

Newsletter (numero 3.4)

Il valproato in gravidanza si associa a maggior rischio di deficit cognitivo

Meador KJ et al. *Cognitive Function at 3 Years of Age after Fetal Exposure to Antiepileptic Drugs. NEJM 2009; 360: 1597-605*



Obiettivo

Studio osservazionale multicentrico (coorte prospettica) per valutare lo sviluppo neuro-comportamentale a 6 anni in seguito a esposizione in utero a farmaci antiepilettici.

Metodo

Popolazione	252 gravide (258 bambini) che soffrono di epilessia trattate con singolo agente antiepilettico. Criteri di esclusione: QI materno <70, esposizioni a agenti teratogeni, mancata aderenza alla terapia antiepilettica, abuso di droghe nell'anno precedente al reclutamento o presenza di sequele correlate a tale abuso, affezioni sistemiche come HIV, sifilide, malattia cerebrale progressiva o altre malattie maggiori come il diabete.
Esposizione	Esposizione intrauterina a monoterapia antiepilettica con uno dei seguenti farmaci: carbamazepina (N=73), lamotrigina (N=84), fenitoina (N=48), valproato (N=53).
Outcomes/Esiti	Valutazione ad interim dell'outcome cognitivo del bambino misurato a 2 o 3 anni di età con punteggi standardizzati calcolati mediante Mental Developmental Index of the Bayley Scales seconda edizione (da 21 a 34 mesi di età) e con Differential Ability Scales (da 33 a 45 mesi di età).
Tempo	Questo studio è un report ad interim degli effetti dei farmaci antiepilettici sullo sviluppo cognitivo a 2 o 3 anni di età degli esposti in utero. Le madri sono state reclutate tra 1999 e 2004.

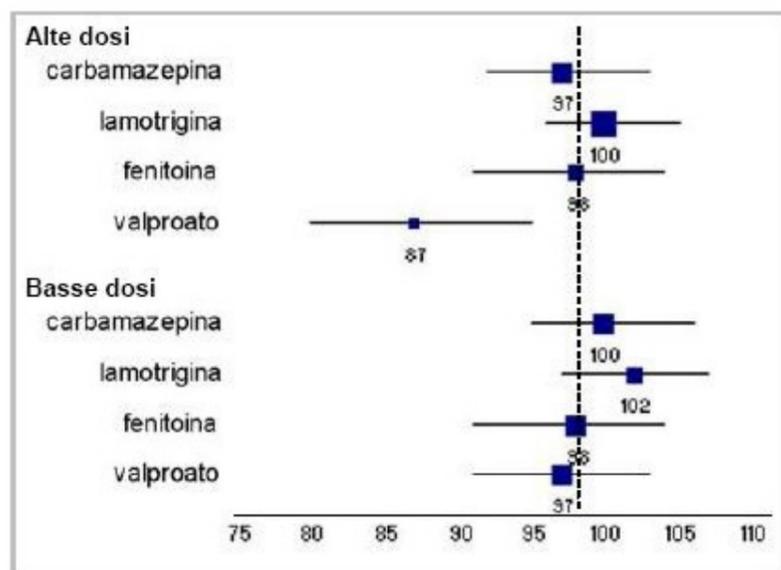
Risultati principali

A 3 anni di età i bambini esposti in utero a valproato a alte dosi avevano un QI ridotto, in misura statisticamente significativa, rispetto a quelli esposti agli altri farmaci antiepilettici. Dopo aver aggiustato per QI materno, età materna, dose di farmaco antiepilettico, età gestazionale alla nascita e assunzione materna di folato preconfezionale, il QI medio è risultato 101 per i bambini esposti a lamotrigina, 99 per quelli esposti a fenitoina, 98 per quelli esposti a carbamazepina e 92 per il gruppo esposto a valproato. In media i bambini esposti a valproato hanno mostrato un QI a 3 anni di 9 punti di score inferiore a quelli esposti a lamotrigina (IC 95%: 3.1, 14.6; p=0.009), di 7 punti inferiore agli esposti a fenitoina (IC 95%: 0.2, 14; p=0.04) e di 6 punti inferiore agli esposti a carbamazepina (IC 95%: 0.6, 12; p=0.04). L'associazione tra valproato e QI era dose dipendente (vedi figura), risultando statisticamente significativa per dosi superiori a 1000mg al giorno. Il QI dei bambini era significativamente associato al QI materno nei gruppi esposti a carbamazepina, lamotrigina o fenitoina, ma non in quello esposto a valproato.

Conclusioni

L'assunzione materna di valproato durante la gravidanza è associata a un aumentato rischio di deficit cognitivo della prole all'età di 3 anni. Questa informazione è rilevante nel counseling delle donne in età riproduttiva che assumono questa classe di farmaci.

Figura: QI medio e relativo IC 95% a 3 anni di età in relazione ai diversi agenti antiepilettici somministrati alla madre in gravidanza e al loro dosaggio.



I testi della scheda di presentazione dello studio sono a cura di Caterina Businelli, Anna Erenbourg, Luca Ronfani

Pubblicato on line il 25/06/2009

<http://www.burlo.trieste.it> - <http://www.saperidoc.it>

Altri studi sull'argomento

Una revisione sistematica di studi osservazionali ha stabilito che l'incidenza di malformazioni congenite è di circa 3 volte superiore in nati da donne con epilessia (7.08%; IC95%: 5.62,8.54) rispetto a quelle sane (2.28%; IC95%: 1.46,3.10). Il rischio si è dimostrato elevato per tutti i tipi di trattamento antiepilettico in monoterapia (10.12%; IC95%: 1.96,18.28) e ancora di più per le donne trattate in politerapia (16.78%; IC95%: 0.51,33.05) rispetto ai controlli sani. Il rischio di malformazione congenita è però risultato significativamente più elevato a seguito di monoterapia con valproato (10.73%; IC95%: 8.16,13.29) e politerapia con 2 o più farmaci fra cui fenobarbital, fenitoina o valproato (1). Studi retrospettivi hanno evidenziato tra i bambini esposti a valproato in utero esiti cognitivi più poveri rispetto a quelli non esposti o esposti ad altri antiepilettici in monoterapia, ritardo di sviluppo neuro-cognitivo, deficit cognitivi e riduzione del QI verbale (2). Inoltre, rispetto ai bambini nati da madri epilettiche non trattate (OR: 1.0), nei nati da donne trattate con carbamazepina si osserva una necessità inferiore di supporto educativo scolastico (OR: 0.26; IC95%: 0.06,1.15); nei bambini esposti a valproato in utero la necessità di supporto educativo scolastico sembra invece aumentare (OR: 3.40; IC95%: 1.63,7.10) (3). Esposizione a valproato e presenza di un ridotto Full Scale QI si sono dimostrati fattori di rischio per scarsa capacità di sviluppo di comportamento adattivo e conseguente aumento di stress nei genitori (4).

Referenze

1. Meador K et al. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: A systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res* 2008;81: 1-13.
2. Adab N et al. The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75:1575-83.
3. Adab N et al. Additional educational needs in children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 7-0:15-21.
4. Vinten J et al. The behavioural consequences of exposure to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy Behav* 2009;14: 197-201.

Che cosa aggiunge questo studio

Lo studio conferma che l'utilizzo di valproato in gravidanza, rispetto a altre monoterapie antiepilettiche, comporta un maggior rischio di deficit della funzione cognitiva nel bambino e quantifica la riduzione di QI associato al farmaco rispetto agli altri antiepilettici e ai dosaggi utilizzati. I valori di QI associati all'uso di valproato, anche a alte dosi, sono comunque >70 e quindi superiori alla soglia sotto la quale si definisce il ritardo mentale.

Commento

Validità interna

Disegno dello studio: coorte prospettica ben disegnata, con valutazione in cieco delle funzioni cognitive e utilizzo di sistemi di valutazione standardizzati; il principale limite di questa ricerca è costituito dalla ridotta numerosità del campione. La validità dello studio è ulteriormente ridotta dalle caratteristiche intrinseche al disegno utilizzato: la mancanza di un gruppo di controllo non esposto a terapia antiepilettica in utero e la mancanza di randomizzazione. Il monitoraggio dei potenziali fattori confondenti noti risulta dettagliato, ma non è chiaro se siano stati valutati il pH fetale e il punteggio di Apgar alla nascita, due parametri che, esprimendo una possibile asfissia fetale, potrebbero avere influenzato il QI postnatale.

Esiti: la mancanza di randomizzazione dei partecipanti rende possibile la presenza di bias di selezione (per esempio la maggior parte delle donne trattate con valproato aveva una epilessia generalizzata idiopatica). L'associazione tra assunzione materna di valproato e riduzione del QI è comunque significativa anche aggiustando per diverse caratteristiche materne (valutate tramite propensity analysis).

Trasferibilità

Popolazione studiata: la giovane età dei bambini in cui è stato valutato lo sviluppo cognitivo è una ulteriore limitazione di questo studio.

Tipo di intervento: i risultati dello studio confermano le informazioni già disponibili e suggeriscono di non utilizzare il valproato come primo approccio terapeutico in donne epilettiche in gravidanza, con esiti avversi dose-dipendenti. Poiché in questa ricerca circa metà delle gravidanze era il risultato di concepimenti non pianificati, l'utilizzo di valproato dovrebbe essere evitato nelle donne in età fertile. Per le gravide che già assumono valproato e in cui non è indicata una sostituzione del farmaco, lo studio apporta nuove informazioni per un counseling adeguato.