

Clorochina - P01BA01

Gli antimalarici agiscono sia sulle forme tissutali iniziali dei plasmodi localizzate nel fegato al fine di impedire l'invasione degli eritrociti e la trasmissione della malattia (proguanil, primachiana), che sulle forme tissutali latenti che permangono dopo che le forme epatiche primarie sono state immesse in circolo causando infezioni eritrocitarie ricorrenti (clorochina). Gli schizonticidi ematici, utilizzati per la terapia clinica della malaria sono ad azione rapida (clorochina, chinino, chinidina, meflochina) e ad azione più lenta (antifolici e tetracicline). Aminochinolina. Derivato della chinina. Brevettato nel 1946.

Idrossiclorochina - P01BA02

Brevettato nel 1949.

Segnalazioni di casi

- Smith (1966), caso familiare già descritto da Hart e Naunton (1964): 1 nato con emiipertrofia sn (e tumore di Wilms all'età di 4 anni), 2 nati con danno vestibolare (uno anche con corioretinite tipo clorochino-tossica dell'adulto), figli di una donna che durante 3 delle sue 7 gravidanze aveva assunto in due casi durante tutto il decorso della gravidanza 500 mg/die di clorochina fosfato per LES (vedi tabella). Questa segnalazione ha generato l'ipotesi di associazione tra clorochina ed alterazioni della funzione oto-vestibolare.

Gravidanza	Esposizione a Clorochina	Esito
1°	no	Maschio sano
2°	0-6° settimana	Emiipertrofia, tumore Wilm's
3°	Tutta gravidanza	Convulsioni neonatali, sordità, danno vestibolare, atassia
4°	no	Maschio sano
5°	Tutta gravidanza	Ritardo fisico-mentale, danno vestibolare, atassia
6°	no	Aborto spontaneo al 3° mese
7°	no	Femmina sana

- Ross e Garatsos (1974): feto (IVG) di 14 settimane esposto dall'inizio della gravidanza che non presentava alcuna alterazione né segni anatomo-isotologici di danno all'apparato oto-vestibolare.
- Harpey et al (1983): 1 nato esposto 10 giorni prima del concepimento e nei 45 giorni successivi a clorochina, pirimetamina e dapsone (nel 10°-20°-30° giorno dopo il concepimento), con schisi della parete addominale e toracica.
- Suhonen (1983): 1 nato sano esposto a idrossiclorochina per LES materno nelle prime 6 settimane di gravidanza. A 2 anni di età non presentava anomalie mentali o fisiche.
- Parke (1988): 9 esposizioni a farmaci antimalarici ad alti dosaggi per LES materno (clorochina e idrossiclorochina) per tutta la gravidanza. 15 gravidanze: 4 aborti spontanei, 4 nati morti e 7 nati sani.

Studi di coorte senza controlli

- Levy et al (1991): 27 esposizioni nel 1° trimestre a clorochina o idrossiclorochina per LES (11), artrite reumatoide (3), profilassi antimalarica (4): 6 IVG, 4 aborti spontanei, 3 nati morti e 14 nati sani seguiti per periodi variabili da 9 mesi a 19 anni di età senza difetti degli occhi o dell'udito. Revisione effettuata dagli autori: 215 esposizioni a clorochina o idrossiclorochina: 7 nati (3.3%) con anomalie congenite.
- Buchanan et al (1995): 17 esposizioni a idrossiclorochina per tutta la gravidanza e 6 nel 1° trimestre per LES materno: 2 aborti spontanei, 2 morti perinatali, 1 blocco cardiaco congenito, 18 nati sani.
- Parke (1996): 16 esposti per tutta la durata della gravidanza a dosaggi elevati di clorochina per LES materno. Non difetti congeniti, né alterazioni oculari nei nati seguiti in follow-up.
- Phillips-Howard et al (1998): 118 esposizioni nel 1° trimestre a clorochina e proguanil a scopo profilattico: 9 aborti spontanei (7.6%), 2 nati con difetti congeniti (1.7%).
- Sowunmi et al (1998): 22 nati sani esposti per malaria materna (5 nel 1° trimestre).

- Klinger et al (2001), TIS Motherisk: 21 esposti a dosaggi elevati di cloroquina o idrossicloroquina per periodi prolungati in gravidanza (in media 7 mesi). Nessuna anomalia dell'apparato visivo nei nati.

Studi di coorte prospettici con controlli esterni

- McGready et al (2002): 246 esposizioni a chinina e 130 a cloroquina nel 1° trimestre. Abortività spontanea in seguito ad esposizione a chinina (22.9%), a cloroquina (18.3%). Non aumento di natimortalità, basso peso neonatale o difetti congeniti, rispetto alla popolazione generale.

Studi di coorte prospettici con controlli interni

- Heinonen et al (1977), CPP: 7 nati esposti a cloroquina e 2 a idrossicloroquina nelle prime 16 settimane, tutti sani.
- Wolfe e Cordero (1985): 169 nati esposti a cloroquina per tutta la gravidanza, 454 controlli. 2 nati con difetti congeniti (tetralogia di Fallot; ipotiroidismo congenito) negli esposti vs 4 nei controlli: RR = 1.3 (IC 95%:0.3-7.3).
- Borba et al (2004): non differenze all'esame audiometrico per le alte e le basse frequenze in 9 bambini esposti nel primo trimestre di gravidanza a cloroquina rispetto a 10 controlli non esposti.

Conclusioni: La cloroquina e l'idrossicloroquina sono considerati farmaci di scelta per la chemiopprofilassi (CDC 1988 e 1990) e il trattamento della malaria (Anonymous 1983; Subramanian et al 1992). Per quanto riguarda il loro uso in gravidanza come antireumatico per il trattamento del LES, ove sono richiesti dosaggi particolarmente elevati e costanti, possono sussistere dubbi sulla loro innocuità. Infatti i difetti rilevati a carico dell'occhio e dell'orecchio da alcune segnalazioni (Hart e Naunton 1964, Matz e Naunton 1968, Paufigue e Magnard 1969), sono simili alle manifestazioni tossiche che la sostanza determina nell'adulto (Tanenbaum e Tuffanelli 1980) e in alcune specie di animali di laboratorio (Udalova 1967, Dencker et al 1975).

Bibliografia

- Anonymous. Med Lett Drugs Ther 1965; 7:9-10, in Onnis A, Grella P, Marchesoni D. I Farmaci in Gravidanza. Piccin Ed Padova 1983.
- Borba EF, Turrini-Filho JR, Bertola C et al. Chloroquine gestational use in systemic lupus erythematosus: assessing the risk of child ototoxicity by pure tone audiometry. Lupus 2004; 13: 223-227.
- Buchanan NMM, Toubi E, Khamashta MA, Lima F, et al. The safety of hydroxychloroquine in lupus pregnancy: experience in 27 pregnancies (abstract). Br J Rheumatol 1995; 109:573.
- CDC. Recommendations for the prevention of malaria in travellers. MMWR 1988; 37: 17.
- CDC. Recommendations for the prevention of malaria among travellers. MMWR 1990; 39: 1-10.
- Dencker L et al. Distribution of an I-125 labeled chloroquine analogue in a pregnant macaca monkey. Toxicology 1975; 5: 255-264.
- Harpey JP, Jaudon MC, Clavel JP, Galli A et al. Cutis laxa and low serum zinc after antenatal exposure to penicillamine. Lancet 1983; 2: 858.
- Hart CW, Naunton RF. The ototoxicity of chloroquine phosphate. Arch Otolaryngol 1964; 80: 407-412.
- Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Publishing Sciences Group, Inc; Littleton, Mass. 1977.
- Klinger G, Morad Y, Westall CA, et al. Ocular toxicity and antenatal exposure to chloroquine or hydroxychloroquine for rheumatic diseases. Lancet 2001; 358: 813-814.
- Levy H, Buskila D, Gladman DD et al. Pregnancy outcome following first trimester exposure to chloroquine. Am J Perinatol 1991; 8: 174-178.
- Martz GJ, Naunton RF. Ototoxicity of chloroquine. Arch Otolaryngol 1968; 88: 370-372.
- McGready R, Thwai KL, Cho T, et al. The effects of quinine and chloroquine antimalarial treatments in the first trimester of pregnancy. Trans R Soc Trop Med Hyg 2002; 96: 180-184.
- Parke A. Antimalarial drugs and pregnancy. Am J Med 1988; 85(S4): 30-32.
- Parke A, West B. Hydroxychloroquine in pregnant patients with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 1996; 23: 1715-1718.

- Paufique L, Magnard P. Retinal degeneration in two children following preventive antimalarian treatment of the mother during pregnancy. *Bull Soc Ophtalmol Fr* 1969; 69:466-467.
- Phillip-Howard PA, Steffen R, Kerr L, et al. Safety of Mefloquine and Other Antimalarial Agents in the First Trimester of Pregnancy. *J Travel Med* 1998;5:121-126.
- Ross JB, Garatsos S. Absence of Chloroquine induced ototoxicity in a fetus. *Arch Dermatol* 1974;109:573.
- Smith DW. Dysmorphology. *J Ped* 1966;69:1150-1169.
- Sowunmi A. Efficacy of chloroquine plus chlorpheniramine in chloroquine-resistant falciparum malaria during pregnancy in Nigerian women: a preliminary study. *J Obstet Gynaecol* 1998;18:524-527.
- Subramanian D, Moise KJ, White AC. Imported malaria in pregnancy: report of four cases and review of management. *CI Infectious Dis* 1992;15:408-413.
- Suhonen R. Hydroxychloroquine administration in pregnancy. *Arch Dermatol* 1983;119:185-186.
- Tanenbaum L, Tuffanelli DL. Antimalarial agents: Chloroquine, hydroxychloroquine, and quinacrine. *Arch Dermatol* 1980;116:587-591.
- Udalova LD. The effect of chloroquine on the embryonal development of rats. *Pharmacol Toxicol (Russian)* 1967; 2:226-228.
- Wolfe MS, Cordero JF. Safety of chloroquine in chemiosuppression of malaria during the pregnancy. *Brit Med J* 1985;290:1466-1467.