



## Topiramato in gravidanza

**Data** 06 maggio 2009  
**Categoria** ostetricia

Il topiramato sembra sicuro in gravidanza, ma nuovi studi sono necessari per confermare questo dato a causa della scarsa numerosità del campione.

Il topiramato è indicato, in monoterapia o come trattamento aggiuntivo, per la terapia delle convulsioni-tonico cloniche generalizzate, delle convulsioni parziali con o senza generalizzazione secondaria e per la prevenzione dell'emicrania. È stato dimostrato che il topiramato è teratogeno nel topo, nel ratto e nel coniglio; i dati di sicurezza in gravidanza nell'uomo sono, invece, ancora limitati.

Lo studio descrive un'analisi dei dati riportati nell'UK Epilepsy and Pregnancy Register (un registro prospettico messo a punto per determinare la sicurezza relativa di tutti i farmaci antiepilettici assunti durante la gravidanza) relativi all'esposizione al topiramato nel primo trimestre di gravidanza.

I casi considerati sono stati donne epilettiche che hanno concepito durante l'assunzione di topiramato (da solo o in associazione ad altri farmaci antiepilettici) e che sono state segnalate per la registrazione prima che l'esito della gravidanza fosse conosciuto. I casi ove esami prenatali (ecografie fetali, esami ematici) hanno mostrato anomalie e quelli con interruzione della gravidanza (per aborto indotto, aborto spontaneo, parti di feti morti) e identificazione dell'anormalità prima della registrazione sono stati esclusi.

La principale misura d'esito è stata la percentuale di malformazioni congenite maggiori (MCM). Sono state definite MCM le anomalie di una struttura embrionale essenziale che richiedano un trattamento e che sono presenti alla nascita o evidenziate entro le 6 settimane di vita; le alterazioni non conformi a questa definizione sono state classificate come malformazioni minori, in base alle definizioni ed alla lista del registro EU-ROCAT (de Wals et al. eds. EUROCAT Guide for the Registration of Congenital Anomalies. Brussels: European Union, 1984). I dati di esito sono stati raccolti a 3 mesi dalla data prevista del parto, inviando al medico di famiglia un questionario da compilare.

Al 31 agosto 2007, erano disponibili i dati completi di 203 gravidanze con esposizione al topiramato nel primo trimestre; 178 (87,7%) terminate con la nascita del feto vivo.

Anomalie di qualunque tipo sono state riportate in 31 casi (17,4%; 95% CI 12,5% - 23,7%) e 16 anomalie sono state classificate come MCM (9,0%; 95% CI 5,6% - 14,1%). Sono stati registrati 4 casi di schisi orale (2,2%; 95% CI 0,9% - 5,6%) e 3 bambini hanno presentato schisi sia del labbro che del palato. Tra i 78 neonati maschi sono stati registrati 4 casi di ipospadia (5,1%; 95% CI 0,2% - 10,1%), di questi 2 sono stati classificati come MCM.

In 70 casi il topiramato è stato assunto in monoterapia. La dose media del farmaco a cui sono stati esposti i 3 nati con MCM non è risultata significativamente maggiore di quella nei nati senza MCM (400 mg/die vs 238 mg/die,  $p=0,123$ ). Il 9,8% (6/61) delle nascite è avvenuta entro le 37 settimane di gestazione. Le dosi medie del farmaco a cui sono stati esposti i nati entro le 37 settimane e quelli nati oltre le 37 settimane di gestazione non sono risultate statisticamente diverse (250 mg/die vs 246 mg/die;  $p=0,934$ ). Il 14,3% (8/56) dei neonati sono stati classificati SGA (small for gestational age) e sono stati esposti ad una dose media di topiramato non significativamente diversa da quella dei non-SGA (346 mg/die vs 239 mg/die;  $p=0,084$ ).

In 133 casi il topiramato è stato assunto in un regime di politerapia (sono state riportate 32 combinazioni con almeno un altro farmaco antiepilettico). La dose media di topiramato a cui sono stati esposti i 13 nati con MCM non è risultata significativamente diversa da quella nei nati senza MCM (342 mg/die vs 294 mg/die;  $p=0,539$ ). Il 15,3% (17/111) delle nascite è avvenuta entro le 37 settimane di gestazione. Le dosi medie di topiramato a cui sono stati esposti i nati entro le 37 settimane e quelli nati oltre le 37 settimane di gestazione non sono risultate significativamente diverse (347 mg/die vs 288 mg/die;  $p=0,891$ ). Il 19,4% (20/103) dei neonati sono risultati SGA e sono stati esposti ad una dose media del farmaco significativamente maggiore di quella dei non-SGA (405 mg/die vs 260 mg/die;  $p=0,019$ ).

Una percentuale maggiore di MCM è stata rilevata quando topiramato è stato cosomministrato con valproato, nell'ambito di un regime a 2 ( $n=12$ , MCM 36,4%; 95% CI 15,2% - 64,6%) o a 3 o più antiepilettici ( $n=23$ , MCM 23,8%; 95% CI 10,6% - 45,1%). Percentuali inferiori sono state osservate per combinazioni che non includevano il valproato ( $n=110$ , MCM 8,4%; 95% CI 4,3% - 15,8%).

I risultati di questo studio mostrano che la percentuale di MCM legata all'esposizione a topiramato in monoterapia rientra nel range riportato per altri farmaci antiepilettici (4 - 9%). La percentuale aumenta quando il topiramato è assunto assieme ad altri antiepilettici, soprattutto il valproato.

I risultati forniscono nuove informazioni sulla sicurezza del topiramato in gravidanza da considerare, tuttavia, con cautela poiché ricavate da un campione ristretto e caratterizzate da un ampio intervallo di confidenza.



PILLOLE.ORG



**Dottor Gianluca Miglio**

**Riferimentobibliografico**

Hunt et al. Topiramate in pregnancy: preliminary experience from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. Neurology, 2008;71:272-76.

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