



ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE
NEUROLOGICHE

neuro...PILLOLE

Notiziario sui farmaci neurologici *e non*
a cura del Laboratorio di Neurofarmacologia Clinica

Numero 119
26 luglio 2011
Anno XI

IN QUESTO NUMERO:

1. FARMACI ANTIEPILETTICI in GRAVIDANZA e RISCHIO di MALFORMAZIONI CONGENITE MAGGIORI: i DATI del REGISTRO EURAP
2. ALLATTAMENTO al SENO e RISCHIO di RECIDIVE POST-PARTO in DONNE con SCLEROSI MULTIPLA
3. NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE sull'USO dei FARMACI ANTIPSIKOTICI in GRAVIDANZA
4. ULTERIORI RESTRIZIONI all'UTILIZZO di NIMESULIDE

1. FARMACI ANTIEPILETTICI in GRAVIDANZA e RISCHIO di MALFORMAZIONI CONGENITE MAGGIORI: i DATI del REGISTRO EURAP

L'esposizione ai farmaci antiepilettici (FAE) nel primo trimestre di gravidanza è stata associata ad un aumento del rischio di anomalie congenite maggiori nei nascituri (vedi n° 57 di *neuro...Pillole*). I dati disponibili sulla teratogenicità dei singoli FAE e soprattutto sulla possibile associazione con le dosi sono comunque lacunose, spesso non supportate da un'adeguata potenza statistica degli studi. Nel mese scorso sono stati pubblicati i risultati di una ricerca ricavata dal **registro per epilessia e gravidanza (EURAP)**, uno studio osservazionale di coorte iniziato 11 anni fa, cui hanno collaborato 700 medici che hanno reclutato più di 14.000 donne in gravidanza, provenienti da 42 paesi (*Lancet Neurology 2011;10:609-17*). Scopo primario della ricerca era quello di valutare la frequenza di malformazioni congenite, rilevate fino a 12 mesi dopo la nascita, nei neonati da donne con epilessia, in monoterapia con quattro dei FAE più utilizzati: lamotrigina (LTG), carbamazepina (CBZ), acido valproico (VPA), fenobarbitale (PB). Sono stati valutati gli esiti della gravidanza in relazione alla dose di FAE assunta dalla madre al momento del concepimento, indipendentemente dalle modifiche di dosaggio operate nel corso della gravidanza. Sono state incluse nell'analisi 4540 gravidanze in monoterapia, 3909 delle quali esposte ai 4 FAE sopracitati: 1402 (CBZ), 1280 (LTG), 1010 (VPA) e 217 (PB). Malformazioni congenite maggiori si sono verificate in 230 (6%) dei neonati. Due le evidenze più importanti emerse dall'analisi multivariata che ha considerato dieci covariate in aggiunta al trattamento con FAE: il rischio di malformazioni aumenta all'aumentare delle dosi di FAE utilizzate al momento del concepimento per tutti i 4 farmaci considerati ed è maggiore (di circa 4 volte) in caso di storia familiare di malformazioni congenite maggiori. Sono state osservate frequenze più basse di malformazioni con dosi < 300 mg/die di LTG (2,0%) e < 400 mg/die di CBZ (3,4%). Rispetto alla monoterapia con LTG a dosi < 300 mg/die, i rischi di malformazione sono risultati significativamente più alti con VPA

e PB a tutti i dosaggi studiati e con CBZ a dosi > 400 mg/die. Il 24% dei bambini nati dalle 99 donne che avevano assunto più di 1500 mg/die di VPA presentava difetti alla nascita. Un effetto dose-dipendente sul rischio di malformazioni maggiori era già stato documentato per la LTG (*J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006;77:193-8*) e il VPA (*Acta Neurol Scand 2005; 112:137-43*), mentre non era stato ancora riportato per CBZ e PB. Le malformazioni più comuni sono risultate quelle cardiache, seguite da difetti del tubo neurale. Come osservato nell'editoriale d'accompagnamento al lavoro (*Lancet Neurology 2011;10:592-3*), "i risultati di questa ricerca sono importanti perché forniscono informazioni specifiche non solo sul farmaco ma anche sul suo dosaggio. Per evitare il rischio di malformazioni è facile suggerire di non usare un farmaco come il VPA, ma queste raccomandazioni sono difficili da attuare se non è possibile controllare le crisi con regimi terapeutici alternativi". Questi risultati segnano comunque solo un inizio. Si attende di raccogliere una casistica sufficiente per una stima attendibile del rischio di malformazioni per una serie di nuovi FAE in monoterapia, fra i quali topiramato, levetiracetam e oxcarbazepina il cui utilizzo si è progressivamente ampliato nel corso degli 11 anni di studio.

2. ALLATTAMENTO al SENO e RISCHIO di RECIDIVE POST-PARTO in DONNE con SCLEROSI MULTIPLA

La gravidanza pone delle problematiche particolari per le donne affette da Sclerosi Multipla (SM). Durante il puerperio infatti, si può verificare un aumento dell'attività clinica (frequenza delle riacutizzazioni), soprattutto nei primi tre mesi successivi al parto, (*N Engl J Med 1998;339:285-91*). Si potrebbe trattare di una fase transitoria, senza nessuna interferenza con l'evoluzione complessiva della malattia, che tuttavia ha alimentato il pregiudizio di una correlazione negativa tra gravidanza e SM e che presenta difficoltà dal punto di vista clinico terapeutico, in quanto i trattamenti farmacologici disponibili sono controindicati durante l'allattamento. A complicare la situazione, la segnalazione di un effetto "protettivo" dell'allattamento al seno sul rischio di recidive post-parto (*Arch Neurol 2009;66:958-63*),

mediato da possibili meccanismi immunologici legati all'amenorrea da allattamento. Segnaliamo a questo proposito i risultati di uno studio pubblicato questo mese sul ruolo dell'allattamento al seno nella SM, frutto della collaborazione di 21 tra i maggiori Centri italiani per la SM, ottenuti in un'ampia popolazione di donne che hanno avuto una gravidanza tra il 2002 e il 2008 (*Neurology* 2011; 77:145-50). Sono stati analizzati i dati di 302 gravidanze a termine e le pazienti sono state seguite per almeno un anno dopo il parto. Tra queste, 104 hanno allattato continuativamente per almeno due mesi. L'allattamento non ha mostrato nessun effetto protettivo nei confronti del rischio di ricadute dopo il parto, che è risultato significativamente maggiore nelle donne con un più alto numero di ricadute nell'anno precedente la gravidanza e/o durante il periodo di gestazione. Il ruolo protettivo dell'allattamento suggerito da alcuni ricercatori potrebbe quindi riflettere semplicemente una diversa propensione all'allattamento delle madri in relazione all'andamento della sintomatologia della SM. In base allo studio sopracitato infatti, le donne con un minor numero di recidive prima e durante la gravidanza, le stesse cioè che sembrano mostrare un minor rischio di ricaduta dopo il parto, allattano più frequentemente al seno rispetto a quelle con più alta attività di malattia. Come commentato dagli autori dello studio, questi risultati possono avere importanti ricadute nella pratica clinica. L'allattamento al seno non dovrebbe essere incoraggiato come protettivo contro il rischio di ricaduta di SM dopo il parto; in particolare, nelle donne con più alta attività di malattia, un'opzione potrebbe essere la ripresa o l'inizio di una terapia modificante il decorso della malattia subito dopo il parto, per fronteggiare il possibile rischio di ricadute.

**NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE
sull'USO dei FARMACI ANTIPSIKOTICI in
GRAVIDANZA**

Con una Nota Informativa Importante pubblicata questo mese (http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/gravidanza_e_antipsicotici_modifica_stampati.pdf), l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha comunicato che sulla base di una revisione degli antipsicotici condotta dalla Food and Drug Administration statunitense "vi sono prove sufficienti per concludere che i neonati di madri che hanno assunto antipsicotici, convenzionali o atipici, durante l'ultimo trimestre di gravidanza, possano subire effetti avversi (principalmente sintomi extrapiramidali e/o di astinenza). I dati, sia pur limitati per alcuni antipsicotici, sembrerebbero suggerire un effetto di classe". Gli stampati di tutti i farmaci antipsicotici verranno quindi aggiornati alla luce delle segnalazioni di questi possibili effetti indesiderati, la cui frequenza non è comunque nota, con il suggerimento di un attento monitoraggio dei neonati. Copyright © AIFA.

**4. ULTERIORI RESTRIZIONI
all'UTILIZZO di NIMESULIDE**

L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha comunicato il mese scorso il completamento della revisione della sicurezza ed efficacia dei medicinali per uso sistemico contenenti **nimesulide**, antinfiammatorio non steroideo non selettivo. La

revisione era stata sollecitata dalla Commissione Europea, a causa delle note problematiche sulla sicurezza gastrointestinale ed epatica del farmaco (vedi n° 11, 12, 16, 19, 31, 42, 77, 103 di *neuro...Pillole*). L'EMA ha concluso che i benefici della nimesulide per via sistemica continuano a superare i rischi nel trattamento del dolore acuto e della dismenorrea primaria, ma raccomanda, come ulteriore restrizione, che il farmaco non sia più usato per il trattamento dell'osteoartrite dolorosa, condizione cronica che necessita di trattamenti a lungo termine, con conseguente possibile aumento del rischio di danno epatico. Per saperne di più: http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/comunicato_stampato_nimesulide_ii.pdf. Copyright © AIFA.

SITO WEB

Dirty car art

Le ferie estive sono occasione di viaggi, da cui spesso la nostra auto ritorna sporca e infangata. Per guardare al vostro lunotto impolverato con occhi diversi abbiamo scelto per questo numero pre-vacanze il sito di un artista fuori dall'ordinario: Scott Wade. Anche lui ha probabilmente iniziato scrivendo "lavami" sul lunotto posteriore di un'auto ma, come potete vedere sul sito www.dirtycarart.com/DCAGallery/index.html, è andato ben oltre!

HANNO COLLABORATO a QUESTO NUMERO

La dottoressa Giovanna Lopane del Laboratorio di Neurofarmacologia clinica ha contribuito alla stesura dell'articolo: "Allattamento al seno e rischio di recidive post-parto in donne con sclerosi multipla". **Grazie molte dalla Redazione.**

Arrivederci a Settembre



neuro...Pillole

Periodico mensile d'informazione sui farmaci del Dipartimento di Scienze Neurologiche, Alma Mater Studiorum- Università di Bologna
Via Foscolo 7, 40123 Bologna

Proprietà Dipartimento di Scienze Neurologiche, Alma Mater Studiorum

Direttore responsabile Manuela Contin

Redazione Fiorenzo Albani, Manuela Contin, Roberto Riva
c/o Laboratorio di Neurofarmacologia Clinica,
Clinica Neurologica, Via Foscolo 7- 40123 Bologna

Tel: 0512092750; Fax: 0512092751;

E-mail: dsn.farmaco@unibo.it

Segreteria di redazione Nadia Dall'Aglio

<http://www.neuro.unibo.it/pill/pillole.htm>

Stampa in proprio

Registrazione del Tribunale di Bologna, n. 7673 dello 06/06/06