

Carbamazepina – N03AF01

Antiepilettico, derivato della carbossiamide. Disponibile in Italia dal 1960.

Revisioni

- Rosa (1991) ha effettuato una revisione specifica per valutare la frequenza di spina bifida dopo esposizione a CBZ. Sono stati considerati 22 studi (Fedrick 1973, Meyer 1973, Millar e Nevin 1973, Starreveld-Zimmerman et al 1973, Barry e Danks 1974, Nakane et al 1980, Hiilesmaa et al 1981, Kuhnz et al 1983, FILAE 1984, Kelly et al 1984, Kallen et al 1986, Robert et al 1986, Bertollini et al 1987, Chitayat et al 1987, Kaneko et al 1988, Johnson et al 1989, Jones et al 1989, Lindhout 1989, Di Giambattista et al 1990, Gladstone et al 1990, Holmes et al 1990, Rosa 1991) e valutate 984 esposizioni tra cui 9 nati con spina bifida (0.9%), 5 in monoterapia (0.5%) e 4 in associazione (ma non con VPA).

Segnalazioni di casi

- Rosa (1995), FDA: ha raccolto 6 segnalazioni di oloprosencefalia in esposti a CBZ in monoterapia (2) o in politerapia (CBZ+PH+VPA; CBZ+PRM+PH; CBZ+GBP).
- Sutcliffe et al (1998): 4 nati esposti durante la gravidanza con malformazioni oculari (anoftalmia; 2 microftalmie; coloboma).

Studi di coorte

- Vedi classe generale degli antiepilettici (N03A). Il dato più rilevante è la non differenza di incidenza globale di malformazioni negli esposti a monoterapie e la specificità nei confronti della spina bifida con un rischio assoluto dello 0.5-1%. Degni di maggiore attenzione:
 - Jones et al (1989), TIS : analisi prospettica di 54 nati esposti a CBZ (48 esaminati personalmente dall'autore) che mette in evidenza la maggior frequenza di bambini con 3 o più difetti minori negli esposti = 38% vs 6% (p<0.001) osservati tra 70 controlli non esposti.
- Ornoy e Cohen (1996): 47 bambini tra i 6 mesi e i 6 anni di età esposti in gravidanza a CBZ in monoterapia; 47 controlli non esposti di simile stato socioeconomico. 6 degli esposti presentavano dismorfismi minori facciali inquadrabili nella "sindrome da CBZ". Non differenze tra i due gruppi per accrescimento fisico o incidenza di difetti congeniti maggiori. La media dei QI degli esposti era inferiore ai controlli a causa dei 6 nati con facies dismorfica che avevano tutti QI <90. Due nati con palatoschisi tra gli esposti presentavano anamnesi familiare positiva per lo stesso difetto.
- Gaily et al (2004): 182 figli di donne epilettiche trattate in gravidanza con FAE e 141 ragazzi di controlli. 86 esposti in monoterapia a CBZ e 13 ad VPA, 30 esposti a politerapia, di cui 23 combinazioni con CBZ e 17 con VPA. Gli esposti a CBZ in monoterapia presentavano un QI paragonabile ai controlli. Gli esposti a politerapia e a VPA presentavano un QI inferiore ai controlli: rispettivamente QI verbale 85 e 82 vs 95 dei controlli.

Studio caso controllo specifico

- Wide et al (2004), Swedish MBR (1995-2001): Casi 1.398 nati con difetti congeniti esposti in gravidanza a FAE, di cui 1.256 in monoterapia; controlli: 582.656 nati registrati allo Swedish Medical Birth Registry. Tra gli esposti a FAE 121 (8.7%) presentavano difetti congeniti, di cui 87 (6.2%) gravi. AOR di difetti congeniti di ogni tipo per nati esposti a FAE (1.398) = 1.9 (IC 95%: 1.4-2.4), per esposti a FAE in monoterapia (1.256) = 1.6 (IC 95%: 1.2-2.2), per esposti a FAE in politerapia (142) = 4.2 (IC 95%: 2.4-7.5). AOR di difetto congenito grave in esposti a VPA (26/268) vs CBZ (28/703) = 2.6 (IC 95%: 1.4-4.7). Su 703 nati esposti in monoterapia a CBZ, 46 presentavano difetti congeniti.

| Tipo di difetto | VPA (268) | CBZ (703) |
|--------------------------|--------------|--------------|
| DTN | 2 | 1 |
| Cardiaci | 7 | 7 |
| Schisi facciali | 4 | 1 |
| Ipospadi | 7 | 3 |
| Atresia tratto digestivo | 1 | 1 |
| Ernia diaframmatica | 1 | 0 |
| craniosinostosi | 1 | 1 |

Studi caso-controllo specifici

- Vedi classe generale degli antiepilettici (N03A).
- Kroes et al (2002), Northern Netherlands: per valutare l'associazione tra CBZ e difetti oculari gli autori hanno valutato i dati del registro delle malformazioni dell'Olanda del Nord. Tra 77

casi di difetti oculari (a-microftalmia 57 casi, coloboma irideo 27 casi), nessuno risultava esposto a CBZ. Tra i restanti 7.271 nati con malformazioni 7 risultavano esposti a CBZ.

Scheda tecnica: " Rischio correlato all'epilessia e ai farmaci FAE in generale. È stato dimostrato che nei figli di donne epilettiche la prevalenza di malformazioni è 2-3 volte superiore alla percentuale di circa il 3% riscontrata nella popolazione generale. Nelle pazienti sottoposte a trattamento è stato osservato un aumento di malformazioni in seguito a politerapia, ma non è stata ancora chiarita la misura in cui il trattamento e/o la malattia siano rispettivamente responsabili di queste manifestazioni. Le malformazioni più frequentemente riscontrate sono difetti della fusione labiale e malformazioni cardiovascolari. Rischio legato a carbamazepina Il farmaco si è dimostrato teratogeno negli animali. Per quanto riguarda le donne sottoposte a trattamento con carbamazepina nel primo trimestre di gravidanza nei diversi studi prospettici, il numero è ancora troppo limitato per stabilire se questo rischio di malformazione sia reale. Tuttavia alcuni studi suggeriscono la possibilità di un aumento delle anomalie della chiusura del tubo neurale (spina bifida, mielomeningocele), malformazioni per le quali è possibile una diagnosi prenatale. Attenzione: Carbamazepina può essere utilizzata durante la gravidanza solo dopo attenta valutazione rischio/beneficio. Le donne in età feconda devono essere avvertite della necessità di pianificare e monitorare la gravidanza. Se una donna è gravida o prevede di restare incinta si deve riconsiderare la necessità del trattamento in caso di epilessia e, se possibile, prescrivere carbamazepina in monoterapia, almeno all'inizio del primo trimestre di gravidanza. Durante la gravidanza non deve essere interrotto il trattamento antiepilettico efficace con carbamazepina, poiché l'aggravamento della malattia è dannoso sia per la madre che per il feto. Controllo e prevenzione: la prevenzione di anomalie del tubo neurale dovute ad acido folico in donne gravide trattate con carbamazepina non è pienamente dimostrata al momento attuale; tuttavia, tenendo conto del fatto che una carenza di acido folico dovuta all'induzione enzimatica provocata dalla carbamazepina può essere un fattore che contribuisce a malformazioni fetali, può essere utile assumere l'acido folico prima (due mesi) e durante la gravidanza. Una diagnosi prenatale specifica può essere consigliata anche a donne con un trattamento supplementare di acido folico".

Conclusioni: vedi la classe degli antiepilettici in generale (N03A). L'uso di carbamazepina nella prima fase della gravidanza è stato associato ad un aumento di rischio per spina bifida che presenta un'incidenza dello 0.5-1%, rispetto ad un atteso di 0.1-0.2 %. In vicinanza del parto si raccomanda un trattamento con vitamina K per la prevenzione delle possibili alterazioni emorragiche nel neonato.

Bibliografia

- Gaily E, Rantola-Sorsa E, Hiilesmaa V et al. Normal intelligence in children with prenatal exposure to carbamazepine. *Neurol* 2004; 62: 28-32.
- Jones KL, Lagro RV, Johnson KA, Adams J. Pattern of malformations in children of women treated with carbamazepine during pregnancy. *N Engl J Med* 1989; 320: 1661-1666.
- Kroes HY, Reefhuis J, Cornel MC. Is there an association between maternal carbamazepine use during pregnancy and eye malformations in the child? *Epilepsia* 2002; 43: 929-931.
- Ornoy A, Cohen E. Outcome of children born to epileptic mothers treated with carbamazepine during pregnancy. *Arch Dis Child* 1996; 75: 517-520.
- Rosa FW. Spina bifida in infants of women treated with carbamazepine during pregnancy. *N Engl J Med* 1991; 324: 674-677.
- Rosa F. New medical entities widely used in fertile women: postmarketing surveillance priorities. *Reprod Toxicol* 1995; 9: 583.
- Sutcliffe AG, Jones RB, Woodruff G. Eye malformations associated with treatment with carbamazepine during pregnancy. *Ophthalmic Genet* 1998; 19: 59-62.
- Wide K, Winbladh B, Kallen B. Major malformations in infants exposed to antiepileptic drugs in utero, with emphasis on carbamazepine and valproic acid: a nation-wide, population-based register study. *Acta Paediatr* 2004; 93: 174-176.