

Didrogesterone in gravidanza

Riassunto

Dall'analisi dei dati presenti in letteratura non sono emerse evidenze sufficienti a stabilire l'efficacia del didrogesterone nella riduzione degli aborti in donne che presentano minaccia d'aborto. Inoltre, gli studi che hanno valutato l'efficacia dei progestinici nel trattamento della minaccia di aborto e dell'aborto abituale presentano alcuni limiti che potrebbero non far rilevare eventuali effetti clinici importanti. I risultati di trial clinici, invece, suggeriscono un effetto benefico sulle donne con storia di aborto abituale idiopatico. Nonostante il progesterone e il didrogesterone siano ampiamente usati, finora non sembrano emergere significativi problemi di sicurezza né per il feto né per la madre. Tuttavia, è necessario acquisire ulteriori dati sul profilo di efficacia e sicurezza dei progestinici utilizzati nella prevenzione di aborto spontaneo in gravidanza.

Abstract

Evidence proving didrogesteron effectiveness in reducing risks of miscarriage – in pregnant women under threat of miscarriage – did not emerge from the analysis of published data. Moreover, studies evaluating the effectiveness of progestinics in the treatment of miscarriage have some limits that may prevent from learning important clinical effects. Results coming from clinical trials suggest a beneficial effect in women with history of idiopathic recurrent miscarriage. Even though progesteron e didrogesteron are widely used, safety concerns have emerged neither in the fetus nor in the mother. Nevertheless, it is necessary to acquire more data on the safety effectiveness profile of progestinics used for the prevention of miscarriage.

Introduzione

Il didrogesterone, appartenente alla classe dei retrosteroidi, è uno steroisomero del progesterone, con il quale condivide simili proprietà biologiche e affinità per i recettori progestinici. Contrariamente ad altri derivati progestinici disponibili sul mercato, il didrogesterone è privo di attività androgenica o antiandro-genica sul feto.

Agli inizi degli anni '80, gli effetti del didrogesterone sul mantenimento della gravidanza vennero dimostrati in studi sperimentali su femmine di ratto ovariectomizzate¹.

Alcuni studi di recente pubblicazione hanno supportato l'efficacia del didrogesterone sulla riduzione della frequenza di aborti². Tuttavia, dati specifici su questo composto sono scarsi e anche la revisione Cochrane del 2008³, riguardante l'uso del progesterone nella prevenzione dell'aborto spontaneo, non ha incluso trial clinici relativi al didrogesterone.

La revisione, che ha considerato 15 trial, non rileva differenze significative tra le frequenze del rischio di aborto tra pazienti ad alto rischio in terapia preventiva con progesterone e quelle in trattamento con placebo (OR 0,98; IC 95% 0,78-1,24), ad eccezione del caso di donne con storia di aborti ricorrenti (OR 0,38; IC 95% 0,20-0,70).

Un recente trial clinico controllato verso placebo⁴, che ha valutato diverse opzioni terapeutiche in donne con storia di aborto ricorrente idiopatico, ha evidenziato l'efficacia del trattamento combinato prednisone, progesterone e aspirina nel mantenimento della gravidanza (85% vs 48%; $P < 0,05$).

In Italia il prodotto medicinale Dufaston[®], a base di didrogesterone, è autorizzato per svariate indicazioni terapeutiche, tra cui il mantenimento della gravidanza in donne con minaccia d'aborto, aborto abituale e sanguinamenti uterini disfunzionali.

Nel marzo 2008 l'azienda farmaceutica titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio del Dufaston[®] ha sospeso il medicinale nel Regno Unito per motivi commerciali. Il rapporto pubblico di valutazione dell'Agenzia regolatoria britannica del febbraio 2008, relativo all'uso di progesterone e didrogesterone nel mantenimento della gravidanza mette in risalto la carenza di effettive prove di efficacia. A fronte di dati poco convincenti nel trattamento della minaccia d'aborto, è stato però evidenziato l'effetto positivo del didrogesterone sul mantenimento della gravidanza in donne con aborti abituali.

Alcune società scientifiche, quali l'*American College of Obstetricians* e il *Royal College of Obstetricians and Gy-*

naecologists, hanno dichiarato che non esistono prove evidenti di efficacia del progesterone nel trattamento dell'aborto abituale e che l'impiego di questo farmaco dovrebbe essere effettuato solo all'interno di trial clinici controllati. Non vengono fornite argomentazioni circa l'uso del didrogesterone. Inoltre, considerata la notevole variabilità degli effetti dei progestinici, risulta evidente la necessità di valutazioni di efficacia e sicurezza dei singoli principi attivi considerati separatamente.

Dati di efficacia del didrogesterone

Gli studi che hanno valutato l'efficacia dei progestinici nel trattamento della minaccia di aborto e dell'aborto abituale presentano, in genere, dei campioni di dimensioni piuttosto piccole che potrebbero impedire il rilevamento di eventuali effetti clinici importanti. Attualmente non ci sono evidenze sufficienti per sostenere che tale terapia protegga dal rischio di aborto o riduca la morbilità e la mortalità perinatale rispetto al placebo. Differenze statisticamente significative sono state registrate unicamente per quanto riguarda la capacità di diminuire il rischio di parto prematuro e di prevenire un basso peso del neonato.

Relativamente al principio attivo didrogesterone sono riportati solo 3 studi relativi alla minaccia d'aborto e aborti abituali, che sembrano, invece, dimostrare una maggiore efficacia rispetto al progesterone, seppur con prove ancora insufficienti, per queste indicazioni.

- **Minaccia d'aborto.** In uno studio prospettico⁵, condotto su 154 pazienti con evidenza di minaccia d'aborto entro le 20 settimane di gestazione, è stata valutata l'efficacia del didrogesterone sul mantenimento della gravidanza in confronto al trattamento standard (riposo e somministrazione di acido folico).

La differenza tra i due gruppi relativamente al mantenimento della gravidanza oltre le 20 settimane è risultata al limite della significatività [OR 3,8 (IC 95% 1,0-14,1); P=0,037].

I limiti di questo studio sono ascrivibili alla poca chiarezza circa i criteri di selezione delle pazienti e i metodi di stratificazione per fattori di rischio che potrebbe aver introdotto dei bias nei risultati dello studio.

In un altro studio prospettico⁶, condotto su 43 pazienti, è stata valutata l'efficacia del didrogesterone sull'esito della gravidanza in donne con minaccia d'aborto rispetto a pazienti in gravidanza normale. Non sono state rilevate differenze significative tra i 2 gruppi.

Tuttavia, nello studio la scelta del gruppo dei controlli non risulta appropriata in quanto il numero di

aborti che si sarebbero verificati in assenza del trattamento non è noto. In questo studio non può essere esclusa la mancata efficacia del didrogesterone. Inoltre, il numero ridotto di aborti registrati (4 in totale) inficia la significatività statistica dei risultati dello studio stesso.

- **Aborti abituali.** Un trial clinico⁷ controllato randomizzato non in cieco, condotto su 108 pazienti, ha valutato l'effetto di didrogesterone, gonadotropina corionica umana o trattamento standard senza terapie farmacologiche in donne di età inferiore ai 35 anni con evidenza di almeno tre aborti spontanei consecutivi. Lo studio ha rilevato una riduzione significativa della frequenza di aborti nel gruppo trattato con didrogesterone rispetto al gruppo dei non trattati (13% vs 29%, OR 0,38; IC 95% 0,14-1,00; P=0,028) e al gruppo in terapia con gonadotropina corionica. Il disegno dello studio è tuttavia poco chiaro così come le procedure di randomizzazione.

Dati di sicurezza

In considerazione dell'ampio uso di progesterone e didrogesterone, non sembrano emergere significativi problemi di sicurezza sia per il feto sia per la madre in seguito al loro impiego.

In particolare, esistono numerosi studi osservazionali che dimostrano la sicurezza dell'utilizzo dei progestinici per il feto. Nonostante ciò i dati pubblicati relativi al primo trimestre della gravidanza sono veramente pochi.

Un recente studio caso-controllo statunitense condotto su 502 pazienti affetti da ipospadia e 1286 controlli sani (come indicato nella scheda tecnica del medicinale Dufaston[®]) ha evidenziato un rischio almeno due volte maggiore di ipospadia di secondo/terzo grado nei soggetti maschi nati da madri che hanno assunto progestinici (in particolare progesterone) per un breve periodo antecedente la gravidanza o nelle prime fasi della gravidanza (OR 2,2; IC 95% 1,0-5,0). La relazione di causalità non è chiara dal momento che l'indicazione per l'uso del progesterone in gravidanza può essere un potenziale fattore di rischio per l'ipospadia. Per quanto concerne il didrogesterone, non è noto il rischio di ipospadia.

Reazioni avverse note per i progestinici sono i disturbi gastrointestinali, cambiamenti di peso o dell'appetito, ritenzione idrica, edema, reazioni allergiche cutanee, orticaria, depressione, ginecomastia, disturbi della libido, alterazioni mestruali, insonnia, febbre, cefalea, sindrome pre-mestruale. Alcuni progestinici som-

ministrati durante la gravidanza sono stati associati a virilizzazione del feto femminile, a causa della loro attività androgenica. Altri effetti collaterali di tipo androgenico sono rappresentati da acne ed irsutismo ed alterazioni lipidiche. Il derivato didrogestosterone non possiede invece questo tipo di effetti.

Conclusioni

Non esistono evidenze sufficienti per stabilire l'efficacia del didrogestosterone sulla riduzione degli aborti in donne che presentano minaccia d'aborto. I dati suggeriscono, invece, un effetto benefico sulle donne con storia di aborto abituale idiopatico.

La verifica di potenziali problemi di sicurezza con progesterone esogeno o derivati progestinici è molto complessa per la presenza del fattore di confondimento dell'indicazione terapeutica. Bisognerebbe comunque acquisire ulteriori dati su efficacia e sicurezza dei progestinici nel mantenimento della gravidanza. **bif**

Bibliografia

1. Macdonald GJ. Maintenance of pregnancy in ovariectomized rats with steroid analogs and the reproductive ability of the progeny. *Biol Reprod* 1982; 27: 261-7.
2. Tien JC, Tan TY. Non-surgical interventions for threatened and recurrent miscarriages. *Singapore Med J* 2007; 48: 1074-90.
3. Haas DM, Ramsey PS. Progestogen for preventing miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; vol 2.
4. Fawzy M, Shokeir T, El-Tatongy M, et al. Treatment options and pregnancy outcome in women with idiopathic recurrent miscarriage: a randomized placebo-controlled study. *Arch Gynecol Obstet* 2008; 278: 33-8.
5. Omar MH, Mashita MK, Lim PS, Jamil MA. Dydrogesterone in threatened abortion: pregnancy outcome. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 97: 421-5.
6. Kalinka J, Szekeres-Bartho J. The impact of dydrogesterone supplementation on hormonal profile and progesterone-induced blocking factor concentrations in women with threatened abortion. *Am J Reprod Immunol* 2005; 53: 166-71.
7. El-Zibdeh M. Dydrogesterone in the reduction of recurrent spontaneous abortion. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 97: 431-4.

FARMACI E GRAVIDANZA

Il manuale dell'AIFA e del Ministero della Salute sulla valutazione del rischio teratogeno, basata su prove di efficacia.



Obiettivo primario del presente manuale è fornire al medico un quadro completo delle evidenze reperibili nella letteratura medica per la valutazione di un incremento del rischio riproduttivo associato ad assunzione di farmaci durante la gravidanza o nel periodo peri-concezionale.

L'attenzione maggiore è stata posta nella valutazione del rischio di difetti congeniti strutturali per assunzioni di farmaci nel corso delle prime settimane di gravidanza, poiché più numerosi sono gli studi su questo argomento e più importante la tematica per il benessere della donna in gravidanza.

Dall'Introduzione di "Farmaci e gravidanza".

www.farmaciegravidanza.org è il sito del manuale da dove è possibile accedere anche alla versione in pdf, oltre a consultare la lista dei farmaci e dei principi attivi e la bibliografia.