



## Quale antiepilettico in gravidanza?

**Data** 01 maggio 2009  
**Categoria** neurologia

L'uso del valproato durante la gestazione, rispetto agli altri antiepilettici, è risultato associato ad una riduzione del QI nei bambiniesposti.

Tra il 1999 e il 2004, negli USA e nel Regno Unito, è stato arruolato un campione di donne gravide affette da epilessia che assumevano un singolo farmaco antiepilettico (carbamazepina, lamotrigina, fentonia, valproato). Lo scopo dello studio, di tipo prospettico, era di valutare a distanza di sei anni lo sviluppo neurocomportamentale dei bambini esposti durante la gestazione ai farmaci in questione.

Il presente studio è un'analisi ad interim su 309 bambini a 3 anni di età. I bambini che erano stati esposti durante la gestazione al valproato mostravano un quoziente intellettivo significativamente più basso rispetto a quelli esposti agli altri antiepilettici. Il QI medio era di 101 per lamotrigina, 99 per fentonia, 98 per carbamazepina e 92 per valproato. L'associazione tra valproato e QI era dose dipendente.

Gli autori concludono che l'esposizione in utero al valproato, rispetto ad altri farmaci antiepilettici, è associata ad un aumento del rischio di diminuzione della funzione cognitiva a 3 anni. Pertanto il valproato non dovrebbe essere usato come prima scelta nelle donne in età riproduttiva.

### Fonte:

Meador KJ et al. Cognitive Function at 3 Years of Age after Fetal Exposure to Antiepileptic Drugs  
N Engl J Med 2009 Apr 16; 360:1597-1605.

### Commento di Renato Rossi

La terapia delle pazienti epilettiche durante la gravidanza pone problemi di non poco conto perchè da un lato bisogna considerare il rischio, materno e fetale, per crisi convulsive conseguenti ad una eventuale sospensione dei farmaci e dall'altro il pericolo di effetti teratogeni.

Per una scelta consapevole del trattamento più adatto nelle donne in età fertile oppure in gravidanza può essere utile ricorrere alla classificazione dei vari antiepilettici proposta dalla FDA.

La carbamazepina viene classificata di categoria C: se usata nel primo trimestre di gravidanza può causare difetti del tubo neurale (soprattutto spina bifida), polidattilia, difetti cardiovascolari, assenza della tiroide e della colecisti, microcefalia e ritardato sviluppo.

Anche la lamotrigina appartiene alla categoria C: alcuni dati suggeriscono che l'uso in gravidanza può causare difetti del tubo neurale, difetti craniofacciali, polmonari, cardiovascolari, depressione respiratoria, setticemia ed altri.

La fentonia appartiene alla categoria D: il farmaco può causare la cosiddetta fetal hydantoin syndrome caratterizzata da difetti craniofacciali, degli arti, cardiaci, labbro leporino e ritardato sviluppo somatico e mentale; inoltre è stato suggerito un rischio carcinogenico: neuroblastoma, tumore di Wilm's, ganglioneuroblastoma, ecc; infine trombocitopenia ed emorragie nel neonato.

Anche il valproato appartiene alla categoria D: difetti del tubo neurale, difetti craniofacciali e delle dita, difetti urogenitali, ritardo psicomotorio, iperbilirubinemia neonatale, tossicità epatica, iperglicemia transitoria.

Il fenobarbitale appartiene alla categoria D: microcefalia, fetal hydantoin syndrome, ridotto sviluppo cognitivo, emorragie, etc.

Come si vede non esistono farmaci del tutto sicuri. Tuttavia l'editoriale di accompagnamento dello studio recensito in questa pillola ricorda una revisione Cochrane secondo la quale la maggioranza degli studi disponibili sugli effetti degli antiepilettici in gravidanza sono di qualità limitata e ci sono poche evidenze per permettere ai medici ed alle pazienti di scegliere in base al rischio dei vari trattamenti. L'editoriale ricorda comunque che in genere l'azione teratogena degli antiepilettici è presente soprattutto nel primo trimestre di gestazione, mentre il ritardo di sviluppo intellettivo del bambino si manifesterà in seguito. In linea generale si può consigliare la carbamazepina come prima scelta, mentre le alternative sono più incerte; forse la lamotrigina ha un rischio paragonabile alla carbamazepina; ci sono pochi dati sui farmaci più nuovi come il topiramato.

Il valproato può essere usato nelle donne che rispondono solo a questo farmaco, ma alla dose più bassa possibile.

Di certo si tratta di scelte difficili e l'informazione delle pazienti deve essere particolarmente curata e completa, compresa una eventuale terapia contraccettiva nelle donne in età fertile che non desiderino una gravidanza.

### Referenze

1. <http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=3970>
2. Adab N et al. Common antiepileptic drugs in pregnancy in women with epilepsy. Cochrane Database Syst Rev 2004;3:CD004848-CD004848.
3. Tomson T. Which Drug for the Pregnant Woman with Epilepsy? N Engl J Med 2009 Apr 16; 360: 1667-1669.