

USO DI ANTIBIOTICI DURANTE LA GRAVIDANZA E RISCHIO DI ASMA NEI BAMBINI

A cura della Dott.ssa Maria Sofia Molonia

TAKE HOME MESSAGES

- La maggior parte degli antibiotici riesce, infatti, ad attraversare la placenta, con conseguenti gravi danni per il feto;
- L'esposizione ad antibiotici durante la gravidanza è risultata associata ad un rischio maggiore di asma durante l'infanzia;
- È stato osservato un aumentato rischio di asma nei bambini di madri sottoposte a cura antibiotica per infezioni urinarie e respiratorie, ma non per infezioni cutanee.

INTRODUZIONE

Nonostante, durante la gravidanza, sia altamente sconsigliato l'utilizzo di farmaci, questi talvolta sono indispensabili in presenza di patologie o infezioni che potrebbero danneggiare la salute della donna e del feto. Gli antibiotici, in particolare, rappresentano una delle classi di farmaci più utilizzate ed è stato riscontrato che circa il 40% delle donne in gestazione ricorre ad essi. È necessario, però, prestare molta attenzione nella somministrazione: un uso scorretto potrebbe, infatti, arrecare danni molto ingenti, non solo alla madre, ma soprattutto al feto, con rischio di determinare malformazioni o di sviluppare patologie croniche (1,2).

Diverse evidenze scientifiche hanno dimostrato come l'esposizione agli antibiotici durante la gravidanza possa determinare l'insorgenza sia di effetti a breve termine, quali anomalie congenite, che di effetti a lungo termine, con la comparsa nel neonato di malattie infiammatorie croniche intestinali, dermatite atopica ed asma; in particolare, negli ultimi anni, si è registrato un repentino aumento dell'incidenza di asma tra i bambini nati da madri che nel corso della gravidanza avevano fatto uso di antibiotici per patologie di varia natura (3-8). Ad oggi, tuttavia, le evidenze epidemiologiche disponibili hanno portato a risultati spesso contrastanti su tale associazione, suggerendo, in particolare, un potenziale coinvolgimento di fattori genetici e ambientali, che potrebbero aumentarne l'incidenza (9-11). Inoltre è necessario tener conto anche del periodo di esposizione (primo, secondo o terzo trimestre di gravidanza), della durata e del

tipo di terapia antibiotica effettuata, che potrebbero risultare determinanti nel rischio di sviluppare tale condizione patologica nella prole (1).

Uno studio pubblicato a gennaio del 2021 su *European Respiratory Journal*(12), ha valutato non solo l'associazione tra l'uso materno di antibiotici durante la gravidanza ed il rischio di sviluppo di asma infantile nella prole, ma ha anche esaminato tale associazione in base al periodo di gestazione in cui si è verificata l'esposizione, alla tipologia dell'antibiotico usato, alla durata della somministrazione, ed alla patologia per la quale è stato necessario l'utilizzo.

METODI DELLA RICERCA

Grazie ad una attenta consultazione del Danish Medical Birth Register, sono stati presi in esame 428.781 neonati, nati vivi e da parti non gemellari, nel periodo 2005-2011. La selezione è terminata nel 2011 così che, prima della fine del follow-up dello studio, i bambini avessero compiuto 5 anni. A tale scopo, per garantire le informazioni sulla diagnosi di asma dopo i 5 anni, sono stati esclusi tutti quei bambini che erano emigrati (n. 7.131) e quelli che erano deceduti prima del compimento del quinto anno d'età (n. 1.571). Sono stati poi esclusi tutti i neonati per i quali non era indicata l'età gestazionale (n. 8.196) e quei bambini per i quali non è stato possibile l'identificazione del padre biologico (n. 4.079).

Al fine di escludere tutti i possibili fattori confondenti non ascrivibili a fattori ereditari, sociali o legati allo stile di vita, dei 407.804 neonati inclusi, ne sono stati inizialmente selezionati 202.812, nati da 97.703 madri che avevano avuto almeno un altro figlio tra il 1993 e il 2007. Sono stati quindi inclusi tutti i fratelli, che avevano manifestato asma, la cui madre aveva avuto un'esposizione *discordante* durante la gravidanza (ovvero che era stata trattata con antibiotici durante una gravidanza e non trattata durante l'altra). Sono stati, invece, esclusi quei fratelli (n. 119.746), le cui madri erano state esposte ad antibiotici durante entrambe le gravidanze. In conclusione, nelle analisi dei fratelli sono stati presi in esame 83.066 figli nati da 39.327 madri (di questi, per l'89.3% si trattava di due fratelli, per il 10.2% di tre e per lo 0.5% di quattro o cinque fratelli). L'utilizzo di antibiotici in gravidanza è stato definito come almeno un antibiotico prescritto alla madre da un mese prima del concepimento fino al parto, ed è stato determinato a seguito dell'analisi del Danish National Prescription Registry. Tale registro fornisce, infatti, informazioni sul farmaco (codificato con codice ATC), e sulle date di dispensazione delle prescrizioni presso tutte le farmacie danesi dal 1995.

È stato possibile calcolare il periodo di esposizione all'antibiotico e suddividerlo in quattro categorie: primo trimestre (da un mese prima della gravidanza a 90 giorni dalla data dell'ultima mestruazione), secondo trimestre (tra 91 e 180 giorni dopo l'ultima mestruazione), terzo trimestre (da 181 giorni dall'ultima

mestruazione fino al parto) o più di un trimestre. È stato anche considerato il tipo di antibiotico utilizzato: penicilline (J01C), cefalosporine (J01D), sulfonamidi (J01E), macrolidi (J01F) e tutte le altre classi.

La diagnosi di asma è stata confermata per i bambini di almeno 5 anni, sottoposti ad almeno una visita ospedaliera per asma (codice J45/J46 dell'ICD-10 tramite il Danish National Patient Registry) o che avessero ricevuto almeno due prescrizioni in un anno di un medicinale per l'asma tra agonisti β 2-adrenergici, corticosteroidi per uso inalatorio (ICS), combinazione fissa di entrambi ed antagonisti dei recettori dei leucotrieni. Per quanto riguarda la data di diagnosi, questa corrispondeva alla data della prima prescrizione o della visita ospedaliera, a seconda di quale si fosse verificata prima. La popolazione selezionata per lo studio di coorte ha compreso dunque 407.804 coppie madre-figlio con un follow-up medio di 3.3 anni. Di queste il 36.5% dei bambini è stato esposto in utero ad antibiotici.

RISULTATI E DISCUSSIONE

I risultati ottenuti hanno rilevato che, alla fine del follow-up, il 7.3% dei bambini (n= 10.847), nati da madri esposte ad antibiotico durante la gravidanza, aveva avuto una diagnosi di asma durante l'infanzia rispetto al 6.0% (n= 15.490) di bambini con asma nati da madri non esposte. I bambini esposti avevano, inoltre, presentato il 21% di probabilità in più di sviluppare asma rispetto ai bambini non esposti (HR 1.21; IC 95%: 1.18-1.24). Per distinguere l'effetto del trattamento antibiotico in utero sullo sviluppo di asma nell'infanzia, in modo da escludere l'eventuale coinvolgimento di fattori confondenti, quali disturbi preesistenti della madre o fattori ereditari, è stata effettuata un'analisi tra le 39.327 coppie di fratelli prese in esame, le cui madri avevano avuto esposizioni discordanti di antibiotico durante la gravidanza, ovvero erano state esposte durante una gravidanza e non esposte durante l'altra. L'età media dei fratelli è risultata di 8.5 (\pm 2) anni per quelli che erano stati esposti in utero e di 8.1 (\pm 2) anni per quelli invece non esposti. Il rischio di sviluppare asma, tra i fratelli esposti durante la gravidanza all'antibiotico, era simile a quello dei fratelli non esposti (HR 0.96: 0.90-1.03) e tale stima è rimasta stabile anche quando è stato valutato il trimestre di esposizione, il numero, il tipo di antibiotico prescritto, la durata del trattamento e l'indicazione d'uso. Nello specifico tra tutti bambini selezionati, il 22.3% (n. 91.054) erano nati da madri che avevano avuto una sola prescrizione di antibiotico in gravidanza, l'8.4% (n. 34.220) da madri con due prescrizioni ed il 5.8% (n. 23.508) da madri con almeno tre prescrizioni. Il 7.6% (n= 31.089) dei bambini era nato da madri esposte durante il primo trimestre, l'8.1% (n= 32.992) da madri esposte nel secondo trimestre, l'11.5% (n= 46.684) nel terzo trimestre e il 9.3% (n= 38.022) in più di un trimestre. Andando ad effettuare la correzione per eventuali fattori confondenti, non sono state riscontrate differenze sul rischio di asma rispetto al periodo di esposizione materna (trimestre di gravidanza), ma l'associazione è risultata più forte per i bambini di mamme esposte a diversi tipi di antibiotici e per più di una volta.

Non sono state riscontrate, inoltre, differenze significative riguardo al tipo di antibiotico utilizzato, mentre è stato osservato un aumentato rischio di asma nei bambini di madri che avevano usato antibiotici per infezioni urinarie e respiratorie, ma non per infezioni della pelle.

In conclusione, i dati ottenuti nello studio hanno dimostrato, dunque, che l'esposizione ad antibiotici durante la gravidanza è risultata associata ad un rischio maggiore di sviluppo di asma nel periodo dell'infanzia. Tuttavia, poiché nell'analisi sui fratelli tale rischio risulta attenuato, si può concludere che il rischio osservato nella popolazione generale può essere attribuito a fattori di confondimento ereditari o dell'ambiente familiare.

BIBLIOGRAFIA

1. Bookstaver PB, Bland CM, Griffin B, et al A Review of Antibiotic Use in Pregnancy. *Pharmacotherapy*. 2015;35(11):1052-62.
2. Zhang M, Litonjua AA, Mueller NT. Maternal antibiotic use and child asthma: is the association causal? *Eur Respir J*. 2018;52(1).
3. Lapin B, Piorkowski J, Ownby D, et al. Relationship between prenatal antibiotic use and asthma in at-risk children. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015;114(3):203-7.
4. Metsala J, Lundqvist A, Virta LJ, et al. Prenatal and post-natal exposure to antibiotics and risk of asthma in childhood. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(1):137-45.
5. Mulder B, Pouwels KB, Schuiling-Veninga CC, et al. Antibiotic use during pregnancy and asthma in preschool children: the influence of confounding. *Clin Exp Allergy*. 2016;46(9):1214-26.
6. Stensballe LG, Simonsen J, Jensen SM, et al. Use of antibiotics during pregnancy increases the risk of asthma in early childhood. *The Journal of pediatrics*. 2013;162(4):832-8.e3
7. Ortqvist AK, Lundholm C, Kieler H, et al. Antibiotics in fetal and early life and subsequent childhood asthma: nationwide population based study with sibling analysis. *BMJ (Clinical research ed)*. 2014;349:g6979.
8. Stokholm J, Sevelsted A, Bonnelykke K, et al. Maternal propensity for infections and risk of childhood asthma: a registry-based cohort study. *Lancet Respir Med*. 2014;2(8):631-7.
9. Lavigne E, Belair MA, Rodriguez Duque D, et al. Effect modification of perinatal exposure to air pollution and childhood asthma incidence. *Eur Respir J*. 2018.
10. Ferrante G, Antona R, Malizia V, et al. Smoke exposure as a risk factor for asthma in childhood: a review of current evidence. *Allergy Asthma Proc*. 2014;35(6):454-61.
11. Sonnenschein-van der Voort AM, Arends LR, de Jongste JC, et al. Preterm birth, infant weight gain, and childhood asthma risk: a meta-analysis of 147,000 European children. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(5):1317-29.
12. Momen NC and Liu X. Maternal antibiotic use during pregnancy and asthma in children: population-based cohort study and sibling design. *Eur Respir J*. 2021 Jan 14;57(1):2000937. doi: 10.1183/13993003.00937-2020.