

Titolo del progetto:

GRAVIDANZA ED ESPOSIZIONE A FARMACI ANTIEPILETTICI IN EMILIA ROMAGNA: STUDIO DI POPOLAZIONE SU PATTERN DI PRESCRIZIONE, OUTCOME E SALUTE FETALE.

Progetto di Ricerca Clinica

Responsabile scientifico: Lidia Di Vito

IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, Clinica Neurologica, Ospedale Bellaria

Sinossi

L'uso di farmaci antiepilettici (FAE) riguarda lo 0.2-2.2% delle gravidanze nei paesi industrializzati e potrebbe essere in aumento a causa del loro uso per indicazioni diverse dall'epilessia. Grazie agli studi su registri di uso di FAE in gravidanza si è evidenziato che il rischio teratogeno è specifico per ciascun farmaco e alcuni sono associati ad un rischio decisamente inferiore rispetto ad altri. Il valproato (VPA) è associato a un alto rischio di effetti avversi, evidenziabili alla nascita o nell'infanzia, e ciò ha comportato importanti restrizioni del suo uso nelle pazienti di sesso femminile. D'altra parte, i dati su molti nuovi FAE sono ancora largamente insufficienti e i dati su effetti diversi dalle malformazioni congenite maggiori (MCM) sono scarsi. Poiché in gran parte dei casi la terapia antiepilettica deve essere continuata in gravidanza, scegliere il farmaco con il miglior profilo di sicurezza è cruciale.

Su queste premesse, il nostro gruppo ha condotto uno studio di popolazione osservazionale in Emilia-Romagna (ER) per valutare l'esposizione a FAE in donne in gravidanza e il rischio di eventi avversi fetali.

La Regione ER raccoglie informazioni su parti, aborti e prescrizioni di farmaci in registri ufficiali: il Certificato di Assistenza al Parto (CedAP), le dimissioni ospedaliere (SDO), i database delle prescrizioni farmaceutiche rimborsabili (AFT, DD e DPC). Le informazioni provenienti dai diversi registri possono essere associate attraverso un codice anonimizzato comune, assegnato dal gestore regionale dei dati, e, attraverso un'ulteriore procedura, associate alle informazioni provenienti dal registro regionale delle malformazioni (IMER). Attraverso un algoritmo ad hoc (1) si può inferire l'indicazione d'uso a partire dalle prescrizioni.

Abbiamo identificato tutti i parti e gli aborti avvenuti in ospedale in ER da donne residenti nel triennio 2009-11. Le MCM e altri esiti avversi fetali non erano significativamente aumentati negli esposti. Tuttavia il nostro studio non aveva la potenza sufficiente per valutare l'impatto dei singoli FAE, pertanto con questo progetto ci proponiamo di aumentare la numerosità della coorte estendendo l'osservazione nel tempo.

Obiettivi primari dello studio saranno:

- stabilire frequenza e rischio relativo di MCM dopo esposizione intrauterina in mono o politerapia a FAE nel primo trimestre di gravidanza..
 - stabilire frequenza e rischio relativo di MCM dopo esposizione intrauterina nel primo trimestre a ciascun singolo FAE
- Obiettivi secondari saranno:
- stabilire l'esposizione a FAE e i pattern prescrittivi in gravidanza e nel periodo preconcezionale
 - valutare il rischio di aborto spontaneo, natimortalità e ritardo di crescita intrauterina dopo esposizione a FAE;
 - creare un sistema di sorveglianza permanente dell'esposizione e degli effetti dell'uso di FAE in gravidanza in ER;
 - valutare il trend di prescrizione del VPA nelle pazienti in gravidanza.

Per determinare l'esposizione a FAE in gravidanza analizzeremo tutte le gravidanze del periodo in esame (gennaio 2009-dicembre 2022). Attraverso il CedAP identificheremo tutte le donne residenti in ER che hanno partorito e raccoglieremo informazioni anagrafiche e relative a gravidanza, parto e stato di salute del neonato. Identificheremo tutte le donne che hanno avuto un aborto spontaneo attraverso il registro SDO. Le MCM saranno identificate attraverso IMER.

Tutti i FAE prescrittibili in Italia saranno considerati. Fattori confondenti materni, incluse malattie rilevanti e esposizione a farmaci di categoria X e D, saranno ricavati dai registri.

Nel periodo di studio sono attesi circa 640000 gravidanze e più di 500.000 parti.

L'utilizzo di un database alimentato costantemente, permetterà di monitorare l'esposizione, i cambiamenti di comportamenti prescrittivi nel tempo e gli effetti dei nuovi FAE, e di poter ottenere rapidamente segnali di aumento di effetti avversi fetali, anche nella prospettiva di mantenere il registro attivo negli anni successivi.

Parole chiave: GRAVIDANZA, FARMACI ANTIEPILETTICI, EPILESSIA, SALUTE FETALE, MALFORMAZIONI CONGENITE

Razionale

L'uso di FAE riguarda lo 0.2-2.2% delle gravidanze nei paesi industrializzati e potrebbe essere in aumento a causa del loro uso per indicazioni diverse dall'epilessia. (2-9). L'esposizione a FAE di vecchia generazione durante il primo trimestre è stata associata a un rischio aumentato di circa 2-3 volte di malformazioni congenite maggiori (MCM) (10). La potenziale teratogenicità varia a seconda dei FAE: alcuni sono associati ad un basso o nullo aumento del rischio, mentre altri, e in particolare il valproato (VPA), ne comportano un significativo aumento (4; 10-149-13). Questo, unito ad evidenze di interferenze sullo sviluppo cognitivo e comportamentale da esposizione intrauterina, hanno portato a importanti limitazioni dell'uso del VPA nelle pazienti di sesso femminile (15-17). Esistono tuttora diversi aspetti poco noti rispetto all'uso dei FAE in gravidanza: particolarmente rilevanti la scarsità di dati di teratogenesi su molti dei nuovi FAE, autorizzati a partire dagli anni Novanta e gli effetti avversi fetali dei FAE diversi delle MCM. Infatti dati su ritardo di

crescita fetale, natimortalità, aborti spontanei, nascite pretermine sono inconsistenti e non è chiaro se l'eventuale rischio sia legato alla terapia, alla condizione di epilessia o a entrambi (9;18-21).

Poiché uno studio randomizzato controllato non è eticamente accettabile, le informazioni sulla teratogenicità dei farmaci si basano su studi osservazionali. Attualmente la principale fonte di dati su FAE e gravidanze è rappresentata dai registri delle gravidanze che, sebbene abbiano fornito importanti informazioni, presentano diversi bias: si basano sull'arruolamento volontario e molti di essi includono solo donne con epilessia, principalmente afferenti a centri specializzati; la raccolta dei dati ad opera di molti ricercatori è difficile da standardizzare e infine i dati raccolti generalmente mancano di un confronto con una popolazione non esposta.

Per superare alcuni di questi limiti il nostro gruppo ha in precedenza condotto uno studio retrospettivo osservazionale di popolazione per valutare la frequenza dell'esposizione a FAE in donne in gravidanza con o senza epilessia e il rischio comparativo di MCM e altri esiti avversi fetali nella regione Emilia-Romagna (ER), utilizzando database amministrativi. Il progetto è stato finanziato dal Ministero della Salute italiano (RF 2010-2315893). Lo studio è stato identificato con l'acronimo ESPEA: Emilia Romagna Study on Pregnancy and Exposure to Antiepileptic drugs.

La Regione ER (circa 4.000.000 di abitanti, circa 36000 parti/ anno) raccoglie informazioni su parti, aborti e prescrizioni di farmaci in registri ufficiali: il Certificato di Assistenza al Parto (CedAP), istituito nel 2002, le dimissioni ospedaliere (SDO), i database di tutte le prescrizioni farmaceutiche rimborsabili (AFT, DD e DPC). Il registro delle malformazioni congenite (IMER) dell'Emilia Romagna è stato istituito nel 1978 in alcuni ospedali e dal 1983, è un programma di popolazione, che copre oltre il 95% di tutte le nascite, inclusa natimortalità dalle 26 settimane, e le interruzioni di gravidanza. Le informazioni provenienti dai diversi registri della Regione possono essere associate tra loro attraverso un codice anonimizzato comune, assegnato dal gestore regionale dei dati, e, attraverso un'ulteriore procedura, associate alle informazioni provenienti dall'IMER.

Come studio preliminare, abbiamo sviluppato un algoritmo che si è rivelato molto accurato nel discriminare, a partire dalle prescrizioni, l'indicazione clinica all'uso di farmaci (disturbi psichiatrici o epilessia), un'informazione non disponibile nelle banche dati amministrative (1).

Abbiamo identificato tutti i parti e gli aborti in ospedale avvenuti tra gennaio 2009 e dicembre 2011: 111.284 parti (112.845 nati vivi e 279 nati morti), 16.408 aborti spontanei e 17.551 interruzioni di gravidanze; 353 bambini (0,31%, IC 95%: 0,28-0,35) sono stati esposti a FAE durante il primo trimestre. Il tasso di MCM non è aumentato in modo significativo nei bambini esposti a FAE: 2,3% (2,2% nei bambini esposti alla monoterapia, 3,1% nei bambini esposti alla politerapia) vs 2,0% nei bambini non esposti (OR 1,12. IC 95%: 0,55-2,55). Nel gruppo esposto a FAE il 21% delle gravidanze è terminato con aborto volontario, rispetto al 12% nelle donne non esposte (OR 2,24 IC 95%: 1,41-3,56). I tassi di aborti spontanei, piccoli per età gestazionale, nascite pretermine, sofferenza neonatale e natimortalità erano comparabili. (9)

Abbiamo riscontrato una maggiore incidenza di eventi avversi fetali con due FAE farmacodinamicamente e farmacocineticamente simili: gabapentin (GBP) e pregabalin (PGB). Delle 21 gravidanze esposte a GBP, sei si sono concluse con nascite pretermine (54,5% vs 14% in casi non esposti) e tre con nascita di neonati piccoli per età gestazionale (27,3% vs 7% - OR 4,98, IC 95% 1,32-18,76, p = 0,018). Tra i 9 neonati esposti durante il primo trimestre, 2 presentavano una MCM, un difetto interventricolare isolato (DIV) in entrambi i casi. Su 30 gravidanze esposte a PGB, 7 si sono concluse con aborto spontaneo (23,3% vs 11,3% in non esposto). Tra i 16 neonati esposti a PGB, 4 sono nati pretermine (25% vs 14%), tra i 13 neonati esposti durante il primo trimestre, 1 aveva un MCM, vale a dire un DIV, ed era piccolo per età gestazionale. Un bambino esposto ad entrambi i farmaci era piccolo per età gestazionale (22).

Tuttavia, a causa della rarità dell'esposizione ai FAE e degli esiti in esame il nostro studio non ha potuto fornire informazioni attendibili sui rischi associati ai singoli FAE. Questo è un punto cruciale: la continuazione della terapia antiepilettica durante la gravidanza è la soluzione più sicura nella maggior parte dei casi. La ricorrenza di crisi convulsive in gravidanza è associata ad un aumento della morbilità e della mortalità materna (23), oltre che a possibile sofferenza fetale.

Prolungando il periodo di osservazione ci proponiamo di aumentare la potenza del nostro studio sugli effetti dei FAE in generale e dei singoli FAE nelle donne in gravidanza e di creare un sistema di osservazione permanente sull'uso di FAE in gravidanza e relative conseguenze.

Obiettivi

Obiettivi primari saranno:

1. stabilire frequenza e rischio relativo di MCM dopo esposizione intrauterina in mono o politerapia a FAE nel primo trimestre di gravidanza in tutta la popolazione esposta indipendentemente dall'indicazione ed in particolare nelle donne con epilessia;
2. stabilire frequenza e rischio relativo di MCM dopo esposizione intrauterina nel primo trimestre a ciascun singolo FAE.

Obiettivi secondari saranno:

- 1 valutare la frequenza di esposizione a FAE in gravidanza (primo trimestre/qualsiasi stadio) e nel periodo preconcezionale, in ER, in tutta la popolazione esposta, indipendentemente dall'indicazione ed in particolare in donne con epilessia ;
2. descrivere i pattern prescrittivi dei FAE in donne in gravidanza, in tutta la popolazione esposta, in ER, con riferimento ai cambiamenti nel tempo;
3. fornire dati sulla appropriatezza della prescrizione di FAE in gravidanza con particolare attenzione al VPA;

4. valutare il rischio di aborto spontaneo, natimortalità e piccolo per età gestazionale dopo esposizione intrauterina a FAE in mono o politerapia e a qualsiasi singolo FAE, in tutta la popolazione esposta;
5. creare un sistema di sorveglianza permanente dei FAE in gravidanza e dei loro esiti, in ER;
6. fornire un modello per l'implementazione di un sistema simile in altre regioni italiane;
7. fornire un modello per l'implementazione di un sistema simile per altri farmaci in gravidanza

Piano sperimentale

Disegno di studio: Studio di popolazione osservazionale su dati amministrativi.

Strumenti:

Registri regionali:

- CeDAP: questo registro, istituito nel 2002, ha copertura nazionale, raccoglie tutte le nascite, compresi i parti a domicilio e i nati morti. La copertura durante il periodo in esame è >99%. Il registro raccoglie dati su sede del parto, informazioni anagrafiche e socio-economiche sui genitori, storia ostetrica precedente della madre, decorso della gravidanza, travaglio e parto, neonato/i, eventuali cause di nati-mortalità, eventuali malformazioni
- SDO: raccoglie i codici ICD-9 di tutte le diagnosi di dimissione, incluso l'aborto spontaneo, con copertura approssimativamente completa di tutti gli aborti avvenuti in donne ricoverate
- AFT, DD, DPC (registri di prescrizione farmaceutica): AFT (Assistenza Farmaceutica Territoriale), DD (Distribuzione Diretta) e DPC (Distribuzione Per Conto) includono tutte le prescrizioni rimborsabili fornite agli abitanti della regione ER. Dal 2009 la copertura approssima il 100% delle prescrizioni. In particolare, l'AFT registra dati dalle farmacie private, mentre il DD e il DPC registrano i farmaci forniti dalle farmacie ospedaliere ai pazienti esterni. Ciascun registro fornisce le seguenti informazioni: data di prescrizione, codice unico dei farmaci, numero di confezioni e unità.
- IMER (registro regionale delle malformazioni): copre >95% delle nascite inclusi nati morti oltre la 26esima settimana di gestazione. La segnalazione viene fatta dai pediatri durante la prima settimana di vita e i casi sono codificati secondo una modifica della British Paediatric Association (BMA) del Sistema ICD della Organizzazione Mondiale della Sanità. Un ulteriore contributo a IMER è dato da diagnosi di dimissione nel primo anno di vita, ricavate dal registro SDO
- Il database ad hoc, già disponibile per la raccolta e il recupero dei dati, sarà potenziato e perfezionato. A questo scopo è stato ottenuto un finanziamento di

20000 euro dal nostro Istituto (Fondi della Ricerca Corrente dell'IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna)

Ente ospitante capofila

IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, Clinica Neurologica, Ospedale Bellaria, Via Altura 3, 40139 Bologna

Elenco dei centri partecipanti

- 1) *IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna:*
 - Centro Epilessia: Paolo Tinuper, Barbara Mostacci, Francesca Bisulli e Lidia Di Vito. Questi neurologi hanno un'esperienza clinica e di ricerca sull'epilessia e sull'uso di farmaci antiepilettici in gravidanza. Il Centro contribuisce dal 2000 al registro internazionale EURAP, dei FAE in gravidanza. Paolo Tinuper è stato PI del precedente studio ESPEA, Barbara Mostacci, che ha coordinato il gruppo ESPEA è responsabile della Commissione LICE Epilessia e genere ed è responsabile di un ambulatorio dedicato a "Epilessia e gravidanza".
 - Unità di statistica e di epidemiologia: Francesco Nonino (neuroepidemiologo), Corrado Zenesini (statistico) hanno esperienza in studi epidemiologici e su database amministrativi.

Questo centro fornirà dati, coordinerà lo studio, provvederà all'implementazione del database, e grazie all'affiancamento di uno statistico dedicato allo studio provvederà all'analisi statistica e all'interpretazione e diffusione dei dati.

- 2) *Divisione di Medicina Prenatale, DIMEC, Ospedale Sant'Orsola Malpighi, Università di Bologna:* Guido Cocchi; *Registro IMER Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara:* Gianni Astolfi, Elisa Ballardini

Questo centro, già precedentemente coinvolto nello studio ESPEA, analizzerà e interpreterà i dati sui difetti alla nascita e altri eventi avversi neonatali e collaborerà all'interpretazione e alla diffusione dei dati. Fa parte della rete EuroCAT (European Surveillance of Congenital Anomalies).

- 3) *Unità di Farmacologia, DIMEC, Università di Bologna:* Elisabetta Poluzzi, Emanuel Raschi hanno esperienza in studi su database amministrativi di prescrizioni farmacologiche, metodi di analisi e interpretazione dei dati di utilizzo dei farmaci, anche in gravidanza

Questo centro analizzerà i dati sui modelli di esposizione e prescrizione e collaborerà all'interpretazione e alla diffusione dei dati.

Metodi

Popolazione

Per determinare l'esposizione a FAE in gravidanza analizzeremo:

- tutti i parti avvenuti in ER da donne residenti nel periodo in esame (gennaio 2009-dicembre 2022)

-tutti gli aborti spontanei avvenuti in ospedale nel periodo in esame

La copertura degli aborti spontanei è approssimativamente il 50% del totale, per la fisiopatologia dell'aborto, che può avvenire in un setting ambulatoriale.

Criteria di inclusione

Residenza nella Regione ER

Criteria di esclusione

1. Non residenti

2. Casi di report non corretto del codice unico di anonimizzazione o nel CeDAP o nella SDO che risulti in linkage non univoco con gli altri registri (nel precedente studio ESPEA questi costituivano il 2.2% del totale) (9).

Identificazione ed analisi dei parti, aborti, nati morti, sofferenza neonatale e casi di piccolo per età gestazionale in ER da gennaio 2009 a dicembre 2022

Attraverso il CEDAP identificheremo i codici di tutte le donne, residenti in ER, che hanno avuto un parto e raccoglieremo le seguenti informazioni: età, cittadinanza, residenza, titolo di studio, pregresse gravidanze ed esiti, abitudine al fumo della madre; età paterna; consanguineità tra i genitori; difetto di accrescimento fetale; concepimento con tecniche di procreazione assistita; data ultima mestruazione; durata della gravidanza; modalità travaglio; motivo di eventuale induzione; utilizzo di metodiche antidolore; genere del parto; riferimento SDO, sesso, presentazione, peso, lunghezza, circonferenza cranica, Apgar a 5 minuti; modalità del parto e dell'eventuale taglio cesareo; natimortalità e, in caso, malattia o condizione morbosa principale del feto e della madre interessante il feto. I piccoli per età gestazionale saranno definiti come quelli con peso alla nascita sotto il decimo percentile secondo le curve di riferimento italiane.

Un punteggio di Apgar tra 1 e 3 sarà considerato indicativo di grave sofferenza fetale, mentre un punteggio di Apgar tra 4 e 6 sarà indicativo di sofferenza moderata (22).

Identificheremo i codici di tutte le donne che hanno avuto un aborto spontaneo attraverso il registro delle SDO (codici ICD associati all'aborto).

Identificazione e classificazione delle MCM in RER da gennaio 2009 a dicembre 2022

Le MCM identificate attraverso IMER verranno classificate secondo modifica della BMA dell'ICD-9.

Descrizione dell'esposizione ai farmaci da gennaio 2008 a dicembre 2022

I seguenti farmaci (principi attivi), registrati in Italia con antiepilettici (codice ATC N03) in saranno considerati: fenobarbital, primidone, fenitoina, etosuccimide, clonazepam, carbamazepina, oxcarbazepina, rufinamide, acido valproico, vigabatrin, tiagabina,

lamotrigina, felbamato, topiramato, gabapentin, levetiracetam, zonisamide, pregabalin, barbesaclone, eszilcarbazepina, lacosamide, perampanel, brivaracetam.

Quattro periodi di tempo saranno identificati per ogni donna in gravidanza: trimestre preconcezionale, primo, secondo e terzo trimestre di gravidanza. Per ciascuno, l'esposizione ai FAE sarà identificata sulla base delle prescrizioni ricevute, ottenute dall'AFT, DD e DPC. La dose media giornaliera sarà calcolata sulla base della dose totale ricevuta nel trimestre e la finestra temporale tra due prescrizioni.

Per la coorte dei parti saranno identificati 3 periodi di esposizione, sulla base della data del parto e dell'età gestazionale (ricavata dal CeDAP) per ciascuna gravidanza: l'anno precedente la gravidanza, la gravidanza, e il primo trimestre. Per la coorte degli aborti, 2 periodi di esposizione saranno identificati: l'anno precedente l'aborto e il trimestre precedente l'evento, per convenzione considerato il periodo di esposizione, poiché l'età gestazionale non è tracciabile .

I FAE saranno categorizzati per anno di prescrizione per osservarne il trend prescrittivo nel tempo

La indicazione d'uso sarò ricavata con algoritmo ad hoc (21)

Fattori confondenti

L'età materna, lo stato sociale, la parità, l'eventuale consanguineità dei genitori, gli esiti di gravidanze precedenti, l'abitudine al fumo saranno ricavate dal CEDAP. Se viene diagnosticata una MCM, l'anamnesi dei genitori sarà ricavata dall'IMER. L'uso di altri farmaci di categoria X e D sarà ricavato dai registri prescrittivi. Malattie materne o fetali saranno ricavate dalle SDO e farmaci considerati "proxy" per malattia (esempio: insulina per diabete) dai registri prescrittivi

Analisi dei dati e statistica

Analisi primaria:

Stimeremo il rischio di aborti, natimortalità, piccolo per età gestazionale, e MCM per esposizione ai FAE indipendentemente da mono o politerapia e epilessia o non epilessia.

Analisi secondaria:

Il rischio di aborti, natimortalità, piccolo per età gestazionale e MCM sarà stimato:

a) per monoterapia comparata a politerapia nelle donne con epilessia identificate come sopra descritto;

b) per ciascun FAE;

c) per pattern prescrittivo sulla base dello stadio di gravidanza e periodo preconcezionale.
Il rischio di specifiche MCM sarà calcolato per ogni FAE.

Nel periodo di studio sono attesi circa 640000 gravidanze e più di 500.000 parti. Il minimo rischio relativo identificabile per una esposizione dello 0.3% e una incidenza delle MCM del 2% è 1.6 con una potenza dell'80% e un errore alfa di 0.05. Il minimo rischio relativo identificabile per una esposizione dello 0.05% (la lamotrigina nella nostra popolazione) è 2.6. Il rischio relativo e il rispettivo intervallo di confidenza del 95% sarà calcolato per l'esposizione a:

a) FAE (qualsiasi e qualsiasi combinazione);

b) FAE in mono e politerapia.

Il rischio relativo aggiustato (95% IC) sarà determinato usando una tecnica di "propensity scores". La tecnica di "propensity scores" sarà stimata considerando i potenziali confondenti. La analisi sui dati già disponibili (fino a dicembre 2017, includendo quelli già analizzati precedentemente (8) sarà fatta nel corso del primo anno, le successive a cadenza annuale o comunque secondo piena disponibilità dei dati.

Privacy

La raccolta e analisi dei dati saranno condotte in accordo con il GDPR (Regulation (EU) 2016/679). Tutte le informazioni vengono associate tra loro, ed alle informazioni anagrafiche, attraverso un codice univoco di identificazione del paziente opportunamente reso anonimo a livello del gestore regionale dei dati. Il trattamento di dati anonimi alla fonte non richiede un consenso informato da parte dei soggetti coinvolti (articolo 110 bis comma 4 del Codice privacy aggiornato- Dlgs 196/2003)

A causa dell'attuale politica sulla privacy italiana, l'interruzione delle gravidanze non è più rintracciabile e pertanto la loro frequenza e il rischio comparato non saranno considerati in questo studio.

Il progetto ha già ricevuto l'approvazione del Comitato Etico locale (N° 348-2019-OSS-AUSLBO valutato il 22/05/2019) ed il nulla osta da parte della Direzione Generale della struttura sanitaria di riferimento ai sensi dell'art. 7 della L.R. n. 9/2017.

Risultati attesi e rilevanza clinica

Nel periodo di studio sono attesi circa 640000 gravidanze e più di 500.000 parti.

La creazione di un database alimentato costantemente, permetterà di monitorare l'esposizione, i cambiamenti di comportamenti prescrittivi nel tempo e gli effetti dei nuovi FAE, e di ottenere rapidamente segnali di aumento di effetti avversi fetali. Il nostro studio ci permetterà di valutare l'implementazione delle raccomandazioni sul VPA nelle pazienti di sesso femminile ed in particolare in gravidanza.

Il nostro studio permetterà di ottenere informazioni relative a: frequenza dell'esposizione ai FAE durante la gravidanza e nel periodo preconcezionale su tutta la popolazione indipendentemente dalla indicazione e in particolare nelle donne con epilessia, rischio e frequenza di MCM dopo esposizione intrauterina a FAE in generale e per singolo farmaco,

rischio di aborto spontaneo, natimortalità e ritardo di crescita intrauterina dopo esposizione a FAE.

Questo studio potrebbe inoltre fornire altri risultati interessanti. È stato dimostrato che i modelli di prescrizione possono differire in diverse regioni e paesi (7) e, come previsto, possono variare nel tempo (4). Un ampliamento del nostro precedente studio potrebbe aggiungere informazioni importanti alle attuali conoscenze dei modelli di prescrizione in ER e fornire informazioni sui loro cambiamenti nel tempo. Oltre a riflettere la disponibilità di nuovi farmaci autorizzati, i cambiamenti dei pattern prescrittivi potrebbero essere utilizzati come proxies per verificare l'implementazione di linee guida o raccomandazioni e avvertenze ufficiali. In particolare otterremo dati sulla implementazione delle raccomandazioni riguardanti il VPA. I risultati di questa ricerca potrebbero essere il punto di partenza per interventi educativi su misura.

Infine, sfruttando la copertura nazionale del registro dei parti (Certificato di Assistenza al parto –CedAP-), dei database delle prescrizioni e dei registri delle dimissioni ospedaliere (SDO), questo modello potrebbe essere esteso ad altre regioni in cui simili registri e registri delle malformazioni sono già disponibili, hanno alta copertura e sono associabili (come Veneto e Toscana) o dove i registri delle malformazioni sono già presenti ma non ancora collegabili agli altri database o sono attualmente in fase di attuazione. Il sistema può anche essere prontamente esteso a tutti i farmaci rimborsati in Italia.

Piano temporale del progetto (schema Gantt)

Mesi 0-12: perfezionamento del database, immissione dei dati, identificazione di coorti, analisi

Mesi 12-24: immissione dei dati e disseminazione dei primi risultati; istituzione di un sistema di sorveglianza permanente che possa essere costantemente alimentato

Piano Economico

	costo totale	quota richiesta a Fondazione LICE	quota co-finanziata	Ente co-finanziatore
Personale di ricerca	35.000 €	35.000 €	0	
Attrezzature				
Materiali di consumo				

Servizi informatici	20.000 €	0	20.000 €	IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna
Partecipazioni a congressi e collaborazioni (max 10%)	1.365 €	1.365 €	0	
Costi di pubblicazione				
Overheads (max 10%)	3.635 €	3.635 €	0	

Il finanziamento richiesto sarà principalmente devoluto al personale di ricerca per la costituzione di una Borsa di Studio da assegnare ad uno statistico che si occupi nello specifico dell'analisi e dell'elaborazione dei dati raccolti.

Gli Overheads sono stati calcolati secondo il tasso applicato dal nostro Istituto (IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna).

Il progetto ha già ricevuto un finanziamento da parte del nostro Istituto per l'implementazione e la manutenzione del database.

Bibliografia

1. Naldi I, Piccinni C, Mostacci B, et al. Prescription patterns of antiepileptic drugs in young women: development of a tool to distinguish between epilepsy and psychiatric disorders. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2016 Jul;25(7):763-9.
2. Czeizel AE, Bod M, Halasz P. Evaluation of anticonvulsant drugs during pregnancy in a population-based Hungarian study. *Eur J Epidemiol.* 1992 Jan;8(1):122-7.
3. Malm H, Martikainen J, Klaukka T, et al. Finnish Register-Based Study Prescription drugs during pregnancy and lactation--a Finnish register-based study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2003 Jun;59(2):127-33.
4. Wide K, Winbladh B, Källén B. Major malformations in infants exposed to antiepileptic drugs in utero, with emphasis on carbamazepine and valproic acid: a nationwide, population-based register study. *Acta Paediatr.* 2004 Feb;93(2):174-6.

5. Bobo WV, Davis RL, Toh S, et al. Trends in the use of antiepileptic drugs among pregnant women in the US, 2001-2007: a medication exposure in pregnancy risk evaluation program study. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2012 Nov;26(6):578-88.
6. Kilic D, Pedersen H, Kjaersgaard MI, et al. Birth outcomes after prenatal exposure to antiepileptic drugs--a population-based study. *Epilepsia*. 2014;55(11):1714-21.
7. Wen X, Meador KJ, Hartzema A. Antiepileptic drug use by pregnant women enrolled in Florida Medicaid. *1. Neurology*. 2015;84(9):944-50.
8. Charlton R, Garne E, Wang H et al. Antiepileptic drug prescribing before, during and after pregnancy: a study in seven European regions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2015 Nov;24(11):1144-54. doi: 10.1002/pds.3847. Epub 2015 Aug 13.
9. Mostacci B, Bisulli F, Poluzzi E, et al. Emilia-Romagna Study on Pregnancy and Exposure to Antiepileptic drugs (ESPEA): a population-based study on prescription patterns, pregnancy outcomes and fetal health. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018 Sep;89(9):983-988
10. Perucca E. Birth defects after prenatal exposure to antiepileptic drugs. *Lancet Neurol*. 2005 Nov;4(11):781-6
11. Holmes LB, Mittendorf R, Shen A et al. Fetal effects of anticonvulsant polytherapies: different risks from different drug combinations. *Arch Neurol*. 2011 Oct;68(10):1275-81.
12. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, et al. Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. *Lancet Neurol*. 2018 Jun;17(6):530-538
13. Campbell E, Kennedy F, Russell A, 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;85(9):1029-34.
14. Hernandez-Diaz S, Smith CR, Shen A, et al. North American AED Pregnancy Registry; North American AED Pregnancy Registry. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurology*. 2012 May 22;78(21):1692-9.
15. Tomson T, Marson A, Boon P, et al., Valproate in the treatment of epilepsy in girls and women of childbearing potential. *Epilepsia*. 2015 Jul;56(7):1006-19.
16. New measures to avoid valproate exposure in pregnancy endorsed | European Medicines Agency n.d. <https://www.ema.europa.eu/en/news/new-measures-avoid-valproate-exposure-pregnancy-endorsed> (accessed December 7, 2018).
17. Nuove raccomandazioni sull'utilizzo di valproato | AIFA Agenzia Italiana del Farmaco n.d. <http://www.aifa.gov.it/content/nuove-raccomandazioni-sullutilizzo-di-valproato> (accessed December 7, 2018).

18. Harden CL, Hopp J, Ting TY, et al. American Academy of Neurology; American Epilepsy Society Management issues for women with epilepsy-Focus on pregnancy (an evidence-based review): I. Obstetrical complications and change in seizure frequency: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia*. 2009 May;50;50(5):1229-36.
19. Bech BH, Kjaersgaard MI, Pedersen HS, et al. Use of antiepileptic drugs during pregnancy and risk of spontaneous abortion and stillbirth: population based cohort study. *BMJ*. 2014 Aug 21;349:g5159.
20. Kilic D, Pedersen H, Kjaersgaard MI, et al. Birth outcomes after prenatal exposure to antiepileptic drugs--a population-based study. *Epilepsia*. 2014;55(11):1714-21.
21. Morrow JI, Russell A, Gutherie E, et al. Malformation risks of anti-epileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:193–198.
22. Mostacci B, Poluzzi E, D'Alessandro R, Cocchi G, Tinuper P on behalf of the ESPEA Study Group Adverse pregnancy outcomes in women exposed to gabapentin and pregabalin: data from a population-based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018 Feb;89(2):223-224. Erratum in: *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018 May;89(5):e1.
23. Edey S, Moran N, Nashef L. SUDEP and epilepsy-related mortality in pregnancy. *Epilepsia*. 2014 Jul;55(7):e72-4.