

항간질약물과 선천성 기형 및 임신 중 발작 조절

허 경

연세대학교 의과대학 신경과학교실

Antiepileptic Drugs and Congenital Malformations, and Seizure Control during Pregnancy

Kyoung Heo, M.D.

Department of Neurology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Epilepsy is one of the most common neurological problems in pregnancy. For the majority of women, pregnancy proceeds without any apparent difficulties but there is growing evidence of an increased risk of major malformations and later cognitive problems in children exposed to antiepileptic drugs *in utero*. Updated evidence from several prospective pregnancy registries suggests an increased risk of major malformations with valproic acid compared with other antiepileptic drugs, becoming more evident as doses exceed 1,000 mg/day. The effects of polytherapy appear to carry greater risks compared with monotherapy. Limited data exist for the newer AEDs except for lamotrigine. Although most women with epilepsy have no change in seizure

frequency, seizures, especially generalized tonic-clonic seizures can produce adverse effects on mother and fetus. Data about the risk associated with seizures in pregnancy are limited. The pregnancy registry will be performed in Korea to assess the relative risk of major congenital malformation from *in utero* exposure to antiepileptic drug and to analyze seizure control and treatment in pregnant women with epilepsy. (J Korean Epilep Soc 2007;11(2):85-90)

KEY WORDS: Epilepsy · Antiepileptic drugs · Congenital malformation · Pregnancy.

서 론

간질 환자의 다수는 장기간의 치료를 필요로 한다. 따라서 임신 중에서도 약물 치료를 하게 된다. 낮은 결혼률과 출산 기피로 인해 우리나라에서는 이보다 낮을 것이라 추정되지만 외국 통계에 의하면 임신 여성의 0.3~0.6%가 항간질약물에 노출된다고 한다.^{1,2} 항간질약물이 태아에 미치는 영향을 조사하는 것은 매우 중요하다. 그러나 무작위로 통제된 연구는 실제 임상에서 시행되기 매우 어렵고 윤리적인 문제가 있어 시행될 수 없기 때문에 관찰 연구가 시행될 수 밖에 없다. 이러한 연구들은 환자 모집 방법 및 시기, 기형의 정의 및 판단 시점, 환자 수, 정상 대조군, 사

산 자료의 확인 등의 차이가 결과의 차이를 가져 올 수 있다. 또한 기형의 발생에 영향을 가져올 수 있는 발작의 정도, 간질 유형(약물의 선택에 영향을 줄 수 있는), 기형의 가족력, 사회 및 경제 요인 등의 변수의 기여 정도에 대한 조사가 미약하다. 새로운 여러 항간질약물이 발매되면서 이에 발맞추어 기형 발생에 미치는 위험도를 대규모의 임신 등록을 통해 조사한 여러 연구 결과들이 2000년대에 들어 발표되었다. 2008년에 시작될 우리나라에서의 임신 등록 연구에 즈음하여 최근 연구들을 중심으로 각각의 약물에 따른 중대 기형 발생 및 신경 발달 지연, 덧붙여 임신 중 발작의 조절에 대한 문제를 고찰해 보고자 한다.

기형 발생과 항간질약물

대부분의 연구는 일반 인구에 비해 중대 기형 발생 빈도가 2~3배 증가한다는 결과를 제시하였다. 간질을 가진 아버지와 기형 발생과는 관계가 없다. 발작 자체, 특히 전신 강직-간대성 발작 및 간질 증첩증이 환자 및 태아에 악

Received 6 November 2007

Accepted 27 December 2007

Corresponding author: Kyoung Heo, M.D., Department of Neurology, Yonsei University College of Medicine, 134 Sinchon-dong, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea
E-mail: kheo@yuhs.ac

영향(태아 심박동수의 감소, 태아 뇌출혈, 조기 분만, 태아 및 환자 사망 등)을 줄 수 있다는 사실은 확실하나, 중대 기형 발생에 미치는 영향에 대해서는 오래 전에 임신 첫 1/3 분기에 발작이 있었던 환자에서 기형 발생률이 높았다는 보고가 있고,³ 임신 중 5회가 넘는 전신 발작이 있었던 경우 환자에서 태어난 소아에서 언어성 지능의 감소가 관찰되었다는 연구 결과가 있으나,⁴ 연구 대상자의 숫자가 적지만 전향적인 임신 등록 연구에서는 전신 발작과 중대 기형 발생과의 의미있는 연관성이 발견되지 않았다.⁵⁻⁸ 간질 자체가 미치는 영향에 대해서는 최근 meta-analysis에서 정상 대조군에 비해 치료받지 않은 간질에서 기형 발생이 증가하였지만 통계학적으로는 의미가 없어 간질 자체가 기형의 위험을 증가시킬 것이라는 일반적인 통념을 뒷받침하지 못했다.⁹ 덧붙여 간질을 가진 남성 환자는 기형 발생에 영향을 주지 못한다. 또한 기형 이외에 일반 인구에 비해 간질 환자에서 2배 정도의 자연 유산, 사산, 주산기 태아 사망의 위험도가 있다는 일관성 있는 증거가 있고,¹⁰ 자궁 내 성장 지연(체중, 신장, 머리 둘레 등의 감소)이 보고되고 있으나,^{11,12} 특정 약물과의 연관성이나

동반된 기형에 대한 연구에 대한 정보는 미약하다. 기형 발생 위험 증가에는 항간질약물의 역할이 가장 중요할 것으로 생각된다. 중대 기형은 주로 수술 치료가 필요한 구조적 결손을 의미하는데 임신 첫 1/3 분기에 항간질약물의 노출, 단독 요법보다는 다약물 요법에서, 특히 valproic acid가 포함된 경우에 중대 기형 발생의 증가와 연관되어 있다(Table 1). 항간질약물 복용과 관련된 중대 기형으로는 선천성 심장 결손, 신경관 결손, 요생식기 결손, 구안면 파열 등이 있다. 특정 약물과의 관계에 있어서는 valproic acid 복용과 신경관 결손(1~6%)과의 연관성이 일관되게 제시되었고,¹⁹⁻²¹ carbamazepine도 신경관 결손(1%)과의 관련성이 오래 전부터 제시되었으나,²² 최근 연구결과에서는 신경관 결손의 위험이 매우 낮다.^{14,20} 복미 임신 등록 연구에서 lamotrigine과 구안면 파열의 증가와의 연관성이 제시되었으나,²³ 다른 임신 등록 연구에서는 확인되지 않았다.

Table 2는 최근 연구 결과에서 나타난 각각의 항간질 약물의 단독요법과 연관된 중대 기형 발생률을 기술한 것이다. Phenobarbital은 복미 임신 등록 연구에서 단독

Table 1. Risk of major malformations with monotherapy and polytherapy from recent pregnancy registries

Pregnancy registry	Monotherapy	Polytherapy	Comments
US (Boston) ¹³	4.5% (n=223)	8.6% (n=93)	1.8% of controls without epilepsy
UK ¹⁴	3.7% (n=2,468)	6.0% (n=718)	Odds ratio=2.49 in +VPA Compared with -VPA
Italy ¹⁵	5.7% (n=313)	5.3% (n=114)	
Finland ¹⁶	4.2% (n=1,231)	7.2% (n=180)	-VPA: no increased risk
Lamotrigine ¹⁷	2.8% (n=707)	11.8% +VPA 2.7% -VPA	
Oxcarbazepine ¹⁸	2.4% (n=248)	6.6% (n=61)	

Table 2. Comparison of recent registries for major malformations with antiepileptic drug in pregnancy with monotherapy exposures

AED	North America ^{24,25}	UK ¹⁴	Australia ²⁶	Finland ¹⁶	NEAD ²⁷ (US & UK)	Sweden ²⁰	Italy ¹⁵
VPA	10.7%	6.2%	16.8%	10.6%	17.4%	9.7%	13.6%
PB	6.5%	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	2.4%
CBZ	N/A	2.2%	3.8%	2.7%	4.5%	4.0%	6.2%
PHT	N/A	3.7%	5.9%	2.6%	7.1%	6.8%	0%
LTG	N/A	3.2%	0%	N/A	1.0%	4.4%	N/A
GBP	N/A	3.2%	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
TPM	N/A	7.1%	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
OXC	N/A	N/A	N/A	1.0%	N/A	N/A	N/A
LEV	N/A	0%	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
No AED	1.62%	3.5%	N/A	2.8%	N/A	N/A	N/A

AED, antiepileptic drug; VPA, valproic acid; PB, phenobarbital; CBZ, carbamazepine; PHT, phenytoin; LTG, lamotrigine; GBP, gabapentin; TPM, topiramate; OXC, oxcarbazepine; LEV, levetiracetam; NEAD, the neurodevelopmental effects of antiepileptic drugs study; N/A, not available. Reference 24: data of each AEDs except for VPA and PB are not available but the prevalence of major malformations among in all other AED monotherapies was 2.9%

법으로 노출된 77 임신 중 5(6.5%)에서, 이태리 임신 등록 연구(단일 센터)에서 83 중 2(2.4%; 경도의 기형을 포함하면 4.8%)에서 중대 기형이 발생되었다. 다른 연구에서는 노출 숫자가 적어 의미있는 결과를 산출할 수 없었다. 인지, 지능, 언어 발달 등의 행동 장애의 위험도가 임신 중 phenobarbital에 노출된 경우에 높았다.^{28,29} Phenytoin 단독 요법의 경우 0%(이태리 임신 등록 연구에서 경도의 기형을 제외하였을 때)에서 7.1%까지 보고되었으나 각각 31과 56으로 적은 숫자였고, 비교적 많은 숫자의 영국 임신 등록 연구에서의 82의 노출에서는 3.7%이었고 핀란드 임신등록 연구에서의 적어도 124명(이전 연구 자료에서 인용³⁰)이 넘는 노출에서 2.6%이었다. 1999년에 발표된 일본, 이태리, 캐나다 합동 연구에서는 132 노출에서 9.1%라는 높은 기형 발생 빈도가 보고되었다.⁸ Carbamazepine 단독 요법의 경우에서는 110에서 900의 노출 수에서 2.2%(900의 노출 수에서 조사된 영국 임신 등록 연구)에서 6.2%의 중대 기형이 발생되었다. Carbamazepine에 노출된 소아의 지능을 조사한 핀란드 연구에서 지능 지수가 대조군과 차이가 없었다.³¹

이전의 연구 결과들과 함께 최근의 임신 등록 연구들은 일관되게 valproic acid의 항간질약물 중 가장 높은 기형 발생위험도의 증가와의 연관성을 제시하고 있다. Valproic acid 단독 요법의 경우 69에서 715의 노출 수에서 조사되었는데 6.2%(715의 노출 수에서 조사된 영국 임신 등록 연구)에서 17.4%{(69의 노출 수에서 조사된 NEAD (Neurodevelopmental Effects of Antiepileptic Drugs) 연구)까지 중대 기형이 발생되었다. 또한 가장 많은 노출수의 영국 임신 등록 연구에서는 통계학적으로 의미 있는 용량 반응을 보이지 않았지만 호주 임신 등록 연구에서는 하루 용량 1,400 mg³² 혹은 1,100 mg, 핀란드 임신 등록 연구에서는 1,500 mg, 네덜란드 임신 등록 연구에서는 1,000 mg,³³ 일본, 이태리, 캐나다 합동 임신 등록 연구에서는 1,000 mg과 혈중 농도 70 µg/ml 이상이 높은 기형 발생과 관련되어 있다고 보고하였다. 또한 phenobarbital에서도 제시된 것처럼 valproic acid에서도 자궁 속에서 노출된 소아의 발달에 악영향을 준다는 여러 연구 결과들이 발표되었다.³⁴⁻³⁷ 언어 발달 지연, 언어성 지능 지수의 감소, 행동 장애 등이 관찰되었다. 편견의 가능성, 적은 환자 수로 인해 확실한 결론을 내기 위해서는 대규모의 전향적인 연구가 필요한데 현재 진행 중인 전향적으로 항간질약물의 단독 요법에 노출된 소아의 발달을 조사한 미국과 영국 합동 NEAD 연구의 중간 발표에서 2세된 166명(carbamazepine=43, lamotrigine=57, phenytoin=38, vaproic

acid=28) 대상으로 유아 발달의 Bayley Scales 중 Mental Scale을 분석하였다. 다른 세 약물과 비교하여 valproic acid에 노출되었던 소아에서 가장 낮은 점수가 관찰되었고 lamotrigine군과 통계학적으로 유의미한 차이를, carbamazepine군과는 차이가 있는 경향을 보였다.³⁸ Valproic acid와 관련된 기형 형성 기전은 확실치 않으나 엽산 대사의 이상,³⁹ 신경관 성장 중 세포 증식의 억제,⁴⁰ 내재되어 있는 유전적 감수성이나⁴¹ 이러한 요인들의 조합이 관련된다고 알려져 있다. 현 시점에서 이러한 발달 과정의 악영향과 더불어 기형 발생의 높은 위험도의 연구결과는 임신을 원하거나, 임신 잠재성의 여성 간질 환자에서의 valproic acid는 반드시 심각하게 유익과 불이익이 고려된 후 사용되어야 한다는 점을 강력하게 제시하고 있다.

Lamotrigine은 새로이 개발된 항간질약물 중 충분한 숫자로 연구된 유일한 약물이라 할 수 있다. Lamotrigine 단독 요법의 경우 61에서 647의 노출 수에서 조사되었는데 0%(61의 노출 수에서 조사된 호주 임신 등록 연구)에서 4.4%(90의 노출 수에서 조사된 스웨덴 연구)까지 중대 기형이 발생되었다. 제조회사 후원 국제 임신 등록 연구에서 lamotrigine 단독 요법은 기형 발생을 증가시키지 않는 약물로 생각되었다. 1992년부터 2005년 임신 등록을 통해 조사된 결과가 2006년 미국간질학회에서 발표되었는데 단독 요법 707 노출 수에 2.8%의 중대 기형 발생 빈도가 관찰되었다.¹⁷ 그러나 영국 임신 등록 연구에서 647 노출 수에서 비교적 낮은 빈도의 3.2%에서 기형이 발생되었고, 용량 반응을 보여 하루 200 mg 이하의 용량에서는 1.6%에서 200 mg이 넘는 용량에서는 5.4%로 증가하였다. 이 수치는 이 연구에서 관찰된 1,000 mg 이하의 valproic acid의 5.1%와 필적할 만하다. 따라서 lamotrigine이 임신 가능 연령의 여성 환자에 대한 적합성에 대한 의문이 제기되었다. 앞서 기술한 국제 임신 등록 연구에서는 중대 기형 유무에 따른 lamotrigine의 용량 차이가 발견되지 않았다. 다른 약물 중에는 비교적 많은 단독 요법의 경험이 축적된 oxcarbazepine의 경우 248 노출 수에 2.4%이었다.¹⁸ 그러나 다른 약물의 경우 숫자가 적어 신뢰성 있는 결과라 생각되기 어려우나, 영국 임신 등록 연구에서 gabapentin의 경우 37 노출 수에 3.2%, levetiracetam은 39 노출 수에 0%, 42 topiramate는 28 노출 수에 7.1%이었다.

여러 임신 등록 연구들에서 valproic acid와 다약물 치료가 상대적으로 기형 발생의 위험도를 높인다는 결과가 공통적으로 발견되지만 임신 등록 연구에 따라 중대 기형의 발생률은 다르다. 적은 등록 숫자는 신뢰성 있는 결과

를 줄 수 없다. 등록 시점의 차이가 영향을 줄 수 있다. 등록 전 산전 검사를 받지 않거나 산전 검사에서 음성이 나온 환자만이 등록 기준이 되고 임신 초기가 지나서 등록되는 것이 허용된다면 조기에 일어나는 중대 기형이 배제되기 때문에 기형 발생률을 감소시킬 가능성이 있다. 북미나 호주 임신 등록처럼 환자 자신이 등록하는 방법을 취한다면 기형의 가족력이나 과거력이 있는 환자가 더 참여할 가능성이 있다. 기형 판단 시점도 영향을 줄 수 있다. 영국 임신 등록에서는 탄생시 혹은 6주 내에 일어나는 중대 기형으로 정의한 반면에 호주 임신 등록에서는 탄생 후 1년 시점에 기형에 대한 정보가 얻어 졌다. 몇몇 중대 기형은 탄생시 발견되지 못하는 경우가 있기 때문에 탄생시 보다 1년 시점에 파악되는 정보는 기형 발생률을 높일 가능성이 있다. 또한 유산이나 사산의 경우 중대 기형 발생에 대한 정보의 정도가 영향을 줄 수 있다. 사회경제적인 위치, 환자의 연령, 간질 증후군, 항간질약물의 용량 및 복용 순응도 등의 기형 발생 영향을 줄 수 있는 다른 인자에 대한 정보 정도도 항간질약물과 기형 발생의 연관성의 결과에 영향을 미칠 수 있다.

임신 가능 간질 환자의 치료는 항간질약물과 관련된 기형의 위험성을 고려해야 하지만 발작의 조절 및 삶의 질과 관련된 여러 문제들이 고려되어야 한다. 부분 발작을 가진 환자들은 valproic acid 이외 선택할 수 있는 항간질약물이 상대적으로 많아 처음 약물의 선택이 비교적 용이하다. 또한 장기간 발작 관해 상태라면 발작 재발의 인자들을 고려하여 임신 전에 약물 중단, 감량, 다 약물에서 단독 약물 치료 등을 시도해 볼 수 있다. 특발성 전신성 간질, 특히 청소년 근간대 경련간질(juvenile myoclonic epilepsy)의 경우 해결 방안이 쉽지 않다. 장기간 발작 관해가 이루어졌다고 하더라도 약물 중단 시도에 재발의 위험성이 매우 높다. 또한 현재까지 효과 면에서 다른 광범위 약물들이 valproic acid에 비해 못 미치고 있다고 생각되고,⁴³ 대체 약물인 lamotrigine의 경우 영국 연구에서 200 mg 이상의 용량과 관련된 비교적 높은 기형 발생 빈도가 발견되고 다른 대체 약물인 topiramate, zonisamide, levetiracetam은 임신 연구 결과가 미약해서 어떤 결론을 내릴 수 없다. 새로운 항간질약물의 기형 발생 위험도, 항간질약물의 용량과의 관련성, valproic acid 이외의 특정한 조합의 다 약물 치료에 따른 위험도, 자궁에서 노출된 소아의 발달에 미치는 영향, 최근에 제기되고 있는 기형에 기여하는 약물 유전적 요인, 엽산 치료의 예방 효과, 항간질약물의 기형 기전 등의 문제에 대한 더 많은 연구가 필요하다.

임신 중의 발작 조절

대다수의 환자는 임신 중 발작 빈도에 있어서 변화를 보이지 않는다. 15%에서 33%의 환자에서만 더 많은 발작 빈도를 가지게 된다.^{44,45} 최근에 발표된 1,956의 임신을 대상으로 한 EURAP 연구⁴⁶ 결과에 따르면 임신 첫 1/3 주기에 비교할 때 64%의 환자에서 임신 중간 1/3주거나 마지막 1/3 주기에서 발작 빈도의 변화가 나타나지 않았고 17%의 환자는 발작의 빈도가 증가하였고 16%의 환자는 발작 빈도의 감소가 관찰되었고 3%의 환자에서는 중간 1/3 주거나 마지막 1/3 주기에서 반대 방향의 발작 조절이 일어났고, 3.5%의 환자에서 발작이 해산 중에 일어났다. 발작 빈도의 악화 가능성은 모든 발작과 경련성 발작에서 부분 간질과 다약물 치료, 경련성 발작에서 oxcarbazepine 단독 요법과 연관성이 있었다. 또한 흥미로운 결과로 과거에 문헌에서 예상되는 중첩 발작과 높은 임신 사과의 연관성은 적어, 36명의 환자에서 중첩 발작(12 증례의 경우 경련성)이 일어났는데 한 증례에서 사산을 초래하였고 유산이나 산모의 사망은 일어나지 않았다. 이러한 결과는 과거에 비해 임신 중 간질 처치의 발전을 반영하거나 과거의 적은 숫자의 증례 보고가 가질 수 있는 편견에 기인될 수 있다. 임신 중 발작의 악화는 약물 복용의 순응도의 감소, 약물 대사 및 배설의 증가, 흡수 감소, 분포의 증가 등에 따른 약물 농도의 감소, 스트레스나 불안의 증가, 수면 박탈, 호르몬의 변화 등으로 설명된다. 새로운 항간질 약물 중 lamotrigine과 oxcarbazepine (MHD)은 대사 증가로 말미암아 용량 대 혈중 농도가 임신 전의 50~60%로 감소하게 된다.^{47,48} 이러한 oxcarbazepine (MHD)의 혈중 농도의 감소는 oxcarbazepine 단독 요법과 발작 빈도의 악화 가능성과의 연관성이 있다는 EURAP 연구 결과를 설명할지 모른다.

우리나라 인구를 대상으로 체계적이고 전향적인 임신 등록 연구가 시행된 적이 없다. 우리나라 간질 환자에서 항간질약물과 기형 발생의 관계, 임신 중 발작의 조절 상태 및 영향 등에 관한 연구가 필요하다고 생각된다. 이에 대한간질학회에서는 임신 가능 여성 간질 환자를 치료하는 대한간질학회 정회원 의사가 참여하는 전국적인 임신 환자 등록을 통하여 이에 대한 연구를 진행할 것이다.

REFERENCES

1. Fairgrieve SD, Jackson M, Jonas P, et al. Population based, prospective study of the care of women with epilepsy in pregnancy. *Br Med J* 2000;321:674-5.

2. Epilepsy Guidelines Group. Primary care guidelines for the management of females with epilepsy. Royal Society of Medicine Publishers Ltd, UK, 2004.
3. Lindhout D, Meinardi H, Meijer JW, Nau H. Antiepileptic drugs and teratogenesis in two consecutive cohorts: changes in prescription policy paralleled by changes in pattern of malformations. *Neurology* 1992; 42 (suppl 5):94-110.
4. Vinten J, Adab N, Kini U, et al. Neuropsychological effects of exposure to anticonvulsant medication in utero. *Neurology* 2005;64:949-54.
5. Holmes LB, Harvey EA, Coull BA, et al. The teratogenicity of anti-convulsant drugs. *N Engl J Med* 2001;344:1132-8.
6. Kaaja E, Kaaja R, Hiilesmaa V. Major malformations in offspring of women with epilepsy. *Neurology* 2003;60:575-9.
7. Canger R, Battino D, Canevini MP, et al. Malformations in offspring of women with epilepsy: a prospective study. *Epilepsia* 1999;40:1231-6.
8. Kaneko S, Battino D, Andermann E, et al. Congenital malformations due to antiepileptic drugs. *Epilepsy Res* 1999;33:145-58.
9. Fried S, Kozler E, Nulman I, Einarson TR, Koren G. Malformation rates in children of women with untreated epilepsy: a meta-analysis. *Drug Saf* 2004;27:197-202.
10. Yerby MS. Quality of life, epilepsy advances, and the evolving role of anticonvulsants in women with epilepsy. *Neurology* 2000;55 (suppl 1): 21-31.
11. Hvas CL, Henriksen TB, Ostergaard JR. Birth weight in offspring of women with epilepsy. *Epidemiologic Reviews* 2000;22:275-82.
12. Wide K, Winbladh B, Tomson T, Kallen B. Body dimensions of infants exposed to antiepileptic drugs *in utero*: observations spanning 25 years. *Epilepsia* 2000;41:854-61.
13. Holmes LB, Harvey EA, Coull BA, et al. The teratogenicity of anti-convulsant drugs. *N Engl J Med* 2001;344:1132-8.
14. Morrow J, Russell A, Guthrie E, et al. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Registry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:193-8.
15. Canger R, Battino D, Canevini MP, et al. Malformations in offspring of women with epilepsy: a prospective study. *Epilepsia* 1999;40:1231-6.
16. Artama M, Auvinen A, Raudaskoski T, Isojarvi J. Antiepileptic drug use of women with epilepsy and congenital malformations in offspring. *Neurology* 2005;64:1874-8.
17. Messenheimer JA, Cunningham M. Thirteen year interim results from international observational study of pregnancy outcomes following exposure to lamotrigine. *Epilepsia* 2006;47 (suppl 4):166. Abstract.
18. Montouris G. Safety of the newer antiepileptic drug oxcarbazepine during pregnancy. *Curr Med Res Opin* 2005;21:693-701.
19. Samren EB, van Duijn CM, Koch S, et al. Maternal use of antiepileptic drugs and the risk of major congenital malformations: a joint European prospective study of human teratogenesis associated with maternal epilepsy. *Epilepsia* 1997;38:981-90.
20. Wide K, Winbladh B, Kallen B. Major malformations in infants exposed to antiepileptic drugs in utero, with emphasis on carbamazepine and valproic acid: a nation-wide, population-based register study. *Acta Paediatr* 2004;93:174-6.
21. Omtzigt JG, Los FJ, Grobbee DE, et al. The risk of spina bifida aperta after first-trimester exposure to valproate in a prenatal cohort. *Neurology* 1992;42 (suppl 5):119-25.
22. Rosa FW. Spina bifida in infants of women treated with carbamazepine during pregnancy. *N Engl J Med* 1991;324:674-7.
23. Holmes LB, Wyszynski DF, Baldwin EJ, Habecker E, Glassman LH, Smith CR. Increased risk for non-syndromic cleft palate among infants exposed to lamotrigine during pregnancy. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology* 2006;76:318. Abstract.
24. Holmes LB, Wyszynski DF, Lieberman E, AED Pregnancy Registry. The AED (antiepileptic drug) Pregnancy Registry: a 6 year experience. *Arch Neurol* 2004;61: 673-8.
25. Wyszynski DF, Nambisan M, Surve T, et al. for Antiepileptic Drug Pregnancy Registry. Increased rate of major malformations in offspring exposed to valproate during pregnancy. *Neurology* 2005;64:961-5.
26. Vajda FJ, Hitchcock A, Graham J, et al. Foetal malformations and seizure control: 52 months data of the Australian Pregnancy Registry. *Eur J Neurol* 2006;13:645-54.
27. Meador KJ, Baker GA, Finnell RH, et al. for NEAD Study Group. In utero antiepileptic drug exposure: fetal death and malformations. *Neurology* 2006;67:407-12.
28. Reinisch JM, Sanders SA, Mortenson EL, Rubin DB. *In utero* exposure to phenobarbital and intelligence deficits in adult men. *JAMA* 1995; 274:1518-25.
29. Adams J, Harvey EA, Holmes LB. Cognitive deficits following gestational monotherapy with phenobarbital and carbamazepine. *Neurotoxicol Teratol* 2000;22:466-7.
30. Kaaja E, Kaaja R, Hiilesmaa V. Major malformations in offspring of women with epilepsy. *Neurology* 2003;60:575-9.
31. Gaily E, Kantola-Sorsa E, Hiilesmaa V. Normal intelligence in children with prenatal exposure to carbamazepine. *Neurology* 2004;62:28-32.
32. Vajda FJE, Eadie MJ. Maternal valproate dosage and foetal malformations. *Acta Neurol Scand* 2005;112:137-43.
33. Samren EB, van Duijn CM, Christiaens GCML, Hofman A, Lindhout D. Antiepileptic drug regimens and major congenital abnormalities in the offspring. *Ann Neurol* 1999;46:739-46.
34. Adab N, Kini U, Vinten J, Ayres J, Baker G, Clayton-Smith J. The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1575-83.
35. Ohtsuka Y, Silver K, Lopes-Cendes I, et al. Effect of antiepileptic drugs on psychomotor development in offspring of epileptic mothers. *Epilepsia* 1999;40 (suppl 2):296. Abstract.
36. Gaily E, Kantola-Sorsa E, Hiilesmaa V, Isoaho M, Matila R, Kotila M. Normal intelligence in children with prenatal exposure to carbamazepine. *Neurology* 2004;62:228-32.
37. Eriksson K, Viinikainen K, Monkkinen A, Aikia M, Nieminen P, Heinonen S. Children exposed to valproate *in utero*-population based evaluation of risks and confounding factors for long-term neurocognitive development. *Epilepsy Res* 2005;65:189-200.
38. Meador KJ, Browning N, Cohen MJ, et al. In utero antiepileptic drugs: differential cognitive outcomes in children of women with epilepsy. *Epilepsia* 2006;47 (suppl 4):2. Abstract.
39. Wegner C, Nau H. Alteration of embryonic folate metabolism by valproic acid during organogenesis: implications for mechanism of teratogenesis. *Neurology* 1992;42 (suppl 5):17-24.
40. Bennett GD, Wlodarczyk B, Calvin JA, Craig JC, Finnell RH. Valproic acid-induced alterations in growth and neurotrophic factor. *Reprod Toxicol* 2000;14:1-11.
41. Duncan S, Mercho S, Lopes-Cendes I, et al. Repeated neural tube defects and valproate monotherapy suggest a pharmacogenetic abnormality. *Epilepsia* 2001;42:750-753.
42. Hunt S, Craig J, Russell A, et al. Levetiracetam in pregnancy: preliminary experience from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *Neurology* 2006;67:1876-9.
43. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, et al. For SANAD Study group. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007;24:369 (9566):1016-26.
44. Schmidt D. The effect of pregnancy on the natural history of epilepsy: review of literature. In: Janz D, Dam M, Richens A, Bossi L, Helge H, Schmidt D, eds. *Epilepsy, Pregnancy, and the Child*. New York: Raven Press, 1982:3-14.
45. Tomson T, Lindbom U, Ekqvist B, Sundqvist A. Epilepsy and pregnancy: a prospective study of seizure control in relation to free and total plasma concentrations of carbamazepine and phenytoin. *Epilepsia* 1994;

Antiepileptic Drugs and Congenital Malformations

- 35:122-30.
46. The EURAP Study Group. Seizure control and treatment in pregnancy: observations from the EURAP Epilepsy Pregnancy Register. *Neurology* 2006;66:354-60.
47. de Haan GJ, Edelbroek P, Segers J, *et al.* Gestation-induced changes in lamotrigine pharmacokinetics: a monotherapy study. *Neurology* 2004; 63:571-3.
48. Christensen J, Sabers A, Sidenius P. Oxcarbazepine concentrations during pregnancy: a retrospective study in patients with epilepsy. *Neurology* 2006;67:1497-9.