

USO DI MACROLIDI IN GRAVIDANZA ED ESITI NEGATIVI NEL NASCITURO

A cura della Dott.ssa Antonia Manti

INTRODUZIONE

I macrolidi sono una delle classi di antibiotici più comunemente usata in tutto il mondo (1,2). Negli ultimi 20 anni, sono state evidenziate reazioni avverse (ADRs) rare ma gravi associati all'uso di macrolidi durante la gravidanza (3-6). Le prove più significative provengono da un ampio studio randomizzato controllato (RCT), ORACLE Child Study II, che ha coinvolto donne con parto pretermine spontaneo (SPL), in cui si è avuto un aumento del rischio di paralisi cerebrale nei bambini la cui madre aveva assunto eritromicina (3.3%) rispetto ai bambini nati da madri che non avevano assunto eritromicina (1.7%, Odds Ratio (OR) 1.93, 95% Intervallo di confidenza (CI): 1.21-3.09) (6). Attualmente non esistono dati certi riguardanti la sicurezza d'uso dei macrolidi durante la gravidanza per esiti negativi nei feti o nei neonati. Nell'aprile 2015, la UK Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) ha esaminato i dati indicanti potenziali effetti nocivi dei macrolidi sulla paralisi cerebrale o l'epilessia riportati da uno studio condotto da Meeraus et al. (5) e ha deciso che non vi erano prove sufficienti per limitare l'uso dei macrolidi in gravidanza (7). Tuttavia, in Svezia, nel 2005, è stato sconsigliato l'uso di eritromicina durante la prima fase della gravidanza (8). Sono stati anche emessi *warning* contro l'uso di azitromicina e claritromicina negli adulti ad alto rischio di complicanze cardiovascolari negli Stati Uniti (9,10), sulla base di evidenze di un aumento imprevisto del rischio di morte e di eventi cardiovascolari, tra cui aritmie e mortalità cardiaca (11-13). Di recente, è stata condotta una revisione sistematica per determinare gli effetti dei macrolidi assunti durante la gravidanza sugli esiti fetali e infantili. È stata data la priorità ai confronti tra macrolidi e antibiotici alternativi (principalmente penicilline o cefalosporine) per la presunta comparabilità degli effetti, dell'indicazione e del trattamento. Sulla base di precedenti evidenze provenienti da studi sperimentali ed epidemiologici, è stato ipotizzato che l'ipossia fetale a breve termine indotta da aritmia fetale potrebbe essere il meccanismo alla base degli effetti avversi osservati con l'uso dei macrolidi. Sono stati quindi inclusi eventi avversi che potrebbero potenzialmente derivare da ipossia fetale a breve termine (ad es. morte fetale e neonatale, malformazioni congenite e condizioni derivanti dal danno al sistema nervoso centrale).

METODI

Sono stati analizzati studi comparativi che hanno confrontato il trattamento con macrolidi durante la gravidanza e le ADRs fetali e/o infantili che sono stati segnalati come associati all'ipossia fetale, includendo studi randomizzati controllati e studi osservazionali (di coorte o caso-controllo) e fissando diversi criteri di

ammissibilità per il gruppo di confronto in base al tipo di studio al fine di affrontare il rischio di errore sistematico. L'analisi primaria comprendeva studi comparativi tra antibiotici macrolidi e antibiotici alternativi, ad esempio penicillina o cefalosporina. L'analisi secondaria ha incluso studi che paragonavano macrolidi versus placebo e macrolidi in associazione ad antibiotici alternativi rispetto alle stesse alternative. Sono stati esclusi esiti comunemente correlati all'ipossia cronica (ad es. basso peso alla nascita, restrizione della crescita intrauterina) o esiti che potrebbero derivare da eventi postnatali (es. ecografia cerebrale anormale).

RISULTATI

Delle 11.186 citazioni identificate, sono stati selezionati 14 articoli basati su 12 studi (2 studi randomizzati e 10 studi osservazionali, 190.368 gravidanze) coerenti con i criteri di inclusione per l'analisi primaria. L'analisi secondaria includeva 9 RCT pubblicati in 11 articoli con 15.405 gravidanze. Gli OR corretti erano disponibili per quattro dei dieci studi osservazionali (5, 17, 18, 19). Analizzando tre degli studi osservazionali nell'analisi primaria, gli autori hanno rilevato che c'è un aumento dell'aborto spontaneo per le madri che hanno assunto i macrolidi rispetto agli antibiotici alternativi (3, 17,18). Due studi RCT (4 articoli) e 2 studi osservazionali hanno riportato l'associazione tra l'uso di macrolidi in gravidanza e morte in utero e morte neonatale (3, 6, 20-23). Le probabilità di questi esiti non differivano tra uso di macrolidi e uso di antibiotici alternativi. Nessun aumento è stato osservato per quanto riguarda il rischio di paralisi cerebrale o di epilessia in 2 studi randomizzati, uno riguardante donne con SPL e l'altro, donne con parto pretermine, rottura prematura delle membrane fetali (pPROM) (6, 21). Tuttavia, *in un ampio studio di coorte di Meeraus et al. (5), le probabilità di epilessia e un esito composito "paralisi cerebrale e/o epilessia" sono aumentate significativamente nelle madri che hanno assunto macrolidi rispetto a quelle trattate con penicilline.* Sette studi osservazionali hanno valutato il rischio di malformazioni. Nessuna differenza di rischio è stata identificata per tutte le malformazioni, le principali malformazioni, le malformazioni cardiovascolari e la stenosi pilorica. I risultati di altre malformazioni organo-specifiche sono stati esaminati da uno studio condotto da Muanda et al. (24). Un significativo ma debole aumento del rischio di malformazioni congenite gastrointestinali è stato osservato negli antibiotici macrolidi prescritti alla madre con un'incidenza basale di 24 per 1000 nati vivi (25). L'azitromicina era significativamente associata a malformazioni maggiori, gastrointestinali e muscolo-scheletriche. L'eritromicina era l'unico macrolide significativamente associato con malformazioni orofacciali e palatoschisi o labioschisi come mostrato in Tabella 1. Le analisi secondarie di RCT hanno mostrato risultati simili a quelli dell'analisi primaria.

TABELLA 1. ANALISI PRIMARIA E SECONDARIA DELL'ASSOCIAZIONE TRA USO PRENATALE DI MACROLIDI ED ESITI NEGATIVI SUL NASCITURO

	OUTCOMES	STUDI	EVENTI/GRAVIDANZE (n)
ANALISI PRIMARIA (STUDI OSSERVAZIONALI) MACROLIDI VS ANTIBIOTICI ALTERNATIVI			
Morte fetale e neonatale	Aborto spontaneo	3	1348/41029
	Nato morto	1	1/323
	Nato morto o mortalità neonatale	1	159/22424
Danni Neurologici	Paralisi cerebrale	1	55/30326
	Epilessia	1	142/30326
	Paralisi cerebrale ed epilessia	1	184/30326
Malformazioni congenite	Tutte	4	897/28105
	Maggiori	3	1372/19231
	Sistema nervoso	2	93/19557
	Orofacciali	2	82/19557
	Cardiovascolari	4	523/37981
	Difetti del setto atriale/ventricolare	3	308/29862
	Respiratori	1	59/11438
	Gastrointestinali	2	149/19557
	Palatoschisi	1	20/11438
	Stenosi pilorica	3	169/71686
	Genito-urinarie	2	254/19557
	Muscolo-scheletriche	2	495/19557
	Craniosinostosi	1	56/11438
ANALISI PRIMARIA (RCTs): MACROLIDI VS ANTIBIOTICI ALTERNATIVI			
Morte fetale e neonatale	Nato morto	2	59/4684
	Morte neonatale	2	230/5529
Danni neurologici	Paralisi cerebrale	2	82/3264
	Epilessia	2	239/8264
ANALISI SECONDARIA (RCTs) MACROLIDI VS ANTIBIOTICI ALTERNATIVI			
Morte fetale e neonatale	Nato morto	7	153/11688
	Morte neonatale	6	486/13186
Danni neurologici	Paralisi cerebrale	2	167/6434
	Epilessia	2	473/6434

DISCUSSIONI E CONCLUSIONI

L'uso di antibiotici macrolidi durante la gravidanza è associato ad un aumentato rischio di aborto, ma le prove per la sua associazione con il rischio di paralisi cerebrale ed epilessia sono incoerenti. Inoltre sono state rilevate solo poche evidenze dell'associazione con malformazioni gastrointestinali e prove insufficienti con altre malformazioni, morte fetale o morte neonatale. Comunque, i dati ottenuti da questa revisione suggeriscono che i macrolidi possono potenzialmente causare effetti avversi in gravidanza. I macrolidi sono spesso usati come terapia sostitutiva per i pazienti con allergia alla penicillina. Esistono indicazioni esclusive per i macrolidi (ad es. azitromicina per la gonorrea, la clamidia e l'infezione da micoplasma) che potrebbero

essere collegate a un aumento del rischio di aborto spontaneo (26). Tuttavia, le indicazioni della claritromicina non includono le infezioni del tratto urogenitale secondo le linee guida in Europa e Nord America (27-30). Eppure tre studi di questa revisione hanno riportato un aumento consistente dei rischi di aborto associato alla claritromicina (3,17,18). L'aumento del rischio di aborto spontaneo è stato riscontrato prevalentemente tra le madri trattate con azitromicina e claritromicina, ma non in quelle che avevano assunto eritromicina (1895 in totale) (31). La tempistica del trattamento in base ai periodi della gestazione contribuisce anche ad effetti eterogenei. I feti sono più vulnerabili agli effetti teratogeni durante determinate finestre temporali (ad esempio, i giorni 28-56 della gestazione rappresentano il periodo critico per la formazione del cuore) (32, 33). Romoren et al. (20) hanno evidenziato che quando la finestra di esposizione ai macrolidi era compresa tra 28-56 giorni di gestazione, l'OR di malformazione cardiovascolare era aumentato da 0.96 a 1.36, tuttavia questo risultato era simile a quello riportato da Kallen et al. (4). Questa revisione dimostra un potenziale aumentato del rischio di aborto con l'utilizzo di macrolidi durante la gravidanza rispetto ad altri antibiotici. Poiché i macrolidi sono la terza classe di antibiotici più comunemente utilizzata, è necessario confermare questi risultati con studi più ampi per chiarire le associazioni tra macrolidi e reazioni avverse come la paralisi cerebrale, l'epilessia e malformazioni organo-specifiche.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Petersen I, Gilbert R, Evans S, Ridolfi A, Nazareth I. Oral antibiotic prescribing during pregnancy in primary care: UK population-based study. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2010; 65 (10):2238–46.
- 2) Crider KS, Cleves MA, Reefhuis J, Berry RJ, Hobbs CA, Hu DJ. Antibacterial medication use during pregnancy and risk of birth defects: National Birth Defects Prevention Study. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2009; 163(11):978–85.
- 3) Einarson A, Phillips E, Mawji F, D'Alimonte D, Schick B, Addis A, et al. A prospective controlled multicentre study of clarithromycin in pregnancy. *Am J Perinatol*. 1998; 15(9):523–5.
- 4) Kallen BA, Otterblad Olausson P, Danielsson BR. Is erythromycin therapy teratogenic in humans? *Reproductive toxicology* (Elmsford, NY). 2005; 20(2):209–14;
- 5) Meeraus WH, Petersen I, Gilbert R. Association between antibiotic prescribing in pregnancy and cerebral palsy or epilepsy in children born at term: a cohort study using the health improvement network. *PLoS One*. 2015.
- 6) Kenyon S, Pike K, Jones DR, Brocklehurst P, Marlow N, Salt A, et al. Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with spontaneous preterm labour: 7-year follow-up of the ORACLE II trial. *Lancet*. 2008; 372(9646):1319–27;
- 7) Guardian T. Antibiotic used in pregnancy linked to risk of epilepsy and cerebral palsy 2015 [cited 2017];
- 8) Kallen B, Danielsson BR. Fetal safety of erythromycin. An update of Swedish data. *European journal of clinical pharmacology*. 2014.
- 9) FDA U. FDA Drug Safety Communication: Azithromycin (Zithromax or Zmax) and the risk of potentially fatal heart rhythms 2013.
- 10) FDA U. FDA review finds additional data supports the potential for increased long-term risks with antibiotic clarithromycin (Biaxin) in patients with heart disease. 2018;
- 11) Wong AYS, Chan EW, Anand S, Worsley AJ, Wong ICK. Managing Cardiovascular Risk of Macrolides: Systematic Review and Meta-Analysis. *Drug safety*. 2017; 40(8):663–77.
- 12) Cheng YJ, Nie XY, Chen XM, Lin XX, Tang K, Zeng WT, et al. The Role of Macrolide Antibiotics in Increasing Cardiovascular Risk. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 66(20):2173–84;
- 13) Winkel P, Hilden J, Hansen JF, Kastrup J, Kolmos HJ, Kjoller E, et al. Clarithromycin for stable coronary heart disease increases all-cause and cardiovascular mortality and cerebrovascular morbidity over 10years in the CLARICOR randomised, blinded clinical trial (1874–1754 (Electronic));
- 14) Lamont HF, Blogg HJ, Lamont RF. Safety of antimicrobial treatment during pregnancy: a current review of resistance, immunomodulation and teratogenicity. *Expert opinion on drug safety*. 2014; 13(12):1569–81;
- 15) Reali A, Ximenes A, Cuzzolin L, Fanos V. Antibiotic therapy in pregnancy and lactation. *Journal of Chemotherapy*. 2005;
- 16) Briggs GG, Freeman RK. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. 11 ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2017;
- 17) Andersen JT, Petersen M, Jimenez-Solem E, Broedbaek K, Andersen NL, Torp-Pedersen C, et al. Clarithromycin in early pregnancy and the risk of miscarriage and malformation: a register based nationwide cohort study. *PLoS One*. 2013; 8(1):e53327.

- 18) Muanda FT, Sheehy O, Berard A. Use of antibiotics during pregnancy and risk of spontaneous abortion. *CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2017; 189(17):E625–e33.
- 19) Le Nguyen T, Araujo M, Hurault-Delarue C, Lacroix I, Damase-Michel C, Sommet A. Teratogenic risk of macrolides during the first trimester of pregnancy: A study with two complementary approaches within the EFEMERIS database. *Fundamental and Clinical Pharmacology*. 2017; 31:25;
- 20) Romoren M, Lindbaek M, Nordeng H. Pregnancy outcome after gestational exposure to erythromycin—a population-based register study from Norway. *British journal of clinical pharmacology*. 2012; 74 (6):1053–62.
- 21) Kenyon S, Pike K, Jones DR, Brocklehurst P, Marlow N, Salt A, et al. Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with preterm rupture of the membranes: 7-year follow-up of the ORACLE I trial. *Lancet*. 2008; 372(9646):1310–8.
- 22) Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W. Broad-spectrum antibiotics for spontaneous preterm labour: the ORACLE II randomised trial. *ORACLE Collaborative Group. Lancet*. 2001; 357(9261):989–94. Epub 2001/04/11;
- 23) Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W. Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomised trial. *ORACLE Collaborative Group. Lancet*. 2001; 357 (9261):979–88.
- 24) Muanda FT, Sheehy O, Berard A. Use of antibiotics during pregnancy and the risk of major congenital malformations: A population based cohort study. *British journal of clinical pharmacology*. 2017
- 25) Parker SE, Mai CT, Canfield MA, Rickard R, Wang Y, Meyer RE, et al. Updated National Birth Prevalence estimates for selected birth defects in the United States, 2004–2006. *Birth defects research Part A, Clinical and molecular teratology*. 2010; 88(12):1008–16
- 26) Mullick S, Watson-Jones D, Beksinska M, Mabey D. Sexually transmitted infections in pregnancy: prevalence, impact on pregnancy outcomes, and approach to treatment in developing countries. *Sexually Transmitted Infections*. 2005; 81(4):294;
- 27) The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *CLARITHROMYCIN* 2018;
- 28) Health Canada. *PRODUCT MONOGRAPH: rRAN™-CLARITHROMYCIN* 2017;
- 29) Danish Medicines Agency. *Clarithromycin* 2018;
- 30) The United States Food and Drug Administration. *BIAXIN® Filmtab®* 2012;
- 31) McKenna S, Evans G, Committee tCIDSAA. Macrolides: A Canadian Infectious Disease Society position paper. *Can J Infect Dis*. 2001; 12(4):218–31;
- 32) Danielsson C, Brask J, Skold AC, Genead R, Andersson A, Andersson U, et al. Exploration of human, rat, and rabbit embryonic cardiomyocytes suggests K-channel block as a common teratogenic mechanism. *Cardiovascular research*. 2013; 97(1):23–32;
- 33) Webster WS, Abela D. The effect of hypoxia in development. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2007;81(3):215–28.