

## ANTIPSIKOTICI IN GRAVIDANZA

*A cura del Dott. Raffaele Gaetano*

La prevalenza di disturbi mentali durante la gravidanza si attesta intorno 25.3% e non si discosta molto dai dati riferibili al periodo del postpartum (27.5%) ed ai tassi di prevalenza nel sesso femminile indipendentemente dalla gravidanza (30.1%) (1). Nonostante non ci siano dati epidemiologici conclusivi su schizofrenia in gravidanza, va ricordato che la prevalenza life-time di schizofrenia è compresa tra l'1-2% nella popolazione generale, con un picco di insorgenza nelle donne tra i 25 e i 35 anni, nella fascia d'età, pertanto più esposta a gravidanza (2). La psicopatologia che caratterizza le psicosi maggiori rende di fatto la pianificazione della gravidanza stessa un evento raro con importanti risvolti di natura clinica e sociale che necessitano pertanto di un'appropriata conoscenza e gestione (3). Il management di un trattamento antipsicotico durante la gravidanza rimane una scelta difficile e controversa per l'assenza di evidenze chiare e univoche che permettano di valutare il rischio teratogeno e l'outcome postpartum (4). Dal momento che nelle principali linee guida internazionali sul trattamento della schizofrenia non esistono indicazioni assolute sull'utilizzo o meno di antipsicotici in gravidanza, sarebbe utile una guida pratica per la gestione farmacologica delle gestanti affette da disturbi dello spettro psicotico (5). I dati più impattanti sull'utilizzo di farmaci antipsicotici in donne in gravidanza provengono infatti non da trial clinici randomizzati controllati, bensì da studi prospettici ed osservazionali, ma soprattutto da case reports e da *expert opinions* con evidenti limiti metodologici (6).

Di seguito viene riportato in tabella il livello di evidenza per i principali antipsicotici di prima e seconda generazione per i quali esistono dati di letteratura.

### **Conclusioni**

Negli ultimi anni, l'uso di antipsicotici in gravidanza si è rivelato abbastanza sicuro specie se comparato con il rischio di ricaduta psicotica legata a mancata aderenza al trattamento con maggiore rischio di suicidio ed infanticidio<sup>58</sup>. Tuttavia esistono evidenze nell'associazione tra uso di antipsicotici in gravidanza e sviluppo di diabete gestazionale, distress respiratorio neonatale e sintomi da astinenza con possibili complicanze perinatali potenzialmente fatali. Sono necessari pertanto ulteriori studi che possano fornire protocolli di intervento al fine di garantire un corretto equilibrio tra salute psichica materna durante la gestazione e rischi minori neonatali sia nel peripartum che nell'outcome a lungo termine.

ANTIPSIOTICO	CLASSE DI EVIDENZA	MALFORMAZIONI MAGGIORI	OUTCOME NEONATALE
<b>ALOPERIDOLO</b>	<b>C</b>	Microftalmia con gastroschisi <sup>7</sup> Displasia renale <sup>7</sup> Enfisema polmonare <sup>8</sup> Difetto cardiaco congenito <sup>8</sup> Difetto del setto interventricolare <sup>8</sup> Cisti Linfatica <sup>8</sup> Malformazione degli arti <sup>9,10,11</sup>	Emorragia subdurale <sup>10</sup> Prematurità <sup>12</sup> Insufficienza respiratoria <sup>15</sup> Ipotermia <sup>17</sup> Insufficienza cardiaca <sup>15</sup> Complicanze diabete gestazionale <sup>18</sup> Ipotonia linguale <sup>13,14</sup> Complicanze perinatali <sup>8</sup> Mef <sup>16</sup> morte neonatale <sup>16</sup> ipotonia muscolare <sup>15</sup>
<b>CLORPROMAZINA</b>	<b>C</b>	Onfalocele <sup>19</sup> Sindattilia <sup>20</sup> Microcefalia <sup>20</sup> Aplasia addominale <sup>20</sup>	Mef <sup>21</sup> Morte neonatale <sup>21,22</sup> ARDS <sup>20</sup> Persistenza di sintomi extrapiramidali <sup>23</sup> Enterocolite necrotizzante <sup>24</sup> Basso peso alla nascita <sup>25</sup> Complicanze diabete gestazionale <sup>18</sup> Ittero <sup>26</sup> Iper tono muscolare e iperreflessia <sup>27</sup> Complicanze perinatali <sup>28</sup> Arresto cardiaco transitorio <sup>29</sup>
<b>PIMOZIDE</b>	<b>C</b>	Dati non presenti	Mef <sup>55</sup> Morte neonatali <sup>55</sup> Nascita prematura <sup>56</sup>
<b>PERFENAZINA</b>	<b>C</b>	Idrocefalo <sup>57</sup> Spina bifida <sup>18</sup> Difetto del setto interventricolare <sup>18</sup>	Idrocefalo <sup>57</sup> Complicanze del diabete gestazionale <sup>18</sup>
<b>ARIPIPRAZOLO</b>	<b>C</b>	Dati non presenti	Tachicardia neonatale <sup>30</sup>
<b>CLOZAPINA</b>	<b>B</b>	Difetto del setto interatriale <sup>31</sup> Ano ectopico <sup>18</sup> Ernia addominale e atresia del testicolo sinistro <sup>32</sup>	Mef <sup>33, 34</sup> Complicanze diabete gestazionale <sup>35,36,37</sup> Retinopatia <sup>38</sup> Iperensione arteriosa <sup>39</sup> MRGE <sup>40</sup>
<b>OLANZAPINA</b>	<b>C</b>	Sindrome di Down <sup>41</sup> Displasia renale <sup>41,6</sup> Piede torto <sup>6</sup> Anencefalia <sup>6</sup> Acardia <sup>6</sup> Albinismo <sup>6</sup> Sindattilia <sup>6,18</sup> Atresia esofagea <sup>6</sup> Difetto del setto interventricolare <sup>6,18</sup> Mielomeningocele <sup>6,43</sup> Craniosistosi <sup>18</sup> Anomalie multiple <sup>42</sup> Difetto canale atrioventricolare <sup>44</sup>	Mef <sup>6,41,45</sup> Complicanze del diabete gestazionale <sup>18,41,46,47,48,50</sup> Complicanze cardiovascolari <sup>49</sup> Ipotonia muscolare <sup>49</sup> Complicanze respiratorie <sup>49</sup> Sindrome da morte improvvisa <sup>41</sup> Complicanze perinatali <sup>41</sup>
<b>QUETIAPINA</b>	<b>C</b>	Dati non presenti	Mef <sup>51</sup> Complicanze cardiovascolari <sup>49</sup> Complicanze respiratorie <sup>49</sup>
<b>RISPERIDONE</b>	<b>C</b>	Agenesia del corpo calloso <sup>52</sup> Atresia anale <sup>18</sup> Labiopalatoschisi <sup>53</sup> Acondroplasia <sup>53</sup> Gastroschisi <sup>53</sup> Cisti cerebrale <sup>53</sup> Piede equino <sup>53</sup> Forame ovale pervio <sup>53</sup> Ipoplasi cuore sinistro <sup>53</sup> Malattia di Moyamoya <sup>53</sup> Sindrome di Pierre-Robin <sup>53</sup> Sindrome di Ivemark <sup>53</sup>	Complicanze del Diabete Gestazionale <sup>18</sup> Basso peso alla nascita <sup>54</sup> Oligoidramnios <sup>53</sup> Mef <sup>53</sup> Complicanze perinatali <sup>53</sup> Morte neonatale <sup>53</sup>
<b>AMISULPRIDE</b>	<b>B<sub>3</sub></b>	Dati non presenti	Dati non presenti
<b>SERTINDOLO</b>	<b>C</b>		
<b>ZIPRASIDONE</b>	<b>C</b>		
<b>LURASIDONE</b>	<b>B</b>		
<b>ASENAPINA</b>	<b>C</b>		

**Note:** Le classi di sicurezza in gravidanza secondo l'FDA sono definite come: A= studi randomizzati controllati sull'uomo non dimostrano rischi per il feto; B= studi randomizzati controllati su animali non dimostrano rischi per il feto, ma non ci sono studi sull'uomo; C= studi su animali dimostrano possibili effetti avversi sul feto, ma non ci sono adeguate evidenze sull'uomo; i benefici dell'uso in gravidanza possono essere maggiori dei rischi; D= studi postmarketing sull'uomo dimostrano evidenze di effetti avversi sul feto, ma i benefici dell'uso in gravidanza possono essere maggiori dei rischi. \*Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy B<sub>3</sub>= studi su animali hanno dimostrato un possibile aumento di frequenza di anomalie fetali; gli studi sull'uomo sono basati su piccoli campioni non rappresentativi ma non mostrano aumento di frequenza di malformazioni fetali.

## **Bibliografia**

1. Vesga-Lo'pez O, Blanco C, Keyes K, Olfson M, Grant BF, Hasin DS. Psychiatric disorders in pregnant and postpartum women in the United States. *Arch Gen Psychiatry*. 2008; 65:805–15.
2. Einarson A, Boskovic R. Use and safety of antipsychotic drugs during pregnancy. *J Psychiatr Pract*. 2009 May;15:183-92.
3. Miller LJ. Sexuality, reproduction, and family planning in women with schizophrenia. *Schizophr Bull* 1997;23: 623–35.
4. Abel KM. Fetal antipsychotic exposure in a changing landscape: seeing the future. *Br J Psychiatry* 2013; 202:321–3.
5. Judd F, Newman L. Commentary on RANZCP clinical practice guidelines for the management of schizophrenia and related disorders - Section on pregnancy and schizophrenia. *Aust N Z J Psychiatry*. 2017; 51:287-288.
6. Gentile S. Antipsychotic therapy during early and late pregnancy. A systematic review. *Schizophr Bull*. 2010; 36:518-44
7. Reis M, Kalle'n B. Maternal use of antipsychotics in early pregnancy and delivery outcome. *J Clin Psychopharmacol*. 2008; 28:279–288.
8. Diav-Citrin O, Shechtman S, Ornoy S, et al. Safety of haloperidol and penfluridol in pregnancy: a multicenter, prospective, controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2005; 66:317–322.
9. Dieulangard P, Coignet J, Vical JC. Sur un cas d'ectrophocomelia peut-e'tre d'origine me'dicamenteuse [in French]. *Bull Fed Soc Gynecol Obstet Lang Fr*. 1966; 18:85–87.
10. Kopelman AE, Mc Cullar FW, Heggeness L. Limb malformations following maternal use of haloperidol. *JAMA*. 1975; 231:62–64.
11. Council on drugs. Evaluation of a new antipsychotic agent. Haloperidol (Haldol). *JAMA*. 1968; 205:105–106.
12. Godet PF, Marie-Cardine M. Neuroleptics, schizophrenia, and pregnancy. Epidemiological and teratologic study [in French]. *Encephale*. 1991; 7:543–547.
13. Sexson WR, Barak Y. Withdrawal emergent syndrome in an infant associated with maternal haloperidol therapy. *J Perinatol*. 1989; 9:170–172.
14. O'Collins K, Comer JB. Maternal haloperidol therapy associated with dyskinesia in a newborn. *Am J Health Syst Pharm*. 2003; 60:2253–2255.
15. Newport J, Calamaras MR, DeVane CL, et al. Atypical antipsychotic administration during late pregnancy: placental passage and obstetrical outcome. *Am J Psychiatry*. 2007; 164:1214–1220.
16. Van Waes A, Van de Velde E. Safety evaluation of haloperidol in the treatment of hyperemesis gravidarum. *J Clin Pharmacol*. 1969; 9:224–227.
17. Mohan MS, Patole SK, Whitehall JS. Severe hypothermia in a neonate following antenatal exposure to haloperidol [letter]. *J Paediatr Child Health*. 2000; 36:412.
18. Reis M, Kalle'n B. Maternal use of antipsychotics in early pregnancy and delivery outcome. *J Clin Psychopharmacol*. 2008; 28:279–288.
19. O'Leary JL, O'Leary JA. Non-thalidomide ectromelia. *Obstet Gynecol*. 1964; 23:17–20.
20. Rumeau-Roquette C, Goujard J, Huel G. Possible teratogenic effect of phenothiazines in humans beings. *Teratology*. 1975; 15:57–64.
21. Sobel DE. Fetal damage due to ECT, insulin coma, chlorpromazine, or reserpine. *Arch Gen Psychiatry*. 1960; 2:606–611.
22. O'Leary JL, O'Leary JA. Non-thalidomide ectromelia. *Obstet Gynecol*. 1964; 23:17–20.

23. Hill RM, Desmond MM, Kay JL. Extrapyrarnidal dysfunction in an infant of a schizophrenic mother. *J Pediatr.* 1966; 69:589–595.
24. Meut C, Bavoux F, Cynober E, LeBrun F. Necrotizing enterocolitis in a newborn: maternal psychotropic drugs suspected [letter]. *Can J Psychiatry.* 1994; 39:127.
25. Falterman CG, Richardson CJ. Small left colon syndrome associated with maternal ingestion of psychotropic drugs. *J Pediatr.* 1980; 97:308–310.
26. Tamer A, McKey R, Arias D, Worley L, Foggl BJ. Phenothiazine-induced extrapyramidal dysfunction in the neonate. *J Pediatr.* 1969; 75:479–480.
27. Levy W, Wisniewski K. Chlorpromazine causing extrapyramidal dysfunction in newborn infant of psychotic mother. *NY State J Med.* 1974; 74:684–685.
28. Auerbach JG, Hans SL, Marcus J, Naeir S. Maternal psychotropic medication and neonatal behavior. *Neurotoxicol Teratol.* 1992; 14:399–406.
29. Ergenkon E, Atalay Y, Tunaoglu S, Koc E. Transient heart block in a newborn due to maternal antipsychotic treatment during pregnancy. *Eur J Pediatr.* 2000; 159:137–138.
30. Mendhekar DN, Sunder KR, Andrade C. Aripiprazole use in a pregnant schizoffective woman. *Bipolar Disord.* 2006; 8:299–300.
31. Vavrusova L, Konikova M. Clozapine administration during pregnancy [in Czechoslovakian]. *Ceska Slov Psychiatr.* 1998; 94:282–285.
32. Karakula H, SzajerK,S ´ pila B, Gryza A, Guy A, PrzywaraG. Clozapine and pregnancy. A case history. *Pharmacopsychiatry.* 2004; 37:303–304.
33. Bazire S. *Psychotropic Drug Directory.* Salisbury, UK: Fivepin Limited; 2005:239.
34. Dev VJ, Krupp P. Adverse event profile and safety of clozapine. *Rev Contemp Pharmacother.* 1995; 6:197–208.
35. Nguyen HN, Lalonde P. Clozapine and pregnancy [in French]. *Encephale.* 2003; 29:119–124.
36. Dickson RA, Hogg L. Pregnancy of a patient treated with clozapine. *Psychiatr Serv.* 1998; 49:1081–1083.
37. Waldman MD, Safferman A. Pregnancy and clozapine [letter]. *Am J Psychiatry.* 1993; 150:168–169.
38. Rzewuska M. *Leczenie zaburze´ psychicznych* (in Polish). Warszawa, Poland: PZWL; 2000.
39. Gupta N, Grover S. Safety of clozapine in 2 successive pregnancies [letter]. *Can J Psychiatry.* 2004; 49:863.
40. Stoner SC, Sommi RW, Jr, Marken PA, Anya L, Vaughn J. Clozapine use in two full-term pregnancies [letter]. *J Clin Psychiatry.* 1997; 58:364–365.
41. Goldstein DJ, Corbis LA, Fung MC. Olanzapine-exposed pregnancies and lactation: early experience. *J Clin Psychopharmacol.* 2000; 20:399–403.
42. McKenna K, Koren G, Tetelbaum M. Pregnancy outcome of women using atypical antipsychotic drugs: a prospective comparative study. *J Clin Psychiatry.* 2005; 66:444–449.
43. Arora M, PraharaJ SK. Meningocele and ankyloblepharon following in utero exposure to olanzapine. *Eur Psychiatry.* 2006; 21:341–346.
44. Yeshayahu Y. The use of olanzapine in pregnancy and congenital cardiac and musculoskeletal abnormalities [letter]. *Am J Psychiatry.* 2007; 164:1759–1769.
45. Biswas PN, BR, Wilton LV, Pearce GL, Freehahtle S, Shakir SA. The pharmacovigilance of olanzapine: results of a post-marketing surveillance study on 8858 patients in England. *J Psychopharmacol.* 2001; 15:265–271.
46. Littrell KH, Johnson CG, Peabody BA, Hilligoss N. Antipsychotics during pregnancy [letter]. *Am J Psychiatry.* 2000; 157:1342.

47. Vemuri MP, Rasgon NL. A case of olanzapine-induced gestational diabetes mellitus in the absence of weight gain [letter]. *J Clin Psychiatry*. 2007; 68:1989.
48. Aichhorn W, Yadzi K, Kralovec K, et al. Olanzapine plasma concentration in a newborn. *J Psychopharmacol*. [published online ahead of print February 28, 2008].
49. Newport J, Calamaras MR, DeVane CL, et al. Atypical antipsychotic administration during late pregnancy: placental passage and obstetrical outcome. *Am J Psychiatry*. 2007; 164:1214–1220.
50. Friedman SH, Rosenthal MB. Treatment of perinatal delusional disorder: a case report. *Int J Psychiatry Med*. 2003; 33:391–394.
51. Twaites BR, Wilton LV, Shakir SAW. The safety of quetiapine: results of a post-marketing surveillance study on 1728 patients in England. *J Psychopharmacol*. 2007;21: 392–399.
52. Physician's Desk Reference. 55th ed. Montale, NJ: Medical Economics; 2001.
53. Coppola D, Russo LJ, Kwarta RF, Jr, Varughese S, Schmider J. Evaluating the postmarketing experience of Risperidone use during pregnancy. Pregnancy and neonatal outcomes. *Drug Saf*. 2007; 30:247–64.
54. McCauley-Elsom K, Kulkarni J. Managing psychosis in pregnancy. *Aust N Z J Psychiatry*. 2007; 41:289–292.
55. Rawlings WJ, Ferguson R, Madison TG. Phenmetrazine and trifluoperazine [letter]. *Med J Aust*. 1963; 1:370.
56. Bjarnason NH, Rode L, Dalhoff K. Fetal exposure to pimoziide:a case-report. *J Reprod Med*. 2006; 51:443–444.
57. Idanpaan-Heikkilä J, Saxen L. Possible teratogenicity of imipramine/chloropyramine. *Lancet*. 1973; 8:282–284.
58. Robinson GE. Treatment of schizophrenia in pregnancy and postpartum. *J Popul Ther Clin Pharmacol* 2012; 19:380-6.