

Azatioprina - L04AX01

Derivato imidazolico della 6-Mercaptopurina. Analogo della purina, antimetabolita, interferisce con la sintesi dei ribonucleosidi adenina e guanina, importanti precursori del DNA e del RNA. Ha attività citotossica, immunosoppressiva e antinfiammatoria in base al dosaggio. Il 47% della dose orale è presente in circolo e circa l'80% dell'azatioprina assorbita viene trasformata in 6-mercaptopurina. Ha una breve emivita, di 1-3 ore. L'effetto tossico più comune è dose dipendente ed è rappresentato da mielosoppressione. Brevettata nel 1962.

Revisione

- Polifka e Friedman (2002): hanno revisionato 34 studi di coorte di varie dimensioni e 103 segnalazioni di casi, raccogliendo circa 770 nati esposti nel primo trimestre di gravidanza ad azatioprina da sola o in associazione con altri immunosoppressivi sia per trapianto materno, che per LES e malattie infiammatorie intestinali, senza evidenziare né un incremento del rischio di difetti congeniti, né specificità di difetti.

Segnalazioni di casi e studi di coorte senza controlli (non riportati nella revisione di Polifka e Friedman).

- Gevers et al (1971), Saarikoski e Seppala (1972), Sharon et al (1974), Williamson e Karp (1981), Haagsma et al (1989), Kraemer-Hansen et al (1990), Ramsey-Goldman et al (1992), Muirhead et al (1992), Berardinelli et al (1992), Oyarzun et al (1993), Crawford et al (1993), Wagoner et al (1993), Baxi e Rho (1993), Shigenobu et al (1993), Wagoner et al (1994), Wong et al (New Zealand 1972-1992) (1995), Troche et al (1997), Wu et al (1998), Toledano Cuevas et al (1999), Willis et al (2000), Miniero et al (2002), Sgro et al (2002), Nagy et al (2003), Loreno et al (2005): circa 250 nati esposti dal 1° trimestre di gravidanza ad azatioprina da sola o in associazione con altri immunosoppressivi sia per trapianto materno, che per LES e malattie infiammatorie intestinali. Non hanno evidenziato né un incremento del rischio di difetti congeniti, né specificità di difetti.

Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

- Bar et al (2003): 48 nati esposti per tutta la gravidanza a combinazioni di immunosoppressori comprendenti azatioprina e/o CSA e/o tacrolimus e/o prednisone; altrettanti controlli nati non esposti da donne con IRC. Tra gli esposti 2 nati con difetti congeniti maggiori (4.2%) (ipospadia e difetto polmonare) e 10 con malformazioni minori (20.8%) vs 2 nati con difetti congeniti maggiori (4.2%) e 8 con malformazioni minori (16.6%) nei controlli.

Effetti fetoneonatali: insufficienza surrenalica in esposti ad azatioprina e prednisone (Davison et al 1976, Penn et al 1971, Lower et al 1971); trombocitopenia e leucopenia (Gevers et al 1971, Penn et al 1971, Lower et al 1971); pancitopenia, aplasia del midollo osseo, displasia timica, linfopenia grave (DeWitte et al 1984); prematurità (Armenti 2002, Davison et al 2002), ipotiroidismo (Burlison et al 1983).

Scheda tecnica: "La decisione di continuare o interrompere la terapia con azatioprina durante la gravidanza, o di interrompere la gravidanza stessa, dipende dalla patologia in trattamento, per cui occorre valutare lo stato di salute della madre e la conseguente necessità di terapia adeguata rispetto ai rischi che può correre il feto. Come regola generale la terapia con azatioprina non dovrebbe essere intrapresa nelle donne in gravidanza. L'azatioprina e/o i suoi metaboliti sono stati rinvenuti in basse concentrazioni nel sangue fetale e nel liquido amniotico. La possibilità peraltro rara di rilevare nel neonato leucopenia e/o piastrinopenia che possono non essere clinicamente evidenti può essere prevenuta riducendo il dosaggio dell'azatioprina nella madre, alla 32° settimana di gestazione se la conta dei leucociti materni è uguale o inferiore a $8,6 \times 10^9/l$. Studi effettuati su ratti, topi e conigli in gravidanza, utilizzando l'azatioprina alla dose di 5-15 mg/kg/die per tutto il periodo dell'organogenesi, hanno rilevato anomalie fetali di vario grado. Nel coniglio la teratogenicità è risultata evidente alle dosi di 10 mg/kg/die. Dati epidemiologici nell'uomo dimostrano che l'incidenza di anomalie congenite nella prole di madri trapiantate è simile a quella della popolazione generale".

Conclusioni: Gli studi disponibili in letteratura non fanno ipotizzare un aumento del rischio riproduttivo di base in seguito ad esposizione ad azatioprina nel 1° trimestre di gravidanza. Non è chiaro se gli effetti neonatali emato-immunologici siano attribuibili specificatamente all'azatioprina o ad altri farmaci usati in associazione o alla malattia di base.

Bibliografia

- Alstead EM, Ritchie JK, Lennard-Jones JE, et al. Safety of azathioprine in pregnancy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1990;99:443-446.

- Armenti VT, Moritz MJ, Cardonick EH, Davison JM. Immunosuppression in pregnancy: choices for infant and maternal health. *Drugs* 2002;62:2361-2375.
- Bar J, Stahl B, Hod M et al. Is immunosuppression therapy in renal allograft recipients teratogenic? *Am J Med Genet* 2003;116A:31-36.
- Baruch Y, Weiner Z, Enat R, et al. Pregnancy after liver transplantation. *Int J Gynecol Obstet* 1993;41:273-276.
- Baxi LV, Rho RB. Pregnancy after cardiac transplantation. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:33-34.
- Berardinelli L, Dallatana R, Beretta C, et al. Pregnancy in kidney recipients under cyclosporine. *Transplant Int* 1992;5 (S):480-481.
- Brown JH, Maxwell AP, McGeown MG. Outcome of pregnancy following renal transplantation. *Ir J Med Sci* 1991;160:255-256.
- Burlison RL, Sunderji SG, Aubry RH, et al. Renal allotransplantation during pregnancy. Successful outcome for mother, child, and kidney. *Transplantation* 1983;36:334-335
- Crawford JS, Johnson K, Jones KL. Pregnancy outcome after transplantation in women maintained on cyclosporine immunosuppression. *Reprod Toxicol* 1993;7:156.
- Davison AJ, Coscia BL, Moritz CM, Armenti DV. National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): pregnancy outcomes of female renal transplant recipients on Neoral vs. tacrolimus based regimens. *Hypertens Pregnancy* 2002;21(S1):8.
- Davison JM, Lind T, Udall PR. Planned pregnancy in a renal transplant recipient. *Br J Obstet Gynaecol* 1976;83:518-527.
- De Witte DB, Buick MK, Cyran SE, Maisels MJ. Neonatal Pancytopenia and severe combined immunodeficiency associated with antenatal administration of azathioprine and prednisone. *J Pediatr* 1984;105:625.
- Gevers RH, Hintzen AHJ, Kalff MW et al. Pregnancy following kidney transplantation. *Eur J Obstet Gynecol* 1971;4:147-157.
- Golby M. Fertility after renal transplantation. *Transplantation* 1970;10:201.
- Haagsma EB, Visser GH, Klompmaaker IJ, et al. Successful pregnancy after orthotopic liver transplantation. *Obstet Gynecol* 1989;74:442-443.
- Haugen G, Fauchald P, Sodal G, et al. Pregnancy outcome in renal allograft recipients in Norway. The importance of immunosuppressive drug regimen and health status before pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994;73:541-546.
- Kallen B. Delivery outcome after the use of acid-suppressing drugs in early pregnancy with special reference to omeprazole. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:877-881.
- Kraemer-Hansen H, Goepel E, Ulmer HU, et al. Pregnancy following organ transplantation. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1990;50:798-805.
- 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.
- Lower GD, Stevens LE, Najarian JS, Reemtsma K. Problems from immunosuppressives during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1971; 111:1120-1121.
- Martinez-Rueda JO, Arce-Salinas CA, Kraus A et al. Factors associated with fetal losses in severe systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1996;5:113-119.
- Miniero R, Tardivo I, Curtoni ES, et al. Pregnancy after renal transplantation in Italian patients: focus on fetal outcome. *J Nephrol* 2002;15:626-632.
- Muirhead N, Sabharwal AR, Rieder MJ et al. The outcome of pregnancy following renal transplantation. The experience of a single center. *Transplantation* 1992;54:429-432.
- Nagy S, Bush MC, Berkowitz R, et al. Pregnancy outcome in liver transplant recipients. *Obstet Gynecol* 2003;102:121-128.
- Oyarzun E, Guardiola M, Mondion M, et al. Kidney transplantation and pregnancy: experience with 6 patients. *Rev Med Chil* 1993;121:1382-1387.
- Penn I, Makowski E, Droegemueller W et al. Parenthood in renal homograft recipient. *JAMA* 1971;216:1755-1761.
- Ramsey-Goldman R, Mientus JM, Kutzer JE, et al. Pregnancy outcome in women with systemic lupus erythematosus treated with immunosuppressive drugs. *J Rheumatol* 1993;20:7:1152-1157.
- Rasmussen P, Fasth A, Ahlmen J et al. Children of female renal transplant recipients. *Acta Paediatr Scand* 1981;70:869-875.

- Saarikoski S, Seppala M. Immunosuppression during pregnancy: transmission of azathioprine and its metabolites from the mother to the fetus. *Am J Obstet Gynecol* 1972;115:1100-1106.
- Sciarra JJ, Toledo-Pereyra LH, Bendel RP, Simmons RL. Pregnancy following renal transplantation. *Am J Obstet Gynecol* 1975;123:411-425.
- Sgro MD, Barozzino T, Mirghani HM, et al. Pregnancy outcome post renal transplantation. *Teratology* 2002;65:5-9.
- Sharon E, Jones J, Diamond H et al. Pregnancy and Azathioprine in systemic lupus erythematosus. *Am J Obstet Gynecol* 1974;11:25.
- Shigenobu M, Teramoto S, Hiramatsu Y, Sakagami K. A case of cor triatriatum with end-stage renal disease - Successful management of open heart surgery under hemodialysis, subsequent renal transplantation and pregnancy. *J Cardiovasc Surg* 1993;34:77-81.
- Symington GR, Mackay IR, Lambert RP. Cancer and teratogenesis: infrequent occurrence after medical use of immunosuppressive drugs. *Austr NZ J Med* 1977;7:368.
- Toledano Cuevas RM, Izquierdo Puente JC, Alonso Lopez AG, et al. Maternal and perinatal morbidity-mortality in pregnant women with renal transplant. *Ginecol Obstet Mex* 1999;67:516-521.
- Troche V, Ville Y, Fernandez H. Pregnancy after heart or heart-lung transplantation: a series of 10 pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:454-458
- Wagoner LE, Taylor DO, Olsen SL, et al. Immunosuppressive therapy, management, and outcome of heart transplant recipients during pregnancy. *J Heart Lung Transplant* 1993;12:993-999.
- Williamson RA, Karp LE. Azathioprine teratogenicity: review of the literature and case report. *Obstet Gynecol* 1981;58:247-250.
- Willis FR, Findlay CA, Gorrie MJ, et al. Children of renal transplant recipient mothers. *J Paediatr Child Health* 2000;36:230-235.
- Wong KM, Bailey RR, Lynn KL, et al. Pregnancy in renal transplant recipients: the Christchurch experience. *N Z Med J* 1995;108:190-192.
- Wu A, Nashan B, Messner U, et al. Outcome of 22 successful pregnancies after liver transplantation. *Clin Transplant* 1998;12:454-464.

Rivisto

Maggio 2005

Loreno 2005