

Lamivudina - J05AF05

Nucleoside inibitore della transcriptasi inversa. Inibisce la DNA polimerasi RNA-dipendente (transcriptasi inversa del HIV) bloccando l'infezione acuta delle cellule, ha poca azione sulle cellule infettate cronicamente. Usata in genere in combinazione con altri nucleosidi e/o con altri antiretrovirali nella terapia della patologia HIV correlata e per la prevenzione della trasmissione materno-fetale del virus HIV. Disponibile in Italia dal 1996.

Segnalazioni di casi

- Blanche et al (1999): 2 nati esposti a didanosina, lamivudina e zidovudina per tutta la gravidanza. Uno con acidosi lattica cronica, disfunzione mitocondriale, che ha sviluppato convulsioni, tetraparesi e disturbo cognitivo, con morte a 11 mesi; l'altro con alterazioni biochimiche suggestive di disfunzione mitocondriale a carico della retina e del sistema nervoso centrale, senza sintomi.
- Loreno et al (2005): 1 nato sano esposto per tutta la gravidanza a lamivudina, ciclosporina e azatioprina per epatite B in gravida trapiantata di fegato.

Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

- De Santis et al (2003): 3 emangiomi e una spina bifida su 71 nati esposti a terapia antiretrovirale per HIV materna osservati tra il 1997 e il 2002. I tre angiomi erano stati esposti a zidovudina, lamivudina e nelfinavir. Nella coorte di controllo (284 nati) 5 difetti congeniti, tra cui un emangioma.

Studi di coorte senza controlli

- McGowan et al (1999): 29 esposti per tutta la gravidanza: 23 nati sani, 1 nato morto, 4 nati sottopeso, 1 microcefalia.
- Antiretroviral Pregnancy Registry (2000) periodo 1989-2000: coorte prospettica di 367 nati vivi esposti a lamivudina (6 come unico farmaco) da sola o con altri antiretrovirali nel 1° trimestre, di cui soltanto 7 con difetti congeniti.

Effetti fetoneonatali: prematurità, anemia, epatite transitoria, emorragia cerebrale (Lorenzi et al 1998); anemia transitoria (Watson et al 1988); nessun effetto negativo in esposti nell'ultimo periodo della gravidanza (Moodley et al 1998). Vedi anche zidovudina.

Scheda tecnica: "la sicurezza dell'impiego della lamivudina in gravidanza non è stata stabilita. Gli studi sulla riproduzione negli animali non hanno mostrato evidenze di teratogenicità, né alcun effetto sulla fertilità nel maschio e nella femmina. Quando somministrata a coniglie gravide, a livelli di esposizione comparabili a quelli raggiunti nell'uomo, la *sostanza* induce morte embrionale precoce. Nell'uomo, in accordo con la trasmissione passiva della lamivudina attraverso la placenta, le concentrazioni sieriche della lamivudina nel bambino alla nascita erano simili a quelle della madre ed a quelle sieriche nel cordone ombelicale al parto. Sebbene gli studi sulla riproduzione negli animali non siano sempre predittivi della risposta nell'uomo, la somministrazione durante i primi 3 mesi di gravidanza non è raccomandata."

Conclusioni: Gli studi disponibili in letteratura sull'uso di nucleosidi inibitori della transcriptasi inversa nella gravidanza umana non evidenziano un incremento di difetti congeniti né un pattern malformativo specifico. Il beneficio nella riduzione della trasmissione verticale del virus HIV è superiore al possibile rischio di tossicità mitocondriale nei bambini (unico effetto nocivo documentato).

Bibliografia

- Antiretroviral Pregnancy Registry, 1 January 1989 - July 2001. Vol 12, No.2, November 2001.
- Blanche S, Tardieu M, Rustin P, et al. Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. *Lancet* 1999;354:1084-1089.
- De Santis M, Cavaliere AF, Caruso A, et al. Hemangiomas and other congenital malformations in infants exposed to antiretroviral therapy in utero. *JAMA* 2004; 291:305.
- Loreno M, Bo P, Senzolo M et al. Successful pregnancy in a liver transplant recipient treated with lamivudine for de novo hepatitis B in the graft. *Transpl Int* 2005;17:730-734.

- Lorenzi P, Spicher VM, Laubereau B, et al. Antiretroviral therapies in pregnancy: maternal, fetal and neonatal effects. Swiss HIV Cohort Study, the Swiss Collaborative HIV and Pregnancy Study, and the Swiss Neonatal HIV Study. *AIDS* 1998;12:241-247.
- McGowan JP, Crane M, Wiznia AA, Blum S. Combination antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected pregnant women. *Obstet Gynecol* 1999;94:641-646.
- Moodley J, Moodley D, Pillay K, et al. Pharmacokinetics and antiretroviral activity of lamivudine alone or when coadministered with zidovudine in human immunodeficiency virus type 1 infected pregnant women and their offspring. *J Infect Dis* 1998;178:327-333.
- Watson WJ, Stevens TP, Weinberg GA. Profound anemia in a newborn infant of a mother receiving antiretroviral therapy. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:435-436.

Aggiornato

20-09-05

De Santis et al 2003

Blanche et al 1999

Loreno et al 2005