

GRUPPO DI STUDIO - MALATTIE ALLERGICHE RESPIRATORIE E TERAPIA FARMACOLOGICA
COORDINATORI: GIORGIO WALTER CANONICA E GIOVANNI ROLLA

POSITION STATEMENT

Il trattamento delle allergopatie respiratorie in gravidanza. Sicurezza d'impiego per il feto

Treatment of respiratory allergies in pregnancy. Safety of use to the fetus

O. ROSSI¹, E. RIDOLO², S. LA GRUTTA³, G. LIOTTA⁴, F. GANI⁵, N. SCICHLONE⁶,
F. FASSIO¹, G. ROLLA⁷, G.W. CANONICA⁸

¹S.O.D. Immunoallergologia, A.O.U. Careggi, Firenze; ²Dipartimento di Scienze Cliniche, Università di Parma; ³Istituto di Biomedicina e Immunologia Molecolare, IBIM CNR-Palermo; ⁴U.O. Ambiente e Salute, ARPA Sicilia; ⁵Clinica delle Malattie dell'Apparato Respiratorio, Servizio di Allergologia, Ospedale San Luigi Orbassano (TO); ⁶Cattedra di Malattie dell'Apparato Respiratorio, Ospedale "V. Cervello", Università di Palermo; ⁷Dipartimento di Allergologia ed Immunologia Clinica, AO Mauriziano Umberto I, Università di Torino; ⁸Clinica delle Malattie dell'Apparato Respiratorio e Allergologia, Dipartimento di Medicina Interna, Università di Genova

Parole chiave

Asma • Rinite • Gravidanza • Terapia

Key words

Asthma • Rhinitis • Pregnancy • Therapy

Riassunto

Le allergopatie respiratorie sono un problema molto comune in gravidanza. L'asma in gravidanza si caratterizza per una maggiore instabilità funzionale e clinica, che rende il controllo della malattia alquanto difficile in diversi casi. Circa un terzo delle pazienti va incontro a riacutizzazione durante la gravidanza, e l'asma che prima della gravidanza era di entità moderato-severa può evolvere verso stadi di maggiore gravità. Le terapie farmacologiche utili per il controllo delle manifestazioni cliniche delle allergopatie respiratorie debbono necessariamente tener conto dei possibili rischi per il feto, sul quale – al tempo stesso – il mancato controllo dell'asma può avere conseguenze negative. È stato osservato che l'incidenza di una teratogenesi indotta dai farmaci utilizzati nel trattamento dell'asma bronchiale è rara. Tuttavia, è buona regola adoperare molta cautela nella somministrazione di farmaci, soprattutto nel primo trimestre. La decisione se utilizzare un farmaco di cui è nota una potenzialità lesiva per il feto va presa anche sulla base di una valutazione dei benefici che deriverebbero da tale trattamento e delle possibili conseguenze qualora questi farmaci non venissero utilizzati. Lo scopo di questo documento è di valutare la sicurezza e le indicazioni delle diverse opzioni terapeutiche disponibili, sia per quanto riguarda la rinite che l'asma bronchiale.

Summary

Respiratory allergies are a common problem in pregnancy. Asthma in pregnancy is characterized by greater clinical and functional instability, which makes disease control very difficult in several cases. Approximately one third of asthmatic patients undergoes exacerbation during pregnancy, and a mild to moderate asthma may progress to more severe stages. Drug therapies for respiratory allergies must necessarily take into account possible risks to the fetus, on whom - at the same time - failure to control asthma may have negative consequences. It was noted that the incidence of teratogenesis induced by asthma medications is rare. However, it is good practice to use extreme caution when administering medicines, particularly in the first quarter. The decision whether to use a drug which is known potentially harmful to the fetus must be taken also on the basis of an assessment of the benefits that would result from this practice, and of the potential consequences if these drugs were not used. The aim of this paper is to evaluate the safety and indications of the different treatment options available, both for rhinitis and asthma.

Introduzione

Le allergopatie respiratorie sono un problema molto comune in gravidanza. È stato dimostrato che più del 20% delle donne in gravidanza presenta una rinite allergica¹, mentre circa l'8% è affetto da asma bron-

chiale (AB)². La stretta correlazione etiopatogenetica e clinica tra le due condizioni è sottolineata nel documento ARIA (*Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*), nel quale si evidenzia che l'80% dei soggetti asmatici soffrono di rinite concomitante e dal 10 al 40% di soggetti con rinite presentano AB³.

L'asma in gravidanza si caratterizza per una maggiore instabilità funzionale e clinica, che rende il controllo della malattia alquanto difficile in non rari casi. Infatti, circa un terzo delle pazienti va incontro a riacutizzazione durante la gravidanza^{4,5}, e l'asma che prima della gravidanza era di entità moderato-severa può evolvere verso stadi di maggiore gravità^{4,6}.

È noto che cambiamenti di ordine endocrinologico, funzionale ed immunologico modificano la storia naturale delle malattie allergiche nel corso della gravidanza. I sintomi della rinite allergica peggiorano nel 30% delle donne, per la vasodilatazione e l'azione ormonale sui corrispettivi recettori presenti sui mastociti. Si può avere inoltre una "rinite gestazionale", anche detta "rinite vasomotoria della gravidanza", che inizia intorno alla 34^a settimana di gestazione e termina alla 2^a settimana post-parto⁷.

Cambiamenti nei sintomi nasali di tipo allergico potrebbero precedere cambiamenti simili nella sintomatologia asmatica durante la gravidanza⁸.

È dimostrato che l'aumento del progesterone (elevato nel primo trimestre, fino al 90% del basale, con una riduzione nell'ultimo mese a ridosso del parto) e degli estrogeni potrebbe peggiorare l'asma: il progesterone in particolare ha un effetto antagonista competitivo sul recettore dei glucocorticoidi ed induce rilasciamento della muscolatura liscia dello sfintere gastro-esofageo, con conseguente possibilità di reflusso.

Va inoltre notato che in gravidanza si verificano cambiamenti fisiologici della funzione polmonare: diminuzione della capacità funzionale residua e aumento del 50% della ventilazione. Questo a sua volta risulta in iperventilazione nel 60-70% delle gravidanze normali, che si trasforma in sensazione di dispnea nella paziente asmatica⁸.

Proprio in virtù dei cambiamenti ormonali, il primo e l'ultimo mese di gravidanza comportano un minore rischio di riacutizzazione asmatica, mentre il secondo ed il terzo trimestre sono a maggior rischio. Solo il 10% delle gestanti va incontro a peggioramento del quadro asmatico durante il travaglio ed il parto. Infine, le donne nel periodo post-partum tornano alla condizione precedente la gravidanza nel giro di 3 mesi⁸.

L'obiettivo primario nella gestione dell'AB, anche in gravidanza, è rappresentato dal raggiungimento del pieno controllo della malattia, attraverso l'applicazione di misure preventive e di appropriate terapie farmacologiche.

L'attuazione delle misure preventive passa necessariamente dall'identificazione corretta degli agenti responsabili delle manifestazioni cliniche. A tale proposito va raccomandato di non effettuare *i test allergologici in vivo* per il rischio potenziale di reazioni sistemiche; quindi le pazienti asmatiche che non siano state precedentemente indagate dal punto di vista al-

lergologico dovrebbero essere sottoposte a test *in vitro* per la ricerca di IgE specifiche⁹.

Appare utile anche un preciso inquadramento dal punto di vista fisiopatologico. Durante la gestazione, i test di funzionalità respiratoria – compreso il test di reversibilità con broncodilatatori – possono essere effettuati, mentre non esistono dati sulla sicurezza del test di stimolazione bronchiale con metacolina, che, pertanto, appare controindicato in gravidanza⁹.

Le terapie farmacologiche utili per il controllo delle manifestazioni cliniche delle allergopatie respiratorie debbono necessariamente tener conto dei possibili rischi per il feto, sul quale – al tempo stesso – il mancato controllo dell'asma può ovviamente avere conseguenze negative.

Infatti l'asma in gravidanza è stato associato ad un maggiore rischio di mortalità perinatale, di pre-eclampsia, nonché di basso peso alla nascita e di parto prematuro. Ricordiamo che in corso di attacco asmatico si può instaurare un'ipossia placentare che condiziona l'ossigenazione fetale con possibile comparsa di gravi complicazioni per il nascituro^{4-6,10}.

Come evidenziato in alcuni studi osservazionali tali complicanze sono più frequenti in caso di scarso controllo dell'AB, mentre un adeguato trattamento farmacologico della malattia favorisce sia il miglioramento della malattia asmatica che il buon decorso della gravidanza. La sospensione, quindi, dell'abituale terapia o l'incauta riduzione dei dosaggi dei farmaci può essere causa di danno a carico sia della paziente che del feto. Al contrario, la prognosi perinatale dei bambini nati da madri con un buon controllo dell'asma durante la gravidanza è paragonabile a quella dei nati da madri non asmatiche.

Pertanto, l'utilizzo di farmaci che possano garantire un adeguato controllo dell'asma in gravidanza è giustificato anche quando la loro sicurezza non sia stata provata in maniera inequivocabile. Inoltre le madri dovrebbero essere informate che uno scarso controllo dell'asma si traduce in un maggior rischio per il bambino.

Poiché la presenza di rinite concomitante influisce sull'andamento dell'AB, anch'essa deve essere trattata adeguatamente. Naturalmente, nella scelta terapeutica occorrerà valutare in maniera attenta il rapporto rischio/beneficio dei diversi farmaci, in considerazione dei loro potenziali effetti collaterali a carico del feto⁹.

Ricordiamo che il periodo critico per la formazione degli organi fetali si colloca tra l'8^a e la 10^a settimana di gestazione. È stato osservato che l'incidenza di una teratogenesi indotta dai farmaci utilizzati nel trattamento dell'AB è rara. Tuttavia, è buona regola adoperare molta cautela nella somministrazione di farmaci nel primo trimestre. La decisione se utilizzare un farmaco di cui è nota una potenzialità lesiva per il feto va presa anche sulla base di una valutazione

dei benefici che deriverebbero da tale trattamento e delle possibili conseguenze qualora questi farmaci non venissero utilizzati. Di conseguenza, le pazienti in gravidanza con sintomi molto sporadici e di breve durata non richiedono, in genere, alcun trattamento farmacologico continuativo.

Lo scopo di questo documento è di valutare la sicurezza e le indicazioni delle diverse opzioni terapeutiche disponibili, sia per quanto riguarda la rinite che l'AB.

Classificazione FDA per l'uso dei farmaci in gravidanza

La *Food and Drug Administration* (FDA) classifica i farmaci per il controllo dell'asma in gravidanza in 5 categorie sulla base dei possibili rischi per il feto [11]. Tutti i farmaci che saranno proposti in questo documento rientrano nelle categorie B e C, ossia farmaci che hanno dimostrato un rischio fetale in animali, ma con sufficienti dati per classificare come remoto il rischio per il feto umano (Cat. B), ovvero farmaci che presentano un rischio fetale su animali e studi su esseri umani in numero non adeguato, ma il cui possibile beneficio supera gli eventuali rischi per il feto (Cat. C).

Trattamento dell'asma bronchiale

BETA₂-AGONISTI A BREVE DURATA DI AZIONE

I beta₂-agonisti a breve durata d'azione sono tra i farmaci antiasmatici più studiati in gravidanza. Numerosi studi¹²⁻¹³ suggeriscono che queste molecole (soprattutto il salbutamolo) siano da considerare sicure nel trattamento dell'asma acuto in gravidanza e in particolare non sono associate a complicanze quali parto pretermine, basso peso alla nascita. Recentemente, è stato messo in relazione l'uso del broncodilatatore durante la gravidanza con un aumentato rischio, rispettivamente, di gastroschisi¹¹ e di difetti cardiaci¹¹⁻¹⁴.

Tuttavia va rilevato che l'aumentata incidenza di queste malformazioni congenite è presente tra i neonati le cui madri avevano avuto riesacerbazioni durante la gravidanza. Questo riscontro suggerisce che alla base del rischio malformativo possano esserci fattori confondenti come lo scarso controllo del quadro asmatico (e il conseguente abuso dei broncodilatatori) o altre variabili, come l'obesità o il basso livello socioeconomico, che possono essere associate sia ad asma severo che a malformazioni congenite⁹.

La somministrazione nelle donne in stato di gravidanza, quindi, deve essere presa in considerazione solo nel caso in cui il beneficio atteso per la madre sia maggiore dei possibili rischi per il feto.

BETA₂-AGONISTI A LUNGA DURATA DI AZIONE (LABA)

Secondo le attuali linee guida GINA¹⁵ i LABA rappresentano i farmaci di scelta come *add-on therapy* rispetto ai corticosteroidi inalatori, per il raggiungimento del controllo dell'AB di grado moderato-severo.

Sono attualmente disponibili scarsi dati sulla sicurezza dei LABA in gravidanza.

Di recente è stato riportato un basso peso nascita nei neonati di donne che hanno assunto in gravidanza la terapia combinata (fluticasone e salmeterolo)¹⁶. Tuttavia, considerando la via di somministrazione locale ed i dati rassicuranti sugli *short-acting*, viene suggerito che questi farmaci possano essere considerati sicuri nelle donne in gravidanza.

Tra i beta₂ *long-acting* viene consigliato l'uso del salmeterolo¹⁷, essendo risultato tra i più studiati.

È noto infine che tali farmaci, quando utilizzati in monoterapia, possono essere causa di eventi avversi anche fatali: per tale motivo devono essere impiegati anche in gravidanza solo in associazione ai corticosteroidi inalatori.

GLUCOCORTICOIDI INALATORI

I corticosteroidi inalatori (CSI) rappresentano i farmaci di prima scelta per il controllo dell'AB nei soggetti con asma persistente ad ogni livello di gravità, e ciò vale anche per i soggetti in gravidanza. Numerosi studi, infatti, hanno evidenziato l'ottimo profilo di sicurezza di tali farmaci in questa condizione fisiologica. Non è stato rilevato alcun incremento del rischio di parto pretermine, malformazioni fetali¹⁸⁻²⁰ o di basso peso alla nascita²¹.

Tra i CSI la budesonide è il farmaco più studiato, pertanto ne viene raccomandato l'impiego per il raggiungimento del controllo dell'asma (categoria FDA = B)⁹.

Va tuttavia rilevato che, poiché l'obiettivo primario della terapia dell'AB è quello di prevenire possibili complicanze per il feto dovute al mancato controllo della malattia, è consigliato di mantenere in terapia il corticosteroide inalatorio (beclometasone, fluticasone, ecc.) che prima della gravidanza si è dimostrato in grado di controllare la malattia, anche se i possibili rischi per il feto sono meno noti. Sulla scorta di quanto esposto, le molecole corticosteroidi utilizzate per via inalatoria, ad eccezione della budesonide, ricadono nella categoria FDA C.

Come per altri farmaci la somministrazione dei corticosteroidi durante la gravidanza richiede la valutazione dei benefici terapeutici della madre rispetto ai rischi per il feto; dovrebbe comunque essere somministrata la dose efficace più bassa necessaria per il mantenimento del controllo adeguato dell'asma bronchiale.

GLUCOCORTICOIDI SISTEMICI

L'uso dei cortisonici sistemici in gravidanza è stato associato ad un aumento del rischio di preeclampsia e prematurità¹³.

Alcuni studi hanno anche evidenziato che l'uso dei cortisonici sistemici determina un decremento della crescita (sia in peso che in lunghezza) del prodotto del concepimento. Alla fine della gravidanza, infatti, i neonati di madri asmatiche trattate con corticosteroidi orali avevano in media un peso inferiore di 200 gr rispetto ai nati da madre trattate con farmaci inalatori (beta-2 e ICS)²¹.

Inoltre, il ricorso ai cortisonici sistemici, specie nel primo trimestre di gravidanza, sarebbe collegato ad un maggiore rischio di labiopalatoschisi nel prodotto del concepimento²².

Va tuttavia rilevato che, sebbene tali associazioni permangano statisticamente significative anche dopo l'eliminazione di alcuni fattori confondenti, non è chiaro se queste complicità siano in realtà da attribuire allo scarso controllo e/o alla severità dell'asma. A tale proposito va precisato che, nei casi di asma grave, i benefici dell'uso dei cortisonici sistemici sono superiori agli effetti collaterali prospettati e pertanto se ne consiglia un adeguato utilizzo.

Pertanto, poiché l'obiettivo delle terapie dell'asma in gravidanza – come già ricordato – è primariamente quello di assicurare l'ottimale ossigenazione per il feto, l'indicazione all'impiego degli steroidi per via sistemica diventa assoluta negli stadi di asma più severi, nelle forme instabili e scarsamente controllate dalla terapia inalatoria di associazione ad alte dosi e nelle riacutizzazioni.

Il prednisone, tra i più utilizzati corticosteroidi orali, viene inattivato quasi interamente dalla placenta. Ciò limita l'esposizione fetale al farmaco attivo e il rischio di aborti.

Un ciclo di corticosteroidi per via orale per 7-10 giorni all'atto della dimissione ospedaliera dovrebbe inoltre essere raccomandato nelle donne in gravidanza che sono state ricoverate per un episodio asmatico acuto.

I corticosteroidi per via orale sono classificati in categoria FDA C.

ANTAGONISTI RECETTORIALI DEI LEUCOTRIENI

I dati sulla sicurezza degli antileucotrieni (antiLT) sono limitati e derivano da pochi studi²³.

È stato dimostrato che la terapia con montelukast non è associata ad una maggiore frequenza di malformazioni "maggiori", mentre il minor peso alla nascita riscontrato in alcuni casi è verosimilmente imputabile alla gravità delle condizioni cliniche della madre²⁴.

Questi studi non hanno dimostrato alcun rischio aggiuntivo, ma va sottolineata l'importanza di interpretare tali dati con cautela, vista l'esiguità dei campioni oggetto di studio.

Pertanto, se ritenuto essenziale, è possibile proporre che tali farmaci possano essere continuati nelle pazienti con asma controllata con antiLT prima della gravidanza, e che questi possano essere utilizzati come *add-on therapy* nelle pazienti con asma moderata non controllata dalla terapia inalatoria steroidea²⁵ (categoria FDA di rischio per Montelukast = B).

ANTI-IG E (OMALIZUMAB)

Sulla sicurezza dell'omalizumab in gravidanza non esistono ancora evidenze definitive. Gli studi su animali non hanno dimostrato effetti dannosi diretti o indiretti sullo sviluppo embrionale/fetale, sul parto o sullo sviluppo post-natale. Nei primati non umani il farmaco viene secreto nel latte (non è noto se sia secreto anche nel latte umano); inoltre, sempre nei primati non umani, è stato associato con il rischio di piastrinopenia e in misura maggiore negli animali giovani.

Va rilevato che omalizumab attraversa la barriera placentare e il potenziale danno per il feto non è sufficientemente studiato.

Sono necessari studi clinici per chiarire il rapporto rischio beneficio soprattutto per le pazienti affette da asma severo e non controllabile con i farmaci tradizionali.

Nei casi di asma grave persistente, infatti, il rischio di complicanze a carico del prodotto di concepimento è elevato ed un trattamento con l'anticorpo monoclonale anti-IgE potrebbe aiutare a prevenirlo, attraverso il raggiungimento del controllo dell'AB²⁶.

METILXANTINE A LENTO RILASCIO

Numerosi studi confermano la sicurezza in gravidanza della teofillina, in particolare quando utilizzata alle dosi terapeutiche (concentrazioni sieriche 5-12 mcg/ml)²⁷⁻²⁹. Si raccomanda perciò nel caso di impiego di tale farmaco il monitoraggio almeno mensile della teofillinemia²⁵ (categoria di rischio FDA = C).

CROMONI INALATORI

In differenti studi clinici^{20,30} sono stati utilizzati i cromoni per il trattamento dell'AB in gravidanza. Tali studi hanno confermato il soddisfacente profilo di sicurezza di queste molecole, anche se occorre ricordare la loro limitata efficacia (rispetto agli steroidi) nel trattamento dell'asma³¹.

Recentemente è stato segnalato un moderato rischio teratogeno, in particolare per malformazioni muscolo-scheletriche, in seguito all'uso di cromoni¹⁰; tuttavia gli stessi Autori sottolineano che questi dati derivano dall'osservazione di un piccolo numero di casi esposti (categoria di rischio FDA = B).

ANTICOLINERGICI INALATORI

Non sono disponibili dati sulla sicurezza degli anticolinergici in gravidanza. Tuttavia, la via di som-

ministrazione inalatoria e i dati derivanti da modelli sperimentali animali suggeriscono che, anche in gravidanza, l'ipratropio per via aerosolica possa essere considerato. In particolare risulta indicato in quelle donne nelle quali l'attacco acuto non è andato incontro ad un sostanziale miglioramento dopo la prima somministrazione dei beta₂-agonisti ³².

Terapia della rinite

ANTISTAMINICI ORALI

Alcuni antistaminici di prima generazione sono stati a lungo considerati i farmaci di scelta in gravidanza, dal momento che tali molecole sono state utilizzate ed approfonditamente studiate per molti anni e dichiarate sicure sia per la madre che per il prodotto del concepimento ³². Più recentemente, gli studi sugli antistaminici di seconda generazione, anche se più limitati, appaiono rassicuranti.

Le Linee Guida ARIA ³ propongono che gli antistaminici di prima generazione, visto lo sfavorevole rapporto rischio/beneficio anche nella popolazione generale, potrebbero essere sostituiti con quelli di seconda generazione. Tra gli antistaminici di seconda generazione, cetirizina e loratadina possono essere considerati di prima scelta (categoria di rischio FDA = B) ^{7 33}.

In considerazione del fatto che i cortisonici e/o i cromoni intranasali risultano sicuri ed efficaci anche nel primo trimestre di gravidanza, si potrebbero impiegare questi farmaci, in tale periodo, limitando l'uso dell'anti-istaminico di seconda generazione al bisogno (*add-on therapy*) ³⁴.

ANTISTAMINICI INALATORI

Non sono stati effettuati studi sull'uso degli antistaminici topici in gravidanza. In considerazione della via di somministrazione e dell'assenza di effetti sistemici, è possibile considerare l'uso di tali farmaci anche durante la gestazione, con particolare cautela nel primo trimestre.

È da sottolineare, tuttavia, che le evidenze di sicurezza in gravidanza nonché di efficacia degli antistaminici inalatori sono inferiori a quelle degli steroidi intranasali.

STEROIDI INTRANASALI

I corticosteroidi nasali costituiscono i farmaci di prima scelta nella rinite allergica in gravidanza ³⁵.

Meta-analisi hanno concluso che gli steroidi inalatori non aumentano il rischio di parto pretermine, malformazioni, basso peso alla nascita, ipertensione gravidica.

In considerazione della mancanza degli effetti sistemici, questi farmaci vengono generalmente considerati sicuri e il loro uso è raccomandato nelle forme

di rinite moderata-grave già dal primo trimestre di gravidanza ^{7 34}.

Non ci sono sostanziali differenze di efficacia o sicurezza tra i vari cortisonici topici (fluticasone, mometasone, budesonide, ecc.), pertanto è ragionevole continuare in gravidanza lo steroide nasale che ha controllato i sintomi precedentemente ²⁵.

Se invece si inizia lo steroide nasale durante la gravidanza, dovrebbe essere preferita la budesonide (categoria di rischio FDA = B) ²⁵.

Nonostante i dati a favore dell'utilizzo dei corticosteroidi nasali in gravidanza, il loro utilizzo durante la gestazione è sconsigliato o controindicato nelle rispettive schede tecniche. Questa scelta terapeutica deve quindi essere considerata *off-label* e di conseguenza attentamente ponderata dallo specialista nonché discussa con la paziente.

Ad oggi non esistono studi sulla valutazione della sicurezza nell'uso contemporaneo dello steroide nasale e bronchiale in gravidanza ²⁵.

Sulla scorta delle strette correlazioni anatomico-funzionali e cliniche tra asma e rinite, un approccio terapeutico mirato al controllo dell'asma non può non tener conto anche del controllo della rinite.

Nei casi rari nei quali si debba usare lo steroide sistemico (per lo più nei casi di asma concomitante non controllata) si consiglia l'utilizzo del prednisone ³⁶.

Decongestionante nasale

L'uso inappropriato dei decongestionanti nasali anche in gravidanza può provocare gravi effetti collaterali alla madre ed al feto. Questi, in quanto prodotti da banco, vengono invece erroneamente percepiti come sostanze innocue e vi è un abuso nel loro impiego.

Studi di teratogenesi, effettuati su animali, hanno provato che alcuni simpaticomimetici possono essere responsabili di una riduzione della crescita ossea fetale e di basso peso alla nascita. Seppure nell'uomo non esistano studi circa l'associazione di malformazioni ed uso in gravidanza di preparati decongestionanti a base di simpaticomimetici, recentemente ³⁷ sono stati segnalati casi di gravi malformazioni degli arti in neonati, esposti in utero a queste sostanze. Inoltre, l'uso continuativo di decongestionanti adrenergici può indurre modificazioni della frequenza cardiaca del feto, visibili alla cardiocografia sotto forma di decelerazioni tardive, reversibili alla sospensione del farmaco ³⁸. Fintanto che ulteriori studi non avranno chiarito gli effetti dei decongestionanti simpaticomimetici a livello fetale, queste sostanze dovranno essere considerate farmaci potenzialmente dannosi in gravidanza, da non utilizzare neanche dopo il primo trimestre di gravidanza ³⁴.

DECONGESTIONANTE ORALE

Per tutti i decongestionanti orali, eccetto la pseudoefedrina, è stato evidenziato un rischio teratogeno negli animali di laboratorio. La pseudoefedrina, fino a qualche anno fa, veniva considerata sicura anche nella donna in gravidanza. Successivamente è stata messa in relazione con una rara malformazione: la gastroschisi. Pertanto è consigliabile evitare tale farmaco soprattutto durante il primo trimestre di gravidanza ³⁹.

CROMONI NASALI

Non ci sono studi sulla loro sicurezza d'impiego nell'uomo ma data la loro mancanza di assorbimento a livello sistemico e il buon profilo di sicurezza dimostrato con i prodotti topici bronchiali, alcuni autori ne raccomandano l'uso come farmaci di prima scelta nelle forme lievi di rinite allergica soprattutto nel primo trimestre di gravidanza ⁴⁰.

ANTICOLINERGICI NASALI

L'ipratropio bromuro è poco assorbito dalla mucosa nasale, ma dal momento che ad oggi non abbiamo studi di sicurezza d'impiego nell'uomo, è consigliabile evitarne l'uso nel primo trimestre di gravidanza ³⁴.

IMMUNOTERAPIA ALLERGENE SPECIFICA (SCIT E SLIT)

L'immunoterapia specifica può essere somministrata per via sottocutanea (SCIT) o sub-linguale (SLIT). L'ITS sottocutanea e la SLIT sono efficaci nella rinite e nell'asma dell'adulto e del bambino. L'ITS, inoltre, è l'unica terapia in grado di modificare la storia naturale della malattia. Essa può ridurre il rischio di insorgenza successiva di asma (prevenzione secondaria, nei pazienti con sola rinite) e la comparsa di nuove sensibilizzazioni.

La sicurezza dell'immunoterapia specifica sottocutanea è stata dimostrata molti anni fa e pertanto non ne viene consigliata la sua sospensione in gravidanza ⁴¹. Anche la terapia sublinguale può essere continuata in gravidanza. Viene consigliato di non iniziare il trattamento in gravidanza, né di aumentare, durante la gestazione, il dosaggio dell'allergene ⁴².

Farmaci per travaglio e parto

Un'adeguata idratazione ed analgesia dovrebbe essere mantenuta durante tutto il travaglio ed il parto;

l'analgesia non dovrebbe tuttavia compromettere gli scambi respiratori della paziente, mentre un insufficiente controllo del dolore, invece, potrebbe indurre broncospasmo ⁹.

L'uso dei farmaci per l'AB dovrebbe essere continuato sia durante il travaglio che durante il parto. Nelle donne che necessitano o hanno necessitato in passato di terapie corticosteroidi per via sistemica, nelle fasi finali della gestazione - per evitare possibili esacerbazioni dei sintomi respiratori asmatici durante il travaglio - può essere suggerita la somministrazione preventiva di steroidi per via endovenosa (ad esempio 100 mg di idrocortisone ogni 8 ore) ⁹.

Nei casi in cui è indicato il taglio cesareo è da preferire che l'intervento sia eseguito in anestesia epidurale ⁹. Le prostaglandine E1 o E2 possono essere usate per la maturazione cervicale, la gestione dell'aborto spontaneo o indotto, o l'emorragia post-partum. Tuttavia lo stato respiratorio della paziente deve essere strettamente monitorizzato ⁹.

Al contrario, carboprost (15-metil-prostaglandina F2alfa) e ergonovina possono indurre broncospasmo e dovrebbero quindi essere evitati ⁹.

FARMACI ED ALLATTAMENTO

Nelle pazienti affette da allergopatie respiratorie, il trattamento farmacologico andrà proseguito anche durante l'allattamento, tenuto conto che tutti i farmaci considerati per il trattamento delle allergopatie respiratorie in gravidanza possono essere utilizzati anche nel corso dell'allattamento.

Una nota a parte merita omalizumab, che in modelli sperimentali animali si ritrova nel latte materno, ed i cui effetti sul feto non sono noti.

PROGRAMMI EDUCAZIONALI

Le pazienti gravide asmatiche dovrebbero essere informate che un asma scarsamente controllato si traduce in un maggior rischio per il loro bambino, inoltre dovrebbe essere ampiamente evidenziata la sicurezza dei trattamenti antiasmatici. Sarebbe inoltre opportuno consegnare materiale didattico informativo cartaceo che, oltre a rassicurare ulteriormente la paziente, sia in grado di supportare e rafforzare il legame tra operatore sanitario e paziente.

Sarebbe infine consigliabile programmare visite di controllo mensili per le pazienti in gravidanza con asma ben controllato, ed ogni 1-2 settimane per le pazienti in gravidanza con asma scarsamente controllato.

Tab. I. Trattamento delle allergopatie respiratorie in gravidanza. Sicurezza d'impiego per il feto.

Farmaco	Bibliografia	Outcome neonatale	Note
Beta ₂ short-acting	11-14	Parto pretermine Basso peso nascita Malformazioni congenite (gastroschisi, difetti cardiaci)	Fattori confondenti (scarso controllo, obesità, basso livello socioeconomico)
Beta ₂ long-acting	16-17	Basso peso nascita	Dati insufficienti
CS – inalatori	9, 18-21	Non riportato rischio aggiuntivo	Ottimo profilo di sicurezza
CS – sistemici	12, 21-22	Prematurità Labiopalatoschisi	Consigliato adeguato utilizzo
Anti-LT (Montelukast, Zafirlukast)	23-25	Non riportato rischio aggiuntivo	Dati insufficienti
Anti-IgE (omalizumab)	26	-----	Disponibili soltanto studi sperimentali
Metilxantine a lento rilascio	25, 27-29	Non riportato rischio aggiuntivo	Ottimo profilo di sicurezza
Cromoni	10, 20, 30-31	Non riportato rischio aggiuntivo	Ottimo profilo di sicurezza
Anticolinergici	32	-----	Non disponibili dati sulla sicurezza in gravidanza
Anti-H ₁ orali Clorfenamina	7, 32-34	Non riportato rischio aggiuntivo	Sfavorevole rapporto rischio/beneficio (ARIA) Da utilizzare dopo il primo trimestre
Cetirizina -Loratadina		Non riportato rischio aggiuntivo	Farmaci di prima scelta
Anti-H ₁ inalatori	Nessuno studio	-----	Non disponibili dati sulla sicurezza in gravidanza
CS – intranasali	7, 25, 34-36	-----	Non disponibili dati sulla sicurezza in gravidanza
ITS (SCIT, SLIT)	41-42	Non riportato rischio aggiuntivo	Non consigliata la sospensione in gravidanza Non consigliato di avviare la terapia né aumentare il dosaggio dell'allergene
Decongestionante nasale	34	Gravi malformazioni degli arti Modificazioni della frequenza cardiaca del feto (decelerazioni tardive)	Potenzialmente dannosi
Decongestionante orale Pseudoefedrina	39	Gastroschisi	Evitare soprattutto durante il primo trimestre di gravidanza

Bibliografia

- Ellegard E, Hellgren M, Torén K, et al. *The incidence of pregnancy rhinitis*. Gynecol Obstet Invest 2000;49:98-101.
- Kwon HL, Triche EW, Belanger K, et al. *The epidemiology of asthma during pregnancy: prevalence, diagnosis and symptoms*. Immunol Allergy Clin North Am 2006;26:29-62.
- Bousquet J, Khaltaev N. *Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 update*. Allergy 2008;63:8-160.
- Kallen B, Rydhstroem H, Aberg A. *Asthma during pregnancy: a population based study*. Eur J Epidemiol 2000;16:167-71.
- Liu S, Wen SW, Demissie K, et al. *Maternal asthma and pregnancy outcomes: a retrospective cohort study*. Am J Obstet Gynecol 2001;184:90-6.
- Enriquez R, Griffin MR, Carroll KN, et al. *Effect of maternal asthma and asthma control on pregnancy and perinatal outcomes*. J Allergy Clin Immunol 2007;120:625-30.
- Wallace DV, Dykewicz MS, Bernstein DI, et al. *The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter*. J Allergy Clin Immunol 2008;122:S1-84.
- Gluck JC. *The change of asthma course during pregnancy*. Clin Rev Allergy Immunol 2004;26:171-80.
- Shatz M, Dombrowski MP. *Asthma in pregnancy*. N Engl J Med 2009;360:1862-9.
- Tata LJ, Lewis SA, McKeever TM, et al. *Effect of maternal asthma, exacerbations and asthma medication use on congenital malformations in offspring: a UK population-based study*. Thorax 2008;63:981-7.

- ¹¹ Shatz M, Zeiger RS, Harden KM, et al. *The safety of inhaled beta-agonist bronchodilators during pregnancy.* J Allergy Clin Immunol 1988;82:686-95.
- ¹² Shatz M, Dombrowski MP, Wise R, et al. *The relationship of asthma medications use to perinatal outcomes.* J Allergy Clin Immunol 2004;113:1040-5.
- ¹³ Lin S, Munsie JPW, Herdt-Losavio ML, et al. *Maternal asthma medication use and the risk of gastroschisis.* Am J Epidemiol 2008;168:73-9.
- ¹⁴ Kallen B, Otterblad P. *Use of anti-asthmatic drugs during pregnancy. 3. Congenital malformations in the infants.* Eur J Clin Pharmacol 2007;63:383-8.
- ¹⁵ Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, et al. *Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary.* Eur Respir J 2008;31:143-78.
- ¹⁶ Clifton VL, Rennie N, Murphy VE. *Effect of inhaled glucocorticoid treatment on placental 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 activity and neonatal birthweight in pregnancies complicated by asthma.* Aust N Z J Obstet Gynaecol 2006;46:136-40.
- ¹⁷ Pali-Scholl I, Motala C, FACAAl, et al. *Asthma and allergic diseases in pregnancy: a review.* WAO Journal 2009; 2:26-36.
- ¹⁸ Källén B, Rydhstroem H, Aberg A. *Congenital malformation after use of inhaled budesonide in early pregnancy.* Obstet Gynecol 1999;93:392-5.
- ¹⁹ Norjavara E, de Vedier MG. *Normal pregnancy outcomes in a population-based study including 2968 pregnant women exposed to budesonide.* J Allergy Clin Immunol 2003;111:736-42.
- ²⁰ Bracken MB, Triche EW, Belanger K, et al. *Asthma symptoms, severity, and drug therapy: a prospective study of effects on pregnancies.* Obstet Gynecol 2003;102:739-52.
- ²¹ Bakhireva LN, Jones KL, Schatz M, et al. *Asthma medication use in pregnancy and fetal growth.* J Clin Immunol 2005;116:503-9.
- ²² Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, et al. *Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies.* Teratology 2000;62:385-92.
- ²³ Bakhireva LN, Jones KL, Schatz M, et al. *Safety of leukotriene receptor antagonists in pregnancy.* J Clin Immunol 2007;119:618-25.
- ²⁴ Sarkar M, Koren G, Kalra S, et al. *Montelukast use during pregnancy: a multicentre, prospective, comparative study of infant outcomes.* Eur J Clin Pharmacol 2009, Aug 26. [Epub ahead of print].
- ²⁵ Yawn B, Knudtson M. *Treating asthma and comorbid allergic rhinitis in pregnancy.* J Am Board Fam Med 2007;20:289-98.
- ²⁶ Lanier B. *Unanswered clinical questions and speculation about the role of anti-immunoglobulin E in atopic and non-atopic disease.* Allergy Asthma Proc 2006;27:S37-42.
- ²⁷ Dombrowski MP, Schatz M, Wise R, et al. *Randomized trial of inhaled beclomethasone dipropionate versus theophylline for moderate asthma during pregnancy.* Am J Obstet Gynecol 2004;190:737-44.
- ²⁸ Neff RK, Leviton A. *Maternal theophylline consumption and the risk of stillbirth.* Chest 1990;97:1266-7.
- ²⁹ Stenius-Aarniala B, Riikonen S, Teramo K. *Slow-release theophylline in pregnant asthmatics.* Chest 1995;107:642-7.
- ³⁰ Schatz M, Zeiger RS, Harden K, et al. *The safety of asthma and allergy medications during pregnancy.* J Allergy Clin Immunol 1997;100:301-6.
- ³¹ NAEPP expert panel report: *managing asthma during pregnancy: recommendations for pharmacologic treatment - 2004 update.* J Allergy Clin Immunol 2005;115:34-46.
- ³² *Position statement. The use of newer asthma and allergy medications during pregnancy. The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) and The American College of Allergy, Asthma and Immunology (ACAAI).* Ann Allergy Asthma Immunol 2000;84:475-80.
- ³³ Keleş N. *Treatment of allergic rhinitis during pregnancy.* Am J Rhinol 2004;18:23-8.
- ³⁴ Piette V, Daures JP, Demoly P. *Treating allergic rhinitis in pregnancy.* Current Allergy Asthma Rep 2006;6:232-8.
- ³⁵ Gilbert C, Mazzotta P, Loebstein R, et al. *Fetal safety of drugs used in the treatment of allergic rhinitis: a critical review.* Drug Saf 2005;28:707-19.
- ³⁶ Bousquet J, Van Cawenberge P, Khaltaev N, et al. *Allergic rhinitis and its impact on asthma.* J Allergy Clin Immunol 2001;108:S147-334.
- ³⁷ Gilbert-Barness E, Drut RM. *Association of sympathomimetic drugs with malformations.* Vet Hum Toxicol 2000;42:168-71.
- ³⁸ Baxi LV. *Fetal heart rate changes following maternal administration of a nasal decongestant.* Am J Obstet Gynecol 1985;153:799-803.
- ³⁹ Torfs CP, Katz EA, Bateson TF, et al. *Maternal medications and environmental exposures as risk factors for gastroschisis.* Teratology 1996;54:84-92.
- ⁴⁰ Blaiss MS. *Management of rhinitis and asthma in pregnancy.* Ann Allergy Asthma Immunol 2003;90:S16-S22.
- ⁴¹ Metzger W, Turner E, Patterson R. *The safety of immunotherapy in pregnancy.* J Allergy Clin Immunol 1978;61:268-72.
- ⁴² Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. *Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper.* J Allergy Clin Immunol 1998;102:558-62.