sarebbe maggiore con barbiturici ^(58[C], 98[C], 100[C]) e con LTG ^(107[C]). Questi ultimi dati, pur basati su evidenze meno solide, meritano di essere citati ai fini della diagnosi prenatale.

In studi diversi, ed escludendo dal confronto i nati esposti a VPA, ognuno dei seguenti FAE è risultato associato ad una maggiore frequenza di anomalie fetali rispetto agli altri: CBZ ^(108[B], 109[C], 99[C], 110[C], 63[C]), PRM ^(58[C], 33[D/B]), PB ^(58[C], 3[C], 105[C], 111[D]) e PHT ^(108[B], 55[C], 27[C], 3[C], 32[D/B], 34[D/C]). Oltre al VPA (discusso in seguito), il PB appare comunque tra i farmaci più spesso associati ad anomalie: in particolare, PB e VPA sono gli unici FAE per i quali il Registro Nord Americano abbia segnalato un aumento significativo del rischio rispetto alla popolazione generale (6.5% rispetto a un rischio stimato del 1.6% per la popolazione generale). Va tuttavia tenuto presente, in quest'ultimo studio, l'esiguità della casistica esposta a PB (n=77).

Recentemente si è molto discusso sulla potenziale maggiore teratogenicità del VPA. In effetti, numerosi studi riportano una maggior incidenza di malformazioni congenite con VPA che con CBZ ^(112[C], 113[C]), LTG ^(113[C]) o altre monoterapie ^(114[C]). Questi risultati devono essere valutati con cautela, anche perchè esistono studi che non hanno dimostrato un aumento del rischio di malformazioni congenite associato all'esposizione al VPA in monoterapia ^(96[B], 115[D], 94[D]) o in politerapia ^(58[C], 116[C], 117[C], 3[C], 34[D/C]) rispetto ad altri FAE di comune impiego. Le discordanze tra diversi studi dipendono soprattutto dal rischio elevato di errori di confondimento. La storia familiare di malformazioni, ad esempio, è un fattore di rischio rilevante: in particolare, il rischio di ricorrenza di DTN in donne non esposte a FAE varia dal 3% all'8% ^(118[F]) ed è pertanto notevolmente aumentato non solo rispetto alla popolazione generale ma anche rispetto a coorti di donne trattate con VPA. Ciononostante, degli studi citati solo quattro hanno preso in considerazione la storia familiare di malformazioni ^(63[C], 119[C], 113[C], 33[D/B]) e, tra questi ultimi, solo uno (il registro britannico) ha rilevato un aumento statisticamente significativo di rischio per il VPA rispetto ad altre monoterapie, con una incidenza di anomalie congenite del 6.2% con VPA (n=715) rispetto a 2.2% con CBZ (n=927) ^(113[C]). Anche se nello stesso studio vi era una tendenza ad un minore incidenza di malformazioni con LTG (2.2%, n=617) rispetto a VPA, la percentuale di malformazioni congenite nelle gravidanze esposte a dosi di LTG superiori o pari a 200 mg/die (5.4%) era simile a quella osservata in gravidanze esposte a dosi di VPA nel range di 600-1000 mg/die (6.1%). Il VPA è peraltro l'unico farmaco per il quale sia stata dimostrata una relazione tra entità di esposizione e rischio di malformazioni congenite nella maggior parte degli studi di buona qualità ^(109[C], 99[C], 120[C], 119[C], 121[C], 122[D], 123[D], 33[D/B]), anche se non in tutti ^(63[C], 64[C], 114[C]). Recentemente, un singolo studio ha segnalato una possibile relazione tra dose e rischio teratogeno anche per la LTG: infatti, nel registro britannico la dose di LTG nelle gravidanze associate a malformazioni fetali era significativamente più alta di quelle osservata nelle gravidanze non associate a malformazioni ^(113[C]).

La maggioranza degli studi ha evidenziato che il rischio di malformazioni congenite è più elevato nelle politerapie rispetto alle monoterapie, con aumento particolarmente spiccato nelle terapie con più di due farmaci ^(69[C], 124[C], 125[C], 3[C], 63[C], 112[C], 66[D], 33[D/B]), anche se il reperto non è confermato da tutti gli studi ^(86[B], 126[C], 127[C], 110[C], 38[C], 128[D]).

In conclusione, lo stato attuale delle conoscenze consente di concludere che il rischio di malformazioni congenite è aumentato nei figli di donne con epilessia e che tale aumento dipende in larga misura dagli effetti dei FAE. Tuttavia, le incidenze di malformazioni congenite, negli studi pubblicati, variano di 20 volte ^(52[F]), soprattutto in conseguenza di differenze metodologiche. Le popolazioni studiate sono molto diverse, e diversi sono, nei vari studi, i criteri di esclusione e i "denominatori" utilizzati per il calcolo del rischio di malformazioni. La variabilità dipende anche da carenze metodologiche sostanziali ^(129[F], 130[F], 52[F], 131[F]): una delle più importanti è l'assenza di controllo per i potenziali fattori di rischio. Anche se i risultati non sono conclusivi, diverse evidenze suggeriscono che il rischio associato ad esposizione a VPA e, possibilmente, barbiturici, sia maggiore del rischio associato a CBZ e altri FAE di frequente impiego. Il VPA è anche il farmaco con una relazione ripetutamente evidenziata tra rischio malformativo e dose somministrata.

Effetti avversi sull'accrescimento fetale e sullo sviluppo postnatale

I dati sul rischio di ritardo dell'accrescimento fetale in seguito a esposizione prenatale a FAE non sono univoci, almeno in parte - ancora una volta - per motivi metodologici. In particolare, le misure sono espresse talvolta come valori assoluti, altre volte come rapporto tra valori assoluti ed età gestazionale ed altre volte ancora come frequenze riferite a standard internazionali o nazionali ^(132[B]). Alcuni studi rilevano un aumento di rischio per tutti i parametri ^(133[B]), altri per la sola circonferenza cranica ^(61[C], 134[C]), mentre altri ancora non riportano differenze rispetto alla popolazione generale ^(126[C], 3[C], 62[C], 135[C], 119[C], 136[D], 34[D/C]). Il rischio di ritardo dell'accrescimento fetale è stato in studi diversi associato a PHT ^(137[C]), PB, PRM ^(132[B], 138[C], 105[C]) e CBZ ^(138[C], 134[C]). Le segnalazioni su una correlazione tra dose e accrescimento fetale sono scarse e limitate al PB ^(132[B]). Anche il rischio di ritardo di accrescimento fetale sembra essere più frequente per le politerapie ^(134[C]).

I risultati sullo sviluppo psicomotorio dei bambini esposti a FAE in utero sono anch'essi discordanti ^(139[D], 52[F]). Gli studi più datati riportano una minor intelligenza nei bambini nati da madri con epilessia, mentre la maggior parte degli studi più recenti non mostrano alcun deficit cognitivo oppure disfunzioni cognitive specifiche in bambini di intelligenza normale. Gli studi longitudinali sono pochi e, di questi, la maggioranza di quelli cosiddetti prospettici sono tali solo per quanto riguarda la raccolta dei dati materni, dato che i bambini sono esaminati per la prima volta a molti anni dalla nascita. Il rischio di errori sistematici di confondimento è molto elevato: l'eziologia del ritardo di sviluppo coinvolge un alto numero di fattori di rischio, la cui rilevanza è stata ampiamente documentata nella popolazione generale. Nessuno degli studi ha considerato la maggioranza di questi fattori e la maggior parte ha ignorato i fattori correlati all'epilessia e, soprattutto, alle possibili conseguenze delle crisi e degli effetti dei FAE sulla capacità delle madri di prendersi cura dei loro bambini. Un altro punto critico è che esiti patologici ed esiti normali sono spesso confusi tra loro: QI normali sono talvolta presentati come un segnale di maggior rischio di ritardo mentale solo perché statisticamente, ma lievemente, ridotti rispetto a controlli interni o esterni. Queste considerazioni possono contribuire a spiegare perché alcuni studi abbiano riportato un aumento del rischio di ritardo dello sviluppo psicomotorio tra i figli di donne con epilessia ^(137[C], 140[C], 141[D], 142[D], 143[D], 144[D], 67[E], 70[E]), altri una intelligenza normale ^(145[D], 146[D], 147[D], 148[D], 149[D]) o un ritardo transitorio rispetto a controlli sani ^(150[C], 151[D], 152[D], 153[D], 154[D], 155[D]) o ai figli di padri con epilessia ^(156[E]), e altri ancora disturbi

cognitivi specifici in bambini di intelligenza normale ^(140[C], 157[C], 158[C], 92[C], 159[C], 160[D], 146[D], 161[D], 162[D], 163[D], 164[D], 147[D], 165[D], 166[D], 167[E], 16[E], 168[E]).

Anche se, secondo alcuni autori, le disfunzioni cognitive sono correlate al tipo di epilessia ^(169[C], 146[D], 161[D]) e alle crisi materne ^(159[C], 169[C], 160[D], 161[D], 170[D], 16[E]), i fattori prognostici più rilevanti sono probabilmente il QI ^(158[C], 159[C], 171[C], 16[E]) e il grado di scolarizzazione ^(169[C], 146[D], 161[D], 166[D]) della madre. FAE associati in diversi studi a una possibile maggior frequenza di deficit cognitivi sono VPA ^(159[C], 171[C], 142[D], 165[D], 172[D], 16[E]), PHT ^(137[C], 164[D], 163[D], 143[D]), PB ^(140[C]), CBZ ^(173[C], 92[C]) e PRM ^(165[D]), ma anche su questo aspetto i dati non sono concordi ^(159[C], 151[D], 141[D], 146[D], 163[D], 143[D]). Analogamente, una correlazione tra numero di FAE assunti durante la gravidanza e disturbi della sfera cognitiva nel bambino è sostenuta da alcuni autori ^(92[C], 169[C], 159[C], 163[D], 147[D], 170[D], 165[D], 166[D]), ma è negata da altri ^(140[C], 151[D], 146[D], 166[D]). Il ruolo di fattori di confondimento è ben dimostrato in due studi recenti, nei quali la correzione per la scolarizzazione della madre annullava la significatività statistica di una correlazione tra esiti sfavorevoli e terapia materna ^(171[C], 146[D]). Inoltre, un ampio studio prospettico americano basato su popolazione riporta un aumento significativo del rischio di ritardo mentale tra i figli di madri con epilessia di razza nera e non tra quelli di razza bianca ^(174[C]).

Pochissimi studi hanno considerato il livello socio-economico ^(175[D], 165[D], 166[D]), il grado di scolarizzazione del padre ^(161[D]) e i fattori di rischio perinatali ^(140[C], 92[C], 141[D], 162[D], 147[D], 149[D], 166[D]). Uno studio storico australiano pubblicato nel 2006 documenta un aumento di incidenza di ritardo mentale tra i figli di donne con epilessia, che rimane significativo anche dopo correzione per vari fattori sociodemografici; il disegno dello studio, tuttavia non consente di discriminare gli effetti della epilessia da quelli della terapia o di eventuali patologie concomitanti ^(144[D]).

Tra i FAE potenzialmente implicati quali causa di deficit cognitivi in seguito a esposizione prenatale, quello su cui si è focalizzata maggiormente l'attenzione degli studi più recenti è il VPA. Anche se sono diversi gli studi che hanno segnalato deficit cognitivi specifici in bambini le cui madri avevano assunto VPA in gravidanza ^(159[C], 171[C], 142[D], 165[D], 172[D], 16[E]), questi reperti sono soggetti in misura importante a fattori di confondimento ^(139[D]): in alcuni degli studi, ad esempio, è possibile che l'associazione tra deficit cognitivi e VPA possa essere stata conseguenza, almeno in parte, del minor livello di scolarizzazione delle madri in terapia con VPA ^(159[C], 171[C]).

Diagnosi prenatale

L'accuratezza diagnostica della diagnosi prenatale dipende dal tipo di anomalia, dall'epoca in cui viene ricercata, dalla qualità dello strumento impiegato e dall'abilità dell'operatore e tempo dedicato all'esame ^(176[F]). La valutazione morfologica standard è prevista tra la 19a e la 21a settimana di gestazione e l'anatomia fetale deve essere studiata secondo i criteri indicati dalle Linee Guida della SIEOG (Società Italiana di Ecografia Ostetrica e Ginecologica, 2002).

L'ecografia con sonda transvaginale (13a settimana gestazionale) consente di identificare la totalità dei casi di anencefalia e di mielomeningocele, mentre per la spina bifida il livello di accuratezza diagnostica è inferiore ^(177[E]). Per questa malformazione l'associazione di microcefalia e sovrapposizione delle ossa frontali (lemon sign) e obliterazione della cisterna magna e curvatura degli emisferi cerebellari (banana sign) produce una sensibilità diagnostica del 98% entro la 24a settimana ^(178[C]).

Le anomalie cardiache sono identificate nel 40-50% dei casi con l'esame ecografico di screening e nell'80-90% con l'ecocardiografia ^(179[D], 180[D]). L'ecocardiografia, la cui sensibilità diagnostica varia in funzione del tipo di anomalia (SIEOG, 2002), deve

essere eseguita dopo la 20a settimana. I difetti interventricolari sono difficili da visualizzare, ed i difetti interatriali ancora più difficili, mentre la diagnosi prenatale di dotto arterioso pervio è impossibile per la fisiologica situazione cardiocircolatoria in utero. Altri difetti, come la stenosi delle valvole semilunari o la coartazione aortica, possono comparire solo nel terzo trimestre. Il rischio di malformazioni cardiache aumenta in modo esponenziale in relazione allo spessore della translucenza nucale, valutabile ecograficamente alla 10-13a settimana, in particolare con valori di spessore superiori al 99° centile. Nei casi a rischio può essere utile eseguire un esame cardiaco accurato anche prima della 20a settimana ^(181[C]).

L'esame ecografico bidimensionale è in grado di identificare, intorno alla 20a settimana, la maggior parte dei casi di labio-palatoschisi. Operatori esperti riescono a distinguere i difetti monolaterali da quelli bilaterali e la labioschisi isolata da quella associata alla palatoschisi. La valutazione del grado di estensione al palato posteriore è generalmente difficile, ma è rilevante a fini prognostici per le implicazioni chirurgiche e il rischio di complicazioni della deglutizione, della suzione, del linguaggio e dell'udito. La sensibilità diagnostica sale dal 27% ^(182[D]) al 73% con una valutazione mirata e all'83% se l'esame viene eseguito dopo la 20a settimana ^(183[D]). Labioschisi e palatoschisi sono diagnosticate rispettivamente nel 91% e 46% dei casi con la tecnica bidimensionale e nel 100% e 90% dei casi se integrata con quella tridimensionale ^(184[C]).

Profilassi con acido folico e vitamina K

Nella popolazione generale l'acido folico, assunto almeno tre mesi prima del concepimento, riduce del 50-70% il rischio di occorrenza e ricorrenza di DTN ^(185[F]) e del 10-20% il rischio di altri difetti congeniti ^(185[F]). Non vi sono evidenze specifiche a favore dell'efficacia dell'acido folico nella prevenzione dei DTN o di altre malformazioni nei figli di donne con epilessia ^(101[C]).

Dal 1958 sono stati segnalati più di 40 casi di malattia emorragica precoce in neonati di madri in terapia con FAE inducenti ^(186[C]). Studi recenti mettono in discussione la reale necessità di somministrare vitamina K per via orale alle donne al termine della gravidanza ^(186[C], 187[C]), anche perché la somministrazione di vitamina K al neonato è regolarmente praticata.

PUERPERIO

Spesso alle donne in terapia con FAE è sconsigliato l'allattamento al seno, sebbene tale misura sia quasi sempre ingiustificata poiché la quantità di farmaco assunta con il latte materno è estremamente modesta e in ogni caso inferiore a quella assunta per via transplacentare.

Il rapporto tra concentrazione nel latte e concentrazione plasmatica materna è inferiore a 0.6 per PHT, VPA e CBZ, anche se per quest'ultima sono stati occasionalmente segnalati livelli plasmatici farmacologicamente rilevanti in bambini allattati al seno ^(188[C]). ESM, PB e PRM, in quanto eliminati molto lentamente dal neonato, tendono ad accumularsi sia pure, in genere, in misura modesta ^(188[C]): nel caso compaiano segni di sedazione, è opportuno misurare le concentrazioni plasmatiche di questi farmaci nel bambino e eventualmente consigliare l'allattamento misto ^(51[F]). Le stesse misure sono indicate per la LTG, che può raggiungere nel plasma del lattante concentrazioni potenzialmente in grado di indurre effetti farmacologici. I pochi dati

sull'accumulo di LEV, TPM e GBP nel lattante indicano livelli plasmatici generalmente molto bassi.

RACCOMANDAZIONI

Età fertile, contraccezione e concepimento

La donna deve essere informata che:

CBZ, FBM, LTG, OXC, PB, PHT, PRM e TPM (a dosi >200 mg/die) riducono le concentrazioni di estrogeni e/o progestinici e possono pertanto ridurre l'efficacia contraccettiva [LdE II; FdR 2]; anche a dosi superiori a quelle normalmente prescritte, l'efficacia della pillola contraccettiva non è garantita [LdE V; FdR 1].

- L'assunzione di preparati estrogenici o estrogeno-progestinici in donne trattate con LTG può ridurre del 50% o più i livelli di LTG e, di conseguenza, può compromettere il controllo delle crisi. L'interruzione del contraccettivo in queste pazienti può causare fenomeni di tossicità in seguito all'innalzamento dei livelli di LTG [LdE II-1; FdR 1]. Anche i livelli di VPA sono ridotti dall'assunzione concomitante di estrogeno-progestinici, ma l'entità della riduzione è inferiore a quella osservata con LTG [LdE II-2; FdR 2].
- È opportuno prestare attenzione a irregolarità mestruali e disturbi endocrini, soprattutto in donne affette da obesità [LdE III; FdR 2].
- Rispetto alla popolazione generale, donne con epilessia trattate con FAE presentano un rischio maggiore di dare alla luce un bambino con anomalie congenite. Tuttavia, in genere, la probabilità di avere un bambino normale in queste donne è comunque superiore al 90% e l'assunzione di FAE non rappresenta una controindicazione a iniziare e portare a termine una gravidanza [LdE II-2; FdR 1].
- Nessuno dei FAE può essere ritenuto sicuro. Esistono segnalazioni che il rischio di anomalie congenite può essere superiore con VPA (soprattutto a dosi elevate) rispetto a CBZ e, forse, ad altri FAE di frequente impiego. Con il VPA esiste un rischio specifico di DTN dell'1-2%, mentre con la CBZ questo rischio è dello 0.5-1% [LdE II-2; FdR 1]. Esistono anche segnalazioni non conclusive di un maggior rischio di anomalie congenite, soprattutto cardiopatie, in seguito a esposizione a barbiturici [LdE II-2; FdR 1]. Infine, il rischio di anomalie è probabilmente maggiore in donne che assumono una politerapia [LdE II-2; FdR 1].
- La terapia antiepilettica dovrebbe essere ottimizzata almeno sei mesi prima del concepimento. La riduzione o la sospensione della terapia a gravidanza iniziata è inutile (in quanto eventuali anomalie congenite si instaurano molto precocemente) e pericolosa [LdE V; FdR 1], poiché le crisi, pur non aumentando il rischio di malformazioni congenite [LdE II-2], possono danneggiare la salute materna e fetale. L'importanza di una adeguata compliance, pertanto, deve essere enfatizzata.
- Il rischio globale di anomalie fetali deve essere valutato nel contesto di tutti i fattori di rischio individuali (patologie materne concomitanti, esposizione ad altri fattori potenzialmente teratogeni) e familiari (casi di malformazioni congenite nei familiari) [LdE V; FdR 1].

- La maggior parte delle malformazioni congenite gravi sono identificate con l'esame ecografico, le cui possibilità diagnostiche tuttavia non possono includere tutte le possibili anomalie [LdE III; FdR 1].
- E' raccomandata la profilassi con acido folico in tutte le donne esposte alla possibilità di gravidanza, in quanto questo permette di ridurre il rischio di alcune anomalie fetali, compresi i DTN, nella popolazione generale (LdE V; FdR 1). Non è comunque dimostrato che l'acido folico prevenga le anomalie congenite indotte da FAE [LdE III].
- Alcune segnalazioni non conclusive suggeriscono che l'assunzione di FAE, particolarmente VPA, durante la gravidanza può essere associata a un maggior rischio di disturbi cognitivi nel bambino (soprattutto ridotto QI verbale nel caso di VPA) [LdE IV; FdR 3]. I disturbi cognitivi sono comunque condizionati da fattori ambientali e/o genetici e, nelle forme di epilessia più gravi, da una minore capacità di accudimento del bambino in conseguenza degli effetti delle crisi e dei FAE [LdE V].

Raccomandazioni per il medico

- Valutare la regolarità ovulatoria prima di iniziare una nuova terapia antiepilettica e ad ogni controllo successivo [LdE V; FdR 2].
- In donne in terapia con FAE che riducono i livelli di estrogeni (CBZ, FBM, LTG, OXC, PB, PHT, PRM e TPM a dosi >200 mg/die), la formulazione preferibile di pillola contraccettiva dovrebbe contenere 1 mg di noretindrone (oppure 0.150 mg di levonorgestrel o 0.300 mg di norgestrel) in associazione a 50 µg di etinilestradiolo. Per i primi tre mesi consigliare l'adozione contemporanea di metodi contraccettivi non ormonali e aumentare la dose del contraccettivo in caso di sanguinamento intermestruale (LdE V; FdR 1). Alla sospensione di FAE interagenti, attendere due mesi prima di ridurre la dose di estrogeno [LdE V; FdR 2].
- In donne in terapia con FAE che riducono i livelli di estrogeni (CBZ, FBM, LTG, OXC, PB, PHT, PRM e TPM a dosi >200 mg/die), formulazioni orali di contraccettivi a base di soli progestinici e formulazioni transdermiche sono sconsigliati, così come i preparati orali bifasici o trifasici, poichè il basso contenuto di progestinici nella prima fase potrebbe compromettere l'efficacia contraccettiva [LdE V; FdR 1]. Gli impianti intrauterini con levonorgestrel, utilizzati secondo le modalità applicabili alla popolazione generale, possono essere efficaci in donne che assumono FAE potenzialmente interagenti, anche se l'impiego di tali preparati in queste donne non è stato ampiamente valutato. [LdE III; FdR 2]. L'uso prolungato di formulazioni depot di medrossiprogesterone acetato, la cui efficacia contraccettiva secondo alcuni autori sarebbe mantenuta anche in presenza di FAE ad attività inducente, è sconsigliabile per i possibili effetti avversi, in particolare a carico del metabolismo osseo [LdE V; FdR 2]. I contraccettivi di emergenza devono essere utilizzati a dosi maggiori sebbene non vi siano indicazioni precise in proposito [LdE V; FdR 3].
- Per i FAE che non riducono i livelli di estrogeni (GBP, LEV, PGB, TGB, VPA, VGB e

ZNS) attenersi alle raccomandazioni valide per la popolazione generale [LdE II; FdR 2].

- L'efficacia di metodi contraccettivi non ormonali non è modificata dai FAE.
- Nelle donne che assumono LTG e VPA, monitorare se possibile le concentrazioni plasmatiche di questi farmaci all'introduzione e alla sospensione dei contraccettivi orali e aggiustare la dose se indicato clinicamente [LdE II-1; FdR 1].
- Se si deve iniziare una terapia antiepilettica, impiegare il FAE ritenuto più efficace per il controllo delle crisi [LdE II-2; FdR 1]. Ove esistano farmaci con efficacia comparabile, evitare l'impiego di VPA, soprattutto se la donna è contraria ad un aborto terapeutico. A meno che non esistano alternative, è particolarmente importante evitare l'impiego di VPA in donne con anamnesi familiare di DTN [LdE V; FdR 1].
- Nelle donne che assumono FAE programmare la gravidanza con largo anticipo, per quanto possibile, e ottimizzare la terapia almeno 6 mesi prima del concepimento rivalutando la diagnosi [LdE V; FdR 1] e utilizzando il FAE più efficace, possibilmente in monoterapia, alla dose minima necessaria per controllare le crisi [LdE V; FdR 1]. Individuare, se possibile, la "concentrazione plasmatica individuale ottimale di riferimento". Valutare individualmente il rapporto rischio/beneficio prima di sostituire gradualmente una eventuale terapia efficace con VPA con un FAE di efficacia potenzialmente comparabile. Valutare, con ampio anticipo rispetto al concepimento, il rapporto rischio/beneficio di una sospensione graduale della terapia in donne che non abbiano avuto crisi da almeno due anni o presentino solo crisi rare e non convulsive [LdE V; FdR 1].
- Prescrivere acido folico in tutte le donne esposte alla possibilità di gravidanza. Non è chiaro quale sia la dose ottimale di acido folico. Alcuni autori raccomandano 0.4-0.5 mg/die e 5 mg/die in donne che assumono VPA o CBZ [LdE IV; FdR 2]. In Italia sono disponibili solo preparati contenenti 5 mg di acido folico.

Gravidanza

La donna deve essere informata che:

- La frequenza delle crisi rimane invariata in circa due terzi dei casi durante la gravidanza [LdE II; FdR 2] e un eventuale peggioramento spesso dipende dall'assunzione irregolare della terapia [LdE II; FdR 2].
- Una gestione corretta della gravidanza richiede la conoscenza delle implicazioni connesse alla patologia e relativa terapia (vedi sezione precedente) ed una adeguata pianificazione dei necessari controlli.

Raccomandazioni per il medico

- Alla 16a settimana: ecografia morfologica per evidenziare possibili DTN e altre malformazioni congenite [FdR 3].

Alla 20a settimana: ecografia morfologica di secondo livello ed ecocardiografia [FdR 3].

Alla 12a settimana eventuale ecografia per misurare la translucenza nucale (eseguita,

- tuttavia, da pochi centri in Italia) [LdE V; FdR 3].
- Ove possibile, determinare una volta al mese le concentrazioni plasmatiche di LTG, MHD e PB derivato da PRM [LdE V; FdR 2] e almeno una volta al trimestre e nell'ultimo mese di gravidanza quelle degli altri FAE [LdE V; FdR 2]. Se possibile, determinare la concentrazione libera di PHT e VPA [LdE V; FdR 1] poiché la concentrazione totale di questi farmaci potrebbe sottostimare la concentrazione farmacologicamente attiva [LdE V; FdR 2], soprattutto negli ultimi mesi di gravidanza.
 - Controllare le concentrazioni plasmatiche dei FAE anche in caso di scarsa compliance, variazioni rilevanti del quadro clinico [LdE V; FdR 1] o modificazioni della posologia [LdE V; FdR 2].
 - Aumentare la dose dei FAE solo se necessario per fronteggiare un peggioramento delle crisi o se si ritiene che un abbassamento delle concentrazioni plasmatiche, in presenza di una compliance adeguata, esponga la paziente a un rischio significativo di recidiva delle crisi [LdE V; FdR 2].
 - In caso di terapia con FAE inducenti (CBZ, PB, PHT PRM, OXC), si possono prescrivere 10 mg/die di vitamina K per via orale nell'ultimo mese di gravidanza [LdE V; FdR 3].

Parto e puerperio

La donna deve essere informata che:

- La terapia antiepilettica deve essere assunta regolarmente durante il travaglio e dopo il parto [LdE V; FdR 1], attenendosi a eventuali controlli che saranno consigliati dal medico curante.
- Non vi sono controindicazioni all'allattamento al seno che è pertanto consigliato [LdE II-1; FdR 1].
- E' consigliabile evitare, per quanto possibile, alterazioni eccessive del ritmo sonno-veglia.

Raccomandazioni per il medico

- Per il parto, attenersi alle indicazioni valide per la popolazione generale e ricorrere al taglio cesareo solo se esiste un rischio elevato di (o se si verificano) crisi convulsive frequenti o crisi parziali complesse numerose e prolungate tali da compromettere le capacità di collaborazione della donna [LdE V; FdR 2].
- Può essere praticata l'analgesia epidurale [LdE V; FdR 3].
- Non vi sono indicazioni specifiche riguardanti il tipo di anestesia in caso di taglio cesareo [LdE V; FdR 3].
- Non vi sono controindicazioni all'uso di prostaglandine per l'induzione del parto e in caso di aborto terapeutico [LdE V; FdR 3].
- Dopo il parto, suggerire interventi per evitare eventuali carenze di sonno (ad esempio, conservare in frigorifero il latte materno e richiedere la collaborazione del partner o di un altro familiare per il pasto notturno) [LdE V; FdR 1].

- Suggestire misure preventive per la cura e il trasporto del bambino soprattutto in caso di crisi frequenti e perdita di coscienza [LdE V; FdR 1].
- Determinare, se possibile, le concentrazioni plasmatiche dei FAE 2-4 e 12 settimane dopo il parto [LdE V; FdR 2], soprattutto se la dose dei FAE era stata modificata nel corso della gravidanza. Nelle donne trattate con LTG, OXC e PRM che abbiano necessitato di un incremento di almeno il 30% della dose di questi farmaci durante la gravidanza, monitorare, se possibile, la concentrazione plasmatica di LTG, MHD e PB subito dopo il parto e ogni 4-5 giorni per 2-3 settimane [LdE V; FdR 1].
- In caso di terapia con barbiturici o LTG e allattamento al seno, controllare l'eventuale comparsa di segni di sedazione nel bambino e, se necessario, consigliare l'allattamento misto [LdE II 1; FdR 1].
- In presenza di crisi materne frequenti e/o deficit cognitivi, tenere sotto osservazione il bambino e favorirne l'inserimento al nido, in particolare quando emerga un ritardo psicomotorio che potrebbe derivare da cause ambientali [LdE V; FdR 2].

APPENDICE A

Classificazione delle evidenze

- Studi di alta qualità: rischio molto basso di errori sistematici, presenza di tutti i requisiti indicati con * e con *** e con $\geq 75\%$ di quelli indicati con **.
- Studi di buona qualità: rischio basso di confondimento, errori sistematici o casualità, presenza di tutti i requisiti indicati con * e con *** e con $\geq 50\%$ di quelli indicati con **.
- Studi di discreta qualità: discreto rischio di confondimento, errori sistematici o casualità, presenza di $\geq 50\%$ dei requisiti indicati con *.
- Studi di scarsa qualità: elevato rischio di confondimento, errori sistematici o casualità, studi con $< 50\%$ dei requisiti indicati con *.

Requisiti	Andamento della gravidanza	Andamento della epilessia	Teratogenesi dei FAE	Sviluppo psicomotorio	Accrescimento fetale
Casistica					
Soggetti persi allo studio (SP) o dati mancanti (SR) $\leq 25\%$			**		
Distinzione tra numero di donne, gravidanze e nati			*		
Partecipanti eligibili $\geq 75\%$				***	
Disegno dello studio					
<i>Selezione</i>					
Definizione del setting			*		
Distinzione tra gravidanze con e senza FAE e tra madri con e senza epilessia, esclusione delle epilessie gestazionali			*		
Reclutamento consecutivo			**		
Validazione della diagnosi di epilessia			**		
Esposizione certa nel 1° trimestre				*	
Inclusione degli aborti terapeutici per malformazioni			**		
Madri incluse in uno studio prospettico di tipo B o C (SP)				*	
Madri incluse in uno studio prospettico di tipo A (SP)				**	
<i>Controlli</i>					
Selezionati da fonte diversa	*			*	
Selezionati dalla stessa fonte	***		***	**	***
<i>Follow-up</i>					
Visite periodiche presso il centro di riferimento (SP); record linkage o pazienti già seguiti presso il centro (SR)		**			
Ultimo controllo al termine del 1° anno di vita			***		
Almeno un controllo nel 1° e uno nel 6° anno di vita o successivamente				***	
Esiti					
<i>Definizione</i>					
Distinzione degli esiti primari e secondari			*		
Definizione della classificazione degli esiti in pazienti con più tipi di crisi		*			
Definizione della classificazione degli esiti in pazienti con variazioni di frequenza in direzione opposta per crisi convulsive e non		**			

Classificazione validata delle malformazioni e/o elenco dettagliato		*		
Informazione sui criteri adottati per anomalie frequenti di incerta classificazione		**		
<i>Fonte dei dati</i>				
Esaminatore in cieco o indipendente (SP); record linkage (SR)			***	
<i>Misure</i>				
Frequenze con indicazione dei numeratori e denominatori (nati, gravidanze, madri)	*		*	
Distinzione tra esiti e soggetti con esiti patologici		*		
Misure espresse come dati continui e dicotomici			*	
<i>Strumenti per l'accertamento degli esiti</i>				
Test standardizzati				*
<i>Analisi dei dati</i>				
Descrizione della strategia adottata		*		
Controllo di tutti i fattori di confondimento indicati con *		*		
Per ogni confronto: numeri assoluti e OR o RR con IC 95% e/o medie \pm DS o ES		**		
Controllo \geq 50% dei fattori di confondimento e inclusione di tutti quelli indicati con *		**		
Potere statistico \geq 80%		**		
Controllo \geq 75% dei fattori di confondimento e inclusione di tutti quelli indicati con * e con ***		***		
Analisi statistica multivariata		***		
<i>Risultati</i>				
Presentazione dei risultati di tutti i confronti effettuati (inclusi quelli negativi)		**		
Nr di esiti di soggetti con e senza FAE	*		*	
Nr di esiti e di soggetti in monoterapia e in politerapia	*		*	
Nr di esiti e di soggetti con i singoli FAE in politerapia	**	**	**	**
Tipo di esiti/nr di soggetti con e senza FAE	**	**	*	**
Nr di esiti e di soggetti con i singoli FAE in monoterapia	***	***	*	***

SP = studi prospettici; SR = studi retrospettivi; Nr = numero

Fattori di confondimento	Andamento della gravidanza	Andamento della epilessia	Teratogenesi dei FAE	Sviluppo psicomotorio	Accrescimento fetale
Età materna	*	**	*	**	
Stato economico-sociale e/o professione	*	**	*	**	
Livello di educazione materna	*		*		
Etnia	**		*		
Stato civile (madre sola, non sola)	**				
Altre malattie materne	**			**	
QI			*		
Stato civile (madre sola, non sola)			**		
<i>Fattori paterni</i>					
Livello di educazione paterna			**		
QI paterno			***		
<i>Storia familiare o personale</i>					
Familiarità per epilessia		**			
Familiarità per malformazioni (senza distinzione tra genitori e fratelli) o inclusione dei soli primogeniti			*		
Familiarità per malformazioni (con distinzione tra genitori e fratelli)			***		
Altre malattie materne			**		
Inclusione dei soli primogeniti			*		
Familiarità per ritardo o insufficienza mentale			*		
<i>Storia ostetrica</i>					
Numero di gravidanze precedenti	*				
Esito delle gravidanze precedenti	*				
Parità	*		**		
<i>Epilessia</i>					
Tipo di epilessia e/o tipo di crisi e/o eziologia			*		
Crisi convulsive in gravidanza	*		**	*	**
Gravità e/o durata e/o età di insorgenza e/o durata del trattamento	**	*	**	***	**
Relazione con il ciclo mestruale		**			
Variazioni del ciclo sonno-veglia		**			
<i>Esposizione ai FAE</i>					
Tipo di FAE		**		*	
Monoterapia e politerapia	**			*	
Dose e/o livelli plasmatici	**	*		**	
<i>Altri fattori di rischio</i>					
Altre esposizioni in gravidanza	**			**	
Consumo di alcolici in gravidanza	**		**	*	*
Consumo di sigarette in gravidanza	**			**	*
Complicanze della gravidanza e del parto				**	

<i>Fattori fetali</i>			
Età gestazionale al parto		*	
Prematurità e/o peso neonatale		*	
Indice di Apgar		*	
Comorbidità		*	
Malformazioni maggiori			*
Sesso		**	*

BIBLIOGRAFIA

1. Delgado-Escueta AV e Janz D. Consensus guidelines: preconception counseling, management, and care of the pregnant woman with epilepsy. *Neurology* 1992;42 (4 Suppl 5):149-60. [F]
2. Zahn C. Neurologic care of pregnant women with epilepsy. *Epilepsia* 1998;39 Suppl 8 S26-31. [F]
3. Olafsson E, et al. Pregnancies of women with epilepsy: a population-based study in Iceland. *Epilepsia* 1998;39 (8):887-92. [C]
4. Tettenborn B, et al. Epilepsy and women's issues: an update. *Epileptic Disord* 2002;4 Suppl 2 S23-31. [C]
5. Artama M, et al. Birth rate among patients with epilepsy: a nationwide population-based cohort study in Finland. *Am J Epidemiol* 2004;159 (11):1057-63. [D]
6. Rasgon N. The relationship between polycystic ovary syndrome and antiepileptic drugs: a review of the evidence. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24 (3):322-34. [B]
7. Isojarvi JI, et al. Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. *N Engl J Med* 1993;329 (19):1383-8. [E]
8. Perucca E. Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. *Br J Clin Pharmacol* 2006;61 (3):246-55. [B]
9. Thorneycroft I, et al. The impact of antiepileptic drug therapy on steroidal contraceptive efficacy. *Epilepsy Behav* 2006;9 31-9. [C]
10. Petitti DB. Clinical practice. Combination estrogen-progestin oral contraceptives. *N Engl J Med* 2003;349 (15):1443-50. [F]
11. Wooltorton E. Medroxyprogesterone acetate (Depo-Provera) and bone mineral density loss. *Cmaj* 2005;172 (6):746. [F]
12. Battino D, et al. Anticonvulsants. In: Dukes G, Aronson JK, eds. *Meyler's side effects of drugs*. 14th Edition. Elsevier Science B.V., 2000:164-97. [C]
13. O'Brien MD e Gilmour-White SK. Management of epilepsy in women. *Postgrad Med J* 2005;81 (955):278-85. [C]
14. Diagnosis and management of epilepsy in adults: a national clinical guideline recommended for use in Scotland. Available from <http://www.sign.ac.uk>. 2003; [F]
15. Galimberti CA, et al. Increased apparent oral clearance of valproic acid during intake of combined contraceptive steroids in women with epilepsy. *Epilepsia* 2006;47 (9):1569-72. [B]
16. Adab N, et al. The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75 (11):1575-83. [E]
17. Teramo K, et al. Fetal heart rate during a maternal grand mal epileptic seizure. *J Perinat Med* 1979;7 (1):3-6. [E]
18. Teramo K e Hiilesmaa V. Pregnancy and fetal complications in epileptic pregnancies. In: Janz D, Dam M, Bossi L, Helge H, Richens A, Schmidt D, eds. *Epilepsy, pregnancy, and the child*. New York: Raven Press, 1982:53-9. [C]
19. Seizure control and treatment in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Neurology* 2006;66 (3):354-60. [C]

20. Schmidt D. The effect of pregnancy on the natural history of epilepsy. In: Janz D, Dam M, Bossi L, Helge H, Richens A, Schmidt D, eds. *Epilepsy, Pregnancy, and the Child*. New York: Raven Press, 1982:3-14. [B]
21. Remilliard G, et al. Seizure frequency during pregnancy and the puerperium. In: Janz D, Dam M, Bossi L, Helge H, Richens A, Schmidt D, eds. *Epilepsy, pregnancy, and the child*. New York: Raven Press, 1982:15-26. [C]
22. Schmidt D, et al. Change of seizure frequency in pregnant epileptic women. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983;46 (8):751-5. [C]
23. Bardy AH. Incidence of seizures during pregnancy, labor and puerperium in epileptic women: a prospective study. *Acta Neurol Scand* 1987;75 (5):356-60. [C]
24. Gjerde IO, et al. The course of epilepsy during pregnancy: a study of 78 cases. *Acta Neurol Scand* 1988;78 (3):198-205. [C]
25. Specchio LM, et al. Frequenza delle crisi epilettiche durante la gravidanza in un'osservazione prospettica. *Boll Lega It Epil* 1989;66/67 299-301. [C]
26. Lander CM e Eadie MJ. Plasma antiepileptic drug concentrations during pregnancy. *Epilepsia* 1991;32 (2):257-66. [C]
27. Dravet C, et al. Epilepsy, antiepileptic drugs, and malformations in children of women with epilepsy: a French prospective cohort study. *Neurology* 1992;42 (4 Suppl 5):75-82. [C]
28. Tomson T, et al. Epilepsy and pregnancy: a prospective study of seizure control in relation to free and total plasma concentrations of carbamazepine and phenytoin. *Epilepsia* 1994;35 (1):122-30. [C]
29. Thomas SV, et al. Seizure Pattern During Pregnancy and Puerperium Among Women with Epilepsy[Abstract]. *Epilepsia* 2001;41 (Suppl 7):98. [C]
30. Wilhelm J, et al. Epilepsy and pregnancy - a review of 98 pregnancies. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1990;30 (4):290-5. [D]
31. Kilpatrick CJ e Hopper JL. The effect of pregnancy on the epilepsies: a study of 37 pregnancies. *Aust N Z J Med* 1993;23 (4):370-3. [D]
32. Tanganelli P e Regesta G. Epilepsy, pregnancy, and major birth anomalies: an Italian prospective, controlled study. *Neurology* 1992;42 (4 Suppl 5):89-93. [D/B]
33. Kaneko S, et al. Congenital malformations due to antiepileptic drugs. *Epilepsy Res* 1999;33 (2-3):145-58. [D/B]
34. Sabers A, et al. Pregnancy and epilepsy: a retrospective study of 151 pregnancies. *Acta Neurol Scand* 1998;97 (3):164-70. [D/C]
35. Otani K. Risk factors for the increased seizure frequency during pregnancy and puerperium. *Folia Psychiatr Neurol Jpn* 1985;39 (1):33-41. [E]
36. Vidovic MI e Della Marina BM. Trimestral changes of seizure frequency in pregnant epileptic women. *Acta Med Croatica* 1994;48 (2):85-7. [E]
37. Remilliard G, et al. Seizure frequency during pregnancy and puerperium. In: Janz D, Dam M, Bossi L, Helge H, Richens A, Schmidt D, eds. *Epilepsy, Pregnancy, and the Child*. New York: Raven Press, 1982:15-25. [C]
38. Richmond JR, et al. Epilepsy and pregnancy: an obstetric perspective. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190 (2):371-9. [C]
39. Canger R, et al. Modifications of seizure frequency in pregnant patients with epilepsy: a prospective study. In: Janz D, Dam M, Bossi L, Helge H, Richens A, Schmidt D, eds. *Epilepsy, pregnancy, and the child*. New York: Raven Press, 1982:33-8. [C]

40. Schmidt D. The effect of pregnancy on the course of epilepsy: a prospective study. In: Janz D, Dam M, Bossi L, Helge H, Richens A, Schmidt D, eds. *Epilepsy, Pregnancy, and the Child*. New York: Raven Press, 1982:39-49. [B]
41. Perucca E. Drug metabolism in pregnancy, infancy and childhood. *Pharmacol Ther* 1987;34 (1):129-43. [F]
42. Yerby MS, et al. Pharmacokinetics of anticonvulsants in pregnancy: alterations in plasma protein binding. *Epilepsy Res* 1990;5 (3):223-8. [C]
43. Yerby MS, et al. Antiepileptic drug disposition during pregnancy. *Neurology* 1992;42 (4 Suppl 5):12-6. [C]
44. Tomson T e Battino D. Pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring of newer antiepileptic drugs during pregnancy and puerperium. In press; [B]
45. Krishnamurthy K, et al. Pregnant women with epilepsy taking older anticonvulsants must have their drug levels checked frequently to avoid seizures [Abstract]. *Epilepsia* 2002;43 (Suppl 7):232-3. [E]
46. Committee on Educational Bulletins of the American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG educational bulletin. Seizure disorders in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 1997;56 (3):279-86. [F]
47. Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: management issues for women with epilepsy (summary statement). *Epilepsia* 1998;39 (11):1226-31. [F]
48. Pennell PB, et al. The impact of pregnancy and childbirth on the metabolism of lamotrigine. *Neurology* 2004;62 (2):292-5. [E]
49. Perucca E e Crema A. Plasma protein binding of drugs in pregnancy. *Clin Pharmacokinet* 1982;7 (4):336-52. [F]
50. Fairgrieve SD, et al. Population based, prospective study of the care of women with epilepsy in pregnancy. *Bmj* 2000;321 (7262):674-5. [C]
51. Crawford P. Best practice guidelines for the management of women with epilepsy. *Epilepsia* 2005;46 Suppl 9 117-24. [F]
52. Barrett C e Richens A. Epilepsy and pregnancy: Report of an Epilepsy Research Foundation Workshop. *Epilepsy Res* 2003;52 (3):147-87. [F]
53. Epilepsy N.I.C.E. Guidelines. (2004). 31-5. [F]
54. Annegers JF e Hauser I. The frequency of malformations in relative of patients with epilepsy. In: Janz D, Dam M, Bossi L, Helge H, Richens A, Schmidt D, eds. *Epilepsy, pregnancy, and the child*. New York: Raven Press, 1982:267-3. [B]
55. Fedrick J. Epilepsy and pregnancy: a report from the Oxford Record Linkage Study. *Br Med J* 1973;2 (5864):442-8. [C]
56. Starreveld-Zimmerman AA, et al. Are anticonvulsants teratogenic? *Lancet* 1973;2 (819):48-9. [C]
57. Shapiro S, et al. Anticonvulsants and parental epilepsy in the development of birth defects (prospective study). *Lancet* 1976;1 (7954):272-5. [C]
58. Nakane Y, et al. Multi-institutional study on the teratogenicity and fetal toxicity of antiepileptic drugs: a report of a collaborative study group in Japan. *Epilepsia* 1980;21 (6):663-80. [C]
59. Koch S, et al. Major and minor birth malformations and antiepileptic drugs. *Neurology* 1992;42 (4 Suppl 5):83-8. [C]
60. Yerby MS, et al. Antiepileptics and the development of congenital anomalies. *Neurology* 1992;42 (4 Suppl 5):132-40. [C]

61. Steegers-Theunissen RP, et al. Factors influencing the risk of abnormal pregnancy outcome in epileptic women: a multi-centre prospective study. *Epilepsy Res* 1994;18 (3):261-9. [C]
62. Fonager K, et al. Birth outcomes in women exposed to anticonvulsant drugs. *Acta Neurol Scand* 2000;101 (5):289-94. [C]
63. Kaaja E, et al. Major malformations in offspring of women with epilepsy. *Neurology* 2003;60 (4):575-9. [C]
64. Sabers A, et al. Epilepsy and pregnancy: lamotrigine as main drug used. *Acta Neurol Scand* 2004;109 (1):9-13. [C]
65. Beck-Mannagetta G, et al. Malformations and minor anomalies in the offspring of epileptic parents: a retrospective study. In: Janz D, Dam M, Bossi L, Helge H, Richens A, Schmidt D, eds. *Epilepsy, pregnancy, and the child*. New York: Raven Press, 1982:317-23. [D]
66. Holmes LB, et al. The teratogenicity of anticonvulsant drugs. *N Engl J Med* 2001;344 (15):1132-8. [D]
67. Speidel BD e Meadow SR. Maternal epilepsy and abnormalities of fetus and the newborn. *Lancet* 1972; 839-43. [E]
68. Lindhout D, et al. Antiepileptic drugs and teratogenesis in two consecutive cohorts: changes in prescription policy paralleled by changes in pattern of malformations. *Neurology* 1992;42 (4 Suppl 5):94-110. [B]
69. Kaneko S, et al. Teratogenicity of antiepileptic drugs: analysis of possible risk factors. *Epilepsia* 1988;29 (4):459-67. [C]
70. Majewski F, et al. The teratogenicity of hydantoins and barbiturates in humans, with considerations on the etiology of malformations and cerebral disturbances in the children of epileptic parents. *Int J Biol Res Pregnancy* 1981;2 (1):37-45. [E]
71. Koch S, et al. Major malformation in children of epileptic mothers -due to epilepsy or its therapy? In: eds. *Epilepsy, pregnancy and the child*. New York: Raven Press, 1982: [C]
72. Friis ML e Hauge M. Congenital heart defects in live-born children of epileptic parents. *Arch Neurol* 1985;42 (4):374-6. [C]
73. Rating D, et al. Major malformations and minor anomalies in the offspring of epileptic parents: the role of antiepileptic drugs. In: eds. *Pharmacokinetics in teratogenesis*. Boca Raton, Florida: CRC Press, 1987:205-24. [C]
74. Meyer JG. The teratological effects of anticonvulsants and the effects on pregnancy and birth. *Eur Neurol* 1973;10 (3):179-90. [D]
75. Fried S, et al. Malformation rates in children of women with untreated epilepsy: a meta-analysis. *Drug Saf* 2004;27 (3):197-202. [B]
76. Morrow J, et al. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77 (2):193-8. [C]
77. Friis ML. Epilepsy among parents of children with facial clefts. *Epilepsia* 1979;20 (1):69-76. [C]
78. Abrishamchian AR, et al. The contribution of maternal epilepsy and its treatment to the etiology of oral clefts: a population based case-control study. *Genet Epidemiol* 1994;11 (4):343-51. [C]
79. Dronamraju KR. Epilepsy and cleft lip and palate. *Lancet* 1970;2 (7678):876-7. [D]

80. Erickson JD e Oakley GP. Seizure disorder in mothers of children with orofacial clefts: a case-control study. *J Pediatr* 1974;84 (2):244-6. [D]
81. Greenberg G, et al. Maternal drug histories and congenital abnormalities. *Br Med J* 1977;2 (6091):853-6. [E]
82. Kelly TE, et al. Teratogenicity of anticonvulsant drugs. IV: The association of clefting and epilepsy. *Am J Med Genet* 1984;19 (3):451-8. [E]
83. Lindhout D e Meinardi H. Spina bifida and in-utero exposure to valproate. *Lancet* 1984;2 (8399):396. [C]
84. Robert E e Guibaud P. Maternal valproic acid and congenital neural tube defects. *Lancet* 1982;2 (8304):937. [E]
85. Oguni M, et al. Improved pregnancy outcome in epileptic women in the last decade: relationship to maternal anticonvulsant therapy. *Brain Dev* 1992;14 (6):371-80. [B]
86. Canger R, et al. Malformations in offspring of women with epilepsy: a prospective study. *Epilepsia* 1999;40 (9):1231-6. [B]
87. Annegers JF, et al. Do anticonvulsants have a teratogenic effect? *Arch Neurol* 1974;31 (6):364-73. [C]
88. Knight AH e Rhind EG. Epilepsy and pregnancy: a study of 153 pregnancies in 59 patients. *Epilepsia* 1975;16 (1):99-110. [C]
89. Weber M, et al. [Epilepsy, anticonvulsants and pregnancy]. *Arch Fr Pediatr* 1977;34 (4):374-83. [C]
90. Nakane Y. Factors influencing the risk of malformations among infants born to epileptic mothers. In: Janz D, Dam M, Bossi L, Helge H, Richens A, Schmidt D, eds. *Epilepsy, pregnancy, and the child*. New York: Raven Press, 1982: [C]
91. Dansky L (1989). Outcome of pregnancy in epileptic women. PhD thesis. McGill University. [C]
92. Ornoy A e Cohen E. Outcome of children born to epileptic mothers treated with carbamazepine during pregnancy. *Arch Dis Child* 1996;75 (6):517-20. [C]
93. Elshove J e van Eck JH. [Congenital abnormalities, cleft lip and cleft palate in particular, in children of epileptic mothers]. *Ned Tijdschr Geneesk* 1971;115 (33):1371-5. [D]
94. Dean JC, et al. Long term health and neurodevelopment in children exposed to antiepileptic drugs before birth. *J Med Genet* 2002;39 (4):251-9. [D]
95. Meadow SR. Congenital abnormalities and anticonvulsant drugs. *Proc R Soc Med* 1970;63 (1):48-9. [E]
96. Omtzigt JG, et al. The risk of spina bifida aperta after first-trimester exposure to valproate in a prenatal cohort. *Neurology* 1992;42 (4 Suppl 5):119-25. [B]
97. Bertollini R, et al. Maternal epilepsy and birth defects: a case-control study in the Italian Multicentric Registry of Birth Defects (IPIMC). *Eur J Epidemiol* 1985;1 (1):67-72. [C]
98. Kallen B, et al. Anticonvulsant drugs and malformations is there a drug specificity? *Eur J Epidemiol* 1989;5 (1):31-6. [C]
99. Samren EB, et al. Antiepileptic drug regimens and major congenital abnormalities in the offspring. *Ann Neurol* 1999;46 (5):739-46. [C]
100. Arpino C, et al. Teratogenic effects of antiepileptic drugs: use of an International Database on Malformations and Drug Exposure (MADRE). *Epilepsia* 2000;41 (11):1436-43. [C]
101. Hernandez-Diaz S, et al. Neural tube defects in relation to use of folic acid antagonists during pregnancy. *Am J Epidemiol* 2001;153 (10):961-8. [C]

102. Lindhout D e Schmidt D. In-utero exposure to valproate and neural tube defects. *Lancet* 1986;1 (8494):1392-3. [E]
103. Rosa FW. Spina bifida in infants of women treated with carbamazepine during pregnancy. *N Engl J Med* 1991;324 (10):674-7. [C]
104. Annegers JF, et al. Congenital malformations and seizure disorders in the offspring of parents with epilepsy. *Int J Epidemiol* 1978;7 (3):241-7. [B]
105. Holmes LB, et al. The AED (antiepileptic drug) pregnancy registry: a 6-year experience. *Arch Neurol* 2004;61 (5):673-8. [C]
106. Rodriguez-Pinilla E, et al. Prenatal exposure to valproic acid during pregnancy and limb deficiencies: a case-control study. *Am J Med Genet* 2000;90 (5):376-81. [C]
107. Holmes LB, et al. Increased risk for non-syndromic cleft palate among infants exposed to lamotrigine during pregnancy [Abstract]. *Birth Defects Research (Part A): Clinical and Molecular Teratology* 2006;78 318. [C]
108. Lindhout D, et al. Hazards of fetal exposure to drugs combination. In: Janz D, Dam M, Bossi L, Helge H, Richens A, Schmidt D, eds. *Epilepsy, pregnancy, and the child*. New York: Raven Press, 1982: [B]
109. Samren EB, et al. Maternal use of antiepileptic drugs and the risk of major congenital malformations: a joint European prospective study of human teratogenesis associated with maternal epilepsy. *Epilepsia* 1997;38 (9):981-90. [C]
110. Diav-Citrin O, et al. Is carbamazepine teratogenic? A prospective controlled study of 210 pregnancies. *Neurology* 2001;57 (2):321-4. [C]
111. Waters CH, et al. Outcomes of pregnancy associated with antiepileptic drugs. *Arch Neurol* 1994;51 (3):250-3. [D]
112. Wide K, et al. Major malformations in infants exposed to antiepileptic drugs in utero, with emphasis on carbamazepine and valproic acid: a nation-wide, population-based register study. *Acta Paediatr* 2004;93 (2):174-6. [C]
113. Morrow JI, et al. Malformation risks of anti-epileptic drugs in pregnancy: A prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; [C]
114. Wyszynski DF, et al. Increased rate of major malformations in offspring exposed to valproate during pregnancy. *Neurology* 2005;64 (6):961-5. [C]
115. Bertollini R, et al. Anticonvulsant drugs in monotherapy. Effect on the fetus. *Eur J Epidemiol* 1987;3 (2):164-71. [D]
116. Lindhout D, et al. Teratogenicity of antiepileptic drug combinations with special emphasis on epoxidation (of carbamazepine). *Epilepsia* 1984;25 (1):77-83. [C]
117. Kaneko S, et al. Malformation in infants of mothers with epilepsy receiving antiepileptic drugs. *Neurology* 1992;42 (4 Suppl 5):68-74. [C]
118. Mitchell LE, et al. Spina bifida. *Lancet* 2004;364 (9448):1885-95. [F]
119. Vajda FJ, et al. The Australian registry of anti-epileptic drugs in pregnancy: experience after 30 months. *J Clin Neurosci* 2003;10 (5):543-9. [C]
120. Mawer G, et al. Outcome of pregnancy in women attending an outpatient epilepsy clinic: adverse features associated with higher doses of sodium valproate. *Seizure* 2002;11 (8):512-8. [C]
121. Duncan S, et al. The Effects of Valproic Acid on the Outcome of Pregnancy: A Prospective Study [Abstract]. *Epilepsia* 2003;44 (Suppl 8):59. [C]

122. Jager-Roman E, et al. Fetal growth, major malformations, and minor anomalies in infants born to women receiving valproic acid. *J Pediatr* 1986;108 (6):997-1004. [D]
123. Artama M, et al. Antiepileptic drug use of women with epilepsy and congenital malformations in offspring. *Neurology* 2005;64 (11):1874-8. [D]
124. Lander CM e Eadie MJ. Antiepileptic drug intake during pregnancy and malformed offspring. *Epilepsy Res* 1990;7 (1):77-82. [C]
125. Shakir RA e Abdulwahab B. Congenital malformations before and after the onset of maternal epilepsy. *Acta Neurol Scand* 1991;84 (2):153-6. [C]
126. Kallen B. A register study of maternal epilepsy and delivery outcome with special reference to drug use. *Acta Neurol Scand* 1986;73 (3):253-9. [C]
127. Jick SS e Terris BZ. Anticonvulsants and congenital malformations. *Pharmacotherapy* 1997;17 (3):561-4. [C]
128. Eskazan E e Aslan S. Antiepileptic therapy and teratogenicity in Turkey. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1992;30 (8):261-4. [D]
129. Battino D. Assessment of teratogenic risk. *Epilepsy Res* 2001;45 (1-3):171-3; discussion 5-6. [F]
130. Dolk H e McElhatton P. Assessing epidemiological evidence for the teratogenic effects of anticonvulsant medications. *J Med Genet* 2002;39 (4):243-4. [F]
131. Tomson T, et al. Navigating toward fetal and maternal health: the challenge of treating epilepsy in pregnancy. *Epilepsia* 2004;45 (10):1171-5. [F]
132. Battino D, et al. Intrauterine growth in the offspring of epileptic women: a prospective multicenter study. *Epilepsy Res* 1999;36 (1):53-60. [B]
133. Hvas CL, et al. Epilepsy and pregnancy: effect of antiepileptic drugs and lifestyle on birthweight. *Bjog* 2000;107 (7):896-902. [B]
134. Wide K, et al. Body dimensions of infants exposed to antiepileptic drugs in utero: observations spanning 25 years. *Epilepsia* 2000;41 (7):854-61. [C]
135. Thomas SV, et al. Pregnancy in women with epilepsy: preliminary results of Kerala registry of epilepsy and pregnancy. *Neurol India* 2001;49 (1):60-6. [C]
136. Gaily E e Granstrom ML. A transient retardation of early postnatal growth in drug-exposed children of epileptic mothers. *Epilepsy Res* 1989;4 (2):147-55. [D]
137. Hanson JW, et al. Risks to the offspring of women treated with hydantoin anticonvulsants, with emphasis on the fetal hydantoin syndrome. *J Pediatr* 1976;89 (4):662-8. [C]
138. Hiilesmaa VK, et al. Fetal head growth retardation associated with maternal antiepileptic drugs. *Lancet* 1981;2 (8239):165-7. [C]
139. Adab N, et al. Common antiepileptic drugs in pregnancy in women with epilepsy (Cochrane Review). In: eds. *The Cochrane Library*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2004: [D]
140. Van der Pol MC, et al. Antiepileptic medication in pregnancy: late effects on the children's central nervous system development. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164 (1 Pt 1):121-8. [C]
141. Hill BC, et al. Relation between antiepileptic drug exposure of the infant and developmental potential. In: Janz D, Dam M, Bossi L, Helge H, Richens A, Schmidt D, eds. *Epilepsy, pregnancy, and the child*. New York: Raven Press, 1982:409-17. [D]

142. Hattig H, et al. Infants of epileptic mothers: development scores at 18 months. In: Wolf P, Dam M, Janz D, eds. *Advances in Epileptology*. New York: Raven Press, 1987:403-8. [D]
143. Scolnik D, et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to phenytoin and carbamazepine monotherapy. *Jama* 1994;271 (10):767-70. [D]
144. Leonard H, et al. Maternal health in pregnancy and intellectual disability in the offspring: a population-based study. *Ann Epidemiol* 2006;16 (6):448-54. [D]
145. Kelly TE, et al. Teratogenicity of anticonvulsant drugs. II: A prospective study. *Am J Med Genet* 1984;19 (3):435-43. [D]
146. Gaily E, et al. Intelligence of children of epileptic mothers. *J Pediatr* 1988;113 (4):677-84. [D]
147. Losche G, et al. The psychological development of children of epileptic parents. II. The differential impact of intrauterine exposure to anticonvulsant drugs and further influential factors. *Acta Paediatr* 1994;83 (9):961-6. [D]
148. Steinhausen HC, et al. The psychological development of children of epileptic parents. I. Study design and comparative findings. *Acta Paediatr* 1994;83 (9):955-60. [D]
149. Wide K, et al. Psychomotor development and minor anomalies in children exposed to antiepileptic drugs in utero: a prospective population-based study. *Dev Med Child Neurol* 2000;42 (2):87-92. [D]
150. Koch S, et al. [Anti-epileptic agents during pregnancy. A prospective study on the course of pregnancy, malformations and child development]. *Dtsch Med Wochenschr* 1983;108 (7):250-7. [C]
151. Shapiro S, et al. Anticonvulsants and parental epilepsy in the development of birth defects. *Lancet* 1976;1 (7954):272-5. [D]
152. Jager-Roman E, et al. Somatic parameters, diseases and psychomotor development in the offspring of epileptic parents. In: Janz D, Dam M, Bossi L, Helge H, Richens A, Schmidt D, eds. *Epilepsy, pregnancy, and the child*. New York: Raven Press, 1982:425-32. [D]
153. Gramstrom ML. Development of the children of epileptic mothers: preliminary results from the prospective Helsinki study. In: Janz D, Dam M, Bossi L, Helge H, Richens A, Schmidt D, eds. *Epilepsy, pregnancy, and the child*. New York: Raven Press, 1982:403-8. [D]
154. Nomura Y, et al. The physical and mental development of infants born to mothers treated with antiepileptic drugs. In: Sato T, Shinagawa S, eds. *Antiepileptic drugs and pregnancy*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1984:187-95. [D]
155. Fujioka K, et al. A study of the psychomotor development of the offspring of epileptic mothers. In: Sato T, Shinagawa S, eds. *Antiepileptic drugs and pregnancy*. Amsterdam-Princeton-Geneva-Tokyo: Excerpta Medica, 1984:196-206. [D]
156. Beck-Mannagetta G e Janz D. Data on psychomotor and mental development in children of epileptic mothers: a retrospective study. In: Janz D, Dam M, Bossi L, Helge H, Richens A, Schmidt D, eds. *Epilepsy, pregnancy, and the child*. New York: Raven Press, 1982:443-5. [E]
157. Dessens AB, et al. Studies on long-lasting consequences of prenatal exposure to anticonvulsant drugs. *Acta Paediatr Suppl* 1994;404 54-64. [C]

158. Rovet J, et al. Effects of maternal epilepsy on children's neurodevelopment. *Child-Neuropsychology* 1995;1 (2):150-7. [C]
159. Gaily E, et al. Normal intelligence in children with prenatal exposure to carbamazepine. *Neurology* 2004;62 (1):28-32. [C]
160. Nelson KB e Ellenberg JH. Maternal seizure disorder, outcome of pregnancy, and neurologic abnormalities in the children. *Neurology* 1982;32 (11):1247-54. [D]
161. Gaily E, et al. Specific cognitive dysfunction in children with epileptic mothers. *Dev Med Child Neurol* 1990;32 (5):403-14. [D]
162. D'Souza SW, et al. Fetal phenytoin exposure, hypoplastic nails, and jitteriness. *Arch Dis Child* 1991;66 (3):320-4. [D]
163. Leavitt AM, et al. Epilepsy in pregnancy: developmental outcome of offspring at 12 months. *Neurology* 1992;42 (4 Suppl 5):141-3. [D]
164. Vanoverloop D, et al. The effects of prenatal exposure to phenytoin and other anticonvulsants on intellectual function at 4 to 8 years of age. *Neurotoxicol Teratol* 1992;14 (5):329-35. [D]
165. Koch S, et al. Long-term neuropsychological consequences of maternal epilepsy and anticonvulsant treatment during pregnancy for school-age children and adolescents. *Epilepsia* 1999;40 (9):1237-43. [D]
166. Wide K, et al. Psychomotor development in preschool children exposed to antiepileptic drugs in utero. *Acta Paediatr* 2002;91 (4):409-14. [D]
167. Adab N, et al. Additional educational needs in children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70 (1):15-21. [E]
168. Vinten J, et al. Neuropsychological effects of exposure to anticonvulsant medication in utero. *Neurology* 2005;64 (6):949-54. [E]
169. Hirano T, et al. Physical and psychomotor development in the offspring born to mothers with epilepsy. *Epilepsia* 2004;45 Suppl 8 53-7. [C]
170. Leonard G, et al. Cognitive effects of antiepileptic drug therapy during pregnancy on school-age offspring. *Epilepsia* 1997;38 (Suppl 3):170. [D]
171. Eriksson K, et al. Children exposed to valproate in utero-Population based evaluation of risks and confounding factors for long-term neurocognitive development. *Epilepsy Res* 2005;65 (3):189-200. [C]
172. Ohtsuka Y, et al. Effect of antiepileptic drugs on psychomotor development of offspring of epileptic mothers. *Epilepsia* 1999;40 (Suppl 2):296. [D]
173. Jones KL, et al. Pattern of malformations in the children of women treated with carbamazepine during pregnancy [see comments]. *N Engl J Med* 1989;320 (25):1661-6. [C]
174. Camp BW, et al. Maternal and neonatal risk factors for mental retardation: defining the 'at-risk' child. *Early Hum Dev* 1998;50 (2):159-73. [C]
175. Reinisch JM, et al. In utero exposure to phenobarbital and intelligence deficits in adult men. *Jama* 1995;274 (19):1518-25. [D]
176. RCOG. Royal College of Obstetricians and Gynecologists. Antenatal care: routine care for the healthy pregnant woman. In: eds. London: RCOG press, 2004:72-4. [F]
177. Blumenfeld Z, et al. The early diagnosis of neural tube defects. *Prenat Diagn* 1993;13 (9):863-71. [E]
178. Van den Hof MC, et al. Evaluation of the lemon and banana signs in one hundred thirty fetuses with open spina bifida. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162 (2):322-7. [C]

179. Comstock CH. What to expect from routine midtrimester screening for congenital heart disease. *Semin Perinatol* 2000;24 (5):331-42. [D]
180. Robinson JN, et al. Screening for fetal heart disease with ultrasound. *Clin Obstet Gynecol* 2003;46 (4):890-6. [D]
181. Hyett J, et al. Using fetal nuchal translucency to screen for major congenital cardiac defects at 10-14 weeks of gestation: population based cohort study. *Bmj* 1999;318 (7176):81-5. [C]
182. Stoll C e Clementi M. Prenatal diagnosis of dysmorphic syndromes by routine fetal ultrasound examination across Europe. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21 (6):543-51. [D]
183. Robinson JN, et al. Prenatal ultrasonography and the diagnosis of fetal cleft lip. *J Ultrasound Med* 2001;20 (11):1165-70. [D]
184. Chmait R, et al. Prenatal evaluation of facial clefts with two-dimensional and adjunctive three-dimensional ultrasonography: a prospective trial. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187 (4):946-9. [C]
185. Prevenzione primaria di difetti congeniti mediante una vitamina: l'acido folico. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2005;18 (5):11-7. [F]
186. Kaaja E, et al. Enzyme-inducing antiepileptic drugs in pregnancy and the risk of bleeding in the neonate. *Neurology* 2002;58 (4):549-53. [C]
187. Chouliska S, et al. Is antenatal vitamin K prophylaxis needed for pregnant women taking anticonvulsants? *Am J Obstet Gynecol* 2004;190 (4):882-3. [C]
188. Tomson T. Gender aspects of pharmacokinetics of new and old AEDs: pregnancy and breast-feeding. *Ther Drug Monit* 2005;27 (6):718-21. [C]