

COUNSELING PRECONCEZIONALE NELLA DONNA CON EPILESSIA

A cura della Commissione Epilessia e genere
della LICE (Lega Italiana Contro l'Epilessia)



Le informazioni presentate sono da intendersi come un ausilio per i medici
che hanno in cura donne con epilessia.
Le proposte rappresentano l'opinione degli autori e sono basate su un'attenta
revisione delle evidenze disponibili.



Trasmetterò l'epilessia al mio bambino?

La probabilità di trasmettere l'epilessia al proprio bambino è variabile, in quanto sono diverse le cause dell'epilessia, per cui la probabilità è diversa caso per caso



Il rischio di avere un figlio con epilessia, nella popolazione generale è stimata intorno all'1%

Nella donna con epilessia il rischio è un po' aumentato e dipende da vari fattori. Il maggiore studio al riguardo (Peljto et al 2014) indica che:

- In caso di epilessia focale, il rischio di trasmettere l'epilessia è circa del 2-3%
- In caso di epilessia generalizzata idiopatica, il rischio di trasmettere l'epilessia è circa del 8,5 %



Dovrò continuare la terapia in gravidanza?

SOLITAMENTE SÌ

Sospendere i farmaci anticrisi epilettiche
in gravidanza può essere pericoloso



Perché le crisi possono avere conseguenze negative su:

LA MAMMA:

- ad es. traumi, ustioni
- perdita della patente e altre problematiche sociali

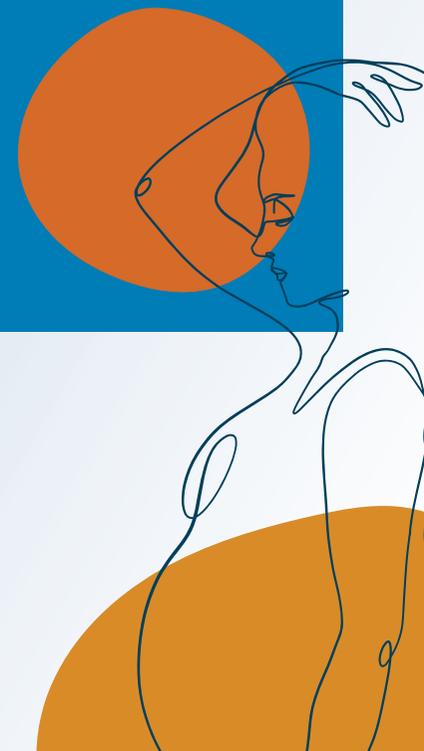
IL BAMBINO, specie le crisi convulsive:

- caduta → possibile trauma addominale
- crisi continue o prolungate → distacco di placenta, aborto
- ≥ 5 crisi convulsive in gravidanza
si possono associare a \downarrow QI verbale



Quali sono i possibili rischi della terapia anticrisi epilettiche in gravidanza?

- Anomalie congenite maggiori (ACM)
- Ridotta crescita fetale
- Interferenze sullo sviluppo neurologico



Rischio di anomalie congenite maggiori fetali legate ai farmaci anticrisi epilettiche

Quasi tutte le donne con epilessia e che assumono farmaci anticrisi epilettiche avranno un figlio sano

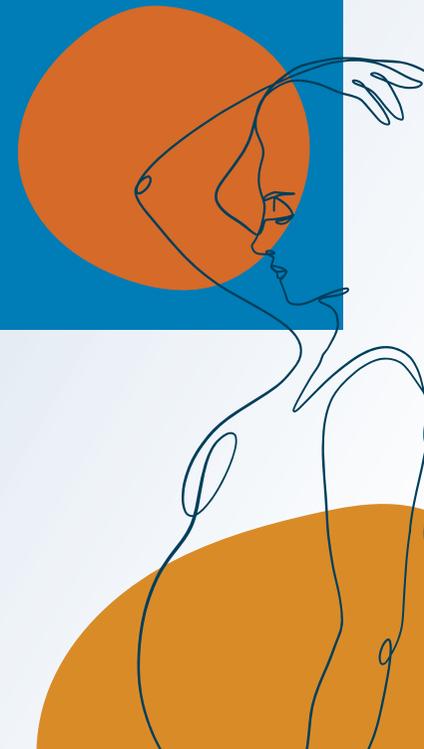


- Per tutte le coppie, il rischio di avere un bambino con anomalie congenite maggiori è del 2-4%
- Le donne con Epilessia e in terapia con farmaci anticrisi epilettiche hanno in generale un rischio di avere un bambino con anomalie congenite maggiori lievemente aumentato



Rischio di anomalie fetali legate ai farmaci anticonvulsivi (FAC)

I fattori di rischio per anomalie congenite maggiori sono vari e vanno valutati caso per caso sia prima sia durante la gravidanza



Il rischio varia in base a:

- Familiarità per anomalie congenite maggiori
- Tipo del FAC
- Dose del FAC
(incremento del rischio dose-dipendente)
- Politerapia con alcuni FAC
(in particolare l'associazione con valproato)

- In generale le ACM si sviluppano entro le prime 8-10 settimane di gestazione, per cui non è indicato modificare la terapia per ridurre il rischio di malformazioni dopo il primo trimestre
- L'esposizione ad acido valproico e al topiramato lungo tutto il decorso della gravidanza è stata associata a disturbi della sfera cognitiva (basso QI, disturbi del linguaggio, disturbi di memoria) e comportamentale (disturbi dello spettro autistico, ADHD), per cui è corretto valutare eventuali modifiche della terapia con tali farmaci anche dopo il primo trimestre di gravidanza
- In particolare alcune politerapie non sembrano associarsi ad un aumentato rischio di ACM (levetiracetam e lamotrigina) mentre la presenza dell'acido valproico e del topiramato si associa ad un aumento del rischio



Perché programmare la gravidanza?

E' importante programmare la gravidanza per ridurre il rischio di anomalie fetali legato ai farmaci anticrisi epilettiche, mantenendo il controllo delle crisi



La programmazione della gravidanza consente di

- Ottimizzare la terapia anticrisi epilettiche
- Valutare il rischio di anomalie fetali insieme alla donna
- Individuare il dosaggio plasmatico efficace individuale prima del concepimento
- Introdurre l'acido folico prima del concepimento (riduce il rischio di anomalie congenite maggiori nella popolazione generale)

- Iniziare qualche mese prima dell'inizio della gravidanza **acido folico 400 mcg** (non indicazioni del tutto chiare sulla dose)
- Si suggerisce di **monitorare il dosaggio plasmatico dei FAC** in fase pre-gravidica per individuare la "concentrazione plasmatica individuale di riferimento"
- **Valutare possibili strategie terapeutiche:**
 - Continuare FAC a dose invariata
 - Riduzione della terapia con FAC (riduzione dose FAC, semplificazione terapia)
 - Shift da un FAC ad un altro con minore rischio di ACM
 - Sospensione della terapia con FAC
 - Altre possibili strategie (di utilità non comprovata): passaggio a formulazioni a rilascio modificato, frazionamento della dose giornaliera



Rischio teratogeno dei FAC in monoterapia

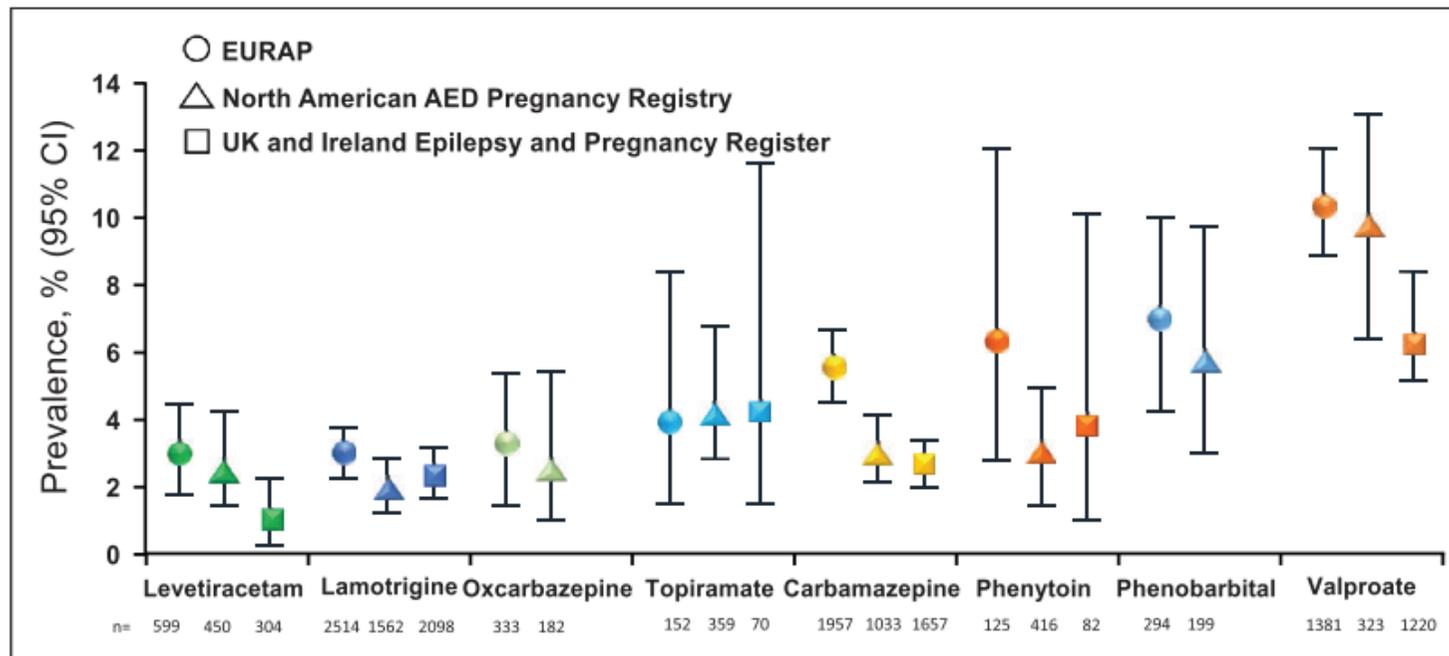


FIGURE 1. Prevalence (%; and 95% confidence intervals, CI) of major congenital malformations with eight different antiepileptic drug monotherapies based on data from three prospective registries [2,4,5**].



- Alcuni FAC sono associati a rischio di anomalie congenite maggiori (ACM)
- L'entità del rischio e il tipo di ACM dipende dal tipo di FAC e in alcuni casi dalla dose utilizzata
- Rischio maggiore di ACM e disturbi del neurosviluppo/spettro autistico con acido valproico e topiramato
- Rischio minore di ACM (paragonabile a quello della popolazione generale) per lamotrigina, levetiracetam e oxcarbazepina



Qual è il rischio del mio farmaco?

Acido valproico



- ↑ Dose-dipendente ACM ($\approx 10\%$)
- ↑ Dose-dipendente del rischio di QI basso e di disturbi del neurosviluppo/disturbi dello spettro autistico

Fenitoina



- ↑ Rischio ACM ($\approx 6\%$)
- ↑ Rischio labiopalatoschisi e talismo
- Dati scarsi e inconcludenti sul neurosviluppo

Fenobarbital



- ↑ ACM ($\approx 7\%$) probabilmente dose-dipendente
- ↑ Rischio di ritardo crescita fetale
- ↑ Dati inconcludenti sul neurosviluppo



Qual è il rischio del mio farmaco?

Carbamazepina



- ↑ ACM ($\approx 5\%$) probabilmente dose-dipendente
- Dati inconcludenti sugli effetti sul neurosviluppo

Topiramato



- ↑ ACM probabilmente dose-dipendente
- ↑ Labiopalatoschisi (probabilmente dose-dipendente)
- ↑ Ritardo crescita fetale
- ↑ Disturbi del neurosviluppo/disturbi dello spettro autistico

Lamotrigina



- Non significativo aumento ACM
- Probabilmente non effetti sul neurosviluppo



Qual è il rischio del mio farmaco?

Levetiracetam



- Nessuna evidenza di \uparrow ACM
- Nessuna evidenza di effetti avversi sul neurosviluppo (dati limitati)

Oxcarbazepina



- Nessuna evidenza su rischio \uparrow ACM (dati limitati)
- Dati limitati sul neurosviluppo

Zonisamide



- Dati limitati su possibile \uparrow rischio ACM e basso peso alla nascita

Etosuccimide



- \uparrow ACM globalmente
- Labiopalatoschisi e talismo (dati limitati)
- Nessun dato sul neurosviluppo



Qual è il rischio del mio farmaco?

Clobazam



- Dati molto limitati
- ↑ Del rischio di ritardo crescita fetale
- ↑ Del rischio di nascita pretermine

Clonazepam



- Dati molto limitati
- ↑ Rischio di ipospadia

Lacosamide



- Dati molto limitati

Perampanel



- Dati molto limitati

Primidone



- Dati molto limitati

Brivaracetam



- Dati molto limitati

Eslicarbazepina



- Dati molto limitati



Dovrò eseguire degli esami diagnostici specifici?

Sì

In aggiunta agli esami ecografici di screening (ogni trimestre), è indicato eseguire controlli ecografici di II livello:

- Il Trimestre (19[^]-21[^] settimana):
ecografia ostetrica morfologica di II livello
- In casi selezionati: ecodoppler cardiaco fetale per valutare anomalie congenite maggiori tardive

L'epilessia non costituisce indicazione ad ulteriori esami diagnostici (ad es villocentesi, amniocentesi, esame DNA fetale)

Consigliata una consulenza genetica in caso di familiarità per anomalie congenite maggiori



La gravidanza determina effetti sull'epilessia?

Durante la gravidanza:

- In circa i 2/3 delle donne con epilessia la frequenza delle crisi non si modifica rispetto a quella dell'anno precedente al concepimento
- Nel 75-95% delle donne libere da crisi da un anno, la gravidanza sarà senza crisi



Un eventuale **peggioramento** della frequenza delle crisi spesso deriva da:

- Assunzione irregolare della terapia (spesso per timore degli effetti teratogeni dei farmaci anticrisi epilettiche)
- Variazioni del metabolismo dei farmaci anticrisi epilettiche che si verificano in gravidanza
- Disturbi del sonno

NON SOSPENDERE L'ASSUNZIONE DEI FARMACI ANTICRISI EPILETTICHE

La frequenza dello **stato epilettico** in gravidanza è bassa (1,1-1,6%)

Fattori di rischio per crisi durante la gravidanza:

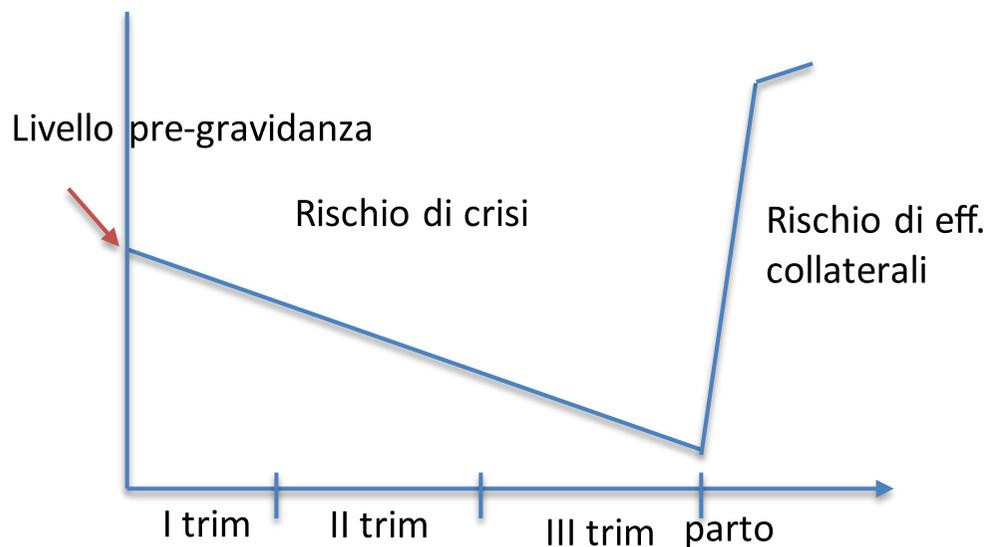
- Politerapia anticrisi epilettiche
- Crisi focali
- Presenza di crisi prima del concepimento



La gravidanza modifica il funzionamento dei farmaci anticrisi epilettiche (FAC)?

Sì. Durante la gravidanza il metabolismo
dei FAC può cambiare





- **Graduale riduzione del livello plasmatico di alcuni FAC (soprattutto LTG, OXC, LEV, TPM, ZNS): rischio recidiva di crisi**
- **Rapido re-incremento del livello plasmatico di alcuni FAC dopo il parto e nei 3 mesi successivi al parto: rischio di sovradosaggio, effetti collaterali (madre/bambino)**

E' importante controllare regolarmente i valori sierici dei FAC nel corso e a termine della gravidanza
Potranno essere suggeriti dal medico incrementi dei FAC nel corso della gravidanza con possibile ritorno alle dosi pregravidiche nelle settimane successive al parto

Si suggerisce di controllare il dosaggio plasmatico:

- Mensilmente: per LTG, LEV, TPM, ZNS e OXC e per i FAC di ultima generazione di cui non si hanno ancora evidenze sufficienti
- Ogni trimestre e ultimo mese di gravidanza per gli altri FAC
- Se sono stati fatti cambiamenti sostanziali di dose durante la gravidanza, utile guidare il ritorno alle dosi precedenti dopo il parto con dosaggi seriati



Ho un maggiore rischio di complicanze ostetriche?

In generale il rischio di complicanze in gravidanza è lievemente aumentato

Sono importanti regolari controlli durante la gravidanza per individuare precocemente condizioni quali la patologia ipertensiva e la ridotta crescita fetale

Il rischio di alcune complicanze in gravidanza (aborto spontaneo, emorragia pre- e post-parto, eclampsia/preclampsia, induzione al travaglio, parto cesareo, parto pretermine, ridotta crescita fetale) è solo lievemente aumentato.

Il rischio di diabete gestazionale, morte fetale, morte perinatale o ricovero in terapia intensiva neonatale non sembra essere aumentato nelle donne con epilessia rispetto al resto della popolazione.



Il travaglio è associato ad un aumento di crisi?

NO

Crisi convulsive e stato epilettico (che possono causare asfissia fetale e compromettere la collaborazione della donna) sono eventi rari e generalmente preceduti da crisi in gravidanza

I FARMACI ANTICRISI EPILETTICHE DEVONO ESSERE REGOLARMENTE ASSUNTI DURANTE IL TRAVAGLIO



Il parto aumenta il rischio di crisi?

No

E' consigliato generalmente il PARTO VAGINALE

L'analgisia epidurale è comunque prudenzialmente consigliata perché riduce lo stress del travaglio

PARTO CESAREO ELETTIVO

E' riservato alle indicazioni ostetriche e alle donne con crisi frequenti o con crisi con perdita di coscienza nell'ultimo trimestre di gravidanza (che potrebbero portare a compromissione della collaborazione della donna durante il travaglio)

In caso di parto cesareo (in elezione o in urgenza), non vi sono controindicazioni all'anestesia (spinale, epidurale o epidurale-spinale combinata o generale)



Potrò allattare?

Sì

L'allattamento al seno è consigliato almeno nei primi sei mesi di vita, indipendentemente dal tipo di farmaco anticrisi epilettiche!

Il bimbo è abituato ai farmaci anticrisi epilettiche (FAC) perché assunti per via placentare durante la gravidanza e la quota di FAC nel latte materno è inferiore

Se il bimbo è tanto assonnato e fatica ad attaccarsi al seno, si può passare all'allattamento misto e, solo se il problema persiste, a quello artificiale



In generale, i livelli plasmatici dei FAC nel bimbo durante l'allattamento sono bassi rispetto all'esposizione durante la gravidanza. Tuttavia, i neonati hanno un corredo enzimatico diverso da quello dell'adulto e questo può raramente determinare un'eccessiva concentrazione plasmatica del FAC causando eventi avversi.

Dai dati disponibili in letteratura, i FAC si differenziano per il grado di passaggio nel latte materno:

- basso: carbamazepina, fenitoina, fenobarbital, ac. valproico, oxcarbazepina, levetiracetam
- moderato: lamotrigina, topiramato, gabapentin, brivaracetam, lacosamide e perampanel (per questi ultimi tre si hanno solo dati limitati)
- elevato (FAC potenzialmente pericolosi): zonisamide, felbamato, primidone, etosuccimide, benzodiazepine
- nessun dato su: cannabidiolo, cenobamato, clobazam, eslicarbazepina, everolimus, felbamato, fenfluramina, retigabina, rufinamide, stiripentolo, tiagabina, vigabatrin

Indipendentemente dal FAC utilizzato, se si sospettano eventi avversi da farmaco nel lattante (ad es. bimbo assonnato, ipotonico, irritabile, con difficoltà ad attaccarsi al seno, suzione ipovalida) considerare la possibilità di dosare la concentrazione sierica del FAC nel neonato

Strategie per minimizzare i possibili effetti collaterali dei FAC sono:

- riportare la dose del FAC ai livelli pre-gravidici subito dopo il parto (nel caso in cui sia stato necessario aumentare la dose del FAC durante la gravidanza)
- assumere il FAC subito dopo aver allattato o immediatamente prima del periodo di sonno più lungo del bimbo (ad esempio la sera)
- passare ad allattamento misto o se il problema persiste, a quello artificiale

Allo stato attuale non sono stati identificati effetti a lungo termine sul **neurosviluppo** in bimbi allattati al seno in madri in terapia con FAC. Da studi recenti (Meador et al. 2014) l'allattamento al seno in madri in monoterapia con carbamazepina, fenitoina, lamotrigina e acido valproico non sembra determinare modifiche sullo sviluppo neurocognitivo a 3 e 6 anni.

Un utile strumento per il clinico è **LactMed®**, un database aggiornato sull'uso dei farmaci (livelli plasmatici del neonato, possibili effetti avversi etc) ai quali la donna può essere esposta durante l'allattamento.



Raccomandazioni per il puerperio

- Evitare perdita di sonno, facilitare il pisolino diurno
- Uso del tiralatte per allattamento notturno
- Assumere la terapia con costanza

Evitare le situazioni in cui una transitoria perdita di coscienza possa mettere a rischio la vita del bambino:

- Fare il bagnetto al bimbo in compagnia di un altro adulto
- Effettuare il cambio su ripiani bassi
- Preferire la carrozzina al marsupio o alla fascia
- Non condividere il letto con il bambino

E' fondamentale coinvolgere il partner e i familiari e farsi aiutare sia di giorno che di notte



Bibliografia

- Peljto et al. Familial risk of epilepsy: A population-based study. *Brain* 2014
- Tomson et al. Management of epilepsy in pregnancy: A report from the International League Against Epilepsy Task Force on Women and Pregnancy. *Epil dis* 2019
- Tomson et al. Teratogenicity of antiepileptic drugs. *Curr Opin Neurol* 2019.
- Tomson T et al. Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. *Lancet Neurol* 2018
- Weston J et al. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database Syst Rev* 2016.
- Campbell E et al. Malformation risks of antiepileptic drug monotherapies in pregnancy: updated results from the UK and Ireland Epilepsy and Pregnancy Registers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014.
- J.M. Cohen et al. Comparative Safety of Antiseizure Medication Monotherapy for Major Malformations. *ANN NEUROL* 2023;93:551–562
- Bjørk MH et al. Association of Prenatal Exposure to Antiseizure Medication With Risk of Autism and Intellectual Disability. *JAMA Neurol.* 2022;79(7):672–681
- F. Vajda et al. Specific fetal malformations following intrauterine exposure to antiseizure medication. *Epilepsy & Behavior* 142 (2023) 109219.
- Nuove misure per evitare l'esposizione al topiramato in gravidanza. 13 Ottobre 2023 EMA/455917/2023
- Mostacci et al. Alternatives to valproate in girls and women of childbearing potential with Idiopathic Generalized Epilepsies: state of the art and guidance for the clinician proposed by the Epilepsy and Gender Commission of the Italian League Against Epilepsy (LICE). *Seizure* 2021
- L. Viale et al. Epilepsy in pregnancy and reproductive outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2015 Nov 7;386(10006):1845–52.
- B. Nucera et al. Treatment and care of women with epilepsy before, during, and after pregnancy: a practical guide. *Ther Adv Neurol Disord* 2022, Vol. 15: 1–31
- T. Tomson et al. Breastfeeding while on treatment with antiseizure medications: a systematic review from the ILAE Women Task Force. *Epileptic Disord*, Vol. 24, No. 6, December 2022.
- Meador KJ et al. Breastfeeding in children of women taking antiepileptic drugs: cognitive outcomes at age 6 years. *JAMA Pediatr.* 2014 Aug;168(8):729–36.



Counseling preconcezionale nella donna con epilessia

A cura della Commissione Epilessia e genere della LICE
(Lega Italiana Contro l'Epilessia)

Responsabile

Barbara MOSTACCI

Referente per il CD

Monica LODI

Componenti

Giulia BATTAGLIA - Leonilda BILO - Gaetano CANTALUPO

Emanuele CERULLI IRELLI - Vania DURANTE - Caterina ERMIO

Carlo Andrea GALIMBERTI - Sara GASPARINI - Loretta GIULIANO

Angela LA NEVE - Vincenzo MASTRANGELO - Giulia MONTI - Bruna NUCERA

Irene PAPPALARDO - Federica RANZATO - Elena ZAMBRELLI

Per l'elaborazione grafica si ringrazia l'agenzia Marker ADV



Febbraio 2024

