

G – SISTEMA GENITO-URINARIO

G01A – Antimicrobici ed antisettici ginecologici

G01AA – Antibiotici

Mepartricina – G01AA09

Disponibile in Italia dal 1983.

Nessuno studio specifico è disponibile in letteratura in rapporto all'uso nella gravidanza umana, non sono disponibili neppure studi su animali di laboratorio.

Scheda tecnica: "La mepartricina è risultata priva di attività teratogena (ratti e conigli per os), di effetti sulla fertilità e tossicità peri-post-natale (ratti per os)".

Meclociclina – D010AF99 – D06AA49 – G01AA49

Disponibile in Italia dal 1986.

Nessuno studio specifico è disponibile in letteratura in rapporto all'uso nella gravidanza umana, non sono disponibili neppure studi su animali di laboratorio.

Scheda tecnica: "Nelle donne in stato di gravidanza e nella primissima infanzia il prodotto va somministrato nei casi di effettiva necessità sotto il diretto controllo del medico".

Tirotricina – G01AA99 – G01BA – RO1AX10 – R02AB02

Miscela di antibiotici peptidici. Disponibile in Italia dal 1967.

Nessuno studio specifico è disponibile in letteratura in rapporto all'uso nella gravidanza umana, non sono disponibili neppure studi su animali di laboratorio.

Scheda tecnica: "Nelle donne in stato di gravidanza e durante l'allattamento il prodotto va somministrato nei casi di effettiva necessità, sotto il diretto controllo del medico".

Conclusioni classe G01AA: Non sono disponibili in letteratura studi specifici sull'uso delle sostanze appartenenti a questa classe terapeutica nella gravidanza umana. In caso di avvenuta esposizione un aumento del rischio riproduttivo di base non è ipotizzabile considerato lo scarso assorbimento attraverso la via vaginale, la mancata segnalazione di anomalie nel lungo periodo di commercializzazione e l'assenza di azione teratogena sugli animali di laboratorio (documentazione fornita dalla ditta produttrice per la registrazione, non disponibile nelle banche dati).

G01AF – Derivati imidazolici

Gli antimicotici imidazolici utilizzati per via vaginale hanno uno scarso assorbimento sistemico 3-10% (Ritter 1985).

Clotrimazolo – D01AC01 – G01AF02

Brevettato nel 1972.

Studi caso controllo specifici

- *Rosa et al (1987): Analisi delle cartelle cliniche di dimissione di ospedali del Michigan. Casi = 6564 nati con difetti congeniti (sospetti) tra cui 74 esposti a clotrimazolo, controlli = 97 775 senza difetti congeniti tra cui 1012 esposti. RR per esposizione per via vaginale nel primo periodo della gravidanza = 1.1 (IC 95%: 0.9-1.4).*
- ➔ *Czeizel et al (1999), Hungarian CCSCA: Casi = 18 515 nati con difetti congeniti, controlli = 32 804 senza difetti congeniti. Esposti per via vaginale e/o topica tra i casi 7.1%, vs 7.7% tra i controlli (OR = 0.7; IC 95%: 0.6-1.0).*

Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

- ➔ *Rosa (1993), Michigan MSS: Esposti al trattamento via vaginale nel 1° trimestre 2624, tra questi 118 nati con difetti maggiori, 112 attesi (RR = 1.1; IC 95%: 0.9-1.3).*
- *King et al (1998), Michigan MSS: Esposti al trattamento per via vaginale nel 1° trimestre 1086, tra questi 74 nati con difetti congeniti, 68 attesi (RR = 1.1; IC 95%: 0.9-1.4). 112 aborti spontanei: RR = 1.3 (IC 95%: 1.1-1.7).*

Scheda tecnica: “Le ricerche cliniche e sperimentali hanno confermato l’assenza di effetti dannosi sulla madre e sul bambino, qualora si effettui il trattamento con il farmaco in corso di gravidanza. Anzi, in caso di infezione vaginale da Candida, nelle ultime 4-6 settimane di gestazione va opportunamente eseguito un ciclo di cura con l’intento di bonificare il canale genitale materno onde evitare i frequenti casi di candidosi neonatale ... Teratologia: il farmaco è stato somministrato per via endovaginale a ratte dal 6° al 15° giorno di gravidanza, in dosi di 10, 30 e 100 mg/kg. Non si sono riscontrati segni alterativi quali, ad esempio, variazioni nella percentuale di concepimenti, di annidamenti e di riassorbimenti. Del pari, non si sono obiettivati effetti embriotossici, come ritardi nell’accrescimento fetale, morte dei feti o comparsa di malformazioni”.

Conclusioni: Il clotrimazolo è considerato farmaco di scelta in gravidanza da ADEC, FASS e WGZ. I CDC (1998) raccomandano l’uso di clotrimazolo per via vaginale in ogni trimestre della gravidanza.

Econazolo – D01AC03 – G01AF05

Ha un elevato potere di penetrazione, ma l’assorbimento è 1% della dose applicata. Per applicazione vaginale il tasso di assorbimento medio è del 6.9%. Brevettato nel 1973.

Nessuno studio specifico è disponibile in letteratura in rapporto all'uso nel 1° trimestre della gravidanza umana.

Studi su animali di laboratorio

■ *Maruoka et al (1978): non teratogeno nel topo (fino a 100 mg/kg sottocute); non teratogeno nel coniglio (fino a 75 mg/kg sottocute).*

Effetti feto-neonatali: Non effetti negativi in neonati esposti per via vaginale nelle ultime settimane di gravidanza (Goormans et al 1985).

Scheda tecnica: "Nelle donne in stato di gravidanza il prodotto deve essere usato soltanto in caso di effettiva necessità sotto il diretto controllo del medico. ... Inoltre non è né teratogeno né mutageno".

Isoconazolo – D01AC05 – G01AF07

Disponibile in Italia dal 1987.

Nessuno studio specifico è disponibile in letteratura in rapporto all'uso nel 1° trimestre della gravidanza umana.

Studi su animali di laboratorio

■ *Iida et al (1981): non effetti negativi sulla fertilità e sullo sviluppo postnatale, né effetti teratogeni, nel ratto (fino a 125 mg/kg sottocute) e nel coniglio (fino a 30 mg/kg sottocute).*

Effetti feto-neonatali: Non effetti negativi in neonati esposti per via vaginale nelle ultime settimane di gravidanza (Blum e Schweitzer 1989).

Scheda tecnica: "Nelle donne in stato di gravidanza il prodotto va somministrato solo in caso di effettiva necessità e sotto diretto controllo del medico. ... In ratti e conigli in stato di gravidanza non è stato possibile dimostrare per dosi quotidiane orali sino a 160 e rispettivamente 80 mg/kg alcun effetto embriotossico oppure teratogeno".

Tioconazolo – D01AC07 – G01AF08

Assorbimento sistemico del 5-16%. Disponibile in Italia dal 1987.

Nessuno studio specifico è disponibile in letteratura in rapporto all'uso nella gravidanza umana.

Studi su animali di laboratorio

■ *Noguchi et al (1982): non teratogeno nel ratto (fino a 100 mg/kg sottocute).*

Scheda tecnica: "Nel 1° trimestre di gravidanza il farmaco per uso ginecologico deve essere usato solo in caso di effettiva necessità e sotto il diretto controllo medico".

Fenticonazolo – D01AC12 – G01AF12

Disponibile in Italia dal 1985.

Nessuno studio specifico è disponibile in letteratura in rapporto all'uso nella gravidanza umana, non sono disponibili neppure studi su animali di laboratorio.

Scheda tecnica: "Benché l'assorbimento percutaneo e vaginale di fenticonazolo sia piuttosto scarso, si consiglia di non usare il preparato in gravidanza. Il farmaco non ha mostrato proprietà teratogene nei ratti e nei conigli".

Azanidazolo – G01AF13

Disponibile in Italia dal 1984.

Nessuno studio specifico è disponibile in letteratura in rapporto all'uso nella gravidanza umana.

Studi su animali di laboratorio

■ *Tammiso et al (1978): non teratogeno nel ratto (300 mg/kg) e nel coniglio (110 mg/kg).*

Scheda tecnica: "Non sono indicate particolari precauzioni d'uso".

Sertaconazolo – D01AC14 – G01AF49

Disponibile in Italia dal 2000.

Nessuno studio specifico è disponibile in letteratura in rapporto all'uso nella gravidanza umana.

Studi su animali di laboratorio

■ *Romero et al (1992): non teratogeno nel ratto e coniglio (fino a 150 mg/kg gavage).*

Scheda tecnica: "gli studi effettuati con il sertaconazolo su diverse specie animali non hanno evidenziato effetti embriotossici e/o teratogeni. Non esistono studi adeguati e ben controllati sull'uso del medicinale in gravidanza, pertanto il medicinale deve essere usato solo in caso di necessità, sotto il diretto controllo del medico, dopo aver valutato il beneficio atteso per la madre in rapporto al possibile rischio per il feto".

Conclusioni classe G01AF: Il clotrimazolo è stato ben studiato ed è considerato un farmaco di scelta in gravidanza. Una revisione sistematica indica una migliore efficacia terapeutica di questa sostanza (7 giorni di trattamento) nei

confronti della nistatina (OR 0.21; IC 95%: 0.16-0.29). Per gli altri imidazolici in caso di avvenuta esposizione un aumento del rischio riproduttivo di base non è ipotizzabile, considerato lo scarso assorbimento per via vaginale, la classe farmacologica di appartenenza simile al meglio studiato clotrimazolo, la mancata segnalazione di anomalie nel lungo periodo di commercializzazione (ad eccezione del sertaconazolo di recente disponibilità) e l'assenza di azione teratogena sugli animali di laboratorio (documentazione fornita dalla ditta produttrice per la registrazione, non disponibile nelle banche dati).

G01AX – Altri antimicrobici ed antisettici

Policresulene – A01AB11 – G01AX03

Disponibile in Italia dal 1989.

Nessuno studio specifico è disponibile in letteratura in rapporto all'uso nella gravidanza umana, non sono disponibili neppure studi su animali di laboratorio.

Scheda tecnica: "In gravidanza è consigliabile l'uso dei soli ovuli (senza lavande) dietro prescrizione medica".

Nifuratel – G01AX05

Brevettato nel 1963.

Nessuno studio specifico è disponibile in letteratura in rapporto all'uso nel 1° trimestre della gravidanza umana.

Studi su animali di laboratorio

■ *Scuri (1966): non teratogeno nel topo, ratto e coniglio a dosi, pari rispettivamente a 13, 13 e 7 volte la dose umana.*

Effetti feto-neonatali: Non effetti negativi in nati esposti per via orale o vaginale in prossimità del termine di gravidanza (Candela e Romano 1968, Aure e Gjonnaess 1969).

Scheda tecnica: "Nelle donne in stato di gravidanza o nella primissima infanzia, il prodotto va somministrato nei casi di effettiva necessità, sotto il diretto controllo del medico".

Povidone-iodio (iodopovidone)

– **D08AG02 – G01AX11 – R02AA15 – S01AX18**

È assorbito dalla mucosa vaginale, con conseguente aumento delle concentrazioni sieriche di TSH (Vorherr 1980; Safran e Braverman 1982; Jacobson et al 1984). Qualsiasi prodotto a base di ioduro attraversa rapidamente la placenta. Disponibile in Italia dal 1970.

Nessuno studio specifico è disponibile in letteratura in rapporto all'uso nel 1° trimestre della gravidanza umana

Studi su animali di laboratorio

- *Claussen e Breuer (1975): non teratogeno nel coniglio per iniezione introamniotica.*
- *Siegemund e Weyers (1987): non teratogeno nel coniglio.*

Effetti feto-neonatali: Non effetti teratogeni in nati esposti a disinfezione vaginale locale ai controlli ostetrici e al parto. Nelle madri durante la gravidanza e nel cordone ombelicale al momento del parto i livelli di iodio, TSH e T4 normali, ma T3 elevato. A 6 giorni di vita T4 normale in tutti i neonati; transitorio TSH elevato in 2 neonati (Sakakura et al 1993). Segni di ipotiroidismo in nati esposti per 7 giorni per via vaginale alla 37^a-40^a settimana (Gimes e Peter 1997). Dosaggi della durata di 10 giorni non hanno causato rischi per il neonato (Herbst e Selenkow 1965, Selenkow e Herbst 1966).

Scheda tecnica: "Impiegare solo in caso di necessità, sotto il diretto controllo del medico... Esami condotti su topo e cavia hanno escluso qualsiasi attività di mutagenesi. La sostanza non possiede attività teratogena".

Conclusioni: Non sono disponibili in letteratura studi specifici sull'uso del povidone-iodio nel 1° trimestre della gravidanza umana. In caso di avvenuta esposizione un aumento del rischio riproduttivo di base non è ipotizzabile, considerata la mancata segnalazione di anomalie nel lungo periodo di commercializzazione e l'assenza di azione teratogena sugli animali di laboratorio (documentazione fornita dalla ditta produttrice per la registrazione, non disponibile nelle banche dati). L'uso prolungato di ioduri può causare ipotiroidismo e gozzo nel feto e nel neonato.

Ciclopirox (Ciclopiroxolamina) – D01AE14 – G01AX12

Disponibile in Italia dal 1984.

Nessuno studio specifico è disponibile in letteratura in rapporto all'uso nel 1° trimestre della gravidanza umana.

Studi su animali di laboratorio

- *Miyamoto et al (1975): non teratogeno nel ratto e nel topo a 10 mg/kg.*

Effetti feto-neonatali: Nessun effetto negativo in esposti al termine di gravidanza (Novach et al 1999).

Scheda tecnica: "Nelle donne in stato di gravidanza e durante l'allattamento il prodotto va somministrato in casi di effettiva necessità, sotto il diretto controllo del medico ... Non ha mostrato alcuna attività teratogena né mutagena".

Conclusioni classe G01AX: Non sono disponibili in letteratura studi specifici sull'uso delle sostanze appartenenti a questa classe terapeutica nel 1° trimestre della gravidanza umana. In caso di avvenuta esposizione, un aumento del rischio riproduttivo di base non è ipotizzabile, considerato lo scarso assorbimento per via vaginale, la mancata segnalazione di anomalie nel periodo di commercializzazione e l'assenza di azione teratogena sugli animali di laboratorio.

G02 – Altri ginecologici

G02A – Oxitocici

G02AB – Alcaloidi della segale cornuta

Studi di coorte prospettici con controlli interni

- *Heinonen et al (1977), CPP: 32 nati esposti nelle prime 16 settimane a vari derivati ergot, di cui 5 a metilergometrina e 18 a ergometrina, 1 nato con difetto maggiore. ARR per l'intera classe dei derivati dell'ergotamina = 0.7 (IC 95%: 0.1-4.8)*

Metilergometrina (metilergonovina, metilergobasina) – G02AB01

Uterotonico, derivato della ergotamina. Tra gli alcaloidi naturali e semisintetici della segale cornuta la metilergometrina è quella che ha azione più energica sull'utero. L'attività uterotonica si manifesta precocemente ed ha una lunga durata d'azione (6-8 ore). Disponibile in Italia dal 1948.

Segnalazioni di casi

- *Garcia et al (1990): 1 nato esposto in 6ª settimana di gravidanza per metrorragia a metilergonovina, con grave malformazione craniale (difetto di chiusura) con assenza di parte del cervelletto e degli emisferi cerebrali, dell'ipofisi ed ipoplasia surrenalica.*

Effetti feto-neonatali: durante il travaglio può determinare tetania uterina con conseguente distress fetale (Wong e Paul 1979, Moise e Carpenter 1988), talora anomalie del ritmo (Moise e Carpenter 1988, Wong e Paul 1979).

Scheda tecnica: "controindicato in gravidanza".

Conclusioni: Non sono disponibili in letteratura studi specifici sull'uso della sostanza nella gravidanza umana. Non ha indicazioni di utilizzo se non nel postpartum. Vedi anche ergotamina (N02CA02).

Ergometrina (ergonovina) – G02AB03

Uterotonico, derivato della ergotamina. Brevettato nel 1937.

Segnalazioni di casi

■ *David (1972): 1 nato esposto nel 1° trimestre di gravidanza a dosi massive di ergometrina a scopo abortivo con anomalia di Poland.*

Effetti feto-neonatali: morte intrauterina da sovradosaggio in prossimità del parto (Au et al 1985).

Scheda tecnica: non disponibile.

Conclusioni: Sono disponibili in letteratura studi molto limitati sull'uso della metilergometrina ed ergometrina in gravidanza. Il meccanismo d'azione della sostanza, che determina contrazioni uterine con riduzione del flusso ematico all'utero, e l'analogia con l'ergotamina (vedi N02CA02) è compatibile con il tipo di difetti congeniti da ipovascolarizzazione segnalato in un singolo case report esposto a ergometrina, il rischio non è quantificabile.

G02CA – Simpaticomimetici, tocolitici

Ritodrina – G02CA01

Simpaticomimetico beta-2-selettivo, utilizzato come miorilassante della muscolatura uterina. I livelli ematici del farmaco nel sangue del cordone ombelicale sono simili a quelli materni. Brevettato nel 1964.

Nessuno studio specifico è disponibile in letteratura in rapporto all'uso nel 1° trimestre della gravidanza umana.

Studi su animali di laboratorio

- *Imai et al (1984 a,b,c): morte intrauterina e ritardo di accrescimento a dosaggi tossici per la madre (> 35 mg/kg e.v. e > 750 mg/kg per os) nel coniglio. Ai dosaggi orali: difetti scheletrici digitali, DIV e difetti esterni.*

Effetti feto-neonatali: per esposizioni a termine di gravidanza sono state segnalate: bradicardia e tachicardia sopraventricolare fetale (Gamissans et al 1969, Kleinhout e Veth 1975, Lauersen et al 1977, Hermansen e Johnson 1984), ipoglicemia neonatale (Epstein et al 1979, Kazzi et al 1987), ipocalcemia neonatale, ileo paralitico, chetoacidosi, morte fetale. Inoltre in studi controllati: peso e lunghezza maggiori vs controlli, non differenze per Apgar (Thiery et al 1973), non differenze vs controlli per peso neonatale (Seidl et al 1973), non differenze vs controlli in sviluppo psicomotorio, test di Denver, ECG, esame urina (Freysz et al 1977), non differenze vs controlli per glicemia, insulinemia, pressione arteriosa, frequenza cardiaca, volume ematico (Leake et al 1983), non differenze vs controlli per pH ombelicale, Apgar, circonferenza cranica, stato neurologico neonatale (Huisjes e Touwen 1983), non differenze vs controlli per crescita, sviluppo neurologico e nei test psicometrici (Polowczyk et al 1984), non differenze vs controlli in emogasanalisi, esami ematochimici, conta piastrinica, bilirubina e durata ossigenoterapia (Hancock et al 1985), maggiore incidenza di transitoria ipertrofia del setto interventricolare (Nuchpuckdee et al 1986), non differenze vs controlli per altezza, peso, circonferenza cranica, sviluppo neurologico e comportamentale, ma minore rendimento scolastico (Hadders-Algra et al 1986), non differenze vs controlli in Apgar e peso alla nascita, ma il 28.6% mostravano alterazioni ECG Grafiche tipo ischemia (Gemelli et al 1990), minore incidenza vs controlli di distress respiratorio, non differenze per tachipnea transitoria neonatale o altre complicazioni (Kerem et al 1997), minor rischio di emorragia endocranica vs controlli esposti ad altri tocolitici (magnesio solfato o indometacina) (Weintraub et al 2001).

Scheda tecnica: “La ritodrina cloridrato è indicata nel trattamento delle minacce di interruzione della gravidanza ... indagini condotte in differenti specie animali non hanno evidenziato alcun effetto teratogeno”.

Isossisuprina – G02CA49

Beta 2 stimolante non selettivo, con lieve attività alfa bloccante. Utilizzato come miorilassante e come vasodilatatore periferico. Brevettato nel 1956.

Segnalazione di casi

- *Sakuma et al (1993): 1 nato esposto tra la 16^a e 18^a settimana con aplasia della cute dell'arto ed ipoplasia dei tessuti molli.*

Studi di coorte prospettici con controlli interni

- ➔ *Heinonen et al (1977), CPP: 54 esposizioni nelle prime 16 settimane, 2 nati con difetti congeniti. ARR per ogni tipo di malformazione = 0.8 (IC 95%: 0.2-3.2).*

Effetti fetoneonatali: per esposizioni a termine di gravidanza sono state segnalate: tachicardia fetale, ipocalcemia, ipoglicemia, ileo, ipotensione e morte (Brazy et al 1979, Brazy et al 1981a, 1981b) depressione respiratoria neonatale (Kero et al 1973), edema polmonare materno (Evron et al 1983, Nimrod et al 1984a, 1984b). Studi di coorte: maggiore frequenza vs controlli di ipocalcemia, ileo, ipoglicemia, ipotensione e mortalità neonatale (Brazy e Pupkin (1979), minore incidenza vs controlli di distress respiratorio (Brazy et al 1981), non differenze vs controlli in Apgar e peso alla nascita, ma il 66.7% aveva alterazioni ECGrafiche tipo ischemia (Gemelli et al 1990).

Scheda tecnica: "L'isossisuprina è indicata nel trattamento della minaccia di parto pretermine e della minaccia di aborto. ... Tossicità gravidica e fetale assente in diverse specie animali e con differenti dosi".

Conclusioni classe G02CA: Non sono disponibili in letteratura studi specifici sull'uso di ritodrina e isossisuprina nel 1° trimestre. In caso di avvenuta esposizione nel 1° trimestre non è ipotizzabile un aumento del rischio riproduttivo di base, considerata la mancata segnalazione di anomalie nel lungo periodo di commercializzazione (talora anche con uso nel 1° trimestre) e l'assenza di azione teratogena sugli animali di laboratorio, (documentazione fornita dalla ditta produttrice per la registrazione, non disponibile nelle banche dati). I nati esposti in prossimità del parto vanno tenuti sotto stretto controllo per la possibile insorgenza di ipocalcemia, ipoglicemia, ipotensione, ileo paralitico, alterazioni elettrocardiografiche reversibili spontaneamente in alcune settimane.

G02CB – Inibitori della prolattina

Bromocriptina – G02CB01

Derivato dell'ergotamina senza azione ossitocica utilizzato, come ipoprolattinamico e antiparkinsoniano, in passato anche come induttore dell'ovulazione. Brevettata nel 1968.

Studi di coorte senza controlli

- *Griffith et al (1978): 448 gravidanze indotte con bromocriptina (assunta fino alle prime 3 settimane dopo il concepimento): 358 nati sani (di cui 6 gemelli), 2 nati con difetti congeniti "maggiori", 9 nati con difetti congeniti "minori", 49 aborti spontanei, 30 IVG.*
- *Bergh et al (1978): 17 nati sani da gravidanze indotte con bromocriptina (assunta fino alle prime 3 settimane dopo il concepimento).*
- *Nencioni et al (1978): 24 gravidanze indotte con bromocriptina (assunta fino alle prime 3 settimane dopo il concepimento): 7 aborti spontanei (29%) e 17 nati sani (seguiti fino ad 1 anno di vita).*
- *Griffith et al (1979): 137 gravidanze in donne con tumori ipofisari trattate con bromocrip-*

tina: 116 nati; non aumento di frequenza di abortività spontanea, gravidanze multiple e difetti congeniti rispetto alla popolazione generale.

- Campagnoli et al (1980) riferiscono 15 gravidanze indotte con bromocriptina (assunta fino alle prime 3 settimane dopo il concepimento ed in un caso per tutto il 1° trimestre): 11 nati sani e 2 aborti spontanei (2 gravidanze in corso al momento della pubblicazione).
- Audibert e Turkalj (1981), Turkalj (1982), Krupp et al (1985): 1410 gravidanze indotte con bromocriptina (durata media della esposizione 27-30 giorni dopo il concepimento): 12 gravidanze extrauterine (0.9%), 3 mole idatiformi (0.2%), 157 aborti spontanei (11.1%), 25 IVG, 31 gravidanze multiple (2.2%), 1236 nati vivi (87.7%), 5 nati morti (0.4%). Tra i 1241 nati, 43 presentavano difetti congeniti (3.5%), 12 definite dagli autori "maggiori" (1%) e 31 "minori" (2.5%). Nessuna differenza in dosaggio e durata d'esposizione tra i nati con difetti congeniti e i nati sani.
- Canales et al (1981); Bergh et al (1981); van Roon et al (1981); Yuen et al (1982); Maeda et al (1983); Hammond et al (1983); Cundy et al (1984); Randal et al (1982); Andersen et al (1983); Crosignani et al (1984): complessivamente 145 gravidanze esposte a bromocriptina: 133 nati vivi, 2 gravidanze multiple, 9 aborti spontanei, 1 IVG. 5 nati presentavano difetti congeniti considerati "minori".
- Jasonni et al (1983): 48 gravidanze indotte con bromocriptina (assunta fino alle prime 3 settimane dopo il concepimento): 6 aborti spontanei e 42 nati sani.

Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

➔ Rosa (1993), Michigan MSS: 50 esposti nel 1° trimestre, 3 nati con difetti maggiori, 2 attesi (RR=1.5; IC 95%: 0.3-4.4).

Effetti fetoneonatali: sviluppo psicofisico normale in esposti per tutta la gravidanza (Konopka et al 1983, de Wit et al 1984), nessun effetto negativo in nati esposti (Krupp et al 1985, Sas et al 1986).

Scheda tecnica: "bromocriptina è controindicata in gravidanza accertata o presunta".

Conclusioni: Gli studi disponibili, seppure quasi tutti studi di coorte senza controlli, sull'esposizione nel 1° trimestre a bromocriptina hanno valutato un ampio numero di esposizioni in gravidanza (circa 2200) e non indicano un aumento del rischio riproduttivo di base. Anche l'uso negli altri periodi della gravidanza, non ha evidenziato effetti dannosi per il neonato.

Cabergolina – G02CB03

Derivato dell'ergot, agonista dopaminergico, utilizzato come ipoprolattinamico, di recente utilizzato anche nel trattamento dei tumori ipofisari. Disponibile in Italia dal 1994.

Revisione narrativa

- *Rains et al (1995): 199 esposizioni: 10 nati con difetti congeniti, senza un pattern malformativo specifico.*

Studi di coorte senza controlli

- ➔ *Robert et al (1996), TIS Lione: 204 esposizioni: 24 aborti spontanei, 3 IVG (sindrome Down, ipo-agenesia degli arti, idrocefalo), 148 nati vivi di cui 2 (1.7%) con difetti congeniti (megaretere; scafocefalia), in totale quindi 5 difetti congeniti su 183 esposti (2.7%). Nessun anomalia dello sviluppo in 61 nati seguiti fino ad 1 anno di età.*
- *Ricci et al (2002): 61 esposizioni: 6 aborti spontanei, 5 IVG, 1 mola idatiforme, 49 nati vivi di cui 1 con trisomia 18.*

Scheda tecnica: “controindicato in gravidanza accertata o presunta. ... Gli studi sui modelli animali non hanno evidenziato nessun effetto teratogeno. ... Negli studi clinici con il prodotto sono state fino ad oggi osservate più di 100 gravidanze in donne trattate per disturbi da iperprolattinemia. Il prodotto generalmente ha continuato ad essere assunto durante le prime 8 settimane dopo il concepimento. Tra le gravidanze finora valutabili, ci sono stati approssimativamente l'85% dei bambini nati vivi e circa il 10% di aborti spontanei. Sono stati osservati inoltre, tre casi di anomalie congenite (sindrome di Down, idrocefalo, malformazioni degli arti inferiori) che hanno portato ad un aborto terapeutico e tre casi di anomalie minori in nati vivi. Queste incidenze sono paragonabili a quelle di normali popolazioni e di donne esposte ad ovulazioni indotte da farmaci. Basandoci sui dati sopra riportati, l'uso del prodotto non sembra debba essere associato ad aumento del numero di aborti, di nascite premature, di gravidanze multiple o di anomalie congenite. Tuttavia, poiché l'esperienza clinica è ancora limitata, si raccomanda come misura precauzionale che le donne che desiderano concepire interrompano l'assunzione del prodotto almeno un mese prima. Se il concepimento dovesse avvenire durante la terapia, il trattamento deve essere interrotto non appena si venga a conoscenza della gravidanza in atto. ... Prima della somministrazione del prodotto deve essere esclusa la possibilità che vi sia una gravidanza in atto e dopo il trattamento si deve prevenirla per almeno un mese”.

Conclusioni: Gli studi disponibili sull'esposizione nel 1° trimestre (circa 500 esposizioni in studi di coorte senza controlli) non indicano un aumento del rischio riproduttivo di base. Anche l'uso negli altri periodi della gravidanza, non ha evidenziato effetti dannosi per il neonato

Metergolina – G02CB05

Derivato dell'ergotamina, dopamino agonista con proprietà farmacodinamiche simili alla bromocriptina. Disponibile in Italia dal 1995.

Nessuno studio specifico è disponibile in letteratura in rapporto all'uso nella gravidanza umana, non sono disponibili neppure studi sull'animale di laboratorio.

Scheda tecnica: “Benché le prove di teratogenesi condotte abbiano dimostrato che la metergolina non è teratogena, nelle donne in stato di gravidanza il prodotto dovrà essere somministrato solo nei casi di effettiva necessità e sotto il diretto controllo del medico”.

Conclusioni: Non sono disponibili in letteratura studi specifici sull'uso di metergolina nella gravidanza umana. In caso di avvenuta esposizione non è ipotizzabile un aumento del rischio riproduttivo di base, considerata la mancata segnalazione di anomalie nel lungo periodo di commercializzazione, l'analogia farmacologica con la bromocriptina ampiamente studiata e l'assenza di azione teratogena sugli animali di laboratorio, (documentazione fornita dalla ditta produttrice per la registrazione, non disponibile nelle banche dati).

G03 – Ormoni sessuali e modulatori del sistema genitale

Gli Estrogeni e i Progestinici sono ormoni endogeni che possiedono numerose azioni fisiologiche. Queste sostanze vengono utilizzate, principalmente come:

- **contraccettivi orali** attualmente in commercio consistono in una associazione estro-progestinica, ma sono in commercio anche contraccettivi costituiti da soli progestinici. L'estrogeno presente nei contraccettivi orali è l'etinilestradiolo in dosaggi variabili da 0.02 a 0.05 mg; i progestinici presenti sono levonorgestrel (da 0.05 a 0.25 mg), gestodene (da 0.05 a 0.1 mg), desogestrel (0.15 mg), drospirenone (3 mg), ciproterone (2 mg). I “vecchi” contraccettivi orali contenevano come progestinico norgestrel o noretisterone dotati di possibile attività androgena;
- **test ormonali di gravidanza** (in passato), con somministrazione per via intramuscolare o per via orale di progesterone da solo (20 mg/i.m. in somministrazioni), o in combinazione con estrogeno (10-50 mg etisterone + 0.1-0.5 mg etinilestradiolo; 12.5-50 mg progesterone + 2-3 mg estradiolo; 5-10 mg noretisterone/noretindrone + 0.1-0.2 mg etinilestradiolo; 10 mg dimetisterone + 0.5 mg etinilestradiolo);
- **terapia dell'aborto abituale o nella minaccia di aborto** (50-100 mg progesterone, 250-375 mg idrossiprogesterone), sebbene non sia stata provata la loro efficacia nell'uso routinario (eccetto probabilmente nel sottogruppo di donne con 3 o più aborti trattate con progesterone) (Organizzazione Mondiale della Sanità 1981, Oates-Whitehead 2003). In passato venivano utilizzati vari progestinici: allilestrenolo, noretisterone, didrogesterone, medrossiprogesterone, e il dietilstilbestrolo (DES).

La valutazione del rischio teratogeno associato ai vari ormoni sessuali femminili è complessa per tre principali motivi:

1. i dosaggi utilizzati sono spesso imprecisati e variano nel tempo e nei gruppi di donne studiate;
2. la valutazione dei progestinici è difficile poiché spesso non sono chiari i motivi per cui vengono assunti, infatti sotto la generica indicazione “minaccia di aborto” si nascondono condizioni di varia natura come: minacce di aborto in precedenti gravidanze, incompetenza cervicale, difficoltà a con-

cepire, perdite ematiche di natura più varia, dolori addominali, e condizioni di reale insufficienza di progesterone; ne deriva l'impossibilità di chiarire il ruolo confondente della condizione che ha richiesto l'impiego del farmaco;

3. carenza di valutazioni per specifiche molecole.

Infine va tenuto presente che molti degli studi effettuati sugli ormoni sessuali femminili sono di vecchia data e si basano su sostanze oggi non più utilizzate, come molti progestinici dotati di elevata attività androgena (noretinodrel, noretisterone o noretindrone, etinodiolo, linestrenolo, norgestrel, allilestrenolo ecc.) o su associazioni estroprogestiniche a dosaggi molto più elevati di quelli attualmente in commercio.

Tabella riassuntiva degli ormoni sessuali femminili

	Eventuale associazione	ATC	Uso terapeutico
Estrogeni	+ progestinici	G03AA G03AB	Contraccettivi orali a dosi fisse Contraccettivi orali sequenziali
	—	G03CA	Terapia ormonale sostitutiva postmenopausale – Disgenesia gonadica – Patologie della mestruazione
Progestinici	+ estrogeni	G03AA G03AB	Contraccettivi orali a dosi fisse Contraccettivi orali sequenziali
	—	G03AC	Contraccettivi orali ad unica componente progestinica (desogestrel)
	—	G03AC	Contraccettivi orali post coitali (levonorgestrel)
	+ estrogeni	G03FA G03FB	Terapia ormonale sostitutiva postmenopausale
	—	G03DA02	Terapia ormonale sostitutiva postmenopausale – Menometrorragia – Amenorrea – Carcinoma mammario
	—	G03DA03 G03DA04	Sterilità da insufficienza luteinica – Minaccia d'aborto
	—	G03DB03 G03DB04	Minaccia d'aborto – Patologie della mestruazione – Infertilità
	—	G03DC02	Patologie della mestruazione – Endometriosi – Carcinoma mammario
	—	G03DC05	Terapia ormonale sostitutiva postmenopausale

STUDI SU ORMONI FEMMINILI IN GENERALE

Revisione sistematica

- *Raman-Wilms et al (1995): revisione sistematica effettuata per eseguire una meta-analisi della dimensione del rischio di malformazioni esterne dei genitali (es.: ipospadia, criptorchidismo, genitali ambigui, ipertrofia clitoridea) associato all'esposizione dei vari ormoni femminili nel 1° trimestre di gravidanza (eccetto DES) ed utilizzati come contraccettivi orali, test ormonali di gravidanza, trattamento della minaccia di aborto. Gli autori dopo una ricerca su Medline e altre fonti (es.: revisioni, articoli originali, libri, monografie) hanno:*
 - *identificato 186 studi pubblicati tra il 1962 e il 1992 (Agosto);*
 - *valutato 23 studi, che soddisfacevano i criteri di inclusione: studi controllati che consentivano calcolo del rischio (esclusi per mancanza di informazioni sufficienti al calcolo del rischio o di altre informazioni essenziali: Cosgrove 1977, Czeizel et al 1979, Janerich et al 1980, Kallen e Winberg 1982, Depue 1984, Resseguie 1985, Calzolari et al 1986, Stoll et al 1990).*
 - *utilizzato per la meta-analisi 14 studi (7 studi caso controllo: Jacobson 1962, Sweet et al 1974, Monteleone et al 1981, Polednak e Janerich 1983, Beard et al 1984, Kallen 1988, Kallen et al 1991, Mc Bride et al 1991, 7 studi di coorte: Harlap et al 1975, Harlap e Heldor 1980, Mau 1981, Katz et al 1985, Harlap et al 1985, Yovich et al 1988);*
 - *calcolato la odds ratio cumulativa per tutti gli studi e per sottogruppi di studi (vedi tabella);*
 - *concluso che non esiste evidenza per un aumento di rischio per anomalie dei genitali per i più comuni ormoni sessuali, eccetto che per il noretindrone associato ad un rischio di ipertrofia clitoridea ed altri segni di virilizzazione nelle femmine.*

Tipo di studio	Esposti	Controlli	Odds ratio cumulativa (IC 95%)
Totale (14)	5755	59 812	1.1 (0.9-1.3)
Caso – controllo (7)	1731	2365	1.0 (0.3-3.7)
Coorte (7)	4030	57 447	1.2 (0.2-8.9)
Solo per esposizione a CO (5)		1931	42 660 1.0 (0.2-3.9)
Solo maschi (8)	2259	5398	1.1 (0.0 – 29.2)
Solo femmine (1) [§]	59	99	<u>29.9 (3.8-234.2)</u>

Tra parentesi numero studi utilizzati per il calcolo del rischio relativo cumulativo. CO = contraccettivi orali; [§] studio su esposizione ad elevate dosi di noretindrone 10-40 mg/die per periodo prolungato per minaccia di aborto.

Studi su casi, con controlli inappropriati o senza controlli

- *Nora et al (1978): si tratta di uno studio che gli autori ritengono conclusivo e di conferma di alcune osservazioni cliniche effettuate in precedenza dagli stessi autori. Gli autori riferiscono come studio 1 una casistica (non specificato come è stata raccolta), di 30 pazienti con sindrome VACTERL (almeno tre dei sette difetti della sindrome completa), intervistati al momento della diagnosi, a variabile distanza dalla nascita: 13 di essi (43%) erano stati*

esposti nel 1° trimestre ad ormoni femminili per test ormonali di gravidanza (7 casi) o minaccia di aborto (5 casi). Gli autori in questo stesso articolo riferiscono anche un altro studio (con due tipi di controlli, definito dagli autori come studio caso-controllo 2 e 3) su 236 cardiopatie congenite di vario tipo. Attraverso un procedimento di identificazione dei controlli non sufficientemente descritto emerge che il 21% delle cardiopatie risultava esposto a vari tipi di ormoni usati come test ormonali di gravidanza o trattamento della minaccia di aborto, oppure facevano seguito di fallimento della pillola. Alcune pazienti erano state trattate con clomifene, quindi erano subfertili. La stima di prevalenza di esposizione tra i controlli fornita in questo studio è dell'8%. Gli autori concludono per un'associazione tra ormoni e cardiopatie, in particolare con la sindrome di VACTERL. Per quanto la qualità metodologica delle osservazioni riferite in questo articolo possa essere giudicata povera, tuttavia l'ipotesi di una possibile associazione, anche con rischio relativo modesto, della VACTERL con specifici ormoni (e/o specifiche condizioni che richiedono il trattamento) non è stata trascurata ma testata con un appropriato studio (vedi in seguito).

- Aarskog et al (1979): su 130 soggetti con ipospadia 11 erano stati esposti nel 1° trimestre a progestinici per minaccia di aborto o a estroprogestinici come test di gravidanza. Questo studio rivelatosi utile per generare l'ipotesi, non fornisce alcuna prova per mancanza di controlli.

Studi caso-controllo aspecifici

- ➔ Martinez-Frias et al (1998), ECEMC: studio caso-controllo per valutare il rischio di malformazioni in generale associato a varie categorie di ormoni sessuali femminili. Casi: 20 388 nati con difetti congeniti (escluse sindrome genetiche o da teratogeni noti); controlli: 19 981 nati sani. Esposizione valutata con interviste routinarie dopo la nascita: ormoni sessuali femminili di vario tipo e per varie indicazioni nel 1° trimestre (più comunemente combinazioni di progestinici per minaccia di aborto: 440 esposti tra i casi vs 381 tra i controlli, e contraccettivi orali: 123 esposti tra i casi vs 89 controlli). Analisi effettuata con modello logistico multivariato con controllo dei principali fattori confondenti per specifiche categorie di malformazioni. Risultato: nessun tipo di categoria di ormoni femminili presentava un rischio elevato di malformazioni; evidenziato rischio elevato di atresia esofagea nelle donne che avevano avuto minaccia d'aborto (perdite ematiche vaginali). Questo studio dimostra chiaramente l'effetto del fattore confondente "minaccia d'aborto" nella valutazione del rischio da ormoni femminili. Interessante l'associazione tra minaccia di aborto e atresia esofagea (vedi in seguito).

Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

- Hemminki et al (1999): studio effettuato per valutare rischio di tumori (ed anche di anomalie maggiori o minori), negli esposti ad ormoni femminili condotto su cartelle cliniche dei nati accumulate durante le visite prenatali (85% di tutti i nati in Finlandia), tra il 1954 e il 1963. Coorte esposti: campione sistematico di tutti i nati esposti nel 1° trimestre ad estrogeni o progestinici per motivi vari (in particolare minaccia di aborto); coorte dei controlli: campione sistematico di tutti i nati non esposti ad ormoni in gravidanza.

Accertamento dell'esito con record linkage a cartelle cliniche, follow up fino a 34-43 anni. Risultati: 76 nati con difetti congeniti di vario tipo (17 di gravità sconosciuta) tra 1963 esposti vs 40 tra i 2108 controlli. RR per difetti maggiori (non precisati) = 2.3 (IC 95%: $1.0-5.0$), per difetti minori (non precisati) = 1.8 (IC 95%: $1.0-3.0$), inoltre 6 anomalie dei genitali tra esposti (2 ipospadie, 2 idroceli, 2 interventi allo scroto) vs nessuna anomalia tra i controlli. RR per tumori maschili = 1.4 (IC 95%: $0.5-3.8$), per tumori femminili = 0.7 (IC 95%: $0.3-1.5$). Questo studio, di notevole interesse per i tumori a distanza, mostra alcune importanti carenze nell'analisi delle anomalie congenite.

Studi di coorte prospettici con controlli interni

- ➔ *Heinonen et al (1977), CPP: 1042 esposti nelle prime 16 settimane a terapia con vari ormoni femminili, 19 nati con cardiopatia congenita vs 385 nati con cardiopatia su 49 240 nati non esposti, ARR=2.3 (IC 95%: 1.5-3.7). Nel sottogruppo di nati esposti a contraccettivi orali 6 cardiopatie su 278 con ARR=2.7 (IC 95%: 1.2-6.0). Questo studio è stato in seguito rivalutato da:*
- *Wiseman e Dodds-Smith (1984): dopo aver controllato le caratteristiche dell'esposizione [dei 19 casi riportati nei quali vi era associazione tra esposizione a ormoni e cardiopatie, 2 non erano risultati esposti a preparati ormonali, 5 erano stati esposti in periodo posteriore all'organogenesi cardiaca (19°-50° giorno di gravidanza), 2 erano stati assunti in periodo ben anteriore all'organogenesi e 2 erano affetti da sindrome Down] concludevano per una debole associazione statisticamente non significativa, senza tuttavia riportare il dato.*
 - *Hook (1994): ha ricalcolato il RR per cardiopatie congenite tenendo conto delle considerazioni di Wiseman e Doods-Simith ma concludendo per un ARR=2.5 (p<0.05).*

Studi caso-controllo specifici

- *Ferencz et al (1980): 110 nati con malformazioni cardiache conotruncali, 110 controlli sani appaiati, 186 controlli casuali e 20 controlli patologici con sindrome ipoplasica del cuore sinistro. Vedi tabella per la prevalenza d'uso dei vari ormoni. Nessuna associazione con i vari tipi di ormoni.*

Uso di ormoni sessuali nel 1° trimestre	Casi	Controlli appaiati	Controlli casuali	Controlli patologici
	110	110	186	20
Contraccettivi orali	5.5%	4.8%	5.5%	0
Test gravidanza	3.6%	5.9%	4.5%	0
Induttori ovulazione	1.8%	1.1%	0	0
Gestageni	4.5%	3.2%	6.4%	5.5%
Totale	15.5%	14%	16.4%	5.5%
Uso nel mese precedente e nel 1° trimestre di gravidanza di contraccettivi orali	13.6%	12.9%	8.2%	0

- *Milia et al (1982): 64 nati con ipospadia, esposti a progestinici nel 1° trimestre 19 vs 15 su 128 controlli (OR=3.2; IC 95%: 1.4-7.3). Non considerato da Raman Wilms perché in Italiano.*
- *Depue et al (1983): 108 casi con tumore testicolare in uomini di età inferiore ai 30 anni ed altrettanto controlli sani della stessa età. Rischio otto volte più elevato per esposizione a estrogeni durante la gravidanza. Bias di memoria molto elevato.*
- *Lammer e Cordero (1986): studio caso controllo "a rotazione" (vedi dizionario) su 1091 nati con 12 malformazioni gravi e di diagnosi agevole (es.: spina bifida, atresia esofagea, labioschisi, atresia anale, sindrome Down), per valutare rischio associato all'esposizione ad ormoni femminili. Per ogni categoria di malformazioni i nati con altre malformazioni fungevano da controllo. Tra le 12 malformazioni studiate solo l'atresia esofagea (36 casi in totale) presentava una OR elevata = 2.8 (IC 95%: 1.5-5.3) non modificata da alcuni fattori confondenti esaminati (ma non la minaccia di aborto!). L'associazione era confinata all'uso di ormoni come test ormonale di gravidanza o progestinici per la minaccia di aborto (risultati non distinti per le due esposizioni), ma non ai contraccettivi orali (scarse esposizioni – totale 28 – e scarsa potenza dell'analisi per sottogruppo). Questo studio non è stato considerato da Raman-Wilms nella sua revisione sistematica perché inappropriato a definire la dimensione del rischio di esposizione dato il tipo di controlli utilizzati.*
- *Lammer e Cordero (1986): per testare l'ipotesi di un'associazione tra sindrome VACTERL e ormoni femminili sollevata da Nora et al e da un precedente studio degli stessi autori sono stati studiati 34 casi di sindrome VACTERL e 1024 nati con altre malformazioni compresa la sindrome Down (come controlli) senza trovare conferma all'ipotesi testata. OR per sindrome VACTERL = 0.98 (IC 90%: 0.4-2.4). Questo studio aveva un'adeguata potenza statistica per identificare rischi di 2.8 o più elevati.*

STUDI SU ORMONI FEMMINILI UTILIZZATI PRINCIPALMENTE COME TEST ORMONALI DI GRAVIDANZA

Revisione narrativa

- *Organizzazione Mondiale della Sanità (1981): Revisione di studi controllati su esposizione a test ormonali di gravidanza.*

Studi caso-controllo	Difetto	Casi esposti n (% difetti)	Controlli esposti n (% difetti)	OR	Commenti
Laurence et al 1971	DTN, Anencefalia	293 (20.1)	345 (23.9)	1.3 [§]	Le madri dei casi avevano avuto precedenti nati con DTN
Gal et al 1972	Spina bifida	100 (19)	100 (4)	5.6**	Possibile bias di memoria, criteri di scelta non riferiti, differenze di età materna, scelta geografica dei casi incorretta
Oakley et al 1973	Tutti	361 (8.3)	72 (11.1)	1.3 [§]	Casi raccolti da registri, controlli con anomalie cromosomiche, insufficiente controllo dei fattori confondenti
Greenberg et al 1975	Tutti	836 (11.1)	836 (6.6)	2.1**	Studio ben condotto
Rothman et al 1979	Cardiopatie RVPA	390 (3.7) 9 (22)	1254 (2.4) 335 (3.6)	1.3 [§] 11.0*	Possibile bias di memoria

Studi di coorte	Difetto	Esposti n (% difetti)	Non esposti n (% difetti)	RR	Commenti
Haller 1974	Tutti	617 (2.6)	2917 (2.1)	1.2 [§]	Non controllo dei fattori confondenti
Torfs et al 1981	Tutti	203 (4.4 maggiori), (15.3 minori)	1021 (3.8 maggiori) 12.4 minori	1.2 [§] 1.2 [§]	Scarso numero esposti, il controllo dei fattori confondenti non modifica i risultati
	Tratto GU maschile	109 (5.5)	490 2.5	2.3 [§]	

[§] non statisticamente significativo; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$;

RVPA = ritorno venoso polmonare anomalo

Studi di coorte prospettici non considerati nella revisione OMS

➔ Kullander e Kallen (1976): Coorte di 5753 nati di cui 128 esposti a test ormonale di gravidanza (etinilestradiolo + noretindrone), accertati con questionari riempiti durante la gravidanza. Tra gli esposti 4 nati con malformazioni "maggiori": RR=0.9 (IC 95%: 0.4-2.5) e 16 "minori": RR=1.3 (IC 95%: 0.8-2.1).

G03A – Contraccettivi ormonali sistemici

Il contenuto di estrogeni nelle attuali preparazioni è di 20-50 µg, la dose di progestinico è più variabile per la differente potenza dei composti utilizzati.

G03AA – Associazioni fisse estro-progestiniche

G03AB – Preparati sequenziali estro-progestinici

Levonorgestrel + etinilestradiolo – G0AA07 – G03AB03

Desogestrel + etinilestradiolo – G0AA09 – G03AB05

Gestodene + etinilestradiolo – G0AA10 – G03AB06

Drospirenone + etinilestradiolo – G0AA12

G03AC – Progestinici

Levonorgestrel – G03AC03

Viene utilizzato come contraccettivo postcoitale.

Desogestrel – G03AC09

Progestinico con modesta attività androgena, utilizzato anche da solo per la contraccezione orale. Possiede un'attività androgenica inferiore rispetto al 19-nortestosterone e ai suoi derivati. Aumenta i livelli di testosterone libero (conseguenza della riduzione dei livelli di SHBG), ma non mostra effetti androgenici clinici se somministrato in associazione con l'estrogeno. Brevettato nel 1974.

STUDI SU ORMONI FEMMINILI UTILIZZATI PRINCIPALMENTE COME CONTRACCETTIVI ORALI (G03A)

Gli studi effettuati si basano su prodotti contenenti come progestinici sostanze con attività androgena e a dosaggi circa 3 volte superiori agli attuali prodotti in commercio.

Revisione sistematica

- *Bracken (1990): Revisione sistematica per eseguire una meta-analisi della dimensione del rischio di malformazioni in generale associato soltanto all'esposizione di contraccettivi orali dopo il concepimento. Utilizzati solo studi di coorte "conosciuti dall'autore" (non indicato metodo di reperimento sistematico degli studi disponibili) ed esclusi gli studi che analizzavano altri tipi di ormoni femminili. Utilizzando 12 studi (Peterson 1969, Robinson 1971,*

Haller 1974, Oechsli 1976, Royal College of General Practitioner 1976, Heinonen et al 1977, Rothman e Louik 1978, Vessey et al 1979, Kasan e Andrews 1980, Harlap e Eldor 1980, Linn et al 1983, Harlap et al 1985) l'autore ha calcolato il Rischio Relativo cumulativo per il totale degli studi e per specifici sottogruppi di studi: (a) quelli con gruppi di controllo ben specificati, per capire se la scelta dei controlli, contaminati da un qualche fattore confondente, potesse alterare la stima del rischio relativo, (b) specifici sottogruppi di malformazioni. Nel loro insieme i 12 studi considerati consentivano di valutare 6.102 esposizioni. La meta-analisi non ha evidenziato un aumento di rischio né per le malformazioni in generale, né per le cardiopatie o ipo-agenesia degli arti (vedi tabella).

Gruppo o sottogruppo di studi	Rischio relativo cumulativo (IC 95%)
Totale studi disponibili (12)	1.0 (0.8-1.2)
Solo studi (10) con gruppo di controllo A	1.0 (0.8-1.3)
Solo studi (4) con gruppo di controllo B	1.0 (0.7-1.5)
Per cardiopatie congenite (8)	1.1 (0.7-1.6)
Per ipo-agenesie degli arti (6)	1.0 (0.3-3.6)

Tra parentesi numero studi utilizzati per il calcolo del rischio relativo cumulativo

A = uso di contraccettivi orali prima della gravidanza

B = uso di altri metodi contraccettivi a gravidanza iniziata

Revisione narrativa

■ *Organizzazione Mondiale della Sanità (1981): Revisione di studi controllati su esposizione a contraccettivi orali. Non sono stati considerati per metodologia insufficiente Robinson 1971, Yasuda e Miller 1975, Nora et al 1976, Nora e Nora 1976. Gli studi di coorte sono stati analizzati nella revisione sistematica di Bracken (1990). Riferiti in questa sede solo gli studi caso-controllo.*

Studi caso-controllo	Difetto	Casi esposti	%	Controlli esposti	%	OR
Mulvihill et al 1974	Cardiopatie	88	1.1	88	0.0	n.c.
Janerich et al 1974	Ipo-agenesia arti	108	5.6	108	0.9	6.2
Janerich et al 1975	S. Down	103	1.9	103	1.9	1.0
Janerich et al 1977	Cardiopatie	104	1.9	104	0.0	n.c.
Rothman et al 1979	Cardiopatie	344	2.3	1.126	1.8	1.3
Bracken et al 1978	Anencefalia	81	4.9	2.968	1.8	3.3
	TGV	53	3.8	2.968	1.8	2.3
	Difetti settali	200	4.0	2.968	1.8	2.2
	Difetti valvolari	47	4.3	2.968	1.8	2.7
	Altri cardiopatie	85	2.4	2.968	1.8	1.3
	LS+/-PS	38	2.6	2.968	1.8	1.4
	Stenosi del piloro	70	0.0	2.968	1.8	0.0
	Atresia dell' esofago	48	4.2	2.968	1.8	2.3
	S. Down	52	3.9	2.968	1.8	2.2

OR mai statisticamente significative nei singoli studi

Segnalazioni di casi

- Otten et al (1980): 1 nato con epatoblastoma esposto dopo il concepimento a contraccettivi orali.

Studi caso controllo specifici

- Janerich et al (1980): 715 nati con vari difetti congeniti (104 cardiopatie, 103 sindromi Down, 108 difetti in ipo-agenesia degli arti, 201 difetti del tubo neurale, 99 ipospadie, 100 varie), 715 controlli sani. Esposizione a contraccettivi orali dopo il concepimento in 17 casi vs 8 controlli: OR=2.1 (IC 95%: 0.9-5.7).

Studi di coorte prospettici con controlli interni (non inclusi nelle meta-analisi)

- ➔ Heinonen et al (1977), CPP: 278 esposti nelle prime 16 settimane a contraccettivi orali, 13 nati con difetti congeniti: ARR per ogni tipo di difetto = 1.0 (IC 95%: 0.5-1.6); per difetti cardiovascolari (6) = 2.4 (IC 95%: 0.9-5.2); per ipospadia (3 su 134 maschi) = 2.7 (IC 95%: 0.6-7.6).

Studi caso-controllo specifico "annidato" nella coorte prospettica di tutti i nati

- ➔ Kallen e Otterblad Olausson (2003), Swedish MBR: Casi = 5015 nati con difetti cardiovascolari tra cui 22 esposti a contraccettivi orali nel 1° trimestre, 577 730 controlli tra cui 1878 esposti. OR per difetti cardiovascolari = 1.4 (IC 95%: 0.9-2.1).
- ➔ Kallen (2003), Swedish MBR: Casi: 1044 nati con LPS non sindromiche tra cui 6 esposti a contraccettivi orali nel 1° trimestre; Controlli (nati in totale) 576 873, tra cui 1878 esposti. AOR=1.8 (IC 95%: 0.7-4.0).

Studi caso-controllo specifici

- ➔ Czeizel et al (1983), Hungarian CCSCA: 274 nati con ipo-agenesia degli arti. OR per esposizione postconcezionale = 1.8 (non statisticamente significativo).
- ➔ Winship et al (1984): casi: 704 nati con difetti del sistema nervoso centrale; controlli 764 nati sani: OR per esposizione a contraccettivi orali nel 1° trimestre = 2.5 (IC 95%: 0.4-26.3).
- Kricker et al (1986): è uno studio di Mc Credie del 1983, riproposto dagli stessi autori. Casi: 155 nati con ipo-agenesia degli arti; controlli 274 nati sani. 18 casi esposti per un periodo variabile da 2 settimane a 5 mesi a contraccettivi orali vs 1 esposto tra i controlli: OR=30.2 (IC 95%: 5.3-52.0). Lo studio si presta a numerose critiche metodologiche.
- ➔ Werler et al (1992): casi: 76 nati con gastroschisi; controlli: 2142 nati con altre malformazioni maggiori. Esposti a contraccettivi orali: 5 tra i casi e 62 tra i controlli AOR=1.3 (IC 95%: 0.5-3.5).
- Li et al (1995): 118 anomalie congenite renali o del tratto urinario (a-disgenesie renali, reni multicistici, idronefrosi, anomalie dell'uretere), 369 controlli sani (che avevano aderito allo studio tra 570 eleggibili scelti casualmente tra tutti i nati). Esposizione a contraccettivi orali continuati dopo il concepimento accertata con intervista diretta e strutturata dopo la nascita (periodo non specificato) in cui né l'intervistatore né la madre conoscevano l'ipotesi in

studio. Nessuna differenza sostanziale tra le caratteristiche dei casi e dei controlli. Analisi effettuata con modello di regressione logistica. Risultati: 9 nati esposti tra i casi vs 8 tra i controlli, AOR=4.8 (IC 95%: 1.6-14.1). Il rischio risultava maggiore (AOR=8.0, IC 95%: 1.3-48.5) per esposizioni durate oltre la 4ª settimana (basato su 5 esposti tra i casi) vs le esposizioni durate meno di 4 settimane (AOR=3.6, IC 95%: 0.9-14.3).

- Olshan et al (1999): testata l'ipotesi di rischio per neuroblastoma sollevata da Mandel et al 1994 su 504 ragazzi con neuroblastoma. Non associazione con uso di contraccettivi orali nel 1° trimestre della gravidanza: OR=1.4 (IC 95%: 0.9-2.1).

Uso di contraccettivi orali prima del concepimento: Numerosi studi hanno valutato la possibile associazione tra uso di contraccettivi orali utilizzati prima del concepimento e difetti congeniti, complessivamente non è stato individuato alcun aumento di rischio, in particolare:

- difetti congeniti in generale (Satterwaite e Gamble 1962, Peterson 1969, Robinson 1971, Haller 1975, Royal College of General Practitioners 1976, Harlap e Davies 1978, Janerich e Piper 1978, Bracken et al 1978, Doring e Fresenius 1979, Ortiz-Perez et al 1979, Harlap e Eldor 1980, Janerich et al 1980, Kasan e Andrews 1980, Savolainen et al 1981, Harlap et al 1982, Linn et al 1983), trasposizione dei grossi vasi (Yasuda e Miller 1975);
- ipo-agenesia degli arti (Yasuda e Miller 1975; Smith et al 1977);
- sindrome di Down (Janerich et al 1976, Harlap e Davies 1978, Ericson et al 1983);
- DTN (Cuckle e Wald 1982);
- difetti cardiaci isolati di vario tipo (Shaw et al 1992);
- anomalie cromosomiche (Dhadi et al 1971, Bouè 1973, Lauritsen et al 1975, Alberman et al 1976, Klingler et al 1976, Shiono et al 1979, Harlap et al 1982).

Scheda tecnica: (relativa alle associazioni E/P) "L'impiego in età feconda deve essere preceduto da un test di gravidanza".

G03CA – Estrogeni naturali e semisintetici, non associati

Utilizzati per la terapia ormonale sostitutiva in donne in post-menopausa, nell'amenorrea e, a dosaggi inferiori, anche in associazione con progestinici per la contraccezione orale.

Vedi anche classificazione, indicazioni terapeutiche e studi riportati nella parte generale degli ormoni sessuali e modulatori del sistema genitale (G03).

Etinilestradiolo – G03CA01

Estrogeno derivato dell'estradiolo. Utilizzato a bassi dosaggi in associazione con progestinici per la contraccezione orale (vedi sopra). Trova indicazione a dosaggi più elevati nella patologia della mestruazione (amenorrea, ipomenorrea, oligomenorrea), menopausa e prevenzione della montata latte. Sintetizzato nel 1938.

Studi di coorte prospettici con controlli interni

- ➔ *Heinonen et al (1977), CPP: 89 esposti per motivi imprecisati nelle prime 16 settimane, 8 nati con difetti congeniti (ARR=2.0; IC 1.0-3.9).*

Scheda tecnica: "L'impiego in età feconda deve essere preceduto da un test di gravidanza".

Estradiolo – G03CA03

Estrogeno naturale prodotto dall'ovaio e derivato anche dal metabolismo del testosterone. Utilizzato nel passato in alcune contraccettivi orali. Attualmente trova indicazione in menopausa. Brevettato nel 1976.

Studi di coorte prospettici con controlli interni

- ➔ *Heinonen et al (1977), CPP: 48 esposti nelle prime 16 settimane per motivi imprecisati, 1 nato con difetto congenito (ARR=0.5; IC.01-3.2).*
- ➔ *Rosa (1993), Michigan MSS: 29 nati esposti nel 1° trimestre per motivi imprecisati, 4 con difetti maggiori, 1 atteso (RR=4.0; 1.1-10.2).*

Effetti feto-neonatali: non effetti negativi sul feto in caso di somministrazione in travaglio di parto (Luther 1980).

Scheda tecnica: "L'impiego in età feconda deve essere preceduto da un test di gravidanza".

Estriolo – G03CA04

Estrogeno naturale, metabolita finale dell'estradiolo. Durante la gravidanza viene prodotto dall'unità fetoplacentare. Trova indicazione nei disturbi della menopausa e della post-menopausa, dismenorrea, sterilità. Brevettato nel 1949.

Nessuno studio specifico è disponibile in letteratura in rapporto all'uso nella gravidanza umana, non sono disponibili neppure studi su animali di laboratorio.

Scheda tecnica: "Controindicato in gravidanza accertata o presunta. L'impiego in età feconda deve essere preceduto da un test di gravidanza".

Estrogeni coniugati – G03CA57

Estrogeni idrosolubili contenenti principalmente estrone solfato ed equilina solfato, di origine naturale e sintetica. Trova indicazione nei disturbi della menopausa e della post-menopausa. Brevettato nel 1951.

Studi di coorte prospettici con controlli interni

- ➔ *Heinonen et al (1977), CPP: la sostanza è stata considerata insieme con altri estrogeni per complessive 13 esposizioni per motivi imprecisati (di cui 11 ad estrogeni coniugati)*

nelle prime 16 settimane, 1 nato con difetto congenito. RR per ogni tipo di difetto congenito per l'intero gruppo considerato = 1.7 (IC 95%: 0.3-11.2).

Scheda tecnica: "Controindicato in gravidanza accertata o presunta. L'impiego in età feconda deve essere preceduto da un test di gravidanza".

G03D – Progestinici

Ormoni naturali o di sintesi. Disponibili in monoterapia o in associazione con un estrogeno a scopo contraccettivo. Utilizzati nel trattamento della minaccia d'aborto e di parto prematuro.

Vedi anche classificazione, indicazioni terapeutiche e studi riportati nella parte generale degli ormoni sessuali e modulatori del sistema genitale (G03).

Revisione narrativa

■ *Organizzazione Mondiale della Sanità (1981): Revisione di studi controllati su esposizione a progestinici utilizzati per il trattamento dell'aborto abituale, infertilità, minaccia d'aborto.*

Studi	Difetto	Casi (n) % Esp	Controlli (n) % Esp	OR*	Note
caso-controllo					
Nelson e Forfar 1971	Vari	(458) 4.1	(911) 2.9	1.4	a
Levy et al 1973	TGV	(76) 13.2	(76) 0.0	n.c.	
Janerich et al 1974	Ipo-agenesie arti	108) 8.3	(108) 2.8	3.0	b
Yasuda e Miller 1975	TGV	(58) 1.7	(93) 2.2	0.8	c
Hellstrom et al 1976	Ipo-agenesie arti	(32) 12.5	(30) 3.3	3.8	
Janerich et al 1977	Cardiaci	(104) 5.8	(104) 1.0	5.8	b
Rothman et al 1979	Cardiaci	(390) 3.7	(1.254) 2.4	1.5	b
Studi di coorte	Difetto	Esposti (n) % difetti	Non esposti (n) % difetti	RR*	
Harlap et al 1975	Vari	(432) 10.9	(11.036) 7.8	1.4	
Kullander e Kallen 1976	Vari	(112) 12.5	(4.904) 12.9	1.0	
Goujard e Romeau-Roquette 1977	Vari	(830) 1.8	(10.157) 1.6	1.1	

* nessun risultato statisticamente significativo

(a) compresi cortico-steroidi e ormoni tiroidei; (b) bias di memoria molto probabile; (c) controlli e casi arruolati in periodi diversi.

Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

- *Matsunaga e Shiota (1979): studio molto particolare ed interessante, effettuato su 667 embrioni non danneggiati dopo interruzione volontaria della gravidanza la cui madre aveva avuto minaccia di aborto (perdite ematiche vaginali). Tra questi 130 erano stati esposti a progestinici, 537 no. La frequenza di embrioni malformati tra esposti e non esposti a progestinici risultava rispettivamente di 18.5% e 8.8% suggerendo un ruolo dei farmaci assunti dalla madre. L'epoca di somministrazione degli ormoni era in tutti gli esposti successivo al periodo critico embriogenetico delle malformazioni e le malformazioni riconosciute suggeriscono in un gran numero di casi la presenza di anomalie cromosomiche (es.: 27 oloprosencefalie sui 667 embrioni esaminati, pari al 4%). Questo studio suggerisce chiaramente che la minaccia di aborto, che richiede trattamento ormonale, rappresenta di per sè un fattore di rischio teratogeno, o più precisamente l'epifenomeno di una gravidanza affetta da un difetto congenito.*
- *Resseguie et al (1985): studio svolto sulle cartelle cliniche delle visite prenatali presso la Mayo Clinic tra il 1936 e il 1974. Coorte esposti a vari progestinici (per lo più progesterone e 17-OH-progesterone) nel 1° trimestre (mediana 2° mese, 742 ad inizio nel 1° trimestre) prevalentemente per il trattamento della minaccia di aborto: 988; controlli appaiati per sesso, età e parità materna non esposti a progestinici: 1976. RR per difetti congeniti in generale = 1.2 (IC 95%: 0.9-1.7) Nessuna associazione statisticamente significativa per varie categorie di anomalie valutate.*

Studi di follow up su casi

- *Money e Mathews (1982): 12 donne (16-27 anni, casistica già pubblicata) seguite in follow-up, che presentavano alla nascita segni di virilizzazione in seguito ad esposizione in gravidanza a progestinici ad azione androgena, non presentavano modificazioni rispetto alla norma per pubertà, menarca e tipo di relazioni sessuali.*

G03DA – Derivati del pregnene

Medrossiprogesterone – G03DA02

Steroide derivato dal progesterone. Disponibile in Italia dal 1979.

Revisione narrativa

- *Schardein (2000): ha raccolto da vari studi di coorte un totale di 2808 esposizioni in gravidanza a medrossiprogesterone senza osservare un'incidenza di difetti congeniti superiore all'atteso (Rawlings 1962, Burstein e Wasserman 1964, Goisis e Cavalli 1962, Lipp 1963, Tronconi 1963, Destro e Paolina 1964, D'Incerti-Bonini 1965, Cubesi 1969, Powell e Seymour 1971, Schwallie e Assenzo 1973, Nash 1975, Heinonen et al 1977, Dahlberg et al 1982, Resseguie et al 1985, Yovich et al 1988, Partdthaisong e Gary 1991).*

Segnalazioni cliniche

- *Eichner (1963): una femmina esposta nel 1° trimestre con segni di virilizzazione.*
- *Pruett (1965): 1 nato esposto in 9^a-10^a settimana, con sindrome oculovertebrale.*
- *Eller e Morton (1970): 1 nato esposto nel 1° trimestre a medrossiprogestosterone ed altri farmaci con schisi del rachide e piede torto.*
- *Lorbert et al (1979): 1 nato esposto nel 1° trimestre con ritardo mentale, dismorfismo facciale ed ipospadia.*
- *Dayan e Rosa (1981), FDA: 14 casi di genitali ambigui in esposti in vari periodi della gravidanza.*

Studi di coorte senza controlli

- *Burstein e Wasserman (1964): 174 esposizioni a 5-50 mg/die prima della 12^a settimana di gravidanza, 1 neonata con ipertrofia clitoridea transitoria.*

Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

- ➔ *Rosa (1993), Michigan MSS: 407 esposti nel 1° trimestre, 15 nati con difetti maggiori, 13 attesi (RR=1.1; IC 95%: 0.6-1.9). 7 nati con difetti a carico del sistema cardiovascolare, 4 attesi (RR=1.8; IC 95%: 0.7-3.6).*

Studi di coorte prospettici con controlli interni

- ➔ *Heinonen et al (1977), CPP: 130 esposti nelle prime 16 settimane, 8 nati con difetti congeniti (ARR=1.4; IC 95%: 0.7-2.7).*
- *Yovich et al (1988): 366 nati esposti dalla 5^a-7^a settimana fino alla fine della 18^a; 464 controlli. 15 nati esposti con difetti congeniti, vs 15 tra i controlli (ARR=1.3; IC 95%: 0.6-2.6).*

Scheda tecnica: “È stata segnalata una possibile relazione tra la somministrazione di progestinici nei primi mesi di gravidanza e la presenza di malformazioni cardiache congenite nel neonato. È pertanto consigliabile l'uso del prodotto in gravidanza”.

Idrossiprogestosterone – G03DA03

Progestinico ad azione ritardata con debole attività androgena, utilizzato nella minaccia d'aborto. Sintetizzato dall'ovaio, dal surrene e dalla placenta. Disponibile in Italia dal 1984.

Segnalazioni cliniche

- *Foley e Wilson (1958): 1 nato anencefalo esposto nel 1° trimestre.*
- *Wilkins et al (1958), Wilkins (1960), Leibow e Gardner (1960), Schaffer (1960), Lojodice et al (1964), Cope e Emelife (1965): 7 casi di mascolinizzazione dei genitali esterni femminili in esposte nel 1° trimestre.*
- *Burstein e Wasserman (1964): 1 nato con ipospadia esposto nel 1° trimestre.*
- *Dillon (1970 e 1976): 6 nati con difetti congeniti del SNC, cardiovascolari e dell'occhio esposti in vari periodi della gravidanza.*

- *Yalom et al (1973): 1 nato con ipoplasia degli arti esposto nel 1° trimestre, anche a diazepam.*
- *Roberts e West (1977): 1 nato con malformazioni multiple genitourinarie, esposto in utero dalla 8ª alla 20ª settimana a didrogesterone e 17OHprogesterone.*
- *Evans et al (1980): 1 nata esposta nel 1° trimestre con ipertrofia clitoridea, idronefrosi e dilatazione vescicale da stenosi uretrale; 1 nata esposta nel 1° trimestre con genitali ambigui maschili.*

Studi di coorte senza controlli

- *Reifenstein (1958): 62 nati esposti in 6ª-25ª settimana: soltanto 1 nato con strabismo e 1 con chiusura precoce delle fontanelle.*
- *McBride (1963): 120 esposizioni, nessun caso di mascolinizzazione dei genitali esterni nei nati femmine.*
- *Serment e Ruf (1968): 1500 esposizioni: 2 femmine con ipertrofia clitoridea.*

Studi di coorte prospettici con controlli interni

- ➔ *Heinonen et al (1977), CPP: 162 esposti nelle prime 16 settimane, 6 nati con difetti congeniti (ARR=0.8; IC 95%: 0.4-1.8).*
- *Varma & Morsman (1982), Londra 1974-1980: 150 esposizioni dalla 6ª-8ª alla 16ª-18ª settimana di gestazione, 150 controlli appaiati per età e per patologia di base che aveva richiesto in alcuni il trattamento ormonale. Non specificato motivo della scelta del tipo di trattamento. Un neonato con malformazioni nel gruppo trattato e 3 in quello non trattato (l'incidenza totale di malformazioni nell'ospedale dove è stato condotto lo studio era del 2.14%).*

Scheda tecnica: "L'impiego dei progestinici nella minaccia d'aborto e nell'aborto abituale può essere consentito nei casi in cui sia assolutamente indispensabile in rapporto all'eziologia dello specifico quadro patologico (infertilità da insufficienza della seconda fase, minaccia d'aborto da insufficiente attività del corpo luteo gravidico, deficit ormonale)".

Progesterone – G03DA04

Steroide progestinico naturale. Disponibile in Italia dal 1981.

Segnalazioni cliniche

- *Sono riportati in letteratura 28 casi di mascolinizzazione dei genitali esterni femminili in esposte in utero (Shardein 2000).*

Studi di coorte senza controlli

- *Rock et al (1985): 75 nati esposti in fase periconcezionale: 2 nati (2.6%) con difetti congeniti non specificati.*

- *Check et al (1986): 382 gravidanze esposte dal periodo dell'impianto fino minimo alla 14^a settimana (in alcuni casi fino alla 34^a) di gravidanza a progesterone o 17idrossi- progesterone. 133 gravidanze erano state esposte anche a clomifene nella fase follicolare e 93 a gonadotropine umane menopausali. 5 nati con difetti congeniti (piede torto; PS (esposto anche a DES); idrocefalo (esposto anche a gonadotropine); trasposizione dei grossi vasi (esposto anche a DES); DIV, stenosi polmonare; onfalocelo, deformità di Sprengle (esposto anche a clomifene). Incidenza di difetti congeniti 1.3%.*
- *Michaelis et al (1983): 186 esposti a progesterone. Non aumento di difetti congeniti.*

Studi caso controllo specifici

- ➔ *Greenberg et al (1977): 836 nati con difetti congeniti, 836 controlli. 19 esposti tra i casi vs 12 tra i controlli (OR=1.6; IC 95%:0.7-3.5).*

Studi caso controllo specifici

- *Levy et al (1973): 76 nati con trasposizione dei grossi vasi, 76 controlli: 6 esposti nelle prime 6 settimane a terapia progestinica antiabortiva e 1 a test ormonale di gravidanza tra i casi, vs nessun esposto tra i controlli.*

Studi prospettici con controlli interni

- ➔ *Heinonen et al (1977), CPP: 253 esposti nelle prime 16 settimane a progesterone, 9 nati con difetti congeniti. ARR per ogni tipo di difetto = 0.7 (IC 95%: 0.3-1.4).*

Scheda tecnica: "L'uso di progestinici nella minaccia d'aborto e nell'aborto abituale può essere consentito è consentito soltanto dopo prescrizione e sotto accurato controllo del medico e solo nei casi in cui sia assolutamente indispensabile in rapporto all'eziologia dello specifico quadro patologico (deficit ormonale, infertilità da insufficienza della seconda fase, insufficiente attività del corpo luteo gravidico)".

G03DB – Derivati del pregnadiene

Didrogesterone – G03DB01

Steroide derivato dal progesterone, privo di attività androgena ed estrogena. Disponibile in Italia dal 1978.

Nessuno studio specifico è disponibile in letteratura in rapporto all'uso nella gravidanza umana.

Segnalazioni di casi

- *Dillon (1976): 1 nato esposto in 8^a-12^a settimana di gestazione, con artrogriposi.*

Scheda tecnica: "Nessuna controindicazione in gravidanza".

Medrogestone – G03DB03

Steroide derivato dal progesterone. Disponibile in Italia dal 1969.

Nessuno studio specifico è disponibile in letteratura in rapporto all'uso nella gravidanza umana, non sono disponibili neppure studi su animali di laboratorio.

Scheda tecnica: "In gravidanza, nella minaccia d'aborto, il prodotto deve essere impiegato in casi assolutamente indispensabili in rapporto all'eziologia dello specifico quadro patologico (infertilità da insufficienza della seconda fase, minaccia d'aborto da insufficiente attività del corpo luteo gravidico, deficit ormonale). Nella minaccia di parto prematuro la posologia può essere notevolmente più elevata".

Nomegestrolo – G03DB04

Progestinico sintetico, privo di attività androgena ed estrogena. Disponibile in Italia dal 1993.

Nessuno studio specifico è disponibile in letteratura in rapporto all'uso nella gravidanza umana, non sono disponibili neppure studi su animali di laboratorio.

Scheda tecnica: "Non deve essere impiegato in gravidanza, in particolare nel corso del 1° trimestre di gestazione, per il rischio di interferenza nella fase di differenziazione sessuale, specie nel feto maschio".

G03DC – Derivati dell'estrene**Noretisterone (Noretindrone) – G03DC02**

Progestinico sintetico, derivato dal 19-nor-etinil-testosterone. Dotato in teoria di capacità virilizzante. Viene usato in associazione con etinilestradiolo per la contraccezione orale. Disponibile in Italia dal 1968.

Revisioni di segnalazioni cliniche

- *Shardein (2000): revisione di 81 casi di mascolinizzazione dei genitali esterni femminili in esposte in utero riferiti in letteratura.*

Segnalazioni cliniche

- *Gardner et al (1970, 1971): 1 nato con difetti multipli riconducibili alla sindrome camptomelica esposto nel 1° trimestre all'associazione mestranolo-noretindrone, e citazione di altri 9 casi raccolti dalla letteratura o comunicazioni personali.*
- *Pap e Gardo (1971): 1 nato con sindrome camptomelica esposto nelle prime 3 settimane di gravidanza all'associazione mestranolo-noretisterone.*

Studi di coorte senza controlli

- *Abramson (1958): non segni di mascolinizzazione dei genitali esterni nelle figlie di 90 donne trattate per tutta la gravidanza con 5-20 mg/die di noretisterone.*
- *McBride (1963): non segni di mascolinizzazione dei genitali esterni in 25 nate esposte in vari periodi della gravidanza.*

Studi di coorte prospettici con controlli interni

- ➔ *Heinonen et al (1977), CPP: 132 esposizioni nelle prime 16 settimane, 11 nati con difetti congeniti (ARR=1.8; IC 95%: 1.0-3.2). 25 esposizioni alla associazione mestranolo-noretisterone, tutti nati sani.*

Scheda tecnica: “Durante la gravidanza è controindicato”

Tibolone – G03DC05

Disponibile in Italia dal 1991.

Nessuno studio specifico è disponibile in letteratura in rapporto all'uso nella gravidanza umana, non sono disponibili neppure studi su animali di laboratorio.

Scheda tecnica: “È controindicato durante la gravidanza”.

Conclusioni classi G03AA-AB-AC-CA e G03D: Il possibile rischio di malformazioni in seguito ad esposizione di ormoni femminili è stato estensivamente studiato. Non emerge un reale rischio se non per segni di virilizzazione dei genitali nei nati di sesso femminile (ipertrofia clitoridea con o senza fusione labioscrotale) esposti a dosi elevate di progesterone e di altri progestinici di sintesi in particolare per i derivati dell'estrene (es.: noretisterone o noretindrone) in genere utilizzati per patologie ginecologiche come ad esempio l'endometriosi. Il rischio di tali difetti è relativamente basso, inferiore a 1% eccetto che per il noretisterone per il quale è stato stimato un rischio fino a 18.3% (Jacobson 1962). L'effetto mascolinizante dei progestinici è dose-dipendente ed il basso quantitativo della sostanza presente nelle preparazioni contraccettive orali, in caso di loro fallimento e quindi di esposizione fetale, non determina virilizzazione. Il periodo prenatale di maggiore sensibilità è anteriore alla 10ª settimana, più precisamente intorno alla 8ª settimana di gestazione. Le ipotesi di incremento di rischio per malformazioni in generale – in particolare per ipospadia, cardiopatie congenite, ipo-agenesie degli arti, sindrome VACTERL, sindrome camptomelica formulate soprattutto in studi degli anni '60-'70 – non hanno trovato chiare conferme in ulteriori studi (o rianalisi di studi iniziali), non sono state oggetto di ulteriori segnalazioni (es.: sindrome camptomelica) o sono state più correttamen-

te interpretate come effetto del fattore confondente in qualche modo associato alla vaga denominazione “minaccia di aborto”. Ciò tuttavia non esclude completamente un’assenza di rischio modesto, in particolare per assunzione di ormoni femminili a dosaggi elevati e/o prolungati come quelli che si ottenevano nei test ormonali di gravidanza, oggi abbandonati, o come quelli utilizzati senza una dimostrata efficacia, per il trattamento routinario della minaccia di aborto. In conclusione: a) l’uso di contraccettivi orali prima del concepimento o in caso di esposizione nelle prime settimane di gravidanza per un loro fallimento non è associato ad un aumentato rischio riproduttivo; b) l’uso routinario di ormoni femminili nella minaccia di aborto è sconsigliabile non solo per la mancata efficacia terapeutica ma anche per un possibile minimo rischio malformativo ad essi associato; c) i progestinici ad azione androgena sono associati ad un rischio specifico di virilizzazione dei feti di sesso femminile seppure la dimensione del rischio sia molto bassa e dose dipendente.

G03B – Androgeni

Le conoscenze degli effetti degli androgeni sulla gravidanza umana sono limitate ad una serie di segnalazioni di esposizioni a testosterone e derivati, molti dei quali attualmente non sono in commercio.

Revisione di segnalazioni cliniche

- *Schardein (2000): 59 casi di masculinizzazione dei genitali esterni femminili in nate esposte a vari androgeni (danazolo, metandriolo, metiltestosterone, testosterone, normetan-drone).*

G03BA – Derivati del 3-ossandrostene(4)

Testosterone – G03BA03

È il principale androgeno sintetizzato da testicolo, ovaio e surrene, con ruolo determinante nella virilizzazione dei genitali esterni nel maschio. Disponibile in Italia dal 1959.

Segnalazione di casi (oltre a quelli riportati da Schardein 2000)

- *Derwhurst & Gordon (1984): 1 femmina esposta a 12 mg/die di metiltestosterone dalla 5^a alla 12^a settimana di gravidanza con virilizzazione dei genitali esterni.*
- *Reschini et al (1985): 1 femmina esposta fino a 16 settimane di gravidanza a testosterone con virilizzazione dei genitali esterni, utero, tube ed ovaie normali e regolare sviluppo sessuale secondario.*

Scheda tecnica: “Dato il possibile effetto virilizzante sul feto o neonato non dovrà essere somministrato alle donne gravide”.

G03BB – Derivati del 5-androstanone(3)

Mesterolone – G03BB01

Scheda tecnica: “L’impiego è riservato esclusivamente ai pazienti di sesso maschile”

Conclusione classi G03BA e G03BB: Sulla base di circa una sessantina di segnalazioni cliniche (Schardein 2000) è stata stabilita l’associazione tra esposizione prenatale ad androgeni ed effetti di mascolinizzazione dei feti di sesso femminile, anche a dosi che non producono effetti collaterali nella madre (Van Wyk e Grumbach 1968). I difetti riportati sono indicati come pseudoermafroditismo femminile. Nei casi più gravi i genitali sono ambigui, la neonata può apparire fenotipicamente come un maschio ipospadico e criptorchide. Più spesso è presente un’ipertrofia clitoridea di grado più o meno marcato, con o senza fusione labioscrotale. Vagina, utero e ovaie sono normali. Col passare degli anni non si osservano ulteriori segni di virilizzazione, nè insorgenza di pubertà precoce o di eccessivo accrescimento corporeo. La gravità della mascolinizzazione è legata alla dose somministrata e al periodo di esposizione in gravidanza. La fusione labioscrotale si manifesta solo nei casi trattati prima della 13ª settimana di gestazione (Grumbach et al 1959, Grumbach e Ducharme 1960). L’ipertrofia clitoridea può manifestarsi in seguito ad esposizione in qualsiasi periodo della vita prenatale. La diagnosi prenatale dopo esposizione ad androgeni può essere utile per valutare il sesso genetico del feto: se è maschio non vi sono rischi. Nel caso di un feto di sesso femminile un esame ecografico, anche se ben condotto, non è ancora del tutto affidabile per diagnosticare l’eventuale effetto di mascolinizzazione.

G03G – Gonadotropine ed altri stimolanti dell’ovulazione

Revisioni narrative

- Rosa (1990): si tratta della revisione più ampia di studi di coorte senza controlli (comprende le osservazioni già effettuate in precedenti revisioni es.: Asch e Greenblatt 1976, Cornel et al 1989) per valutare l’incidenza dei DTN su un totale di 5637 nati da gravidanze indot-

te con farmaci di vario tipo (escludendo i lavori che non specificavano il tipo di difetto congenito e quelli con meno di 25 esiti). Dalla revisione emerge un rischio per DTN di 1.8 per mille, considerata dall'autore non dissimile dall'incidenza che si riscontra nella popolazione generale ove sono state condotte le osservazioni.

Autore	Nati	DTN
Merrell 1966	2082	3
Karow-Payne 1968	183	0
Greenblatt 1969	156	0
Baron 1975	92	0
Rutz-Valasco 1976	103	0
Bettendorf-Lehman 1976	64	0
Sas 1977	349	3
Scheumpflug	128	0
Giustini 1977	91	1
Hack et al 1979	240	0
Barrat 1979	59	0
12 altri studi di coorte	448	0
Goldfarb et al 1968	166	0
Hack et al 1972	104	0
Harlap et al 1976	225	0
Ahlgren et al 1976	148	1
Adaghi et al 1979	64	0
Kurachi et al 1983	935	2
Totale	5637	10
Tasso per 1000		1.8

■ Shoham et al (1991): revisione di studi di coorte senza controlli di 11 836 (vedi tabella) gravidanze indotte con:

- **clomifene** (Mac Gregor et al 1968; Karow e Payne 1968; Goldfarb et al 1968; Ahlgren et al 1976; Harlap 1976; Hack et al 1972; Adashi et al 1979; Hack e Lunenfeld 1979; Kurachi et al 1983) per un totale di 3751 nati di cui 40 con malformazioni maggiori (1.1%) e 82 con malformazioni minori (2.2%) considerato non diverso dalla popolazione generale.
- **gonadotropine** (Hack et al 1970; Spadoni et al 1974; Harlap 1976; Caspi et al 1976; Schwartz et al 1980; Kurachi et al 1983; Lunenfeld et al 1986) per un totale di 1160 nati tra cui 25 con malformazioni maggiori (2.2%) e 38 con malformazioni minori (3.3%), tassi considerati non diversi da quelli osservati nella popolazione generale.
- **clomifene e/o gonadotropine** e sottoposte a **IVF-ET o GIFT** (Wood et al 1982, Trounson e Wood 1984, Seppala 1985, Andrew et al 1986, Frydman et al 1986; Cohen et al 1988; NPSU 1988).

Gravidanze	Totale nati	Difetti maggiori	Difetti minori
indotte con clomifene	3751	40 (1.1%)	82 (2.2%)
indotte con gonadotropine	1160	25 (2.2%)	38 (3.3%)
sottoposte a IVF-ET o GIFT	6925	129 (1.9%)	di solito non riferiti

L'analisi per specifiche malformazioni non indica eccesso per nessuna di esse.

- *Van Loon et al (1992): revisione dei dati forniti da 5 registri di concepimenti assistiti (IVF-ET), per studiare la associazione tra induttori dell'ovulazione e DTN. La revisione conclude: "L'induzione dell'ovulazione non sembra rappresentare un fattore di rischio per DTN nei nati".*

DTN dopo IVF-ET in 5 registri	IVF-ET	DTN (n) x 1000	IC 95%
Inghilterra (1978-87)	1586	(6) 3.8	1.65-8.08
Francia (1986-90)	4890	(11) 2.2	1.09-3.90
Scandinavia (1981-87)	433	(0) 0	0.00-7.59
U.S.A. (1987)	7869	(2) 1.1	0.19-3.58
- (1988)	3583	(4) 1.1	0.38-2.68
- (1989)	4736	(6) 1.3	0.55-2.71
- (1990)	5336	(7) 1.3	0.62-2.58
Australia (1979-88)	4970	(16) 3.2	1.93-5.11
Totale	27 403	(52) 1.9	1.39-2.44
Totale escluso encefalocele		1.7	

Segnalazioni di casi

- *Melamed (1982): 1 bambino con epatoblastoma, nato da gravidanza indotta con clomifene e gonadotropine.*
- *Mandel et al (1994): 4 bambini con neuroblastoma, nati da gravidanze indotte (clomifene; gonadotropine; progestinici).*

Studi di coorte retrospettivi con controlli esterni

- *Lancaster (1987), 1979-1986: 16 centri per la fecondazione in vitro: 1694 nati (vivi e morti) e 3 IVG per difetti congeniti. 37 feti/nati con difetti congeniti: OR=2.2 (IC 95%: 1.5-2.9). 6 presentavano spina bifida vs atteso di 1.2 (RR=5.0; IC 95%: 1.8-10.8). 4 presentavano trasposizione dei grossi vasi vs atteso di 0.6 (ARR=6.7; IC 95%: 1.8-17.7). 2 nati presentavano rispettivamente trisomia 18 e sirenomelia.*

Studi di coorte prospettivi con controlli interni

- ➔ *Kallen et al (2002): studio di coorte su tutte le gravidanze indotte da stimolanti ovarici (per lo più clomifene), ma che non erano state sottoposte a IVF, accertate in modo valido*

su tutta la popolazione svedese tra il 1995 e il 1999. Totale nati esposti = 4307, nati nella coorte di controllo (nati da gravidanze non indotte) = 438 582. OR per malformazioni (187 casi) = 1.2 (IC 95%: 1.1-1.40). Questo studio, in cui erano disponibili anche informazioni sul periodo di tempo di subfertilità involontaria, l'analisi multivariata che teneva conto di questo fattore confondente, anno di nascita del bambino, età materna e parità indicava un OR di 1.1 (IC 95%: 0.9-1.3). Senza questa analisi (che tuttavia corregge solo in parte il peso dell'effetto confondente della infertilità) il risultato sarebbe stato positivo, dimostrando l'importanza di tenere sotto controllo fattori confondenti importanti quando si effettuano studi di questo tipo. Tra le varie malformazioni osservate nessun DTN, 41 cardiopatie (9.5 per mille) e 10 ipospadie (2.3 per mille). Il risultato più evidente emerso da questo studio è l'eccesso di gemellarità (OR=4.3; IC 95%: 3.8-4.8), rischio assoluto = 5.9%, attribuibile ai farmaci induttori di ovulazione (e non a fattori confondenti). L'aumento di gemellarità è maggiore, ma non esclusivo, per i gemelli dizigoti.

Studi caso controllo specifici

- Mills et al (1990): casi: 571 madri di nati con DTN; controlli: (a) 546 madri di nati con malformazioni diverse da DTN (per minimizzare il bias di memoria), (b) 573 madri di nati sani. Esposizione prima del concepimento a induttori dell'ovulazione (clomifene 79%, gonadotropine 17%, bromocriptina 4%) valutata con interviste effettuate in media tre mesi dopo la diagnosi (prenatale o neonatale) da intervistatori "ciechi". Esposizioni a induttori dell'ovulazione poco tempo prima della gravidanza in studio: 8 su 571 DTN vs 6 su 546 nati con altri difetti congeniti (OR=1.3; IC 95%: 0.4-4.5), vs 10 su 573 nati sani (OR=0.8; IC 95%: 0.3-2.3). Esposizioni a induttori dell'ovulazione qualsiasi periodo prima della gravidanza in studio: 24 su 571 con DTN vs 17 su 546 nati con altri difetti congeniti (OR=1.4; IC 95%: 0.7-2.7), vs 23 su 573 nati sani (OR=1.1; IC 95%: 0.6-2.0).

G03GA – Gonadotropine

Gonadotropina corionica – G03GA01

Gonadotropina umana della menopausa (Menotropina) – G03GA02

È composta da un preparato a base di gonadotropina menopausale umana (hMG) liofilizzata, standardizzata con gonadotropina corionica umana (hCG). È utilizzata nella terapia della sterilità come induttore dell'ovulazione. Disponibile in Italia dal 1998.

Urofollitropina – G03GA04

Ormone ipotalamo ipofisario. Si tratta di un ormone glicoproteico ad attività follicolostimolante ottenuto da urine di donne in menopausa.

Follitropina alfa – G03GA05

Follitropina beta – G03GA06

Disponibile in Italia dal 1987.

Lutropina alfa – G03GA07

Segnalazioni di casi

- *Caspi e Weinraub (1972): 1 bambino con teratoma sacrococcigeo, nato da gravidanza indotta con gonadotropina corionica, menotropina e progestinici.*
- *Bishai et al (1999): in una bambina di circa 5 anni è stata diagnosticata iperplasia persistente primaria del vitreo, esposta per le prime settimane di gestazione a clomifene. L'ipotesi di un'associazione causale è sostenuta dagli autori sulla base dell'effetto collaterale del clomifene sull'apparato oculare e la vista negli adulti (fino al 10% dei casi) e sulla presenza di cataratta nei topi e ratti, ma non nella scimmia in seguito ad esposizione a clomifene in utero.*

Studi di coorte senza controlli (non considerati nella revisione narrativa riportata sopra)

- *Tyler (1968): 236 nati da gravidanze indotte con menotropina, 1 nato con esadattilia.*
- *Alberman (1978): in un capitolo di un libro riferisce uno studio non pubblicato ove furono osservati 150 nati da gravidanze indotte con menotropina, tra cui 6 nati con difetti congeniti diversi tra loro, concludendo per l'assenza di rischio.*

Studi di coorte retrospettivo con controlli interni

- *Kurachi et al (1983) (utilizzato anche nella meta-analisi del clomifene, vedi) studio svolto in 9 ospedali giapponesi 213 nati esposti con 3 malformazioni maggiori (2 piedi torti e 1 LCA) pari all'1.4% non diversa dall'incidenza osservata tra 30 033 nati da gravidanze non indotte (1.1%). Nessuna differenza con 935 nati da gravidanze stimolate con clomifene (1.0%) Probabile un bias di sotto-accertamento dei difetti congeniti. Utile ricordare che in questo studio controllato (a differenza di altri studi non controllati) non è stato osservato un incremento di aborti spontanei.*

Studi di coorte prospettici con controlli interni

- ➔ *Heinonen et al (1977), CPP: 2 nati esposti nelle prime 16 settimane a gonadotropine, entrambi senza difetti congeniti.*

Studi caso controllo specifici

- *Werler et al (1994) (utilizzato anche nella meta-analisi del clomifene, vedi): 1034 casi di DTN tra cui 11 esposti tra 4-6 mesi prima della data dell'ultima mestruazione e un mese*

dopo, 4081 controlli (con malformazioni non cerebrali) appaiati per età materna ed anno di nascita tra cui 32 esposti. AOR = 1.5 (IC 95%: 0.7-3.4). Analisi per sottogruppi di difetti (isolati e non) e di esposizione (prima e dopo il concepimento) non forniva risultati differenti.

Studi caso-controllo specifici “annidati” nella coorte prospettica di tutti i nati

➔ Kallen e Otterblad Olausson (2003), Swedish MBR: Casi = 5015 nati con difetti cardiovascolari tra cui 12 esposti a gonadotropine corioniche nel 1° trimestre, 577 730 controlli tra cui 757 esposti. OR per difetti cardiovascolari = 1.8 (IC 95%: 1.0-3.1). Risultato secondo gli autori attribuibile all'effetto confondente della subfertilità.

Scheda tecnica: “ Non vi è indicazione all'uso del prodotto durante la gravidanza. Non è stato riportato alcun rischio teratogenico in seguito di iperstimolazione ovarica controllata nell'uso clinico con gonadotropine. Ad oggi, non sono stati riportati effetti malformativi. In studi su animali non è stato riportato alcun effetto teratogeno”.

Conclusioni classe G03GA: La qualità e quantità degli studi disponibili permette di affermare che non esiste alcuna evidenza di una associazione tra gonadotropine e aumento di difetti congeniti. La stimolazione ovarica con gonadotropine aumenta il rischio di gravidanze multiple (11-42% per parti bigemini e 5-6% per parti trigemini) e dipende dal dosaggio e dal tipo di sostanza utilizzato (Scialli 1986). Studi controllati non indicano un aumento di aborti spontanei, incerto l'incremento di gravidanze ectopiche.

G03GB - Stimolanti sintetici dell'ovulazione

Ciclofenil – G03GB01

Antiestrogeno di sintesi non steroideo stimolante l'increzione gonadotropica ipofisaria. Agisce a livello ipotalamico ed ipofisario inibendo il normale feed-back negativo degli estrogeni sul GnRH ipotalamico, con conseguente aumento della secrezione di gonadotropine. Disponibile in Italia dal 1974.

Nessuno studio specifico è disponibile in letteratura in rapporto all'uso nella gravidanza umana.

Studi su animali di laboratorio

■ Einer-Jensen (1968), Suzuki (1970): non teratogeno nel ratto, ma aumentato riassorbimento fetale.

Scheda tecnica: “Nonostante manchino dimostrazioni di un'influenza sfavorevole di ciclofenil sullo sviluppo fetale, è consigliabile escludere sempre una gravidanza in atto prima di iniziare il trattamento”.

Clomifene citrato – G03GB02

Antiestrogeno di sintesi non steroideo. Agisce a livello ipotalamico e ipofisario inibendo il normale feedback negativo degli estrogeni sulla liberazione del GnRH ipotalamico, con conseguente aumento della secrezione delle gonadotropine. Ha una lunga durata d'azione, sembra che possa permanere nell'organismo umano fino a 6 settimane (Cunha et al 1987). Disponibile in Italia dal 1966.

Revisioni sistematiche

- *Greenland e Ackerman (1995): Revisione sistematica di studi di coorte con controlli interni e caso-controllo per stabilire la dimensione di rischio eventualmente associata ad esposizione a clomifene. Reperiti con accurata ricerca fino al marzo 1995 11 studi da 16 pubblicazioni, chieste in alcune occasioni ulteriori informazioni agli autori. Uno studio non considerato (Karaback et al 1989) per difficoltà a ricostruire i dati utili alla meta-analisi finale. Lo studio di Cornel et al (1989), sebbene con dubbi sull'esistenza di controlli interni, è stato incluso poiché ininfluenza sulla stima finale del rischio. L'analisi di 10 studi (Kurachi et al 1983, Cornel et al 1989, Czeizel 1989, Czeizel e Racz 1990, Cuckle e Wald 1982 + 1989, Milunsky et al 1990, Mills et al 1990 e 1991, Mili et al 1995, Werler et al 1994, Shaw et al 1995 + 1995, Lammer e Cordero 1986) fornisce una stima cumulativa della OR di 1.1 (IC 85%: 0.8-1.5) non eterogenea tra i vari studi ($p=0.16$). La stima della OR non risulta diversa in relazione al disegno caso controllo o di coorte, tipo di raccolta dell'esposizione intervista o cartelle cliniche. È stato escluso l'effetto del bias di pubblicazione. La differenza più rilevante riguarda studi condotti in Europa (3 studi con $OR=2.9$ (IC 95%: 1.1-7.1) e studi condotti in USA o Giappone (7 studi con $OR=0.9$ (IC 95%: 0.6-1.3). L'ipotesi di una diversa definizione del periodo dell'esposizione (in Europa periodo peri-concezionale, in USA e Giappone periodo pre-concezionale) non è convincente poiché: (a) uno studio che ha confrontato l'esposizione nel periodo preconcezionale vs periodo peri-concezionale non ha trovato differenze (Werler et al 1994), (b) uno studio su modello animale ha riscontrato un'associazione con il periodo preconcezionale soltanto, (c) l'effetto del clomifene può persistere a lungo nell'organismo. In conclusione questa revisione sistematica non supporta l'ipotesi di un'associazione tra DTN e uso di clomifene, ed esclude un rischio maggiore del 50% di quello di base.*

Segnalazioni cliniche

- *Dyson e Kohler (1973), Sandler (1973), Barrett e Hakim (1973), Field e Kerr (1973), Biale et al (1978): 7 nati con anencefalia da gravidanze stimulate con clomifene, uno nato dopo 5 cicli di stimolazioni (due delle quali dopo il concepimento). Queste segnalazioni hanno generato l'ipotesi di un'associazione tra stimolazione con clomifene e anencefalia: vedi conclusioni.*
- *Ylikorkala (1975): 1 nato con atresia esofagea e fistola tracheale, cardiopatia, ipospadia e agenesia renale sinistra, esposto in utero a clomifene e metildopa nel 1° trimestre di gravidanza.*
- *Halal et al (1980): 1 nato con malformazioni multiple (megauetra, ipospadia, ano imperfo-*

rato, piede torto, agenesia renale destra e ipoplasia renale sinistra con idrouretere, persistenza della cloaca con fistola retto-vescicale), esposto in utero nella terza settimana di gravidanza a 50 mg/die di clomifene per 5 giorni.

- Sceusa e Klein (1990), Haring et al (1992), Martinez-Roman et al (1995): 3 casi di acardius acephalus, esposti a clomifene, chiaramente legati al problema della gemellarità indotta dalla sostanza.
- White et al (1990): 5 casi di tumori infantili (3 neuroblastomi, 1 medulloblastoma; 1 neuroblastoma; 1 tumore neuroectodermale), in nati da gravidanze indotte con clomifene.

Studi su casi, senza controlli

- Kobayashi et al (1991), Japan Children's Registry (1985-1989): 6.236 casi di bambini affetti da tumori. Un numero elevato di tumori in nati da gravidanze indotte (induttore non specificato, presumibilmente clomifene). Non è chiaro come sia stata valutata la prevalenza dell'esposizione.

Tipo di tumore	Casi studiati	Induzione ovulazione
Neuroblastoma	887	4 (p=0.001)
Tumori cerebrali	556	1
Linfomi maligni	517	2
Tumori reticoloendoteliali	174	2
Leucemia	2301	0
Altri	1801	0
Totale	6236	9

Studi caso-controllo specifici

- Reefhuis et al (2003): casi: 99 nati con craniosinostosi non di natura genetica; controlli: 777 nati sani. OR di craniosinostosi in nati da gravidanze indotte con clomifene = 3.8 (IC 95%: 1.1-12.3), sottoposte ad inseminazione artificiale = 4.2 (IC 95%: 0.8-9.4), a tecniche di riproduzione assistita = 4.2 (IC 0.5-27.3). Non valutato il possibile fattore confondente della gemellarità (nei gemelli la craniosinostosi è più frequente), non chiaro il periodo di esposizione.

Studi caso-controllo specifici "annidati" nella coorte prospettica di tutti i nati

- ➔ Kallen e Otterblad Olausson (2003), Swedish MBR: Casi = 5015 nati con difetti cardiovascolari tra cui 14 esposti a clomifene nel 1° trimestre, 577 730 controlli tra cui 874 esposti. OR per difetti cardiovascolari = 1.9 (IC 95%: 1.1-3.2). Risultato secondo gli autori attribuibile all'effetto confondente della subfertilità.

Scheda tecnica: "Controindicato in gravidanza: poiché il clomifene provoca interruzioni della gravidanza e malformazioni fetali in ratti o conigli, il prodotto non deve essere somministrato durante la gravidanza. L'esperienza clinica ha dimostrato che l'incidenza delle gravidanze multiple è aumentata quando

il concepimento è avvenuto durante un ciclo di terapia con Clomifene citrato. In un gruppo di 2369 gravidanze studiate, 2183 (92.1%) furono singoli, 165 (6.9%) bigemine, 11 (0.5%) trigemine, 7 (0.3%) quadrigemine e 3 (0.13%) con cinque nati. Pertanto, 186 gravidanze (pari al 7.9%) furono multiple. Sia la paziente che il partner devono essere avvisati, prima di iniziare il trattamento, di tali possibilità e delle potenziali complicazioni di gravidanze multiple. Delle 165 gravidanze gemellari il rapporto tra gemelli omozigoti e dizigoti fu di 1 a 5. L'incidenza globale di malformazioni da gravidanze associate all'uso di Clomifene citrato risultò compresa entro i limiti di quella riferita alla popolazione generale in letteratura. È stato suggerito un possibile aumento del rischio di trisomie e sindrome di Down, ma la scarsità delle osservazioni non consente a tutt'oggi di confermare o meno tale ipotesi e pertanto di giustificare l'amniocentesi sistematica, in assenza di altri fattori quali l'età avanzata o l'anamnesi familiare. La frequenza di interruzione della gravidanza o morte fetale è stata del 21,4% (aborto spontaneo nel 19%), quella di gravidanza ectopica dell'1.18% mentre lo 0.17, 0.04 e 1.01% corrisposero a mola idatiforme, feto papiraceo e nascita di feto morto rispettivamente”.

Conclusioni: Il clomifene è stato oggetto di numerosi studi. Le segnalazioni di casi di anencefalia del 1973 (tutte lettere al Lancet) rappresentano le prime preoccupazioni su induttori dell'ovulazione e malformazioni, a cui sono seguite una lunga serie di discussioni, studi e revisioni. Le prime valutazioni (studi di coorte senza controlli) non avevano osservato un aumento di difetti congeniti e un paio di revisioni non suggerivano nessun rischio aggiuntivo (Scialli 1986; Lunenfeld et al 1986) basandosi su circa 4000 gravidanze valutate. La gran parte degli autori inoltre suggeriva che l'anencefalia ed altri DTN potevano essere in diretto rapporto con la subfertilità della donna, piuttosto che con il trattamento con clomifene (Dyson e Kohler 1973, Sandler 1973, Field e Ker 1974, James 1973, 1974, 1977, Ahlgren et al 1976, Schardein 1980). Il problema è stato riproposto da Paul Lancaster che nel 1987 (lettera al Lancet) riferiva un eccesso di DTN (6 vs 1.2 attese) su 1697 gravidanze sottoposte a IVF in Australia e Nuova Zelanda. Subito dopo furono pubblicate (lettere al Lancet) le osservazioni di Cornel et al (1989) e Czeizel (1989) che, analizzando i dati dei registri di difetti congeniti rispettivamente dell'Olanda del Nord e dell'Ungheria, indicavano un eccesso di rischio di DTN per le gravidanze stimulate con clomifene. A queste segnalazioni hanno fatto seguito ulteriori studi e revisioni specifiche sui DTN e sui difetti congeniti in generale che hanno definitivamente chiarito che: a) non è documentato un eccesso di malformazioni dopo stimolazione farmacologica dell'ovulazione; b) il rischio di DTN se effettivamente esiste è molto piccolo; c) gli studi che mostrano risultati positivi dovrebbero essere interpretati alla luce del fattore confondente subfertilità (condizione peraltro variabile, ad esempio la stimolazione soltanto o seguita da riproduzione assistita definisce gruppi di pazienti di diversa natura). Rimangono due dubbi: a) esposizione a clomifene dopo il concepimento; b) il rischio (minimo?) di tumori infantili. Ambedue i problemi non

risolvibili con le informazioni a disposizione. L'incidenza di gravidanze multiple (e problemi connessi) dopo uso di clomifene è del 8-12% (Goldfarb et al 1968). La gran parte sono multizigotiche, ma l'incremento è anche per le gravidanze gemellari monozigotiche.

G03HA – Antiandrogeni

Ciproterone acetato – G03HA01

Ciproterone acetato + etinilestradiolo – G03HB01

Dotato di azione antiandrogena, antigonadotropica e progestinica. Con meccanismo competitivo impedisce agli androgeni di legarsi ai recettori cellulari degli organi bersaglio e si oppone agli effetti stimolanti operati dagli androgeni sui vari organi androgeno-dipendenti. È il più potente antiandrogeno disponibile, dotato di attività glucocorticoide e progestativa. Ha un'emivita di 33-43 ore. La formulazione depot permane in circolo per un periodo di 10-14 giorni. Disponibile anche in associazione con etinilestradiolo come contraccettivo orale. Disponibile in Italia dal 1975.

Segnalazioni di casi

- *Statham et al (1985): un nato maschio sano esposto per le prime 5-6 settimane dopo il concepimento alla sostanza (2 mg/die) contenuta in una associazione estroprogestinica. Gli autori riferiscono che la Schering, produttrice del farmaco, ha raccolto 6 casi di neonati maschi sani esposti a 50 mg/die fino alla 20ª settimana dopo il concepimento.*
- *Berg e Bakos (1987): 1 feto (IVG) senza macroscopici difetti congeniti esposto a ciproterone (100 mg/die) per le prime 17 settimane di gravidanza. Gli autori riferiscono che la Schering, produttrice del farmaco, ha raccolto 16 casi di esposizioni in gravidanza a bassi dosaggi di Ciproterone, esitate in nati normali.*

Studi di coorte prospettici senza controlli

- ➔ *Vaudre-Williams et al (1993), TIS Parigi: 139 esposizioni nel 1° trimestre a ciproterone: 75 a 2 mg in associazione con progestinico e 19 a 50 mg. Su 33 nati maschi esposti nessuno presentava femminilizzazione dei genitali. 3 nati con difetti congeniti esposti al preparato in associazione: 1 IVG feto femmina con agenesia gonadica, 1 nato con alterazione del prepuzio, 1 nato con malformazione del condotto uditivo.*
- *Jahn (1996): 44 feti di sesso maschile nati sani esposti accidentalmente in gravidanza a dosi comprese tra 2 e 100 mg/die.*

Scheda tecnica: "L'uso del ciproterone non è indicato nelle donne". Relativa alle associazioni contraccettive: "L'impiego in età feconda deve essere preceduto da un test di gravidanza".

Conclusioni: Il dosaggio comunemente usato di ciproterone nelle associazioni estroprogestiniche è estremamente basso e lontano dal far ipotizzare effetti nocivi sullo sviluppo dei genitali esterni maschili. L'uso di ciproterone a dosaggi elevati per il trattamento dell'irsutismo, implica una più attenta valutazione per i tempi di esposizione. In caso di esposizione durante il periodo critico della differenziazione dei genitali esterni (dopo la 7^a settimana), sarà utile valutare l'opportunità di una diagnosi prenatale per la determinazione del sesso fetale.

G03XA – Antigonadotropine e sostanze similari

Danazolo – G03XA01

Androgeno sintetico modificato, derivato dall'etisterone. Ha debole attività antiandrogena e inibisce il rilascio ipofisario delle gonadotropine con conseguente diminuzione della secrezione di estrogeni. Brevettato nel 1963.

Revisioni di casistica

- Rosa (1984): ha raccolto 46 esposizioni a danazolo nelle prime 8-20 settimane di gravidanza (Duch e Katayama 1981; Schwatz 1982; Castro Magana et al 1981; Hamond e Talbert 1981; Peress et al 1982; Shaw e Farquhar 1984). 29 esiti conosciuti: 7 aborti spontanei, 7 nati maschi (1 con difetti congeniti multipli non specificati), 5 nate femmina senza segni di virilizzazione, 10 nate femmina con segni di virilizzazione (1 anche con ernia ovarica). Non sono riferiti casi di virilizzazione in esposizioni antecedenti all'8^a settimana di gravidanza. Tutte le esposizioni erano a 800 mg/die di danazolo.
- Brunskill (1992), Sterling-Winthrop ditta produttrice: 129 esposizioni a danazolo in gravidanza provenienti dal Regno Unito, riferiti all'Australian Drug Reactions Advisory Committee (ADRAC 1986, 1989, Kingsbury 1985: 4 casi) e alla FDA (Rosa 1984) e il caso di Quagliarello e Alba Greco (1985). Viene riportato l'esito di 94 gravidanze: 12 aborti spontanei, 23 IVG, 37 nati maschi sani, 34 nate femmine senza segni di virilizzazione, 23 nate femmine con segni di virilizzazione. Non sono stati notati segni di virilizzazione nelle femmine esposte entro l'8^a settimana di gravidanza. Anche se più frequentemente la virilizzazione si è verificata a dosaggi elevati di danazolo, in un caso vi era stata esposizione a 200 mg/die.

Segnalazioni cliniche (non incluse nella revisione di Brunskill 1992)

- Wentz (1982): 1 nata senza alterazioni genitali esposta a 200 mg/die di danazolo dalla 1^a alla 6^a settimana di gravidanza.
- Il Ministero della Salute (1988) nell'ambito del Monitoraggio Italiano riferisce un caso di pseudoermafroditismo nella figlia di una donna che aveva assunto per il trattamento di

cisti endometriale, 400 mg/die di danazolo per 87 giorni dopo la data della mancata mestruazione.

- *Insiripong et al (1996): 1 nata sana esposta nella seconda metà della gravidanza a danazolo per trombocitopenia materna.*

Scheda tecnica: “ In considerazione della possibile comparsa di effetti androgeni nel feto, non deve essere somministrato in gravidanza ... Nelle donne in età feconda, il trattamento deve iniziare durante il periodo mestruale. In caso contrario debbono essere eseguite indagini appropriate onde accertare che la paziente non sia in stato di gravidanza. Dovrà inoltre essere consigliato il ricorso a metodi contraccettivi non ormonali per tutta la durata del trattamento”.

Conclusioni: Le osservazioni cliniche disponibili e le proprietà farmacologiche del danazolo sono compatibili con un effetto mascolinizante sui feti di sesso femminile. La dimensione del rischio va stimata in base al periodo di esposizione (8^a-13^a settimana di gestazione periodo più critico) ed al dosaggio del farmaco assunto (effetti riferiti solo per 200 mg/die o più). Dopo la 14^a settimana è più frequente che si verifichi soltanto una ipertrofia clitoridea. Quando l'esposizione a danazolo è prolungata e si verifica nell'8^a-13^a settimana di gestazione, la virilizzazione del feto femmina può avvenire circa nel 50% dei casi (Brunskill 1992). I dati a disposizione non sembrano mostrare un'associazione con malformazioni non genitali.

Gestrinone – G03XA02

Ormone steroideo di sintesi, antagonista del progesterone. Utilizzato come terapia dell'endometriosi associata o non ad infertilità. Disponibile in Italia dal 1992.

Nessuno studio specifico è disponibile in letteratura in rapporto all'uso nella gravidanza umana, non sono disponibili neppure studi su animali di laboratorio.

Scheda tecnica: “Controindicato in gravidanza”.

Conclusioni: Non sono disponibili in letteratura studi sull'uso del gestrinone nella gravidanza umana. In caso di avvenuta esposizione l'unico argomento utilizzabile è l'assenza di una chiara azione teratogena sugli animali di laboratorio, (documentazione fornita dalla ditta produttrice per la registrazione, non disponibile nelle banche dati).

G04 – Urologici

G04BD – Antispastici urinari

Si tratta di anticolinergici di sintesi o amine terziarie. Esercitano un effetto rilassante, non specifico sulla muscolatura liscia.

Flavoxato – G04BD02

Disponibile in Italia dal 1988.

Studi di coorte senza controlli

- *Capra e Paggi (1972): 39 nati sani esposti nel 1° trimestre al farmaco utilizzato come possibile trattamento della minaccia d'aborto. Nessun effetto negativo in 6 nati esposti a termine di gravidanza per minaccia di parto prematuro.*

Scheda tecnica: "Quantunque le prove nell'animale non abbiano dimostrato effetti dannosi sul feto, conviene usar cautela in gravidanza, specie nel 1° trimestre".

Oxibutinina – G04BD04

Disponibile in Italia dal 1984.

Nessuno studio specifico è disponibile in letteratura in rapporto all'uso nella gravidanza umana.

Studi su animali di laboratorio

- *Edwards et al (1986): non teratogeno nel ratto e nel coniglio rispettivamente a dosi pari a 10-15 e 1-120 volte quelle terapeutiche umane. A dosi tossiche materne (250 volte quelle terapeutiche umane) DIV nel ratto.*

Scheda tecnica: "Gli studi riproduttivi eseguiti nel criceto, coniglio, ratto e topo non hanno messo in evidenza segni di alterata fertilità o danni fetali. L'innocuità del farmaco nelle donne gravide o in quelle che lo possono diventare non è stata accertata. Il farmaco pertanto non va somministrato alle donne in gravidanza, a meno che, a giudizio del medico, i probabili benefici clinici non siano maggiori dei possibili rischi".

Tolterodina – G04BD07

Antagonista competitivo dei recettori colinergici. Ha spiccata selettività per la vescica urinaria. Disponibile in Italia dal 1999.

Nessuno studio specifico è disponibile in letteratura in rapporto all'uso nella gravidanza umana, non sono disponibili neppure studi su animali di laboratorio.

Scheda tecnica: “Non esistono dati adeguati sull’uso di tolterodina in donne in stato di gravidanza... Studi condotti nell’animale hanno dimostrato effetti di tossicità sulla riproduzione. Il potenziale rischio nell’uomo non è noto. Pertanto il farmaco non è raccomandato durante la gravidanza... Nel topo non ci furono effetti della tolterodina sulla fertilità o sulla funzione riproduttiva. La tolterodina determinò mortalità embrionale e malformazioni fetali a seguito di esposizione plasmatica di 20 o 7 volte più elevata rispetto a quelle osservate nell’uomo trattato. Nel coniglio non fu osservato alcun effetto sulle malformazioni, ma gli studi furono condotti a valori di esposizione plasmatica di 20 o 3 volte più elevati rispetto a quelli attesi nell’uomo dopo dosi terapeutiche”.

Conclusioni classe G04BD: Non sono disponibili in letteratura studi specifici sull’uso delle sostanze appartenenti a questa classe terapeutica nella gravidanza umana. In caso di avvenuta esposizione gli argomenti utilizzabili sono: il piccolo studio sul flavoxato e l’assenza di azione teratogena sugli animali di laboratorio (documentazione fornita anche dalla ditta produttrice per la registrazione, non disponibile nelle banche dati).