

5. FARMACI TERATOGENI: METODI DI STUDIO E DI DEFINIZIONE

Nel 1941 Norman McAlister Gregg, un oculista australiano, descrisse la presenza di cataratta congenita in 78 bambini la cui madre aveva contratto la rosolia nei primi mesi di gravidanza, nel corso di un'epidemia. La segnalazione metteva seriamente in discussione l'assunto, fino a quel momento assoluto, che l'utero e la placenta garantissero una protezione pressoché assoluta al feto.

Solo 20 anni più tardi la questione del rapporto tra somministrazione di farmaci in gravidanza e effetti sul feto si pose al centro dell'attenzione del mondo scientifico, e più in generale dell'opinione pubblica, con la tragedia della talidomide. Questo farmaco, utilizzato quale sedativo nei primi mesi di gravidanza, aveva determinato gravi malformazioni (focomelia e anomalie renali e cardiache) in un numero altissimo di neonati (valutati tra gli 8000 e 10 000). La talidomide era stata introdotta sul mercato nel 1957 quale sedativo, abbinato in alcuni casi ad altri principi attivi quali l'acido acetilsalicilico, la fenacetina, il chinino, e il suo utilizzo fu assai diffuso (soprattutto in Germania ove si registrarono circa 4000 casi di malformazione) grazie anche ad una pubblicità che sottolineava la "completa atossicità" del prodotto. A due anni di distanza dall'introduzione sul mercato del farmaco furono pubblicate numerose segnalazioni di effetti collaterali (soprattutto neurite multipla) ma solo nel 1961 il farmaco fu ritirato dal commercio in relazione alla evidenziazione dei suoi effetti teratogeni.

La tragedia della talidomide da una parte impose una riflessione generale sulle responsabilità nella carenza di controlli che si evidenziava rispetto alla produzione e diffusione del farmaco (Maccacaro 1973), dall'altra demoliva definitivamente l'ipotesi che il feto fosse protetto dalla "barriera placentare" rispetto ai farmaci assunti dalla madre (in realtà salvo quelli con alto peso molecolare tutti i farmaci attraversano la placenta).

La teratogenesi è definita come un'anomalo sviluppo degli organi fetali tanto sul piano strutturale che funzionale. Le manifestazioni tipiche della teratogenesi sono l'iposviluppo, la morte del feto, la carcinogenesi, i difetti strutturali (malformazioni) e le alterazioni funzionali. La maggior parte delle sostanze teratogene per l'uomo sono associate con un più elevato tasso di malformazioni e le sindromi che esse determinano non sono sempre così patognomoniche e sovente è difficile evidenziare il nesso di causalità. A distanza di 40 anni dal riconoscimento della embriopatia da talidomide meno di 30 farmaci sono stati individuati come teratogeni nell'uomo.

La teratogenicità nell'uomo è studiata con differenti modalità ed è importante che il medico conosca i vantaggi ed i limiti dei diversi tipi di studio, in modo da poter fornire informazioni sia sull'esistenza del rischio che sulla "forza" delle evidenze.

Come viene studiata la teratogenesi ed identificati i teratogeni

Prima di introdurre un farmaco sul mercato l'industria farmaceutica non testa, per evidenti motivi, il prodotto su donne in gravidanza. Le informazioni relative alla sicurezza del farmaco in gravidanza derivano quindi da "fonti indirette" quali gli studi su animali o, per lo più, da studi epidemiologici "a posteriori".

Per quanto riguarda i primi è necessario osservare che alcuni farmaci risultati teratogeni ad alte dosi negli animali (glucocorticoidi, salicilati e benzodiazepine) non mostrano effetti significativi con la posologia utilizzata abitualmente nelle donne in gravidanza. La Colchicina, un farmaco utilizzato per la terapia della febbre mediterranea (riduce la frequenza delle complicanze renali) risulta teratogeno negli animali, ma non nella specie umana. Controindicato fino al 1990, una serie di studi caso-controllo hanno evidenziato la possibilità di un utilizzo in gravidanza (consigliata comunque l'amniocentesi in relazione agli effetti mutageni dimostrati negli animali; Ong 2003).

D'altra parte è da sottolineare come ogni farmaco (ad eccezione del misoprostolo) risultato teratogeno per l'uomo abbia prodotto effetti simili sugli animali. È quindi necessario valutare con estrema prudenza gli studi su animali onde evitare inutili allarmismi o false sicurezze.

Per quanto riguarda gli studi epidemiologici si deve rilevare come la maggior parte dei teratogeni noti sia stata identificata grazie all'attenzione di singoli clinici che hanno segnalato uno o più casi di possibile associazione tra sostanza e anomalie congenite (case report) e successivamente, ma non sempre, confermata da studi o analisi epidemiologiche ad hoc (caso controllo o coorte).

Negli studi di coorte si analizza l'esposizione ad una certa sostanza e si valuta la comparsa di malformazioni rispetto ad una popolazione non esposta. Questo tipo di studio è raramente utilizzato nel campo della teratogenesi a causa della bassa frequenza delle specifiche malformazioni; ciò richiede coorti di soggetti molto numerose e rimane difficile stabilire il nesso di causalità diretta.

Un metodo più sensibile è rappresentato dagli studi caso-controllo in quanto, in questo caso, si parte da una specifica malformazione e si valuta (rispetto ad un gruppo di soggetti sani o non interessati da quella malformazione) l'esposizione ad eventuali agenti teratogeni. Un buon esempio di uno studio caso controllo è quello effettuato in Brasile nel quale si rilevava che i soggetti affetti da sindrome di Moebius avevano una probabilità trenta volte maggiore di essere nati da madri che avevano assunto in gravidanza il misoprostolo (utilizzato quale farmaco abortivo da parte delle madri). La sindrome di Moebius è nell'elenco delle malattie rare, la sua incidenza è assai inferiore all'1‰ e d'altra parte l'utilizzo di Misoprostolo non è frequente. È evidente come lo studio della possibile eziologia teratogena di una condizione assai rara renda vantaggioso un disegno di studio che parta dal reclutamento dei soggetti affetti dalla sindrome per studiare eventuali esposizioni (studio caso-controllo) piuttosto che viceversa (studio di coorte)

Essendo lo studio caso-controllo nella quasi totalità dei casi un'analisi retrospettiva è possibile indagare sull'esposizione solo attraverso la narrazione della madre. Questa modalità di raccolta dati può costituire un serio limite degli studi caso-controllo rispetto agli studi di coorte. Può verificarsi una distorsione (bias) degli studi determinata da una diversa "memoria" nei casi e nei controlli, quello che in termine epidemiologico viene definito come "recall bias". Un esempio in tal senso è quello relativo agli studi sulla teratogenicità dell'itriconazolo: il tasso di malformazioni congenite dopo l'esposizione, nel primo trimestre di gravidanza, risulta significativamente più elevato negli studi retrospettivi versus quelli prospettici (13% vs 2%; $p=0.006$); si è evidenziato come le madri i cui neonati sono affetti da anomalie tendono a ricordare maggiormente eventuali esposizioni rispetto a donne esposte che hanno partorito neonati sani (Bar-Oz et al 1999). Il "recall bias" può determinare "falsi allarmi". La scarsa riproducibilità tra informazioni assunte prospetticamente e retrospettivamente riguarda in particolare: la durata dell'esposizione, l'utilizzo di barriere di protezione e la sintomatologia; quando non vi è una buona concordanza le donne tendono a ricordare una esposizione più lunga, l'aumentato uso di protezioni e più sintomi al momento del follow-up (Till et al 2002, Feldman et al 1989). Vi è una marcata differenza tra le informazioni registrate per via telefonica da quelle rilevate durante un colloquio diretto; si osserva una alta riproducibilità per quanto riguarda la storia della gravidanza e l'abitudine al fumo, una buona riproducibilità per la storia medica mentre la stessa peggiora per quanto riguarda le esposizioni (eccellente concordanza per il farmaco che ha determinato la consultazione) e per il consumo di alcol (Einarson et al 1999).

È necessario sottolineare come sia discretamente documentato il fatto che studi che forniscono risultati "negativi" rispetto all'associazione tra uso di una determinata sostanza e rischio teratogeno, hanno una minor probabilità di essere presentati a congressi o essere pubblicati, vedi, a titolo di esempio il caso della possibile azione teratogena della cocaina (Koren 1997).

Il contributo dei sistemi di sorveglianza (registri di malformazione) è stato marginale e ciò è dovuto principalmente ad alcuni fattori quali la scarsa potenza e specificità di tali sistemi (Mastroiacovo et al 1994). Questi sistemi registrano eventi abbastanza rari (la prevalenza delle malformazioni fetoneonatali è stimata attorno al 3-4%) con una esposizione che sovente è ancora più rara (la maggior parte dei teratogeni interessa piccole fasce di popolazione). Per comprendere la "scarsa potenza" si può assumere l'esempio dell'acido valproico. Il farmaco è assunto da circa il 20% delle donne affette da epilessia, la prevalenza di queste ultime nella popolazione delle donne in gravidanza è del 3‰; si può quindi stimare che il farmaco interessi circa 6 donne ogni 10 000 gravide. L'acido valproico è un teratogeno potente (un rischio relativo stimabile attorno al valore di 20) il che significa che le donne che lo assumono hanno un rischio di avere un figlio affetto da spina bifida del 1% rispetto allo 0.5‰ della popolazione generale. In una popolazione come quella italiana

caratterizzata da circa 540 000 nascite l'utilizzo dell'acido valproico determinerebbe un aumento dei casi di spina bifida dai 270 previsti a 273 casi.

Le difficoltà non sono solo associate alla frequenza della condizione e dell'esposizione ma anche alla lunghezza del follow-up. A testimoniare la necessità di follow-up di lunga durata si può ricordare il classico esempio dell'esposizione a dietilstibestrola (impiegato nel caso di aborto ripetuto) e l'aumentata incidenza, in età adulta dell'adenocarcinoma della vagina. Negli ultimi anni numerose sono state le segnalazioni sugli effetti a lungo termine dei farmaci teratogeni (quali carbamazepina, isotretinoina, fenitoina, acido valproico e warfarin) sullo sviluppo neurocomportamentale nel periodo successivo a quello neonatale.

Nesso di causalità

Il secolo scorso è stato contrassegnato da un profondo mutamento nel modello di causalità in medicina. Da una concezione che prevedeva un fattore causale necessario e sufficiente a determinare la malattia (postulati di Henle-Koch per la causalità delle malattie infettive) si è passati ad un modello (caratteristico delle malattie degenerative) che assume quali basi la multicausalità dei fattori rischio e il calcolo probabilistico (Vineis, 1990).

Affrontare il nesso di causalità allorché si studia l'associazione tra assunzione dei farmaci e anomalie embrio-fetali significa, come in qualsiasi altro campo della medicina, affrontare tre temi principali:

- il metodo dello studio e il suo risultato;
- la plausibilità biologica;
- la riproducibilità dell'associazione.

Dato per scontato che abbiamo completamente sgomberato il campo da ogni associazione "fattore di rischio – esito in esame" attribuibile alla casualità campionaria, il primo ordine di considerazioni, prioritario, riguarda il metodo dello studio. Il risultato ottenuto dovrà essere valido, e non attribuibile:

- né ad un qualche fattore confondente (es.: la malattia di base, come nel caso dell'esposizione ad antidiabetici orali che è associata ad alcune malformazioni, ove il fattore confondente, il vero problema, è il diabete malcontrollato; oppure come nel caso dell'esposizione ad un antipiretico che può risultare associato ad una malformazione, ma solo per la presenza dell'ipertermia che di per sé stessa rappresenta un fattore di rischio teratogeno);
- né ad una possibile distorsione (bias) insita nello studio (es.: il ricordo, l'intensità e tipo di intervista, ambedue diversi tra casi con malformazioni e controlli sani) o nell'insieme degli studi (es.: bias di pubblicazione dei soli studi "positivi").

Se il risultato può essere considerato valido, un ulteriore argomento da considerare è la "forza dell'associazione". È probabile infatti che RR o OR inferiori a 2, benché statisticamente significativi, possano essere ancora attribuibili a fattori confondenti

non ancora noti o a bias non considerati, mentre al contrario un RR o OR superiore a 10 (sempre ovviamente statisticamente significativa) è molto improbabile che possa essere frutto di carenze metodologiche. Nel caso di assenza completa di studi epidemiologici controllati (che forniscono stime adeguate di RR o OR) e quindi essenzialmente in presenza soltanto di segnalazioni di casi clinici o studi di coorte non controllati, la validità dello studio è rappresentata dalla precisione (es.: descrizione degli esiti, dosaggio e periodo di assunzione dei farmaci) delle osservazioni effettuate e dalla numerosità dei casi di malformazioni osservate. Anche pochi casi ben descritti che soddisfano anche altri criteri di plausibilità del nesso causa-effetto possono avere un ragionevole valore di prova (es.: tetracicline e anomalie della colorazione dei denti, penicillamina e cutis laxa, androgeni e mascolinizzazione dei feti di sesso femminile).

Per quanto riguarda la plausibilità biologica la valutazione deve prendere in considerazione:

- la sequenzialità temporale degli eventi;
- la specificità dell'esito;
- l'effetto dose;
- la coerenza con altre conoscenze biomediche ed epidemiologiche.

Il criterio della sequenzialità temporale viene soddisfatto se l'assunzione del farmaco precede il periodo di formazione dell'organo colpito dalla malformazione. Ad esempio il criterio non sarà soddisfatto se esaminando l'associazione tra un farmaco e la spina bifida si osserva che il farmaco è stato sempre preso dopo la fine del secondo mese di gravidanza (il tubo neurale si chiude a 28 giorni dal concepimento, 42 giorni dopo la data dell'ultima mestruazione). A questo scopo, più in generale, è utile il cosiddetto calendario embriologico che va interpretato nel modo seguente: un farmaco (sempre rimanendo nell'esempio dei farmaci) assunto dopo il periodo di completamento dello sviluppo dell'organo non può soddisfare il criterio di sequenzialità temporale, che al contrario viene soddisfatto da assunzioni avvenute in qualsiasi periodo precedente, anche prima dell'inizio della gravidanza (per non escludere quei farmaci, tuttavia unici, che permangono nell'organismo per lunghi periodi di tempo o che inducono alterazioni metaboliche durature).

La specificità dell'esito non è un criterio assoluto, ma con qualche eccezione, risulta un valido argomento a sostegno della plausibilità del nesso causa-effetto. Tale criterio si basa sull'osservazione che quasi tutti i teratogeni noti determinano una specifica malformazione, o più spesso una specifica sindrome, o un gruppo di malformazioni che hanno una patogenesi comune (es.: malformazioni da ipovascularizzazione, malformazioni da anomalie della migrazione delle cellule della cresta neurale). È poco plausibile in altre parole che un fattore di rischio (in generale,

e non solo di natura farmacologica) possa determinare tutte le malformazioni possibili, o comunque malformazioni a patogenesi diversa, esiste in altre parole una qualche specificità.

L'effetto dose rappresenta un potente argomento di plausibilità del nesso causa-effetto, quando esiste ed è possibile identificarli. Nel campo della teratologia è infatti abbastanza raro che si possa dimostrare l'effetto dose e va inteso come: tanto più elevata la dose (quantità o durata del periodo temporale) quanto (a) più grave l'esito, oppure (b) più frequente l'esito. L'accol è un buon esempio, nell'ambito dei farmaci si possono citare l'acido valproico: picchi di concentrazione ematica più elevati sono associati a maggior incidenza di spina bifida, e gli androgeni: più elevata la dose assunta più grave il difetto.

L'ultimo criterio da valutare, tra quelli riconducibili al tema della plausibilità biologica è quello di coerenza con altre conoscenze biomediche ed epidemiologiche. L'effetto mascolinizzante dei feti di sesso femminile esposti ad androgeni, anomalie della tiroide in esposti ad antitiroidei e l'ipertricosi in esposti a minoxidil sono esempi di questo criterio e pochi casi clinici hanno valore di prova senza bisogno di ulteriori conferme fornite da studi epidemiologici formali di fattibilità talvolta impossibile, per la rarità estrema dell'esposizione.

Per quanto riguarda il criterio di riproducibilità dell'associazione non c'è bisogno di spendere molte parole. È un criterio valido in tutte le materie scientifiche. Il miglior studio possibile che produce un risultato qualunque non potrà mai essere accettato se non "riprodotto", verificato almeno con un altro studio. Rientra in questo ambito di considerazioni la tecnica della revisione sistematica. Un'attenta analisi di più studi (osservazioni cliniche isolate comprese se non c'è di meglio) aiuta a comprendere se un'associazione osservata (magari debole, incerta) in uno studio è stata osservata e quindi confermata nelle sue caratteristiche essenziali anche in altri studi.

I criteri di plausibilità del nesso causa-effetto sono la base essenziale ed imprescindibile per poter definire un farmaco come "teratogeno" (vedi lista sintetica nella tabella 2). Nella tabella 1 sono indicati sette criteri di valutazione della plausibilità del nesso causa-effetto. Non è necessario che tutti e sette vengano soddisfatti, è certamente indispensabile che oltre la "conditio sine qua non" (associazione non attribuibile alla casualità) ne vengano soddisfatti i tre principali: validità dello studio (estesa alle osservazioni cliniche), sequenzialità temporale, riproducibilità dei risultati e possibilmente anche un quarto: la specificità dell'esito. L'effetto dose e la coerenza con altre conoscenze biologiche ed epidemiologiche, se presenti rappresentano validi argomenti, ma se assenti non sono una prova contro la plausibilità.

Tabella 1*Criteri di valutazione delle plausibilità del nesso causa-effetto*

Criterio	Soddisfatto se...
Validità del risultato	
“Conditio sine qua non”	non attribuibile alla variabilità campionaria (statisticamente significativo)
Validità e forza dell'associazione (RR o OR)	- non influenzata da bias di qualsiasi tipo - non attribuibile a fattori confondenti noti (uso di analisi multivariate) - tanto più convincente quanto più elevata RR o OR, oppure numerosità di segnalazioni cliniche per esposizioni/difetti molto rari
Plausibilità biologica	
Sequenzialità temporale rispettata	il fattore di rischio precede l'esito
Specificità dell'esito	l'esito è molto specifico, dello stesso tipo clinico o patogenetico
Effetto dose	tanto più è elevata la dose (l'intensità) del fattore di rischio, tanto più grave o frequente l'esito
Coerenza con altre conoscenze biomediche e/o epidemiologiche	l'associazione è coerente, ragionevole, anche alla luce di altre conoscenze già acquisite e dimostrate
Riproducibilità dei risultati	
Consistenza dell'associazione in vari studi	più studi forniscono risultati con conclusioni del tutto simili

Si ricorda che la valutazione di un'associazione viene effettuata con misure idonee quali il rischio relativo (RR) o la odds ratio (OR) e si considera degna di attenzione un'associazione statisticamente significativa ovvero con $p < 0.05$ o più correttamente con un limite inferiore dell'intervallo di confidenza la 95% del RR o dell'OR superiore a 1

Tabella 2*Lista sintetica dei farmaci che possono causare un'alterazione permanente dello sviluppo strutturale o funzionale*

ATC	Sostanza	Periodo critico	Effetto	Rischio assoluto
A02BB01	Misoprostolo	1° trimestre	Difetti dovuti a ipovascolarizzazione embrio-fetale (es.: Sindrome di Moebius; ipo-agenesie arti)	1 su 5000 ^s
A11CA01	Vitamina A a dosi elevate (> 30.000 UI/die)	1° trimestre	Difetti di derivazione dalla migrazione delle cellule della cresta neurale (es.: cardiopatie, craniofacciali)	n.v.

ATC	Sostanza	Periodo critico	Effetto	Rischio assoluto
B01AA	Cumarinici	1° trimestre max 42-63 gg	Embriopatia cumarinica 1° trimestre	5-10%
C01BD01	Amiodarone	2-3° trimestre 10 settimane - termine	Difetti del SNC Ipotiroidismo neonatale	n.v. n.v
C02DC01 D11AX01	Minoxidil	2-3° trimestre	Ipertricosi (cardiopatie?)	n.v.
C09AA C09CA	ACE e Angiotensina 2 Inibitori	2-3° trimestre 26ª settimana- termine	Displasia renale tubulare, oligoidramnios, IUGR, insufficienzarenale, ipoplasia polmonare, scarso sviluppo delle ossa craniche	1-5%
D05BB D10BA	Retinoidi per uso sistemico	anche prima concepimento - fine 1° trimestre	Embriopatia da retinoidi	25%
G02AB N02CA	Alcaloidi della segale cornuta ad alte dosi	1° trimestre	Difetti da ipovascolarizzazione	n.v
G03D	Progestinici ad azione androgena	1° trimestre Max 56-70 gg	Virilizzazione feti di sesso femminile	variabile (<1-18%)
G03XA01	Danazolo	Tutta grav max 8ª-13ª sett	Virilizzazione feti di sesso femminile	variabile 5-50%
H02	Steroidi	1° trimestre	Schisi orali	0.5%
H03BB02	Metimazolo	1° trimestre 2-3° trimestre	Embriopatia da metimazolo Alterazioni funzionalità tiroidea	n.v. n.v.
J01AA	Tetracicline	2-3° trimestre	Alterazioni colorazione denti decidui	n.v.
J01EE01	Sulfametossazolo + trimetoprim	1° trimestre	DTN, schisi orali, cardiopatie	1-2%
J01G	Aminoglicosidi (1)	3° trimestre	Danni al nervo vestibolare ed acustico	8-10% (dose dipendente)
J02AC01 J02AC02	Fluconazolo e itraconazolo, dosaggi elevati	1° trimestre	Embriopatia simil Antley-Bixler	n.v. (dose dipendente)
L01	Antineoplastici	1° trimestre	Difetti variabili (SNC, craniofacciali, arti)	circa 10%#
L01AA01	Ciclofosfamide	1° trimestre	Difetti spesso multipli: occhio, palato, arti	33%#
L01AA02	Clorambucile	1° trimestre	Difetti variabili: più spesso renali	66%#
L01AB01	Busulfano	1° trimestre	Difetti variabili: palato, occhio, rene, ecc.	15%#
L01BA	Metotrexate e Aminopterina	1° trimestre max 42-56 gg	Difetti multipli, craniofacciali. Sindrome da aminopterina	1.0-1.5%#
L01BB02	Mercaptopurina	1° trimestre	Difetti aspecifici	4%#

ATC	Sostanza	Periodo critico	Effetto	Rischio assoluto
L01CA02	Vincristina	1° trimestre	Difetti variabili	10%#
L02BG01	Aminoglutetimide	2-3° trimestre	Mascolinizzazione feti di sesso femminile	n.v.
M01CC	Penicillamina	1° trimestre	Cutis lassa	3%
N03A	Antiepilettici, tutti	1° trimestre	Sindrome dismorfica da FAE	<5%
N03A	Tutti	1° trimestre	Difetti congeniti nel loro insieme	6-9%
N03A	Tutti	Tutta grav.	Alterazioni sviluppo psico-motorio	n.v.
N03A	Tutti (PB-PHT)	1° trimestre	Cardiopatie	2-3%
N03A	Tutti (PB-PHT)	1° trimestre	Schisi orali	1%
N03AG01	VPA	1° trimestre	Spina bifida entro 6ª settimana	1-2%
N03AF01	CBZ	1° trimestre	Spina bifida	0.5%
N05BA	Benzodiazepine a dosaggi elevati e/o prolungati	Tutta grav.	Specifica sindrome, probabili lievi difetti dello sviluppo psico-motorio anche a dosi terapeutiche	n.v. (dose dipendente)
N05AN01	Litio	1° trimestre	Cardiopatie Anomalia di Ebstein e difetti tricuspidi	3% <1%
M01A	FANS	34ª sett-term.	Chiusura del dotto di Botallo	n.v.
P01BC01	Chinina	1° trimestre	Alterazioni funzione uditiva	n.v. (dose dipendente)

(1) in particolare streptomicine e kanamicina, rischio più basso per gentamicina e tobramicina
n.v. = rischio assoluto non valutabile

§ Stima del rischio del tutto orientativa

Stima del rischio basata su case report, può essere sovrastimata

Bibliografia

- Bar-Oz B, Moretti ME, Mareels G, Van Tittelborn T, Koren G. Reporting bias in retrospective ascertainment of drug-induced embryopathy. *Lancet* 1999; 354: 1700-1.
- Einarson A, Ahmed Syed F, Gallo M, Einarson TR, Koren G. Reproducibility of medical information obtained via the telephone vs personal interview. *Vet hum Toxicol* 1999; 41: 397-400.
- Feldman Y, Koren G, Mattice D, et al. Determinants of recall and recall bias in studying drug and chemical exposure in pregnancy. *Teratology* 1989; 40: 37-45.
- Koren G. Bias against the null hypothesis in maternal-fetal pharmacology and toxicology. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 62: 1-5.
- Maccacaro GA. E in Italia? prefazione a Sjöström H, Nilsson R. Il talidomide e il potere dell'industria farmaceutica. Feltrinelli: Milano, 1973.

- Mastroiacovo P, Botto LD, Castilla E. I registri delle malformazioni congenite: una valutazione critica. *Prospettive in Pediatria* 1994; 95: 227-33.
- Ong M, Goldman Rd, Koren G. Safety of colchicine therapy during pregnancy. *Can Fam Physician* 2003; 48: 967-8.
- Till C, Koren G, Rovet JF. Agreement between prospective and retrospective reports of maternal exposure to chemicals during pregnancy. *J Occup Environ Med* 2002; 44: 708-13.
- Vineis P. Modelli di rischio. *Epidemiologia e causalità*. Torino: Einaudi, 1990.

La bibliografia relativa alla tabella dei farmaci teratogeni è indicata nel capitolo 1 e nelle schede dei singoli farmaci.