

Acido Valproico – N03AG01

Antiepilettico. Disponibile in Europa dal 1967.

Valpromide – N03AG02

Segnalazioni di casi

Sin dal 1980 sono comparse varie segnalazioni di casistica per richiamare l'attenzione sugli specifici effetti nocivi del VPA (ritenuto inizialmente più sicuro di altri FAE) in nati esposti durante la gravidanza:

- o dismorfismi facciali - ipoplasia medio-facciale, epicanto, naso piccolo, sella nasale ipoplasico, labbro superiore fino, labbro inferiore spesso, micrognatia - soltanto o associati a malformazioni maggiori (es.: labioschisi, cardiopatie) (Meinardi 1977, Dalens et al 1980 e 1981, Thomas e Buchanan 1981, Clay et al 1981, Di Liberti et al 1984, Hanson et al 1984, Tein e MacGregor 1985, Winter et al 1987, Chitayat et al 1988, Palea 1991, Ishikiriyama et al 1993, Carter e Stewart 1989, Christianson et al 1994, Clayton-Smith e Donnai 1995, Moore et al 2000, Kozma 2001);
- o trigonocefalia (Ardinger et al 1988, Lajeunie et al 2001, Malm et al 2002) ;
- o spina bifida (Gomez 1981, Stanley e Chambers 1982, Blaw e Woody 1983, Oakeshott e Hunt 1989);
- o difetti radiali (Verloes et al 1990, Brons et al 1990, Robert 1991, Sharony et al 1993, Ylagan et al 1994, Langer et al 1994, Okada et al 1995);
- o onfalocele (Boussemart et al 1995)
- o ipoplasia polmonare (Janas et al 1998)
- o più recentemente autismo (Christianson et al 1994, William e Hersh 1997, Moore et al 2000, Bescoby-Chambers et al 2001, Williams et al 2001), ritardo mentale con basso QI (Tomson et al 2004, Adab et al 2004, Vinten et al 2005).

Studi controllati

- Vedi classe generale degli antiepilettici (N03A)

Merita di essere ricordato:

- Glover et al (2002): studio retrospettivo condotto in Inghilterra, su 46 casi esposti a FAE, tra cui 37 esposti a VPA (29 in monoterapia). Miopia nel 50% dei casi esposti a VPA in monoterapia. Disturbi oculari nell'intero gruppo degli esposti a FAE: strabismo (20%), astigmatismo (24%) ed anisometropia (11%).
- Wyszynski et al (2005): studio retrospettivo condotto in USA e Canada su 149 casi esposti a VPA in monoterapia, confrontati con due gruppi di controllo, uno interno costituito da esposti a FAE ed uno esterno costituito dai nati del Active Malformations Surveillance Program of Brigham and Women's Hospital. 16 nati con difetti congeniti tra gli esposti a VPA, con una prevalenza del 10.7% (IC 95%: 6.3-16.9%) vs 2.9% del gruppo interno (IC 95%: 2.0-4.1%) con una OR = 4.0 (IC 95%: 2.1-7.4), vs 1.6% del gruppo esterno con una OR = 7.3 (IC 95%: 4.4-12.2).

Studi caso controllo specifici

- 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 268 nati esposti a VPA in monoterapia, 35 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

Effetti fetoneonatali: ipoglicemia ed alterazioni comportamentali neonatali (Ebbesen et al 198 e 2000), alterazioni comportamentali neonatali (Koch et al 1996), afibrinogenemia (Mayer e Green 1987, Bavoux et al 1994).

Scheda tecnica: " Rischio associato all'epilessia e agli FAE: Nei figli di madri epilettiche trattate con FAE durante la gravidanza, il tasso globale di malformazioni risulta 2-3 volte superiore rispetto al tasso normale (circa 3%). Sebbene sia stato riportato un aumento del numero di bambini con malformazioni nel caso di terapie con più farmaci, non è stato realmente stabilito quanto nell'insorgenza delle malformazioni dipenda dai trattamenti e quanto dalla malattia. Le malformazioni riscontrate più frequentemente sono cheiloschisi e malformazioni cardiovascolari. L'interruzione improvvisa della terapia antiepilettica può determinare un peggioramento della malattia nella madre, tale situazione può essere dannosa per il feto. Rischio associato al sodio valproato Nell'animale: nel topo, nel ratto e nel coniglio sono stati dimostrati effetti teratogeni. Nell'uomo: il rischio globale di malformazioni in seguito a somministrazione di valproato durante il primo trimestre di gravidanza non è superiore al rischio descritto per altri FAE. Sono stati riportati casi di dismorfia facciale. Sono stati osservati alcuni casi di malformazione multipla, in particolare agli arti. La frequenza di questi effetti non è ancora stata chiaramente stabilita. Tuttavia il sodio valproato determina soprattutto anomalie nella chiusura del tubo neurale: mielomeningocele, spina bifida. La frequenza di questi effetti è stimata nell'ordine dell'1-2%.

In considerazione dei dati soprariportati

- Una gravidanza programmata può offrire l'opportunità di valutare di nuovo se la terapia antiepilettica è indicata; può essere preso in considerazione un supplemento di folato.
- Durante la gravidanza il trattamento antiepilettico con valproato non deve essere interrotto se è risultato efficace. In questi casi si raccomanda la monoterapia e il dosaggio minimo efficace giornaliero deve essere somministrato in varie dosi suddivise durante la giornata. Tuttavia, deve essere istituito un monitoraggio specialistico prenatale per rilevare l'eventuale presenza di anomalie nella chiusura del tubo neurale o di un'altra malformazione".

Conclusioni: vedi la classe degli antiepilettici in generale (N03A). Il rischio per le varie malformazioni non differisce da quello generale per i FAE. Il VPA presenta un rischio specifico per:

- o spina bifida lombo-sacrale (non per i DTN in generale, l'anencefalia ad esempio è stata raramente osservata, e tra i vari tipi di spina bifida prevalgono le forme meno gravi). La dimensione del rischio stimata in vari studi di coorte (Lindhout e Schmidt 1986, Jeavons 1982, Samren et al 1997, Omtzigt et al 1992, Canger et al 1999, Moore et al 2000) e caso controllo (Robert e Guibaud 1982, Mastroiacovo et al 1983, Bjerkedal et al 1982, Martinez-Frias et al 1989, Prieto e Martinez-Frias 1999, Arpino 2000) è dell'1-2% con una modesta variabilità dipendente dall'incidenza di base del difetto nella popolazione generale nei singoli paesi e soprattutto dal dosaggio utilizzato di VPA;
- o ipo-agenesie degli arti in particolare di tipo pre-assiale, con un rischio assoluto stimato di 0.42% (Rodriguez-Pinilla et al 2000);
- o ipospadia.
- o minore QI (Gaily et al 2004).

Alcuni autori suggeriscono che un dosaggio giornaliero di acido valproico superiore a 1.000-1.400 mg influisca sull'aumento del rischio riproduttivo, consigliando di suddividere il dosaggio giornaliero in tre somministrazioni (Jager-Roman et al 1986, Omtzigt et al 1992, Samren et al 1997, Kaneko et al 1999, Samren et al 1999, Mawer et al 2002, Vajda et al 2003 e 2004, Vaida e Eadie 2005).

Bibliografia

- Adab N, Kini U, Vinten J, et al. The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1575-1583.
- Ardinger HH, Atkin JF, Blackstone RD, et al. Verification of the fetal valproate syndrome phenotype. *Am J Med Genet* 1988; 29: 171-185.
- Arpino C, Brescianini S, Robert E et al. Teratogenic effects of antiepileptic drugs: use of an international database on malformations and drug exposure (MADRE). *Epilepsia* 2000; 41: 1436-1443.
- Bavoux F, Fournier-Perhilou AI, Wood C, et al. Neonatal fibrinogen depletion caused by sodium valproate. *Ann Pharmacother* 1994; 28: 1307.
- Bescoby-Chambers N, Forster P, Bates G. Foetal valproate syndrome and autism: additional evidence of an association. *Dev Med Child Neurol* 2001; 43: 847.
- Bjerkedal T, Czeizel A, Goujard J, et al. Valproic acid and spina bifida. *Lancet* 1982; 2: 1096.
- Blaw ME, Woody RC. Valproic acid embryopathy? *Neurology* 1983; 33: 255.

- Boussemart T, Bonneau D, Levard G, et al. Omphalocele in a newborn baby exposed to sodium valproate in utero. *Eur J Pediatr* 1995;154:220-221.
- Brons JT, van der Harten HJ, van Geijn HP, et al. Prenatal ultrasonographic diagnosis of radial ray reduction malformations. *Prenat Diagn* 1990;10:279-288.
- Canger R, Battino D, Canevini M et al. Malformations in offspring of women with epilepsy: a prospective study. *Epilepsia* 1999;40:1231-1236.
- Carter BS, Stewart JM. Valproic acid prenatal exposure. Association with lipomyelomeningocele. *Clin Ped* 1988;28:81-85.
- Chitayat D, McGillivray B, Bamforth S, Hall JG. Prospective study and follow up of women with valproate exposure during pregnancy. *Teratology* 1987;35:69A.
- Christianson AL, Chesler N, Kromberg JG. Fetal valproate syndrome: clinical and neuro-developmental features in two sibling pairs. *Dev Med Child Neurol* 1994;36:361-369.
- Clay SA, McVie R, Chen H. Possible teratogenic effect of valproic acid. *J Pediatr* 1981;99:828.
- Clayton-Smith J, Donnai D. Fetal valproate syndrome. *J Med Genet* 1995;32:724-727.
- Dalens B, Dechelotte P, Gaulme J, Raynaud EJ. Maternal treatment with indomethacin and severe neonatal pulmonary hypertension *Arch Fr Pediatr* 1981;38:261-265.
- Dalens B, Raynaud EJ, Gaulme J. Teratogenicity of valproic acid. *J Pediatr* 1980;97:332-333.
- Di Liberti JH et al. The fetal valproate syndrome. *Am J Med Genet* 1984;19:473-481.
- Ebbesen F, Jergensen AM, Hoseth E, et al. Neonatal hypoglycaemia after exposure in utero to valproate. *Pediatr Res* 1998;44:439.
- Ebbesen F, Joergensen A, Hoseth E et al. Neonatal hypoglycaemia and withdrawal symptoms after exposure in utero to valproate. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000;83:F124-129.
- Gaily E, Rantola-Sorsa E, Hiilesmaa V et al. Normal intelligence in children with prenatal exposure to carbamazepine. *Neurol* 2004;62:28-32.
- Glover SJ, Quinn AG, Barter P, et al. Ophthalmic findings in fetal anticonvulsant syndrome. *Ophthalmology* 2002;109:942-947.
- Gomez MR. Possible teratogenicity of valproic acid. *J Pediatr* 1981;98:508-509.
- Hanson IC, Antonelli TA, Sperling RS, et al. Lack of tumors in infants with perinatal HIV-1 exposure and fetal/neonatal exposure to zidovudine. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1999;20:463-467.
- Ishikiriya S, Matsumoto M, Yamada T, Nakamura T. An infant both with fetal valproate effects nad with apnea and sudden death. *Teratology* 1993;48:498.
- Jager-Roman E et al. Fetal growth, major malformations, and minor anomalies in infants born to women receiving valproic acid. *J Pediatr* 1986;108:997-1004.
- Janas MS, Arr e M, Hansen SH, Graem N. Lung hypoplasia -a possible teratogenic effect of valproate. Case report. *APMIS* 1998;106:300-304.
- Jeavons P. Sodium valproate and neural tube defects. *Lancet* 1982;2:1282-1283.
- Kaneko S, Battino D, Andermann E, et al. Congenital malformations due to antiepileptic drugs. *Epilepsy Res* 1999;33:145-158.
- Koch S, Jager-Roman E, Losche G, et al. Antiepileptic drug treatment in pregnancy: drug side effects in the neonate and neurological outcome. *Acta Paediatr* 1996;85:739-746.
- Kozma C. Valproic acid embryopathy: report of two siblings with further expansion of the phenotypic abnormalities and a review of the literature. *Am J Med Genet* 2001;98:168-175.
- Lajeunie E, Barcik U, Thorne JA, et al. Craniosynostosis and fetal exposure to sodium valproate. *J Neurosurg* 2001;95:778-782.
- Langer B, Haddad J, Gasser B, et al. Isolated fetal bilateral radial ray reduction associated with valproic acid usage. *Fetal Diagn Ther* 1994;9:155-158.
- Lindhout D, Schmidt D. In-utero exposure to valproate and neural tube defects. *Lancet* 1986;1:1392-1393.
- Majer RV, Green PJ. Neonatal afibrinogenaemia due to sodium valproate. *Lancet* 1987;2:740-741.
- Malm H, Kajantie E, Kivirikko S, et al. Valproate embryopathy in three sets of siblings: further proof of hereditary susceptibility. *Neurology* 2002;59:630-633.
- Martinez-Frias ML, Rodriguez-Pinilla E, Salvador J. Valproate and spine bifida. *Lancet* 1989;1:611-612.

- Mastroiacovo P, Bertollini R, Morandini S, Segni G. Maternal epilepsy, valproate exposure, and birth defects. *Lancet* 1983;2:1499.
- Mawer G, Clayton-Smith J, Coyle H, Kini U. Outcome of pregnancy in women attending an outpatient epilepsy clinic: adverse features associated with higher doses of sodium valproate. *Seizure* 2002;11:512-518.
- Meinardi H. Teratogenicity of anti-epileptic drugs. *Tijdschr Kindergeneeskd* 1977;45:87-91.
- Moore SJ, Turnpenny P, Quinn A, et al. A clinical study of 57 children with fetal anticonvulsant syndromes. *J Med Genet* 2000;37:489-497.
- Oakeshott P, Hunt GM. Valproate and spina bifida. *BMJ* 1989;298:1300-1301.
- Okada T, Tomoda T, Hisakawa H, Kurashige T. Fetal valproate syndrome with reduction deformity of limb. *Acta Paediatr Jpn* 1995;37:58-60.
- Omtzigt JG, Los FJ, Grobbee DE, et al. The risk of spina bifida aperta after first-trimester exposure to valproate in a prenatal cohort. *Neurology* 1992;42:119-125.
- Palea KMG. The fetal valproate syndrome. *Scot Med J* 1991;36:86.
- Prieto L, Martinez-Frias ML. Case-control studies using only malformed infants: are we interpreting the results correctly? *Teratology* 1999;60:1-2.
- Robert E, Guibaud P. Maternal valproic acid and congenital neural tube defects. *Lancet* 1982;2:937.
- Robert E. Teratogenic risks of epilepsy and anticonvulsants. *Pediatric* 1991;46:579-583.
- Rodriguez-Pinilla E, Arroyo I, Fondevilla J, et al. Prenatal exposure to valproic acid during pregnancy and limb deficiencies: a case-control study. *Am J Med Genet* 2000;90:376-381.
- Samren EB, van Duijn CM, Koch S, et al. Maternal use of antiepileptic drugs and the risk of major congenital malformations: a joint European prospective study of human teratogenesis associated with maternal epilepsy. *Epilepsia* 1997;38:981-990.
- Samren EB, van Duijn CM, Christiaens GC, et al. Antiepileptic drug regimens and major congenital abnormalities in the offspring. *Ann Neurol* 1999;46:739-746.
- Sharony R, Garber A, Viskochil D et al. Preaxial Ray Reduction defects as part of Valproic acid embryofetopathy. *Prenat Diagn* 1993;13:10:909-918.
- Stanley OH, Chambers TL. Sodium valproate and neural tube defects. *Lancet* 1982;2:1282.
- Tein I, MacGregor DL. Possible valproate teratogenicity. *Arch Neurol* 1985;42:291-293.
- Thomas D, Buchanan N. Teratogenic effects of anticonvulsants. *J Pediatr* 1981;99:163.
- Tomson T, Perucca E, Battino D. Navigating toward fetal and maternal health: the challenge of treating epilepsy in pregnancy. *Epilepsia* 2004;45:1171-1175.
- Vajda FJ, O'Brien TJ, Hitchcock A, Graham J, Lander C. The Australian registry of anti-epileptic drugs in pregnancy: experience after 30 months. *J Clin Neurosci* 2003;10:543-549.
- Vajda FJ, O'Brien TJ, Hitchcock A, et al. Critical relationship between sodium valproate dose and human teratogenicity: results of the Australian register of anti-epileptic drugs in pregnancy. *J Clin Neurosci* 2004;11:854-858.
- Vaida FJ, Eadie MJ. Maternal valproate dosage and foetal malformations. *Acta Neurol Scand* 2005;112:137-143.
- Verloes A, Frikiche A, Gremillet C, et al. Proximal phocomelia and radial ray aplasia in fetal valproic acid syndrome. *Eur J Pediatr* 1990;149:266-267.
- Vinten J, Adab N, Kini U et al. Neuropsychological effects of exposure to anticonvulsant medication in utero. *Neurology* 2005;64:949-954.
- 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.
- Williams G, King J, Cunningham M, et al. Fetal valproate syndrome and autism: additional evidence of an association. *Dev Med Child Neurol* 2001;43:202-206.
- Williams PG, Hersh JH. A male with fetal valproate syndrome and autism. *Dev Med Child Neurol* 1997;39:632-634.
- Winter RM. In utero exposure to Benzodiazepines. *Lancet* 1987;1:627.
- Wyszynski DF, Nambisan M, Surve T et al. Increased rate of major malformations in offspring exposed to valproate during pregnancy. *Neurol* 2005;64:961-965.

- Ylagan LR, Budorick NE. Radial ray aplasia in utero: a prenatal finding associated with valproic acid exposure. J Ultrasound Med 1994;13: 408-411.

Aggiornamento
Ottobre 2005

Jager-Roman et al 1986 ; Mayer e Green 1987 ; Brons et al 1990 ; Ylagan et al 1994 ; Langer et al 1994 ; Bavoux et al 1994 ; Okada et al 1995 ; Boussemart et al 1995 ; Koch et al 1996 ; Janas et al 1998 ; Ebbesen et al 1998 ; Kaneko et al 1999 ; Samren et al 1999 ; Ebbesen et al 2000 ; Mawer et al 2002 ; Vajda et al 2003 e 2004 ; Wide et al 2004 ; Gaily et al 2004 ; Wyszynski et al 2005 ; Vinten 2005 ; Vaida e Eadie 2005.