

H – PREPARATI ORMONALI SISTEMICI, ESCLUSI GLI ORMONI SESSUALI

H01 – Ormoni ipofisari, ipotalamici e analoghi

H01A – Ormoni del lobo anteriore dell'ipofisi e analoghi

H01AA – ACTH

Tetracosactide – H01AA02

Polipeptide sintetico che contiene i primi 24 aminoacidi dell'ACTH con azione stimolante il corticosurrene. Disponibile in Italia dal 1967.

Nessuno studio specifico è disponibile in letteratura in rapporto all'uso nel 1° trimestre della gravidanza umana, non sono disponibili neppure studi sull'animale di laboratorio.

Effetti feto-neonatali: Nessun effetto negativo in neonati esposti nell'ultimo periodo della gravidanza (Potert 1962, Aral et al 1972). Rischio teorico di ipoadrenalismo neonatale per somministrazioni nelle ultime settimane di gravidanza.

Scheda tecnica: "Nelle donne in stato di gravidanza il prodotto va somministrato nei casi di effettiva necessità sotto il diretto controllo del medico. I nati, le cui madri sono state trattate durante la gravidanza con alte dosi del farmaco, devono essere attentamente controllati, allo scopo di evidenziare eventuali segni di ipoadrenalismo".

Conclusioni: Nonostante l'assenza di studi nel 1° trimestre della gravidanza umana, in caso di avvenuta esposizione non è ipotizzabile un aumento del rischio riproduttivo di base, considerate le caratteristiche farmacologiche, la mancata segnalazione di anomalie nel lungo periodo di commercializzazione, seppure presumibilmente rara la prescrizione in gravidanza, e l'assenza di azione teratogena su animali di laboratorio, (documentazione fornita dalla ditta produttrice per la registrazione, non disponibile nelle banche dati). Il meccanismo di azione della sostanza giustifica un attento controllo della funzionalità surrenalica nei nati esposti ad elevati dosaggi.

Somatropina – H01AC01

Disponibile in Italia dal 1988.

Segnalazioni di casi

- *Muller et al (1995): 1 nato sano esposto nel 1° trimestre.*

Studi di coorte prospettici senza controlli

- *Wiren et al (2002): 12 nati sani esposti nel 1° e 2° trimestre da 8 donne con ipopituitarismo.*

Scheda tecnica: “Non vi è esperienza clinica dell’uso del farmaco in donne gravide. I dati degli studi sulla riproduzione nell’animale sono incompleti. Il trattamento con Genotropin deve essere interrotto in caso di gravidanza. Durante una normale gravidanza i livelli dell’ormone della crescita pituitario diminuiscono notevolmente dopo 20 settimane di gestazione e vengono sostituiti quasi interamente dall’ormone della crescita placentare entro le 30 settimane. Per questo motivo, è improbabile che sia necessaria la terapia sostitutiva continuata con somatotropina in donne con deficit dell’ormone della crescita nel terzo trimestre di gravidanza. ... Gli studi sulla tossicità generale, tollerabilità locale e sulla riproduzione non hanno evidenziato effetti rilevanti dal punto di vista clinico. Studi di genotossicità in vitro ed in vivo su mutazioni genetiche e sull’induzione di aberrazioni cromosomiche sono risultati negativi”.

Conclusioni: Nonostante la quasi totale assenza di dati in letteratura sull’uso della somatotropina nella gravidanza umana, in caso di avvenuta esposizione non è ipotizzabile un aumento del rischio riproduttivo di base, considerate le caratteristiche farmacologiche della sostanza, la mancata segnalazione di anomalie nel periodo di commercializzazione e l’assenza di azione teratogena su animali di laboratorio, (documentazione fornita dalla ditta produttrice per la registrazione, non disponibile nelle banche dati).

H01B – Ormoni del lobo posteriore dell’ipofisi**Desmopressina (DDAVP) – H01BA02**

Polipeptide sintetico strutturalmente simile alla vasopressina. Disponibile in Italia dal 1979.

Revisione sistematica di segnalazioni di casi

- *Ray (1998): revisione sistematica dal 1976 al 1997, identificati 20 articoli che segnalavano uno o più casi esposti per un totale di 49 nati esposti durante tutto l’arco della gravidanza (41 anche nel 1° trimestre) ad una dose media intranasale di 29 µg (range 7.5-100 µg) per diabete insipido materno. In questa casistica sono stati osservati 2 casi di sindrome Down (non riconducibile al trattamento) e una cardiopatia, più un diabete insipido insorto a 18 mesi.*

Studi di coorte prospettici

→ *Kallen et al (1995): Swedish MBR 29 nati esposti per tutta la gravidanza. 1 solo nato con difetto cardiaco (DIV e dotto arterioso pervio). Unico studio di coorte, non incluso nella revisione di Ray (1998).*

Effetti feto-neonatali: non effetti negativi in esposizioni nella seconda parte della gravidanza e al momento del parto (El-Hennawy et al 2003, Perez-Barrero et al 2003).

Scheda tecnica: “Sebbene l’effetto ossitocico della desmopressina sia praticamente trascurabile, la somministrazione a donne gravide è bene sia riservata ai casi di effettiva necessità e comunque sotto diretto controllo medico. Tossicità fetale: la somministrazione nel periodo organogenetico di 0,1-1-10 µg/kg/die per via intramuscolare nell’animale non ha determinato intolleranza materna, alterazioni della fertilità, effetti teratogeni od embriotossici e nemmeno turbe dell’accrescimento ponderale”.

Conclusioni: Gli studi sull’uso della desmopressina nella gravidanza umana disponibili in letteratura sono limitati, ma non evidenziano un aumento del rischio riproduttivo di base.

H01C – Ormoni ipotalamici

Gonadorelina (gonadotropin releasing hormone: gnrh) – H01CA01

Induttore dell’ovulazione, decapeptide ipotalamico sintetico, che stimola la sintesi ed il rilascio di FSH e LH da parte dell’ipofisi. Ampiamente utilizzata per il trattamento dell’infertilità femminile (Al-Inany e Aboulghar 2002). Disponibile in Italia dal 1990.

Segnalazioni di casi

- *Bogehelman et al (1982): parto trigemellare in gravidanza indotta con GNRH.*
- *Miller et al (1984): 4 nati sani e 3 aborti spontanei da gravidanze indotte con GNRH.*
- *Hurley et al (1984): 9 nati sani da gravidanze indotte con GNRH.*

Studi di coorte senza controlli

- *Wilshire et al (1993): 18 gravidanze indotte con agonisti del GNRH: 5 aborti spontanei (28%), 1 morte fetale a 20 settimane per incontinenza cervicale, 12 nati sani.*

Scheda tecnica: “Non vi sono dati che facciano pensare ad un rischio teratogeno con Gonadorelina. Il farmaco deve essere comunque evitato durante la gravidanza e l’allattamento dal momento che il test diagnostico con Gonadorelina non dà risultati utilizzabili. Inoltre non sono noti impieghi terapeutici del prodotto in tali periodi in quanto la possibilità di stimolazione dell’ipofisi è notevolmente limitata.

Studi nel ratto e nel coniglio, con somministrazione sottocutanea di 4, 50 e 100 µg/kg/die e nel topo con somministrazione intraperitoneale di 0,4-4 mg/kg/die non hanno evidenziato effetti teratogeni od embriotossici”.

Conclusioni: Non sono stati reperiti studi specifici sull'esito di gravidanze indotte con gonadorelina o di inavvertita esposizione nelle prime settimane di gravidanza, L'esperienza generale fa ritenere che l'utilizzo di gonadorelina non determini un aumento del rischio riproduttivo di base (Tarlantzis e Bili 2004).

H01CB – Ormone anticrescita

Octreotide – H01CB02

Ocatpeptide a lunga azione con azione simile a quella somatostatina, utilizzato nei tumori carcinoidi ed endocrini del pancreas. e nella sindrome dell'ovaio policistico 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.

Segnalazioni di casi

- Landolt et al (1989), Montini et al (1990), Colao et al (1997), Paiva et al (1998): 5 nati sani esposti nel 1° trimestre.
- Herman-Bonert et al (1999): 1 nato sano esposto al momento del concepimento.
- Caron et al (1996): 1 nato sano esposto dal concepimento al 1° mese e dal 6° all'8° mese (parto).
- Takeuchi et al (1999), Mozas et al (1999), Neal (2000), Hierl et al (2000), Fassnacht et al (2001), Blackhurst et al (2002): 7 nati sani esposti per tutta la gravidanza, eccetto il caso descritto da Mozas et al (1999) esposto al 6° mese soltanto.

Scheda tecnica: "L'uso dell'octreotide è controindicato in gravidanza ... non è risultato embriotossico o teratogeno nel coniglio e nel ratto, non influisce sulla fertilità nel maschio e non interferisce nello sviluppo dei feti e della prole, a nessuna delle dosi saggiate, decisamente superiori alle dosi terapeutiche cliniche”.

Lanreotide – H01CB03

Analogo sintetico della somatostatina. Disponibile in Italia dal 2001.

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

Segnalazioni di casi

■ *De Menis et al (1999): 1 nato sano esposto per tutto il primo mese di gravidanza.*

Scheda tecnica: “Benché non sia stato osservato alcun effetto teratogeno nell’animale, il Lanreotide non deve essere somministrato durante la gravidanza. Nelle donne in età fertile un’eventuale gravidanza deve essere sempre esclusa prima dell’inizio del trattamento e durante il trattamento stesso deve essere assicurata un’efficace copertura anticoncezionale”.

Conclusioni classe H01CB: Sono disponibili in letteratura soltanto poche segnalazioni di casi di esposizione di ormoni anticrescita nella gravidanza umana, nessuno di essi suggerisce un effetto teratogeno. Altro argomento utilizzabile nella consulenza in caso di avvenuta esposizione è l’assenza di azione teratogena negli animali di laboratorio, (documentazione fornita dalla ditta produttrice per la registrazione, non disponibile nelle banche dati). Date le limitate conoscenze del farmaco va utilizzato con estrema cautela, seguendo le indicazioni inserite nella scheda tecnica.

H01CC – Ormoni liberatori delle antgonadotropine

Ganirelix – H01CC01

Antagonista sintetico di terza generazione del GnRH, utilizzato come induttore dell’ovulazione. Disponibile in Italia dal 2000.

Segnalazione di casi

■ *Beckers et al (2003): 1 nato sano da gravidanza stimolata con ganirelix.*

Studi di coorte senza controlli

■ *Olivennes et al (2001): 73 nati da 67 gravidanze. Abortività spontanea 9%. Peso neonatale <2500 g: 8.7% nelle gravidanze singole (46) e 54% nelle gravidanze multiple (13). 1 nato con sindrome di Beckwith-Wiedemann (onfalocele e macroglossia), 7 difetti minori in 5 nati.*

Studi di coorte prospettici con controlli interni

■ *Boerrigter et al (2002): 474 gravidanze da IVF: 432 nati da gravidanza indotte con ganirelix (75.9% parti singoli, 21.2% coppie, 2.9% triplette); 184 nati da gravidanze indotte con altri GNRH antagonisti (67.9% parti singoli, 26.9% coppie, 5.2% triplette). Nessuna differenza nell’incidenza di abortività spontanea dopo le 16 settimane di gestazione.*

L'incidenza di difetti congeniti maggiori era di 4.5% nel gruppo ganirelix vs 3.3% del gruppo altri GNRH (OR=1.4; IC 95%: 0.5-3.5)

Scheda tecnica: "Non sono disponibili dati clinici in gravidanza. L'impiego del prodotto è controindicato durante la gravidanza. ... Studi sulla riproduzione condotti a dosi comprese tra 0,1 e 10 mcg/kg/die per via sottocutanea nel ratto e tra 0,1 e 50 mcg/kg/die per via sottocutanea nel coniglio hanno mostrato un aumentato riassorbimento dei feti nei gruppi trattati con la dose più alta. La rilevanza di questi dati per la specie umana è sconosciuta. Non sono stati osservati effetti teratogeni".

Cetorelix – H01CC02

Antagonista dell'ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante (LHRH), controlla la secrezione delle gonadotropine (LH e FSH) inibendone la secrezione ipofisaria con meccanismo dose-dipendente. Utilizzato nei protocolli per la fecondazione in vitro (Olivennes et al 2003). Disponibile in Italia dal 1999.

Studi di coorte senza controlli

■ *Ludwing et al (2001): 234 gravidanze indotte con cetorelix per IVF. 179 nati vivi. Incidenza di difetti congeniti tra i nati vivi, i nati morti e gli aborti = 3.1%.*

Scheda tecnica: "Non deve essere usato durante la gravidanza. Studi sperimentali su animali indicano che esercita un'influenza dose-dipendente sulla fertilità, sull'attività riproduttiva e sulla gravidanza. Quando il farmaco è stato somministrato nel periodo sensibile della gestazione non sono stati riscontrati effetti teratogeni".

Conclusioni classe H01CC: Gli studi disponibili in letteratura, l'ampio utilizzo per l'induzione dell'ovulazione, l'assenza di effetti teratogeni negli animali di laboratorio, fanno ritenere che le sostanze appartenenti a questa classe farmacologica non determinino un aumento del rischio riproduttivo di base.

H02 – Corticosteroidi sistemici

H02AA – Mineralcorticoidi

Desossicortone – H02AA03

Ormone steroideo prodotto fisiologicamente dalla corteccia surrenale. Aumenta la ritenzione del sodio e l'eliminazione del potassio. Attività glicocorticoide praticamente nulla. Brevettato nel 1948.

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

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

Conclusioni: Non sono disponibili in letteratura studi specifici sull'uso del desossicortone nella gravidanza umana per cui l'unica valutazione possibile è l'analogia con altri steroidi.

H02AB – Glicocorticoidi

Steroidi secreti dalla corteccia surrenale (cortisolo) o di composti di sintesi. Hanno azioni complesse e varie, pertanto il campo di utilizzazione terapeutica è molto ampio. Si differenziano per la loro potenza ed emivita plasmatica. L'uso di corticosteroidi nel parto prematuro riduce l'incidenza e la gravità della sindrome da distress respiratorio nei prematuri (Liggins e Howie 1972, Howie e Liggins 1977, Tausch et al 1979, Crowley 1981, Committee on Obstetric Practice 2002).

Gli studi disponibili in letteratura sull'uso nel 1° trimestre di gravidanza considerano per lo più i corticosteroidi nel loro insieme, senza particolari distinzioni tra le varie sostanze.

Revisione sistematica

■ *Park-Wyllie et al (2000): revisione sistematica per eseguire una meta-analisi del rischio di malformazioni associato agli steroidi sistemici (esclusi i topici). Su 455 articoli identificati con i classici metodi sono stati esclusi 434 perché revisioni, case reports o simili, 8 non consentivano il calcolo della OR, 3 per dimensione del campione troppo piccola (<10 pazienti trattate). Sono stati quindi considerati 10 studi pubblicati tra 1962 e 1999: 6 di coorte (Popert 1962, Warrell e Taylor 1968, Heinonen et al 1977, Mogadam et al 1981, Mintz et al 1986, Park-Willie et al 2000), 4 caso-controllo (Robert et al 1994, Czeizel e Rockenbauer 1997, Rodriguez-Pinilla e Martinez-Frias 1998, Carmichael e Shaw 1999). I motivi del trattamento erano i più vari (es.: asma, LES, malattie intestinali infiammatorie), il dosaggio raramente riferito, il periodo di trattamento almeno nel 1° trimestre. OR cumulativa degli studi di coorte per malformazioni maggiori in generale = 3.0 (IC 95%: 1.1-8.5). Tra le 15 malformazioni osservate in questi studi spiccava la presenza di 3 palatoschisi. (3 su 390 esposti vs nessuno tra 708). La OR cumulativa degli studi caso-controllo per schisi facciali per esposizione nel 1° trimestre = 3.4 (IC 95%: 2.0-5.7) senza particolare distinzione tra LPS e PS. In entrambi i casi non era presente eterogeneità delle OR.*

Segnalazioni di casi

■ *Kraus (1975): 1 nato, esposto per tutta la gravidanza a prednisone e cortisone con cataratta bilaterale.*

Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

- ➔ Rosa (1993), Michigan MSS: 222 esposti nel 1° trimestre a metilprednisolone, 14 nati con difetti maggiori, 9 attesi: RR = 1.6 (IC 95%: 0.9-2.6); 143 esposti nel 1° trimestre, a prednisolone, 11 nati con difetti maggiori, 6 attesi: RR=1.8 (IC 95%: 0.9-3.3); 236 esposti a prednisone nel 1° trimestre, 11 nati con difetti maggiori, 10 attesi: RR=1.1 (IC 95%: 0.5-2.0).

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 20 esposti a corticosteroidi sistemici nel 1° trimestre, 577 730 controlli tra cui 2132 esposti. OR per difetti cardiovascolari = 1.1 (IC 95%: 0.7-1.7).
- ➔ Kallen (2003), Swedish MBR: casi: 1044 nati con LPS non sindromiche tra cui 7 esposti a corticosteroidi sistemici nel 1° trimestre; Controlli (nati in totale) 576 873, tra cui 2050 esposti. AOR=1.0 (IC 95%: 0.8-4.0).

Studi caso-controllo specifici

- ➔ Pradat et al (2003), MADRE database: studio caso-controllo con controlli che presentavano altre malformazioni. Casi: 645 LS(P) e 304 PS vs 10.168 controlli. OR per steroidi sistemici per schisi orali (7 casi) = 2.6 (IC95%: 1.2-5.7), per PS (2 casi) = 1.2 (IC 95%: 0.3-4.9).

Per le specifiche sostanze si rimanda alla parte generale, qui di seguito si riporta soltanto la loro scheda tecnica.

Betametasone – A07EA04 – C05AA05 – D07AC01 – D07BC01 – D07CC01 – D07XC01 – H02AB01 – R01AD06 – R03BA04 – S01BA06 – S01BB04 – S01CA05 – S01CB04 – S02BA07 – S03BA03 – S03CA06

Isomero del desametasonone. Brevettato nel 1961. Per uso inalatorio vedi R03BA04.

Scheda tecnica: "Nelle donne in stato di gravidanza il prodotto va somministrato nei casi di effettiva necessità, sotto il diretto controllo del medico. In gravidanza è stata osservata una depressione dei livelli ormonali, ma il significato di questo reperto non è chiaro. In mancanza di studi controllati condotti nel genere umano, il rischio di effetti dannosi a carico del feto a seguito di assunzione di corticosteroidi non può essere escluso. Le donne che hanno ricevuto terapia corticosteroidica durante la gravidanza devono essere attentamente controllate durante il travaglio ed il parto per eventuali segni di insufficienza surrenalica dovuta allo stress che accompagna la nascita di un bimbo. Poiché i corticosteroidi attraversano la barriera placentare, segni di iposurrenalismo vanno accuratamente ricercati nei neonati di madri che hanno ricevuto dosi significative di corticosteroidi durante la gravidanza. I neonati di madri trattate prima della loro nascita hanno presentato transitoria soppressione del somatormone fetale e presumibilmente degli ormoni ipofisari che regolano la produzione di corticosteroidi sia delle zone fetali che di quelle definitive delle ghiandole surrenali. Tuttavia, la soppressione dell'idrocortisone fetale non ha interferito con la

risposta dell'asse ipofisi-surrene allo stress dopo la nascita. I neonati e i bambini piccoli vanno, inoltre, attentamente esaminati per la possibilità di comparsa della rarissima cataratta congenita. Nelle donne in età fertile un'eventuale gravidanza deve essere sempre esclusa prima dell'inizio del trattamento e durante il trattamento stesso deve essere assicurata un'efficace copertura anticoncezionale. ... Il betametasona fosfato disodico si è dimostrato teratogeno nel ratto e nel coniglio per somministrazione parenterale di dosi pari o doppie di quelle umane. La malformazione predominante era costituita da palatoschisi che è del resto un ben noto effetto dei corticosteroidi in numerose specie animali. Nel ratto e nel coniglio il betametasona fosfato disodico è risultato embriocida a dosi fra quattro e otto volte la dose umana".

Desametasone – A01AC02 – C05AA09 – D07AB19 – D07CB04 – D07XB05 – D10AA03 – H02AB02 – R01AD03 – R01AD53 – S01BA01 – S01CA01 – S01CB01 – S02BA06 – S02CA06 – S03BA01 – S03CA01

Utilizzato nel 1° trimestre per il trattamento della virilizzazione associata all'iperplasia congenita surrenalica, per sopprimere la funzione surrenalica materna. Brevettato nel 1970.

Scheda tecnica: "Non disponendo ancora di studi adeguati sui corticosteroidi in relazione alla riproduzione umana, l'impiego di questi farmaci nelle donne in gravidanza o nelle donne in età feconda richiede che vengano accuratamente vagliati i possibili rischi e vantaggi derivanti dal farmaco per la madre e per l'embrione o il feto. I bambini nati da madri che in corso di gravidanza siano state trattate con dosi considerevoli di corticosteroidi dovrebbero essere sottoposti ad accurati controlli atti ad accertare eventuali segni di iposurrenalismo".

Fluocortolone – C05AA08 – D07AC05 – D07BC03 – D07CC06 – H02AB03 – S01CA04

Brevettato nel 1967.

Scheda tecnica: "Nelle donne in stato di gravidanza il prodotto deve essere usato soltanto in caso di effettiva necessità e sotto il personale controllo del medico. Nel 1° trimestre di gravidanza, l'indicazione della terapia corticoidea va posta con particolare rigore. Pertanto, è consigliabile mantenere la posologia su livelli i più ridotti possibili e limitare al massimo la durata del trattamento, poiché non è da escludere un influsso dannoso sulla struttura corporea e le funzioni organiche del feto".

Metilprednisolone – D07AA01 – D07AC14 – D07CA02 – D10AA02 – H02AB04 – H02BX01 – S01CA08

Brevettato nel 1957.

Scheda tecnica: "Alcuni studi condotti nell'animale da laboratorio hanno mostrato che i corticosteroidi, somministrati alle madri in dosi elevate, possono indurre malformazioni fetali. Non essendo noti dati clinici sugli effetti della terapia corticosteroidica sulla riproduzione, l'impiego di questo farmaco durante la gravidanza, accertata o presunta richiede un'attenta valutazione dei benefici rispetto al potenziale rischio per la madre e/o il feto. Qualora fosse improrogabile il trattamento prolungato o ad

alte dosi con corticosteroidi durante la gravidanza, il neonato dovrà essere attentamente controllato per escludere la presenza di iposurrenalismo in quanto i corticosteroidi attraversano la placenta. Gli studi di teratogenesi hanno evidenziato nel coniglio alterazioni comunemente osservate con i corticosteroidi (palatoschisi, encefalocele e idrocefalo). Non esistono evidenze sulla carcinogenicità e sulla mutagenicità dei corticosteroidi”.

Prednisolone – A01AC54 – A07EA01 – C05AA04 – D07AA03 – D07BA01 – D07CA03 – D07XA02 – H02AB06 – R01AD02 – R01AD52 – S01BA04 – S01BB02 – S01CA02 – S01CB02 – S02BA03 – S02CA01 – S03BA02 – S03CA02 – V03AB05

È la forma più attiva del prednisone. La placenta è in grado di ossidarla in prednisone o in cortisone. Raggiunge la circolazione fetale in concentrazioni 8-10 volte inferiori a quelle materne. Brevettato nel 1954.

Scheda tecnica: “Nelle donne in stato di gravidanza il prodotto va somministrato in casi di effettiva necessità, sotto il diretto controllo del medico”.

Prednisone – A07EA03 – H02AB07

Raggiunge la circolazione fetale in concentrazioni 8-10 volte inferiori a quelle materne. Brevettato nel 1952.

Scheda tecnica: “Nelle donne in stato di gravidanza il prodotto va somministrato nei casi di effettiva necessità, sotto il diretto controllo medico. ... Anche i risultati delle prove di tossicità fetale condotte durante il periodo di organogenesi nel topo per via sottocutanea (dosi da 3,3 a 13 mg/kg), nel ratto per via orale (da 1 a 60 mg/kg) e nel coniglio per via orale (da 1 a 30 mg/kg) ed intramuscolare (0,625 mg/kg) hanno permesso di rilevare che le alterazioni indotte al prodotto del concepimento risultano paragonabili a quelle abitualmente osservate con altri glucocorticoidi, nelle stesse condizioni sperimentali”.

Triamcinolone – A01AC01 – D07AB09 – D07BB03 – D07CB01 – D07XB02 – H02AB08 – R01AD11 – R03BA06 – S01BA05 – S02CA04

Brevettato nel 1956.

Scheda tecnica: “Nelle donne in stato di gravidanza il prodotto va somministrato solo nei casi di effettiva necessità, sotto il diretto controllo del medico”.

Idrocortisone – A01AC03 – A07EA02 – C05AA01 – D07AA02 – D07AB02 – D07AB11 – D07AC16 – D07BA04 – D07BB04 – D07CA01 – D07XA01 – H02AB09 – R01AD60 – S02BA01 – S01BA02 – S01BB01 – S01CA03 – S02CA03 – S03CA04 – S01CB03

Derivato del cortisone, corticosteroide prodotto dalla corteccia del surrene. Brevettato nel 1950.

Scheda tecnica: “Nelle donne in stato di gravidanza il prodotto va somministrato solo nei casi di effettiva necessità, sotto il diretto controllo del medico. ... Tossicità dell'idrocortisone nell'animale durante la gravidanza: la minima dose tossica nel topo è risultata di 2,5 mg, nell'hamster di 25/30 mg quando il composto viene somministrato al 10°-11° giorno di gestazione. Come i glucocorticoidi in generale, anche l'idrocortisone esercita degli effetti tossici fetali che si manifestano nell'animale con la comparsa di una aumentata incidenza di malformazioni. L'azione teratogena che può variare in rapporto alla specie animale ed ai dosaggi impiegati è stata, infatti, evidenziata per una serie di glucocorticoidi come cortisone, desametasone, idrocortisone, triamcinolone”.

Cortisone – H02AB10 – S01BA03

Corticosteroide inattivo prodotto dalla corteccia del surrene e trasformato in idrocortisone dal fegato. È stato utilizzato nel trattamento dell'ipertensione gravidica. Brevettato nel 1950.

Scheda tecnica: “Non essendo ancora disponibili studi adeguati sui corticosteroidi in relazione alla riproduzione umana, l'impiego di questi farmaci in donne in gravidanza o nelle donne in età feconda richiede che vengano accuratamente vagliati i possibili rischi e vantaggi derivati dal farmaco per la madre e per il feto. I bambini nati da madri che in corso di gravidanza siano state trattate con dosi considerevoli di corticosteroidi dovrebbero essere sottoposti ad accurati controlli atti ad accertare eventuali segni di iposurrenalismo”.

Deflazacort – H02AB13

Glucocorticoide di sintesi, derivato oxozalinico del prednisolone. Emivita di 2 ore. Dotato di minori effetti negativi sul metabolismo osseo e sul bilancio calcico e di minor azione iperglicemizzante. Disponibile in Italia dal 1985.

Scheda tecnica: “Nelle donne in stato di gravidanza il prodotto va somministrato nei casi di effettiva necessità, sotto il diretto controllo del medico. ... Lo studio degli effetti sulla riproduzione (fertilità, embriotossicità e peripostnatale) ha mostrato che Deflazacort induceva alterazioni secondarie paragonabili a quelle abitualmente osservate con altri glucocorticoidi, nelle stesse condizioni sperimentali”.

Conclusioni classe H02AB: I corticosteroidi determinano palatoschisi negli animali di laboratorio (Shepard 2001). Numerosi case report avevano suggerito la possibile associazione tra steroidi e schisi orali. La metanalisi di Park-Wyllie et al (2000) e lo studio caso controllo del MADRE database (Pradat et al 2003), evidenziano un lieve incremento del rischio di schisi orali in seguito ad uso sistemico di corticosteroidi nel 1° trimestre di gravidanza. Data la modestissima dimensione del rischio e la scarsa potenza degli studi è impossibile definire se tale rischio è differenziato per LPS e PS. La stima massima del rischio assoluto individuale potrebbe essere intorno al 5 per mille di schisi orali (contro un rischio di base dell'1 per mille). Su tali considerazioni sembra prudente limitare l'uso di steroidi sistemici ai casi di effettiva necessità nelle prime settimane di gravidanza.

In caso di avvenuta esposizione è indispensabile sottolineare l'incertezza esistente, qualificare e quantificare il rischio. Un'ulteriore attenzione va posta nei neonati esposti durante la gravidanza per la possibile presenza di cataratta (rischio assoluto comunque molto basso), si tratta di un effetto collaterale noto degli steroidi negli adulti, e le segnalazioni cliniche presenti in letteratura suggeriscono che anche il neonato potrebbe esserne affetto.

H03 – Terapia tiroidea

H03AA – Ormoni tiroidei

Levotiroxina sodica – H03AA01

Ormone naturale (T4) prodotto dalla madre e dal feto. Brevettata nel 1953.

Segnalazioni di casi

■ *Mayer e Hemmer (1956): 1 nato esposto per tutta la gravidanza, con difetti oculari.*

Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

➔ *Rosa (1993), Michigan MSS: 554 esposti nel 1° trimestre, 25 nati con difetti maggiori, 24 attesi (RR=1.0; IC 95%: 0.7-1.5).*

Studi di coorte prospettici con controlli interni

➔ *Heinonen et al (1977), CCP: 537 nati esposti nelle prime 16 settimane, 34 nati con difetti congeniti (ARR per ogni tipo di malformazione = 1.2; IC 95%: 0.9-1.6) di cui 9 con difetti cardiovascolari (ARR=1.7; IC 95%: 0.8-3.2).*

Scheda tecnica: "Nelle donne in stato di gravidanza la somministrazione del prodotto non andrebbe interrotta, tuttavia dovrebbe avvenire nei casi di effettiva necessità e sotto il diretto controllo del medico".

Liotironina sodica – H03AA02

Ormone naturale (T3) prodotto dalla madre e dal feto. Brevettata nel 1953.

Studi di coorte prospettici con controlli interni

➔ *Heinonen et al (1977), CCP: 34 nati esposti nelle prime 16 settimane, 1 nato con difetto congenito. (ARR per ogni tipo di malformazione = 0.6; IC 95%: 0.1-4.4).*

Scheda tecnica: non disponibile.

Conclusioni classe H03AA: L'uso di levotiroxina e liotironina in gravidanza è raccomandato per il trattamento dell'ipotiroidismo materno.

H03B – Preparati antitiroidei

L'ipertiroidismo ha una frequenza di 1 su 500 gravidanze (Mandel 1995). Gli antitiroidei sono sostanze che interferiscono con i processi di incorporazione dello iodio da parte della tireoglobulina, inibendo così la sintesi degli ormoni tiroidei. A questo scopo vengono prevalentemente usate in terapia le tioamidi. Queste sono in grado di alterare la funzione tiroidea del feto dopo la 10ª settimana di gestazione, poiché l'asse tiroide-ipofisi inizia a funzionare a partire dalla 12ª-14ª settimana (Hobel 1980, Mandel 1995).

Segnalazioni di casi e studi di coorte senza controlli

■ *Hawe e Francis (1962), Herbst e Selenkow (1963 e 1965), Reveno e Rosenbaum (1964), Talbert et al (1970), Refetoff et al (1974), Mestman et al (1974), Ramsay (1976), Low et al (1978), Robinson et al (1979), Kock e Merkus (1983), Pekonen et al (1984), Jeffcoate e Bain (1985), Manfredini et al (1992): riferiscono il buon esito di gravidanze esposte ad anti-tiroidei.*

Studi di coorte prospettici con controlli interni

➔ *Heinonen et al (1977), CPP: 25 nati esposti nelle prime 16 settimane ad antitiroidei (16 a propiltiouracile, 9 a metimazolo, 1 ametiltiouracile e 1 a iodotiouracile), 4 nati con difetti congeniti. ARR per malformazioni di qualsiasi tipo = 3.5 (IC 95%: 1.4-8.7).*

H03BB – Derivati imidazolici contenenti zolfo

Tiamazolo (Metimazolo) – H03BB02

Antagonista ormonale, appartiene al gruppo delle tioamidi. È il metabolita attivo del carbimazolo. Brevettato nel 1945.

Segnalazioni di casi

- *Zolcinski e Heimrath (1966): 1 nato esposto in utero in vari periodi della gravidanza con microsomia e piede equino varo.*
- *Milham (1985): ha raccolto 9 segnalazioni di nati esposti a metimazolo o carbimazolo (di cui il metimazolo è metabolita attivo), con difetti del cuoio capelluto (2 casi riferiti da Mujtaba e Burrow (1975), 3 casi da Milham e Elledge (1972), ed 1 caso ognuno, come comunicazione personale da Rosa, Cordero, Van Dijke (poi pubblicato nel 1987), e di Koo per esposizione a carbimazolo).*

- *Kalb e Grossman (1986): 1 nato esposto nel 1° trimestre di gravidanza con aplasia della cute.*
- *Greenberg (1987): 1 nato esposto per tutta la gravidanza, con atresia delle coane, assenza dei capezzoli, piccola zona di alopecia, lievi malformazioni minori, ritardo mentale.*
- *Farine et al (1988): 1 nato esposto nel 1° mese di gravidanza a metimazolo e per il resto della gravidanza a propiltiouracile, con difetto del cuoio capelluto.*
- *Tanaka et al (1989): 1 nato esposto in gravidanza a metimazolo, con difetto del cuoio capelluto.*
- *Dutertre et al (1991): 1 nato esposto a carbimazolo (di cui il metimazolo è metabolita attivo), con aplasia della cute.*
- *Martinez-Frias et al (1992): 1 nato esposto a carbimazolo (di cui il metimazolo è metabolita attivo), con aplasia della cute.*
- *Ramirez et al (1992): 2 nati esposti per tutta la gravidanza, con atresia esofagea, fistola tracheoesofagea e gozzo.*
- *Manfredini et al (1992): 1 nato sano esposto dall'inizio della gravidanza fino al sesto mese.*
- *Sargent et al (1994): 1 nato esposto a metimazolo con difetto del cuoio capelluto, assenza di capezzoli e difetto dell'orecchio esterno.*
- *Mandel et al (1994): 1 nato con aplasia della cuoio capelluto esposto da prima della gravidanza fino alla 20ª settimana.*
- *Vogt et al (1995): 1 nato esposto per tutta la gravidanza con aplasia del cuoio capelluto.*
- *Hall (1997): 1 nato esposto per i primi 2 mesi di gravidanza con atresia delle coane, coloboma retinico, estasia pelvi renale dx, dismorfismi facciali minori.*
- *Johnsson et al (1997): 1 nato esposto fino alla 18ª settimana di gestazione con atresia delle coane ed esofagea, fistola tracheoesofagea, DIV.*
- *Wilson et al (1998): 1 nato esposto a carbimazolo (di cui il metimazolo è metabolita attivo) con atresia bilaterale delle coane, capezzoli ipoplasici, ritardo di sviluppo.*
- *Rodriguez-Garcia (1999): 1 nato esposto nel primo periodo della gravidanza con agenesia renale bilaterale.*
- *Clementi et al (1999): 1 nato esposto da prima del concepimento alla 7ª settimana di gestazione, con atresia bilaterale delle coane, atresia esofagea e fistola tracheoesofagea, dotto arterioso pervio, strabismo convergente bilaterale, grave ritardo psicomotorio con tetraparesi, dismorfismi facciali, difetto del cuoio capelluto.*
- *Martin-Danavit et al (2000): 1 nato esposto per tutta la gravidanza con aplasia del cuoio capelluto, ritardo psicomotorio, capezzoli sovrannumerari, sindattilia piedi, ipertricosi, falangi ungueali distrofiche e corte.*
- *Barwell et al (2002): 1 nato esposto a carbimazolo (di cui il metimazolo è metabolita attivo) con atresia bilaterale delle coane.*
- *Guignon et al (2003): 1 nato esposto per tutta la gravidanza a carbimazolo (di cui il metimazolo è metabolita attivo) con gastroschisi.*

- Seoud et al (2003): 2 nati dalla stessa donna, esposti dopo la 14^a settimana di gestazione, uno con atresia esofagea e fistola tracheoesofagea e l'altro con atresia delle vie biliari.

Sintesi della segnalazioni cliniche

Autore	Difetti cuoio capelluto/aplasia della cute	Atresia coane	Atresia esofago	Altre anomalie
Milham 1985	9 casi			
Kalb e Grossman 1986	+			
Greenberg 1987	+	+		Ipo/aplasia capezzoli, ritardo mentale
Farine et al 1988	+			
Tanaka et al 1989	+			
Dutertre et al 1991	+			
Martinez-Frias et al 1992	+			
Ramirez et al 1992			+	Gozzo
Sargent et al 1994	+			Ipo/aplasia capezzoli
Mandel et al 1994	+			
Vogt et al 1995	+			
Hall 1997		+		Coloboma retinico; estasia pelvi renale; anomalie facciali
Johnsson et al 1997		+	+	DIV
Wilson et al 1998		+		Ipo/aplasia capezzoli; ritardo sviluppo
Rodríguez-García 1999				Agenesia renale bilaterale
Clementi et al 1999	+	+	+	Tetraparesi, anomalie facciali; PDA
Martin-Danavit et al 2000	+			Capezzoli soprannumerari; ritardo psicomotorio; ipertricosi
Barwell et al 2002		+		
Guignon et al 2003				Gastroschisi
Seoud et al 2003			+	
Seoud et al 2003				Atresia vie biliari

Studi di coorte senza controlli

- Van Dijke et al (1987): 48 057 donne di cui 24 esposizioni a metimazolo o carbimazolo. Nessun nato con aplasia del cuoio capelluto.
- Kriplani et al (1994): 27 nati esposti a metimazolo o carbimazolo. Nessun nato con aplasia del cuoio capelluto.

- *Wing et al (1994): 36 nati esposti a metimazolo o carbimazolo. Nessun nato con aplasia del cuoio capelluto.*

Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

- ➔ *Rosa (1993), Michigan MSS: 5 esposti nel 1° trimestre, 1 nato con ipospadia, nessun atteso.*
- *Momotani et al (1984): ha studiato 4 gruppi di nati di madri con ipertiroidismo (morbo di Greaves) per valutarne l'incidenza di malformazioni maggiori: i nati da madri esposte a metimazolo presentavano una simile incidenza di malformazioni nei confronti di quelli nati da madri non esposte al farmaco (2/243 vs 4/400). I due nati esposti presentavano: onfalocele e difetto del lobo auricolare. Il dato interessante era fornito dall'analisi per funzionalità tiroidea durante la gravidanza da cui emergeva che l'incidenza di malformazioni tra i nati da madri ipertiroidiche era superiore a quella delle madri eutoiroidiche a prescindere dal tipo di trattamento (5/167 vs 1/476) RR=14.3 (IC 95%: 1.7-121.1). Nonostante la bassa incidenza di difetti osservati questo studio mostra che l'ipertiroidismo non ben controllato rappresenta di per sé stesso un fattore di rischio per difetti congeniti.*
- ➔ *Di Gianantonio et al (2001), ENTIS: 288 esposizioni di cui 241 con follow-up completo (84%) tra questi 204 nati, controlli: 1089 nati esposti ad agenti unanimamente ritenuti non teratogeni. 8 nati con anomalie maggiori (craniosinostosi + ipospadia; difetto setto interventricolare; atresia coane; ipospadia scrotale; spina bifida in gravidanza gemellare; ipospadia scrotale + emivertebra; canale atrioventricolare; atresia esofagea) tra gli esposti vs 23 tra i controlli, RR=1.6 (IC 95%: 0.7-3.5). L'accertamento di difetti minori quali i difetti dello scalpo più lievi possono essere stati sotto accertati per la natura dell'accertamento dei casi, spesso basato su intervista materna.*

Effetti fetoneonatali: non differenza nel QI in esposti in gravidanza a metimazolo (Eisenstein et al 1992, Azizi et al 2002); ipotiroidismo transitorio (Refetoff et al 1974, Low et al 1978, Burr 1981, Burrow 1985), ipotiroidismo con cretinismo (Hawe e Francis 1962).

Scheda tecnica: "Nelle donne in stato di gravidanza il farmaco va somministrato nei casi di effettiva necessità e sotto il diretto controllo medico. Il metimazolo può causare danno al feto in quanto attraversa rapidamente la barriera placentare e può causare nel feto gozzo (aumento di volume della ghiandola tiroide) e perfino cretinismo. Inoltre, in neonati le cui madre erano state trattate con metimazolo durante la gravidanza raramente si sono verificati i seguenti difetti congeniti: aplasia cutis (difetto del cuoio capelluto), atresia esofagea (occlusione dell'esofago) con fistola tracheoesofagea (comunicazione anomala tra trachea ed esofago), atresia coanale (occlusione di una o di entrambe le cavità nasali) con assenza o sviluppo incompleto dei capezzoli. Se il metimazolo viene usato durante la gravidanza, o il concepimento avviene durante il trattamento con questo farmaco, la paziente deve essere messa

a conoscenza dei potenziali rischi per il feto. Poiché i suddetti difetti congeniti si sono verificati nella prole di pazienti trattate con metimazolo, nelle donne in gravidanza che richiedono un trattamento per l'ipertiroidismo il medico dovrà attentamente valutare le possibili alternative terapeutiche. Ad oggi non sono descritti difetti del cuoio capelluto e altre specifiche malformazioni congenite nei neonati di pazienti trattate con propiltiouracile; quindi questo farmaco può essere preferibile al metimazolo nelle donne gravide che necessitano di terapia anti-tiroidea, sempre tenendo presente il rischio di gozzo ed ipotiroidismo nel feto. In molte donne il grado di disfunzione tiroidea tende a diminuire con l'avanzare della gravidanza, e ciò può consentire di ridurre la dose. In alcuni casi, la somministrazione di tiamazolo può essere sospesa 2 o 3 settimane prima del parto”.

Conclusioni: Il metimazolo, oltre ad interferire con lo sviluppo della tiroide determinando gozzo fetale, ipotiroidismo o ipertiroidismo (Hawkins 1983) come altri farmaci anti-tiroidei, può determinare una vera e propria sindrome (o embriopatia) della quale i difetti dello scalpo rappresentano l'elemento più lieve e più frequente, l'atresia esofagea l'elemento più grave e più raro. L'esistenza di tale sindrome, ad espressione clinica variabile, è basata sulla descrizione accurata di alcuni casi ad espressione clinica più completa (Clementi et al, 1999), sulla descrizione di casi ad espressione minima o variabile (vedi sopra la revisione completa) e su uno studio di coorte condotto su 204 nati (Di Gianantonio et al 2001) tra cui 2 presentavano malformazioni caratteristiche della sindrome (atresia delle coane e atresia esofagea). L'incidenza della sindrome, impossibile da quantificare con precisione, si può stimare intorno all'1% degli esposti (dai dati di Di Gianantonio et al 2001). Data la relativa rarità della sindrome è comprensibile come alcuni studi di coorte non abbiano la potenza sufficiente per poterla rilevare. Per chiarire il problema è necessario uno studio di coorte o caso-controllo (sugli specifici difetti della sindrome) di sufficiente potenza e in grado di distinguere l'effetto del farmaco da quello della malattia (il dubbio che tale sindrome sia associata alla malattia di base non è infatti del tutto fugato). In conclusione nelle donne con ipertiroidismo il metimazolo e carbimazolo dovrebbero essere evitati, in caso di avvenuta esposizione la consulenza dovrà sottolineare la dimensione e la qualificazione del rischio. Le ecografie mirate possono individuare difetti più gravi quali l'atresia esofagea.

Nella consulenza prospettiva alle donne con ipertiroidismo è utile ricordare che il propiltiouracile, non reperibile sul mercato italiano, sebbene possa determinare gozzo fetale (Masiukiewicz e Burrow 1999) e nel 1-5% dei nati esposti ipotiroidismo transitorio (Davis et al 1989, Becks e Burrow 1991, Masiukiewicz e Burrow 1999) è considerato farmaco di scelta in gravidanza (Kock e Merkus 1983, ACOG 1993, Mandel et al 1994, Atkins et al 2000).

H03BC – Perclorati

Potassio perclorato – H03BC01

È un antitiroideo "inibitore ionico", in quanto interferisce con la captazione degli ioni ioduri da parte della tiroide, che così non possono essere utilizzati per la produzione della tireoglobulina.

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: "Gli agenti antiroidi e quindi anche il potassio perclorato attraversano la barriera placentare e possono pertanto provocare ipotiroidismo fetale o neonatale o gozzo (ingrossamento tiroideo)".

Conclusioni: Non sono disponibili in letteratura studi specifici sull'uso del potassio perclorato nella gravidanza umana. Trattandosi di un antitiroideo è in grado di alterare la funzione tiroidea del feto dopo la 10^a settimana di gestazione, determinando ipotiroidismo e/o gozzo.

H04A – Ormoni pancreatici

H04AA – Ormoni glicogenolitici

Glucagone – H04AA01

Ormone iperglicemizzante. Estratto pancreatico naturale, ottenuto anche per sintesi. Non attraversa la placenta. Disponibile in Italia dal 1991.

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

Studi su animali di laboratorio

- Scaglione (1960): nel ratto cataratta fetale a 20-200 µg.
- Tuchman-Duplessis e Mercier-Parot (1962): glaucoma nel ratto a 300 µg, microftalmia e difetti scheletrici a 400-500 µg.

Scheda tecnica: "Il glucagone non attraversa la barriera placentare. L'uso del glucagone è stato esaminato nelle donne diabetiche in gravidanza e non vi sono effetti dannosi conosciuti rispetto al decorso della gravidanza, alla salute del feto e del neonato. Il glucagone è eliminato molto rapidamente dal circolo ematico (soprattutto dal fegato) con un'emivita di 3-6 minuti".

Conclusioni: La sostanza non attraversa la placenta, ma i suoi effetti iperglicemizzanti sulla madre possono rappresentare un rischio per il feto.

H05 – Calcio-omeostatici

H05B – Ormoni paratiroidei

Calcitonina – H05B01

Disponibile in Italia dal 1978.

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

Studi su animali di laboratorio

- *Fuchigami et al (1986), Ito et al (1988), Takahashi et al (1993), Kawanishi et al (1994), King et al (1994): non teratogeno nel ratto e nel coniglio a dosaggi rispettivamente 1-2.5 e 1-10 volte la dose terapeutica umana.*

Scheda tecnica: "Da non somministrare in caso di gravidanza accertata".

Elcatonina – H05B04

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: non disponibile.

Conclusioni classe H05B: Non sono disponibili in letteratura studi specifici sull'uso degli ormoni paratiroidei nella gravidanza umana, trattandosi di sostanze utilizzate per patologie non frequenti nelle donne in età fertile. In caso di avvenuta esposizione gli argomenti utilizzabili sono: la mancata segnalazione di anomalie nel periodo di commercializzazione e l'assenza di azione teratogena sugli animali di laboratorio (documentazione fornita anche dalla ditta produttrice per la registrazione, non disponibile nelle banche dati).

