

## ***Epilessia nella donna***

L'epilessia (E) è uno dei più frequenti disturbi neurologici cronici interessando circa l'1% della popolazione e il suo trattamento principale è di tipo farmacologico.<sup>1</sup>

Sebbene con l'eccezione di alcune sindromi epilettiche non ci siano grandi differenze di genere nell'incidenza o prevalenza di E <sup>2</sup> e la risposta al trattamento farmacologico antiepilettico in generale sembra essere simile per uomini e donne, il genere può condizionare la scelta del farmaco, la sua dose e il suo monitoraggio per numerosi motivi. La donna con E infatti, a differenza dell'uomo, pone una serie di problematiche legate particolarmente all'ambito ormonale riproduttivo quali il ciclo mestruale, assunzione della terapia contraccettiva, gravidanza e quindi salute fetale e allattamento <sup>3</sup>.

### **A) Contraccezione**

L'efficacia dei metodi contraccettivi non ormonali non è modificata dai FAE.

Le problematiche di gestione della contraccezione nelle donne con E in trattamento con farmaci antiepilettici (FAE) sono legate alle potenziali interazioni farmacocinetiche fra i FAE e gli steroidi contraccettivi.

Nel I Documento si è già accennato al fatto che le interazioni farmacocinetiche pur potendo verificarsi nella fase di assorbimento, distribuzione ed eliminazione dei farmaci, nella maggior parte dei casi riguardano i processi di trasformazione che si verificano a livello microsomiale epatico.

L'eliminazione dei FAE avviene in due modi: direttamente per via renale oppure attraverso una trasformazione metabolica a livello epatico mediante il sistema enzimatico del citocromo P450 o il sistema della uridina-5-difosfato-glucuronosiltransferasi (UGT). Anche gli steroidi contraccettivi sono metabolizzati a livello epatico mediante idrossilazione attraverso il sistema del citocromo P450 (CYP450) o mediante glucuronizzazione attraverso il sistema del sistema della UGT <sup>4,5</sup>.

Sia gli steroidi contraccettivi e sia i FAE che sono metabolizzati a livello epatico pertanto possono essere il substrato di uno di questi sistemi enzimatici, ma possono anche agire su uno di questi come induttori o inibitori, determinando così reciproche alterazioni del metabolismo <sup>6</sup>. Le interazioni fra FAE e ormoni steroidei contraccettivi possono essere dunque di tipo bidirezionale.

E' possibile individuare infatti:

- *rischi legati all'effetto dei FAE sugli ormoni steroidei*: rappresentati principalmente dalla riduzione della loro efficacia contraccettiva con conseguente rischio di gravidanza indesiderata, condizione questa in cui sono coinvolti i FAE induttori enzimatici (Tab I)
- *rischi legati all'effetto degli ormoni steroidei sui FAE* : principalmente rappresentati da una variazione dei livelli del FAE con conseguente possibilità di recrudescenza delle crisi o comparsa di effetti collaterali.

L'entità di queste interazioni differisce non solo in relazione al dosaggio e al tipo di FAE, ma anche in relazione alla suscettibilità individuale, che a sua volta può essere influenzata da fattori ambientali e genetici <sup>7</sup>.

**Tabella I - FAE e loro effetto sul metabolismo epatico**

<b>FAE INDUTTORI ENZIMATICI</b>	<b>FAE NON INTERFERENTI</b>
<b>Forti induttori</b>	Benzodiazepine
Carbamazepina	Etosuccimide
Clobazam	Gabapentin
Eslicarbazepina	Lacosamide
Fenitoina	Levetiracetam
Fenobarbital	Pregabalin
Oxcarbazepina	Tiagabina
Primidone	Valproato
<b>Deboli induttori</b>	Vigabatrin
Felbamato	Zonisamide
Lamotrigina	
Rufinamide	
Topiramato	

### **Effetto dei FAE sugli ormoni steroidei**

I FAE, in rapporto all'azione che determinano a livello dei sistemi enzimatici epatici, sono definiti:

- FAE induttori enzimatici, forti o deboli, in rapporto all'entità dell'azione
- FAE inibitori enzimatici
- FAE non interferenti.

I FAE induttori enzimatici come carbamazepina (CBZ), fenobarbital (PB), primidone (PRI), felbamato (FBM), fenitoina (PHT), oxcarbazepina (OXC), eslicarbazepina (ESL), topiramato (TPM) a dosi superiori ai 200 mg/die, lamotrigina (LTG) a dosi superiori ai 300 mg/die stimolano il metabolismo di estrogeni e progesterone riducendone i livelli plasmatici e compromettendone quindi l'efficacia contraccettiva <sup>6, 8-10</sup>. Pertanto in donne che assumono tali FAE è sconsigliato l'uso di contraccettivi orali combinati bi o trifasici, di contraccettivi orali a base di soli progestinici, di contraccettivi ormonali non orali quali gli impianti subdermici e cerotti <sup>11,12</sup>. L'uso di contraccettivi orali ad alte dosi o di formulazioni depot iniettabili di medrossiprogesterone acetato per periodi prolungati d'altro canto è sconsigliato perché l'efficacia contraccettiva non è comunque garantita, per il rischio vascolare associato <sup>13</sup> e una possibile riduzione della densità ossea <sup>14</sup>. Nelle pazienti che assumono FAE inducenti enzimatici è suggerito pertanto l'uso di metodi di contraccezione quali i dispositivi intrauterini (standard o rilascianti levonorgestrel) o metodi di barriera <sup>15</sup>.

FAE non induttori enzimatici quali Benzodiazepine (BDZ), Gabapentin (GBP), Lacosamide (LCS), Levetiracetam (LEV), Pregabalin (PRG), Tiagabina (TBG), acido Valproico (VPA), Vigabatrin (GVG) e Zonisamide (ZNS) non modificano i livelli plasmatici degli ormoni steroidei e non modificano l'efficacia della terapia contraccettiva orale <sup>6,8</sup>. Le donne che assumono tali FAE possono ricorrere pertanto a tutti gli attuali metodi contraccettivi

### **Effetto degli ormoni steroidei sui FAE**

Sebbene gli ormoni steroidei agiscano sul metabolismo microsomiale epatico le informazioni relative alla loro influenza sulla clearance dei FAE sono piuttosto limitate. Da questo punto di vista il FAE maggiormente studiato è la LTG le cui concentrazioni plasmatiche risultano ridotte del 40/60% dall'etilenestradiolo con possibilità di peggioramento delle crisi in caso di terapia contraccettiva orale (CO), soprattutto nella seconda e terza settimana di assunzione <sup>4,16,17</sup>. Per contro il livelli di LTG nella settimana di sospensione della CO possono incrementare dell'80-100% con possibilità di effetti collaterali <sup>4,16,17</sup>. L'effetto sarebbe mediato da una induzione di UGT1A4, l'enzima responsabile della glucuronidazione di LTG, da parte di etinilestradiolo. La riduzione dei livelli plasmatici di LTG indotta dagli estro

progestinici non si verifica quando la LTG è associata al VPA <sup>18</sup> mentre non è noto l'effetto di una associazione con FAE induttori. Anche i livelli plasmatici di VPA risultano ridotti dalla concomitante somministrazione di ormoni steroidei sebbene in misura minore rispetto alla LTG <sup>8</sup>. Intuitivamente anche altri FAE metabolizzati completamente o parzialmente attraverso un processo di glucuronidazione, come il metabolita attivo della OXC, possono subire una simile interazione con contraccettivi ormonali sebbene non vi siano evidenze. Sarebbe utile pertanto che i livelli plasmatici di tutti i FAE sottoposti a glucuronizzazione fossero monitorati dopo introduzione o sospensione di terapia CO.

Nel caso della contraccezione ormonale d'emergenza nelle donne in trattamento con FAE induttori enzimatici alcuni autori consigliano dosi superiori.

#### **Sintesi 1**

- L'efficacia dei metodi contraccettivi non ormonali non è modificata dai GFAE
- Gli ormoni steroidei contraccettivi e alcuni FAE sono metabolizzati a livello epatico e possono presentare delle interazioni farmacocinetiche di tipo bidirezionale
- I FAE induttori enzimatici (CBZ, CLB, ESL, PHT, PB, PXC, PRI, TPM a dosi superiori a 200 mg/die e LTG a dosi > a 300 mg/die) riducono i livelli dei CO. Nelle donne che assumono tali FAE è suggerito pertanto l'uso di metodi di contraccezione quali i dispositivi intrauterini (standard o rilascianti levonorgestrel) o metodi di barriera ed è sconsigliato l'uso di contraccettivi orali combinati bi o trifasici, di contraccettivi orali a base di soli progestinici, di contraccettivi ormonali non orali quali gli impianti subdermici e cerotti
- FAE non induttori enzimatici (BDZ, GBP, LCS, LEV, PRG, TGB, VPA, GVG, ZNS) non modificano i livelli plasmatici degli ormoni steroidei e non modificano l'efficacia della terapia CO. Le donne che assumono tali FAE pertanto possono ricorrere a tutti gli attuali metodi contraccettivi
- Gli ormoni steroidei contraccettivi possono ridurre i livelli plasmatici di FAE metabolizzati attraverso glucuronidazione come LTG, VPA e OXC. Nelle donne che assumono tali FAE pertanto sarebbe opportuno monitorarne le concentrazioni plasmatiche all'introduzione o alla sospensione dei CO e aggiustarne la posologia se indicato clinicamente

## **B) Gravidanza**

La gestione della E in gravidanza pone il medico di fronte alla duplice preoccupazione di ridurre al massimo da una parte il rischio malformativo fetale, potenzialmente indotto dai FAE e dall'altra di evitare durante la gestazione una recrudescenza della frequenza delle crisi, in particolare quelle convulsive generalizzate, pericolose per la salute materna (traumi, ustioni, annegamento, SUDEP, depressione) e fetale. Le crisi convulsive generalizzate infatti possono provocare aborto spontaneo, ipossia fetale, acidosi e morte intrauterina del feto <sup>19</sup>. Vi è pertanto attualmente consenso nel ritenere che i rischi di crisi materne non controllate superino i rischi teratogeni dei FAE e che il principale obiettivo da perseguire sia quello di avere una donna con il miglior controllo possibile delle sue crisi epilettiche.

E, gravidanza e FAE interagiscono fra di loro in maniera pluridirezionale ed è possibile individuare tre principali ambiti con i quali il MMG e l'epilettologo devono confrontarsi:

- effetti della gravidanza sulla E e sui FAE
- effetti della E e dei FAE sulla gravidanza
- effetti della E e dei FAE sulla salute fetale

### **- Effetti della gravidanza sulla Epilessia e sui FAE**

#### **1. Effetti della gravidanza sulla Epilessia**

Gli studi sulla storia naturale della E sono poco confrontabili fra di loro per le metodologie poco omogenee: mancanza di informazioni sui criteri di arruolamento, definizione delle modificazioni della frequenza critica, ruolo della terapia e di altri fattori che possono influire sull'andamento della E. Inoltre la maggior parte degli studi manca di un gruppo di controllo e confrontano la frequenza delle crisi durante la gravidanza retrospettivamente con il periodo pre-gravidico, di durata diversa nei vari studi, o con il primo trimestre di gestazione con

intuibili bias nei risultati. La maggior parte degli studi tuttavia segnala che la frequenza delle crisi rimane invariata nel 53- 66%, aumenta 17-24% e diminuisce nel 7-23% dei casi <sup>20-22</sup>. Un recente studio prospettico caso controllo non ha segnalato differenze nella frequenza delle crisi rispetto al gruppo di controllo suggerendo che la gravidanza non influenza in maniera sostanziale la frequenza delle crisi <sup>23</sup>. Un buon controllo delle crisi prima della gravidanza, soprattutto se protratto, sembrerebbe avere un ruolo protettivo nei confronti del rischio di peggioramento <sup>24-26</sup>; al contrario politerapia, crisi focali e presenza di crisi prima del concepimento aumenterebbero il rischio di crisi durante la gravidanza <sup>26</sup>. L'aumento della frequenza delle crisi quando presente potrebbe essere legato ad una serie di fattori quali una scarsa compliance da parte della donna nel timore degli effetti teratogeni degli AED, variazioni farmacocinetiche dei FAE che si verificano in gravidanza, disturbi del sonno, problemi psicologici, fattori ormonali o metabolici che tuttavia non sono stati indagati in maniera sistematica <sup>20,27</sup>. La frequenza dello stato di male (SM) nei diversi studi, variabile dall'1.1 all'1,6%, è bassa <sup>28</sup>.

Il rischio di recrudescenza delle crisi, fino al configurarsi di un quadro di SM è tuttavia implicito in condizione di scarsa compliance spesso legata al timore che i FAE siano dannosi per la salute fetale. Sulla scorta di tale considerazione i potenziali rischi delle crisi per la salute materna e fetale (ipossia/ acidosi fetale, decelerazioni del battito cardiaco con relativa sofferenza fetale intrauterina, aborti e morte intrauterina) dovrebbero essere discussi in maniera approfondita con la paziente e i suoi familiari.

#### **Sintesi 2**

- La gravidanza non sembra influenzare in maniera sostanziale la frequenza delle crisi per cui la donna va tranquillizzata in riferimento a questo rischio
- Un eventuale peggioramento della frequenza critica spesso dipende dalla assunzione irregolare della terapia legata in genere al timore degli effetti teratogeni dei FAE
- Le crisi epilettiche, specie le convulsive primariamente o secondariamente generalizzate, sono potenzialmente pericolose per la salute materna (traumi, ustioni, annegamento, SUDEP, depressione) e fetale (aborto spontaneo, ipossia fetale, acidosi e morte intrauterina del feto)
- Vi è consenso nel ritenere che i rischi di crisi materne non controllate in gravidanza superino i rischi teratogeni dei FAE e che il principale obiettivo da perseguire sia quello di avere una donna con il miglior controllo possibile delle sue crisi epilettiche
- Tali rischi dovrebbero pertanto essere discussi con la paziente ed i suoi familiari possibilmente prima della gravidanza per evitare il rischio di scarsa compliance alla notizia dell'avvenuto concepimento

## **2. Effetti della gravidanza sui FAE - Modificazione della farmacocinetica dei FAE**

Nel corso della gravidanza si determinano una serie di variazioni fisiologiche quali aumento di volume di distribuzione, riduzione della concentrazione delle proteine leganti, incremento della clearance renale e del metabolismo epatico che possono modificare assorbimento, distribuzione, metabolismo ed eliminazione dei FAE che possono variare la concentrazione plasmatica dei FAE <sup>29-32</sup> riducendola in alcuni casi in maniera clinicamente significativa.

Nella maggior parte dei casi la concentrazione dei FAE diminuisce progressivamente durante la gravidanza per ritornare ai valori pregravidici dopo il parto sebbene l'entità della riduzione sia estremamente variabile in rapporto al tipo di FAE <sup>33</sup>, alle caratteristiche individuali del paziente <sup>5</sup> e mostri anche variabilità intraindividuale in successive gravidanze di una stessa paziente<sup>33</sup>.

La riduzione della concentrazione plasmatica della quota libera (quella farmacologicamente attiva) della maggior parte dei vecchi FAE, in particolare PHT, VPA e CBZ, è inferiore rispetto alla riduzione della concentrazione totale la qual cosa determina una condizione di maggiore protezione delle pazienti che assumono tali FAE <sup>27,33</sup>.

In riferimento ai nuovi FAE i dati della letteratura segnalano un notevole aumento della clearance e quindi una importante riduzione dei livelli plasmatici nel caso della LTG, del LEV

e del monoidrossiderivato della OXC <sup>5,33-37</sup>. Riduzioni dei livelli plasmatici di LTG superiori al 65% sono stati associati a recrudescenza delle crisi <sup>35</sup> mentre l'assunzione concomitante di VPA sembrerebbe attenuare riduzione dei livelli plasmatici di LTG durante la gravidanza <sup>5</sup>. Le informazioni relative agli altri nuovi FAE (GVG, PRG, GBP, TGB, TPM, ZNS, LCS ed ESL) sono insufficienti <sup>5,33</sup>.

Le variazioni della cinetica dei FAE possono essere valutate, nella pratica clinica, attraverso le misurazioni delle concentrazioni plasmatiche dei farmaci prima, durante e dopo la gravidanza <sup>38</sup> tenendo conto tuttavia che, per i FAE con forte legame proteico, il parametro utile è la frazione libera che può essere stimata in base ai valori di albuminemia <sup>30</sup>.

La frequenza dei controlli dei livelli plasmatici dipende dalle condizioni cliniche e dal tipo di FAE. Il controllo è indicato in caso di sospetta scarsa compliance, peggioramento del quadro clinico con recrudescenza o recidiva di crisi epilettiche. Nel caso di FAE con rilevanti variazioni della farmacocinetica come LTG, LEV e monoidrossiderivato della OXC potrebbero essere utili controlli mensili. Nel caso degli altri FAE è suggerito un controllo del livello plasmatico almeno una volta a trimestre e nell'ultimo mese. Se in gravidanza la dose è stata incrementata è utile eseguire nelle prime tre settimane dopo il parto controlli ravvicinati.

Nella pratica clinica è sconsigliata la modifica della posologia dei FAE durante la gravidanza in assenza di variazioni del quadro clinico (recidiva di crisi, recrudescenza della frequenza delle crisi, effetti collaterali). Tuttavia se la storia clinica della paziente consente di individuare la "concentrazione individuale ottimale di riferimento", quella cioè al di sotto dei cui valori la paziente aveva presentato peggioramento del quadro clinico in termini di peggioramento della frequenza e di ricomparsa delle crisi, può essere giustificato incrementare la posologia sulla scorta del solo dato laboratoristico.

### **Sintesi 3**

- A causa delle variazioni fisiologiche che si verificano durante la gravidanza nella maggior parte dei casi la concentrazione dei FAE diminuisce progressivamente per ritornare ai valori pregravidici dopo il parto
- L'entità della riduzione varia in rapporto al tipo di FAE
- La frequenza dei controlli dei livelli plasmatici dipende dalle condizioni cliniche e dal tipo di FAE
- Le concentrazioni plasmatiche dei FAE vanno controllate in caso di sospetta scarsa compliance, variazioni rilevanti del quadro clinico e in caso di modifiche posologiche
- Nel caso dei vecchi FAE, caratterizzati da un elevato legame proteico, la riduzione della quota libera (attiva) è inferiore rispetto alla riduzione della concentrazione totale la qual cosa determina una condizione di maggiore protezione. Nelle pazienti che assumono tali FAE è consigliabile un controllo trimestrale delle concentrazioni plasmatiche
- Nell'ambito dei nuovi FAE, LTG, LEV e il monoidrossiderivato della OXC presentano una rilevante riduzione dei livelli plasmatici durante la gravidanza. Nelle pz che assumono tali FAE potrebbero pertanto essere utili controlli mensili
- Le informazioni relative agli altri nuovi FAE sono al momento insufficienti
- E' sconsigliata la modifica della posologia dei FAE in assenza di variazioni del quadro clinico (recidiva di crisi, recrudescenza della frequenza delle crisi, effetti collaterali), tuttavia, se si è individuata in epoca pregravidica la "concentrazione individuale ottimale di riferimento", può essere giustificato incrementare la posologia sulla scorta del solo dato laboratoristico

### **-Effetti della Epilessia e dei FAE su gravidanza e parto**

L'incidenza di complicanze della gravidanza quali minacce di aborto, eclampsia/preeclampsia, contrazioni premature o parto pretermine è sovrapponibile a quella della popolazione generale <sup>39</sup>. Le crisi convulsive e gli SM durante il travaglio, che possono causare asfissia fetale e compromettere la collaborazione della donna, sono eventi rari e generalmente preceduti da crisi in gravidanza. Pertanto è consigliato il parto per via naturale in tutte le donne ad eccezione delle pazienti con crisi frequenti che presentano un rischio significativo di crisi durante il travaglio e per le quali esiste l'indicazione al parto cesareo elettivo.

Durante il travaglio i FAE devono essere regolarmente assunti e, se la via orale non è perseguibile, somministrati mediante modalità ev <sup>40</sup>.

Non vi sono controindicazioni all'analgesia epidurale, sia nel travaglio sia nel parto cesareo.

#### Sintesi 4

- L'incidenza di complicanze della gravidanza nelle donne con E è sovrapponibile a quella della popolazione generale
- E' consigliato il parto per via naturale ad eccezione delle pz con crisi frequenti nelle quali è consigliato il parto con TC elettivo
- Non vi sono controindicazioni all'analgesia epidurale
- Durante la fase del travaglio e del parto la terapia antiepilettica deve essere regolarmente assunta

#### **- Effetti della Epilessia e dei FAE sulla salute fetale**

Le donne con E hanno la probabilità di avere un figlio con una malformazione maggiore 2-3 volte superiore alla quella della popolazione generale che è del 2%<sup>3, 41-43</sup>.

Le malformazioni congenite maggiori (MC) sono generalmente definite come anomalie strutturali di rilevanza chirurgica, medica, funzionale o estetica e si sviluppano entro le prime 8-10 settimane di gestazione.

Le crisi materne non sembrano aumentare il rischio malformativo fetale<sup>44-47</sup>. Sebbene l'eziologia dei difetti malformativi possa essere multifattoriale l'associazione fra esposizione in utero a FAE e rischio malformativo fetale è ben documentata<sup>42,46, 48-49</sup>.

Nell'ambito dei singoli FAE vi è in letteratura consenso nell'identificare il VPA come quello a maggior impatto teratogeno con un rischio malformativo fetale variabile nei diversi studi dal 6 al 11%<sup>45,46,50-52</sup>. Nell'ambito dei vecchi FAE la CBZ e, nell'ambito dei nuovi FAE, la LTG sono invece associate ad un rischio malformativo minore, vicino a quello della popolazione generale. PHT e PB sono associati ad un rischio variabile dal 3 al 7%<sup>45,46,50,51</sup>. I dati relativi agli altri nuovi FAE sono ancora insufficienti per poter trarre delle conclusioni<sup>50</sup>.

Numerosi studi hanno riportato un rischio malformativo maggiore quando il feto è esposto ad una politerapia piuttosto che ad una monoterapia<sup>42, 45,46,52</sup>; tuttavia recentemente è stato segnalato che il maggiore rischio di malformazione associato alla politerapia possa dipendere, piuttosto che dal numero di FAE, dall'inclusione nella associazione del VPA<sup>53</sup>.

Nei figli di madri con E in trattamento con FAE sono state segnalate malformazioni a carico di tutti gli organi e apparati senza una particolare associazione con uno specifico FAE ad eccezione che per la spina bifida rispetto al VPA e alla CBZ con una frequenza rispettivamente dell'1-2% e dello 0,5.1%<sup>42</sup>; una certa associazione è stata anche segnalata fra PB e malformazioni cardiache<sup>50</sup>.

Esistono forti evidenze che il rischio malformativo fetale sia dose dipendente per VPA, CBZ, LTG e che le dosi giornaliere associate ad un minore rischio sarebbero < 600 mg/die per VPA e CBZ e < 200 mg/die per LTG<sup>46,50,52</sup>.

In riferimento allo sviluppo post-natale l'esposizione in utero a VPA è stata associata a maggior rischio di sviluppare disturbi della sfera cognitiva (ritardo nella acquisizione e/o disturbi del linguaggio, difficoltà di memorizzazione e basso QI) e disturbi dello spettro autistico<sup>54</sup>. Sulla scorta di tali osservazioni e dell'ormai documentato potenziale malformativo, recentemente l'EMA ha emanato un alert che invita a limitare l'uso del VPA nelle donne in età fertile e, qualora il suo utilizzo sia indispensabile, informare la paziente sui potenziali effetti del farmaco sul prodotto del concepimento (EMA, ottobre 2014). Nella popolazione generale l'assunzione di acido folico in epoca pre-concezionale riduce del 50-70% il rischio di difetti del tubo neurale e del 10-20% quello di altre malformazioni<sup>55</sup>.

Nonostante non esistano evidenze di un ruolo protettivo dell'integrazione pre-concepimento con acido folico rispetto al rischio malformativo<sup>50,52</sup>, le linee guida italiane, inglesi (NICE) e scozzesi (SIGN) ne consigliano l'uso<sup>39,40,56</sup>. Esistono inoltre segnalazioni secondo le quali l'integrazione con acido folico avrebbe un effetto favorente sullo sviluppo cognitivo postnatale e ridurrebbe il rischio di disturbi di tipo autistico<sup>57,58</sup>. Sono consigliate le dosi di 0.4-0.5 mg/die e 5 mg/die nelle pazienti che assumono VPA e CBZ<sup>39</sup>.

#### **Sintesi 5**

- Le donne con E presentano un rischio malformativo fetale modestamente superiore rispetto alla popolazione generale, tuttavia non tale da controindicare la gravidanza
- Un ruolo nello sviluppo delle MC è giocato dai FAE al contrario delle crisi epilettiche che non aumentano il rischio malformativo fetale
- Il FAE a maggior rischio espositivo è il VPA il cui effetto teratogeno sembrerebbe essere dose correlato. Tale rapporto è ipotizzato anche nel caso della CBZ e della LTG
- E' possibile che la politerapia incrementi il rischio malformativo fetale
- Le MC si sviluppano entro le prime 8-10 settimane di gestazione, epoca in cui in genere la donna viene a conoscenza dell'avvenuto concepimento. Qualsiasi modifica terapeutica pertanto effettuata in tale epoca oltre ad essere potenzialmente pericolosa per la salute materna e fetale sarebbe anche inutile
- La terapia antiepilettica dovrebbe pertanto essere ottimizzata prima del concepimento utilizzando il FAE più efficace, in monoterapia se possibile, alla dose minima efficace
- E' possibile valutare con anticipo rispetto al concepimento l'ipotesi di una sospensione graduale della terapia in donne che non abbiano avuto crisi da oltre due anni e la cui sindrome epilettica non sia ad elevato rischio di recidiva di crisi in caso di sospensione della terapia
- E' consigliabile prescrivere acido folico in tutte le donne in età fertile esposte al rischio di gravidanza
- Il VPA è stato associato anche a disturbi cognitivi e dello spettro dell'autismo nei bambini che ne sono stati esposti in utero; in considerazione di questo e del suo maggiore rischio teratogeno un recente *alert* dell'EMA ne sconsiglia l'uso nelle donne e nelle ragazze ove sia possibile

#### **- Allattamento**

I benefici del latte materno quali protezione dalle infezioni, corretto apporto dei nutrienti (grassi e proteine), fonte di LCPUFA (acidi grassi a catena lunga), presenza di prebiotici per il normale sviluppo della flora batterica intestinale e riduzione del rischio di malattie croniche sono noti e indiscutibili e superano i potenziali rischi di ulteriore esposizione del neonato e del bambino ai FAE. I FAE attraversano la barriera della ghiandola mammaria in quantità inversamente proporzionale all'entità del loro legame con le proteine plasmatiche. PHT, TGB e VPA hanno un forte legame proteico e quindi una minore tendenza ad attraversarla rispetto a CBZ, PB, LTG, TPM, ZNS e soprattutto LEV e GBP. Tuttavia i livelli plasmatici dei FAE del neonato dipendono anche dai meccanismi di farmaco eliminazione che non sono completamente sviluppati nelle prime fasi della vita. FAE che vengono eliminati lentamente pertanto possono tendere ad accumularsi anche se in misura modesta e segnalazioni di questo tipo hanno interessato ETS, PB, PRI e LTG <sup>59</sup>. E' consigliabile pertanto nel bambino allattato al seno di una madre in trattamento con FAE osservazione clinica e in caso di comparsa di segni di sedazione o irritabilità misurare la concentrazione plasmatica ed eventualmente consigliare l'allattamento misto <sup>60</sup>. Esistono inoltre segnalazioni secondo le quali l'allattamento al seno non interferirebbe nello sviluppo neuro cognitivo dei bambini <sup>61</sup>.

#### **Sintesi 6**

- Si ritiene che i vantaggi dell'allattamento al seno superino i potenziali rischi di esposizione del neonato ai FAE
- Si raccomanda osservazione del neonato e controllo delle concentrazioni plasmatiche in caso di comparsa di sedazione o irritabilità; se le concentrazioni fossero elevate si può consigliare l'allattamento misto

# ***Epilessia nell'anziano***

## **A) L'epidemiologia, i sintomi e le cause**

Le crisi epilettiche nella popolazione anziana costituiscono il sintomo neurologico maggiormente frequente dopo i disturbi conseguenti alla patologia cerebrovascolare e alle demenze.

Gli studi epidemiologici condotti in Europa e negli USA dimostrano infatti un picco di incidenza dell'epilessia dai 65 anni in poi <sup>(62-66)</sup>. Il tasso stimato dell'incidenza dell'epilessia attiva in Europa (n. nuovi casi/100.000/anno) è n. 70 casi in bambini/adolescenti, n. 30 nei giovani/adulti e n. 100 in soggetti > 65 anni. Se si considera inoltre solo la popolazione superiore agli 80 anni, il tasso di incidenza raggiunge i 130 nuovi casi/100.000/anno <sup>(65)</sup>.

Se ne deduce quindi che con l'aumento dell'età media di vita i nuovi casi di epilessia in soggetti anziani saranno sempre maggiori.

Dal punto di vista semeiologico le crisi epilettiche dell'anziano sono in oltre il 70% dei casi parziali (semplici o complesse, con o senza generalizzazione secondaria) e discretamente frequente è lo stato epilettico, sia convulsivo che non, soprattutto come manifestazione sintomatica acuta, che può condurre anche al decesso e rappresenta quindi una vera e propria emergenza medica. In generale, gli anziani con epilessia hanno un tasso di mortalità 2-3 volte superiore quello della popolazione normale <sup>(65)</sup>.

Le crisi parziali dell'anziano differiscono da quelle del giovane adulto perché in genere non sono precedute da un'aura tipica (a volte sono riferiti soltanto "giramenti di testa"), hanno uno scarso correlato motorio e sono seguite da una confusione post-ictale molto prolungata, che può durare anche giorni.

L'etiologia dell'epilessia è in genere sintomatica, in correlazione soprattutto con i disturbi cerebrovascolari, sia acuti che cronici (25-35%). A questo proposito vanno distinte le crisi epilettiche precoci e/o tardive dalla vera e propria epilessia post-stroke che ha una prevalenza del 2-4% (per i dettagli si rimanda al *2° documento congiunto LICE-SIMG* in cui l'argomento "Epilessia e Stroke" è stato affrontato in maniera dettagliata). Talvolta inoltre le crisi epilettiche nell'anziano sono sintomi predittivi della comparsa successiva di uno stroke a distanza di tempo.

Oltre lo stroke, altre più rare cause di epilessia nell'anziano sono i tumori cerebrali (sia primitivi che secondari) e i fattori tossico/dismetabolici (alcolismo, utilizzo/sospensione di farmaci psicotropi, disfunzioni tiroidee, squilibri idro-elettrolitici, ipo-iperiperglicemia, etc). Meno frequentemente rispetto ai giovani-adulti l'epilessia negli anziani è causata dai traumi cranici e dai fattori infettivo-infiammatori.

Il rischio di sviluppare un'epilessia è anche più frequente negli anziani con sindromi demenziali, soprattutto nelle forme su base vascolare, anche se non c'è accordo in Letteratura riguardo l'entità del maggior rischio. Il registro della Mayo Alzheimer Disease Patient <sup>(67)</sup> segnala che solo il 3.6% dei pazienti ha comorbidità per epilessia (e le crisi nel 72% dei pazienti con m. di A. ed epilessia sono crisi parziali complesse); inoltre, nell'80% la risposta al trattamento è buona. Altri autori hanno comunque segnalato in alcuni pazienti dementi la ricorrenza di crisi generalizzate, associate a risposta fotoparossistica di tipo mioclonico.

Infine esiste la possibilità che nell'anziano compaiano tardivamente (o de novo o come recidiva di una forma di epilessia già comparsa in età infantile-giovanile e poi regredita) crisi epilettiche generalizzate su base idiopatica, a volte sotto forma di stato epilettico non convulsivo (stato di assenza de novo). Le cause dell'epilessia nell'anziano restano comunque del tutto sconosciute nel 25-30% dei casi.

## La diagnosi

Per la diagnosi di epilessia nell'anziano valgono gli stessi principi generali già illustrati nel primo documento LICE-SIMG. Nell'anziano però la diagnosi di epilessia è particolarmente difficile per problemi di varia natura:

- a) l'anziano spesso non sa descrivere bene i sintomi e non collabora all'iter diagnostico per concomitanti disturbi cognitivo-comportamentali. La solitudine di vita rende insufficienti le notizie da parte di testimoni attendibili ed inoltre i medici di riferimento non sempre sono aggiornati sulla patologia epilettica e capaci di porre una corretta diagnosi differenziale.
- b) l'incidenza della misdiagnosi di epilessia nella popolazione anziana è particolarmente rilevante ( $\geq 30\%$ ), soprattutto a causa di disturbi della sfera cognitiva, stati confusionali, disturbi mnesici, sincope, disturbi cerebrovascolari transitori, disturbi del sonno, etc. Varie segnalazioni di letteratura hanno evidenziato che le manifestazioni critiche non convulsive (senza una componente motoria rilevante) sono scambiate per "confusione mentale" e inquadrare in senso epilettico solo dopo alcuni giorni dal loro esordio <sup>(65-66)</sup>. In tabella 1 sono elencate le principali entità cliniche da porre in diagnosi differenziale con le crisi epilettiche.
- c) si è già detto che il soggetto anziano raramente viene visto - in prima istanza almeno - dall'epilettologo. Inoltre anche l'accesso alle indagini diagnostiche di prima scelta (Neuroimmagini, EEG) non sempre è agevole e talvolta non è nemmeno proponibile, sia per ragioni pratiche che per deficit di collaborazione all'esecuzione dell'esame stesso. La Risonanza Magnetica (RM) in genere nell'anziano evidenzia segni più o meno marcati di atrofia corticale diffusa ed alterazioni non-specifiche della sostanza bianca, reperti che non aiutano molto a ricercare le cause di una forma di epilessia. L'EEG intercritico solo raramente permette di evidenziare anomalie francamente indicative di epilessia. In genere sul tracciato si rilevano rallentamenti focali e/o diffusi che hanno un significato del tutto aspecifico. Inoltre non tutti i pazienti con diagnosi sicura di epilessia hanno un EEG intercritico positivo in senso specifico, così come è possibile registrare anomalie epilettiformi in soggetti anziani che presentano invece episodi critici non-epilettici. Per cercare di avvalorare con certezza il sospetto di epilessia occorre - quando possibile - effettuare monitoraggi EEG prolungati, soprattutto con EEG Dinamico o tramite Video-EEG. La video-EEG effettuata in casistiche di pazienti anziani con sintomi critici e trattati con farmaci AE ha permesso di scoprire che la maggioranza delle crisi registrate erano su base non epilettica, per lo più psicogena <sup>(68-70)</sup>. Molto importante infine è eseguire l'EEG prolungato in situazioni di emergenza, quando il soggetto anziano presenta un disturbo dello stato di coscienza, per evidenziare anomalie epilettiche indicative di stati dismetabolici, encefaliti acute e/o subacute e stati epilettici non convulsivi. Per concludere, in accordo con Klass e Brenner <sup>(71)</sup>, occorre rimarcare come l'esecuzione e l'interpretazione dell'EEG in un soggetto anziano richieda una particolare preparazione sia da parte del tecnico che del medico neurofisiopatologo.

**Tabella 1. Principali situazioni cliniche nell'anziano da considerare in DD con le crisi epilettiche:**

- *Sincope*
- *TIA, drop attacks, amnesia globale transitoria*
- *Disturbi del sonno (REM behaviour syndrome, Mioclono notturno, Restless legs syndrome)*
- *Disturbi psichici da sindromi demenziali*
- *Discinesie e distonie*
- *Crisi psicogenesi*

Per la correlazione tra crisi epilettiche, sincope e crisi psicogenesi vedi Tab. IV 1° Documento LICE-SIMG

## Il Trattamento

La terapia antiepilettica (AE) si prefigge tre obiettivi fondamentali: -a) ottenere il completo controllo delle crisi ; b) non determinare effetti avversi; c) contribuire al miglioramento della qualità di vita. Questi obiettivi debbono essere tanto più perseguiti in un soggetto anziano e per ottenere successo occorre scegliere un farmaco (o più farmaci) che non interagisca con altri, che possa raggiungere rapidamente la dose terapeutica, che non si leghi in modo determinante alle proteine plasmatiche, che non venga metabolizzato per via epatica, che sia somministrabile solo una o al massimo due volte al dì, che non richieda indagini di laboratorio di monitoraggio, che abbia un profilo di tollerabilità (oltre che di efficacia) eccellente, che non provochi deficit della funzione cognitiva e che determini anzi effetti benefici sulla sfera psichica. Inoltre per un buon successo terapeutico è fondamentale un approccio assistenziale multidisciplinare, che coinvolga il neurologo, il medico di base, i familiari ed i caregivers, etc. Nonostante questa premessa metodologica dalla pratica clinica e dai dati di Letteratura si evince che spesso la scelta del farmaco non è appropriata e che c'è un abuso riguardo la somministrazione di farmaci AE, sia in mono- che in politerapia, anche nei casi in cui la diagnosi non è certa.

### Influenza dell'età sulla farmacocinetica degli AE

Vari fattori determinano un aumento della quota libera di farmaco circolante nel soggetto anziano <sup>(66)</sup> : - diminuito binding proteico plasmatico; - aumento del volume di distribuzione; - ridotta efficienza delle vie di metabolizzazione epatica; - ridotta clearance renale; - prolungamento dell'emivita di eliminazione. In generale si può affermare che la clearance della frazione libera dei farmaci AE, sia a metabolismo epatico che ad eliminazione diretta renale, è nell'anziano diminuita del 20-40%. Inoltre nell'anziano si verifica un importante aumento delle variabilità interindividuali, per le comorbidità, i diversi regimi dietetici e le interazioni farmacologiche. Per tutti questi fattori nell'anziano si ha una riduzione della *finestra terapeutica*, di quello spazio virtuale definito in alto dalla massima concentrazione tollerata ed in basso dalla minima concentrazione efficace <sup>(72)</sup>.

Le differenze farmacocinetiche sono le maggiori responsabili della minore tollerabilità dei farmaci AE nell'anziano per cui - per evitare eccessiva sedazione o tossicità - è necessario iniziare il trattamento con basse dosi e proseguire con una titration lenta: "*start slow and go slow*" !

### Interazioni farmacologiche

Il soggetto anziano in genere assume vari farmaci in associazione, per le comorbidità. Nel trattamento dell'epilessia è quindi buona norma evitare i farmaci che sono maggiormente responsabili di induzione enzimatica (tra quelli di prima generazione la fenitoina, l'acido fenilbarbiturico e la carbamazepina). Per le interazioni farmacologiche in dettaglio vedi il 2° documento *LICE-FIMG*.

### Scelta del farmaco AE

Tra i farmaci antiepilettici tradizionali il Valproato di Sodio è il farmaco maggiormente utilizzato nel caso di crisi epilettiche generalizzate, ma altrettanto efficaci sono la Lamotrigina, il Topiramato e il Levetiracetam, di più recente introduzione. Anche l'epilessia con crisi ad esordio focale (con o senza generalizzazione secondaria) può essere trattata con farmaci di prima o seconda generazione. A tal riguardo la Lamotrigina è stato dimostrato possedere efficacia paragonabile alla Carbamazepina, con un profilo di tollerabilità migliore <sup>(73)</sup> . Anche la Oxcarbazepina è preferibile alla Carbamazepina, pur causando con maggior incidenza iponatremia. Largamente utilizzabili anche il Levetiracetam, il Topiramato e la Zonisamide.

## Effetti Avversi

Nel soggetto anziano in generale gli effetti avversi da farmaci AE sono maggiori che nel giovane-adulto, anche a basse dosi. Particolarmente gravi, perché rischiano di provocare cadute (e quindi fratture ossee), sono gli effetti sedativi, le vertigini, l'atassia, i tremori, i disturbi visivi, l'accentuazione dell'osteoporosi, etc. Non va mai sottovalutato che una terapia cronica con farmaci AE induttori-enzimatici (gran parte dei farmaci di prima generazione lo sono) determina vari effetti a livello multisistemico, interferendo in maniera significativa con il metabolismo epatico e quello osseo, la conduzione atrio-ventricolare, l'apparato emopoietico, etc. I farmaci AE di nuova generazione possiedono in senso generale meno capacità enzimo-inducente e sono meglio tollerati, ma anch'essi vanno utilizzati con cognizione di causa. Quando si somministra l'oxcarbazepina – preferendola alla carbamazepina – va sempre tenuto in mente che l'iponatremia è un effetto avverso frequente. Il topiramato, soprattutto ad alte dosi, è responsabile di parestesie, diminuzione di peso, deficit cognitivi e della sfera espressiva. Inoltre può indurre o favorire la litiasi renale. Il levetiracetam è a volte responsabile di astenia marcata, eccessiva sedazione e disturbi del tono dell'umore. La Lamotrigina può indurre un'attivazione eccessiva, con insonnia. Poca esperienza si ha a tutt'oggi riguardo invece l'uso della Zonisamide e della Lacosamide, che peraltro anch'essa può determinare problemi riguardo la conduzione atrio-ventricolare. Nel soggetto anziano insomma – più che in altre età della vita – è necessario che la terapia AE sia tagliata *“su misura”* a seconda dell'individuo.

Per concludere, tra i farmaci antiepilettici tradizionali il Valproato di Sodio è da preferire agli altri, mentre tra i “nuovi” sicuramente sono dotati di efficacia e buona tollerabilità la Lamotrigina, l'Oxcarbazepina, il Topiramato ed il Levetiracetam.

Sicuramente è preferibile la Monoterapia rispetto alla Politerapia e la somministrazione di dosi medio-basse, iniziando il trattamento con una titration lenta.

Nel caso di Emergenze quali lo Stato Epilettico, Convulsivo o non, come farmaco di prima scelta è preferibile il Lorazepam al Diazepam, benzodiazepina a più breve emivita e meno depressoria della funzionalità respiratoria.

In conclusione:

- L'Epilessia dell'anziano è frequente e riconosce molte cause (prevalente la patologia cerebrovascolare)
- la diagnosi è spesso difficoltosa e la gestione globale del paziente deve essere multidisciplinare, anche per ottenere una compliance adeguata
- l'approccio terapeutico deve tener conto di molti fattori, soprattutto delle patologie e dei trattamenti concomitanti (necessità assoluta di *“terapia personalizzata”*)
- la scelta del farmaco si deve rivolgere a quello più efficace e meglio tollerato (evitando > PHT e PB e privilegiando i nuovi AE : LTG, OXC , TPM , LEV, ZNS, etc)
- la titration deve essere lenta e la dose target inferiore a quella utilizzata in giovani-adulti (“start slow and go slow”)

## Bibliografia

1. Häuser AH. Seizure disorders: the changes with age. *Epilepsia* 1992;33Suppl. 4:S6-14
2. Beghi, E., Beghi, M., 2013. Gender differences in epidemiology and comorbidities of epilepsy. In: Harden, C.L., Thomas, S.V., Tomson, T. (Eds.), *Epilepsy in Women*. Wiley-Blackwell, Chichester, UK, pp. 1–10
3. McAuley JW, Anderson GD. Treatment of Epilepsy in Women of Reproductive Age. *Clin Pharm* 2002;41(8): 559-79
4. Christensen J, Petrenaite V, Atterman J, Sidenius P, Ohman I, Tomson T, et al. Oral contraceptives induce lamotrigine metabolism: evidence from a double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsia* March 2007;48(3):484—9
5. Tomson T e Battino D Pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring of newer antiepileptic drugs during pregnancy and puerperium *Clin Pharmacokinetics* 2007; 46 (3): 209-219
6. Gaffield ME, Culwell KR, Lee CR The use of hormonal contraception among women taking anticonvulsant therapy *Contraception* 2011; 83: 16–29
7. Kalthoff, S., Winkler, A., Freiberg, N., Manns, M.P., Strassburg, C.P., 2013. Gender matters: estrogen receptor alpha (ER  $\alpha$ ) and histone deacetylase (HDAC) 1 and 2 control the gender-specific transcriptional regulation of human uridine diphosphate glucuronosyltransferases genes (UGT1A). *J. Hepatol.* 59 (4), 797–804
8. Perucca E Clinically relevant drugs interactions with antiepileptic drugs *Br J Clin Pharmacol* 2006; 61 (3): 246-255
9. Bialer M e Soares da-Silva P Pharmacokinetics and drug interactions of eslicarbazepine acetate 2012 *Epilepsia* 2012; 53 (6): 935-946
10. Patsalos, P.N., 2013. Drug interactions with the newer antiepileptic drugs (AEDs). Part 2: pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between AEDs and drugs used to treat non-epilepsy dis. *Clin. Phar.* 1045-6110
11. World Health Organization. *Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use*. 3rd ed. Geneva, CH: WHO; 2004
12. O'Brien MD e Guillebaud J Contraception for women with epilepsy *Epilepsia* 2006; 47 (9): 1419-22
13. Petitti DB Clinical practice. Combination estrogen-progestin oral contraceptives. *NEJM* 2003; 349 (15): 1443-1450
14. Wooltorton E Medroxyprogesterone acetate (depo-provera) and bone mineral density loss *Cmaj* 2005; 172 (6): 746
15. Crawford P. Interactions between antiepileptic drugs and hormonal contraception. *CNS Drugs* 2002; 16; 263-72
16. Stodieck SRG, Schwenkhaugen A. Lamotrigine plasma levels and combined monophasic oral contraceptives (COC) or a contraceptive vaginal ring. A prospective study in 30 women. *Epilepsia* 2004;45:187
17. Sabers A, Ohman I, Christensen J, Tomson T. Oral contraceptives reduce lamotrigine plasma levels. *Neurology* August 26, 2003;61(4):570—1
18. Tomson T, Luef G, Sabers A, Pittschieler S, Ohman I. Valproate effects on kinetics of lamotrigine in pregnancy and treatment with oral contraceptives. *Neurology* 2006;67:1297–9.
19. Schupf N, Ottman R. Reproduction among individuals with idiopathic/cryptogenic epilepsy: risk factors for spontaneous abortion. *Epilepsia* 1997;38:824–9
20. Schmidt D. The effect of pregnancy on the natural history of epilepsy . In: Janz D, Dam M, Bossi L, Helge, H, Richens A, Schmidt D, eds. *Epilepsy, Pregnancy, and the Child*. New York: Raven Press, 1982:3-14
21. Sabers A, Rogvi-Hansen B, Dam M, et al. Pregnancy and epilepsy: a retrospective study of 151 pregnancies. *Acta Neurol Scand* 1998;97:164-170
22. The EURAP Study Group Seizure control and treatment in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Neurology* 2006;66(3):354-60
23. La Neve A, Boero G, Francavilla T, Plantamura M, De Agazio G, Specchio LM Prospective, case-control study on the effect of pregnancy on seizure frequency in women with epilepsy *Neurol Sci* 2014
24. Remillard G, Seizure frequency during pregnancy and puerperium . In: Janz D, Dam M, Bossi L, Helge, H, Richens A, Schmidt D, eds. *Epilepsy, Pregnancy, and the Child*. New York: Raven Press, 1982: 15-25
25. Specchio LM et al Frequenza delle crisi epilettiche durante la gravidanza in una osservazione prospettica *Boll Lega It Epil* 1989; 66/67: 299-301
26. Thomas SV, Syam U, Devi JS Predictors of seizures during pregnancy in women with epilepsy *Epilepsia* 2012; 53 (5): e85-e88
27. Yerby MS, Friel PN, McCormick K Antiepileptic drug disposition during pregnancy *Neurology* 1992; 42 (4Sup5):12-16
28. Harden CI et al, Practice Parameter update: Management issues for women with epilepsy—Focus on pregnancy (an evidence-based review): 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 American Epilepsy Society *Neurology* 2009;73:126–132
29. Perucca E Drug metabolism in pregnancy, infancy and childhood *Pharmacol Ther* 1987; 34 (1): 129-43
30. Pennell PB. Antiepileptic drug pharmacokinetics during pregnancy and lactation. *Neurology* 2003;61(Suppl.2):S35–42
31. Burakgazi E, Pollard J, Harden C. The effect of pregnancy on seizure control and antiepileptic drugs in women with epilepsy. *Rev Neurol Dis* 2011;8:16–22
32. De Santis M, De Luca C, Mappa I, Cesari E, Quattrocchi T, Spagnuolo T, et al. Antiepileptic drugs during pregnancy: pharmacokinetic and transplacental transfer. *Curr Pharm Biotechnol* 2011;12:781–8
33. Reisinger TL, Newman M, Loring DW, Pennell PB, Meador KJ Antiepileptic drug clearance and seizure frequency during pregnancy in women with epilepsy *Epilepsy & Behavior* 29 (2013) 13–18

34. Petrenaite V, Sabers A, Hansen-Schwartz J. Individual changes in lamotrigine plasma concentrations during pregnancy. *Epilepsy Res* 2005;65(3):185–8
35. Pennell PB, Peng L, Newport DJ, Ritchie JC, Koganti A, Holley DK, et al. Lamotrigine in pregnancy. *Neurology* 2008;70:2130–6
36. Tomson T, Palm R, Källén K, Ben-Menachem E, Söderfeldt B, Danielsson B, et al. Pharmacokinetics of levetiracetam during pregnancy, delivery, in the neonatal period, and lactation. *Epilepsia* 2007;48:1111–6.
37. Westin AA, Reimers A, Helde G, Nakken KO, Brodtkorb E. Serum concentration/dose ratio of levetiracetam before, during and after pregnancy. *Seizure* 2008;17:192–8
38. AAN Practice parameter: management issues for women with epilepsy (summary statement). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 1998;51:944–48.
39. Aguglia U et al, Italian consensus conference on epilepsy and pregnancy, labor and puerperium *Epilepsia* 2009; 50 ( Suppl 1): 7-23.
40. SIGN Diagnosis and management of epilepsy in adults: a National clinical guideline recommended for use in scotland. Available from [http:// www.sign.ac.uk](http://www.sign.ac.uk) 2003
41. AAN Quality Standards Subcommittee of American Academy of neurology. Practice parameter: management issues for women with epilepsy *Epilepsia* 1998; 39 (11): 1226-31
42. Holmes LB, Harvey EA, Coull BA, et al. The teratogenicity of anticonvulsant drugs. *N Engl J Med* 2001;344:1132–8.
43. Meador K, Reynolds MW, Crean S, Fahrback K, Probst C Pregnancy outcomes in women with epilepsy: A systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts *Epil Research* 2008; 81 (1): 1-13
44. Fried S et al Malformation rates in children of women with untreated epilepsy: a metanalysis *Drug Saf* 2004; 27 (3): 197-202
45. Artama M, Auvinen A, Raudaskoski T, Isojarvi I, Isojarvi J. Antiepileptic drug use of women with epilepsy and congenital malformations in off spring. *Neurology* 2005; 64: 1874–78.
46. Morrow J, Russell A, Guthrie E, et al. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:193–8.
47. Veiby G, Daltveit AK, Engelsen BA, Gilhus NE. Pregnancy, delivery, and outcome for the child in maternal epilepsy. *Epilepsia* 2009; 50: 2130–39.
48. Olafsson E, Hallgrimsson JT, Hauser WA, et al. Pregnancies of women with epilepsy: a population-based study in Iceland. *Epilepsia* 1998;39:887–92.
49. Kaneko S, Battino D, Andermann E, et al. Congenital malformations due to anti-epileptic drugs. *Epilepsy Res* 1999;33:145–58.
50. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Sabers A, et al. Dose- dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: a nanalysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurology* 2011;10:609–617
51. Hernandez-Diaz S, Smith CR, Shen A, Mittendorf R, Hauser WA, Yerby M, et al. For the North American AED Pregnancy Registry; North American AED (antiepileptic drug) Pregnancy Registry; Scientific Advisory Committee; North American AED Pregnancy Registry. Comparative safety of antiepileptic drugs in pregnancy. *Neurology* 2012;78(21):1692–1699.
52. Campbell E, Kennedy F, Russel 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: uptaded results from the UK and Ireland Epilepsy and Pregnancy Registers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(9):1029-34
53. Holmes LB, Mittendorf R, Shen A, Smith CR, Hernandez-Diaz S. Fetal effects of anticonvulsant polytherapies: different risk from different drug combinations. *Arch Neurol* 2011; 68: 1275-81.
54. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Clayton-Smith J, Combs-Cantrell DT, Cohen M, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW; NEAD Study Group Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *N Engl J Med*. 2009;360:1597-605.
55. Honein MA, Paulozzi LJ, Mathews TJ, Erickson, J, Wong L-Y G Impact of folic acid fortification of the US Food Sippy on the occurrence of Neural Tube Defect *JAMA*, 2001; 285: 2981-2986
56. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg137/resources/cg137-epilepsy-full-guideline3>
57. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW; NEAD Study Group. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol*. 2013;12(3):244-52
58. Surén P1, Roth C, Bresnahan M, Haugen M, Hornig M, Hirtz D, Lie KK, Lipkin WI, Magnus P, Reichborn-Kjennerud T, Schjølberg S, Davey Smith G, Øyen AS, Susser E, Stoltenberg C. Association between maternal use of folic acid supplements and risk of autism spectrum disorders in children. *JAMA*. 2013; 309: 570-7
59. Tomson T Gender aspects of pharmacokinetics new and old AEDs: pregnancy and breast-feeding *Ther Drug Monit* 2005; 27 (6): 718-721
60. Crawford PM Managing Epilepsy in Women of Childbearing Age. *Drug Safetv* 2009; 32: 293-307
61. Veiby G, Engelsen BA, Gilhus NE. Early child development and exposure to antiepileptic drugs prenatally and through breastfeeding. *JAMA Neurol* 2013;70(11):1367-1374.
62. Hauser WA. Epidemiology of seizures and epilepsy in the elderly. In: Rowan AJ, Ramsey RF Eds. *Seizures and epilepsy in the elderly*. Boston: Butterworth-Heinemann; 1997:7-18.

63. Forsgren L, Beghi E, Oun A, Sillanpaa M. The epidemiology of epilepsy in Europe – a systematic review. *Eur J Neurol* 2005; 12:245-253.
64. Sillanpaa M. Incidence of epilepsy in 1986 and 2002 in Finland. *Epil Res* 2006; 71: 206-215.
65. Brodie MJ, Elder AT, Kwan P. Epilepsy in later life. *Lancet Neurol* 2009; 8: 1019-1930.
66. Stefan H. Epilepsy in the elderly: facts and challenges. *Acta Neurol Scand* 2011; 124: 223-237.
67. Rao SC, Dove G, Cascino GD, Petersen RC. Recurrent seizures in patients with dementia: frequency, seizure types, and treatment outcome. *Epil Behav* 2009; 14: 118-120.
68. McBride AE, Sum TT, Hirsch IJ. Video-EEG monitoring in the elderly: a review of 94 patients. *Epilepsia* 2002; 43: 165-169.
69. Abubakr A, Wambacq I. Seizures in the elderly: Video/EEG monitoring analysis. *Epil & Behav* 2005; 7:447-450.
70. Kipervasser S, Neufeld MY. Video-EEG monitoring of paroxysmal events in the elderly. *Acta Neurol Scand* 2007; 116: 221-225.
71. Klass DW, Brenner RP. Electroencephalography of the elderly. *J Clin Neurophysiol* 1995; 12(2).
72. Bergey GK. Initial treatment of epilepsy. Special issues in treating the elderly. *Neurology* 2004; 63 (Suppl 4): 40-43.
73. Rowan AJ, Ramsay RE, Collins JF et al. New onset geriatric epilepsy: a randomized study of gabapentin, lamotrigine, and carbamazepine. *Neurology* 2005; 64: 1868-73.