

ANTISTAMINICI IN GRAVIDANZA

A cura della Dott.ssa Caterina Palleria

Gli antistaminici sono farmaci di largo impiego in quanto vengono prescritti per patologie molto comuni quali congiuntivite, rinite allergica, asma e orticaria, condizioni che possono peggiorare, rimanere stabili o migliorare in gravidanza (1-3). Tali farmaci risultano tra i più comunemente prescritti anche durante la gravidanza, **circa il 15% delle donne in gravidanza riferiscono l'uso di antistaminici**, in particolare durante il primo trimestre (4-6). Tuttavia nonostante il largo impiego i dati ad oggi disponibili sugli effetti embrio-fetali e neonatali dell'assunzione di antistaminici in gravidanza ed allattamento non sono esaustivi. Diversi studi suggeriscono che i recettori istaminergici hanno notevoli implicazioni in gravidanza, influenzando sia la fase di impianto che le contrazioni uterine (7-9), con conseguente impatto sugli esiti di gravidanza come l'aborto spontaneo e la nascita pretermine. Tuttavia, **una recente metanalisi non ha rilevato alcuna associazione tra esposizione nel primo trimestre di gravidanza e aborto spontaneo** (10). La prima meta-analisi, condotta oltre 20 anni fa, per valutare la sicurezza d'uso degli antistaminici in gravidanza, ha documentato una relativa sicurezza di tali farmaci (11). Una successiva meta-analisi (12), ha analizzato i dati derivanti da 32 studi che includevano un totale di 49,635 donne che avevano assunto antistaminici durante la gravidanza confrontandole con 1,302,596 controlli. Dall'analisi emerse che il rischio di malformazioni maggiori nei nati da donne esposte ad antistaminici non era superiore a quello della popolazione controllo (OR 1,07; 95% CI 0,98-1,16). Tali dati furono confermati da un'ulteriore revisione sistemica (13), che incluse un maggior numero di studi; inoltre considerando la prematurità, dall'analisi dei nove studi disponibili non emerse alcun aumento del rischio di prematurità in seguito all'esposizione ad antistaminici (10, 14-21), nello specifico furono riportate 1799 nascite premature nelle donne esposte rispetto a 9156 nei controlli; riguardo il rischio di aborto spontaneo, dall'analisi dei tredici studi disponibili (10, 14, 22-32) venne documentato un totale di 2522 casi di aborto nelle donne esposte rispetto a 7276 casi nelle donne non esposte; infine solo in tre studi fu riportato un basso peso alla nascita (17,30,32) su un totale di 265 donne esposte e 384 controlli non esposti. Di seguito una tabella con le categorie di rischio dei vari farmaci antistaminici secondo la Food and Drug Administration (FDA).

Categorie di rischio secondo la classificazione FDA			
Clorfeniramina	B	Fexofenadina	C
Ciproptadina	B	Loratadina	B
Desclorfeniramina	B	Desloratadina	C
Idrossizina	C	Levocabastina	C
Prometazina	C	Ketotifene	C
Tripelennamina	B	Ebastina	B
Cetirizine	B	Mizolastina	C
Levocetirizina	B	Azelastina	C

CETIRIZINA

Antistaminico di seconda generazione, metabolita attivo della idrossizina. Studi sull'animale hanno dimostrato la non teratogenicità di tale farmaco (33). Un piccolo studio prospettico e comparativo condotto da Motherisk su 39 donne esposte alla cetirizina (37 nel primo trimestre) non ha trovato alcun aumentato rischio rispetto al gruppo delle non esposte (34). Dati più recenti confermano non aumento del rischio teratogeno in seguito all'esposizione a cetirizina (35). Una recente metanalisi ha suggerito che l'esposizione durante il primo trimestre di gravidanza non comporta un aumento del rischio di malformazioni maggiori o aborti spontanei (36). *Pertanto è considerato uno dei farmaci di scelta in gravidanza ed in allattamento, tuttavia se assunta nel 2°-3° trimestre di gravidanza può determinare depressione respiratoria neonatale, e se usata in allattamento può causare una leggera sedazione nel neonato (37).*

LEVOCETIRIZINA

Enantiomero attivo della cetirizina. Ad oggi i dati disponibili sugli effetti embrio-fetali e neonatali della levocetirizina in gravidanza ed allattamento non sono esaustivi. In caso di assunzione durante l'allattamento vanno monitorati gli eventuali effetti sul neonato (sedazione e irritabilità) (37).

LORATADINA

L'uso di loratadina in gravidanza non è associato ad un aumentato rischio di malformazioni maggiori (38). Nel 2002 uno studio svedese aveva riportato un'aumentata frequenza di ipospadia in seguito all'esposizione a tale farmaco nel primo trimestre di gravidanza (39), tuttavia tale rischio non è stato confermato da studi successivi (39-41). Durante l'allattamento è indicato un controllo pediatrico per valutare l'insorgenza di irritabilità o sedazione (37).

DESLORATADINA

Metabolita attivo della loratadina, pertanto non è atteso un rischio teratogeno incrementato correlato all'assunzione di tale farmaco. In caso di terapia durante l'allattamento vanno monitorati gli eventuali effetti sul neonato (es. sedazione e irritabilità).

FEXOFENADINA

Metabolita attivo non tossico della terfenadina. Anche se gli studi sugli animali non hanno mostrato teratogenicità, si sono osservate diminuzioni di peso e sopravvivenza. Non ci sono abbondanti dati riguardo l'uso di fexofenadina in donne in gravidanza (42) ad oggi è disponibile solo uno studio su un piccolo campione di donne che avevano assunto fexofenadina durante il primo trimestre di gravidanza non evidenziando malformazioni congenite maggiori nei nati esposti (AIFA). *L'allattamento in corso di terapia materna con fexofenadina non è controindicato, tuttavia è indicato un monitoraggio pediatrico.*

KETOTIFENE

Nell'animale da esperimento, somministrato ad alti dosaggi, non ha causato alcun aumento di malformazioni congenite, ma un ridotto peso neonatale ed una ridotta sopravvivenza. *Non sono disponibili informazioni riguardanti gli effetti sul neonato in caso di assunzione materna in gravidanza (37).*

EBASTINA

Profarmaco della carebastina. Anche se dati preclinici non segnalano effetti teratogeni, data la recente commercializzazione non sono disponibili dati consistenti sugli effetti dell'esposizione ad ebastina in gravidanza e allattamento (37).

LEVOCABASTINA

Antistaminico di nuova generazione, con scarsi effetti sedativi sul SNC. I dati disponibili sugli animali di laboratorio sono limitati; vi sono segnalazioni di un aumento del rischio di malformazioni congenite (in particolare anomalie del SNC e facciali, polidattilia), rispetto all'atteso, per somministrazioni di alte dosi. Non vi sono in letteratura studi in campo umano su ampi campioni di donne sugli effetti dell'uso di levocabastina in gravidanza; ad oggi, per il suo uso saltuario in gravidanza, non vi sono segnalazioni di effetti embrio-feto-tossici. Non vi sono dati in letteratura sugli effetti dell'uso della levocabastina in corso di allattamento (37).

MIZOLASTINA

Data la recente commercializzazione, non vi sono consistenti dati in letteratura sul potenziale teratogeno e/o embriofetotossico nell'uomo. Gli studi preclinici non hanno evidenziato, ad oggi, effetti teratogeni anche a

dosaggi più alti di quelli terapeutici per l'uomo (37). Non vi sono dati sugli effetti dell'allattamento al seno in corso di terapia materna con tale farmaco (37).

AZELASTINA

Non vi sono in letteratura studi in campo umano su ampi campioni di donne sugli effetti dell'uso di azelastina in gravidanza; ad oggi, per il suo uso saltuario in gravidanza, non vi sono segnalazioni di effetti embrio-feto-tossici. Nei roditori passa la placenta in quantità limitate. I dati disponibili sugli animali di laboratorio segnalano, per somministrazioni di alte dosi di azelastina durante l'embriogenesi, perdita fetale, scarsa crescita fetale ed aumento del rischio di malformazioni congenite (in particolare scheletriche). Non vi sono dati in letteratura sugli effetti dell'uso dell'azelastina in corso di allattamento al seno (37).

CONCLUSIONI

Dai dati di letteratura, ad oggi disponibili, possiamo concludere che l'esposizione ad antistaminici di prima generazione durante la gravidanza non è associata ad aumentato rischio di malformazioni maggiori o ad altri effetti avversi fetali, anche se bisogna tenere presente il loro effetto sedativo. Per alcuni antistaminici di seconda generazione non abbiamo informazioni sufficienti circa la loro reale teratogenicità, anche se per la maggior parte di essi non è stato osservato alcun effetto negativo sugli esiti della gravidanza. *Pertanto si raccomanda di evitare l'assunzione di nuove molecole e preferire, laddove necessario, farmaci di cui si abbiano maggiori informazioni riguardo la loro sicurezza in gravidanza.*

Bibliografia

1. Schatz M, Zeiger RS. Diagnosis and management of rhinitis during pregnancy. *Allergy Proc* 1988; 9:545–54.
2. Kircher S, Schatz M, Long L. Variables affecting asthma course during pregnancy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89:463–6.
3. Roth HL, Kierland RR. The natural history of atopic dermatitis. A 20-year follow-up study. *Arch Dermatol* 1964; 89:209–14.
4. Stephansson O, Granath F, Svensson T, Haglund B, Ekblom A, Kieler H. Drug use during pregnancy in Sweden assessed by the Prescribed Drug Register and the Medical Birth Register. *Clin Epidemiol*. 2011; 3:43–50. 2.
5. Werler MM, Mitchell AA, Hernandez-Diaz S, Honein MA. Use of over the-counter medications during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2005; 193:771–7. 3.
6. Li Q, Mitchell AA, Werler MM, Yau WP, Hernández-Díaz S. Assessment of antihistamine use in early pregnancy and birth defects. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013; 1:666–74.
7. Matsuyama K, Ichikawa T, Nitta Y, et al. Localized expression of histamine H1 receptors in syncytiotrophoblast cells of human placenta. *J Pharmacol Sci*. 2006; 102:331–337.
8. Pennefather JN, Patak E, Ziccone S, et al. Regulation of the stimulant actions of neurokinin A and human hemokinin-1 on the human uterus: A comparison with histamine. *Biol Reprod*. 2006; 75:334–341.
9. Rudolph MI, Reinicke K, Cruz MA, Gallardo V, Gonzalez C, Bardisa L. Distribution of mast cells and the effect of their mediators on contractility.
10. Aldridge TD, Hartmann KE, Michels KA, Velez Edwards DR. First-trimester antihistamine exposure and risk of spontaneous abortion or preterm birth. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2014; 23:1043-50.
11. Seto A, Einarson T, Koren G. Pregnancy outcome following first trimester exposure to antihistamines: meta-analysis. *Am J Perinatol*. 1997; 14:119–24.
12. Chin JW, Gregor S, Persaud N. Re-analysis of safety data supporting doxylamine use for nausea and vomiting of pregnancy. *Am J Perinatol*. 2014; 31:701–10.
13. Etwel F, Faught LH, Rieder MJ, Koren G. The Risk of Adverse Pregnancy Outcome After First Trimester Exposure to H1 Antihistamines: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drug Saf*. 2017; 40:121-132.
14. Etwel F, Djokanovic N, Moretti ME, Boskovic R, Martinovic J, Koren G. The fetal safety of cetirizine: an observational cohort study and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol*. 2014; 34:392–9.
15. Kullander S, Källén B. A prospective study of drugs and pregnancy. II. Anti-emetic drugs. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1976; 55:105–11.
16. Wilton LV, Pearce GL, Martin RM, Mackay FJ, Mann RD. The outcomes of pregnancy in women exposed to newly marketed drugs in general practice in England. *Br J Obstet Gynaecol*. 1998; 105:882–9.
17. Loebstein R, Lalkin A, Addis A, Costa A, Lalkin I, Bonati M, Koren G. Pregnancy outcome after gestational exposure to terfenadine: a multicenter, prospective controlled study. *J Allergy Clin Immunol*. 1999; 104:953–6.
18. Källén B. Use of antihistamine drugs in early pregnancy and delivery outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2002; 11:146–52.
19. Diav-Citrin O, Shechtman S, Aharonovich A, Moerman L, Arnon J, Wajnberg R, Ornoy A. Pregnancy outcome after gestational exposure to loratadine or antihistamines: a prospective controlled cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2003; 111:1239–43.
20. Weber-Schoendorfer C, Schaefer C. The safety of cetirizine during pregnancy. A prospective observational cohort study. *Reprod Toxicol*. 2008; 26:19–23.
21. Ashkenazi-Hoffnung L, Merlob P, Stahl B, Klinger G. Evaluation of the efficacy and safety of bi-daily combination therapy with pyridoxine and doxylamine for nausea and vomiting of pregnancy. *Isr Med Assoc J*. 2013; 15:23–6.
22. General Practitioner Research Group. General practitioner clinical trials: drugs in pregnancy survey. *Practitioner*. 1963; 191:775–80.
23. Erez S, Schifrin BS, Dirim O. Double-blind evaluation of hydroxyzine as an antiemetic in pregnancy. *J Reprod Med*. 1971; 7:35–7.

24. Pastuszak A, Schick B, D'Alimonte D, Donnenfeld A, Koren G. The safety of astemizole in pregnancy. *J Allergy Clin Immunol*. 1996; 98:748–50.
25. Einarson A, Bailey B, Jung G, Spizzirri D, Baillie M, Koren G. Prospective controlled study of hydroxyzine and cetirizine in pregnancy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1997; 78:183–6.
26. Wilton LV, Pearce GL, Martin RM, Mackay FJ, Mann RD. The outcomes of pregnancy in women exposed to newly marketed drugs in general practice in England. *Br J Obstet Gynaecol*. 1998; 105:882–9.
27. Diav-Citrin O, Shechtman S, Aharonovich A, Moerman L, Arnon J, Wajnberg R, Ornoy A. Pregnancy outcome after gestational exposure to loratadine or antihistamines: a prospective controlled cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2003; 111:1239–43
28. Moretti ME, Caprara D, Coutinho CJ, Bar-Oz B, Berkovitch M, Addis A, Jovanovski E, Schu "ler-Faccini L, Koren G. Fetal safety of loratadine use in the first trimester of pregnancy: a multicenter study. *J Allergy Clin Immunol*. 2003; 111:479–83.
29. Paulus W, Schloemp S, Sterzik K, Stoz F. Pregnancy outcome after exposure to cetirizine/levocetirizine in the first trimester—a prospective controlled study. *Reprod Toxicol*. 2004; 19:258.
30. Boskovic R, Rudic N, Danieliewska-Nikiel B, Navioz Y, Koren G. Is lack of morning sickness teratogenic? A prospective controlled study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2004; 70:528–30.
31. Weber-Schoendorfer C, Schaefer C. The safety of cetirizine during pregnancy. A prospective observational cohort study. *Reprod Toxicol*. 2008; 26:19–23.
32. Ashkenazi-Hoffnung L, Merlob P, Stahl B, Klinger G. Evaluation of the efficacy and safety of bi-daily combination therapy with pyridoxine and doxylamine for nausea and vomiting of pregnancy. *Isr Med Assoc J*. 2013; 15:23–6.
33. M Kamijima, Y Sakai, K Kinoshita, et al. Reproductive and developmental toxicity studies of cetirizine in rats and rabbits *Clin Report*, 28 (1994), 1877-1903.
34. Einarson A, Bailey B, Jung G, Spizzirri D, Baillie M, Koren G. Prospective controlled study of hydroxyzine and cetirizine in pregnancy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 78:183-6.
35. Weber-Schoendorfer C, Schaefer C. The safety of cetirizine during pregnancy. A prospective observational cohort study. *Reprod Toxicol*. 2008; 26:19–23.
36. Etwel F, Djokanovic N, Moretti ME, Boskovic R, Martinovic J, Koren G. The fetal safety of cetirizine: an observational cohort study and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol*. 2014; 34:392–9.
37. www.farmaciegravidanza.gov.it
38. Moretti ME, Caprara D, Coutinho CJ, Bar-Oz B, Berkovitch M, Addis A, et al. Fetal safety of loratadine use in the first trimester of pregnancy: a multicenter study. *J Allergy Clin Immunol*. 2003; 111:479–83.
39. Kallen B. Use of antihistamine drugs in early pregnancy and delivery outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002; 11:146--52.
40. Pedersen L, Nørgaard M, Skriver MV, Olsen J, Sørensen HT. Prenatal exposure to loratadine in children with hypospadias: a nested case-control study within the Danish National Birth Cohort. *Am J Ther*. 2006; 13:320–4.
41. Schwarz EB, Moretti ME, Nayak S, Koren G. Risk of hypospadias in offspring of women using loratadine during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Drug Saf*. 2008; 31:775–88.
42. So M, Bozzo P, Inoue M, Einarson A. Safety of antihistamines during pregnancy and lactation. *Can Fam Physician*. 2010; 56 :427-9.