

Farmaci e gravidanza

Il rischio teratogeno e i benefici del trattamento: la ricerca, le evidenze, la pratica clinica

RENATA BORTOLUS^{1,2}, PIERPAOLO MASTROIACOVO²

¹ULSS 4 "Alto Vicentino", Vicenza

²International Centre on Birth Defects, Roma

Nella mente di noi tutti i termini "farmaci e gravidanza" si identificano con il "rischio teratogeno". Questo non è casuale. Le conseguenze delle tragedie del passato hanno influenzato in modo definitivo l'atteggiamento con cui l'industria, i medici e le donne considerano l'assunzione dei farmaci in gravidanza. Intorno a questa posizione, il più possibile libera dalla disinformazione, dall'incertezza e dalla paura, che spesso generano più danni di quanti non ne vengano prodotti dai farmaci stessi, è possibile costruire alcuni punti di riferimento che ci guidino verso una prescrizione "giudiziosa", che contribuisca a far recuperare alla donna un rapporto equilibrato con il farmaco?

PRINCIPI GENERALI

Il rischio teratogeno

La teratogenesi è definita come un anomalo sviluppo degli organi fetali tanto sul piano strutturale che funzionale. Le possibili manifestazioni della teratogenesi sono l'iposviluppo, la morte del feto, la carcinogenesi, i difetti strutturali (malformazioni) e le alterazioni funzionali. Le manifestazioni cliniche attraverso le quali può esprimersi l'azione nociva degli agenti esterni sullo sviluppo prenatale, durante gli ultimi mesi di gravidanza, possono inoltre esitare in effetti avversi neonatali, in genere transitori. Come indica chiaramente la *Tabella I*, l'esposizione ai farmaci rappresenta una parte molto piccola dei fattori di rischio noti coinvolti nell'insorgenza delle malformazioni. A distanza di 40 anni dal riconoscimento dell'embriopatia da talidomide, meno di 30 farmaci sono stati individuati come teratogeni nell'uomo.

La sperimentazione sugli animali

Prima di introdurre un farmaco sul mercato l'industria farmaceutica valuta su tre specie animali di laboratorio i

DRUGS AND PREGNANCY

(*Medico e Bambino* 2005;24:659-665)

Key words

Drugs, Pregnancy, Malformations, Teratogenicity

Summary

Drug use among women of childbearing age and during early pregnancy is common. Pregnant women may require drugs because of an ongoing medical condition, may take them prior to the confirmation of pregnancy, or may use over-the-counter drugs. Approximately 30 human teratogenic drugs have been identified until now. Estimations indicate that less than 1% of birth defects are attributable to drugs, which, however, represents an avoidable part of congenital malformations. When treating a pregnant woman is therefore necessary for doctors to find and give reliable information not only on risks but also on safety of drugs in pregnancy. The role of the pediatrician is discussed.

possibili effetti teratogeni. La valutazione dei risultati della sperimentazione segue alcuni principi fondamentali, indicati in *Tabella II*.

In presenza di effetti teratogeni, la decisione di ammettere o meno il farmaco all'impiego clinico viene presa in funzione dei benefici terapeutici del composto. Questo tipo di logica ha permesso l'introduzione di potentissimi teratogeni nel mercato farmaceutico, come ad esempio i retinoidi.

I modelli animali sono caratterizzati

da un'elevata sensibilità, cioè una capacità di evidenziare una risposta positiva vera per l'uomo, ma una bassa specificità, cioè una capacità di presentare una risposta negativa vera per l'uomo. Se questo è per certi versi rassicurante, perché associato a una ridotta probabilità di risultati falsamente negativi, d'altra parte comporta un aumento della probabilità che farmaci utili vengano esclusi dall'impiego terapeutico perché erroneamente sospettati di teratogenicità.

Lo sviluppo di metodologie di screening alternative, non basate sull'impiego di animali, come ad esempio saggi in vitro su cellule staminali, è visto con favore non solo dall'opinione pubblica, ma anche dalla comunità scientifica. Purtroppo i programmi di ricerca promossi per questo fine non hanno ancora condotto allo sviluppo di modelli sufficientemente predittivi.

Gli effetti materni del trattamento

La relazione tra ricerca scientifica, trattamenti farmacologici e universo femminile, merita una attenzione particolare¹. La donna in gravidanza, in particolare, pur nella sua delicata relazione con le sostanze, si trova in una condizione di per sé fonte di sintomatologia anche importante, e come tale stimolante il consumo di farmaci. In alcune condizioni, come l'iperemesi, ad esempio, "l'ottica del rischio" non può essere l'unica variabile considerata: l'attenzione a trattamenti efficaci e non solo privi di rischi, che permettano di

garantire una qualità della vita adeguata anche sul versante materno, introduce una riflessione sull'esistenza di alcuni sintomi in gravidanza "orfani" di trattamento, intorno ai quali potrebbero utilmente svilupparsi alcune linee di ricerca volte a ottenere benefici clinici importanti².

LE EVIDENZE

La plausibilità del nesso di causa-effetto

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

o studi di coorte non controllati, la validità dello studio è rappresentata dalla precisione (descrizione degli esiti, dosaggio e periodo di assunzione dei farmaci) delle osservazioni effettuate e dal numero dei casi di malformazioni osservate: pochi casi ben descritti che soddisfano alcuni criteri di plausibilità del nesso causa-effetto possono avere un ragionevole valore di prova (*Tabella III*). Negli studi di coorte viene analizzata l'esposizione a una certa sostanza e si valuta la comparsa di malformazioni rispetto a una popolazione non esposta: questo tipo di studio è raramente utilizzato nel campo della teratogenesi a causa della bassa frequenza delle specifiche malformazioni e della difficoltà a stabilire il nesso di causalità diretta. Un metodo più sensibile è rappresentato dagli studi caso-controllo, nei quali si parte da una specifica malformazione e si valuta, rispetto a un gruppo di soggetti sani o non interessati da quella malformazione, l'esposizione a eventuali agenti teratogeni.

La teratogenicità nell'uomo è studiata quindi con differenti modalità ed è importante che il medico conosca i vantaggi e i limiti dei diversi tipi di studio, in modo da poter fornire informazioni sia sull'esistenza del rischio che sulla forza delle evidenze. Infatti, se il risultato può essere considerato valido, un ulteriore aspetto da valutare è la forza dell'associazione: è probabile che rischi relativi (RR) o odds ratio (OR) inferiori a 2, benché statisticamente significativi, possano essere ancora attribuibili a fattori confondenti non ancora noti o a bias non considerati, mentre al contrario RR o OR superiori a 10 è molto improbabile possano essere frutto di carenze metodologiche.

Di fatto, a oggi, gli strumenti di ricerca che abbiamo a disposizione e la pratica clinica hanno consentito di individuare una trentina di farmaci teratogeni nell'uomo³, come indicato in *Tabella IV*.

I farmaci di scelta

In generale possiamo dire che definire un farmaco sicuro è scientificamente impossibile; questo è un principio universale che vale in ogni ambito e

CLASSIFICAZIONE DEI FATTORI DI RISCHIO E STIMA DELLA PREVALENZA SUL TOTALE DELLE MALFORMAZIONI

Fattori di rischio	% sul totale
Genetici	15-25
<ul style="list-style-type: none"> • Condizioni autosomiche o X-linked, ereditate dai genitori • Anomalie citogenetiche • Nuove mutazioni 	
Ambientali	10
<ul style="list-style-type: none"> • Condizioni materne (alcolismo, diabete, iperfenilalaninemia, fumo) • Agenti infettivi (Rosolia, Toxoplasmosi, CMV, Herpes V-Z) • Problemi meccanici intrauterini (deformazioni) • Farmaci 	4 3 1-2 <1
Sconosciuti o mal definiti	65-75
<ul style="list-style-type: none"> • Poligenici, multifattoriali (interazione gene-gene, geni-ambiente) • Errori dello sviluppo legati alla gemellarità monozigote 	

Tabella I

VALUTAZIONE DEI RISULTATI DELLA SPERIMENTAZIONE

- L'esposizione a un agente che causa effetti teratogeni nell'animale da esperimento potrebbe indurre, in presenza di livelli di esposizione sufficientemente elevati, effetti teratogeni nell'uomo
- Tutti gli effetti osservabili, dalle malformazioni alla morte endouterina, al ritardo di accrescimento, ai deficit funzionali, sono di potenziale rilievo
- Lo spettro di effetti teratogeni osservabili nell'uomo potrebbe essere diverso da quello osservato nell'animale da esperimento

Tabella II

che comunque dovrebbe guidare il nostro agire professionale sia nelle pratiche terapeutiche che nelle raccomandazioni di prevenzione primaria e di promozione della salute. Il rischio di un effetto collaterale, soprattutto se raro, esiste per definizione e non può essere escluso nel singolo caso.

Quali sono i farmaci che possono essere prescritti in gravidanza con il minor rischio prevedibile per lo sviluppo embrio-fetale?

Nel mondo, negli ultimi anni, almeno quattro gruppi si sono impegnati nell'opera di identificazione di farmaci di scelta in gravidanza. La valutazione è stata fatta attraverso un'analisi dei dati disponibili e una distribuzione dei farmaci in classi, da quella relativamente più sicura, in genere denominata classe A, a quella dei farmaci con provato effetto teratogeno. Esistono delle differenze tra l'impostazione generale adottata e le varie categorizzazioni. La più importante riguarda quella adottata dalla *Food and Drug Administration*, che ha richiesto dal 1980 alle ditte produttrici stesse l'onere della classificazione, peraltro solo per i nuovi farmaci: ovviamente esse adottano un criterio fortemente restrittivo e alla fine solo un paio di farmaci risultano di scelta, levotiroxina e liotironina. Le altre organizzazioni appaiono più ragionevolmente attente alle esigenze del medico, nella produzione delle diverse classificazioni (*Tabella V*).

LA PRATICA CLINICA

Un rilevante numero di donne assume farmaci in gravidanza sia per patologie collegate a questa condizione che per malattie acute o croniche. Studi nazionali e internazionali evidenziano l'ampio utilizzo di farmaci di ogni tipo, inclusi vitamine e ferro, nel corso di tutta la gestazione, tra il 75% e l'86%³.

Nella pratica clinica il medico si trova spesso da solo nella decisione di prescrivere. Egli deve valutare il bilanciamento tra due rischi: quello per la salute materna, derivante da una mancata prescrizione per il timore dei possibili danni fetali, e quello di sottostimare i possibili effetti fetali, ad esem-

CRITERI DI VALUTAZIONE DELLE PLAUSIBILITÀ DEL NESSO CAUSA-EFFETTO	
Criterio	Soddisfatto se ...
Validità del risultato	
"Conditio sine qua non"	Non attribuibile alla variabilità campionaria (statisticamente significativo)
Validità e forza dell'associazione (RR o OR)*	<ul style="list-style-type: none"> • Non influenzata da bias di qualsiasi tipo • Non attribuibile a fattori confondenti noti (uso di analisi multivariate) • Tanto più convincente quanto più elevata (RR o OR, oppure numerosità di segnalazioni cliniche per esposizioni/difetti molto rari)
Plausibilità biologica	
Sequenzialità temporale rispettata	Il fattore di rischio precede l'esito
Specificità dell'esito	L'esito è molto specifico, dello stesso tipo clinico o patogenetico
Effetto dose	Tanto più è elevata la dose (intensità) del fattore di rischio, tanto più grave o frequente l'esito
Coerenza con altre conoscenze biomediche e/o epidemiologiche	L'associazione è coerente, ragionevole, anche alla luce di altre conoscenze già acquisite e dimostrate
Riproducibilità dei risultati	
Consistenza dell'associazione in vari studi	Più studi forniscono risultati con conclusioni del tutto simili
<p>*Si ricorda che la valutazione di un'associazione viene effettuata con misure idonee quali il rischio relativo (RR) o la odds ratio (OR) e si considera degna di attenzione un'associazione statisticamente significativa ovvero con $p < 0.05$ o più correttamente con un limite inferiore dell'intervallo di confidenza al 95% del RR/OR superiore a 1.</p>	

Tabella III

pio non adeguando correttamente, fin dal periodo preconcezionale, la prescrizione del farmaco.

Nella gestione quotidiana di queste problematiche, dobbiamo inoltre fare i conti con l'evoluzione molto rapida delle conoscenze: nuove molecole sono introdotte nel mercato, la fertilità è migliorata nel caso di patologie che richiedono una terapia cronica, la farmacovigilanza consente di identificare possibili effetti nocivi di terapie ritenute sicure. Abbiamo visto come la valutazione del rischio sia quasi sempre fondata su segnalazione di casi, studi di casistica e studi epidemiologici. Inoltre, per alcune molecole, soprattutto per quelle introdotte di recente nell'uso clinico, i dati forniti dalla sperimentazione animale rappresentano le uniche informazioni disponibili sulla potenziale teratogenicità del composto.

Schede tecniche, formulari e foglietti informativi riportano spesso una controindicazione all'uso durante la gravidanza, che lascia il prescrittore talvolta incapace di una valutazione appropriata dei rischi e benefici di terapie da intraprendere o già assunte e la paziente in uno stato di ansia. D'altra parte il consiglio che molti professionisti danno alle donne di astenersi dall'assunzione di farmaci in gravidanza può, in alcuni casi, danneggiare il feto invece di proteggerlo.

Esistono quindi almeno due livelli importanti di gestione da parte del clinico del rischio teratogeno da farmaci: il primo che fa riferimento a un'informazione puntuale e aggiornata in presenza di assunzione di farmaci in gravidanza o di patologia cronica in trattamento preconcezionale, rispetto al quale diventa fondamentale l'accesso e

Farmacoriflessioni

FARMACI CHE POSSONO CAUSARE UN'ALTERAZIONE PERMANENTE DELLO SVILUPPO STRUTTURALE O FUNZIONALE

Sostanza	Periodo critico	Effetto	Rischio assoluto
Misoprostolo	1° trimestre	Difetti dovuti a ipovascolarizzazione embrio-fetale (sindrome di Moebius, ipo-agenesie arti)	1 su 5000*
Vitamina A a dosi elevate (> 30.000 UI/die)	1° trimestre	Difetti di derivazione dalla migrazione delle cellule della cresta neurale (cardiopatie, craniofacciali)	Non valutabile
Cumarinici	1° trimestre (max 42-63 gg) 2-3° trimestre	Embriopatia cumarinica Difetti del SNC	5-10% Non valutabile
Amiodarone	10 settimane-termine	Ipotiroidismo neonatale	Non valutabile
Minoxidil	2-3° trimestre	Ipertricosi (cardiopatie?)	Non valutabile
ACE - inibitori e Angiotensina 2 inibitori	2-3° trimestre 26° settimana-termine	Displasia renale tubulare, oligoidramnios, IUGR, insufficienza renale, ipoplasia polmonare, scarso sviluppo delle ossa craniche	1-5%
Retinoidi per uso sistemico	Preconcezionale-fine 1° trimestre	Embriopatia da retinoidi	25%
Alcaloidi della segale cornuta ad alte dosi	1° trimestre	Difetti da ipovascolarizzazione	Non valutabile
Progestinici ad azione androgena	1° trimestre (max 56-70 gg)	Virilizzazione feti di sesso femminile	Variabile (<1-18%)
Danazolo	Tutta la gravidanza max 8°-13° sett	Virilizzazione feti di sesso femminile	Variabile 5-50%
Steroidi	1° trimestre	Schisi orali	0,5%
Metimazolo	1° trimestre 2-3° trimestre	Embriopatia da metimazolo Alterazioni funzionalità tiroidea	Non valutabile Non valutabile
Tetracicline	2-3° trimestre	Alterazioni colorazione denti decidui	Non valutabile
Sulfametossazolo + trimetoprim	1° trimestre	DTN, schisi orali, cardiopatie	1-2%
Aminoglicosidi**	3° trimestre	Danni al nervo vestibolare e acustico	8-10% (dose dipendente)
Fluconazolo e itraconazolo (dosaggi elevati)	1° trimestre	Embriopatia simil Antley-Bixler	Non valutabile (dose dipendente)
Antineoplastici	1° trimestre	Difetti variabili: SNC, craniofacciali, arti	Circa 10%***
Ciclofosfamide	1° trimestre	Difetti spesso multipli: occhio, palato, arti	33%***
Clorambucile	1° trimestre	Difetti variabili: più spesso renali	66%***
Busulfano	1° trimestre	Difetti variabili: palato, occhio, rene ecc.	15%***
Metotrexate e Aminopterina	1° trimestre max 42-56 gg	Difetti multipli, craniofacciali Sindrome da aminopterina	1,0-1,5%***
Mercaptopurina	1° trimestre	Difetti aspecifici	4%***
Vincristina	1° trimestre	Difetti variabili	10%***
Aminoglutetimide	2-3° trimestre	Mascolinizzazione feti di sesso femminile	Non valutabile
Penicillamina	1° trimestre	Cutis laxa	3%
Antiepilettici (tutti)	1° trimestre	Sindrome dismorfica	<5%
Tutti	1° trimestre	Difetti congeniti nel loro insieme	6-9%
Tutti	Tutta la gravidanza	Alterazioni sviluppo psico-motorio	Non valutabile
Tutti (PB-PHT)	1° trimestre	Cardiopatie	2-3%
Tutti (PB-PHT)	1° trimestre	Schisi orali	1%
Valproato di Na (VPA)	1° trimestre	Spina bifida entro 6° settimana	1-2%
Carbamazepina (CBZ)	1° trimestre	Spina bifida	0.5%
Benzodiazepine a dosaggi elevati e/o prolungati	Tutta la gravidanza	Specifica sindrome, probabili lievi difetti dello sviluppo psico-motorio anche a dosi terapeutiche	Non valutabile (dose dipendente)
Litio	1° trimestre	Cardiopatie Anomalia di Ebstein e difetti tricuspide	3% <1%
FANS	34° sett-termine	Chiusura dotto di Botallo	Non valutabile
Chinina	1° trimestre	Alterazioni funzione uditiva	Non valutabile (dose dipendente)

*stima del rischio orientativa; **in particolare streptomicine e kanamicina, rischio più basso per gentamicina e tobramicina; ***stima del rischio basata su case report, possibile sovrastima.

Tabella IV

PRINCIPI ATTIVI CONSIDERATI DI CLASSE A* (DI SCELTA IN GRAVIDANZA)

Acido cromoglicico	Clotrimazolo vaginale/topico	Lignocaina + Prilocaina
Acido folico	Colestiramina	Lincomicina
Acido nalidixico	Desclorfeniramina	Liotironina sodica
ACTH	Destrometorfano	Mepivacaina
Adrenalina	Destrometorfano + Guaifenesina	Metildopa
Alcinonide topico	Difenidramina	Metoclopramide
Aminofillina	Digitossina	Miconazolo vaginale/topico
Amoxicillina	Dimenidrinato	Natamicina topica
Ampicillina	Diossina	Nistatina
Anestetici generali	Econazolo vaginale/topico	Nitrofurantoina (per trattamenti di breve durata)
Antiacidi	Efedrina	Orciprenalina
Atropina	Eritromicina	Oxitocina
Beclometasone topico	Etambutolo	Papaverina
Benzilpenicillina benzatinica	Feniramina	Paracetamolo
Benzilpenicillina (penicillina G)	Fenossimetilpenicillina	Pirvinio
Bisacodile	Fenoterolo	Prociclidina
Bromexina	Ferro	Proguanil
Bromocriptina	Flumetasone topico	Prometazina
Bupivacaina	Fluocinolone topico	Salbutamolo
Caffeina	Fluocortolone topico	Sulfasalazina
Carbone vegetale	Glicosidi della senna	Teofillina
Cascara	Gonadotropina corionica umana	Terbutalina
Cefalexina	Guaifenesina	Tiroide secca
Cefalotina	Idroxizina	Triamcinolone topico
Cetilpiridinio	Insulina	Tripolidina topica
Ciproptadina	Ipecacuana	Vaccino differico
Clemastina	Ipratropio	Vaccino poliomielitico orale
Clindamicina	Isoniazide	Vaccino tetanico
Cloramfenicolo	Isoprenaline idrocloride	Vaccino tifoideo intramuscolo
Clorexidina	Lattulosio	Valeriana
Clorfenamina	Levotiroxina sodica	
Clorochina per profilassi	Lidocaina	

da almeno una delle organizzazioni impegnate nell'opera di identificazione di farmaci di scelta in gravidanza (ADEC, FASS, WGR): sostanze disponibili in Italia

Tabella V

il reperimento delle informazioni, e il secondo associato a un livello più generale di attenzione alla comunicazione del rischio che accompagna un atto prescrittivo o un'assunzione già avvenuta.

Dove reperire le informazioni

Il principale obiettivo della consulenza alle donne in gravidanza, o a quelle che la programmano e sono in trattamento con farmaci, relativa ai possibili effetti teratogeni e tossici legati all'assunzione, consiste nel presentare una stima accurata e aggiornata

nata del rischio. Come conseguenza della limitata disponibilità di conoscenze sul rischio teratogeno dei farmaci, per rispondere alla richiesta di informazioni sono sorti in diversi Paesi servizi di consulenza, *Teratology Information Services* (TIS), in cui operano équipe multidisciplinari in grado di accedere a tutte le fonti rilevanti di dati. A questi servizi, che operano prevalentemente sul modello domanda/risposta su richiesta telefonica, possono in genere rivolgersi sia i professionisti che le donne. Esiste una rete europea di TIS. In Italia, i

servizi ai quali è possibile rivolgersi sono indicati in *Tabella VI*.

La comunicazione del rischio

Quando si prescrive un farmaco in gravidanza o in caso di valutazione dell'esposizione, è necessario porre grande attenzione alla comunicazione del rischio teratogeno, in quanto vi sono numerosi casi di ricorso a interruzione volontaria di gravidanza in situazioni in cui non è affatto provato un rischio teratogeno⁴. Donne esposte a farmaci non teratogeni stimano un rischio del 25% di avere un figlio affetto da

malformazioni, una dimensione di rischio assai più elevata del rischio reale, inferiore al 5%, e simile a quella associata all'utilizzo di un potente teratogeno^{5,6}. La stima dei medici è meno allarmistica, ma rimane pur sempre superiore al rischio reale⁶. La sovrastima del rischio sembra essere il risultato di un complesso processo costituito da un'inappropriata informazione e da un'alterata percezione del rischio nelle donne in gravidanza. L'acquisizione di competenze nella comunicazione con la paziente ha un ruolo fondamentale nel determinare il rapporto tra rischio reale e rischio percepito.

La prescrizione

Anche in gravidanza possono insorgere malattie che rendono necessario un trattamento con farmaci. Senza considerare l'opportunità di trattare alcune condizioni cliniche tipiche della gravidanza, tenendo presente la qualità di vita materna, talora alcuni trattamenti sono indispensabili per la salute della donna e qualche volta lo sono anche per la salute del feto in utero. Esistono molte situazioni in cui non trattare una malattia nella donna in gravidanza può diventare per il feto e per la madre molto più rischioso che non le conseguenze dell'esposizione ai farmaci, come nel caso di una grave crisi asmatica, di una broncopneumopatia, di una crisi ipertensiva, o di una tubercolosi. Si devono possibilmente scegliere i farmaci più datati, ma più studiati e più sicuri, piuttosto che farmaci appena immessi sul mercato e non ancora seguiti da un sufficiente periodo di post-marketing.

Quando ha senso porsi il problema della prescrizione dei farmaci in rapporto alla gravidanza?

Bisogna ricordare che il periodo di maggior suscettibilità alle malformazioni è quello dell'embriogenesi, epoca in cui la donna molto spesso non sa ancora di aspettare un bambino, e questo rende necessario un atteggiamento di prudenza da parte del medico, che deve porre attenzione alla prescrizione di farmaci in tutte le donne in età fertile che non attuano misure di contraccezione sicura.

Nella prescrizione in età fertile può

TERATOLOGY INFORMATION SERVICES IN ITALIA

Per l'assunzione di farmaci in gravidanza

- Centro antiveleni degli Ospedali Riuniti di Bergamo, tel 800883300, attivo 24 ore
- Filo Rosso presso la Clinica Ostetrica e Ginecologica, Ospedale San Paolo di Milano tel 02 8910207, attivo lunedì, martedì, mercoledì, venerdì ore 10.30-13.30, giovedì ore 14.00-17.00
- Servizio di Informazione Teratologia. CEPIG (Centro per l'informazione genetica) Università degli Studi-Azienda Ospedaliera-Dipartimento di Pediatria, Padova Per informazioni e richieste: da martedì a venerdì ore 15.00-17.00 tel 049 8213513, servizio fax attivo: tel 049 8211425
- Telefono Rosso del Policlinico Universitario Gemelli di Roma tel 06 3050077, attivo da lunedì a venerdì ore 9.00-13.00 e 14.00-16.00
- Tossicologia Perinatale dell'Azienda Ospedaliera Careggi di Firenze tel 055 4277731, attivo lunedì ore 14.00-16.00, mercoledì e venerdì ore 10.00-12.00

Per l'assunzione di farmaci in allattamento

- Centro regionale di informazione sui farmaci in allattamento e in età pediatrica dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri di Milano tel 02 39005070, attivo da lunedì a venerdì ore 9.30-15.00

Tabella VI

essere utile distinguere due condizioni principali: la prescrizione relativa a malattie croniche e quella a patologie acute. Per quanto riguarda le malattie croniche è necessario tener presente che il progressivo aumento dell'età materna associato alla gravidanza fa sì che si osservi un maggior numero di soggetti affetti da patologie che rendono necessarie terapie a lungo termine. D'altra parte alcune condizioni ritenute in passato incompatibili con la gravidanza sono state oggetto di importanti miglioramenti dal punto di vista terapeutico negli ultimi anni. Nel caso di donne con malattie croniche che programmino una gravidanza o non utilizzino metodi di contraccezione sicuri è opportuno valutare le terapie in atto, scegliendo i farmaci a minor rischio teratogeno e riducendo per quanto possibile la posologia a dosi efficaci rispetto alla patologia, prima dell'inizio della gravidanza. È evidente che, nel caso una donna con malattia cronica programmi o inizi una gravidanza, si renderà necessario definire un progetto comune tra specialista, ostetrico e medico di medicina generale, avvalendosi eventualmente della consulenza di un Centro di Teratologia.

Per quanto riguarda la patologia acuta è importante tenere presente

che alcuni farmaci sono sul mercato da anni, mentre altri sono stati commercializzati in tempi più recenti. Anche in questo caso si può cercare di trovare la posologia minima che garantisca l'efficacia del trattamento più conosciuto e studiato.

Esposizione paterna a farmaci

Sempre più, in tema di rischio teratogeno, dobbiamo considerare che all'esposizione materna si associa una crescente preoccupazione legata alla possibilità che anche l'esposizione paterna a farmaci e sostanze ambientali possa riflettersi negativamente sul prodotto del concepimento causando difetti congeniti, forme neoplastiche infantili e infertilità⁷.

Gli studi condotti fino a ora, soprattutto relativi a esposizioni occupazionali, non hanno ancora offerto evidenze certe a supporto di queste ipotesi. Un motivo di particolare preoccupazione è stato sollevato dalla possibilità che trattamenti chemioterapici e radianti possano risultare, nei pazienti in cui avviene il ripristino della fertilità, in alterazioni genetiche dei gameti maschili, capaci di ripercuotersi negativamente nei nati. In assenza a oggi di evidenze conclusive, la miglior opzione in pazienti che devono sottoporsi a

terapie antitumorali resta la crioconservazione degli spermatozoi prima dell'inizio del trattamento.

La consulenza preconcezionale

È doveroso da parte di ogni medico disincentivare qualsiasi comportamento nei propri pazienti che porti a un uso abitudinario, incontrollato del farmaco o il ricorso all'autoprescrizione. Ricordiamo come da noi circa il 60% delle gravidanze sia programmato: in questo caso diventa importante acquisire informazioni sui trattamenti in atto, sull'abitudine della donna all'autoprescrizione, anche di prodotti della medicina non convenzionale e su eventuali farmaci assunti abitualmente dal partner nonché fornire indicazioni sulle modalità più sicure di assunzione di farmaci rispetto, ad esempio, al ciclo mestruale. Se un farmaco d'altra parte è conosciuto o sospettato come teratogeno, ma considerato indispensabile, la gravidanza andrà evitata, meglio con una contraccezione sicura.

... E IL PEDIATRA?

Proviamo a individuare alcuni motivi sufficientemente importanti e sostenibili che rendano consapevoli anche i pediatri dell'opportunità, nelle diverse fasi della propria attività professionale (dall'anamnesi per l'individuazione dei fattori di rischio alla diagnosi, alla comunicazione delle informazioni), di considerare anche questi aspetti:

- abbiamo visto come la maggior parte dei teratogeni noti sia stata identificata grazie all'attenzione di singoli clinici che hanno segnalato uno o più casi di possibile associazione tra sostanza e anomalie congenite. Considerando che le manifestazioni cliniche attraverso le quali può esprimersi l'azione nociva dei farmaci non sono solo di tipo malformativo, il potenziale ruolo del pediatra appare fondamentale. Negli ultimi anni, ad esempio, numerose sono state le segnalazioni sugli effetti a lungo termine dei farmaci teratogeni (carbamazepina, isotretinoina, fenitoina, acido valproico, warfarin) sullo sviluppo

neurocomportamentale nel periodo successivo a quello neonatale, senza considerare gli effetti avversi neonatali, la carcinogenesi e la stessa diagnosi nel tempo di alcuni eventi malformativi;

- una raccolta anamnestica accurata, anche rispetto all'assunzione di farmaci in gravidanza, in presenza di eventi avversi o malformativi nei nati, può rappresentare un'informazione di indubbia utilità nella gestione di consulenze genetiche successive;
- la condivisione di un'informazione puntuale, aggiornata e omogenea tra le diverse specialità, in aree come quella materno-infantile dove si lavora a stretto contatto con ambiti professionali diversi e il passaggio di informazioni rappresenta ancora un punto critico, può contribuire a ridurre inutili allarmismi e a diffondere informazioni chiare e condivise;
- il principio di un uso giudizioso dei farmaci è universale, e intorno a questo è importante si realizzi un ampio consenso, tanto più in ambito materno-infantile;
- nella gestione del counselling preconcezionale, sia in caso di trattamento in atto per patologia cronica che di programmazione della gravidanza o più semplicemente di valutazione dell'ansia e delle preoccupazioni della coppia, il rapporto costruito con una figura di riferimento come il pediatra può rappresentare un veicolo importante per il passaggio di informazioni che contribuiscano a sostenere comportamenti corretti per la promozione della salute feto-infantile;
- anche il pediatra deve fare i conti con le ansie, le preoccupazioni e soprattutto il senso di colpa materno e, più in generale, della coppia, rispetto alla presenza di eventi malformativi alla nascita, potenzialmente attribuibili all'utilizzo di farmaci in gravidanza. È importante, in questo senso, che il pediatra sia in grado di gestire un'informazione appropriata, per non produrre danni sul versante emotivo-relazionale;
- abbiamo a che fare con malformazioni da farmaci, in Italia, alcune decine all'anno, in parte evitabili: questo obiettivo richiede il contributo di tutti.

MESSAGGI CHIAVE

- ❑ Solo una trentina di farmaci sono stati dimostrati potenzialmente teratogeni nell'uomo.
- ❑ Farmaci di recente introduzione e/o di raro impiego possono tuttavia non aver avuto una sufficiente sperimentazione sul campo per essere considerati sicuri.
- ❑ Una lista di farmaci sono definiti di classe A, ovvero a bassissimo rischio teratogeno (in sostanza ragionevolmente sicuri) e possono fronteggiare la maggior parte delle situazioni critiche materne.
- ❑ Servizi telefonici che rispondono professionalmente a quesiti specifici sono disponibili in ambito nazionale.

Indirizzo per corrispondenza:

Renata Bortolus
e-mail: icbd@icbd.org

Bibliografia

1. CINECA. Consorzio Interuniversitario. Progetto ARNO. Donne e Farmaci. Rapporto 2003, Volume VII. Bologna: CENTAURO Editore.
2. Einarson A, Maltepe C, Navioz Y, Kennedy D, Tan MP, Koren G. The safety of ondansetron for nausea and vomiting of pregnancy: a prospective comparative study. *Br J Obstet Gynaecol* 2004;111:940-3.
3. AAVV. Farmaci e gravidanza. La valutazione del rischio teratogeno basata su prove di efficacia. Agenzia Italiana del Farmaco. Ministero della Salute, Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato, Roma 2005.
4. Koren G, Pastuszak A. Prevention of unnecessary pregnancy terminations by counseling women on drug, chemical and radiation exposure during the first trimester. *Teratology* 1990;41:657-61.
5. Koren G, Bologna G, Long D, et al. Perception of teratogenic risk by pregnant women exposed to drugs and chemicals during the first trimester. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:1190-4.
6. Sanz E, Gómez-López T, Martínez-Quintas MJ. Perception of teratogenic risk of common medicines. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;95:127-31.
7. Trasler JM, Doerksen T. Teratogen update: paternal exposures-reproductive risks. *Teratology* 1999;60:161-72.