

Isoniazide – J04AC01

Antitubercolare. Idragina dell'acido isonicotinico. Brevettato nel 1952.

Revisione di studi di coorte senza controlli

- Briggs et al (2002): riporta che l'analisi retrospettiva di oltre 4.900 gravidanze esposte ha mostrato un'incidenza di difetti congeniti negli esposti simile a quella della popolazione generale (0.7 %-2.3%).

Segnalazioni di casi

- Monnet et al (1967): 5 bambini con gravi encefalopatie (4 con ritardo mentale e convulsioni, 1 con emiplegia spastica) esposti in periodi diversi della gravidanza (2 nel primo trimestre, 3 nel secondo-terzo trimestre) senza alcuna spiegazione. L'autore suggerisce come ipotesi causale l'ipovitaminosi B6 prodotta dall'isoniazide.
- Weinstein e Dalton (1968): 4 nati esposti nel primo trimestre con ritardo psicomotorio ed alterazioni elettroencefalografiche.

Studi di coorte retrospettivi senza controlli

- Steen e Stainton-Ellis (1977): 202 gravidanze esposte ad antitubercolari (rifampicina, etambutolo e isoniazide): 9 nati (4.4%) con difetti congeniti (anencefalia; 2 idrocefalie; 4 difetti in riduzione degli arti; malformazione renale; displasia anca).

Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

- Varpela (1964): 123 esposizioni ad antitubercolari (streptomina, isoniazide e acido paraminosalicilico in varie combinazioni), 223 controlli. 12 nati esposti con difetti congeniti vs 8 nei controlli. RR = 2.7 (IC 95%: 1.1-6.5). I risultati vanno interpretati tenendo conto che: (a) le malformazioni osservate, di diversa e variabile natura, non mostravano alcun pattern specifico; (b) 6 su 12 nati con malformazioni erano stati esposti dopo il primo trimestre; (c) alcune donne erano state esposte a vari farmaci. L'autore stesso suggerisce cautela nell'interpretazione di una possibile associazione.
- Rosa (1993), Michigan MSS: 11 esposti nel primo trimestre, 1 nato con difetto maggiore (polidattilia), 0.5 attesi: RR = 2.0 (IC 95%: 0.0-11.1).
- Czeizel et al (2001), Hungarian CCSCA: 22.865 nati con difetti congeniti, 38.151 nati sani. 11 casi esposti ad antitubercolari vs 29 controlli sani: OR = 0.6 (IC 95% 0.3-1.3); per la isoniazide 6 esposti tra i casi vs 17 tra i controlli (OR = 0.6 (IC 95%:0.2-1.5).

Studi di coorte prospettici con controlli interni

- Heinonen et al (1977), CPP: 85 esposti nelle prime 16 settimane, 10 nati con difetti congeniti: ARR = 2.6 (IC 95%: 1.5-4.7).

Effetti fetoneonatale: 1 caso di mesotelioma maligno in un nato di 9 anni esposto nel 2°-3° trimestre: ipotesi: possibile effetto carcinogenetico sulla base delle risultanze degli studi sull'animale (Tuman et al 1980). Su 660 nati esposti, seguiti fino all'età di 16 anni nessun effetto carcinogenetico (Hammond et al 1967).

Scheda tecnica: "Anche se la sperimentazione nell'animale non ha evidenziato danni fetali, si sconsiglia l'uso del farmaco in gravidanza. ...Non provoca effetti teratogeni nel coniglio né effetti sulla riproduzione nel ratto".

Conclusioni: Gli studi disponibili sull'esposizione a isoniazide nel primo trimestre, revisionati informalmente e brevemente da Briggs et al (2002) non suggeriscono un aumento del rischio riproduttivo di base. Lo studio di Heinonen et al (1977) non è sufficiente a contraddire tale affermazione, poiché tra i 10 difetti segnalati non sono stati osservati difetti simili o un pattern comune e la vastità dello studio è compatibile con risultati positivi da confronti multipli. Le segnalazioni di effetti dannosi sul SNC non può essere misconosciuta data la nota neurotossicità dell'isoniazide nell'adulto. Pur tuttavia la valutazione del rapporto rischio/beneficio fa dell'isoniazide un farmaco di scelta per il trattamento della tubercolosi in gravidanza con l'avvertenza di associare 50 mg/die di piridossina per prevenire eventuali effetti dannosi sul SNC (Barclay 1981, American Thoracic Society 1986, Medchill e Gillum 1989, Joint Tuberculosis Committee of British Thoracic Society 1998, Ormerod 2001, Bothamley 2001).

Bibliografia

- American Thoracic Society. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. *Am Rev Respir Dis* 1986;134:355-363.
- Barclay WR. Primary infection tuberculosis during pregnancy. *Jama* 1981;246:389.
- Bothamley G. Drug treatment for tuberculosis during pregnancy: safety considerations. *Drug Saf* 2001;24:553-565.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. Williams & Wilkins, Baltimore 2002
- Czeizel AE, Rockenbauer M, Olsen J, Sorensen HT. A population-based case-control study of the safety of oral anti-tuberculosis drug treatment during pregnancy. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;5:564-568.
- Hammond DC, Silidoff IJ, Robitzek EH. Isoniazid therapy in relation to later occurrence of cancer in adults and in infants. *Brit Med J* 1967;2:792-795.
- Hammond DC, Silidoff IJ, Robitzek EH. Isoniazid therapy in relation to later occurrence of cancer in adults and in infants. *Brit Med J* 1967;2:792-795.
- Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. *Birth Defects and Drugs in Pregnancy*. Littleton: Publish Sciences Group, 1977.
- Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Chemotherapy and management of tuberculosis in the united kingdom; recommendations 1998. *Thorax* 1998;53: 536-548.
- Medchill MT, Gillum M. Diagnosis and management of tuberculosis during pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1989;44:81-84.
- Monnet P, Kalb JC, Pujol M. Harmful effects of Isoniazid on the fetus and infants. *Lyon Med* 1967;217:431-455.
- Ormerod P. Tuberculosis in pregnancy and puerperium. *Thorax* 2001;56:494-499.
- Rosa FW. Michigan Medicaid Surveillance Study 1993; in Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. Ed Williams & Wilkins 2002.
- Steen JSM, Stainton-Ellis DM. Rifampicin in pregnancy. *Lancet* 1977;ii:604-605.
- Tuman KJ, Chilcote RR, Gerkow RI, Moohr JW. Mesothelioma in child with prenatal exposure to isoniazid. *Lancet* 1980;ii:962.
- Varpela E. On the effect exerted by first line tuberculosis medicines on the fetus. *Acta Tuberc Pneumol Scand* 1964;35:53-69.
- Weinstein L, Dalton AC. Host determinants of response to antimicrobial agents. *N Engl J Med* 1968;279:524-531.

Rivisto – aprile 2005