

# 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

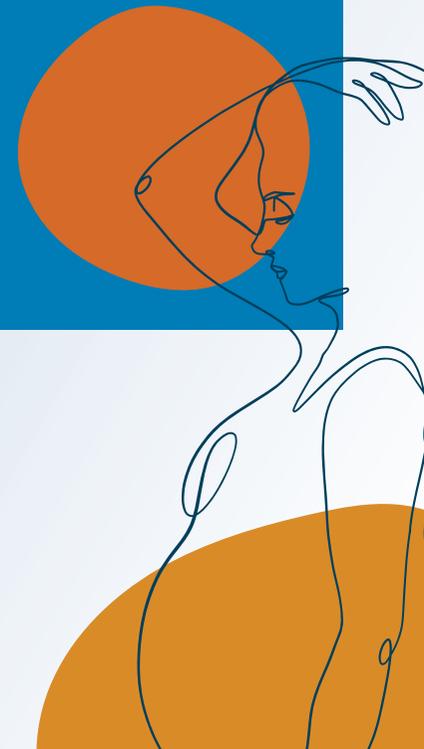
### **IL BAMBINO, specie le crisi convulsive:**

- caduta → possibile trauma addominale
- crisi continue o prolungate → distacco di placenta, aborto
- $\geq 5$  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

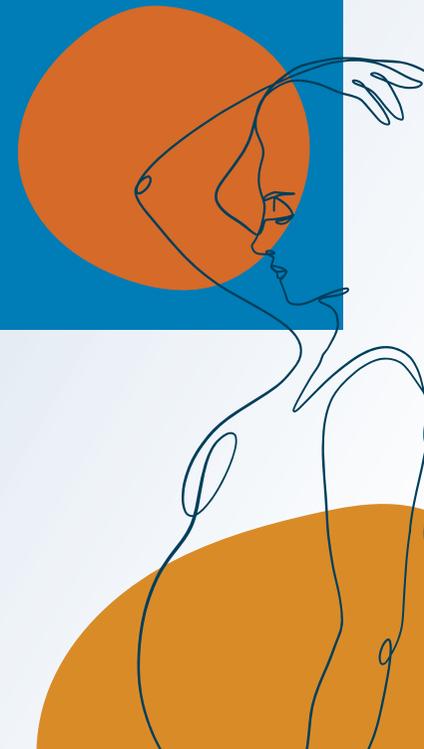


- Per tutte le coppie, il rischio di avere un bambino con anomalie congenite maggiori è del 2-4%
- Le donne con Epilessia e in terapia con farmaci anticrisi epilettiche hanno in generale un rischio di avere un bambino con anomalie congenite maggiori lievemente aumentato



# Rischio di anomalie fetali legate ai farmaci anticrisi epilettiche (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)



# 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

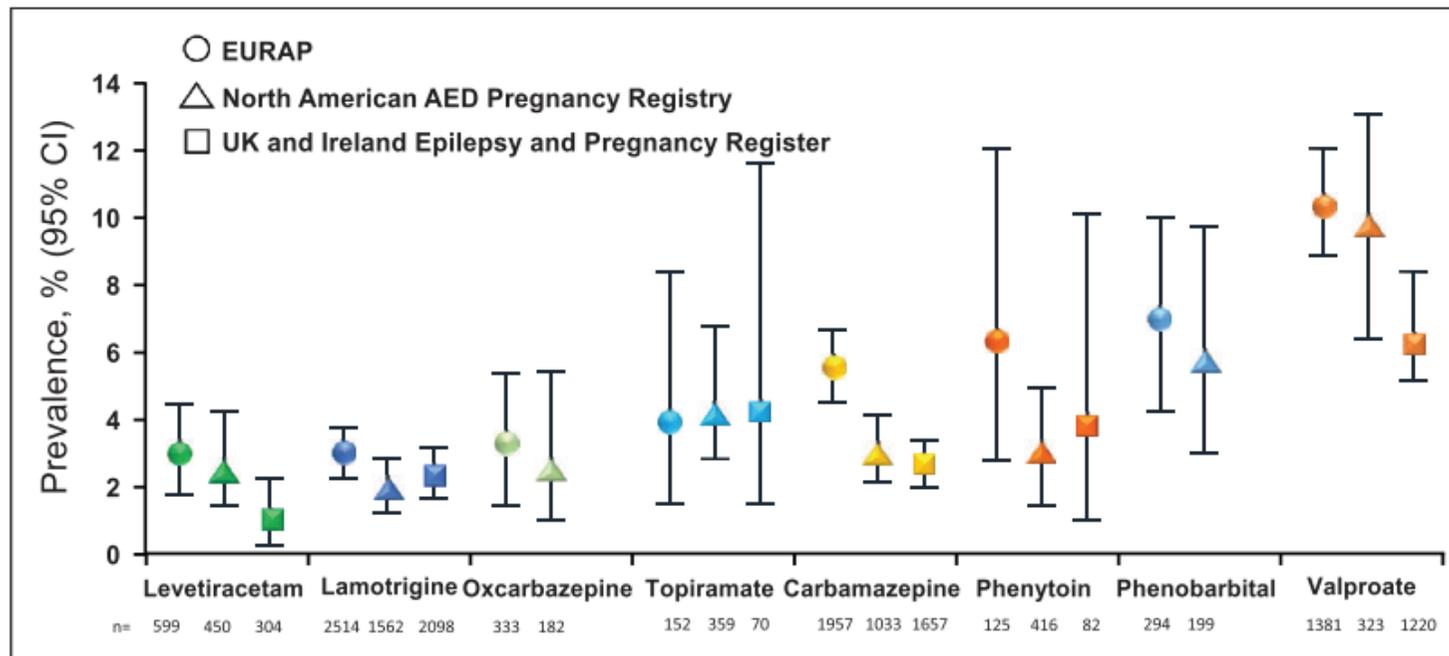


## La programmazione della gravidanza consente di

- 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)



# 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:

- II Trimestre (19<sup>^</sup>-21<sup>^</sup> settimana):  
ecografia ostetrica morfologica di II livello
- In casi selezionati: ecodoppler cardiaco fetale per valutare anomalie congenite maggiori tardive



# 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

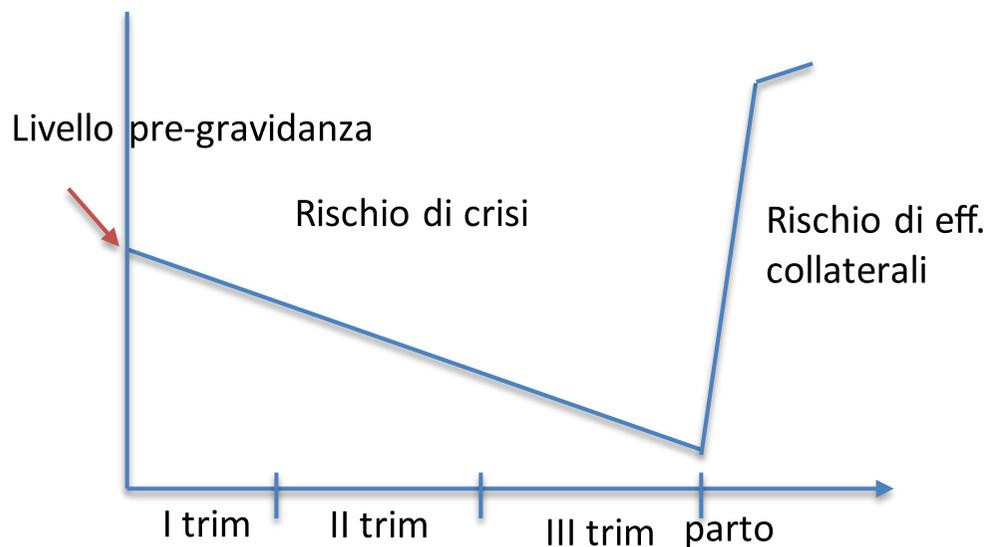
**NON SOSPENDERE L'ASSUNZIONE  
DEI FARMACI ANTICRISI EPILETTICHE**



# La 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**



# 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 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



# 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

