

# Valutazione dei farmaci in corso di allattamento al seno: i corticosteroidi

RICCARDO DAVANZO<sup>1</sup>, IPPOLITA RONCORONI<sup>2</sup>, LAURA RUBERT<sup>3</sup>, CHIARA ORETTI<sup>3</sup>

<sup>1</sup>UO di Neonatologia e TIN, IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste; <sup>2</sup>Pediatra di famiglia (Pavia);

<sup>3</sup>Scuola di Specializzazione in Pediatria dell'Università di Trieste

*Inizia con questo contributo un'analisi sistematica della compatibilità delle varie categorie farmacologiche con l'allattamento al seno. In premessa viene illustrata la metodologia di valutazione, che verrà seguita nella preparazione delle schede sinottiche anche dei numeri successivi.*

Il pediatra è chiamato frequentemente a dover esprimere un giudizio sulla sicurezza dell'assunzione di un farmaco per una donna che sta allattando al seno il suo bambino. Questa esigenza è sentita, ma è altrettanto vero che l'orientamento fra le fonti bibliografiche disponibili, anche online, non è sempre possibile. Per facilitare questo compito si è ritenuto utile eseguire un progetto di revisione sistematica della letteratura sull'uso dei farmaci in corso di allattamento al seno (AS), avviando una serie di approfondimenti che avrà nell'arco di un anno una cadenza periodica. L'analisi è stata limitata ad alcune delle principali categorie di farmaci, cominciando da quella dei corticosteroidi.

## METODOLOGIA DELL'ANALISI SISTEMATICA

I farmaci sono stati considerati per categorie, raccogliendo le informazioni in tavole sinottiche di rapida lettura. L'inclusione in una piuttosto che in un'altra classe non va intesa come un giudizio vincolante, bensì come il semplice risultato di un'aggiornata revisione della let-

## DRUG SAFETY DURING BREASTFEEDING: CORTICOSTEROIDS

(*Medico e Bambino* 2007;26:527-530)

### Key words

Breastfeeding mother, Corticosteroids, Meta-variability, Nursing infant

### Summary

*The safety profile of drugs for the nursing infant and for the breastfeeding mother is a common issue for the pediatrician. Advice from current literature is not exhaustive, it varies according to different sources of information and sometimes is contradictory. The case of the use of corticosteroids during breastfeeding is presented as an example of such a meta-variability. According to the review of the most authoritative sources in scientific literature, the use of corticosteroid in short courses, as well as in long ones, is safe for the nursing infant.*

teratura. Al clinico spetta l'elaborazione di un giudizio personale, possibilmente sulla base di un insieme di informazioni, che abbiamo cercato di riassumere in maniera facilmente fruibile. Gli Autori si limiteranno a rivedere la letteratura scientifica, evitando l'aggiunta di ulteriori personali raccomandazioni.

Per ciascun farmaco vengono forniti, se disponibili, due ordini di dati:

- alcune informazioni farmacodinamiche selezionate: emivita, biodisponibilità, concentrazione nel latte;
- informazione sul giudizio di rischio in corso di AS secondo alcune autorevoli fonti della letteratura e preci-

samente: Comitato sui Farmaci dell'Accademia Americana di Pediatria (AAP) (2001)<sup>1</sup>, il libro di Briggs, Freeman e Yaffe (2005)<sup>2</sup>, l'AIFA (*Guida all'uso dei farmaci*, 2005)<sup>3</sup>, il manuale di Hale (2006)<sup>4</sup> e il *Lact-Med* di TOXNET (accesso via internet 2007);

- un breve testo a commento delle tavole sinottiche.

Quando ci troviamo a considerare la liceità dell'assunzione di un farmaco in corso di AS, dobbiamo in sostanza definire se è proibito, sicuro o da usare con riserva. A tale scopo l'AAP classifica le

sostanze assunte dalla madre in 7 categorie (Box 1a), di cui prenderemo in considerazione le prime 6; sia il Briggs (Box 1b) che l'Hale (Box 1c) indicano 5 categorie di rischio in allattamento. L'AIFA e anche PubMed esprimono un giudizio sul singolo farmaco, consultabile via internet rispettivamente ai siti [www.guidausofarmaci.it](http://www.guidausofarmaci.it) (Appendice 5: Allattamento; farmaci escreti nel latte materno), e [www.pubmed.gov](http://www.pubmed.gov) (data base toxnet-lactnet).

Quando un farmaco non sia stato preso in esame dalla singola fonte bibliografica, esso verrà indicato come NE (non esaminato).

## I CORTICOSTEROIDI

### Scheda sinottica

I dati raccolti sono presentati nelle *Tabelle I e II*<sup>4,5</sup>. I cortisonici per inalazione quali la flunisolide, il budesonide, il fluticasone propionato, non dovrebbero causare effetti collaterali nel neonato allattato al seno, anche in caso di uso prolungato, dato lo scarso assorbimento sistemico nella madre. Il beclometasone, pur avendo un assorbimento orale maggiore rispetto ai farmaci appena citati, viene somministrato in dosaggi molto bassi che rendono improbabile un'introduzione da parte del lattante di quantità significative del farmaco.

Non sono stati riportati effetti collaterali nel bambino la cui madre assumeva metilprednisolone. Se la posologia del farmaco non supera gli 80 mg al giorno la quantità assunta col latte materno sarebbe trascurabile<sup>6</sup>.

Solo piccole quantità di prednisone e di prednisolone si trovano nel latte materno, per cui questo farmaco è utilizzabile in corso di AS. Infatti, dosi per os fino a 120 mg/die non producono livelli significativi nel latte (47 µg/24 ore)<sup>7</sup>, anche quando la somministrazione sia parenterale<sup>8</sup>. Alcuni Autori consigliano, se possibile, di attendere circa 4 ore dopo la somministrazione orale di prednisone prima di allattare il bambino in caso di dosaggi materni elevati (superiori ai 40 mg al giorno). In realtà, come sottolinea Briggs, la quantità assunta dal bambino, anche con dosaggi materni di 80 mg, sarebbe di 10 µg/kg e

quindi di poco superiore alla produzione endogena di cortisolo.

Sul deflazacort non sono noti dati relativi all'AS. Il betametasonone e il desametasonone, che Ostensen nella sua revisione su *Arthritis Research & Therapy* suggerisce di evitare in corso di allattamento al seno<sup>9</sup>, in realtà vengono considerati da Hale tra i farmaci utilizzabili con cautela (L3) semplicemente per la loro lunga durata d'azione e per la mancanza di dati sul passaggio nel latte materno. Vengono del resto largamente usati in gravidanza e nel periodo neonatale, compresi i prematuri. È possibile ridurre al minimo l'esposizione allattando dopo il picco plasmatico del farmaco. In base a dati della letteratura andrebbe preferito l'uso del betametasonone rispetto al desametasonone, visto che la somministrazione di desametasonone ai prematuri nei primi giorni di vita sa-

rebbe responsabile non solo di una maggior incidenza di paralisi cerebrale<sup>10</sup> e di disfunzioni neurologiche minori a distanza di 3-7 anni<sup>11</sup>, ma anche di perforazioni intestinali e rallentamento della crescita<sup>12</sup>.

Va notato che l'AAP non fornisce informazioni su alcun corticosteroide. In aggiunta a Hale, Briggs, AAP, Toxnet e AIFA è stato visitato anche il sito [www.motherisk.org](http://www.motherisk.org), che alla sezione Breastfeeding and Drugs non fornisce informazioni specifiche sui corticosteroidi in allattamento.

### La prescrizione in corso di AS

L'uso di corticosteroidi in allattamento risulta nel complesso lecito, anche per uso cronico. Non è quindi fondato il timore di rallentamento della crescita o di soppressione surrenalica del poppante<sup>13</sup>.

#### Box 1 - CATEGORIE DI RISCHIO IN ALLATTAMENTO SECONDO L'AAP, BRIGGS, HALE

- |                  |   |
|------------------|---|
| <b>a) AAP</b>    | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Citotossici che possono interferire col metabolismo cellulare del poppante (Clct)</li> <li>2. Droghe il cui abuso ha documentati effetti negativi sul poppante (Clda)</li> <li>3. Sostanze radioattive che richiedono sospensione temporanea dell'AS (CIT)</li> <li>4. Farmaci con effetti sconosciuti ma potenzialmente preoccupanti (PP)</li> <li>5. Farmaci da somministrare con cautela, perché vi è segnalazione di reazioni collaterali su alcuni poppanti (rcP)</li> <li>6. Farmaci compatibili con l'AS (C)</li> <li>7. Sostanze alimentari</li> </ol>  |
| <b>b) BRIGGS</b> | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Compatibile con l'allattamento (C)</li> <li>2. Sospendere l'allattamento durante la sua assunzione (H)</li> <li>3. Dati sull'uomo assenti o limitati - probabilmente compatibile (pC)</li> <li>4. Dati sull'uomo assenti o limitati - potenziale tossicità (pT)</li> <li>5. Controindicato (CI)</li> </ol>  |
| <b>c) HALE</b>   | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <i>Farmaci più sicuri</i>: si tratta di farmaci presi da un gran numero di madri in allattamento, senza riscontro di effetti collaterali nel lattante. Studi controllati in corso di allattamento non hanno dimostrato rischi per il bambino, e la possibilità di danni per lui è da ritenersi remota. O ancora, il prodotto non risulta assorbito oralmente dal lattante.</li> <li>2. <i>Farmaci sicuri</i>: si tratta di farmaci studiati in un numero limitato di donne che allattano, senza riscontro di effetti collaterali nel lattante. E/o il rischio per il bambino è da ritenersi remoto.</li> <li>3. <i>Farmaci moderatamente sicuri</i>: non ci sono studi controllati in allattamento, ma il rischio di effetti collaterali per il bambino è possibile. O studi controllati mostrano solo minimi effetti collaterali, non preoccupanti. Il farmaco va dato solo dopo una valutazione del bilancio rischi/benefici per il bambino.</li> <li>4. <i>Farmaci rischiosi</i>: c'è la prova di rischio per il lattante o per la lattopoiesi. Tuttavia i rischi per il bambino possono essere accettati.</li> <li>5. <i>Farmaci controindicati</i>: il rischio per il bambino è superiore ai benefici che gli derivano dall'allattamento al seno.</li> </ol> |

**ELEMENTI ESSENZIALI DI FARMACOCINETICA DEI CORTISONICI**

	Emivita	Picco	PB	Biodisponibilità
<b>Corticosteroidi per via inalatoria</b>				
• Beclometasone	15 h	-	87%	90%
• Budesonide	2,8 h	2-4 h (per os)	-	10,70%
• Flunisolide	1,8 h	30 min	-	21%
• Fluticasone	7,8 h	15-60 min	-	1% (inalatoria 18%)
<b>Corticosteroidi per via sistemica</b>				
• Betametasona	5,6 h	10-36 min	64%	Completa
• Desametasone	3,3 h	1-2 h	-	78%
• Idrocortisone (cortisolo)	1-2 h	-	90%	96%
• Metilprednisolone	2,3 h	1,6 h	78%	82%
• Mometasone*	-	-	-	-
• Prednisone-Prednisolone	> 24 h	1 h (nel latte)	75%	82%
• Triamcinolone acetamide	1,28 h	-	-	Orale completa
• Deflazacort, cortisone acetato*	-	-	-	-

Picco: massima concentrazione raggiunta nel plasma, salvo diversamente indicato (ad esempio, nel latte)

PB: protein binding o legame alle proteine plasmatiche espressa in percentuale.

Biodisponibilità: assorbimento intestinale dopo somministrazione orale espresso in percentuale sulla dose introdotta.

M/P: è il rapporto fra concentrazione nel latte e concentrazione nel plasma (M/P); di questo noto parametro sono stati trovati i valori solo del metilprednisolone (0,1-0,2) e del prednisone-prednisolone (0,25)

\*Non sono disponibili dati in merito alla farmacocinetica e farmacodinamica.

Da voci bibliografiche 4 e 5

Tabella I

**MESSAGGI CHIAVE**

- Le informazioni sui rischi relativi dei farmaci in corso di allattamento al seno provengono da fonte diversa e non sempre sono fra loro coerenti.
- I diversi farmaci, considerati in relazione alla loro compatibilità con l'allattamento, vengono suddivisi in categorie.
- Fra le varie categorizzazioni quella di Briggs distingue: farmaci sicuramente compatibili con l'allattamento (C); farmaci che richiedono la sospensione durante l'allattamento (H); farmaci per i quali i dati sull'uomo sono limitati o assenti, ma che sono probabilmente compatibili (pC); come per la precedente categoria ma con potenziale tossicità teorica (pT); farmaci francamente controindicati (CI).
- I corticosteroidi, in qualunque formulazione e nei limiti dei dosaggi tradizionali, appartengono alla prima categoria.
- Questo vale in dettaglio, e specialmente per la terapia dell'asma, dell'anafilassi, delle malattie reumatologiche e dei trattamenti topici per l'eczema e del triamcinolone per via intra-articolare.

Nella pratica quotidiana questa sicurezza d'uso vale in dettaglio per:

- il trattamento dell'asma con i cortisonici inalatori, oppure con il desametasone o il prednisolone per os;
- il ricorso all'idrocortisone ev in caso di anafilassi<sup>14</sup>;
- il prednisone nelle malattie reumatologiche (incluso il LES)<sup>9</sup>, nelle MICI e nella sclerosi multipla, anche quando dopo il parto la posologia dovesse tornare a pieno regime per affrontare una riacutizzazione della malattia. In particolare è stato dimostrato che l'allattamento al seno non rappresenta un fattore di aggravamento della sclerosi multipla<sup>15,16</sup>, potendo invece portare a benefici di salute sul poppante<sup>17</sup>. Più controversi sono i rapporti fra artrite reumatoide e AS<sup>18</sup>; se da un lato l'allattamento sembra prevenire l'insorgenza in chi ha allattato dell'artrite reumatoide<sup>19</sup>, dall'altro nelle donne ammalate e che allattano si riscontra, rispetto a chi non allatta, un peggioramento dei sintomi e degli indici infiammatori (in particolare della

proteina C reattiva)<sup>20</sup>, messo in relazione ipotetica con l'innalzamento della prolattina;

- i cortisonici topici nell'eczema, anche se è più prudente evitare le applicazioni a lungo termine delle forme farmaceutiche ad alta potenza<sup>13</sup>;
- il triamcinolone per via intrarticolare nei processi infiammatori; ha infatti scarsa diffusione sistemica, che prefigura uno scarso passaggio anche nel latte materno.

**Indirizzo per corrispondenza:**

Riccardo Davanzo

e-mail: [davanzor@burlo.trieste.it](mailto:davanzor@burlo.trieste.it)

**Bibliografia**

1. American Academy of Pediatrics. Committee on Drugs, The transfer of drugs and other chemicals into human milk. Pediatrics 2001; 108:776-89.
2. Briggs et al. Drugs in Pregnancy and Lactation. 7th Ed. Lippincott, Williams and Wilkins, 2005.
3. AIFA: Agenzia Italiana del Farmaco. Guida all'uso dei farmaci, sulla base del British National Formulary 2005.
4. Hale W. Medications and mother's milk. 13a edizione, 2006.
5. Hardman JG, Limbird LE. Goodman & Gil-

**VALUTAZIONE DI SICUREZZA IN ALLATTAMENTO DEI CORTISONICI**

	AIFA 2005	Briggs 2005	Hale 2006	TOXNET 2007
<b>Corticosteroidi per via inalatoria</b>				
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beclometasone</li> <li>• Budesonide</li> <li>• Flunisolide</li> <li>• Fluticasone</li> </ul>	La concentrazione dei farmaci inalanti nel lattante è probabilmente troppo bassa per essere nociva	pC pC - -	L2 L2 L3 L3	Non ci si aspetta effetti collaterali per la somministrazione inalatoria. Nessuna precauzione speciale
<b>Corticosteroidi per via sistemica</b>				
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prednisone/Prednisolone</li> </ul>	Effetti sistemici nel bambino improbabili con l'assunzione materna di prednisolone fino a 40 mg/die. Con dosaggi maggiori controllare la funzione surrenalica	C	L2	Sicure dosi < 20 mg/die. Per dosaggi elevati, suggeribile attesa di 3-4 h prima di allattare al seno
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Betametazone</li> <li>• Desametazone</li> <li>• Metilprednisolone</li> </ul>	Le indicazioni trovate rimandano al prednisolone	pC pC -	L3 L3 L2	Non informazioni disponibili. Suggesto di utilizzare altri corticosteroidi
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Idrocortisone (cortisolo)</li> </ul>		pC	L2 (per la forma topica)	Non studiato dopo somministrazione esogena. Improbabile che passino al lattante significative quantità del farmaco. Si potrebbe scegliere comunque un'alternativa
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mometasone</li> </ul>		-	L3	Non ci si aspettano effetti collaterali. Nessuna precauzione speciale
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Triamcinolone acetamide</li> </ul>		pC	L3	Mancano dati in merito all'uso orale o iniettabile. Suggesto uso di farmaco alternativo
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Deflazacort</li> <li>• Cortisone acetato</li> </ul>		- pC	- -	- Non sono disponibili informazioni. Suggesto di utilizzare altri corticosteroidi

Il campo grigio scuro indica la valutazione di sicurezza; il campo grigio chiaro indica la presenza di qualche incertezza; il trattino (-) indica mancanza di informazioni

**Nota.** Nessun corticosteroide risulta esaminato dall'American Academy of Paediatrics

Tabella II

man's The pharmacological basis of therapeutics. Tenth Edition. New York: McGraw-Hill, 2001.

6. Anderson PO. Corticosteroids use by breast-feeding mothers. Clin Pharm 1987;6:445.

7. Berlin CM, Kaiser DG, Demers L. Excretion of prednisone in human milk. Pharmacologist 1979;21:264.

8. Greenberger PA, Odeh YK, Frederiksen MC, Atkinson AJ jr. Pharmacokinetics of prednisolone transfer to breastmilk. Clin Pharmacol Ther 1993;53:324-8.

9. Ostensen M, Khamashta M, Lockshin M, et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. Arthritis Res Ther 2006;8(3):209.

10. Shinwell ES, Karplus M, Reich D, et al. Early postnatal dexamethasone treatment and increased incidence of cerebral palsy. Arch Dis Child Fetal Neonatal 2000;83:F177-81.

11. Kutschera J, Tomaselli J, Maurer U, Mueller W, Urlesberger B. Minor neurological dysfunction, cognitive development and somatic development at the age of 3 to 7 years after

dexamethasone treatment in very-low birth-weight infants. Early Human Development 2005;81:281-7.

12. Stark AR, Carlo WA, Tyson JE, et al. Adverse effects of early dexamethasone treatment in extremely low birth weight infants. N Engl J Med 2001;344:95-101.

13. Hale TW, Berens PD. Clinical Therapy in Breastfeeding patients. 2nd Ediztion. Pharmasoft Medical Publishing, Amarillo, TX, 2002.

14. Derendorf H, Mollmann H, Barth J, Mollmann C, Tunn S, Krieg M. Pharmacokinetics and oral bioavailability of hydrocortisone. J Clin Pharmacol 1991;31(5):473-6.

15. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, Cortinovis-Tourniaire P, Moreau T. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. Pregnancy in Multiple Sclerosis Group. N Engl J Med 1998;339(5):285-91.

16. Vukusic S. Confavreux C. Pregnancy and multiple sclerosis: the children of PRIMS. Clin Neurol Neurosurg 2006;108:266-70. Epub 2006 Jan 4.

17. Gulick EE, Johnson S. Infant health of mothers with multiple sclerosis. West J Nurs Res 2004;26(6):632-49.

18. Lawrence RA, Lawrence RM. Rheumatoid arthritis and other connective tissue disorders. In: Breastfeeding. A guide for the medical profession. 6th Edition. Elsevier Mosby, 2005.

19. Karlson EW, Mandl LA, Hankinson SE, Grodstein F. Do breast-feeding and other reproductive factors influence future risk of rheumatoid arthritis? Results from the Nurses'Health Study. Arthritis Rheum 2004;50(11):3458-67.

20. Barrett JH, Brennan P, Fiddler M, Silman A. Breast-feeding and postpartum relapse in women with rheumatoid and inflammatory arthritis. J Gend Specif Med 2002;5(4):28-37.

**Siti internet consultati**  
[www.guidausofarmaci.it](http://www.guidausofarmaci.it)  
[www.pubmed.gov](http://www.pubmed.gov) (toxnet; lactnet)  
[www.motherisk.org](http://www.motherisk.org)