

# VALUTAZIONE COMPARATIVA DELLA SICUREZZA DEI TRATTAMENTI CON FARMACI ANTIEPILETTICI IN GRAVIDANZA IN MERITO AL RISCHIO DI MALFORMAZIONI MAGGIORI

A cura della Dott.ssa Francesca Bosco

## TAKE HOME MESSAGES

*L'uso di farmaci antiepilettici in gravidanza è aumentato negli ultimi anni e la loro somministrazione può comportare un aumento del rischio di malformazioni congenite maggiori (MCM).*

*La sicurezza delle terapie antiepilettiche in gravidanza è un argomento ancora molto controverso; ad oggi, infatti, il loro utilizzo è considerato sufficientemente sicuro solo in pochi casi ed il rischio è dose-dipendente. Il numero di dati disponibili in letteratura su tale aspetto non è ancora sufficiente.*

*La somministrazione di valproato e topiramato si associa ad un aumentato rischio di MCM (rischio dose-dipendente), ma non è stato riscontrato alcun aumento del rischio con la lamotrigina, la carbamazepina, l'oxcarbazepina o il levetiracetam, e questo dato è rassicurante.*

## INTRODUZIONE

Negli ultimi decenni l'utilizzo di terapie con farmaci antiepilettici è notevolmente aumentato anche a causa dell'ampliamento delle loro indicazioni terapeutiche. Infatti, oltre che per l'epilessia, questi farmaci vengono oggi utilizzati anche per il trattamento di patologie quali il disturbo bipolare, il dolore neuropatico, l'emigrania (1). Di conseguenza anche l'uso di questi farmaci in gravidanza è aumentato negli ultimi anni e ad oggi è scientificamente riconosciuto che vi sia un aumento del rischio di malformazioni congenite maggiori in seguito alla somministrazione di alcuni farmaci antiepilettici (2-3). Il trattamento con lamotrigina è risultato essere uno dei più sicuri in gravidanza (4-5); tuttavia, il rischio dipende sempre dalla dose somministrata (6). Anche il levetiracetam è considerato abbastanza sicuro in termini di rischio di malformazioni maggiori congenite (MCM) ma tale evidenza è supportata da un esiguo numero di dati (6-7).

## **METODI**

Questo studio si è posto l'obiettivo di esaminare la sicurezza comparativa dei trattamenti antiepilettici monoterapici in gravidanza, valutando il rischio di sviluppare MCM, in generale e per sottotipo di MCM. A tale scopo è stato effettuato uno studio di coorte basato sulla popolazione e sui registri nazionali di 5 paesi Nordici, in cui è stato effettuato un confronto tra le gravidanze esposte nel primo trimestre alla terapia con lamotrigina e quelle non esposte alla terapia con antiepilettici, ed è stata effettuata una stratificazione dei gruppi in monoterapia in base alle dosi somministrate. L'outcome era MCM non genetiche e i sottotipi specifici. Come termine di paragone è stata scelta la lamotrigina perché è usata sia per l'epilessia che per il disturbo bipolare e ad oggi è considerata il farmaco più sicuro in gravidanza.

## **RISULTATI**

Nelle gravidanze esposte alla monoterapia con lamotrigina (n=8.339) è stato riscontrato un rischio più elevato di qualsiasi MCM rispetto alle gravidanze non esposte al trattamento con antiepilettici (n=4.866.362), ma tale rischio non risultava elevato se si consideravano nell'analisi alcuni fattori di confondimento (quali la gravidanza multipla, le indicazioni del trattamento, il diabete, l'ipertensione, le condizioni psichiatriche, i co-trattamenti farmacologici) (aRR=0,97, IC al 95%=0,87-1,08). Rispetto alla lamotrigina è stato osservato un aumento del rischio di malformazioni in seguito alla somministrazione di valproato (n=2.031, aRR=2,05, IC al 95%= 1,70-2,46), topiramato (n=509, aRR=1,81, IC=al 95%=0,72-1,15), oxcarbazepina (n=1.313, aRR=1,09, IC95%=0,83-1,44), o levetiracetam (n=1.040, aRR=0,78, IC 95%=0,53-1,13). Il trattamento con valproato è risultato associato a diversi sottotipi di malformazioni, tra cui quelle a carico del sistema nervoso, cardiaco, la Schisi orale, il piede torto e l'ipospadia. Rispetto ai soggetti non esposti al trattamento con antiepilettici, la monoterapia con lamotrigina è risultata associata ad un aumento del rischio di malformazioni del sistema nervoso, cardiaco e malformazioni multiple nell'analisi minimamente aggiustata per i fattori confondenti ma non nell'analisi completamente aggiustata (vedi tabella 1). La carbamazepina è risultata associata ad un aumento del rischio di ipospadia nell'analisi minimamente aggiustata, ma la stima è risultata attenuata dopo un ulteriore aggiustamento (RR = 1,64, IC 95% = 0,86-3,14). Il trattamento con valproato era fortemente associato a tutti i sottotipi di malformazioni

esaminate, sebbene i rischi fossero attenuati nelle stime completamente corrette per i fattori confondenti (RR = 1,86 per malformazioni multiple a 6,47 per l'ipospadia) (vedi tabella 1).

LAMOTRIGINA	RR (95%CI)
Malformazioni a carico del sistema nervoso	1,41 (0,88-2,27)
Malformazioni Cardiache	0,96 (0,81-1,13)
Schisi oro-facciali	0,84 (0,50-1,42)
Piede equino	1,04 (0,69-1,56)
Ipospasia	1,01 (0,66-1,55)
Malformazioni Multiple	0,96 (0,63-1,48)
CARBAMAZEPINA	RR (95%CI)
Malformazioni a carico del sistema nervoso	0,70 (0,26-1,87)
Malformazioni Cardiache	0,76 (0,54-1,08)
Schisi oro-facciali	0,52 (0,13-2,09)
Piede equino	0,48 (0,18-1,27)
Ipospasia	1,64 (0,86-3,14)
Malformazioni Multiple	0,81 (0,34-1,95)
VALPROATO	RR (95%CI)
Malformazioni a carico del sistema nervoso	2,69 (1,56-4,62)
Malformazioni Cardiache	2,46 (1,97-3,07)
Schisi oro-facciali	3,21 (1,73-5,96)
Piede equino	5,04 (3,55-7,15)
Ipospasia	6,47 (4,32-9,69)
Malformazioni Multiple	1,86(0,97-3,57)

Tabella 1. Associazione tra la monosomministrazione di lamotrigina, carbamazepina o valproato nel primo trimestre di gravidanza e malformazioni congenite maggiori

## CONCLUSIONI

Il topiramato è associato ad un aumento del rischio di MCM simile a quello associato al valproato, ma dosi più basse possono mitigare i rischi per entrambi i farmaci. Al contrario, non è stato riscontrato alcun aumento del rischio per la lamotrigina, la carbamazepina, l'oxcarbazepina o il levetiracetam il cui utilizzo in terapia risulta quindi maggiormente sicuro. Tuttavia sono necessari ulteriori studi per valutare la sicurezza di tali farmaci in gravidanza.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Meir Bialer. Why are antiepileptic drugs used for non epileptic conditions? *Epilepsia*. 2012 Dec;53 Suppl 7:26-33.
- (2) Bobo et al. Trends in the use of antiepileptic drugs among pregnant women in the US, 2001-2007: a medication exposure in pregnancy risk evaluation program study. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2012 Nov;26(6):578-88.
- (3) Eurap Study Group. Utilization of antiepileptic drugs during pregnancy: comparative patterns in 38 countries based on data from the EURAP registry. *Epilepsia*. 2009 Oct;50(10):2305-9.
- (4) Pariente et al. Pregnancy Outcomes Following in Utero Exposure to Lamotrigine: A Systematic Review and Meta-Analysis. *CNS Drugs*. 2017 Jun;31(6):439-450.
- (5) Dolk, et al. Lamotrigine use in pregnancy and risk of orofacial cleft and other congenital anomalies. *Neurology*. 2016 May 3; 86(18): 1716–1725.
- (6) Tomson et al. Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. *Lancet Neurol*. 2018 Jun;17(6):530-538.
- (7) Veroniki et al. Comparative safety of anti-epileptic drugs during pregnancy: a systematic review and network meta-analysis of congenital malformations and prenatal outcomes. *BMC Med*. 2017; 15: 95.