

J01AA – Tetracicline

(Doxiciclina - J01AA02: Brevettata nel 1962. **Limeciclina - J01AA04:** Brevettata nel 1962. **Metaciclina - J01AA05:** Brevettata nel 1961. **Tetraciclina - J01AA07:** Brevettata nel 1955. **Minociclina - J01AA08:** Brevettata nel 1964.)

Antibiotici a largo spettro, prevalentemente batteriostatici, inibiscono la sintesi proteica a livello dei ribosomi.

Segnalazioni di casi

- Le prime segnalazioni di soggetti con anomalie del colore dei denti decidui, esposti dopo il primo trimestre fino al termine di gravidanza, a tetracicline risalgono al 1956 (Schwachman e Schuster 1956) confermate in seguito da altre segnalazioni di casi simili (Cohlan et al 1961, Harcourt et al 1962, Davies et al 1962, Rendle-Short 1962) e seguite successivamente da un gran numero di ulteriori segnalazioni. È stata riportata una diminuzione dell'accrescimento osseo, specialmente della tibia nei nati pretermine esposti nel 2° e 3° trimestre (Rendle-Short 1962, Cohlan et al 1963, Kline et al 1964, Kutscher et al 1966).
- Thomson (1962): 1 nato esposto a tetraciclina nel 1° trimestre con difetto in riduzione degli arti superiori.
- Harley et al (1964): 8 nati con cataratta congenita o infantile, di cui 3 esposti a tetraciclina e 1 ad ossitetraciclina nel 1° trimestre.
- Farrar e Mackie (1964): 1 nato con cataratta congenita esposto a tetraciclina nel 1° trimestre.

Studi di coorte prospettici senza controlli

- Aselton et al (1985), Seattle GHC: 174 esposizioni nel 1° trimestre. 2 nati con difetti congeniti (1.14%), non specificati; RR = 0.7 (IC 95% 0.2-2.9).

Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

- Rosa (1993), Michigan MSS: 1.795 esposti a doxiciclina nel 1° trimestre, 78 nati con difetti maggiori, 76 attesi (RR = 1.0; IC 95%: 0.8-1.3). 1.004 esposti a tetraciclina nel 1° trimestre, 47 nati con difetti maggiori, 43 attesi (RR = 1.1; IC 95%: 0.8-1.5). 181 esposti a minociclina nel 1° trimestre, 8 nati con difetti maggiori, 7 attesi (RR = 1.1; IC 95%: 0.5-2.3).

Studi di coorte prospettici con controlli interni

- Heinonen et al (1977), CPP: 341 esposizioni nelle prime 16 settimane. ARR per ogni tipo di malformazione = 0.9 (IC 95%: 0.6-1.5), per malformazioni maggiori = 0.6 (IC 95%: 0.2-1.2), per malformazioni minori = 1.7 (IC 95%: 0.8-3.0).

Studi caso-controllo aspecifici

- Czeizel e Rockenbauer (1997), Hungarian CCSCA (1980-1992): 18.515 nati con difetti congeniti. 32.804 nati sani. 56 casi esposti a doxiciclina vs 63 controlli. RR = 1.3 (IC 95%: 1.1-1.6). Non va escluso il bias di memoria e l'effetto di confronti multipli.

Studi caso-controllo specifici

- Saxen (1975), Finnish RCM: Studio su 599 casi di *labiopalatoschisi* e 590 controlli appaiati per le variabili confondenti principali (luogo di nascita, di residenza materna e intervistatore a conoscenza tuttavia dello stato di caso o controllo). Analisi effettuata cumulativamente per tetracicline e cloramfenicolo, per la cui classe è stata osservata una OR soltanto per LPS (non per PS), per esposizioni nel 1° trimestre = 3.8 (IC95%: 0.97-21.3). Secondo l'autore tale associazione, potrebbe essere dovuta all'effetto confondente della febbre, trovata anch'essa più frequente tra i casi.
- Rothman et al (1979): 390 nati con *cardiopatie congenite*, 1.254 controlli sani per valutare associazione con esposizione a vari farmaci. OR per esposizione a tetraciclina nel 1° trimestre, basata su 8 casi = 3.3 (IC 90%: 1.4-7.6). Risultato interpretato dagli stessi autori come probabilmente dovuto al recall bias e/o al fattore confondente della malattia sottostante.
- Zierler e Rothman (1985): 298 nati con *cardiopatie congenite* tra cui 5 esposti, 738 controlli sani tra cui 6 esposti. OR per esposizione a tetraciclina nel 1° trimestre = 2.1 (IC 90%: 0.7-5.8), osservata un'associazione specifica con TGV basata su 3 casi soltanto, probabilmente dovuto all'effetto di analisi multiple.
- Czeizel e Rockenbauer (2000), Hungarian CCSCA: 22.843 nati con difetti congeniti. 38.151 nati sani. 216 casi esposti a ossitetraciclina vs 214 controlli.
 - i. OR per ogni tipo di difetto = 1.7 (IC 95%: 1.4-2.0)

- ii. OR per DTN = 9.7 (IC 95%: 2.0-47.1)
- iii. OR per PS posteriore = 17.2 (IC 95%: 3.5-83.5)
- iv. OR per difetti congeniti multipli = 12.9 (IC 95%: 3.5-83.5).

Non va escluso il bias di memoria e l'effetto di confronti multipli.

- Medveczky et al (2004), Hungarian CCSCA: 1.202 nati con DTN tra cui 6 esposti durante il 2° mese di gestazione (periodo critico per i DTN) a ossitetraciclina, 38.151 controlli sani, tra cui 23 esposti con OR = 7.2 (IC 95%: 2.9-17.9), 22.475 controlli patologici - con tutti gli altri difetti congeniti -, tra cui 38 esposti con OR = 2.6 (IC 95%: 1.1-6.2). Questo risultato è basato solo su 6 casi, e il confronto della OR calcolata tra controlli sani e controlli patologici suggerisce un bias di memoria, il risultato che emerge dal confronto con i controlli patologici è ai limiti della significatività e può essere influenzato dall'elevato numero di confronti multipli effettuati in questo studio (77 farmaci o classi di farmaci).

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 11 esposti a tetracicline nel 1° trimestre; 577.730 controlli tra cui 1.190 esposti. OR per difetti cardiovascolari = 1.1 (IC 95%: 0.6-1.9).

Scheda tecnica: "Nelle donne in stato di gravidanza se ne sconsiglia l'uso in quanto passa nella placenta. ... Nel ratto e nel coniglio, non si sono evidenziati effetti teratogeni. Le tetracicline ad alte dosi possono manifestare un certo grado di tossicità aspecifica sui feti".

Conclusioni: Numerose segnalazioni cliniche indicano che l'esposizione a tetracicline dopo il 3° mese (dalla 13° settimana dopo il concepimento) determina alterazioni della colorazione dei denti decidui dei soggetti esposti. I denti appaiono di colore giallastro, o più scuri, marroni o grigio-marroni. Visualizzati con la lampada di Wood presentano la caratteristica fluorescenza. Le alterazioni sono in rapporto al tipo di tetraciclina, al dosaggio, alla durata del trattamento e allo stadio della calcificazione dei denti al momento dell'esposizione (Cohlan 1977). In caso di esposizione a tetracicline nell'ultima parte della gravidanza è possibile che anche la corone dei denti permanenti sia macchiata (Baden 1970). L'alterata colorazione dei denti non influisce sulla formazione di carie o su altre alterazioni dello smalto (Genot et al 1970, Rebich et al 1985), rappresenta solo un problema cosmetico. Le tetracicline determinano anche alterazioni sullo sviluppo osseo, poco evidenti e molto probabilmente di nessuna rilevanza clinica (Cohlan et al 1963). Le tetracicline non dovrebbero essere prescritte nel 2° e nel 3° trimestre di gravidanza.

Il meccanismo d'azione di questo effetto collaterale è noto. Le tetracicline, per la loro elevata azione chelante, depositano un composto fluorescente nei denti durante la calcificazione e nelle ossa in via di sviluppo. I denti cominciano a calcificarsi alla fine del 4° mese di età gestazionale.

Per quanto riguarda altri difetti congeniti: (a) alcune segnalazioni di casistica ipotizzano un rischio aumentato di cataratta per esposizioni anche nel primo trimestre; tale ipotesi non può essere del tutto esclusa vuoi per la segnalazione di depositi giallastri nel cristallino (Krejci e Brettschneider 1983) vuoi per l'analoga osservazione sui ratti esposti in gravidanza (Krejci et al 1980); (b) l'ipotesi sollevata da Rothman di un aumentato rischio di cardiopatie (forse viziata dal bias di memoria) e da Zierler e Rothman di TGV (che emerge da confronti multipli), non è stata confermata da un susseguente studio (Kallen e Otterblad Olausson 2003), basato però su pochissimi casi, e meriterebbe un approfondimento; (c) le associazioni emerse dagli studi di Czeizel e del suo gruppo tra vari tipi di malformazioni e ossitetraciclina, forse influenzate da bias di memoria e dall'elevato numero di confronti multipli, necessitano di ulteriore conferma.

Bibliografia

- Aselton P, Jick H, Milunsky A, et al. First trimester drug use and congenital disorders. *Obstet Gynecol* 1985; 65: 451-455.
- Baden E. Environmental pathology of the teeth. In Thomas Oral Pathology. Gorlin & Goldman. S Louis 1970.
- Cohlan SQ, Bevelander G, Bross S. Growth inhibition of prematures receiving tetracycline. *Am J Dis Child* 1963; 105: 453-461.
- Cohlan SQ, Bevelander G, Tiamsic T. Effect of tetracycline on bone growth in the premature infant. *Antimicrob Agents Chemother* 1961; 340: 347.

- Cohlan SQ. Tetracycline staining of teeth. *Teratology* 1977;15:127-129.
- Czeizel AE, Rockenbauer M. A population based case-control teratologic study of oral tetracycline treatment during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;88:27-33.
- Czeizel AE, Rockenbauer M. Teratogenic study of doxycycline. *Obstet Gynecol* 1997;89:524-528.
- Davies PA, Little K, Aherne W. Tetracycline and yellow teeth. *Lancet* 1962;1:743.
- Farrar JF, Mackie IJ. Survey of possible causes of congenital malformation. *Med J Aust* 1964;2:702-704.
- Genot MT, Golan HP, Porter PJ, Kass EH. Effect of administration of tetracycline in pregnancy on the primary dentition of the offspring. *J Oral Med* 1970;25:75-79.
- Harcourt JK, Johnson NW, Storey E. In vivo incorporation of tetracycline in teeth of man. *Arch Oral Biol* 1962;7:431-437.
- Harley JD, Farrar JF, Gray JB, Dunlop IC. Aromatic drugs and congenital cataracts. *Lancet* 1964;1:472-473.
- Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. *Birth Defects and Drugs in Pregnancy*. Publishing Sciences Group, Inc; Littleton, Mass. 1977.
- Kallen B, Otterblad Olausson P. Maternal drug use in early pregnancy and infant cardiovascular defect. *Reproductive Toxicology* 2003;17:255-261.
- Kline AH, Blattner RJ, Lunin M. Transplacental effect of tetracyclines on teeth. *J Am Med Assoc* 1964;188:178-180.
- Krejci L, Brettschneider I, Triska J. Eye changes due to systemic use of tetracycline in pregnancy. *Ophthalmic Res* 1980;12:73-77.
- Kutscher AH, Zegarelli EV, Tovell HMet al. Discoloration of deciduous teeth induced by administrations of tetracycline antepartum. *Am J Obstet Gynecol* 1966;96:291-292.
- Medveczky E, Puho E, Czeizel EA. The use of drugs in mothers of offspring with neural-tube defects. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004;13:443-455.
- Rebich T, Kumar J, Brustman B. Dental caries and tetracycline-stained dentition in an American Indian population. *J Dent Res* 1985;64:462-464.
- Rendle-Short TJ. Tetracycline in teeth and bone. *Lancet* 1962;1:1188.
- Rosa FW. Michigan Medicaid Surveillance Study 1993; in Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. Ed Williams & Wilkins 2002.
- 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.
- Saxen I, Saxen L. Association between oral clefts and drugs taken during pregnancy. *Int J Epidemiol* 1975;4:37-44.
- Thomson W.A.R. *New Scientist* 1962;300:148. in Onnis A, Grella P, Marchesoni D. *I Farmaci in Gravidanza*. Piccin Ed Padova 1983.
- Zierler S, Rothman KJ. Congenital heart disease in relation to maternal use of Benedectin and other drugs in early pregnancy. *N Engl J Med* 1985;313:347-352.