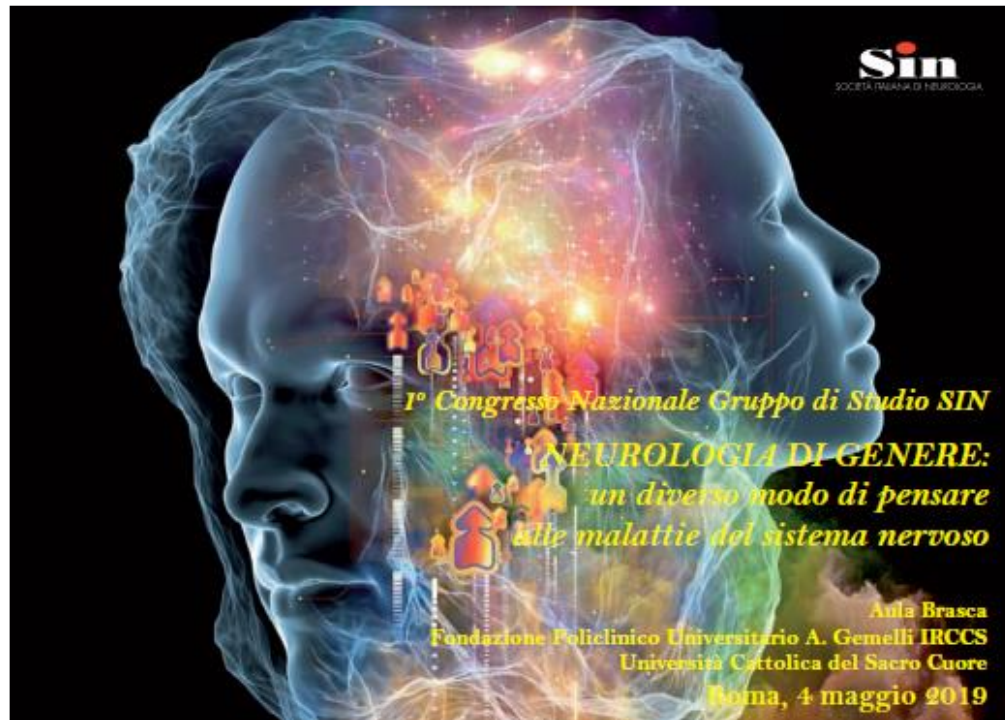




EPILESSIA IN ETA' FERTILE

Barbara Mostacci

Epilessia e funzione riproduttiva

Epilessia catameniale

Contracezione

Teratogenesi

Age-specific incidence and prevalence rates of treated epilepsy in an unselected population of 2 052 922 and age-specific fertility rates of women with epilepsy

H Wallace, S Shorvon, R Tallis

THE LANCET • Vol 352 • December 19/26, 1998

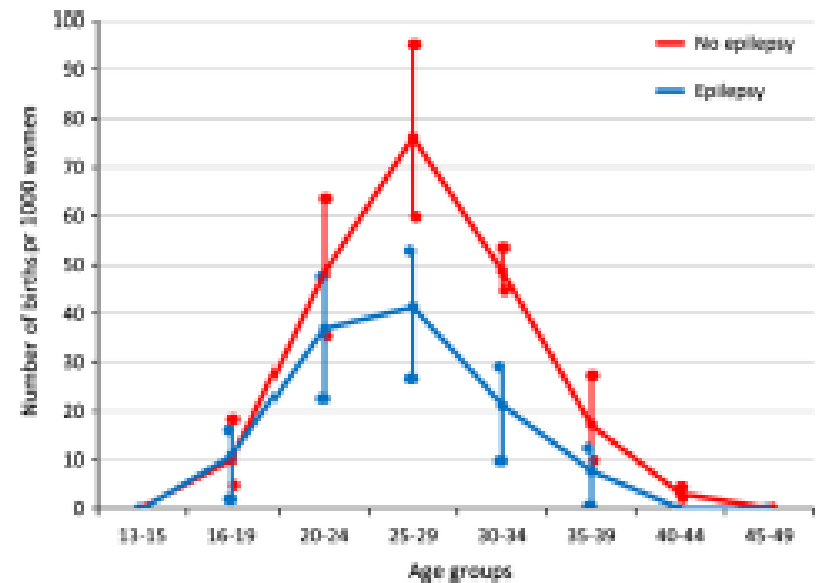


Brain and Behavior

Open Access

Age-specific birth rates in women with epilepsy: a population-based study

Anette Huuse Farmen^{1,2}, Jacob Holter Grundt³, Torbjörn Tomson⁴, Karl O. Nakken², Jakob Nakling⁵, Petter Mowinckel⁶, Merete Øie⁷ & Morten I. Løssius²



Fertility in patients with epilepsy

A population-based study

Elias Olafsson, MD, PhD; W. Allen Hauser, MD; and Gunnar Gudmundsson, MD, PhD

Table 1 Average number of children by parent gender and age at onset

Parent	Idiopathic/cryptogenic cases, n = 170				All cases, n = 209			
	n	Cases	Controls	p Value	n	Cases	Controls	p Value
Gender								
Male/Female	105/65	2.0/2.0	1.8/2.1	0.5/1.0	134/75	1.9/2.0	1.9/2.1	0.9/0.8
Age at onset, y								
0–14	113	1.7	1.6	0.8	128	1.6	1.6	0.9
15–44	43	2.5	2.5	1.0	58	2.2	2.5	0.5
≥45	14	3.4	2.6	0.6	23	3.3	2.5	0.4

Epilepsy & Behavior 14 (2009) 102–107

Contents lists available at ScienceDirect

Epilepsy & Behavior

journal homepage: www.elsevier.com/locate/yebeh

Epilepsy in the northern Finland birth cohort 1966 with special reference to fertility

Eeva Löfgren^{a,*}, Anneli Pouta^{b,c}, Lennart von Wendt^b, Juha Tapanainen^d,
Jouko I.T. Isojärvi^e, Marjo-Riitta Järvelin^{b,c,e}

Table 3

Fertility in men with epilepsy (MWE), men with seizures (MWS), and control men in the Northern Finland Birth Cohort 1966

	MWE	MWS ^a	Control men	All subjects
N	98	12	5689	5799
Married/cohabitating ^b	33 (53.2%)	5 (62.5%)	2780 (68.8%)	2828 (68.5%)
Number of children ^c	1.23 (0–10)	1.42 (0–3)	1.55 (0–12)	1.55

^a Men with seizures but not fulfilling the diagnostic criteria for epilepsy



Epilepsy in India: Nuptiality behaviour and fertility

P. Agarwal^{*}, M.M. Mehndiratta, A.R. Antony, N. Kumar,
R.N. Dwivedi, P. Sharma, S. Kumar

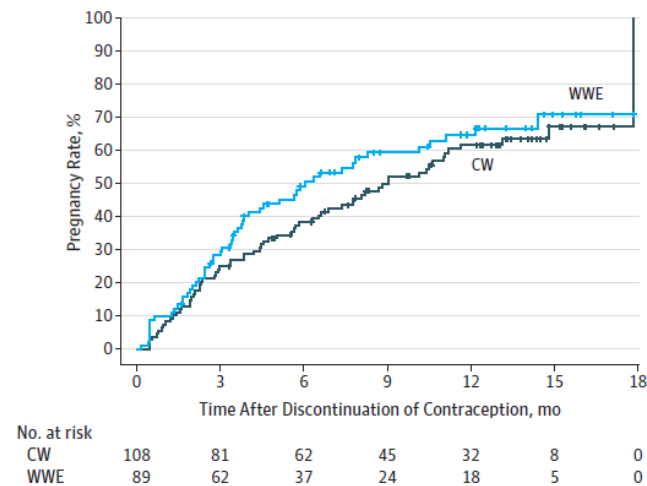
*Neurology unit, PG Institute of Medicine, GSVM Medical College,
CSJM University of Kanpur, 208002 U.P., India*

Marital status	Patient data (males)	National data ^a (males)	Patient data (females)	National data ^a (females)
Never married (%)	53.4 ^b (55/103)	29.6	47.45 ^c (65/137)	9.8
Married (%)	46.6 ^d (48/103)	69.91	46.72 ^e (64/137)	89.28
Divorced (%)	0	0.49	5.84 ^f (8/137)	0.92

Fertility and Birth Outcomes in Women With Epilepsy Seeking Pregnancy

Page B. Pennell, MD; Jacqueline A. French, MD; Cynthia L. Harden, MD; Anne Davis, MD; Emilia Bagiella, PhD; Evie Andreopoulos, MS; Connie Lau, MS; Nichelle Llewellyn, MPH; Sarah Barnard, BS; Stephanie Allien, PA-C

Figure 2. Time to Pregnancy



Cumulative proportional hazard survival for women with epilepsy (WWE) and control women (CW) of pregnancy after discontinuation of contraception. Participants who dropped out without becoming pregnant were considered censored in the analysis. The median time to pregnancy was 6.03 months (95% CI, 3.8-10.1) for WWE and 9.03 months (95% CI, 6.5-11.2) for CW ($P = .30$).

89 donne con epilessia
108 controlli

Cosa ti preoccupa quando pensi a fondare una famiglia?

95 uomini e 105 donne con epilessia di età 20-40 anni

	uomini	donne
Aspetti economico-finanziari	92/95(96.8%)	65/109(59.6%)
Opinione della famiglia acquisita	78/95(82.1%)	109/109(100%)
Prendersi cura della famiglia	88/95(92.6%)	109/109(100%)
Sesso	70/95(73.6%)	68/109(62.3%)
Gravidanza e prole	77/95(81.0%)	109/109(100%)
Genetica	85/95(89.4%)	109/109(100%)
Comunicare la malattia	15/95(15.7%)	80/109(73.3%)
Controllo delle crisi	80/95(84.2%)	109/109(100%)



RESEARCH PAPER

Emilia-Romagna Study on Pregnancy and Exposure to Antiepileptic drugs (ESPEA): a population-based study on prescription patterns, pregnancy outcomes and fetal health

Barbara Mostacci,¹ Francesca Bisulli,^{1,2} Elisabetta Poluzzi,³ Guido Cocchi,^{3,4} Carlo Piccinini,⁵ Alessandra Curti,^{5,6} Giuliana Simonazzi,^{5,6} Gianni Astolfi,⁶ Nicola Rizzo,^{5,6} Corrado Zenesini,¹ Roberto D'Alessandro,¹ Paolo Tinuper,^{1,2} and the ESPEA Study Group

Mostacci B, et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018;0:1–6. doi:10.1136/jnnp-2017-317833

Table 3 Risk of induced abortion per number of AEDs

AEDs (n)	n	Events	%	Crude OR	Adjusted OR*
0	128 294	17 423	13.6	1	1
1	479	110	23.0	1.90 (CI 1.53 to 2.34)	1.55 (CI 1.24 to 1.93)
>1	62	18	29.0	2.60 (CI 1.50 to 4.50)	2.08 (CI 1.19 to 3.64)

Disfunzioni orgasmiche e della eiaculazione

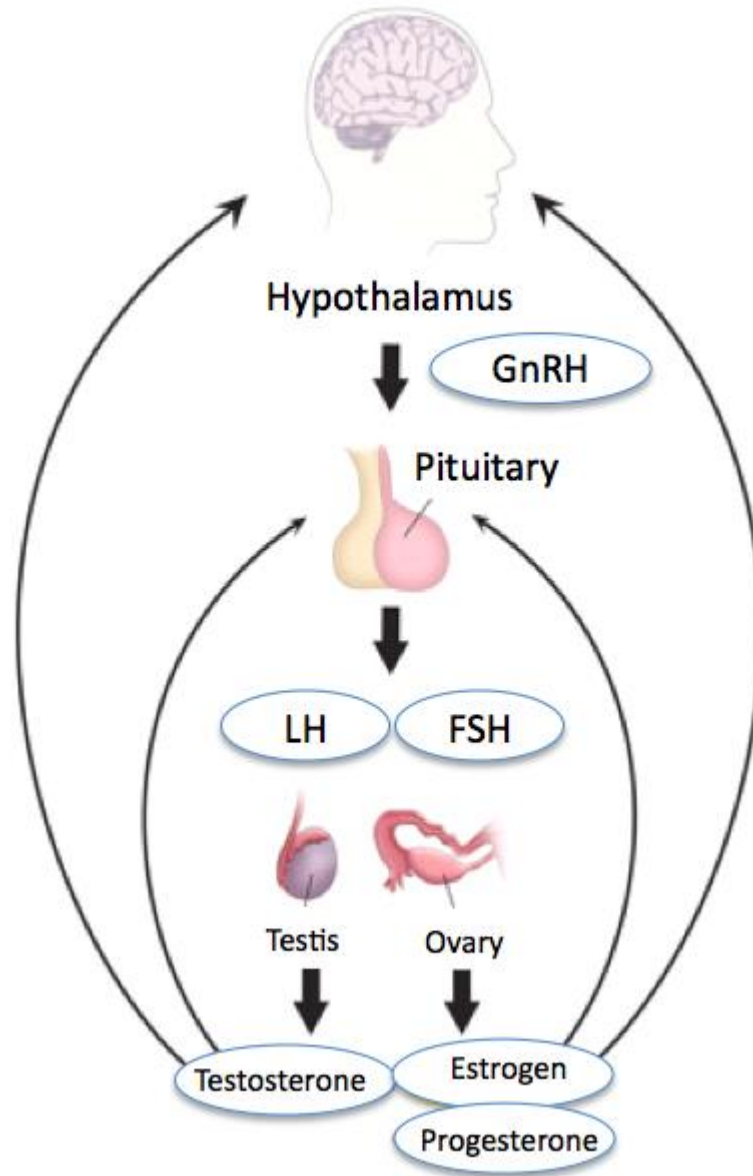
↓ soddisfazione sulla vita sessuale

Ipogonadismo

Irregolarità mestruali

Menopausa precoce

> in persone con epilessia



POLYCYSTIC OVARIES AND HYPERANDROGENISM IN WOMEN TAKING VALPROATE FOR EPILEPSY

JOUKO I.T. ISOJÄRVI, M.D., PH.D., TIMO J. LAATIKAINEN, M.D., PH.D., ARTO J. PAKARINEN, M.D., PH.D.,
KAISA T.S. JUNTUNEN, M.D., AND VILHO V. MYLLYLÄ, M.D., PH.D.

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

Nov. 4, 1993

Table 4. Number of Women with Epilepsy Who Had Polycystic Ovaries or Elevated Serum Testosterone Concentrations, According to Whether Their Menstrual Cycles Were Normal or Abnormal.

TREATMENT	NO. OF WOMEN	MENSTRUAL DISTURBANCES	REGULAR CYCLES
		no. (%)	
Valproate	23	10	13
Polycystic ovaries		6 (60)	4 (31)
Elevated serum testosterone*		3 (30)	1 (8)
Carbamazepine	49	21	28
Polycystic ovaries		7 (33)	4 (14)
Elevated serum testosterone*		0	0
Valproate and carbamazepine	8	3	5
Polycystic ovaries		2 (67)	2 (40)
Elevated serum testosterone*		0	3 (60)
Other medications	18	7	11
Polycystic ovaries		1 (14)	1 (9)
Elevated serum testosterone*		0	0
Total	98	41	57
Polycystic ovaries and elevated serum testosterone*		19 (46)	15 (26)

*Serum testosterone concentration exceeding 0.95 ng per milliliter (3.30 nmol per liter).

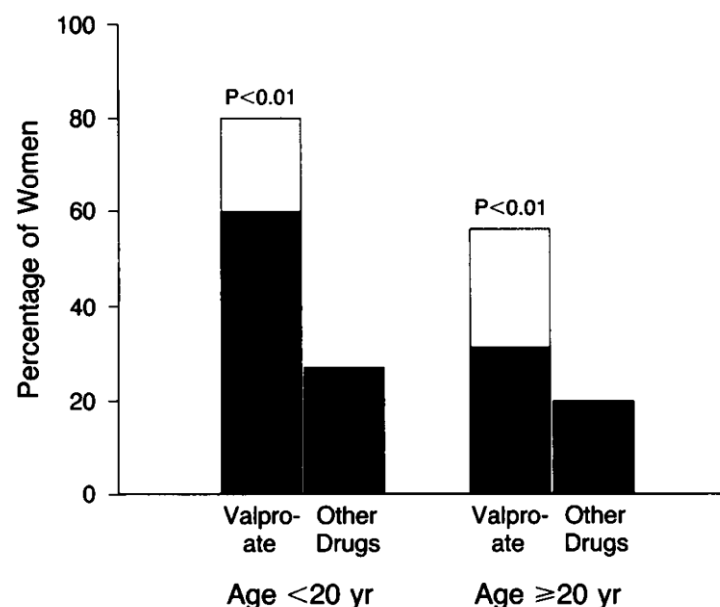


Figure 1. Occurrence of Polycystic Ovaries (Solid Bars) and Elevated Serum Testosterone Concentrations (Open Bars) in Women with Epilepsy, According to the Age at Which Treatment with Valproate (N = 31) or Other Antiepileptic Drugs (N = 67) Was Begun.

Polytherapy increases the risk of infertility in women with epilepsy



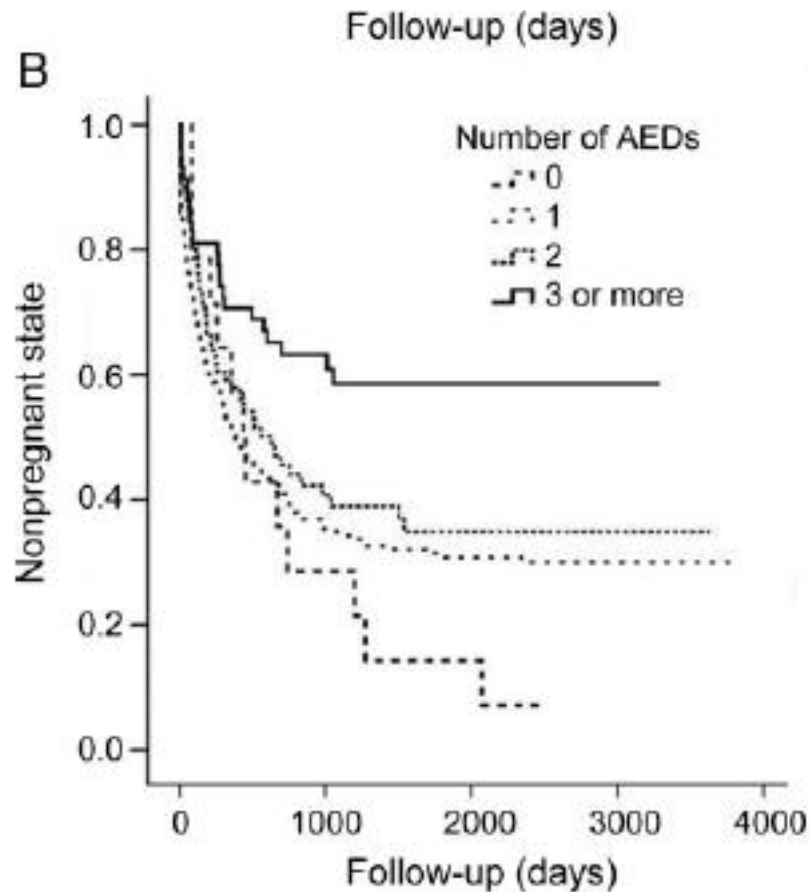
Sapna Cheravalloor
Sukumaran, MBBS
P. Sankara Sarma, PhD
Sanjeev V. Thomas, MD,
DM

ABSTRACT

Background: Reproductive capability is an important concern for women with epilepsy (WWE). We aimed to ascertain the magnitude of infertility in a cohort of WWE who were anticipating pregnancy.

Methods: A prospective cohort of WWE enrolled in the Kerala Registry of Epilepsy and Pregnancy (1998–2007) in the preconception stage. The endpoint was occurrence of pregnancy. They were divided into those who remained infertile (IG group) and those who had become pregnant during the follow-up period (FG).

Neurology® 2010;75:1351–1355

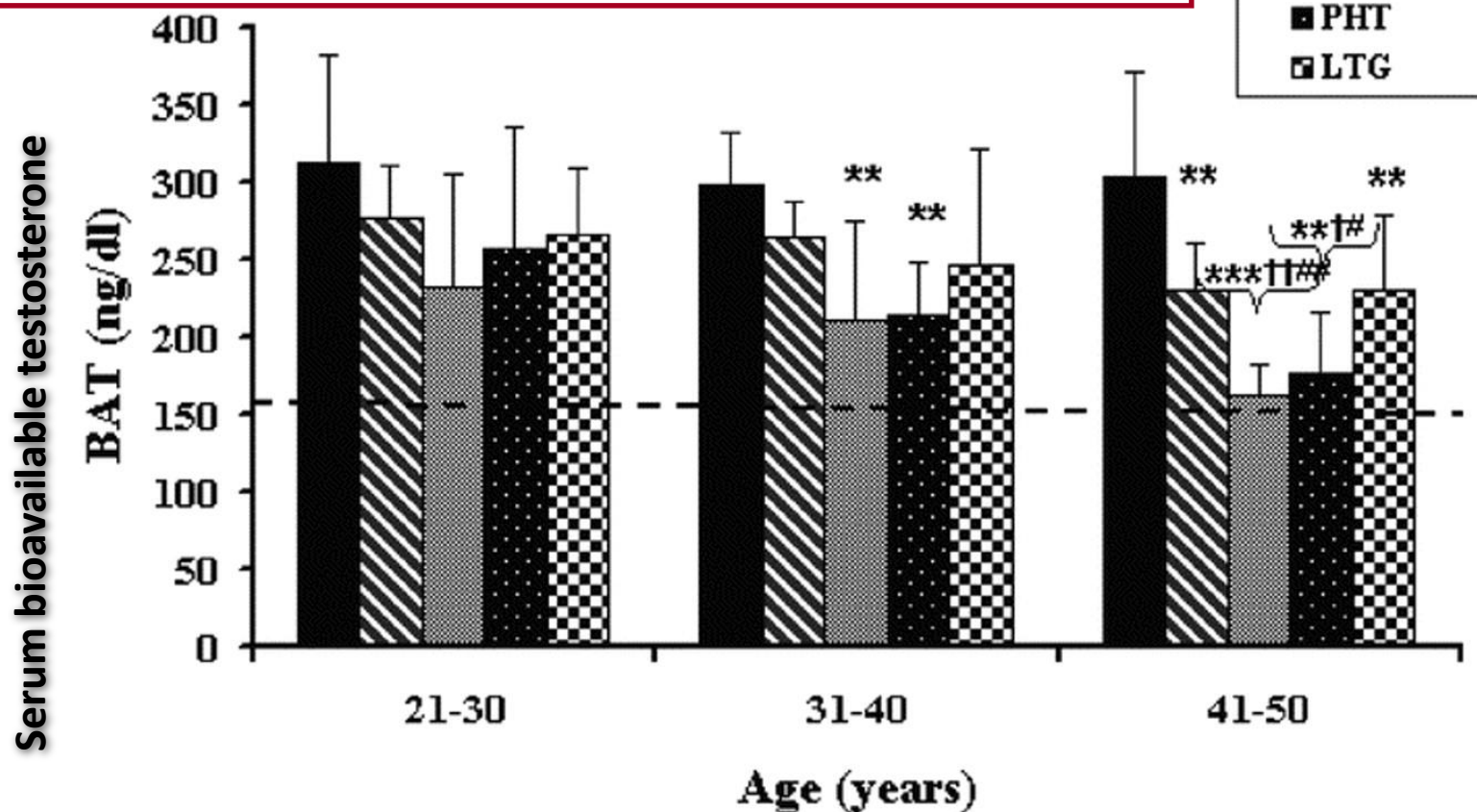




Neurologist-induced sexual dysfunction

Enzyme-inducing antiepileptic drugs

Orrin Devinsky, MD

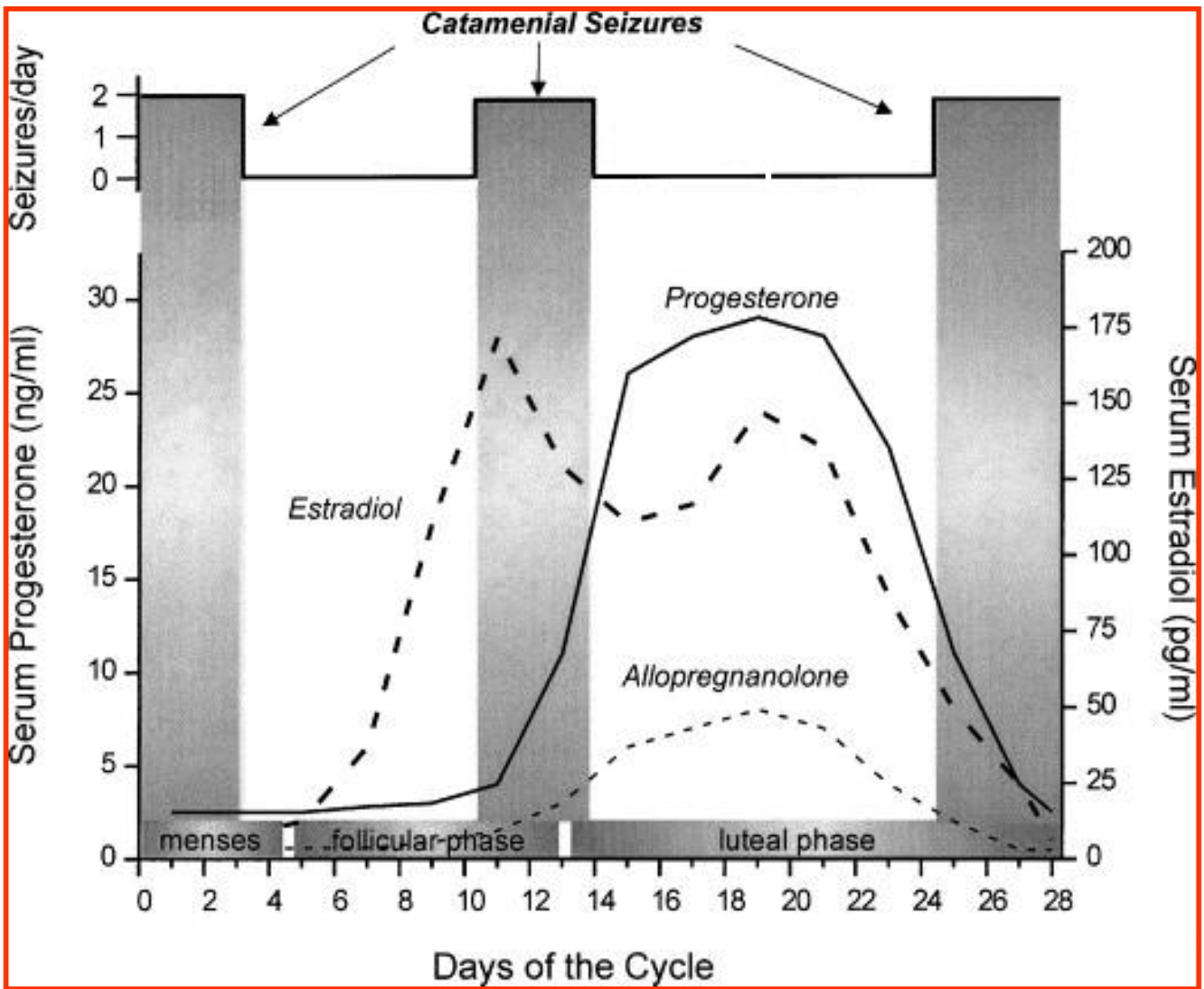


Herzog A G et al. Neurology 2005;65:1016-1020

F AE e anomalie spermatiche

Diverse anomalie spermatiche riscontrate in epilessia trattata con carbamazepina, oxcarbazepina, valproato, levetiracetam

In alcuni studi (ma non altri) lieve aumento delle anomalie in pazienti con epilessia non trattati



Progesterone vs placebo therapy for women with epilepsy

A randomized clinical trial



Progesterone 200 mg vs placebo

- 1 x 3/die nei gg 14→ 25
- ½ cp x3/die gg 26-27
- ¼ cp x 3/die il g 28
- No terapia dal 1 al 13

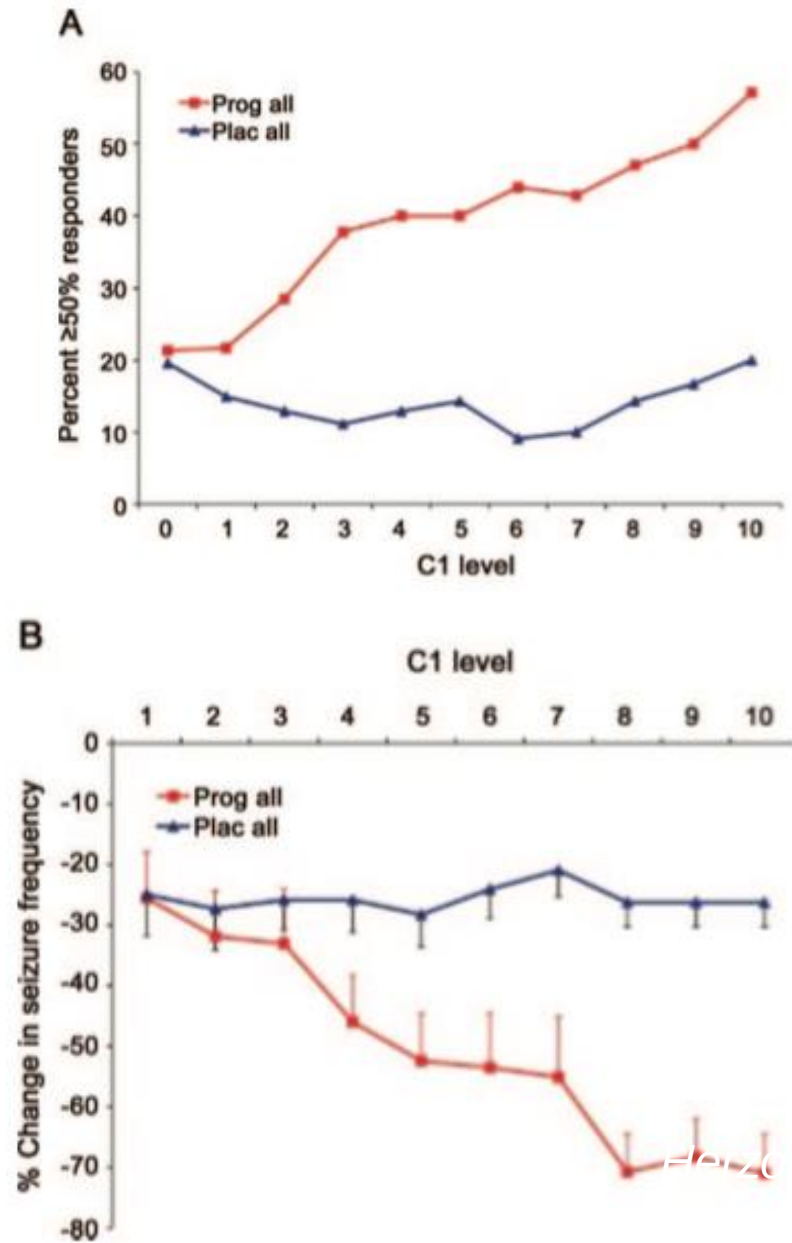
Conclusion: There was no difference in the primary outcome of $\geq 50\%$ responder rates between progesterone vs placebo for catamenial or noncatamenial groups. Post hoc findings suggest that the level of perimenstrual seizure exacerbation is a significant predictor of responder rate with progesterone and that progesterone may provide clinically important benefit for a subset of women with perimenstrually exacerbated seizures.

Classification of evidence: This study provides Class III evidence that cyclic progesterone is ineffective in women with intractable partial epilepsy. Post hoc analysis identified a subset of women with higher levels of perimenstrual seizure exacerbation that were responsive to treatment.

Neurology® 2012;78:1959-1966

Figure 2

Responder rates with progesterone and placebo treatment vs perimenstrual (C1) catamenial level of seizure exacerbation



EPILESSIA CATAMENIALE: TERAPIA

Altre possibilità: clobazam o acetazolamide
perimestruale

Il ciclo deve essere molto regolare e
l'andamento delle crisi molto prevedibile!

Estroprogestinici

Modificano (↓)

carbamazepina

felbamato

fenobarbitale

fenitoina

Oxcarbazepina

eszilcarbazapina

primidone

topiramato >200mg

Perampanel ≥ 10 mg

(lamotrigina >300mg)

Non modificano

benzodiazepine

gabapentin

levetiracetam

pregabalin

tiagabina

acido valproico

Vigabatrin

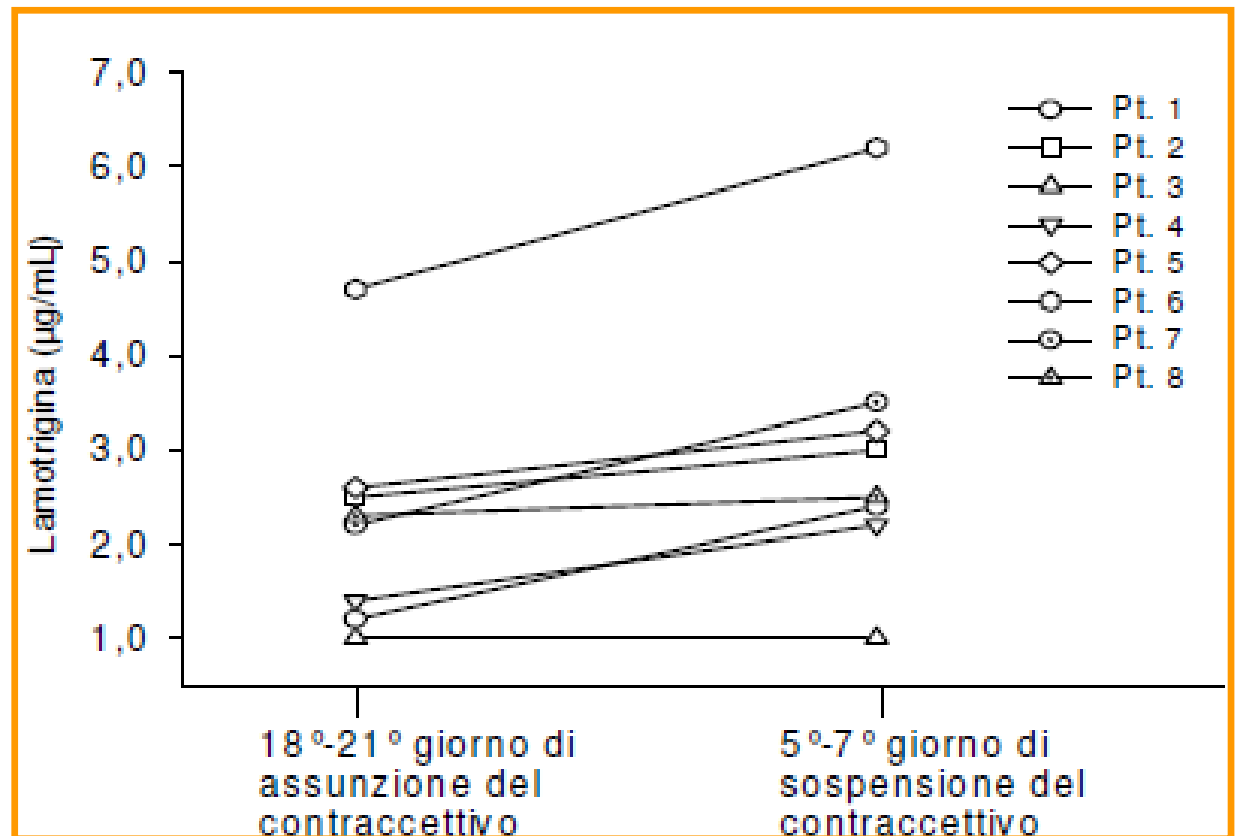
Lacosamide

zonisamide

Variation in Lamotrigine Plasma Concentrations with Hormonal Contraceptive Monthly Cycles in Patients with Epilepsy

Manuela Contin, Fiorenzo Albani, Giovanni Ambrosetto, Patrizia Avoni, Francesca Bisulli, Roberto Riva, Paolo Tinuper, and Agostino Baruzzi

Epilepsia 2006, 47: 1573-1575





Contents lists available at ScienceDirect

Seizure: European Journal of Epilepsy

journal homepage: www.elsevier.com/locate/seizure



Short communication

Estrogen-related seizure exacerbation following hormone therapy for assisted reproduction in women with epilepsy

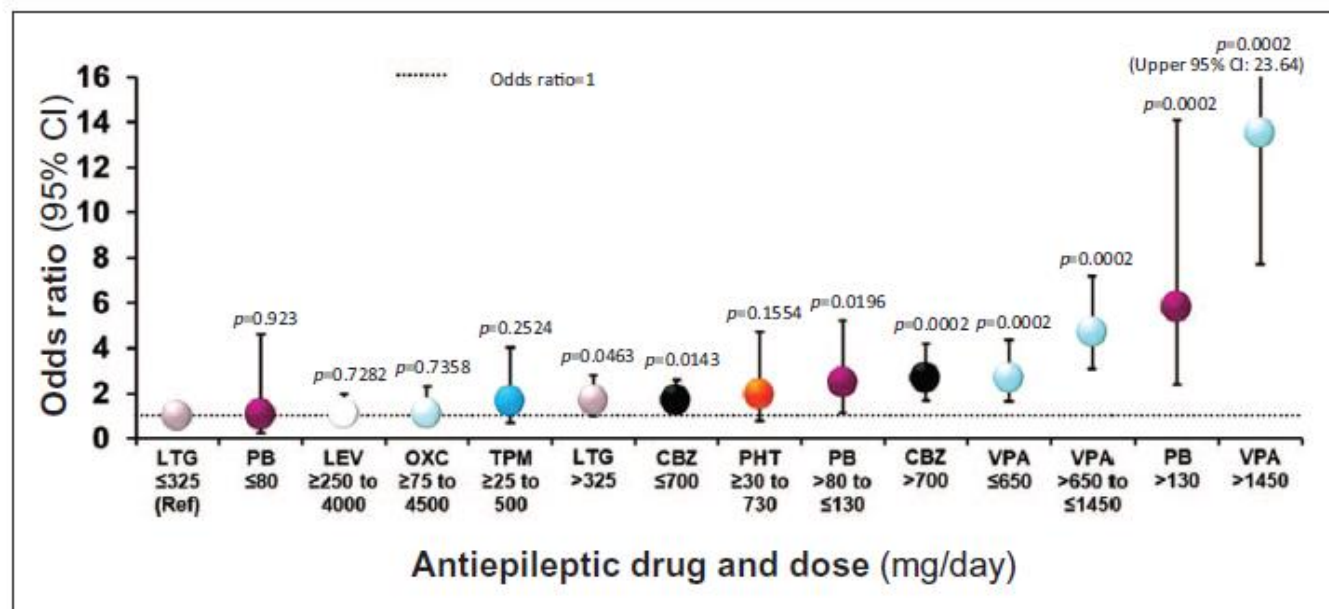
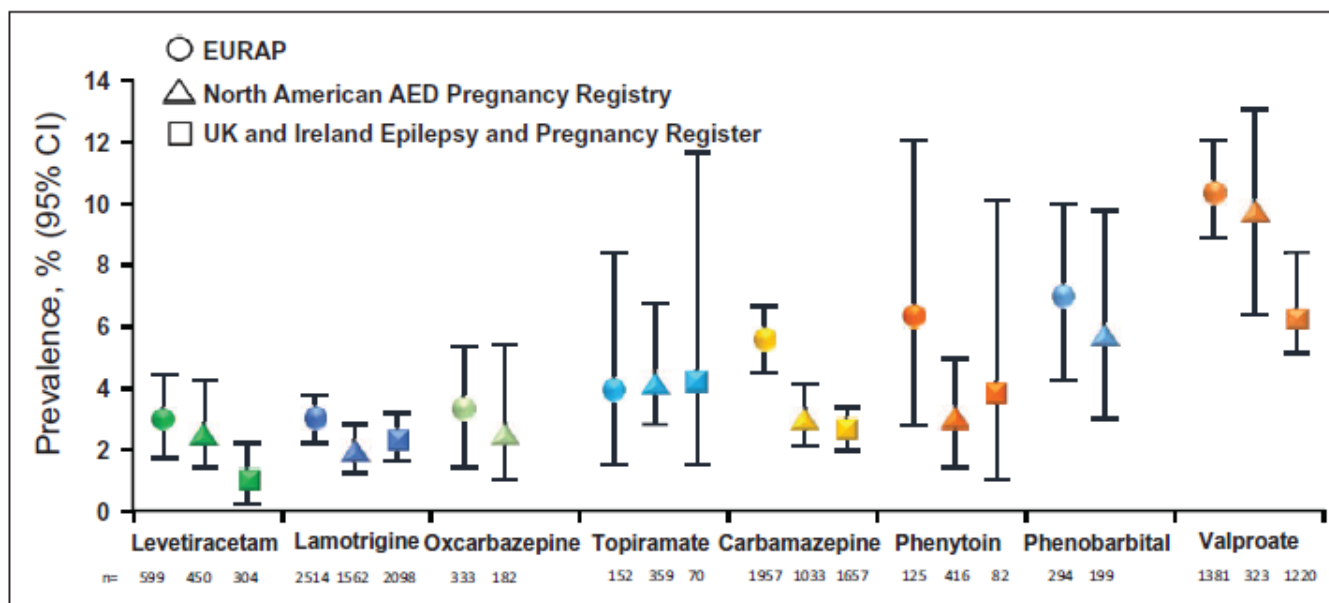


Barbara Mostacci^{a,*}, Roberta Esposto^b, Stefano Lello^c, Francesca Bisulli^{a,b}, Laura Licchetta^{a,b}, Paolo Tinuper^{a,b}

Results: Patient 1: 46 years old woman, with right temporal dysplasia. At 40 years she had monthly focal seizures, possibly progressing to bilateral tonic-clonic seizures, she took levetiracetam 3000/day and she underwent gonadotropin therapy for ovarian stimulation. Estrogen blood levels showed a sudden and significant rise, up to 1019 pg/ml and she had a concomitant cluster of three tonic-clonic seizures in 24 h.

Patient 2: 41 years old woman with focal epilepsy of unknown etiology. At 38 years she was taking lamotrigine 450 mg/day and had been seizure free for three years. She took estradiol valerate 4 mg for 10 days for endometrial preparation for embryo transfer and had the only seizure over six years, with the exception of auras during advanced pregnancy, related to marked decrease of lamotrigine blood levels.

During adjunctive concomitant therapy with clobazam, neither patient had seizures while on hormone therapy.



Teratogenicity of antiepileptic drugs

NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE CONCORDATA CON L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)

Farmaci contenenti Valproato: Nuove restrizioni per l'uso ed istituzione di un Programma di Prevenzione delle Gravidanze.

5 Agosto 2018

Gentile Dottoressa, Egregio Dottore,

Questa lettera Le viene recapitata in accordo con l'Agenzia Europea del Farmaco (EMA) e con l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) per informarla di nuove importanti controindicazioni, del rafforzamento delle avvertenze e precauzioni d'impiego e delle misure di prevenzione dell'esposizione al Valproato durante la gravidanza.

Riassunto degli elementi fondamentali:

- **Valproato non deve essere usato nelle bambine e nelle donne in età fertile a meno che altri trattamenti si siano dimostrati inefficaci o non tollerati.**
- **I bambini esposti a Valproato in utero hanno un maggiore rischio di presentare gravi disturbi dello sviluppo (fino al 30 - 40% dei casi) e malformazioni congenite (approssimativamente nel 10% dei casi).**
- **Per la gravidanza e per le donne in età fertile si applicano le seguenti nuove controindicazioni:**
 - **Nell'epilessia:**
 - Valproato è controindicato in gravidanza, salvo il caso in cui non sia possibile un trattamento alternativo adeguato;
 - Valproato è controindicato nelle donne in età fertile, salvo il caso in cui vengano garantite le condizioni previste dal Programma di prevenzione delle gravidanze (di seguito descritto);
 - **Nel disturbo bipolare:**
 - Valproato è controindicato in gravidanza;
 - Valproato è controindicato nelle donne in età fertile, salvo il caso in cui vengano garantite le condizioni previste dal Programma di prevenzione delle gravidanze (di seguito descritto);
- **Per le donne in età fertile in terapia con Valproato potrebbe rendersi necessaria una rivalutazione clinica del trattamento per stabilire se i requisiti del Programma di prevenzione della gravidanza (di seguito descritto) siano soddisfatti;**

Elementi chiave del "Programma di prevenzione delle gravidanze":

Il medico prescrittore deve assicurare che:

- Sia stata valutata la situazione personale per ogni caso, che la paziente sia stata coinvolta nella discussione, che la paziente sia stata responsabilizzata, che le siano state presentate le diverse opzioni terapeutiche e deve assicurarsi che abbia compreso i rischi e le misure necessarie alla minimizzazione di tali rischi.
- Tutte le pazienti siano state valutate per quanto riguarda la potenzialità di andare incontro ad una gravidanza.

Modulo Annuale di accettazione del rischio

Modulo Annuale di accettazione del rischio per bambine, ragazze e donne di età fertile trattate con valproato
Leggere, compilare e firmare questo modulo nel corso della visita con lo specialista: all'inizio della terapia, nel corso della visita annuale e nel caso in cui la donna pianifichi una gravidanza o sia in gravidanza.
In questo modo si attesterà che le pazienti, i loro genitori/caregiver/tutori legali hanno discusso con lo specialista e compreso i rischi correlati all'uso del valproato durante la gravidanza.



Da completarsi e da siglare da parte dello specialista:

Nome della paziente o del care-giver/tutore legale: _____

Confermo che la sopracitata paziente necessita di terapia con valproato poiché:

- La paziente non risponde adeguatamente ad altri trattamenti: ☐
- La paziente non tollera altri trattamenti ☐

Ho discusso le seguenti informazioni con la sopracitata paziente (o con il caregiver/tutore legale):

- I rischi, complessivamente, per bambini esposti a valproato in gravidanza sono i seguenti: ☐
 - Approssimativamente il 10% ha la possibilità di avere difetti alla nascita e
 - circa dal 30% al 40% di possibilità di andare incontro ad un ampio spettro di problemi all'inizio dello sviluppo che possono condurre a difficoltà di apprendimento.
- Valproato non deve essere usato in gravidanza (eccetto in rare situazioni per le sole pazienti epilettiche che non rispondano o siano intolleranti ad altri trattamenti) e le condizioni del programma della prevenzione della gravidanza devono essere soddisfatte. ☐
- La necessità di una rivalutazione regolare da parte dello specialista (per lo meno annuale) per confermare la necessità di continuare la terapia con valproato. ☐
- La necessità di un test di gravidanza (plasmatico) negativo all'inizio del trattamento e, se necessario, successivamente (se in età fertile). ☐
- La necessità di un metodo contraccettivo efficace, senza interruzione, per l'intera durata del trattamento con valproato (se in età fertile). ☐
- La necessità di programmare una visita con lo specialista appena si pianifichi una gravidanza per consentire una tempestiva discussione e il passaggio ad opzioni di trattamento alternative prima del concepimento e dell'interruzione della contraccezione. ☐
- La necessità di contattare immediatamente il medico per un'urgente revisione del trattamento in caso di gravidanza sospetta o non pianificata. ☐
- Ho fornito alla paziente (o al caregiver/legale rappresentante) una copia della Guida per la paziente, <http://www.aifa.gov.it/content/aggiornamento-degli-strumenti-di-minimizzazione-del-rischio-correlato-al%E2%80%99uso-del-valproato>. ☐
- In caso di gravidanza, confermo che questa paziente: ☐
 - riceve valproato nella minor dose efficace possibile, o per minimizzare i possibili rischi di danno al feto ☐
 - è informata dei possibili supporti e consulenze per la gravidanza e sulla necessità di un adeguato monitoraggio del feto durante la gravidanza. ☐

Nome dello specialista

Firma

Data

Questo modulo deve essere fornito dallo specialista alle ragazze e alle donne di età fertile trattate con valproato per epilessia o disturbo bipolare (o ai loro caregiver/tutori legali).
Vanno compilate entrambe le parti A e B: tutte le caselle devono essere spuntate e il modulo firmato, questo per assicurare che tutti i rischi e le informazioni correlate all'uso di valproato durante la gravidanza siano state comprese.
Una copia compilata e firmata andrà tenuta / registrata dallo specialista.
Si consiglia al medico prescrittore di salvare una copia in formato elettronico nella cartella della paziente. Una copia del modulo, compilata e firmata, dovrà essere consegnata e tenuta dalla paziente.

Table 2: Differences in prescribing attitudes between male and female patients with epilepsy.

Clinical scenario	First-choice AED	Males No. (%)	Females No. (%)	p value
CAE 8 years old	Lamotrigine	1 (0.8)	10 (8.0)	<0.001
	Ethosuximide	36 (28.8)	73 (58.4)	
	Valproic acid	80 (64.0)	27 (21.6)	
	Other / multiple choice	2 (1.6)	7 (5.6)	
	Missing	6 (4.8)	8 (6.4)	
Dravet syndrome 8 years old	Lamotrigine	0 (0)	4 (3.2)	0.01
	Topiramate/Zonisamide	14 (11.2)	25 (20.0)	
	Valproic acid	89 (71.2)	68 (54.4)	
	Other / multiple choice	6 (4.8)	10 (8.0)	
	Missing	16 (12.8)	18 (14.4)	
Self-limiting focal epilepsy 8 years old	Lamotrigine	2 (1.6)	4 (3.2)	0.28
	Carbamazepine/Oxcarbazepine	43 (34.4)	49 (39.2)	
	Valproic acid	11 (8.8)	3 (2.4)	
	Levetiracetam	17 (13.6)	17 (13.6)	
	Other / multiple choice	37 (29.6)	36 (28.8)	
	Missing	15 (12.0)	16 (12.8)	
JME 15 years old	Lamotrigine	2 (1.6)	22 (17.6)	<0.001
	Valproic acid	92 (73.6)	2 (1.6)	
	Levetiracetam	23 (18.4)	87 (69.6)	
	Other / multiple choice	3 (2.4)	8 (6.4)	
	Missing	5 (4.0)	6 (4.8)	
Undetermined epilepsy 15 years old	Lamotrigine	10 (8.0)	20 (16.0)	<0.001
	Carbamazepine/Oxcarbazepine	7 (5.6)	7 (5.6)	
	Topiramate/Zonisamide	4 (3.2)	7 (5.6)	
	Valproic acid	40 (32.0)	0 (0)	
	Levetiracetam	50 (40.0)	74 (59.2)	
	Other / multiple choice	3 (2.4)	6 (4.8)	
	Missing	11 (8.8)	11 (8.8)	

CAE, Childhood Absence Epilepsy; JME, Juvenile Myoclonic Epilepsy.

Valproate in the treatment of epilepsy in girls and women of childbearing potential

*¹Torbjörn Tomson, ^{††}¹Anthony Marson, [§]²Paul Boon, [¶]¹Maria Paola Canevini, [#]¹Athanasios Covanis, ^{***}¹Eija Gaily, ^{††††}²Reetta Kälviäinen, and ^{§§§§}^{##}¹Eugen Trinka

Epilepsia, 56(7):1006–1019, 2015
doi: 10.1111/epi.13021

SUMMARY

This document provides guidance on the use of valproate in girls and women of childbearing age from a joint Task Force of the Commission on European Affairs of the International League Against Epilepsy (CEA-ILAE) and the European Academy of Neurology (EAN), following strengthened warnings from the Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human (CMDh) of the European Medicines Agency (EMA), which highlight the risk of malformations and developmental problems in infants who are exposed to valproate in the womb. To produce these recommendations, the Task Force has considered teratogenic risks associated with use of valproate and treatment alternatives, the importance of seizure control and of patient and fetal risks with seizures, and the effectiveness of valproate and treatment alternatives in the treatment of different epilepsies. The Task Force's recommendations include the following: (1) Where possible, valproate should be avoided in women of childbearing potential. (2) The choice of treatment for girls and women of childbearing potential should be based on a shared decision between clinician and patient, and where appropriate, the patient's representatives. Discussions should include a careful risk-benefit assessment of reasonable treatment options for the patient's seizure or epilepsy type. (3) For seizure (or epilepsy) types where valproate is the most effective treatment, the risks and benefits of valproate and other treatment alternatives should be discussed. (4) Valproate should not be prescribed as a first-line treatment for focal epilepsy. (5) Valproate may be offered as a first-line treatment for epilepsy syndromes where it is the most effective treatment, including idiopathic (genetic) generalized syndromes associated with tonic-clonic seizures. (6) Valproate may be offered as a first-line treatment in situations where pregnancy is highly unlikely (e.g., significant intellectual or physical disability). (7) Women and girls taking valproate require regular follow-up for ongoing consideration of the most appropriate treatment regimen. **KEY WORDS:** Valproate, Valproic acid, Anticonvulsants, Teratogenicity, Epilepsy, Pregnancy.



Torbjörn Tomson is professor of neurology and epileptology at Karolinska Institutet, Sweden.



BMJ 2018;361:k1596 doi: 10.1136/bmj.k1596 (Published 18 April 2018)

Page 1 of 8



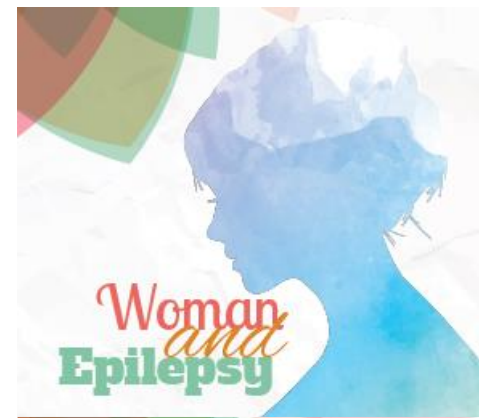
ANALYSIS

Weighing the risks of valproate in women who could become pregnant

Despite international consensus on the harmful effects of valproate during pregnancy, women should not be denied the human right to make their own decisions after fully informed discussion, say

Heather Angus-Leppan and Rebecca Liu

Heather Angus-Leppan *consultant neurologist*^{1 2 3}, Rebecca S N Liu *consultant neurologist*¹





Eurap Recruitment Dec-2018

