

Istituto superiore di sanita'



BOLLETTINO EPIDEMIOLOGICO NAZIONALE 82/47

25 NOVEMBRE 1982

SETTIMANALE A CURA DEL LABORATORIO DI EPIDEMIOLOGIA E BIostatistica
IN COLLABORAZIONE CON DIREZ. IGIENE-PUBBLICA MINISTERO DELLA SANITA'

SPINA BIFIDA E ACIDO VALPROICO: RISULTATI DI UN'ANALISI PRELIMINARE

Il sistema di sorveglianza delle malformazioni congenite della Regione Rodano-Alpi (Lione-Francia) ha recentemente segnalato una proporzione particolarmente elevata di neonati con Spina Bifida (SB) (meningocele e mielomeningocele), le cui madri avevano assunto Acido Valproico* (AV) durante il primo trimestre di gravidanza per il trattamento dell'epilessia (Robert E. Lancet, 1982, 23 ottobre).

Infatti su 146 neonati con SB registrati a Lione nel periodo 1978-82 (settembre), 9 casi (6.2%) presentavano un'esposizione prenatale all'AV usato per il trattamento di epilessia materna.

Poiché la proporzione di neonati con altre malformazioni esposti all'AV è risultata dello 0.3% (21/6.616)** è stato suggerito il sospetto di una possibile teratogenicità dell'AV. Durante il meeting della International Clearinghouse of Birth Defects Monitoring System tenutosi a Londra il 6/9/82 sono stati presentati i risultati di uno studio (Lancet, in press) che hanno evidenziato che su 1669 neonati in totale con difetti del Tubo Neurale (inclusi cioè anencefalia e difetti del tubo neurale multipli), registrati in altri sei registri di altrettanti Paesi, eccetto quello italiano, nessuno presentava un'esposizione all'AV (Tab.1).

Tabella 1- Numero e trattamento di donne epilettiche tra le madri di neonati con Difetti del Tubo Neurale (DTN) riportati da ogni sistema di sorveglianza delle malformazioni congenite.

Stato-Regione	N° di DTN		Madri epilettiche		Tipo di DTN e di anticonvulsivante
	(SB)* e anni	(41)	N°	%	
Francia, Parigi- Yvelines	113	(41)	0	-	- -
Ungheria	583	(319)	4	0.7	SB Fenilidantoina SB Trimetadione SB Fenilidantoina + Fenobarbital A**Fenilidantoina + Valium
Irlanda del Nord	324	-	3	0.9	SB A Fenilidantoina + Fenobarbital A
Norvegia	-	(457)	3	-	- -
Svezia	114	-	1	0.9	SB Fenilidantoina
U.S.A. Atlanta	78	-	1	-	A Nessun farmaco

* SB = Spina Bifida

** A = Anencefalia

La negatività di queste osservazioni è tuttavia giustificata dal fatto che l'AV in Paesi come Svezia, Norvegia, Ungheria, Irlanda del Nord e Stati Uniti è poco, se non mai usato in gravidanza, e comunque è stato immesso sul mercato solo negli ultimi due anni.

Lo studio retrospettivo svolto nel registro italiano dalla Indagine Policentrica Italiana sulle Malformazioni Congenite (I.P.I.M.C.) ha invece fornito delle osservazioni che confermano i sospetti generati dal registro della Regione Rodano-Alpi.

Su 118 neonati registrati con SB rilevati nel periodo 1980-82 (maggio), 2 neonati (1.7%) presentavano un'anamnesi prenatale positiva di esposizione

alla AV, contro 3 su 4489 (0,07%) affetti da altre malformazioni. In questa casistica la stima di rischio relativo risulta di 25.8 (l.c. 95% 5.4-140.9) $p < 0.001$ (Tab.2).

Per isolare l'effetto dell'AV dalla possibile interferenza dovuta all'epilessia stessa ed ad altri farmaci anticonvulsivanti, sono stati studiati i 20 neonati malformati di altrettanti madri epilettiche registrati nell'I.P.I.M.C. nel periodo 1980-82. 2/2 madri di neonati con SB avevano assunto AV, contro 3/18 madri di neonati con altre malformazioni. Simili risultati erano stati riscontrati nel registro della Regione Rodano-Alpi, in cui su 30 nati malformati di madre epilettica sottoposta a terapia con AV si sono registrate 1 SB e 21 altre malformazioni, mentre tra i 41 nati malformati di madri sottoposte ad altre terapie anticonvulsivanti si erano verificate 1 SB e 40 altre malformazioni.

Cumulando i dati del registro della Regione Rodano-Alpi e di Parigi e quelli del registro I.P.I.M.C. (Francia e Italia sono i paesi dove l'AV è più usato), si può osservare che su 305 casi di SB osservati in totale 11 (36%) presentavano esposizione all'AV, contro 24/11.105 (0,2%) delle altre malformazioni (odds ratio = 17.3 l.c. 95% 8.6-36.4).

Tabella 2 - Spina Bifida (SB) e trattamento di Acido Valproico delle madri che hanno avuto neonati malformati registrati nell'I.P.I.M.C.

	<u>SB</u>	<u>Altre malformazioni</u>	<u>TOTALE</u>
Trattamento con Acido Valproico	2	3	5
Non trattamento con Acido Valproico	116	4.486	4.602
TOTALE	118	4.489	4.607

Odds ratio = 25.8 (l.c. 95% 5.4 - 140.9) $p < 0.001$

I risultati di questa prima analisi dei dati, svolta in 8 registri del mondo, indicano dunque che Francia e Italia in particolare possono dire qualcosa sul problema della relazione tra Acido Valproico e Spina Bifida (perché l'AV è da più tempo usato in questi Paesi) e che i loro dati suggeriscono una possibile teratogenicità dell'AV con una stima del rischio relativo intorno a 17.

* Nome commerciale in Italia = Depakin

** Stima del rischio relativo (odds ratio) = 20.6 (l.c. 95%=8.2-47.9) $p < 0.001$

Riportato da: P. Mastroiacovo, S. Morandini, Istituto Clinica Pediatrica
Università Cattolica S. Cuore - Roma
P. Saracino, Ospedale SS Annunziata - Taranto
D. Pedrotti, Istituto Ospedaliero Angeli Custodi - Trento
D. Clerici Bagozzi, Istituti Clinici di Perfezionamento
Università di Milano

Nota Editoriale

La frequenza dell'epilessia in gravidanza è stata stimata intorno al 2-5/mille. Ciò significa che in Italia nascono 1.300-3.000 nati all'anno da madre epilettica. E' noto che una madre epilettica ha una probabilità globale 2-3 volte maggiore di quella della popolazione in generale di avere figli con difetti congeniti, in particolare con cardiopatie congenite e con labio e/o palatoschisi.

Sebbene il 90% dei nati di madre epilettica non presenti alcun difetto congenito, il rischio teratogeno del 10% circa sembra essere legato sia alla malattia di base di per sé, sia al tipo di trattamento usato in gravidanza.

Non per tutti i farmaci usati per l'epilessia è nota la teratogenicità. Le informazioni oggi disponibili indicano che il farmaco più pericoloso è l'erimetadione, mentre la fenilidantoina e ancor più il fenobarbital sono dotati di minore pericolosità.

La scelta della terapia per una donna epilettica che vuole avere figli è senza dubbio difficile, perché deve tener conto delle caratteristiche chimiche della malattia, del controllo delle convulsioni prima e durante la gravidanza, e degli effetti sul feto.

Nell'intento di ottenere i maggiori vantaggi ed i minori rischi è stato suggerito sia un controllo attento del regime terapeutico, con eventuale dosaggio ematico dei farmaci "prima" della gravidanza, sia una somministrazione aggiuntiva di acido folico nel periodo periconcezionale, sia la ricerca e l'uso di farmaci anticonvulsivanti alternativi. La teratogenicità di nuovi farmaci anticonvulsivanti come la Carbamazepina e l'Acido Valproico (AV) fino ad oggi è ignota nell'uomo, se si eccettuano sporadiche e rare osservazioni.

Uno studio sperimentale sul ratto (1) aveva messo in evidenza difetti del Tubo Neurale a tutti i dosaggi usati (225-560 mg/kg/die).

Un lavoro finlandese riferisce 12 neonati normali nati da donne trattate con AV (2).

Dalens (3) e Gomez (4) hanno segnalato due casi di neonati con malformazioni minori multiple esposti nel periodo prenatale ad AV.

Le osservazioni sopra riferite dei registri di sorveglianza delle malformazioni congenite italiano e della Regione Rodano-Alpi indicano una possibile teratogenicità dell'Acido Valproico. La stima del rischio relativo intorno a 20 indica anche, che solo studiando un ampio numero di casi, è possibile arrivare a conclusioni definitive. Quindi allo stato attuale delle conoscenze si deve concludere che è necessario approfondire il problema con casistiche ben più ampie o con studi mirati. Nel frattempo, in accordo con il Center for Diseases Control di Atlanta, poiché il rischio di Spina Bifida per donne trattate con AV sembra essere dell'ordine dell'1%, (prevalenza alla nascita di Spina Bifida in Italia 0.54 per mille x 17), sembra opportuno informare le gravide sia di questa possibilità, sia della possibilità di eseguire una diagnosi prenatale.

I dati attuali avendo un carattere preliminare non giustificano invece bruschi cambiamenti di regime terapeutico in donne che hanno ottenuto un buon controllo della malattia con l'AV.

Si invitano infine tutti i sanitari a contribuire attivamente allo studio di questo problema segnalando l'anamnesi prenatale di neonati con Spina Bifida e l'esito della gravidanza delle donne che hanno assunto Acido Valproico ai due registri recentemente attivati presso la Clinica Pediatrica dell'Università Cattolica di Roma che, nell'ambito dell'Indagine Policentrica sulle Malformazioni Congenite (IPMC) ha istituito due registri:

- a) registro dei nati con Spina Bifida;
- b) registro dei trattamenti con Acido Valproico durante la gravidanza.

Il primo registro, di casi, ha come scopo di verificare la possibilità di

un'associazione tra Spina Bifida e Acido Valproico. E' necessario registrare almeno 500 casi per poter confermare o meno questa ipotesi. La consultazione di cartelle cliniche ai centri di neurochirurgia e/o di reparti pediatrici potrebbe in breve tempo fornire le informazioni necessarie.

Il secondo registro, di esposizioni, ha come scopo di capire meglio il rischio legato all'assunzione dell'Acido Valproico sia in termini qualitativi che in termini quantitativi. Come contribuire ai due registri?

Chi volesse contribuire o segnalare casi ai due registri può mettersi in contatto con la segreteria dell'Indagine Policentrica Italiana sulle Malformazioni Congenite, Clinica Pediatrica - Università Cattolica, Largo Gemelli, 8 - 00168 Roma. Telefono 06/33054348 (si consiglia dalle 14 alle 17).

Bibliografia

- 1) Sucheston M.E. et al. 1979, Fetal malformations in valporate sodium treated CD-1 mice. (Abs.) Teratology 19/49 A.
- 2) Hillesmaa V.K. 1980, Valproic Acid during pregnancy, Lancet, i:883
- 3) Dalens A. et al. 1980, Teratogenicity of valproic acid. J. Pediatr. 97:332
- 4) Gomez HR 1981, Possible teratogenicity of Valproic Acid. J. Pediatr. 98:508

ERRATA CORRIGE

BEN 82/44-45, pag. 4, Legionellosi-Sierodiagnosi, la frase alla 8^a riga va cambiata come segue:

"Il 12/8/82 il titolo anticorpale per L. pneumophila sierogruppo 1 risultò di 1:1024 ed il 2/9/82 di 1:126

TABELLA DELLE NOTIFICHE DELLE MALATTIE INFETTIVE DAL 16/11/82 AL 22/11/82

REGIONI	EPATITE VIRALE	FEBBRE TIFOIDE	MENINGITE MENING.	MORBILLO	SALMONELLOSI	PAROTITE EPID.	PERTOSSE	ROSOLIA	SCARLATTINA	T.B.C. POLMONARE	T.B.C. EXTRAPOL.	VARICELLA	BLENNORRAGIA	BOTULISMO	BRUCELLOSI	DIFTERITE	DISSENTERIA BAC.	NEVRASSITI VIRALI	SIFILIDE	POLIOMIELITE	TETANO	
ABRUZZO																						
BASILICATA	7	1	1		11	20	3		1			2	4									
CALABRIA	31	5			1	9	7	1				10										
CAMPANIA	62	9	1	1	14	10	9				2	13			3	1			1		1	
EMILIA R.																						
FRIULI																						
LAZIO	72	4	3	5	18	19	48	5	9	6	1	84	33		3		1	1	20			
LIGURIA	27		2		11		6		7	9	1	6										
LOMBARDIA	92	4	1	1	75	49	135	6	30	7	3	102	7				2		2			
MARCHE	4				2	1	5					2										
MOLISE	2	1				3	1					12										
PIEMONTE																						
PUGLIA	67	37	1	1	1	23	29	2		6		46			4				2			
SARDEGNA	19	4	1	3	7	23	8		4	1		29						1				
SICILIA	38	9	1	2	18	5	28			1		26	1		1		1					
TOSCANA	28	2		2	91	29	38	6	11	2	1	98			1				1			
UMBRIA	4			15	14		2	1		1		3										
VAL D'AOSTA	3	1			2	2				1		6										
VENETO	46	2	2	55	63	12	56	3	25	18	1	114	5		1				5			
TRENTINO	5			5	5	2	13	1	15	4	23	3										
TRENTO	4					33	12		1			5	5							1		
TOTALE	511	79	13	90	322	231	417	28	102	57	32	561	55		13	1	4	2	32		1	

NOTE: Calabria: provincia di R. Calabria e comune di Cosenza; Lazio: 49/59 USL; Liguria: 15/20 USL; Lombardia: manca la provincia di Varese; Marche: 3/24 USL; Sardegna: 21/22 USL; Sicilia: manca la provincia di Ragusa; Toscana: 24/40 USL; Umbria: 7/12 USL.

Il Sistema Informativo Rapido Malattie Infettive (SIRMI) è un sistema sperimentale volontario. Le regioni per le quali riportiamo i dati sono quelle che partecipano al sistema. Il SIRMI è parzialmente finanziato dal CNR/Progetto Finalizzato Informatica.

=====

IN CASO DI MANCATO RECAPITO RESTITUIRE AL MITTENTE:

REPARTO MALATTIE INFETTIVE - LAB. EPIDEMIOLOGIA E BIOSTATISTICA
ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA', V.LE REGINA ELENA-299, 00161 ROMA
=====

INDICE

Spina Bifida e Acido Valproico: risultati di
un'analisi preliminare pag.1

Tabella delle notifiche-settimana 16-22/11/82 pag.7

INDEX

"Spina Bifida" and Valpoic Acid:: result of a
preliminar analysis pag.1

Table of notifications-week 16-22/11/82 pag.7

=====

IL BEN E' COMPILATO DAL REPARTO MALATTIE INFETTIVE, LABORATORIO DI EPIDEMIOLOGIA E BIOSTATISTICA
(DIRETTORE: A. ZAMPIERI), I.S.S.; TEL.: 06/4950314-4954617-4950607, ED E' RIPRODOTTO IN PROPRIO
PRESSO IL SERVIZIO DOCUMENTAZIONE DELL'ISS. NOTIZIE ED INFORMAZIONI DA RIPORTARE SUL BEN VANNO
SEGNALATE ALLA DR. S. SALMASO, REPARTO MALATTIE INFETTIVE, L.E.B., ISS.
GLI ARTICOLI E LE NOTIZIE RIPORTATE SUL BEN POSSONO ESSERE CITATE PREVIO CONSENSO DELL'EDITORE
CONTATTABILE AI NUMERI TELEFONICI DIRETTI SU RIPORTATI.
CHIUNQUE VOGLIA RICEVERE IL BEN PUO' FARNE RICHIESTA ALL'INDIRIZZO SU RIPORTATO.
=====