

Difenidramina – D04AA13 - R06AA02

Antistaminico. Antagonizza in modo competitivo l'istamina, bloccandone i recettori H1. Etere aminoalchilico. Brevettato nel 1947.

Segnalazione di casi

- Kargas et al (1985): 1 morte intrauterina da sospetta interazione farmacologia tra difenidramina e temazepam.

Studi di coorte retrospettivi senza controlli

- Aselton et al (1985), Boston CDSP (1980-1982): 270 esposti nel 1° trimestre: 4 nati con difetti congeniti (1.5%) non specificati.
- Nageotte et al (1996): 80 esposizioni per iperemesi. 3 nati esposti, tutti nel 2° trimestre con difetti congeniti (sindrome di Poland, sindrome fetoalcolica, idrocefalo con ipoplasia emisfero cerebrale dx).
- Rosa (1993), Michigan MSS: 1.461 esposti nel 1° trimestre, 80 nati con difetti maggiori, 62 attesi: RR = 1.3 (IC 95%:1.0-1.6).

Studi di coorte prospettici con controlli interni

- Heinonen et al (1977), CPP: 595 esposti nelle prime 16 settimane, 32 nati con difetti congeniti: ARR = 1.1 (IC 95%:0.8-1.6).

Studi caso-controllo specifici

- Saxen (1974): casi: 599 nati con *schisi facciali*; controlli: 590 nati sani. 20 casi esposti vs 6 controlli. OR = 3.4 (IC 95%:1.3-9.4).

Effetti feto-neonatali: è possibile sindrome da astinenza (tremori e diarrea) in nati esposti (Parkin 1974, AAP – American Academy of Pediatrics 1994); depressione neonatale (Miller 2000)

Scheda tecnica non disponibile.

Conclusioni: Gli studi condotti sulla classe degli antistaminici o su specifiche sostanze nel 1° trimestre di gravidanza sono molto ampi (solo la revisione sistematica di Seto et al comprende circa 200.000 esposti) e non indicano un aumento del rischio di difetti congeniti. In questa chiave vanno interpretati i risultati positivi osservati da Rosa (1993) per la difenidramina, che se inclusi nella revisione sistematica non altererebbero il risultato finale. La difenidramina è considerata farmaco di scelta in gravidanza da ADEC e/o altre organizzazioni (ACOG - American College of Allergology, Asthma and Immunology 2000), FASS, WGZ.

Rimane un minimo dubbio, meritevole di ulteriori studi, su una specifica associazione tra le schisi orali e la difenidramina, suggerita dallo studio di Saxen. Infine, meriterebbe di essere ripetuto uno studio sulla fibrodisplasia retrolentale nei prematuri ed uso di antistaminici nelle ultime settimane di gravidanza, l'ipotesi di Purohit per il momento dovrebbe essere utilizzata come indicazione di cautela nelle prescrizione prospettiva.

Bibliografia

- AAP (Committee on Drugs, American Academy of Pediatrics). The transfer of drugs and other chemicals into human breast milk. Pediatrics 1994;93:137-150.
- ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) and The American College of Allergy, Asthma and Immunology (ACAAI). The use of newer asthma and allergy medications during pregnancy. Ann Allergy Asthma Immunol 2000;84:475-480.
- Aselton P, Jick H, Milunsky A, et al. First trimester drug use and congenital disorders. Obstet Gynecol 1985;65:451-455.
- Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Publishing Sciences Group, Inc; Littleton, Mass. 1977.
- Kargas GA, Kargas SA, Bruyere HJ et al. Perinatal mortality due to interaction of diphenhydramine and temazepam. N Engl J Med 1985;313:1417-1418.

- Miller AA. Diphenhydramine toxicity in a newborn: a case report. *J Perinatol* Sep 2000;20:390-391.
- Nageotte MP, Briggs CG, Towers CV, Astrat T. Droperidol and diphenhydramine in the management of hyperemesis gravidarum. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1801-1806.
- Parkin DE. Probable Benadryl withdrawal manifestations in a newborn infant. *J Pediatr* 1974;85:580.
- Purohit DM, Ellison RC, Zierler S, et al. Risk factors for retrolental fibroplasia: experience with 3,025 premature infants. National Collaborative Study on Patent Ductus Arteriosus in Premature Infants. *Pediatrics* 1985;76:339-344.
- Rosa FW. Michigan Medicaid Surveillance Study 1993; in Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. Ed Williams & Wilkins 2002.
- Saxen I. Cleft palate and maternal Diphenhydramine intake. *Lancet* 1974;1:407-408.

Rivisto aprile 2005