

Ciprofloxacina – J01MA02

Fluorchinolone, chinolone di seconda generazione. Disponibile in Italia dal 1987.

Segnalazioni di casi

- Thorsteinsson e Bergman (1989): 1 nato sano (seguito fino a 16° mesi) esposto per 5 giorni in 3°-4° settimana.
- Baroncini et al (1996): 5 nati sani esposti nel 1° trimestre.

Studi di coorte retrospettivi senza controlli

- Bomford et al (1993): segnalazioni di esposizioni alla ditta produttrice: 52 nati sani esposti nel 1° trimestre, 11 nati sani esposti dopo il 1° trimestre, 8 nati con difetti congeniti di varia natura diversi l'uno dall'altro, 18 IVG, 10 aborti spontanei, 4 morti fetali.
- Yaris et al (2004): 48 nati sani esposti nel primo trimestre a ciprofloxacina da sola o in combinazione con altri antibiotici (8 esposti anche a gentamicina ed 1 ad amoxicillina), 1 nato con difetto renale esposto a ciprofloxacina, gentamicina e metenamina.

Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

- Rosa (1993), Michigan MSS: 132 esposti nel 1° trimestre, 3 nati con difetti maggiori, 6 attesi: RR = 0.5 (IC 95%: 0.1-1.5).

Studi di coorte prospettici senza controlli

- Wilton et al (1996): 5 nati sani nel 1° trimestre.
- Schaefer et al (1996), ENTIS: 71 esposti nel 1° trimestre, 50 nati vivi di cui 3 con difetti congeniti (angioma, displasia anca, trisomia). 6 su 116 esposti a ciprofloxacina raccolti prospettivamente dalla ditta produttrice, con difetti congeniti (ipospadia; displasia anca; difetto del SNC; ipospadia con ernia inguinale bilaterale; acardia; amputazione avambraccio).

Studi di coorte prospettici con controlli interni

- Berkovitch et al (1994), TIS Motherisk Program: 31 nati vivi esposti a chinolonici (norfloxacina e **ciprofloxacina**), 30 controlli. La maggior parte delle esposizioni avvenuta a circa 6 settimane di gestazione. Nessun nato esposto con difetti congeniti, 1 nato con difetto del setto interventricolare tra i controlli: RR = 0.0 (IC 95%: 0.0-17.8). Nessuna anomalia osservata nel follow up fino a 34 mesi.

Effetti feto-neonatali: la ciprofloxacina è stata utilizzata dopo il primo trimestre per il trattamento della febbre Q (Ludlam et al 1997), della febbre tifoide (Leung et al 1995, Koul et al 1995), della dissenteria da shighella (Laureillard et al 1989), senza effetti negativi per madre e neonato.

Scheda tecnica: "Non essendone stata stabilita la sicurezza d'impiego e, in particolare, non potendosi escludere la possibilità di danni alle cartilagini articolari negli organismi non ancora sviluppati, *il farmaco* non deve essere somministrato nelle donne in stato di gravidanza, durante l'allattamento, nei pazienti in età pediatrica e nei ragazzi con incompleto sviluppo scheletrico, fatta eccezione per quanto previsto al paragrafo 4.1. ... Gli studi su animali non hanno comunque evidenziato alcun effetto teratogeno. Non essendone stata stabilita la sicurezza d'impiego e, in particolare, non potendosi escludere la possibilità di danni alle cartilagini articolari negli organismi non ancora sviluppati, il farmaco non deve essere somministrato nelle donne in stato di gravidanza, durante l'allattamento, nei pazienti in età pediatrica e nei ragazzi con incompleto sviluppo scheletrico. Tossicologia riproduttiva: Studi di fertilità nel ratto: La fertilità, lo sviluppo intrauterino e postnatale e la fertilità della generazione F1 non sono stati influenzati dalla ciprofloxacina. Studi di embriotossicità: Non è stata dimostrata alcuna azione embriotossica o teratogena della ciprofloxacina. Sviluppo perinatale e postnatale nel ratto: Non sono stati rilevati effetti sullo sviluppo peri- e postnatale. Al termine del periodo di allattamento, gli esami istologici non hanno rivelato alcun segno di danno articolare nei giovani animali".

Conclusione: Non esiste alcuna prova di una associazione tra uso in gravidanza di ciprofloxacina e un aumento del rischio riproduttivo di base. Studi sugli animali di laboratorio hanno evidenziato la possibilità di danni alle cartilagini articolari nei cuccioli di cane (Linseman et al 1995) e di ratto (Lozo et al 1996) da parte di alcuni chinolonici. Tale eventualità non è stata osservata in un piccolo gruppo di bambini trattati (Danisovicova et al 1994). Artralgia e tendinite sono effetti collaterali noti negli adulti (Schact et al 1989).

Bibliografia

- Baroncini A, Calzolari E, Calabrese O, Zanetti A. First-trimester exposure to ciprofloxacin (abstract). *Teratology* 1996;53:24.

- Berkovitch M, Pastuszak A, Gazarian M, et al. Safety of the new quinolones in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1994;84:535-538.
- Bomford JAL, Ledger JC, O'Keefe BJ, Reiter CH. Ciprofloxacin use during pregnancy. *Drugs* 1993;45:461-462.
- Koul PA, Wani JI, Wahid A. Ciprofloxacin for multiresistant enteric fever in pregnancy. *Lancet* 1995;346:307-308.
- Leung D, Venkatesan P, Boswell T, Innes JA, et al. Treatment of typhoid in pregnancy. *Lancet* 1995;346:648.
- Leung HW, Tyl RW, Ballantyne B, Klonne DR. Developmental toxicity study in Fischer 344 rats by whole-body exposure to N,N-dimethylethanolamine vapor. *J Appl Toxicol* 1996;16:533-538.
- Ludlam H, Wreghitt TG, Thornton S, Thomson BJ et al. Q fever in pregnancy. *J Infect* 1997;34:75-78.
- Rosa FW. Michigan Medicaid Surveillance Study 1993; in Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. Ed Williams & Wilkins 2002.
- Schaefer C, Amoura-Elefant E, Vial T, Ornoy A, et al. Pregnancy outcome after prenatal quinolone exposure. Evaluation of a case registry of the European Network of Teratology Information Services (ENTIS). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996;69:83-89.
- Thorsteinsson SB, Bergan T. Lack of human teratogenicity of ciprofloxacin. A case report. Study No 9867/0167, 1989.
- Wilton LV, Pearce GL, Mann D. A comparison of ciprofloxacin, norfloxacin, ofloxacin, azithromycin and cefixime examined by observational cohort studies. *Br J Clin Pharmacol* 1996;41:277-284.
- 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.