



# EURAP

Registro internazionale dei farmaci antiepilettici in gravidanza

Rivisto nel gennaio 2004

Gruppo di studio Epilessia e Gravidanza

Lega Italiana contro l'Epilessia

Autori: E. Perucca e D. Battino

E-mail: [perucca@unipv.it](mailto:perucca@unipv.it)

[dbattino@istituto-besta.it](mailto:dbattino@istituto-besta.it)

## 1 INTRODUZIONE

In una donna affetta da epilessia, la gravidanza pone diversi problemi, ai quali non sono state date risposte definitive.

Essi concernono principalmente:

- gli effetti della epilessia, e in particolare delle crisi in gravidanza, sulla madre e sul feto.
- l'incremento del rischio di malformazioni congenite, connesso all'uso di farmaci antiepilettici.
- il rischio genetico della malattia.

I dati di letteratura indicano che tutti i farmaci antiepilettici di prima (fenitoina, fenobarbital e primidone) e seconda generazione (valproato, carbamazepina) sono potenzialmente teratogeni. I medici e i pazienti devono quindi scegliere tra rischio di crisi e rischio teratogeno dei farmaci antiepilettici.

L'interazione tra epilessia e gravidanza è oggetto di studi, molti dei quali prospettici, da più di venti anni; ciononostante, mancano ancora informazioni essenziali ai fini clinici. Ciò dipende in buona misura dalla relativa esiguità delle casistiche studiate; l'epilessia materna, infatti, rappresenta il "minimo comune denominatore": la combinazione dei potenziali fattori di rischio dà luogo a un numero di sottogruppi virtualmente infinito. Oltre all'epilessia materna, che, per altro, è di per sé un fattore di rischio eterogeneo, data la variabilità delle epilessie e delle loro cause, devono essere ponderate variabili quali: la familiarità per epilessia, malformazioni congenite o altre patologie che possono influenzare l'organogenesi; l'età e le altre patologie e terapie materne; la storia e l'attualità ostetrica; l'esposizione al fumo di sigaretta e a tossici chimici e ambientali; il consumo di alcolici; il tipo e la frequenza delle crisi in gravidanza e altri ancora. Infine, la terapia antiepilettica non rappresenta un fattore univoco, potendo essa variare in relazione al tipo di farmaci impiegati, alla loro combinazione, alle dosi e alle concentrazioni plasmatiche, al numero di somministrazioni giornaliere e, conseguentemente, al divario tra dosi e concentrazioni minime e massime.

Da ultimo, si aggiunge il problema dei nuovi farmaci antiepilettici (clobazam, felbamato, gabapentin, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, tiagabina, topiramato, vigabatrin, zonisamide): il cui potenziale teratogeno è del tutto

sconosciuto. Il loro impiego in gravidanza, in assenza di informazioni, viene sconsigliato. Ne consegue che molte donne, in terapia con questi farmaci, scelgono di rinunciare ad avere figli o di interrompere la gravidanza, proprio per la mancanza di informazioni adeguate.

I problemi principali sono:

- la definizione quantitativa del potenziale teratogeno dei singoli farmaci antiepilettici, e, in particolare, dei più recenti.
- la definizione del potenziale teratogeno delle varie associazioni terapeutiche.
- l'associazione tra malformazioni specifiche e singoli farmaci antiepilettici e/o combinazioni terapeutiche.

Per tutte queste ragioni, alcuni gruppi, particolarmente interessati agli studi sugli effetti degli antiepilettici in gravidanza, hanno deciso di formare un consorzio internazionale al fine di facilitare lo scambio delle esperienze passate e di dare avvio a studi multicentrici prospettici su gravidanze esposte ai farmaci antiepilettici. I dati, raccolti mediante un protocollo di base comune a tutti i gruppi nazionali, sono riuniti in un registro europeo dei farmaci antiepilettici in gravidanza, denominato EURAP.

Il protocollo include informazioni relative a:

- potenziali fattori di rischio.
- andamento della gravidanza e del parto.
- stato del neonato.

Tutti i gruppi partecipanti devono quindi aderire al protocollo di base; eventuali estensioni devono prima essere approvate dal Central Project Committee (CPC) e non devono in alcun modo ostacolare l'esecuzione del protocollo comune.

## **2 OBIETTIVI DELLO STUDIO**

### **2.1 Obiettivo primario**

Consiste nella valutazione del grado relativo di sicurezza dei farmaci antiepilettici con riferimento a:

- farmaci antiepilettici recenti e meno recenti.
- monoterapie e politerapie.

## **2.2 Obiettivo secondario**

Consiste nella definizione di:

- tipo di malformazioni maggiori e loro correlazione con singoli farmaci o associazioni terapeutiche.
- relazione dose-effetto.
- eventuali sindromi farmaco-specifiche.

## **2.3 Obiettivo terziario**

Raccogliere dati utilizzabili per:

- counselling preconcezionale e pregravidico.
- sviluppo di linee guida relative a tutti gli aspetti connessi alla gravidanza di pazienti in terapia antiepilettica.

## **2.4 Definizione di teratogenicità**

Presenza o assenza di:

- malformazioni congenite maggiori.
- ritardo di crescita endouterina.

## **2.5 Identificazione di fattori di rischio eziologici**

La valutazione dei fattori di rischio include:

- età materna al momento del concepimento.
- tipo, dose e schema di somministrazione dei singoli farmaci antiepilettici.
- tipo ed eziologia della epilessia materna, esordio e durata della epilessia.
- tipo e frequenza delle crisi in gravidanza.
- altre malattie materne croniche o intercorrenti.
- familiarità per malformazioni congenite maggiori, patologie ereditarie note ed epilessia tra i parenti di primo grado del probando.

# **3 ORGANIZZAZIONE DELLO STUDIO**

## **3.1 Registro centrale e registri nazionali**

Tutti i dati sono raccolti su carta, mediante schede standardizzate Case Record Form (CRF), di cui è fornita una copia in allegato. Sarebbe preferibile utilizzare anche una scheda elettronica, al fine di rendere più agevole la trasmissione dei dati.

Le schede cartacee sono inviate ai coordinatori di area, i quali invieranno poi i dati al registro nazionale (vedi sezione 3.3), mentre le schede elettroniche sono inviate direttamente al registro nazionale. I dati del registro nazionale saranno trasferiti al registro centrale, che ha sede a Milano, presso l'Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", secondo le procedure descritte nella sezione 4.

### **3.2 Commissione centrale (Central Project Commission, CPC)**

I compiti della commissione centrale (Appendice 1) includono:

- coordinamento delle attività dei gruppi nazionali.
- creazione del registro centrale (EURAP).
- valutazioni periodiche dei dati introdotti nel registro centrale.
- invio di relazioni semestrali ai gruppi nazionali.
- pubblicazione dei risultati dello studio.

In aggiunta, la commissione ha il compito di reperire e allocare ai diversi gruppi nazionali finanziamenti per la conduzione delle attività istituzionali.

La CPC si avvale della collaborazione del coordinatore centrale dello studio e di un comitato scientifico (Scientific Advisory Board, SAB: Appendice 2).

### **3.3 Commissioni nazionali (European National Commissions, ENC)**

Può partecipare allo studio EURAP qualsiasi nazione che aderisca al protocollo. Ciascuna nazione partecipante avrà un coordinatore nazionale, approvato dalla CPC, alcuni coordinatori possono rappresentare più di una nazione.

Alcuni centri possono partecipare allo studio rapportandosi direttamente con il registro centrale. Questo può accadere perchè non esiste il coordinatore nazionale o perchè il centro, per motivi suoi, preferisce lavorare direttamente con il registro centrale.

I membri della CPC sono responsabili della creazione di commissioni nazionali nel loro paese/regione di provenienza.

Le commissioni nazionali sono responsabili della organizzazione e del coordinamento locale dello studio. I compiti specifici delle commissioni nazionali includono l'avvio e il monitoraggio dello studio nelle aree di competenza, mediante:

- pubblicizzazione del progetto presso medici e organizzazioni mediche potenzialmente interessate.
- distribuzione del protocollo a individui e gruppi interessati.

- raccolta delle adesioni da parte dei medici/gruppi locali e distribuzione del materiale inerente allo stesso.
- standardizzazione delle procedure operative nei luoghi dello studio.
- analisi periodica dei dati raccolti nella regione di competenza.
- approvazione della relazione annuale sulla progressione dello studio nella regione di competenza.
- valutazione e approvazione delle pubblicazioni redatte sulla base dei dati raccolti nella regione di competenza.
- supporto scientifico e organizzativo ai gruppi locali per la pubblicizzazione e/o la pubblicazione dei loro dati.

La commissione nazionale italiana (Appendice 4) si avvale della consulenza di un comitato scientifico (Appendice 5).

Nel contesto della commissione nazionale, il coordinatore nazionale è responsabile della costruzione e del mantenimento del registro nazionale. Il coordinatore nazionale è anche responsabile di:

- esame dei dati raccolti su scheda (con ricerca di eventuali dati mancanti e soluzione di eventuali incongruenze).
- organizzazione di misure di controllo di qualità, che garantiscano che le procedure operative siano seguite rigorosamente nelle varie tappe, dall'arruolamento dei pazienti alla raccolta dei dati.
- stesura e distribuzione di relazioni annuali di aggiornamento sullo stato di progressione dello studio nella regione geografica di competenza (previa approvazione da parte della commissione nazionale).
- trasferimento dei dati al registro centrale.
- coordinamento delle attività della commissione nazionale con la CPC.

Per l'organizzazione dello studio e il monitoraggio delle procedure nelle aree geografiche specifiche, il coordinatore nazionale italiano si avvale della collaborazione dei seguenti coordinatori di area, scelti tra i membri della commissione nazionale:

- **M.R. de Feo** (Lazio, Abruzzo, Molise, Marche, Umbria, Sardegna)
- **L. Guidolin** (Lombardia, Emilia Romagna, Triveneto)
- **L. Specchio** (Campania, Puglia, Basilicata, Calabria, Sicilia)

- **G. Zaccara** (Liguria, Piemonte, Toscana).

I coordinatori di area individueranno, nelle regioni di propria competenza, centri ospedalieri di riferimento, in grado di eseguire le procedure previste dal protocollo.

Alla commissione nazionale partecipano inoltre **A. Paggi**, come responsabile della diffusione del software EURAP, e **S. Messina**, come responsabile dell'EURAP extension protocol N.1 ("Pharmacokinetic evaluation of new antiepileptic drugs during pregnancy and the perinatal period").

### **3.4 Sede del registro nazionale italiano**

Il registro nazionale ha sede presso l'Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta" a Milano.

## **4 PROCEDURE OPERATIVE**

### **4.1 Registrazione dei singoli centri e/o medici interessati allo studio**

Possono partecipare allo studio tutti i centri o medici operanti sul territorio nazionale.

I medici interessati dovranno contattare i coordinatori di area sottoindicati:

Lazio, Abruzzo, Molise, Marche, Umbria, Sardegna

Prof. Maria Rita de Feo

Via Aversa, 40

00177 ROMA

Tel 062752128

Cell 3335358954

Fax 062752128

E-mail: mdefeo@aliceposta.it

Lombardia, Emilia Romagna, Triveneto

Dr. Loredana Guidolin

Clinica Mangiagalli

U.O. di Neurofisiopatologia ICP

Via Commenda

20122 MILANO

Tel 0257992408/07

Cell 3473145487

Fax 0381345019

E-mail: [loredana.guidolin@tiscali.it](mailto:loredana.guidolin@tiscali.it)

Campania, Puglia, Basilicata, Calabria, Sicilia

Prof. Luigi Specchio

U.O. di Neurologia Universitaria

Clinica delle Malattie del Sistema Nervoso

Ospedali Riuniti

Viale Pinto

71100 FOGGIA

Tel 0881732553

E-mail: [lspecchio@ospedaliriunitifoggia.it](mailto:lspecchio@ospedaliriunitifoggia.it)

Liguria, Piemonte, Toscana

Dr. Gaetano Zaccara

U.O. Neurologia

Ospedale S. Maria Nuova

Piazza S. M. Nuova, 1

50100 FIRENZE

Tel 0552758894

Fax 0552758291

E-mail: [gzaccara@tin.it](mailto:gzaccara@tin.it)

I coordinatori di area includeranno i richiedenti nell'elenco dei partecipanti allo studio e forniranno loro copia del protocollo e delle schede per la raccolta dei dati. Il coordinatore nazionale assegnerà il codice identificativo del centro partecipante.

L'adesione allo studio ed il mantenimento della partecipazione allo stesso sono subordinati al rispetto delle procedure specificate nel protocollo.

I medici partecipanti che decideranno di utilizzare la scheda elettronica per inviare i loro dati al registro nazionale potranno contattare:

Dr. Aldo Paggi  
Dipartimento Scienze Neurologiche  
Azienda Ospedaliera "Ospedali Riuniti"  
Via Conca – Torrette 60020 ANCONA  
Tel 0715964471/4477  
Fax 0715964182  
E-mail: c.epilessia@ao-umbertoprime.marche.it

Coloro che fossero interessati all'EURAP extension protocol N.1, potranno farne richiesta a:

Dr. Sara Messina  
Dipartimento di Medicina interna e Terapia medica  
Sezione di Farmacologia Sperimentale e Clinica  
Università di Pavia  
Piazza Botta, 10  
27100 PAVIA  
Tel 0382506372  
Fax 038222741  
E-mail: perucca@unipv.it  
E-mail: dbattino@istituto-besta.it

#### **4.2 Responsabilità dei singoli centri e/o medici partecipanti**

- Se il medico non è in grado o non desidera seguire personalmente la paziente nel corso della gravidanza, il suo compito si limiterà all'invio della paziente ad uno dei centri ospedalieri di riferimento, segnalati dal coordinatore di area.
- Se il medico è in grado e desidera seguire la paziente per tutta la durata della gravidanza, registrando i risultati di eventuali indagini eseguite al di fuori della propria struttura, egli è tenuto a compilare le schede di raccolta dati, secondo le norme e i tempi descritti.

La prima responsabilità del medico partecipante sarà di segnalare immediatamente al registro nazionale l'ingresso di ciascuna paziente nello studio (mediante invio al registro stesso della prima scheda di raccolta dati).

### **4.3 Criteri di inclusione e di reclutamento delle pazienti**

Possono essere incluse nello studio tutte le donne che, al momento del concepimento, assumevano farmaci antiepilettici. Lo studio non è limitato a pazienti affette da epilessia. Possono essere reclutate anche donne in terapia con farmaci antiepilettici per indicazioni diverse dall'epilessia (ad esempio, disturbi bipolari, nevralgia del trigemino, ecc).

Il reclutamento delle pazienti è subordinato alla compilazione e all'invio della prima scheda al registro nazionale.

La valutazione di incidenza e prevalenza degli eventi teratogeni sarà effettuata esclusivamente sui casi seguiti prospetticamente e reclutati prima che si conoscano le condizioni del prodotto del concepimento (e in ogni caso, entro la 16a settimana di gestazione).

I casi segnalati dopo la nascita o dopo la diagnosi prenatale e, comunque, dopo la 16a settimana di gravidanza, saranno riportati in modo descrittivo.

Eventuali informazioni supplementari, raccolte tardivamente dopo il completamento delle schede, saranno riportate in un file separato.

### **4.4 Valutazione dei fattori di rischio**

Saranno raccolte informazioni relative a molti fattori di rischio (sezione 2.5). Molti di essi hanno un effetto noto sul decorso della gravidanza; la loro quantificazione può essere necessaria ai fini dell'analisi dei risultati.

I fattori di rischio sono elencati nelle schede di raccolta dati.

### **4.5 Procedure di valutazione e follow-up**

Il protocollo è puramente osservazionale e non comporta nessun cambiamento delle modalità di prescrizione dei farmaci o di gestione delle pazienti da parte dei medici curanti.

Le donne dovrebbero essere reclutate il più presto possibile e controllate almeno una volta in ciascun trimestre di gravidanza. Il follow-up dovrà continuare fino al compimento del primo anno di vita del bambino.

Non è necessaria alcuna procedura particolare per la visita, i dati necessari fanno parte delle informazioni che si prendono comunemente in una visita medica. Non è necessario che il medico compilatore segua direttamente la paziente durante la gravidanza, ma deve essere sicuro della correttezza dei dati ottenuti.

La prima scheda di raccolta dati: sub-form A (che deve essere compilata al momento dell'ingresso nello studio) dovrà contenere le seguenti informazioni:

- sede dello studio e medico responsabile.
- dati demografici (inclusi origine etnica e livello culturale dei genitori).
- anamnesi familiare (incluso familiarità per epilessia e malformazioni congenite).
- anamnesi personale (incluso familiarità per epilessia e malformazioni congenite in precedenti gravidanze).
- Esposizione a radiazioni ionizzanti prima della gravidanza.

La seconda scheda di raccolta dati: sub-form B (che deve essere compilata al termine del primo trimestre) dovrà contenere le seguenti informazioni:

- Stato della gravidanza e condizioni fetali.
- Esposizione a fattori di rischio nel primo trimestre di gravidanza, con particolare riferimento ad alcool, fumo di sigaretta, radiazioni e malattie.
- Anamnesi dettagliata dell'esposizione a farmaci (incluso l'acido folico) nel primo trimestre di gravidanza.
- Condizioni patologiche attuali e, in particolare, per le pazienti con epilessia, tipo e frequenza delle crisi nel primo trimestre di gravidanza.

La terza scheda di raccolta dati: sub-form C (che deve essere compilata al termine del secondo trimestre) dovrà contenere le seguenti informazioni:

- Stato della gravidanza e condizioni fetali.
- Esposizione a fattori di rischio nel secondo trimestre di gravidanza, in particolare ad alcool, fumo di sigaretta e malattie.
- Anamnesi dettagliata dell'esposizione a farmaci nel secondo trimestre di gravidanza.
- Condizioni patologiche attuali e, in particolare per le pazienti con epilessia, tipo e frequenza delle crisi nel secondo trimestre di gravidanza.

La quarta scheda di raccolta dati: sub-form D (che deve essere compilata alla nascita del probando) dovrà contenere le seguenti informazioni, relative al terzo trimestre di gravidanza e al periodo neonatale:

- Esposizione a fattori di rischio nel terzo trimestre di gravidanza, in particolare ad alcool, fumo di sigaretta e malattie.
- Anamnesi dettagliata dell'esposizione a farmaci nel terzo trimestre di gravidanza.
- Condizioni patologiche attuali e, in particolare per le pazienti con epilessia, tipo e frequenza delle crisi nel terzo trimestre di gravidanza e al parto.
- Data e luogo del parto.
- Complicanze ostetriche e tipo di parto.
- Condizioni cliniche del probando (Apgar al 1° e 5° minuto; peso, lunghezza e circonferenza occipito-frontale alla nascita).
- Descrizione dettagliata di qualunque anomalia congenita.
- Eventuale esame autoptico del probando.

La subform D deve essere spedita al registro centrale entro tre mesi dalla nascita.

La quinta scheda di raccolta dati: sub-form E (che deve essere compilata al compimento del primo anno di vita del probando) dovrà contenere le seguenti informazioni:

- Descrizione dettagliata di qualunque anomalia congenita e momento del rilevamento.
- Cause di eventuali ricoveri in ospedale e/o interventi chirurgici.
- Eventuale esame autoptico del probando.

Le informazioni necessarie per compilare la quinta scheda potranno essere ottenute anche attraverso interviste telefoniche.

Arruolamento delle pazienti dopo la 23a settimana gestazionale:

- Se la paziente è reclutata dopo la 23a settimana di gravidanza, ma prima del parto, la seconda scheda sarà compilata in modo retrospettivo; le schede successive saranno compilate in modo sequenziale nel corso del follow-up.

- Se la paziente è reclutata dopo il parto, la seconda e la terza scheda saranno compilate in modo retrospettivo; le schede successive saranno compilate in modo sequenziale nel corso del follow-up.

Le gravidanze retrospettive saranno inviate al coordinatore nazionale soltanto dopo che saranno state completate tutte le cinque schede (A-E).

#### **4.6 Compilazione delle schede**

Per ogni gravidanza devono essere compilate cinque schede, indipendentemente dal momento in cui è avvenuto l'ingresso della paziente nello studio.

La prima scheda deve essere inviata al registro nazionale, al momento del reclutamento. Le altre schede devono essere inviate al registro nazionale immediatamente dopo la loro compilazione, nel corso del follow-up prospettico. In ogni caso, la scheda D dovrebbe essere inviata non oltre il terzo mese dopo il parto e la scheda E entro il quattordicesimo mese dopo il parto.

In caso di gravidanza gemellare, ogni gemello avrà cinque schede; qualora i feti possano essere distinti con certezza *in utero* (in base alla discordanza di eventuali anomalie congenite o del sesso), la quarta scheda di ogni gemello dovrà essere chiaramente correlata alle precedenti.

Tutte le schede dovranno essere trasmesse, in forma cartacea, per posta o per fax o, preferibilmente, in forma elettronica. Per la trasmissione in forma elettronica, le schede di raccolta dati saranno fornite in FileMaker per Windows o Macintosh (o in file di testo per gli utenti di altri programmi). I dati dovranno essere inviati al seguente indirizzo:

Dr. Dina Battino

Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta"

Via Celoria, 11

20133 Milano

Tel 0236553436

Fax 02700429160

E-mail: [eurap@istituto-besta.it](mailto:eurap@istituto-besta.it)

I dati contenuti nelle schede saranno subito controllati dal coordinatore nazionale.

Qualunque incongruenza o mancanza sarà discussa, corretta e integrata, ove possibile, con la collaborazione del coordinatore di area.

#### **4.7 Descrizione delle malformazioni fetali**

Le malformazioni fetali, di qualunque natura o gravità, dovranno essere descritte in dettaglio nelle apposite sezioni delle schede.

#### **4.8 Analisi dei dati**

##### **4.8.1 Valutazione e classificazione delle malformazioni**

La classificazione definitiva del tipo di malformazione è responsabilità della CPC. I reports delle malformazioni vengono inviati mensilmente ad un'apposita commissione (Outcome Classification Commission, OCC), che provvede a classificarle in cieco rispetto ai farmaci antiepilettici utilizzati e ai possibili fattori di rischio. Le malformazioni congenite maggiori, classificate secondo i sistemi ICD9 ed Eurocat, includono anomalie diagnosticate durante la gestazione o al parto o dopo un'interruzione di gravidanza o nel primo anno di vita.

I gruppi partecipanti allo studio possono usare criteri di definizione delle malformazioni congenite più ampi, ma non criteri più restrittivi.

La stima di incidenza e prevalenza del rischio malformativo e la valutazione multivariata dei fattori di rischio verrà effettuata esclusivamente sui casi seguiti prospetticamente e reclutati prima che si conoscano le condizioni del prodotto del concepimento e, comunque, non oltre la 16a settimana di gestazione.

I casi segnalati dopo la nascita o dopo la diagnosi prenatale saranno oggetto esclusivamente di analisi descrittiva.

Eventuali informazioni supplementari, raccolte tardivamente dopo il completamento delle schede, saranno riportate in un file separato.

##### **1.1.2 Considerazioni sulla dimensione del campione**

La mancanza di informazioni sulla distribuzione, nella popolazione in studio, dei singoli farmaci antiepilettici e delle loro combinazioni (fattori di rischio di interesse primario) permette di effettuare solo una stima grezza delle dimensioni del campione. Pertanto, la determinazione della numerosità del campione deve essere basata su criteri generali, che tengano conto del numero e del tipo di fattori di rischio, che verranno inclusi in numero crescente nelle varie fasi dello studio (vedi sotto).

La regola empirica generale applicata (Rule of thumb) stabilisce che il rapporto tra il numero totale degli eventi (eventi teratogeni) e il numero delle variabili esplicative (predittori) deve essere pari almeno a dieci (Concato et al., 1993), secondo la seguente equazione:

- $N^{\circ}$  totale atteso di eventi =  $10 \times$  ( $n^{\circ}$  di predittori)

La dimensione del campione può essere quindi calcolata mediante la equazione:

- Dimensione totale del campione = ( $n^{\circ}$  totale atteso di eventi) / (incidenza di eventi)

Presumendo che l'incidenza di eventi teratogeni nella popolazione generale sia circa del 5% (Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, 1998) e che il numero di predittori clinicamente rilevanti da analizzare sia almeno 25, la dimensione totale del campione dovrà essere di circa 5000 gravidanze.

Per tale valutazione, verranno inclusi nella prima fase della analisi i seguenti predittori: 1) età materna; 2) storia familiare di eventi teratogeni; 3) esposizione ad altri teratogeni noti (non antiepilettici); 4) fumo di sigaretta; 5) consumo di alcolici; 6) altri potenziali teratogeni; 7) singoli farmaci antiepilettici in monoterapia (previste 15 possibili differenti monoterapie); 8) farmaci antiepilettici in politerapia (come singolo gruppo); 9) dosi dei farmaci antiepilettici (in termini di dosi quotidiane definite oppure la loro somma); 10) tipo di epilessia (parziale o generalizzata) e 11) frequenza di crisi convulsive nel primo trimestre di gravidanza.

L'ampliamento della dimensione del campione ad un minimo di 7000 pazienti consentirà di stimare anche il rischio associato alle dieci combinazioni di farmaci più frequenti, mentre tutte le combinazioni rimanenti costituiranno un unico gruppo.

L'ampliamento ulteriore della numerosità del campione consentirà di analizzare ulteriori predittori, secondo la equazione 2 sopra esposta e sulla base delle stime della potenza a posteriori, che saranno calcolate utilizzando la macro SAS UnifyPow (O'Brien, 1998).

La fase finale dell'analisi utilizzerà i dati di tutte le combinazioni di farmaci antiepilettici disponibili ed includerà una valutazione dell'effetto della dose di ogni singolo farmaco antiepilettico e delle interazioni tra i singoli antiepilettici. In

quest'ultima analisi, il rischio teratogeno dei singoli farmaci antiepilettici sarà derivato sia dalla esposizione a monoterapia che a politerapia.

### **1.1.3 Analisi statistica**

Le variabili demografiche di base, i fattori di rischio e le variabili rilevanti dal punto di vista clinico saranno descritte in modo da caratterizzare la popolazione in studio. Per le variabili continue la descrizione statistica includerà media aritmetica, deviazione standard e range, mentre le variabili categoriche saranno raggruppate come frequenze assolute e percentuali.

La regressione logistica multivariata sarà utilizzata per valutare gli effetti dei farmaci antiepilettici sulla incidenza di malformazioni congenite maggiori e di ritardo di crescita endouterina, sia come effetto principale che come conseguenza di interazioni quando somministrati in politerapia. L'approccio statistico multivariato consentirà sia l'aggiustamento delle stime per differenti fattori confondenti oppure prognostici, sia la valutazione dell'impatto sulla prognosi di tali fattori. Dato che non vi è un gruppo di controllo, il farmaco antiepilettico con l'incidenza di eventi teratogeni minore sarà utilizzato come riferimento per calcolare gli odds ratio (e i corrispondenti limiti di confidenza al 95%).

In particolare, l'analisi multivariata sarà focalizzata sulla valutazione degli effetti dei singoli farmaci antiepilettici e delle loro combinazioni in relazione a: 1) età materna; 2) storia familiare di eventi teratogeni; 3) esposizione ad altri teratogeni noti (non antiepilettici); 4) fumo di sigaretta; 5) consumo di alcolici; 6) altri potenziali teratogeni; 7) dosi dei farmaci antiepilettici (in termini assoluti e come dosi quotidiane definite o loro somma); 8) tipo di epilessia (parziale o generalizzata) e 9) frequenza di crisi convulsive nel primo trimestre di gravidanza.

L'analisi dei dati sarà eseguita utilizzando le procedure del software statistico SAS.

### **1.9 Requisiti etici e normativi**

La paziente dovrà firmare un modulo di consenso informato. Esso consentirà di inserire i dati delle schede in forma anonima nel registro centrale e in quello nazionale (i singoli casi verranno identificati mediante la data di nascita della madre e le prime tre lettere del suo cognome).

Il coordinatore nazionale provvederà a ottenere l'approvazione del protocollo da parte del Comitato etico del proprio Istituto e ne fornirà copia ai gruppi locali per le

conseguenti adempimenti normative e al registro centrale, al fine di giustificare la raccolta dei dati e assicurare la protezione della loro riservatezza.

Eventuali eventi avversi (malformazioni congenite o effetti collaterali dei farmaci in epoca neonatale) dovranno essere segnalati dal medico curante agli organismi competenti, in accordo con la normativa italiana in tema di farmacovigilanza.

### **1.10 Conflitto di interessi**

EURAP aderisce alla normativa sulla rivelazione di conflitti di interessi adottata dalla Lega Internazionale Contro l'Epilessia. Quindi, i membri della CPC ed il coordinatore centrale dello studio hanno l'obbligo di rivelare l'esistenza di ogni interesse economico superiore a 500 dollari americani o la natura di qualsiasi altro rapporto che possono avere con le compagnie farmaceutiche che sviluppano, producono e commercializzano farmaci impiegati in questo studio, ovvero, con istituzioni che concedono o regolano finanziamenti o borse di studio.

I membri della CPC devono notificare potenziali conflitti di interesse e fornire un aggiornamento annuale.

La CPC può decidere che il conflitto di interessi di un individuo sia di tale natura da non essere compatibile con la posizione di membro della CPC o di coordinatore centrale.

EURAP riconosce l'importanza e la rilevanza dello scambio di informazioni e di contatti fra il SAB e i suoi componenti. Le precedenti indicazioni, riguardanti la rivelazione di potenziali conflitti di interesse, non riguardano i membri del SAB, poiché il SAB non influenza direttamente o in modo decisivo i risultati dello studio, l'interpretazione dei dati o la pubblicazione.

Il contributo dei membri del SAB verrà comunque riconosciuto separatamente nelle pubblicazioni EURAP.

## **5 RELAZIONI E PUBBLICAZIONI**

Relazioni di aggiornamento semestrali verranno fornite dalla CPC a tutti i partecipanti e sponsors. In aggiunta, onde consentire alle case farmaceutiche una valutazione più approfondita del proprio prodotto, EURAP, se richiesto nell'ambito dell'analisi semestrale, provvederà a fornire ulteriori dati anonimi sulle gravidanze in cui è stato utilizzato il suddetto prodotto. Questi dati dovranno essere strettamente

confidenziali e usati dallo sponsor esclusivamente con la formula: "Informazioni fornite dalla banca dati EURAP in accordo con le compagnie sponsorizzatrici".

Ogni singolo centro sarà libero di pubblicare i propri dati, senza però fare riferimento allo studio EURAP.

Qualunque pubblicazione o altra forma di divulgazione che utilizzi la banca dati del registro nazionale oppure di quello centrale, dovrà ottenere l'approvazione della CPC.

Qualunque pubblicazione da parte della CPC, della commissione nazionale o di gruppi afferenti ad aree geografiche specifiche dovrà riportare l'elenco di tutti i medici che hanno contribuito con almeno dieci casi alla raccolta della casistica.

## **6 BIBLIOGRAFIA**

- Centers for Disease Control and Prevention. Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program. Surveillance procedure manual and guide to computerized anomaly record. Atlanta, GA: CDC 1998.
- Concato J, Feinstein AR, Holford TR. "The risk of determining risk with multivariable models". *Ann Intern Med* 1993; 118: 201-10.
- Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. "Management issues for women with epilepsy". *Neurology* 1998; 51: 944-8.
- O'Brien R.G. "A Tour of UnifyPow: A SAS Module/Macro for Sample-Size Analysis", *Proceedings of the 23rd SAS Users Group International Conference*, Cary, NC, SAS Institute, 1998; 1346-55.

**APPENDICE 1****Commissione centrale**

Dina Battino, Milano

Erminio Bonizzoni, Pavia

John Craig, Belfast

Dick Lindhout, Utrecht

Emilio Perucca, Pavia

Anne Sabers, Copenhagen

Torbjörn Tomson, Stockholm (chairman)

Frank Vajda, Melbourne

**APPENDICE 2****Coordinatore centrale dello studio**

Dina Battino, Milano

**Comitato scientifico**

Martin J Brodie, Glasgow (rappresentante EUREPA)

Bernd Schmidt, Freiburg

**Commissione per la classificazione delle malformazioni**

Francesca Faravelli, Genova

Richard Finnell, Houston

## APPENDICE 3

### Coordinatori nazionali

Frank Vajda, Australia

Gerhard Luef, Austria

Dick Lindhout, Benelux

Dinko Vitezic, Croazia

Anne Sabers, Danimarca

Noemi Lisanti, Ecuador

Reetta Kalviainen, Finlandia

Otar Toidze e Lela Sturua, Georgia

Bettina Schmitz, Germania

Masaki Tanaka, Giappone

Patrick Kwan, Hong Kong

Sanjeev V. Thomas, India

Miri Neufeld, Israele

Daniela Mamoli, Italia

Ruta Mameniskiene, Lituania

Karl-Otto Nakken, Norvegia

Piotr Hincz e Joanna Jedrzejczak, Polonia

John Craig, Regno Unito

Jana Zarubova e Robert Kuba, Repubblica Ceca

Weiping Liao, Repubblica Popolare Cinese

Aline Russell, Scozia

Dragoslav Sokic, Serbia e Montenegro

Vladimir Safcak, Slovacchia

Bostjan Cebular, Slovenia

Meritxell Martinez Ferri, Spagna

Torbjörn Tomson, Svezia

Barbara Tettenborn e Hartmut Baier, Svizzera

Çigdem Özkara, Turchia

Gábor Barcs, Ungheria

**APPENDICE 4****Commissione nazionale italiana**

Dina Battino, Milano

Maria Rita de Feo, Roma

Loredana Guidolin, Milano

Daniela Mamoli, Milano (coordinatore)

Sara Messina, Pavia

Aldo Paggi, Ancona

Emilio Perucca, Pavia

Luigi Maria Specchio, Foggia

Gaetano Zaccara, Firenze

**APPENDICE 5****Comitato scientifico**

Giuliano Avanzini, Milano

Raffaele Canger, Milano

Achille Caputi, Messina

Giorgio Pardi, Milano

Giovanni Regesta, Genova

Giampaolo Velo, Verona