

ANTIBIOTICI IN GRAVIDANZA

A cura della Dott.ssa Caterina Palleria

Le infezioni più comunemente riscontrate durante la gravidanza sono le infezioni del tratto urinario, tra cui la pielonefrite, le infezioni sessualmente trasmesse e le infezioni delle vie respiratorie. Sebbene l'uso di farmaci in gravidanza sia gravato da potenziali rischi per il feto, il mancato trattamento di infezioni può determinare ulteriori rischi tra cui aborto, parto prematuro e basso peso alla nascita. Tuttavia una recente revisione che ha valutato i dati relativi a otto studi non ha dimostrato un aumentato rischio di anomalie congenite anche se tale dato non è stato conclusivo (1). La maggior parte degli antibiotici riesce ad attraversare la placenta con possibili conseguenze sul feto anche se (2), dipende molto dal periodo della gravidanza in cui il farmaco viene assunto. In particolare nella I settimana di gestazione, l'assunzione di un antibiotico, può determinare un effetto "tutto o nulla", provocando un aborto spontaneo o nessun danno. Nella restante parte del I trimestre, è più facile che si sviluppino alterazioni sia strutturali che funzionali perché avviene l'organogenesi. Nel II e nel III trimestre di gravidanza, il rischio si riduce in quanto la maggior parte degli organi è già differenziata (3). Dati di letteratura suggeriscono che gli antibiotici rappresentano quasi l'80% di tutti i farmaci prescritti durante la gravidanza e che circa il 20-25% delle donne riceveranno un antibiotico durante la gravidanza (4). L'amoxicillina e l'ampicillina sono considerati gli antibiotici di prima scelta in gravidanza. Secondo la suddivisione in categorie di rischio, della *Food and Drug Administration (FDA)*, nessuno dei farmaci antibiotici rientra nella categoria di rischio A e X, la maggior parte di essi ricade nelle categorie B e C mentre una minoranza rientra nella categoria D (Tabella 1).

RISCHIO TERATOGENO SECONDO LA FDA	
FARMACI	CATEGORIA DI RISCHIO
PENICILLINE	B
PENICILLINE/INIBITORI B LATTAMASI	B
MONOBATTAMI	B
AZTREONAM	B
CARBAPENEMI	B
ECETTO IMIPENEM/CILASTATINA	C
CEFLOSPORINE	B
MACROLIDI	B
ECETTO CLARITROMICINA	C
LINCOSAMIDI	B
AMINOGLICOSIDI	D
ECETTO GENTAMICINA	C
SULFAMIDICI	C
COTRIMOSSAZOLO	
GLICOPEPTIDI	C
ECETTO VANCOMICINA	B
TETRACICLINE	D
CHINOLONI	C
MISCELLANEA	
FOSFOMICINA	B
CLORAMFENICOLO	C
NITROFURANTOINA	B
METRONIDAZOLO	B

BETA LATTAMICI

Penicilline

Le penicilline attraversano la placenta ma, a causa della loro scarsa liposolubilità, non raggiungono concentrazioni elevate nel feto (5) il loro uso non è stato associato a malformazioni fetali (6-9). Sono stati riportati in letteratura rari casi di enterocolite necrotizzante associata all'esposizione ad amoxicillina/acido clavulanico o ampicillina, che tuttavia necessitano di ulteriori approfondimenti (10-12). Pertanto le penicilline possono essere considerati gli antibiotici di prima scelta in gravidanza e relativamente sicure anche se usate in associazione con inibitori delle beta-lattamasi (13).

Carbapenemi

L'uso di carbapenemi in gravidanza non è supportato da dati provenienti da grandi studi. Ertapenem, meropenem e doripenem rientrano nella Categoria di rischio B mentre imipenem-cilastatina nella categoria C (14). La terapia con carbapenemi dovrebbe essere riservata a donne in gravidanza con infezioni resistenti alla penicillina e alle cefalosporine.

Monobattami

Esistono dati poco consistenti circa la sicurezza dell'aztreonam in gravidanza. La maggior parte di essi riguarda il periodo perinatale (14) e pertanto aztreonam dovrebbe essere usato con cautela durante il primo trimestre in quanto i dati esistenti sono limitati (15). L'uso di aztreonam dovrebbe essere limitato ai casi di grave allergia penicillina per i quali la terapia beta-lattamica è controindicata.

Cefalosporine

Le cefalosporine hanno un profilo simile alle penicilline, anch'esse sono in grado di passare la barriera placentare. Sulla base dei dati disponibili, le cefalosporine a dosi terapeutiche appaiono non teratogene (16). Un studio ha dimostrato che bambini nati da madri che avevano ricevuto cefuroxime durante la gravidanza, hanno avuto uno normale sviluppo psicomotorio (17). Tuttavia è stato notato un aumento della clearance delle cefalosporine durante la gravidanza tale da rendere necessaria una modifica del dosaggio o dei tempi di somministrazione (18). Inoltre il ceftriaxone presentando un legame proteico molto alto, se somministrato poco prima (un giorno prima) del parto può spiazzare la bilirubina dal proprio legame proteico con

conseguente insorgenza di ittero neonatale (19). Insieme alle penicilline, le cefalosporine rappresentano gli antibiotici di prima linea durante la gravidanza.

MACROLIDI E KETOLIDI

I macrolidi sono dei farmaci di grandi dimensioni e per tale motivo raggiungono il feto a basse concentrazioni (20). Dati di letteratura non hanno dimostrato un potenziale effetto teratogeno di eritromicina (21), azitromicina, claritromicina (22, 23), josamycina, roxitromicina e spiramicina (24). L'eritromicina oltrepassa la barriera placentare, raggiungendo concentrazioni plasmatiche fetali che vanno dal 5% al 20% (3). Evidenze suggeriscono che l'eritromicina base e l'eritromicina succinato possono essere usate con sicurezza in gravidanza senza rischi per il feto (21). Tuttavia alcuni dati hanno suggerito una possibile associazione tra esposizione ad eritromicina nelle ultime 10 settimane di gravidanza e stenosi ipertrofica del piloro nel neonato (25). L'eritromicina estolato è stata associata ad un'incidenza del 10-15% di danno epatico di tipo colestatico, anche se reversibile, in donne esposte nel II trimestre di gravidanza, pertanto è assolutamente controindicata (3). Tuttavia, uno studio basato sui dati del registro delle nascite svedese, ha riportato un aumento lievemente significativo del tasso di malformazioni in 1.844 bambini esposti a macrolidi rispetto ai bambini esposti a fenossimetilpenicillina (26). Relativamente all'uso di claritromicina uno studio danese che ha analizzato i dati di prescrizione ha trovato un aumentato rischio di aborto spontaneo associato all'uso della claritromicina (27). Dai dati emersi da uno studio retrospettivo non si è evidenziato alcun effetto teratogeno in seguito ad assunzione di claritromicina (28). Recentemente una metanalisi che ha valutato l'associazione di malformazioni congenite maggiori e l'uso di macrolidi ha concluso che l'esposizione nel primo trimestre di gravidanza non determina un aumento del rischio di tali malformazioni (29). Ulteriormente una metanalisi ha evidenziato un maggiore rischio di aborto spontaneo in seguito all'uso di macrolidi (30). La telitromicina è un ketolide e poiché non esistono consistenti dati in letteratura circa il suo uso in gravidanza, ne è sconsigliato l'utilizzo ed è stata assegnata alla categoria di rischio C (31).

LINCOSAMIDI

La clindamicina passa la barriera placentare e si accumula nei tessuti fetali, tuttavia ad oggi non ci sono segnalazioni di effetti teratogeni (32). Il rischio di colite pseudomembranosa, grave complicanza che si può verificare in gravidanza con una frequenza analoga a quella della popolazione generale, porta ad evitare il suo utilizzo nella donna in gravidanza (3, 33).

AMINOGLICOSIDI

Generalmente non dovrebbero essere somministrati durante i primi 4 mesi di gravidanza a causa del rischio di ototossicità e nefrotossicità, anche se il danno all'VIII paio di nervi cranici è stato descritto solo in casi isolati in seguito ad esposizione fetale a streptomina (34). Inoltre uno studio caso-controllo non è riuscito a stabilire un aumento delle malformazioni dopo assunzione di neomicina per via orale e di gentamicina per via parenterale (35). Pertanto si sconsiglia l'uso di questi antibiotici soprattutto gentamicina per via parenterale in gravidanza in virtù del potenziale rischio di ototossicità. Aminoglicosidi per via parenterale dovrebbero essere somministrati solo in rari casi di infezioni potenzialmente fatali, che non hanno risposto a precedenti terapie, effettuando una valutazione delle funzioni uditive del nascituro nell'immediato post-parto (32).

SULFAMIDICI

I sulfamidici attraversano la barriera placentare, e raggiungono elevate concentrazioni nel feto e nel liquido amniotico. L'assunzione a termine di gravidanza può determinare emolisi nei neonati che hanno un deficit di G6PD (36); inoltre i sulfamidici, in particolare il sulfametossazolo, possono aumentare il rischio di kernittero, a causa dello spiazzamento della bilirubina dal sito di legame dell'albumina (37). Dati di letteratura suggeriscono che il trattamento con cotrimossazolo durante il 2°-3° mese di gravidanza aumenta il rischio di malformazioni congenite, soprattutto a carico dell'apparato urinario e del sistema cardiovascolare (38). Uno studio ha dimostrato la potenziale associazione tra trimetoprim e maggiore rischio di difetti del tubo neurale (39). Tuttavia recentemente questo dato non è stato confermato, in quanto non si è trovata associazione tra l'esposizione nel primo trimestre di gravidanza a trimetoprim e malformazioni maggiori (40). Inoltre l'esposizione a trimetoprim nel primo trimestre di gravidanza sembrerebbe raddoppiare il rischio di aborto (41). Pertanto tali farmaci sono agenti di seconda linea per il trattamento delle infezioni in gravidanza.

GLICOPEPTIDI E LIPOGLICOPEPTIDI

Vancomicina e teicoplanina vengono usati principalmente per infezioni da stafilococco aureus meticillina-resistenti ed infezioni da enterococco. Poiché esistono pochi dati sulla loro sicurezza in gravidanza (ototossicità e nefrotossicità) (42) i glicopeptidi dovrebbero sempre essere considerati come antibiotici di riserva e utilizzati solo in casi di reale necessità durante la gravidanza (32). Per quanto concerne il lipoglicopeptide telavancina studi su animali suggeriscono un potenziale effetto teratogeno pertanto viene assolutamente controindicata in gravidanza e rientra nella categoria di rischio C (43).

OXAZOLIDINONI

Sia il linezolid che il tedilozid rientrano nella categoria di rischio C. Studi su animali hanno evidenziato un lieve aumento di tossicità fetale (43). Inoltre un case report ha riportato che l'uso di linezolid per 4 settimane, in una donna alla 14° settimana di gravidanza, non ha determinato effetti teratogeni (44).

TETRACICLINE

Le tetracicline attraversano la barriera placentare e si accumulano nelle ossa in accrescimento e nei denti (45) causando displasia dello smalto, con colorito giallo-marrone dei denti decidui (46). È stato riportato che il trattamento con ossitetraciclina, durante il 2° mese di gravidanza, causa difetti di sviluppo del tubo neurale, palatoschisi ed anomalie congenite multiple (47). In uno studio retrospettivo, si è dimostrato che l'assunzione di doxiciclina nel 2°-3° mese di gravidanza non ha avuto effetti teratogeni (48). Inoltre di notevole importanza gli effetti epatotossici delle tetracicline sulle gestanti, in particolare è stata riportata una degenerazione grassa del fegato, talora letale, in donne gravide che avevano assunto elevate dosi di tetracicline per via parenterale (49-50). Inoltre le tetracicline possono causare danni alla gestante come pancreatite e nefropatie (51). Tutte le tetracicline sono controindicate dopo la 16° settimana di gestazione, tuttavia prima di tale periodo hanno un'indicazione come seconda linea.

FLUOROCHINOLONI

Nonostante i fluorochinoloni appartengano alla classe C secondo la classificazione dell'FDA sono generalmente controindicati in gravidanza. Dati preclinici (52) evidenziano la possibilità che i fluorochinoloni, a dosi sovraterapeutiche, causino difetti dello sviluppo scheletrico nel feto e che abbiano un effetto abortigeno. Alcuni studi hanno suggerito una potenziale associazione tra fluorochinoloni e tossicità renale, difetti cardiaci e del sistema nervoso centrale (53, 54). Tuttavia recentemente non si è evidenziato un aumentato rischio di malformazioni fetali né di danni muscoloscheletrici del feto in nati da madri esposte durante il I trimestre di gravidanza ai chinoloni (norfloxacina, ciprofloxacina, ofloxacina) (55-59). Pertanto, a scopo precauzionale, se ne sconsiglia l'uso in gravidanza. Laddove si renda necessario la somministrazione di tali antibiotici si consiglia l'utilizzo di ciprofloxacina o norfloxacina di cui si ha un minimo di dati relativi all'uso in gravidanza.

MISCELLANEA

FOSFOMICINA

La fosfomicina attraversa la barriera placentare, tuttavia non sono stati riportati eventi avversi nel feto o nel neonato (60).

CLORAMFENICOLO

Dati di letteratura suggeriscono che l'uso del cloramfenicolo in gravidanza non sia associato a rischio teratogeno per il feto (61); tuttavia il suo uso, soprattutto nel III trimestre di gravidanza, dovrebbe essere evitato, perché può causare la "sindrome grigia" del neonato, specie se nato prematuro. Tale sindrome, provocata dalla ridotta coniugazione del cloramfenicolo, a causa dell'inadeguata attività della glicuroniltransferasi nel I mese di vita ed alla conseguente riduzione dell'escrezione renale del farmaco non coniugato, può rivelarsi fatale nel 40% dei casi (62).

NITROFURANTOINA

La nitrofurantoina oltrepassa la barriera placentare, ma raggiunge concentrazioni molto basse nel liquido amniotico. In passato erano stati riportati casi palatoschisi, atresia/stenosi anorettale, difetti cardiaci e ipospadia (63, 64). Tuttavia una recente metanalisi non ha trovato associazione tra l'esposizione in gravidanza a nitrofurantoina ed aumentato rischio di malformazioni maggiori, anche se il numero limitato del campione esaminato potrebbe avere influito sul dato (65, 66). Se somministrata a termine di gravidanza, potrebbe indurre emolisi in neonati con deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD) anche se nessun caso di danno emolitico nel neonato è stato mai riscontrato. La nitrofurantoina rappresenta quindi una valida alternativa per la terapia delle infezioni delle vie urinarie nel primo trimestre di gravidanza.

METRONIDAZOLO

Il metronidazolo attraversa la barriera placentare, e raggiunge elevate concentrazioni nel sangue fetale e nel liquido amniotico. Un'aumentata incidenza di anomalie congenite è stata riportata nei nati da madri che avevano assunto metronidazolo nel I trimestre di gravidanza (67), tuttavia tale dato non è stato confermato in uno studio successivo (68). Successivamente ulteriori studi hanno dimostrato che l'uso di metronidazolo durante il I trimestre di gravidanza non risulta essere associato ad un aumentato rischio di malformazioni congenite (69-71). Uno studio retrospettivo ha mostrato un'associazione tra esposizione prenatale al

metronidazolo e rischio di neuroblastoma nell'infanzia anche se non statisticamente significativa (72). Un ulteriore studio condotto su un lungo periodo (20 anni) non ha trovato correlazione tra l'esposizione a metronidazolo in gravidanza e rischio di cancro (73). Pertanto anche se non ci sono dati conclusivi si consente l'uso in gravidanza laddove vi siano infezioni potenzialmente pericolose per la gestante.

RACCOMANDAZIONI

Valutare la reale necessità del trattamento (rischio/beneficio)

Laddove il trattamento farmacologico si renda necessario, utilizzare come farmaci di prima scelta i beta lattamici in virtù della consistente mole di dati circa il loro uso in gravidanza

Preferire la monoterapia e la somministrazione per via orale

Considerare le caratteristiche del farmaco, la permeabilità placentare e la via di eliminazione

FARMACO	RISCHIO TERATOGENO	ALLATTAMENTO
PENICILLINA	Nessun aumento di anomalie congenite nei nati esposti ^{6-9;74,75}	COMPATIBILE
AMOXICILLINA	Nessun aumento di anomalie congenite nei nati esposti ^{6-9;75}	COMPATIBILE
AMOXICILLINA/ACIDO CLAVULANICO	Nessun aumento di anomalie congenite nei nati esposti ^{6-9;75} Casi di enterocolite necrotizzante non confermate da studi successivi ¹⁰	COMPATIBILE
AMPICILLINA	Nessun aumento di anomalie congenite nei nati esposti ^{6-9;75} Casi di enterocolite necrotizzante non confermate da studi successivi ¹¹⁻¹²	COMPATIBILE
CEFALEXINA	Studi su piccoli campioni non hanno evidenziato un significativo aumento di anomalie congenite nei nati esposti ^{16,76}	COMPATIBILE Passa nel latte materno e si ritrova a basse concentrazioni
CEFACLOR	Studi su piccoli campioni non hanno evidenziato un significativo aumento di anomalie congenite nei nati esposti ^{16,76}	DATI NON DISPONIBILI
CEFUROXIMA	Studi su piccoli campioni non hanno evidenziato un significativo aumento di anomalie congenite nei nati esposti Sporadiche segnalazioni (case-reports) di ipospadia, displasia delle anche, ano imperforato ^{16,76,77}	COMPATIBILE
CEFTRIAXONE	Studi su piccoli campioni non hanno evidenziato un significativo aumento di anomalie congenite nei nati esposti ^{16,76}	COMPATIBILE
ERITROMICINA	Nessun aumento di anomalie congenite nei nati esposti ^{21,30,75} Lieve aumento del rischio di stenosi ipertrofica del piloro ²⁵	Passa nel latte materno, ma non vi sono segnalazioni di significativi effetti avversi correlati all'allattamento
CLARITROMICINA	Nessun aumento di anomalie congenite nei nati esposti ^{23,28,75} Lieve aumento rischio aborto spontaneo ^{27,30}	DATI NON DISPONIBILI
GENTAMICINA	Non vi sono segnalazioni di un significativo aumento di anomalie congenite nei nati esposti durante il primo trimestre di gravidanza. Potenziale effetto nefrotossico ed ototossico per l'embrione-feto, vi sono solo sporadici case-report ³²	COMPATIBILE
CLINDAMICINA	Nessun aumento di anomalie congenite nei nati esposti anche se non sono disponibili studi epidemiologici sistematici ^{32,75}	COMPATIBILE
SPIRAMICINA	Nessun aumento di anomalie congenite nei nati esposti anche se non sono disponibili studi epidemiologici sistematici ²⁴	DATI NON DISPONIBILI
CIPROFLOXACINA	Studi su piccoli campioni non hanno evidenziato un significativo aumento di anomalie congenite nei nati esposti ⁵⁵⁻⁵⁹ Sporadiche segnalazioni di malformazioni in case report ⁷⁶	Passa nel latte materno L'accademia dei pediatri americana la considera compatibile con l'allattamento. Restano tuttavia aperte le ipotesi di teorici effetti tossici sulle cartilagini nel bambino

Bibliografia

1. Thinkhamrop J, Hofmeyr GJ, Adetoro O, Lumbiganon P, Ota E. Antibiotic prophylaxis during the second and third trimester to reduce adverse pregnancy outcomes and morbidity. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:CD002250.
2. Meyer J.M., Rodvold K.A. Antibiotics during pregnancy. *Infect. Med.*12, 420.
3. Nardiello S, Pizzella T, Ariviello R. Risks of antibacterial agents in pregnancy. *Infez Med.* 2002; 10:8-15. Review. Italian.
4. Bookstaver PB, Bland CM, Griffin B, Stover KR, Eiland LS, McLaughlin M. A review of antibiotic use in pregnancy. *Pharmacotherapy.* 2015; 35:1052–1062.
5. Mylonas I. Antibiotic chemotherapy during pregnancy and lactation period: aspects for consideration. *Arch Gynecol Obstet.* 2011; 283:7-18.
6. Dencker BB, Larsen H, Jensen ES, Schonheyder HC, Nielsen GL, Sorensen HT. Birth outcome of 1886 pregnancies after exposure to phenoxymethylpenicillin in utero. *Clin Microbiol Infect,* 2002; 8:196–201.
7. Lewis DF, Adair CD, Robichaux AG, Jaekle RK, Moore JA, Evans AT, Fontenot MT Antibiotic therapy in preterm premature rupture of membranes: are seven days necessary? A preliminary, randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol,* 2003; 188:1413–1416.
8. Czeizel AE, Rockenbauer M, Sorensen HT, Olsen J. Augmentin treatment during pregnancy and the prevalence of congenital abnormalities: a population-based case–control teratologic study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol,* 2001; 97:188–192.
9. Sigg TR, Kuhn BR. Inadvertent intrauterine infusion of ampicillin–sulbactam. *Am J Health Syst Pharm,* 2000; 57:215.
10. Al-Sabbagh A, Moss S, Subhedar N. Neonatal necrotising enterocolitis and perinatal exposure to co-amoxyclov. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004; 89: F187.
11. Kenyon S, Boulvain M, Neilson J. Antibiotics for preterm rupture of the membranes: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2004; 104:1051-7.
12. Weintraub AS, Ferrara L, Deluca L, Moshier E, Green RS, Oakman E, Lee MJ, Rand L. Antenatal antibiotic exposure in preterm infants with necrotizing enterocolitis. *J Perinatol.* 2012; 32:705-9.
13. Czeizel A.E., Rockenbauer M, Sorensen H.T., Olsen J. Augmentin treatment during pregnancy and the prevalence of congenital abnormalities: a population-based case-control teratologic study. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2001; 97, 188-192.
14. Briggs GGFR. *Drugs in pregnancy and lactation.* Baltimore, MD: Williams and Wilkins, 2014.
15. Clark P. Aztreonam. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1992; 3:519–28.

16. Czeizel AE, Rockenbauer M, Sorensen HT, Olsen J. Use of cephalosporins during pregnancy and in the presence of congenital abnormalities: a population-based, case-control study. *Am J Obstet Gynecol*, 2001; 184:1289–1296.
17. Manka W, Solowiow R, Okrzeja D. Assessment of infant development during an 18-month follow-up after treatment of infections in pregnant women with cefuroxime axetil. *Drug Saf*, 2000; 22:83–88.
18. Heikkila A, Erkkola R. Review of -lactam antibiotics in pregnancy. The need for adjustment of dosage schedules. *Clin Pharmacokinet*, 1994; 27:49–62 27.
19. Guinto VT, De Guia B, Festin MR, Dowswell T. Different antibiotic regimens for treating asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010, 8:CD007855.
20. Mylonas I. Antibiotic chemotherapy during pregnancy and lactation period: aspects for consideration. *Arch Gynecol Obstet*. 2011; 283:7-18.
21. Czeizel AE, Rockenbauer M, Sorensen HT, Olsen J. A population-based case-control teratologic study of oral erythromycin treatment during pregnancy. *Reprod Toxicol*, 1999; 13:531–536.
22. Einarson A, Phillips E, Mawji F, D’Alimonte D, Schick B, Addis A, Mastroiacova P, Mazzone T, Matsui D, Koren G. A prospective controlled multicentre study of clarithromycin in pregnancy. *Am J Perinatol*, 1998; 15:523–525.
23. Schick B, Hom M, Librizzi R, Donnenfeld A. Pregnancy outcome following exposure to clarithromycin. *Reprod Toxicol*, 1996; 10:162.
24. Czeizel AE, Rockenbauer M, Olsen J, Sorensen HT. A case-control teratological study of spiramycin, roxithromycin, oleandomycin and josamycin. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2000; 79:234–237.
25. Mahon B.E., Rosenman M.B., Kleiman M.B. Maternal and infant use of erythromycin and other macrolide antibiotics as risk factors for infantile hypertrophic pyloric stenosis. *J. Pediatr*. 2001; 139, 380-384.
26. Kallen BA, Otterblad Olausson P, Danielsson BR. Is erythromycin therapy teratogenic in humans? *Reprod Toxicol*, 2005; 20:209–214.
27. Andersen JT, Petersen M, Jimenez-Solem E, et al. Clarithromycin in early pregnancy and the risk of miscarriage and malformation: a register based nationwide cohort study. *PLoS One* 2013; 8:53327.
28. Einarson A, Phillips E, Mawji F, D’Alimonte D, Schick B, Addis A, Mastroiacova P, Mazzone T, Matsui D, Koren G. A prospective controlled multicentre study of clarithromycin in pregnancy. *Am J Perinatol* 1998; 15:523–525.
29. Bérard A, Sheehy O, Zhao JP, Nordeng H. Use of macrolides during pregnancy and the risk of birth defects: a population-based study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2015; 24:1241-8.
30. Muanda FT, Sheehy O, Bérard A. Use of antibiotics during pregnancy and risk of spontaneous abortion. *CMAJ*. 2017, 1;189: E625-E633.

31. Bookstaver PB, Bland CM, Griffin B, Stover KR, Eiland LS, McLaughlin M. A Review of Antibiotic Use in Pregnancy. *Pharmacotherapy*. 2015; 35:1052-62.
32. Mylonas I. Antibiotic chemotherapy during pregnancy and lactation period: aspects for consideration. *Arch Gynecol Obstet*. 2011; 283:7-18.
33. Trexler MF, Fraser TG, Jones MP. Fulminant pseudomembranous colitis caused clindamycin phosphate vaginal cream. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:2113.
34. Assael B.M., Parini R., Rusconi. Ototoxicity of aminoglycoside antibiotics in infants and children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1982; 357-365.
35. Czeizel AE, Rockenbauer M, Olsen J, Sorensen HT. A teratological study of aminoglycoside antibiotic treatment during pregnancy. *Scand J Infect Dis*, 2000; 32:309–313.
36. Hawkins D.F. Teratogenesis and other adverse effects on the fetus of antimicrobial drugs used in pregnancy. *J. Exp. Obstet. Gynecol.* 13, 113-124, 1986.
37. Hedstrom S., Martens M.G. Antibiotics in pregnancy. *Clin. Obstet. Gynecol.* 36, 886-892, 1993.
38. Czeizel A.E., Rockenbauer M., Sorensen H.T., Olsen J. The teratogenic risk of trimethoprim-sulfonamides: a population based case-control study. *Reprod. Toxicol.* 15, 637-646, 2001.
39. Hernández-Díaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Neural tube defects in relation to use of folic acid antagonists during pregnancy. *Am J Epidemiol.* 2001; 153:961-968.
40. Hansen C, Andrade SE, Freiman H, Dublin S, Haffner K, Cooper WO, Cheetham TC, Toh S, Li DK, Raebel MA, Kuntz JL, Perrin N, Rosales AG, Carter S, Pawloski PA, Maloney EM, Graham DJ, Sahin L, Scott PE, Yap J, Davis R. Trimethoprim-sulfonamide use during the first trimester of pregnancy and the risk of congenital anomalies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2016 Feb; 25:170-8.
41. Andersen JT, Petersen M, Jimenez-Solem E, Broedbaek K, Andersen EW, Andersen NL, Afzal S, Torp-Pedersen C, Keiding N, Poulsen HE. Trimethoprim use in early pregnancy and the risk of miscarriage: a register-based nationwide cohort study. *Epidemiol Infect.* 2013; 141:1749-55.
42. Reyes M.P., Ostrea M., Cabinian A.E., et al. Vancomycin during pregnancy: does it cause hearing loss or nephrotoxicity in the infant? *Am. J. Obstet. Gynecol.* 161, 971-981, 1989.
43. Bookstaver PB, Bland CM, Griffin B, Stover KR, Eiland LS, McLaughlin M. A Review of Antibiotic Use in Pregnancy. *Pharmacotherapy*. 2015; 35:1052-62.
44. Mercieri M, Di Rosa R, Pantosti A, De Blasi RA, Pinto G, Arcioni R. Critical pneumonia complicating early-stage pregnancy. *Anesth Analg.* 2010;21;110 :852-4.

45. Cohan S.Q., Bevelander G., Tiamsic T. Growth inhibition of prematures receiving tetracycline: clinical 15 2002 and laboratory investigation. *Am. J. Dis. Child.* 105, 453461, 1963.
46. Knothe H., Dette G.A. Antibiotics in pregnancy: toxicity and teratogenicity. *Infection* 13, 49-51, 1985.
47. Czeizel A.E., Rockenbauer M. A population-based case-control teratologic study of oral oxytetracycline treatment during pregnancy. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 88, 27-33, 2000.
48. Czeizel A.E., Rockenbauer M. Teratogenic study of doxycycline. *Obstet. Gynecol.* 89, 524-528, 1997.
49. Whalley J.P., Adams R.H., Combes B. Tetracycline toxicity in pregnancy: liver and pancreatic dysfunction. *JAMA* 189, 357-362, 1964.
50. Wenk RE, Gebhardt FC, Bhagavan BS, Lustgarten JA, McCarthy EF. Tetracycline-associated fatty liver of pregnancy, including possible pregnancy risk after chronic dermatologic use of tetracycline. *J Reprod Med*, 1981; 26:135–141.
51. Whalley PJ, Martin FG, Adams RH. Combes B Disposition of tetracycline by pregnant women with acute pyelonephritis. *Obstet Gynecol*, 1970; 36:821–826.
52. von Rosenstiel N., Adam D. Quinolone antibacterials: an update of their pharmacology and therapeutic use. *Drugs* 47, 872-901, 1994.
53. Crider KS, Cleves MA, Reefhuis J, Berry RJ, Hobbs CA, Hu DJ. Antibacterial medication uses during pregnancy and risk of birth defects: National Birth Defects Prevention Study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009; 11:978–85. 30.
54. Guinto VT, De Guia B, Festin MR, Dowswell T. Different antibiotic regimens for treating asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;9:CD007855.
55. Gough AW, Kasali OB, Sigler RE, Baragi V Quinolone arthropathy acute toxicity to immature articular cartilage. *Toxicol Pathol*, 1992; 20:436–449.
56. Schaefer C, Amoura-Elefant E, Vial T, Ornoy A, Garbis H, Robert E, Rodriguez-Pinilla E, Pexieder T, Prapas N, Merlob P. Pregnancy outcome after prenatal quinolone exposure. Evaluation of a case registry of the European Network of Teratology Information Services (ENTIS). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 69:83–89.
57. Berkovitch M, Pastuszak A, Gazarian M, Lewis M, Koren G. Safety of the new quinolones in pregnancy. *Obstet Gynecol*, 1994; 84:535–538.
58. Loebstein R, Addis A, Ho E, Andreou R et al. Pregnancy outcome following gestational exposure to fluoroquinolones: a multicenter prospective controlled study. *Antimicrob Agents Chemother*, 1998; 42:1336–1339.
59. Larsen H., Nielsen G.L., Schonheyder H.C., Olesen C., Sorensen H.T. Birth outcome following maternal use of fluoroquinolones. *Int. J. Antimicrob. Agents* 18, 259262, 2001.
60. Keating GM. Fosfomicin trometamol: a review of its use as a single-dose oral treatment for patients with acute lower urinary tract infections and pregnant women with asymptomatic bacteriuria. *Drugs* 2013; 17:1951–66.

61. Czeizel A.E., Rockenbauer M., Sorensen H.T., Olsen J. A population-based case-control teratologic study of oral chloramphenicol treatment during pregnancy. *Eur. J. Epidemiol.* 16, 323-327, 2000.
62. Craft A.W., Brocklebank J.T., Hey E.N., Jackson R.H. The "grey toddler": chloramphenicol toxicity. *Arch. Dis. Child.* 49, 235-237, 1974.
63. Czeizel AE, Rockenbauer M, Sørensen HT, Olsen J. Nitrofurantoin and congenital abnormalities. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001; 95:119-26.
64. Källén BA, Otterblad Olausson P. Maternal drug use in early pregnancy and infant cardiovascular defect. *Reprod Toxicol.* 2003; 17:255-61.
65. Goldberg O, Koren G, Landau D, Lunenfeld E, Matok I, Levy A. Exposure to nitrofurantoin during the first trimester of pregnancy and the risk for major malformations. *J Clin Pharmacol.* 2013; 53:991-5.
66. Goldberg O, Moretti M, Levy A, Koren G. Exposure to nitrofurantoin during early pregnancy and congenital malformations: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can.* 2015; 37 :150-156.
67. Peterson W.F., Stauch J.E., Ryder C.D. Metronidazole in pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 94, 343-349, 1966.
68. Robbie M.O., Sweet R.L. Metronidazole use in obstetrics and gynecology: a review. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 145, 865-881, 1983.
69. Burtin P., Taddio A., Ariburnu O., Einarson T.R., Koren G. Safety of metronidazole in pregnancy: a metaanalysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 172, 525-529, 1995.
70. Caro-Paton T., Carvajal A., Martin de Diego I., Martin-Arias L.H., Alvarez Requejo A., Rodriguez Pinella E. Is metronidazole teratogenic? A meta-analysis. *Brit. J. Clin. Pharmacol.* 44, 179-182, 1997.
71. Czeizel A.E., Rockenbauer M. A population based case-control teratologic study of oral metronidazole treatment during pregnancy. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 105, 322-327, 1998.
72. Thapa P.B., Whitlock J.A., Brockman Worrell K.G., et al. Prenatal exposure to metronidazole and risk of childhood cancer: a retrospective cohort study of children younger than 5 years. *Cancer* 83, 1461-1468, 1998.
73. Beard CM, Noller KL, O'Fallon WM, Kurland LT, Dahlin DC. Cancer after exposure to metronidazole. *Mayo Clin Proc.* 1988; 63:147-153.
74. Larsen H, Nielsen GL, Sørensen HT, Møller M, Olsen J, Schønheyder HC. A follow-up study of birth outcome in users of pivampicillin during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2000; 79:379-83.
75. Nahum GG, Uhl K, Kennedy DL. Antibiotic use in pregnancy and lactation: what is and is not known about teratogenic and toxic risks. *Obstet Gynecol.* 2006; 107:1120-38. Review.
76. <http://www.farmaciegravidanza.gov.it/>

77. Berkovitch M, Segal-Socher I, Greenberg R, Bulkowshtein M, Arnon J, Merlob P, Or-Noy A. First trimester exposure to cefuroxime: a prospective cohort study. *Br J Clin Pharmacol.* 2000; 50:161-5.