

RELAZIONE FINALE

Progetto di Ricerca Clinica

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

Responsabile scientifico: Lidia Di Vito

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

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
- Unità di epidemiologia e statistica

2 Divisione di Medicina Prenatale, DIMEC, Ospedale Sant'Orsola Malpighi, Università di Bologna, Registro IMER Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara

3 Unità di Farmacologia, DIMEC, Università di Bologna

1) Obiettivi del progetto

Obiettivi primari:

1. stabilire frequenza e rischio relativo di malformazioni congenite maggiori (MCM) dopo esposizione intrauterina in mono o politerapia a farmaci antiepilettici (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:

- 1 valutare la frequenza di esposizione a FAE in gravidanza (primo trimestre/qualsiasi stadio) e nel periodo preconcezionale, in Emilia Romagna (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.

2) Metodologia applicata

Disegno dello studio

Studio di coorte storica

Popolazione

Per determinare l'esposizione a FAE in gravidanza sono stati analizzati:

- tutti i parti avvenuti in ER da donne residenti nel periodo in esame (gennaio 2009-dicembre 2021)

-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

Outcome primario: identificazione e classificazione delle MCM in RER da gennaio 2009 a dicembre 2020

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

Outcome secondari: identificazione ed analisi dei parti, aborti, nati morti, sofferenza neonatale e casi di piccolo per età gestazionale in ER da gennaio 2009 a dicembre 2021

Attraverso il CEDAP abbiamo identificato i codici di tutte le donne, residenti in ER, che hanno avuto un parto e raccolto 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 sono 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 è considerato indicativo di grave sofferenza fetale, mentre un punteggio di Apgar tra 4 e 6 indicativo di sofferenza moderata.

Abbiamo identificato i codici di tutte le donne che hanno avuto un aborto spontaneo

attraverso il registro delle SDO (codici ICD associati all'aborto).

Descrizione dell'esposizione ai farmaci da gennaio 2008 a dicembre 2021

Sono stati considerati i seguenti farmaci (principi attivi), registrati in Italia con antiepilettici (codice ATC N03): fenobarbital, primidone, fenitoina, etosuccimide, clonazepam, carbamazepina, oxcarbazepina, rufinamide, acido valproico, vigabatrin, tiagabina, lamotrigina, felbamato, topiramato, gabapentin, levetiracetam, zonisamide, pregabalin, barbesaclone, eszicarbazepina, lacosamide, perampanel, brivaracetam.

Quattro periodi di tempo sono stati identificati per ogni donna in gravidanza: trimestre preconcezionale, primo, secondo e terzo trimestre di gravidanza. Per ciascuno, l'esposizione ai FAE è identificata sulla base delle prescrizioni ricevute, ottenute dall' AFT, DD e DPC.

Per la coorte dei parti sono stati 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 sono stati 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 sono stati categorizzati per anno di prescrizione per osservarne il trend prescrittivo nel tempo.

L'indicazione d'uso è stata ricavata con algoritmo ad hoc, che si basa sull'esposizione ai farmaci nell'anno preconcezionale (Naldi 2016).

Fattori confondenti

L'età materna, lo stato sociale, la parità, l'eventuale consanguineità dei genitori, gli esiti di gravidanze precedenti, l'abitudine al fumo sono stati ricavate dal CEDAP. L'uso di altri farmaci teratogeni è ricavato dai registri prescrittivi. Malattie materne o fetali sono ricavate dalle SDO e farmaci considerati "proxy" per malattia (esempio: insulina per diabete) dai registri prescrittivi

Analisi dei dati e statistica

Analisi primaria:

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

Analisi secondaria, in corso:

Il rischio di MCM, aborti, natimortalità, piccolo per età gestazionale è 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 è stato calcolato per ogni FAE.

Nelle analisi preliminari (quelle riportate nella seguente relazione) sono state effettuate:

- analisi descrittive della popolazione in studio, dell'esposizione e degli esiti, tramite numeri assoluti e frequenze;
- analisi univariata dell'associazione tra esposizione ed esito tramite il calcolo dei rischi relativi e dei relativi intervalli di confidenza.

Nelle analisi che seguiranno, tali associazioni verranno depurate dell'effetto di eventuali fattori confondenti tramite modelli multivariati. Data la natura dell'esito, verranno implementati dei modelli di regressione logistica multivariata, e la forza dell'associazione

tra esposizione ed esito verrà misurata tramite Odds Ratio e relativi intervalli di confidenza

Privacy

La raccolta e analisi dei dati sono state condotte in accordo con il GDPR (Regulation (EU) 2016/679). Tutte le informazioni sono state 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 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.

3) Risultati ottenuti

Premesse

La sopraggiunta emergenza nazionale COVID ha notevolmente ostacolato lo svolgimento delle attività di ricerca e pertanto il Ministero ha concesso una proroga di tutti gli studi in corso. Nello specifico il termine del nostro studio è stato posticipato come da accordi con la Fondazione LICE di 6 mesi dal 29/05/22 al 29/11/2022.

Come da progetto approvato dalla Fondazione LICE il nostro studio si proponeva di analizzare gli outcome relativi a gravidanza e malformazioni fetali al 31 dicembre 2022 in modo da prolungare il progetto di ricerca ministeriale finalizzata ESPEA I (2009-2011).

Rispetto agli obiettivi c'è stata una restrizione del periodo analizzato per due ordini di motivi. Poiché i registri di utilizzo dei farmaci, che sono disponibili per anno solare, hanno una copertura completa a partire dal 2009, si è scelto, per la qualità del dato, di non analizzare gli esiti di quell'anno, che riguardano cioè donne la cui gravidanza è in parte avvenuta nel 2008 e per le quali, quindi, potrebbe esserci una sottostima delle esposizioni. I dati dell'anno 2009 sono stati perciò considerati esclusivamente per caratterizzare l'esposizione delle donne che hanno partorito/abortito nel 2010 e la cui gravidanza, quindi, potrebbe essere decorsa in parte in quell'anno.

Alla data di scadenza del progetto, inoltre, non è stato possibile ottenere informazioni relative alle malformazioni degli anni 2021 e 2022, dati che saranno disponibili rispettivamente a partire dal secondo semestre del 2023 e 2024. Questo perché attualmente i dati del registro vengono elaborati solo dopo che tutti i nati hanno raggiunto l'anno di età. Per queste ragioni, le analisi su gravidanze, aborti ed esposizione a farmaci antiepilettici si riferiscono al periodo gennaio 2010 - dicembre 2021, mentre le analisi relative all'esito malformazioni fanno riferimento al periodo 2010-2020.

Vale infine la pena sottolineare che i dati sugli aborti spontanei e ritenuti (provenienti dalle SDO) presentano una casistica che decresce rapidamente negli anni, in modo anomalo. Riteniamo perciò che il dato sugli aborti spontanei vada integrato con le informazioni contenute nel flusso di Pronto Soccorso (PS), in quanto sempre più spesso si registrano

casi di aborto spontaneo che si risolvono attraverso l'accesso al solo PS e che non necessitano di un ricovero: questo aspetto andrà sicuramente approfondito, dunque i dati associati sono da considerare preliminari.

Su questi dati sono state condotte le analisi, che riportiamo di seguito.

- **Analisi descrittive**

Popolazione

Lo studio ha riguardato una popolazione di 439.659 donne (età media di 32 anni con una deviazione standard di 5,6 anni) con almeno una gravidanza tra il 2010 e il 2021 (allegato pagina 2).

Esiti sulla popolazione complessiva

Le **441.709 gravidanze totali** sono esitate in **50.988 aborti** spontanei/ritenuti e 390.721 parti. Dei **397.349** bambini nati in totale (tenuto conto dei parti gemellari) 1.147 (0,29%) sono nati morti.

I piccoli per età gestazionale (neonato con peso inferiore al 10° percentile dei bambini della stessa età gestazionale alla nascita) sono stati in tutto 34.111.

Limitatamente al periodo 2010-2020, i bambini nati con almeno una malformazione sono stati 8.398 (2,3% rispetto ai 369.211 bambini nati nel periodo). Tale quota si è mantenuta pressoché costante durante l'intero periodo (allegato pagina 1).

- **Obiettivi primari (periodo di riferimento 2010 – 2020)**

1 **Frequenza e rischio relativo MCM dopo esposizione intrauterina a FAE nel I trimestre di gravidanza in tutta la popolazione esposta e con particolare riferimento alle donne con epilessia**

Analisi su tutta la popolazione esposta (allegato da pagina 3 a pagina 5):

Dei 369.211 bambini nati tra il 2010 e il 2020, 1.118 (0,30%) sono nati da madri che avevano assunto FAE nel I trimestre di gravidanza; nel 90% dei casi i farmaci erano stati assunti in monoterapia.

Dei 1.118 bambini nati da donne esposte a FAE nel I trimestre di gravidanza, 37 (3,31%) sono nati con almeno una malformazione. In particolare, dei 1.007 bambini le cui madri erano in monoterapia, il 3,08% (pari a 31) è nato con almeno una malformazione, mentre tra i 111 con madri in politerapia il 5,41% (6 bambini) è nato con almeno una MCM.

Il Rischio Relativo (RR) di MCM delle donne esposte a FAE durante il I trimestre di gravidanza rispetto alle non esposte è risultato pari a **1,46 (95% IC 1,06 – 2,00)**.

In particolare, il RR di MCM delle donne in monoterapia è risultato pari a 1,36 (0,96 – 1,92), mentre quello delle donne in politerapia è risultato pari a **2,38 (1,09 – 5,18)**.

Analisi sulle sole donne con epilessia (allegato da pagina 6 a pagina 8):

Dei 1.553 bambini nati da donne con epilessia (individuate tramite algoritmo) tra il 2010 e il 2020, 1.013 (65%) sono nati da madri che avevano assunto FAE nel I trimestre di gravidanza, nel 90% dei casi i farmaci erano stati assunti in monoterapia.

Dei 1.013 bambini nati da donne con epilessia esposte a FAE nel I trimestre di gravidanza, 33 (3,26%) sono nati con almeno una malformazione. In particolare, dei 910 bambini le cui madri erano in monoterapia il 2,97% (pari a 27) è nato con almeno una malformazione, mentre tra i 103 con madri in politerapia la percentuale è salita al 5,83% (6 bambini).

Il RR di MCM delle donne con epilessia esposte a FAE durante il I trimestre di gravidanza rispetto alle non esposte è pari a 1,60 (95% IC 0,81 – 3,14).

In particolare, il RR di MCM delle donne in monoterapia è pari a 1,46 (0,73 – 2,91), mentre quello delle donne in politerapia è pari a **2,86 (1,08 – 7,56)**.

2 **Frequenza e rischio relativo di MCM dopo esposizione intrauterina nel primo trimestre a ciascun singolo FAE in tutta la popolazione esposta e con particolare riferimento alle donne con epilessia.**

Al fine di valutare in maniera corretta l'associazione dell'esposizione ad ogni singolo FAE all'esito in esame (MCM), sono state considerate soltanto le assunzioni in monoterapia.

Analisi su tutta la popolazione esposta (allegato da pagina 9 a pagina 14):

L'analisi sui singoli FAE, sempre con riferimento agli anni 2010 – 2020, mostra che solo le donne esposte a carbamazepina durante il primo trimestre di gravidanza hanno avuto un rischio significativamente maggiore di MCM rispetto alle donne non esposte (RR 2,21; IC 95% 1,17 – 4,18).

L'esposizione ai seguenti FAE, invece, ha evidenziato rischi maggiori, ma senza evidenze significative rispetto alla popolazione generale non esposta (2,27%): fenobarbital (RR 1,19; 0,17 – 8,21), clonazepam (RR 1,22; 0,40 – 3,73), acido valproico (RR 1,05; 0,34 – 3,20), lamotrigina (RR 1,23; 0,56 – 2,71), topiramato (RR 1,88; 0,62 – 5,70), gabapentin (RR 1,52; 0,22 – 10,40), pregabalin (RR 1,54; 0,39 – 6,02).

Trentatré neonati sono stati esposti a oxcarbazepina e nessuno ha riportato MCM.

Infine, anche le madri esposte ai restanti FAE non hanno partorito figli con MCM, tuttavia la scarsa numerosità della casistica non ha permesso di effettuare alcuna inferenza: primidone (n=2), fenitoina (n=1), etosuccimide (n=2), vigabatrin (n=2), tiagabina (n=1), zosinamide (n=2), lacosamide (n=4).

Analisi sulle sole donne con epilessia (allegato da pagina 15 a pagina 20):

Sempre con riferimento agli anni 2010 – 2020, l'analisi sui singoli FAE assunti dalle sole donne con epilessia durante il I trimestre di gravidanza non ha evidenziato alcun rischio di MCM significativamente maggiore rispetto alle donne con epilessia non esposte. La sola esposizione nel I trimestre a politerapia nelle donne con epilessia rispetto alle donne con epilessia non esposte espone ad un rischio significativamente maggiore di MCM (RR 2,86; 1,08 - 7,56). La quota di nati con MCM è risultata più elevata, senza evidenze significative, rispetto a quella delle non esposte, per le donne esposte a clonazepam (RR 1,20; IC 95% 0,38 – 3,81), carbamazepina (RR 1,77; 0,84 – 3,75), lamotrigina (RR 1,12; 0,48 – 2,61), topiramato (RR 1,65; 0,53 – 5,18), gabapentin (RR 1,62; 0,23 – 11,23), pregabalin (RR 1,40; 0,35 – 5,63).

I bambini esposti a acido valproico e levetiracetam non mostravano un aumento delle MCM (RR 0,36; IC 95% 0,05 – 2,59 e RR 0,73; IC 95% 0,23 – 2,34, rispettivamente).

Le madri esposte a oxcarbazepina e fenobarbital hanno partorito 30 e 38 bimbi, rispettivamente, nessuno con MCM.

Infine, anche le madri con epilessia esposte ai restanti FAE non hanno partorito figli con MCM, tuttavia la scarsa numerosità della casistica non ha permesso di effettuare alcuna inferenza: primidone (n=2), fenitoina (n=1), etosuccimide (n=2), vigabatrin

(n=2), tiagabina (n=1), zonisamide (n=2), lacosamide (n=4).

- **Obiettivi secondari (periodo di riferimento 2010 – 2021)**

1 valutare la frequenza di esposizione a FAE in gravidanza (primo trimestre/qualsiasi stadio) e nel periodo preconcezionale, in Emilia Romagna (ER), in tutta la popolazione esposta, indipendentemente dall'indicazione ed in particolare in donne con epilessia;

Dei 397.349 bambini nati tra il 2010 e il 2021, lo 0,4% (pari a 1.600) è nato da madri che assumevano FAE in gravidanza. In particolare, lo 0,3% (pari a 1.207) è nato da madri che assumevano farmaci antiepilettici durante il primo trimestre di gravidanza: nel 90% dei casi l'assunzione era in monoterapia, mentre nel restante 10% in politerapia. Lo 0,23% (pari a 906) dei nati è stato esposto a FAE nel II trimestre, lo 0,26% (1036) nel III trimestre. Nello 0,39% (1554) dei casi, la madre assumeva FAE nei 3 mesi precedenti la gravidanza.

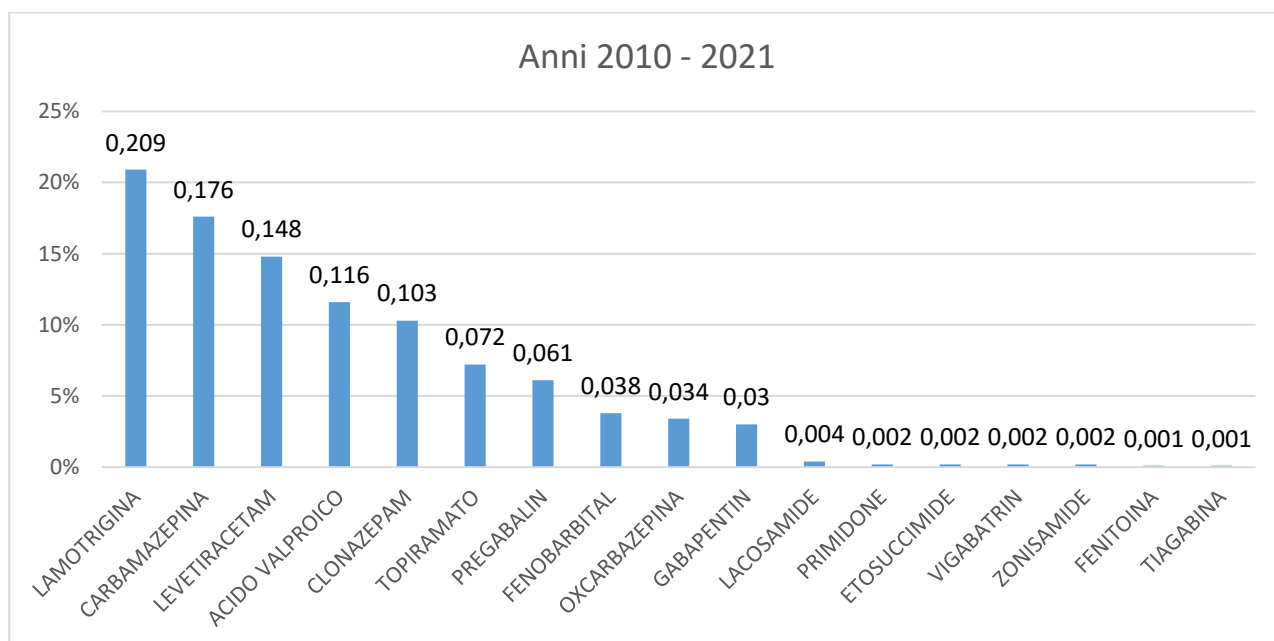
Applicando un algoritmo validato per l'individuazione delle donne con epilessia (Naldi, 2016), nel periodo 2010-2021 sono stati identificati 1.667 nati da donne con epilessia. Nel 66% dei casi (pari a 1100 nati) le madri avevano assunto FAE durante il I trimestre di gravidanza (90% in monoterapia e 10% in politerapia).

2. descrivere i pattern prescrittivi dei FAE in donne in gravidanza, in tutta la popolazione esposta, in ER, con riferimento ai cambiamenti nel tempo;

Queste analisi sono attualmente in corso, sono disponibili i seguenti dati

La proporzione di neonati esposti a ciascun principio attivo, in monoterapia nel primo

trimestre di gravidanza, è mostrata nella figura sotto riportata:



Donne esposte a FAE in monoterapia nel primo trimestre di gravidanza (dal 2010 al 2020)

Codice ATC	Anno di riferimento																						Totale
	2010		2011		2012		2013		2014		2015		2016		2017		2018		2019		2020		
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	
N03AA02 - FENOBARBITAL	7	18,9	8	21,6	6	16,2	6	16,2	4	10,8	2	5,4	1	2,7	2	5,4			1	2,7			37
N03AA03 - PRIMIDONE			1	50,0			1	50,0															2
N03AB02 - FENITOINA											1	100,0											1
N03AD01 - ETOSUCCIMIDE					1	50,0															1	50,0	2
N03AE01 - CLONAZEPAM	15	13,9	16	14,8	14	13,0	12	11,1	11	10,2	12	11,1	11	10,2	6	5,6	5	4,6	3	2,8	3	2,8	108
N03AF01 - CARBAMAZEPINA	26	14,5	24	13,4	15	8,4	21	11,7	13	7,3	16	8,9	14	7,8	11	6,1	18	10,1	15	8,4	6	3,4	179
N03AF02 - OXCARBAZEPINA	4	12,1	4	12,1	2	6,1	1	3,0	4	12,1	8	24,2	2	6,1	2	6,1			3	9,1	3	9,1	33
N03AG01 - ACIDO VALPROICO	18	14,3	18	14,3	16	12,7	10	7,9	10	7,9	14	11,1	8	6,3	16	12,7	7	5,6	4	3,2	5	4,0	126
N03AG04 - VIGABATRIN											1	50,0					1	50,0					2
N03AG06 - TIAGABINA																			1	100,0			1
N03AX09 - LAMOTRIGINA	20	9,3	24	11,2	16	7,5	17	7,9	25	11,7	23	10,7	12	5,6	19	8,9	21	9,8	18	8,4	19	8,9	214
N03AX11 - TOPIRAMATO	4	5,7	6	8,6	10	14,3	7	10,0	8	11,4	6	8,6	8	11,4	3	4,3	4	5,7	6	8,6	8	11,4	70
N03AX12 - GABAPENTIN	2	6,9	2	6,9	5	17,2	3	10,3	1	3,4	4	13,8	1	3,4	5	17,2	1	3,4	2	6,9	3	10,3	29
N03AX14 - LEVETIRACETAM	4	2,9	3	2,1	7	5,0	6	4,3	18	12,9	9	6,4	16	11,4	12	8,6	19	13,6	24	17,1	22	15,7	140
N03AX15 - ZONISAMIDE			1	50,0															1	50,0			2
N03AX16 - PREGABALIN	3	5,3	5	8,8	6	10,5	4	7,0	9	15,8	6	10,5	2	3,5	3	5,3	8	14,0	6	10,5	5	8,8	57
N03AX18 - LACOSAMIDE															1	25,0	1	25,0			2	50,0	4
Totale	103	10,2	112	11,1	98	9,7	88	8,7	103	10,2	102	10,1	75	7,4	80	7,9	85	8,4	84	8,3	77	7,6	1007

3. fornire dati sulla appropriatezza della prescrizione di FAE in gravidanza con particolare attenzione al VPA

Queste analisi sono attualmente in corso

Sono state invece effettuate delle analisi descrittive e una valutazione dei trend dei tassi d'incidenza della prescrizione di tutti i FAE dal 2010 al 2020, su tutta la popolazione maschile e femminile, stratificate per sesso ed età, per apprezzare eventuali differenze delle sotto-

popolazioni per ogni farmaco.

Sono state anche effettuate analisi delle serie storiche interrotte sui tassi d'incidenza della prescrizione di valproato, al fine di valutare gli effetti delle restrizioni EMA dell'ottobre 2014 e dell'agosto 2018. Tali analisi sono state stratificate per sesso ed età. Si è anche scelto di analizzare l'incidenza del valproato in relazione all'ordine in cui è stato prescritto rispetto ad altri farmaci, sia per la popolazione femminile in età fertile, sia per quella maschile: tali analisi forniscono un ulteriore punto di vista sui pattern prescrittivi dei farmaci antiepilettici.

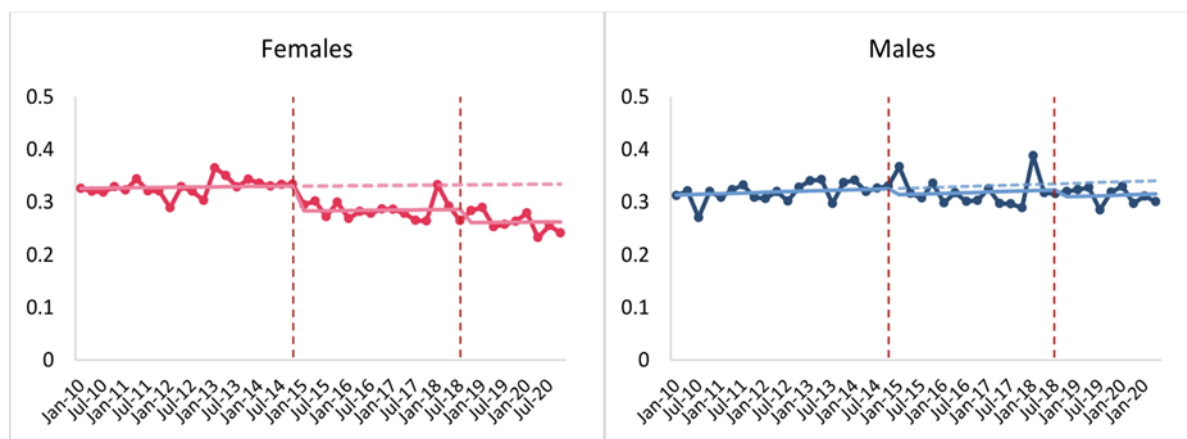
Dalle analisi è emerso che i tassi d'incidenza di prescrizione del valproato sono calati nel tempo, da 0,32 per 1.000 persone-anno nel primo trimestre del 2010 a 0,27 per 1.000 persone anno nell'ultimo trimestre del 2020. Dopo le restrizioni dell'EMA, un decremento significativo è stato rilevato per le femmine (IRR=0,89, p=0,005 dopo la prima restrizione; IRR=0,81, p=0,002 dopo la seconda), mentre nessun effetto significativo è stato osservato per i maschi. In particolare, l'effetto nella popolazione femminile è più evidente per le donne in età fertile, sia dopo la prima restrizione dell'EMA (IRR=0,85, p=0,011), sia dopo la seconda (IRR=0,67, p<0,001). Parallelamente, è stato osservato un incremento evidente dei tassi d'incidenza di prescrizione di lamotrigina ed etosuccimide tra le donne in età fertile rispetto ai maschi: si ipotizza che tale effetto possa essere dovuto, almeno in parte, alla sostituzione del valproato con questi farmaci nella sotto-popolazione delle donne in età fertile. In relazione all'ordine di prescrizione del valproato, l'effetto più evidente è il decremento nel trend dell'incidenza del valproato come prima scelta terapeutica nella popolazione femminile in età fertile, che passa da 0,26 per 1.000 persone-anno nel primo trimestre del 2010 a 0,14 per 1.000 persone anno nell'ultimo trimestre del 2020. Nella popolazione maschile, tale trend rimane pressoché invariato.

Risultati dell'analisi delle serie storiche interrotte sui tassi di incidenza delle prescrizioni di valproato (IRR VPA prescription incidence rates IRR) nella popolazione dell'Emilia Romagna e nelle sottopopolazioni dal 2010 al 2020

Popolazione	Periodo	IRR	95% C.I.	
ERR	Dopo 1° restrizione	0.93	0.86; 1.01	
	Dopo 2° restrizione	0.87	0.77; 0.99	
Per genere	Donne	Dopo 1° restrizione	0.89	0.82; 0.96
		Dopo 2° restrizione	0.81	0.71; 0.92
	Uomini	Dopo 1° restrizione	0.98	0.90; 1.07
		Dopo 2° restrizione	0.94	0.82; 1.08
Per classe d'età tra le donne	0-9	Dopo 1° restrizione	0.97	0.80; 1.25
		Dopo 2° restrizione	0.88	0.58; 1.33
	10-49	Dopo 1° restrizione	0.85	0.75; 0.96
		Dopo 2° restrizione	0.67	0.55; 0.82
	50+	Dopo 1° restrizione	0.91	0.83; 0.99
		Dopo 2° restrizione	0.87	0.76; 1.00
Per diagnosi nelle donne in età fertile	Epilessia	Dopo 1° restrizione	0.76	0.57; 1.00
		Dopo 2° restrizione	0.43	0.27; 0.68

Disturbi psichiatrici	Dopo 1° restrizione	0.91	0.74; 1.13
	Dopo 2° restrizione	0.49	0.35; 0.70
Secondo ordine di prescrizione nelle donne in età fertile con epilessia			
1° scelta terapeutica	Dopo 1° restrizione	0.76	0.56; 1.03
	Dopo 2° restrizione	0.47	0.29; 0.77
2° scelta terapeutica	Dopo 1° restrizione	0.54	0.30; 0.97
	Dopo 2° restrizione	0.26	0.09; 0.70
3° scelta terapeutica	Dopo 1° restrizione	2.09	0.97; 4.50
	Dopo 2° restrizione	3.20	0.77; 13.28
Secondo ordine di prescrizione nelle donne in età fertile con disturbi psichiatrici			
1° scelta terapeutica	Dopo 1° restrizione	0.88	0.70; 1.11
	Dopo 2° restrizione	0.43	0.29; 0.63
2° scelta terapeutica	Dopo 1° restrizione	0.99	0.70; 1.41
	Dopo 2° restrizione	0.71	0.39; 1.29
3° scelta terapeutica	Dopo 1° restrizione	1.45	1.02; 2.06
	Dopo 2° restrizione	1.21	0.65; 2.26

Analisi delle serie storiche interrotte sui tassi di incidenza delle prescrizioni di VPA dal 2010 al 2020 nella popolazione dell'ER per sesso. I tassi sono rappresentati x 1.000. Le linee con i punti indicano le tendenze effettive. Le linee continue rappresentano le tendenze previste. Le linee tratteggiate rappresentano controfattuali. Le bande verticali indicano i punti di intervento.



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;

La Tabella sotto riportata mostra l'esito delle gravidanze nelle donne esposte e non esposte a FAE.

Il tasso di nati morti è risultato significativamente aumentato nei nati da donne che hanno assunto FAE durante la gravidanza: 0,81%, rispetto allo 0,29% dei figli di donne non esposte a FAE (RR 2,86; 95% CI 1,66 - 4,92).

Ci sono stati 144 casi di piccolo per età gestazionale (9%) nei neonati esposti e 33.967 (8,58%) in quelli non esposti (RR 1,05; IC 95% 0,9-1,23).

Come mostrato nella Tabella sotto riportata i punteggi Apgar non differivano significativamente tra i neonati esposti e quelli non esposti: un punteggio Apgar compreso tra 1 e 3 (grave sofferenza fetale) è stato attribuito a 1375 (0,35%) dei non esposti e a 8 (0,50%) dei non esposti. Un punteggio Apgar tra 4 e 6 (sofferenza moderata) è stato attribuito a 11 (0,69%) dei neonati esposti e a 2.136 (0,54%) dei neonati non esposti.

Nota: nel calcolo del Rischio Relativo, per la natimortalità i "non casi" sono i nati sani, mentre per l'aborto spontaneo o ritenuto i "non casi" sono le gravidanze portate a termine (ovvero, nati sani più nati morti). Quindi, il rischio relativo è dato dal rapporto tra il rischio delle donne esposte (a FAE in generale, in monoterapia, in monoterapia distinguendo per ciascun FAE o in politerapia) e il rischio delle donne non esposte (rischio di base, pari a 0,29% per la

natimortalità e 11,36% per l'aborto).

	N	%	RR	95% C.I.
NATI DA DONNE NON ESPOSTE A FAE IN GRAVIDANZA				
Nati morti	1.134	0,29		
Aborti	50.732	11,36		
Piccolo per età gestazionale	33.967	8,58		
Apgar 1-3	1375	0,35		
Apgar 4-6	2136	0,54		
NATI DONNE ESPOSTE A FAE IN GRAVIDANZA				
Nati morti	13	0,81	2,86	[1,66; 4,92]
Aborti	256	13,79	1,21	[1,08; 1,36]
Piccolo per età gestazionale	144	9,00	1,05	[0,90; 1,23]
Apgar 1-3	8	0,50	1,45	[0,72; 2,89]
Apgar 4-6	11	0,69	1,28	[0,71; 2,31]
MONOTERAPIA				
Nati morti	11	0,78	2,74	[1,52; 4,95]
Aborti	224	13,73	1,21	[1,07; 1,37]
POLITERAPIA				
Nati morti	2	1,04	3,72	[0,94; 14,78]
Aborti	32	14,22	1,25	[0,91; 1,73]

Nella tabella sottostante sono riportati gli esiti fetali per esposizione a singolo farmaco antiepilettico in monoterapia in tutta la gravidanza (o nei tre mesi precedenti l'aborto nel

caso di aborto spontaneo o ritenuto).

	N	%	RR	95% C.I.
VALPROATO				
Nati morti	1	0,51	1,77	[0,25; 12,51]
Denominatore	197			
Aborti	34	14,72	1,29	[0,95; 1,77]
Denominatore	231			
LAMOTRIGINA				
Nati morti	1	0,34	1,16	[0,16; 8,24]
Denominatore	298			
Aborti	37	11,04	0,97	[0,72; 1,32]
Denominatore	335			
BARBITURICI (Fenobarbitale e Primidone)				
Nati morti	0	0	-	-
Denominatore	72			
Aborti	9	11,11	0,98	[0,53; 1,81]
Denominatore	81			
CARBAMAZEPINA				
Nati morti	1	0,37	1,33	[0,19; 9,43]
Denominatore	269			
Aborti	45	14,33	1,26	[0,96; 1,65]
Denominatore	314			
FENITOINA				
Nati morti	0	0	-	-
Denominatore	3			
Aborti	0	0	-	-
Denominatore	3			
LEVETIRACETAM				
Nati morti	4	1,63	5,65	[2,14; 14,97]
Denominatore	245			
Aborti	43	14,93	1,31	[1,00; 1,73]
Denominatore	288			
OXCARBAZEPINA				
Nati morti	1	2,04	6,94	[1,00; 48,30]

Denominatore	49			
Aborti	4	7,55	0,66	[0,26; 1,70]
Denominatore	53			
TOPIRAMATO				
Nati morti	1	0,82	2,88	[0,41; 20,29]
Denominatore	122			
Aborti	15	10,95	0,96	[0,60; 1,55]
Denominatore	137			
GABAPENTINOIDI				
Nati morti	1	0,64	2,21	[0,31; 15,58]
Denominatore	157			
Aborti	25	13,74	1,21	[0,84; 1,74]
Denominatore	182			
CLONAZEPAM				
Nati morti	3	1,67	5,83	[1,90; 17,94]
Denominatore	180			
Aborti	28	13,46	1,18	[0,84; 1,67]
Denominatore	208			
ETOSUCCIMIDE				
Nati morti	0	0	-	-
Denominatore	4			
Aborti	1	20,00	1,76	[0,30; 10,15]
Denominatore	5			
ZONISAMIDE				
Nati morti	0	0	-	-
Denominatore	3			
Aborti	2	40,00	3,52	[1,20; 10,29]
Denominatore	5			
LACOSAMIDE				
Nati morti	0	0	-	-
Denominatore	8			
Aborti	1	11,11	0,98	[0,15; 6,20]
Denominatore	9			

PERAMPANEL				
Nati morti	0	0	-	-
Denominatore	1			
Aborti	0	0	-	-
Denominatore	1			

5. creare un sistema di sorveglianza permanente dei FAE in gravidanza e dei loro esiti, in ER : in corso
6. fornire un modello per l'implementazione di un sistema simile in altre regioni italiane: in corso
7. fornire un modello per l'implementazione di un sistema simile per altri farmaci in gravidanza: in corso

Discussione

Questo è il proseguimento e l'estensione di un precedente studio retrospettivo di 3 anni (2009-2011) che ha esplorato l'uso di FAE in gravidanza e le loro possibili conseguenze avverse in Emilia Romagna (Mostacci 2018a, Mostacci 2018b).

L'esposizione ai FAE in gravidanza nella nostra popolazione è risultato essere dello 0.4%, comparabile ad altri dati europei e nordamericani che variano tra 0.2 e 0.5 % (Czeizel 1992; Malm 2003; Wide 2004; Bech 2014; Kilic 2014; Wen 2015; Charlton 2015).

L'analisi su tutta la popolazione evidenzia che le donne esposte a FAE durante il primo trimestre di gravidanza hanno un rischio aumentato (il 46% di rischio in più) di partorire un figlio con MCM rispetto alle donne non esposte. Il rischio è lievemente e non significativamente aumentato se viene assunta una monoterapia mentre è significativamente aumentato se i farmaci sono assunti in politerapia (RR 2,38; IC 95% 1,09 – 5,18)

Le donne con epilessia (diagnosi ricavata sulla base dell'algoritmo) esposte a FAE durante il primo trimestre di gravidanza hanno un rischio lievemente, ma non significativamente, aumentato di partorire un figlio con MCM rispetto alle non esposte ma anche in questa popolazione il rischio è decisamente più elevato se i farmaci sono assunti in politerapia (RR 2,86; IC 95% 1,08 – 7,56).

I nostri dati sono in linea con altri studi di popolazione che hanno esaminato l'effetto dell'esposizione a FAE. Dai dati del registro norvegese delle nascite emerge una prevalenza di MCM del 3,4% nella prole esposta ai FAE rispetto al 2,9% della popolazione generale (OR, 1,27; 95% CI, 1,02-1,59) (Veiby G 2014).

Nei registri svedesi, la prevalenza di MCM era del 6,7% tra i soggetti esposti agli AED rispetto al 4,7% dei figli di madri con epilessia non trattata (rapporto di rischio aggiustato 1,30; 95% CI, 0,95-1,77) (Razaz N. 2017)

Entrando nel merito dei singoli farmaci antiepilettici, i nostri dati hanno mostrato una chiara associazione ad un rischio aumentato di MCM nelle donne esposte durante il primo trimestre di gravidanza solamente per la carbamazepina. Tuttavia il basso numero di esposizioni

rende lo studio ancora sottopotenziato per evidenziare piccoli aumenti del rischio o aumenti del rischio anche più rilevanti per farmaci poco utilizzati nella nostra casistica. In letteratura la prevalenza di MCM con la monoterapia con carbamazepina varia da valori paragonabili a quelli della popolazione generale non esposta a FAE a valori che ne indicano un potenziale teratogenico. In particolare se consideriamo i 3 più importanti registri internazionali sulle gravidanze troviamo valori compresi tra il 2,6% e il 5,5%: EURAP 5,5% (1957 pz), UKIEPR 2,6% (1718 pz), NAAPR 3% (1033 pz). Una dose-dipendenza per il rischio di MCM è stata dimostrata dallo studio EURAP e questo può in parte spiegare i diversi risultati (Hernández-Díaz S et al 2012, Tomson et al 2018, Campbell et al 2014)

Tutti i risultati riportati nel presente studio evidenziano associazioni grezze (univariate) che saranno opportunamente corrette tenendo in considerazione potenziali fattori confondenti.

Per quanto riguarda la frequenza dell'uso di FAE nel primo trimestre di gravidanza nella nostra popolazione è emerso che:

- la lamotrigina è stata il FAE più utilizzato in Emilia Romagna durante il periodo di studio, essendo stata assunta nel 20% di tutte le gravidanze esposte. Il suo utilizzo è aumentato rispetto ai precedenti dati ESPEA in cui la carbamazepina era il farmaco antiepilettico più utilizzato dalle donne nelle gravidanze considerate (23% di tutte le gravidanze esposte). I nostri attuali dati sono in linea con quanto riportato negli studi condotti in Danimarca e negli Stati Uniti, dove la Lamotrigina è il farmaco più prescritto in gravidanza (Wen 2015, Kilic 2014)
- anche l'uso di Levetiracetam nelle donne in gravidanza è aumentato progressivamente rispetto ai valori riscontrati nel nostro studio precedente ESPEA (5,9%), raggiungendo ora valori pari al 17,68% di tutti i FAE utilizzati, simili a quelli della carbamazepina. Anche questo dato è in linea con quanto riportato da Wen e Colleghi i quali hanno riscontrato che dopo il 2007 il levetiracetam è il secondo farmaco più prescritto in gravidanza dopo la Lamotrigina (Wen 2015)
- la percentuale di donne esposte al valproato durante la gravidanza è del 13,62% (n = 218, tot. donne in gravidanza esposte ad almeno un FAE = 1600). Questa incidenza è significativamente ridotta rispetto a quella rilevata nello studio precedente (circa il 19%), probabilmente anche in conseguenza delle raccomandazioni dell'EMA e dell'AIFA sull'uso del valproato nelle donne in età fertile nel 2014 e nel 2018. Questo valore è paragonabile a quello rilevato nel registro EURAP (Tomson 2018)
- un progressivo calo delle prescrizioni è stato riscontrato anche per Barbiturici, Carbamazepina, Clobazam, Topiramato, tutti farmaci con un noto effetto teratogeno
- allo stesso tempo si registra un aumento delle prescrizioni di Lamotrigina e Levetiracetam, ma anche di Gabapentinoidi e Lacosamide, di cui non si hanno ancora dati chiari sul profilo di sicurezza in gravidanza.

Il tasso di aborti spontanei è lievemente aumentato nelle donne esposte a FAE rispetto alle donne non esposte (13,79% contro 11,36% nelle non esposte, con un RR 1,21 e IC 95%

1,08; 1,36).

Anche il tasso di natimortalità in donne con epilessia trattate con farmaci antiepilettici durante la gravidanza (0,81%) è aumentato in modo significativo rispetto a quello delle donne non trattate (RR 2,86 e IC 95% 1,66-4,92).

Sia una revisione sistematica e meta-analisi del 2015 (Viale 2015) che un ampio studio basato sulla popolazione negli ospedali statunitensi tra il 2007 e il 2011 (MacDonald 2015) hanno riscontrato un piccolo aumento del rischio di aborto spontaneo e di natimortalità. Nello studio statunitense, il rischio di nati morti era più alto per le donne con epilessia rispetto a quelle senza epilessia (0,8% contro 0,6%, OR aggiustato 1,27, 95% CI 1,17-1,38), ma l'aumento assoluto del rischio era solo dello 0,2% (MacDonald 2015)

Altri studi non rilevano invece un rischio aumentato di aborto spontaneo (Bech 2014, Harden 2009) o natimortalità (Bech 2014) in donne con epilessia.

Anche il meccanismo dell'aumento del rischio di morte fetale nelle donne in gravidanza con epilessia non è ben compreso. Nel registro EURAP solo 1 dei 165 aborti spontanei o nati morti riportati era associato a crisi epilettiche o stato epilettico; due terzi di queste gravidanze erano prive di crisi (EURAP Study Group 2006). Non è certo se l'esposizione all'ASM contribuisca al rischio di aborto spontaneo e di nati morti. In un ampio studio osservazionale basato sulla popolazione che ha incluso quasi un milione di gravidanze, l'uso di FAE durante la gravidanza ha conferito un rischio leggermente più elevato di aborto spontaneo rispetto a chi non ne fa uso (rapporto di rischio aggiustato [aRR] 1,13, 95% CI 1,04-1,24); tuttavia, se limitato alle donne con una diagnosi di epilessia, l'uso di FAE non è stato associato a un aumento del rischio (aRR 0,98, 95% CI 0,87-1,09) (Bech 2014).

L'analisi del rischio relativo di natimortalità e aborto legato ai singoli farmaci necessita di ulteriori approfondimenti, alla luce dei limiti del presente studio (in primis il basso numero di esposizioni per singolo farmaco che condiziona la potenza dello studio stesso), e in considerazione fattori potenzialmente confondenti quali ad esempio età materna, stato sociale, parità, eventuale consanguineità dei genitori, esiti di gravidanze precedenti, occorrenza di crisi o stato epilettico in gravidanza, abitudine al fumo etc.

In merito agli obiettivi del progetto ancora in corso d'opera precisiamo che:

- la creazione un sistema di sorveglianza permanente dei FAE in gravidanza e dei loro esiti, in ER è un obiettivo a lungo termine, che richiede, almeno finchè non risulti di interesse strategico per la Regione, finanziamenti regolari per essere mantenuto. Il presente lavoro ha consentito l'affinamento del metodo e della rete multidisciplinare ponendo le basi per la continuazione del sistema di sorveglianza
- riteniamo che la disseminazione del metodo e dei risultati del nostro lavoro possano favorire l'implementazione di un sistema simile in altre regioni italiane che abbiano registri analoghi e con la stessa copertura. Abbiamo peraltro costituito una rete con un epidemiologo esperto di flussi regionali della regione Lombardia e con il registro delle malformazioni della Toscana cercando un finanziamento alla Ricerca finalizzata del Ministero della Salute, tuttavia il progetto non è stato finanziato. Abbiamo contattato anche colleghi del Veneto e del Lazio, con i quali però non si è creata al momento una rete per mancanza di un sistema attualmente paragonabile.
- riteniamo ugualmente che il presente studio fornisca effettivamente un modello per creare

un sistema di sorveglianza di altri farmaci in gravidanza la cui copertura è completa da parte del SSN (prescrivibili in fascia A e quindi ritrovabili nei registri nella regione con copertura completa)

Limiti dello studio

Uno dei principali limiti di questo studio consiste nel fatto che essendo condotto su registri prescrittivi che non contengano l'indicazione d'uso la definizione della diagnosi di Epilessia è stata effettuata sulla base di un algoritmo diagnostico che ha mostrato una buona abilità nel predire la diagnosi, mostrando un errore di circa il 10% (Naldi 2016).

Il limite dell'algoritmo è che esso non permette di discriminare donne che assumono FAE per indicazioni diverse da epilessia o disturbi psichiatrici pertanto il suo impiego sulla totalità delle donne che assume FAE è soggetto a una quota di misclassificazione, con un aumento del numero di donne definite come affette da epilessia.

Trattandosi di uno studio basato sui registri prescrittivi non è purtroppo possibile verificare l'assunzione effettiva dei farmaci da parte delle pazienti né stimarne con precisione la dose giornaliera assunta (dato che avrebbe potuto aiutare nel discernere altre indicazioni d'uso dei FAE quali ad esempio emicrania o dolore neuropatico).

Manca inoltre dati relativi all'occorrenza di crisi epilettiche e stato epilettico in gravidanza.

Disseminazione dei risultati

I risultati preliminari relativi ai trend dei tassi d'incidenza della prescrizione di tutti i FAE e del valproato sono stati presentati in occasione del 43° Congresso LICE tenutosi dal 30 Settembre al 02 Ottobre 2020, Congresso Virtuale, mentre i succitati risultati definitivi sono stati esposti al 34° Congresso Internazionale ILAE (28 agosto- 1° settembre 2021), Congresso Virtuale, contributo accettato sotto forma di Poster.

Questa parte dello studio è in corso di sottomissione a rivista indicizzata

Bibliografia

Naldi I, Piccinni C, Mostacci B, Renzini J, Accetta G, Bisulli F, Tappatà M, Piazza A, Pagano P, Bianchi S, D'Alessandro R, Tinuper P, Poluzzi E; ESPEA (Emilia-Romagna Study on Pregnancy and Exposure to Antiepileptic drugs) Group. 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. doi: 10.1002/pds.3984. Epub 2016 Feb 17. PMID: 26887800.

Mostacci B, Bisulli F, Poluzzi E, Cocchi G, Piccinni C, Curti A, Simonazzi G, Astolfi G, Rizzo N, Zenesini C, D'Alessandro R, Tinuper P; ESPEA Study Group. 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. doi: 10.1136/jnnp-2017-317833. Epub 2018 Mar 16. PMID: 29549194; PMCID: PMC6109238.

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.

Czeizel AE, Bod M, Halász P. Evaluation of anticonvulsant drugs during pregnancy in a population-based Hungarian study. *Eur J Epidemiol* 1992;8:122–7.

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;59:127–33.

Wide K, Winbladh B, Källén B. 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;93:174–6. 10.1111/j.1651-2227.2004.tb00701.x

Bech BH, Kjaersgaard MI, Pedersen HS, Howards PP, Sørensen MJ, Olsen J, Parner ET, Pedersen LH, Vestergaard M, Christensen J. Use of antiepileptic drugs during pregnancy and risk of spontaneous abortion and stillbirth: population based cohort study. *BMJ*. 2014 Aug 21;349:g5159. doi: 10.1136/bmj.g5159. PMID: 25150301; PMCID: PMC4141333

Kilic D, Pedersen H, Kjaersgaard MI, et al.. Birth outcomes after prenatal exposure to antiepileptic drugs--a population-based study. *Epilepsia* 2014;55:1714–21. 10.1111/epi.12758

Wen X, Meador KJ, Hartzema A. Antiepileptic drug use by pregnant women enrolled in Florida Medicaid. *Neurology* 2015;84:944–50. 10.1212/WNL.0000000000001304

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

G. Veiby, A. K. Daltveit, B. A. Engelsen, e N. E. Gilhus, «Fetal growth restriction and birth defects with newer and older antiepileptic drugs during pregnancy», *J. Neurol.*, vol. 261, fasc. 3, pp. 579–588, mar. 2014, doi: 10.1007/s00415-013-7239-x.

N. Razaz, T. Tomson, A.-K. Wikström, e S. Cnattingius, «Association Between Pregnancy and Perinatal Outcomes Among Women With Epilepsy», *JAMA Neurol.*, vol. 74, fasc. 8, pp. 983–991, ago. 2017, doi: 10.1001/jamaneurol.2017.1310.

Hernández-Díaz S, Smith CR, Shen A, Mittendorf R, Hauser WA, Yerby M, Holmes LB; 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. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182574f39. Epub 2012 May 2. PMID: 22551726.

Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Perucca E, Sabers A, Thomas SV, Vajda F; EURAP Study Group. 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. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30107-8. Epub 2018

Apr 18. PMID: 29680205.

Campbell E, Kennedy F, Russell A, Smithson WH, Parsons L, Morrison PJ, Liggan B, Irwin B, Delanty N, Hunt SJ, Craig J, Morrow J. Malformation risks of antiepileptic drug monotherapies in pregnancy: updated results from the UK and Ireland Epilepsy and Pregnancy Registers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014 Sep;85(9):1029-34. doi: 10.1136/jnnp-2013-306318. Epub 2014 Jan 20. PMID: 24444855.

MacDonald SC, Bateman BT, McElrath TF, Hernández-Díaz S. Mortality and Morbidity During Delivery Hospitalization Among Pregnant Women With Epilepsy in the United States. *JAMA Neurol*. 2015 Sep;72(9):981-8. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.1017. PMID: 26147878; PMCID: PMC4721221

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.

Viale L, Allotey J, Cheong-See F, Arroyo-Manzano D, Mccorry D, Bagary M, Mignini L, Khan KS, Zamora J, Thangaratinam S; EBM CONNECT Collaboration. Epilepsy in pregnancy and reproductive outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2015 Nov 7;386(10006):1845-52. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00045-8. Epub 2015 Aug 25. PMID: 26318519.

EURAP Study Group. Seizure control and treatment in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Neurology*. 2006 Feb 14;66(3):354-60. doi: 10.1212/01.wnl.0000195888.51845.80. Epub 2005 Dec 28. PMID: 16382034.

4) Rendicontazione economica sulle spese sostenute

Come da piano economico del progetto, è stata costituita una Borsa di Studio di euro complessivi 35.000,00 per un periodo di 18 mesi con decorrenza dal 24/08/2020 al 23/02/2022 con determina 1706 del 30/7/2020. La borsa è stata assegnata tramite bando ad una statistica, Stefania Mazzoni, che si è occupata nello specifico dell'analisi e

dell'elaborazione dei dati raccolti. La cifra è stata totalmente corrisposta.

	Quota richiesta a Fondazione LICE	Quota utilizzata
Personale di ricerca	35.000 €	35.000 €
Partecipazioni a congressi e collaborazioni (max 10%)	1.365 €	/
Overheads (max 10%)	3.635 €	3.500 €
Totale	40.000 €	38.500,00

20/12/2022

