

# FARMACI, GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO

**Renata Bortolus<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> IPF Promozione della Ricerca, Dipartimento Direzione Medica Ospedaliera  
Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona

<sup>2</sup>Alessandra Lisi International Centre on Birth Defects and Prematurity - ICBD, Roma

E' un argomento di nicchia?

In Italia  
al 1 gennaio 2018

**10.765.625**

donne in età fertile

In Italia nel 2017

**464.000**

nati

**474.000 nel 2016**

Studi nazionali e internazionali  
evidenziano l'ampio utilizzo di farmaci  
nel corso della gravidanza

**tra il 75% e l'86%**

# BMJ Open Medication use in pregnancy: a cross-sectional, multinational web-based study

A Lupattelli,<sup>1</sup> O Spigset,<sup>2,3</sup> M J Twigg,<sup>4</sup> K Zagorodnikova,<sup>5</sup> A C Mårdby,<sup>6</sup> M E Moretti,<sup>7</sup> M Drozd,<sup>8</sup> A Panchaud,<sup>9</sup> K Hämeen-Anttila,<sup>10</sup> A Rieudord,<sup>11</sup> R Gjergja Juraski,<sup>12</sup> M Odalovic,<sup>13</sup> D Kennedy,<sup>14</sup> G Rudolf,<sup>15</sup> H Juch,<sup>16</sup> A Passier,<sup>17</sup> I Björnsdóttir,<sup>1</sup> H Nordeng<sup>1,18</sup>

To cite: Lupattelli A, Spigset O, Twigg MJ, et al. Medication use in pregnancy: a cross-sectional, multinational web-based study. *BMJ Open* 2014;4:e004365. doi:10.1136/bmjopen-2013-004365

► Prepublication history and additional material for this paper is available online. To view these files please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2013-004365>).

Received 30 October 2013  
Revised 20 January 2014  
Accepted 21 January 2014

## ABSTRACT

**Objectives:** Intercountry comparability between studies on medication use in pregnancy is difficult due to dissimilarities in study design and methodology. This study aimed to examine patterns and factors associated with medications use in pregnancy from a multinational perspective, with emphasis on type of medication utilised and indication for use.

**Design:** Cross-sectional, web-based study performed within the period from 1 October 2011 to 29 February 2012. Uniform collection of drug utilisation data was performed via an anonymous online questionnaire.

**Setting:** Multinational study in Europe (Western, Northern and Eastern), North and South America and Australia.

**Participants:** Pregnant women and new mothers with children less than 1 year of age.

**Primary and secondary outcome measures:** Prevalence of and factors associated with medication use for acute/short-term illnesses, chronic/long-term disorders

**Results:** The study population included 9459 women, of which 81.2% reported use of at least one medication (prescribed or OTC) during pregnancy. Overall, OTC medication use occurred in 66.9% of the pregnancies, whereas 68.4% and 17% of women reported use of at least one medication for treatment of acute/short-term illnesses and chronic/long-term disorders, respectively.

The extent of self-reported medicated illnesses and types of medication used by indication varied across regions, especially in relation to urinary tract infections, depression or OTC nasal sprays. Women with higher age or lower educational level, housewives or women with an unplanned pregnancy were those most often reporting use of medication for chronic/long-term disorders. Immigrant women in Western (adjusted OR (aOR): 0.55, 95% CI 0.34 to 0.87) and Northern Europe (aOR: 0.50, 95% CI 0.31 to 0.83) were less likely to report use of medication for chronic/long-term disorders during pregnancy than non-immigrants.

**Conclusions:** In this study, the majority of women in Europe, North America, South America and Australia used at least one medication during pregnancy. There was a substantial inter-region variability in the types of medication used.

## Strengths and limitations of this study

- Uniform data collection of drug utilisation data across all participating countries allows for inter-country comparability of the prevalence of medication use during pregnancy, up to now impeded by differences in study design and methodology.
- The study adds a multinational perspective on over-the-counter medication use during pregnancy to the limited number of studies quantifying the extent of self-medication during pregnancy.
- Lack of validity of the self-reported diagnoses is a limitation since all disorders and related medication use were self-reported by the study participants.
- A web-based survey as a study method impedes calculation of a conventional response rate and may cause selection bias of the target population.

## INTRODUCTION

Ethical reasons preclude inclusion of pregnant women in the vast majority of premarketing clinical trials.<sup>1</sup> As a consequence, most medications are placed onto the market without a directly established safety profile in human pregnancy.<sup>2</sup> So far, few medications have been shown to be major teratogens, yet the risk of minor teratogenicity or of more subtle effects on fetal development still have to be determined for most of them.<sup>3</sup> Despite this, medication use during pregnancy is common. Mitchell *et al*<sup>4</sup> found that use of medications, either prescribed or purchased over the counter (OTC), occurred in 88.8% of all pregnancies in the USA. In Europe, prevalence estimates of prescribed medication use vary considerably across countries, ranging from 26% in Serbia to 93% in France.<sup>5–10</sup> Such intercountry variability could, at least in part, be caused by

# 68% e 17%

PHARMACOEPIDEMIOLOGY AND DRUG SAFETY 2010; 19: 408–417  
Published online 22 January 2010 in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com) DOI: 10.1002/pds.1906

## ORIGINAL REPORT

# Medication use in early pregnancy-prevalence and determinants of use in a prospective cohort of women<sup>†</sup>

Brian J. Cleary MSc, BSc<sup>1,2,3,8</sup>, Hajeera Butt MBBS, MRCP, MRCO, MRCP<sup>2</sup>, Judith D. Strawbridge MSc, BSc<sup>3</sup>, Paul J. Gallagher PhD, BSc<sup>3</sup>, Tom Fahey FRGCP, MFPHM, MD<sup>4</sup> and Deirdre J. Murphy MD, MRCO<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Coombe Women and Infants University Hospital, Dublin, Republic of Ireland

<sup>2</sup>Department of Obstetrics and Gynaecology, Trinity College Dublin, Republic of Ireland

<sup>3</sup>School of Pharmacy, Royal College of Surgeons in Ireland, Dublin, Republic of Ireland

<sup>4</sup>Department of General Practice, Royal College of Surgeons in Ireland, Dublin, Republic of Ireland

## SUMMARY

**Purpose** To examine the extent, nature and determinants of medication use in early pregnancy.

**Methods** We reviewed early pregnancy medication use, as reported by the midwife at the booking interview, in women delivering between 2000 and 2007 in a large maternity hospital in Dublin, Ireland (n = 61 252).

**Results** Excluding folic acid, at least one medication was reported in 29 989 (39.2%) pregnancies. Over the counter (OTC) medications were reported in 11 970 (19.5%) pregnancies, illicit drugs or methadone in 545 (0.9%) and herbal medicines/supplements in 352 (0.58%). FDA category D and X medications were reported by 1532 (2.5%) and 1987 (3.2%) women. Asthma, depression and hypertension were among the most commonly reported chronic medical disorders. Medications with potential for foetal harm were reported by 86 (15.7%) women treated for depression and 68 (20%) women treated for hypertension. Factors associated with reporting the use of medications with potential for foetal harm included unplanned pregnancy (adjusted odds ratio [aOR] 1.31, 95% confidence interval [CI] 1.12–1.52), booking at less than 12 weeks gestation (aOR 1.83, 95%CI 1.58–2.13), being above 25 years of age, unemployed (aOR 2.58, 95%CI 2.03–3.29), nulliparous (aOR 1.41; 95%CI 1.22–1.63), single (aOR 1.28; 95%CI 1.06–1.54) or smoking during pregnancy (aOR 1.96, 95%CI 1.67–2.28).

**Conclusions** Women frequently report medication use in early pregnancy. Women and prescribers need to be aware of the lack of pregnancy safety data for many medications, and the need for pre-pregnancy planning. Prescribers should ensure that optimal medications are used when treating women of childbearing potential with chronic medical disorders. Copyright © 2010 John Wiley & Sons, Ltd.

# 39,2%



CrossMark

For numbered affiliations see end of article.

Correspondence to:  
Angela Lupattelli; [angela.lupattelli@farmasi.uio.no](mailto:angela.lupattelli@farmasi.uio.no)



**L'età fertile**



# **APPROPRIATEZZA DI GENERE**

L'appropriatezza definisce  
un intervento sanitario (preventivo,  
diagnostico, terapeutico, riabilitativo),  
correlato al bisogno del paziente  
(o della collettività),  
fornito nei modi e nei tempi adeguati,  
sulla base di standard riconosciuti,  
con un bilancio positivo  
tra benefici, rischi e costi.

La Farmacologia di Genere evidenzia se le risposte ai farmaci sono diverse fra uomini e donne, considerando le variazioni fisiologiche della donna, che avvengono in funzione della ciclicità della vita riproduttiva, dell'età e dell'uso di associazioni estro-progestiniche.

# DIFFERENZE

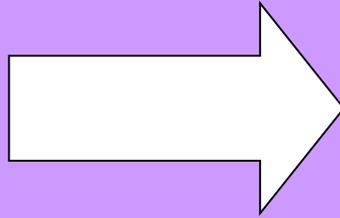


TABELLA I Alcune differenze di genere dei parametri farmacocinetici.		
Parametro farmacocinetico	Parametro fisiologico	Differenze
Biodisponibilità dopo uso orale	Tempo di svuotamento gastrico	> nelle donne dove dipende anche dalla fase del ciclo mestruale ed è aumentato in gravidanza
	Trasportatori come la P-glicoproteina	Differenze substrato specifiche
	Bioequivalenza	Studi FDA: nel 39% dei casi esaminati vi erano differenze nell'AUC e della concentrazione massima superiori al 20%
Volume di distribuzione	Peso maggiore nell'uomo	Il dosaggio non corretto per il peso corporeo, secondo gli studi di bioequivalenza della FDA, porta a variazioni dell'AUC del 20-88% nella donna
	La diversa composizione corporea come la maggiore quantità di tessuto adiposo delle donne porta a variazioni del volume di distribuzione dei farmaci	+ nelle donne se si tratta di farmaci lipofili; + negli uomini se si tratta di farmaci idrofili
Legame farmaco proteico (albumina)		=
Legame farmaco proteico (alfa-1-glicoproteina)		+ negli uomini
Metabolismo	Alcol deidrogenasi stomaco	Nelle donne
	CYP3A4 e CYP3A5 (midazolam, nifedipina, eritromicina, steroidi, fenobarbitale, rimfampicina, simvastatina ecc.)	+ (20-50%) nelle donne
	CYP1A2 (caffaina, paracetamolo, teofillina, clozapina, olanzapina, tacrina, ondansetron ecc.)	+/- negli uomini
	CYP2D6 (destrometorfano, antidepressivi, antiaritmici, beta bloccanti, analgesici ecc.)	=/+ nelle donne olandesi
	CYP2B6 (alfentanile, chetamina, propofol, ciclofosfamide, tamoxifene, nevirapina ecc.)	+ nelle donne, meno poveri metabolizzatori nelle femmine (7%) in confronto ai maschi (20%)
	CYP2C9 (S-warfarin, fenitoina, diclofenac, piroxicam, ibuprofene, sulfoniluree: tolbutamide, glimepiride, glipezide, glibenclamide ecc.)	=
	CYP2C19 (omeprazolo, lansoprazolo, pantoprazolo ecc.)	+ nelle femmine cinesi; - nelle femmine americane ed ebrae; = tra filippini e sauditi; + nei maschi olandesi; - nelle femmine svedesi che prendono contraccettivi orali rispetto a quelle che non li usano
	CYP2E1 (etanolo, clorzossazone, alotano, isoflurano, dietiletere, metossiflurano ecc.)	- (30%) nelle femmine non fumatrici; = nella popolazione che le ha indotte dall'etanolo
	Tiopurina metiltransferasi (6-mercaptopurina)	+ negli uomini
	Glucuronazione (paracetamolo)	+ negli uomini
	Diidropirimidina transferasi (6-mercaptopurina)	+ negli uomini
	UDP-glucuronosil transferasi (caffaina)	+ negli uomini
	N-acetiltransferasi (caffaina, dapsona)	=
Catecol-O-metil transferasi (noradrenalina, adrenalina, dopamina, L-dopa)	+ (25%) negli uomini	
Clearance renale	Filtrazione glomerulare ridotta nelle donne	Mediamente più alta negli uomini

# DIFFERENZE DI GENERE

- PESO CORPOREO
- ENZIMI
- VELOCITA' DI FILTRAZIONE GLOMERULARE

# PESO CORPOREO

La dimensione corporea è un parametro essenziale per calcolare il dosaggio medio di un farmaco, che attualmente è fissato su un **maschio caucasico del peso di 70 Kg.**

Il corpo femminile pesa mediamente meno e ha una quantità di tessuto adiposo superiore del 25% rispetto a quello maschile.

Nelle donne in età fertile il grasso è pari a circa il 33% del peso corporeo e aumenta fino al 48% dopo la menopausa.

**I farmaci lipofili, come antipsicotici e benzodiazepine, tenderanno dunque ad accumularsi nel tessuto adiposo delle donne per poi essere rilasciati successivamente.**

# ENZIMI

L'attività del **CYP3A4**, che metabolizza circa il 50-60% dei farmaci, è maggiore nel sesso femminile e sembra essere modulata dagli estrogeni, dai progestinici e dall'età, poiché è più espressa in età giovanile.

Molti farmaci substrati del **CYP3A4** mostrano una maggiore clearance nelle donne.

**Come conseguenza di ciò, i farmaci che sono substrato di tale enzima potrebbero svolgere una minore azione terapeutica.**

# VELOCITA' DI FILTRAZIONE GLOMERULARE

I processi di filtrazione glomerulare sono influenzati dal peso, ma anche dopo la sua correzione, la velocità di filtrazione è minore del 10% nelle donne rispetto agli uomini.

A questo si attribuisce, ad esempio, la differente clearance di digossina e di metotrexato che risultano essere inferiori del **12-14%** e del **17%** nella femmina rispetto al maschio.

**Figura 1.** Distribuzione delle segnalazioni di reazioni avverse per genere e anno di inserimento nella Rete nazionale di farmacovigilanza

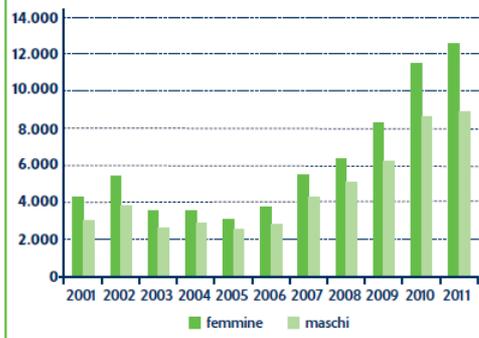


Tabella 1 - Distribuzione delle segnalazioni di reazioni avverse per genere ed età, anno 2011



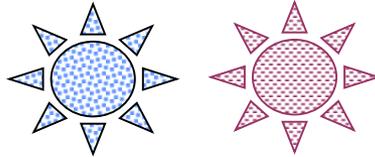
- ✓ Nelle donne le reazioni avverse ai farmaci sono 1,5 – 1,7 volte più frequenti rispetto agli uomini, e sono anche più gravi: infatti nelle donne è stimato un numero più elevato di ricoveri ospedalieri

# ALCUNE REAZIONI AVVERSE PIU' COMUNI NELLA DONNA

- SINDROME DEL QT LUNGO es ANTISTAMINICI
- OSTEOPOROSI, FRATTURE OSSEE es CSTEROIDI
- REAZIONI ALLERGICHE es PENICILLINE
- ALTERAZ METABOLICHE es ANTIPSIKOTICI
- DEPRESSIONE RESPIRATORIA  
es ANALGESICI OPPIOIDI

# La gravidanza

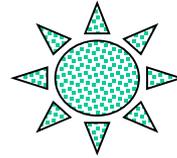
# Cambiamenti farmacocinetici



- Assorbimento
  - Distribuzione
    - Legame proteico
      - Metabolismo
        - Eliminazione

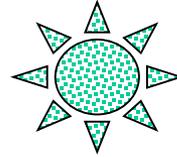
**Passaggio transplacentare**

# Assorbimento di un farmaco



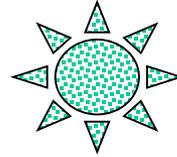
- Diminuita motilità intestinale: svuotamento gastrico ritardato e tempo di transito intestinale prolungato, inizio di azione e tempo di picco di concentrazione ritardati
- Aumenta la secrezione del muco gastrico e diminuisce la secrezione gastrica. Questo interessa la ionizzazione del farmaco, con effetti sull'assorbimento: solo le sostanze non ionizzate si diffondono liberamente attraverso il doppio strato lipidico
- Nausea e vomito possono influenzare l'assorbimento
- Aumenta l'assorbimento alveolare dei farmaci somministrati per via inalatoria
- Potenziale aumento di assorbimento dei farmaci somministrati per via topica

# Distribuzione



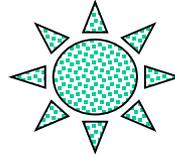
- Il **volume del plasma si espande**: aumenta il volume di distribuzione di molti farmaci
- Clinicamente può essere necessario un **aggiustamento posologico con dosi più elevate**

# Legame proteico



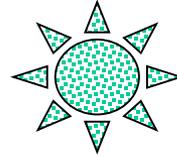
- L'espansione del volume plasmatico non è accompagnata da un incremento proporzionale della produzione di albumina, con conseguente **diminuzione della concentrazione delle proteine del plasma**
- Durante la gravidanza aumenta la quota di albumina legata agli ormoni, determinando una ridotta capacità di legare i farmaci e un conseguente **aumento di concentrazione di farmaco libero**

# Metabolismo



- Il progesterone stimola l'attività enzimatica microsomiale, **umentando il metabolismo di farmaci** (es. fenitoina)
- Il progesterone e l'estradiolo inibiscono le ossidasi microsomiali, **riducendo l'eliminazione epatica di altri farmaci** (es. teofillina, caffeina)

# Eliminazione



- A partire dalla 6° settimana gestazionale **la filtrazione glomerulare aumenta**. Il risultato è l'aumentata eliminazione dei farmaci ad escrezione renale e una diminuzione delle concentrazioni basali

# Passaggio transplacentare

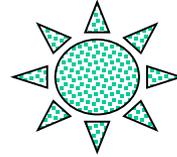


E' influenzato da:

- **caratteristiche chimico-fisiche del farmaco** (grado di ionizzazione, lipofilia, legame alle proteine plasmatiche, peso molecolare)
- **caratteristiche placentari** (flusso ematico, gradiente di concentrazione transplacentare del farmaco, gradiente di pH, metabolismo, modificazioni correlate all'età gestazionale)
- **fattori materno-fetali** (metabolismo materno-fetale, legame del farmaco ai tessuti fetali)



# Compliance



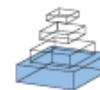
- La percezione del rischio teratogeno da farmaci da parte delle pazienti è ben documentata e quindi non sorprende che **la donna in gravidanza tenda a diminuire autonomamente i dosaggi dei farmaci**
- Anche se questo non è un effetto farmacocinetico diretto attribuibile ai cambiamenti fisiologici della gravidanza, **si deve considerare la compliance nel calcolo globale della valutazione dell'effetto terapeutico dei farmaci in gravidanza**

**Tabella 2** Variazione (%) dell'attività di alcuni enzimi coinvolti nel metabolismo dei farmaci durante la gravidanza

Enzimi	I trimestre	II trimestre	III trimestre
CYP3A4	ND	ND	+50-100
CY1A2	-33	-50	-65
CY1A6	ND	+54	+54
CYP2D6	ND	ND	+50
UGT1A4	+200	+200	+300

*Modificata da Franconi et al. [20], UGT= UDP-glucuronosiltransferasi, ND = non determinata*

# DIFFERENZE NELLE DIFFERENZE



# Obstetric pharmacokinetic dosing studies are urgently needed

# 1,29%

**Shelley A. McCormack<sup>1</sup> and Brookie M. Best<sup>1,2\*</sup>**

<sup>1</sup> Pediatrics Department, School of Medicine, Rady Children's Hospital San Diego, University of California San Diego, San Diego, CA, USA

<sup>2</sup> Skaggs School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, University of California San Diego, La Jolla, CA, USA

**Edited by:**

George Giacoia, National Institutes of Health, USA

**Reviewed by:**

Steve Caritis, University of Pittsburgh, USA

Zhaoxia Ren, National Institute of Child Health and Human Development, USA

**\*Correspondence:**

Brookie M. Best, Skaggs School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, University of California San Diego, 9500 Gilman Drive, MC 0719, La Jolla, CA 92093-0719, USA  
e-mail: brookie@ucsd.edu

Use of pharmacotherapy during pregnancy is common and increasing. Physiologic changes during pregnancy may significantly alter the overall systemic drug exposure, necessitating dose changes. A search of PubMed for pharmacokinetic clinical trials showed 494 publications during pregnancy out of 35,921 total pharmacokinetic published studies (1.29%) from the late 1960s through August 31, 2013. Closer examination of pharmacokinetic studies in pregnant women published since 2008 (81 studies) revealed that about a third of the trials were for treatment of acute labor and delivery issues, a third included studies of infectious disease treatment during pregnancy, and the remaining third were for varied ante-partum indications. Approximately, two-thirds of these recent studies were primarily funded by government agencies worldwide, one-quarter were supported by private non-profit foundations or combinations of government and private funding, and slightly <10% were supported by pharmaceutical industry. As highlighted in this review, vast gaps exist in pharmacology information and evidence for appropriate dosing of medications in pregnant women. This lack of knowledge and understanding of drug disposition throughout pregnancy place both the mother and the fetus at risk for avoidable therapeutic misadventures – suboptimal efficacy or excess toxicity – with medication use in pregnancy. Increased efforts to perform and support obstetric dosing and pharmacokinetic studies are greatly needed.

RESEARCH ARTICLE

# Pregnancy-Associated Changes in Pharmacokinetics: A Systematic Review

Gali Pariente<sup>1</sup>, Tom Leibson<sup>1</sup>, Alexandra Carls<sup>1</sup>, Thomasin Adams-Webber<sup>2</sup>, Shinya Ito<sup>1,3,4,5\*</sup>, **Gideon Koren<sup>6</sup>**

1 Division of Clinical Pharmacology and Toxicology, Hospital for Sick Children, Toronto, Ontario, Canada, 2 Hospital Library, Hospital for Sick Children, Toronto, Ontario, Canada, 3 Research Institute, Hospital for Sick Children, Toronto, Ontario, Canada, 4 Department of Paediatrics, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada, 5 Department of Pharmacology & Toxicology, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada, 6 Leslie Dan Faculty of Pharmacy, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

\* [Shinya.ito@sickkids.ca](mailto:Shinya.ito@sickkids.ca)

**rilevanza clinica**

# **Il rischio da farmaci**

# Farmaci

# **Gravidanza**

# Rischio teratogeno



Nella mente di tutti noi i termini  
**“farmaci e gravidanza”**  
si identificano con

**“il rischio teratogeno”**

Questo non è casuale.

Le conseguenze delle tragedie del passato  
hanno influenzato in modo definitivo  
l'atteggiamento con cui l'industria, i medici e le donne  
considerano l'assunzione dei farmaci in gravidanza

# Farmaci e gravidanza

- ✓ Teratogenicità
- ✓ Fetotossicità
- ✓ Inappropriatezza



# Il rischio da farmaci

## TERATOGENICITA'

I farmaci possono avere effetti dannosi sul feto in qualsiasi periodo della gestazione.

Possono causare **malformazioni congenite** se somministrati nel corso del primo trimestre: particolarmente a rischio è il periodo compreso tra la terza e l'undicesima settimana di gestazione, per il verificarsi della fase di differenziazione e proliferazione embrionale ad alta suscettibilità ad agenti esterni.

# Il rischio da farmaci

## FETOTOSSICITA'

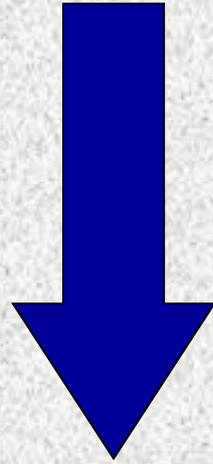
Nel corso del secondo e del terzo trimestre possono:

- alterare la crescita e lo sviluppo funzionale del feto
- avere effetti tossici sui tessuti fetali.

Nel periodo immediatamente precedente al parto o durante il travaglio possono avere:

- effetti indesiderati sul parto o sul neonato immediatamente dopo la nascita.

# Il rischio



- del mancato trattamento
- del trattamento inappropriato

# Farmaci e gravidanza

- ✓ Teratogenicità
- ✓ Fetotossicità
- ✓ Inappropriatezza



# Il rischio teratogeno da farmaci

La teratogenesi è definita come un'anomalo sviluppo degli organi o tessuti fetali tanto sul piano strutturale che funzionale determinato o favorito da un agente esterno allo sviluppo embrio-fetale

# Classificazione dei fattori di rischio e stima della prevalenza sul totale delle malformazioni

<b>Fattori di rischio</b>	<b>% sul totale</b>
<b>Genetici</b> Condizioni autosomiche o X-linked, ereditate dai genitori Anomalie citogenetiche Nuove mutazioni	<b>15-25</b>
<b>Ambientali</b> Condizioni materne (alcolismo, diabete, iperfenilalaninemia, fumo) Agenti infettivi (Rosolia, Toxoplasmosi, CMV, Herpes V-Z) Problemi meccanici intrauterini (deformazioni)	<b>10</b> 4 3 1-2
<b>Farmaci</b>	<b>&lt;1</b>
<b>Sconosciuti o mal definiti</b> Poligenici, multifattoriali (interazione gene-gene, geni-ambiente) Errori dello sviluppo legati alla gemellarità monozigote	<b>65-75</b>

Meno di **30** farmaci  
possono causare  
danni permanenti  
allo sviluppo embrio-fetale:

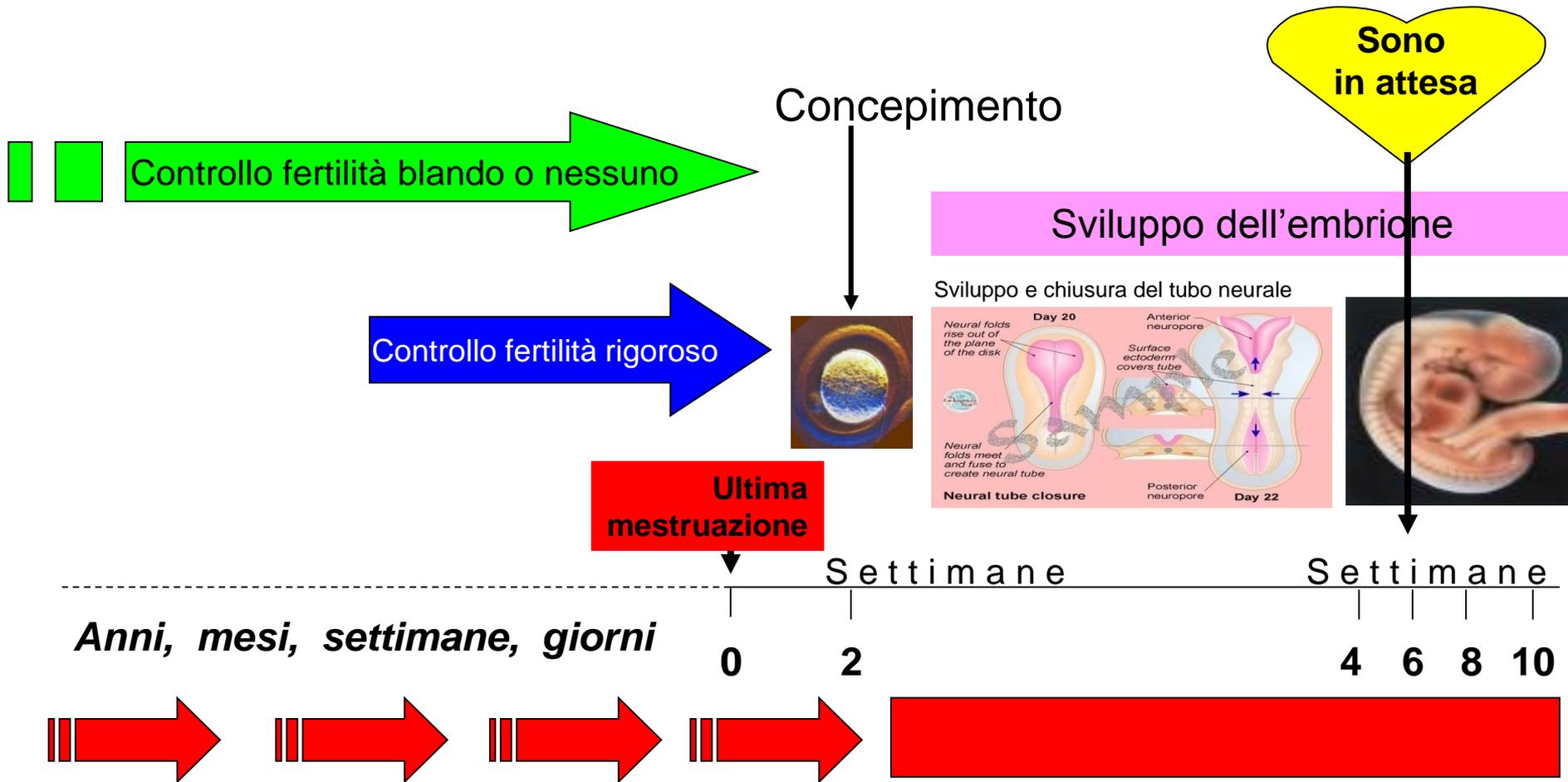
**malformazioni**

# **EFFETTO DI UN AGENTE TERATOGENO**

- **EPOCA GESTAZIONALE**
- **DURATA**
- **DOSAGGIO**
- **MECCANISMO**

# Il periodo peri-concezionale

*Periodo pre-concezionale* + *Periodo embrionale*

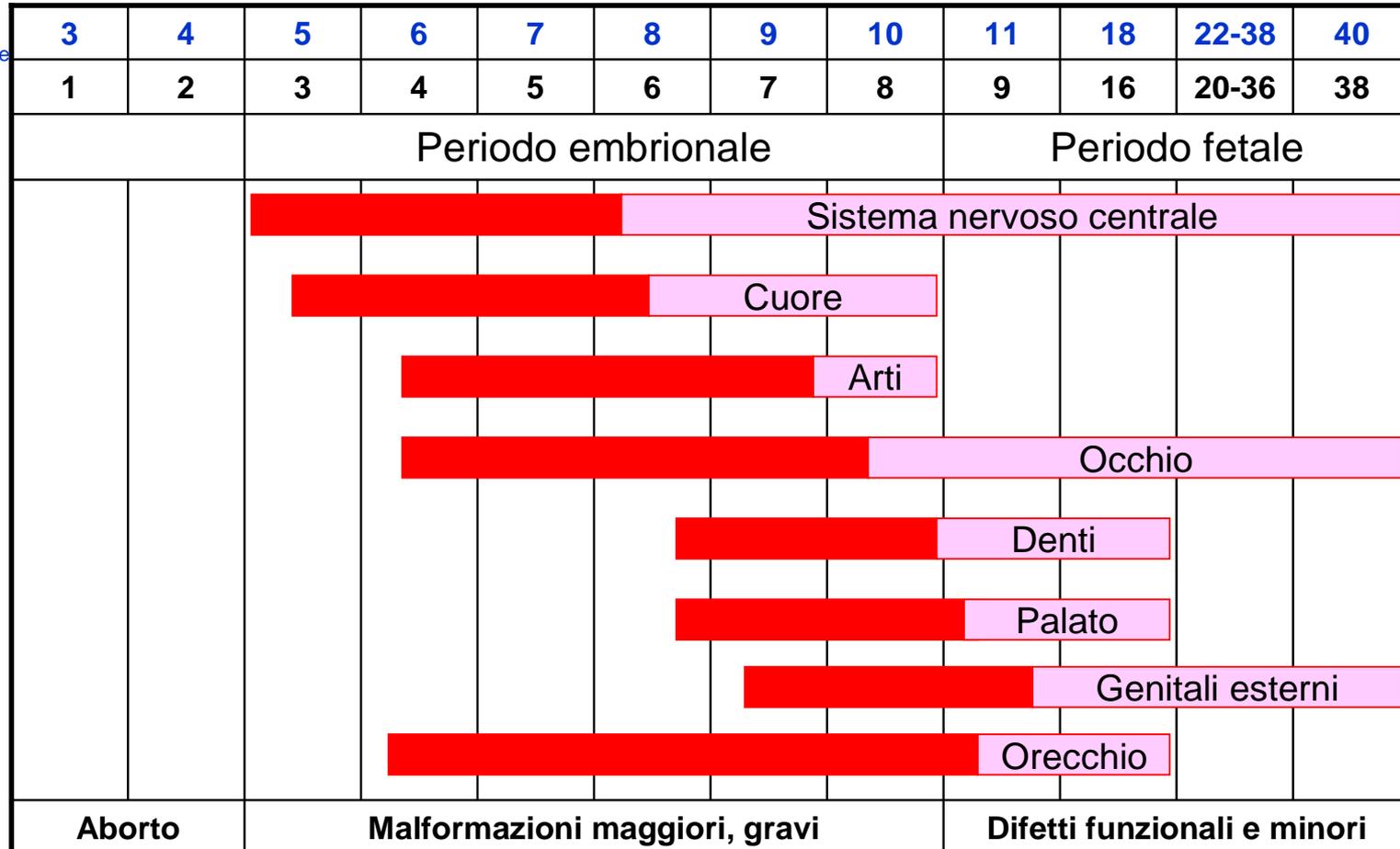


# Periodi critici dello sviluppo umano

Maggiore

Minore

Dalla data dell'ultima mestruazione



Da Moore, 1988

# Periodo critico di alcune malformazioni

Periodo critico dura fino a ..... giorni dal concepimento			
Ciclopia	23	Ernia diaframmatica	42
Sirenomelia	23	Atresia ano-rettale	42
Anencefalia	26	Difetto interventricolare	42
Spina bifida	28	Atresia duodeno	52
Atresia esofagea	30	Sinus branchiale	56
Estrofia vescica	30	Palatoschisi	60
Trasposizione GV	34	Malrotazione intestinale	70
Labioschisi	36	Onfalocele	70
Aplasia del radio	38	Ipospadia	84

# Le malformazioni congenite

- ✓ Le malformazioni congenite fanno parte dell'ampio capitolo dei ***difetti congeniti***

# Difetto congenito

## **Anomalia, anatomica o funzionale**

del feto, neonato, bambino, evidente durante la vita intrauterina, alla nascita o durante i primi anni di vita

# Frequenza dei difetti congeniti

Malformazioni vere e proprie e sindromi malformative	3%	
Evidenti nel periodo perinatale	2 %	Dato mondiale, registri
Evidenti 7 gg – 7 anni	1 %	Stima
Difetti funzionali e dello sviluppo, malattie genetiche, 1-7 anni, gravi (§)	2 %	Stima
<b>Totale</b>	<b>5 %</b>	

§= esclusi quelli associati a malformazioni

# Teratogenic mechanisms of medical drugs

Marleen M.H.J. van Gelder<sup>1,4</sup>, Iris A.L.M. van Rooij<sup>1</sup>,  
Richard K. Miller<sup>2</sup>, Gerhard A. Zielhuis<sup>1</sup>,  
Lolkje T.W. de Jong-van den Berg<sup>3</sup>, and Nel Roeleveld<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Epidemiology, Biostatistics and HTA, Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen 6500 HB, The Netherlands  
<sup>2</sup>PEDECS and Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine and Dentistry, University of Rochester, Rochester, NY 14642-8668, USA  
<sup>3</sup>Department of Pharmacoepidemiology and Pharmacoeconomy, SHARE, University of Groningen, Groningen 9713 AV, The Netherlands

<sup>4</sup>Correspondence address. Tel: +31-24-3666126; Fax: +31-24-3613505; E-mail: m.vangelder@ebh.umcn.nl

---

## TABLE OF CONTENTS

---

- Introduction
  - Methods
  - Folate Antagonism
  - Neural Crest Cell Disruption
  - Endocrine Disruption: Sex Hormones
  - Oxidative Stress
  - Vascular Disruption
  - Specific Receptor- or Enzyme-mediated Teratogenesis
  - Summary
- 

**BACKGROUND:** Although prescription drug use is common during pregnancy, the human teratogenic risks are undetermined for more than 90% of drug treatments approved in the USA during the past decades. A particular birth defect may have its origins through multiple mechanisms and possible exposures, including medications. A specific pathogenic process may result in different outcomes depending upon factors such as embryonic age at which a drug is administered, duration and dose of exposure and genetic susceptibility. This review focuses on the teratogenic mechanisms associated with a number of medications.

**METHODS:** We used three methods to identify the teratogenic mechanisms of medications: the MEDLINE and EMBASE databases, two recent books on teratogenic agents and a list of drugs classified as U.S. Food and Drug Administration class D or X. Mechanisms were included only if they are associated with major structural birth defects and medications that are used relatively frequently by women of reproductive age.

**RESULTS:** We identified six teratogenic mechanisms associated with medication use: folate antagonism, neural crest cell disruption, endocrine disruption, oxidative stress, vascular disruption and specific receptor- or enzyme-mediated teratogenesis. Many medications classified as class X are associated with at least one of these mechanisms.

**CONCLUSIONS:** Identifying teratogenic mechanisms may not only be relevant for etiologic and post-marketing research, but may also have implications for drug development and prescribing behavior for women of reproductive age, especially since combinations of seemingly unrelated prescription and over the counter medications may utilize similar teratogenic mechanisms with a resultant increased risk of birth defects.

**Key words:** congenital abnormalities / pharmaceutical agents / pregnancy / teratology

# Teratogenic mechanisms of medical drugs

- Folate antagonism (**anti-epileptic drugs**)
- Neural crest cell disruption (**retinoic acid**)
- Endocrine disruption: sex hormones (**diethylstilbestrol**)
- Oxidative stress (**thalidomide, phenytoin, valproic acid**)
- Vascular disruption (**misoprostol, ergotamine**)
- Specific receptor or enzyme mediated teratogenesis

Angiotensin-converting enzyme and angiotensin II receptors

Hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase

Histone deacetylase

Cyclooxygenase I

N-methyl-D-aspartate receptors

5-Hydroxytryptamine receptors and transporters

Gamma-Aminobutyric acid receptors

Carbonic anhydrase

# Farmaci teratogeni nell'uomo

Agente/Gruppo	Prime segnalazioni concrete		Autori
Antitiroidei Tiouracili, I131	1903-46	Segnalazione caso(i) (perclorato K)	<i>MacDonald 1903</i> <i>Astwood e vanDerlaan 1946,</i>
Chinino (dosi ++ aborto)	1933-37	Segnalazione casi	<i>Taylor 1933-37</i>
Streptomicina, kanamicina	1950	Segnalazione caso	<i>Leroux 1950 (S)</i> <i>Jones 1973 (K)</i>
Antitumorali (Antimetaboliti e alchilanti ed altri)	1952	Segnalazione caso(i)	<i>Tiersch 1953</i>
Androgeni (testosterone e derivati + Danazolo + Aminoglutetimide)	1953	Segnalazioni casi	<i>Zander e Muller 1953 (T)</i> <i>Castro-Magnana et al 1981(D)</i> <i>Iffy et al 1985 (A)</i>
Tetracicline	1956-62	Segnalazione casi	<i>Es.: Schwachman e Schuster(1956); Colan et al (1961); Harcourt et al (1962)</i>
Talidomide	1961	Segnalazione casi e cluster spazio-tempo	<i>Weidenbach 1959 Wiedemann 1961</i> <i>Lenz 1961, Mc Bride 1961</i>
Idantoina (Fenitoina),	1963-68	Segnalazione casi	<i>Muller-Kuppers 1963; Meadow 1968</i>
Cumarinici (Warfarina)	1976	Revisione di casi	<i>Hall</i>

# Cumarinici

- **Embriopatia**

- Difetto di ossificazione delle ossa nasali
- Displasia epifisaria (lombosacrale, femore e calcagno)
- Ipoplasia rizomelica, ipoplasia falangi

- **Altri difetti possibili**

- Idrocefalia, microcefalia, anomalia di Dandy-Walker, ipo-agenesia corpo calloso, difetti oculari, ritardo mentale

# Farmaci teratogeni nell'uomo

Agente/Gruppo	Prime segnalazioni concrete		Autori
Dionici	1970	Cluster clinico casi	German 1970
Litio	1970 - 74	Segnalazione di casi	Lewis e Suris, 1970; Aoki e Ruedy, 1971; Nora et al 1974
Dietilstilbestrolo	1970	Cluster clinico di casi + caso controllo	Herbst e Scully 1970
Penicillamina	1971	Segnalazione caso	Laver e Farley 1971
Metimazolo (tiamazolo, carbimazolo)	1985 1999	Revisione casistica	Milham 1985 Clementi 1999
Primidone	1976 – 79	Segnalazione casi	Goodman 1976; Lander 1977, Rudd e Freedom 1979
Indometacina	1980 e seguenti	Segnalazione casi	Vari
Ergotamina (dosi ++)	1980	Segnalazione casi	Spranger et al 1980
ACE – Inibitori	1981	Segnalazione casi	Guignard et al 1981

# Farmaci teratogeni nell'uomo

Agente/Gruppo	Prime segnalazioni concrete		Autore
Acido valproico	1982	Case report e caso-controllo registri	<i>Robert e Guibaud 1982; Bjerkedal et al 1982; Mastroiacovo et al 1983.</i>
Retinoidi sistemici	1982-85	Studio di coorte di sorveglianza	<i>Lammer et al 1985</i>
Amiodarone (antiaritmico con iodio)	1983 - 87	Case report	<i>Haffaiee, Laurent et al, de Wolf et al.</i>
Minoxidil	1987	Segnalazione casi	<i>Kaler 1987</i>
Carbamazepina	1988	Coorte esposti	<i>Jones 1988</i>
Benzodiazepine (dosi ++)	1990	Studio caso – controllo atipico	<i>Lag Reid et al 1990</i>
Misoprostolo (dosi ++ aborto)	1992	Coorte senza controlli, TIS	<i>Schuler et al. 1992</i>
Fluconazolo (dosi ++)	1992 – 97	Segnalazione casi	<i>Lee et al 1992, Aleck e Burtley 1997</i>
Vitamina A (> 15.000 UI/die)	1995	Coorte	<i>Rothman et al</i>
Corticosteroidi sistemici	2000	Meta-analisi	<i>Park-Wyllie et al 2000</i>
Antifolici Inibitori DHFR (es.: trimetoprim)	2002	Studio caso-controllo	<i>Hernandez-Diaz et al 2000 + 2001</i>

# Acido valproico

- **Anomalie craniofacciali**

- Diametro bifrontale stretto, epicanto, sella nasale ipoplasica con naso piccolo, ipoplasia medio-facciale, filtro lungo con labbra fini, craniostenosi;

- **Difetti cardiaci**

- Vari, non specifici;

- **Anomalie degli arti**

- Ipoagenesie arti, difetti radiali, contratture articolari, unghie convesse;

## **Malformazioni varie**

- Spina bifida lombo-sacrale, ipospadia.

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

### Valproic Acid Monotherapy in Pregnancy and Major Congenital Malformations

Jannet Jentink, M.Sc., Maria A. Looze, M.Sc., Helen Dolk, Dr.P.H., Ingeborg Barlow, Dr.P.H., Ester Garre, M.D., Joan K. Morris, Ph.D., and Lodje T.W. de Jong-van den Berg, Ph.D., for the EUROCAT Antiepileptic Study Working Group\*

ABSTRACT

**Background** The use of valproic acid in the first trimester of pregnancy is associated with an increased risk of open neural tube defects, but data on the risk of other congenital malformations are limited.

We first combined data from eight published cohort studies (1966 pregnancies in which the women were exposed to valproic acid, among which 118 major malformations were observed) and identified 14 malformations that were significantly more common among the offspring of women who had received valproic acid during the first trimester. We then assessed the association between use of valproic acid during the first trimester and these 14 malformations by performing a case-control study with the use of the European Birthplace of Congenital Anomalies (EUROCAT) antiepileptic-drug database, which is derived from population-based congenitally acquired registries. Exposures (i.e., pregnancy outcomes with malformations included in EUROCAT) with any of these 14 malformations were compared with two control groups, one consisting of infants with malformations not previously linked to valproic acid use (control group 1), and one consisting of infants with chromosomal abnormalities (control group 2). The data set included 94,974 live births, stillbirths, or terminations with malformations among 1.8 million births in 14 European countries from 1999 through 2005.

**Results** Exposure to valproic acid monotherapy was recorded for a total of 380 pregnancies, with 122 exposures in the case group, 49 in control group 1, and 11 in control group 2. As compared with no use of an antiepileptic drug during the first trimester (control group 1), use of valproic acid monotherapy was associated with significantly increased risks for 6 of the 14 malformations under consideration, the adjusted odds ratios were as follows: open neural tube, 2.7 (95% confidence interval, 1.7 to 4.0); neural tube defect, 2.5 (95% CI, 1.4 to 4.4); cleft palate, 3.2 (95% CI, 1.8 to 5.6); hypoplasia, 4.8 (95% CI, 2.0 to 11.2); polydactyly, 2.2 (95% CI, 1.0 to 4.8); and craniosynostosis, 4.8 (95% CI, 1.8 to 12.5). Risks for exposures to valproic acid were similar to results for exposures to other antiepileptic drugs.

**Conclusions** The use of valproic acid monotherapy in the first trimester was associated with significantly increased risks of several congenital malformations, as compared with no use of antiepileptic drugs or with use of other antiepileptic drugs.

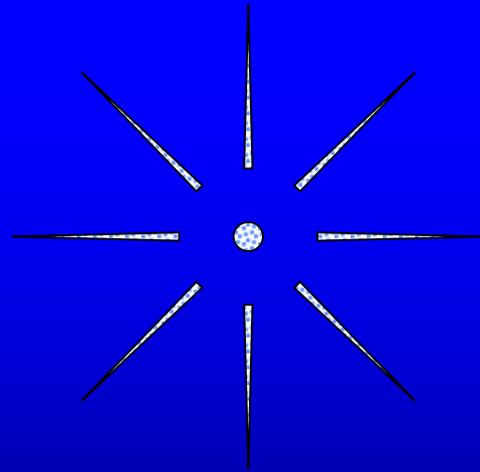
From the Department of Pharmacology and Pharmacokinetics, Division Pharmacy, University of Groningen, Groningen, the Netherlands (J.J., L.V.B.); and EUROCAT centers in: Institute of Human Genetics and Department of Human Genetics and Department of Pediatrics, University of Groningen, Groningen, the Netherlands (J.J., L.V.B.); and EUROCAT centers in: Institute of Human Genetics and Department of Pediatrics, University Hospital Zaarland, Saarbrücken, Germany (M.A.L.); Institute of Human Genetics, University Hospital of Bonn, Bonn, Germany (H.D.); the Division of Birth Defects and Medicine, National Center for Human Genome Research, University of Maryland, Baltimore, Md. (I.B.); Department of Obstetrics and Gynecology, Queen Mary University of London, London, U.K. (E.G.); Institute for Child Health, University of Manchester, Manchester, U.K. (J.K.M.); and the Department of Pediatrics, University of Groningen, Groningen, the Netherlands (L.V.B.). Address reprint requests to Dr. de Jong-van den Berg at the Center for Pharmacoepidemiology, University of Groningen, A. Deusinglaan 1, 9713 SB Groningen, the Netherlands (e-mail: l.t.w.dejong@med.rug.nl).

\*Members of the European Birthplace of Congenital Anomalies (EUROCAT) Antiepileptic Study Working Group are listed in the Appendix.

© 2009 Massachusetts Medical Society.

Copyright © 2009 Massachusetts Medical Society.

# La costruzione della conoscenza



# Livelli di evidenza clinico-epidemiologica

- Revisioni sistematiche
- Studi caso – controllo specifici (su difetti specifici)
- Studi di coorte
  - Controlli interni
    - Prospettivi
    - Retrospektivi
  - Controlli esterni (es.: dati di popolazione)
  - Senza controlli
- Studi caso – controllo aspecifici (su tutti i difetti)
- Studi pre – post (correlazione ecologica)
- Serie di segnalazioni cliniche (>5-10)
- Casi clinici (2-5) con difetto compatibile con meccanismo di azione

# L'aspetto metodologico

Su quali evidenze  
è stato costruito questo elenco  
di farmaci teratogeni  
?

# La sperimentazione sugli animali

La valutazione preclinica del rischio teratologico da farmaci viene effettuata mediante saggi condotti su animali da esperimento.

Vi sono problemi di estrapolazione dei dati provenienti dalla sperimentazione animale all'uomo.

# Modelli animali

- Nessuna specie animale rappresenta il modello ideale per “predire” la teratogenicità
  - Migliore combinazione per predire l’effetto sull’uomo : **coniglio + scimmia** o altra specie (ratto, topo, hamster)

## Teratogenicità negli animali di laboratorio di alcuni farmaci, teratogeni nell'uomo

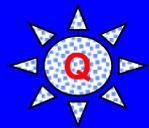
Sostanza / Gruppo	Topo	Ratto	Coniglio	Hamster	Primati
<b>Retinoidi</b>	<b>SI</b>	<b>SI</b>	<b>SI</b>	<b>SI</b>	<b>SI</b>
<b>Dietil-stilbestrolo</b>	<b>SI</b>	<b>SI</b>	<b>NO</b>	<b>SI</b>	<b>SI</b>
<b>Androgeni</b>		<b>SI</b>	<b>SI</b>	<b>SI</b>	<b>SI</b>
<b>Anti-tumorali</b>	<b>SI – NO</b>	<b>SI</b>	<b>SI – NO</b>	<b>SI</b>	<b>SI – NO</b>
<b>Talidomide</b>	<b>SI – NO</b>	<b>SI – NO</b>	<b>SI</b>	<b>SI – NO</b>	<b>SI – NO</b>
<b>Penicillamina</b>	<b>SI</b>	<b>SI</b>		<b>SI</b>	
<b>Anti-convulsivanti</b>	<b>SI</b>	<b>SI – NO</b>	<b>SI</b>		
<b>Litio</b>	<b>SI</b>	<b>SI</b>	<b>NO</b>		
<b>Anti-tiroidei</b>	<b>SI</b>	<b>SI – NO</b>	<b>SI – NO</b>		
<b>Tetracicline</b>	<b>SI – NO</b>	<b>SI – NO</b>	<b>NO</b>		
<b>Aminoglicosidi</b>	<b>SI – NO</b>	<b>SI</b>	<b>NO</b>		
<b>Cumarinici</b>	<b>NO</b>	<b>SI</b>	<b>NO</b>		
<b>ACE – inibitori</b>	<b>NO</b>	<b>NO</b>	<b>NO</b>		

Modificata da Schardein JL, Chemically Induced Birth Defects, 3° Ed. Marcel-Dekker 2000

# La sperimentazione sugli animali

In presenza di effetti teratogeni, la decisione di ammettere o meno il farmaco all'impiego clinico viene presa in funzione dei benefici terapeutici del composto.

Le osservazioni cliniche  
ed epidemiologiche

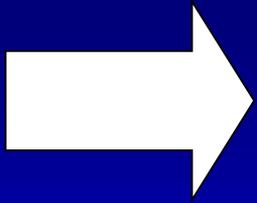


sull'uomo

# Metodi di studio degli effetti teratogeni da farmaci

<b>Tipo di studio</b>	<b>Commento</b>
Alert clinician	Comprende segnalazioni ad agenzie regolatorie, associazione di rara esposizione con rara malformazione, spesso l'unico studio disponibile e possibile
Cluster in registro di sorveglianza	Notevoli sforzi in tutto il mondo, molti cluster individuati, quasi tutti casuali e falsi positivi, molti interpretati come miglioramento diagnostico, nessuna segnalazione di teratogeno confermato
Correlazione ecologica	Poco utilizzato e poco affidabile, se non in casi particolari
Caso-controllo	Molto utili se condotti su specifici difetti, quelli aspecifici offrono falsa sicurezza, recall bias sempre in agguato
Caso-controllo patologico	Tendono ad eliminare il recall bias
Coorte	Potenza molto debole, se non condotti in cieco anche i prospettici possono soffrire bias di attenzione
Caso-controllo annidato nella coorte	Il disegno più potente, abbina la validità della definizione degli esposti alla potenza dello studio
Revisioni sistematiche	Consentono di aumentare la generalizzabilità dei singoli studi

*Studi di generazione di ipotesi*



La maggior parte dei teratogeni noti è stata identificata grazie all'attenzione di singoli clinici che hanno segnalato uno o più casi di possibile associazione tra sostanza e anomalie congenite (**case-report**) successivamente, ma non sempre, confermata da studi o analisi epidemiologiche ad hoc (**caso-controllo o coorte**)

# Case report

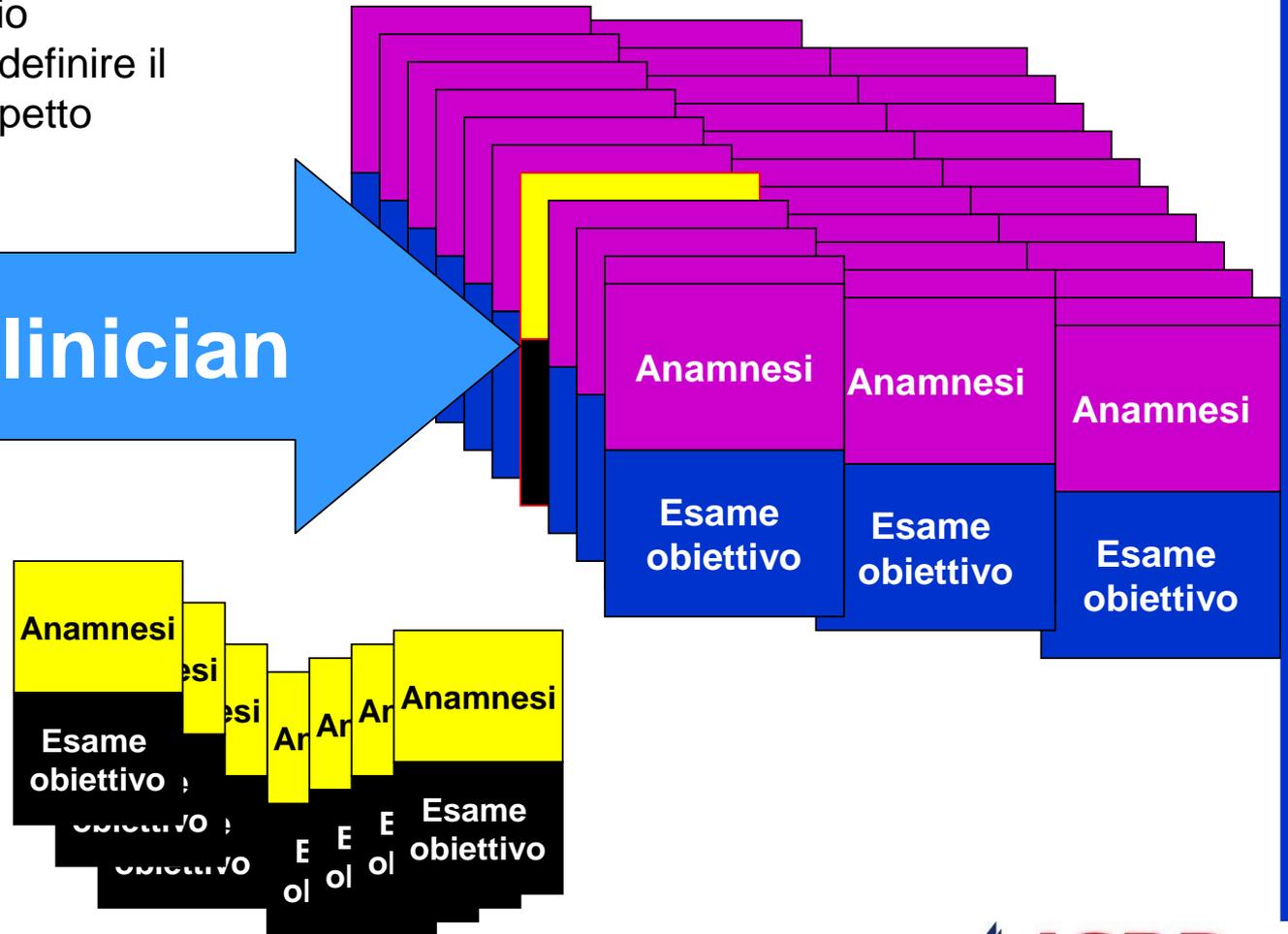
In presenza soltanto di segnalazioni di casi clinici o studi di coorte non controllati, la validità dello studio è rappresentata dalla precisione (descrizione degli esiti, dosaggio e periodo di assunzione dei farmaci) delle osservazioni effettuate e dal numero dei casi di malformazioni osservate in rapporto alla frequenza d'uso del farmaco: pochi casi ben descritti che soddisfano alcuni criteri di plausibilità del nesso causa-effetto, possono avere un ragionevole valore di prova.

# Metodi di identificazione

Spesso unico studio disponibile, utile a definire il quadro clinico, l'aspetto qualitativo

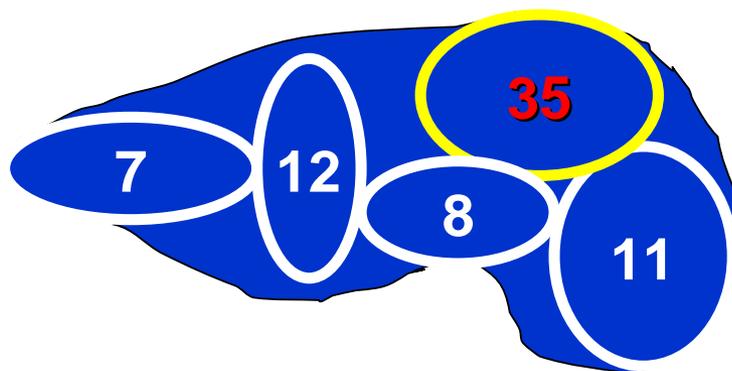
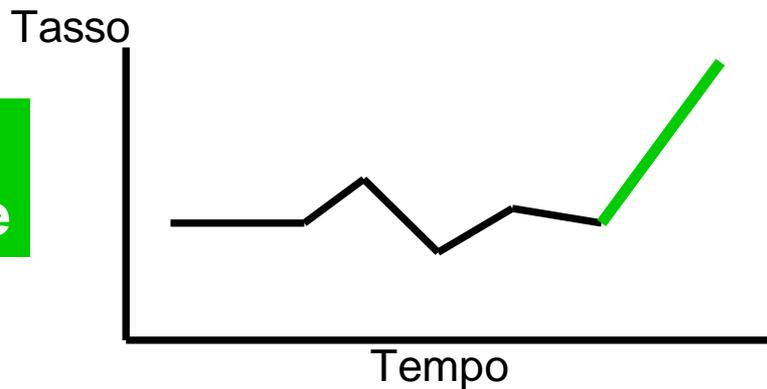
**Alert clinician**

Serie di casi



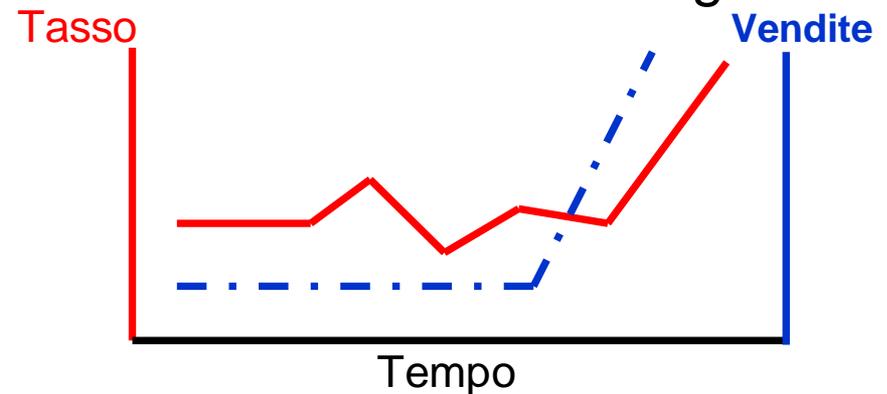
# Metodi di identificazione

Cluster temporale



Cluster geografico

Studio pre-post di correlazione ecologica



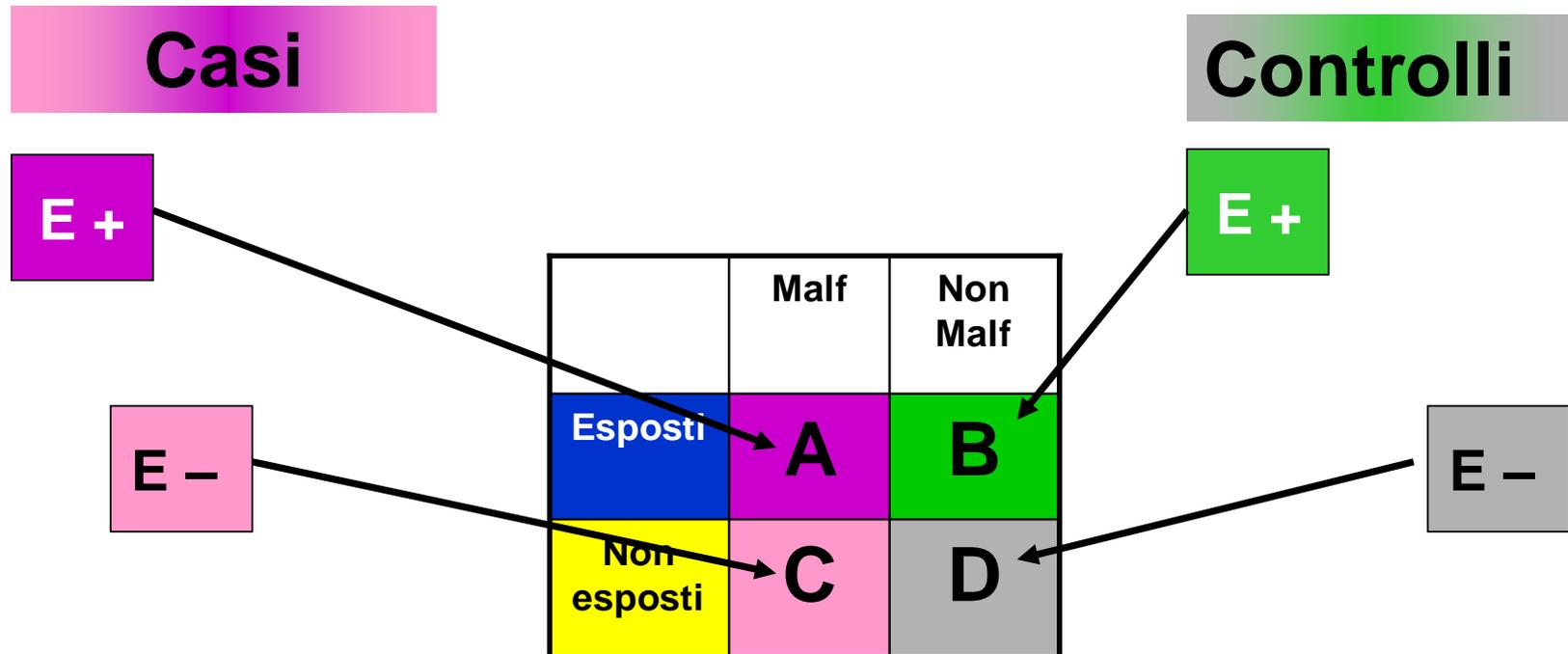
# Caso-controllo

Negli studi caso-controllo si parte da una specifica malformazione e si valuta, rispetto a un gruppo di soggetti sani o non affetti da quella malformazione, l'esposizione ad eventuali agenti teratogeni.

# Metodi di identificazione

## Studio caso - controllo

Quanti malformati sono stati esposti all'agente X ?  
e quanti controlli ?



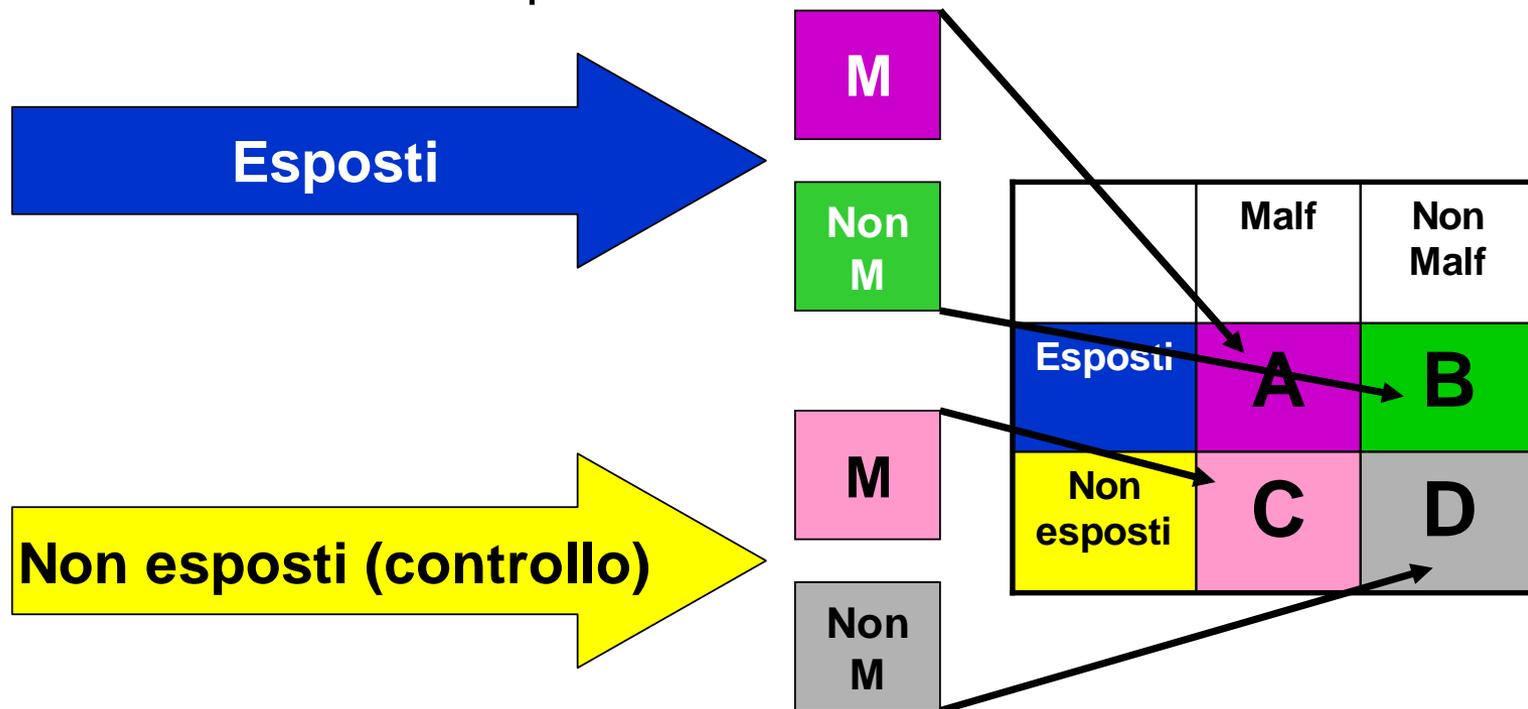
# Studi di coorte

Negli studi di coorte viene analizzata l'esposizione a una certa sostanza e si valuta la comparsa di malformazioni rispetto a una popolazione non esposta: questo tipo di studio è raramente utilizzato nel campo della teratogenesi a causa della bassa frequenza delle specifiche malformazioni.

# Metodi di identificazione

## Studio di coorte

Quanti malformati si sono verificati tra gli esposti ?  
e quanti tra i controlli ?



# Studio che concilia la potenza dello studio caso-controllo con l'accertamento dell'esposizione senza conoscere l'esito



Studio caso controllo annidato nella coorte

# Criteria utili per stabilire il nesso di causalità

- Forza dell'associazione (RR)
- Sequenzialità temporale degli eventi
- Specificità dell'esito
- Effetto dose
- Coerenza con altre conoscenze biomediche ed epidemiologiche
- Consistenza tra vari studi (Revisione sistematica)

# L'aspetto qualitativo

Quale difetto determina  
questo teratogeno  
?

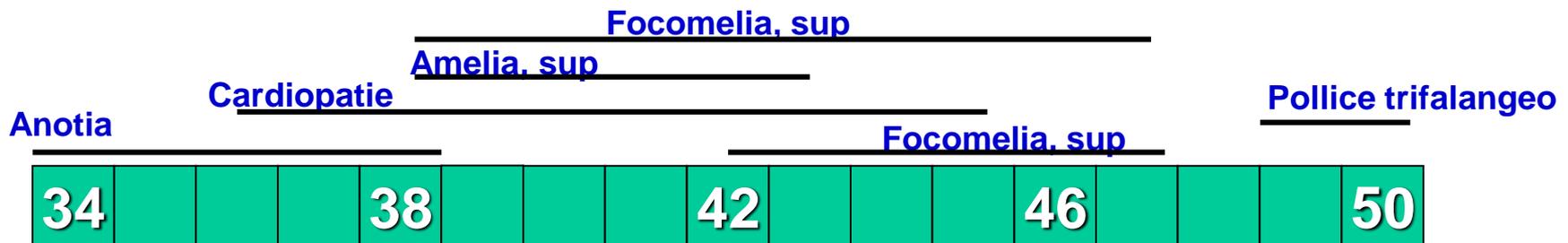
# Embriopatia da talidomide

Difetto degli arti	% (n=154)
Focomelia 4 arti	9
Amelia o focomelia arti sup + malf arti inf	11
Amelia o focomelia arti sup soltanto	38
Focom o ipo-femorale + malf arti sup	6
Difetto radiale arto sup	11
Alte combinazioni di difetti	9

Smithells 1973

Difetti di altri organi	% (n=200)
Sordità	28
Paralisi abducente	20
Anotia - microtia	20
Paralisi del facciale	14
Malformazioni renali	9
Cardiopatie congenite	7

Ruffing, 1977



Giorni dopo la data dell'ultima mestruazione (Shardein, 2000)

# Idantoina ed altri FAE

- **Anomalie craniofacciali**
  - Naso corto con radice larga e appiattita, epicanto, ipertelorismo, impianto basso o anomalo delle orecchie, ptosi palpebrale, strabismo, bocca larga con labbra prominenti, fontanelle ampie;
- **Difetti delle mani**
  - Ipoplasia falangi distali e unghie; anomalie dermatoglifi;
- **Ritardo accrescimento pre e post-natale, ritardo psico-motorio, deficit cognitivi**

# Retinoidi

- **Sistema nervoso centrale**
  - Idrocefalo, microcefalia, encefalocele, difetti cerebellari, microftalmia, paresi VII° nervo cranico, ipoplasia nervo ottico, difetti retina;
- **Anomalie craniofacciali**
  - Micro-anotia, micrognatia, palatoschisi, asimmetria e dismorfismi facciali;
- **Difetti cardiaci**
  - TGV, Fallot, Ventricolo Dx a doppia uscita, tronco arterioso comune, ipo-aplasia arco aortico;
- **Ipoplasia timo**
- **Ipo-agenesia arti**
- **Deficit cognitivo**

# L'aspetto quantitativo

Con quale probabilità  
questo farmaco determina  
quel danno  
?

<b>SOSTANZA</b>	<b>PERIODO CRITICO</b>	<b>EFFETTO</b>	<b>RISCHIO ASSOLUTO</b>
ACE e Angiotensina 2 inibitori	2-3° trimestre 26° sett-termini	Displasia renale tubulare, oligoidramnios, IUGR, insufficienza renale, ipoplasia polmonare, scarso sviluppo delle ossa craniche	1-5%
Acido valproico	1° trimestre	Spina bifida entro 6° settimana	1-2%
Alcaloidi segale cornuta ad alte dosi	1° trimestre	Difetti da ipovascolarizzazione	Non valutabile
Aminoglicosidi*	3° trimestre	Danni al nervo vestibolare ed acustico	8-10% (dose dipendente)
Aminoglutetimide	2-3° trimestre	Mascolinizzazione feti di sesso femminile	Non valutabile
Amiodarone	10 sett-termini	Ipotiroidismo neonatale	Non valutabile
Antiepilettici, tutti	1° trimestre	Sindrome dismorfica da FAE	<5%
Antiepilettici, tutti	1° trimestre	Difetti congeniti nel loro insieme	6-9%
Antiepilettici, tutti	Tutta la gravidanza	Alterazioni sviluppo psico-motorio	Non valutabile
Antiepilettici, tutti (PB-PHT)	1° trimestre	Cardiopatie	2-3%
Antiepilettici, tutti (PB-PHT)	1° trimestre	Schisi orali	1%
Antineoplastici	1° trimestre	Difetti variabili: SNC, craniofacciali, arti	Circa 10%^
Benzodiazepine a dosaggi elevati e/o prolungati	Tutta la gravidanza	Specifica sindrome, probabili lievi difetti dello sviluppo psico-motorio anche a dosi terapeutiche	Non valutabile (dose dipendente)
Busulfano	1° trimestre	Difetti variabili: palato, occhio, rene, ecc	15%^
Carbamazepina	1° trimestre	Spina bifida	0,5%
Chinina	1° trimestre	Alterazioni funzione uditiva	Non valutabile (dose dipendente)
Ciclofosfamide	1° trimestre	Difetti spesso multipli: occhio, palato, arti	33%^
Clorambucile	1° trimestre	Difetti variabili: più spesso renali	66%^
Cumarinici	1° trimestre (max 42-63gg) 2-3° trimestre	Embriopatia cumarinica 1° trimestre Difetti del SNC	5-10% Non valutabile

<b>SOSTANZA</b>	<b>PERIODO CRITICO</b>	<b>EFFETTO</b>	<b>RISCHIO ASSOLUTO</b>
Danazolo	Tutta la gravidanza max 8°-13° sett	Virilizzazione feti di sesso femminile	Variabile 5-50%
FANS	34° sett-termine	Chiusura dotto di Botallo	Non valutabile
Fluconazolo e itraconazolo dosaggi elevati	1° trimestre	Embriopatia simil Antley-Bixler	Non valutabile (dose dipendente)
Litio	1° trimestre	Cardiopatie Anomalia di Ebstein e difetti tricuspide	3% <1%
Mercaptopurina	1° trimestre	Difetti aspecifici	4% <sup>^</sup>
Metimazolo	1° trimestre 2-3° trimestre	Embriopatia da metimazolo Alterazioni funzionalità tiroidea	Non valutabile Non valutabile
Metotrexate e Aminopterina	1° trimestre max 42-56gg	Difetti multipli, craniofacciali Sindrome da aminopterina	1,0-1,5% <sup>^</sup>
Minoxidil	2-3° trimestre	Ipertricosi (cardiopatie?)	Non valutabile
Misoprostolo	1° trimestre	Difetti dovuti a ipovascolarizzazione embrio-fetale (sindrome di Moebius, ipo-agenesie arti)	1 su 5.000**
Paroxetina	1° trimestre	Difetti cardiaci settali	Basso < 1%
Penicillamina	1° trimestre	Cutis laxa	3%
Progestinici ad azione androgena	1° trimestre (max 56-70gg)	Virilizzazione feti di sesso femminile	Variabile (<1-18%)
Retinoidi per uso sistemico	Preconcezionale- fine 1° trimestre	Embriopatia da retinoidi	25%
Steroidi	1° trimestre	Schisi orali	0,5%
Sulfametossazolo + trimetoprim	1° trimestre	DTN, schisi orali, cardiopatie	1-2%
Tetracicline	2-3° trimestre	Alterazioni colorazione denti decidui	Non valutabile
Vincristina	1° trimestre	Difetti variabili	10% <sup>^</sup>
Vitamina A a dosi elevate (>30.000 UI/die)	1° trimestre	Difetti di derivazione dalla migrazione delle cellule della cresta neurale (cardiopatie, craniofacciali)	Non valutabile

# Farmaci e gravidanza

- ✓ Teratogenicità
- ✓ Fetotossicità
- ✓ Inappropriatezza



# Il rischio da farmaci

## FETOTOSSICITA'

Nel corso del secondo e del terzo trimestre possono:

- alterare la crescita e lo sviluppo funzionale del feto
- avere effetti tossici sui tessuti fetali.

Nel periodo immediatamente precedente al parto o durante il travaglio possono avere:

- effetti indesiderati sul parto o sul neonato immediatamente dopo la nascita.

## ONLINE FIRST

## Selected Pregnancy and Delivery Outcomes After Exposure to Antidepressant Medication

## A Systematic Review and Meta-analysis

Lori E. Ross, PhD; Sophie Grigoriadis, MD, MA, PhD, FRCPC; Lana Mamasashvili, MSW; Emily H. VonderPorten, MPH; Michael Roerecke, MSc; Jürgen Rehm, PhD; Gideon Koren, MD, FRCPC, FACMT; Meir Steiner, MD, PhD, FRCPC; Patricia Mousmanis, MD, CCFP, FCFP; Amy Cheung, MD, MSc, FRCPC

**Importance:** Untreated depression during pregnancy has been associated with increased morbidity and mortality for both mother and child and, as such, optimal treatment strategies are required for this population.

**Context:** There are conflicting data regarding potential risks of prenatal antidepressant treatment.

**Objective:** To determine whether prenatal antidepressant exposure is associated with risk for selected adverse pregnancy or delivery outcomes.

**Data Sources:** MEDLINE, EMBASE, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature, PsycINFO, and the Cochrane Library were searched from their start dates to June 30, 2010.

**Study Selection:** English-language studies reporting outcomes associated with pharmacologic treatment during pregnancy were included. We reviewed 3074 abstracts, retrieved 735 articles, and included 23 studies in this meta-analysis.

**Data Extraction:** Study design, antidepressant exposure, adjustment for confounders, and study quality were extracted by 2 independent reviewers.

**Results:** There was no significant association between antidepressant medication exposure and spontaneous abortion (odds ratio [OR], 1.47; 95% CI, 0.99 to 2.17;  $P=.055$ ). Gestational age and preterm delivery were sta-

tistically significantly associated with antidepressant exposure (mean difference [MD] [weeks],  $-0.43$ ; 95% CI,  $-0.64$  to  $-0.25$ ;  $P<.001$ ; and OR, 1.93; 95% CI, 1.38 to 1.74;  $P<.001$ , respectively), regardless of whether the comparison group consisted of all unexposed mothers or only depressed mothers without antidepressant exposure. Antidepressant exposure during pregnancy was significantly associated with lower birth weight (MD [grams],  $-74$ ; 95% CI,  $-117$  to  $-31$ ;  $P=.001$ ); when this comparison group was limited to depressed mothers without antidepressant exposure, there was no longer a significant association. Antidepressant exposure was significantly associated with lower Apgar scores at 1 and 5 minutes, regardless of whether the comparison group was all mothers or only those who were depressed during pregnancy but not exposed to antidepressants.

**Conclusions and Relevance:** Although statistically significant associations between antidepressant exposure and pregnancy and delivery outcomes were identified, group differences were small and scores in the exposed group were typically within the normal range, indicating the importance of consideration decisions must be made regarding antidepressant exposure.

JAMA Psychiatry.  
Published online February  
doi:10.1001/jamapsychiatry

## Women's Health

## Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs During Third Trimester and the Risk of Premature Closure of the Ductus Arteriosus: A Meta-Analysis

Gideon Koren, Ana Florescu, Adriana Moldovan Costei, Radinka Boskovic, and Myla E Moretti

**BACKGROUND:** Nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) are increasingly being used during pregnancy to treat a variety of conditions. An evaluation of the risk of premature closure of the ductus arteriosus is useful in determining the safety of NSAIDs at different stages of pregnancy.

**OBJECTIVE:** To determine whether NSAID use during the third trimester of pregnancy is associated with an increased risk of premature constriction of the ductus arteriosus.

**METHODS:** A systematic review was conducted of MEDLINE (1966–2004), Embase (1980–2004), and the Cochrane Database of Systematic Reviews (1991–2004). Summary estimates of the odds ratios, comparing ductal outcomes in exposed and unexposed fetuses, and their 95% confidence intervals were calculated assuming a random effects model.

**RESULTS:** Based on 217 patients exposed to indomethacin and 221 to placebo, the risk of ductal closure was 15-fold higher in the group of women exposed to NSAIDs compared with those receiving other placebo or other NSAIDs (8 studies; OR = 15.04, 95% CI 3.29 to 68.68). There was no significant increased risk of ductal closure in the infants of women treated with indomethacin compared with those receiving other drugs (4 studies; OR = 2.12, 95% CI 0.48 to 9.25). Similar results were found when calculating ratio differences.

**CONCLUSIONS:** Short-term use of NSAIDs in late pregnancy is associated with a significant increase in the risk of premature ductal closure.

**KEY WORDS:** ductus arteriosus; nonsteroidal antiinflammatory drugs; NSAIDs; pregnancy; third trimester.

Ann Pharmacother 2006;40:824-9.

Published Online, 25 Apr 2006, www.thornews.com, DOI 10.1345/aph.1G428

## ORIGINAL ARTICLE

## Selective Serotonin-Reuptake Inhibitors and Risk of Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn

Christina D. Chambers, Ph.D., M.P.H., Sonia Hernandez-Diaz, M.D., Dr.P.H., Linda J. Van Marter, M.D., M.P.H., Martha M. Werler, Sc.D., Carol Louik, Sc.D., Kenneth Lyons Jones, M.D., and Allen A. Mitchell, M.D.

## ABSTRACT

## BACKGROUND

Persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN) is associated with substantial infant mortality and morbidity. A previous cohort study suggested a possible association between maternal use of the selective serotonin-reuptake inhibitor (SSRI) fluoxetine late in the third trimester of pregnancy and the risk of PPHN in the infant. We performed a case-control study to assess whether PPHN is associated with exposure to SSRIs during late pregnancy.

## METHODS

Between 1998 and 2003, we enrolled 377 women whose infants had PPHN and 836 matched control women and their infants. Maternal interviews were conducted by nurses, who were blinded to the study hypothesis, regarding medication use in pregnancy and potential confounders, including demographic variables and health history.

## RESULTS

Fourteen infants with PPHN had been exposed to an SSRI after the completion of the 20th week of gestation, as compared with six control infants (adjusted odds ratio, 6.1; 95% confidence interval, 2.2 to 16.8). In contrast, neither the use of SSRIs before the 20th week of gestation nor the use of non-SSRI antidepressant drugs at any time during pregnancy was associated with an increased risk of PPHN.

## CONCLUSIONS

These data support an association between the maternal use of SSRIs in late pregnancy and PPHN in the offspring; further study of this association is warranted. These findings should be taken into account in decisions as to whether to continue the use of SSRIs during pregnancy.

From the Departments of Pediatrics (C.D.C., K.L.J.) and Family and Preventive Medicine (C.D.C.), University of California, San Diego, La Jolla; the Stone Epidemiology Center, Boston University School of Public Health, Boston (S.H.-D., M.M.W., C.L., A.A.M.); and Children's Hospital and Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston (L.J.V.M.). Address reprint requests to Dr. Chambers at the University of California, San Diego, Medical Center, 200 W. Arbor Dr., Mail Code 8446, San Diego, CA 92161, or at chchambers@ucsd.edu.

N Engl J Med 2006;354:578-87.  
Copyright © 2006 Massachusetts Medical Society

## Neonatal Outcomes After Gestational Exposure to Nitrofurantoin

Hedvig Nordeng, PhD, Angla Lapattelli, Ms, Pharm, Maria Rommen, PhD, MD, and Gideon Koren, MD

**OBJECTIVE:** To estimate whether first-trimester exposure to nitrofurantoin is associated with increased malformation rates and, secondarily, to estimate whether exposure to nitrofurantoin is associated with increased rates of negative pregnancy outcomes and perinatal complications.

**METHODS:** We conducted a population-based cohort study using the Norwegian Prescription Database linked to data on all live births, stillbirths, and induced abortions after 12 weeks of gestation from The Medical Birth Registry of Norway. The study population consisted of 180,129 pregnancies in 2004–2005. The pregnancy outcomes of women who were dispensed nitrofurantoin during pregnancy were compared with the outcomes of women who were dispensed pimecillinam (disease comparison group) and unexposed women.

**RESULTS:** In all, 5,794 (3.2%) filled prescriptions for nitrofurantoin during pregnancy, 1,514 women (8.7%) in the first trimester and 979 women (8.5%) in the last 4 weeks of pregnancy. Dispensing nitrofurantoin during the first trimester was not associated with increased risk of major malformations (31 of 1,334 [2.3%] compared with disease controls [162 of 5,800 [2.8%] odds ratio [OR] 0.79, 95% confidence interval [CI] 0.51–1.23). No increased risk for secondary adverse pregnancy outcomes was observed when compared with the disease comparison group. Dispensing nitrofurantoin the last 30 days before delivery was associated with increased risk of neonatal jaundice (103 of 959 [10.8%] compared

with unexposed women [16,336 of 127,567 [18.1%], OR 0.31, 95% CI 0.22–0.70).  
**CONCLUSION:** The results from this large, population-based study suggest that the teratogenic potential of nitrofurantoin is low.  
Obstet Gynecol 2012;120:1106–11  
DOI: 10.1097/S00007256-1201106-11000  
LEVEL OF EVIDENCE: II

Urinary tract infections (UTIs) are among the most common acute conditions during pregnancy, affecting up to 10% of all pregnant women. Untreated UTIs may develop into pyelonephritis and may have severe consequences for the mother and child.<sup>1,2</sup> Ampicillin, previously a first-line drug, is no longer recommended as a result of bacterial resistance. At present, relevant antibiotics for pregnant women with UTIs include cephalosporins, amoxicillin, nitrofurantoin, and pivmecillinam.<sup>3</sup> Nitrofurantoin has been used extensively since the 1950s with very little bacterial resistance.<sup>4</sup> In 2009, a retrospective study based on data from the National Birth Defects Prevention Study raised a new debate on the fetal safety of nitrofurantoin, claiming that hypoplastic left heart syndrome, ophthalmic malformations, cleft lip with cleft palate, and axial septal defects were significantly more common among neonates exposed to nitrofurantoin during pregnancy than among unexposed neonates in the control group.<sup>5</sup> A meta-analysis including four of 24 identified studies on nitrofurantoin during pregnancy found no increased teratogenic risk.<sup>6</sup> In a case-control study, however, there was an increased risk of craniofacial anomalies after exposure to "nitrofurantoin" drugs.<sup>7</sup> Lastly, in a Swedish study, nitrofurantoin was one of nine drugs significantly associated with cardiovascular defects.<sup>8</sup> Two years later, a study by the same authors suggested an increased risk of craniofacial anomalies after exposure to nitrofurantoin drugs.<sup>9</sup> The discrepancy among these studies implies a need for further investigation of the safety of nitrofurantoin during the first trimester. Another concern regarding

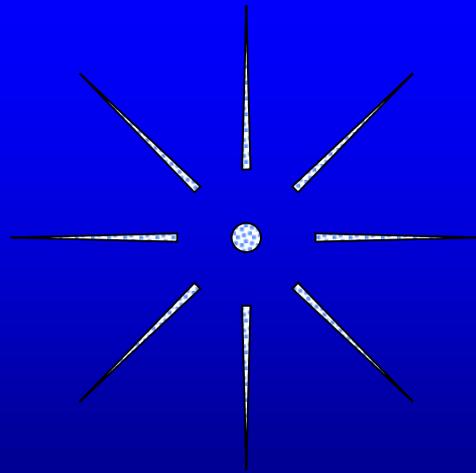
From the School of Pharmacy, Faculty of Medicine and Natural Sciences and the Department of Clinical Pharmacy, Institute of Health and Society, Faculty of Medicine, University of Oslo, and the Department of Medical Health, Norwegian Institute of Public Health, Norway; the Medical Program, St. Joseph's Hospital for St. Charles, Toronto, Ontario, Canada.  
Corresponding author: Hedvig Nordeng, PhD, School of Pharmacy, University of Oslo, P.O. Box 1104 Blindern, N-0316 Oslo, Norway; e-mail: h.nordeng@farm.uio.no.

**Financial Disclosures:**  
The authors declare that they have no potential conflicts of interest.  
© 2011 by The American College of Obstetricians and Gynecologists. Published by Lippincott Williams & Wilkins.  
ISSN: 0009-2941/12

## Tenendo conto dei vari fattori di rischio che influiscono su uno o più esiti avversi della riproduzione

Fattori di rischio	Fertilità	Malform	Premat	SGA	Disabilità
Alimentazione	x	X	X	X	
Acido folico - vitamine	X	XXX	x	x	x
Fumo	X	X	X	XXX	X
Uso - abuso di alcol	X	X	x	X	XXX
Sostanze illecite	X	X	X	X	XX
BMI superiore o inferiore alla norma	X	X	X	X	
Malattie croniche, es.: diabete	X	XXX	X	X	
Infezioni e malattie infettive	XX	XX	XX	XX	X
Farmaci 	x	XXX		x	x
Attività lavorativa	x	X	X	x	x

# I farmaci di scelta



# I farmaci di scelta

In generale possiamo dire che definire un farmaco sicuro è scientificamente impossibile, questo è un principio universale che vale in ogni ambito. Il rischio di un effetto collaterale, soprattutto se raro, esiste per definizione e non può essere escluso nel singolo caso.

Quando si valuta il bilancio **vantaggi/rischi**, la prevedibilità dei vantaggi non può che essere documentata secondo criteri ben precisi di EBM e non attraverso un giudizio soggettivo, più o meno consolidato da una lunga prassi.

La possibilità dell'effetto collaterale va invece spesso ricondotta a un giudizio soggettivo, una previsione basata sull'insieme delle conoscenze anche se deboli, alla cui base vi è il principio di precauzione.

# Quando un farmaco può essere utilizzato in gravidanza

- Efficacia dimostrata
- Nessuna segnalazione di teratogenicità negli animali da esperimento
- Minimi effetti collaterali nell'uso corrente
- Almeno uno studio epidemiologico sull'uso in gravidanza negativo

**FARMACI  
CHE POSSONO ESSERE CONSIDERATI  
COMPATIBILI  
CON LA PROGRAMMAZIONE DELLA GRAVIDANZA  
E CON LA GRAVIDANZA IN CORSO**

<i>Analgesici</i>	Acetaminofene
	Fenacetina
	Naloxone
<i>Antibiotici</i>	Ampicillina - amoxicillina e derivati
	Cefalosporine
	Clindamicina
	Cloramfenicolo
	Fosfomicina
	Lincomicina
	Loracarbef
	Moxalactam
	Penicillina e derivati
	Spiramicina
	Vancomicina
<i>Anticoagulanti</i>	Eparina e derivati
<i>Antiemetici</i>	Diciclomina
	Metoclopramide
<i>Antilipemici</i>	Colesevelam
	Colestipol
	Colestiramina
<i>Antimalarici</i>	Meflochina
<i>Antinfettivi</i>	Clavunalato
	Clorexidine
	Sulbactam
<i>Antipertensivi</i>	Metildopa
	Verapamil

<i>Antistaminici</i>	Ciclizina
	Clemastina
	Clorfeniramina
	Difenidramina
	Dimenidrinato
	Doxilamina
	Meclizina
	Prometazina
	Terfenadina
	Tripolidina
	<i>Antitubercolari</i>
Rifampicina	
<i>Antivirali</i>	Aciclovir
	Nelfinavir
	Ritonavir
	Valaciclovir
<i>Bronco-polmonari</i>	Albuterolo
	Cromolin sodico
	Destrometorfano
	Guaifenesina
	Metaproterenolo
	Oxtrifillina
Teofillina	
<i>Diuretici</i>	Acetazolamide
	Clortalidone



<i>Farmaci per uso topico</i>	Tutti
<i>Gastrointestinali</i>	Casantranolo
	Cimetidina
	Docusate sodico
	Magnesio solfato
	Mesalamina
	Olio minerale
	Olsalazina
	Ranitidina
	Senna
	Simeticone
	Sucralfate
	Ursodiol
	<i>Ormoni</i>
Tiroide essiccata , levotiroxina ed altri tiroidei	
Vasopressina	
<i>Tranquillanti</i>	Clorpromazina
	Droperidolo
	Proclorperazina
	Valeriana

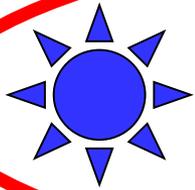
<i>Trombolitici</i>	Alteplase
	Streptochinasi
<i>Miscellanea</i>	Bromocriptina
	Caffeina
	Chinidina
	Cloruro di ammonio
	Deferoxamina
	Digitale
	Insulina
	Metenammina
	Metoxalene
	Nicotina sostituto
	Permetrina
	Ritodrina
	Succinilcolina
Aspirina basse dosi	



# Farmaci e gravidanza

- ✓ Teratogenicità
- ✓ Fetotossicità
- ✓ Inappropriatezza





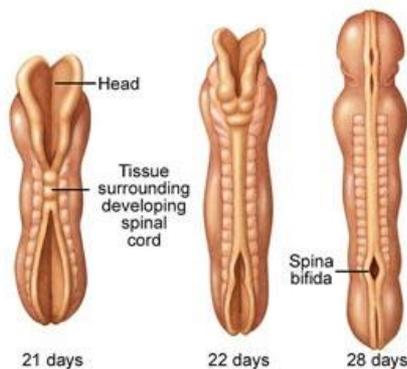
# Vitamine e minerali in vista della gravidanza

- Assumere 0,4 mg di acido folico
- Evitare di assumere vitamina A oltre i 700 microgrammi – 2.300 UI
- Assicurarsi che l'apporto di iodio sia adeguato
- Non è necessario assumere routinariamente :
  - Preparati contenenti ferro
  - Vitamina C, vitamina E, antiossidanti, zinco, magnesio
  - Vitamina D, eccetto in casi di sospetta carenza

L'esempio dell'acido folico

# Prove di efficacia robuste

## Difetti Tubo Neurale



- RCT sulla ricorrenza (Gran Bretagna)
- RCT e coorte sull'occorrenza (Ungheria)
- Studio di intervento su comunità (Cina del Nord e del Sud)
- Studi pre – post fortificazione alimentare su popolazioni (numerosi)
- Studi caso-controllo (numerosi)

L'esempio di sintomi orfani

## Treatment of nausea and vomiting in pregnancy

An updated algorithm

Adrienne Einarson RN Caroline Maltepe Rada Boskovic MD Gideon Koren MD FRCP

### ABSTRACT

**QUESTION** My patient has severe nausea and vomiting of pregnancy (NVP). I am having difficulty treating her, as nothing she has tried so far has been really effective. I heard that there is some new information regarding the treatment of this condition.

**ANSWER** Even a less severe case of NVP can have serious adverse effects on the quality of a woman's life, affecting her occupational, social, and domestic functioning, and her general well-being; therefore, it is very important to treat this condition appropriately and effectively. There are safe and effective treatments available. We have updated Motherisk's NVP algorithm to include recent relevant published data, and we describe some other strategies that deal with secondary symptoms related to NVP.

### Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy (Review)

Matthews A, Dowswell T, Haas DM, Doyle M, O'Mathúna DP



THE COCHRANE  
COLLABORATION®

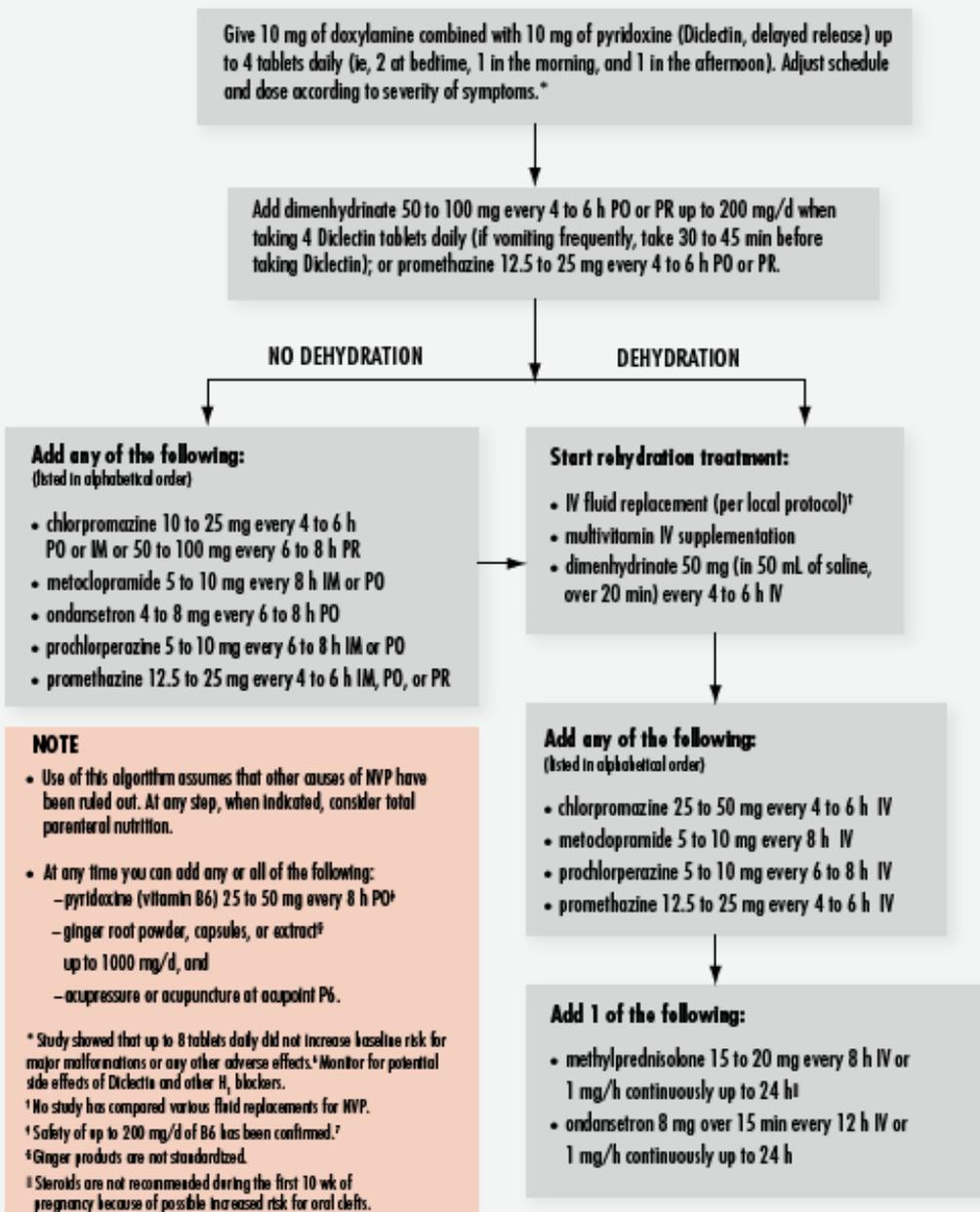
## Nausea and vomiting of pregnancy: what about quality of life?

A Lacasse,<sup>a,b</sup> E Rey,<sup>b,c,d</sup> E Ferreira,<sup>a,\*</sup> C Morin,<sup>e</sup> A Bérard<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Faculty of Pharmacy, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada <sup>b</sup>Research Center and <sup>c</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, CHU Sainte-Justine, Montreal, Quebec, Canada <sup>d</sup>Faculty of Medicine, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada <sup>e</sup>Department of Pharmacy, CHU Sainte-Justine, Montreal, Quebec, Canada  
Correspondence: Dr A Bérard, Research Center, CHU Sainte-Justine, 3175 Côte-Sainte-Catherine, Montreal, Quebec, Canada H3T 1C5.  
Email: anick.berard@umontreal.ca

Accepted 14 July 2008. Published Online Early 26 August 2008.

Figure 1. Algorithm for treatment of nausea and vomiting of pregnancy. If no improvement, proceed to next step.



IM—intramuscular, IV—intravenous, NVP—nausea and vomiting of pregnancy, PO—by mouth, PR—by rectum.

# Il cambio di prospettiva



# Quando ha senso porsi il problema della prescrizione dei farmaci in rapporto alla gravidanza?

Il periodo di maggior suscettibilità alle malformazioni è quello dell'embriogenesi, epoca in cui la donna molto spesso non sa ancora di aspettare un bambino e questo rende necessario un atteggiamento di prudenza da parte del medico, che deve porre attenzione alla prescrizione di farmaci in tutte le donne in età fertile che non mettono in atto misure di contraccezione sicura.



# Il periodo preconcezionale

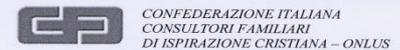


PENSIAMOCI PRIMA.  
CONSIGLI UTILI PER CHI  
DESIDERA AVERE UN BAMBINO.



# www.pensiamociprima.net

Uno o più rappresentanti delle seguenti organizzazioni hanno condiviso e/o suggerito modifiche: ACP, AGICo, AGEO, AGUI, AOGOI, APEL, CFC, CIPE, FIMP, FIOG, FNCO, ONSP, SaPeRiDoc, SIEOG, SIGO, SIMG, SIMGePeD, SIN, SIGU





## Posso prendere questa medicina?

*In generale le medicine vanno prese solo e soltanto quando servono davvero. Questa avvertenza è ancor più valida se stai cercando una gravidanza, o se comunque puoi rimanere incinta nei prossimi giorni o settimane. Certe medicine, anche all'inizio della gravidanza, quando ancora non sai di essere incinta, possono causare gravi danni allo sviluppo del futuro bambino.*



### Chiedi sempre al tuo medico.

Se stai programmando una gravidanza informa il tuo medico di fiducia prima di iniziare a prendere una medicina. Chiedigli se la medicina mette a rischio il normale sviluppo del futuro bambino.

Non usare farmaci da banco oppure che hai usato nel passato e che ti sono rimasti in casa, se pensi che potresti rimanere incinta nei prossimi giorni o settimane. Chiedi sempre consiglio al tuo medico.



**Centri specializzati a cui ti puoi rivolgere anche per telefono prima di prendere una medicina se sei incinta, se programmi la gravidanza o non ne escludi la possibilità.**

Polidivino Gemelli, Roma	06350077
Istituto Mario Negri, Milano	023770319
Ospedale San Paolo, Milano	02 8910207
Genetica Medica, Università Padova	0498213513
Istituto Gaslini, Genova	0105636723
Ospedale Careggi, Firenze	0557946731

### Farmaci di uso più comune nocivi per il futuro bambino se presi all'inizio della gravidanza.

- Cortisonici (varie indicazioni)
- Cumarina – warfarina (anticoagulante)
- Farmaci anti-infiammatori non steroidei presi non occasionalmente
- Farmaci anti-tumorali
- Litio (depressione grave)
- Metotrexato (tumori, artrite reumatoide)
- Ormoni ad azione androgena (alcuni disturbi ginecologici)
- Paroxetina (ansia)
- Retinoidi (acne grave e altre malattie della pelle)
- Statine (contro il colesterolo alto)
- Sulfa-trimetoprim (infezioni)
- Valproato di sodio (epilessia)

- **Se** stai prendendo regolarmente uno dei farmaci sopra elencati e cominci a pensare di voler avere un bambino,
- **Se** devi iniziare un trattamento con uno dei farmaci elencati sopra, **valuta attentamente con il tuo medico l'opportunità di prenderli; valuta, con lui, i vantaggi per te e i rischi per il futuro bambino. Esistono alternative più sicure in vista di una gravidanza.**





# Raccomandazione

Le donne in età fertile, in particolare se pensano a una gravidanza, devono essere incoraggiate a consultare il proprio medico di fiducia e/o il farmacista prima di assumere un farmaco, anche da banco.

Il principio guida è:  
**uso giudizioso dei farmaci.**

Solo una trentina di farmaci sono stati dimostrati potenzialmente teratogeni nell'uomo.



## Posso prendere questa medicina?

In generale le medicine vanno prese solo e soltanto quando servono davvero. Questa avvertenza è ancor più valida se stai cercando una gravidanza, o se comunque puoi rimanere incinta nei prossimi giorni o settimane. Certe medicine anche all'inizio della gravidanza, quando ancora non sai di essere incinta, possono causare gravi danni allo sviluppo del futuro bambino.



### Chiedi sempre al tuo medico.

Se stai programmando una gravidanza informa il tuo medico di fiducia prima di iniziare a prendere una medicina. Chiedigli se la medicina mette a rischio il normale sviluppo del futuro bambino.

Non usare farmaci da banco oppure che hai usato nel passato e che ti sono rimasti in casa, se pensi che potresti rimanere incinta nei prossimi giorni o settimane. Chiedi sempre consiglio al tuo medico.



Centri specializzati a cui ti puoi rivolgere anche per telefono prima di prendere una medicina se sei incinta, se programmi la gravidanza o non ne escludi la possibilità.

Poliambulatorio Gerardi, Roma	06350077
Istituto Maria Nagli, Milano	023770319
Ospedale San Paolo, Milano	02 5948007
Genetica Medica, Università Padova	0498215515
Istituto Giardini, Genova	0105484723
Ospedale Careggi, Firenze	0557940731

### Farmaci di uso più comune nocivi per il futuro bambino se presi all'inizio della gravidanza.

- Cortisonici (varie indicazioni)
- Curammina-warfarina (anticoagulante)
- Farmaci anti-infiammatori non steroidei (presi non occasionalmente)
- Farmaci anti-tumorali
- Litio (depressione grave)
- Metotrexato (tumori, artrite reumatoide)
- Ormoni ad azione androgena (alcuni disturbi ginecologici)
- Paracetamolo (artrite)
- Retinoidi (acne grave e altre malattie della pelle)
- Statine (contro il colesterolo alto)
- Sulfamidici (infezioni)
- Valproato di sodio (epilessia)

- Se stai prendendo regolarmente uno dei farmaci sopra elencati e cominci a pensare di voler avere un bambino.

- Se devi iniziare un trattamento con uno dei farmaci elencati sopra.

**valuta attentamente con il tuo medico l'opportunità di prenderli, valuta, con lui, i vantaggi per te e i rischi per il futuro bambino. Esistono alternative più sicure in vista di una gravidanza.**





# Raccomandazione



**Posso prendere questa medicina?**  
In generale le medicine sono sicure e sicure quando usate come prescritto. Questo significa che sono più sicure se stai cercando una gravidanza, e se comunque puoi ricevere ricovero nel prossimo giorno o settimana. Certo, medicine, anche all'inizio della gravidanza, quando ancora non sei di nove settimane, possono causare gravi danni allo sviluppo del futuro bambino.



**Chiedi sempre al tuo medico.**  
Se hai un problema o un'eventuale infezione o un medico di fiducia prima di iniziare a prendere una medicina. Chiedi al tuo medico se è sicuro e se il tuo medico ti consiglia di usare la medicina. Non usare la medicina se non sei sicuro che il tuo medico ti ha detto di usarla. Se il tuo medico ti ha detto di usarla, segui le istruzioni del tuo medico. Chiedi sempre sempre al tuo medico.

- Farmaci di uso più comune usati per il futuro bambino se presi all'inizio della gravidanza**
- Antidolorifici (come paracetamolo)
  - Farmaci anti-allergici (come antistaminici)
  - Farmaci anti-infiammatori non steroidei (come aspirina)
  - Farmaci anti-tubercolari
  - Itraconazolo (per le infezioni fungine)
  - Metformina (per il diabete)
  - Penicilline (per le infezioni batteriche)
  - Sulfamidici (per le infezioni batteriche)
  - Valproato di sodio (per le epilessie)



**Centri specializzati a cui ti puoi rivolgere anche per telefono prima di prendere una medicina se sei incinta, se programmi la gravidanza o non ne hai ancora la possibilità.**

Assistenza Sanitaria, Roma	06/20207
Assistenza Sanitaria, Milano	02/27207
Assistenza Sanitaria, Napoli	081/27207
Assistenza Sanitaria, Palermo	091/27207
Assistenza Sanitaria, Venezia	041/27207
Assistenza Sanitaria, Torino	011/27207

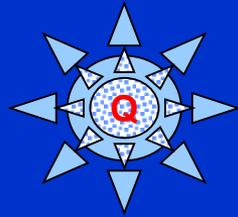
- Se stai prendendo regolarmente uno dei farmaci sopra elencati, non devi preoccuparti di aver preso un farmaco.
- Se hai iniziato un trattamento con uno dei farmaci elencati sopra, valuta attentamente se il tuo medico l'opportunità di prenderlo, valutarlo, se hai i vantaggi per te o il tuo futuro bambino. Esistono alternative più sicure in vista di una gravidanza.



E' importante attenersi alle seguenti raccomandazioni (A):

1. Informare ed educare tutte le donne in eta' fertile a consultare il proprio medico di fiducia e/o il farmacista prima di assumere un farmaco, anche da banco.
2. I trattamenti farmacologici elettivi di qualsiasi tipo vanno iniziati successivamente alla comparsa del ciclo mestruale.
3. I trattamenti farmacologici di breve durata per i quali non e' possibile attendere la comparsa del ciclo mestruale, devono privilegiare farmaci immessi sul mercato da tempo e per i quali vi sia una consolidata esperienza in gravidanza.
4. Le donne con malattia cronica (es. epilessia, asma, ipertensione, diabete, depressione, malattie reumatiche) devono essere incoraggiate a pianificare la gravidanza e ad eseguire una consulenza preconcezionale, allo scopo di gestire in modo ottimale la malattia e il relativo trattamento in vista del concepimento.





A close-up photograph of a woman with short brown hair and bangs, wearing a light blue t-shirt and a bright blue earring. She is smiling warmly and looking down at a baby. Her hands are gently holding the baby's hands. The baby, wearing an orange shirt, is looking up at the woman. The background is a white, tufted leather sofa.

**L'allattamento**

L'allattamento al seno è il modo naturale di nutrire un bambino e assicura importanti benefici alla sua salute e a quella della madre

**PRINCIPI GENERALI**



L'allattamento al seno  
costituisce una ricchezza,  
una grande opportunità  
e una fonte di gratificazione

Questa competenza naturale  
non va in alcun modo  
scoraggiata e ostacolata,  
e nello stesso tempo  
vanno evitati atteggiamenti  
inutilmente colpevolizzanti  
o di eccessiva responsabilizzazione

# Livello plasmatico materno



- Le sostanze penetrano nel latte, e nella maggior parte dei casi ne fuoriescono, in modo direttamente proporzionale alla loro concentrazione nel comparto vascolare materno
- L'impiego di vie di somministrazione che comportano livelli estremamente bassi di farmaco nel plasma (es. topica, inalatoria) determina un'escrezione nel latte trascurabile ed è quindi preferibile



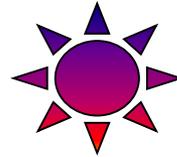
# Emivita



- Generalmente si assume che un intervallo pari a 5 volte l'emivita del farmaco sia il tempo necessario affinché il farmaco venga completamente eliminato dall'organismo. In base a questo parametro si può stimare l'intervallo tra l'assunzione del farmaco e la poppata successiva. Per i farmaci dotati di una breve emivita è sufficiente **un intervallo di 4 ore** per evitare che la poppata coincida con il picco di concentrazione del farmaco nel latte
- Più difficile è programmare l'assunzione del farmaco e l'allattamento per i farmaci con lunga emivita o con metaboliti dotati di attività farmacologica



# Legame alle proteine plasmatiche



- I farmaci per la maggior parte circolano nel plasma materno legati all'albumina, ma è la quota libera a passare nel latte, mentre la frazione legata rimane nel plasma materno. I farmaci con un elevato legame proteico nel plasma materno quasi invariabilmente presentano basse concentrazioni nel latte
- Come esempi ai due estremi ricordiamo il litio, con legame nullo alle proteine plasmatiche, e l'ibuprofen legato in misura maggiore al 99% alle proteine plasmatiche



# Peso molecolare e liposolubilità



- In genere, più basso è il peso molecolare di un farmaco, maggiore sarà la probabilità che esso venga escreto nel latte, semplicemente perché è facilitato il passaggio attraverso la cellula epiteliale alveolare. Farmaci con peso molecolare **uguale o superiore a 600** difficilmente riescono a penetrare nel latte in concentrazioni tali da costituire un rischio
- I farmaci liposolubili penetrano nel latte in concentrazioni più elevate



# Un farmaco passa più facilmente nel latte materno quando:

- **LE CONCENTRAZIONI NEL PLASMA MATERNO SONO ELEVATE**
- **L'AFFINITA' CON LE PROTEINE PLASMATICHE E' BASSA**
- **IL FARMACO E' UNA BASE DEBOLE**
- **IL FARMACO E' ALTAMENTE LIPOSOLUBILE**
- **IL PESO MOLECOLARE E' INFERIORE A 500**



<b>FARMACI CONTROINDICATI IN ALLATTAMENTO</b> <i>Pediatrics 2001, 108, 776-89</i>	<b>EFFETTI INDESIDERATI NEL LATTANTE</b>
ACEBUTOLOLO	Ipotensione, bradicardia, tachipnea
<b>ANTINEOPLASTICI E IMMUNOSOPPRESSORI</b> (ciclofosfamide, doxorubicina, metotrexato, ciclosporina)	<b>Possibili: immunosoppressione, neutropenia, effetti non noti su crescita e carcinogenicità</b>
5-ASA	Diarrea
ASPIRINA E SALICILATI	Acidosi metabolica, rischio teorico di sindrome di Reye
ATENOLOLO	Cianosi, bradicardia
BROMOCRIPTINA	Soppressione della lattazione
CLEMASTINA	Sonnolenza, irritabilità, rigidità nucale, difficoltà alla suzione
ERGOTAMINA	Vomito, diarrea, convulsioni
FENOBARBITAL	Sedazione, sindrome di astinenza, metaemoglobinemia
FENINDIONE	Aumento del tempo di protrombina
LITIO	Elevate concentrazioni plasmatiche nel lattante
PRIMIDONE	Sedazione, difficoltà alla suzione
<b>RADIOFARMACI</b> (rame, gallio, indio, iodio, sodio radioattivo, tecnezio)	<b>Il loro utilizzo deve prevedere una temporanea sospensione dell'allattamento al seno. L'intervallo di tempo che deve trascorrere varia a seconda del radionuclide utilizzato</b>
SOSTANZE STUPEFACENTI	Irritabilità, difficoltà alla suzione, vomito, diarrea, tremori, convulsioni
SULFASALAZINA	Diarrea ematica

# **In caso di dubbio?**

Esistono Servizi di  
Informazione e Banche Dati

## ➤ *1* ➤ *Le riviste biomediche*

### ➤ *Internet*

Benchè la rete costituisca una fonte di informazione facilmente accessibile per il clinico, solo una minoranza di professionisti la utilizza per recuperare informazioni teratologiche

La criticità legata alla consultazione della rete dipende principalmente dalla difficoltà a identificare la fonte informativa utile e a valutarne la qualità

un

,  
che  
nella

e

# **SITI**

**[www.motherisk.org](http://www.motherisk.org)**

**[www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov)**

**[www.otispregnancy.org](http://www.otispregnancy.org)**

**<https://reprotox.org> (a pagamento)**

**<http://toxnet.nlm.nih.gov> (lactmed)**

**[www.farmaciegravidanza.gov.it](http://www.farmaciegravidanza.gov.it)**

# Teratology Information Services (TIS)

Come conseguenza della limitata disponibilità di conoscenze sul rischio teratogeno e fetotossico dei farmaci, per rispondere alla richiesta di informazioni sono sorti in diversi paesi servizi di consulenza, Teratology Information Services (TIS), in cui operano équipes multidisciplinari in grado di accedere alle fonti rilevanti di dati.

A questi servizi, che operano prevalentemente sul modello domanda/risposta su richiesta telefonica, possono in genere rivolgersi sia i professionisti che le donne.

# Teratology Information Services in Italia

## Per l'assunzione di farmaci in gravidanza:

**Centro antiveleni degli Ospedali Riuniti di Bergamo**, tel 800883300, attivo 24 ore

**Filo Rosso presso la Clinica Ostetrica e Ginecologica Ospedale San Paolo di Milano**, tel 02/8910207, attivo lunedì, martedì, mercoledì, venerdì ore 10.30-13.30, giovedì 14.00-17.00

**Servizio di Informazione Teratologica CEPIG** (Centro per l'informazione genetica). **Università degli Studi-Azienda Ospedaliera-Dipartimento di Pediatria, Padova**, per informazioni e richieste: da martedì a venerdì, ore 15.00-17.00, tel 049/8213513, servizio fax attivo: tel 049/8211425

**Telefono Rosso del Policlinico Universitario Gemelli di Roma**, tel 3050077, attivo da lunedì a venerdì ore 9.00-13.00 e 14.00-16.00



**Tossicologia Perinatale dell'Azienda Ospedaliera Careggi di Firenze**, tel 055/4277731, attivo lunedì ore 14.00-16.00, mercoledì e venerdì ore 10.00-12.00

## Per l'assunzione di farmaci in allattamento:

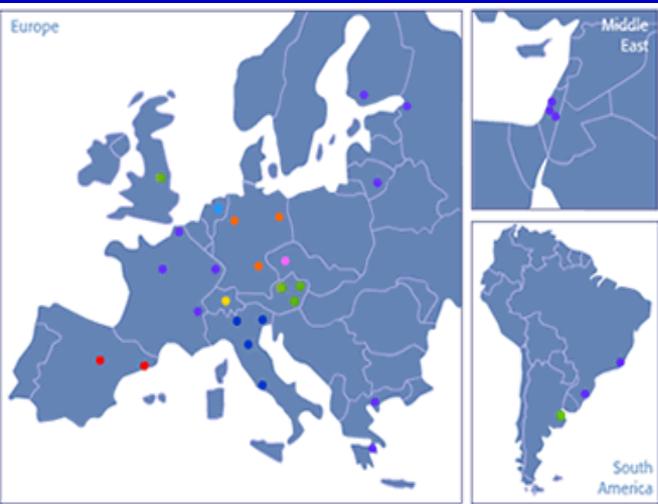
**Centro regionale di informazione sui farmaci in allattamento e in età pediatrica dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri di Milano**, tel 02/39005070, attivo da lunedì a venerdì, ore 9.30-15.00



# Telefono Rosso Teratology Information Service



- Telefono Rosso is an ENTIS member



European  
Network  
Teratology  
Information  
Services

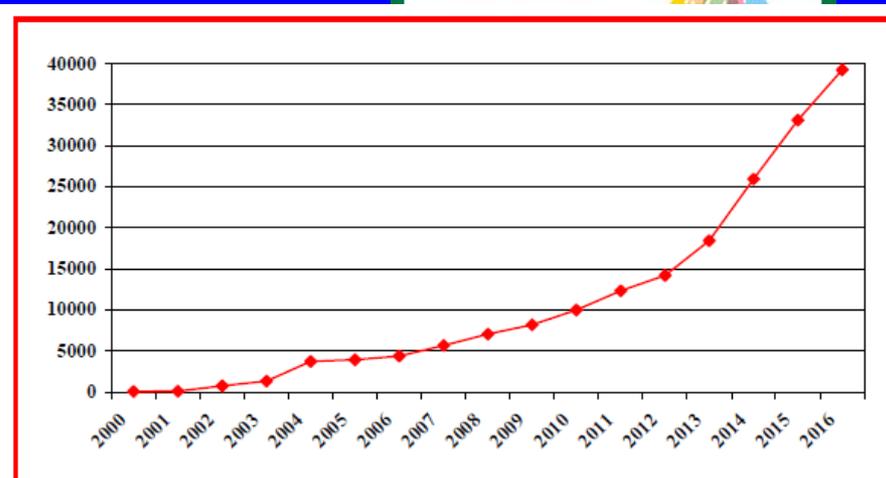
Mamma,  
non voltare  
le spalle  
alla salute.

**Durante la gravidanza e l'allattamento  
puoi curarti senza nuocere al tuo bambino.**

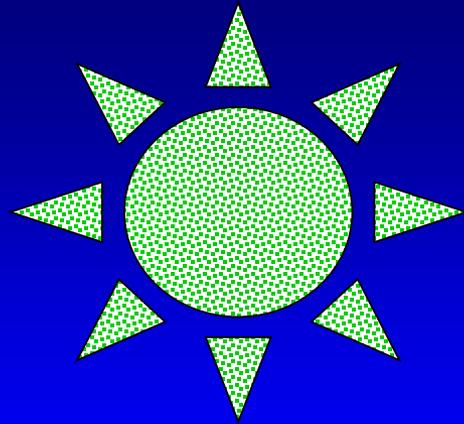
Evita il "fai da te", anche con i cosiddetti prodotti naturali.  
Non sospendere e non assumere farmaci di tua iniziativa.  
Parlane col tuo medico o chiamaci.

**800.883.300**

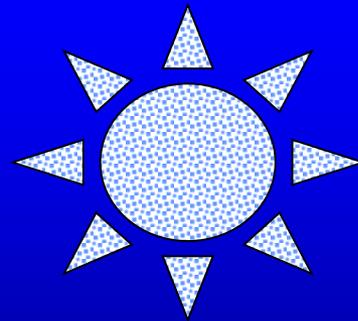
8000 per anno



**Gravidanza & Allattamento**



# La comunicazione del rischio





# Per TE e Per ME, Mamma

GUIDA AL CORRETTO USO  
DEI FARMACI IN GRAVIDANZA



## Perchè "Farmaci e gravidanza"

Farmaci e Gravidanza (<http://www.farmaciegravidanza.gov.it>)

---

### **...perchè la sua salute è la tua, Mamma.**

Il progetto "**Farmaci in gravidanza**" nasce dall'esigenza dell'Agenzia Italiana del Farmaco di informare la popolazione e gli operatori sanitari sull'importanza che un **uso corretto e appropriato del farmaco** riveste, in gravidanza, per tutelare la salute del bambino e della mamma consentendo il mantenimento, o il recupero, dello stato di salute.

Appare necessario correggere una **percezione distorta**, attualmente ancora radicata nell'opinione pubblica, che lega secondo un principio di causa-effetto l'impiego del farmaco con la comparsa di effetti teratogeni sul feto, ostacolando così la possibilità di vivere una gravidanza serena ed esponendo a **possibili rischi legati alla mancanza, invece che alla presenza, di cure.**

**Durante la gravidanza la mamma e il bambino rappresentano infatti un'unità inseparabile e lo stato di salute della madre costituisce un requisito indispensabile per un regolare sviluppo del feto.**

Da tutto ciò discende la necessità di informare i cittadini e gli stessi operatori sanitari sull'importanza di assumere i farmaci in gravidanza in tranquillità, quando ritenuto necessario per la salute di mamma e bambino.

L'uso in gravidanza di prodotti per la cura della pelle non è stato ad oggi associato ad un aumento, rispetto all'atteso, di malformazioni congenite o altri effetti sullo sviluppo embrio-fetale.

I cosmetici devono comunque essere usati con cautela, in particolare quelli la cui composizione chimica non è specificata. Per numerosi composti chimici in commercio vi sono tuttavia delle specifiche restrizioni all'utilizzo in gravidanza.

#### **Acido Retinoico**

L'utilizzo topico di prodotti cosmetici contenenti Acido Retinoico (utilizzati soprattutto nella preparazione dei prodotti per l'acne) va evitato durante la gravidanza, in quanto l'utilizzo di tali preparati somministrati per via orale è stato associato a casi di embriopatia da Retinoidi (malformazioni fetali e ritardo mentale). Sebbene l'assorbimento del prodotto somministrato per via topica sia minimo, la scarsità degli studi disponibili e l'ampia variabilità della formulazione dei cosmetici depone per un atteggiamento di prudenza e quindi di esclusione d'uso.

#### **Acido glicolico**

L'Acido Glicolico è un alfa-idrossiacido, usato a livello topico come cheratolitico e presente in molti cosmetici utilizzati per trattare l'acne. La sua attività dipende dalla concentrazione, dal tempo e dall'entità dell'esposizione, dal tipo di pelle. Dopo esposizione topica si ritrova a basse concentrazioni a livello plasmatico materno. Non sono riportati in letteratura studi clinici sugli effetti dell'utilizzo di acido glicolico in gravidanza, tuttavia l'applicazione di formulazioni ad uso topico, quando strettamente necessario, può essere utilizzata, in quanto solo una minima quantità di sostanza è assorbita a livello sistemico. Studi condotti su animali hanno evidenziato un aumento del rischio riproduttivo di base e di teratogenicità, a dosaggi superiori rispetto a quelli impiegati per uso umano.

#### **Agenti schiarenti per la pelle**

Il prodotto maggiormente utilizzato quale agente depigmentante locale in caso di cloasma e melasma è l'Idrochinone, un derivato del benzene. È stato stimato che circa il 35-45% di prodotto venga assorbito a seguito di uso topico. Non vi sono segnalazioni di eventi avversi in gravidanza o rischio teratogeno per il feto, ma ad oggi i dati sono limitati. A causa dell'elevato assorbimento della sostanza rispetto ad altre formulazioni, si sconsiglia l'utilizzo in gravidanza.

#### **Tinture per capelli**

Studi sperimentali su animali hanno dimostrato l'effetto teratogeno di alcune sostanze chimiche presenti in prodotti per capelli (in particolare fenilendiammina, amminofenoli e etanolanmina) se utilizzate in dosi molto elevate. Studi sull'uomo, tuttavia, dimostrano come l'esposizione a tali sostanze risulti associata ad un assorbimento sistemico molto limitato, a meno che non vi siano abrasioni o ascessi sul cuoio capelluto. Pertanto, queste sostanze non hanno possibilità di raggiungere la placenta in quantità tali da causare danni al feto. L'utilizzo di tinture per capelli 3-4 volte durante la gravidanza non ha dimostrato associazioni con rischio aumentato di effetti teratogeni sul feto.

Poiché gli studi presenti in letteratura non sono numerosi, si consiglia quale norma generale di evitare l'esposizione a tinture nel primo trimestre di gravidanza.

#### **Crema antismagliature**

In gravidanza possono manifestarsi le cosiddette "striae gravidarum"; in commercio vi sono molti tipi di crema che possono essere usate per contenere tali effetti e tra le più usate sono quelle che contengono estratto di Centella asiatica, alfa-tocoferolo e idrolisati di elastina, anche se l'efficacia è correlata alla struttura dei tessuti materni. I dati disponibili in letteratura sono tuttavia molto scarsi.

#### **Creme solari**

Tali prodotti hanno un assorbimento locale e sistemico molto ridotto. Molte creme solari hanno speciali filtri di protezione e sono utilizzate anche per prevenire la comparsa di cloasma; non sono stati segnalati eventi avversi per esposizione in gravidanza a tali creme sia per la madre che per il feto.

L'uso in gravidanza della maggior parte dei prodotti per la cura della pelle non è stato ad oggi associato ad un aumento di malformazioni o altri effetti sullo sviluppo embrionale e fetale. I cosmetici devono comunque essere usati con cautela, in particolare quelli la cui composizione chimica non è specificata. Per numerosi composti chimici in commercio vi sono tuttavia delle specifiche restrizioni all'utilizzo in gravidanza. Esaminiamo di seguito i prodotti cosmetici più facilmente reperibili in commercio.

## !MEMOMAMMA

### **Acido retinoico**

L'acido retinoico è utilizzato in prodotti contro l'acne. In gravidanza, l'assunzione per bocca di questa sostanza va evitata, in quanto è causa di malformazioni fetali e ritardo mentale. Se il retinolo è assunto per via topica (vale a dire con l'utilizzo di pomate, creme o gel), il suo assorbimento è scarso, ma è bene, comunque, avere un atteggiamento prudente ed escluderne l'uso nel corso della gravidanza.

### **Acido glicolico**

L'acido glicolico è presente in molti cosmetici utilizzati per trattare l'acne. L'applicazione di creme o pomate a base di acido glicolico, solo se strettamente necessario, può essere effettuata, perché solo una minima quantità di sostanza è assorbita dal nostro organismo.

### **Agenti schiarenti per la pelle**

Il prodotto maggiormente utilizzato come schiarente (depigmentante), in caso di cloasma o melasma, è l'idrochinone, un derivato del benzene. Circa il 35-45% di idrochinone viene assorbito, se applicato sulla pelle come crema. A causa dell'elevato assorbimento della sostanza, l'utilizzo in gravidanza è sconsigliato.

### **Tinture per capelli**

Studi sull'uomo dimostrano come la tintura per capelli abbia un assorbimento molto limitato da parte del nostro organismo, a meno che non vi siano abrasioni o ascessi sul cuoio capelluto. Queste sostanze, quindi, non hanno possibilità di raggiungere la placenta in quantità tali da causare danni al feto. L'utilizzo di tinture per capelli 3-4 volte durante la gravidanza non ha dimostrato associazioni con rischio aumentato di malformazioni sul feto.

Poiché gli studi presenti in letteratura non sono numerosi, si consiglia di evitare l'esposizione a tinture nei primi tre mesi di gravidanza.

### **Creme antismagliature**

In gravidanza possono manifestarsi le cosiddette "striae gravidarum", vale a dire le smagliature. In commercio vi sono molti tipi di crema che possono essere usate per contenere tali effetti e tra le più usate ci sono quelle che contengono estratto di centella asiatica, alfa-tocoferolo e idrolisati di elastina. I dati disponibili in letteratura circa gli effetti sul nostro organismo sono tuttavia molto scarsi. Sono da usare con cautela.

### **Creme solari**

Le creme solari hanno un assorbimento locale e generale molto ridotto. Molte creme hanno speciali filtri di protezione e sono utilizzate anche per prevenire la comparsa di cloasma; non sono state segnalate controindicazioni in gravidanza all'uso di tali creme sia per la madre che per il bambino.

### **Creme autoabbronzanti**

Il diidrossiacetone è la sostanza colorante presente in numerosi prodotti autoabbronzanti utilizzati per produrre un'abbronzatura artificiale. Il colore si sviluppa per il legame del diidrossiacetone con gli amminoacidi della nostra pelle. Non sono riportati in letteratura studi sugli effetti dell'uso di tale sostanza in gravidanza. Sono da usare con molta cautela.

Si definisce trapianto l'inserimento chirurgico di un organo o tessuto sano, prelevato da un donatore vivente o da cadavere, in un paziente ricevente con funzionalità d'organo irrimediabilmente compromessa.

Ad oggi sono riportate in letteratura numerose gravidanze insorte in donne precedentemente sottoposte a trapianto d'organo; in particolare, più di 4000 gravidanze post-trapianto renale e più di 400 gravidanze post-trapianto epatico. Più limitata è invece l'esperienza in caso di trapianto di altri organi.

Nella maggior parte dei casi riportati con trapianto di rene o fegato l'esito della gravidanza è stato favorevole.

È stata tuttavia osservata una maggiore incidenza di preeclampsia, diabete gestazionale, parto cesareo e parto pretermine. Va

inoltre sottolineato il rischio aumentato di infezioni (in particolare da CMV) conseguente alla terapia immunosoppressiva. Esiti meno favorevoli sono riportati in caso di un ridotto intervallo di tempo tra trapianto e gravidanza e qualora la funzionalità dell'organo trapiantato ed il controllo del rigetto non siano ottimali prima del concepimento.

#### COUNSELING PREGRAVIDANZA

È necessario che ogni donna sottoposta a trapianto in età fertile sia informata sui rischi connessi con una eventuale gravidanza non programmata.

Si consiglia infatti di intraprendere una gravidanza dopo almeno un anno dal trapianto e, in ogni caso, solo qualora la situazione clinica della donna sia stabile:

- assenza di episodi di rigetto nell'anno precedente;
- adeguata e stabile funzionalità dell'organo trapiantato;
- assenza di patologie infettive in atto;
- immunosoppressione mantenuta con dosaggi farmacologici stabili.

È inoltre necessario che tutte le patologie concomitanti (quali ipertensione e diabete mellito) siano adeguatamente controllate dalla terapia.

#### Gestione in gravidanza:

Durante la gravidanza è fondamentale un accurato monitoraggio di:

- funzionalità dell'organo trapiantato e di eventuali segni di rigetto;
- livelli plasmatici dei farmaci antirigetto somministrati (con controlli più ravvicinati nel 3° trimestre);
- sierologia materna per comuni infezioni (tra cui CMV, epatite e toxoplasmosi);
- morfologia e crescita fetali mediante una valutazione ecografica di secondo livello.

È inoltre indicato lo screening per diabete gestazionale, un adeguato controllo della pressione arteriosa ed un monitoraggio clinico per eventuali segni di preeclampsia.

Il parto vaginale è consigliato in assenza di complicazioni. Diversi studi hanno tuttavia dimostrato una maggiore frequenza di parti con taglio cesareo in donne trapiantate rispetto alla popolazione generale.

#### Terapia Farmacologica in gravidanza

- Corticosteroidi: [Prednisone](#) [1], [Prednisolone](#) [2], [Metilprednisolone](#) [3]  
I farmaci di prima scelta in gravidanza, per la terapia sistemica, sono [Prednisone](#) [1] e [Prednisolone](#) [2].
- Immunosoppressori: [Ciclosporina](#) [4], [Azatioprina/6-Mercaptopurina](#) [5], [Tacrolimus](#) [6]  
Attenzione: Metotrexate, Leflunomide, Ciclofosfamide, Micofenolato Mofetil sono controindicati in gravidanza.

#### Terapia Farmacologica in allattamento

I farmaci immunosoppressori utilizzati nella terapia di pazienti trapiantate sono stati associati con possibili reazioni avverse nel lattante; va pertanto discussa con la donna la scelta di allattare al seno o meno.

- Corticosteroidi: [Prednisone](#) [1], [Prednisolone](#) [2], [Metilprednisolone](#) [3] (è consigliato allattare al seno 4 ore dopo la somministrazione materna).

- Azatioprina/6-Mercaptopurina: da evitare per i significativi effetti immunosoppressivi nel neonato.

- Ciclosporina, Tacrolimus, Metotrexate, Ciclofosfamide, Leflunomide e Micofenolato Mofetil: controindicati durante l'allattamento.

Il trapianto è l'inserimento, attraverso operazione chirurgica, di un organo o di un tessuto sano, prelevato da un donatore vivente o da un cadavere, in un paziente che ha funzionalità d'organo totalmente compromessa.

## !MEMOMAMMA

- Nelle donne che hanno subito un trapianto di rene o fegato, c'è un rischio più elevato di sviluppare preeclampsia, diabete gestazionale, parto cesareo e parto pretermine.
- Nelle donne che hanno subito un trapianto di rene o fegato, c'è un rischio più elevato di sviluppare infezioni (in particolare da Citomegalovirus), come conseguenza della terapia immunosoppressiva, la cura cioè che controlla il rigetto a partire dal momento del trapianto.
- C'è un rischio più elevato di malformazioni, aborti ed altri eventi meno favorevoli, se trascorre un ridotto intervallo di tempo tra trapianto e gravidanza, o se la funzionalità dell'organo trapiantato ed il controllo del rigetto non sono ottimali.
- Programma la tua gravidanza dopo almeno un anno dal trapianto, e in ogni caso, solo quando la tua salute si è perfettamente stabilizzata: non ci sono stati, cioè, episodi di rigetto nell'anno precedente; il funzionamento dell'organo trapiantato è adeguato e stabile; non sono in corso malattie infettive; la terapia immunosoppressiva è mantenuta con dosaggi fissi e malattie quali ipertensione e diabete mellito sono sotto controllo.
- Durante la gravidanza esegui accurati controlli per monitorare:
  - il funzionamento dell'organo trapiantato e di eventuali segni di rigetto;
  - l'andamento della terapia antirigetto;
  - la presenza di comuni infezioni, tra cui il citomegalovirus, l'epatite e la toxoplasmosi;
  - la pressione arteriosa, l'eventuale sviluppo di diabete gestazionale e preeclampsia;
  - lo stato di salute e la crescita del tuo bambino, attraverso ecografie ed esami morfologici.
- I parti con taglio cesareo sono più frequenti in donne che hanno avuto un trapianto, ma il parto vaginale, in assenza di complicazioni, è comunque consigliato.
- Se hai avuto un trapianto, chiedi sempre aiuto al tuo medico che ti prescriverà il farmaco più efficace e con i minori rischi per te e per il tuo bambino.
- L'assunzione dei farmaci deve essere sempre monitorata dal tuo medico.
- Non sospendere o cambiare di tua iniziativa la terapia prescritta dal tuo medico, ma segui sempre le indicazioni del tuo medico.
- L'informazione che trovi in questo sito non deve assolutamente sostituire la visita dal tuo medico, che ti raccomandiamo di consultare sempre.

### Good news

- In letteratura scientifica, sono riportate numerose gravidanze di donne che si erano sottoposte a trapianto d'organo in precedenza; in particolare, oltre 4.000 gravidanze post-trapianto renale e oltre 400 gravidanze post-trapianto epatico. Più limitata è invece l'esperienza in caso di trapianto di altri organi.
- Nella maggior parte dei casi di trapianto di rene o fegato l'esito della gravidanza è stato favorevole.
- Anche se hai avuto un trapianto d'organo, puoi portare a termine la tua gravidanza: basta seguire le indicazioni degli specialisti.
- Puoi e devi curarti per la salute tua e del tuo bambino, perché aver eseguito un trapianto d'organo non è uno stato incompatibile con la gravidanza.

Rapporto tra

rischio reale

e

rischio percepito

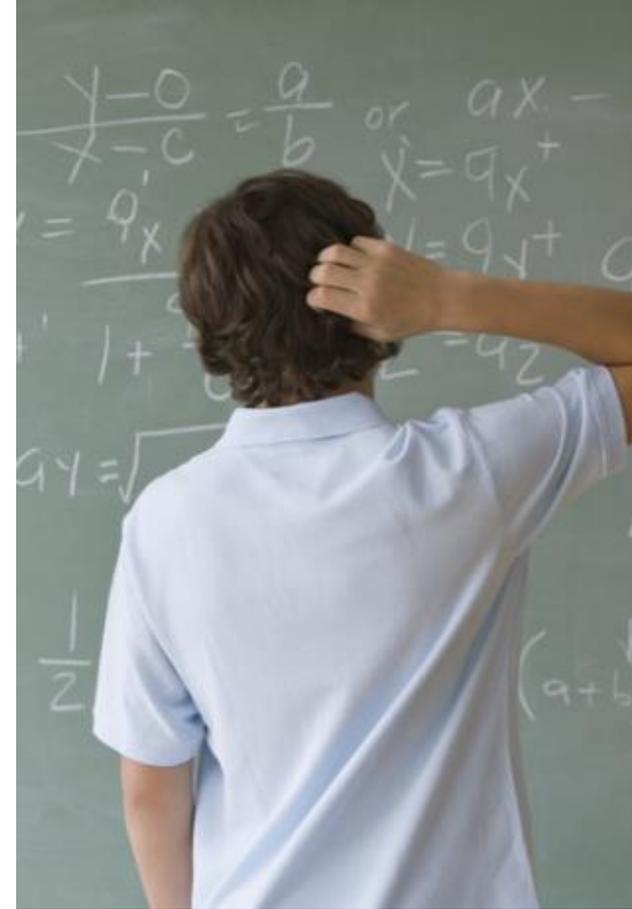
Donne esposte  
a farmaci non teratogeni  
stimano un rischio del

**25%**

di avere un figlio affetto  
da malformazioni,  
una dimensione di rischio  
assai più elevata del rischio reale

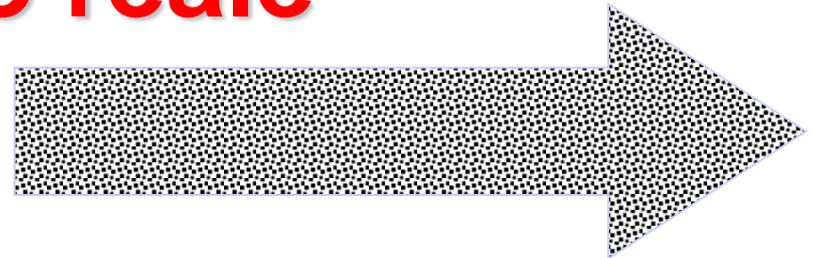
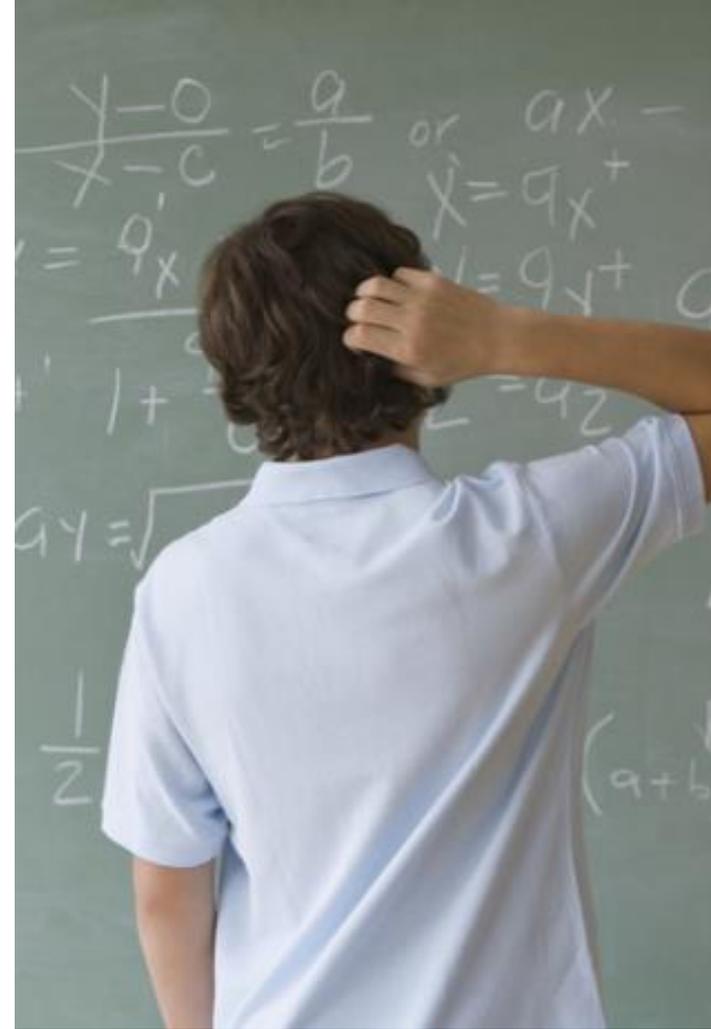
**inferiore al 5%**

e simile a quella associata  
all'uso di un potente teratogeno



La stima dei medici  
è meno allarmistica  
ma rimane pur sempre

**superiore al rischio reale**



Grazie

