Gestanti con epilessia: revisione sistematica delle evidenze

Data 25 febbraio 2010
Categoria ostetricia

Se possibile, dovrebbe essere evitato l'uso di valproato, fenitoina o fenobarbital per tutta la gravidanza al fine di prevenire il rischio di deficit cognitivi del bambino.

L'obiettivo della revisione è stato quello di riesaminare le evidenze sulla gestione clinica delle donne con epilessia durante la gravidanza, proponendosi di rispondere ai seguenti quesiti:

1. Qual è il rischio di malformazioni congenite maggiori (MCM) associato ad esposizione intrauterina a farmaci antiepilettici (AE) nei nati da donne affette da epilessia?

2. Qual è il rischio di esiti avversi a lungo termine di tipo cognitivo in bambini nati da donne affette da epilessia?

3. Qual è il rischio di morte, basso peso alla nascita e basso indice di Apgar nei nati da donne affette da epilessia?

L'American Academy of Neurology (AAN) ha costituito un comitato di esperti in ostetricia e teratologia, insieme ad epilettologi, neurologi, farmacisti con esperienza sulle terapie farmacologiche dell'epilessia. È stata effettuata una revisione sistematica degli articoli rilevanti pubblicati tra il gennaio 1985 ed il giugno 2007 (febbraio 2008, per alcuni argomenti), utilizzando le banche dati MEDLINE, MEDLINE-In-Process, Current Contents, Biologic Abstracts, BIOSIS previews. La ricerca è stata circoscritta ad articoli in qualsiasi lingua ma che avessero l'abstract in inglese.
Le MCM sono state definite come anomalie strutturali di rilevanza medica, chirurgica o estetica. Nell'analisi statistica non sono state incluse le malformazioni minori, quali il dimorfismo facciale.
Sono stati selezionati 876 articoli, di cui 285 rilevanti per la revisione completa. Quattro sotto-comitati di esperti hanno suddiviso gli articoli sulla base di differenti quesiti clinici che sono stati esaminati per la redazione di svariati rapporti.
In particolare, per la presente revisione sono stati analizzati 52 articoli rilevanti che sono stati classificati per il rischio di bias utilizzando i criteri della AAN.

Il contributo dell'epilessia materna al rischio di MCM non è stato considerato specificatamente in questa revisione, poiché le evidenze a riguardo sono poco chiare ed il rischio, ammesso che esista, sembrerebbe comunque molto basso. L'analisi è stata quindi rivolta alla valutazione del rischio di MCM dovuto all'impiego di AE durante il primo trimestre di gravidanza, includendo soltanto gli articoli dove il gruppo controllo fosse costituito da pazienti epilettiche non trattate farmacologicamente. Sono stati esclusi dall'analisi sulle MCM gli studi sulle donne che assumevano AE per indicazioni terapeutiche diverse dall'epilessia.

Le conclusioni cui è giunta la revisione sistematica, in relazione ai quesiti sopra citati, sono state le seguenti:

1. Malformazioni Congenite Maggiori

• Il trattamento farmacologico dell'epilessia durante il primo trimestre di gravidanza aumenta il rischio di MCM rispetto al non trattamento, ma non è possibile determinare se tale rischio sia attribuibile a tutti gli AE o solo ad alcuni principi attivi.

• Rispetto al non trattamento, l'uso di valproato in politerapia aumenta con alta probabilità il rischio di MCM; è possibile che il rischio aumenti anche quando il farmaco venga impiegato in monoterapia. La carbamazepina non sembrerebbe invece incrementare in modo significativo le MCM. Non esistono dati sufficienti per definire la possibile teratogenicità degli antiepilettici, inclusi lamotrigina o fenitoina.

• Rispetto alla politerapia con altri AE, l'uso di valproato in politerapia durante il primo trimestre di gravidanza aumenta significativamente il rischio di MCM. Il farmaco utilizzato in monoterapia incrementa il rischio di MCM se confrontato alla carbamazepina. Il contributo del valproato sull'insorgenza di MCM sembrerebbe essere maggiore a quello di fenitoina o di lamotrigina, sebbene ciò non sia stato accertato.

• È altamente probabile che la politerapia di AE durante il primo trimestre di gravidanza contribuisca più della monoterapia allo sviluppo di MCM.

• La relazione tra uso di valproato o lamotrigina ed il rischio di MCM è di tipo dose-dipendente.

• Sono state individuate le seguenti associazioni specifiche tra alcuni tipi di MCM ed esposizione intrauterina a distinti AE: 1) fenitoina e rischio di palatoschisi; 2) carbamazepina e rischio di palatoschisi posteriore; 3) valproato e rischio di

difetti del tubo neurale e deformità del volto (correlazione altamente probabile); 4) fenobarbital e rischio di malformazioni cardiache (correlazione altamente probabile).

2. Teratogenesi cognitiva

• La funzione cognitiva non sembrerebbe alterarsi nella prole di pazienti epilettiche non trattate.

• Non ci sono evidenze sufficienti a definire possibili deficit cognitivi in bambini esposti in utero ad AE in generale.

• Dall'analisi dei singoli principi attivi confrontati al non trattamento, è risultato che la carbamazepina non riduce la funzione cognitiva, la fenitoina sembrerebbe ridurla, mentre il fenobarbital provocherebbe disturbi cognitivi soprattutto nei bambini di sesso maschile.

• Rispetto al non trattamento o alla terapia con carbamazepina o fenitoina, il valproato riduce con alta probabilità la funzionecognitiva.

3. Esiti perinatali

• I bambini di donne epilettiche trattate con AE hanno un aumento del rischio di basso peso alla nascita di circa due volte superiore alla frequenza attesa e di avere un punteggio Apgar ad 1 minuto <7 di circa di due volte superiore alla frequenza attesa.

• Non esistono evidenze di incremento del rischio di morte perinatale.

• Per mancanza di dati adeguati, non possono essere tratte conclusioni su altri esiti perinatali, quali ritardo di crescita intrauterina, distress respiratorio, ricovero in unità di terapia intensiva neonatale.

[b]Raccomandazioni[/b]

• Se possibile, nel primo trimestre di gravidanza l'uso di valproato dovrebbe essere evitato sia in monoterapia (rispetto a carbamazepina, fenitoina o lamotrigina) o in generale come componente di una politerapia al fine di ridurre il rischio di MCM.

• Se possibile, nel primo trimestre di gravidanza sarebbe preferibile l'impiego di farmaci AE in monoterapia piuttosto che in politerapia.

• Se possibile, dovrebbe essere evitato l'uso di valproato, fenitoina o fenobarbital per tutta la gravidanza al fine di prevenire il rischio di deficit cognitivi del bambino.

• La stratificazione del rischio della gravidanza dovrebbe considerare che la prole di donne affette da epilessia trattate farmacologicamente comporta, con alta probabilità, un aumento del rischio di basso peso alla nascita e di avere un punteggio Apgar ad 1 minuto <7.

Commento

Sebbene molte delle raccomandazioni riferite nel presente rapporto suggeriscano di ridurre al minimo l'impiego di AE durante la gravidanza, per molte pazienti affette da epilessia la sospensione dei farmaci non è l'opzione più sicura.
Una valida alternativa consiste nello switch a terapie farmacologiche con minore potenziale teratogeno del valproato, sebbene per la maggior parte degli AE, soprattutto quelli più nuovi, esistano poche informazioni sul rischio teratogeno assoluto.
La sostituzione del valproato con un altro antiepilettico dovrebbe comunque essere programmata ed effettuata prima della gravidanza, poiché la sua teratogenicità si manifesta molto precocemente.
Conflitto di interesse: alcuni autori dichiarano di avere ricevuto compensi economici per collaborazioni con diverse ditte farmaceutiche.

Dottoressa Paola Cutroneo

Riferimento bibliografico

Harden CL et al. Practice Parameter update: Management issues for women with epilepsy--focus on pregnancy (an evidence-based review): Teratogenesis and perinatal outcomes. Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. Neurology. 2009; in press .

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [url]http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php/[/url]