

Antiepilettici e allattamento al seno

SARA DAL BO^{1,2}, LORENZA MATARAZZO^{1,2}, RICCARDO DAVANZO¹

¹Divisione di Neonatologia, IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste

²Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Trieste

Molte ricerche e molta letteratura, per confermare che l'allattamento non controindica quasi mai la continuazione della terapia antiepilettica; richiede solo un minimo di attenzione al comportamento delle creature. Per alcuni farmaci gli studi però sono ancora non del tutto sufficienti; per un paio di loro sarà bene cercare un sostituto.

Questa rassegna vuole fornire un aggiornamento sulla sicurezza dei principali farmaci antiepilettici somministrati alla madre durante l'allattamento. Non ci occuperemo in questa analisi della classe delle benzodiazepine in quanto già oggetto di una precedente revisione sulla stessa rivista¹.

Le fonti a cui abbiamo fatto sistematico riferimento sono: 1) *Drug Pregnancy and Lactation*, Briggs (2008)²; 2) *Medications and Mother's Milk*, Hale (2010)³; 3) il database 2010 *Lactmed* (in TOXNET)⁴ della *National Library of Medicine*, il testo *The Pharmacological Basis of Therapeutics* di Goodman and Gilman (2006)⁵ e infine la recente letteratura scientifica pubblicata sull'argomento e citata su *PubMed*.

Per introdurre l'analisi sistematica del rischio lattazionale dei vari antiepilettici abbiamo preso in considerazione le loro principali caratteristiche di farmacocinetica e in particolare l'emivita (T_{1/2}), il tempo impiegato dal farmaco per raggiungere nel sangue il picco massimo (T_{max}), la biodisponibilità orale, il legame con le proteine plasmatiche materne (BP), il rapporto delle concentrazioni del farmaco nel latte e nel plasma materni (M/P), la dose infantile relativa (DIR), ossia la dose/kg che il bambino verrebbe ad assumere col latte materno in rapporto alla dose/kg assunta dalla madre (per convenzione il farmaco è tendenzialmente sicuro per DIR <10%).

ANTIEPILEPTIC DRUGS AND BREASTFEEDING

(*Medico e Bambino* 2011;30:384-386)

Key words

Antiepileptic drugs, Breastfeeding, Lactational risk, Review

Summary

Breastfeeding mothers treated for epilepsy face the conflict of interest between their health and the lactational risk for the nursing infant. According to our review, only ethosuximide and zonisamide are contraindicated. Indeed, the great majority of drugs pertaining to the old and the new generation of antiepileptic drugs are safe for the nursing infant.

CLASSIFICAZIONE DEGLI ANTIEPILETTICI

I farmaci antiepilettici vengono classificati in farmaci di "vecchia generazione" e di "nuova generazione".

Gli antiepilettici "vecchi" sono quelli utilizzati da decenni e sui quali esiste il maggior numero di studi: carbamazepina, etosuccimide, fenitoina, fenobarbital, primidone e acido valproico.

Gli antiepilettici di "nuova generazione" invece sono molecole entrate in uso a partire dagli anni '90 e si possono suddividere ulteriormente in farmaci di "seconda generazione" (fosfenitoina, oxcarbamazepina, lamotrigina, felbamato, topiramato, zonisamide) e "terza generazione" (eslicarbazepina, brivaracetam, carisbamato, fluorofelbamato, elpetrigina, lacosamide, rufinamide, safinamide, vipocetina).

RISULTATI DELLA REVISIONE

Nella *Tabella I* sono riportati i parametri farmacocinetici dei vari antiepilettici, mentre nella *Tabella II* sono segnalati i consigli relativi al rischio in corso di lattazione derivati dalle tre suddette fonti bibliografiche^{2,4}. Esistono invece pochi dati (e poca conoscenza) in letteratura sull'utilizzo dei farmaci di nuova generazione durante l'allattamento; per alcuni farmaci non vi sono addirittura studi, come per esempio per fosfenitoina, felbamato e per gli antiepilettici di terza generazione.

CONCLUSIONI

La presente revisione fornisce nuovi dati a sostegno della sicurezza della maggior parte dei farmaci antiepilettici

PRINCIPALI CARATTERISTICHE FARMACOCINETICHE DEGLI ANTIEPILETTICI

Farmaco	Biodisponibilità orale	PB	Tmax	T½ (h)	DIR	M/P
Fenobarbital	80-100%	51%	8-12 h	53-140	23,9%	0,40,6
Primidone	< 100%	< 20-25%	0,5-5h	5-21	—	0,8
Valproato	< 100%	94%	1-4 h	14-15	0,68%	0,05
Gabapentin	< 60%	0%	1-3 h	5-9	1,3-6,6%	0,7-1,3
Pregabalin	90%	—	1,5 h	6	—	—
Tiagabina	96%	96%	4-5 min	7-9	—	—
Vigabatrin	50%	0%	0,5-2 h	—	—	—
Fenitoina	95%	89%	4-12 h	6-24 (20-160 nei prematuri)	< 7,7%	0,13-0,45
Lamotrigina	98%	55%	1-4 h	24-35	7,4-10,9%	0,57-1,47
Carbamazepina	Completa	75%	4-5 h	18-54	3,8-5,9%	0,64
Oxcarbamazepina	50%	40%	4-5 h	9 (del metabolita)	—	0,5
Zonisamide	—	40%	2-6 h	63-109	33,2%	0,93
Etosuccimide	Completa	0	4 h	30-60	31,5%	0,94
Topiramato	75%	15%	1,5-4 h	18-24	24%	0,67-1,1
Levetiracetam	Completa	<10%-0%	1 h	6-18	7,9%	1
Solfato di magnesio	—	0%	Immediato	—	—	1,9

Biodisponibilità orale: quota di farmaco assorbito per via orale

PB: legame alle proteine plasmatiche (*protein binding*)

Tmax: tempo a cui viene raggiunto il picco di concentrazione plasmatica del farmaco

T½: tempo di emivita del farmaco

DIR: dose infantile relativa (dose/kg nel bambino in rapporto alla dose/kg nella donna)

M/P: rapporto tra concentrazione del farmaco nel latte (M) e nel plasma (P)

Tabella 1

di uso comune in corso di lattazione, con qualche lacuna in particolare per le molecole di nuova generazione, ancora poco studiate.

In sintesi e semplificando, possiamo esprimere i seguenti consigli.

- **Antiepilettici sicuri in corso di lattazione.** Fra i farmaci di vecchia generazione, carbamazepina, acido valproico e fenitoina sono compatibili con l'allattamento al seno. Compatibili sono anche fenobarbital e primidone, anche se particolare attenzione andrebbe posta sul monitoraggio delle condizioni del lattante, eventualmente decidendo per il dosaggio ematico del farmaco nel bambino.

- **Antiepilettici utilizzabili in corso di allattamento al seno, ma con profilo di sicurezza meno documentato.** Pochi sono i dati a disposizione sull'utilizzo degli antiepilettici di nuova generazione e si sente la necessità di nuovi studi. Gabapentin, lamotrigina, oxcarbamazepina, vigabatrin e tiagabina possono essere impiegati in corso di lattazione,

ma la raccomandazione di carattere generale (e diremo anche inevitabilmente generica) riguarda l'utilizzo del farmaco al minor dosaggio possibile, con attento monitoraggio delle condizioni cliniche del lattante e al caso procedendo al dosaggio dei livelli plasmatici. Una particolare attenzione deve essere posta all'impiego della lamotrigina, per la quale è forse opportuno verificare la presenza di piastrinopenia, effettuando un esame emocromocitometrico. I pochi dati in nostro possesso permettono di incoraggiare l'allattamento di madri in terapia con felbamato, tiagabina e topiramato.

- **Antiepilettici da evitare.** Hale considera l'etosuccimide come L4, quindi possibilmente pericolosa e utilizzabile solo in assenza di alternative e se la madre, adeguatamente informata, è consenziente. Infine, la zonisamide, in base alle conoscenze attuali, è da evitare: L5 secondo Hale.

Talvolta la monoterapia non è sufficiente a controllare clinicamente l'epi-

MESSAGGI CHIAVE

□ Tra gli antiepilettici di vecchia generazione, la carbamazepina, il valproato e la fenitoina sono compatibili con l'allattamento al seno. Questo vale anche per il fenobarbital, ma con un minimo di cautela (osservare il comportamento del lattante).

□ Pochi sono gli studi sugli antiepilettici di più recente generazione, gabapentin, lamotrigina, oxcarbamazepina, vigabatrin e tiagabina; in linea di massima non sembra ci possano essere controindicazioni, salvo qualche raccomandazione: conta piastrinica nel neonato se il farmaco è la lamotrigina e in generale dosaggi non alti e qualche attenzione al comportamento del bambino. Sembrano sicuri felbamato, tiagabina, topiramato.

□ Etosuccimide e zonisamide sono da evitare.

lessia di un paziente. Nell'adulto viene in questo caso usata una terapia di associazione di più molecole. Si comprende come questo renda maggior-

RISCHIO IN CORSO DI LATTAZIONE DEI PRINCIPALI FARMACI ANTIEPILETTICI IN USO NELLA DONNA CHE ALLATTA IN BASE ALLE PRINCIPALI FONTI BIBLIOGRAFICHE

Farmaco	Briggs 2008	Hale 2010	LactMed 2010
<i>Fenobarbital</i>	L-PT	L3	La presenza di fenobarbital nel latte materno potrebbe mitigare un'eventuale astinenza neonatale. Non c'è motivo di sospendere l'allattamento; è solo necessario monitorare il neonato per l'eventuale comparsa di sonnolenza o per scarsa crescita, specialmente nel caso di politerapia antiepilettica; al caso dosare barbituremia
<i>Primidone</i>	L-PT	L3	Non è necessario sospendere l'allattamento al seno, ma il neonato dovrebbe essere monitorato per la possibile comparsa di sonnolenza, scarsa crescita, specialmente nelle prime settimane-mesi di vita
<i>Valproato</i>	L-PT	L2	Necessario il monitoraggio della comparsa di ittero e altri segni di disfunzione epatica nei lattanti
<i>Gabapentin</i>	L-PC	L2	È importante monitorare il neonato per la comparsa di sonnolenza, perché vi sia un adeguato incremento ponderale e sviluppo psicomotorio
<i>Pregabalin</i>	L-PT	L3	—
<i>Tiagabina</i>	L-PC	L3	È opportuno monitorare il neonato per la comparsa di sonnolenza, assunzione adeguata di peso e normale sviluppo. Non vi sono dati circa l'utilizzo della tiagabina durante l'allattamento, quindi altri farmaci dovrebbero essere preferiti
<i>Vigabatrin</i>	—	L3	—
<i>Fenitoina</i>	C	L2	La quota ingerita dai neonati è piccola e generalmente non dà problemi eccetto in rari casi di reazioni idiosincrasiche
<i>Lamotrigina</i>	L-PT	L3	Non è necessario interrompere l'allattamento, ma è opportuno monitorare eventuali effetti avversi come rash, sonnolenza, diminuzione della suzione ed eventualmente misurarne i livelli sierici. In caso di comparsa di piastrinopenia è utile la sospensione dell'allattamento
<i>Carbamazepina</i>	C	L2	I livelli nel latte sono relativamente elevati e i neonati allattati al seno hanno livelli sierici che sono misurabili, ma solitamente al di sotto del range terapeutico. La maggior parte dei lattanti non presenta effetti collaterali. Sono stati riportati come effetti collaterali sedazione, diminuzione nella suzione e 3 casi di disfunzione epatica. Non c'è ragione di interrompere l'allattamento, ma è opportuno monitorare il neonato per ittero, sonnolenza, adeguato incremento ponderale, soprattutto nei prematuri, allattati esclusivamente al seno e in associazione con altri antipsicotici
<i>Oxcarbamazepina</i>	L-PC	L3	È opportuno monitorare il bambino per sonnolenza e riduzione dell'alimentazione, specialmente nei primi 2 mesi di vita
<i>Zonisamide</i>	L-PT	L5	È opportuno monitorare il neonato per la comparsa di sonnolenza, incremento adeguato del peso e normale sviluppo psicomotorio. La misurazione dei livelli sierici neonatali guida circa l'eventuale comparsa di tossicità
<i>Etosuccimide</i>	L-PC	L4	Anche se non sono stati riportati effetti avversi attribuibili all'etosuccimide in allattamento, è opportuno monitorare il neonato per sonnolenza e adeguato incremento ponderale, adeguato sviluppo psicomotorio
<i>Topiramato</i>	L-PT	L3	È opportuno monitorare il neonato per la comparsa di diarrea, sonnolenza, incremento adeguato di peso e sviluppo psicomotorio
<i>Levetiracetam</i>	L-PC	L3	Non è necessario interrompere l'allattamento ma il neonato dovrebbe essere monitorato per la comparsa di sonnolenza, incremento adeguato di peso, normale sviluppo psicomotorio
<i>Solfato di magnesio</i>	C	L1	Il farmaco può essere utilizzato durante l'allattamento

Briggs: L-PT: dati sull'uomo limitati-potenziale tossicità; L-PC: dati sull'uomo limitati-probabilmente compatibile; C: compatibile.
 Hale: L1: farmaci sicuri al massimo grado; L2: sicuri; L3: moderatamente sicuri; L4: possibilmente pericolosi; L5: controindicati.
 Legenda: il trattino (-) indica mancanza di informazioni.

Tabella II

mente difficile valutare gli effetti sul bambino di un eventuale cocktail farmacologico materno. Infatti, la politerapia antiepilettica in corso di lattazione aumenta il rischio di effetti collaterali sul bambino, come risultato dell'interazione sinergica tra farmaci. Saranno in questo caso necessarie valutazioni farmacologiche e consigli clinici individualizzati.

Il possibile effetto negativo sullo sviluppo psicomotorio del bambino deri-

vante dal passaggio di piccole quantità del farmaco col latte materno per molti mesi si ritiene decisamente compensato dal vantaggio che l'allattamento al seno reca allo sviluppo cognitivo, relazionale e sociale dell'individuo.

Indirizzo per corrispondenza:

Riccardo Davanzo
 e-mail: davanzor@burlo.trieste.it

Bibliografia

1. Davanzo R, Oretti C. Benzodiazepine e allattamento materno. *Medico e Bambino* 2008; 27:109-14.
2. Briggs GC, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation. A reference guide to fetal and neonatal risk.* 8th Edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
3. Hale T. *Medications and mothers' milk.* Amarillo, TX (USA): Hale Publishing, 2010, 14th Edition.
4. Lactmed database; www.Toxnet.com.
5. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. *Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics.* 11th Edition. The McGraw Companies, 2005.