

Farmaci e sicurezza in gravidanza

DAVID E. ABEL

Le donne sono spesso restie ad assumere farmaci in gravidanza se la loro sicurezza non è stata dimostrata senza alcun dubbio; interrompere determinate terapie prima o durante la gravidanza può tuttavia avere conseguenze sfavorevoli. I medici devono conoscere i dati disponibili sulla teratogenicità dei nuovi farmaci per poter consigliare al meglio le loro pazienti.

Circa la metà delle donne tra i 18 e i 44 anni assume farmaci per i quali è necessaria la ricetta medica (1). I medici devono quindi essere preparati a dare informazioni alle loro pazienti sulle terapie farmacologiche prima del concepimento e in corso di gravidanza.

Dal 1979 i medici statunitensi attingono informazioni sulla sicurezza dei farmaci in gravidanza attraverso il sistema di classificazione della Food and Drug Administration (FDA). Il sistema ordina i farmaci in 5 categorie (A, B, C, D e X) sulla base del livello delle evidenze disponibili e del rapporto rischio/benefico (Tab. 1) (2). Sono stati classificati anche diversi nuovi farmaci di possibile impiego in donne in età riproduttiva (Tab. 2).

Recentemente la FDA ha proposto una revisione del sistema di classificazione da utilizzare in gravidanza che mira a eliminare la distinzione in categorie indicate da lettere ma integra una sintesi dei possibili rischi, alcune considerazioni cliniche da tener presenti nel *counseling* e una revisione delle informazioni contenute nei foglietti illustrativi (3). La FDA ha proposto di aggiungere notizie sull'impatto su madre e feto della malattia e del farmaco con cui si intende trattarla (3). Ciò è importante perché interrompere la terapia può in alcuni casi avere conseguenze sfavorevoli che vanno soppesate rispetto ai rischi potenziali del farmaco.

Dipartimento Dipartimento di Medicina Materno-Fetale,
Deaconess Medical Center, Spokane, Washington, USA

© Copyright 2011, CIC Edizioni Internazionali, Roma

Farmaci antiepilettici

Una recente linea guida dell'*American Academy of Neurology* sul trattamento dell'epilessia in gravidanza raccomanda di evitare politerapie ma anche la monoterapia con valproato (4). L'uso in gravidanza di più farmaci antiepilettici (AEDs, *antiepileptic drugs*) è infatti associato a un incremento del rischio di anomalie congenite gravi (5). Il valproato, un vecchio antiepilettico, è stato correlato a un rischio aumentato di difetti del tubo neurale e di schisi facciali (5, 6). Si stanno rendendo disponibili dati sulla teratogenicità di lamotrigina e levetiracetam, due nuovi AEDs di comune impiego.

I risultati finali dell'*International Lamotrigine Pregnancy Registry*, relativi a 2.444 donne e 2.492 esiti di gravidanza tra settembre 1992 e il 3 giugno 2009 (7), indicano una percentuale di difetti congeniti maggiori del 2,2% per le donne esposte nel primo trimestre alla lamotrigina in monoterapia rispetto al 2,8% per la politerapia con AEDs diversi dal valproato (7). (Per un confronto, l'incidenza di difetti congeniti nella popolazione generale è del 3% circa) (8). L'incidenza più elevata di gravi difetti congeniti (10,7%) è stata osservata dopo esposizione nel primo trimestre a lamotrigina in schemi di politerapia che includevano il valproato (7).

Vanno tuttavia segnalati alcuni limiti di questo Registro. Il suo potere statistico era finalizzato all'esclusiva rilevazione di incrementi marcati di specifici difetti congeniti. Come per altri registri, non era disponibile un gruppo di controllo 'interno' di pazienti non esposte. L'arruolamento di volontarie comporta la possibilità di *bias* di selezione. Non si possono escludere d'altra parte *bias* di accertamento poiché i dati sono stati raccolti in 43 Paesi con metodologie differenti.

I dati del *North American AED Registry* hanno suggerito una possibile correlazione tra esposizione alla lamotrigina nel primo trimestre e schisi oro-facciali (9). Tuttavia nessuna associazione di questo tipo è stata dimostrata in uno studio caso-controllo ampio

TABELLA 1 - CLASSIFICAZIONE FDA DEI FARMACI SECONDO CATEGORIE DI RISCHIO NEL LORO IMPIEGO IN GRAVIDANZA.

Categoria	Descrizione
A	Studi adeguati e ben controllati non hanno dimostrato rischi per il feto nel primo trimestre di gravidanza (e non si ha evidenza di rischi nei trimestri successivi).
B	Studi sulla riproduzione animale non hanno dimostrato rischi per il feto ma non sono disponibili studi adeguati e ben controllati su donne in gravidanza.
C	Studi sulla riproduzione animale hanno dimostrato un effetto avverso sul feto e non sono disponibili studi adeguati e ben controllati nell'uomo, ma i potenziali benefici possono giustificare l'uso del farmaco nelle donne in gravidanza nonostante i rischi potenziali.
D	Vi sono evidenze di rischio fetale nell'uomo basate su segnalazioni di reazioni avverse da esperienze cliniche o di farmacovigilanza o da studi nell'uomo, ma i potenziali benefici possono giustificare l'uso del farmaco nelle donne in gravidanza nonostante i rischi potenziali.
X	Studi sugli animali o sull'uomo hanno dimostrato anomalie fetali e/o vi sono evidenze di rischio fetale nell'uomo basate su segnalazioni di reazioni avverse da esperienze cliniche o di farmacovigilanza, e i rischi legati all'uso del farmaco nelle donne in gravidanza prevalgono nettamente sui potenziali benefici.

Informazioni fornite dalla Food and Drug Administration (2).

e nell'*International Lamotrigine Pregnancy Registry* sono stati registrati solo 2 casi di palatoschisi nei 629 neonati esposti alla lamotrigina nel primo trimestre (7, 10).

Un registro del Regno Unito ha fornito dati prospettici su 117 esposizioni al levetiracetam nel primo

trimestre, in 39 casi in monoterapia e in 78 in politerapia (11). Gravi malformazioni congenite sono state documentate in 3 pazienti (2,7%), tutte esposte anche ad altri AEDs (11). Una recente revisione di 147 casi di esposizione al levetiracetam in gravidanza non ha rilevato alcun significativo incremento del rischio di

TABELLA 2 - CLASSIFICAZIONE FDA DEI NUOVI FARMACI SECONDO IL RISCHIO IN GRAVIDANZA.

Classe	Farmaco	Categoria rischio in gravidanza
AEDs	Valproato	D
	Lamotrigina, levetiracetam	C
Antidepressivi SSRI	Paroxetina	D
	Citalopram, fluoxetina, sertralina, escitalopram	C
Antidepressivi non SSRI	Venlafaxina, bupropione	C
Antipsicotici atipici	Clozapina	B
	Olanzapina, aripiprazolo, risperidone, quetapina, ziprasidone	C
Inibitori della pompa protonica	Lansoprazolo, pantoprazolo, esomeprazolo	B
DMARDs	Rituximab	C
	Etanercept, infliximab, adalimumab	B
Sulfoniluree (antidiabetici)	Gliburide (conosciuta anche come glibenclamide)	C o B a seconda delle formulazioni (vedi testo)
Biguanidi (antidiabetici)	Metformina	B
Analoghi insulina ad azione protratta	Glargina	C
LTRAs	Zileuton	C (controindicato)
	Montelukast, zafirlukast	B
Anticorpi monoclonali per la terapia del carcinoma mammario	Trastuzumab	D

Abbreviazioni: AEDs, farmaci antiepilettici; DMARDs, farmaci antireumatici modificanti la malattia; LTRAs, antagonisti dei recettori dei leucotrieni; SSRI, inibitori selettivi del reuptake della serotonina.

malformazioni congenite maggiori (12). I livelli ematici di levetiracetam dovrebbero essere monitorati durante la gravidanza poiché la clearance tende ad aumentare, in particolare nel terzo trimestre (13). Quando si decide di utilizzare gli AEDs per mantenere il controllo della malattia in corso di gravidanza, è preferibile una monoterapia con un AED diverso dal valproato. Il momento ideale per modificare lo schema terapeutico antiepilettico è prima dell'inizio della gravidanza; il massimo incremento del rischio si verifica precocemente nel primo trimestre e la cosa migliore è che l'epilessia sia controllata senza complicazioni con un nuovo schema terapeutico iniziato prima del concepimento (4).

Antidepressivi

La percentuale di utilizzo di antidepressivi in gravidanza è aumentata dal 5,7% di gravidanze nel 1999 al 13,7% nel 2003 (14). La gran parte dell'incremento è dovuta all'assunzione di inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRIs, *selective serotonin-reuptake inhibitors*). Con la possibile eccezione della paroxetina, gli SSRIs non si sono dimostrati in generale importanti teratogeni (15).

Due ampi studi caso-controllo hanno valutato il rischio di difetti congeniti correlati all'esposizione agli SSRIs nel primo trimestre (16, 17). Nel primo studio, non è stato documentato alcun incremento della percentuale di anomalie per l'impiego degli antidepressivi nel loro complesso, compresi SSRIs (fluoxetina, sertralina, paroxetina, citalopram ed escitalopram), bupropione, venlafaxina e antidepressivi triciclici (16). La sertralina è stata tuttavia associata a un rischio aumentato di onfalocele e di difetti dei setti cardiaci e la paroxetina a difetti ostruttivi del tratto di efflusso del ventricolo destro (16).

Un'analisi dei dati relativi a 5 anni del *National Birth Defects Prevention Study* (NBDPS) ha evidenziato un incremento percentuale cumulativo di difetti congeniti (anencefalia, craniosinostosi e onfalocele) con l'assunzione di citalopram o paroxetina; tuttavia, considerando la limitatezza dei campioni, gli intervalli di confidenza erano ampi (17).

Due studi prospettici su piccoli numeri non hanno documentato un'associazione tra citalopram e rischio aumentato di malformazioni maggiori (18, 19). Nel primo studio è stata però evidenziata un'associazione tra esposizione al citalopram e sindrome da scarso adattamento neonatale, che è stata osservata anche in neonati esposti ad altri SSRIs nel terzo trimestre (15, 19).

La sindrome da adattamento neonatale è un corteo di sintomi quali irritabilità, ittero, difficoltà ad alimen-

tarsi, convulsioni e ipertonicità. Neonati esposti agli SSRIs in prossimità del termine della gravidanza vanno attentamente monitorati.

Il rischio di malformazioni da antidepressivi atipici sembra basso. Uno studio prospettico controllato su 150 esposizioni alla venlafaxina nel primo trimestre non ha documentato incrementi del rischio di malformazioni gravi rispetto all'esposizione agli SSRIs o ad altri farmaci non teratogeni conosciuti (20).

Un'analisi dei dati del NBDPS ha evidenziato una possibile associazione tra esposizione al bupropione nel primo trimestre e difetti del tratto di efflusso del ventricolo sinistro (odds ratio aggiustato, 2.6), ma il rischio assoluto era basso (21). Uno studio prospettico su 136 gestanti in terapia con bupropione non ha documentato un incremento del rischio di malformazioni congenite ma ha comunque evidenziato un aumento della percentuale di aborti spontanei rispetto alle donne esposte a un farmaco non teratogeno (14.7% vs 4.5%; $p = 0.009$) (22).

Infine, una metanalisi su un totale di 1.774 gestanti non ha rilevato alcun incremento del rischio di malformazioni maggiori rispetto alla popolazione generale per l'esposizione nel primo trimestre ad uno qualunque dei 12 nuovi antidepressivi, compresi vari SSRIs, venlafaxina, bupropione, trazodone, nefazodone e mirtazapina (23). Analogamente, nessun incremento del rischio teratogeno è stato riportato in un recente ampio studio di coorte che ha arruolato 928 donne che avevano assunto uno degli 11 antidepressivi citati durante il primo trimestre (24). Pertanto, i dati attuali suggeriscono che i rischi di malformazioni associate all'assunzione in gravidanza di gran parte dei nuovi antidepressivi sono bassi. Per contro, il rischio di recidiva della malattia è 5 volte maggiore se si sospende l'assunzione dell'antidepressivo in corso di gravidanza (25).

Antipsicotici atipici

Olanzapina, clozapina, risperidone, quetiapina, ziprasidone e aripiprazolo sono tra gli antipsicotici cosiddetti atipici (o di seconda generazione) di più comune impiego. Una coorte prospettica di 151 gestanti esposte durante il primo trimestre a olanzapina, risperidone, quetiapina o clozapina non ha mostrato significative differenze nelle percentuali di malformazioni congenite, aborti spontanei precoci, morte intrauterina inaspettata e prematurità (26). Una *review* che ha messo a confronto antipsicotici di prima e seconda generazione ha invece suggerito un possibile incremento del rischio di diabete gestazionale o di macrosomia fetale nelle donne che assumono antipsicotici di seconda generazione (27).

L'incremento ponderale è un evento avverso ben documentato degli antipsicotici atipici, fatta eccezione per lo ziprasidone (28). L'obesità è stata correlata a un rischio maggiore di difetti del tubo neurale indipendenti dalle concentrazioni di folato, una correlazione che è stata confermata da una recente metanalisi (29-31).

Nelle pazienti obese, ma anche in quelle che assumono antipsicotici atipici, deve essere valutata l'opportunità di uno screening dei difetti del tubo neurale attraverso il dosaggio seriato in corso di gravidanza dell'alfa-fetoproteina sierica materna. Va preso in considerazione anche un monitoraggio accurato dell'evoluzione morfologica fetale.

La clozapina è l'unico antipsicotico di seconda generazione in classe B di rischio in gravidanza (gli altri sono in classe C). Un database mondiale sulla sicurezza della clozapina registra 22 casi di anomalie congenite su un totale di 523 esposizioni (4.2%), senza evidenziare quadri malformativi specifici (32). In un *case report* si segnala la nascita con cardiopatia congenita e piede torto equino-varo unilaterale di un bambino la cui madre aveva assunto olanzapina durante la gravidanza (33). L'industria produttrice di olanzapina segnala, sulla base di dati prospettici e retrospettivi, l'assenza di incremento del rischio di malformazioni in 242 esposizioni (32).

Una rassegna cumulativa di oltre 700 esposizioni al risperidone (perlopiù *case reports* retrospettivi) non ha rilevato alcun incremento del rischio di anomalie congenite (34). Il produttore riporta 8 casi di malformazioni su 250 esposizioni (3.2%), basandosi su dati anche prospettici, ma l'esito di molte gravidanze non è noto (32).

Pur essendo i dati sull'impiego degli antipsicotici in gravidanza ancora limitati, il beneficio di poter controllare i sintomi psicotici durante la gestazione prevale nettamente sui potenziali rischi. In gestanti che assumono questi farmaci antipsicotici l'obesità rappresenta comunque un rischio di difetti del tubo neurale.

Inibitori della pompa protonica

Gli inibitori della pompa protonica (PPIs, *Proton pump inhibitors*), utilizzati per il trattamento della malattia da reflusso gastroesofageo, dell'esofagite e dell'ulcera peptica, sono generalmente considerati sicuri in gravidanza (35). Una recente metanalisi che ha messo a confronto 1.530 esposizioni a PPIs con gravidanze senza esposizione non ha evidenziato incrementi del rischio di teratogenicità, parto pretermine e aborto spontaneo (36). Inoltre, uno studio caso-controllo su uno dei primi PPIs commercializzati, l'omeprazolo (n = 295), e su due dei più recenti, lansoprazolo (n = 62) e pantoprazolo (n = 53), ha confermato che,

rispetto a 868 controlli, non vi è alcun aumento del rischio di malformazioni congenite con nessuno di questi principi attivi (37).

Sono invece limitati i dati disponibili su un altro nuovo PPI, l'esomeprazolo, che è l'S-isomero dell'omeprazolo.

Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina

Gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE, *Angiotensin-converting enzyme*), sono classificati nella categoria D dalla FDA relativamente alla loro assunzione nel secondo-terzo trimestre di gravidanza, poiché incrementano il rischio di fetopatie, quali oligoidramnios, ritardo di crescita, ipoplasia delle ossa craniche e insufficienza renale. Si riteneva che questi farmaci non fossero teratogeni se assunti nel primo trimestre, ma dati recenti hanno indotto a rivalutarne la sicurezza nelle prime fasi della gravidanza (38).

In uno studio osservazionale sono stati raccolti i dati sulle esposizioni ad ACE-inibitori nel primo trimestre (n=209), ottenuti da un importante archivio del sistema pubblico di assistenza Medicaid che raccoglie circa 29.000 gravidanze nell'arco di 15 anni (38). Rispetto a neonati non esposti agli antipertensivi, il rischio relativo di anomalie congenite per esposizione agli ACE-inibitori nel primo trimestre è risultato di 2.7. L'esposizione ad altre classi di antipertensivi non è risultato associato a incrementi del rischio. Sono state osservate malformazioni cardiache, del sistema nervoso centrale e renali. I ricercatori segnalano l'esiguità del campione e l'assenza di una significativa tipicità sindromica delle anomalie. Quando lo studio è stato pubblicato nel giugno 2006, la FDA ha emanato un avviso a tutela della salute pubblica, informando di aver deciso di non modificare l'inclusione nella classe C di tali farmaci relativamente al primo trimestre, in considerazione del numero esiguo di casi segnalati e del fatto che i risultati dello studio non erano stati confermati (39). La FDA sottolinea tuttavia che le attuali avvertenze di prescrizione raccomandano di interrompere gli ACE-inibitori non appena la donna scopre di essere incinta.

Farmaci anti-reumatici modificanti la malattia

I farmaci anti-reumatici modificanti la malattia (DMARDs, *Disease-modifying antirheumatic drugs*) sono prescritti per il trattamento di diverse patologie autoimmuni, quali l'artrite reumatoide, il morbo di

Crohn, l'artrite psoriasica e la spondilite anchilosante. Tra i nuovi DMARDs biologici sono compresi gli antagonisti del *Tumor necrosis factor* (TNF)-*alfa*, ovvero etanercept, infliximab, oltre ad adalimumab e rituximab, il cui bersaglio sono le cellule linfocitarie B che esprimono il CD20.

Un'analisi di oltre 120.000 segnalazioni spontanee di eventi avversi, giunte alla FDA nell'arco di 6 anni, ha identificato 61 malformazioni congenite in 41 bambini nati da donne che avevano assunto etanercept (n = 22) o infliximab (n = 19) (40). Il quadro malformativo è sembrato compatibile con l'associazione sindromica VACTERL (anomalie vertebrali, atresia anale, anomalie cardiache, atresia esofagea con fistola tracheoesofagea, malformazioni renali e degli arti) che in questi casi si manifesta con una percentuale maggiore che nei controlli storici. Vi sono tuttavia significative possibilità di *bias* di selezione e di segnalazione per dati ottenuti appunto da segnalazioni spontanee e pertanto questa associazione causale non è definitivamente accertata (41).

I curanti devono dunque individualizzare le scelte terapeutiche nelle pazienti che assumono DMARDs, tenendo conto anche dell'incremento della morbilità e dei possibili rischi riproduttivi di una patologia autoimmune non trattata.

Farmaci antidiabetici

Gli ipoglicemizzanti orali (ad esempio, gliburide e metformina) sono stati valutati come alternativa all'insulina nel trattamento del diabete gestazionale. Una metanalisi (10 studi, 471 esposizioni) mirata sull'esposizione agli ipoglicemizzanti orali nel primo trimestre, non ha evidenziato alcuna significativa differenza nella percentuale di malformazioni maggiori e di morte neonatale rispetto a gravidanze senza esposizione (42).

La gliburide (conosciuta anche come glibenclamide, *N.d.T.*) attraversa la placenta in concentrazioni minime (43). Una metanalisi sull'impiego in gravidanza di gliburide *versus* insulina non ha riscontrato differenze negli esiti perinatali (peso alla nascita, macrosomia, età gestazionale alla nascita, ricovero in terapia intensiva, ipoglicemia), ma la maggior parte degli studi presi in considerazione erano non randomizzati (44). Sia il generico che due formulazioni di marca (Micronase®, Glynase® - come tali non in commercio in Italia, *N.d.T.*) sono inseriti in classe B. Una terza formulazione di marca (Diabeta - come tale non in commercio in Italia, *N.d.T.*), è in classe C per i suoi effetti negativi sulla maturazione delle ossa lunghe osservati in ratti trattati con dosi estremamente elevate (45). In un *trial* randomizzato su metformina *versus* insulina per il trattamento del diabete gestazionale, la metformina non

ha incrementato il rischio di *outcomes* sfavorevoli (ipoglicemia neonatale, distress respiratorio, necessità di fototerapia, trauma da parto, punteggio Apgar a 5 minuti < 7, prematurità) (46).

L'esposizione in gravidanza alla glargina, un analogo dell'insulina a lunga durata, non è infrequente in gestanti con diabete già accertato in precedenza. Uno studio retrospettivo su 107 donne con diabete mellito di tipo 1 che avevano assunto glargina prima e durante la gravidanza non ha evidenziato un incremento del rischio di malformazioni congenite (47). Uno studio retrospettivo su un campione ridotto di gravide con diabete mellito di tipo 1 ha confrontato glargina (n = 15) e insulina isofano (NPH, *neutral protamine Hagedorn*; n = 15), ovvero la tradizionale insulina a lunga durata prescritta in gravidanza. Lo studio ha previsto un gruppo di controllo di 43 gravide non diabetiche (48). Tra i gruppi delle esposte a glargina o NPH non è stata osservata alcuna differenza nelle possibili complicanze, quali preeclampsia, progressione della retinopatia diabetica, episodi di grave ipoglicemia e chetosi. Nel gruppo esposto alla glargina è stato invece documentato un incremento statisticamente significativo della frequenza di una lunghezza femorale inferiore al 50° percentile nel secondo e terzo trimestre (p = 0.033 e p = 0.013, rispettivamente); tuttavia, il significato clinico del dato è incerto considerando il piccolo numero di esposte.

L'iperglicemia si associa a *outcomes* sfavorevoli della gravidanza, compresi macrosomia e aumentati livelli di C-peptide nel sangue del cordone ombelicale (49). Pertanto, il monitoraggio della glicemia in corso di gravidanza - sia con l'insulina che con gli ipoglicemizzanti orali - fa parte della gestione standard delle pazienti con diabete gestazionale o diabete mellito.

Antagonisti dei recettori dei leucotrieni

La prevalenza dell'asma in donne gravide di età compresa tra i 18 e i 44 anni è stimata tra l'8.4% e l'8.8% (50). Gli antagonisti dei recettori dei leucotrieni (LTRAs, *Leukotriene receptor antagonists*) montelukast, zafirlukast e zileuton sono utilizzati per attenuare gli effetti patologici mediati dai leucotrieni, quali la contrazione della muscolatura liscia bronchiale, l'edema delle vie aeree e le alterazioni delle attività cellulari. Dati sugli animali non evidenziano teratogenicità di montelukast e zafirlukast, mentre per lo zileuton indicano, ad alte dosi, basso peso alla nascita, anomalie scheletriche, palatoschisi (51-53). Uno studio di coorte sulla sicurezza in gravidanza dei corticosteroidi per via inalatoria ha raccolto dati sull'esposizione a montelukast o zafirlukast in 96 donne (54). La prevalenza di gravi difetti anatomici è risultata più elevata

nel gruppo trattato con LTRAs (5.95%) rispetto al gruppo dei soggetti non asmatici (0.3%; $p = 0.007$) ma non significativamente differente da quelle osservata in donne asmatiche che avevano assunto solo beta-agonisti (3.9%; $p = 0.524$).

In una recente pubblicazione sui risultati di 6 studi internazionali di teratogenicità non è riportato alcun incremento del rischio di malformazioni congenite maggiori in 180 gestanti esposte al montelukast (55). I confronti sono stati fatti con pazienti non asmatiche e pazienti asmatiche che assumevano altri farmaci.

La non aderenza alla terapia per l'asma è la principale causa di peggioramento della malattia in gravidanza. Il controllo dell'asma è importante in gravidanza come per le pazienti non in stato gravidico e le gestanti dovrebbero tener presente che la salute dei loro bambini dipende dalle loro condizioni di salute durante la gravidanza. Va sottolineato che lo zileuton deve essere evitato in gravidanza, ma l'assunzione degli altri LTRAs può essere continuata se necessaria per il controllo dell'asma (56).

Terapie per il carcinoma mammario

Nelle donne che ritardano il concepimento, è prevedibile un incremento dell'incidenza di carcinoma mammario diagnosticato in gravidanza. Il 13% circa dei carcinomi mammari si manifesta in donne di età inferiore ai 45 anni (57).

Trastuzumab, un anticorpo monoclonale diretto contro l'HER-2 (*human epidermal growth factor receptor 2*, recettore 2 del fattore di crescita epidermico umano), è ampiamente utilizzato nel trattamento dei tumori mammari che sovraesprimono HER-2. Nel *Ma-*

caco cinomolgo dosi 25 volte superiori a quelle somministrate settimanalmente alle pazienti non erano risultate dannose per il feto e il trastuzumab era stato inizialmente classificato in classe B di rischio in gravidanza. Tuttavia, sulla base di segnalazioni post-marketing di oligoidramnios, la FDA lo ha immediatamente riclassificato in classe D. Nella metà dei casi segnalati l'indice di liquido amniotico era aumentato alla sospensione del trastuzumab e in un caso era ricomparso oligoidramnios quando era stata ripresa l'assunzione del farmaco (58).

La terapia del carcinoma mammario in gravidanza impone un approccio multidisciplinare che deve coinvolgere specialisti di medicina materno-fetale, oncologi e chirurghi.

Vigilanza continua

L'esposizione ai farmaci durante l'organogenesi spesso si verifica prima che la donna sappia di essere incinta. Anche quando la gravidanza è programmata, spesso le pazienti hanno bisogno di una guida per valutare il peso di rischi e benefici legati alla prosecuzione del trattamento. I dati sull'uomo sono spesso limitati, ma non per questo il curante deve presumere che scarsità di dati implichi scarsa sicurezza. Nella scelta di utilizzare un farmaco in gravidanza si deve considerare la malattia da trattare e le possibili conseguenze dell'interruzione del trattamento, oltre che dei rischi noti e non noti dell'esposizione al farmaco. Vanno comunque prescritti soltanto i farmaci necessari per la salute e la sicurezza di madre e feto.

(da Contemporary OB/GYN n. 10/2010)

Bibliografia

1. Kaufman DW, Kelly JP, Rosenberg L, Anderson TE, Mitchell AA. Recent patterns of medication use in the ambulatory adult population of the United States. The Slone Survey. *JAMA*. 2002;287(3):337-344.
2. US Food and Drug Administration. Labeling and prescription drug advertising: content and format for labeling for human prescription drugs. *Federal Register*. 1979;44:37434-37467.
3. US Food and Drug Administration. Summary of proposed rule on pregnancy and lactation labeling www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/Labeling/ucm093310.htm. Accessed September 2, 2010.
4. Harden CL, Meador KJ, Pennell PB, et al. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy—focus on pregnancy (an evidence-based review): teratogenesis and perinatal outcomes: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 2009;73(2):133-141.
5. Morrow J, Russell A, Guthrie E, et al. Malformations risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(2):193-198.
6. Depakote [package insert]. North Chicago, IL: Abbott Laboratories; 2009.
7. GlaxoSmithKline International. The Lamotrigine Pregnancy Registry. Final report: 1 September 1992 through 31 March 2010. Wilmington, NC: GlaxoSmithKline; 2009. <http://pregnancyregistry.gsk.com/lamotrigine.html>. Accessed September 3, 2010.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Birth defects: frequently asked questions (FAQs). www.cdc.gov/ncbddd/bd/fdq1.htm#chanceofBD. Accessed September 3, 2010.
9. Holmes LB, Baldwin EJ, Smith CR, et al. Increased frequency of isolated cleft palate in infants exposed to lamotrigine during pregnancy. *Neurology*. 2008;70(22 pt 2):2152-2158.
10. Dolk H, Jentink J, Loane M, Morris J, de Jon-van den Berg

- LT; EUROCAT Antiepileptic Drug Working Group. Does lamotrigine use in pregnancy increase orofacial cleft risk relative to other malformations? *Neurology*. 2008;71(10):714-722.
11. Hunt S, Craig J, Russell A, et al. Levetiracetam in pregnancy: preliminary experience from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *Neurology*. 2006;67(10):1876-1879.
 12. Longo B, Forinash AB, Murphy JA. Levetiracetam use in pregnancy. *Ann Pharmacother*. 2009;43(10):1692-1695.
 13. López-Fraile IP, Cid AO, Juste AO, Modrego PJ. Levetiracetam plasma level monitoring during pregnancy, delivery, and postpartum: clinical and outcome implications. *Epilepsy Behav*. 2009;15(3):372-375.
 14. Cooper WO, Willy ME, Pont SJ, Ray WA. Increasing use of antidepressants in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;196(6):544.e1-e5.
 15. Way CM. Safety of newer antidepressants in pregnancy. *Pharmacotherapy*. 2007;27(4):546-552.
 16. Louik C, Lin AE, Werler MM, Hernández-Diaz S, Mitchell AA. First-trimester use of selective serotonin-reuptake inhibitors and the risk of birth defects. *N Engl J Med*. 2007;356(26):2675-2683.
 17. Alwan S, Reefhuis J, Rasmussen SA, Olney RS, Friedman JM; National Birth Defects Prevention Study. Use of selective-serotonin reuptake inhibitors in pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med*. 2007;356(26):2684-2692.
 18. Heikkinen T, Ekblad U, Kero P, Ekblad S, Laine K. Citalopram in pregnancy and lactation. *Clin Pharmacol Ther*. 2002;72(2):184-192.
 19. Sivojelezova A, Shuhaiber S, Sarkissian L, Einarson A, Koren G. Citalopram use in pregnancy: prospective comparative evaluation of pregnancy and fetal outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;193(6):2004-2009.
 20. Einarson A, Fatoye B, Sarkar M, et al. Pregnancy outcome following gestational exposure to venlafaxine: a multicenter prospective controlled study. *Am J Psychiatry*. 2001;158(10):1728-1730.
 21. Alwan S, Reefhuis J, Botto LD, Rasmussen SA, Correa A, Friedman JM; National Birth Defects Prevention Study. Maternal use of bupropion and risk for congenital heart defects. *Am J Obstet Gynecol*. 2010(1);203:52.e1-36.
 22. Chun-Fai-Chan B, Koren G, Fayed I, et al. Pregnancy outcome of women exposed to bupropion during pregnancy: a prospective comparative study. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;193(3):932-936.
 23. Einarson TR, Einarson A. Newer antidepressants in pregnancy and rates of major malformations: a meta-analysis of prospective comparative studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2005;14(12):823-827.
 24. Einarson A, Choi J, Einarson TR, Koren G. Incidence of major malformations in infants following antidepressant exposure in pregnancy: results of a large prospective cohort study. *Can J Psychiatry*. 2009;54(4):242-246.
 25. Cohen LS, Altshuler LL, Harlow BL, et al. Relapse of major depression during pregnancy in women who maintain or discontinue antidepressant treatment. *JAMA*. 2006;295(5):499-507.
 26. McKenna K, Koren G, Tetelbaum M, et al. Pregnancy outcome of women using atypical antipsychotic drugs: a prospective comparative study. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(4):444-449.
 27. Gentile S. Antipsychotic therapy during early and late pregnancy. A systematic review. *Schizophr Bull*. 2010;36(4): 518-544.
 28. Taylor DM, McAskill R. Atypical antipsychotics and weight gain—a systematic review. *Acta Psychiatr Scand*. 2000;101(6):416-432.
 29. Werler MM, Louik C, Shapiro S, Mitchell AA. Prepregnant weight in relation to risk of neural tube defects. *JAMA*. 1996;275(14):1089-1092.
 30. Stothard KJ, Tennant PWG, Bell R, Rankin J. Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2009;301(6):636-650.
 31. Rasmussen SA, Chu SY, Kim SY, Schmid CH, Lau J. Maternal obesity and the risk of neural tube defects: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2008(6);198:611-619.
 32. Einarson A, Boskovic R. Use and safety of antipsychotic drugs during pregnancy. *J Psychiatr Pract*. 2009;15(3):183-192.
 33. Yeshayahu T. The use of olanzapine in pregnancy and congenital cardiac and musculoskeletal abnormalities. *Am J Psychiatry*. 2007;164(11):1759-1760.
 34. Coppola D, Russo LJ, Kwarta RF Jr, Varughese R, Schmitter J. Evaluating the postmarketing experience of risperidone use during pregnancy: pregnancy and neonatal outcomes. *Drug Saf*. 2007;30(3):247-264.
 35. Thukral C, Wolf JL. Therapy insight: drugs for gastrointestinal disorders in pregnant women. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2006;3(5):256-266.
 36. Gill SK, O'Brien L, Einarson TR, Koren G. The safety of proton pump inhibitors (PPIs) in pregnancy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(6):1541-1545.
 37. Diav-Citrin O, Arnon J, Shechtman S, et al. The safety of proton pump inhibitors in pregnancy: a multicentre prospective controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005; 21(3):269-275.
 38. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med*. 2006;354(23):2443-2451.
 39. US Food and Drug Administration. Information for health-care professionals: angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACE inhibitor) drugs and pregnancy. www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm083944.htm. Accessed September 2, 2010.
 40. Carter JD, Ladhani A, Ricca LR, Valeriano J, Vasy FB. A safety assessment of tumor necrosis factor antagonists during pregnancy: a review of the Food and Drug Administration database. *J Rheumatol*. 2009;36(3):635-641.
 41. Koren G, Inoue M. Do tumor necrosis factor inhibitors cause malformations in humans? *J Rheumatol*. 2009;36(3):465-466.
 42. Gutzin SJ, Kozler E, Magee LA, Feig DS, Koren G. The safety of oral hypoglycemic agents in the first trimester of pregnancy: a meta-analysis. *Can J Clin Pharmacol*. 2003;10(4): 179-183.
 43. Elliott BD, Schenker S, Langer O, Johnson R, Prihoda T. Comparative placental transport of oral hypoglycemic agents in humans: a model of human placental drug transfer. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;171(3):653-660.
 44. Moretti ME, Rezvani M, Koren G. Safety of glyburide for gestational diabetes: a meta-analysis of pregnancy outcomes. *Ann Pharmacother*. 2008;42(4):483-490.
 45. DiaBeta [package insert]. Bridgewater, NJ: Sanofi-Aventis; 2009.
 46. Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP; MiG Trial Investigators. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(19):2003-2015. Erratum in: *N Engl J Med*. 395(1):106.
 47. Di Cianni G, Torlone E, Lencioni C, et al. Perinatal outcomes associated with the use of glargine during pregnancy. *Diabet Med*. 2008;25(8):993-996.
 48. Imbergamo MP, Amato MC, Sciortino G, et al. Use of glargine in pregnant women with type 1 diabetes mellitus: a case-control study. *Clin Ther*. 2008;30(8):1476-1484.
 49. The HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2008;358(19):1991-2002.

50. Kwon HL, Triche EW, Belanger K, Bracken MB. The epidemiology of asthma during pregnancy: prevalence, diagnosis, and symptoms. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2006;26(1):29-62.
 51. Merck Pregnancy Registries. Singulair (montelukast sodium). www.merckpregnancyregistries.com/singulair.html. Accessed September 2, 2010.
 52. Accolate [package insert]. Wilmington, DE: AstraZeneca Pharmaceuticals; 2010.
 53. Zyflo [package insert]. Cary, NC: Cornerstone Therapeutics; 2009.
 54. Bakhireva LN, Jones KL, Schatz M, et al; Organization of Teratology Information Specialists Collaborative Research Group. Safety of leukotriene receptor antagonists in pregnancy. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119(3):618-625.
 55. Sarkr M, Koren G, Kalra S, et al. Montelukast use during pregnancy: a multicentre, prospective, comparative study of infant outcomes. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009;65(12):1259-1264.
 56. Powrie RP, Larson L, Miller M. Managing asthma in expectant mothers. *Treat Respir Med.* 2006;5(1):1-10.
 57. National Cancer Institute. SEER stat fact sheets: breast. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>. Accessed September 2, 2010.
 58. Herceptin [package insert]. South San Francisco, CA: Genentech; 2009.
-