

## N05BA - Derivati benzodiazepinici

Le Benzodiazepine (BDZ) sono farmaci con proprietà anticonvulsivanti, ansiolitiche e miorilassanti. Sono costituite da un anello benzenico associato ad un anello diazepinico a 7 atomi. Le modificazioni della struttura di base hanno creato composti con attività simile, che esercitano effetti qualitativamente simili, ma presentando differenze quantitative per farmacodinamica e farmacocinetica, hanno applicazioni terapeutiche diverse. Sono sostanze liposolubili, con elevato legame proteico; sono classificate in base alla loro emivita in BZD: ad azione breve (< 6 ore: clonazepam, clorazepato, midazolam, triazolam), ad azione media (6-24 ore: alazepam, alprazolam, clordiazepossido, estazolam, lorazepam, oxazepam, temazepam), ad azione lunga (>24 ore: diazepam, flurazepam, quazepam) (Goodman e Gilman 1996). Agiscono a livello dei recettori GABA e di recettori specifici, che sono presenti nell'embrione umano a partire dal 2° trimestre. Attraversano la placenta e si accumulano nella circolazione fetale a livelli 1-3 volte superiori a quelli del siero materno.

### Revisioni sistematiche

- Dolovich et al (1998): revisione sistematica con meta-analisi dei risultati di ottima qualità. Gli autori hanno utilizzato ogni possibile fonte bibliografica per individuare dapprima 74 studi per poi utilizzarne 23 che rispondevano ai criteri di inclusione (studi controllati, esposizione nel 1° trimestre, analizzate in modo specifico le malformazioni) per un totale di 27 studi (13 su malformazioni in generale, 11 solo su schisi orali, 3 su altre malformazioni).

Sintesi dei risultati della revisione sistematica con meta-analisi.

Tipo di studio	N studi	Totale esposti o casi	OR cumulativa (IC 95%)	Studi inclusi
<b>Per malformazioni in generale</b>				
Coorte su non affette da epilessia	7	1.090 esposti	0.9 (0.6-1.4)	Milkovich 1974, Crombie 1975, Hartz 1975, Kullander 1976, Laegreid 1992, Pastuszak 1996, Ornoy 1997
Coorte su affette da epilessia	2	121 esposti	1.6 (0.9-3.1)	Nakane 1980, Robert 1986
Caso controllo	4	3.897 casi	<u>3.0 (1.3-6.8)</u>	Greenberg 1977, Bracken 1981, Noya 1981, Laegreid 1990
<b>Per schisi orofacciali</b>				
Coorte, non epilessia	3	2.543 esposti	1.2 (0.3-4.2)	Shiono 1984, Bergman 1992, Ornoy 1997,
Coorte, epilessia	2	121 esposti	1.0 (0.2-4.0)	Nakane 1980, Robert 1986
Caso controllo	6	2.847 casi	<u>1.8 (1.1-2.8)</u>	Safra 1975, Saxen 1975, Rosenberg 1986, Czeizel 1987-88, Laegreid 1990
<b>Per malformazioni cardiache</b>				
Caso controllo	2	3.781 casi	<u>1.6 (1.0-2.3)</u>	Tikkanen 1992, Coreea-Villasenor 1994
<b>Per malformazioni del SNC</b>				
Caso controllo	1	28 casi	1.0 (0.5-2.1)	Winship 1984

E' utile notare che:

1. In totale nei tre studi di coorte analizzati per schisi orofacciali si è verificato 1 solo caso su 2.543 nati, per effetto degli aggiustamenti agli "zero" presenti nei singoli studi emerge il RR di 1.21 !
2. La suddivisione tra studi condotti su figli di madre affetta da epilessia e non, non è assoluta, vale solo per gli studi di coorte. Negli studi caso-controllo, la distinzione non è stata fatta. L'associazione che emerge dagli studi caso-controllo dunque può essere spiegata da altre terapie concomitanti utilizzate per l'epilessia.
3. La qualità degli studi è diversa, in particolare tra gli studi caso-controllo, che utilizzando controlli normali sono particolarmente soggetti al bias di memoria ed intervista. Gli studi caso-controllo forniscono un rischio più elevato per il solo effetto di questi bias.

4. Sono stati pubblicati altri studi caso-controllo dopo questa meta-analisi, che non osservano un incremento di rischio (vedi sotto).

In conclusione questa revisione sistematica non suggerisce un aumento di rischio associato alle BZD, se non (semmai molto modesto) associato all'uso di BZD in donne con epilessia. Mette inoltre in evidenza come gli studi caso-controllo possano fornire una stima delle dimensioni del rischio più elevata, vuoi per effetto del bias di memoria e intervista, vuoi per effetto del confondimento da farmaci antiepilettici.

### **Ulteriori studi non utilizzati nella revisione sistematica**

#### **Studi di coorte senza controlli**

- Czeizel e Lendvay (1987), Czeizel et al (1997), Czeizel e Mosonyi (1997): su un totale di 559 donne che avevano tentato suicidio 8 avevano preso BDZ alla 3°-4° settimana di gestazione (5 con 90-200 mg di diazepam) 2 nati con difetti congeniti: 1 con criptorchidismo bilaterale e 1 con piede torto. Sul totale di 58 donne esposte a BDZ in qualsiasi periodo della gravidanza nessuna "sindrome da BDZ".
- Arnod e Ornoy (1992), TIS Gerusalemme: 70 esposizioni a BZD in gravidanza. 6 aborti spontanei, 9 IVG, 51 nati sani, 4 nati con difetti congeniti (2 polidattilie (diazepam 1° trimestre); ipospadia (alprazolam); s. di Down (alprazolam).
- Flint et al (2002): in uno studio condotto in Danimarca su 62 nati esposti a tentativo di suicidio materno con overdose di farmaci, 9 esposti entro i primi 90 giorni di gestazione a BDZ nessun difetto congenito.

#### **Studi di coorte prospettici con controlli interni**

- Pastuszak et al (1996), TIS Motherisk: 137 esposizioni a BZD (43 a diazepam, 33 a lorazepam), a bassi dosaggi, altrettanti controlli. 127 esposizioni fino alla 13° settimana e 3 dalla 14° alla 26°. 1 nato esposto con difetto congenito vs 3 tra i controlli: RR = 0.4 (IC 95%: 0.0-3.4). 19 aborti spontanei tra gli esposti (13.9%) vs 10 tra i controlli (7.3%): RR = 1.9 (IC 95%:0.9-4.0). Nessuno dei 106 nati presentava schisi facciali.

#### **Studi caso-controllo aspecifici**

- Eros et al (2002), Hungarian CCSCA: casi: 22.865 nati con difetti congeniti, controlli: 38.151 nati sani. 57 casi esposti a BZD (nitrazepam, medazepam, tofisopam, alprazolam, clonazepam), vs 75 nei controlli: OR = 1.3 (IC 95%: 0.9-1.8).

#### **Studi caso-controllo specifici**

- Aarskog (1975): 111 nati con *schisi orali isolate* (99 LS e 12 PS), 362 nati sani di controllo. 7 casi esposti nel 1° trimestre (6.3%) vs 4 tra i controlli (1.1%). 52 casi avevano precedenti familiari per schisi orale. OR = 6.0 (IC 95%:1.6-25.0).
- Rothman et al (1979): casi: 390 nati con *difetti cardiaci*, esposti 15; controlli 1.254, esposti 22. OR per esposizione nel 1° trimestre a diazepam = 2.2 (IC 90%:1.3-3.9).
- Zierler e Rothman (1985): 298 nati con *difetti cardiaci*, 738 controlli sani. OR per esposizione a diazepam nel 1° trimestre di gravidanza = 0.99 (IC 90%:0.3-2.6).
- Bracken (1986) riutilizza lo studio Bracken e Holford (1981): 330 nati con *difetti cardiaci*, 3.002 controlli sani. OR per esposizione nel 1° trimestre = 1.6 (IC 95%:0.9-2.9). Considerando solo *trasposizioni dei grossi vasi* (27 casi): OR = 3.1 (IC 95%:0.7-13.2).
- Laegreid (1990) comprende altri studi pubblicati sull'argomento dallo stesso gruppo. Casi 25 nati con embriopatie aspecifiche, anomalie del SNC non specificate, schisi orali, difetti dell'apparato urinario) tra 10.646 nati nel 1985-86 a Goteborg. Controlli: 109 controlli, quelli nati dopo i casi. Per 18 casi e 60 controlli era disponibile un prelievo di sangue eseguito alla 12° settimana di gestazione. Quindi lo studio è stato eseguito tra 18 casi e 60 controlli. Tra i casi 8 risultavano positivi a BZD (valium in 7) concentrazione media 162 ng/ml, tra i controlli 2 erano positivi (80 e 122 ng/ml). Gli autori concludono per l'esistenza di una "*sindrome da BZD*" caratterizzata da variabile presenza di dismorfismi minori, difetti del SNC e dell'apparato urinario, e schisi orali, associata a esposizione a "elevati" e "non episodiche" assunzioni di BZD (in particolare valium). L'esistenza di questa sindrome è stata contestata da alcuni autori (Winter 1987, Gerhardsson e Alfredsson 1987, Czeizel e Lendvay 1987, Dolovich et al 1998). Di fatto nessuno studio ha rivalutato questa osservazione negandone l'esistenza, e soprattutto non è stata considerata a sufficienza l'associazione con "dosi elevate di BZD" che rende "non impossibile né irragionevole" l'associazione descritta. Vedi anche sotto.
- Correa-Villasenor et al (1994): casi: 44 nati con *anomalia di Ebstein*; controlli: 3.572. 3 casi esposti a BZD, vs 35 tra i controlli: OR di anomalia di Ebstein = 5.3 (IC 95%: 1.5-18.5).

- Lagreid (1992 a-b), Viggedal et al (1993): studio sullo sviluppo psico-motorio fino a 18 mesi, di 17 nati esposti a dosi terapeutiche di BZD, controlli 29 nati non esposti a farmaci. I risultati mostrano lievi differenze in vari test di sviluppo.

#### **Studio caso-controllo specifico "annidato" nella coorte prospettica di tutti i nati**

- Kallen e Otterblad Olausson (2003), Swedish MBR: casi = 5.015 nati con *difetti cardiovascolari* (esclusi associati ad anomalie cromosomiche) tra cui 15 esposti a BZD nel 1° trimestre, 577.730 controlli tra cui 1.009 esposti. OR per difetti cardiovascolari = 1.6 (IC 95%: 1.0-2.8).
- Kallen (2003), Swedish MBR: casi: 1.044 nati con *LPS* non sindromiche tra cui 1 esposto a BZD nel 1° trimestre; controlli (nati in totale) 576.873, tra cui 1.009 esposti. OR = 0.6 (IC 95%: 0.0-2.6).

**Effetti feto-neonatali:** l'uso per periodi prolungati nelle ultime 12 settimane di gravidanza o al momento del parto a dosaggi superiori a 30-40 mg/die, può determinare *floppy syndrome* caratterizzata da ipertermia, letargia, problemi respiratori, difficoltà alla suzione (Stirrat et al 1974, Scanlon 1975, Gillberg 1977, Haram 1977, Rementeria e Bhatt 1977, Speight 1977, Woods e Malan 1978, , Whitelaw et al 1981, McAuley et al 1982, Sanchis et al 1991, Perault et al 2000), apnea e ipotermia nel neonato (Owen et al 1972, Cree et al 1973, Gillbert 1977, Speight 1977). Il trattamento cronico può determinare sindrome da astinenza caratterizzata da tremori, irritabilità, ipertonia, diarrea e vomito, voracità nella suzione nel neonato, bradicardia (Scher et al 1972, Thearle e Dunn 1973, Scanlon 1975, Athinarayanan et al 1976, Haram 1977, Mazzi 1977, Rementeria e Bhatt 1977, Backes e Cordero 1980, McAllister 1980, Van Geijn et al 1980, Kanto 1982, Barry e StClair 1987, Cerqueira et al 1988, Laegreid et al 1989), diminuzione dei movimenti fetali (Birger et al 1980), basso peso alla nascita e ridotta circonferenza cranica (Laegred et al 1992).

**Conclusioni:** Dall'insieme degli studi disponibili, più che sufficienti a trarre alcune conclusioni, non emerge che l'uso di BZD nel primo trimestre, soprattutto se non prolungato e a dosi comunemente utilizzate, sia associato ad un incremento del rischio di malformazioni congenite. L'ipotesi di un incremento di schisi orali suggerita da alcuni studi presenta molti punti deboli di carattere metodologico (vedi anche revisione sistematica) e non è confermata in un ampio e recente studio di buona qualità.

L'esistenza di una embriofetopatia da BZD (ritardo accrescimento intrauterino, dismorfismi peculiari, ritardo psicomotorio, difetti del SNC e altre malformazioni) ipotizzata soltanto dal gruppo Svedese di Laegreid (1990) può essere presa in considerazione solo se il feto è stato esposto per periodi prolungati e costantemente a dosaggi elevati.

In seguito ad esposizioni nell'ultima parte della gravidanza sono stati osservati sintomi da astinenza nei neonati (*floppy infant syndrome*). Se l'uso di BZD in gravidanza è essenziale, è importante utilizzare il più basso dosaggio efficace. E' preferibile utilizzare sostanze ad azione breve ed interrompere il trattamento prima del parto. Per quanto riguarda possibili alterazioni di tipo comportamentale, osservate negli animali di laboratorio, e ipotizzate da alcuni studi di piccole dimensioni meritano attenzione per indirizzare la ricerca verso questi esiti.

#### **Bibliografia**

- Aarskog D. Association between maternal intake of Diazepam and oral clefts. *Lancet* 1975; ii: 921.
- Arnon J, Ornoy A. Benzodiazepine use in pregnancy. Fifth International Conference of Teratogen Information Services. San Diego California, 21-23 marzo 1992.
- Athinarayanan P, Pierog SH, Nigam SK, Glass L. Chlordiazepoxide in labour: its effect on the neonate. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 124: 212-213.
- Backes CR, Cordero L. Withdrawal symptoms in the neonate from presumptive intrauterine exposure to diazepam: report of case. *J Am Osteopath Assoc* 1980; 79: 584-585.
- Barry WS, St Clair SM. Exposure to benzodiazepines in utero. *Lancet* 1987; i: 1436-1437.
- Bergman U, Rosa FW, Baum C et al. Effects of exposure to benzodiazepine during fetal life. *Lancet* 1992; ii: 340,694-696.
- Birger M, Homberg R, Insler V. Clinical evaluation of fetal movements. *Int J Gynaecol Obstet* 1980; 18: 377-382.

- Bracken MB, Holford TR. Exposure to prescribed drugs in pregnancy and association with congenital malformations. *Obstet Gynecol* 1981;8:336-344.
- Bracken MB. Drug use in pregnancy and congenital heart disease in offspring. *N Engl J Med* 1986;314:1120.
- Cerqueira MJ, Olle C, Bellart J et al. Intoxication by benzodiazepines during pregnancy. *Lancet* 1988;i:1341.
- Correa-Villasenor R, Ferencz C, Neill CA, et al. Ebstein's malformation of the tricuspid valve: genetic and environmental factors. *Teratology* 1994;50:137-147.
- Cree JE, Meyer J, Hailei DM. Diazepam in labour: its metabolism and effect on the clinical condition and thermogenesis of the newborn. *Br Med J* 1973;4:251-255.
- Crombie DL, Pinsent RF, Fleming DM et al. Fetal effects of tranquillizers in pregnancy. *N Engl J Med* 1975;293:198-199.
- Czeizel A, Lendvay A. In utero exposure to Benzodiazepines. *Lancet* 1987;i: 628.
- Czeizel A. Lack of evidence of teratogenicity of Benzodiazepine drugs in Hungary. *Reprod Toxicol* 1988;3:183-188.
- Czeizel AE, Mosonyi A. Monitoring of early human fetal development in women exposed to large doses of chemicals. *Environ Mol Mutagen* 1997;30:240-244.
- Czeizel AE, Tomcsik M, Timar L. Teratologic evaluation of 178 infants born to mothers who attempted suicide by drugs during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1997;90:195-201.
- Dolovich LR, Addis A, Vaillancourt JMR, et al. Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations or oral cleft: meta-analysis of cohort and case-controlled studies. *Br Med J* 1998;317:839-843.
- Eros E, Czeizel AE, Rockenbauer M, et al. A population-based case-control teratologic study of nitrazepam, medazepam, tofisopam, alprazolam and clonazepam treatment during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;101:147-154.
- Flint C, Larsen H, Nielsen GL, et al. Pregnancy outcome after suicide attempt by drug use: a Danish population-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:516-522.
- Gerhardsson M, Alfredsson L. In utero exposure to Benzodiazepines. *Lancet* 1987;i:628.
- Gillbert C. "Floppy infant syndrome and maternal diazepam. *Lancet* 1977;ii:244.
- Goodman & Gilman's. *The Pharmacological basis of Therapeutics*. Mc Graw-Hill, Inc., NY 1996.
- Greenberg G, Human WHW, Weatherall JAC, et al. Maternal drug histories and congenital abnormalities. *Brit Med J* 1977;2:853-856.
- Haram K. "Floppy infant syndrome and maternal diazepam. *Lancet* 1977;ii:612-613.
- Hartz SC, Heinonen OP, Shapiro S et al. Antenatal exposure to meprobamate and chlordiazepoxide in relation to malformations, mental development, and childhood mortality. *N Engl J Med* 1975;292:726-728.
- Kallen B, Olausson P. Maternal drug use in early pregnancy and infant cardiovascular defect. *Reproductive Toxicology* 2003;17:255-261.
- Kallen B. Maternal drug use and infant cleft /palate with special reference to corticoids. *Cleft Palate Craniofac J* 2003;40:624-628.
- Kanto JH. Use of benzodiazepines during pregnancy, labour and lactation, with particular reference to pharmacokinetic considerations. *Drugs* 1982;23:354-380.
- Kullander S, Kallen B. A prospective study of drugs in pregnancy. 1 *Psychopharmaca*. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1976;55:25-33.
- Laegreid L, Hagber G, Lundberg A. Neurodevelopment in late infancy after prenatal exposure to benzodiazepines - A prospective study. *Neuropediatrics* 1992;23:60-67.
- Laegreid L, Olegard R, Conradi N, et al. Congenital malformations and maternal consumption of benzodiazepines: a case control study. *Develop Med Child Neurol* 1990;32:432-441.
- Laegreid L, Olegard R, Wahlstrom J, Conradi N. Teratogenic effects of Benzodiazepine use during pregnancy. *J Pediatrics* 1989;114:126-131.
- Mazzi E. Possible neonatal diazepam withdrawal: a case report. *Am J Obstet Gynecol* 1977;129:586.
- McAllister CB. Placental transfer and neonatal effects of diazepam when administered to women just before delivery. *Br J Anaesth* 1980;52:423-427.
- McAuley DM, O'Neil MP, More J, Dundee JW. Lorazepam premedication for labour. *Br J Obstet Gynaecol* 1982;89:149-154.

- Milkovich L, Van den Berg BJ: Effects of prenatal meprobamate and chlordiazepoxide hydrochloride on human embryonic and fetal development. *N Engl J Med* 1974;1268-1271.
- Nakane Y, Okuma T, Takahashi R et al. Multiple-institutional study of the teratogenicity and fetal toxicity of antiepileptic drugs. a report of a collaborative study group in Japan. *Epilepsia* 1980;21:663-680.
- Ornoy A, Arnon J, Shechtman S, et al. Is benzodiazepine use during pregnancy really teratogenic? *Reprod Toxicol* 1998;12:511-515.
- Owen JR, Irani SF, Blair AW. Effect of diazepam administered to mothers during labour on temperature regulation of neonate. *Arch Dis Child* 1972;47:107-110.
- Pastuszak A, Milich V, Chan S, et al. Prospective assessment of pregnancy outcome following first trimester exposure to benzodiazepines. *Can J Clin Pharmacol* 1996;3/4: 167-171.
- Pastuszak AL, Milich V, Chan S, et al. Prospective assessment of pregnancy outcome following first trimester exposure to benzodiazepines. *JAMA* 1993;22:2248.
- Perault MC, Favreliere S, Minet P, Rembliez C. Benzodiazepines and pregnancy. *Therapie* 2000;55:587-595.
- Rementeria JL, Bhatt K: Withdrawal symptoms in neonates from intrauterine exposure to diazepam. *J Pediatr* 1977;90:123-126.
- Robert E, Lotkvist E, Mauguier F, Robert JM. Evaluation of drug therapy and teratogenic risk in Rhone-Alpes district population of pregnant epileptic women. *Eur Neurol* 1986;25: 436-443.
- Rosenberg L, Mitchell AA, Parsella JL, et al. Lack of relation oral clefts to Diazepam use during pregnancy. *N Engl J Med* 1983;309:1282-1285.
- Rothman KJ, Fyler DC, Goldblatt A, Kreidberg MB. Exogenous hormones and other drug exposures of children with congenital heart disease. *Am J Epidemiol* 1979;109:433-439.
- Safra MJ, Oakley GP. Association between cleft lip with or without cleft palate and prenatal exposure to diazepam. *Lancet* 1975;ii:478-479.
- Sanchis A, Rosique D, Catala J. Adverse effects of maternal lorazepam on neonates. *DICP Annals of Pharmacotherapy* 1991; 25: 1137-1138.
- Saxen I, Saxen L. Association between oral clefts and drugs taken during pregnancy. *Lancet* 1975;ii:198.
- Scanlon JW. Effects of benzodiazepines in neonates. *N Engl J Med* 1975;292:649.
- Scher J, Hailey DM, Beard RW. Effect of diazepam on the fetus. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 79:635-638, 1972 (C)
- Shiono PH, Mills JL: Oral clefts and Diazepam use during pregnancy. *N Engl J Med* 1984;14:919-920.
- Speight AN. "Floppy infant syndrome and maternal diazepam and/or nitrazepam. *Lancet* 1977;i:878.
- Stirrat GM, Edington PT, Berry DJ. Transplacental passage of chlordiazepoxide. *Br Med J* 1974;2:729.
- Thearle MJ, Dunn PM. Exchange transfusions for diazepam intoxication at birth followed by jejunal stenosis. *Proc R Soc Med* 1973;66:13-14.
- Van Geijn HP, Jongsma HW, Doesburg WH et al. The effect of diazepam administration during pregnancy or labor on the heart rate variability of the newborn infant *Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol* 1980;10:187-201.
- Viggedal G, Hagberg BS, Laegreid L, Aronsson M. Mental development in late infancy after prenatal exposure to benzodiazepines--a prospective study. *J Child Psychol Psychiatry* 1993;34:295-305.
- Whitelaw AGL, Cummings AJ, McFadyen IR. Effect of maternal lorazepam on the neonate. *Br Med J* 1981;282:1106-1108.
- Winter RM. In utero exposure to Benzodiazepines. *Lancet* 1987;i:627.
- Woods DL, Malan AF. Side effects of maternal diazepam on the newborn infant. *S Afr Med J* 1978;54:636.
- Zieler S, Rothman KJ. Congenital heart disease in relation to maternal use of Bendectin and other drugs in early pregnancy. *N Engl J Med* 1985;313:347-352.