

J – ANTIMICROBICI GENERALI PER USO SISTEMICO

J01AA – Tetracicline

Antibiotici a largo spettro, prevalentemente batteriostatici inibiscono la sintesi proteica a livello dei ribosomi.

Doxiciclina – J01AA02

Brevettata nel 1962.

Clortetraciclina – J01AA03

Brevettata nel 1950.

Limeciclina – J01AA04

Brevettata nel 1962.

Metaciclina – J01AA05

Brevettata nel 1961.

Tetraciclina – J01AA07

Brevettata nel 1955.

Minociclina – J01AA08

Brevettata nel 1964.

Segnalazioni di casi

- *Le prime segnalazioni di soggetti con anomalie del colore dei denti decidui, esposti dopo il 1° trimestre fino al termine di gravidanza, a tetracicline risalgono al 1956 (Schwachman e Schuster 1956) confermate in seguito da altre segnalazioni di casi simili (Cohlan et al 1961, Harcourt et al 1962, Davies et al 1962, Rendle-Short 1962) e seguite successivamente da un gran numero di ulteriori segnalazioni. È stata riportata una diminuzione dell'accrescimento osseo, specialmente della tibia nei nati pretermine esposti nel 2° e 3° trimestre (Rendle-Short 1962, Cohlan et al 1963, Kline et al 1964, Kutscher et al 1966).*
- Thomson (1962): 1 nato esposto a tetraciclina nel 1° trimestre con difetto in riduzione degli arti superiori.
- Harley et al (1964): 8 nati con cataratta congenita o infantile, di cui 3 esposti a tetraciclina e 1 ad ossitetraciclina nel 1° trimestre.

- Farrar e Mackie (1964): 1 nato con cataratta congenita esposto a tetraciclina nel 1° trimestre.

Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

- ➔ Aselton et al (1985), Seattle GHC: 174 esposizioni nel 1° trimestre. 2 nati con difetti congeniti (1.14%), non specificati; RR=0.7 (IC 95%: 0.2-2.9).
- ➔ Rosa (1993), Michigan MSS: 1795 esposti a doxiciclina nel 1° trimestre, 78 nati con difetti maggiori, 76 attesi (RR=1.0; IC 95%: 0.8-1.3). 1004 esposti a tetraciclina nel 1° trimestre, 47 nati con difetti maggiori, 43 attesi (RR=1.1; IC 95%: 0.8-1.5). 181 esposti a minociclina nel 1° trimestre, 8 nati con difetti maggiori, 7 attesi (RR =1.1; IC 95%: 0.5-2.3).

Studi di corte prospettivi con controlli interni

- ➔ Heinonen et al (1977), CPP: 341 esposizioni nelle prime 16 settimane. ARR per ogni tipo di malformazione = 0.9 (IC 95%: 0.6-1.5), per malformazioni maggiori = 0.6 (IC 95%: 0.2-1.2), per malformazioni minori = 1.7 (IC 95%: 0.8-3.0).

Studi caso-controllo aspecifici

- ➔ Czeizel e Rockenbauer (1997), Hungarian CCSCA (1980-1992): 18 515 nati con difetti congeniti. 32 804 nati sani. 56 casi esposti a doxicillina vs 63 controlli. OR=1.3 (IC 95%: 1.1-1.6). Non escluso il bias di memoria e l'effetto di confronti multipli.

Studi caso-controllo specifici

- ➔ Saxen (1975), Finnish RCM: studio su 599 casi di labiopalatoschisi e 590 controlli appaiati per le variabili confondenti principali (luogo di nascita, di residenza materna e intervistatore a conoscenza tuttavia dello stato di caso o controllo). Analisi effettuata cumulativamente per tetracicline e cloramfenicolo, per la cui classe è stata osservata una OR soltanto per LPS (non per PS), per esposizioni nel 1° trimestre = 3.8 (IC 95%: 0.97-21.3). Secondo l'autore tale associazione, potrebbe essere dovuta all'effetto confondente della febbre, trovata anch'essa più frequente tra i casi.
- ➔ Rothman et al (1979): 390 nati con cardiopatie congenite, 1254 controlli sani per valutare associazione con esposizione a vari farmaci. OR per esposizione a tetraciclina nel 1° trimestre, basata su 8 casi = 3.3 (IC 90%: 1.4-7.6). Risultato interpretato dagli stessi autori come probabilmente dovuto al recall bias e/o al fattore confondente della malattia sottostante.
- ➔ Zierler e Rothman (1985): 298 nati con cardiopatie congenite tra cui 5 esposti, 738 controlli sani tra cui 6 esposti. OR per cardiopatia in generale nel 1° trimestre = 2.1 (IC 90%: 0.7-5.8), osservata un'associazione specifica con TGV basata su 3 casi soltanto, probabilmente dovuto all'effetto di analisi multiple.
- ➔ Medveczky et al (2004), Hungarian CCSCA: 1202 nati con DTN tra cui 6 esposti durante il 2° mese di gestazione (periodo critico per i DTN) a oxitetraciclina, 38 151 controlli sani, tra cui 23 esposti con OR = 7.2 (IC 95%: 2.9-17.9), 22 475 controlli patologici - con

tutti gli altri difetti congeniti –, tra cui 38 esposti con $OR=2.6$ (IC 95%: 1.1-6.2). Questo risultato è basato solo su 6 casi, e il confronto della OR calcolata tra controlli sani e controlli patologici suggerisce un bias di memoria, il risultato che emerge dal confronto con i controlli patologici è ai limiti della significatività e può essere influenzato dall'elevato numero di confronti multipli effettuati in questo studio (77 farmaci o classi di farmaci).

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 11 esposti a tetracicline nel 1° trimestre; 577 730 controlli tra cui 1190 esposti. OR per difetti cardiovascolari = 1.1 (IC 95%: 0.6-1.9).

Scheda tecnica: “Nelle donne in stato di gravidanza se ne sconsiglia l'uso in quanto passa nella placenta. ... Nel ratto e nel coniglio, non si sono evidenziati effetti teratogeni. Le tetracicline ad alte dosi possono manifestare un certo grado di tossicità aspecifica sui feti”.

Conclusioni: Numerose segnalazioni cliniche indicano che l'esposizione a tetracicline dopo il 3° mese (dalla 13ª settimana dopo il concepimento) determina alterazioni della colorazione dei denti decidui dei soggetti esposti. I denti appaiono di colore giallastro, o più scuri, marroni o grigio-marroni. Visualizzati con la lampada di Wood presentano la caratteristica fluorescenza. Le alterazioni sono in rapporto al tipo di tetraciclina, al dosaggio, alla durata del trattamento e allo stadio della calcificazione dei denti al momento dell'esposizione (Cohlan 1977). In caso di esposizione a tetracicline nell'ultima parte della gravidanza è possibile che anche la corone dei denti permanenti sia macchiata (Baden 1970). L'alterata colorazione dei denti non influisce sulla formazione di carie o su altre alterazioni dello smalto (Genot et al 1970, Rebich et al 1985), rappresenta solo un problema cosmetico. Le tetracicline determinano anche alterazioni sullo sviluppo osseo, poco evidenti e molto probabilmente di nessuna rilevanza clinica. Le tetracicline non dovrebbero essere prescritte nel 2° e nel 3° trimestre di gravidanza.

Il meccanismo d'azione di questo effetto collaterale è noto. Le tetracicline, per la loro elevata azione chelante, depositano un composto fluorescente nei denti durante la calcificazione e nelle ossa in via di sviluppo. I denti cominciano a calcificarsi alla fine del 4° mese di età gestazionale. Per quanto riguarda altri difetti congeniti: a) alcune segnalazioni di casistica ipotizzano un rischio aumentato di cataratta per esposizioni anche nel 1° trimestre; tale ipotesi non può essere del tutto esclusa vuoi per la segnalazione di depositi giallastri nel cristallino (Krejci e Brettschneider 1983) vuoi per l'analoga osservazione sui ratti esposti in gravidanza (Krejci et al 1980); b) l'ipotesi sollevata da Rothman di un aumentato rischio di cardiopatie (forse viziata dal bias di memoria) e da Zierler e Rothman di TGV (che emerge da confronti multipli), non è stata confermata da un susseguente studio, basato però su soli 11 casi esposti, e meriterebbe un approfondimento.

J01BA – Amfenicoli

Cloramfenicolo – G01AA05 – J01BA01 – S01AA01

Antibiotico naturale ad attività batteriostatica. Le concentrazioni plasmatiche fetali sono il 25-100% di quelle materne. Brevettato nel 1949.

Studi caso-controllo specifici

➔ *Czeizel et al (2000), Hungarian CCSCA: 22 865 nati con difetti congeniti, 38 151 nati sani. 52 (0.23%) esposizioni per tutto l'arco della gravidanza tra i casi vs 51 (0.13%) tra i controlli. AOR per esposizioni durante tutto l'arco della gravidanza = 1.7 (IC 95%: 1.1-2.6). L'analisi per sottogruppi di esposizione (1° mese, 2°-3° mese e 2°-3° trimestre non modifica i valori della AOR suggerendo, in accordo con l'autore, l'effetto del recall bias. Lo studio in altri termini può essere considerato negativo.*

Studi caso-controllo specifici

➔ *Saxen (1975), Finnish RCM: Studio su 599 casi di labiopalatoschisi e 590 controlli appaiati per le variabili confondenti principali (luogo di nascita, di residenza materna e intervistatore a conoscenza tuttavia dello stato di caso o controllo). Analisi effettuata cumulativamente per tetracicline e cloramfenicolo, per la cui classe è stata osservata una OR soltanto per LPS (non per PS), per esposizioni nel 1° trimestre = 3.8 (IC 95%: 0.97-21.3). Secondo l'autore tale associazione, potrebbe essere dovuta all'effetto confondente della febbre, trovata anch'essa più frequente tra i casi.*

Studi di coorte prospettici con controlli interni

➔ *Heinonen et al (1977), CPP: 98 esposti nelle prime 16 settimane, 5 nati con difetti congeniti (ARR=1.1; IC 95%: 0.5-2.7).*

Effetti feto-neonatali: L'uso del farmaco in vari periodi della gravidanza non ha dimostrato effetti dannosi per il feto (Ravid e Roaff 1972; Cunningham et al 1973; Schiffman et al 1977). È riferito in letteratura 1 nato con "sindrome grigia" esposto nell'ultima parte della gravidanza (Oberheuser 1971).

Scheda tecnica: "Nelle donne in stato di gravidanza il prodotto va somministrato nei casi di effettiva necessità sotto il diretto controllo del medico. Al termine della gravidanza e durante il parto usare cautela in quanto l'antibiotico supera la barriera placentare e può talvolta esercitare effetti tossici sul feto (sindrome grigia)".

Conclusioni: Gli studi disponibili sull'esposizione nel 1° trimestre non indicano un aumento del rischio riproduttivo di base. Il cloramfenicolo, quando necessario, è considerato farmaco di scelta in gravidanza dall'ADEC. L'eventualità di una

sindrome grigia nel nato esposto al termine di gravidanza va considerata seriamente sulla base di queste considerazioni: a) il cloramfenicolo attraversa liberamente la placenta, b) nel neonato è ben dimostrato tale effetto collaterale, c) in letteratura è riferita una segnalazione di sindrome grigia per esposizione nell'ultima parte della gravidanza. Pertanto l'uso del cloramfenicolo è sconsigliato nel 3° trimestre di gravidanza.

Tiamfenicolo – J01BA02

Derivato metasolfonico del cloramfenicolo. Brevettato nel 1955.

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

Studi su animali di laboratorio

- *Suzuki et al (1973): non teratogeno nel topo e nel ratto rispettivamente a dosi 1-33 e 1-3 volte superiori a quelle terapeutiche umane.*
- *Silva e Andrade (1970): malformazioni scheletriche nel ratto a dosi 2 volte superiori a quelle terapeutiche umane.*

Scheda tecnica: "Come tutti gli antibiotici e chemioterapici, nelle donne in stato di gravidanza, il prodotto va somministrato solo nei casi di effettiva necessità e sotto diretto controllo del medico. Nella gravidanza e durante il parto tenere in considerazione che l'antibiotico supera la barriera placentare. Il prodotto non è teratogeno (negli animali)".

Conclusioni: Non sono disponibili in letteratura studi specifici sull'uso del tiamfenicolo nella gravidanza umana, è un analogo del cloramfenicolo, le conclusioni possono essere analoghe.

J01C – Antibatterici betalattamici, penicilline

Studi che hanno considerato penicilline e/o loro derivati, senza specificare

Studi di coorte prospettici con controlli interni

- ➔ *Kullander e Kallen (1976): studio su 5753 nati. 194 nati con difetti congeniti maggiori: 5 esposti a derivati della penicillina (come atteso) di cui 3 con ipospadia su 0.7 atteso (RR=4.3; IC 95%: 0.9-12.5), 1 displasia dell'anca, 1 malformazioni multiple.*
- ➔ *Heinonen et al (1977), CPP: 3546 esposizioni nelle prime 16 settimane a derivati della penicillina. ARR per ogni tipo di malformazione = 0.9 (IC 95%: 0.8-1.1), ARR per sin-*

dromi malformative eccetto sindrome Down = 1.7 (IC 95%: 0.9-2.9), ARR per cardiopatie (29 casi) = 1.0 (IC 95%: 0.7-1.4).

Studi caso-controllo specifici

➔ *Saxen (1975), Finnish RCM: 599 bambini con labio +/- palatoschisi isolate. 590 controlli sani. Segnalato soltanto un significativo aumento del consumo di penicilline ($p < 0.05$) nel 1° trimestre nei casi in cui oltre alla schisi facciale era associato un altro difetto (vedi tabella). Il risultato può essere interpretato come effetto di confronti multipli, dell'analisi a posteriori o dall'effetto confondente della malattia di base e/o dell'ipertermia.*

Esposizione	PS isolate % casi/controlli	LS+/-PS isolate % casi/controlli	LS+/-PS con difetti associati % casi/controlli
1° trimestre	6.5/4.4	9.9/5.7	9.7/2.3 $p < 0.05$
2° trimestre	5.2/4.9	3.0/4.8	3.0/4.6
3° trimestre	1.3/2.2	3.5/2.6	3.0/3.0

➔ *Winship et al (1984): 764 nati con difetti congeniti del SNC, 764 nati sani. OR per esposizione a derivati della penicillina nel 1° trimestre = 0.8 (IC 95%: 0.5-1.2).*

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 103 esposti a penicilline nel 1° trimestre; 577 730 controlli tra cui 12 417 esposti. OR per difetti CVS = 1.0 (IC 95%: 0.8-1.2).*

J01CA – Penicilline ad ampio spettro

Antibiotici battericidi che hanno in comune il nucleo dell'acido 6-aminopenicillanico (6-APA). Le penicilline naturali vengono prodotte da numerose specie di muffe. Le penicilline semisintetiche, si ottengono con la modificazione della catena laterale della penicillina G, unicocomposto naturale attualmente in commercio.

Studi di coorte prospettici senza controlli

■ *Colley et al (1983): 284 nati esposti nel 1° trimestre ad ampicillina o amoxicillina, non aumento di difetti congeniti.*

Studi caso-controllo specifici

➔ *Shaw et al (1998), California BDMR: 538 nati con DTN, 539 controlli sani. 13 casi esposti ad ampicillina o amoxicillina vs 16 controlli OR=0.81 (IC 95%: 0.4-1.7).*

Ampicillina – J01CA01 – J01CR01 – J01CR50 – S01AA19

Penicillina semisintetica, aminopenicillina. Brevettata nel 1960.

Studi caso-controllo aspecifici

- ➔ *Czeizel et al (2001), Hungarian CCSCA: 22.865 nati con difetti congeniti, 38 151 nati sani. 1643 casi esposti vs 2632 controlli. OR=1.0 (IC 95%: 0.7-1.2).*

Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

- ➔ *Jick et al (1981), Seattle GHC: 309 esposizioni nel 1° trimestre. 4 nati con difetti congeniti (1.3%) non specificati. RR=1.1 (IC 95%: 0.4-3.0)*
- ➔ *Aselton et al (1985), Seattle GHC: 409 esposizioni nel 1° trimestre. 3 nati con difetti congeniti (0.7%) non specificati, RR=0.4 (IC 95%: 0.1-1.3)*
- ➔ *Rosa (1993), Michigan MSS: 10 011 esposti nel 1° trimestre, 441 nati con difetti maggiori, 426 attesi. RR=1.0 (IC 95%: 0.8-1.2)*

Studi caso-controllo specifici

- ➔ *Rothman et al (1979): 390 nati con cardiopatie congenite, 1254 controlli sani per valutare associazione con esposizione a vari farmaci. OR=3.3 (IC 90%: 1.3-8.1). Risultato interpretato dagli stessi autori come probabilmente dovuto al recall bias e al fattore confondente della malattia infettiva sottostante o dell'ipertermia.*
- ➔ *Zierler e Rothman (1985): 298 nati con cardiopatie congenite tra cui 9 esposti, 738 controlli sani, tra cui 19 esposti. OR=1.2 (IC 90% 0.6-2.3). Studio svolto dallo stesso gruppo che aveva identificato in precedenza un'associazione (vedi sopra).*
- ➔ *Bracken (1986): 330 nati con cardiopatie congenite, 3002 controlli sani scelti casualmente nella popolazione. OR=0.8 (IC 95%: 0.3-2.3). 27 casi con trasposizione dei grossi vasi, OR=5.4 (IC 95%: 1.2-23.4) che aumentava a 12.0 (IC 95%: 1.6-89.1) se utilizzati come controlli i nati con altre cardiopatie congenite. Possibile effetto di confronti multipli o dell'effetto confondente della malattia di base e/o ipertermia.*
- *Perez-Molina et al (2002): studio condotto in un unico ospedale in Messico tra il 1989 e il 1997. Casi: 166 nati con difetti del tubo neurale (107 DTN alti e 59 bassi); controlli: 166 nati senza malformazioni evidenti nati subito dopo il caso indice appaiati per sesso; esposizione: valutati vari farmaci, raccolta routinariamente e retrospettivamente (alla nascita) con questionario a risposte chiuse. 14 casi esposti ad ampicillina vs 3 tra i controlli: OR=8.5 (IC 95%: 2.1-39.2). Osservata anche associazione tra DTN con infezione della alte vie respiratorie e con paracetamolo, nessuna minimizzazione e nessuna valutazione del bias di memoria e di intervista (interpretazione del risultato più ragionevole).*

Effetti neonatali: Nonostante in due studi randomizzati non siano stati riferiti effetti collaterali (Svare et al 1997, Wing et al 1998) l'uso dell'ampicillina (come di altri antibiotici) nel periodo immediatamente precedente il parto può aumentare il rischio di infezioni neonatali da batteri resistenti ai comuni antibiotici (Joseph et al 1998) e

come per l'amoxicillina può aumentare il rischio di enterocolite necrotizzante (vedi amoxicillina).

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. ... Il farmaco è risultato inoltre privo di effetti embriotossici, teratogeni e mutageni (negli animali)".

Amoxicillina – J01CA04 – J01CR02

Penicillina semisintetica, aminopenicillina, analoga dell'ampicillina. Brevettata nel 1962.

Studi caso controllo specifici

→ *Czeizel et al (2001), Hungarian CCSCA: 6935 nati con difetti congeniti. 10 238 nati sani. OR per esposizione ad amoxicillina+acido clavulanico nel 1° trimestre = 1.4 (IC 95%: 0.9-2.0). Nessuna associazione osservata per specifiche malformazioni (es.: LPS, polidattilia, CHD, anomalie del diaframma, ipospadia).*

Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

→ *Rosa (1993), Michigan MSS: 8538 esposti nel 1° trimestre, 317 nati con difetti maggiori, 363 attesi: RR=0.9 (IC 95%: 0.7-1.0).*

→ *Jepsen et al (2003), PEP Database North Jutland: 401 esposizioni durante la gravidanza in periodi non specificati. 10 237 non esposte. OR per esposizione ad amoxicillina: basso peso alla nascita = 0.6 (IC 95%: 0.3-1.5), parto prematuro = 0.8 (IC 95%: 0.5-1.2), malformazioni congenite = 1.2 (IC 95%: 0.5-2.5), aborto spontaneo = 0.9 (IC 95%: 0.7-1.2).*

Effetti feto-neonatali: Nessun tipo di effetto negativo in esposti in vari periodi della gravidanza per gonorrea materna (Cavenee et al 1993). Segnalato un aumentato rischio di enterocolite necrotizzante per esposizione nell'ultima parte della gravidanza (Kenyon et al 2001, 2002, Grantham et al 2002).

Scheda tecnica: "Nelle donne in stato di gravidanza e allattamento il prodotto va somministrato in casi di effettiva necessità e sotto il diretto controllo del medico. ... L'amoxicillina è risultata inoltre non embriotossica né teratogena (negli animali)".

Bacampicillina – J01CA06

Penicillina semisintetica, aminopenicillina, estere profarmaco dell'ampicillina. È idrolizzato nel tratto gastroenterico in ampicillina. Brevettata nel 1975.

Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

→ *Rosa (1993), Michigan MSS: 30 esposti nel 1° trimestre, 2 nati con difetti maggiori, 1 atteso: RR=2.0 (IC 95%: 0.2-7.2).*

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. ... Non influenza l’attività riproduttiva e non esplica azione teratogena né mutagena (negli animali)”.

Mezlocillina – J01CA10

Penicillina semisintetica. Brevettata nel 1971.

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

Studi su animali di laboratorio

- *Hamada e Imanishi (1978): non teratogeno nel ratto e nel macaco rhesus a dosi rispettivamente 1 e 1-3 volte quelle terapeutiche umane.*
- *Tanioka e Koizumi (1978): non teratogeno nel macaco rhesus (100 mg/kg).*

Scheda tecnica: “Il farmaco supera la barriera placentare ed anche se non esistono evidenze di nessun tipo relative ad effetti embriotossici, il prodotto va somministrato nei casi di effettiva necessità e sotto il diretto controllo del medico”.

Piperacillina – J01CA12

Penicillina semisintetica, ureidopenicillina. Brevettata nel 1978.

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

Studi su animali di laboratorio

- *Takai et al (1977): non teratogeno nel topo (2000 mg/kg e.v.) e nel ratto (1000 mg/kg).*

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. ... La piperacillina si è dimostrata priva di effetti teratogeni e non ha influenzato la fertilità negli animali testati”.

Conclusioni classe J01CA: Gli studi disponibili sulle penicilline ad ampio spettro, in particolare per ampicillina ed amoxicillina, non forniscono evidenza di un incremento del rischio riproduttivo. L’ampicillina è utilizzata comunemente da anni ed è considerato farmaco di scelta in gravidanza da ADEC, FASS, WGZ. Le ipotesi di associazione con incremento di specifici difetti cardiaci o di DTN, per ora interpretabili come effetto di bias di memoria o del fattore confondente rappresentato dalla malattia infettiva di base e/o dall’ipertermia, meriterebbero un’analisi con specifici disegni di studio. In caso di avvenuta esposizione, un aumento del rischio riproduttivo di base non è ipotizzabile, per nessuno dei farmaci ap-

partenenti a questa classe, considerata la mancata segnalazione di anomalie nel lungo periodo di commercializzazione, le conoscenze acquisite con l'ampicillina e l'amoxicillina, ampiamente studiate e considerati farmaci di scelta, e l'assenza di azione teratogena sugli animali di laboratorio (documentazione fornita dalla ditta produttrice per la registrazione, non disponibile nelle banche dati).

J01CE – Penicilline sensibili alle beta-lattamasi

Benzilpenicillina (Penicillina G) – J01CE01

Penicillina naturale dal *Penicillium notatum*. Primo antibiotico identificato da Fleming nel 1928. impiegata in medicina dal 1941.

Benzilpenicillina benzatinica – J01CE08

Preparazione ritardo della penicillina G. Disponibile in Italia dal 1950.

Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

- ➔ *Jick et al (1981), Seattle GHC: 349 esposizioni nel 1° trimestre, 6 nati con difetti congeniti (1.7%) non specificati; RR=1.0 (IC 95%: 0.5-2.1).*
- ➔ *Aselton et al (1985), Seattle GHC: 297 esposizioni nel 1° trimestre, 2 nati con difetti congeniti (0.7%) non specificati, RR=0.4 (IC 95%: 0.1-1.7).*

Studi di coorte prospettici con controlli interni

- ➔ *Dencker et al (2002), PEP Database North Jutland: 131 esposti alla sola fenossimetilpenicillina nel 1° trimestre a confronto con 9263 non esposti con OR=1.4 (IC 95%: 0.6-3.1). L'analisi soltanto per i difetti cardiovascolari (9 esposti) indicava AOR=1.7 (IC 95%: 0.8-3.7).*

Studi caso controllo aspecifici

- ➔ *Czeizel et al (2001), Hungarian CCSCA: 22 865 nati con difetti congeniti, 38 151 nati sani; 173 casi esposti vs 218 controlli. OR=1.3 (IC 95%: 1.1-1.6). Il recall bias è alla base di questo risultato, anche nell'opinione dell'autore.*

Studi caso- controllo specifici

- ➔ *Shaw et al (1998), California BDMP: 538 nati con difetto del tubo neurale. 539 controlli sani. 9 casi esposti vs 10 controlli: OR=0.9 (IC 95%: 0.4-2.2).*

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

- ➔ *Kallen (2003), Swedish MBR: 1044 nati con schisi orali non sindromiche tra cui 29*

esposti a penicillina V; controlli (nati in totale): 576 873 tra cui 18 494 esposti. AOR = 0.9 (IC 95%: 0.6-1.3).

→ Kallen e Otterblad Olausson (2003) Swedish MBR: 5015 nati con difetti cardiovascolari tra cui 57 a penicillina V nel 1° trimestre, 577 730 controlli tra cui 7923 esposti. OR per difetti cardiovascolari = 0.8 (IC 95%: 0.6-1.1).

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

Conclusioni: A fronte del presumibile ampio uso di penicillina gli studi ripetibili sono limitati, non indicano un aumento del rischio riproduttivo di base, che non è neppure ipotizzabile, considerata la mancata segnalazione di anomalie nel lungo periodo di commercializzazione. La benzilpenicillina è considerato farmaco di scelta in gravidanza da ADEC, FASS e WGZ.

J01CF – Penicilline resistenti alle beta-lattamasi

Cloxacillina – J01CF02

Penicillina semisintetica, isossazilpenicillina. Brevettata nel 1960.

Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

→ Rosa (1993), Michigan MSS: 46 esposti nel 1° trimestre, 3 nati con difetti maggiori, 2 attesi: RR=1.5 (IC 95%: 0.3-4.4).

Scheda tecnica: "Nelle donne in stato di gravidanza, il prodotto va somministrato in caso di effettiva necessità, sotto il diretto controllo del medico. ... Prove effettuate sul ratto e sul coniglio non hanno evidenziato effetti teratogeni del farmaco".

Oxacillina – J01CF04

Penicillina semisintetica, isossazolipenicillina. Brevettata nel 1961.

Studi caso controllo aspecifici

→ Czeizel et al (1999), Hungarian CCSCA: 22 865 nati con difetti congeniti, 38 151 nati sani. 14 casi esposti vs 19 controlli: OR=1.2 (IC 95%: 0.6-2.6).

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".

Flucloxacillina – J01CF05

Penicillina semisintetica, isossazilpenicillina. Brevettata nel 1966.

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

Scheda tecnica: "Sebbene gli studi sulla riproduzione condotti sugli animali non abbiano dimostrato alcun effetto di tossicità fetale, il rischio di effetti dannosi per il feto stesso a seguito di somministrazione di flucloxacillina non può essere escluso; pertanto l'uso in gravidanza è da riservarsi al giudizio del medico in casi di effettiva necessità".

Conclusioni classe J01CF: Gli studi disponibili in letteratura sull'uso di alcune sostanze appartenenti a questa classe terapeutica sono limitati o assenti. In caso di avvenuta esposizione, un aumento del rischio riproduttivo di base non è ipotizzabile, considerate le caratteristiche farmacologiche analoghe ad altre penicilline più studiate, 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).

J01CR – Associazioni di penicilline, inclusi gli inibitori delle beta-lattamasi

Si trovano in associazione con vari antibiotici per ampliarne lo spettro d'azione.

Sulbactam

Inibitore delle beta-lattamasi, disponibile in associazione con ampicillina, vedi sultamicillina (J01CR04). Disponibile in Italia dal 1987.

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

Studi su animali di laboratorio

■ *Horimoto et al (1984): non teratogeno nel ratto (500 mg/kg).*

Tazobactam

Inibitore delle beta-lattamasi, disponibile in associazione con piperacillina (vedi J01CA12). Disponibile in Italia dal 1995.

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

Studi su animali di laboratorio

■ *Sato et al (1994): non teratogeno nel ratto (3000 mg/dose).*

Scheda tecnica: "Nelle donne in stato di gravidanza ed allattamento, il prodotto va somministrato nei casi di effettiva necessità, sotto il diretto controllo del medico. ... L'associazione si è dimostrata priva di effetti teratogeni e non ha influenzato la fertilità negli animali testati".

Acido Clavulanico

Inibitore delle beta-lattamasi prodotto dallo *Streptomyces Clavuligerus*. Disponibile in associazione con amoxicillina (vedi J01CA04) e ticarcillina (vedi J01CR03). Disponibile in Italia dal 1989.

Studi caso controllo specifici

➔ *Czeizel et al (2001), Hungarian CCSCA: 6935 nati con difetti congeniti, 10 238 nati sani. OR per esposizione nel 1° trimestre all'associazione amoxicillina+acido clavulanico = 1.4 (IC 95%: 0.9-2.0).*

Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

➔ *Rosa (1993), Michigan MSS: 556 esposti nel 1° trimestre (presumibilmente in associazione con una penicillina), 24 nati con difetti maggiori, 24 attesi: RR=1.0 (IC 95%: 0.6-1.5).*

Scheda tecnica: "Nelle donne in stato di gravidanza ed allattamento, il prodotto va somministrato nei casi di effettiva necessità, sotto il diretto controllo del medico. ... l'associazione si è dimostrata priva di effetti teratogeni e non ha influenzato la fertilità negli animali testati".

Ticarcillina – J01CR03

Penicillina semisintetica battericida ad ampio spettro. Derivato dal nucleo base della penicillina. Disponibile in Italia dal 1991.

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

Studi su animali di laboratorio

■ *Jackson et al (1985): non teratogeno nel topo e nel ratto.*

Scheda tecnica: "Gli studi sugli animali non hanno messo in evidenza pericolo per il prodotto del concepimento; non sono però disponibili dati nell'uomo in grado di stabilire la sicurezza di impiego del prodotto durante la gravidanza. ... Le prove di teratogenesi effettuate non hanno evidenziato alcun effetto teratogeno e fetotossico neppure alle più alte dosi somministrate".

Sultamicillina – J01CR04

Costituita da sulbactam (inibitore irreversibile delle beta-lattamasi) e ampicillina (vedi singole voce). Disponibile in Italia dal 1990.

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

Scheda tecnica: "Benché negli esperimenti sugli animali di laboratorio non si siano osservati effetti teratogeni, non è dimostrato che la sultamicillina può essere utilizzata in tutta sicurezza in gravidanza e nell'allattamento. Pertanto, 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. ... Parimenti, i test eseguiti per valutare l'eventuale tossicità fetale, l'attività teratogena nonché inibizioni della fertilità non hanno evidenziato alcuna attività di questo tipo a carico del farmaco".

Conclusioni classe J01CR: Gli studi disponibili in letteratura sull'uso di alcune sostanze appartenenti a questa classe terapeutica sono limitati o assenti. In caso di avvenuta esposizione un aumento del rischio riproduttivo di base non è ipotizzabile, considerate le loro caratteristiche farmacologiche, 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).

J01CR50 – Associazioni di penicilline

Dicloxacillina – J01CR50

Penicillina semisintetica, isossazilpenicillina. Disponibile in associazione con ampicillina (vedi J01CA04). Brevettata nel 1961.

Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

- ➔ *Aselton et al (1985), Seattle GHC: 86 esposizioni nel 1° trimestre: 2 nati con difetti congeniti non specificati (2.3%), RR=1.4 (IC 95%: 0.4-5.7).*
- ➔ *Rosa (1993), Michigan MSS: 46 esposti nel 1° trimestre, 1 nato con difetti maggiori, 2 attesi: RR=0.5 (IC 95%: 0.01-2.8).*

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. ... Non sono stati evidenziati effetti teratogeni (nell'animale)".

Conclusioni: È considerato farmaco di scelta in gravidanza da ADEC. Vedi penicilline.

J01DA – Cefalosporine e sostanze correlate

Antibiotici ad ampio spettro d'azione che hanno in comune come nucleo base l'acido 7-amino-cefalosporanico (7ACA), ottenuto dalla cefalosporina C, composto naturale isolato da un micete. Agiscono inibendo la sintesi della parete cellulare batterica. Vengono classificate come cefalosporine di prima, seconda e terza generazione in base al periodo di sintesi del farmaco.

Studi caso controllo aspecifici

→ Czeizel et al (2001), Hungarian CCSCA: Casi = 22 865 nati con difetti congeniti; controlli (a) = 38 151 nati sani, controlli (b) = 812 nati con sindrome di Down. Nessuna associazione tra le molte specifiche malformazioni studiate e le cefalosporine (es.: cefalexina, cefuroxime, cefaclor) assunte nel 2° e 3° mese di gravidanza. Unica associazione emersa: con piedi torti, scomparsa se l'analisi veniva ristretta ai soli documenti clinici, suggerendo un bias di memoria.

Studi caso controllo specifici

→ Hernandez-Diaz et al (2001), Boston SEUBDS: 1242 casi di difetti del tubo neurale, 6600 controlli con malformazioni scelte tra quelle ritenute non prevenibili con acido folico. OR=1.6 (IC 95%: 0.6-4.3) per esposizione nei primi 2 mesi dopo l'ultima mestruazione. In un'analisi per sottogruppi osservata OR=4.0 (IC 95%: 1.2-12.8) per esposizione a cefalexina basata su soli 6 esposti (risultato attribuibile secondo l'autore a varie ipotesi alternative come confronti multipli, fattori confondenti come l'ipertermia, mancato uso di acido folico nel periodo periconcezionale).

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 13 esposti a cefalosporine nel 1° trimestre; 577 730 controlli tra cui 1404 esposti. OR per difetti CVS=1.1 (IC 95%: 0.73-2.02).

Cefalexina – J01DA01

Cefalosporina di prima generazione. Brevettato nel 1968.

Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

→ Rosa (1993), Michigan MSS: 3.613 esposti nel 1° trimestre, 176 nati con difetti maggiori, 154 attesi: RR=1.1 (IC 95%: 1.0-1.3). Schisi orali osservate 11, attese 5: RR=2.2 (IC 95%: 1.1-3.9).

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. I livelli massimi raggiunti nel latte materno dopo somministrazione di 500 mg sono pari a circa 5 mcg/ml. La cefalessina supera rapidamente la barriera placentare e le concentrazioni massime nel sangue del cordone ombelicale si aggirano intorno alla metà di quelle del siero materno. ... La somministrazione orale giornaliera di cefalessina al ratto in dosi da 250 e 500 mg/kg prima e durante la gravidanza o a ratti e topi soltanto durante il periodo dell'organogenesi non ha avuto effetti negativi sulla fertilità, sulla vitalità dei feti, sul peso dei feti o sulla dimensione della prole".

Cefalotina – J01DA03

Cefalosporina di prima generazione. Brevettato nel 1962.

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

Studi su animali di laboratorio

- *Ootaka et al (1979): non teratogeno nel ratto a dosi 3-7 volte quelle terapeutiche umane.*
- *Nomura et al (1984): aumento di difetti congeniti e morte fetale nel topo a dosi 3-7 volte quelle terapeutiche umane.*

Scheda tecnica: "Nelle donne in stato di gravidanza e nella primissima infanzia, il farmaco deve essere somministrato solo in casi di effettiva necessità e sotto diretto controllo medico".

Cefazolina – J01DA04

Cefalosporina di prima generazione. I livelli fetali sono circa il 35-70% di quelli del siero materno. Brevettato nel 1970.

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

Studi su animali di laboratorio

- *Birkhead et al (1973): non teratogeno nel topo (2400 mg/kg), nel ratto (2000 mg/kg) e nel coniglio (240 mg/kg).*
- *Hasegawa et (1987): non teratogeno nel ratto a dosi (800 mg/kg) 2-4 volte quelle terapeutiche umane.*

Effetti feto-neonatali: utilizzata nella seconda parte della gravidanza senza effetti dannosi per il neonato (Sanchez-Ramos et al 1995).

Scheda tecnica: "Nelle donne in stato di gravidanza e nella primissima infanzia il prodotto va somministrato nei casi di effettiva necessità, sotto diretto controllo medico. ... Non ha indotto effetti embriotossici e teratogeni (nell'animale)".

Cefoxitina – J01DA05

Cefalosporina di seconda generazione. Brevettato nel 1971.

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

Studi sperimentali su animali di laboratorio

■ *Watanabe et al (1978): non teratogeno in tatto e topo (400-900 mg/kg e.v.).*

Scheda tecnica: "Nelle donne in stato di gravidanza il prodotto va somministrato nei casi di effettiva necessità, sotto il diretto controllo medico, soppesando con cura i possibili vantaggi rispetto agli eventuali rischi. ... Nel coniglio la cefoxitina è stata associata ad un'alta incidenza di aborti e morte della madre. Questo non è stato considerato un effetto teratogeno, ma una prevedibile conseguenza delle alterazioni antibiotiche indotte dovute alla insolita sensibilità della microflora intestinale nei conigli".

Cefuroxima – J01DA06

Cefalosporina di seconda generazione. Brevettato nel 1973.

Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

➔ *Rosa (1993), Michigan MSS: 143 esposti nel 1° trimestre, 3 nati con difetti maggiori, 6 attesi: RR=0.5 (IC 95%: 0.1-1.5).*

Studi di coorte prospettivi con controlli interni

➔ *Berkovitch et al (2000), TIS Israele: 106 esposizioni nel 1° trimestre, 106 controlli non esposti. Incidenza di difetti congeniti nei nati esposti 3.2 vs 2% nei controlli: RR=3.3 (IC 95%: 0.3-9.2).*

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".

Cefamandolo – J01DA07

Cefalosporina di seconda generazione. Brevettato nel 1972.

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

Studi su animali di laboratorio

■ *Wold et al (1978): non teratogeno in ratto e topo.*

Scheda tecnica: "Nelle donne in stato di gravidanza e nella primissima infanzia la sostanza va sommi-

nistrata nei casi di effettiva necessità, sotto il diretto controllo del medico. ... Inoltre la somministrazione sottocutanea di dosi di 1 g/kg non ha provocato nelle ratte e nelle topine effetti teratogeni”.

Cefacloro – J01DA08

Cefalosporina di prima generazione. Brevettato nel 1975.

Studi di coorte senza controlli

■ *Lilly Company (2002): 16 nati sani raccolti prospettivamente, esposti nel 1° trimestre di gravidanza. 23 esposizioni raccolte retrospettivamente: 2 IVG, 1 aborto spontaneo, 1 nato morto, 11 nati sani, 4 feti/nati con difetti congeniti esposti nel 1° trimestre (IVG per trisomia 13; IVG per ritardo di accrescimento; nato con Sindrome di Poland; nato con scoliosi), 4 nati con difetti congeniti esposti dopo il 1° trimestre.*

Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

➔ *Rosa (1993), Michigan MSS: 1325 esposti nel 1° trimestre, 75 nati con difetti maggiori, 56 attesi: RR = 1.3 (IC 95%: 1.1-1.7). Schisi orali osservate 8, attese 2: RR=4.0 (IC 95%: 1.7-7.9).*

Scheda tecnica: “La tollerabilità del cefaclor durante la gravidanza non è stata sufficientemente provata. Nelle donne in stato di gravidanza il farmaco va usato in caso di effettiva necessità e sotto il diretto controllo medico. ... Il cefaclor non è teratogenico né mutagenico (negli animali)”.

Cefadroxill – J01DA09

Cefalosporina di prima generazione. Brevettato nel 1970.

Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

➔ *Rosa (1993), Michigan MSS: 722 esposti nel 1° trimestre, 27 nati con difetti maggiori, 30 attesi: RR = 0.9 (IC 95%: 0.6-1.3).*

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 11 esposti a cefadroxil nel 1° trimestre; 577 730 controlli tra cui 1135 esposti. OR per difetti CVS=1.1 (IC 95%: 0.6-2.0).*

Scheda tecnica: “Nelle donne in stato di gravidanza il prodotto va somministrato nei casi di effettiva necessità, sotto il diretto controllo del medico. ... Infine nelle prove teratologiche, 200-300 mg/kg/die per via orale nel ratto femmina e nella coniglia non sono risultati in grado di interferire sul normale sviluppo embrionale e fetale”.

Cefotaxima – J01DA10

Cefalosporina di terza generazione. Brevettato nel 1977.

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

Studi su animali di laboratorio

■ *Sugisaki et al (1981): non teratogeno in ratto e coniglio (2000-6000 mg/kg e.v.).*

Scheda tecnica: "Nelle donne in stato di gravidanza e nella primissima infanzia, il prodotto va somministrato nei casi di effettiva necessità e sotto il diretto controllo del medico. ... Studi effettuati su ratti e su conigli hanno evidenziato che il cefotaxime è privo di effetti teratogeni; non sono stati compromessi né la fertilità né lo sviluppo peri- e post-natale".

Ceftazidima – J01DA11

Cefalosporina di terza generazione. Brevettato nel 1981.

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

Studi su animali di laboratorio

■ *Furuhashi et al (1983): non teratogeno nel ratto (1 g/kg e.v.), ritardo osseo, ma non malformazioni a 2 g/kg e.v..*

Scheda tecnica: "Non si sono evidenziati effetti embriotossici o teratogenici con la Ceftazidima, comunque, 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".

Ceftriaxone – J01DA13

Cefalosporina di terza generazione. Brevettato nel 1979.

Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

➔ *Rosa (1993), Michigan MSS: 60 esposti nel 1° trimestre, 4 nati con difetti maggiori, 3 attesi: RR = 1.3 (IC 95%: 0.4-3.4).*

Effetti fetoneonatali: è stata usata nella seconda parte della gravidanza senza effetti dannosi per il neonato (Cavenee et al 1993, Sanchez-Ramos et al 1995).

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

Cefonicid – J01DA17

Cefalosporina di seconda generazione. 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: "Gravidanza: sono stati effettuati studi sulla riproduzione nei topi, ratti e conigli impiegando dosi più di 40 volte superiori a quelle abitualmente impiegate in clinica e non si sono evidenziate riduzioni della fertilità o danni al feto dovuti alla somministrazione del farmaco. Tuttavia, nelle donne in stato di gravidanza, il prodotto va somministrato nei casi di effettiva necessità, sotto il diretto controllo del medico, valutando con attenzione i possibili vantaggi rispetto agli eventuali rischi".

Cefatrizina – J01DA21

Cefalosporina di prima generazione. Brevettato nel 1975.

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

Studi su animali di laboratorio

■ *Matsuzaki et al (1976 a-b): non teratogeno nel ratto e topo (3200 mg/kg per os), ma ridotto peso neonatale; nel coniglio (400-800 mg/kg per os) aumento morti fetali.*

Scheda tecnica: "Nelle donne in stato di gravidanza il prodotto va somministrato nei casi di effettiva necessità e sotto il diretto controllo del medico. Le prove di tossicità fetale nel ratto e nel coniglio non hanno evidenziato alcuna influenza del farmaco nell'andamento della gravidanza, né sul normale sviluppo embrio-fetale".

Ceftizoxima – J01DA22

Cefalosporina di terza generazione. Brevettato nel 1977.

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

Studi su animali di laboratorio

■ *Fukuhara et al (1981): non teratogeno nel ratto (1000 mg/kg/die).*

Scheda tecnica: "Nelle donne in stato di gravidanza il prodotto va somministrato nei casi di effettiva necessità, sotto il diretto controllo del medico. ... Non ha dimostrato effetti negativi sulla fertilità, embriogenesi (negli animali)".

Cefixima – J01DA23

Cefalosporina di terza generazione. Disponibile in Italia dal 1992.

Studi di coorte prospettici senza controlli

➔ *Wilton et al (1998): 11 esposizioni nel 1° trimestre: 7 nati sani, 2 aborti spontanei, 1 interruzione di gravidanza, 1 esito sconosciuto.*

Scheda tecnica: "Nelle donne in stato di gravidanza il prodotto va somministrato nei casi di effettiva necessità, sotto il diretto controllo del medico. In particolare, benché non sia stata dimostrata alcuna azione embriotossica, la somministrazione del farmaco va evitata, in via cautelativa, nei primi tre mesi di gravidanza. La cefixima si è dimostrata priva di effetti teratogeni e non ha influenzato la fertilità negli animali testati".

Cefepime – J01DA24

Cefalosporina di terza generazione. Disponibile in Italia dal 1995.

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

Studi su animali di laboratorio

- *Kai et al (1973): non teratogeno nel ratto (1000 mg/kg).*
- *Hata et al (1992): non teratogeno nel ratto (1 g/kg sottocute)*
- *Hattori et al (1992): non teratogeno nel ratto (750 mg/kg per os).*

Scheda tecnica: "Non è stata stabilita la sicurezza del farmaco nelle donne in stato di gravidanza. Studi sulla riproduzione eseguiti su animali con dosi fino a 8-10 volte la dose massima giornaliera, non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla riproduzione, sullo sviluppo embrionale o fetale, sul periodo della gestazione, e sullo sviluppo peri- e postnatale. Poiché gli studi sulla riproduzione animale non sono sempre predittivi della risposta sull'uomo, si consiglia di usare il farmaco durante la gravidanza solo in casi di effettiva necessità".

Cefodizima – J01DA25

Cefalosporina di terza generazione. Disponibile in Italia dal 1993.

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

Studi su animali di laboratorio

- *Kitatani et al (1988): non teratogeno nel ratto (3 g/kg e.v.), ma ridotto peso neonatale.*

Scheda tecnica: "Gli studi effettuati su diverse specie animali non hanno messo in evidenza una azione teratogena o fetotossica. Tuttavia, nelle donne in stato di gravidanza il prodotto va somministrato nei casi di effettiva necessità, sotto il diretto controllo del medico".

Cefradina – J01DA31

Cefalosporina di prima generazione. Brevettato nel 1969.

Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

- ➔ *Rosa (1993), Michigan MSS: 339 esposti nel 1° trimestre, 27 nati con difetti maggiori,*

14 attesi: $RR=1.9$ (IC 95%; 1.3-2.8). Cardiopatie congenite osservate 9, attese 3: $RR=3.0$ (IC 95%; 1.4-5.7).

➔ Aselton et al (1985), Seattle GHC: 54 esposizioni nel 1° trimestre, nessun nato con difetti congeniti.

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

Cefoperazone – J01DA32

Cefalosporina di terza generazione. Brevettato nel 1978.

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

Studi su animali di laboratorio

- Tanioka e Koizumi (1979): non teratogeno nella scimmia (9 gravidanze) a dosi di 400 mg/kg e.v.
- Nakada et al (1980): non teratogeno nel ratto (1 g/kg sottocute).

Scheda tecnica: "Benché negli esperimenti sugli animali di laboratorio non si siano osservati effetti teratogeni, non è dimostrato che il Cefoperazone può essere utilizzato in tutta sicurezza nella gravidanza. Dosi fino a 10 volte superiori a quelle impiegate nell'uomo non hanno evidenziato nel topo, ratto e scimmia, alcuna compromissione della fertilità né attività teratogena".

Cefpodoxima – J01DA33

Cefalosporina di terza generazione. Disponibile in Italia dal 1995.

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

Studi su animali di laboratorio

- Tanase e Hirose (1988): non teratogeno nel ratto (500 mg/kg per os).

Scheda tecnica: "Sebbene non esistano dati preclinici su effetti embriotossici o teratogeni attribuibili alla cefpodoxima, se ne sconsiglia l'uso nelle donne in stato di gravidanza".

Ceftexolo (ceftezolo) – J01DA36

Cefalosporina di prima generazione. Brevettato nel 1968.

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

Studi su animali di laboratorio

- *Niki et al (1976): non teratogeno nel ratto (1000 mg/kg e.v. e sottocute) e nel topo (2000 mg/kg e.v. e 4000 mg/kg sottocute).*

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

Ceftibuten – J01DA39

Cefalosporina di terza generazione, considerata il capostipite di una sottoclasse di betalattamine cefemiche: le carboxitilideniche. Disponibile in Italia dal 1993.

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

Studi su animali di laboratorio

- *Hasegawa e Takegawa (1989): non teratogeno nel ratto (4 g/kg gavage).*
- *Hasegawa e Fukiishi (1989): non teratogeno nel coniglio (40 mg/kg gavage).*

Scheda tecnica: "Poiché attualmente non c'è esperienza clinica nell'uso di ceftibuten durante la gravidanza il prodotto deve essere somministrato solo quando realmente necessario, sotto il diretto controllo del medico. ... Il ceftibuten non altera il ciclo sessuale e la capacità riproduttiva sia dei ratti sia della loro progenie. Il ceftibuten non evidenzia alcun effetto teratogeno nei ratti fino a 4000 mg/kg/die e nei conigli fino a 40 mg/kg/die così come non induce effetti mutageni in tutti i test presi in esame".

Cefmetazolo – J01DA40

Cefalosporina di seconda generazione. Disponibile in Italia dal 1992.

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

Studi su animali di laboratorio

- *Masuda et al (1978): non teratogeno nel ratto (1 g e 2 g/kg e.v.) e nel topo (1 g/kg e.v.).*
- *Esaki et al (1980): non teratogeno nel cane beagle (1 g/kg per os).*

Scheda tecnica: non reperibile.

Cefprozil – J01DA41

Cefalosporina di terza generazione. Disponibile in Italia dal 1998.

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: "Studi sulla riproduzione eseguiti su conigli, topi e ratti con dosi che superavano di 0,8 volte, 8,5 volte e 18,5 volte rispettivamente la dose massima giornaliera per l'uomo (1000 mg), rapportata alla superficie corporea (mg/m^2), non hanno mostrato evidenza che il farmaco sia dannoso per il feto. Tuttavia, poiché non sono stati condotti studi specifici e controllati su donne gravide e poiché gli studi sulla riproduzione animale non sempre sono predittivi di una risposta sull'uomo, si consiglia di usare il farmaco in gravidanza solo in casi di effettiva necessità. Non sono state associate al cefprozil né teratogenicità, né embriotossicità, né effetti avversi sulla riproduzione, né alterazioni nello sviluppo della prole".

Conclusioni classe J01DA: Gli studi disponibili sull'esposizione nel 1° trimestre a cefalosporine non sono così ampi come si potrebbe ipotizzare dalla prevalenza d'uso, elevata anche in gravidanza. Tuttavia quelli effettuati sulle cefalosporine di prima e seconda generazione sono sufficienti a non suggerire un aumento del rischio riproduttivo di base. Anche l'uso negli altri periodi della gravidanza, non ha evidenziato effetti dannosi per il neonato. Cefalexina e cefalotina sono considerati farmaci di scelta in gravidanza da ADEC, FASS, WGZ. Le cefalosporine di terza generazione, che hanno proprietà farmacocinetiche diverse, necessitano una più ampia esperienza d'uso in gravidanza. In caso di avvenuta esposizione, un aumento del rischio riproduttivo di base non è ipotizzabile, considerata la classe farmacologica di appartenenza, la mancata segnalazione di anomalie nel periodo di commercializzazione ed il risultato degli studi sugli animali di laboratorio che non hanno mostrato azione teratogena (come riportato anche dagli studi effettuati dalla ditta produttrice ed utilizzati per la registrazione dei prodotti, ma non reperibili nelle banche dati). Resta da studiare in modo più approfondito l'ipotesi sollevata da Rosa di un'associazione tra alcune cefalosporine con schisi orali e cardiopatie.

J01DF – Monobattami

Aztreonam – J01DF01

Antibiotico monobattamico betalattamasi resistente. Brevettato nel 1981.

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

Studi su animali di laboratorio

■ *Furuhashi et al (1985 a,b,c): non teratogeno nel ratto fino a 750 mg/kg e.v.*

Scheda tecnica: "Studi in ratti e conigli in stato di gravidanza non hanno posto in evidenza alcun fenomeno di embriotossicità, fetotossicità o teratogenicità. In ratti cui il farmaco è stato somministrato durante le ultime fasi della gestazione non sono state osservate alterazioni indotte dal farmaco in nessuno dei parametri materni, fetali o neonatali monitorizzati. Non sono stati condotti studi su donne in stato di gravidanza, pertanto in queste ultime, il prodotto va somministrato nei casi di effettiva necessità, sotto il diretto controllo del medico. Teratogenicità: nei ratti e nei conigli nessun segno di embriotossicità, fetotossicità o teratogenicità. Mutagenesi e riproduzione: il farmaco non produce alterazioni mutagene in modelli standard di laboratorio e nessun effetto dannoso sulla riproduzione di due generazioni di ratti trattati a dosi di 150 e 600 mg/kg/die".

Conclusioni: Non sono disponibili in letteratura studi specifici sull'uso dell'aztreonam nella gravidanza umana. In caso di avvenuta esposizione un aumento del rischio riproduttivo di base non è ipotizzabile, considerata la classe farmacologica di appartenenza, 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).

J01E – Sulfonamidi

Sono derivati della sulfanilamide. Hanno azione antimicrobica batteriostatica ad ampio spettro. Sono analoghi strutturali e antagonisti competitivi dell'acido para-aminobenzoico (PABA) e prevengono l'utilizzo da parte dei batteri del PABA nella sintesi dell'acido folico. Tale meccanismo non è attivo sulle cellule dei mammiferi (Goodman e Gilman 1996).

Studi di coorte prospettici con controlli interni

→ *Heinonen et al (1977), CPP: 1455 esposti nelle prime 16 settimane a vari sulfamidici (es.: sulfametazina, sulfanilacetamide, sulfapiridina, sulfametossazolo), 92 nati con difetti congeniti: ARR = 1.4 (IC 95%: 1.1-1.7).*

Studi caso-controllo aspecifici

→ *Nelson e Forfar (1971): 458 nati con difetti congeniti, 911 controlli sani. 17 nati con difetti congeniti esposti nel 1° trimestre a sulfamidici vs 27 nei controlli: OR=1.3 (IC 95%: 0.7-2.4).*

Studi caso-controllo specifici

→ *Torfs et al (1996), California BDMP: 110 casi di gastroschisi, 220 controlli sani. AOR per esposizione nel 1° trimestre = 0.4 (IC 95%: 0.1-3.4).*

Effetti fetoneonatali: L'uso di sulfamidici in prossimità del parto è stato associato ad anemia emolitica (Heckel 1941, Ginzler e Cherner 1942, Perkins 1971), possibile iperbilirubinemia, specie nei prematuri (Heckel 1941, Ginzler e Cherner 1942, Lucey e Driscoll 1959, Kantor et al 1961, Dunn 1964, Perkins 1971), ed è possibile, in teoria, il verificarsi di kernittero, che però non è mai stato segnalato.

Sulfadiazina – J01EC02

Sulfamidico ad azione intermedia. Brevettato nel 1946.

Studi di coorte prospettici con controlli interni

→ *Heinonen et al (1977), CPP: 95 esposti nelle prime 16 settimane, 3 nati con difetti congeniti: ARR=0.7 (IC 95%: 0.2-2.1).*

Scheda tecnica: non reperibile.

Sulfamazone – J01ED09

Sulfamidico ad azione protratta. Disponibile in Italia dal 1966.

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: "Nello stato di gravidanza deve essere usato soltanto in caso di effettiva necessità e sotto il diretto controllo del medico. Il farmaco è sconsigliato negli ultimi 8 giorni di gravidanza onde evitare il rischio che la mancata eliminazione del sulfamidico dall'organismo della madre possa determinare un ittero neonatale".

Conclusioni classe J01E: Sono disponibili in letteratura un paio di studi abbastanza ampi sull'uso delle sulfonamidi nel 1° trimestre della gravidanza umana che non dimostrano un incremento di rischio per difetti congeniti. Tuttavia, nella valutazione della prescrizione prospettiva, un possibile aumento del rischio riproduttivo di base potrebbe essere ipotizzato sulla base dei recenti studi svolti sul sulfametossazolo e sulla base di studi di teratogenicità sperimentale sugli animali di laboratorio che indicano un possibile meccanismo di azione legato alla carenza di acido folico. Se indispensabili questi farmaci dovrebbero essere usati in associazioni con supplementazione di acido folico. L'uso nell'ultimo periodo della gravidanza può determinare grave iperbilirubinemia nel neonato e teoricamente kernittero.

J01EE – Associazioni di sulfonamidi con trimetoprim, inclusi i derivati

Sulfametossazolo + trimetoprim (cotrimossazolo) – J01EE01

Sulfametrololo + trimetoprim – J01EE03

È un'associazione tra un derivato delle diaminopiridine (trimetoprim) e un sulfamidico (sulfametossazolo) in un rapporto 1:5. Il sulfametossazolo inibisce la formazione di acido folico da parte dell'organismo batterico, il trimetoprim agisce sulla diidrofolato-reduttasi batterica bloccando ulteriormente la sintesi di acido folico. L'affinità del trimetoprim per la diidrofolato-reduttasi batterica è 10 000 volte superiore a quella per le cellule umane per cui si ritiene che nell'uomo l'alterato metabolismo dei folati indotto dal trimetoprim benché minimo può causare anemia megaloblastica (Stebbins et al 1973) ed aumento di omocisteina (Smulders et al 1999). Brevettato nel 1959.

Segnalazioni di casi

- *Koutras e Fisher (1982): 1 nato con sindrome di Niikawa-Kuroki (ritardo mentale, ridotto accrescimento, facies caratteristica) esposta nel 2° mese di gravidanza.*
- *Rojansky et al (2002): 1 feto con sindrome da regressione caudale (aplasia tratto sacrale vertebrale, agenesia renale), esposto nel 1° trimestre a lozione per capelli a base di minoxidil e a sulfametossazolo + trimetoprim.*

Studi clinici controllati di valutazione efficacia terapeutica

- *Sono stati condotti 5 studi, 4 controllati per valutare l'efficacia terapeutica in gravidanza del farmaco. Sono state studiate durante il 1° trimestre 89, 42 e 10 donne rispettivamente da Colley et al (1982), Bailey (1984) e Williams et al (1996), e durante tutto l'arco della gravidanza, 53 e 44 donne da Coggiola (1973) e Bailey et al (1983). Non è stato osservato un aumento di malformazioni nelle donne trattate, la dimensione del campione complessiva tuttavia è appena superiore a 200 trattate.*

Studi caso-controllo specifici

➔ *Czeizel (1990 e 2001), Hungarian CCSCA: casi: 22 865 nati con difetti congeniti. Controlli: 38 151 controlli sani.*

Esposizione in esame cotrimossazolo (trimetoprim-sulfametossazolo) 351 casi e 443 controlli:

a. OR per esposizioni nel 1° mese di gravidanza:

- 1. per tutti i difetti in generale = 1.8 (IC 95%: 1.3-2.6);*
- 2. per DTN = 4.3 (IC 95%: 2.1-8.6);*
- 3. per LPS = 3.0 (IC 95%: 1.4-6.5);*
- 4. per difetti renali = 3.8 (IC95%: 1.4-10.5);*
- 5. per difetti multipli = 2.9 (IC 95%: 1.4-6.1).*

b. OR per esposizione 2°-3° mese:

1. per difetti congeniti in generale = 1.6 (IC 95%: 1.2-2.2);
2. per difetti cardiovascolari = 2.1 (IC 95%: 1.4-3.3);
3. per difetti multipli = 2.2 (IC 95%: 1.1-4.4).

Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

➔ Rosa (1993), Michigan MSS: 2296 esposti a cotrimossazolo nel 1° trimestre, 126 nati con difetti maggiori, 98 attesi: RR=1.3 (IC 95%: 1.1-1.5), più DTN e schisi orali dell'atteso. Difetti cardiovascolari: 37 negli esposti, 23 attesi: RR=1.6 (IC 95%: 1.1-2.2).

Studi caso-controllo specifici

➔ Hernandez-Diaz et al (2000, 2001 a, b), Boston SEUBDS: Casi (nati o feti): 1242 con DTN; 3.870 con difetti cardiovascolari; 1962 con schisi orali; 1100 con difetti dell'apparato renale. Controlli: 8387 (6600 per l'analisi sui DTN) con malformazioni non correlabili a carenza funzionale di acido folico. Esposizione in esame: inibitori della diidrofolato-reduccasi nel 2° e 3° mese di età gestazionale (1° e 2° mese per l'analisi sui DTN), tra cui trimetoprim, triamterene e sulfasalazina (non indicata numerosità di ciascun farmaco). AOR:

- per DTN = 4.8 (IC 95%: 1.5-16.1);
- per difetti cardiovascolari = 3.4 (IC 95%: 1.8-6.4);
- per difetti cardiovascolari, solo per l'esposizione a trimetoprim = 4.2 (IC 95%: 1.5-11.5);
- per schisi orali = 2.6 (IC 95%: 1.1-6.1);
- difetti dell'apparato renale non calcolata (numero di esposti <5).

In un'analisi per sottogruppi è stato osservato che il valore delle OR risultava più basso nelle donne che avevano assunto contemporaneamente supplementi con acido folico.

Effetti feto-neonatali: neutropenia neonatale (Bruel et al 1999).

Scheda tecnica: "è controindicato in gravidanza".

Conclusioni: Gli studi disponibili sull'esposizione a cotrimossazolo e trimetoprim nel 1° trimestre confermano in modo abbastanza convincente l'ipotesi sollevata da tempo (McEwen 1971, Smithells 1983) di un aumento del rischio riproduttivo di base in particolare per i difetti cardiovascolari (più frequenti e quindi più studiati) ma anche per altre malformazioni oggi ritenute associate al metabolismo dei folati (DTN, LPS, difetti apparato urinario). La dimensione dell'aumento del rischio può essere tentativamente indicata intorno a 2-4 volte di quella per la popolazione di riferimento. I motivi a favore di un rapporto causa-effetto sono: temporalità, plausibilità biologica, concordanza tra studi diversi, specificità del rischio, dimensione del rischio, controllo dei fattori confondenti

(in alcuni studi). Il trimetoprim è teratogeno in alcuni studi sui ratti (Helm et al 1976, NIEHS 1998), ma l'effetto teratogeno non è impedito dalla contemporanea somministrazione di acido folinico suggerendo un meccanismo d'azione complesso, non direttamente legato all'inibizione della sintesi dei folati. L'effetto teratogeno sui DTN nel topo è potenziato dalla contemporanea somministrazione di acido valproico, per questo motivo è stato suggerito di evitare tale associazione durante la gravidanza umana (Elzamar e Nau 1993).

J01FA – Macrolidi

Sono farmaci commercializzati da lungo tempo e molto diffusi nel mondo. Sono formati da un anello lattamico al quale sono uniti differenti zuccheri. Hanno un peso molecolare elevato. Inibiscono la sintesi proteica batterica bloccandone i processi di traslocazione. Hanno attività batteriostatica.

Eritromicina – D010AF02 – J01FA01 – S01AA17

Antibiotico naturale (*Streptomyces erythreus*). In commercio come estolato, etilsuccinato e stearato. Il passaggio transplacentare è ridotto (Kiefer et al 1955, Philipson et al 1973). Brevettata nel 1952.

Segnalazioni di casi

- *Jaffe et al (1975): 1 nato esposto nel 1° trimestre con assenza della tibia sinistra (contemporanea esposizione ad altri farmaci).*

Studi caso controllo aspecifici

- ➔ *Czeizel et al (1999), Hungarian CCSCA: 22 865 nati con difetti congeniti, 38 151 controlli sani. Esposti a eritromicina: 113 tra i casi, 172 tra i controlli: OR=1.1 (IC 95%: 0.9-1.4).*

Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

- ➔ *Aselton et al (1985), Seattle GHC: 260 esposizioni nel 1° trimestre. 6 nati con difetti congeniti (2.3%) non specificati dagli autori con OR=1.5 (IC 95%: 0.6-3.5).*
- ➔ *Rosa (1993), Michigan MSS: 6972 esposti nel 1° trimestre, 320 nati con difetti maggiori, 297 attesi: RR=1.1 (IC 95%: 0.9-1.3), non aumento di malformazioni tra 6 categorie analizzate, comprese le cardiopatie (77 casi).*

Studi di coorte prospettici con controlli interni

- ➔ *Heinonen et al (1977), CPP: 79 esposti nelle prime 16 settimane, 5 nati con difetti congeniti: ARR = 1.4 (IC 95%: 0.6-3.3).*

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

- ➔ *Kallen e Otterblad Olausson (2003), Swedish MBR: Casi: 5015 nati con difetti cardiova-*

scolari tra cui 27 esposti a eritromicina nel 1° trimestre; 577 730 controlli tra cui 1588 esposti. OR per difetti CVS = 1.9 (IC 95%: 1.3-2.8).

Effetti feto-neonatali: L'eritromicina estolato può determinare epatotossicità in gravidanza (McCormack et al 1977). Il trattamento del neonato con eritromicina nelle prime due settimane di vita può determinare stenosi ipertrofica del piloro (MMWR 1999; Honein et al 2000; Hauben e Amsden 2002) soprattutto nelle femmine con OR, stimata in uno studio, = 10.3 (IC 95%: 1.2-92.3) (Sorensen 2003) come sospettato alcuni anni fa da un attento chirurgo pediatra (Sanfilippo 1976). Il rischio di stenosi pilorica è circa 8-10 più elevato, più elevato per le femmine che per i maschi (Cooper et al 2002; Mahon et al 2002; Sorensen et al 2003). L'esposizione durante la gravidanza o nelle ultime settimane di gravidanza non aumenta in rischio di stenosi pilorica (Cooper et al 2002; Louik et al 2002). L'eritromicina è stata utilizzata nel 3° trimestre senza effetti negativi per feto/neonato per ridurre la colonizzazione da SBEA (Merenstein et al 1980; Easmon et al 1983) e per il trattamento del micoplasma genitale (Quinn et al 1983; Kass e McCormack 1984).

Scheda tecnica: "La sicurezza dell'eritromicina durante la gravidanza non è stata stabilita. Informare il proprio medico nel caso si accerti uno stato di gravidanza o si desideri pianificare una maternità. Nelle donne in stato di gravidanza, il farmaco va somministrato nei casi di effettiva necessità e sotto il diretto controllo del medico. L'eritromicina attraversa la barriera placentare".

Conclusioni: Gli studi disponibili sull'esposizione ad eritromicina nel 1° trimestre 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, in particolare non incrementa il rischio di stenosi pilorica come l'esposizione post-natale nelle prime 2 settimane di vita. Utile valutare l'ipotesi sollevata nello studio svedese di un'associazione con i difetti cardiovascolari. L'eritromicina è considerato farmaco di scelta in gravidanza dall' ADEC.

Spiramicina – J01FA02

Antibiotico naturale (*Streptomyces ambofaciens*). Attraversa la placenta e vi si concentra a livelli superiori 2-4 volte quelli del siero materno. Disponibile in Italia dal 1985.

Studi caso controllo aspecifici

→ *Czeizel et al (1999), Hungarian CCSCA: 22 865 nati con difetti congeniti, 38 151 controlli sani. OR per esposizione a spiramicina = 1.4 (IC 95%: 0.7-3.1).*

Effetti feto-neonatali: comunemente utilizzato nel trattamento della toxoplasmosi

in gravidanza, senza effetti negativi per feto/neonato (Desmots e Couvreur 1984, Daffos et al 1988, Hohlfeld 1989, Szenasi et al 1997, Vergani et al 1998, Foulon et al 1999, Bessieres et al 2001, Wallon et al 2002, Gratz et al 2002, Greco et al 2003).

Scheda tecnica: "Nelle donne in stato di gravidanza il prodotto va somministrato nei casi di effettiva necessità sotto il controllo medico. Il farmaco è risultato inoltre non embriotossica né teratogena".

Midecamicina – J01FA03

Antibiotico naturale (*Streptomyces mycarofaciens*). Disponibile in Italia dal 1984.

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 il prodotto va somministrato nei casi di effettiva necessità e sotto il diretto controllo del medico. Le prove di tossicità fetale nel ratto e nel coniglio hanno dimostrato, che la midecamicina è ben tollerata e non è dotata di attività embriotossica o teratogena".

Roxitromicina – J01FA06

Antibiotico semisintetico, derivato dell'eritromicina. Disponibile in Italia dal 1989.

Studi caso controllo specifici

→ *Czeizel et al (1999), Hungarian CCSCA: 22 865 nati con difetti congeniti, 38 151 controlli sani. OR per esposizione a roxitromicina = 0.9 (IC 95%: 0.4-2.1).*

Scheda tecnica: "La sicurezza di impiego di roxitromicina in gravidanza non è stata dimostrata: tuttavia in studi su diverse specie animali la roxitromicina non ha dimostrato alcuna azione teratogena o embriotossica fino alla dose di 200 mg/kg/die, pari a 40 volte la dose terapeutica umana. Se ne sconsiglia comunque l'uso nel 1° trimestre di gravidanza. Nei restanti periodi il prodotto va somministrato nei casi di effettiva necessità, sotto il diretto controllo del medico. ... Roxitromicina è risultata priva di attività mutagena e di effetti teratogeni e fetotossici nel topo, ratto e coniglio fino alle dosi di 200 mg/kg (40 volte la dose terapeutica)".

Josamicina – J01FA07

Antibiotico naturale (*Streptomyces narbonensis-josamyceticus*). Brevettato nel 1975.

Studi caso controllo specifici

→ *Czeizel et al (1999), Hungarian CCSCA: 22 865 nati con difetti congeniti, 38 151 controlli sani. OR per esposizione a josamicina = 3.3 (IC 95%: 0.7-15.7).*

Effetti feto-neonatali: utilizzato nel trattamento della toxoplasmosi in gravidanza, senza effetti negativi per feto/neonato (Monzonis e Perales 1983, Camarasa e Monfort 1984).

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

Troleandomicina – J01FA08

Disponibile in Italia dal 1974.

Studi di coorte prospettici con controlli interni

➔ *Heinonen et al (1977), CPP: 4 nati esposti nelle prime 16 settimane, tutti sani.*

Scheda tecnica: non reperibile

Clarithromicina – J01FA09

Antibiotico semisintetico, derivato dell'eritromicina. Disponibile in Italia dal 1990.

Studi di coorte senza controlli

■ *Schick (1996): 34 nati sani esposti nel 1° trimestre.*

Studi di coorte retrospettivi con controlli esterni

■ *Drinkard et al (2000): 149 nati esposti nel 1° trimestre: 5 nati con difetti congeniti maggiori, 3 con difetti congeniti minori, 4 con testicoli ritenuti. Incidenza di difetti maggiori = 3.4% (IC 95%: 0.5%-6.3%) con intervallo di confidenza che comprende l'usuale frequenza del 2-3%.*

Studi di coorte prospettici con controlli interni

➔ *Einarson et al (1998), 5 TIS (tra cui uno italiano): 122 esposizioni nel 1° trimestre, altrettanti controlli. RR per difetti maggiori per esposizione a claritromicina nel 1° trimestre = 1.5 (IC 95%: 0.3-8.8), per difetti minori = 1.1 (IC 95%: 0.4-3.4).*

Effetti feto-neonatali: non effetti negativi in 2 nati esposti nella seconda parte della gravidanza per febbre Q materna (Jover-Diaz 2001, Hellmeyer et al 2002).

Scheda tecnica: "Poiché la sicurezza del farmaco riguardo alla gravidanza non è ancora stata stabilita, ne è controindicato l'utilizzo nelle donne in stato di gravidanza".

Azitromicina – J01FA10

Macrolide della nuova classe degli Azalidi, derivato dall'eritromicina A. Brevettato nel 1961.

Studi di coorte prospettici senza controlli

➔ *Wilton et al (1996): 12 esposizioni nel 1° trimestre, 1 gravidanza ectopica, 1 IVG, 10 nati sani.*

Effetti fetoneonatali: non effetti negativi in madri e neonati esposti dopo il 1° trimestre (Bush e Rosa 1994, Adair et al 1998, Choi e Pai 1998, Ramsey et al 2003).

Scheda tecnica: “Studi di riproduzione animale hanno dimostrato che Azitromicina attraversa la placenta, ma senza evidenti pericoli per il feto. Non è stata ancora stabilita la sicurezza d’uso durante la gravidanza umana. Azitromicina dovrebbe pertanto essere usato nelle donne in gravidanza solamente ove i benefici potenziali superino chiaramente i rischi e sotto il controllo del medico. Azitromicina non influenza l’attività riproduttiva e non esplica azione teratogena né mutagenica (negli animali)”.

Miocamicina – J01FA11

Antibiotico semisintetico, derivato della midecamicina. Disponibile in Italia dal 1984.

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

Studi su animali di laboratorio

■ *Moriguchi et al (1984): non teratogeno nel ratto e coniglio.*

Scheda tecnica: “Nelle donne in stato di gravidanza il prodotto va somministrato nei casi di effettiva necessità, sotto il diretto controllo del medico. ... La miocamicina risulta priva di effetti embriofetotossici e teratogenici nel coniglio e mutagenici”.

Rokitamicina – J01FA12

Antibiotico semisintetico, estere della midecamicina. 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: “Attraversa la barriera placentare e le concentrazioni a livello del cordone ombelicale e nel liquido amniotico sono inferiori a quelle materne. Nelle donne in stato di gravidanza il prodotto va somministrato solo in casi di effettiva necessità e sotto il diretto controllo medico. Non è teratogeno né mutageno ed è risultato privo di effetti embriotossici (negli animali)”.

Fluritromicina – J01FA14

Disponibile in Italia dal 1997.

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: “Poiché l’innocuità del farmaco durante la gravidanza non è stata confermata nel corso di sperimentazioni cliniche, è controindicata la somministrazione nelle donne in stato di gravidanza, anche

se gli studi nell'animale non hanno evidenziato effetti negativi. ... È stata accertata la non teratogenicità e l'assenza di effetti mutageni".

Conclusioni classe J01FA: Alcune sostanze appartenenti a questa classe sono state ampiamente studiate, in particolare l'eritromicina, per altre i dati disponibili sull'impiego nella gravidanza umana sono limitati. In caso di avvenuta esposizione non è ipotizzabile un aumento del rischio riproduttivo di base, considerati gli studi disponibili per alcune sostanze della classe, 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'osservazione di Kallen e Otterblad Olausson (2003) di un aumento di rischio specifico per cardiopatie rimane un'ipotesi, ma che meriterebbe un'ulteriore valutazione.

J01FF – Lincosamidi

Antibiotici analoghi agli aminoglicosidi.

Clindamicina – G01AA10 – J01FF01

Aminoglicoside semisintetico, derivato dalla lincomicina. Brevettato nel 1968.

Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

→ Rosa (1993), Michigan MSS: 647 esposti nel 1° trimestre, 31 nati con difetti maggiori, 28 attesi: $RR=1.1$ (IC 95%: 0.7-1.6).

Effetti fetoneonatali: non effetti negativi in esposti nel 2° e 3° trimestre (Mc Cormack et al 1987). Diminuzione significativa nell'incidenza del parto prematuro nelle donne con vaginiti aspecifiche trattate con clindamicina in crema nel 2° trimestre (Lamont et al 2003).

Scheda tecnica: "Non essendone accertata la sicurezza d'impiego il prodotto è controindicato nelle donne in gravidanza".

Lincomicina – J01FF02

Aminoglicoside naturale (*Streptomyces lincolnensis*). Nel cordone ombelicale è presente il 25% del quantitativo presente nel siero materno. Brevettato nel 1963.

Studi di coorte prospettici con controlli interni

→ Heinonen et al (1977), CPP: 1 nato esposto nelle prime 16 settimane, sano.

- *Mickal e Panzer (1975): 302 nati esposti in vari periodi della gravidanza e seguiti per periodi variabili dopo la nascita, alcuni fino a sette anni. Non incremento di malformazioni né alterazioni dello sviluppo psico-motorio e fisico in confronto ad un gruppo di controllo.*

Effetti feto-neonatali: non effetti negativi in esposti in vari periodi della gravidanza (Mickal e Panzer 1975).

Scheda tecnica: “Non essendone stata accertata la sicurezza d’impiego, il prodotto non andrà impiegato nelle donne in stato di gravidanza e durante l’allattamento. La lincomicina è secreta nel latte materno. ... La lincomicina, somministrata nelle ratte gravide per via orale fino a 330 mg/kg/die e per via sottocutanea fino a 90 mg/kg/die per 10 giorni, non ha influenzato negativamente l’andamento della gestazione e lo sviluppo embrionofetale nel ratto.

Conclusioni classe J01FF: Un paio di studi disponibili non mettono in evidenza un aumento del rischio di difetti congeniti, e in caso di avvenuta esposizione non è neppure ipotizzabile, considerata l’ analogia con gli altri aminoglicosidi, 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). Sono anche considerati farmaci di scelta in gravidanza da ADEC e WGZ.

J01G – Aminoglicosidi

Studi caso-controllo specifici

- ➔ *Czeizel et al (2000), Hungarian CCSCA: 22 865 nati con difetti congeniti. 38 151 nati sani. OR per esposizione ad aminoglicosidi (gentamicina, streptomina, tobramicina per via parenterale e neomicina per via orale) = 1.5 (IC 95%: 0.9-2.4).*

J01GA – Streptomicine

Streptomina – J01GA01

Aminoglicoside naturale (*Streptomyces griseus*). Brevettato nel 1948.

Segnalazioni cliniche e piccoli studi di coorte senza controlli

- *Watson e Stow (1948), Leroux (1950), Bolletti e Croatto (1958), Rebattu et al (1960), Kern (1962), Varpela e Hietalahti (1965), Varpela (1969), Khanna e Bhatia (1969),*

Shardein (1976), Warkany (1979), Snider et al (1980), Donald e Sellars (1981), Donald et al (1991): hanno descritto singoli casi esposti a streptomicina con disturbi della funzione uditiva, di grado variabile, o piccole casistiche di donne esposte a streptomicina o diidrostreptomina.

Studi di coorte senza controlli

- *Conway e Birt (1965), Matsushima (1967), Rasmussen (1969): 177 esposti a streptomicina o diidrostreptomina. 11 alterazioni lievi dell'udito.*
- *Varpela et al (1969): 50 esposti a streptomicina o diidrostreptomina tra questi 2 bambini con difetti uditivi.*
- *Ganguin e Rempt (1970): 44 esposti a streptomicina, diidrostreptomina, e isoniazide. 5 nati con anomalie uditive. Circa il 10% degli esposti nel 1° trimestre può subire danno dell'VIII nervo.*

Studi su casi senza controlli

- *Robinson e Cambon (1964): su 300 nati con disturbi della funzione uditiva, 2 esposti a streptomina.*

Studi caso-controllo aspecifici

- ➔ *Czeizel et al (2000), Hungarian CCSCA: 22 865 nati con difetti congeniti. 38 151 nati sani. OR per esposizione a streptomina = 0.5 (IC 95%: 0.2-3.9). Non è stata studiato l'effetto sull'udito.*

Studi di coorte prospettici con controlli interni

- ➔ *Heinonen et al (1977), CPP: 135 esposti nelle prime 16 settimane, 5 nati con difetti congeniti: ARR=0.8 (IC 95%: 0.4-1.9)). Non è stata studiato l'effetto sull'udito.*

Scheda tecnica: "Nelle donne in stato di gravidanza il prodotto deve essere usato in caso di effettiva necessità e sotto diretto controllo del medico".

Conclusioni: La prima segnalazione di un'associazione tra esposizione prenatale a streptomina (1 g/die nell'ultimo mese di gravidanza) e sordità è di Leroux (1950). Da allora sono comparse in letteratura circa 60 segnalazioni (comprese 8 dopo esposizione a diidrostreptomina e 10 a kanamicina). La stima del rischio di danno oto-vestibolare post esposizione prenatale ad aminoglicosidi si aggira intorno all'8-10% (Ganguin e Rempt 1970, Schardein 2000). Il danno acustico da strepto o diidrostreptomina è variabile, più spesso si tratta di anomalie lievi evidenziabili soltanto con metodiche strumentali. Può verificarsi anche soltanto alterazione vestibolare. La suscettibilità è maggiore nell'ultimo trimestre. La prova della relazione causa - effetto tra esposizione ad aminoglicosidi e danno oto-vestibolare è basata anche sull'effetto col-

laterale analogo che questi antibiotici provocano nel periodo postnatale e nell'adulto. Non esiste alcuna evidenza che streptomicina o diidrostreptomina possano provocare altri difetti congeniti oltre al danno uditivo.

J01GB – Altri aminoglicosidi

Tobramicina – J01GB01

Aminoglicoside naturale (*Streptomyces tenebrarius*). Nei tessuti fetali raggiunge le stesse concentrazioni presenti negli organi materni. Brevettato nel 1972.

Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

→ *Rosa (1993), Michigan MSS: 81 esposti nel 1° trimestre, 3 nati con difetti maggiori, 3 attesi: RR=1.0 (IC 95%: 0.2-2.9).*

Studi caso-controllo aspecifici

→ *Czeizel et al (2000), Hungarian CCSCA: 22 865 nati con difetti congeniti. 38 151 nati sani. OR per esposizione a tobramicina = 0.8 (IC 95%: 0.2-3.9).*

Scheda tecnica: "Gli aminoglicosidi possono danneggiare il feto se vengono somministrati a donne in stato di gravidanza. Gli aminoglicosidi attraversano la barriera feto-placentare e si sono verificati diversi casi di sordità congenita bilaterale irreversibile in bambini le cui madri avevano ricevuto streptomina durante la gravidanza. Gravi danni alla madre, al feto ed ai neonati si sono verificati a seguito di trattamento con altri aminoglicosidi. Per questo motivo, se una paziente dovesse diventare gravida in corso di terapia con tobramicina deve essere informata sui potenziali pericoli per il feto. Pertanto, la somministrazione di tobramicina a donne in gravidanza. ... Il farmaco non è teratogenico né mutagenico (negli animali)".

Gentamicina – J01GB03 – D06AX07 – S01AA11

Aminoglicoside naturale (*Micromonospora purpurea*). Brevettata nel 1963.

Segnalazioni di casi

■ *Hulton e Kaplan (1995): 1 nato esposto a gentamicina e prednisolone in 7^a-8^a settimana, che a 4 anni e mezzo rivelò displasia renale cistica.*

Trial clinici

■ *Wing et al (1998): nessun difetto congenito né altri effetti collaterali in 57 neonati esposti in un trial di valutazione dell'efficacia terapeutica.*

Studi caso-controllo aspecifici

➔ *Czeizel et al (2000), Hungarian CCSCA: 22 865 nati con difetti congeniti. 38 151 nati sani. OR per esposizione a gentamicina = 1.7 (IC 95%: 0.9-3.2).*

Scheda tecnica: "Gli antibiotici aminoglicosidici attraversano la placenta e possono causare danni fetali. In neonati di madri trattate in gravidanza con alcuni antibiotici appartenenti alla classe degli aminoglicosidi è stata segnalata la comparsa di sordità irreversibile bilaterale. Comunque effetti collaterali gravi per la madre, il feto o il neonato non sono stati segnalati con gentamicina. Non è noto se la gentamicina possa indurre danni fetali qualora somministrata in gravidanza o possa alterare la funzione riproduttiva. Pertanto l'uso del prodotto in gravidanza andrà evitato, con esclusione dei casi in cui il medico, in relazione alla gravità della patologia da trattare, lo ritenga assolutamente indispensabile. In tale circostanza la paziente dovrà essere informata dei potenziali rischi per il feto".

Amikacina – J01GB06

Aminoglicoside semisintetico, derivato dalla Butirosina, prodotta dal *Bacillus Circulans*. Brevettata nel 1972.

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

Studi su animali di laboratorio

- *Matsuzaki et al (1975 a-b): non teratogeno nel ratto e nel topo, a dosi 2-27 volte quelle terapeutiche umane.*
- *Akutsu et al (1982): non teratogeno nel ratto (200 mg/kg intraperitoneo).*

Scheda tecnica: "La sicurezza di impiego dell'amikacina in corso di gravidanza non è ancora stata accertata, pertanto nelle donne in stato di gravidanza il prodotto va somministrato nei casi di effettiva necessità sotto il diretto controllo del medico".

Netilmicina – J01GB07

Aminoglicoside semisintetico derivato dalla sisomicina, correlabile chimicamente alla gentamicina. Brevettata nel 1974.

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

Studi su animali di laboratorio

- *Bamonte et al (1979), Weinberg et al (1981): non teratogeno nel ratto e coniglio a dosi 5-20 volte quelle terapeutiche umane.*
- *Nomura et al (1982), Furuashi et al (1982): non teratogeno nel ratto e coniglio (100 mg/kg i.m.).*

Scheda tecnica: "Non è stata stabilita la sicurezza d'impiego del farmaco in gravidanza. Sperimentalmente la netilmicina non ha mostrato effetti teratogeni o embriotossici. Gli antibiotici aminoglicosidici attraversano la placenta e possono causare danni fetali. In neonati di madri trattate in gravidanza con alcuni antibiotici appartenenti alla classe degli aminoglicosidi è stata segnalata la comparsa di sordità irreversibile bilaterale. Comunque effetti collaterali gravi per la madre, il feto o il neonato non sono stati segnalati con netilmicina. Pertanto l'uso del prodotto in gravidanza andrà evitato, con esclusione dei casi in cui il medico, in relazione alla gravità della patologia da trattare, lo ritenga assolutamente indispensabile".

Conclusioni classe J01GB: In letteratura sono disponibili un paio di studi specifici ed abbastanza ampi soltanto per alcune delle sostanze appartenenti a questa classe terapeutica (gentamicina e tobramicina) che non hanno evidenziato effetti teratogeni. Nella valutazione vanno però tenute presenti le caratteristiche chimico-farmacologiche, la similitudine con gli altri antibiotici aminoglicosidici, la teratogenicità sulla funzione uditiva e renale negli animali di laboratorio, per cui tutte le sostanze appartenenti a questa classe vanno considerate potenzialmente nefrotossiche e/o otossiche. Ciò non ne impedisce tuttavia l'uso in gravidanza in caso di gravi infezioni.

J01MA – Fluorochinoloni

Studi di coorte prospettici senza controlli

- ➔ *Schaefer et al (1996), riferisce 2 coorti (a) ENTIS: 394 esposti (la maggioranza a norfloxacin) nel 1° trimestre, 23 difetti congeniti di cui solo 11 difetti maggiori non associati ad anomalie cromosomiche (2.8%) vedi singole sostanze per specifiche; (b) ditta produttrice: 4 difetti congeniti maggiori su 63 nati esposti nel 1° trimestre (6.3%): 2 ipospadie, ipoplasia cerebellare, agenesia avambraccio destro.*
- ➔ *Santolaria et al (1998), TIS Centro Farmacovigilanza Lione: 106 esposti nel 1° trimestre. 3 con difetti congeniti maggiori: anencefalia (norfloxacin), reflusso vescicouretrale bilaterale con idronefrosi (norfloxacin), ipospadia (ofloxacin); 3 con difetti congeniti lievi o dubbi: difetto ventricolare minimo (norfloxacin), piede valgo bilaterale (pefloxacin), soffio cardiaco (norfloxacin). Incidenza di difetti congeniti maggiori 3/105 (2.8%).*

Studi di coorte prospettici con controlli interni

- ➔ *Berkovitch et al (1994), TIS Motherisk Program: 31 nati vivi esposti a chinolonici (norfloxacin e ciprofloxacin), 30 controlli. La maggior parte delle esposizioni avvenuta a circa 6 settimane di gestazione. Nessun nato esposto con difetti congeniti, 1 nato con difetto del setto interventricolare tra i controlli: RR=0.0 (IC 95%: 0.0-17.8). Nessuna anomalia osservata nel follow up fino a 34 mesi.*

- ➔ *Loebstein et al (1998) e Andreou et al (1995), ampliamento dello studio di Berkovitch, 4 TIS (1 in Canada, 2 in USA e 1 in Italia): 133 nati esposti tra la 4ª e 13ª settimana di gestazione a fluorochinoloni (circa la metà a norfloxacin), controlli (simili per le principali variabili): 188 nati esposti ad antibiotici non considerati teratogeni. 3 nati con difetti congeniti (2 DIV e 1 PDA) vs 5 nei controlli (2 DIV, 1 DIA, 1 ipospadia, 1 sublussazione anca). RR = 0.9 (IC 95%: 0.2-3.5). Normale lo sviluppo psicomotorio testato con il Denver fino ad oltre 1 anno. Questo studio aveva la possibilità di identificare un RR di 3.5 o più per le malformazioni in generale (data incidenza di base del 3%).*
- ➔ *Larsen et al (2001), PEP Database North Jutland: 57 esposti a fluorochinoloni, 17 259 controlli. RR per esposizione nel 1° trimestre = 1.3 (IC 95%: 0.3-5.3).*

Ofloxacin – J01MA01

Chinolone di terza generazione. Disponibile in Italia dal 1987.

Segnalazioni di casi

- *Peled et al (1991): 1 nato sano esposto in 19ª settimana a 400 mg/die di ofloxacin per 6 giorni.*

Studi di coorte prospettici senza controlli

- ➔ *Wilton et al (1996): 8 nati sani esposti nel 1° trimestre.*
- ➔ *Schaefer et al (1996), ENTIS: 61 nati vivi di cui 7 (11.5%) con difetti congeniti (mielomeningocele; stenosi uretere; criptorchitismo; ipospadia; ernia inguinale; displasia anca bilaterale; difetto setto interatriale).*

Scheda tecnica: "Non essendone stata stabilita la sicurezza d'impiego ed in particolare non potendosi escludere la possibilità di danni alle cartilagini articolari negli organismi non ancora sviluppati, il farmaco non deve essere somministrato nelle donne in stato di gravidanza sospetta o confermata. ... Studi di fertilità, di tossicità embrio-fetale e di tossicità peri e postnatale hanno dimostrato l'assenza di effetti tossici e/o dimorfogenetici (negli animali)".

Ciprofloxacin – J01MA02

Fluorochinolone, chinolone di seconda generazione. Disponibile in Italia dal 1987.

Segnalazioni di casi

- *Thorsteinsson e Bergman (1989): 1 nato sano (seguito fino a 16 mesi) esposto per 5 giorni in 3ª-4ª settimana.*
- *Baroncini et al (1996): 5 nati sani esposti nel 1° trimestre.*

Studi di coorte retrospettivi senza controlli

- *Schluter (1989) e Bomford et al (1993): segnalazioni di esposizioni alla ditta produttrice: 52 nati sani esposti nel 1° trimestre, 11 nati sani esposti dopo il 1° trimestre, 8 nati con*

difetti congeniti di varia natura diversi l'uno dall'altro, 18 IVG, 10 aborti spontanei, 4 morti fetali.

Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

➔ *Rosa (1993), Michigan MSS: 132 esposti nel 1° trimestre, 3 nati con difetti maggiori, 6 attesi: RR=0.5 (IC 95%: 0.1-1.5).*

Studi di coorte prospettici senza controlli

➔ *Wilton et al (1996): 5 nati sani nel 1° trimestre.*

➔ *Schaefer et al (1996), ENTIS: 71 esposti nel 1° trimestre, 50 nati vivi di cui 3 con difetti congeniti (angioma, displasia anca, trisomia). 6 su 116 esposti a ciprofloxacina raccolti prospettivamente dalla ditta produttrice, con difetti congeniti (ipospadia; displasia anca; difetto del SNC; ipospadia con ernia inguinale bilaterale; acardia; amputazione avambraccio).*

Effetti feto-neonatali: utilizzata dopo il 1° trimestre per il trattamento della febbre Q (Ludlam et al 1997), della febbre tifoide (Leung et al 1995; Koul et al 1995), della dissenteria da shighella (Laureillard et al 1989), senza effetti negativi per madre e neonato.

Scheda tecnica: "Non essendone stata stabilita la sicurezza d'impiego e, in particolare, non potendosi escludere la possibilità di danni alle cartilagini articolari negli organismi non ancora sviluppati, il farmaco non deve essere somministrato nelle donne in stato di gravidanza, durante l'allattamento, nei pazienti in età pediatrica e nei ragazzi con incompleto sviluppo scheletrico, fatta eccezione per quanto previsto al paragrafo 4.1. ... Gli studi su animali non hanno comunque evidenziato alcun effetto teratogeno. Non essendone stata stabilita la sicurezza d'impiego e, in particolare, non potendosi escludere la possibilità di danni alle cartilagini articolari negli organismi non ancora sviluppati, il farmaco non deve essere somministrato nelle donne in stato di gravidanza, durante l'allattamento, nei pazienti in età pediatrica e nei ragazzi con incompleto sviluppo scheletrico. Tossicologia riproduttiva: Studi di fertilità nel ratto: La fertilità, lo sviluppo intrauterino e postnatale e la fertilità della generazione F1 non sono stati influenzati dalla ciprofloxacina. Studi di embriotossicità: Non è stata dimostrata alcuna azione embriotossica o teratogena della ciprofloxacina. Sviluppo perinatale e postnatale nel ratto: Non sono stati rilevati effetti sullo sviluppo peri- e postnatale. Al termine del periodo di allattamento, gli esami istologici non hanno rivelato alcun segno di danno articolare nei giovani animali".

Pefloxacina – J01MA03

Fluorquinolone, chinolone di seconda generazione. Disponibile in Italia dal 1988.

Studi di coorte prospettici senza controlli

➔ *Schaefer et al (1996), ENTIS: 57 esposti nel 1° trimestre, 43 nati vivi di cui 2 con difetti congeniti (4.7%) (fenilchetonuria, cardiopatia polmonare). Altri 5 nati sani esposti anche a norfloxacina.*

Scheda tecnica: "Non essendone stata stabilita la sicurezza di impiego e in particolare non potendosi escludere la possibilità di danni alle cartilagini articolari negli organismi non ancora sviluppati, il farmaco non dev'essere somministrato nelle donne in stato di gravidanza, durante l'allattamento, nei pazienti in età pediatrica e nei ragazzi con incompleto sviluppo scheletrico. ... La pefloxacinina somministrata per os fino a dosi di 400 mg/kg nel ratto e di 100 mg/kg nel coniglio è risultata priva di effetti embriotossici e teratogeni; alle dosi di 100 mg/kg nel ratto non ha influenzato né lo sviluppo dei neonati né la loro capacità riproduttiva".

Enoxacina – J01MA04

Fluorchinolone, chinolone di seconda generazione, azachinolone. Disponibile in Italia dal 1988.

Studi di coorte prospettici senza controlli

- ➔ *Schaefer et al (1996), ENTIS: 1 nato esposto nel 1° trimestre, sano.*
- ➔ *Wilton et al (1996): 1 nato sano esposto nel 1° trimestre.*

Scheda tecnica: "Non essendone stata stabilita la sicurezza d'impiego e, in particolare, non potendosi escludere la possibilità di danni alle cartilagini articolari negli organismi non ancora sviluppati il farmaco non deve essere somministrato nelle donne in stato di gravidanza e durante l'allattamento".

Norfloxacinina – J01MA06

Fluorchinolone, chinolone di seconda generazione. Derivato degli acidi nalidixico e pipemidico. Brevettato nel 1979.

Studi di coorte prospettici senza controlli

- ➔ *Wilton et al (1996): 8 nati sani esposti nel 1° trimestre.*
- ➔ *Schaefer et al (1996), ENTIS: 5 nati sani esposti nel 1° trimestre.*

Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

- ➔ *Rosa (1993), Michigan MSS: 79 esposti nel 1° trimestre, 5 nati con difetti maggiori, 3 attesi: RR = 1.7 (IC 95%: 0.5-3.9).*

Scheda tecnica: "Il farmaco è stato ritrovato nel sangue del cordone ombelicale, nel liquido amniotico; di conseguenza il farmaco non deve essere usato in gravidanza. ... Studi teratologici in topi e ratti e sulla fertilità nei topi a dosi orali 30-50 volte la dose abituale per l'uomo non hanno evidenziato effetti teratogeni o tossici per il feto. Embriotossicità è stata osservata in conigli a dosi di 100 mg/kg/die. Questa era secondaria ad una tossicità materna consistente in un effetto antimicrobico aspecifico che si verificava nel coniglio a causa di una sua atipica sensibilità ad alterazioni della microflora batterica intestinale antibiotico-indotta. Sebbene il farmaco non fosse teratogenico nelle scimmie "cynomolgus", con un dosaggio diverse volte più elevato rispetto a quello terapeutico per l'uomo è stata osservata un aumento del numero di aborti".

Lomefloxacin – J01MA07

Chinolone long-acting di terza generazione. Disponibile in Italia dal 1992.

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

Studi su animali di laboratorio

- *Tesh et al (1988): non teratogeno nel ratto (300 mg/kg/die).*
- *Umemura et al (1988): non teratogeno nel coniglio (100 mg/kg/die).*

Scheda tecnica: "Come per altri chinoloni, la sicurezza d'impiego nelle donne in stato di gravidanza non è stata verificata. Pertanto il farmaco non deve essere somministrato a donne in stato di gravidanza sospetta o confermata".

Rufloxacin – J01MA10

Chinolone long-acting di terza generazione. 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: "Non essendone stata stabilita la sicurezza d'impiego ed in particolare non potendosi escludere la possibilità di danni alle cartilagini articolari negli organismi non ancora sviluppati, il farmaco non deve essere somministrato alle donne in stato di gravidanza. ... Gli studi di tossicità sulla funzione riproduttiva indicano per dosi elevate (30-50 volte quelle cliniche) un effetto di ritardo sullo sviluppo fetale, tale da causare evidenze di embriotossicità e ritardi di ossificazione in taluni casi".

Levofloxacin – J01MA12

Chinolone di terza generazione. Disponibile in Italia dal 1998.

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

Studi su animali di laboratorio

- *Tesh et al (1988): non teratogeno nel ratto (300 mg/kg gavage).*

Scheda tecnica: "Gli studi di riproduzione su animali non hanno evidenziato specifici problemi. Tuttavia, in assenza di dati nell'uomo ed a causa di possibili danni alle cartilagini articolari di organismi in accrescimento esposti a fluorochinoloni, il farmaco non deve essere impiegato in gravidanza. Tossicità riproduttiva: Levofloxacin non ha manifestato effetti sulla fertilità o sulla riproduzione nel ratto a dosi superiori a 360 mg/kg/die somministrate per via orale o a dosi fino a 100 mg/kg/die somministrate per via intra-

venosa. Levofloxacin non è risultata teratogena nel ratto fino a dosi orali di 810 mg/kg/die o fino a dosi per via intravenosa di 160 mg/kg/die. Effetti teratogeni non sono stati osservati nel coniglio trattato per via orale fino a dosi di 50 mg/kg/die o trattato per via intravenosa fino a dosi di 25 mg/kg/die. Levofloxacin non ha effetti sulla fertilità ed il ritardo sulla maturazione dei feti è stato evidenziato come risultato di tossicità a carico delle madri”.

Moxifloxacin– J01MA14

Chinolone di terza generazione. Disponibile in Italia dal 2000.

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 sicurezza d'impiego della moxifloxacin in gravidanza non è stata valutata nell'uomo. Gli studi sulla riproduzione condotti nei ratti e nelle scimmie non hanno fornito alcuna evidenza di teratogenicità o di compromissione della fertilità. Tuttavia, come per altri chinoloni, è stato dimostrato che la moxifloxacin provoca lesioni nella cartilagine delle articolazioni portanti degli animali in accrescimento. I dati preclinici indicano che la moxifloxacin passa nel latte. L'uso della moxifloxacin in gravidanza è controindicato. ... Gli studi sulla riproduzione eseguiti nel ratto e nella scimmia indicano che si verifica un passaggio di moxifloxacin attraverso la placenta. Gli studi in queste specie non hanno fornito prove di teratogenicità o di compromissione della fertilità in seguito alla somministrazione di moxifloxacin. Si è riscontrato un aumento nell'incidenza di aborti nella scimmia, a concentrazioni plasmatiche corrispondenti a quelle terapeutiche nell'uomo. Nel ratto, a dosi pari a 63 volte la dose massima raccomandata in termini di mg/kg, con concentrazioni plasmatiche nell'intervallo della dose terapeutica per l'uomo, sono stati osservati riduzione del peso fetale, incremento della perdita prenatale, lieve incremento della durata della gravidanza ed aumento dell'attività spontanea in alcuni discendenti di entrambi i sessi”.

Conclusioni classe J01MA: Per alcuni chinolonici non esiste alcuna prova di una associazione tra il loro uso in gravidanza e un aumento del rischio riproduttivo di base, per altri non sono disponibili in letteratura studi specifici sull'uso nella gravidanza umana e va utilizzato il principio di analogia farmacologica. Studi sugli animali di laboratorio hanno evidenziato la possibilità di danni alle cartilagini articolari nei cuccioli di cane (Linseman et al 1995) e di ratto (Lozo et al 1996) da parte di alcuni chinolonici. Tale eventualità non è stata osservata in un piccolo gruppo di bambini trattati (Danisovicova et al 1994). Artralgia e tendinite sono effetti collaterali noti negli adulti (Schact et al 1989).

J01MB – Altri chinolonici

Acido Nalidixico – J01MB02

Chinolone di prima generazione, derivato della naftiridina. Brevettato nel 1961.

Segnalazione di casi

- *Sogard-Andersen e Alsner (1967): 1 nato sano esposto dal 1° mese di gravidanza.*
- *Basandosi su una segnalazione di Deonna e Guignard (1974) che riferiscono 2 bambini con ipertensione endocranica in seguito ad uso di acido nalidixico, Asscher (1977) in una revisione sul trattamento delle IVU afferma che "l'acido nalidixico non va prescritto nell'ultima parte della gravidanza perché può produrre, anche a bassi dosaggi idrocefalo".*

Studi di coorte retrospettivi senza controlli

- *Murray (1981): 6 nati sani esposti nel 1° trimestre, 55 esposti nel 2° e 3° trimestre, 1 nato esposto nel 3° trimestre con grave malformazione cardiaca. Nessun caso di ipertensione endocranica o di idrocefalo.*

Studi caso controllo specifici

- ➔ *Czeizel et al (2001), Hungarian CCSCA: 22 865 nati con difetti congeniti tra cui 242 esposti, 38 151 nati sani tra cui 377 esposti, OR=1.1 (IC 95%: 0.9-1.3). 7 casi di stenosi pilorica esposti negli ultimi mesi di gravidanza: OR=11.0 (IC 95%: 1.3-91.4). L'associazione è solo un'ipotesi suggestiva. Non confermata quella con l'idrocefalo.*

Studi di coorte prospettici con controlli interni

- ➔ *Heinonen et al (1977), CPP: 1 nato sano esposto nelle prime 16 settimane.*

Effetti feto-neonatali: non danni per il feto/neonato in esposizioni dopo il 1° trimestre (Barlow 1963; Gordon-Smart e Heughan 1965; Miller 1968; Mosiman 1975; Martin 1976); un nato con anemia emolitica esposto nell'ultima parte della gravidanza (Belton e Jones 1965).

Scheda tecnica: "Nelle donne in stato di gravidanza il prodotto va somministrato in caso di effettiva necessità e sotto il controllo del medico. ... Per somministrazione prolungata, alle dosi terapeutiche e secondo le modalità e le precauzioni prescritte, l'acido nalidixico è sprovvisto di effetti tossici, teratogeni e sulla fertilità (negli animali)".

Conclusioni: I limitati studi disponibili in letteratura non evidenziano una associazione tra acido nalidixico e aumento del rischio riproduttivo di base. In caso di avvenuta esposizione un aumento di rischio non è ipotizzabile, considerata la mancata segnalazione di anomalie nel lungo periodo di com-

mercializzazione e l'assenza di azione teratogena sugli animali di laboratorio (documentazione fornita dalla ditta produttrice per la registrazione, non disponibile nelle banche dati). Data l'ipertensione endocranica riferita in alcuni case report nei bambini è sconsigliato l'uso nell'ultimo trimestre di gravidanza. Utile testare in modo più approfondito l'ipotesi di associazione con stenosi ipertrofica.

Acido piromidico – J01MB03

Chinolone di prima generazione. Brevettato nel 1972.

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: "Si sconsiglia l'uso del farmaco in corso di gravidanza. ... Alle prove di tossicità cronica non si sono rivelate alterazioni dei parametri presi in considerazione né dei principali organi, né azioni teratogene".

Acido pipemidico – J01MB04

Chinolone di seconda generazione. Si ritrova nel cordone ombelicale e nel liquido amniotico in una concentrazione pari al 40-80% di quello riscontrato nel siero materno (Takase et al 1975). Brevettato nel 1972.

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

Studi su animali di laboratorio

■ *Nishimura et al (1976): non teratogeno nel ratto (3200 mg/kg gavage), ma dilatazione degli ureteri e delle pelvi renali.*

Scheda tecnica: "Nelle donne in stato di gravidanza accertata o presunta il farmaco va somministrato nei casi di effettiva necessità e sotto il diretto controllo del medico. ... Nelle prove di tossicità cronica (6 mesi) impiegando fino a 90 mg/kg di sostanza non si sono osservati segni di sofferenza a carico dei vari organi né alterazioni comportamentali né danni embrionali".

Cinoxacina – J01MB06

Chinolone di seconda generazione. Disponibile in Italia dal 1985.

Studi di coorte prospettici con controlli interni

➔ *Schaefer et al (1996), ENTIS: 2 nati sani esposti nel 1° trimestre.*

Studi su animali di laboratorio

- *Sato et al (1980), Sato e Kobayashi: non effetti teratogeni nel ratto (200 mg/kg/die 17-21° giorno) e nel coniglio (800 mg/kg durante il periodo organogenetico).*

Scheda tecnica: "il farmaco non deve essere somministrato alle donne in stato di gravidanza. ... Gli studi sulla riproduzione e di teratologia non hanno evidenziato tossicità fetale o teratogenicità della cinoxacina nel topo, coniglio e ratto".

Conclusioni classe J01MB: Non sono disponibili in letteratura studi specifici sull'uso delle sostanze appartenenti a questa classe terapeutica nella gravidanza umana, ad eccezione che per l'acido nalidixico (vedi). In caso di avvenuta esposizione ai chinolonici in generale non è ipotizzabile un aumento del rischio riproduttivo di base 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).

J01XA – Antibatterici glicopeptidici

Teicoplanina – J01XA02

Antibiotico glicopeptidico naturale (*Actinoplanes teichomyceticus*). 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: "Quantunque studi sulla riproduzione animale non abbiano evidenziato effetti dannosi sulla fertilità o sul prodotto del concepimento, la teicoplanina non dovrebbe essere utilizzata in gravidanza accertata o presunta, a meno che, nell'opinione del medico, i potenziali benefici siano superiori ad ogni possibile rischio. ... Non sono stati riscontrati effetti sulla fertilità né effetti embriotossici o fetotossici o teratogeni. La teicoplanina è risultata priva di attività mutagena".

Conclusioni: Non sono disponibili in letteratura studi specifici sull'uso della teicoplanina nella gravidanza umana. Gli unici argomenti utilizzabili in caso di avvenuta esposizione sono: la mancata segnalazione di anomalie nel 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).

J01XB – Polimixine

Colistina – J01XB01

Disponibile in Italia dal 1985.

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

Studi su animali di laboratorio

- *Tomizawa e Kamada (1973): non teratogeno per via intraperitoneale nel ratto (50 mg/kg) e nel topo (150 mg/kg).*
- *Saitoh et al (1981): non teratogeno nel topo (500 mg/kg i.m.).*
- *Tsujitani et al (1981): non teratogeno nel ratto (25 mg/kg) e nel coniglio.*

Scheda tecnica: "Il farmaco va somministrato nei casi di effettiva necessità e sotto il diretto controllo del medico".

Conclusioni: Non sono disponibili in letteratura studi specifici sull'uso della colistina nella gravidanza umana. Gli unici argomenti utilizzabili in caso di avvenuta esposizione sono: la mancata segnalazione di anomalie nel 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).

J01XD – Derivati imidazolici

Metronidazolo – J01XD01 – A01AB17 – D06BX01 – G01AF01 – P01AB01

Derivato nitroimidazolico, utilizzato soprattutto per via vaginale nelle vaginiti da protozoi (es.: trichomonas) e da batteri anaerobi. Brevettato nel 1960.

Revisioni sistematiche

- *Burtin et al (1995): 7 studi di coorte su esposizioni nel 1° trimestre: 6 prospettici per complessive 253 gravidanze (Scott-Gray 1964, Robinson e Mirchandani 1965, Rodin e Hass 1966, Peterson et al 1966, Heinonen et al 1977, Morgan 1978) e 1 retrospettivo su 1.083 gravidanze (Rosa et al 1987). È stata calcolata la OR di difetti congeniti associata all'esposizione nel 1° trimestre vs l'esposizione nel 2°-3° trimestre, quindi con controllo per la malattia di base. OR cumulativa nei 7 studi = 0.9 (IC 95%: 0.7-1.2), OR nei 6 studi prospettici = 1.0 (IC 95%: 0.5-2.2).*

- *Caro-Paton et al (1997): 5 studi: 4 studi di coorte (Heinonen 1977, Morgan 1979, Rosa 1987, Piper 1993) con totale di circa 2500 esposti e 1 studio caso controllo condotto nel registro collaborativo spagnolo dei difetti congeniti ECEMC, non pubblicato, su 21 054 nati con malformazioni. Sette studi esclusi per mancanza del gruppo di controllo adeguato (Scott-Gray 1964; Robinson e Mirchandani 1965; Rodin e Hass 1966; Sands et al 1966; Peterson et al 1966; Beard et al 1979; Aselton et al 1985). Risultati omogenei tra i 5 studi considerati con OR globale per difetti congeniti in esposti nel 1° trimestre vs non esposti = 1.1 (IC 95%: 0.9-1.3). Le due meta-analisi, nonostante la diversa impostazione e scelta delle ricerche pubblicate, forniscono una stima del rischio del tutto simile. Inoltre l'uso della sostanza in gravidanza è stato riportato in piccoli studi di coorte per circa 250 ulteriori esposizioni nel 1° trimestre, senza evidenza di effetti teratogeni associati all'uso del farmaco (Gray 1961, Robinson e Johnston 1961, Luthra e Boyd 1962, Schram e Kleinman 1962, Monroe 1963, Lyon et al 1963, Perle e Ragazzoni 1963, Andrews e Andrews 1963, Whitelaw et al 1963, Zacharias et al 1963, Kotcher et al 1964, Magnin et al 1966, Berget e Weber 1972, Culbertson 1974, Wallenburg et al 1975, Cantu e Garcia-Cruz 1982, Royer 1983, Mitchell e Teare 1984, Greenberg 1985, Martinez et al 1992).*

STUDI NON COMPRESI NELLE REVISIONI SISTEMATICHE

Studi caso controllo specifici

- ➔ *Czeizel e Rockenbauer (1998), Hungarian CCSCA: Casi = 17 300 nati con difetti congeniti, 665 esposti; controlli = 30 663 nati sani, 1041 esposti: OR=1.1 (IC 95%: 1.0-1.3). Osservati 9 casi di labio+/palatoschisi, con una OR=8.5 (IC 95%: 1.1-68.9). Risultato da considerare come una vaga ipotesi di lavoro per il possibile bias di memoria ed intervista.*

Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

- ➔ *Rosa (1993), Michigan MSS: 2445 esposti nel 1° trimestre, 100 nati con difetti maggiori, 97 attesi: RR=1.0 (IC 95%: 0.8-1.3)*
- ➔ *Sorensen et al (1999), PEP Database North Jutland: 124 esposti con 2 difetti (TGV, ipertelorismo), 13 327 controlli (5.2% con difetti): OR=0.4 (IC 95%: 0.1-1.8).*

Studi di coorte prospettivi con controlli interni

- ➔ *Diav-Citrin et al (2001), TIS Israele: 192 esposizioni nel 1° trimestre, 579 controlli: RR=1.3 (IC 95%: 0.5-3.5).*

STUDI SULLA CARCINOGENICITÀ

Poiché il metronidazolo ha dimostrato carcinogenicità nei roditori e mutagenicità al test di Ames e nel topo e nel ratto (Rustia e Shubik 1972, Anonymous 1975, Legator et al 1975,

Rosenkranz e Speck 1975, Speck et al 1976, Rosenkranz et al 1976, Connor et al 1977, Rustia e Shubik 1979, Morgan 1979, Dobias 1980, Goldman 1980, Ewan et al 1980, Finegold 1980, Mirer e Silverstein 1980, Muller 1981, Roe 1983) sono stati condotti vari studi su questo possibile effetto. Alcuni studi sui mammiferi e sui linfociti umani in vitro e in vivo non hanno evidenziato effetti genotossici (Hartley-Asp 1979, Lambert et al 1979). Due studi caso controllo per valutare i possibili effetti carcinogenetici e mutageni durati circa 11-19 anni, non hanno dimostrato tali effetti nell'uomo (Beard et al 1979 e 1988, Friedman 1980), i risultati di questi studi non possono considerarsi definitivi, perché secondo alcuni autori (Mিরer e Silverstein 1980) è necessario un periodo di osservazione più lungo per poter determinare la potenzialità carcinogena di una sostanza chimica nell'uomo. Un ulteriore studio per controllare l'eventuale associazione tumori infantili/esposizione a metronidazolo ha dato esito negativo (Thapa et al 1998). Carvajal et al (1995) riferiscono un nato esposto in 12^a-13^a settimana con neuroblastoma surrenalico con metastasi epatiche.

Scheda tecnica: "Il prodotto non deve essere somministrato in gravidanza accertata o presunta. ... La tossicità fetale è stata saggiata in diverse prove nel topo, nel ratto e nel coniglio. Il prodotto, somministrato nelle tre specie durante tutto il periodo dell'organogenesi fino alla dose di 200 mg/kg per os, non ha evidenziato effetti teratogeni. Il metronidazolo, alle dosi di 50 e 200 mg/kg per os non influisce sulle funzioni generali della riproduzione e sulla fertilità del ratto maschio e femmina. La tossicità peri-post-natale è stata indagata somministrando 50 e 200 mg/kg per os di metronidazolo a femmine di ratto, dal 14° giorno di gestazione fino al 21° giorno successivo al parto (momento dello svezzamento). Nessun effetto tossico è stato evidenziato nei piccoli nati (F) e neppure negli F2 derivati dagli F1".

Conclusioni: Gli ampi studi disponibili sull'esposizione nel 1° trimestre a metronidazolo riguardano principalmente la somministrazione per via vaginale 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. Il rischio di tumori sebbene non possa essere fugato del tutto non trova prove soddisfacenti. L'ipotesi di un uso routinario per diminuire il rischio di parto prematuro (Morales et al 1994) non è stato confermato da studi successivi (Sorensen et al 1999, Carey et al 2000, Klebanoff et al 2001, Andrews et al 2003). L'osservazione di Czeizel pur non trovando per ora conferma negli altri studi, non dovrebbe essere trascurata in futuri studi sull'argomento.

J01XE – Derivati nitrofuranici

Nitrofurantoina – J01XE01

Derivato sintetico del nitrofurano. Brevettato nel 1950.

Revisione sistematica

■ *Ben David et al (1995): revisione di studi reperibili su Medline ed altre fonti. Identificati 22 studi tra cui 4 di coorte, con un totale di 157 esposti, che rispondevano ai criteri di qualità stabiliti dagli autori (Nesbitt e Young 1957, Heinonen et al 1977, Heiley et al 1983, Pellegrini e Koren 1994). Risultati omogenei per i 4 studi: OR cumulativa per difetti congeniti = 1.3 (IC 95%: 0.3-6.6).*

Studi caso controllo aspecifici

➔ *Czeizel et al (2001), Hungarian CCSCA: casi: 22 865 nati con difetti congeniti; controlli: (a) 38 151 nati sani e (b) 812 nati con sindrome di Down. 1079 casi esposti vs 774 controlli sani: $OR=2.4$ (IC 95%: 2.2-2.6), vs 23 controlli Down: $OR=1.7$ (IC 95%: 1.1-2.7).*

Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

➔ *Rosa (1993), Michigan MSS: 1292 esposti nel 1° trimestre, 52 nati con difetti maggiori, 55 attesi: $RR=0.9$ (IC 95%: 0.7-1.2).*

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

➔ *Kallen e Otterblad Olausson (2003): casi: 5015 nati con difetti cardiovascolari tra cui 30 esposti a nitrofurantoina nel 1° trimestre; 577 730 controlli tra cui 2060 esposti. OR per difetti CVS= 1.7 (IC 95%: 1.2-2.4) con 2 casi di coartazione aortica vs 0.4 attesi. Risultato interpretato dall'autore come una possibile ipotesi da tenere in considerazione, data un'osservazione analoga emersa da uno studio svolto a Baltimora-Washington che suggeriva una debole associazione con coartazione aortica.*

Effetti feto-neonatali: 1700 esposizioni in vari periodi della gravidanza senza effetti negativi per feto/neonato (Norwich-Eathon 1981).

Scheda tecnica: "Per il rischio di anemia emolitica da immaturità enzimatica (glucoso-6-fosfodeidrogenasi) la nitrofurantoina è controindicata nella gravidanza a termine. Altrimenti nelle donne in stato di gravidanza il prodotto deve essere usato solo in caso di effettiva necessità e sotto diretto controllo del medico".

Conclusioni: Gli studi disponibili sono sufficienti a indicare che non esiste alcuna evidenza di una associazione tra uso di nitrofurantoina nella gravidanza umana e aumento del rischio riproduttivo di base. Utile rivalutare l'ipotesi sollevata nello studio svedese di un'associazione con difetti cardiovascolari. L'uso nell'ultimo periodo della gravidanza è sconsigliato per la possibilità di anemia emolitica da carenza di glucoso-6-fosfodeidrogenasi nel neonato (Powel et al 1963, Monkus et al 1969, Gait 1990, Bruel et al 2000).

J01XX – Altri antibatterici

Fosfomicina – J01XX01

Antibiotico naturale (*Streptomyces fradiae*). Brevettato nel 1968.

Segnalazioni di casi

■ *Forest Laboratories (1997): 2 nati sani esposti nel 1° trimestre.*

Studi di coorte prospettici senza controlli

➔ *Wilton et al (1998): 2 nati esposti nel 1° trimestre, sani.*

Studi su animali di laboratorio

■ *Koeda e Moriguchi (1979 a e 1979 b): non teratogeno nel ratto e coniglio.*

Effetti feto-neonatali: È stata utilizzata dopo il 1° trimestre per il trattamento della batteriuria in gravidanza, senza effetti sfavorevoli per il neonato (Ruiz Garcia et al 1977, De Cecco e Ragni 1987, Thoumsin et al 1990, Zinner 1990, Reeves 1992, Stein 1998, Kremery et al 2001).

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. ... Non si sono evidenziati effetti mutageni o teratogeni".

Clofotolo – J01XX03

Antibatterico di sintesi. Brevettato nel 1968.

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 studi sugli animali hanno dimostrato l'assenza di effetti teratogeni ed embriotossici sulle specie indagate. In gravidanza il farmaco va usato solo in caso di effettiva necessità e sotto il controllo del medico. ... Per quanto concerne la tossicità fetale non sono emersi segni di effetti sulla fertilità, sulla funzione riproduttiva e sulla gravidanza, né effetti teratogeni".

Spectinomomicina – J01XX04

Antibiotico naturale (*Streptomyces spectabilis*). Brevettato nel 1965.

Studi di coorte senza controlli

■ *Cavenee et al (1993), trial clinico controllato: 20 nati sani esposti nel 1° trimestre per gonorrea materna.*

Effetti fetoneonatali: utilizzata dopo il 1° trimestre per il trattamento della gonorrea in gravidanza, senza effetti sfavorevoli per il neonato (Brocklehurst 2000), non aumento di difetti congeniti in 49 esposti dopo il 1° trimestre (Cavenee et al 1993).

Scheda tecnica: "La sicurezza dell'impiego della spectinomocina in gravidanza non è stata stabilita. Pertanto nelle donne in stato di gravidanza il prodotto va somministrato nei casi di effettiva necessità sotto il controllo diretto del medico".

Conclusioni classe J01XX: 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: mancata segnalazione di anomalie nel periodo di commercializzazione, benché sia probabile un limitato uso in gravidanza, e assenza di azione teratogena sugli animali di laboratorio.

J02A – Antimicotici per uso sistemico

Ketoconazolo – J02AB02 – D01CAC08

Derivato imidazolico. Strutturalmente correlato a miconazolo ed econazolo. Nell'uomo diminuisce i livelli plasmatici di testosterone e la risposta surrenalica all'ACTH inibendo la sintesi degli steroidi a livello gonadico e surrenalico (De Felice et al 1981, Pont et al 1984, Stock 1995). Teoricamente questo meccanismo potrebbe alterare la differenziazione degli organi sessuali fetali (Sonino 1987, King et al 1998), ma dosaggi di 200 e 400 mg/die non sono stati associati a blocco della sintesi degli steroidi (McGregor e Pont 1990). Brevettato nel 1978.

Segnalazioni di casi

- *Lind (1985): 1 nato con idrope fetale e ipoplasia degli arti, esposto dal concepimento alla 7ª settimana di gestazione.*
- *Janssen (1988), Ditta produttrice Francia: 1 nato morto alla 38ª settimana con assenza degli arti superiori, dismorfismo facciale con retrognatia, clinodattilia del piede destro e stomaco piccolo, esposto per psoriasi materna nel 1° trimestre.*
- *Amado et al (1990): 1 nato maschio sano (senza anomalie dei genitali e senza segni di insufficienza surrenalica) esposto a 600 mg/die per sindrome di Cushing materna tra la 32ª e la 37ª settimana di gestazione.*
- *Berwaerts et al (1999): 1 nato maschio sano (senza anomalie dei genitali e senza segni di insufficienza surrenalica) esposto dalla 1ª alla 3ª settimana e dalla 7ª alla 37ª per sindrome di Cushing materna.*

Studi di coorte retrospettivi senza controlli

- *Janssen (1989), Ditta produttrice USA: 40 nati sani (2 coppie di gemelli), 2 nati con difetti congeniti (S.Holt-Oram; acondroplasia) non riconducibili ad un effetto teratogeno.*

Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

- ➔ *Rosa (1993), Michigan MSS: 20 esposti nel 1° trimestre, nessun nato con difetti maggiori.*

Studi di coorte prospettici senza controlli

- ➔ *Vial et al (1992), 2 TIS e Janssen francese: 53 gravidanze esposte nel 1° trimestre: 22 IVG, 7 aborti spontanei, 24 nati sani di cui uno con edema palpebrale e macchia mongolica.*

Scheda tecnica: "Il preparato ha dimostrato nel ratto effetti teratogeni ed embriotossici alle dosi più elevate; nell'uomo non si hanno ancora dati definitivi al riguardo, pertanto il farmaco non deve essere somministrato in gravidanza. ... Tossicità fetale assente a 10 mg/kg/die (ratto femmina)".

Conclusioni: Gli scarsi studi reperibili non indicano alcuna associazione tra ketoconazolo e aumento del rischio riproduttivo di base. In caso di avvenuta esposizione un aumento di rischio non è ipotizzabile considerata la mancata segnalazione di anomalie specifiche nel lungo periodo di commercializzazione. Gli studi sugli animali di laboratorio hanno mostrato azione teratogena della sostanza a dosaggi molto superiori a quelli terapeutici nell'uomo. Teoricamente l'inibizione della sintesi degli steroidi gonadici e surrenalici potrebbe alterare la differenziazione degli organi sessuali fetali e, per questo motivo, va usato con cautela durante la gravidanza (McGregor e Pont 1984, Sonino 1987, King et al 1998).

Fluconazolo – J02AC01

Derivato bis-triazolico del propanolo. Disponibile in Italia dal 1989.

Segnalazioni di casi

- *Lee et al (1992): 1 nato con difetti simili a quelli riscontrabili nella sindrome di Antley-Bixler (brachicefalia, ipoplasia delle ossa nasali, craniosinostosi, palatoschisi, sinostosi radio-omeroale, camptomelia femorale e frattura femore, anomalie digitali) autosomica recessiva esposto da prima del concepimento per tutta la gravidanza a 400 mg/die.*
- *Pursley et al (1996): 3 nati (2 fratelli) esposti nel 1° trimestre con difetti craniofacciali, scheletrici e cardiaci. Uno dei 3 era già stato descritto (Lee et al 1992), il fratello era stato esposto a 400 mg/die per 24 settimane (palatoschisi, tracheomalacia, dismorfismo facciale, frat-*

tura di clavicola, ossa sottili, aracnodattilia, difetto del setto intraventricolare, ipoplasia a polmonare), il terzo nato era stato esposto a 800 mg/die per le prime 7 settimane di gestazione e dalla 9° al parto (brachicefalia, trigonocefalia, dismorfismo facciale, frattura di femore, ossa sottili, osteopenia diffusa, tetralogia di Fallot, ipoplasia arteria polmonare, dotto arterioso persistente, forame ovale).

- ➔ Rosa (1996), FDA: 1 nato con difetti congeniti multipli craniofacciali e scheletrici, esposto nel 1° trimestre a dosaggi elevati (800mg/die). 3 nati con palatoschisi, 1 feto con difetti scheletrici, 1 nato con idrocefalo, 1 con onfalocele, 1 con sordità.
- Aleck e Bartley (1997): 1 nato con difetti congeniti multipli craniofacciali e scheletrici, esposto nel 1° trimestre a 400 mg/die in 4ª e 5ª settimana e poi 800 mg/die fino alla 9ª (caso descritto anche da Rosa 1996).
- Sanchez e Moya (1998): 1 nato esposto al momento del concepimento a 150 mg con encefalocele e difetti cardiaci.

Studi di coorte retrospettivi senza controlli

- Pfizer, (1991) ditta produttrice: 13 esposizioni: 6 nati sani, 1 aborto spontaneo, 6 IVG (un caso di anencefalia ma 3 gravidanze precedenti della donna erano esitate in 1 aborto spontaneo, 1 feto con anencefalia, 1 nato sano).

Studi di coorte prospettivi senza controlli

- Rubin et al (1992): 37 nati esposti in gravidanza a dose singola di 150 mg 6 nati esposti in varie settimane (alcune del tutto incompatibili con un effetto teratogeno) con difetti congeniti: idronefrosi bilaterale; ipospadia lieve; ipospadia con scroto bifido; anomalie digitali; anencefalia; trisomia 18.
- Inman et al (1994): 44 nati sani esposti in periodi non specificati a dosaggi tra 50 mg e 300 mg.
- ➔ Wilton et al (1998): 37 nati sani esposti nel 1° trimestre a dose singola di 150 mg.
- ➔ Campomori e Bonati (1997), TIS in Italia: 17 nati sani esposti ad un dosaggio medio dell'unica somministrazione di 291 mg.

Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

- ➔ Sorensen et al (1999), PEP Database North Jutland: 121 esposti nel 1° trimestre, 13 327 controlli. 4 nati esposti con difetti congeniti vs 697 nei controlli. OR=0.7 (IC 95%: 0.2-1.8).
- ➔ Jick (1999), Seattle GHC: 234 esposizioni nel 1° trimestre a fluconazolo, 492 ad azolici topici, 88 ad altri azolici orali, 1629 non esposti. OR per difetti congeniti in esposti a fluconazolo 1.1 (IC 95%: 0.4-3.3), per esposti ad azolici orali 2.1 (IC 95%: 0.7-6.8), azolici topici 0.6 (IC 95%: 0.2-1.6).

Studi di coorte prospettivi con controlli interni

- ➔ Mastroiacovo et al (1996), 3 TIS italiani: 226 esposizioni a fluconazolo nel 1° trimestre,

dosaggio medio dell'unica somministrazione di 200 mg, 452 controlli (nati esposti a farmaci notoriamente non associati ad aumento di rischio di difetti congeniti). OR per difetti congeniti = 1.1 (IC 95%: 0.4-2.8), per aborto spontaneo = 1.2 (IC 95%: 0.7-2.2), per natimortalità = 0.4 (IC 95%: 0.0-3.9), prematurità = 1.7 (IC 95%: 0.6-5.0).

Scheda tecnica: "Non ci sono dati sufficienti relativi all'uso del fluconazolo in gravidanza. Studi sulla riproduzione animale hanno evidenziato danni a carico del feto associati a tossicità materna solo quando il farmaco è stato utilizzato a dosaggi elevati. Tuttavia, ciò non si è verificato quando il farmaco è stato utilizzato ai dosaggi terapeutici. L'uso del prodotto durante la gravidanza deve comunque essere limitato ai casi di infezioni micotiche gravi quando, a giudizio del medico, i potenziali benefici superano i rischi possibili ... Il fluconazolo non ha influito sulla fertilità dei topi maschi o femmine trattati oralmente con dosi giornaliere di 5, 10 o 20 mg/kg o con dosi parenterali di 5, 25 o 75 mg/kg, anche se l'inizio del parto è stato leggermente ritardato con dosi di 20 mg/kg per os. In uno studio perinatale nei ratti con somministrazione endovenosa a 5, 20 e 40 mg/kg, sono stati osservati distocia e prolungamento del parto in alcune ratte gravide a 20 mg/kg (circa 5-15 volte il dosaggio umano consigliato) e a 40 mg/kg, ma non a 5 mg/kg. Ai disturbi del parto ha fatto seguito un leggero aumento del numero dei nati morti e una diminuzione della sopravvivenza neonatale a questi dosaggi. Gli effetti sul parto dei ratti sono in linea con la proprietà specie-specifica di riduzione dell'estrogeno indotta da alti dosaggi di fluconazolo. Nelle donne sottoposte a terapia con fluconazolo non si è verificato un tale disturbo ormonale".

Conclusioni: Gli studi disponibili sull'esposizione a fluconazolo nel 1° trimestre indicano per dosaggi elevati (400mg/die) e prolungati un'associazione, a dimensione di rischio non quantificabile, con un pattern malformativo specifico e simile a quello della sindrome di Antley-Bixler (craniostenosi, ipoplasia nasale, palatoschisi, fusioni ossee degli arti, cardiopatia). L'effetto teratogeno è compatibile anche con l'osservazione che alcuni casi della sindrome di Antley-Bixler possono essere attribuiti ad un difetto della biosintesi del colesterolo a livello del lanosterolo 14-alfa-demetilasi, che appunto è inibita dal fluconazolo (Kelley et al 2002). Recentemente in alcuni casi della sindrome sono state individuate mutazioni del gene POR che codifica per il citocromo P450 ossidoreduttasi (Fluck et al 2004).

Itraconazolo – J02AC02

Antimicotico triazolo sostituito. Disponibile in Italia dal 1992.

Segnalazioni di casi

- *Chotmongkol e Sookprasert (1990): 1 nato sano esposto nel 1° trimestre.*
- *Rosa (1996), FDA: 14 segnalazioni di difetti congeniti di cui 4 a carico degli arti.*

Studi di coorte prospettici senza controlli

→ *Wilton et al (1998): 41 esposizioni nel 1° trimestre a itraconazolo: 30 nati sani, nessun nato con difetti congeniti.*

Studi di coorte prospettici con controlli interni

→ *Bar-Oz et al (2000), TIS Motherisk Program: 156 nati esposti nel 1° trimestre, 187 nati di controllo: 5 nati con difetti congeniti tra gli esposti e 9 nei controlli. RR per difetti congeniti = 0.7 (IC 95%: 0.2-2.0).*

Scheda tecnica: "Itraconazolo, somministrato a dosaggi elevati a ratte gravide (40 mg/kg/die e oltre) e a femmine di topo gravide (80 mg/kg/die e oltre), ha determinato una maggiore incidenza di anomalie fetali ed ha causato eventi avversi sugli embrioni. Non sono disponibili studi relativi all'uso di itraconazolo in donne gravide. Pertanto, il farmaco dovrebbe essere somministrato soltanto in quei casi di infezioni sistemiche dove, essendo in pericolo di vita la madre, si ritenga che il beneficio atteso superi il rischio per il feto. Tossicità fetale e effetti sulla fertilità: Non si osservano effetti sulla riproduzione nei ratti a 10 e 20 mg/kg. Alle dosi tossiche per la madre di 40, 80, 160 mg/kg si sono osservati effetti anche sulla prole (aumento riassorbimenti embrionali e dei cuccioli malformati). Non si sono osservati effetti teratogeni nei conigli né effetti collaterali primari nei ratti maschi e femmina negli studi di fertilità e di sviluppo peri e post-natale".

Conclusioni: Non esiste un'evidenza di associazione tra itraconazolo e aumento del rischio di difetti congeniti a bassi dosaggi; l'analogia con il fluconazolo, altro antimicotico azoico (vedi), suggerisce che a dosaggi elevati possa risultare teratogeno.

J04 – Antimicobatterici

J04A – Farmaci per il trattamento della tubercolosi

Studi di coorte retrospettivi senza controlli

- *Marcus (1967): 19 nati da madri trattate con farmaci antitubercolari, 4 presentavano malformazioni minori (ernia ombelicale e testicolo non disceso).*
- *Bobrowitz (1974): 42 esposizioni a vari antitubercolari nel 1° trimestre: 8 nati con difetti congeniti "minori". Alcuni soggetti seguiti per 9 anni, nessun effetto indesiderato.*
- *Steen e Stainton-Ellis (1977): 202 gravidanze esposte ad antitubercolari (rifampicina, etambutolo e isoniazide): 9 nati (4.4%) con difetti congeniti (anencefalia; 2 idrocefalie; 4 difetti in riduzione degli arti; malformazione renale; displasia anca).*

Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

- *Varpela (1964): 123 esposizioni ad antitubercolari (streptomycina, isoniazide e acido para-aminosalicilico in varie combinazioni), 223 controlli. 12 nati esposti con difetti congeniti vs 8 nei controlli. RR=2.7 (IC 95%: 1.1-6.5). I risultati vanno interpretati tenendo conto che: (a) le malformazioni osservate, di diversa e variabile natura, non mostravano alcun pattern specifico; (b) 6 su 12 nati con malformazioni erano stati esposti dopo il 1° trimestre; (c) alcune donne erano state esposte a vari farmaci. L'autore stesso suggerisce cautela nell'interpretazione di una possibile associazione.*
- *Marynowski e Sianozecka (1972): 1619 esposti a vari farmaci antitubercolari a confronto con egual numero di non esposti. RR=0.9 (IC 95%: 0.6-1.4).*

Studi caso controllo specifici

- ➔ *Czeizel et al (2001), Hungarian CCSCA: 22 865 nati con difetti congeniti, 38 151 nati sani. 11 casi esposti ad antitubercolari vs 29 controlli sani: OR=0.6 (IC 95%: 0.3-1.3).*

Rifampicina – J04AB02

Antibiotico semisintetico derivato della rifamicina B. Brevettato nel 1964.

Revisione narrativa

- *Snider et al (1980): revisione di 15 studi di coorte: 446 esposizioni di cui 109 nel 1° trimestre. Incidenza di aborto spontaneo 1.7%, di difetti congeniti 3.4%.*

Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

- ➔ *Rosa (1993), Michigan MSS: 20 esposti nel 1° trimestre, nessun nato con difetti maggiori.*

Effetti feto-neonatali: Assunta nell'ultima parte della gravidanza può interferire con la sintesi di protrombina e determinare ipotrombinemia ed emorragie neonatali (Frahm 1976, Eggermont et al 1976). Nessun problema in esposti in vari periodi della gravidanza (Sensi 1971, Jentgens 1975, Bental et al 1995, Hellmeyer et al 2002).

Scheda tecnica: "Dosi elevate di rifampicina sono risultate teratogene nei roditori. Non sono disponibili studi specifici nell'uomo sull'impiego della rifampicina durante la gravidanza. Quindi l'antibiotico è in principio controindicato nei primi 3 mesi della gravidanza e comunque dovrebbe essere usato nel corso della stessa solo se il potenziale beneficio giustifica il potenziale rischio per il feto. Quando la rifampicina viene somministrata nelle ultime settimane di gravidanza può causare emorragie post-natali nella madre e nel neonato e quindi l'impiego di vitamina K può rendersi necessario. ... Con la somministrazione di dosaggi elevati di rifampicina si sono verificati effetti teratogeni nei roditori trattati".

Conclusioni: Gli studi disponibili sull'esposizione nel 1° trimestre non indicano un aumento del rischio riproduttivo di base. L'uso nell'ultima parte della gravidanza è sconsigliata per la possibile interferenza con la sintesi di protrombina. Consigliata nel trattamento della tubercolosi in gravidanza (Joint Tuberculosis Committee of British Thoracic Society 1998, Ormerod 2001).

Rifabutina – J04AB04

Antibiotico semisintetico a lunga azione derivato della rifampicina B. Brevettato nel 1979.

Nessuno studio specifico è disponibile in letteratura in rapporto all'uso nella gravidanza umana o negli animali di laboratorio.

Scheda tecnica: "non deve essere somministrato a donne in gravidanza ... La rifabutina non ha mostrato alcun potenziale teratogeno (negli animali)".

Conclusioni: Non sono disponibili in letteratura studi specifici sull'uso della rifabutina nella gravidanza umana. In caso di avvenuta esposizione non è ipotizzabile un aumento del rischio riproduttivo di base considerata l'analogia farmacologica con la rifampicina, 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).

Isoniazide – J04AC01

Idrazine dell'acido isonicotinico. Brevettato nel 1952.

Revisione di studi di coorte senza controlli

- *Briggs et al (2002): riporta che l'analisi retrospettiva di oltre 4900 gravidanze esposte ha mostrato un'incidenza di difetti congeniti negli esposti simile a quella della popolazione generale (0.7-2.3%).*

Segnalazioni di casi

- *Monnet et al (1967): 5 bambini con gravi encefalopatie (4 con ritardo mentale e convulsioni, 1 con emiplegia spastica) esposti in periodi diversi della gravidanza (2 nel 1° trimestre, 3 nel 2°-3° trimestre) senza alcuna spiegazione. L'autore suggerisce come ipotesi causale l'ipovitaminosi B6 prodotta dall'isoniazide.*
- *Weinstein e Dalton (1968): 4 nati esposti nel 1° trimestre con ritardo psicomotorio ed alterazioni elettroencefalografiche.*

Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

→ Rosa (1993), Michigan MSS: 11 esposti nel 1° trimestre, 1 nato con difetto maggiore (polidattilia), 0.5 attesi: $RR=2.0$ (IC 95%: 0.0-11.1).

Studi di coorte prospettici con controlli interni

→ Heinonen et al (1977), CPP: 85 esposti nelle prime 16 settimane, 10 nati con difetti congeniti: $ARR=2.6$ (IC 95%: 1.5-4.7).

Effetti fetoneonatale: 1 caso di mesotelioma maligno in un nato di 9 anni esposto nel 2°-3° trimestre: ipotesi: possibile effetto carcinogenetico sulla base delle risultanze degli studi sull'animale (Tuman et al 1980). Su 660 nati esposti, seguiti fino all'età di 16 anni nessun effetto carcinogenetico (Hammond et al 1967).

Scheda tecnica: "Anche se la sperimentazione nell'animale non ha evidenziato danni fetali, si sconsiglia l'uso del farmaco in gravidanza. ... Non provoca effetti teratogeni nel coniglio né effetti sulla riproduzione nel ratto".

Conclusioni: Gli studi disponibili sull'esposizione a isoniazide nel 1° trimestre, revisionati informalmente e brevemente da Briggs et al (2002) non suggeriscono un aumento del rischio riproduttivo di base. Lo studio di Heinonen et al (1977) non è sufficiente a contraddire tale affermazione, poiché tra i 10 difetti segnalati non sono stati osservati difetti simili o un pattern comune e la vastità dello studio è compatibile con risultati positivi da confronti multipli. Le segnalazioni di effetti dannosi sul SNC non può essere misconosciuta data la nota neurotossicità dell'isoniazide nell'adulto. Pur tuttavia la valutazione del rapporto rischio/beneficio fa dell'isoniazide un farmaco di scelta per il trattamento della tubercolosi in gravidanza con l'avvertenza di associare 50 mg/die di piridossina per prevenire eventuali effetti dannosi sul SNC (Barclay 1981, American Thoracic Society 1986, Medchill e Gillum 1989, Joint Tuberculosis Committee of British Thoracic Society 1998, Ormerod 2001, Bothamley 2001).

Pirazinamide – J04AK01

Strutturalmente simile alla nicotinamide. Brevettato nel 1936.

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: "Controindicazioni: Gravidanza accertata o presunta".

Effetti fetoneonatale: non effetti negativi in esposti dopo il 1° trimestre (Yip et al 1999).

Conclusioni: Non sono disponibili in letteratura studi specifici sull'uso della sostanza nella 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 e l'assenza di azione teratogena sugli animali di laboratorio (documentazione fornita dalla ditta produttrice per la registrazione, non disponibile nelle banche dati).

Etambutolo – J04AK02

Brevettato nel 1960.

Revisioni narrative

■ *Snider et al (1980): revisione di 15 studi di coorte: 638 esposizioni di cui 320 nel 1° trimestre. Incidenza di difetti congeniti 2.2% .*

Segnalazioni di casi

- *Perz (1987): 1 nato esposto nel 1° trimestre con anoftalmia monolaterale.*
- *Roy (1990): 1 nato esposto nel 1° trimestre con difetti dell'occhio (microftalmia e anoftalmia).*

Studi di coorte senza controlli

■ *Potworowska et al (1966): 23 esposizioni in vari periodi della gravidanza, 3 nati con difetti congeniti non specificati.*

Studi di coorte retrospettivi con controlli esterni

■ *Jentgens (1975): 182 esposizioni nel 1° trimestre a rifampicina e/o etambutolo. Non aumento di frequenza di difetti congeniti nei nati.*

Scheda tecnica: "Nelle donne in stato di gravidanza il prodotto va somministrato nei casi di effettiva necessità sotto il diretto controllo medico. ... Negli animali di laboratorio l'etambutolo ha mostrato effetti embrio-fetotossici e teratogeni solo a dosi molto elevate, non impiegate in terapia. Pertanto, sulla base di questi dati sperimentali, l'etambutolo alle dosi comunemente usate in campo umano, va considerato privo di effetti dannosi sul feto".

Conclusioni: In letteratura sono disponibili vari studi specifici sull'uso dell'etambutolo nella gravidanza umana. In caso di avvenuta esposizione non è ipo-

tizzabile un aumento del rischio riproduttivo di base 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). Consigliata nel trattamento della tubercolosi in gravidanza (Joint Tuberculosis Committee of British Thoracic Society 1998, Ormerod 2001).

J05 – Antivirali per uso sistemico

J05A – Antivirali ad azione diretta

J05AB – Nucleosidi e nucleotidi, esclusi inibitori della transcriptasi inversa

Sono sostanze che, attivate da una timidina chinasi virale, bloccano la sintesi del DNA virale attraverso l'inibizione competitiva della DNA polimerasi del virus.

Aciclovir – D06BB03 – J05AB01 – S01AD03

Disponibile in Italia dal 1985.

Segnalazione di casi

- *Gubbels (1991): diastematomielia in un feto abortito dopo diagnosi prenatale ed esposizione nel periodo periconcezionale ad aciclovir.*

Studi di coorte prospettici senza controlli

- ➔ *Wilton et al (1998): 24 esposizioni nel 1° trimestre di gravidanza: 18 nati sani, 1 aborto spontaneo, 5 IVG.*
- *Stone et al (2004), Acyclovir Registry (1984-1999): comprende rapporti di Andrews et al (1992) e del CDC (1993) Reiff-Eldridge et al (2000) ed include 596 nati vivi esposti ad aciclovir per via sistemica (su un totale di 756 esposti) nel 1° trimestre e raccolti prospettivamente, tra questi 19 con difetti congeniti di vario tipo (3.2%, IC 95%: 2.0-5.0%) e 259 nati raccolti retrospettivamente, di cui 34 con difetti congeniti di vario tipo. Nessuna evidenza di pattern ricorrenti e di effetto teratogeno nell'analisi per singoli mesi di esposizione.*

Studi di coorte retrospettivi con controlli esterni

- ➔ *Ratanajamit et al (2003), PEP Database North Jutland: 90 esposizioni per via sistemica in vari periodi della gravidanza e 995 per via topica ed altrettanti controlli. OR per difetti*

congeniti in esposti per via sistemica = 0.7 (IC 95%: 0.2-2.8), per via topica = 0.8 (0.5-1.4); OR per basso peso in esposti per via sistemica = 2.0 (0.5-8.4); OR per aborto spontaneo in esposti per via sistemica = 2.2 (0.6-7.8).

Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

→ Rosa (1993), Michigan MSS: 478 esposti nel 1° trimestre, 18 nati con difetti maggiori, 20 attesi: RR=0.9 (IC 95%: 0.5-1.4)

Effetti fetoneonatali: nessun effetto negativo in esposti dopo il 1° trimestre (Lagrew et al 1984, Grover et al 1985, Chazotte et al 1987, Cox et al 1987, Hankey et al 1987, Frieden et al 1990, Stray-Pedersen 1990, Smego et al 1991, Glorioso et al 1996, Scott et al 1996, Brocklehurst et al 1998, Chandra et al 1998, Glaxo 1999).

Scheda tecnica: "Poiché i dati clinici circa la somministrazione in gravidanza sono limitati, durante tale periodo il farmaco deve essere somministrato soltanto in casi di assoluta necessità sotto il diretto controllo medico. In test convenzionali, internazionalmente accettati, la somministrazione sistemica della sostanza non ha prodotto effetti embriotossici o teratogeni nei conigli, ratti o topi".

Ganciclovir – J05AB06

Disponibile in Italia dal 1997.

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

Studi su animali di laboratorio

■ Hartmann et al (1991): teratogeno nel ratto (ipoplasia testicolare, idrocefalo, agenesia renale, malformazioni epatiche e scheletriche).

Segnalazioni di casi

■ Miller et al (1995), Pescovitz (1999): 2 nati sani esposti per tutta la gravidanza.

Effetti fetoneonatali: nessun effetto negativo 3 esposti dopo il 1° trimestre (Pescovitz 1999).

Scheda tecnica: "La tollerabilità clinica del farmaco in gravidanza non è stata ancora accertata. I risultati degli studi sperimentali nell'animale indicano una tossicità riproduttiva che si manifesta in difetti di nascita o come altri effetti sullo sviluppo dell'embrione o del feto, sulla gestazione oppure sullo sviluppo peri- e postnatale. Nell'animale il prodotto è risultato teratogeno ... Pertanto il farmaco può essere somministrato in gravidanza solo se il potenziale beneficio giustifica il rischio per il feto. Le donne potenzialmente fertili devono essere avvertite sull'uso di sistemi contraccettivi efficaci durante il periodo di trattamento".

Famciclovir – J05AB09

Disponibile in Italia dal 2002.

Studi di coorte prospettici senza controlli

➔ *Wilton et al (1998): 7 esposizioni nel 1° trimestre di gravidanza: 4 nati sani, 3 aborti spontanei.*

Scheda tecnica: “Sebbene gli studi preclinici non abbiano evidenziato alcun effetto embriotossico o teratogeno con famciclovir o penciclovir (suo metabolita), non si dispone di dati clinici sull’uso di famciclovir in gravidanza ... Pertanto il farmaco non dovrebbe essere utilizzato in gravidanza ... salvo che i benefici attesi siano considerati superiori ai potenziali rischi del trattamento”.

Valaciclovir – J05AB11

Precursore dell’aciclovir nel quale è convertito. Disponibile in Italia dal 1998.

Studi di coorte senza controlli

■ *Glaxo (1999), Valaciclovir Registry (1995-1999): 191 esposizioni per via sistemica. Esposti nel 1° trimestre: 29 nati raccolti prospettivamente (21 nati sani, 1 nato con piede torto, 5 aborti spontanei, 2 IVG) e 14 nati raccolti retrospettivamente (3 nati sani, 3 aborti spontanei, 8 IVG).*

Effetti feto-neonatali: nessun effetto negativo in esposti dopo il 1° trimestre (Glaxo 1999).

Scheda tecnica: “Sono disponibili dati limitati circa la somministrazione della sostanza in gravidanza. In tale periodo il farmaco deve essere somministrato, alle dosi consigliate, sotto il diretto controllo medico soltanto in casi di assoluta necessità, quando i potenziali benefici superano i potenziali rischi. Un registro relativo all’impiego in gravidanza, ha fornito dati sugli esiti della gravidanza nelle donne esposte a valaciclovir o ad altre formulazioni di aciclovir (il metabolita attivo di valaciclovir); rispettivamente 111 e 1246 esiti (29 e 756 esposte durante il 1° trimestre di gravidanza) erano ottenuti da donne registrate in prospettiva. Le osservazioni del registro della gravidanza di aciclovir non hanno mostrato un aumento nel numero di difetti alla nascita tra i soggetti esposti alla sostanza in confronto alla popolazione generale e tutti i difetti riscontrati alla nascita non mostravano alcuna particolarità o caratteristiche comuni, tali da suggerire una causa unica. Dato il ridotto numero di donne arruolate nel registro sull’impiego di valaciclovir in gravidanza, non si può arrivare ad alcuna conclusione definitiva e sicura relativamente alla sicurezza del farmaco in gravidanza”.

Conclusioni classe J05AB: Gli studi disponibili sono sufficienti per aciclovir e valaciclovir (suo precursore) non suggeriscono un aumento del rischio riproduttivo. Per il ganciclovir e famciclovir gli studi sono limitati, è solo possibile estrapolare dai primi un non aumento di rischio riproduttivo.

J05AD – Derivati dell'acido fosfonico

Interferiscono con l'attività della DNA polimerasi virale agendo come inibitori competitivi dei substrati naturali o come substrati alternativi provocando il blocco dell'allungamento della catena virale.

Foscarnet – J05AD01

Nefrotossico nell'adulto. Disponibile in Italia dal 1993.

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

Effetti fetoneonatali: nessun effetto negativo in un nato esposto dopo il 1° trimestre (Alvarez-McLeod et al 1999).

Scheda tecnica: "I dati sperimentali su animali non hanno evidenziato alcun effetto sui processi riproduttivi e sul feto. Data l'assenza di esperienza clinica sull'impiego della sostanza in gravidanza, se ne sconsiglia l'uso. Gli studi di teratogenesi e fertilità non hanno evidenziato effetti indesiderati di foscarnet sul processo riproduttivo".

Conclusioni: L'assenza di studi sull'uomo per esposizioni nel 1° trimestre non consente di trarre conclusioni. I difetti scheletrici osservati in studi di teratogenicità su animali di laboratorio (ratto e coniglio) non consentono l'estrapolazione dei risultati.

J05AF – Nucleosidi inibitori della transcriptasi inversa

Inibiscono la DNA polimerasi RNA-dipendente (transcriptasi inversa del HIV) bloccando l'infezione acuta delle cellule, hanno poca azione sulle cellule infettate cronicamente. Usati in genere in combinazione tra loro e/o con altri antiretrovirali nella terapia della patologia HIV correlata e per la prevenzione della trasmissione materno-fetale del virus HIV.

Segnalazioni di casi

■ *Blanche et al (1999): 2 nati esposti a didanosina, lamivudina e zidovudina per tutta la gravidanza. Uno con acidosi lattica cronica, disfunzione mitocondriale, che ha sviluppato convulsioni, tetraparesi e disturbo cognitivo, con morte a 11 mesi; l'altro con alterazioni biochimiche suggestive di disfunzione mitocondriale a carico della retina e del sistema nervoso centrale, senza sintomi.*

Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

- *De Santis et al (2003), TIS Telefono Rosso: 3 emangiomi e una spina bifida su 71 nati esposti a terapia antiretrovirale per HIV materna osservati tra il 1997 e il 2002. I tre angiomi erano stati esposti a zidovudina, lamivudina e nelfinavir. Nella coorte di controllo (284 nati) 5 difetti congeniti, tra cui un emangioma.*

Zidovudina (AZT) – J05AF01

Disponibile in Italia dal 1995.

Studi di coorte senza controlli

- *Sperling et al (1992): 12 nati esposti nel 1° trimestre, di cui 1 con livelli elevati di 17a-OH progesterone, normalizzato a 4 mesi) ed ipertrofia clitoridea.*
- *Kumar et al (1994): 104 nati esposti: 49 nel 1° trimestre, di cui 4 con difetti congeniti non simili tra loro (2 nati con anomalie minori multiple; polidattilia + labiopalatoschisi; sindrome feto-alcolica).*
- *Richardson et al (2000): 2 gravidanze in HIV positive. 1 nato con emivertebra lombare esposto nel 1° trimestre a cotrimossazolo, zidovudina e zalcitabina. 1 nato con spina bifida e ventricolomegalia esposto nel 1° trimestre a cotrimossazolo, didanosina, stavudina e nevirapina.*
- *Antiretroviral Pregnancy Registry (2003): 1989-2003: coorte prospettica di 1003 nati vivi esposti a zidovudina da sola o con altri antiretrovirali nel 1° trimestre, di cui 27 (2.7%, IC 95%: 1.8-3.9%) con difetti congeniti senza un pattern specifico e 730 esposti nel 2° e 3° trimestre, di cui 16 (2.2%) con difetti congeniti. I dati del registro consentono di escludere un RR superiore a 1.5 per difetti congeniti in generale, per cardiopatie e per difetti dell'apparato genito-urinario.*

Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

- ➔ *Rosa (1993), Michigan MSS: 2 esposti nel 1° trimestre, entrambi sani.*
- *Newschaffer et al (2000), New York Medicaid: 1932 nati vivi da madri HIV positive: AOR per ogni tipo di difetto congenito e per ogni periodo della gravidanza = 1.5 (IC 95%: 1.0-2.3). L'analisi per trimestre di esposizione evidenziava: nel 1° trimestre = 1.2 (IC 95%: 0.6-2.5), nel 2° trimestre = 1.5 (IC 95%: 0.9-2.6), nel 3° trimestre = 1.8 (IC 95%: 1.0-3.3), dimostrando l'inconsistenza con un effetto teratogeno. Nell'analisi per sottogruppi di malformazioni, OR per difetti del sistema nervoso centrale in esposti nel 1° trimestre della gravidanza vs non esposti = 8.0 (IC 95%: 1.6-37.5).*

Effetti feto-neonatali: anemia neonatale (Watson et al 1988, Sperling et al 1992, Connor et al 1994, Lorenzi et al 1998, Mandelbrot et al 2001); neutropenia (Mandelbrot et al 2001); tossicità mitocondriale (Blanche et al 1999, Stojanov et al 2000, Barrett et al 2003) con effetti patologici sul sistema nervoso centrale e miocardio identificata in meno dell'1% dei casi. Inoltre subocclusione intestinale transitoria

(Neuman et al 1998); leucemia linfoblastica acuta sviluppatasi all'età di sei mesi (Moschovi et al 2000). Non tossicità cardiaca (Lipshultz et al 2000); non patologie tumorali in follow-up fino a 14-38 mesi di età (Hanson et al 1999); non alterazioni dello sviluppo psicofisico, non patologie tumorali, non anomalie oftalmiche in follow-up fino a 4 anni di età (Culnane et al 1999). Il trattamento antepartum per os e intrapartum per ev in un trial clinico condotto su donne HIV positive alla 14^a-34^a settimana di gestazione è stato in grado di diminuire il rischio di trasmissione verticale del virus del 67.5% (IC 95%: 40.7%-82.1%).

Scheda tecnica: "L'uso del farmaco nelle donne in gravidanza oltre le 14 settimane di gestazione, con il successivo trattamento dei loro neonati, ha mostrato di ridurre in modo significativo il tasso di trasmissione materno-fetale dell'HIV, in base a colture virali effettuate nei neonati. ... Non è noto se vi siano conseguenze a lungo termine inerenti l'esposizione intra-uterina e neonatale al farmaco. Sulla base delle osservazioni di cancerogenesi/mutagenesi condotte sugli animali, non può essere escluso un rischio di cancerogenesi per l'uomo. La rilevanza di tali osservazioni nel caso di neonati infettati o meno ed esposti a zidovudina non è nota. Tuttavia, donne in gravidanza che considerino l'uso del farmaco nel corso della stessa, devono essere informate di tali osservazioni. Alla luce dei dati limitati sull'uso generale della zidovudina in gravidanza, questa deve essere impiegata solo prima della 14^a settimana di gestazione quando il beneficio potenziale per la madre sia superiore ai rischi per il feto. Studi condotti su ratti e conigli in gravidanza e trattati con zidovudina per via orale a dosi fino a 450 e 500 mg/kg/die rispettivamente durante il periodo principale dell'organogenesi, non hanno mostrato segni di teratogenesi. Si è tuttavia osservato un incremento statisticamente significativo del riassorbimento fetale, nei ratti trattati con dosi da 150 a 450 mg/kg/die e nei conigli trattati con 500mg/kg/die. In uno studio separato, riportato successivamente, si è osservata la comparsa di marcata tossicità materna ed un incremento delle malformazioni fetali, in ratti trattati con una dose di 3000 mg/kg/die, che è molto vicina alla dose mediana letale per via orale (3683 mg/kg). In tale studio non si è osservata teratogenesi ai dosaggi più bassi studiati (600 mg/kg/die o meno)".

Zalcitabina – J05AF03

Disponibile in Italia dal 1995.

Studi di coorte senza controlli

- *Antiretroviral Pregnancy Registry (2000), 1989-2000: coorte prospettica di 38 nati vivi esposti a zalcitabina (7 come unico farmaco) da sola o con altri antiretrovirali nel 1° trimestre, di cui 1 con difetto congenito non specificato.*

Effetti feto-neonatali: anemia neonatale (Watson et al 1988). Vedi anche zidovudina.

Scheda tecnica: "Non è stata ancora determinata nella donna la sicurezza del farmaco in gravidanza. Un effetto teratogeno è stato riscontrato negli animali esposti a livelli molto elevati di zalcitabina (Lindstrom et al 1990). Alterazioni neurologiche e comportamentali sono state osservate durante lo sviluppo fetale ed allattamento della progenie di ratti trattati con zalcitabina per i quali non è stata deter-

minata una relazione dose-effetto. Perciò la sostanza deve essere utilizzata in gravidanza solo se il potenziale beneficio giustifica il rischio potenziale per il feto. Le donne fertili non devono assumere la zalcitabina se non prendendo efficaci misure contraccettive durante il periodo di terapia”.

Lamivudina – J05AF05

Disponibile in Italia dal 1996.

Studi di coorte senza controlli

- *McGowan et al (1999): 29 esposti per tutta la gravidanza: 23 nati sani, 1 nato morto, 4 nati sottopeso, 1 microcefalia.*
- *Antiretroviral Pregnancy Registry (2000) periodo 1989-2000: coorte prospettica di 367 nati vivi esposti a lamivudina (6 come unico farmaco) da sola o con altri antiretrovirali nel 1° trimestre, di cui soltanto 7 con difetti congeniti.*

Effetti feto-neonatali: prematurità, anemia, epatite transitoria, emorragia cerebrale (Lorenzi et al 1998); anemia transitoria (Watson et al 1988); nessun effetto negativo in esposti nell'ultimo periodo della gravidanza (Moodley et al 1998). Vedi anche zidovudina.

Scheda tecnica: “la sicurezza dell'impiego della lamivudina in gravidanza non è stata stabilita. Gli studi sulla riproduzione negli animali non hanno mostrato evidenze di teratogenicità, né alcun effetto sulla fertilità nel maschio e nella femmina. Quando somministrata a coniglie gravide, a livelli di esposizione comparabili a quelli raggiunti nell'uomo, la sostanza induce morte embrionale precoce. Nell'uomo, in accordo con la trasmissione passiva della lamivudina attraverso la placenta, le concentrazioni sieriche della lamivudina nel bambino alla nascita erano simili a quelle della madre ed a quelle sieriche nel cordone ombelicale al parto. Sebbene gli studi sulla riproduzione negli animali non siano sempre predittivi della risposta nell'uomo, la somministrazione durante i primi 3 mesi di gravidanza non è raccomandata”.

Conclusioni classe J05AF: Gli studi disponibili in letteratura sull'uso di nucleosidi inibitori della transcriptasi inversa nella gravidanza umana non evidenziano un incremento di difetti congeniti né un pattern malformativo specifico. Il beneficio nella riduzione della trasmissione verticale del virus HIV è superiore al possibile rischio di tossicità mitocondriale nei bambini (unico effetto nocivo documentato). Utile valutare l'ipotesi sollevata da Newschaffer et al (2000) su una possibile associazione con difetti del SNC.

J05AH – Inibitori della neuramidasi

Inibiscono la neuraminidasi virale di superficie, essenziale per il rilascio da parte delle cellule infette delle particelle virali neoformate.

Zanamivir – J05AH01

Disponibile in Italia dal 1999.

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

Scheda tecnica: "Non è stata stabilita la sicurezza dell'impiego del farmaco durante la gravidanza. Nei ratti e nei conigli, zanamivir ha dimostrato di attraversare la placenta. Altri dosaggi della sostanza non erano associati con malformazioni nei ratti e nei conigli e sono state riportate solo alterazioni minori. Il rischio potenziale per l'uomo è sconosciuto. Zanamivir non deve essere somministrato in gravidanza a meno che il beneficio atteso per la madre non superi ogni possibile rischio per il feto."

Conclusioni: Non sono disponibili in letteratura studi specifici sull'uso di zanamivir nella gravidanza umana e non è noto se l'esposizione agli inibitori della neuraminidasi limitata al 1° trimestre possa influire negativamente sullo sviluppo fetale. La limitata esperienza clinica ne riserva l'uso in gravidanza a casi selezionati.

J05AX – Altri antivirali

Lisozima – J05AX02

Enzima polipeptidico normalmente presente nell'organismo, è uno dei fattori della immunità aspecifica cellulare ed umorale, potenza "in vitro" l'attività antibatterica di numerosi antibiotici. Disponibile in Italia dal 1951.

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

Scheda tecnica: "Nelle donne in stato di gravidanza il prodotto va somministrato nei casi di effettiva necessità, sotto il diretto controllo del medico ... è privo di tossicità fetale e di attività teratogena nell'animale (ratto e coniglio)".

Inosina pranobex (metisoprinolo) – J05AX05

Ha azione antivirale diretta: impedisce la replicazione virale ed ha azione immunomodulante, incrementando la formazione e l'efficienza dei linfociti B e T. Disponibile in Italia dal 1979.

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

Scheda tecnica: “Malgrado l’assenza completa di effetti teratogeni negli animali, nei casi di gravidanza accertata o presunta è consigliabile l’impiego del prodotto sotto il diretto controllo del medico. La somministrazione nei primi 4 mesi di gravidanza deve essere valutata in relazione alla gravità dell’affezione in corso ... Il metisoprinolo non ha evidenziato effetti teratogeni, né ha mostrato azione mutagena”.

Neuramide – J05AX49

Inibisce la replicazione virale. Disponibile in Italia dal 1951.

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

Scheda tecnica: “Nessuna controindicazione in gravidanza”.

Conclusioni classe J05AX: Non sono disponibili in letteratura studi specifici sull’uso delle sostanze appartenenti a questo gruppo terapeutico nella 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 e l’assenza di azione teratogena sugli animali di laboratorio (documentazione fornita dalla ditta produttrice per la registrazione, non disponibile nelle banche dati).

J06 – Sieri immuni ed Immunoglobuline

Immunoglobuline umane normali – J06BA01

Derivano dal plasma umano normale, da un pool proveniente da minimo 1.000 donatori, contiene tutte le sottoclassi immunoglobuliniche. Disponibili in Italia dal 1972.

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

Segnalazioni di casi

- *Ross (1995): 1 nato con stenosi duodenale e 1 nato con ernia iatale paraesofagea esposti nel 1° trimestre.*

Scheda tecnica: “La sicurezza nell’uso in gravidanza non è stata adeguatamente valutata in studi controllati; per questa ragione, il farmaco dovrebbe essere somministrato con cautela nelle donne in gravidanza. La prolungata esperienza d’impiego delle immunoglobuline, tuttavia, indica che non sono da attendersi effetti pericolosi nel corso della gravidanza o per il neonato. ... Gli studi di tossicità ripetuta e

quelli di tossicità embrio-fetale non sono fattibili a causa della conseguente produzione ed interferenza di anticorpi contro i determinanti antigenici umani. Non sono noti gli effetti del farmaco sul sistema immunitario del neonato”.

Conclusioni: Il suo uso è raccomandato in caso di esposizione in gravidanza a epatite A e rosolia (American College Obstetricians Gynecologists 1991).

J06BB – Immunoglobuline specifiche

Immunoglobulina tetanica – J06BB02

Disponibile in Italia dal 1972.

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

Scheda tecnica: “La sicurezza del prodotto durante la gravidanza non è stata definita con studi clinici controllati. La lunga esperienza clinica con immunoglobuline, in particolare la somministrazione di immunoglobulina anti-D, dimostra che non vi sono effetti dannosi sul decorso della gravidanza, sul feto e sul neonato. ... Esami della tossicità (animale) dopo dosi ripetute e studi di tossicità embriofetale non possono essere eseguiti a causa della induzione di anticorpi e dell'interferenza con gli stessi. Effetti del prodotto sul sistema immunitario dei neonati non sono stati studiati”.

Conclusioni: Il suo uso è raccomandato in caso di sospetta contagio in gravidanza (American College Obstetricians Gynecologists 1991).

Immunoglobulina anti-varicella/zoster – J06BB03

Disponibile in Italia dal 1988.

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

Scheda tecnica: non reperibile.

Conclusioni: Il suo uso è raccomandato entro 96 ore dalla sospetta esposizione in gravidanza per prevenire l'infezione materna, ma non per l'infezione fetale (American College Obstetricians Gynecologists 1991).

Immunoglobulina epatitica B – J06BB04

Disponibile in Italia dal 1979.

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

Scheda tecnica: "La sicurezza d'uso di questa specialità medicinale durante la gravidanza umana non è stata stabilita in studi clinici controllati e pertanto deve essere somministrata con cautela in donne gravide o in madri che allattano. La lunga esperienza clinica con le immunoglobuline ed in particolare con la somministrazione di immunoglobuline anti-D non fa presagire effetti dannosi sul decorso della gravidanza, sul feto e sul neonato... La tossicità di dosi ripetute (negli animali) e gli studi di tossicità embriofetale sono impraticabili per l'induzione e per l'interferenza con gli anticorpi. Gli effetti della specialità sul sistema immunitario del neonato non sono stati studiati".

Conclusioni: Il suo uso è raccomandato in caso di sospetta esposizione in gravidanza (American College Obstetricians Gynecologists 1991).

J07 – Vaccini

J07A – Vaccini batterici

Si tratta di vaccini ottenuti o da microbi attenuati o da frazioni microbiche o da tossine batteriche. I microbi impiegati nei vaccini sono attenuati in misura tale da non provocare normalmente la malattia. In gravidanza esiste il rischio che i microorganismi contenuti nel vaccino oltre che moltiplicarsi nell'organismo materno, possano raggiungere la placenta e passare nel circolo fetale.

Vaccino meningococcico polisaccaridico – J07AH04

Ottenuto dalla parete cellulare di batteri uccisi. Disponibile in Italia dal 1991.

Studi di coorte senza controlli

■ *Letson et al (1998): 34 esposizioni: 4 nel 1° trimestre, 17 nel 2°, 13 nel 3°: 1 nato con difetto congenito (sindrome Charlie M) esposto in 33ª settimana.*

Effetti feto-neonatali: Nessun effetto negativo in nati esposti dopo il 1° trimestre (Shahid et al 1995, O'Dempsey et al 1996).

Scheda tecnica: "Sebbene non vi sia l'evidenza che i polisaccaridi purificati contenuti nel prodotto abbiano effetti dannosi sul feto, in accordo con principi generali, il vaccino non deve essere somministrato a donne gravide a meno che vi sia un rischio reale di malattia meningococcica dei gruppi A, C, W135 e Y".

Conclusioni: Gli studi disponibili in letteratura sull'uso del vaccino meningococcico polisaccaridico in gravidanza sono molto limitati. In caso di avvenuta esposizione un aumento del rischio riproduttivo di base non è ipotizzabile. L' American College of Obstetricians Gynecologists (1991), WHO (2002), Royal College of Obstetricians and Gynecologists (2003) suggeriscono l'uso nelle donne in gravidanza solo in caso di rischio elevato.

Vaccino tetanico adsorbito – J07AM01

Anatossina tetanica, tossoide specifico del *Clostridium tetani*. Disponibile in Italia dal 1961.

Studi caso controllo specifici

- *Silveira et al (1995), ECLAMC: casi: 34 293 con difetti congeniti e 34 477 controlli sani appaiati per sesso, ospedale e data di nascita. Tra 10 categorie di difetti con più di 1000 casi la polidattilia postassiale presentava OR di 1.8 (IC 99% 1.0-3.3). La mancata valutazione del fattore confondente gruppo etnico rende tale osservazione di dubbia validità.*
- ➔ *Czeizel e Rockenbauer (1999), Hungarian CCSCA: casi: 21 563 nati con difetti congeniti, 25 esposti; controlli 35 727 nati sani 33 esposti; OR=1.3 (IC 95%: 0.7-2.2).*

Studi di coorte prospettici con controlli interni

- ➔ *Heinonen et al (1977), CPP: 337 esposti nelle prime 16 settimane, 17 nati con difetti congeniti: ARR=1.1 (IC 95%: 0.7-1.8).*

Effetti feto-neonatali: Uno studio caso-controllo su 100 donne che avevano avuto un aborto spontaneo ed erano state esposte a vaccino antitetanico nelle prime 19 settimane è risultato negativo (Cating et al 1996). Nelle donne di gruppo 0 la frequenza di neonati con ittero da incompatibilità AB0 è aumentata, probabilmente per l'incremento del titolo di anti-A e anti-B che si verifica normalmente dopo la vaccinazione (Gupte e Bathia 1980).

Scheda tecnica: "Lo stato di gravidanza non costituisce motivo per differire la profilassi antitetanica; anzi questo rappresenta un momento particolarmente adatto ad istituire o rinforzare lo stato immunitario, al fine di poter trasmettere al feto gli anticorpi antitetanici materni e proteggere così il nascituro dal tetano neonatale. La vaccinazione, su richiesta, della gestante dal 4° all'8° mese di gravidanza è inoltre prevista dall'art. 2 della legge n. 419 del 20.3.1968 sulla obbligatorietà della vaccinazione antitetanica".

Conclusioni: Gli studi disponibili sono di buona qualità e di sufficiente numerosità per poter affermare che non esiste alcuna evidenza di una associazione tra anatossina tetanica e aumento del rischio riproduttivo di base. L' American College of Obstetricians Gynecologists (1991) e Royal College of Obstetricians and Gynecologists (2003) raccomandano l'uso in gravidanza in caso di necessità.

Vaccino difterico adsorbito – J07AM51

Tossoido specifico del *Corynebacterium diphtheriae*. Disponibile in Italia dal 1985.

Studi di coorte prospettici con controlli interni

→ *Heinonen et al (1977), CPP: 75 esposti nelle prime 16 settimane, 1 nato con difetti congeniti: ARR=0.3 (IC 95%: 0.0-2.0).*

Scheda tecnica: “La vaccinazione con il prodotto è controindicata nel 1° trimestre di gravidanza. Ove la situazione clinica lo richieda (assenza di immunizzazione di base o di richiamo negli ultimi 10 anni), la vaccinazione può essere effettuata nel secondo-terzo trimestre di gravidanza”.

Conclusioni: Gli studi specifici sull'uso del vaccino difterico nella gravidanza umana sono molto limitati. Tuttavia un aumento del rischio riproduttivo di base non è ipotizzabile, considerata la mancata segnalazione di anomalie nel lungo periodo di commercializzazione e le sue caratteristiche biologiche. L'American College of Obstetricians Gynecologists (1991) e Royal College of Obstetricians and Gynecologists (2003) raccomandano l'uso in gravidanza in caso di necessità.

Vaccino antitubercolare – J07AN01 – L03AX03

Vaccino vivo attenuato. Disponibile in Italia dal 1994.

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

Scheda tecnica: “Non è consentito l'uso in gravidanza ed allattamento”.

Conclusioni: Non sono disponibili in letteratura studi specifici sull'uso della sostanza nella gravidanza umana. Un aumento del rischio riproduttivo di base non è ipotizzabile, considerata la mancata segnalazione di anomalie nel lungo periodo di commercializzazione.

Vaccino tifoideo – J07AP01

Sono disponibili 2 tipi di vaccino: per via orale, da batteri vivi attenuati e per via intramuscolare che unisce vaccino antitifico e antiparatifico, costituito da una sospensione di antigeni batterici lisati e adsorbiti a idrossido di alluminio. Disponibile in Italia dal 1984.

Studi di coorte prospettici con controlli interni

- ➔ *Heinonen et al (1977), CPP: 44 esposti a vaccino antitifico da batteri uccisi nelle prime 16 settimane, 1 nato con difetti congeniti: ARR=0.5 (IC 95%: 0.0-3.5).*
- ➔ *Mazzone et al (1994), TIS italiano: 21 esposizioni a vaccino antitifico orale (batteri vivi attenuati) nel 1° trimestre, 183 controlli. 14 nati sani esposti; 1 nato esposto anche a tossoide antitetanico e cloroquina, con reflusso vescico-uretrale di III°. RR=2.0 (IC 95%: 0.3-15.8).*

Scheda tecnica: “Non sono conosciuti casi di danno fetale dopo somministrazione del prodotto in donne gravide o di effetti negativi sulla fertilità tuttavia è consigliabile somministrare solo in caso di effettiva necessità e sotto stretto controllo medico. ... Non sono stati effettuati studi a lungo termine negli animali per evidenziare la potenziale cancerogenicità, mutagenicità o diminuzione della fertilità”.

Conclusioni: Gli studi disponibili sono molto limitati e non suggeriscono un’associazione tra vaccino tifoideo vivo o attenuato orale. 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 le sue caratteristiche biologiche. Il suo uso è raccomandato in gravidanza in caso di esposizione o viaggi in zone endemiche (American College Obstetricians Gynecologists 1991).

Vaccino tifoideo polisaccaridico – J07AP03

Antigene. Disponibile in Italia dal 1996.

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

Scheda tecnica: “L’effetto del prodotto sullo sviluppo fetale non è stato valutato. Deve essere somministrato durante la gravidanza solo quando esiste un alto rischio di infezione”.

Conclusioni: Non sono disponibili in letteratura studi specifici sull’uso di questo vaccino nella 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 le caratteristiche biologiche della sostanza.

J07AX – Altri Vaccini batterici

Bactolisato – J07AX

Lisato batterico liofilizzato. Disponibile in Italia dal 1993.

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

Scheda tecnica: "Per quanto non siano stati osservati effetti tossici nell'animale, è consigliabile non somministrare durante i primi tre mesi di gravidanza".

Escherichia coli lisato – C05AX49 – J07AX

Lisato batterico.

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

Scheda tecnica: "Non sono note controindicazioni all'uso del preparato in gravidanza".

Klebsprotina – J07AX

Proteina estratta dalla *Klebsiella pneumoniae*. Disponibile in Italia dal 1988.

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

Scheda tecnica: "Benché non sono stati segnalati effetti embriotossici o teratogeni nella sperimentazione animale, se ne sconsiglia l'impiego in gravidanza come per altri farmaci introdotti da poco tempo in terapia ... Gli studi di farmacotossicologia hanno messo in evidenza la mancanza di tossicità acuta e cronica e di effetti teratogeni".

Ribosomal – J07AX

Frazioni ribosomiali batteriche. Disponibile in Italia dal 1995.

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

Scheda tecnica: "Sebbene gli studi riproduttivi sugli animali non abbiano evidenziato alcun effetto embriotossico e/o teratogenico, nelle donne in stato di gravidanza il prodotto va somministrato nei casi di effettiva necessità, sotto il diretto controllo del medico. Eventuali effetti embriotossici e/o teratogenici sono stati ricercati in differenti specie animali: topo, ratti e conigli. In nessun animale sono stati evidenziati effetti negativi sulla fecondità, sulla percentuale di riassorbimenti placentofetali, né anomalie nei feti o nei neonati all'esame microscopico dei visceri e dello scheletro".

Vaccino pneumocattarrale per uso orale – J07AX

Disponibile in Italia dal 1974.

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

Scheda tecnica: "Pur non essendo segnalati negli animali da esperimento effetti di tipo tossico nel corso della gravidanza, è sconsigliabile il trattamento con il prodotto nei primi tre mesi di gravidanza accertata o in caso di gravidanza presunta".

Vaccino stafilococcico – J07AX

Lisato batterico. Disponibile in Italia dal 1965.

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

Studi su animali di laboratorio

- *Hirayama et al (1980) non teratogeno nel ratto e nel coniglio a dosaggi rispettivamente di 2 ml/kg/die e 0,5 ml/kg/die per via sottocutanea.*

Scheda tecnica: "Non sono note controindicazioni".

Conclusioni classe J07AX: Non sono disponibili in letteratura studi sull'uso delle sostanze appartenenti a questa classe terapeutica. 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, le caratteristiche biologiche e l'assenza di azione teratogena sugli animali di laboratorio, (documentazione fornita dalla ditta produttrice per la registrazione, non disponibile nelle banche dati).

J07B – Vaccini virali

Vaccino inattivato dell'influenza – J07BB02

Antigene di superficie – con virus frammentati – inattivato (antigene di superficie adiuvato). Disponibile in Italia dal 1995.

Segnalazioni di casistica

- *Sarnat et al (1979): neonata con complesse alterazioni cerebrali compatibili con arresto dello sviluppo cerebrale durante il 1° trimestre di gestazione ed esposta a 6 settimane a vaccino anti-influenzale. La madre aveva avuto un sintomatologia influenzale evidente per due settimane.*

Studi di coorte prospettici con controlli interni

- ➔ *Heinonen et al (1973 e 1977), CPP: 650 esposti nelle prime 16 settimane, 27 nati con difetti congeniti: ARR=0.9 (IC 95%: 0.6-1.3). Non aumento di patologie tumorali nei primi sette anni di vita.*
- *Deinard e Ogburn (1981): 189 esposizioni subito prima o durante la gravidanza, 517 controlli non esposti. Non aumento di difetti congeniti.*

Effetti fetoneonatali: non effetti negativi in esposti nel 2° e 3° trimestre (Sumaya e Gibbs 1979).

Scheda tecnica: "Non sono disponibili dati relativi agli animali. Nell'uomo, fino ad oggi, i dati sono inadeguati per valutare il rischio teratogeno e fetotossico durante la gravidanza. In gravidanza, nelle pazienti ad alto rischio, i possibili rischi dell'infezione devono essere valutati rispetto ai possibili rischi della vaccinazione".

Conclusioni: Gli studi disponibili sono sufficienti per suggerire che non esiste alcun aumento del rischio riproduttivo di base associato al vaccino inattivato antinfluenzale. I Centers for Disease Control considerano il vaccino antinfluenzale privo di rischi in ogni periodo della gravidanza (ACIP 2003, 2004).

Vaccino dell'epatite B – J07BC01

Antigene epatico B purificato (HBsAg). Ottenuto con tecniche di ingegneria genetica, non contiene alcun virus. Costituito da una sequenza aminoacida in grado di evocare una risposta immunitaria contro il virus dell'epatite B. Disponibile in Italia dal 1987.

Studi di coorte senza controlli

- *Levy e Koren (1991): 10 nati sani esposti nel 1° trimestre, controllati a 2-12 mesi.*
- *Grosheide et al (1993): 6 nati esposti nel 1° trimestre, 13 esposti in seguito; nessuna anomalia congenita anche nel follow up fino a 22 mesi.*

Scheda tecnica: "L'effetto di HBsAg sullo sviluppo del feto non è stato valutato. Tuttavia, come con tutti i vaccini virali inattivati, non sono da attendersi effetti sul feto. Il prodotto deve essere usato durante la gravidanza solo quando chiaramente necessario e quando i possibili vantaggi superano i possibili rischi per il feto".

Conclusioni: I limitati studi disponibili in letteratura sull'uso di vaccino anti-epatite B nella gravidanza umana non suggeriscono un aumento del rischio riproduttivo di base e non è neppure ipotizzabile, considerate le caratteristiche biologiche della sostanza, la mancata segnalazione di anomalie nel lungo periodo di commercializzazione. Il suo uso è raccomandato in gravidanza in caso di esposizione o viaggi in zone endemiche (American College Obstetricians Gynecologists 1991). I Centers for Disease Control (1991) affermano che non vi è rischio di eventi sfavorevoli per il feto in caso di vaccinazione in gravidanza, che non rappresenta una controindicazione.

Vaccino dell'epatite A – J07BC01

Antigene epatico A, a virus intero o inattivo. Sospensione sterile di virus dell'epatite A ceppo HM 175 coltivati in cellule diploidi umane, inattivati con formaldeide ed assorbiti con idrossido di alluminio. Disponibile in Italia dal 1998.

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

Conclusioni: Non sono disponibili in letteratura studi specifici sull'uso della sostanza nella gravidanza umana. Un aumento del rischio riproduttivo di base non è ipotizzabile, considerate le caratteristiche biologiche della sostanza. I Centers for Disease Control (1996) affermano che non vi è rischio di eventi sfavorevoli per il feto in caso di vaccinazione in gravidanza, che non rappresenta una controindicazione.

Vaccino morbilloso – J07BD01

Vaccino vivo attenuato. Disponibile in Italia dal 1977.

Studi di coorte prospettici con controlli interni

- *Heinonen et al (1977), CPP: 37 esposti nelle prime 16 settimane, nessun nato con difetti congeniti.*

Scheda tecnica: "La gravidanza costituisce una controindicazione per la vaccinazione".

Conclusioni: I vaccini ottenuti da virus vivi attenuati sono controindicati in gravidanza per la possibilità di indurre infezione fetale. Sebbene non siano stati segnalati difetti congeniti attribuibili al vaccino, i Centers for Disease Control (1998) considerano la gravidanza una controindicazione alla vaccina-

zione; American College of Obstetricians and Gynecologists (1991), WHO (2002) e Royal College of Obstetricians and Gynecologists (2003) consigliano di procrastinare per 3 mesi la gravidanza dopo l'eventuale vaccinazione.

Vaccino morbilloso-parotitico-antirosolia – J07BD52

Vaccino vivo attenuato. Disponibile in Italia dal 1997.

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

Scheda tecnica: "Non sono stati condotti studi sulla riproduzione animale con il vaccino trivalente. Non è neppure noto se il vaccino trivalente possa causare danno fetale quando somministrato a donne in gravidanza o interferire con la fertilità. Perciò il vaccino non deve essere somministrato a donne in gravidanza: inoltre, si deve evitare la gravidanza nei tre mesi successivi alla vaccinazione. In caso di donne che sono state inavvertitamente vaccinate durante la gravidanza o in caso di gravidanza sopravvenuta entro i tre mesi successivi alla vaccinazione, il medico curante deve essere a conoscenza di quanto segue: nel corso di una indagine durata 10 anni e che ha coinvolto più di 700 donne in gravidanza che avevano ricevuto il vaccino antirosolia nei 3 mesi antecedenti o seguenti il concepimento (189 delle quali avevano ricevuto il ceppo Wistar RA 27/3) nessun neonato ha presentato anomalie compatibili con la sindrome congenita da rosolia; sebbene il virus della parotite sia in grado di infettare la placenta ed il feto, non vi sono prove attendibili nell'uomo che ciò sia causa di malformazioni congenite. È stato dimostrato che anche il virus vaccinicco della parotite infetta la placenta, ma il virus non è stato isolato dai tessuti fetali provenienti da donne non immuni che erano state vaccinate e che si erano poi sottoposte ad interruzione elettiva di gravidanza; è stato segnalato che contrarre naturalmente il morbillo durante la gravidanza aumenta il rischio per il feto. In seguito a morbillo contratto naturalmente durante la gravidanza è stato osservato un aumento dell'incidenza di aborti spontanei, nati morti, difetti congeniti e prematurità. Non vi sono studi adeguati sul ceppo (vaccinicco) attenuato del virus del morbillo somministrato durante la gravidanza. Comunque, sarebbe prudente supporre che il ceppo vaccinicco del virus sia anch'esso in grado di indurre effetti collaterali nel feto".

Conclusioni: Si rimanda ai singoli vaccini. WHO (2002) e Royal College of Obstetricians and Gynecologists (2003) considerano la gravidanza una controindicazione alla vaccinazione. Le più recenti raccomandazioni dei CDC reputano sufficiente una attesa di 28 giorni prima di iniziare una gravidanza dopo vaccinazione anti Morbillo, Parotite, Rosolia (CDC 2001).

Vaccino parotitico – J07BE01

Vaccino vivo attenuato. Disponibile in Italia dal 1991.

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

Scheda tecnica: "La vaccinazione contro la parotite è controindicata durante la gravidanza".

Conclusioni: I vaccini ottenuti da virus vivi attenuati sono controindicati in gravidanza per la possibilità di indurre infezione fetale. Sebbene non siano stati segnalati difetti congeniti attribuibili al vaccino, i Centers for Disease Control (1998), WHO (2002) e Royal College of Obstetricians and Gynecologists (2003) considerano la gravidanza una controindicazione alla vaccinazione. L'American College of Obstetricians and Gynecologists (1991) consiglia di procrastinare per 3 mesi la gravidanza dopo l'eventuale vaccinazione.

Vaccino poliomielitico orale attenuato – J07BF02

Trivalente vivo attenuato. Disponibile in Italia dal 1964.

Segnalazioni di casi

- *Castleman e McNeely (1964): 1 nato con displasia renale bilaterale esposto nel 1°-2° trimestre.*
- *Burton et al (1984): 1 feto di 21 settimane con alterazioni spinali simili a quelle provocate dal virus poliomielitico (lesioni delle cellule delle corna anteriori).*

Studi di coorte con controlli esterni

- *Harjulehto et al (1989, 1993, 1994): Finlandia 1985, vaccinazione di massa (94% della popolazione). Casi: tutti i nati nel 1986, controlli: tutti i nati nel 1984 e 1985. RR per difetti congeniti in esposti nel 1° trimestre = 0.7 (IC 95%: 0.5-1.0).*
- *Ornoy e Ben Ishai (1993): Israele 1988 vaccinazione di massa (90% della popolazione). Casi 15 696 (nati nel 1989), 243 con difetti congeniti. Controlli 15 021 (nati nel 1988): 204 nati con difetti congeniti. RR=1.1 (IC 95%: 0.9-1.4).*

Studi di coorte prospettici con controlli interni

- ➔ *Heinonen et al (1977), CPP: 1628 esposti nelle prime 16 settimane, 77 nati con difetti congeniti: ARR=1.0 (IC 95%: 0.8-1.3). Aumento di natimortalità e aumento di incidenza di tumori di origine neurale negli esposti (7.6/10 000) rispetto ai non esposti (3.1/10 000) (Heinonen et al 1973). Osservazione riferita anche in un altro studio (Farwell et al 1980). Il vaccino antipolio disponibile negli anni '50 tuttavia era contaminato dal simian virus 40, sostanza cancerogena (Martindale 1989), questo virus o altri fattori potrebbero spiegare l'associazione osservata (Rosa et al 1998, Melnick e Butel 1988).*

Scheda tecnica: "La vaccinazione anti-poliomielitica non è normalmente richiesta durante la gravidanza: essa può essere talora applicata, sulla base della valutazione del medico curante, se particolari situazioni epidemiologiche lo richiedessero in quanto non è stato evidenziato un particolare rischio per la donna e per il feto".

Conclusioni: Gli studi disponibili sono sufficienti per suggerire che non esiste alcuna evidenza di una associazione tra vaccino antipoliomielitico orale e aumento del rischio riproduttivo di base. Non può essere escluso un aumento di rischio cancerogeno.

Vaccino poliomielitico intramuscolo, inattivato – J07BF03

Trivalente inattivato, a virus intero. Disponibile in Italia dal 1996.

Studi di coorte prospettici con controlli interni

→ *Heinonen et al (1977), CPP: 6774 esposti nelle prime 16 settimane, 324 nati con difetti congeniti: ARR=1.0 (IC 95%: 0.9-1.2).*

Scheda tecnica: "La vaccinazione con il prodotto non è raccomandata per le gestanti".

Conclusioni: Un solo studio disponibile è abbastanza ampio per suggerire che non esiste alcuna evidenza di una associazione tra vaccino antipoliomielitico inattivato intramuscolo ed aumento del rischio riproduttivo di base.

Vaccino antirabico – J07BG01

Vaccino inattivato, a virus intero. Disponibile dal 1980.

Studi di coorte senza controlli

- *Chutivongse e Wilde (1989): 21 esposizioni in vari periodi della gravidanza a immunizzazione passiva con immunoglobuline equine e vaccino antirabico. 20 nati senza difetti congeniti.*
- *Chabala et al (1991): 24 esposizioni in vari periodi della gravidanza a immunizzazione passiva con immunoglobuline equine e/o vaccino antirabico e 1 esposizione a immunoglobuline specifiche umane e vaccino da cellule diploidi umane, senza effetti negativi per il feto/neonato.*
- *Fescharek et al (1990): 16 esposizioni in gravidanza a immunizzazione passiva con immunoglobuline equine e vaccino antirabico. Non aumento di difetti congeniti nei nati.*
- *Chutivongse et al (1995): 202 esposizioni in gravidanza a immunizzazione passiva con*

immunoglobuline equine e/o umane e vaccino antirabbico in vari periodi della gravidanza senza effetti negativi per i neonati.

- *Sudarshan et al (1999): 29 esposizioni in vari periodi della gravidanza. Nessun nato con difetti congeniti.*

Effetti feto-neonatali: non effetti negativi in nati esposti dopo il 1° trimestre (Varner et al 1982, Figueroa et al 1994).

Scheda tecnica: “Il prodotto va somministrato con cautela durante la gravidanza sebbene il grave rischio legato all’infezione rabica consiglia di effettuare la vaccinazione anche in queste condizioni”.

Conclusioni: Gli studi disponibili sono abbastanza sufficienti per suggerire che non esiste evidenza di una associazione tra vaccino antirabbico e aumento del rischio riproduttivo di base.

Vaccino antirosolia – J07BJ01

Vaccino vivo attenuato Wistar RA 27/3. Disponibile in Italia dal 1975.

Studi di coorte retrospettivi senza controlli

- *Ajjan e Triau (1973): studio francese che riferisce 103 nati esposti subito prima o dopo il concepimento da donne immuni o suscettibili alla rosolia. Nessun caso di sindrome da rosolia congenita.*
- *Anonimo CDC (2001): l’insieme di tutti gli studi di coorte effettuati negli ultimi anni in USA, Gran Bretagna, Svezia e Germania su 680 nati vivi da donne “suscettibili alla rosolia” che erano state vaccinate inavvertitamente 3 mesi prima o durante il primi mesi di gravidanza con uno dei tre vaccini antirosolia (RA27/3 o HPV-77 o Cendehill) incluse 293 donne esposte tra 1-2 settimane prima e 4-6 settimane dopo il concepimento non ha identificato nessun nato con sindrome rubeolica congenita o difetti ad essa riferibili.*
- *Hofmann et al (2000): 6 nati esposti subito prima o dopo il concepimento. Nessun nato con difetti congeniti, uno di questi tuttavia ha presentato infezione fetale rubeolica persistente fino a termine di gravidanza dimostrando la possibilità di infezione verticale, seppure senza danni.*

Scheda tecnica: vedi J07BD52.

Conclusioni: L’evidenza disponibile fino ad oggi prodotta dai CDC (2001) è sufficientemente buona per poter affermare che:

1. non sono stati descritti nati con difetti congeniti attribuibili al vaccino antirosolia;

2. sulla base del limite superiore dell'intervallo di confidenza al 95% per nessun caso osservato su 680 nati esposti i CDC (sulla base della revisione citata sopra) indicano che non si può escludere un rischio di sindrome da rosolia congenita inferiore allo 0.5% in caso di vaccinazione 3 mesi prima o durante la gravidanza con qualsiasi tipo di vaccino antirosolia (RA27/3 o HPV-77 o Cendehill) e limitando l'analisi a esposti alla vaccinazione tra 1-2 settimane prima e 4-6 settimane dopo il concepimento, non si può escludere un rischio inferiore all'1.3%. Tali cifre sono le massime ipotizzabili tenendo conto di altre osservazioni pubblicate formalmente o no;
3. rimane l'indicazione prudenziale di controindicazione alla vaccinazione in gravidanza;
4. se inavvertitamente viene effettuata la vaccinazione 3 mesi prima del concepimento o durante la gravidanza, attualmente il rischio è considerato non solo basso, ma anche solo teorico, e non sussiste indicazione per l'interruzione della gravidanza;
5. è sufficiente una attesa di 28 giorni prima di iniziare una gravidanza dopo vaccinazione antirosolia.

Vaccino antivariella – J07BK01

Vivo attenuato. Disponibile in Italia dal 2000.

Segnalazioni di casi

- *Salzmar et al (1997): 1 caso di trasmissione di varicella dal figlio vaccinato alla madre immune. Non è stato isolato virus varicella-zoster dai tessuti del feto abortito dalla donna alla 7ª settimana.*

Studi di coorte senza controlli

- *Merck Pregnancy Registry Program (2000), Shields et al (2001) 1995-2000: 509 donne vaccinate 3 mesi prima della gravidanza o durante la gravidanza. 486 esposizioni prospettive, 23 retrospettive. Per i dettagli vedi tabella. Incidenza totale dei difetti nei nati 1.8% (7/397). Nessuno degli esiti presentava difetti congeniti rapportabili alla sindrome da varicella congenita.*

Esito	Esposizioni prospettive (486)	Esposizioni retrospettive (23)
Perse al follow-up	89	0
Interruzioni gravidanza	25	0
Interruzioni gravidanza con difetti congeniti	2 (trisomia 21; trisomia 18) esposti dopo l'ultima mestruazione	2 (oloprosencefalia+LPS; trisomia 21) esposti prima dell'ultima mestruazione
Aborti spontanei	42	5
Aborti spontanei con difetti congeniti	0	1 (igroma cistico + anasarca + brachidattilia) esposto prima dell'ultima mestruazione
Nati morti	1	0
Nati sani	322	13
Nati con difetti congeniti	5 (ipospadia) esposto prima dell'ultima mestruazione; (polidattilia; tetralogia Fallot; ipospadia; sinus preauricolare) esposti dopo l'ultima mestruazione	2 (encefalocele + difetti SNC + difetti oculari) esposto dopo l'ultima mestruazione; (displasia renale) esposto in 28 ^a sett.

Scheda tecnica: “Per considerazioni teoriche generali, è controindicato somministrare un vaccino con virus vivi a donne gravide, dato che l’effetto dei virus della varicella vivi attenuati (ceppo OKA) sullo sviluppo del feto non è noto. Per la stessa ragione, la gravidanza deve essere evitata per tre mesi dopo la vaccinazione”.

Conclusioni: Non esiste alcuna evidenza di una associazione tra vaccino anti-varicella e aumento del rischio riproduttivo di base. Sulla base di un principio di prudenza, è raccomandato di procrastinare la gravidanza di un mese dopo vaccinazione anti-varicella.

