

Eritromicina - D010AF02 - J01FA01 - S01AA17

Antibiotico naturale (*Streptomyces erythreus*), macrolide. In commercio come estolato, etilsuccinato e stearato. Il passaggio transplacentare è ridotto (Philipson et al 1973). Brevettata nel 1952.

Segnalazioni di casi

- Jaffe et al (1975): 1 nato esposto nel 1° trimestre con assenza della tibia sinistra (contemporanea esposizione ad altri farmaci).

Studi di coorte senza controlli

- Aselton et al (1985), Seattle GHC: 260 esposizioni nel 1° trimestre. 6 nati con difetti congeniti (2.3%) non specificati dagli autori con OR = 1.5 (IC 95% 0.6-3.5).

Studi caso controllo aspecifici/specifici

- Czeizel et al (1999), Hungarian CCSCA: 22.865 nati con difetti congeniti, 38.151 controlli sani. Esposti a eritromicina: 113 tra i casi, 172 tra i controlli: OR = 1.1 (IC 95%: 0.9-1.4). Per *difetti cardiovascolari* è stato osservato, per uso in ogni periodo della gravidanza, un OR = 1.6 (IC 95%: 1.1-2.4).

Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

- Rosa (1993), Michigan MSS: 6.972 esposti nel 1° trimestre, 320 nati con difetti maggiori, 297 attesi: RR = 1.1 (IC 95%: 0.9-1.3), non aumento di malformazioni tra 6 categorie analizzate, comprese le cardiopatie (77 casi).

Studi di coorte prospettici con controlli interni

- Heinonen et al (1977), CPP: 79 esposti nelle prime 16 settimane, 5 nati con difetti congeniti: ARR = 1.4 (IC 95%: 0.6-3.3).
- Kallen et al (2005), Swedish MBR (1995-2002): 103 nati con difetti congeniti (5.6%) su 1.844 esposti nel primo trimestre ad eritromicina (ed altri farmaci) vs 420 nati con difetti congeniti (4.7%) su 9.110 esposti nel primo trimestre a penicillina V (ed altri farmaci). L'incidenza di difetti congeniti tra i 677.028 nati del Registro è 4.6%. AOR di difetti congeniti per esposizione ad eritromicina nel primo trimestre = 1.2 (IC95%: 1.0-1.5), per esposizione a penicillina V = 1.0 (IC 95%: 0.9-1.1). Per *difetti cardiovascolari* dopo esposizione ad eritromicina (31 osservati vs 17 attesi) AOR = 1.8 (IC 95%: 1.3-2.6) vs AOR = 1.0 (IC 95%: 0.8-1.2) in esposti a penicillina V (84 osservati vs 85 attesi). Per *stenosi pilorica* dopo esposizione ad eritromicina (4 osservati vs 1.4 attesi) AOR = 3.0 (IC 95%: 1.1-8.5) vs AOR = 1.0 (IC 95%: 0.5-2.3) in esposti a penicillina V (6 osservati vs 5.8 attesi). Gli autori spiegano come ipotesi patogenetica dei difetti cardiovascolari, l'azione aritmica che l'eritromicina esplica a livello inibitorio di uno specifico canale cardiaco del potassio (IKr). Sperimentalmente l'aritmia determina modificazioni della pressione e alterazioni del flusso ematico che causano una alterazione dello sviluppo del sistema cardiocircolatorio.

Studi caso-controllo specifici annidati nella coorte prospettica di tutti i nati

- Kallen e Otterblad Olausson (2003), Swedish MBR: Casi : 5.015 nati con *difetti cardiovascolari* (esclusi associati a anomalie cromosomiche) tra cui 27 esposti a eritromicina nel 1° trimestre; 577.730 controlli tra cui 1.588 esposti. OR per difetti CVS = 1.9 (IC 95%: 1.3-2.8).

Effetti feto-neonatali: L'eritromicina estolato può determinare epatotossicità in gravidanza (McCormack et al 1977). Il trattamento del neonato con eritromicina nelle prime due settimane di vita può determinare stenosi ipertrofica del piloro (ACIP 1999, Honein et al 2000, Hauben e Amsden 2002) soprattutto nelle femmine con OR, stimata in uno studio, = 10.3 (IC 95%: 1.2-92.3) (Sorensen 2003) come sospettato alcuni anni fa da un attento chirurgo pediatra (Sanfilippo 1976). Il rischio di stenosi pilorica è circa 8-10 più elevato, più elevato per le femmine che per i maschi (Cooper et al 2002, Mahon et al 2002, Sorensen et al 2003). L'esposizione durante la gravidanza o nelle ultime settimane di gravidanza non aumenta in rischio di stenosi pilorica (Cooper et al 2002, Louik et al 2002). L'eritromicina è stata utilizzata nel 3° trimestre senza effetti negativi per feto/neonato per ridurre la colonizzazione da SBEA (Merenstein et al 1980, Easmon et al 1983) e per il trattamento del micoplasma genitale (Quinn et al 1983, Kass e McCormack 1984).

Scheda tecnica: "La sicurezza dell'eritromicina durante la gravidanza non è stata stabilita. Informare il proprio medico nel caso si accerti uno stato di gravidanza o si desideri pianificare una maternità. Nelle donne in stato di gravidanza, il farmaco va somministrato nei casi di effettiva necessità e sotto il diretto controllo del medico. L'eritromicina attraversa la barriera placentare".

Conclusioni: L'eritromicina è considerato farmaco di scelta in gravidanza dall' ADEC (2004). Studi recenti ed ampi (Czeizel et al 1999, Kallen e Otterblad Olausson 2003, Kalleen et al 2005) sull'esposizione ad eritromicina nel 1° trimestre sembrano indicare un aumento del rischio riproduttivo di base ed in modo più specifico di difetti cardiovascolari. Lo studio di Kallen et al (2005) ripropone l'ipotesi di un possibile aumento di rischio di stenosi pilorica dopo esposizione nel primo trimestre ad eritromicina, ipotesi non confermata da altri autori (Cooper et al 2002, Louik et al 2002). L'esposizione post-natale nelle prime 2 settimane di vita aumenta il rischio di stenosi pilorica.

Bibliografia

- Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Prevention and control of influenza. *MMWR Recomm Rep* 1999;48: 1-28.
- Aselton P, Jick H, Milunsky A, et al. First trimester drug use and congenital disorders. *Obstet Gynecol* 1985;65: 451-455.
- Copper WO, Ray WA, Griffin MR. Prenatal Prescription Of Macrolide Antibiotics and Infantile Hypertrophic Pyloric Stenosis. *Obstetrics and Gynecology* 2002;100: 101-106.
- Czeizel AE, Rockenbauer M, Sorensen HT, Olsen J. A population-based case-control teratologic study of oral erythromycin treatment during pregnancy. *Reprod Toxicol*. 1999;13: 531-536.
- Easmon CSF, Hastings MJG, Deeley J, Bloxham B, et al. The effect of intrapartum chemoprophylaxis on the vertical transmission of group B streptococci. *Br J Obstet Gyneacol* 1983;90: 633-635.
- Hauben M, Amsden GW. The association of erythromycin and infantile hypertrophic pyloric stenosis: causal or coincidental? *Drug Saf* 2002;25: 929-942.
- Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. *Birth Defects and Drugs in Pregnancy*. Publishing Sciences Group, Inc; Littleton, Mass. 1977.
- Honein MA, Paulozzi LJ, Erickson JD. Continued occurrence of Accutane-exposed pregnancies. *Teratology* 2001;64: 142-147.
- Jaffe P, Liberaman MM, McFadyen I, Valman HB. Incidence of congenital limb-reduction deformities. *Lancet* 1975;1: 526-527.
- Kalleen B, Otterblad Olausson P, Danielsson BR. Is erythromycin therapy teratogenic in humans? *Reprod Toxicol* 2005;20: 209-214.
- Kallen B, Otterblad Olausson P. Maternal drug use in early pregnancy and infant cardiovascular defect. *Reproductive Toxicology* 2003;17: 255-261.
- Kass EH, McCormack WM. Genital mycoplasma infection and perinatal morbidity. *N Engl J Med* 1984;311: 258.
- Louik C, Werler MM, Mitchell AA. Erythromycin use during pregnancy in relation to pyloric stenosis. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187: 821-822.
- Mahon BE, Rosenman MB, Kleiman MB. Maternal and infant use of erythromycin and other macrolide antibiotics as risk factors for infantile hypertrophic pyloric stenosis. *J Pediatr* 2001;139: 380-384.
- McCormack WM, George H, Donner A, et al. Hepatotoxicity of erythromycin estolate during pregnancy. *Antimicrob Agents Chemother* 1977;12: 630-635.
- Merenstein GB, Todd WA, Brown G, et al. Group B B-hemolytic streptococcus: randomized controlled treatment study at term. *Obstet Gynecol* 1980;55: 315-318.
- Philipson A, Sabath LD, Charles D. Transplacental passage of erythromycin and clindamycin. *N Engl J Med* 1973;288: 1219-1221.
- Quinn PA, Shewchuk AB, Shuber J, et al. Efficacy of antibiotic therapy in preventing spontaneous pregnancy loss among couples colonized with genital mycoplasma. *Am J Obstet Gynecol* 1983;145: 239-244.
- Rosa FW. Michigan Medicaid Surveillance Study 1993; in Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. Ed Williams & Wilkins 2002.

- SanFilippo A. Infantile hypertrophic pyloric stenosis related to ingestion of erythromycine estolate: A report of five cases. J Pediatr Surg 1976;11:177-180.
- Sorensen HT, Skriver MV, Pedersen L, et al. Risk of infantile hypertrophic pyloric stenosis after maternal postnatal use of macrolides. Scand J Infect Dis 2003;35:104-106.

Aggiornamento
30-07-05
Kallen et al 2005