



**VI Congresso Triregionale SIN SNO
Liguria, Piemonte e Valle d'Aosta
Genova, 23 - 24 novembre 2018
Hotel Bristol Palace**

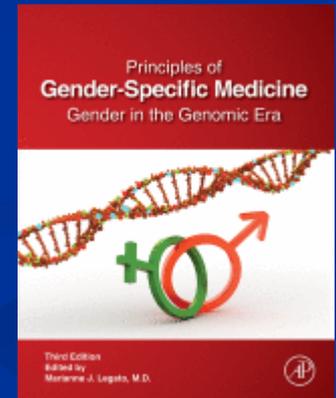


Epilessia e medicina di genere

Carmelo Labate
SC Neurologia
Ospedale E. Agnelli
Pinerolo TO

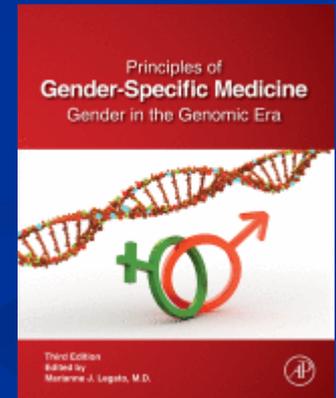
Medicina di genere

- Maschi e femmine hanno diverse attese di vita, sviluppano malattie differenti e spesso presentano diverse evoluzioni cliniche della stessa malattia
- Comprendere queste differenze di sesso e genere è importante per sviluppare nuove strategie di prevenzione, diagnosi e terapia con la possibilità di benefici per la donna ma anche per l'umero



Medicina di genere

- L'effetto del sesso e del genere sull'espressione clinica della malattia e sulla risposta alla terapia deve essere considerato dai clinici e dai ricercatori per le implicazioni nella terapia, nella gestione della patologia, nella prognosi



Medicina di genere

- L'Organizzazione Mondiale della Sanità e le politiche sanitarie considerano la Medicina di Genere una “priorità” in quanto presupposto per “garantire equità e appropriatezza delle cure”.
- In ambito neurologico, il genere appare avere un ruolo nel modulare la distribuzione, frequenza e variabilità fenotipica di numerose malattie, come l'emicrania, l'epilessia, l'emorragia cerebrale, la sclerosi multipla, etc. Nell'ottica di una medicina moderna che diventa sempre più personalizzata conoscere tali differenze è necessario per meglio orientare i protocolli terapeutici, valutare in maniera più corretta la risposta clinica nei trial con nuovi farmaci, orientare la presa in carico ed il follow-up e generare linee guida mirate.

Lo stigma dell'epilessia nella donna

- Sterilizzazione delle persone con epilessia legale fino al 1956 in 18 Stati degli USA
- Fino al 1980 alcuni Stati avevano leggi che vietavano a persone con epilessia di sposarsi
- Nel Regno Unito la legge che vietava il matrimonio a persone con epilessia è stata abrogata nel 1970
- Tuttora molte donne ricevono messaggi impliciti ed espliciti finalizzati ad evitare gravidanze

Epidemiologia

- *Incidenza: F* 41 /100.000; *M* 49 /100.000 (Hauser WA. Epilepsia, 1993)
- *Prevalenza: F* 6 /1000; *M* 6,5 /1000 (Hauser WA. Epilepsia, 1993)
- *Tipo di crisi: assenze e fotosensibilità > F* (Morrel M. Neurol. Dis. in Women-NY, 1998)
- 33% dei pazienti sono donne in età fertile

Obiettivi della terapia nella donna

- Protezione da crisi
- Evitare aumento ponderale
- Problemi riproduttivi e sessuali
- Contraccezione
- Gravidanza
- Menopausa
- Disturbi metabolismo osseo
- Disturbi del tono dell'umore

Scelta del I° farmaco

- 50 % dei pazienti rispondono al primo farmaco
- Difficile cambiare farmaco se efficace
- In particolare nella donna è fondamentale la scelta ponderata sin dalla prima valutazione
- Pensare anche in prospettiva
- Il problema dell'acido valproico (efficacia/effetti collaterali)

Alert EMA Acido Valproico

- Divieto di utilizzo acido valproico durante la gravidanza per l'emicrania o il disturbo bipolare e divieto di trattare l'epilessia durante la gravidanza, a meno che non sia disponibile un altro trattamento efficace.
- Non utilizzo in nessuna donna in grado di avere figli a meno che non siano soddisfatte le condizioni di un adeguato programma di prevenzione della gravidanza.
- Va garantito che le pazienti siano pienamente consapevoli dei rischi e della necessità di evitare una gravidanza.

Alert EMA Acido Valproico

- Deve anche essere inserito sulla confezione dei medicinali un avvertimento visivo dei rischi per la gravidanza (sotto forma di testo evidenziato in un box insieme altri possibili elementi come un simbolo di avvertimento) e delle avvertenze devono essere inserite nelle carte paziente allegatale alle confezioni e fornite con il medicinale ogni volta che viene dispensato.
- Le aziende che commercializzano questi medicinali sono inoltre tenute a condurre ulteriori studi sulla natura e l'entità dei rischi e per monitorare l'uso di valproato e gli effetti a lungo termine delle gravidanze coinvolte.

Variazioni ponderali

- Modificazione appetito
 - GABA, effetto serotoninergico
- Alterazioni metabolismo lipidico
- Alterazioni concentrazione insulinica
- Alterazioni ormoni tiroidei
- Modifica leptina

Effects of Commonly Used AEDs on Weight

Valproate	Significant weight gain in 50%
Carbamazepine	Weight gain in 15 to 25%
Gabapentin	Weight gain in 15%
Lamotrigine	Weight neutral
Levetiracetam	Weight neutral
Oxcarbazepine	Weight neutral
Topiramate	Weight loss in 45 to 85%
Zonisamide	Weight loss

Implicazioni cliniche delle modifiche ponderali

- Mancata compliance
- Aumento insulina e intolleranza glicidica
- Effetti psicologici
- OSAS
- Dislipidemia
- Malattie cardiovascolari
- Neoplasie

Topiramate-Associated Weight Loss

- 85% reported weight loss in epilepsy clinical trial database, in prospective trial of epilepsy,^{1,2} and in bipolar disorder (BPD) trial³
- Weight loss most pronounced in patients with baseline body weight >100 kg vs those <100 kg
 - (8.4% vs 4.2% relative weight loss)
- Effects may be dose-dependent; however, weight loss seen at doses <200 mg/day
- Weight loss maintained over time
- Weight loss trial terminated due to cognitive side effects

1 Slater JD *et al.* 2002

2 Ben-Menachim *et al.* 2001

3 McIntyre RS *et al.* 2002

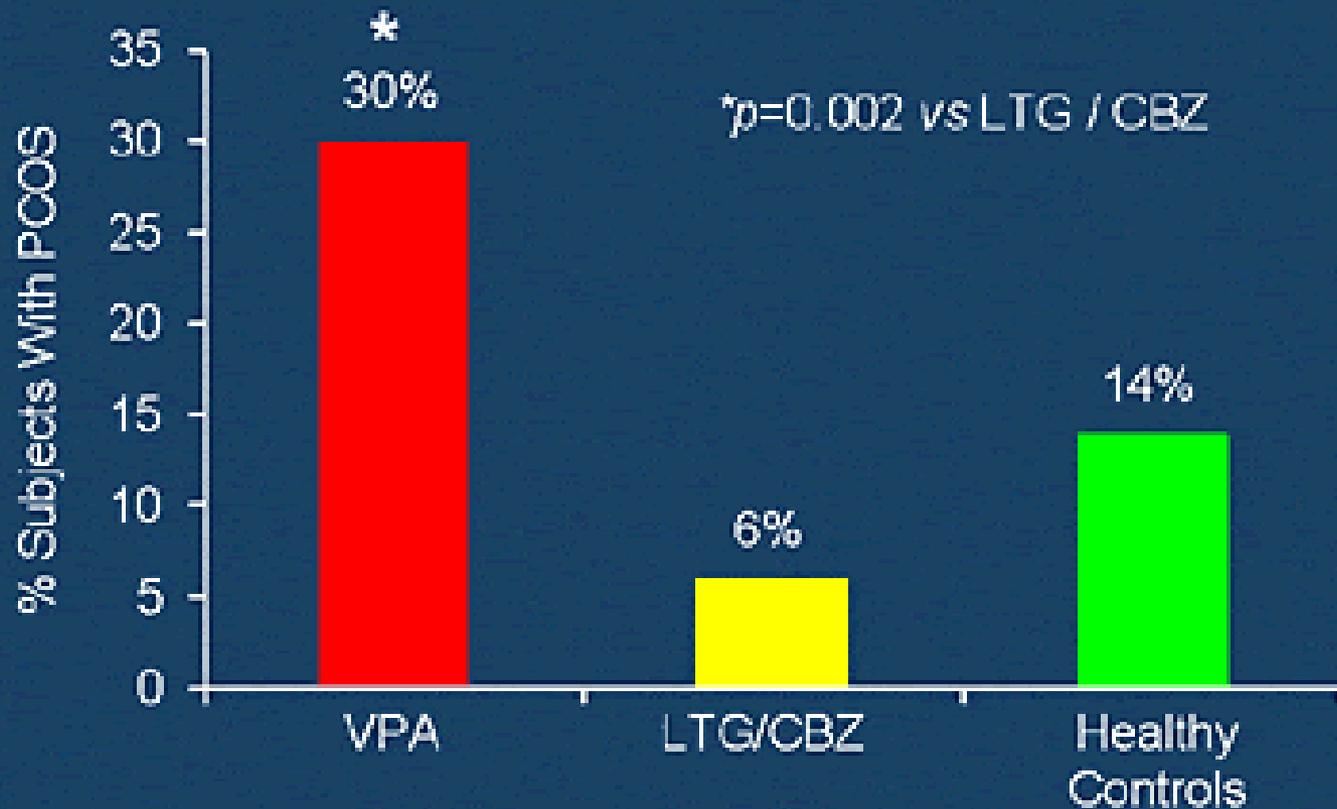
Epilessia e ciclo mestruale

- Irregolarità del ciclo
 - Per l'epilessia in sé
 - Per i farmaci assunti (VPA in particolare, sindrome ovaio policistico)

Sindrome dell'Ovaio Policistico

- Segni e sintomi
 - Irsutismo, obesità, acne
 - Aumento degli ormoni androgeni e di LH/FSH ratio
 - Anovulazione
 - Resistenza insulina
- Associata a
 - Intolleranza a glucidi
 - Aumento LDL e riduzione HDL
 - Aumento rischio Ca endometrio

Effect of AEDs on PCOS



Epilessia e ciclo mestruale

- Epilessia catameniale
 - Durante fase mestruale
 - Durante ovulazione
 - Supplementazione con Clobazam o Acetazolamide
 - Necessaria regolarità del ciclo e andamento crisi prevedibile

Disturbi della sfera sessuale

- Epilessia
- Farmaci (interferenze con ormoni, sedazione)
- Aspetti psicologici

Trattamento anticoncezionale

- L'importanza della programmazione della gravidanza
- Scelta del metodo anticoncezionale
- Interferenze tra EP ed AED

Trattamento anticoncezionale

- Interazione bidirezionale tra molti antiepilettici e estroprogestinici:
 - Gli induttori enzimatici carbamazepina, fenobarbitale, fenitoina, primidone sono potenti induttori dell'enzima epatico P450 microsomiale e aumentano la produzione della SHBG (sex hormone-binding globulin) determinando una riduzione dei livelli ormonale e riducendo di fatto l'efficacia della contraccezione ormonale.

Trattamento anticoncezionale

- Interazione bidirezionale tra molti antiepilettici e estroprogestinici:
 - Clobazam, eslicarbazepina, felbamato, lamotrigina (sopra i 300 mg), oxcarbazepina, perampanel (sopra i 10 mg) e topiramato (sopra 200 mg) inducono l'enzima P450 in grado minore ma possono anche loro ridurre la concentrazione plasmatica degli steroidi sessuali e l'efficacia della contraccezione ormonale

Trattamento anticoncezionale

- Interazione bidirezionale tra molti antiepilettici e estroprogestinici:
 - Gli estrogeni aumentano il sistema glucuroniltransferasi determinando un aumentato metabolismo ed una riduzione della concentrazione plasmatica dei farmaci che vengono glucuronati compresi lamotrigina e valproato

Trattamento anticoncezionale

- Evitare associazione di Induttori enzimatici e estroprogestinici
- Evitare associazione di lamotrigina e valproato con estroprogestinici (o effettuare quanto meno stretto monitoraggio)

Dispositivi intrauterini (standard o rilascianti levonorgestrel) o metodi di barriera come prima scelta nelle pazienti epilettiche

Riduzione della Fertilità

- Percentuale di nascite ridotto dal 30 al 60% in donne con epilessia
- Possibili spiegazioni:
 - Minore percentuale di matrimoni
 - Effetti diretti delle crisi
 - Disfunzioni sessuale
 - Effetto dei farmaci su ormoni sessuali
 - Fattori psicologici
 - Fattori sociali

Segni e sintomi di alterazioni della funzione riproduttiva

- Aumento ponderale
- Irsutismo nella donna
- Alterazioni del ciclo mestruale
- Perdite intercritiche
- Riduzione del desiderio sessuale

Gravidanza

- Effetti della Gravidanza sull'Epilessia e sugli AED
- Effetti dell'Epilessia e degli AED sulla Gravidanza
- Effetti dell'Epilessia e degli AED sulla salute fetale

Gravidanza

Effetti della Gravidanza sull'Epilessia e sugli AED

Effetti della Gravidanza sull'Epilessia e sugli AED

- 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 degli AED

Effetti della Gravidanza sull'Epilessia e sugli AED

- Crisi epilettiche (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)
- Rischi di crisi materne non controllate in gravidanza superiori ai rischi teratogeni dei AED: principale obiettivo è il miglior controllo possibile delle crisi
- 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

Effetti della Gravidanza sull'Epilessia e sugli AED

- A causa delle variazioni fisiologiche che si verificano durante la gravidanza nella maggior parte dei casi la concentrazione degli AED diminuisce progressivamente per ritornare ai valori pregravidici dopo il parto
- L'entità della riduzione varia in rapporto al tipo di AED
- La frequenza dei controlli dei livelli plasmatici dipende dalle condizioni cliniche e dal tipo di AED
- Le concentrazioni plasmatiche degli AED vanno controllate in caso di sospetta scarsa compliance, variazioni rilevanti del quadro clinico e in caso di modifiche posologiche

Effetti della Gravidanza sull'Epilessia e sugli AED

- Nel caso dei vecchi AED, caratterizzati da un elevato legame proteico, la riduzione della quota libera (attiva) è inferiore rispetto alla riduzione della concentrazione totale la qualcosa determina una condizione di maggiore protezione. Nelle pazienti che assumono tali AED è consigliabile un controllo trimestrale delle concentrazioni plasmatiche

Effetti della Gravidanza sull'Epilessia e sugli AED

- Nell'ambito dei nuovi AED, LTG, LEV e il monoidrossiderivato della OXC presentano una rilevante riduzione dei livelli plasmatici durante la gravidanza. Nelle pz che assumono tali AED potrebbero pertanto essere utili controlli mensili
- Le informazioni relative agli altri nuovi AED sono al momento insufficienti

Effetti della Gravidanza sull'Epilessia e sugli AED

- E' sconsigliata la modifica della posologia degli AED 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

Gravidanza

- Effetti dell'Epilessia e degli AED sulla Gravidanza

Effetti dell'Epilessia e degli AED sulla Gravidanza

- 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

Gravidanza

- Effetti dell'Epilessia e degli AED sulla salute fetale

Effetti dell'Epilessia e degli AED sulla salute fetale

- Le donne con Epilessia presentano un rischio malformativo fetale modestamente superiore rispetto alla popolazione generale, tuttavia non tale da controindicare la gravidanza
- Un ruolo nello sviluppo delle malformazioni è giocato dagli AED al contrario delle crisi epilettiche che non aumentano il rischio malformativo fetale
- L'AED 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

Effetti dell'Epilessia e degli AED sulla salute fetale

- Le malformazioni fetali 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 l'AED 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

Effetti dell'Epilessia e degli AED sulla salute fetale

- 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

Eurap

	Dose range (mg/day)	Number of pregnancies exposed	Number of major congenital malformation events	Prevalence of major congenital malformation events (95% CI)
Lamotrigine	25-1300	2514	74	2.9% (2.3-3.7)
Carbamazepine	50-2400	1957	107	5.5% (4.5-6.6)
Valproate	100-3000	1381	142	10.3% (8.8-12.0)
Levetiracetam	250-4000	599	17	2.8% (1.7-4.5)
Oxcarbazepine	75-4500	333	10	3.0% (1.4-5.4)
Phenobarbital	15-300	294	19	6.5% (4.2-9.9)
Topiramate	25-500	152	6	3.9% (1.5-8.4)
Phenytoin	30-730	125	8	6.4% (2.8-12.2)

Table 2: Prevalence of major congenital malformations in offspring exposed prenatally to one of eight different antiepileptic monotherapies

Eurap

	Number of pregnancies exposed	Number of major congenital malformation events	Prevalence of major congenital malformation events (95% CI)	p value
Lamotrigine				
≤325 mg/day	1870	46	2.5% (1.8-3.3)	0.0145
>325 mg/day	644	28	4.3% (2.9-6.2)	..
Carbamazepine				
≤700 mg/day	1276	58	4.5% (3.5-5.8)	0.0140
>700 mg/day	681	49	7.2% (5.4-9.4)	..
Valproate				
≤650 mg/day	600	38	6.3% (4.5-8.6)	<0.0001
>650 to ≤1450 mg/day	666	75	11.3% (9.0-13.9)	..
>1450 mg/day	115	29	25.2% (17.6-34.2)	..
Phenobarbital				
≤80 mg/day	73	2	2.7% (0.3-9.5)	0.0390
>80 to ≤130 mg/day	161	10	6.2% (3.0-11.1)	..
>130 mg/day	60	7	11.7% (4.8-22.6)	..

When a dose dependency for the risk of major congenital malformation was identified, comparisons also included specific dose ranges at time of conception.

Table 3: Association between prevalence of major congenital malformations and exposure to one of the four monotherapies in which a dose response was detectable

Malformazioni

Table 3 – Potential fetal malformations associated with AEDs.

Cardiac

Neural tube defects

Oral-facial clefts

Hypospadias

Skeletal abnormalities

Rate is dependent on agent, dose, and use of polytherapy.

Allattamento

- Si ritiene che i vantaggi dell'allattamento al seno superino i potenziali rischi di esposizione del neonato agli AED
- 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

Gestione post partum

- Allattamento notturno e gestione del sonno
- Gestione in autonomia

Menopausa

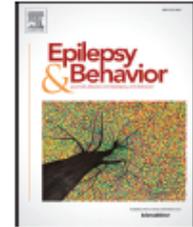
- Non prevedibile salvo epilessia catameniale che tende a ridurre il numero di crisi
- Terapia ormonale sostitutiva (come per EP)
- Osteoporosi

Osteoporosi e AED

- Incrementato metabolismo citocromo p450 con aumentato catabolismo Vit D
- Ridotto assorbimento di Calcio
- Inibizione alla risposta al paratormone
- Deficit di Calcitonina
- Effetto diretto sugli osteociti

Depressione ed epilessia

- Più comune in pazienti con epilessia rispetto ad altre patologie croniche
- Più comune nelle donne
- Una depressione moderata-severa ha un influenza significativa su diversi aspetti della percezione da parte del paziente della propria patologia (severità delle crisi, utilizzo delle strutture sanitarie, qualità della vita, costi)
- E' importante considerare i disturbi dell'umore quando si inizia il trattamento ricordando che CBZ, GBP, LTG VPA sono utilizzati nel trattamento dei disturbi depressivi



Changes in antiepileptic drug-prescribing patterns in pregnant women with epilepsy

Kimford J. Meador^{a,*}, Page B. Pennell^b, Ryan C. May^c, Elizabeth Gerard^d, Laura Kalayjian^e, Naymee Velez-Ruiz^f, Patricia Penovich^g, Jennifer Cavitt^h, Jaqueline Frenchⁱ, Sean Hwang^j, Alison M. Pack^k, Maria Sam^l, Eugene Moore^f, Dominic M. Ippolito^c, MONEAD Investigator Group¹

Table 2

Use of specific AEDs in PWWE by epilepsy type.

	Monotherapy									Polytherapy		No AED
	LTG	LEV	CBZ	ZNS	OXC	TPM	LCM	VPA	Other MonoTx	LTG + LEV	Other PolyTx Combos	
Seizure types ^a												
Generalized	24	38	0	12	1	3	0	1	1	15	13	2
Focal	79	51	11	1	11	6	2	0	2	14	30	10
Unclassified	7	9	3	0	0	0	0	0	0	4	1	3
Total PWWE	109	97	14	13	12	8	2	1	3	33	44	15
% of total	31.1%	27.6%	4.0%	3.7%	3.4%	2.3%	0.6%	0.3%	0.9%	9.4%	12.5%	4.3%

Table denotes number of PWWE on each AED at the time of enrollment.

AED = antiepileptic drug, PWWE = pregnant women with epilepsy, LTG = lamotrigine, LEV = levetiracetam, CBZ = carbamazepine, ZNS = zonisamide, OXC = oxcarbazepine, TPM = topiramate, LCM = lacosamide, VPA = valproate, Other MonoTx = monotherapies (includes one each of felbamate, gabapentin, and phenobarbital), Other PolyTx Combos = other polytherapy combinations (see Table 3 for details), NA = not applicable.

^a Three subjects reported multiple seizure types: 2 subjects on LTG and TPM reported generalized and focal seizures and 1 subject on LEV reported generalized and unclassified seizures.



Grazie

