

L – ANTINEOPLASTICI ED IMMUNOMODULATORI

L01 – Antineoplastici

Si tratta di un gruppo di sostanze eterogenee, sia dal punto di vista chimico che farmacologico, con le quali si tenta di aggredire la cellula neoplastica nelle sue fasi riproduttive. Il meccanismo d'azione si svolge o per blocco di qualche componente necessario al metabolismo e alla moltiplicazione cellulare o alterando le condizioni ambientali di sviluppo del tumore.

Alcune sostanze antineoplastiche sono di esclusivo utilizzo ospedaliero (H) e non sono reperibili attraverso le comuni vie di distribuzione al pubblico, per questo motivo non vengono trattate in questo manuale.

Agenti alchilanti (L01A)	Mostarde azotate (L01AA) Ciclofosfamide Clorambucil Melfalan Ifosfamide ^H	Alchilsulfonati (L01AB) Busulfan	Etilenimine (L01AC) Tiotepa ^H	Nitrosouree (L01AD) Fotemustina ^H	Altri (L01AX) Pipobromano Temozolomide ^H Dacarbazina ^H
Antimetaboliti (L01B)	Analoghi Acido folico (L01BA) Metotrexato Raltitrexed ^H	Analoghi della Purina (L01BC) Mercaptopurina Tioguanina Cladribina Fludarabina ^H	Analoghi della Pirimidina (L01BB) Citarabina ^H Fluorouracile Tegafur Gemcitabina ^H Capecitabina ^H		
Alcaloidi naturali (L01C)	Alcaloidi della Vinca (L01CA) Vinblastina ^H Vincristina Vindesina ^H Vinorelbina ^H	Derivati podo-filotossina (L01CB) Etoposide Teniposide ^H Docetaxel ^H			
Antibiotici citotossici (L01D)	Actinomicine (L01DA) Dactinomicina ^H	Antracicline (L01DB) Doxorubicina ^H Daunorubicina Epirubicina ^H Idarubicina Mitoxantrone	Altri (L01DC) Bleomicina ^H Mitomicina ^H		

Altri (L01X)	Composti del platino (L01XA)	Metilidrazine (L01XB)	Anticorpi Monoclonali (L01XC)	Altri utilizzati nella terapia fotodinamica (L01XD)	Altri (L01XX)
	Cisplatino Carboplatino Oxaliplatino ^H	Procarbazina	Rituximab ^H Trastuzumab ^H	Verteoporina ^H	Idroxicarbamide Lonidamina Pentostatina ^H Estramustina Tretinoina Topotecan ^H Irinotecan ^H Imatinib ^H

Il trattamento chemioterapico in gravidanza non dovrebbe differire da quello impiegato al di fuori della gravidanza, tuttavia sembra prudente ritardare l'inizio della chemioterapia fino alla 14^a-15^a settimana o almeno dopo la 10^a settimana. La coesistenza di una neoplasia maligna e gravidanza si verifica nello 0.07-0.1% dei casi (Sorosky et al 1997). Gli antimetaboliti e gli alchilanti sono teratogeni se somministrati nel I trimestre, nel II e III trimestre possono determinare mielodepressione neonatale transitoria, pancitopenia, ridotto accrescimento intrauterino (Aviles et al 1991), basso peso neonatale (Nicholson 1968, Zemlickis et al 1992), cariotipo normale, ma aberrazioni cromosomiche consistenti in frammentature ed anelli (Schleuning e Clemm 1987). La complessità delle associazioni chemioterapiche e l'eventuale associazione con radioterapia, non permettono molto spesso isolare gli effetti attribuibili ai vari farmaci. Per i vari antineoplastici sono disponibili in letteratura soltanto segnalazioni di casi o piccoli studi di coorte senza controlli.

Revisioni narrative

- Sweet e Kinzie (1976): *revisione della letteratura fino al 1975, comprensiva della revisione di Nicholson (1967): 112 esposizioni nel 1° trimestre ad antiblastici (esclusa aminopterina): 9 nati con difetti congeniti; 73 nati senza difetti congeniti esposti dopo il 1° trimestre.*

Studi di coorte senza controlli

- McKee et al (1979): *10 esposizioni a chemioterapia per morbo di Hodgkin nel 1° trimestre: 5 IVG, 1 aborto spontaneo, 4 nati a termine di cui 2 sani e 2 con difetti congeniti (palatoschisi; idrocefalo). 2 nati sani esposti nel 2° e 3° trimestre.*
- Aviles e Neri (2001), *ampliamento dello studio di Aviles et al (1988 e 1991): follow-up a lungo termine (media 18.7 anni, range 6-29 anni) di 84 nati da donne trattate durante la gravidanza (di cui 38 nel 1° trimestre) con vari regimi di chemioterapia per leucemia (29) o linfomi (55). Non incremento di difetti congeniti, e nessun nato, inclusi 12 di seconda generazione (nati da adulti esposti in utero) presentava difetti neurologici, psichologici o tumori.*

L01A – Sostanze Alchilanti

L01AA – Analoghi Della Mostarda Azotata

Ciclofosfamide – L01AA01

Agente alchilante di per sé inattivo (non tossico), che viene trasformato dalle fosforamidasi (enzimi presenti in alte percentuali in molti tumori, ma poco presenti nelle cellule normali) in metaboliti attivi, fosforamide mostarda e acroleina (Mirkes 1985). Questo meccanismo d'azione determina una certa selettività della ciclofosfamide per le cellule tumorali, con risparmio delle cellule sane. Brevettato nel 1962.

Segnalazioni di casi e studi di coorte senza controlli

- Sono segnalati in letteratura 20 nati sani esposti nel 1° trimestre di gravidanza a ciclofosfamide da sola o in associazione (Marazzini e Macchi 1966, Sinkowcs e Shullenberger 1969, Coates 1970, Maher e Schreiner 1970, Lergier 1974, Symington et al 1977, Rosenschein et al 1979, Blatt et al 1980, Pizzuto et al 1980, Card 1980, Falkson 1980, Garcia et al 1981, Sosa Munoz et al 1983, Reynoso 1987, Aviles 1988 e 1991).
- Greenberg e Tanaka (1964): 1 nato di basso peso esposto dalla 4ª alla 11ª settimana di gravidanza a ciclofosfamide e.v. e radioterapia per morbo di Hodgkin materno, con palatoschisi, ponte nasale piatto, ipoplasia della falange media del quinto dito, assenza bilaterale dell'alluce, appendice cutanea addominale ed ernia inguinale bilaterale.
- Coates (1970): 1 nato esposto nel 1° trimestre di gravidanza a ciclofosfamide per sindrome nefrosica materna, con emangioma ed ernia ombelicale.
- Toledo et al (1971): 1 feto (IVG) di 6 mesi esposto nel 1° trimestre di gravidanza a ciclofosfamide e radioterapia per morbo di Hodgkin materno, con assenza totale delle dita dei piedi e arteria coronaria singola.
- Stern e Johnson (1982): 1 feto (IVG) esposto a ciclofosfamide con assenza delle dita.
- Sosa Munoz et al (1983): 2 nati esposti a ciclofosfamide e altri antitumorali nel 1° trimestre, uno con anomalie minori, l'altro con "malformazioni gravi" non specificate, deceduto.
- Murray et al (1984): 1 nato esposto nel 1° trimestre a ciclofosfamide, radioterapia e doxorubicina con presentava ano imperforato, fistola retto-vaginale e ritardo d'accrescimento.
- Reynoso et al (1987): gravidanza multipla esposta a ciclofosfamide e prednisona dall'inizio della gravidanza fino a 4 settimane prima del parto alla 37ª settimana. Dei due gemelli la femmina, all'età di 17 anni mostrava un normale sviluppo fisico, sessuale e psichico; il maschio presentava emimelia dell'arto superiore destro con assenza del pollice, atresia esofagea, alterazione della vena cava, criptorchidismo bilaterale, doppio distretto renale bilaterale, ritardo mentale a 11 anni, neuroblastoma surrenale a 14 anni, carcinoma metastatico della tiroide a 16 anni.
- Mulvihill et al (1987): 1 nato morto esposto dalla 6ª settimana di gestazione a mercaptopurina e dalla 8ª a ciclofosfamide con polidattilia.

- Kirshon et al (1988): 1 nato esposto a ciclofosfamide in 15ª e 46ª giornata di gravidanza con assenza dei pollici, palatoschisi, blefarofimosi, microftalmia, ipotonia e ritardo dello sviluppo a 10 mesi.
- Aviles e Nitz (1988), Aviles et al (1991): 21 nati sani esposti a ciclofosfamide ed altri anti-neoplastici in gravidanza, 11 dei quali nel 1° trimestre.
- Mutchinick et al (1992): un esposto solo a ciclofosfamide, 1200 mg, alla 5ª-6ª settimana di gestazione per trattamento LES materno con difetti multipli non meglio specificati.
- Zemlickis et al (1993): gravidanza gemellare esposta a ciclofosfamide e prednisone. Dei due gemelli il maschio con difetti congeniti multipli, basso QI, sviluppò ad 11 anni un tumore papillare della tiroide e a 14 anni un neuroblastoma; la femmina non presentava difetti congeniti né sviluppò in seguito patologie neoplastiche.
- Enns et al (1999): 1 nato esposto nel 1° trimestre a ciclofosfamide ed altri farmaci per trattamento di una forma di LES materna, con ritardo dell'accrescimento, microbrachicefalia, craniosinostosi, dismorfismi facciali (blefarofimosi, ponte nasale piatto, anomalie orecchio estremo, ipotelorismo, micrognatia), ipoplasia del pollice ed assenza del 4° e 5° dito dei piedi. L'autore di questa segnalazione propone l'esistenza di un quadro sindromico specifico.

Effetti feto-neonatali: non effetti cardi tossici neonatali in esposto nel 2° trimestre a ciclofosfamide e doxorubicina (Meyer-Wittkopf et al 2001). Sono segnalati in letteratura 66 nati sani esposti dopo il 1° trimestre a ciclofosfamide da sola o in associazione con altri farmaci antineoplastici (Lacher 1966, Krueger 1976, Sears 1976, Ortega 1977, Durodola 1979, Weed 1979, Daly 1980, Pizzuto 1980, Scharztz 1981, Lowenthal 1982, Awidi 1983, Berrebi 1983, Haerr 1985, Reynoso 1987, Sigler 1988, Turchi 1988, Kim e Park 1989, Aviles et al 1991, Kim et al 1992, Theriault et al 1992, Henderson et al 1993, Luirise et al 1997, Dayoan et al 1998, Berry et al 1999, Kart et al 2001, Meyer-Wittkopf et al 2001).

Scheda tecnica: "Non impiegare durante il 1° trimestre di gravidanza; durante la seconda metà della gravidanza il prodotto va somministrato soltanto nei casi di assoluta necessità".

Conclusioni: La ciclofosfamide è teratogena, l'evidenza deriva solo da segnalazione di casi, peraltro esposti per lo più anche ad altri anti-tumorali. Più spesso sembrano essere presenti difetti multipli di varia natura (es.: craniosinostosi, facies peculiare, ipo-agenesie degli arti, palatoschisi, difetti oculari). Schardein (2000) utilizzando l'insieme di segnalazioni cliniche apparse in letteratura attribuisce all'esposizione a ciclofosfamide nel 1° trimestre di gravidanza un rischio di difetti congeniti intorno al 33%. Tale stima deriva solo dai casi pubblicati in cui vi è un sottoriferimento di nati sani e va considerata come stima massima. L'uso nel 2° e 3° trimestre non sembra rappresentare un rischio particolare per il feto, sebbene siano stati descritti effetti mielosoppressivi.

Clorambucil – L01AA02

Blocca in vitro la duplicazione del DNA. Disponibile in Italia 1982.

Segnalazioni di casi e studi di coorte senza controlli

- Sono segnalati in letteratura 5 nati sani esposti nel 1° trimestre di gravidanza a clorambucil in associazione con altri farmaci antineoplastici (Baynes et al 1968, Sieber e Adamson 1975, Ba-Thike 1990, Jacobs et al 1981).
- Shotton e Monie (1963): 1 nato esposto all'inizio della gravidanza a radioterapia e dalla 4ª alla fine della 18ª settimana a clorambucil, con agenesia renale e dell'uretere sinistro.
- Rugh e Skaredoff (1965): 1 feto esposto in 3ª-4ª settimana a clorambucil, con difetto retinico.
- Steege e Caldwell (1980): aborto indotto di 2 gemelli esposti a clorambucil e prednisona alla 20ª settimana per LES materno, uno dei due presentava agenesia del rene e dell'uretere sinistro.
- Thompson e Conklin (1983): 1 nato esposto dalla 10ª settimana di gestazione a clorambucil e steroidi, deceduto per grave cardiopatia congenita.

Effetti feto-neonatali: Sono segnalati in letteratura 8 nati sani esposti dopo il 1° trimestre a clorambucil in associazione con altri antineoplastici (Smith 1958, Sokal e Lessmann 1960, Mangiameli 1961, Baynes 1968, Freedman 1968, Schein e Winokur 1975, Jacobs et al 1981).

Scheda tecnica: "Il prodotto è potenzialmente teratogeno, il suo uso in gravidanza deve essere evitato ogni qualvolta sia possibile e particolarmente durante il 1° trimestre. Per ogni singolo caso è bene valutare il rischio per il feto con i benefici terapeutici attesi per la madre. Il Clorambucile può causare aplasia midollare irreversibile; causa aberrazioni cromosomiche, è potenzialmente leucemogeno e teratogeno".

Conclusioni: Schardein (2000) attribuisce un rischio malformativo del 66% in caso di esposizione a clorambucil nel 1° trimestre di gravidanza. Tale stima deriva solo dai casi pubblicati in cui vi è un sottoriferimento di nati sani e va considerata come stima massima.

Melfalan – L01AA03

Disponibile in Italia dal 1969.

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

Scheda tecnica: Come per tutti gli altri agenti chemioterapici citotossici, quando un soggetto è trattato con il prodotto è necessario consigliare l'adozione di precauzioni contraccettive. L'uso del Melfalan deve essere evitato, se possibile, durante la gravidanza e particolarmente durante il 1° trimestre. Per ogni singolo caso i rischi per il feto vanno confrontati con i benefici attesi per la madre. Il potenziale effetto teratogeno del prodotto non è stato indagato. In ragione delle sue proprietà mutagene e similitudini strutturali con noti composti teratogeni, è possibile che il Melfalan possa causare difetti congeniti nella prole di pazienti trattati con il farmaco.

Conclusioni classe L01AA: le sostanze alchilanti sono teratogene se somministrate nel 1° trimestre di gravidanza, nel 2° e 3° trimestre possono determinare mielodepressione neonatale transitoria, pancitopenia, ridotto accrescimento intrauterino (Aviles et al 1991), basso peso neonatale (Nicholson 1968, Zemlickis et al 1992), cariotipo normale, ma aberrazioni cromosomiche consistenti in frammentature ed anelli (Schleuning e Clemm 1987).

L01AB – Alchilsulfonati

Busulfano – L01AB01

Disponibile in Italia dal 1955.

Segnalazioni di casi e studi di coorte senza controlli

- Sono segnalati in letteratura 46 nati sani esposti nel 1° trimestre e 12 nati sani esposti dopo il 1° trimestre a busulfano da solo o in associazione con altri antineoplastici (Izumi 1956, Sherman e Locke 1958, Coers 1959, Pest 1960, Ruiz Reyes e Tamayo-Perez 1961, White 1962, Bilski-Pasquier et al 1962, Neu 1962, Lee et al 1962, Nishimura 1964, Tennis e Stein 1965, Earll e May 1965, Williams 1966, Smalley e Wall 1966, Dugdale e Fort 1967, Fridde Guttman 1968, Nicholson 1968, Korbitz e Reiquam 1969, Uhl et al 1969, Nolan et al 1971, Gillland et al 1983, Zuazu et al 1991, Ozumba e Obi 1992, Norhaya et al 1994).
- Diamond et al (1960): 1 nato esposto nel 1° trimestre a busulfano e mercaptopurina con ridotto accrescimento intrauterino, palatoschisi, opacità corneale e microftalmia, iposviluppo dei genitali esterni, deceduto a 10 giorni di vita.
- De Rezende et al (1965): 1 aborto di 20 settimane esposto a busulfano con difetti congeniti non specificati.
- Nicholson (1968): 2 nati esposti nel 1° trimestre a busulfano e mercaptopurina: 1 con stenosi pilorica e l'altro con anomalia del lobo epatico sn, milza bilobata, atelectasie polmonari.
- Abramovici et al (1978): 1 feto esposto, abortito alla 6ª settimana con mieloschisi.
- Gillland et al (1983): 1 nato esposto nel 1° trimestre con ridotto accrescimento intrauterino, idronefrosi sn, idrouretere, assenza del rene e dell'uretere dx, calcificazioni epatiche.

- *Szentcsiki et al (1982): 1 nato esposto nel 1° trimestre, con malformazioni multiple non specificate.*

Effetti feto-neonatali: non effetti negativi sullo sviluppo psico-fisico in esposti (Lee et al 1962). Difetti congeniti multipli (agenesia renale, idronefrosi, calcificazioni epatiche) e ritardo di accrescimento intrauterino in esposto dalla 20^a settimana a busulfano e allopurinolo (Boros e Reynolds 1977); degenerazione retinica in esposto nel 3° trimestre (Saraux e Lanfrancois 1977).

Scheda tecnica: “In gravidanza la somministrazione dovrebbe essere evitata e particolarmente durante il 1° trimestre. In ogni caso i potenziali benefici per la madre debbono essere confrontati con i rischi per il feto”.

Conclusioni: Schardein (2000) attribuisce un rischio malformativo intorno al 15% in caso di esposizione a busulfano nel 1° trimestre di gravidanza. Tale stima deriva solo dai casi pubblicati in cui vi è un sottoriferimento di nati sani e va considerata come stima massima.

L01AX – Altre sostanze alchilanti

Pipobromano – L01AX02

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

Studi sull'animale di laboratorio

- *Nagai (1972): teratogeno nel topo e nel ratto (30 mg/kg) per difetti degli arti, della coda e del muso.*

L01B – Antimetaboliti

L01BA – Analoghi dell'acido folico

Metotrexato – L01BA01

Metil derivato dell'amineptina. Brevettato nel 1974.

Segnalazioni di casi di esposti ad aminopterina e metotrexato per fini abortivi

- Thiersch (1952)(1956): 13 esposizioni nel 1° trimestre a 6-12 mg/die di aminopterina a scopo abortivo: 4 feti con difetti congeniti (idrocefalo; labiopalatoschisi; idrocefalo con meningomielocele; anencefalia).
- Meltzer (1956): 1 nato esposto dalla 6ª alla 8ª settimana ad aminopterina a fini abortivi, con craniosinostosi, lacune ossee e piede equinovaro.
- Warkany et al (1959): 1 nato, esposto all'inizio della gravidanza ad aminopterina per fini abortivi, con ritardo di accrescimento intrauterino, testa grande con consistenza molle per ritardo di ossificazione, malformazioni dell'orecchio esterno, ipoplasia mandibolare, palatoschisi, malposizione degli arti inferiori.
- Goetsch (1962): 20 tentativi di aborto con aminopterina. In 5 casi non si ebbe aborto e la revisione chirurgica evidenziò 1 feto con malformazioni multiple non specificate.
- de Alvarez (1962): 2 nati esposti all'inizio della gravidanza a fini abortivi ad aminopterina, con idrocefalo.
- Emerson (1962): 1 feto di 24 settimane, esposto a fini abortivi dalla 6ª alla 8ª settimana di gravidanza ad aminopterina, con assenza parziale delle ossa del cranio, idrocefalo, ipoplasia cerebrale, ipertelorismo, malformazioni dell'orecchio esterno, micrognatia, palatoschisi, piede equinovaro.
- Shaw e Steinbach (1968), Shaw (1972), Shaw e Rees (1980): 1 nato esposto alla 8ª settimana di gravidanza ad aminopterina per fini abortivi, con ritardo di accrescimento, scarsa ossificazione del cranio, micrognatia, orecchie a impianto basso. Vivo a 17 anni con normale sviluppo sociale e mentale.
- Milunsky et al (1968): 1 nato esposto tra l'8ª e la 10ª settimana di gravidanza a metotrexato a fini abortivi con assenza delle ossa frontali, craniosinostosi, difetti costali, ipertelorismo, destrocardia, assenza delle dita dei piedi, ipoplasia della mandibola.
- Brandner e Nussle (1969): 1 nato esposto al 1°, 2°, 5° e 6° mese di gravidanza a dosaggi elevati di aminopterina, con ritardo di accrescimento, scarsa ossificazione del cranio, micrognatia, orecchie a impianto basso, occhi prominenti, miopia, stenosi dello spazio midollare delle ossa lunghe.
- Howard e Rudd (1977): 1 nato esposto all'8ª settimana di gravidanza per fini abortivi ad aminopterina, con craniosinostosi, ipertelorismo, micrognatia, arti corti, varie malformazioni minori.
- Reich et al (1978): 1 nato esposto tra l'8ª e la 12ª settimana di gravidanza ad aminopterina per fini abortivi, con difetto di ossificazione del cranio, idrocefalo, ipertelorismo, orecchie a impianto basso, filtro nasale corto, sindattilia dei piedi, brachidattilia delle mani, ipoplasia dei pollici. 1 altro nato, esposto dalla 6ª all'8ª settimana, presentava palatoschisi, anomalie multiple, ipertelorismo, orecchie a impianto basso, intelligenza normale.
- Gellis e Feingold (1979): 1 nato esposto nel 1° trimestre ad aminopterina, con arti inferiori corti, piede equinovaro, dismorfismi facciali.
- Hill e Tennyson (1984): 1 nato esposto prima del concepimento ad aminopterina con ritar-

do di accrescimento intrauterino, difetti craniali, micrognatia, microftalmia, palatoschisi, piede torto.

- Wheeler et al (2002): 1 nato esposto all'8ª settimana a metotrexato e misoprostolo per tentato aborto, con difetti congeniti multipli e ridotto accrescimento.

Segnalazioni di casi e studi di coorte senza controlli

- Sono segnalati in letteratura circa 800 nati sani esposti di cui più della metà nel 1° trimestre a metotrexato da solo o in associazione con altri farmaci antineoplastici (Thiersch 1952, 1956, Harris 1953, Cariati 1955, Smith et al 1958, Freedman et al 1962, Goetsch 1962, Karnofsky 1967, van Thiel et al 1970, Cohen et al 1971, Pizzuto et al 1980, Blatt et al 1980, Dara et al 1981, Perry 1983, Rustin et al 1984, Hsieh et al 1985, Aviles et al 1988, Feliu et al 1988, Stovall et al 1990, Kozlowski et al 1990, Aviles et al 1991, Feldkamp e Carey 1993, Donnenfeld et al 1994).
- Powell e Ekert (1971): 1 nato esposto dall'inizio della gravidanza fino all'8ª settimana a 5 mg/die (per 240 mg complessivi) di metotrexato per il trattamento della psoriasi, con craniostenosi, ipoplasia nasale, difetti dei padiglioni auricolari e degli occhi.
- Diniz et al (1978): 1 nato esposto dall'8ª alla 32ª settimana a metotrexato, per mole idatiforme, con idrocefalo, micrognatia, ipertelorismo, difetti dei padiglioni auricolari, del cranio ed ipertrofia clitoridea.
- Buckley et al (1997): 1 nato esposto nel 1° trimestre a bassi dosaggi di metotrexato con i classici segni dell'embriopatia da aminopterina.
- Bawle et al (1998): 1 nato esposto nel 1° trimestre a metotrexato con difetti craniofacciali e digitali, ridotto accrescimento, QI normale. 1 nato esposto nel 1° trimestre a metotrexato, fluorouracile e radiazioni, con difetti craniofacciali, microcefalia, ridotto accrescimento, lieve ritardo mentale. 1 nato esposto nel 1° trimestre a metotrexato con difetti craniofacciali, sviluppo psicomotorio normale a 3 anni.
- Del Campo et al (1999): 1 nato esposto nel 1° trimestre con difetti craniofacciali, ritardo di sviluppo mentale.
- Nguyen et al (2002): 1 feto (IVG dopo diagnosi prenatale ecografica) esposto a 7.5 mg/die per psoriasi materna per 2 giorni durante la 3ª settimana di gestazione a metotrexato con difetti craniofacciali, difetti scheletrici, cardiopolmonari e gastrointestinali. Questa osservazione suggerisce che anche basse dosi e di breve durata di metotrexato possono essere teratogene.

Effetti feto-neonatali: pancitopenia (Pizzuto et al 1980); mielosoppressione transitoria (Okun et al 1979, Tokuda et al 1994); cariotipo normale, ma aberrazioni cromosomiche consistenti in frammentature ed anelli (Schleuning e Clemm 1987). Sono segnalati in letteratura 68 nati sani esposti dopo il 1° trimestre a metotrexato da solo o in associazione con altri farmaci antineoplastici (Hill 1958 e 1960, Frenkel e Meyers 1960, Freedman 1962, Vecchietti e Onnis 1967, Nicholson 1968, Coopland et al 1969, Raich et al 1975, Kursid e Salem 1978, Okun et al 1979, Doney et al 1979,

O'Donnell et al 1979, Blatt et al 1980, Pizzuto et al 1980, Dara et al 1981, Burnier 1981, Onnis et al 1983, Awidi et al 1983, Berrebi et al 1983, Karlap et al 1983, Aviles et al 1988, Turchi e Villasis 1988, Donnenfeld et al 1994, Giacalone et al 1999).

Scheda tecnica: "Il Metotrexato somministrato nella donna incinta, specialmente nei primi tre mesi di gravidanza ha provocato la morte del feto e/o anomalie congenite. Il Metotrexato è controindicato per il trattamento della psoriasi o dell'artrite reumatoide nella donna incinta. Il prodotto non è raccomandato nella donna incinta a meno che non ci siano appropriate evidenze mediche che indichino che i benefici della terapia siano superiori ai rischi considerati. La terapia con Metotrexato nella donna va intrapresa solo dopo inizio del ciclo mestruale e vanno prese adatte misure nell'uomo o nella donna per evitare il concepimento durante e nelle 12 settimane successive all'interruzione della terapia con Metotrexato. Sia l'uomo che la donna in trattamento con Metotrexato vanno informati del rischio potenziale sulla riproduzione. Durante il trattamento con Metotrexato le donne in età fertile devono essere informate del rischio potenziale sul feto qualora restino incinte. È stato riportato nei pazienti in trattamento con Metotrexato una difettosa oogenesi o spermatogenesi, oligospermia transitoria, disfunzioni mestruali e infertilità. Il prodotto, come la maggior parte dei farmaci antitumorali ed immunosoppressori, ha dimostrato di possedere proprietà cancerogena negli animali in particolari condizioni sperimentali".

Conclusioni: La teratogenicità degli antagonisti dell'acido folico è nota da tempo. Le segnalazioni di feti o nati con difetti congeniti in seguito ad esposizione ad aminopterina o a metotrexato apparse negli anni, hanno permesso di definire la sindrome da aminopterina. Questa è caratterizzata da disostosi craniofacciali con difetto di ossificazione del frontale e di altre ossa craniche, ipertelorismo, micrognatia e difetti a carico dell'orecchio esterno, può anche essere presente palatoschisi ed idrocefalo ed anomalie minori a carico delle mani. Talvolta è presente anche ritardo mentale.

Schardein (2000) attribuisce un rischio di difetti congeniti dell'1.0–1.5% in caso di esposizione a metotrexato nel 1° trimestre di gravidanza. Il rischio sembra comunque legato al dosaggio e le caratteristiche dell'embriopatia possono verificarsi anche con dosaggi di 10 mg/settimana nel 1° trimestre, con un periodo di massima sensibilità a 6-8 settimane (Feldkamp e Carey 1993). In caso di esposizione è stata suggerita la sospensione e il trattamento con acido folinico (Lloyd et al 1999).

L01BB – Analoghi della purina

Mercaptopurina – L01BB02

Antimetabolita. Disponibile in Italia dal 1955.

Segnalazioni di casi e studi di coorte senza controlli

- Sono segnalati in letteratura 50 nati sani esposti nel 1° trimestre di gravidanza a mercaptopurina da sola o in associazione con altri antineoplastici (Merskey e Rigal 1956, Smith et al 1958, Parekh et al 1959, Rothberg et al 1959, Frenkel e Meyers 1960, Loyd 1961, Mangiameli 1961, Lee et al 1962, Sinykin e Kaplan 1962, Bilski-Pasquier et al 1962, Raichs 1962, Revenna e Stein 1963, Shearman et al 1963, Karnofsky 1964, Moloney 1964, Hoover e Schumacher 1966, Nicholson 1968, Coopland et al 1969, Caplan et al 1970, McConnell e Bhoola 1973, Wegelius 1975, Kursid e Salem 1978, Doney et al 1979, Okun et al 1979, Blatt et al 1980, Pizzuto et al 1980, Dara et al 1981, Burnier 1981, Gililand et al 1983, Sosa Munoz et al 1983, Haerr e Pratt 1985, Turchi e Villasis 1988, Feliu et al 1988, Aviles et al 1991, Zuazu et al 1991, Azuno et al 1995).
- Diamond et al (1960): 1 nato esposto nel 1° trimestre a busulfano e mercaptopurina con ridotto accrescimento intrauterino, palatoschisi, opacità corneale e microftalmia, iposviluppo dei genitali esterni, deceduto a 10 giorni di vita.
- Mulvihill et al (1987): 1 nato morto esposto dalla 6ª settimana di gestazione a mercaptopurina e dalla 8ª a ciclofosfamide con polidattilia.

Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

- Francella et al (2003): 271 gravidanze in donne affette da malattie infiammatorie intestinali. 39 esposte a mercaptopurina (24 nel 1° trimestre e 15 per tutta la gravidanza); 132 controlli non esposti. L'incidenza di abortività spontanea è risultata 13% tra gli esposti vs 28% nei controlli. Un nato con difetto congenito (idrocefalo) tra gli esposti (1/32) vs 4 nati con difetti congeniti tra i controlli (4/94).

Effetti feto-neonatali: pancitopenia (Pizzuto et al 1980); mielosoppressione transitoria (Okun et al 1979); anemia emolitica (McConnell e Bhoola 1973); normale sviluppo psicofisico ed analisi citogenetiche in 6 nati esposti in follow-up per 3-19 anni (Aviles et al 1991); cariotipo normale, ma aberrazioni cromosomiche consistenti in frammentature ed anelli (Schleuning e Clemm 1987). Sono segnalati in letteratura 48 nati sani esposti dopo il 1° trimestre a mercaptopurina da sola o in associazione con altri antineoplastici (Frenkel e Meyers 1960, Loyd 1961, Lee et al 1962, Moloney 1964, Nicholson 1968, Coopland et al 1969, McConnell e Bhoola 1973, Kursid e Salem 1978, Doney et al 1979, Okun et al 1979, Pizzuto et al 1980, Dara et al 1981, Burnier 1981, Gililand et al 1983, Haerr e Pratt 1985, Turchi e Villasis 1988, Feliu et al 1988, Aviles et al 1991, Azuno et al 1995).

Scheda tecnica: "Effetto embriotossico dose-dipendente nel ratto".

Conclusioni: si può attribuire un rischio malformativo di 1:25 in caso di esposizione a mercaptopurina nel 1° trimestre di gravidanza. Tale stima deriva solo dai casi pubblicati in cui vi è un sottoriferimento di nati sani e va considerata come stima massima.

Tioguanina – L01BB03

Antimetabolita, analogo delle purine. Disponibile in Italia dal 1974.

Segnalazioni di casi

- Maurer et al (1971): 1 feto (IVG) di 24 settimane esposto a citarabina e tioguanina alla 20ª settimana di gravidanza con trisomia C. Una seconda gravidanza esposta alla stessa chemioterapia non ha evidenziato difetti congeniti all'esame del feto abortito terapeutamente.
- Schafer (1981): 1 nato esposto per tutta la gravidanza a citarabina e tioguanina con assenza delle due dita mediali dei piedi e delle falangi distali dei pollici. Una successiva gravidanza esposta allo stesso trattamento esitò in un nato sano. 1 nato sano esposto nel 1° trimestre di gravidanza a tioguanina in associazione con altri neoplastici.
- Artlich et al (1994): 1 nato esposto alla 6ª settimana di gravidanza a citarabina, daunorubicina, doxorubicina, tioguanina, con brachicefalia, difetti craniali e scheletrici.

Effetti feto-neonatali: Sono segnalati in letteratura 25 nati sani esposti dopo il 1° trimestre a tioguanina da sola o in associazione con altri antineoplastici (Pawlinger et al 1971, Auyong et al 1972, Raich e Curet 1975, Gokal et al 1976, Moreno et al 1977, Doney 1979, Hamer 1979, Manoharan e Leydan 1979, O'Donnell et al 1979, Taylor e Blom 1980, Tobias e Bloom 1980, Plows 1982, De Souza et al 1982, Lowenthal et al 1982, Awidi et al 1983, Catanzarite e Ferguson 1984, Volkenandt et al 1987, Reinoso et al 1987, Feliu et al 1988, D'Emilio et al 1989, Veneri et al 1996).

Scheda tecnica: "Come gli altri agenti citostatici, è potenzialmente teratogena. Il suo uso in gravidanza deve essere evitato ogni qualvolta sia possibile e particolarmente durante il 1° trimestre. Per ogni singolo caso è bene valutare il rischio per il feto con i benefici terapeutici attesi per la madre".

Conclusioni: Non sono disponibili in letteratura studi specifici sull'uso della sostanza nella gravidanza umana. La sostanza è potenzialmente teratogena.

Cladribina – L01BB04

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

Studi su animali di laboratorio

- Shalko et al (1995): teratogeno nel coniglio (3 mg/kg), non effetti negativi nel topo (0.5 mg/kg) e coniglio (1 mg/kg).
- Mitala et al (1996): microftalmia nel topo.
- Lau et al (2001): microftalmia nel ratto.

L01BC – Analoghi della Pirimidina

Fluorouracile – L01BC02

Interferisce con la sintesi del DNA e del RNA. L'assorbimento cutaneo è circa del 6%, sconosciuto l'assorbimento per via mucosa. Disponibile in Italia dal 1965.

Segnalazioni di casi

- *Stephens et al (1980): 1 feto (IVG) di 16 settimane esposto dalla 11^a-12^a settimana, per un mese a fluorouracile, tetraciclina e 5 rad, con aplasia bilaterale del radio e anomalie digitali, ipoplasia polmonare, dell'aorta, del timo e del dotto biliare, aplasia dell'esofago e del duodeno e degli ureteri, ano imperforato, arteria ombelicale singola, displasia renale, vescica e retto comuni.*
- *Odom et al (1990): 2 nati sani esposti nel 1° trimestre a fluorouracile per via topica vaginale e 5 nati sani esposti nel 1° trimestre per via topica cutanea.*
- *Otano et al (1992): 5 esposizioni per via vaginale a fluorouracile: 4 nati sani ed 1 con sindrome di Down.*
- *Zemlickis et al (1992): 2 esposizioni nel 1° trimestre a fluorouracile in combinazione con altri antineoplastici: 1 aborto spontaneo, 1 nato sano.*

Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

➔ *Rosa (1993), Michigan MSS: 14 esposti nel 1° trimestre anche per via non sistemica, 1 nato con difetti maggiori, 1 atteso: RR=1.1 (IC 95%: 0.0-5.6).*

Effetti feto-neonatali: tossicità reversibile da fluorouracile in esposto nel 4° e 6° mese di gravidanza (Stadler e Knowles 1971), anemia (Cuvier et al 1997), ridotto accrescimento intrauterino (Dreicer e Love 1991, Zemlickis et al 1992). Sono segnalati in letteratura 49 nati sani esposti dopo il 1° trimestre a fluorouracile in associazione con altri antineoplastici (Stadler e Knowles 1971, Turchi et al 1988, Dreicer e Love 1991, Theriault et al 1992, Zemlickis et al 1992, Cuvier et al 1997, Giacalone et al 1999, Berry et al 1999).

Scheda tecnica: "L'uso del prodotto è controindicato in caso di gravidanza accertata o presunta. La quasi totalità degli animali è deceduta durante le prime 3 settimane di esperimento. Gli animali trattati con 5 mg/kg non hanno presentato alterazioni cutanee fino alla 6^a settimana; queste erano presenti alla fine della 13^a settimana in 9 ratti su 16".

Conclusioni: Non sono disponibili in letteratura studi specifici sull'uso della sostanza nella gravidanza umana se non poche segnalazioni cliniche di casi esposti. La sostanza è potenzialmente teratogena.

Tegafur – L01BC03

Disponibile in Italia dal 2000.

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

Studi su animali di laboratorio

- *Furuhashi et al (1996): non teratogeno nel ratto a dosaggi fino a 7 mg/kg/die per os.*
- *Yukiyama et al (1996): non teratogeno nel ratto a dosaggi fino a 5 mg/kg/die per os; aumento di idrocefalo e anomalie viscerali a dosaggi di 7 mg/kg/die os.*
- *Shinomiya et al (1996): non teratogeno nel ratto a dosaggi fino a 4 mg/kg/die per os; ritardo di ossificazione fetale a dosaggi di 7 mg/kg/die per os.*
- *Shinomiya et al (1996): non teratogeno nel coniglio a dosaggi fino a 1.5 mg/kg/die per os; mortalità fetale, ridotto accrescimento fetale, teratogenicità a dosaggi di 2-6 mg/kg/die per os.*

Scheda tecnica: "Da non usare in caso di gravidanza accertata o presunta, in quanto è possibile la comparsa di malformazioni fetali. ... Nel ratto e nel coniglio gravidi, in caso di somministrazioni ripetute, il tegafur ha presentato effetti teratogeni in analogia a quanto noto in letteratura per altri antineoplastici".

Conclusioni: Non sono disponibili in letteratura studi specifici sull'uso della sostanza nella gravidanza umana. L'unica valutazione possibile è basata su studi sugli animali di laboratorio, che hanno mostrato attività teratogena della sostanza.

L01C – Alcaloidi derivati da piante ed altri prodotti naturali

L01CA – Alcaloidi della vinca ed analoghi

Vincristina – L01CA02

Antimitotico, alcaloide della Vinca. Disponibile in Italia dal 1967.

Segnalazioni di casi e studi di coorte senza controlli

- *Sono segnalati in letteratura 40 nati sani esposti nel 1° trimestre di gravidanza a vincristina da sola o in associazione con altri antineoplastici (Armstrong et al 1964, Rosenzweig et al 1964, Chassagne et al 1965, Shein e Winokun 1975, Sears e Reid 1976, Thomas e Pecknam 1976, McKeen et al 1979, Blatt et al 1980, Falkson et al 1980, Pizzuto et al 1980, Garcia et al 1981, Feliu et al 1988, Aviles et al 1988 e 1991, Zemlickis et al 1992).*

- *Mennuti et al (1975): 1 feto (IVG), esposto nel 1° trimestre di gravidanza, a vincristina, procarbazina, mecloretamina e steroidi con reni ipoplasici.*
- *Thomas e Pecknam (1976): 1 nato esposto nel 1° trimestre di gravidanza a vinblastina, vincristina e procarbazina, con lieve difetto del setto atriale tipo secundum, deceduto per grave distress respiratorio.*
- *Mulvihill et al (1987): 1 nato esposto dal concepimento al termine a vincristina, lomustina, procarbazina, prednisone con labiopalatoschisi.*
- *Mc Keen et al (1979): 2 nati esposti nel 1° trimestre di gravidanza a MOPP (Mecloretamina, Vincristina, Procarbazina e Prednisone), rispettivamente con: idrocefalo e palatoschisi.*
- *Zemlickis et al (1992): 1 nato esposto nel 1° trimestre di gravidanza a vincristina ed altri antiblastici con idrocefalo.*

Effetti feto-neonatali: pancitopenia (Pizzuto et al 1980); mielosoppressione transitoria (Okun et al 1979); cariotipo normale con aberrazioni cromosomiche (frammentature ed anelli) esposto anche ad altri antineoplastici (Schleuning e Clemm 1987). Sono segnalati in letteratura 75 nati sani esposti dopo il 1° trimestre a vincristina da sola o in associazione con altri antineoplastici (Lacher e Yeller 1966, Coopland et al 1969, Pawlinger et al 1971, Weinrach 1972, Raich et al 1975, Lilleyman et al 1976, Ho et al 1976, Ortega 1977, Durie e Giles 1977, Kursid e Salem 1978, Newcomb et al 1978, Okun et al 1979, Doney et al 1979, O'Donnell et al 1979, Jones et al 1979, McKeen et al 1979, Weed et al 1979, Blatt et al 1980, Daly et al 1980, Pizzuto et al 1980, Tobias e Bloom 1980, Colbert 1980, Dara et al 1981, Parvez et al 1981, Burnier 1982, Lowenthal et al 1982, Awidi et al 1983, Berrebi et al 1983, Gilliland e Weinstein 1983, Karp et al 1983, Fassas et al 1984, Haerr e Pratt 1985, Pektasides et al 1987, Volkenand et al 1987, Reynoso et al 1987, Sigler et al 1988, Schneider et al 1988, Turchi e Villasis 1988, Feliu et al 1988, Kim e Park 1989, Aviles et al 1988 e 1991, Sandvei et al 1990, Kim et al 1992, Giacalone et al 1999).

Scheda tecnica: "Se somministrata a donne in gravidanza, può determinare danno fetale. Le donne in età fertile devono utilizzare adeguati metodi contraccettivi durante il trattamento e la somministrazione deve essere effettuata solo nei casi in cui i potenziali benefici superino i rischi di tale terapia. Se questo farmaco viene usato durante la gravidanza o se la paziente diviene gravida nel corso della terapia con questo prodotto, la paziente stessa dovrà essere informata sui rischi potenziali per il feto".

Conclusioni: La vincristina è teratogena, Schardein (2000) attribuisce un rischio di difetti congeniti intorno al 10% in caso di esposizione a vincristina nel 1° trimestre di gravidanza. Tale stima deriva solo dai casi pubblicati in cui vi è un sottoriferimento di nati sani e va considerata come stima massima.

L01CB – Derivati della podofillotossina

Etoposide – L01CB01

Disponibile in Italia dal 2000.

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

Studi su animali di laboratorio

- *Sieber et al (1978): teratogeno nel topo (0.5-1 mg/kg) principalmente per esencefalia, destrocardia, difetti scheletrici.*

Effetti fetoneonatali: mielodepressione (Murray 1994), leucopenia, neutropenia, sordità, alopecia (Raffles et al 1989), trombocitopenia (Hsu et al 1995), atrofia cerebrale (Elit et al 1999). Sono segnalati in letteratura 17 nati sani esposti dopo il 1° trimestre di gravidanza a etoposide da sola o in associazione con altri antineoplastici (Choo et al 1985, Aviles et al 1991, Buller et al 1992, Brunet et al 1993, Arango et al 1994, Horbelt et al 1994, Murray 1994, Morishita et al 1994, Hsu et al 1995, Requena et al 1995, Rodriguez e Haggag 1995, Bozeman et al 1995, Shimizu et al 2003).

Scheda tecnica: "il prodotto è teratogeno e non va, di norma, somministrato a donne in gravidanza. Tutte le donne in età fertile che assumono il prodotto devono essere informate della necessità di evitare gravidanze. Se il prodotto viene usato durante la gravidanza, oppure se una gravidanza insorge durante il trattamento con il farmaco, sarà cura del medico specialista informare la donna dei potenziali rischi per il feto".

Conclusioni: Non sono disponibili in letteratura studi specifici sull'uso della sostanza nella gravidanza umana. La sostanza è potenzialmente teratogena.

L01DB – Antracicline e sostanze correlate

Daunorubicina – L01DB02

Segnalazioni di casi e studi di coorte senza controlli

- *Sono segnalati in letteratura 9 nati sani esposti nel 1° trimestre di gravidanza a daunorubicina in associazione con altri farmaci antineoplastici (Sears et al 1976, Garcia 1981, Alegre et al 1982, Aviles et al 1988, Feliu et al 1988, Zuazu et al 1991).*

- *Artlich et al (1994): 1 nato esposto alla 6ª settimana di gravidanza a citarabina, daunorubicina, doxorubicina, tioguanina, con brachicefalia, difetti craniali e scheletrici.*

Effetti feto-neonatali: Sono segnalati in letteratura 30 nati sani esposti dopo il 1° trimestre a daunorubicina in associazione con altri antineoplastici (Gocal et al 1976, Lilleyman et al 1977, Lowenthal et al 1978, Kursid e Salem 1978, Newcomb et al 1978, Hamer et al 1979, Okun et al 1979, Doney et al 1979, O'Donnell et al 1979, Colbert et al 1980, Pizzuto et al 1980, Tobias e Bloom 1980, Dara et al 1981, Berrebi et al 1983, Cantini e Yanes 1984, Catanzarite e Ferguson 1984, Fassas et al 1984, Awidi et al 1983, Volkenandt et al 1987, Reinoso et al 1987, Sigler et al 1988, Feliu et al 1988, Aviles et al 1988, Turchi e Villasis 1988). Mielodepressione transitoria (Okun et al 1979, Colbert et al 1980). Cariotipo normale, ma aberrazioni cromosomiche consistenti in frammentature ed anelli (Schleuning e Clemm 1987).

Idarubicina – L01DB06

Analogo della daunorubicina. Disponibile in Italia dal 1995.

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

Segnalazioni di casi

- *Siu et al (2002): 1 nato esposto alla 13ª settimana di gravidanza a idarubicina e tretinoina con difetto del setto atriale.*

Studi su animali di laboratorio

- *Yamashita et al (1992): teratogeno nel ratto (0.2 mg/kg) per ritardo di ossificazione e morte fetale.*
- *Ono et al (1992): teratogeno nel ratto (0.2 mg/kg) per difetti scheletrici.*

Effetti feto-neonatali: prematurità, ridotto accrescimento intrauterino (Claaahsen et al 1998); prematurità, distress respiratorio, enterocolite necrotizzante, emorragia ventricolare, cardiotoxicità (Achtari e Hohlfeld 2000), morte fetale esposto anche a citarabina e mitoxantrone (Reynoso et al 1994), cardiotoxicità (Breccia et al 2002). Sono segnalati in letteratura 2 nati sani esposti dopo il 1° trimestre di gravidanza a idarubicina da sola o in associazione con altri antineoplastici (Claaahsen et al 1998, Achtari e Hohlfeld 2000).

Scheda tecnica: "Non vi sono informazioni adeguate circa una possibile influenza dell'idarubicina sulla fertilità umana, o su una sua azione teratogena. Tuttavia nel ratto (ma non nel coniglio) è teratogena ed embriotossica. Nelle donne in età fertile si sconsiglia una gravidanza. Dovendo usare il prodotto in gravidanza o nel caso che una paziente diventi gravida durante la terapia, si dovrà informare la donna dei

potenziali rischi per il feto. Pertanto l'impiego del farmaco in queste condizioni deve essere oggetto di una decisione congiunta del medico e della paziente. Come tutte le altre antracicline la sostanza va considerata mutageno, teratogeno e potenzialmente cancerogeno anche se somministrato per via orale”.

Conclusioni: Non sono disponibili in letteratura studi specifici sull'uso della sostanza nella gravidanza umana. La sostanza è potenzialmente teratogena.

Mitoxantrone – L01DB07

Correlato strutturalmente alla doxorubicina. Disponibile in Italia dal 1987.

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

Studi su animali di laboratorio

■ *James et al (1983): non teratogeno nel ratto (0.21 mg/kg), ma aumento di riassorbimenti fetali; non teratogeno nel coniglio (0.5 mg/kg).*

Effetti fetoneonatali: morte fetale esposto anche a idarubicina e citarabina (Reynoso et al 1994). Sono segnalati in letteratura 3 nati sani esposti dopo il 1° trimestre di gravidanza a mitoxantrone da solo o in associazione con altri antineoplastici (Azuno et al 1995, Giacalone et al 1999).

Scheda tecnica: “Controindicato in gravidanza”.

Conclusioni: Non sono disponibili in letteratura studi specifici sull'uso della sostanza nella gravidanza umana. La sostanza è potenzialmente teratogena.

L01X – Altri antineoplastici

L01XA – Composti del platino

Cisplatino – L01XA01

Citostatico. Disponibile in Italia dal 1997.

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

Segnalazioni di casi

- *Jacobs (1980): 1 feto (isterectomia) esposto a dose singola in 12ª settimana, senza difetti congeniti macroscopici.*

Studi su animali di laboratorio

- *Nagaoka et al (1981): non teratogeno, ma embrioletale nel ratto (0.54 mg/kg e.v.) ma no nel coniglio (0.3 mg/kg e.v.).*
- *Anabuki et al (1982): non teratogeno, ma embrioletale nel ratto e nel coniglio a dosaggi fino a 0.5 mg/kg intraperitoneali.*
- *Kopf-Maier et al (1985): non teratogeno nel topo, ma ritardo di ossificazione (10 mg/kg intraperitoneali).*

Effetti feto-neonatali: neutropenia, alopecia, sordità (Raffles et al 1989). Sono segnalati in letteratura 12 nati sani esposti dopo il 1° trimestre di gravidanza a cisplatino da solo o in associazione con altri antineoplastici (Chung e Birnbaum 1963, Jubb 1963, Creasman et al 1971, Bakri e Given 1984, Curtin e Adcock 1986, Malone et al 1986, Dgani et al 1989, Christman et al 1990, Malfetano e Goldkrand 1990, King et al 1991, Buller et al 1992, Henderson et al 1993, Bayhan et al 1999, Giacalone et al 1999, Shimizu et al 2003).

Scheda tecnica: “ha dimostrato di essere mutagenico nelle colture batteriche e produce alterazioni cromosomiche nelle colture tissutali di cellule animali. Nei topi, il cisplatino ha azione teratogena ed embriotossica; pertanto, non è raccomandata la somministrazione di questo prodotto in donne gravide. Le donne in età fertile devono utilizzare adeguate misure contraccettive e la somministrazione del cisplatino va effettuata solo nei casi in cui i potenziali benefici superino i rischi di tale terapia. Nel caso di pazienti che restino gravide durante la terapia con il cisplatino, esse dovranno essere informate dei rischi per il feto”.

Conclusioni: Non sono disponibili in letteratura studi specifici sull'uso della sostanza nella gravidanza umana. La sostanza è potenzialmente teratogena.

Carboplatino L01XA02

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

Studi su animali di laboratorio

- *Kai et al (1988): non teratogeno nel ratto (4 mg/kg e.v.).*

Effetti feto-neonatali: Sono segnalati in letteratura 5 nati sani esposti dopo il 1° trimestre di gravidanza a carboplatino da solo o in associazione con altri antineoplastici.

ci (Henderson et al 1993, Bozeman et al 1995, Giacalone et al 1999, Mendez et al 2003, Shimizu et al 2003).

Scheda tecnica: non disponibile

Conclusioni: Non sono disponibili in letteratura studi specifici sull'uso della sostanza nella gravidanza umana. La sostanza è potenzialmente teratogena.

L01XB – Metilidrazine

Procarbazina – L01XB01

Disponibile in Italia dal 1967

Segnalazioni di casi e studi di coorte senza controlli

- Sono segnalati in letteratura 9 nati sani esposti nel 1° trimestre di gravidanza a procarbazina da sola o in associazione con altri antineoplastici (Wells et al 1968; Schapira e Cludley 1984; Aviles et al 1991).
- Wells et al (1968): 1 nato esposto nel 1° trimestre con angiomi multipli.
- Garret (1974): 1 aborto spontaneo esposto all'inizio del 2° trimestre di gravidanza a MOPP (Mecloretamina, Vinblastina, Procarbazina e Prednisone), con ectrodattilia dei piedi, sindattilia di un piede, difetti dell'orecchio ed emorragia cerebrale.
- Mennuti et al (1975): 1 feto (IVG), esposto nel 1° trimestre di gravidanza, a vincristina, procarbazina, mecloretamina e steroidi con reni ipoplasici.
- Thomas e Pecknam (1976): 1 nato esposto nel 1° trimestre di gravidanza a vinblastina, vincristina e procarbazina, con lieve difetto del setto atriale tipo secundum.
- Mc Keen et al (1979): 2 nati esposti nel 1° trimestre di gravidanza a MOPP (Mecloretamina, Vincristina, Procarbazina e Prednisone), rispettivamente con: idrocefalo e palatoschisi.
- Mulvihill et al (1987): 1 nato esposto dal concepimento al termine a vincristina, lomustina, procarbazina, prednisone con labiopalatoschisi.
- Zemlickis et al (1992): 1 nato esposto nel 1° trimestre di gravidanza a procarbazina ed altri antitumorali con idrocefalo.

Effetti feto-neonatali: Sono segnalati in letteratura 38 nati sani esposti dopo il 1° trimestre di gravidanza a Procarbazina da sola (Daw 1970) o in associazione con altri antineoplastici (Shein e Winokur 1975, Chaube e Swinyard 1975, Thomas e Pecknam 1976, Jones e Weirnerman 1979, Mc Keen et al 1979, Blatt et al 1980, Daly et al 1980, Aviles et al 1991).

Scheda tecnica: "Controindicata in gravidanza".

Conclusioni: Non sono disponibili in letteratura studi specifici sull'uso della sostanza nella gravidanza umana se non segnalazioni di casi. Il suo utilizzo in combinazione con altri neoplastici rende impossibile un giudizio conclusivo specifico. La sostanza è potenzialmente teratogena.

L01XX – Altri antineoplastici

Idroxicarbamide (Idrossiurea) – L01XX05

Inibitore della sintesi del DNA Brevettata nel 1955.

Segnalazioni di casi e studi di coorte senza controlli

■ Sono segnalati in letteratura 9 nati sani esposti nel 1° trimestre di gravidanza a idrossicarbamide da sola o in associazione con altri antineoplastici (Patel et al 1991, Tertian et al 1992, Delmer et al 1992 (nato morto), Jackson et al 1993, Szanto e Kovacs 1994, Cinkotai et al 1994, Charache et al 1995, Diav-Citrin et al 1999, Byrd et al 1999) e 6 nati sani esposti dopo il 1° trimestre di gravidanza (Doney et al 1979, Pizzuto et al 1980, Fitzgerald e McCann 1993, Dell'Isola et al 1999).

Effetti feto-neonatali: nato prematuro (31 settimane) sano con aspetto cushingoi-de esposto alla 27ª settimana ad Idrossiurea in associazione con altri farmaci antineoplastici e cortisone (Doney et al 1979).

Scheda tecnica: non disponibile.

Conclusioni: Non sono disponibili in letteratura studi specifici sull'uso della sostanza nella gravidanza umana. Il suo utilizzo in combinazione con altri neoplastici rende impossibile un giudizio conclusivo specifico. La sostanza è potenzialmente teratogena.

Lonidamina – L01XX07

Agisce sui meccanismi energetici della cellula neoplastica inibendoli. Disponibile in Italia dal 1997.

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

Scheda tecnica: "Nella donna in stato di gravidanza presunta o accertata il prodotto va somministrato solamente in caso di assoluta necessità e valutando accuratamente il rischio di effetti embriotossici evi-

denziati da segnalazioni sperimentali... Gli studi di teratogenesi hanno evidenziato una marcata attività embriotossica, mentre ai test di mutagenesi la sostanza è risultata priva di genotossicità”.

Conclusioni: Non sono disponibili in letteratura studi specifici sull'uso della sostanza nella gravidanza umana. La sostanza è potenzialmente teratogena.

Tretinoina – L01XX14

Retinoide. Disponibile dal 1988.

Segnalazioni di casi

- *Simone et al (1995): un nato sano esposto a tretinoina sistemica nel 1° trimestre*
- *Siu et al (2002): 1 nato esposto alla 13ª settimana di gravidanza a idarubicina e tretinoina con difetto del setto atriale.*

Studi su animali di laboratorio

- *Determina malformazioni a carico dell'orecchio, occhio, faccia, palato, arti, tubo neurale e cuore nella scimmia, coniglio, topo, ratto, porcellino d'India, a dosaggi variabili da 1.5 a 7 volte la dose terapeutica umana (Kochhar-Christian 1977, Cohen 1993, Nau et al 1994)*

Effetti feto-neonatali: aritmia fetale (Terada et al 1997). Sono segnalati in letteratura 23 nati sani esposti dopo il 1° trimestre di gravidanza a tretinoina da sola o in associazione con altri antineoplastici (Caligiuri e Mayer 1989, Harrison et al 1994, Celo et al 1994, Tsuda et al 1994, Stentoft et al 1994, Hoffman et al 1995, Watanabe et al 1995, Lipovsky et al 1996, Maeda et al 1997, Incerpi et al 1997, Terada et al 1997, Delgado-Lamas e Garces-Ruiz 2000, Giangounidis et al 2000, Fadilah et al 2001, Breccia et al 2002, Carradice et al 2002, Itoh et al 2003).

Scheda tecnica: “la tretinoina è teratogena. Il suo impiego è quindi controindicato nelle gestanti e nelle pazienti che potrebbero iniziare una gravidanza nel corso della terapia ed entro un mese dalla sua sospensione, eccetto che nei casi in cui i benefici del trattamento con tretinoina superano i rischi di anomalie fetali, in base alla gravità delle condizioni di salute della paziente e dell'urgenza della terapia.

Se durante la terapia con tretinoina insorge una gravidanza, il rischio di malformazioni fetali è molto elevato ed è indipendente dalla dose o dalla durata del trattamento. La terapia con tretinoina in pazienti di sesso femminile in grado di procreare deve essere iniziata soltanto se vengono rispettate le seguenti condizioni: - La paziente è stata informata dal suo medico sui rischi di una gravidanza insorta nel corso della terapia con tretinoina e un mese dopo la sua sospensione. - La paziente è in grado di attenersi alle indispensabili misure contraccettive: l'uso di misure contraccettive efficaci e costanti nel corso dell'intera terapia e per un mese dopo la sospensione della tretinoina. - Il test di gravidanza deve essere ripetuto ogni mese durante la terapia. - Se, malgrado queste precauzioni, durante il trattamento con tretinoina o nel

mese successivo all'interruzione della terapia, dovesse verificarsi una gravidanza, ne risulterebbe un elevato rischio di malformazioni fetali gravi, particolarmente quando la tretinoina è somministrata durante il 1° trimestre di gravidanza.

Conclusioni: Non sono disponibili in letteratura studi specifici sull'uso sistemico della sostanza nella gravidanza umana se non un paio di segnalazioni cliniche. La sostanza è comunque da ritenersi teratogena trattandosi di retinoide (vedi isotretinoina) per il suo uso topico vedi D10AD01.

Conclusioni classe L01: In generale, sebbene i farmaci antineoplastici abbiano un effetto teratogeno elevato negli animali da esperimento, il feto umano sembra essere meno suscettibile alla loro azione. I difetti congeniti sono associati specialmente all'esposizione nel 1° trimestre agli agenti antifolici. Tra le donne trattate con un singolo antineoplastico nel 1° trimestre 1/6 hanno figli con malformazioni, 1/3 abortisce spontaneamente, le restanti donne hanno figli normali. La previsione si rende più complessa e difficile se la donna è sottoposta a trattamenti polichemioterapici eventualmente associati a terapia radiante. Si stima che il rischio teratogeno in generale per esposizione a farmaci antineoplastici sia più elevato del 10% (Burnier 1982). Soltanto il 4% delle donne trattate con un singolo antineoplastico dopo il 1° trimestre ha un figlio con difetti congeniti (Stern e Johnson 1982). Il 40% degli esposti in utero ad antineoplastici presenta ridotto accrescimento intrauterino (Nicholson 1968).

L02 – Terapia endocrina

L02A – Ormoni e sostanze correlate

L02AB – Progestinici

Megestrol – L02AB01

Ha attività progestinica ed antiestrogenica, compete con il recettore per il progesterone, gli androgeni ed i glucocorticoidi.

Vedi Medrossiprogesterone G03DA02 ed altri progestinici.

Scheda tecnica: “è stata evidenziata una correlazione tra la somministrazione di progestinici nei primi mesi di gravidanza ed anomalie congenite, comprese anomalie cardiache congenite e comparsa di arti

focomelici. È quindi sconsigliabile l'uso di megestrolo nei primi 4 mesi di gravidanza. Se megestrolo deve essere somministrato durante i primi 4 mesi di gravidanza o se la paziente rimane incinta durante la terapia, questa dovrà essere informata dei rischi potenziali per il feto. Le donne in età fertile dovranno essere informate dell'opportunità di evitare le gravidanze. ... Il megestrolo acetato alla dose di oltre 1 mg/kg/die nel ratto e di 9 mg/kg/die nel coniglio non è risultato teratogeno”.

L02AE – Analoghi dell'ormone liberatore delle gonadotropine

Gli analoghi del Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH) sono utilizzati per indurre la soppressione della produzione delle gonadotropine e nelle donne trovano indicazione principalmente nel trattamento dell'endometriosi, infertilità, leiomioma uterino, induzione dell'ovulazione per le pratiche di fecondazione in vitro.

Revisione narrativa

■ *Chardonens et al (1998): 346 esposizioni in gravidanza a GnRH, (Martinez et al 1988, Serafini et al 1988, Dicker et al 1989, Forman et al 1990, Isherwood et al 1990, Lejeune et al 1990, Golan et al 1990, Ghazi et al 1991, Smitz et al 1991, Lockwood et al 1992, Jackson et al 1992, Herman et al 1992, Balasch et al 1993, Gonen et al 1993, Har-Toov et al 1993, Young et al 1993, Weissman e Shoham 1993, Wilshire et al 1993, Calhill et al 1994, Abu-Heija et al 1995, Chang et al 1995, Elefant et al 1995, Gartner et al 1997, Chardonens et al 1998), 55 aborti spontanei (15.9%), 24 nati sani esposti nel 2° trimestre, 284 nati sani esposti all'inizio della gravidanza, 5 nati con difetti congeniti.*

Studi di coorte con controlli interni

■ *Lahat et al (1999): 6 esposti a GnRH; 20 controlli. Follow-up fino a 7.8 +/- 2.0 anni. 1 nato esposto con palatoschisi e 4 con anomalie neurocomportamentali (1 epilessia, 3 iperattività, 3 difficoltà motorie, 1 difficoltà nel linguaggio). Tra i controlli 1 nato con iperattività.*

Buserelina – L02AE01

Polipeptide ipotalamico, analogo sintetico della gonadorelina (GnRH). Antagonista dei recettori dell'LH-RH, determina soppressione di LH e FSH. Somministrata a bassi dosaggi stimola la secrezione di gonadotropine e di steroidi gonadici, al contrario somministrazioni prolungate o ad alti dosaggi hanno effetto inibitorio sulla funzione ipofisaria e gonadica, determinando nella femmina la riduzione della concentrazione plasmatica di estrogeni e progesterone ed inibizione della maturazione follicolare. Inibisce in modo reversibile la spermatogenesi. Utilizzato come contraccettivo, nel trattamento della endometriosi, nel trattamento delle neoplasie steroide-sensibili. Disponibile in Italia dal 1985.

Revisione narrativa

■ *Chardonens et al (1998): 220 nati sani esposti esposti all'inizio della gravidanza a buserelina (Martinez et al 1988, Dicker et al 1989, Forman et al 1990, Isherwood et al*

1990, Lejeune et al 1990, Smitz et al 1991, Lockwood et al 1992, Jackson et al 1992, Balasch et al 1993, Gonen et al 1993, Calhill et al 1994, Abu-Heija et al 1995), 5 nati con difetti congeniti: palatoschisi (Ron El et al 1990), piede torto bilaterale (Jackson et al 1992), ipospadia (Calhill et al 1994), persistenza del dotto arterioso e difetto non specificato (Abu-Heija et al 1995).

Scheda tecnica: "uso non pertinente alla gravidanza".

Leuprorelina – L02AE02

L'85-100% di una dose depot somministrata i.m. viene assorbita in 4 settimane. Trova indicazione nell'endometriosi, leiomioma, e nelle procedure per la fecondazione in vitro. Disponibile in Italia dal 1996.

Revisione narrativa

- Chardonnens et al (1998): 21 nati sani esposti all'inizio della gravidanza a leuprorelina (Ghazi et al 1991, Wilshire et al 1993, Young et al 1993, Chang et al 1995, Gartner et al 1997).

Segnalazioni di casi

- Serafini et al (1988): 1 gravidanza ectopica ed 1 aborto spontaneo dopo esposizione rispettivamente dal 24° al 48° e dal 24° al 38° giorno dopo l'ultima mestruazione.
- Taskin et al (1999): 5 nati sani esposti all'inizio della gravidanza.
- Platteau et al (2000): 2 nati esposti con difetti congeniti (ernia inguinale bilaterale; atresia renale).

Scheda tecnica: "Sebbene non siano stati riscontrati effetti mutageni e teratogeni, il farmaco non va impiegato durante la gravidanza".

Goserelina – L02AE03

Antiandrogeno, analogo sintetico agonista del LH-RH, ormone ipotalamo ipofisario (GnRH-a). La somministrazione prolungata inibisce la secrezione di LH e FSH dall'ipofisi, con conseguente riduzione della secrezione di testosterone nell'uomo e di estradiolo nella donna. Disponibile in Italia dal 1987.

Segnalazioni di casi

- Rocco (1992): 1 coppia di gemelli sani esposti ad un preparato depot in 5^a, 9^a e 13^a settimana.
- Har-Toov et al (1993): 1 nato sano esposto nel 1° mese di gravidanza ad un preparato depot.

Studi di coorte senza controlli

- Wilshire et al (1993): 18 gravidanze esposte nella fase iniziale: 5 aborti spontanei (28%), 13 nati sani.

Scheda tecnica: “non deve essere usato in gravidanza in quanto vi è il rischio teorico di aborto o di anomalie fetali a seguito della somministrazione di agonisti dell’LHRH durante la gravidanza. Prima del trattamento, le donne potenzialmente fertili devono essere sottoposte ad attenti controlli per escludere una gravidanza in atto. Durante il trattamento devono essere adottati metodi contraccettivi non ormonali. Tali metodi devono essere mantenuti fino alla ripresa del ciclo mestruale.

Triptorelina – L02AE04

Inibitore della secrezione gonadotropica ipofisaria, decapeptide sintetico analogo del LH-RH. Disponibile in Italia dal 1990.

Revisione narrativa

■ *Chardonens et al (1998): 38 nati sani esposti nelle prime settimane di gestazione a triptorelina (Golan et al 1990, Herman et al 1992, Har-Toov et al 1993, Weissman e Shoham 1993, Elefant et al 1995, Chardonens et al 1998).*

Scheda tecnica: “Non deve essere usato in gravidanza: escludere un’eventuale gravidanza prima di iniziare il trattamento”.

Conclusioni classe L02AE: I limitati studi disponibili in letteratura sull’uso degli analoghi del Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH_a) nel 1° trimestre della gravidanza umana non fanno ipotizzare 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).

L02B – Antagonisti ormonali

e sostanze correlate

L02BA – Antiestrogeni

Tamoxifene – L02BA01

Antiestrogeno non steroideo, utilizzato anche come induttore dell’ovulazione (Ruiz-Velasco 1979). Emivita di 7 giorni, metabolizzato a livello epatico, con formazione di metaboliti attivi con emivita anche fino a 8 settimane. Determina nelle donne in premenopausa, un aumento dei livelli circolanti di estrogeni (fino a 6 volte il valore basale) e di progesterone, lieve diminuzione di FSH, LH, PRL. Disponibile in Italia dal 1989.

Segnalazioni di casi

- *Tewari et al (1997): 1 nata esposta nelle prime 20 settimane di gravidanza con genitali ambigui.*
- *Koizumi e Aono (1986), Lai et al (1994): 3 nati sani esposti da prima del concepimento fino al momento della diagnosi di gravidanza.*
- *Isaacs et al (2001): 1 nato sano esposto per tutta la gravidanza.*

Studi di coorte senza controlli

- *Ruiz-Velasco et al (1979): 9 nati sani da gravidanze indotte con tamoxifene; 5 aborti spontanei in esposizioni a tamoxifene dopo il concepimento.*
- *Cullins et al (1994), ditta produttrice: 37 nati esposti: 8 IVG, 19 nati sani, 10 natifeti con difetti congeniti (2 con difetti craniofacciali e 1 con microtia ed microsomia di metà volto, sindrome di Goldenhar).*

Scheda tecnica: "controindicato in gravidanza. Sebbene non sia stata stabilita alcuna relazione causale con il farmaco, sono stati segnalati pochi casi di aborti spontanei, anomalie congenite e morti fetali in pazienti che avevano assunto il prodotto. Negli studi di tossicità sul ciclo riproduttivo nel ratto, coniglio e scimmia, il tamoxifene non ha mostrato potenziale teratogeno. Nei modelli sperimentali di sviluppo del tratto riproduttivo fetale del roditore, tamoxifene è stato associato a modificazioni simili a quelle causate da estradiolo, etinilestradiolo, clomifene e dietilstilbestrolo (DES). Sebbene la rilevanza clinica di tali modificazioni non sia nota, alcune di queste, specialmente l'adenosi vaginale, sono simili a quelle osservate nelle donne giovani che, nella vita intrauterina, avevano subito l'esposizione a DES e che hanno un rischio di 1:1000 di sviluppare un carcinoma a cellule chiare della vagina o della cervice. Solo un piccolo numero di pazienti è stato esposto a tamoxifene in corso di gravidanza. Non è stato riportato che tale esposizione abbia causato una successiva adenosi vaginale o carcinoma a cellule chiare della vagina o della cervice nelle donne giovani che avevano subito l'esposizione a tamoxifene nella vita intrauterina.

Le pazienti devono essere informate della necessità di evitare una gravidanza durante il trattamento con il prodotto e, se sessualmente attive, devono usare contraccettivi di barriera o altri metodi contraccettivi non ormonali. Le pazienti in pre-menopausa, prima di iniziare il trattamento, devono essere sottoposte ad attenti controlli per escludere la possibilità di una gravidanza in atto. Le pazienti devono essere informate dei rischi potenziali per il feto qualora si instaurasse una gravidanza durante il trattamento o nei due mesi successivi all'interruzione della terapia".

Conclusioni: In letteratura sono limitati gli studi specifici sull'uso del tamoxifene nella gravidanza umana, pur tuttavia data l'analogia chimico-farmacologica con il dietilstilbestrolo può essere associata ad un simile effetto sullo sviluppo dei genitali anche a distanza. La sostanza non ha mostrato azione teratogena sugli animali di laboratorio (ratto, coniglio), ma è carcinogena nei roditori (documentazione fornita dalla ditta produttrice per la registrazione, non disponibile nelle banche dati).

L02BG – Inibitori enzimatici

Aminoglutetimide – L02BG01

Soppressore adrenocorticale, blocca la produzioni di cortisolo e aldosterone, utilizzato per il trattamento della sindrome di Cushing. Il farmaco diminuisce la conversione del colesterolo a pregnenolone e determina un blocco parziale della 21- e 11-idrossilasi nella aromatizzazione degli androgeni ad estrogeni. Per i suoi effetti virilizzanti è stato ritirato dal commercio negli USA. Disponibile in Italia dal 1984.

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

Segnalazioni di casi

■ *Iffy et al (1965), Marek e Horky (1970), German et al (1970), Le Maire et al (1972): 4 nate femmine con segni di virilizzazione, esposte nel 2°-3° trimestre di gravidanza.*

Studi su animali di laboratorio

■ *Goldman (1970): nel ratto a dosi 5-15 volte superiori a quelle terapeutiche umane: virilizzazione dei genitali estreni femminili, femminilizzazione dei genitali estreni maschili, ritardo di accrescimento e aumento di mortalità fetale.*

Scheda tecnica: "Anche se per le particolari indicazioni terapeutiche il prodotto non trova applicazione nelle donne in condizione di procreare si tenga presente che sono stati segnalati casi di pseudoermafroditismo nei bambini nati da madri che avevano ricevuto aminoglutetimide durante la gravidanza".

Conclusioni: Nonostante le scarse segnalazioni sull'uso dell'aminoglutetimide in gravidanza, le sue caratteristiche chimiche fanno ragionevolmente ipotizzare che il suo uso dopo il 1° trimestre può determinare effetti virilizzanti sul feto di sesso femminile.

L03 – Immunostimolanti

L03A – Citochine ed immunomodulatori

L03AA – Fattori di stimolazione delle colonie

Filgrastim – L03AA02

Fattore stimolante le colonie di granulociti (G-CSF), principalmente neutrofili. Glicoproteine prodotta dall'*Escherichia coli*. Disponibile in Italia dal 1998.

Segnalazioni di casi

- *Cavallaro et al (2000): 1 nato sano esposto nel 1° trimestre.*
- *Welte e Boxer (1997): 4 nati sani esposti nel 1° e 2° trimestre, 1 nato con idronefrosi bilaterale.*

Effetti fetoneonatali: 3 nati sani esposti dalla 24^a e dalla 26^a settimana di gravidanza a filgrastim e trattamento antitumorale (Arango et al 1994, Cavenagh et al 1995, Sangalli et al 2001); neutropenia ciclica (Welte e Boxer 1997).

Scheda tecnica: “Non ci sono dati circa la sicurezza del prodotto nelle donne in gravidanza. Esistono dati pubblicati in letteratura che dimostrano il passaggio transplacentare di filgrastim nelle donne in gravidanza. Non esistono evidenze, in base agli studi effettuati su ratti e conigli, che il prodotto abbia effetti teratogeni. È stata osservata nei conigli un’augmentata incidenza di aborti, ma non è stata riscontrata nessuna malformazione. In gravidanza il possibile rischio per il feto derivante dall’uso del prodotto deve essere valutato nei confronti dei benefici terapeutici attesi”.

Molgramostim – L03AA03

Fattore stimolante le colonie di granulociti e macrofagi (G-CSF). Glicoproteina prodotta dall’*Escherichia coli*. Disponibile in Italia dal 1994.

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 è stata stabilita la sicurezza di impiego del prodotto in gravidanza. Studi sperimentali nell’animale hanno mostrato tossicità a livello riproduttivo. Nei primati la somministrazione di molgramostim, a dosi di 0,07 e 0,11 milioni di UI/kg/die (6 e 10 µg/kg/die), è stata messa in relazione con morte fetale e aborto spontaneo. In mancanza di dati clinici in corso di gravidanza, deve essere valutato il beneficio terapeutico per la paziente tenendo conto dei potenziali rischi per il proseguimento della gravidanza”.

Lenograstim – L03AA10

Fattore stimolante le colonie di granulociti (G-CSF), glicoproteina ricombinante (RhUG-CSF). Disponibile in Italia dal 1995.

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 del prodotto non è stata stabilita in donne gravide. In studi condotti su ratti e conigli non ha evidenziato attività teratogena. Un’augmentata incidenza di aborti è stata osservata nei conigli, ma non si sono evidenziate malformazioni. Durante la gravidanza il possibile rischio per il feto dovuto all’uso del prodotto deve essere valutato in relazione al beneficio terapeutico atteso”.

Conclusioni classe L03AA: Non sono disponibili in letteratura studi specifici sull'uso delle sostanze appartenenti a questa classe terapeutica nella gravidanza umana. In caso di avvenuta esposizione, l'unica informazione disponibile è l'assenza di azione teratogena sugli animali di laboratorio, (documentazione fornita dalla ditta produttrice per la registrazione, non disponibile nelle banche dati).

L03AB – Interferoni

Interferone alfa naturale – L03AB01

Interferone beta naturale – L03AB02

Interferone gamma – L03AB03

Interferone alfa-2a – L03AB04

Interferone alfa-2b – L03AB05

Interferone alfa-n1 – L03AB06

Interferone beta-1a – L03AB07

Interferone beta-1b – L03AB08

Interferone alfacon-1 – L03AB09

Peginterferone alfa-2b – L03AB10

Glicoproteina prodotta dalle normali cellule umane in risposta alle infezioni virali, capace di interferire con il metabolismo di cellule non infette per crearvi uno stato di resistenza antivirale. La sua produzione si basa sull'induzione di cellule in coltura, estrazione della frazione proteica grezza e sua purificazione mediante cromatografia per affinità. Oltre all'attività di induttore di resistenza antivirale, sembra dotato anche di capacità citomodificanti, citoinibitorie ed immunomodulatrici. L'interferone alfa ha un peso molecolare di 19 000 Dalton e non attraversa la placenta se non in percentuali minime. Il primo interferone è stato disponibile in Italia nel 1985.

Nessuno studio specifico è disponibile in letteratura in rapporto all'uso nella gravidanza umana eccetto qualche segnalazione di casi clinici.

Segnalazioni di casi

■ *Crump et al (1992), Baer et al (1992), Delmer et al (1992), Reichel et al (1992), Petit et al (1992), Pardini et al (1993), Williams et al (1994), Sakata (1995), Lipton et al (1996), Ruggiero et al (1996), Pulik et al (1996), Shpilberg et al (1996), Iki et al (1999), Trotter e Zygmunt (2001), Mubarak et al (2002): 17 nati sani, esposti a interferone-alfa nel 1° trimestre di gravidanza.*

Studi su animali di laboratorio

- *Naya et al (1988): non teratogeno nel ratto a dosi 310 volte quelle terapeutiche umane di interferone beta.*
- *Ohnishi et al (1992): non teratogeno nel ratto e nel coniglio a dosaggi fino a 1 mg/kg e.v. di interferone gamma.*

Effetti fetoneonatali: non effetti negativi in nati esposti dopo il 1° trimestre (Maria 1991, Baer et al 1992, Maria 1992, Reichel et al 1992, Jose e Manuel 1992, Perez-Encins et al 1994, Thornley e Manoharan 1994, Vianelli et al 1994, Sakata 1995, Delage et al 1996, Huggston e Adransson 1996, Lipton et al 1996, Milano et al 1996, Ruggiero et al 1996, Kuroiwa et al 1998, Mancuso et al 1998, Iki et al 1999, Hiratsuka et al 2000, Echols et al 2001, Baykal et al 2002, Ozaslan et al 2002); trombocitopenia neonatale transitoria (Mubarak et al 2002).

Scheda tecnica: “Non sono stati condotti studi controllati su donne in gravidanza. Interferone deve essere somministrato durante la gravidanza solo se i benefici attesi possono giustificare i potenziali rischi per il feto. Sono stati riportati, in donne trattate con interferone da leucociti umani, diminuzioni delle concentrazioni sieriche di estradiolo e progesterone. Le donne fertili debbono mettere in atto misure contraccettive durante il trattamento con interferone. Uomini e donne che assumono interferone devono mettere in atto una contraccezione efficace. ...

Gli studi sull'animale relativi agli effetti sulla riproduzione indicano che l'interferone alfa-2b ricombinante non ha attività teratogena nel ratto e nel coniglio, e che non induce effetti sfavorevoli sulla gestazione, sullo sviluppo fetale e sulla fertilità nella progenie dei ratti trattati. Nella Macaca mulatta (scimmie rhesus) l'interferone alfa-2b ha dimostrato attività abortiva a dosi che superavano di 90 e 180 volte la dose raccomandata di 2 milioni UI/m² per via intramuscolare o sottocutanea. Sono stati osservati casi di aborto in tutti i gruppi posologici (7,5 milioni, 15 milioni e 30 milioni UI/kg), e la differenza rispetto ai controlli è risultata statisticamente significativa solo nei gruppi trattati con dosi medie e alte (corrispondenti a 90 e 180 volte la dose raccomandata di 2 milioni UI/m² per via intramuscolare o sottocutanea). È noto che elevati dosaggi di altre forme di interferoni alfa e beta producono effetti anovulari ed abortificanti nelle scimmie rhesus”.

Conclusioni classe L03AB: Non sono disponibili in letteratura studi specifici sull'uso degli interferoni nel 1° trimestre della gravidanza umana se non segnalazioni di nati normali esposti. In caso di avvenuta esposizione le infor-

mazioni utilizzabili sono l'assenza di difetti congeniti nelle segnalazioni cliniche e l'assenza di azione teratogena sugli animali di laboratorio (documentazione fornita anche dalla ditta produttrice per la registrazione).

L03AX – Altre citochinine ed immunomodulatori

Pidotimod – L03AX05

Immunostimolante, induce la maturazione dei linfociti T, stimola i macrofagi. Disponibile in Italia dal 1993.

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

Scheda tecnica: "Anche se gli studi sul ciclo riproduttivo con il prodotto nell'animale non hanno evidenziato alcun effetto, tuttavia, come per altri farmaci, se ne sconsiglia l'uso nei primi tre mesi di gravidanza ... Il prodotto non è teratogeno nel ratto e nel coniglio, non modifica la fertilità maschile e femminile e non ha tossicità peri- e post-natale nel ratto".

Timopentina – L03AX09

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: "Poiché non esistono al momento dati sufficienti, l'uso del farmaco in gravidanza non è raccomandato. Comunque gli studi di fertilità nel ratto e nel coniglio non hanno evidenziato danni all'apparato riproduttivo né effetti teratogeni".

Conclusioni classe L03AX: Non sono disponibili in letteratura studi specifici sull'uso degli interferoni nella gravidanza umana. L'unica valutazione possibile si basa sugli studi sugli animali di laboratorio che non hanno indicato azione teratogena delle sostanze appartenenti a questa classe terapeutica (documentazione fornita dalla ditta produttrice per la registrazione, non disponibile nelle banche dati).

L04 – Sostanze ad azione immunosoppressiva

Le principali indicazioni per una terapia immunosoppressiva sono il trapianto d'organo, la prevenzione della malattia emolitica del neonato da fattore Rh e le malattie autoimmuni. Gli agenti immunosoppressivi

sori selettivi, hanno nel tempo soppiantato l'uso di agenti citotossici non specifici (azatioprina e ciclofosfamide). Molti trattamenti immunosoppressivi sono costituiti dall'associazione di azatioprina, ciclosporina e steroidi e di conseguenza alcuni studi disponibili prendono in considerazione l'insieme dei farmaci.

L04AA – Sostanze ad azione immunosoppressiva selettiva

Segnalazioni di casi

- *Haagsma et al (1989), Bung e Molitor (1991), Baruch et al (1993), Baxi e Rho (1993), Chinayon e Sakornpant (1994), Dziatkowiak et al (1996), Morini et al (1998), Coelho et al (2002): 9 nati sani esposti per tutta la gravidanza a combinazioni di immunosoppressori (azatioprina +/- ciclosporina, + prednisone) per trapianto materno (renale o di fegato o di cuore o cuore-polmone).*

Studi di coorte senza controlli

- *Davison e Lindheimer (1987), Registro dell'Associazione Europea Dialisi e Trapianti: su 100 nati esposti a terapia immunosoppressiva, 6 presentavano difetti congeniti (plagiocefalia con danno cerebrale; cardiopatia mitralica; piede equino-varo bilaterale; paralisi cerebrale ed emorragia cerebrale in una coppia di gemelli; ipospadia).*
- *Kraemer-Hansen et al (1990): 17 esposizioni per tutta la gravidanza a combinazioni di immunosoppressori (azatioprina +/- CSA, + prednisone): 3 aborti spontanei, 3 IVG, 8 nati sani, 1 nato con persistenza del dotto arterioso.*
- *Muirhead et al (1992), Berardinelli et al (1992), Oyarzun et al (1993), Wagoner et al (1993), Haugen et al (Norvegia 1973-1991) (1994), Wong et al (New Zeland 1972-1992) (1995), Troche et al (1997): 128 nati sani esposti per tutta la gravidanza a combinazioni di immunosoppressori (azatioprina +/- CSA, + prednisone) per trapianto materno (renale o di cuore).*
- *Wu et al (1998): 23 nati sani esposti per tutta la gravidanza a combinazioni di immunosoppressori (azatioprina, CSA, tacrolimus e steroidi).*
- *Toledano Cuevas et al (1999): 32 esposizioni per tutta la gravidanza a combinazioni di immunosoppressori (azatioprina +/- CSA, + prednisone): 4 aborti spontanei, 27 nati sani, 1 nato deceduto con difetti congeniti multipli non specificati.*
- *Willis et al (2000): 48 nati esposti per tutta la gravidanza a combinazioni di immunosoppressori (azatioprina + prednisolone o CSA + prednisolone): 44 nati sani, 4 con anomalie del tratto urinario.*
- *Miniero et al (2002): 56 esposizioni per tutta la gravidanza a combinazioni di immunosoppressori: 20 aborti (35.7%), 36 nati sani (13 CSA + steroidi, 11 azatioprina + CSA + steroidi, 9 azatioprina + steroidi, 2 tacrolimus + steroidi, 1 azatioprina + tacrolimus + steroidi) di cui 20 (55.6%) prematuri.*

- *Nagy et al (2003): 38 esposizioni per tutta la gravidanza a combinazioni di immunosoppressori comprendenti CSA o tacrolimus: 4 aborti, 10 IVG, 24 nati sani.*

Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

- *Sgro et al (2002), Toronto Renal Transplant Program: 44 nati esposti a terapia immunosoppressiva (26 a CSA+ azatioprina+prednisone; 13 ad azatioprina+prednisone; 5 a CSA+prednisone) e altrettanti controlli forniti dal Motherisk Program. Tra gli esposti 4 nati morti e 1 nato con difetti multipli vs nessun caso tra i controlli.*
- *Bar et al (2003): 48 nati esposti per tutta la gravidanza a combinazioni di immunosoppressori comprendenti azatioprina e/o CSA e/o tacrolimus e/o prednisone; altrettanti controlli nati non esposti da donne con IRC. Tra gli esposti 2 nati con difetti congeniti maggiori (4.2%) (ipospadia e difetto polmonare) e 10 con malformazioni minori (20.8%) vs 2 nati con difetti congeniti maggiori (4.2%) e 8 con malformazioni minori (16.6%) nei controlli.*

Studi di coorte prospettici con controlli interni

- ➔ *Crawford et al (1993), TIS California: 21 nati da 17 donne trapiantate (13 renale e 4 di fegato), esposti per tutta la gravidanza a CSA e prednisone e in 7 casi anche ad azatioprina. Controlli: 70 nati da donne che avevano assunto quantitativi moderati di alcol in gravidanza. 2 nati con difetti congeniti (emiipertrofia, ipoplasia dei pollici) negli esposti vs 0 nei controlli.*

Ciclosporina (CSA) – L04AA01

Polipeptide ciclico con peso molecolare di 1202,64. Nei modelli sperimentali causa immunosoppressione, inibendo la produzione ed il rilascio delle interleuchine 2 e delle altre linfochine dalle T-helper cells con effetto reversibile. Disponibile negli Stati Uniti dal 1978.

Revisione sistematica

- *Bar Oz et al (2001): revisione sistematica di buona qualità della letteratura tramite Medline ed altre fonti per identificare studi di coorte con almeno 10 esposizioni e indicazioni chiare sugli esiti più rilevanti (malformazioni e basso peso neonatale). Risultati:*
 - *prevalenza dei difetti congeniti in 15 studi = 4.1% (IC 95%: 2.6-7.0).* (Scantlebury et al 1990, Aichberger et al 1993, Crawford et al 1993, Framarino di Malatesta et al 1993, Ville et al 1993, Radomski et al 1995, Sabagh et al 1995, Barrou et al 1998, Wu et al 1998), 6 dei 15 studi erano studi di coorte; per un totale di 410 esposizioni, con controlli costituiti da nati da madri trapiantate non trattate con CSA (Muirhead et al 1992, Armenti et al 1994, Haugen et al 1994, Talaat et al 1994, Nojima et al 1996, Bererhi et al 1997) OR per difetti congeniti = 3.8; IC 95%: 0.8-19.6.
 - *prevalenza della prematurità in 10 studi = 56.3% (IC 95%: 37.8-74.7)* (Scantlebury et al 1990, Aichberger et al 1993, Ville et al 1993, Sabagh et al 1995, Barrou et al 1998, Wu et al 1998), 4 dei 10 studi erano di coorte per un totale di 379 esposizioni, con con-

trolli costituiti da figli di madri trapiantate non trattate con CSA (Muirhead et al 1992, Haugen et al 1994, Radomski et al 1995, Nojima et al 1996) OR per parto pretermine = 1.5; IC 95%: 1.0-2.3.

- prevalenza del basso peso alla nascita in 5 studi = 43.0 (IC 95%: 22.8-63.3) (Aichberger et al 1993; Ville et al 1993; Radomski et al 1995; Wu et al 1998). 1 coorte per un totale di 314 esposizioni con controlli costituiti da figli di madri trapiantate non trattate con CSA (Nojima et al 1996). OR per basso peso neonatale = 1.6; IC 95%: 1.0-2.4.

Segnalazioni di casi

■ Sono stati segnalati molti nati sani da madri trattate con ciclosporina in genere in associazione con steroidi e/o altri immunosoppressori per trapianto renale, cardiaco o epatico oppure per il trattamento del LES, in singoli report (Jacobs e Dubovski 1981, Deeg et al 1983, Lewis et al 1983, Klintmalm et al 1984, Endler et al 1987, Calne et al 1988, Derfler et al 1988, Lowenstein et al 1988, Pickrell et al 1988, Williams et al 1988, Ziegenhagen et al 1988, Burrows et al 1988, Gunter et al 1989, Jonville et al 1989, Castelobranco et al 1990, Gunter et al 1990, Arellano et al 1991, Doria et al 1992, Ville et al 1992, Carmona et al 1993, Baxi e Rho 1993, Hussein et al 1993, Scott et al 1993, Shaheen et al 1993, Krayenbuhl et al 1994, Pietrzak et al 1996). Difetti congeniti o tumori sono stati riferiti da:

- Pujals et al (1989): 1 nato esposto a CSA per tutta la gravidanza (trapianto renale) con ipoplasia della gamba e del piede destro. Gli autori suggeriscono come causa della malformazione ossea il blocco effettuato dalla ciclosporina sull'interleuchina 2 linfocitica, che sembra avere un ruolo nella differenziazione degli osteoclasti.
- Roll et al (1997): 1 nato esposto per tutta la gravidanza a CSA e prednisolone che all'età di 2 anni ha sviluppato epatoblastoma.

Studio di coorte prospettico senza controlli (non valutato nella revisione sistematica, pubblicato posteriormente)

■ Little et al (2000): 29 esposizioni per tutta la gravidanza a CSA: 4 aborti spontanei, 2 morti intrauterine, 23 nati sani.

Effetti feto-neonatali: ridotto accrescimento intrauterino (Pickrell et al 1988, Derfler et al 1988, Varghese et al 1988, Williams et al 1988, Crawford et al 1993, Rowemeier et al 1993, Armenti et al 1994) non confermata dalla metanalisi di Bar Oz et al 2001; prematurità (Little et al 2000); ipocalcemia (Kraemer-Hansen et al 1990); non differenze tra gruppo di esposti e controlli per stato immunologico clinico (Di Paolo et al 2000) e sviluppo neurocomportamentale (Rieder et al 1997).

Scheda tecnica: "La ciclosporina non è risultata teratogena negli animali. L'esperienza con ciclosporina in donne gravide è ancora limitata. Dati relativi a donne sottoposte a trapianto d'organo indicano che, in

confronto con la terapia immunosoppressiva tradizionale, la ciclosporina non provoca un rischio aggiuntivo di effetti indesiderati durante il corso e sull'esito della gravidanza. Tuttavia non ci sono studi adeguati e ben controllati in donne gravide e perciò la ciclosporina deve essere utilizzata in gravidanza soltanto se il suo potenziale beneficio giustifica il potenziale rischio per il feto”.

Conclusioni: La letteratura riferisce un'ampia casistica (circa 500 esposizioni) di donne che hanno fatto uso di ciclosporina in gravidanza. Non emerge alcuna evidenza di incremento di difetti congeniti. Il problema di un incremento di prematurità e ridotto accrescimento intrauterino va valutato alla luce della malattia di base e delle terapie concomitanti di solito utilizzate nelle donne che hanno avuto un trapianto d'organo. La segnalazione di un caso di epatoblastoma dovrebbe essere tenuta presente e rivalutata in studi futuri.

Tacrolimus (FK-506) – L04AA05

Macrolide ottenuto dallo *Streptomyces* ed usato come immunosoppressore insieme ad altri farmaci nei pazienti trapiantati. Inibisce la calcineurina. Disponibile in Italia dal 2001.

Revisione narrativa

- *Kainz et al (2000 a-b): revisione narrativa di casi singoli pubblicati e non, compresi quelli del registro della gravidanzae dopo trapianti d'organo, di 100 gravidanze di 84 madri esposte a tacrolimus: 12 aborti spontanei, 12 IVG, 1 nato morto, 2 morti neonatali, 68 nati vivi di cui 4 con difetti congeniti (meningocele+difetto urogenitale; rene policistico; embriopatia alcolica; difetto orecchie+PS+ipospadia). Prematurità 59%.*

Segnalazioni di casi

- *Vyas et al (1999): 2 gemelli, di cui 1 deceduto, esposti per tutta la gravidanza a tacrolimus (trapianto renale) con cardiomiopatia dilatativa.*
- *Lovell et al (1999): 1 nato esposto per tutta la gravidanza con ipoplasia timica e malformazioni multiple.*

Studi di coorte senza controlli

- *Jain et al (2003): 49 nati esposti a tacrolimus, di cui 1 deceduto con difetti congeniti non specificati.*

Scheda tecnica: non disponibile.

Conclusioni: La letteratura – compreso il Registro delle Gravidanze mantenuto dalla ditta produttrice (Davison 2002) – riferisce un'ampia casistica (circa 200 esposizioni) di donne che hanno fatto uso di tacrolimus in gravidanza. Non

emerge alcuna evidenza di incremento di difetti congeniti. Alcuni neonati esposti hanno presentato segni di iperpotassiemia. È documentato un incremento di parti prematuri e di neonati di basso peso.

Sirolimus – L04AA10

Macrolide capace di inibire l'attivazione e la proliferazione delle citochinine stimolanti i T-Infociti. Usato come immunosoppressore insieme ad altri farmaci nei pazienti trapiantati. Disponibile in Italia dal 2001.

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

Scheda tecnica: "Non sono disponibili dati adeguati circa l'uso del prodotto in donne in stato di gravidanza. Gli studi negli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva ... Negli studi di tossicità riproduttiva è stata osservata una ridotta fertilità nei ratti maschi. In uno studio di 13 settimane sul ratto sono state riportate riduzioni parzialmente reversibili nella conta spermatica. Sono state osservate riduzioni nel peso dei testicoli e/o lesioni istologiche (per esempio atrofia tubulare e cellule tubulari giganti) nei ratti e in uno studio condotto sulla scimmia. Sirolimus ha causato nei ratti embrio/feto tossicità che si è manifestata come mortalità e riduzione del peso fetale (con associato un ritardo nell'ossificazione scheletrica) ... Il potenziale rischio per l'uomo è sconosciuto. Il prodotto non deve essere utilizzato durante la gravidanza a meno che non sia strettamente necessario. Deve essere utilizzato un metodo contraccettivo efficace durante la terapia con il prodotto e per 12 settimane dopo la sua sospensione".

Leflunomide – L04AA13

Inibitore della biosintesi della pirimidina, usato nel trattamento dell'artrite reumatoide. Interferisce con la sintesi del DNA e del RNA. Il suo metabolita attivo ha un'emivita di due settimane. Disponibile in Italia dal 1999.

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

Studi di coorte senza controlli

■ **Brent (2001):** riporta i dati raccolti dalla ditta produttrice: 30 esposizioni, di cui 27 IVG e 3 nati ad esito sconosciuto.

Scheda tecnica: "Il metabolita attivo di leflunomide, A771726, è teratogeno nei ratti e nei conigli e può causare danni fetali nell'uomo. La leflunomide non deve essere somministrata a donne in gravidanza o a donne in età feconda che non facciano uso di un contraccettivo affidabile durante il trattamento con leflunomide e per un certo periodo di tempo dopo la sospensione del trattamento. Prima di iniziare il trat-

tamento con leflunomide, si raccomanda di escludere una gravidanza. La paziente deve essere informata che, in presenza di qualsiasi ritardo del flusso mestruale o di qualsiasi altra ragione che faccia sospettare una gravidanza in atto, deve immediatamente informarne il proprio medico che provvederà a prescriverle un test di gravidanza”.

Conclusioni: Non sono disponibili in letteratura studi specifici sull'uso della leflunomide nella gravidanza umana, eccetto 30 esposizioni riferite sopra. Le altre informazioni disponibili riguardano la teratogenicità sugli animali. Le avvertenze della scheda tecnica sono basate su studi animali che mostrano nel ratto a dosaggi di 15 mg/kg/die (dose tossica materna ed embriofetale) un aumento di difetti congeniti specialmente anoftalmia/microftalmia e idrocefalo; nel coniglio 10 mg/kg/die (dosaggio equivalente a quello umano) causano aumento di alterazioni vertebrali; non teratogena a dosi di 1 mg/kg/die nel ratto e nel coniglio. L'interpretazione di questi dati non è agevole.

L04AX – Altre sostanze ad azione immunosoppressiva

Azatioprina – L04AX01

Derivato imidazolico della 6-Mercaptopurina. L'effetto tossico più comune è dose dipendente ed è rappresentato da mielosoppressione. Brevettata nel 1962.

Segnalazioni di casi

- *Gevers et al (1971), Saarikoski e Seppala (1972), Sharon et al (1974), Symington et al (1977), Baruch et al (1993), Shigenobu et al (1993): 18 nati sani esposti nel 1° trimestre di gravidanza ad azatioprina.*
- *Williamson e Karp (1981): 1 nato esposto per tutta la gravidanza ad azatioprina e prednisone per LES materno, con polidattilia preassiale della mano destra.*
- *Rasmussen et al (1981): 5 esposizioni in gravidanza: 4 nati sani di cui 3 con segni di asfissia neonatale, 1 nato con difetto del setto interventricolare. 1 nato presentava granulocitopenia.*

Studi di coorte senza controlli

- *Golby (1970), Penn et al (1971), Sciarra et al (1975), Marushak et al (1986), Haagsma et al (1989), Alstead et al (1990), Brown et al (1991), Ramsey-Goldman et al (1992), Baxi e Rho (1993), Wagoner et al (1994), Haugen et al (1994), Martinez-Rueda et al (1996), Kallen (1998), Bar et al (2003): circa 250 nati esposti dal 1° trimestre di gravidanza ad azatioprina sia per trapianto materno, che per LES e malattie infiammatorie intestinali. Non hanno evidenziato né un incremento del rischio di difetti congeniti, né specificità di difetti.*

Effetti fetoneonatali: insufficienza surrenalica in esposti ad azatioprina e prednisone (Davison et al 1976, Penn et al 1971, Lower et al 1971); trombocitopenia e leucopenia (Gevers et al 1971, Penn et al 1971, Lower et al 1971); pancitopenia, aplasia del midollo osseo, displasia timica, linfopenia grave (DeWitte et al 1984); prematurità (Armenti et al 2002).

Scheda tecnica: “La decisione di continuare o interrompere la terapia con azatioprina durante la gravidanza, o di interrompere la gravidanza stessa, dipende dalla patologia in trattamento, per cui occorre valutare lo stato di salute della madre e la conseguente necessità di terapia adeguata rispetto ai rischi che può correre il feto. Come regola generale la terapia con azatioprina non dovrebbe essere intrapresa nelle donne in gravidanza. L’azatioprina e/o i suoi metaboliti sono stati rinvenuti in basse concentrazioni nel sangue fetale e nel liquido amniotico. La possibilità peraltro rara di rilevare nel neonato leucopenia e/o piastrinopenia che possono non essere clinicamente evidenti può essere prevenuta riducendo il dosaggio dell’azatioprina nella madre, alla 32ª settimana di gestazione se la conta dei leucociti materni è uguale o inferiore a 8600. Studi effettuati su ratti, topi e conigli in gravidanza, utilizzando l’azatioprina alla dose di 5-15 mg/kg/die per tutto il periodo dell’organogenesi, hanno rilevato anomalie fetali di vario grado. Nel coniglio la teratogenicità è risultata evidente alle dosi di 10 mg/kg/die. Dati epidemiologici nell’uomo dimostrano che l’incidenza di anomalie congenite nella prole di madri trapiantate è simile a quella della popolazione generale”.

Conclusioni: Gli studi disponibili in letteratura non fanno ipotizzare un aumento del rischio riproduttivo di base in seguito ad esposizione ad azatioprina nel 1° trimestre di gravidanza. Non è chiaro se gli effetti neonatali emato-immunologici siano attribuibili specificatamente all’azatioprina o ad altri farmaci usati in associazione o alla malattia di base.

