

## Ampicillina - J01CA01 - J01CR01 - J01CR50 – S01AA19

Penicillina semisintetica, aminopenicillina. Brevettata nel 1960.

### Studi di coorte prospettici senza controlli

- Colley et al (1983): 284 nati esposti nel primo trimestre ad ampicillina o amoxicillina, non aumento di difetti congeniti.
- Yaris et al (2004): 9 nati sani esposti nel primo trimestre a sulbactam/ampicillina (2 esposti anche a gentamicina).

### Studi caso controllo aspecifici/specifici

- Czeizel et al (2001), Hungarian CCSCA: 22.865 nati con difetti congeniti, 38.151 nati sani. 1.643 casi esposti vs 2.632 controlli. OR per ogni tipo di difetto = 1.0 (IC 95%: 0.7-1.2); OR per *palatoschisi posteriore* = 4.2 (IC 95%: 1.4-16.3); OR per *cardiopatie congenite* = 1.1 (IC 95%: 0.8-1.6).

### Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

- Jick et al (1981), Seattle GHC: 309 esposizioni nel 1° trimestre. 4 nati con difetti congeniti (1.3%) non specificati. RR = 1.1 (IC 95% 0.4-3.0).
- Aselton et al (1985), Seattle GHC: 409 esposizioni nel 1° trimestre. 3 nati con difetti congeniti (0.7%) non specificati, RR = 0.4 (IC 95% 0.1-1.3).
- Rosa (1993), Michigan MSS: 10.011 esposti nel 1° trimestre, 441 nati con difetti maggiori, 426 attesi. RR = 1.0 (IC 95%: 0.8-1.2).

### Studi caso controllo specifici

- Rothman et al (1979): 390 nati con *cardiopatie congenite*, 1.254 controlli sani per valutare associazione con esposizione a vari farmaci. OR = 3.3 (IC 90 % 1.3-8.1). Risultato interpretato dagli stessi autori come probabilmente dovuto al recall bias e al fattore confondente della malattia infettiva sottostante o dell'ipertermia.
- Zierler e Rothman (1985): 298 nati con *cardiopatie congenite* tra cui 9 esposti, 738 controlli sani, tra cui 19 esposti. OR = 1.2 (IC 90 % 0.6-2.3). Studio svolto dallo stesso gruppo (Rothman et al 1979) che aveva identificato in precedenza un'associazione.
- Bracken (1986): 330 nati con *cardiopatie congenite*, 3.002 controlli sani scelti casualmente nella popolazione. OR = 0.8 (IC 95%: 0.3-2.3). 27 casi con *trasposizione dei grossi vasi*, OR = 5.4 (IC 95%: 1.2-23.4) che aumentava a 12.0 (IC 95% 1.6-89.1) se utilizzati come controlli i nati con altre cardiopatie congenite. Possibile effetto di confronti multipli o dell'effetto confondente della malattia di base e/o ipertermia.
- Shaw et al (1998), California BDMR: 538 nati con *difetto del tubo neurale*, 539 controlli sani. 13 casi esposti ad ampicillina o amoxicillina vs 16 controlli OR = 0.81 (IC 95% 0.4-1.7).
- Perez-Molina et al (2002): studio condotto in un unico ospedale in Messico tra il 1989 e il 1997. Casi: 166 nati con *difetti del tubo neurale (107 DTN alti e 59 bassi)*; controlli : 166 nati senza malformazioni evidenti nati subito dopo il caso indice appaiati per sesso; esposizione : valutati vari farmaci, raccolta routinariamente e retrospettivamente (alla nascita) con questionario a risposte chiuse. 14 casi esposti ad ampicillina vs 3 tra i controlli: OR = 8.5 (IC 95% 2.1-39.2). Osservata anche associazione tra DTN con infezione delle alte vie respiratorie e con paracetamolo, nessuna minimizzazione e nessuna valutazione del bias di memoria e di intervista (interpretazione del risultato più ragionevole).

**Effetti neonatali** Nonostante in due studi randomizzati non siano stati riferiti effetti collaterali (Svare et al 1997, Wing et al 1998) l'uso dell'ampicillina (come di altri antibiotici) nel periodo immediatamente precedente il parto può aumentare il rischio di infezioni neonatali da batteri resistenti ai comuni antibiotici (Joseph et al 1998) e come per l'amoxicillina può aumentare il rischio di enterocolite necrotizzante (vedi amoxicillina). Grave reazione anafilattica in una gravida alla 40° settimana, con conseguenti gravi complicazioni neurologiche per il feto, presenti ancora al sesto mese di vita (Heim et al 1991).

**Scheda tecnica:** "Nelle donne in stato di gravidanza e nella primissima infanzia il prodotto va somministrato nei casi di effettiva necessità sotto il diretto controllo del medico. ... *Il farmaco* è risultato inoltre privo di effetti embriotossici, teratogeni e mutageni (negli animali)."

**Conclusioni:** Gli studi disponibili sull'uso dell'ampicillina nella gravidanza umana, non forniscono evidenza di un incremento del rischio riproduttivo. L'ampicillina è utilizzata comunemente da anni ed è considerato farmaco di scelta in gravidanza da ADEC, FASS, WGZ. Le ipotesi di associazione con incremento di specifici difetti cardiaci o di DTN, per ora interpretabili come effetto di bias di memoria o del fattore confondente rappresentato dalla malattia infettiva di base e/o dall'ipertermia, meriterebbero un'analisi con specifici disegni di studio. In caso di avvenuta esposizione, un aumento del rischio riproduttivo di base non è ipotizzabile, considerata la mancata segnalazione di anomalie nel lungo periodo di commercializzazione, le ampie conoscenze acquisite, l'essere considerati farmaci di scelta, e l'assenza di azione teratogena sugli animali di laboratorio (documentazione fornita dalla ditta produttrice per la registrazione ministeriale, non disponibile nelle banche dati).

### **Bibliografia**

- Aselton P, Jick H, Milunsky A, Hunter JR et al. First trimester drug use and congenital disorders. *Obstet Gynecol* 1985; 65: 451-455.
- Bracken MB. Drug use in pregnancy and congenital heart disease in offspring. *N Engl J Med* 1986; 314: 1120.
- Colley DP, Kay J, Gibson GT. Amoxycillin And Ampicillin: A Study Of Their Use In Pregnancy. *Aust J Pharm* 1983; 64: 107-111.
- Czeizel AE, Rockenbauer M, Sorensen HT, Olsen J. A population-based case-control teratologic study of ampicillin treatment during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 140-147.
- Heim K, Alge A, Marth C. Anaphylactic reaction to ampicillin and severe complication in the fetus. *Lancet* 1991; 337: 859-860.
- Jick H, Holmes LB, Hunter JR et al. First Trimester drug use and congenital disorders. *JAMA* 1981; 246: 343-346.
- Joseph TA, Pyati SP, Jacobs N. Neonatal early-onset Escherichia coli disease. The effect of intrapartum ampicillin. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998; 152(1): 35-40.
- Perez-Molina JJ, Alfaro-Alfaro N, Ochoa-Ponce C. pper and lower neural tube defects: prevalence and association with illnesses and drugs. *Ginecol Obstet Mex* 2002; 70: 443-450.
- 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 exposure of children with congenital heart disease. *Am J Epidemiol* 1979; 109: 433-439.
- Shaw GM, Todoroff K, Velie EM, Lammer EJ. Maternal illness, including fever and medication use as risk factors for neural tube defects. *Teratology* 1998; 57: 1-7.
- Svare J, Langhoff-Roos J, Andersen LF, et al. Ampicillin-metronidazole treatment in idiopathic preterm labour: a randomised controlled multicentre trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104(8): 892-897.
- Yaris F, Kadioglu M, Kesim M et al. Urinary tract infections in unplanned pregnancies and fetal outcome. *Eur J Contracept Reprod Care* 2004; 9: 141-148.
- 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.

Rivisto

Ottobre 2005

Heim 1991

Czeizel et al 2001

Yaris et al 2004

