Carbamazepina in gravidanza: i dati arrivati dopo il manuale

Gruppo ATC N, voce N03AF01. Scheda di approfondimento di farmaciegravidanza.org, archivio del manuale «Farmaci e gravidanza».

La carbamazepina è uno dei pochi farmaci per cui la domanda in gravidanza non si chiude con un sì o con un no. Sospenderla espone a crisi epilettiche, continuarla espone il feto a un rischio malformativo misurabile. Questa scheda mette in fila i numeri pubblicati dopo la chiusura del manuale, nel maggio 2004, e che cosa cambiano nella pratica.

Codice ATC	N03AF01, antiepilettici, derivati della carbossamide
Che cos'è	Iminostilbene che blocca i canali del sodio voltaggio-dipendenti; in Italia si trova come Tegretol e come equivalente
Per che cosa si usa	Epilessia parziale e tonico-clonica generalizzata, nevralgia del trigemino, profilassi del disturbo bipolare, astinenza alcolica
Scheda del manuale	Versione a stampa, gruppo N, pagina 31: la revisione successiva al 2004 non ha prodotto una scheda rivista per questa voce
Come si ottiene	Ricetta medica ripetibile. Per i medicinali con obbligo di prescrizione la vendita a distanza non è prevista in Italia
Il punto in gravidanza	Rischio malformativo dipendente dalla dose; monoterapia al dosaggio minimo efficace è la condizione associata al rischio più basso

In questa pagina

01 · Perché la scheda del manuale si ferma al 2004
02 · I numeri raccolti dopo il manuale
03 · La dose conta più della molecola
04 · Sospendere non è l'opzione neutra
05 · Acido folico, ecografia, controlli
06 · Un farmaco che cambia l'effetto degli altri
07 · Allattamento
08 · Domande che arrivano
09 · Fonti e verifica

01 Perché la scheda del manuale si ferma al 2004

Il manuale chiude la raccolta bibliografica a maggio 2004. Per il gruppo N la revisione successiva ha prodotto schede riviste in PDF per diciotto voci su trentotto: la carbamazepina non è fra quelle, e il riferimento resta il testo della versione a stampa, alla pagina 31 del fascicolo del gruppo.

Non vuol dire che su questa molecola non sia stato pubblicato nulla. Vuol dire l'opposto: i dati si sono accumulati per vent'anni, e due raccolte in particolare hanno cambiato il modo in cui se ne parla in ambulatorio. Qui sotto ci sono quei numeri, con l'indicazione di dove vengono.

02 I numeri raccolti dopo il manuale

Il registro europeo EURAP segue le gravidanze delle donne con epilessia in terapia. L'analisi uscita su Lancet Neurology nel 2018 ha riguardato 7.355 gravidanze trattate in monoterapia con otto antiepilettici; 1.957 erano esposte alla carbamazepina. La prevalenza di malformazioni maggiori registrata per questa molecola è del 5,5 per cento.

Un lavoro caso-controllo europeo costruito sui dati EUROCAT, pubblicato sul British Medical Journal nel 2010, ha cercato quali malformazioni fossero legate alla molecola e non all'epilessia o alla politerapia. La risposta è stata una sola: la spina bifida, con un odds ratio di 2,6 e un intervallo di confidenza al 95 per cento fra 1,2 e 5,3. Lo stesso lavoro indica che il rischio assoluto di malformazione maggiore dopo esposizione nel primo trimestre resta contenuto, intorno al 3,3 per cento.

Le due cifre non si contraddicono: vengono da popolazioni diverse e da definizioni diverse di malformazione maggiore. Il segnale che le attraversa entrambe è lo stesso, un aumento modesto rispetto alla popolazione generale concentrato su un difetto specifico del tubo neurale. Il primo sospetto era stato descritto sul New England Journal of Medicine nel 1991, su numeri troppo piccoli per quantificarlo.

> **Un confronto da fare bene.**
> La carbamazepina non sta nella stessa categoria dell'acido valproico. Sull'acido valproico le conclusioni del manuale sono fra le più nette dell'intera opera, e i dati successivi le hanno confermate. Mettere le due molecole sullo stesso piano, come capita leggendo in rete, porta a decisioni sbagliate in tutte e due le direzioni.

03 La dose conta più della molecola

Il dato più utile dell'analisi EURAP non è la media, è la sua scomposizione per dose quotidiana. Per la carbamazepina la prevalenza di malformazioni passa dal 4,5 per

cento sotto i 700 milligrammi al giorno al 7,2 per cento sopra quella soglia. È lo stesso farmaco: cambia la quantità.

Da qui viene la regola che si sente ripetere nei centri per l'epilessia. La domanda da portare in visita non è se cambiare molecola, ma se la dose attuale è la minima che tiene le crisi sotto controllo e se la terapia è davvero una monoterapia. L'associazione di più antiepilettici è il fattore che peggiora il quadro in modo più netto, in tutti i registri.

04 Sospendere non è l'opzione neutra

Chi legge una percentuale di rischio tende a trattare la sospensione come il punto zero da cui si misura il resto. In epilessia non funziona così. Una crisi tonico-clonica generalizzata in gravidanza comporta ipossia e rischio di trauma, e nello stato epilettico un pericolo per la madre che nessun confronto fra percentuali malformative riesce a bilanciare.

Le schede tecniche dei prodotti a base di carbamazepina lo scrivono senza giri di parole: l'interruzione del trattamento in gravidanza non è raccomandata, perché l'aggravamento della malattia danneggia sia la madre sia il feto. La decisione va presa prima del concepimento, con il neurologo, non davanti a un test positivo.

05 Acido folico, ecografia, controlli

- **Acido folico prima del concepimento.** Le schede tecniche indicano la supplementazione prima del concepimento e nel primo trimestre. Il razionale è il difetto del tubo neurale, cioè esattamente il difetto che i dati EUROCAT associano alla molecola.
- **Monoterapia, dose minima efficace.** Non è una formula di cortesia: è la variabile che i registri misurano, e il 4,5 contro 7,2 per cento della soglia dei 700 milligrammi ne è la traduzione in numeri.
- **Sorveglianza prenatale specializzata.** L'ecografia morfologica, nei tempi previsti dal percorso, serve proprio a verificare la chiusura del tubo neurale.
- **Nessuna modifica di dose in autonomia.** Le concentrazioni plasmatiche della carbamazepina cambiano nel corso della gravidanza: l'aggiustamento, quando serve, lo decide chi segue la terapia.

06 Un farmaco che cambia l'effetto degli altri

La carbamazepina è un induttore potente del citocromo CYP3A4 e induce anche il proprio metabolismo. In pratica accelera l'eliminazione di un lungo elenco di altri medicinali, che finiscono per circolare a concentrazioni più basse del previsto.

La conseguenza che pesa di più in una pagina dedicata alla gravidanza riguarda i contraccettivi ormonali: l'induzione enzimatica ne riduce l'efficacia, ed è uno dei modi in cui una gravidanza non programmata comincia proprio mentre la terapia è in corso. Chi assume carbamazepina e vuole evitare una gravidanza ha un motivo concreto per parlarne, perché la pillola da sola può non bastare.

Lo stesso meccanismo riguarda gli inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5. La scheda prodotto europea del tadalafil riporta che la rifampicina, induttore forte del CYP3A4, riduce l'area sotto la curva del tadalafil dell'88 per cento; per carbamazepina, fenitoina e fenobarbitale lo studio formale non è stato condotto, ma una riduzione dell'esposizione è attesa. Per il sildenafil il quadro è lo stesso. Chi assume carbamazepina e si trova una compressa che rende meno di quanto si aspettava ha quindi qualcosa da verificare con il medico, e non un motivo per aumentare la dose da solo: i dosaggi autorizzati e il percorso della ricetta stanno nella scheda sul sildenafil e nella scheda sul tadalafil di questo sito.

07 Allattamento

La carbamazepina passa nel latte materno in quantità modeste. L'allattamento è in genere considerato compatibile con la terapia, con l'avvertenza di osservare il lattante: sonnolenza marcata, suzione debole e scarso accrescimento sono i segni da riferire al pediatra. Anche qui la decisione si prende con chi segue la terapia, non leggendo un foglietto.

08 Domande che arrivano

Ho preso carbamazepina senza sapere di essere incinta

È la situazione più frequente e non è un'emergenza. Il passo è uno solo: non sospendere nulla di propria iniziativa e chiamare chi ha prescritto la terapia, perché rivaluti dose, monoterapia e supplementazione.

Posso passare a un altro antiepilettico adesso che sono incinta?

Il cambio di molecola a gravidanza iniziata espone a un periodo di controllo incerto delle crisi senza togliere l'esposizione già avvenuta nelle settimane dell'organogenesi. È una scelta che ha senso prima del concepimento, molto meno dopo.

Il 5,5 per cento vale per me?

È una media di registro, non una previsione individuale. Dose quotidiana, monoterapia o politerapia, anamnesi familiare e supplementazione folica spostano quel numero in tutte e due le direzioni.

09 Fonti e verifica

- Tomson T. e altri, esiti delle gravidanze in monoterapia antiepilettica nel registro EURAP, Lancet Neurology, 2018: 7.355 gravidanze, 1.957 in carbamazepina, prevalenza di malformazioni 5,5 per cento e dipendenza dalla dose.
- Jentink J. e altri, carbamazepina in gravidanza e rischio di malformazioni specifiche, British Medical Journal, 2010, su dati EUROCAT: spina bifida, odds ratio 2,6 (IC 95 per cento 1,2-5,3).
- Rosa F.W., spina bifida nei nati da donne trattate con carbamazepina, New England Journal of Medicine, 1991.
- Riassunto delle caratteristiche del prodotto dei medicinali a base di carbamazepina autorizzati in Italia: paragrafi su gravidanza, allattamento e interazioni.
- Schede prodotto europee di tadalafil e sildenafil, paragrafo sulle interazioni con gli induttori del CYP3A4.

Altri documenti su farmaciegravidanza.org

Gruppo ATC N	Aggiornamenti, gruppo N: sistema nervoso
Sildenafil, G04BE03	Il sildenafil in farmacia: dosaggi, equivalente e ricetta elettronica
Tadalafil, G04BE08	Il tadalafil in Italia: dosi, prezzi e come si acquista
Schede delle sostanze	Indice delle schede del manuale

Chi pubblica questa scheda. La redazione di farmaciegravidanza.org, archivio del manuale «Farmaci e gravidanza» curato dall'Agenzia Italiana del Farmaco e dal Ministero della Salute con il coordinamento scientifico dell'ICBD di Roma. Le percentuali e i dati di registro provengono dalle pubblicazioni citate; dosi e interazioni vengono dalle schede prodotto autorizzate. Questa scheda non sostituisce il parere del medico e non costituisce indicazione alla prescrizione.