



EURAP

Report ad Interim per l'Italia

Novembre 2004

Coordinatrice studio nazionale

Dr Daniela Mamoli

Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta"

Via Celoria, 11

20133 Milano

Tel 0236553436

Fax 02700429160

E-mail dbattino@istituto-besta.it

REPORT

In questo report vengono presentati i dati raccolti nel Registro Nazionale EURAP nel periodo compreso dal giugno 1999 al 18 novembre 2004.

Allo studio partecipano attivamente 53 centri italiani:

- Istituto di Neurofisiologia I, Università La Sapienza - ROMA
- Centro regionale per l'Epilessia, Ospedale San Paolo - MILANO
- Clinica Neurologica I, Policlinico Universitario - BARI
- U.O. Neurofisiopatologia, Ospedale "R. Silvestrini" - PERUGIA
- Servizio di Neurofisiopatologia, Policlinico Gemelli - ROMA
- Centro Epilessia, Ospedale Regionale Torrette - ANCONA
- Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta" - MILANO
- Istituto di Neuropsichiatria Infantile, Università "La Sapienza" - ROMA
- Centro Epilessia, Ospedale Civile - VICENZA
- Dipartimento di Scienze Neuropsichiche, Ville Turro, Istituto San Raffaele - MILANO
- Neurofisiopatologia, Policlinico Universitario - NAPOLI
- Cattedra di Neurologia, Policlinico Universitario - CATANZARO
- Centro Epilessia Neurofisiologia, Ospedali Civili - BRESCIA
- Divisione di Neurofisiologia, Ospedale Niguarda "Ca' Granda" - MILANO
- U.O. Neurologia, ASL4 - PRATO
- Neurologia I, Ospedali Riuniti - BERGAMO
- Ospedale San Giacomo - ROMA
- Ospedale Civile Rumno - BENEVENTO
- Divisione di Neurologia, Ospedale S. Carlo di Nancy - ROMA
- Clinica Neurologica I, Policlinico Universitario - MESSINA
- U.O. Neurologia, Azienda Ospedaliera - COSENZA
- Divisione di Neurologia, Ospedale Santa Maria Nuova - REGGIO EMILIA
- Centro Epilessia, Clinica Neurologica, Università di Sassari - SASSARI
- Divisione di Neurologia, U.O. Neurologia - LEGNANO
- Dipartimento di Neuroscienze, Sezione Neurologia, Policlinico Universitario - SIENA
- Istituto Neurologico "C. Mondino" - PAVIA
- Divisione di Neurologia, Ospedale Miulli - ACQUAVIVA DELLE FONTI (Ba)
- Centro Epilessia, Divisione di Neurologia, Ospedale S. Giovanni di Dio - SALERNO
- Centro Regionale per l'Epilessia, U.O. Neurologia - REGGIO CALABRIA
- U.O. di Neurologia, Ospedale S. Maria Nuova - FIRENZE
- Clinica Neurologica, Ospedale San Giovanni di Dio - CAGLIARI
- Divisione di Neurologia, Ospedale Mauriziano - TORINO
- Clinica di Neuropsichiatria Infantile, Seconda Università degli studi di Napoli - NAPOLI
- Reparto di Neurologia, Ospedale Belcolle - VITERBO
- Clinica Neurologica II, Università di Brescia - BRESCIA
- Divisione di Neurologia, Ospedale S. Gerardo - MONZA (Mi)
- Divisione di Neurologia, Ospedale Bolognini - SERIATE (Bg)
- Istituto di Clinica Neurologica - BOLOGNA
- Reparto di Neurologia, Ospedale Regionale - BOLZANO
- U.O. Neuropsichiatria Infantile, Ospedale S. Chiara - TRENTO

- Centro Epilessia, Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università di Catania - CATANIA
- Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università di Genova - GENOVA
- Clinica Neurologica, Ospedale - BOLOGNA
- Divisione di Neurologia, Ospedale P.A. Micone - SESTRI LEVANTE (Ge)
- U.O. Neurologia e Neurofisiopatologia, Istituti Clinici di Perfezionamento - MILANO
- Clinica delle Malattie del Sistema Nervoso, Azienda Ospedaliera Universitaria - FOGGIA
- Divisione di Neurologia, Ospedale Civile - CASARANO (Le)
- U.O. Tossicologia Medica, Azienda Ospedaliera Careggi - FIRENZE
- Ospedale S. Donato - AREZZO
- Ospedale Gradenigo - TORINO
- Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena" - ROMA
- Ospedale S. Chiara - PISA
- Ospedale "Sant'Eugenio" - ROMA

Al 18 novembre 2004, il Registro nazionale comprende 1237 gravidanze (22% delle gravidanze incluse nel Registro centrale EURAP). Come per il Registro internazionale (vedi Report ad Interim internazionale del novembre 2004), in questa analisi sono incluse unicamente le gravidanze prospettiche che hanno completato il follow-up postnatale di un anno previsto dal protocollo dello studio.

Da questo report sono, quindi, escluse le seguenti gravidanze:

- a. retrospettive: n=181;
- b. in attesa di aggiornamenti o correzioni: n=215;
- c. in corso: n=231;
- d. casi che non incontrano i criteri di inclusione: n=8;
- e. casi drop-out: n=110;
- f. casi in cui il tipo di trattamento è stato modificato durante il primo trimestre (sostituzione di un farmaco oppure passaggio da politerapia a monoterapia o viceversa): n=42;
- g. non classificabili (casi in cui è impossibile determinare se il probando è malformato oppure no): n=2;
- h. in attesa di classificazione: n=11.

L'attuale report include, quindi, 437 gravidanze prospettiche, cioè reclutate entro la 16[°] settimana di gestazione (25% delle gravidanze incluse nel Report ad Interim internazionale del novembre scorso). In quattro casi è stata eseguita un'indagine ecografica prima del reclutamento; quest'ultime gravidanze saranno considerate separatamente solo nell'analisi finale del rischio teratogeno.

L'epilessia è la patologia per la quale è indicata la terapia in 428 gravidanze (98%). Nei restanti nove casi, i farmaci antiepilettici sono assunti per altre patologie: patologie del tono dell'umore (n=5), emicrania (n=1) e come terapia preventiva dopo grave trauma cranico (n=1) e intervento neurochirurgico (n=2).

L'età materna media è di 30.3 ± 5.0 anni (intervallo da 16.9 a 44.1 anni).

➤ Tipo di epilessia

Tipo epilessia	n.	%
generalizzata	159	37%
parziale	254	58%
indeterminata	13	3%
sconosciuta	2	0%
non epilessia	9	2%
Totale	437	100%

➤ Eziologia della epilessia

Eziologia epilessia	n.	%
idiopatica	143	33%
criptogenetica	183	42%
sintomatica	91	21%
sconosciuta	11	2%
non epilessia	9	2%
Totale	437	100%

➤ Origine etnica materna

Origine etnica	n.	%
caucasica	431	99%
asiatica	3	1%
negra	2	0%
altro	1	0%
Totale	437	100%

➤ Numero dell'attuale gravidanza per paziente

N° gravidanza	n.	%
I gravidanza	230	53%
II gravidanza	119	27%
III gravidanza	50	11%
IV gravidanza	18	4%
V gravidanza	13	3%
>V gravidanza	7	2%
Totale	437	100%

➤ Esito delle gravidanze

Esito della gravidanza	n.	%
nato vivo	357	82%
aborto spontaneo	49	11%
aborto indotto	19	4%
nato morto	7	2%
morte perinatale	5	1%
Totale	437	100%

I 19 aborti indotti sono dipesi, in cinque casi, dal riscontro ecografico di anomalie fetali (classificate come malformazioni dell'apparato cardiaco, tegumentario e scheletrico in tre casi e cromosomopatie in due, rispettivamente), da cause materne (11 casi) e da altre motivazioni (3 casi).

Per quanto riguarda l'esposizione ai farmaci antiepilettici (FAE), 367 gravidanze prospettiche sono in monoterapia (84%), 62 in biterapia (14%) e 8 in politerapia (2%).

L'esposizione ai differenti farmaci è così distribuita:

➤ Monoterapia

FAE	n.	%
carbamazepina	152	42%
fenobarbital	88	24%
acido valproico	82	22%
barbesaclone	10	3%
lamotrigina	9	3%
primidone	8	2%
fenitoina	5	1%
gabapentin	3	1%
clonazepam	2	1%
etosuccimide	2	1%
acetazolamide	1	0%
clobazam	1	0%
felbamato	1	0%
oxcarbazepina	1	0%
topiramato	1	0%
vigabatrin	1	0%
Totale	367	100%

Per quanto riguarda le politerapie, 62 gravidanze prospettiche sono esposte a due farmaci antiepilettici in 28 combinazioni differenti. Di queste, le più frequenti sono carbamazepina e fenobarbital (n=13), carbamazepina e lamotrigina (n=6) e fenobarbital ed acido valproico (n=5).

I farmaci antiepilettici di nuova generazione sono somministrati in politerapia in 30 gravidanze prospettiche.

- Numero di gravidanze esposte ai FAE di nuova generazione in politerapia

FAE	n.
lamotrigina	16
topiramato	4
vigabatrin	4
gabapentin	3
oxcarbazepina	2
tiagabina	1
Totale	30

ESITO DELLE GRAVIDANZE

Il tipo di malformazioni congenite riscontrate nelle gravidanze raccolte sono classificate e codificate secondo i sistemi di classificazione ICD 9 ed Eurocat.

Considerando unicamente le gravidanze prospettiche, in 38 casi (9%) sono state identificate malformazioni congenite maggiori. Questi comprendono cinque gravidanze terminate rispettivamente con tre aborti indotti e due morti intrauterine. Tale risultato non viene modificato se vengono escluse le quattro gravidanze, nelle quali era stata eseguita un'indagine ecografica prima del reclutamento.

In altri quattro casi (1%) il probando è affetto da cromosomopatia.

Delle 34 gravidanze con malformazioni congenite maggiori, 26 casi sono esposti ad un solo farmaco antiepilettico, mentre i rimanenti otto a biterapia.

- Classificazione delle malformazioni rispetto all'apparato coinvolto

	Tipo di apparato	n.	%
Singolo apparato	Cardiovascolare	10	2,3%
	Gastrointestinale	1	0,2%
	Genitourinario	8	1,8%
	Orofacciale	2	0,5%
	Scheletrico	4	0,9%
	Sistema nervoso centrale	1	0,2%
	Tegumentario	5	1,2%
Apparati multipli	Cardiovascolare + Genitourinario	1	0,2%
	Genitourinario + Tegumentario	2	0,5%
Totale		34	7,8%