

ANTIACIDI IN GRAVIDANZA E RISCHIO DI ASMA NEL NASCITURO

A cura della Dott.ssa Alessandra Cua

La prevalenza di malattie allergiche come l'asma e la rinite allergica è drammaticamente aumentata negli ultimi decenni, specialmente nei bambini. Poiché il sistema immunitario si sviluppa in utero, i farmaci che interferiscono con la maturazione immunitaria potrebbero avere un impatto a lungo termine sul rischio di sviluppare malattie allergiche.

La malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) è il più comune disturbo lamentato in gravidanza, si manifesta con pirosi gastrica e rigurgito. Si verifica, nel 25-80% delle gestanti, soprattutto nel secondo e terzo trimestre (1,2). *Dati di letteratura hanno dimostrato che l'assunzione materna degli inibitori di pompa protonica (IPP) in gravidanza non determina difetti congeniti, aborti spontanei o parto pretermine (3,4).* Tuttavia, di recente, un numero crescente di ricercatori ha focalizzato l'attenzione sul rischio di asma nei nati da madri esposte a farmaci antiacidi (5,6). *Asma e MRGE sono spesso associati e concomitanti, fino all'80% dei pazienti che soffre di asma presenta anche MRGE (7).* I meccanismi alla base non sono chiari, ma è stato suggerito che la MRGE può indurre l'insorgenza di asma influenzando direttamente l'iperresponsività delle vie respiratorie o infiammazione indotta dall'aspirazione (7). D'altra parte la broncocostrizione caratteristica dell'asma può indurre MRGE e l'uso di β 2-agonisti diminuendo il tono dello sfintere esofageo inferiore potrebbe aumentare il rischio di reflusso acido (7).

In letteratura esistono dei dati contrastanti a riguardo, la prima evidenza di un aumentato rischio di asma infantile in seguito ad esposizione fetale ad antiacidi venne da uno studio osservazionale svedese del 2009, in seguito diversi studi confermarono tale dato (3,5,8-13), al contrario, Cea Soriano et al. (13) non osservarono tale aumento nella loro analisi.

Una recente metanalisi (14), pubblicata su Pediatrics, ha analizzato i dati relativi a 8 studi, dimostrando che l'uso di IPP in gravidanza era associato ad un aumentato rischio di asma nell'infanzia (rischio relativo [RR] = 1.45; 95% intervallo di confidenza 1.35-1.56; $I^2 = 0\%$; $P < .00001$). Nello specifico, le gestanti che avevano assunto IPP avevano il 34% di probabilità in più di avere bambini con asma rispetto alle donne che non avevano fatto uso di antiacidi, mentre il rischio di asma infantile era aumentato del 57% in caso di assunzione di inibitori del recettore dell'istamina H2. Tuttavia la maggior parte di tali studi, presentavano dei fattori di confondimento quali allergia o asma materno, fumo materno, uso di antibiotici, tali fattori sono riassunti, nello specifico, nella seguente tabella.

TABELLA. FATTORI DI CONFONDIMENTO

STUDIO	FATTORI DI CONFONDIMENTO
Dehlink et al. ⁽³⁾	Anno di nascita, parità, età materna, fumo materno e indice di massa corporea (BMI) materno
Andersen et al. ⁽¹⁰⁾	Anno di nascita, contea, data di nascita, sesso, età gestazionale, età materna, fumo materno, asma materno, modalità di parto, uso di antibiotici durante la gravidanza
Mulder et al. ⁽⁵⁾	Anno di nascita, sesso del nascituro, uso di antiacidi da parte di bambini, età materna, allergia materna, uso di antibiotici sistemici durante la gravidanza
Källén et al. ⁽¹¹⁾	Età materna, anno di nascita, fumo, parità, BMI, uso di altri farmaci durante la gravidanza
Yitshak-Sade et al. ⁽⁹⁾	Allergia o asma materno, età materna, uso di antibiotici durante la gravidanza, trattamento dell'infertilità, cure prenatali, età gestazionale, parto cesareo, peso alla nascita, sesso del nascituro, anno di nascita, uso di antiacidi in bambini al di sotto di due anni d'età, uso di farmaci quali metoclopramide, farmaci antinfiammatori non steroidei e insulina
Cea Soriano et al. ⁽¹³⁾	Sesso del nascituro, asma materno, comorbidità materne, uso materno di antinfiammatori non steroidei, antiacidi, uso di antibiotici o farmaci antistaminici durante la gravidanza
Hak et al. ⁽⁸⁾	Sesso, età materna, modalità di parto, uso di paracetamolo, fumo, emicrania, preeclampsia, uso di farmaci antinfiammatori non steroidei durante la gravidanza
Mulder et al. ⁽¹²⁾	Età materna, asma materno, sesso del nascituro, uso di antiacidi da parte di bambini

In conclusione sono necessari ulteriori studi prospettici a lungo termine per confermare tale dato. Tuttavia si raccomanda cautela nell'assunzione di tali farmaci in gravidanza anche se la scelta finale rimane al clinico e alla gestante.

BIBLIOGRAFIA

1. Nikolov A, Pevtichev S, Petrova D. Gastroesophageal reflux disease in pregnancy. *Akush Ginekol (Sofia)*. 2013; 52:35–40.
2. Quartarone G. Gastroesophageal reflux in pregnancy: a systematic review on the benefit of raft forming agents. *Minerva Ginecol*. 2013; 65 (5): 541-549.
3. Dehlink E, Yen E, Leichtner AM, Hait EJ, Fiebiger E. First evidence of a possible association between gastric acid suppression during pregnancy and childhood asthma: a populationbased register study. *Clin Exp Allergy*. 2009;39(2):246–253.
4. Egger M, Schneider M, Davey Smith G. Spurious precision? Meta-analysis of observational studies. *BMJ*. 1998;316(7125):140–144.
5. Mulder B, Schuiling-Veninga CC, Bos HJ, De Vries TW, Jick SS, Hak E. Prenatal exposure to acid-suppressive drugs and the risk of allergic diseases in the offspring: a cohort study. *Clin Exp Allergy*. 2014;44(2):261–269.
6. Hirai K, Enseki M, Tabata H, et al. Objective measurement of frequency and pattern of nocturnal cough in children with asthma exacerbation. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016;117(2):169–174.
7. Pali-Schöll I, Jensen-Jarolim E. Anti-acid medication as a risk factor for food allergy. *Allergy*. 2011;66(4):469–477.
8. Hak E, Mulder B, Schuiling-Veninga CC, de Vries TW, Jick SS. Use of acid-suppressive drugs in pregnancy and the risk of childhood asthma: bidirectional crossover study using the general practice research database. *Drug Saf*. 2013;36(11):1097–1104.
9. Yitshak-Sade M, Gorodischer R, Aviram M, Novack L. Prenatal exposure to H2 blockers and to proton pump inhibitors and asthma development in offspring. *J Clin Pharmacol*. 2016;56(1):116–123.
10. Andersen AB, Erichsen R, Farkas DK, Mehnert F, Ehrenstein V, Sørensen HT. Prenatal exposure to acid-suppressive drugs and the risk of childhood asthma: a population-based Danish cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35(10):1190–1198.
11. Källén B, Finnström O, Nygren KG, Otterblad Olausson P. Maternal drug use during pregnancy and asthma risk among children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013;24(1):28–32.
12. Mulder B, Schuiling-Veninga CC, Bos JH, de Vries TW, Hak E. Acid-suppressive drug use in pregnancy and the toddler's asthma risk: a crossover, case-control study. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(6):1438–1440.
13. Cea Soriano L, Hernández-Díaz S, Johansson S, Nagy P, García-Rodríguez LA. Exposure to acid-suppressing drugs during pregnancy and the risk of asthma in childhood: an observational cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(3):427–437.
14. Lai T. et al., Acid-Suppressive Drug Use During Pregnancy and the Risk of Childhood Asthma: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2018 Jan 11.