

L'uso dei Farmaci in gravidanza

Rapporto Nazionale



AIFA →

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

Citare il presente Rapporto come segue:

Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in gravidanza. Rapporto Nazionale.
Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2020.

The Medicines Utilisation Monitoring Centre. National Report on medicines use in pregnancy.
Rome: Italian Medicines Agency, 2020.

ISBN 978-88-944943-8-9

Il Rapporto è disponibile consultando il sito web
www.aifa.gov.it

Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)

Direttore Generale: *N. Magrini*

Gruppo di lavoro del presente Rapporto:

Coordinamento:

F. Fortinguerra, G. Traversa, F. Trotta – Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), Roma
V. Belleudi – Dipartimento di Epidemiologia del S.S.R. Regione Lazio-ASL Roma 1, Roma

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA), ROMA

- Ufficio Monitoraggio della Spesa Farmaceutica e rapporti con le Regioni:

S.M. Cammarata, A. Cangini, A. Di Filippo, F. Fortinguerra, R. Frulio, M.A. Guerrizio, R. Marini, F. Milozzi, A. Pierantozzi, L. Pierattini, E. Pieroni, C. Rosiello, M. Sacconi, D. Settesoldi, F. Trotta, S. Zito

- Settore Information Communication Technology (ICT):

S. Perna, M. Trapanese

PER LE ATTIVITÀ DI EDITING, GRAFICA E IMPAGINAZIONE

- Ufficio Stampa e della Comunicazione:

I. Comessatti (grafica & impaginazione)

C. D'Ambrosio, E. Iorio, F. Pomponi, S. Vasta (editing)

F. Mazzeo (coordinamento)

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ (ISS), ROMA

- Centro Nazionale per la Ricerca e la Valutazione preclinica e clinica dei Farmaci:

R. Da Cas, P. Ruggeri

- Centro Nazionale per la Prevenzione delle Malattie e la Promozione della Salute:

S. Donati, P. D'Aloja

MINISTERO DELLA SALUTE – DIREZIONE GENERALE DELLA PREVENZIONE SANITARIA, ROMA

R. Bortolus, C. D'Amario, G. Rezza

ISTITUTO DI RICERCHE FARMACOLOGICHE MARIO NEGRI IRCCS, MILANO

A. Clavenna

FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA, UNIVERSITÀ MILANO BICOCCA, MILANO

A. Locatelli

REGIONE LOMBARDIA

- Servizi per il welfare regionale, ARIA S.p.A.:
A. Mazzone, S. Schiatti, M. Zanforlini
- Struttura Farmaco e Dispositivi Medici:
I. Fortino

REGIONE VENETO

- Coordinamento Regionale Malattie Rare, Registro Nascita:
S. Manea, L. Salmaso
- Direzione Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici:
G. Scroccaro, P. Deambrosis

REGIONE EMILIA-ROMAGNA

- Servizio Assistenza Territoriale, Area Farmaci e Dispositivi Medici:
A. Puccini, V. Solfrini, A.M. Marata

REGIONE TOSCANA

- Agenzia Regionale di Sanità della Toscana:
R. Gini
- Settore Politiche del Farmaco e Dispositivi:
F. Attanasio

REGIONE UMBRIA

- Umbria Digitale:
M. De Giorgi, D. Franchini
- Sezione Assistenza Farmaceutica, Integrativa e Protetica:
M. Rossi

REGIONE LAZIO

- Dipartimento di Epidemiologia del S.S.R. Regione Lazio-ASL Roma 1:
V. Belleudi, F.R. Poggi, A. Addis, M. Davoli
- Area Politica del Farmaco:
L. Lombardozzi

REGIONE PUGLIA

- Servizio Politiche del Farmaco:
P. Stella
- Sezione Risorse Strumentali e Tecnologiche Sanitarie:
V. Bavaro
- Dipartimento per la Promozione della Salute, del Benessere Sociale e dello Sport per Tutti:
V. Montanaro

REGIONE SARDEGNA

- Assessorato dell'Igiene e Sanità e dell'Assistenza Sociale:
S. Ledda, P. Carta, E. Serra, D. Garau

INTRODUZIONE	7
SINTESI	13
LA RETE MOM-NET PER LO STUDIO DELL'USO DEI FARMACI IN GRAVIDANZA	19
SINOSSI DELLO STUDIO	25
1. CARATTERISTICHE DELLA POPOLAZIONE E PRESCRIZIONE DEI FARMACI IN GRAVIDANZA	29
2. CATEGORIE TERAPEUTICHE	43
2.1 Vitamine, minerali e preparazioni antianemiche	47
2.2 Farmaci per i disturbi della secrezione acida	54
2.3 Progestinici	58
2.4 Gonadotropine	63
2.5 Eparinici	68
2.6 Antibiotici per uso sistemico	72
2.7 Antinfiammatori e corticosteroidi	77
2.8 Preparazioni tiroidee	83
2.9 Ipolipemizzanti	87
2.10 Antipertensivi	90
2.11 Antidiabetici	98
2.12 Antiasmatici	105
2.13 Antiepilettici	109
2.14 Psicofarmaci	118
2.15 Antitumorali	140
2.16 Immunosoppressori	143
2.17 Antivirali anti-HIV	146
2.18 Anticoagulanti	150
2.19 Prescrizione per classe di età e uso combinato delle categorie terapeutiche più utilizzate in gravidanza	153
2.20 Considerazioni conclusive	165
3. VARIABILITÀ REGIONALE	167
PARTE 1 - PRESCRIZIONE DEI FARMACI IN GRAVIDANZA PER REGIONE	169
PARTE 2 - CATEGORIE TERAPEUTICHE UTILIZZATE PER REGIONE	191
3.1 Vitamine, minerali e preparazioni antianemiche	195
3.2 Farmaci per i disturbi della secrezione acida	201
3.3 Progestinici	204
3.4 Gonadotropine	208
3.5 Eparinici	212
3.6 Antibiotici per uso sistemico	216
3.7 Antinfiammatori e corticosteroidi	220
3.8 Preparazioni tiroidee	224
3.9 Ipolipemizzanti	227
3.10 Antipertensivi	227
3.11 Antidiabetici	232
3.12 Antiasmatici	235
3.13 Antiepilettici	235
3.14 Psicofarmaci	240
3.15 Categorie terapeutiche a bassa prevalenza d'uso	248
3.16 Considerazioni conclusive	257

4. DONNE STRANIERE	267
PARTE 1 - PRESCRIZIONE DEI FARMACI IN GRAVIDANZA NELLE DONNE STRANIERE	273
PARTE 2 - CATEGORIE TERAPEUTICHE	291
4.1 Vitamine, minerali e preparazioni antianemiche	295
4.2 Farmaci per i disturbi della secrezione acida	300
4.3 Progestinici	305
4.4 Gonadotropine	310
4.5 Eparinici	314
4.6 Antibiotici per uso sistemico	319
4.7 Antinfiammatori e corticosteroidi	326
4.8 Preparazioni tiroidee	332
4.9 Antipertensivi	336
4.10 Antidiabetici	341
4.11 Psicofarmaci	347
4.12 Considerazioni conclusive	353
5. PARTI PLURIMI	355
PARTE 1 - PRESCRIZIONE DEI FARMACI IN GRAVIDANZA NELLE DONNE CON PARTO PLURIMO	359
PARTE 2 - CATEGORIE TERAPEUTICHE	373
5.1 Vitamine, minerali e preparazioni antianemiche	377
5.2 Farmaci per i disturbi della secrezione acida	381
5.3 Progestinici	385
5.4 Gonadotropine	390
5.5 Eparinici	395
5.6 Antibiotici per uso sistemico	400
5.7 Antinfiammatori e corticosteroidi	406
5.8 Preparazioni tiroidee	413
5.9 Antipertensivi	417
5.10 Antidiabetici	422
5.11 Psicofarmaci	426
5.12 Considerazioni conclusive	430
APPENDICE 1	
FONTI DEI DATI E METODI	433
APPENDICE 2	
ELENCO DELLE CATEGORIE TERAPEUTICHE UTILIZZATE NEL RAPPORTO	445

Introduzione

L'uso dei farmaci in gravidanza è un tema di grande interesse in ambito di salute pubblica, per gli esiti che questo evento può avere sullo stato di salute, anche a lungo termine, sia delle donne che dei bambini. L'assunzione di farmaci in gravidanza è molto frequente e ha registrato un incremento negli ultimi anni. Si stima che nei Paesi ad alto reddito la prevalenza delle donne che ha utilizzato almeno un farmaco nel corso della gravidanza possa variare dal 27% al 99%, con una notevole variabilità fra i diversi Paesi a seconda del tipo di studio (di coorte, indagini di popolazione con somministrazione di questionari o interviste) e delle categorie di farmaci considerate (es. inclusione o esclusione di vitamine, minerali e farmaci di automedicazione) (1-4). Un dato questo apparentemente contraddittorio rispetto all'opinione diffusa, sia tra le donne sia tra i professionisti sanitari, che l'utilizzo di farmaci sia pericoloso in gravidanza per i possibili effetti negativi sul feto.

Anche se buona parte dei farmaci è in grado di attraversare la placenta e di raggiungere l'embrione e il feto, sono pochi quelli che possono determinare malformazioni o alterare il normale sviluppo del feto e in genere si tratta di medicinali utilizzati per terapie croniche o di lunga durata. D'altra parte, la farmacocinetica e, di conseguenza, il profilo di efficacia e sicurezza dei farmaci possono variare nelle donne in gravidanza, oltre al fatto che la gravidanza stessa può influenzare il decorso e la sintomatologia delle malattie materne. In questo ambito non va dimenticata l'importanza di una valutazione attenta dei rischi e dei benefici complessivi del trattamento: l'assenza di prescrizione o la mancata assunzione delle terapie farmacologiche prescritte può compromettere il benessere sia della madre che del nascituro (5,6).

In generale la valutazione del rapporto beneficio/rischio di un farmaco in gravidanza è resa difficoltosa da rilevanti problemi metodologici legati all'impossibilità di includere le gestanti nei trial clinici per ragioni etiche. L'esclusione delle donne in gravidanza dagli studi clinici pre-autorizzativi della maggior parte dei trattamenti farmacologici ha prodotto evidenze scientifiche ancora oggi poco robuste per alcune condizioni. Di conseguenza diversi trattamenti farmacologici comunemente usati in gravidanza spesso non sono sufficientemente testati in questa fascia di popolazione, non ottimizzati nella dose, con informazioni sulla farmacocinetica e sul profilo di sicurezza (specialmente sugli esiti a lungo termine) raramente disponibili e molto limitate, incomplete, non conclusive e talora contraddittorie (7-9). Oltre a questo, anche le informazioni comunemente contenute nei fogli illustrativi che corredano le confezioni dei farmaci sono di scarsa utilità nel guidare le scelte prescrittive del medico.

In generale, un farmaco può essere usato in gravidanza in presenza di prove di efficacia a sostegno del suo impiego, di effetti avversi minimi nell'uso corrente e di un ampio utilizzo in gravidanza. Appare dunque rilevante, al fine di colmare questo importante gap di conoscenza, disporre di flussi informativi di popolazione (anche attraverso l'utilizzo di database multipli) che consentano di monitorare nel tempo gli andamenti prescrittivi dei farmaci utilizzati dalle donne in età fertile e in gravidanza. Tuttavia, gli studi *population-based* relativi all'impiego di farmaci in gravidanza condotti in Italia sono ancora scarsi, non recenti e spesso di respiro regionale (10-16).

È da questi presupposti che nasce il Rapporto dell'AIFA sull'uso dei farmaci in gravidanza, uno studio di popolazione basato sul *record linkage* di diversi flussi informativi sanitari

regionali che ha consentito di rilevare quali farmaci sono prescritti alle donne in gravidanza in Italia e per quali condizioni cliniche. L'obiettivo principale è stato quello di analizzare il trend delle prescrizioni dei farmaci prima, durante e dopo la gravidanza nelle donne residenti in otto Regioni italiane (Lombardia, Veneto, Emilia Romagna, Toscana, Umbria, Lazio, Puglia e Sardegna) e di valutare la variabilità interregionale dei pattern prescrittivi per identificare eventuali criticità relative all'appropriatezza prescrittiva in questo ambito allo scopo di migliorare la pratica clinica.

Il risultato delle analisi è rappresentato dalla prevalenza d'uso sia per ATC I livello (analisi generale) che per specifiche categorie terapeutiche, sia a livello aggregato che a livello regionale. La scelta delle categorie di farmaci è stata condotta sulla base delle indicazioni terapeutiche e delle relative condizioni cliniche più frequenti e/o rilevanti in gravidanza: farmaci il cui utilizzo è legato alla condizione gravidica (es. vitamine, minerali e preparati antianemici), farmaci per disturbi acuti (es. antibiotici) e farmaci per patologie croniche preesistenti o diagnosticate per la prima volta in gravidanza (es. antipertensivi).

Per alcune categorie di farmaci sono stati condotti degli approfondimenti, come la correlazione dell'uso del farmaco con il titolo di studio o lo stato occupazionale e l'analisi di *switch* (sostituzione di un farmaco non raccomandato in gravidanza con un altro considerato più sicuro o passaggio da politerapia a monoterapia). Per le categorie di farmaci di maggiore utilizzo sono state effettuate analisi per fascia di età e numero di categorie co-prescritte (politerapia). Ulteriori analisi hanno riguardato aspetti quali la variabilità regionale e l'uso di farmaci in alcuni sottogruppi di popolazione (donne straniere e parti plurimi).

L'integrazione di differenti database regionali, insieme con la condivisione dei dati, ha permesso di produrre risultati sufficientemente rappresentativi e di ottenere un inquadramento esaustivo dell'utilizzo dei farmaci in gravidanza in Italia, sottolineando al tempo stesso l'importanza che rivestono il monitoraggio periodico dei flussi informativi prodotti, la formazione e l'informazione rivolte sia ai medici prescrittori (e ai farmacisti) che alle donne sull'uso appropriato dei farmaci nell'ambito dell'assistenza alla donna in età fertile, in gravidanza e nel *post-partum*.

Bibliografia

1. Collaborative Group on Drug Use in Pregnancy. Medication during pregnancy: an intercontinental cooperative study. *Int J Gynaecol Obstet* 1992;39:185–96.
2. Daw JR, Hanley GE, Greyson DL, Morgan SG. Prescription drug use during pregnancy in developed countries: a systematic review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011; 20: 895–902.
3. Lupattelli A, Spigset O, Twigg MJ, et al. Medication use in pregnancy: a cross-sectional, multinational web-based study. *BMJ Open* 2014;4.
4. Haas DM, Marsh DJ, Dang DT, Parker CB, Wing DA, Simhan HN et al. Prescription and Other Medication Use in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2018; 131:789–98.
5. Stock SJ, Norman JE. Medicines in pregnancy. *F1000Res* 2019;8: F1000 Faculty Rev-911. Published 2019 Jun 20.
6. Ayad M, Costantine MM. Epidemiology of medications use in pregnancy. *Semin Perinatol* 2015;39(7):508-11.
7. Sheffield JS, Siegel D, Mirochnick M, Heine RP, Nguyen C, Bergman KL et al. Designing drug trials: considerations for pregnant women. *Clin Infect Dis* 2014;59 Suppl 7:S437–44.
8. Shields KE, Lyerly AD: Exclusion of pregnant women from industry-sponsored clinical trials. *Obstet Gynecol* 2013;122:1077–81.
9. Scaffidi J, Mol BW, Keelan JA. The pregnant women as a drug orphan: a global survey of registered clinical trials of pharmacological interventions in pregnancy. *BJOG* 2017;124:132–40.
10. Donati S, Baglio G, Spinelli A, Grandolfo ME. Drug use in pregnancy among Italian women. *E J Clin Pharmacol* 2000;56:323–8.
11. Ventura M, Maraschini A, D'Aloja P, Kirchmayer U, Lega I, Davoli M, Donati S. Drug prescribing during pregnancy in a central region of Italy, 2008-2012. *BMC Public Health* 2018;18:623.
12. D'Amore C, Trotta F, Da Cas R, Zocchetti C, Cocci A, Traversa G. Antihypertensive drug use during pregnancy: a population based study. *Ann Ist Super Sanita* 2015; 51:236-43.
13. Gagne JJ, Maio V, Berghella V, Louis DZ, Gonnella JS. Prescription drug use during pregnancy: a population-based study in Regione Emilia-Romagna, Italy. *Eur J Clin Pharmacol* 2008;64:1125–32.
14. Valent F, Gongolo F, Deroma L, Zanier L. Prescription of systemic antibiotics during pregnancy in primary care in Friuli Venezia Giulia, northeastern Italy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015;28:210–5.
15. Navaro M, Vezzosi L, Santagati G, Angelillo IF; Collaborative Working Group. Knowledge, attitudes, and practice regarding medication use in pregnant women in Southern Italy. *PLoS One* 2018; 13: e0198618.
16. EUROmedicat: Safety of Medication Use in Pregnancy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2015;24 Suppl 2:1-2.

Sintesi

L'uso dei
Farmaci
in gravidanza
Rapporto Nazionale

L'uso dei farmaci in gravidanza, anche in considerazione del loro maggiore utilizzo rispetto al passato, è un tema di interesse in ambito di salute pubblica. In Italia gli studi *population-based* relativi al consumo di farmaci in gravidanza sono pochi, non recenti e spesso di respiro regionale.

L'AIFA ha elaborato per la prima volta il Rapporto nazionale sull'uso dei farmaci in gravidanza, a cura dell'Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali (OsMed), con l'obiettivo di monitorare periodicamente, attraverso i flussi informativi sanitari regionali, la prescrizione dei farmaci erogati a carico del Servizio Sanitario Nazionale nella popolazione delle donne in gravidanza residenti in Italia. Lo studio ha lo scopo di identificare eventuali criticità relative a prescrizioni clinicamente inappropriate e valutare l'eterogeneità prescrittiva tra Regioni e sottogruppi di popolazioni (donne straniere e donne con parti plurimi), con l'obiettivo di promuovere la formazione e l'informazione dei professionisti sanitari (medici prescrittori e farmacisti) e delle donne, sull'uso appropriato dei farmaci nell'ambito dell'assistenza alla donna in età fertile, in gravidanza e nel *post-partum*.

A questo scopo l'AIFA ha istituito un gruppo di lavoro con alcune Regioni italiane, scelte per rappresentatività geografica (Lombardia, Veneto ed Emilia-Romagna per il Nord, Toscana, Umbria e Lazio per il Centro, Puglia e Sardegna per il Sud) per integrare i vari flussi informativi disponibili e fornire una descrizione delle prescrizioni dei farmaci non solo nel periodo gestazionale, ma anche preconcezionale e postgravidico.

Sezione 1. Caratteristiche della popolazione e prescrizione dei farmaci in gravidanza

Sono stati analizzati i dati di uso dei farmaci in una coorte di 449.012 donne di età compresa tra i 15 e i 49 anni, che hanno partorito nel periodo compreso tra il 1° aprile 2016 e il 31 marzo 2018, residenti al momento del parto in 8 Regioni italiane (Lombardia, Veneto, Emilia-Romagna, Toscana, Umbria, Lazio, Puglia e Sardegna). La coorte selezionata rappresenta il 5,9% della popolazione fertile delle Regioni considerate e il 59% delle donne in gravidanza italiane. Il 37,5% del totale aveva un'età >34 anni, il 19,8% era di cittadinanza straniera, l'1,8% ha avuto un parto gemellare. Nell'arco temporale considerato il 73,1% delle donne in gravidanza assistibili ha ricevuto almeno una prescrizione farmaceutica durante la gravidanza, il 57,1% nei 3 trimestri precedenti la gravidanza e il 59,3% nei 3 trimestri successivi al parto, con un consumo maggiore all'aumentare dell'età della donna.

I farmaci più prescritti in gravidanza rientrano nella categoria terapeutica del sangue e degli organi emopoietici (47,9%, con un picco di prevalenza nel primo trimestre), seguita dagli antimicrobici per uso sistemico (33,2%), dai farmaci del sistema genito-urinario e ormoni sessuali (20,8%), dai farmaci attivi sul sistema gastrointestinale e metabolismo (12,1%) e dai preparati ormonali sintetici, esclusi gli ormoni sessuali (11,2%). Nella sezione vengono inoltre riportati i primi venticinque principi attivi più prescritti nel corso della gravidanza e i primi 10 più prescritti per fascia di età.

Sezione 2. Categorie terapeutiche

In questa sezione sono riportati i risultati dell'analisi della frequenza d'uso delle categorie terapeutiche più frequentemente utilizzate in gravidanza o maggiormente rilevanti dal punto di vista dei rischi derivanti dal loro utilizzo in gravidanza.

In linea generale, i *pattern* prescrittivi delle categorie terapeutiche analizzate appaiono sostanzialmente in linea con i trattamenti di scelta in gravidanza. Tuttavia, in alcune condizioni, si registrano prescrizioni che non appaiono sostenute da principi di appropriatezza. Tra le categorie a rischio di inappropriata prescrizione si segnala in particolare quella dei progestinici per la prevenzione dell'aborto spontaneo e quella degli antibiotici, quest'ultima in parte determinata dalla profilassi antibiotica per l'accesso alla diagnosi prenatale invasiva, pur in assenza di raccomandazioni condivise che la sostengano.

Appare meritevole di attenzione anche il *trend* prescrittivo dell'acido folico che, seppur con una verosimile sottostima del consumo reale per la disponibilità di prodotti acquistabili anche senza prescrizione medica, non risulta in linea con le raccomandazioni nazionali e internazionali che sostengono nelle donne che programmano la gravidanza o non ne escludono la possibilità la supplementazione quotidiana con acido folico fin da prima del concepimento per la prevenzione primaria dei difetti del tubo neurale nella popolazione generale.

Il profilo prescrittivo delle varie classi di farmaci per il trattamento di patologie croniche sembra essere in linea con la scelta di principi attivi compatibili con la gravidanza, anche se, in alcuni casi, permangono prescrizioni di farmaci (es. ACE-inibitori, sartani, acido valproico, statine) che meritano un attento monitoraggio e approfondimenti specifici in merito sia ai tempi che alle indicazioni di utilizzo.

Anche le categorie a bassa prevalenza d'uso, come gli antitumorali, gli immunosoppressori, gli antivirali anti-HIV e gli anticoagulanti, nonostante il numero esiguo di prescrizioni, richiamano la necessità di un monitoraggio permanente dei *pattern* prescrittivi. Si tratta infatti di categorie di farmaci per lo più necessari a gestire condizioni cliniche complesse, per le quali è particolarmente importante una valutazione attenta dei rischi e dei benefici del trattamento, nonché della possibilità di abbandono della terapia.

Sezione 3. Variabilità regionale

In questa sezione sono presentati i risultati relativi alla valutazione della variabilità regionale dell'impiego dei farmaci nella coorte di donne in gravidanza in studio. La variabilità è minima nei trimestri che precedono la gravidanza, maggiore in gravidanza (dal 42,7% in Lombardia al 67,0% in Sardegna nel primo trimestre di gravidanza, dal 33,6% in Lombardia al 59,6% in Sardegna nel secondo trimestre, dal 34,2% in Lombardia al 55% in Sardegna nel terzo trimestre), per tornare nuovamente a variazioni minori nel primo trimestre dopo il parto e minime nei trimestri successivi.

Complessivamente Lombardia e Veneto mostrano le percentuali minori di prescrizione di farmaci in gravidanza in tutti i trimestri, e per tutte le Regioni si osserva un *trend* prescrittivo crescente all'aumentare dell'età materna.

Le differenze regionali più elevate si osservano per la categoria dei progestinici e delle preparazioni antianemiche il cui utilizzo è correlato allo stato gravidico; seguono gli antibiotici, farmaci prescritti per episodi acuti. Anche la prescrizione degli eparinici, dei farmaci per i disturbi della secrezione acida, degli antinfiammatori e dei corticosteroidi registra delle differenze tra Regioni, con una prevalenza tendenzialmente maggiore nelle regioni del Sud e del Centro rispetto a quelle del Nord, sebbene con qualche eccezione.

Tra le categorie di farmaci utilizzate per il trattamento di patologie croniche, oltre ai corticosteroidi, le preparazioni tiroidee e gli antiasmatici registrano la più ampia variabilità regionale.

Sezione 4. Donne straniere

Le cittadine straniere hanno registrato complessivamente una prevalenza d'uso di farmaci minore rispetto alle italiane in epoca preconcezionale, in gravidanza e nel dopo parto, con prevalenze che aumentano all'aumentare dell'età materna.

Le donne di cittadinanza non italiana coinvolte nell'analisi sono il 20% del totale della coorte presa in esame e presentano profili di salute e prescrittivi diversi a seconda che provengano da Paesi a sviluppo avanzato (PSA) o a forte pressione migratoria (PFPM). Le donne dei PSA ricevono in assoluto il minor numero di prescrizioni, mentre le straniere dei PFPM presentano la più alta prevalenza di consumo di farmaci durante la gravidanza. In particolare, sono le donne del continente africano, indiano e sudamericano a ricevere il maggior numero di prescrizioni.

Per quanto riguarda le categorie terapeutiche analizzate, le donne dei PFPM ricevono una maggiore proporzione di prescrizioni di preparati a base di ferro, di farmaci per contrastare i disturbi della secrezione acida, di antinfiammatori, antipertensivi e antidiabetici. Le donne dei PSA sono prime esclusivamente per l'utilizzo delle gonadotropine, mentre le donne italiane ricevono il maggior numero di prescrizioni di progestinici, antimicrobici, preparazioni tiroidee, eparinici e psicofarmaci. Le prescrizioni di statine e antipertensivi a rischio teratogeno, come ACE-inibitori e sartani, raramente ancora effettuate in gravidanza, interessano più spesso le donne dei PFPM, che ricevono anche il maggior numero di prescrizioni di antinfiammatori i quali, per il loro critico profilo di sicurezza, dovrebbero essere assunti con prudenza in gravidanza.

Sezione 5. Parti plurimi

L'analisi del consumo di farmaci nelle donne con gravidanza multipla ha riguardato l'1,8% della coorte di donne partecipanti allo studio. Sono più spesso nullipare di età ≥ 35 anni che hanno concepito mediante tecniche di procreazione medicalmente assistita (PMA).

L'analisi delle prescrizioni ricevute dalle donne con parto plurimo ha confermato l'atteso maggior utilizzo complessivo di farmaci in questa popolazione rispetto alla coorte complessiva. La maggiore prescrizione di farmaci riguarda in particolare il trimestre preconcezionale, la gravidanza e il primo trimestre *post-partum*. La distribuzione per età si mantiene coerente nelle due popolazioni, con prevalenze crescenti all'aumentare dell'età materna. I gruppi ATC che comprendono acido folico, ferro ed eparina, insieme con gli ormoni sessuali e gli antimicrobici, sono le prime classi per frequenza prescrittiva. Il *ranking* delle prescrizioni dei primi cinque principi attivi nelle gravidanze multiple, rispetto a quanto osservato nella coorte generale, vede il progesterone precedere l'acido folico e l'estradiolo e l'eparina prendere il posto di amoxicillina/acido clavulanico e levotiroxina.

Complessivamente le prescrizioni di farmaci registrate a carico delle donne con parto plurimo appaiono in linea con le raccomandazioni nazionali e internazionali, con l'eccezione di infrequenti aree di sospetta inappropriatezza, meritevoli di approfondimento.

La rete MoM-Net
per lo studio
dell'uso
dei farmaci
in gravidanza

L'assunzione di farmaci in gravidanza è un evento molto frequente, tuttavia l'esclusione per ragioni etiche delle donne in gravidanza dalla partecipazione agli studi clinici pre-registrativi della maggior parte dei trattamenti farmacologici ha prodotto nel tempo evidenze scientifiche sul loro utilizzo nel periodo gestazionale ancora oggi poco robuste per alcune indicazioni terapeutiche.

Al fine di arricchire le possibilità di conoscenza relative all'impiego in gravidanza di medicinali vecchi e nuovi, risultano essere particolarmente utili in questo contesto i database amministrativi che, attraverso l'integrazione tra gli archivi delle prescrizioni farmaceutiche e altri flussi informativi sanitari, consentono di tracciare e monitorare nel tempo gli andamenti prescrittivi e gli usi nella pratica clinica dei medicinali.

Negli ultimi anni, a livello nazionale e internazionale, sono nate diverse iniziative multi-database, nell'ambito di progetti finanziati, mirate a rispondere a specifici quesiti di ricerca in diverse aree di interesse (EUROmediCAT, I-GrADE, IBio-Network) (1-3).

L'*European Medicine Agency*, per favorire la ricerca collaborativa tramite reti di banche dati sanitarie, coordina da quasi un decennio una rete di centri di Farmacoepidemiologia e Farmacovigilanza (4); mentre la *Food and Drug Administration* e l'*Health Canada* hanno incentivato la creazione di *network* di diverse tipologie di banche dati (amministrative, archivi elettronici di medicina generale, registri di patologia) con l'obiettivo di disporre di grandi infrastrutture di dati in grado di rispondere tempestivamente a quesiti di ricerca emergenti, in particolare nell'ambito della valutazione post-marketing di efficacia e sicurezza dei farmaci (5,6). In tale contesto, lo studio dell'uso dei farmaci in gravidanza rappresenta un'area di estremo interesse sia dal punto di vista metodologico che di ricerca specifica in ambito di salute pubblica.

Il **Rapporto sull'uso dei farmaci in gravidanza** in Italia rappresenta una tra le prime iniziative nazionali di costruzione di un *network* interistituzionale, interregionale e multidisciplinare: è coordinato dall'AIFA per il monitoraggio dell'uso dei farmaci nelle donne in gravidanza (**MoM-Net: Monitoring Medications Use During Pregnancy Network**).

Una delle sfide da affrontare negli studi multi-database è massimizzare il potere informativo dei dati, cercando contestualmente di migliorare l'efficienza, la trasparenza e la riproducibilità dello studio e di ridurre le possibili distorsioni legate a eterogeneità tra fonti informative e tecniche di analisi preservando la *privacy* dei soggetti coinvolti. Diverse sono le strategie che possono essere adottate per condurre analisi su più database anche se, negli ultimi anni, un particolare interesse è stato mostrato per gli approcci che prevedono l'adozione di un *common data model*, ovvero che tendono ad armonizzare le fonti informative locali attraverso la loro traduzione in una struttura di dati comune predefinita (7,8).

Quest'ultima strategia è stata scelta anche per la conduzione del presente Rapporto. Nello specifico l'AIFA e la Regione capofila, il Lazio, hanno redatto il protocollo di studio e, a seguito della condivisione e integrazione da parte degli altri professionisti coinvolti nella Rete, è stato sviluppato un *common data model* per standardizzare le informazioni presenti nei flussi informativi CeDAP, Assistiti e Farmaceutica territoriale (Appendice 1). Successivamente, la Regione capofila, attraverso uno studio pilota con i dati regionali ha sviluppato gli *script* per l'elaborazione locale dei dati. L'esecuzione di tali programmi da

parte delle Regioni coinvolte nello studio ha portato alla creazione di dataset analitici, dataset anonimi e privi di dati sensibili, che dopo essere stati caricati in un'area predisposta nel *cloud* AIFA sono stati oggetto di un'analisi integrata da parte dell'Agenzia e della Regione capofila.

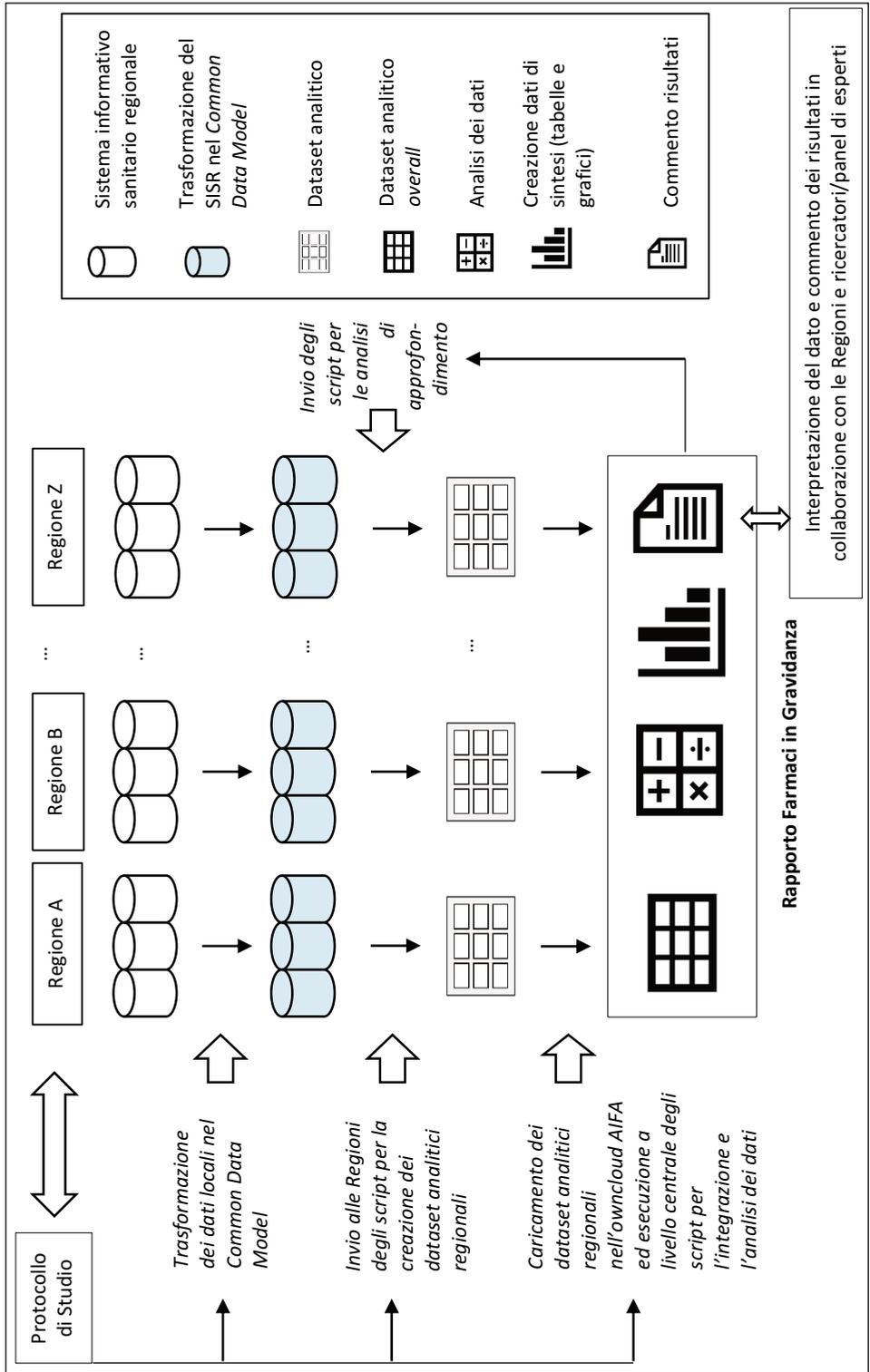
L'iter appena descritto mostra come sia possibile condurre l'analisi di dati di grandi dimensioni provenienti da diverse fonti nel pieno rispetto delle leggi sulla *privacy*. Tuttavia i dati e le analisi di questo tipo assumono un particolare valore solo se accompagnati da un'interpretazione clinica robusta e critica, in modo da diventare uno strumento utile a supportare e guidare le decisioni di tipo regolatorio relative ai farmaci. Per tale ragione una parte importante del lavoro della rete *MoM-Net* è stato dedicato alla condivisione e interpretazione delle analisi prodotte insieme a un panel di clinici e ricercatori del settore materno-infantile.

Dopo la stesura di un primo *draft* del Rapporto si sono rese necessarie delle analisi di approfondimento che partivano da particolarità specifiche regionali (Lazio, Emilia-Romagna, Puglia), a cui il *network* ha provato a fornire interpretazioni e risposte plausibili.

Alla luce di tale esperienza la rete *MoM-Net* si è rivelata una valida risorsa per rispondere in modo tempestivo, attraverso la conduzione di studi osservazionali, a eventuali quesiti sull'uso dei farmaci in gravidanza.

Il progetto realizzato può essere considerato un intervento pilota metodologicamente robusto e adatto a essere esteso e replicato in altre Regioni per garantire una rilevazione periodica del consumo di farmaci in gravidanza e una verifica della loro appropriatezza prescrittiva.

Schema analitico rete MoM-Net



Bibliografia

1. EUROmediCAT: Safety of Medication Use in Pregnancy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2015;24 Suppl 2:1-2.
2. Rea F, Bonassi S, Vitale C et al. Exposure to statins is associated to fracture risk reduction in elderly people with cardiovascular disease: evidence from the AIFA-I-GrADE observational project. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017; 26:775–84.
3. Ingrasciotta Y, Belleudi V, Trotta F et al. In Search of Predictors of Switching Between Erythropoiesis-Stimulating Agents in Clinical Practice: A Multi-Regional Cohort Study. *BioDrugs* 2020;34:55–64.
4. Kurz X, Perez-Gutthann S. ENCePP Steering Group. Strengthening standards, transparency, and collaboration to support medicine evaluation: ten years of the European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP). *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2018;27:245–52.
5. Sultana J, Trotta F, Addis A et al. Healthcare Database Networks for Drug Regulatory Policies: International Workshop on the Canadian, US and Spanish Experience and Future Steps for Italy. *Drug Saf* 2020;43 (1):1-5.
6. Platt RW, Platt R, Brown JS et al. How pharmacoepidemiology networks can manage distributed analyses to improve replicability and transparency and minimize bias. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2020;29:3–7.
7. Gini R, Sturkenboom MCJ, Sultana J et al. Different Strategies to Execute Multi-Database Studies for Medicines Surveillance in Real-World Setting: A Reflection on the European Model. *Clin Pharmacol Ther* 2020;108(2):228-35.
8. Schneeweiss S, Brown J, Bate A, et al. Choosing among common data models for real world data analyses fit for making decisions about the effectiveness of medical products. *Clin. Pharmacol Ther* 2020;107:827–33.

Sinossi dello studio

L'uso dei
Farmaci
in gravidanza
Rapporto Nazionale

Titolo	L'uso dei farmaci in gravidanza
Razionale	L'uso dei farmaci in gravidanza è un tema di grande interesse. In Italia pochi studi sono stati condotti in questo ambito e le informazioni sulle possibili differenze prescrittive tra Regioni o tra sottogruppi di popolazione sono scarse.
Disegno dello studio	Studio trasversale di popolazione multi-database.
Obiettivi dello studio	Analizzare l'uso dei farmaci in gravidanza a livello nazionale e indagare la variabilità nell'uso a livello regionale e tra sottogruppi di popolazione: straniere e donne con parto plurimo.
Fonte dati	Il presente studio utilizza i dati dei seguenti flussi: Certificato di assistenza al parto (CeDAP) con data nascita della madre, anagrafe assistiti e prescrizioni farmaceutiche (territoriale, diretta e per conto).
Modello di analisi	I dati disponibili a livello regionale sono stati trasformati in un <i>Common Data Model</i> e pre-processati attraverso script condivisi (<i>distributed data approach</i>). I dati aggregati ottenuti dall'elaborazione sono stati trasmessi dalle Regioni all'AIFA e ulteriormente analizzati.
Popolazione	Sono state arruolate tutte le donne che hanno avuto un parto (di nato vivo o di nato morto) in una finestra temporale di 2 anni (dal 1° aprile 2016 al 31 marzo 2018) e che risultavano residenti al momento del parto nelle Regioni: Lombardia, Veneto, Emilia-Romagna, Toscana, Umbria, Lazio, Puglia, Sardegna. I parti analizzati rappresentano il 58,5% dei parti totali registrati in Italia nel biennio considerato. Sono state selezionate solo le donne con un'età compresa tra i 15-49 anni alla data del parto e in caso di multiparità è stato preso in esame solo il primo parto nel periodo in studio. Per poter essere incluse nello studio le donne dovevano risultare assistite per il periodo in studio [tra 273 giorni prima dell'inizio della gravidanza e 273 giorni dopo il parto, con un periodo di discontinuità dell'assistenza massimo di 123 giorni (15% del periodo in studio)].
Finestre temporali di esposizione	La data di inizio gravidanza è stata stimata a partire dall'età gestazionale (data ultima mestruazione DUM=data parto-(età gestazionale*7 giorni) e sulla base di questa informazione sono stati identificati: <ul style="list-style-type: none"> • 3 trimestri pre gravidanza • 3 trimestri di gravidanza • 3 trimestri post gravidanza

<p>Categorie di farmaci considerate</p>	<p>Tutti i farmaci, farmaci per I livello ATC, primi venticinque principi attivi più prescritti in gravidanza, primi dieci principi attivi più prescritti in gravidanza <i>overall</i> e per classe di età, vitamine, minerali e preparazioni antianemiche, farmaci per i disturbi della secrezione acida, progestinici, gonadotropine, eparinici, antibiotici per uso sistemico, preparati tiroidei, ipolipemizzanti, antinfiammatori/corticosteroidi, antipertensivi, antidiabetici, antiasmatici, antiepilettici, psicofarmaci (antidepressivi, antipsicotici), antitumorali, immunosoppressori, antivirali anti-HIV, anticoagulanti.</p>
<p>Metodi statistici</p>	<p>Per ogni categoria di farmaci analizzata è stata stimata la <i>prevalenza d'uso</i> come percentuale di donne in gravidanza con almeno una prescrizione nei trimestri in studio e nei tre periodi considerati (pre, in, post gravidanza).</p> <p>Per alcune categorie di farmaci è stata analizzata la prevalenza d'uso per: classe di età, titolo di studio, occupazione, tipo di utilizzatrice (prevalente, nuova utilizzatrice in gravidanza, nuova utilizzatrice post-gravidanza), esami prenatali invasivi, tipologia di parto (cesareo e non), numero di aborti pregressi, tecniche di procreazione medicalmente assistita.</p> <p>L'uso combinato delle diverse categorie terapeutiche è stato indagato analizzando sia il numero di categorie utilizzate prima, durante e dopo la gravidanza che il <i>ranking</i> delle prime venticinque combinazioni di categorie terapeutiche utilizzate in gravidanza.</p> <p>Attraverso dei <i>Sankey Diagram</i> è stato analizzato lo <i>switch</i> tra terapie per le seguenti categorie di farmaci: antiepilettici, antidiabetici, antipertensivi, psicofarmaci (antipsicotici, antidepressivi).</p> <p>Allo scopo di evidenziare potenziali differenze regionali nel ricorso all'uso dei farmaci in gravidanza è stata condotta un'analisi della variabilità regionale calcolando sia le prevalenze grezze che aggiustate per classe di età.</p> <p>L'uso dei farmaci in gravidanza è stato indagato in due sottogruppi di popolazione: donne straniere (PSA, PFP) e donne con parto plurimo.</p>

Sezione 1

Caratteristiche della popolazione e prescrizione dei farmaci in gravidanza

Key points

- La coorte in studio ha incluso 449.012 donne di età compresa tra i 15 e i 49 anni residenti in otto regioni italiane (il 5,9% delle donne in età fertile). Il 37,5% del totale aveva un'età > 34 anni, il 19,8% era di cittadinanza straniera, l'1,8% ha avuto un parto gemellare.
- Il 73,1% delle donne in gravidanza assistibili hanno ricevuto almeno una prescrizione farmaceutica durante la gravidanza, il 57,1% nei tre trimestri precedenti e il 59,3% nei tre trimestri successivi al parto, con un consumo maggiore all'aumentare dell'età della donna.
- La categoria terapeutica maggiormente prescritta in gravidanza è quella dei farmaci del sangue e organi emopoietici (47,9%, con un picco di prevalenza nel primo trimestre), seguita dalla categoria degli antimicrobici per uso sistemico (33,2%), dai farmaci del sistema genito-urinario e ormoni sessuali (20,8%), dai farmaci attivi sul sistema gastrointestinale e metabolismo (12,1%) e dai preparati ormonali sintetici, esclusi gli ormoni sessuali (11,2%).
- I quattro principi attivi maggiormente utilizzati in gravidanza sono l'acido folico (34,6%), il progesterone (18,9%), il solfato ferroso (18,7%) e l'amoxicillina/acido clavulanico (11,5%); i primi due con un utilizzo più concentrato nel primo trimestre, che decresce significativamente nel secondo e terzo, il solfato ferroso soprattutto nel III trimestre e l'amoxicillina/acido clavulanico stabile nel corso della gravidanza.

Nel presente rapporto sono stati analizzati i dati di uso dei farmaci in una coorte di 449.012 donne di età compresa tra i 15 e i 49 anni che hanno avuto una gravidanza nel periodo compreso tra il 1° aprile 2016 e il 31 marzo 2018 in Lombardia, Veneto, Emilia-Romagna, Toscana, Umbria, Lazio, Puglia e Sardegna. La popolazione femminile in età fertile (15-49 anni) nelle regioni incluse era di 7.564.125 (media nel periodo in studio 2016-18), pertanto la coorte in studio rappresenta il 5,9% della popolazione fertile delle regioni considerate.

Nella Tabella 1.1 sono illustrate le principali caratteristiche demografiche, anamnestiche e cliniche della popolazione in studio. Il 37,5% del totale aveva un'età > 34 anni, il 19,8% era di cittadinanza straniera, il 23,8% con un titolo di studio fino alla media inferiore, il 50,7% alla prima gravidanza. Il parto è stato pretermine nel 6,9% dei casi e gemellare nell'1,8%; è stato cesareo nel 30,3% dei casi. La procreazione medicalmente assistita (PMA) ha riguardato il 3% delle gravidanze e l'11,9% delle donne si è sottoposta a diagnosi prenatale invasiva.

Il 73,1% delle donne in gravidanza assistibili hanno ricevuto almeno una prescrizione farmaceutica durante la gravidanza, il 57,1% nei tre trimestri precedenti e il 59,3% nei tre trimestri successivi al parto (Figura 1.1). Il 51,5% delle donne ha assunto almeno un farmaco nel primo trimestre, il 42,8% nel secondo e il 41,6% nel terzo trimestre della gravidanza con un consumo maggiore all'aumentare dell'età della donna in tutti i trimestri (Tabella 1.2,

Figura 1.2). Anche per i trimestri precedenti e successivi alla gravidanza il consumo aumenta con l'età della donna (Figura 1.3).

Analizzando separatamente tutti i trimestri considerati, precedenti la gravidanza, in gravidanza e successivi, si osserva che il consumo nel trimestre immediatamente precedente la gravidanza è del 33%, simile a quello dei due trimestri precedenti, aumenta al 51,5% nel primo trimestre della gravidanza per poi decrescere in gravidanza, e risalire nel primo trimestre dopo la gravidanza al 45,6% (Figura 1.2).

I farmaci relativi alla categoria terapeutica del sangue e organi emopoietici sono quelli maggiormente prescritti in gravidanza (47,9%), seguiti dagli antimicrobici per uso sistemico (33,2%), dai farmaci del sistema genito-urinario e ormoni sessuali (20,8%), dai farmaci attivi sul sistema gastrointestinale e metabolismo (12,1%) e da preparati ormonali sintetici, esclusi gli ormoni sessuali (11,2%) (Figura 1.4). Nel primo trimestre della gravidanza vi è il maggior uso di farmaci del sangue e organi ematopoietici (32,5%) che si riduce nel secondo e terzo trimestre (21,4% e 22,9%); seguono con il 15,9% i farmaci attivi sul sistema genito-urinario e ormoni sessuali, il cui utilizzo decresce progressivamente fino al 3,9% del terzo trimestre (Tabella 1.3).

Nei tre trimestri che precedono l'inizio della gravidanza gli antimicrobici per uso sistemico sono stati i farmaci maggiormente prescritti (35,8%), seguiti da quelli appartenenti alle categorie terapeutiche del sangue e organi emopoietici (14,3%), dell'apparato gastrointestinale e metabolismo (11,2%), del sistema respiratorio (11,2%), dei preparati ormonali sistemici, esclusi ormoni sessuali (10,4%), del sistema genito-urinario e ormoni sessuali (10,3%) (Figura 1.4). Il trimestre che precede l'inizio della gravidanza vede solo un lieve incremento dell'uso di farmaci del sangue e organi emopoietici (7,5%) rispetto al secondo trimestre (6,1%) e al terzo trimestre (5,3%) pre gravidanza e del sistema genito-urinario e ormoni sessuali (5,7%) rispetto al secondo trimestre (4,8%) e al terzo trimestre (4,7%) pre gravidanza, mentre l'impiego degli altri farmaci non mostra sostanziali variazioni rispetto ai trimestri precedenti (Tabella 1.3).

Nei trimestri successivi al parto vi è un maggior ricorso ai farmaci del sangue e organi emopoietici (30,4%), seguita dagli antimicrobici per uso sistemico (30,3%), dai preparati ormonali sistemici (esclusi ormoni sessuali) (8,7%) e dai farmaci del sistema genito-urinario e ormoni sessuali (8,3%) (Figura 1.4). Nel periodo *post-partum* l'impiego di tutti i farmaci vede la maggiore prescrizione nel primo trimestre, che poi decresce nei trimestri successivi, in modo particolare per la categoria dei farmaci del sangue e organi emopoietici che passa dal 28,7% al 1,9% e per quella dei farmaci antimicrobici per uso sistemico che passa dal 15,8% all'11,2% (Tabella 1.3).

La prevalenza d'uso per classe di farmaci per singolo trimestre prima, durante e dopo la gravidanza è rappresentata nella Figura 1.5 e mostra un picco del consumo dei farmaci della classe del sangue e organi emopoietici nel primo trimestre di gravidanza, un consumo relativamente costante con un secondo picco nel primo trimestre dopo la gravidanza, un picco dell'impiego dei farmaci del sistema genito urinario-ormoni sessuali soprattutto nel primo trimestre di gravidanza, evidenziando invece una relativa stabilità del consumo degli altri farmaci, con un impiego stabilmente elevato di farmaci antimicrobici variabile tra il 10% e il 15%.

I venticinque principi attivi maggiormente prescritti in gravidanza includono otto principi attivi appartenenti ai farmaci antimicrobici per uso sistemico (ATC J), cinque ai farmaci del sangue e organi emopoietici (ATC B), quattro all'apparato gastrointestinale e metabolismo (ATC A), quattro al sistema genito-urinario e ormoni sessuali (ATC G), tre ai preparati ormonali sistemici (ATC H) e uno al sistema respiratorio (ATC R). I quattro principi attivi maggiormente utilizzati sono l'acido folico (34,6%), il progesterone (19,0%), il solfato ferroso (18,8%) e l'amoxicillina/acido clavulanico (11,5%), i primi due con un utilizzo più concentrato nel primo trimestre, che decresce significativamente nel secondo e terzo, il solfato ferroso soprattutto nel terzo trimestre e l'amoxicillina/acido clavulanico stabile nel corso della gravidanza (Tabella 1.4).

I primi tre farmaci hanno un impiego in gravidanza costantemente ai primi posti per prescrizione indipendentemente dalle classi di età (Figura 1.6), ma l'uso del progesterone, che è il secondo farmaco più prescritto dopo i 35 anni, vede un incremento continuo all'aumentare dell'età, passando dal 15,9% per le donne < 35 anni, al 21,6% fino al 31,6% nelle donne con più di 40 anni. Altri principi attivi che mostrano le maggiori variazioni di prescrizione correlate all'età sono la fosfomicina, che è il quinto farmaco più utilizzato nelle donne <34 anni e diventa l'ottavo e il decimo all'avanzare dell'età, anche se non vi sono variazioni percentualmente significative, e l'azitromicina, che passa dall'essere il nono farmaco più prescritto nelle donne <35 anni all'essere il quinto e il quarto all'aumentare dell'età, con un contestuale incremento percentuale della prescrizione (Tabella 1.5).

Tabella 1.1. Caratteristiche della popolazione in studio (449.012 donne in gravidanza)

Caratteristiche	Popolazione	
	n	%
Età		
≤ 24	33.651	7,5
25-29	92.333	20,6
30-34	154.588	34,4
35-39	124.680	27,8
≥ 40	43.760	9,7
<i>di cui ≥ 45</i>	3.438	7,9
Cittadinanza		
Italiana	358.467	79,8
Straniera	88.629	19,8
PSA	86.159	97,7
PFPM	2.470	2,3
Titolo studio madre		
Nessuno/elementare/media inferiore	106.759	23,8
Diploma superiore	200.618	44,7
Diploma di laurea/laurea/post-laurea	139.559	31,1
<i>missing</i>	2.076	0,5
Stato professionale		
Occupata	284.069	63,3
Disoccupata/in cerca di prima occupazione	54.492	12,1
Casalinga	98.450	21,9
Altro	7.210	1,6
<i>missing</i>	4.791	1,1
Parti precedenti		
no	227.525	50,7
sì	221.487	49,3
<i>di cui cesarei</i>	59.782	27,0
Aborti precedenti spontanei*		
0	360.619	80,3
1	65.997	14,7
2	22.396	5,0
Età gestazionale		
Pretermine (<37 sett.)	30.774	6,9
Termine (37-41 sett.)	415.366	92,5
Oltre il termine (>41 sett.)	2.872	0,6
Numero nati		
1	440.765	98,2
2+	8.247	1,8
Esami prenatali invasivi in gravidanza		
Nessun esame	394.785	88,1
Villi coriali	20.435	4,6
Amniocentesi	31.423	7,0
Altro esame invasivo	1.433	0,3
Procreazione medicalmente assistita[^]		
<i>no/missing</i>	360.558	97,0
sì	11.233	3,0
Parto cesareo		
no	312.785	69,7
sì	136.227	30,3

* Per il Lazio è stata considerata la variabile aborti precedenti (spontanei e non); [^] Non include i dati di Lazio e Umbria

Tabella 1.2. Donne con almeno una prescrizione di farmaco *overall* e per classe di età nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza

	trimestri PRE GRAVIDANZA			trimestri IN GRAVIDANZA			trimestri POST GRAVIDANZA											
	-III	-II	-I	I	II	III	+I	+II	+III									
	n	%	n	n	%	n	n	%	n	%								
<i>Overall</i>	141.509	31,5	144.559	32,2	148.178	33,0	231.027	51,5	192.122	42,8	186.229	41,6	204.644	45,6	95.153	21,2	103.127	23,0
≤ 34	81.852	29,2	83.805	29,9	85.054	30,3	138.518	49,4	111.740	39,8	112.072	40,1	117.614	41,9	55.927	19,9	60.923	21,7
35-39	42.586	34,2	43.372	34,8	44.866	36,0	66.160	53,1	57.270	45,9	53.264	42,9	61.718	49,5	28.235	22,6	30.486	24,5
≥ 40	17.071	39,0	17.382	39,7	18.258	41,7	26.349	60,2	23.112	52,8	20.893	47,9	25.312	57,8	10.991	25,1	11.718	26,8

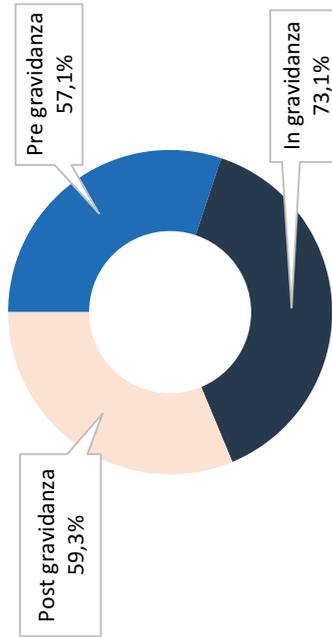
Figura 1.1. Prevalenza d'uso di tutti i farmaci nei periodi prima, durante e dopo la gravidanza

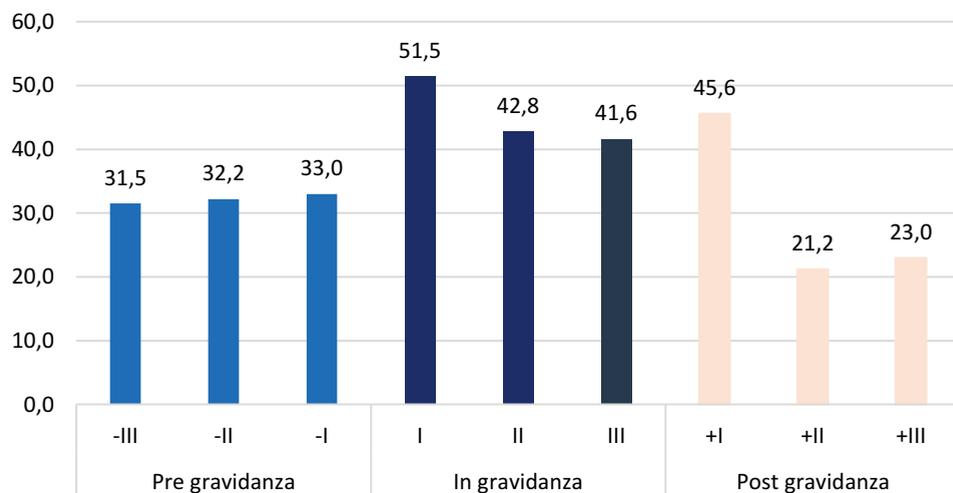
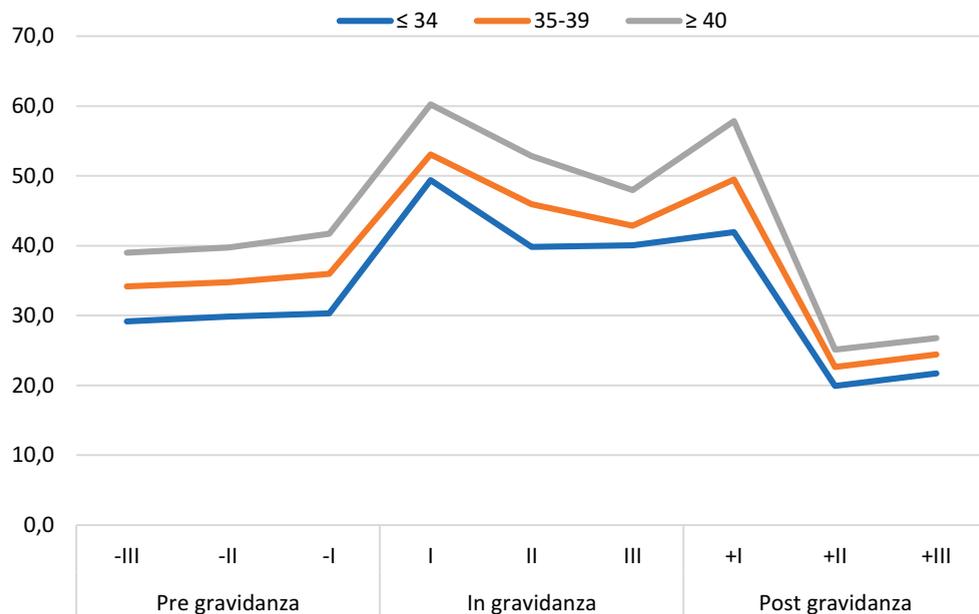
Figura 1.2. Prevalenza d'uso (%) di tutti i farmaci nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza**Figura 1.3.** Prevalenza d'uso (%) di tutti i farmaci per classe di età nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza

Tabella 1.3. Donne con almeno una prescrizione per classe di ATC (I livello) nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza

ATC I liv	trimestri PRE GRAVIDANZA			trimestri IN GRAVIDANZA			trimestri POST GRAVIDANZA											
	-III	-II	-I	I	II	III	+I	+II	+III									
	n	n	n	n	n	n	n	n	n									
	%	%	%	%	%	%	%	%	%									
A	23.895	5,3	24.184	5,4	24.254	5,4	22.701	5,1	23.297	5,2	29.514	6,6	14.690	3,3	15.073	3,4	16.772	3,7
B	23.809	5,3	27.359	6,1	33.527	7,5	145.814	32,5	95.909	21,4	102.402	22,9	128.728	28,7	9.051	2,0	8.537	1,9
C	4.021	0,9	3.943	0,9	3.852	0,9	3.472	0,8	3.449	0,8	6.746	1,5	11.166	2,5	4.724	1,1	4.654	1,0
D	1.183	0,3	1.121	0,3	978	0,2	638	0,1	393	0,1	327	0,1	630	0,1	913	0,2	1.016	0,2
G	21.108	4,7	21.641	4,8	25.532	5,7	71.505	15,9	31.874	7,1	17.409	3,9	28.085	6,3	4.961	1,1	5.276	1,2
H	22.519	5,0	22.984	5,1	24.355	5,4	28.348	6,3	30.747	6,9	29.459	6,6	19.703	4,4	19.864	4,4	21.806	4,9
J	69.158	15,4	70.040	15,6	69.918	15,6	56.122	12,5	73.828	16,4	55.840	12,5	70.808	15,8	45.646	10,2	51.765	11,5
L	1.309	0,3	1.269	0,3	1.483	0,3	697	0,2	327	0,1	257	0,1	664	0,2	1.001	0,2	1.138	0,3
M	10.540	2,4	10.534	2,4	10.198	2,3	4.812	1,1	1.951	0,4	1.614	0,4	7.109	1,6	6.298	1,4	7.085	1,6
N	12.122	2,7	11.751	2,6	11.218	2,5	7.029	1,6	4.011	0,9	3.640	0,8	6.238	1,4	7.707	1,7	8.732	1,9
P	1.528	0,3	1.574	0,4	1.547	0,3	908	0,2	825	0,2	675	0,2	961	0,2	988	0,2	1.130	0,3
R	21.454	4,8	21.515	4,8	20.392	4,5	14.717	3,3	15.860	3,5	12.847	2,9	10.914	2,4	13.721	3,1	15.779	3,5
S	414	0,1	438	0,1	441	0,1	337	0,1	252	0,1	213	0,1	292	0,1	309	0,1	357	0,1
V	129	0,0	119	0,0	127	0,0	116	0,0	70	0,0	72	0,0	105	0,0	77	0,0	83	0,0

A – Apparato gastrointestinale e metabolismo	H – Preparati ormonali sistemici, esclusi ormoni sessuali	N – Sistema nervoso centrale
B – Sangue e organi emopoietici	J – Antimicrobici per uso sistemico	P – Antiparassitari
C – Sistema cardiovascolare	L – Farmaci antineoplastici e immunomodulatori	R – Sistema respiratorio
D – Dermatologici	M – Sistema muscolo-scheletrico	S – Organi di senso
G – Sistema genito-urinario e ormoni sessuali		V – Vari

Figura 1.4. Prevalenza d'uso (%) per classe di ATC (I livello) nei periodi prima, durante e dopo la gravidanza

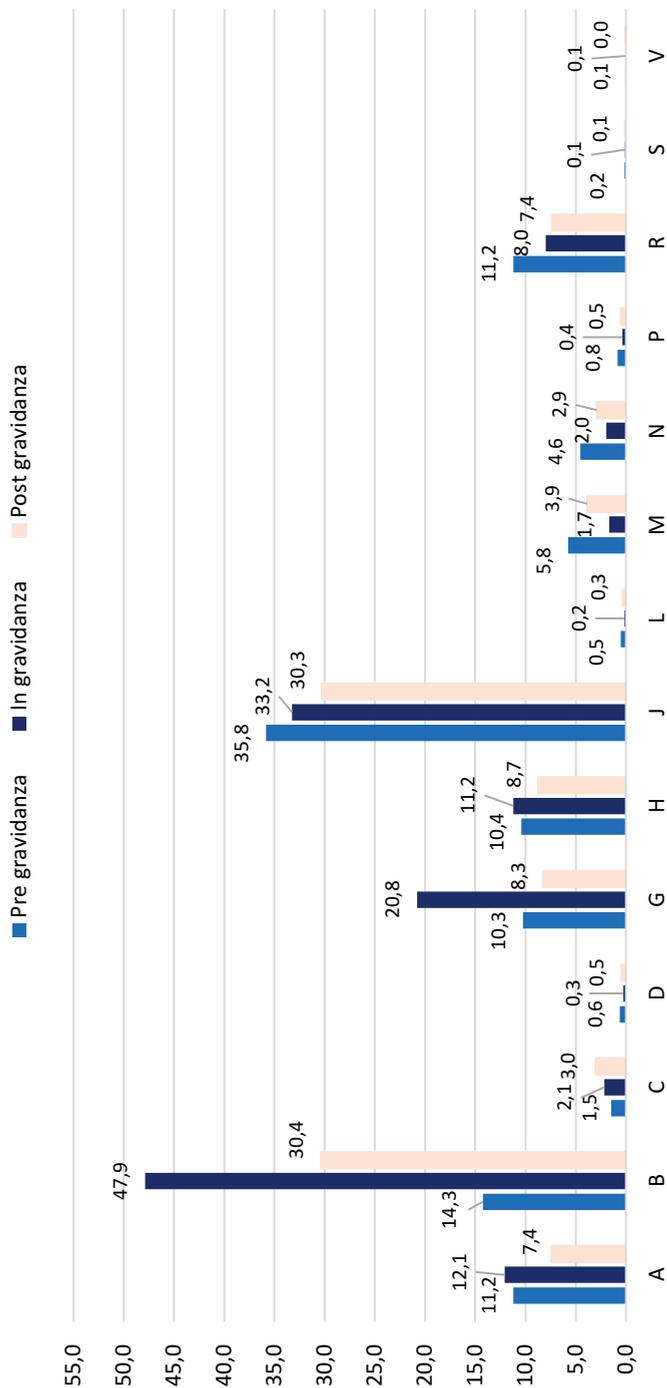
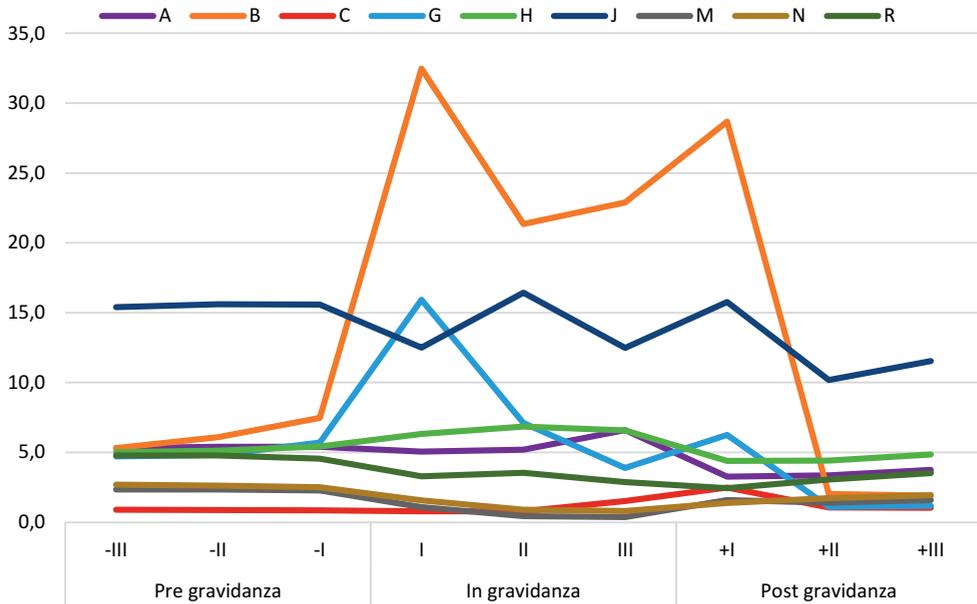


Figura 1.5. Prevalenza d'uso (%) per classe di ATC (I livello) nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza*



* Sono escluse le classi di ATC con prevalenza d'uso in gravidanza inferiore allo 0,5%

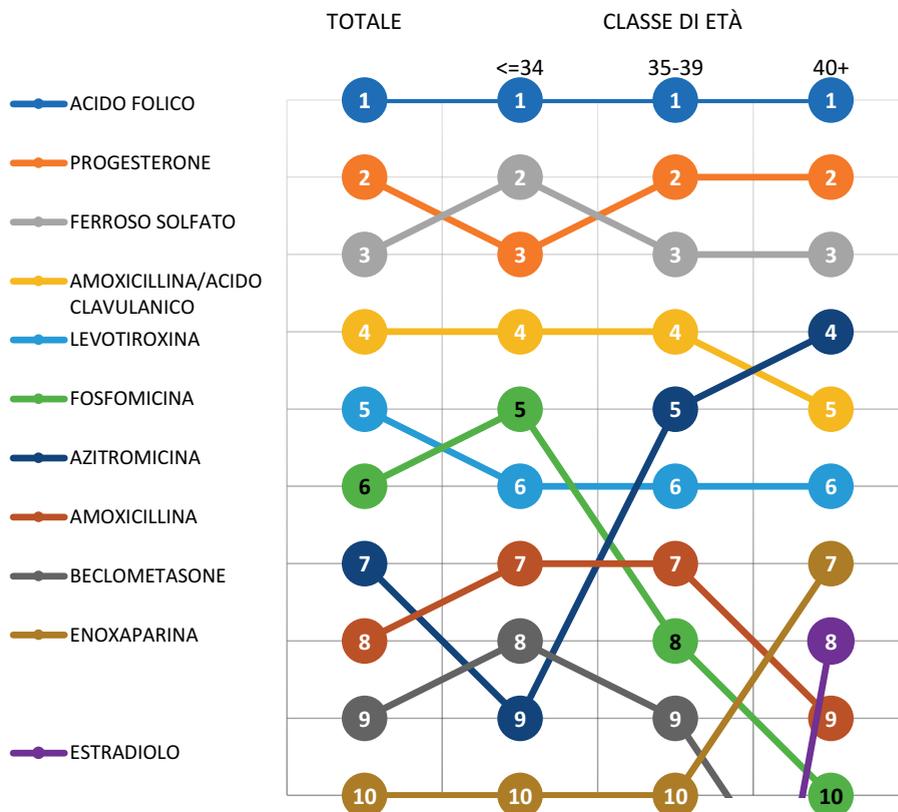
Tabella 1.4. Primi venticinque principi attivi più prescritti in gravidanza

ATC	Principio Attivo	In gravidanza		I trimestre		II trimestre		III trimestre	
		n	%	n	%	n	%	n	%
1	B03BB01 acido folico	155.233	34,6	131.102	29,2	56.490	12,6	31.220	7,0
2	G03DA04 progesterone	85.224	19,0	66.601	14,8	26.905	6,0	13.446	3,0
3	B03AA07 ferroso solfato	84.206	18,8	9.340	2,1	35.331	7,9	60.326	13,5
4	J01CR02 amoxicillina/acido clavulanico	51.495	11,5	17.252	3,8	21.282	4,7	18.459	4,1
5	H03AA01 levotiroxina	34.399	7,7	19.931	4,4	25.822	5,8	22.641	5,1
6	J01XX01 fosfomicina	32.301	7,2	9.771	2,2	14.865	3,3	11.007	2,5
7	J01FA10 azitromicina	32.195	7,2	10.221	2,3	18.906	4,2	4.766	1,1
8	J01CA04 amoxicillina	29.519	6,6	8.549	1,9	13.034	2,9	10.341	2,3
9	R03BA01 beclometasone	20.760	4,6	6.391	1,4	8.906	2,0	7.094	1,6
10	B01AB05 enoxaparina	18.131	4,0	7.264	1,6	8.623	1,9	14.402	3,2
11	G03DA03 idrossiprogesterone	12.923	2,9	57.83	1,3	7.014	1,6	4.524	1,0
12	B01AC06 acido acetilsalicilico/magnesio idrossido/algeldrato	11.782	2,6	7.870	1,8	7.842	1,7	3.449	0,8
13	A11CC05 coleciferolo	11.151	2,5	4.904	1,1	5.548	1,2	4.648	1,0
14	A02BX13 alginato/bicarbonato	10.016	2,2	3.805	0,8	4.425	1,0	4.948	1,1
15	H02AB01 betametazone	9.185	2,0	2.592	0,6	2.192	0,5	4.927	1,1
16	B03AA01 ferroso glicina solfato	8.477	1,9	1.008	0,2	3.360	0,7	5.922	1,3
17	J01DD08 cefixima	8.237	1,8	2.846	0,6	3.060	0,7	2.784	0,6
18	G03CA03 estradiolo	7.950	1,8	7.934	1,8	413	0,1	25	0,0
19	H02AB07 prednisone	7.801	1,7	5.685	1,3	2.632	0,6	1.997	0,4
20	A02AD02 magaldrato	5.891	1,3	2.563	0,6	2.066	0,5	2.065	0,5
21	J06BB01 immunoglobulina umana rho	5.812	1,3	349	0,1	1.401	0,3	4.238	0,9
22	J01FA09 claritromicina	5.636	1,3	2.342	0,5	1.799	0,4	1.715	0,4
23	R03AC02 salbutamolo	5.255	1,2	2.153	0,5	2.331	0,5	1.791	0,4
24	A10AE05 insulina detemir	4.999	1,1	409	0,1	1.775	0,4	3.899	0,9
25	J01CA01 ampicillina	4.778	1,1	988	0,2	2.163	0,5	1.841	0,4

Tabella 1.5. Primi dieci principi attivi più prescritti in gravidanza per classe di età

Età	ATC	Principio attivo	In gravidanza		I trimestre		II trimestre		III trimestre	
			n	%	n	%	n	%	n	%
4 5 6	B03BB01	acido folico	99.377	35,4	84.317	30,1	34.671	12,4	19.159	6,8
	B03AA07	ferroso solfato	53.941	19,2	5.806	2,1	21.870	7,8	38.929	13,9
	G03DA04	progesterone	44.494	15,9	33.339	11,9	13.683	4,9	7.845	2,8
	J01CR02	amoxicillina/acido clavulanico	31.666	11,3	10.717	3,8	13.049	4,7	11.268	4,0
	J01XX01	fosfomicina	21.170	7,5	6.239	2,2	9.704	3,5	7.397	2,6
	H03AA01	levotiroxina	18.687	6,7	10.251	3,7	13.963	5,0	12.301	4,4
	J01CA04	amoxicillina	18.056	6,4	5.310	1,9	7.760	2,8	6.440	2,3
	R03BA01	beclometasone	12.064	4,3	3.725	1,3	5.227	1,9	3.987	1,4
	J01FA10	azitromicina	11.357	4,0	3.310	1,2	5.768	2,1	2.924	1,0
	B01AB05	enoxaparina	8.028	2,9	2.581	0,9	3.647	1,3	6.606	2,4
6 7 8	B03BB01	acido folico	41.071	32,9	34.519	27,7	15.636	12,5	8.629	6,9
	G03DA04	progesterone	26.888	21,6	21.344	17,1	8.742	7,0	3.945	3,2
	B03AA07	ferroso solfato	22.218	17,8	2.568	2,1	9.719	7,8	15.733	12,7
	J01CR02	amoxicillina/acido clavulanico	14.519	11,6	4.817	3,9	5.971	4,8	5.246	4,2
	J01FA10	azitromicina	14.094	11,3	4.589	3,7	8.887	7,1	1.325	1,1
	H03AA01	levotiroxina	10.805	8,7	6.541	5,2	8.161	6,5	7.151	5,8
	J01CA04	amoxicillina	8.474	6,8	2.416	1,9	3.840	3,1	2.919	2,3
	J01XX01	fosfomicina	8.221	6,6	2.586	2,1	3.785	3,0	2.695	2,2
	R03BA01	beclometasone	6.388	5,1	1.973	1,6	2.707	2,2	2.259	1,8
	B01AB05	enoxaparina	6.027	4,8	2.430	1,9	2.915	2,3	4.875	3,9
9 10	B03BB01	acido folico	14.785	33,8	12.266	28,0	6.183	14,1	3.432	7,9
	G03DA04	progesterone	13.842	31,6	11.918	27,2	4.480	10,2	1.656	3,8
	B03AA07	ferroso solfato	8.047	18,4	966	2,2	3.742	8,6	5.664	13,0
	J01FA10	azitromicina	6.744	15,4	2.322	5,3	4.251	9,7	517	1,2
	J01CR02	amoxicillina/acido clavulanico	5.310	12,1	1.718	3,9	2.262	5,2	1.945	4,5
	H03AA01	levotiroxina	4.907	11,2	3.139	7,2	3.698	8,5	3.189	7,3
	B01AB05	enoxaparina	4.076	9,3	2.253	5,1	2.061	4,7	2.921	6,7
	G03CA03	estradiolo	4.048	9,3	4.044	9,2	235	0,5	9	0,0
	J01CA04	amoxicillina	2.989	6,8	823	1,9	1.434	3,3	982	2,3
	J01XX01	fosfomicina	2.910	6,6	946	2,2	1.376	3,1	915	2,1

Figura 1.6. Ranking dei primi dieci principi attivi più prescritti in gravidanza *overall* e per classe di età



Sezione 2

Categorie
terapeutiche

Categorie terapeutiche

- 2.1 Vitamine, minerali e preparazioni antianemiche
- 2.2 Farmaci per i disturbi della secrezione acida
- 2.3 Progestinici
- 2.4 Gonadotropine
- 2.5 Eparinici
- 2.6 Antibiotici per uso sistemico
- 2.7 Antinfiammatori e corticosteroidi
- 2.8 Preparazioni tiroidee
- 2.9 Ipolipemizzanti
- 2.10 Antipertensivi
- 2.11 Antidiabetici
- 2.12 Antiasmatici
- 2.13 Antiepilettici
- 2.14 Psicofarmaci
- 2.15 Antitumorali
- 2.16 Immunosoppressori
- 2.17 Antivirali anti-HIV
- 2.18 Anticoagulanti

2.1 Vitamine, minerali e preparazioni antianemiche

Key points

- Le raccomandazioni nazionali e internazionali, che sostengono la supplementazione quotidiana con acido folico fin da prima del concepimento per ridurre il rischio di difetti congeniti del bambino, non influenzano significativamente i *pattern* prescrittivi di questa vitamina.
- I principi attivi di questa categoria sono acquistabili senza prescrizione medica e, anche alla luce dei dati di consumo rilevati mediante indagini campionarie, è probabile che la presente analisi sottostimi il consumo reale di acido folico, ferro e complessi vitaminici e minerali.

I micronutrienti sono costituiti da vitamine e minerali e svolgono un ruolo fondamentale in numerose funzioni biologiche; tale ruolo è molto importante durante la gravidanza a partire dall'epoca preconcezionale. Nel corso della gestazione il fabbisogno di micronutrienti aumenta e un apporto inadeguato, abbinato a una scarsa qualità nutrizionale della dieta, può avere importanti conseguenze negative sia per la madre, sia per lo sviluppo del feto (1).

I folati, o vitamine del gruppo B che includono anche l'acido folico, svolgono un ruolo fondamentale durante l'embriogenesi (3). La supplementazione materna con acido folico è largamente raccomandata a tutte le donne in età fertile che non escludano una gravidanza, va iniziata almeno trenta giorni prima del concepimento e proseguita fino alla fine del terzo mese di gestazione (2,3). Il ferro è coinvolto in numerosi processi enzimatici, è un costituente dell'emoglobina e svolge un ruolo essenziale nel trasferimento dell'ossigeno ai tessuti. Durante la gestazione, la carenza di ferro può alterare la crescita e lo sviluppo del feto, aumentare il rischio di parto pretermine e di basso peso alla nascita (4).

Uno studio sull'utilizzo di integratori nella popolazione italiana riporta valori di prevalenza pari al 49%, che salgono al 56% nella sola popolazione femminile (5). In questa indagine le donne dichiarano di assumere questo tipo di prodotti per migliorare il loro stato di salute generale nel 72% dei casi, e nel 19% in alternativa ai farmaci. In un campione di 562 donne intervistate dopo il parto nel Lazio, il 65,3% ha dichiarato di assumere almeno un prodotto nutrizionale durante la gravidanza, questa percentuale scende al 25,6% escludendo i prodotti contenenti acido folico (6).

Nella coorte in studio la distribuzione complessiva delle donne con almeno una prescrizione di preparazioni antianemiche prima, durante e dopo la gravidanza mostra una percentuale che dal 12,2% nei trimestri pregravidici raggiunge il 44,3% in gravidanza per poi ridursi progressivamente all'11,8% nei mesi successivi al parto (Figura 2.1.1).

La prescrizione di vitamine e minerali (Figura 2.1.1), e in particolare della vitamina D (Figura 2.1.2), è minima e non mostra variazioni significative in tutti i trimestri considerati.

L'acido folico e il solfato ferroso rappresentano rispettivamente il primo e il terzo principio attivo più prescritto in gravidanza nella popolazione valutata, con una percentuale rispettivamente del 34,6% e del 18,7% e un *trend* dell'acido folico che si riduce dal 29,2% nel primo trimestre al 7% nel terzo trimestre (Tabella 1.4, sezione 1).

Per i trimestri che precedono il concepimento, la Tabella 2.1.1 mostra un incremento della classe "Acido folico" che dal 3,5% passa al 5,8% negli ultimi tre mesi preconcezionali. La distribuzione delle prescrizioni per età materna, nelle regioni considerate, mostra un incremento legato all'età per tutti i trimestri preconcezionali, a differenza del primo trimestre di gravidanza e dei trimestri successivi (Tabella 2.1.2). Un titolo di studio materno più elevato incrementa lievemente queste prescrizioni prima del concepimento, per poi ridurle in gravidanza (Figura 2.1.4) al pari dello stato occupazionale (Figura 2.1.5).

La prescrizione di preparati a base di ferro, principalmente di solfato ferroso (Tabella 1.4, sezione 1), aumenta nel corso della gravidanza, passando dal 2,1% nel primo trimestre al 15,5% nel terzo trimestre (Tabella 2.1.1). L'andamento non mostra sostanziali variazioni per le classi di età considerate (Tabella 1.5, sezione 1).

È verosimile che la distribuzione delle prescrizioni sottostimi ampiamente il consumo reale di acido folico e ferro, nonché di complessi vitaminici e minerali, poiché questi prodotti sono acquistabili anche senza prescrizione medica ovunque e sempre di più online.

Con questi limiti ma considerando che la formulazione di acido folico a 0,4 mg è in fascia A rimborsabile dal SSN fin dal 2005 su prescrizione per la prevenzione primaria dei difetti del tubo neurale, i risultati relativi ai mesi che precedono e seguono il concepimento evidenziano una pratica clinica lontana dalle raccomandazioni nazionali e internazionali (7,8), che sostengono nelle donne che programmano la gravidanza o non ne escludono la possibilità, la supplementazione quotidiana con acido folico fin da prima del concepimento per ridurre il rischio di difetti congeniti.

L'incremento delle prescrizioni di acido folico con l'età materna appare compatibile anche con l'andamento di altre variabili, come la programmazione della gravidanza e l'eventuale ricorso alle tecniche di procreazione medicalmente assistita. D'altra parte, il titolo di studio non sembra essere un determinante di rilievo per l'appropriatezza prescrittiva, perlomeno in epoca preconcezionale.

La distribuzione delle prescrizioni relative al solfato ferroso, pur con i limiti considerati, appare in accordo con quanto indicato nella Linea Guida della Gravidanza fisiologica del Sistema Nazionale per le Linee Guida del 2010 (9) e nelle Linee Guida inglesi del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) del 2019 (3) che, in merito alla supplementazione con ferro, raccomandano di non offrirla di routine a tutte le donne in gravidanza. D'altra parte, l'attenzione alla supplementazione con vitamina D nelle donne in gravidanza, recepita di recente anche dalle Linee Guida inglesi, non mostra di aver influenzato i *pattern* prescrittivi di questa vitamina.

Bibliografia

1. European Food Safety Authority (EFSA). Panel European Food safety Authority Panel on Dietetic, Products, Nutrition and Allergies. Tolerable upper intake level for vitamins and minerals. 2006. [https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/efsa_rep/blobserver_assets/ndatolerableuil.pdf] (ultimo accesso 27/07/2020).
2. Acido folico e folati. Aspetti epidemiologici in Italia. [<https://www.epicentro.iss.it/acido-folico/epidemiologia-italia>] (ultimo accesso 27/07/2020).
3. Istituto Superiore di Sanità. Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG). Linea guida "Gravidanza fisiologica". Data di pubblicazione novembre 2010. Data di aggiornamento settembre 2011 [https://www.epicentro.iss.it/itoss/pdf/gravidanza%20fisiologica_allegato.pdf] (ultimo accesso 27/07/2020).
4. Means RT. Iron Deficiency and Iron Deficiency Anemia: Implications and Impact in Pregnancy, Fetal Development, and Early Childhood Parameters. *Nutrients* 2020;12(2):447.
5. Giammarioli S, Boniglia C, Carratù B, et al. Use of food supplements and determinants of usage in a sample Italian adult population. *Public Health Nutr* 2013;16(10):1768-81.
6. Ventura M, Maraschini A, D'Aloja P, et al. Drug prescribing during pregnancy in a central region of Italy, 2008-2012. *BMC Public Health* 2018;18(1):623.
7. Network Italiano Promozione Acido Folico per la Prevenzione Primaria di Difetti Congeniti. Raccomandazione per la riduzione del rischio di difetti congeniti. Data di pubblicazione 24-02-2012. Data di aggiornamento 06-11-2015. [<http://old.iss.it/binary/acid4/cont/raccomandazione.pdf>] (ultimo accesso 27/07/2020).
8. Wilson RD, Wilson RD, Audibert F, et al. Pre-conception Folic Acid and Multivitamin Supplementation for the Primary and Secondary Prevention of Neural Tube Defects and Other Folic Acid-Sensitive Congenital Anomalies. *J Obstet Gynaecol Can* 2015;37: 534-52.
9. National Institute for Health Excellence (UK). Antenatal care for uncomplicated pregnancies. NICE Clinical guideline 62. London: NICE. Published date 26 March 2008. Last updated 04 February 2019. [<https://www.nice.org.uk/guidance/cg62>] (ultimo accesso 27/07/2020).

Tabella 2.1.1.1. Donne con almeno una prescrizione di vitamine, minerali e preparazioni antianemiche nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza

	trimestri PRE GRAVIDANZA						trimestri IN GRAVIDANZA						trimestri POST GRAVIDANZA											
	-III	-II	-I	I	II	III	-III	-II	-I	I	II	III	+I	+II	+III	n	%	n	%	n	%	n	%	
Vitamine e minerali	4.314	1,0	4.665	1,0	5.336	1,2	5.692	1,3	6.647	1,5	5.585	1,3	4.158	0,9	4.467	1,0	4.923	1,1						
Vitamina D	3.984	0,9	4.345	1,0	5.062	1,1	5.308	1,2	5.949	1,3	4.983	1,1	3.708	0,8	4.108	0,9	4.606	1,0						
Preparazioni antianemiche	19.546	4,4	23.143	5,2	28.978	6,5	135.475	30,2	83.535	18,6	86.214	19,3	45.702	10,2	6.631	1,5	5.964	1,3						
Preparati a base di ferro	5.188	1,2	4.710	1,1	4.179	0,9	11.132	2,5	40.457	9,0	69.236	15,5	40.856	9,1	4.519	1,0	3.399	0,8						
Acido folico	15.618	3,5	19.617	4,4	25.904	5,8	131.102	29,2	56.490	12,6	31.220	7,0	18.294	4,1	2.755	0,6	3.044	0,7						

Figura 2.1.1.1. Prevalenza d'uso (%) di vitamine, minerali e preparazioni antianemiche nei periodi prima, durante e dopo la gravidanza

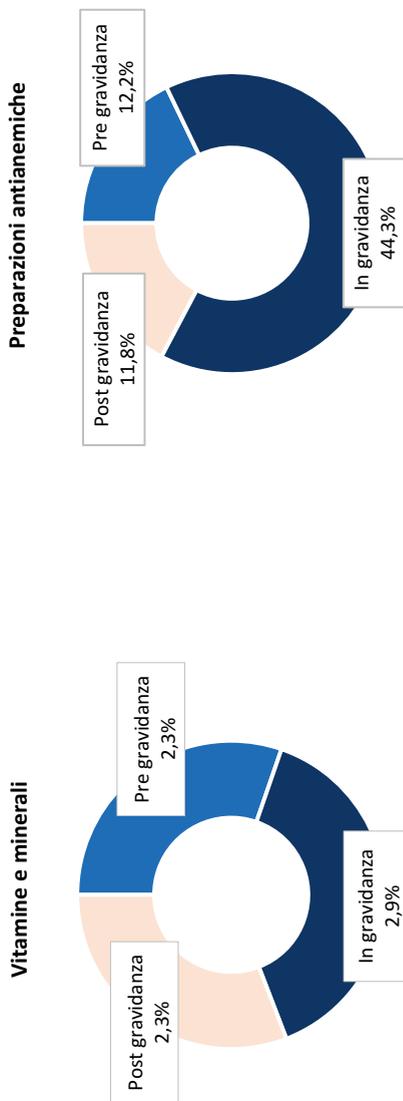


Figura 2.1.2. Prevalenza d'uso (%) di vitamina D e acido folico nei periodi prima, durante e dopo la gravidanza

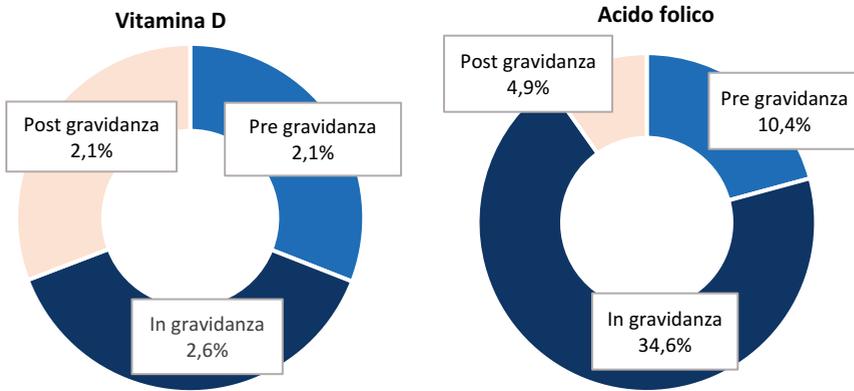


Figura 2.1.3. Prevalenza d'uso (%) di preparazioni antianemiche e vitamine e minerali nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza

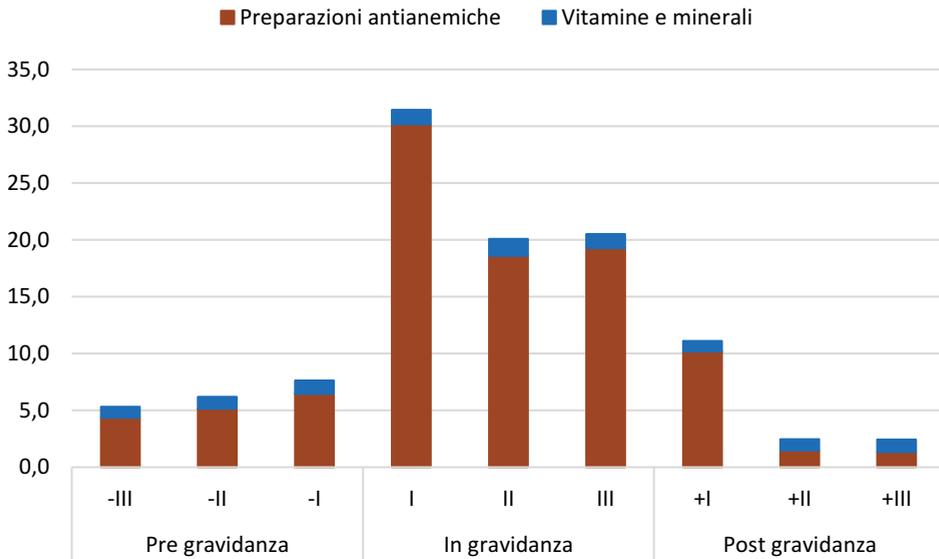


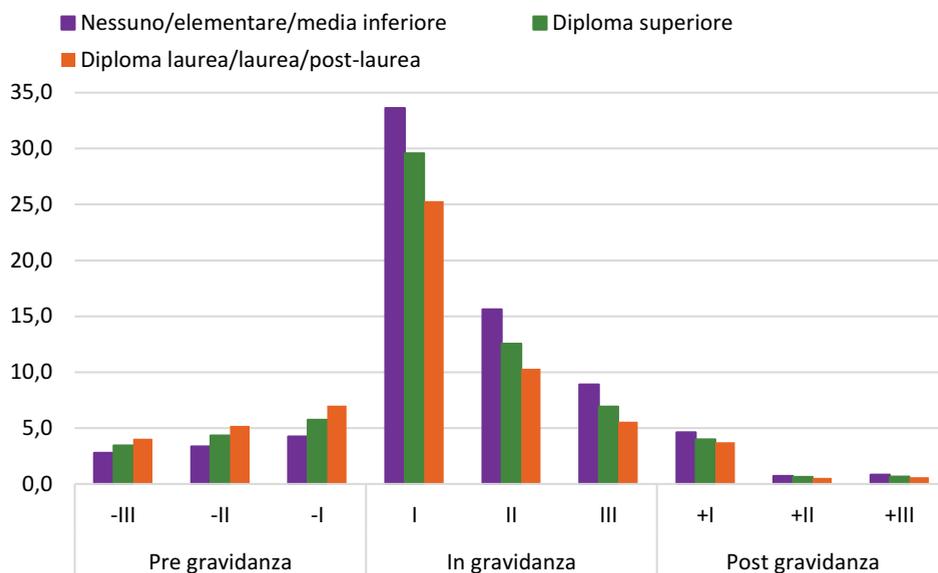
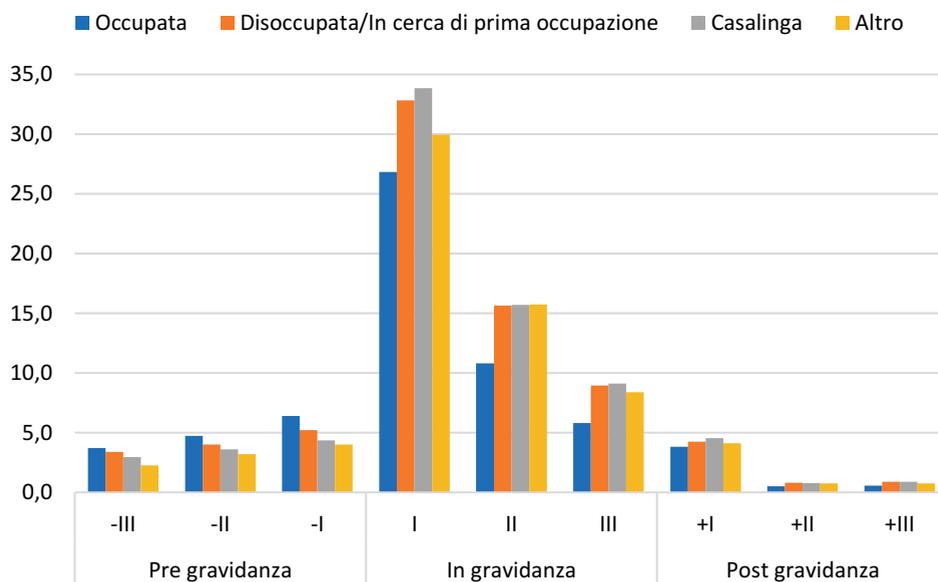
Figura 2.1.4. Prevalenza d'uso (%) di acido folico per titolo di studio nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza**Figura 2.1.5.** Prevalenza d'uso (%) di acido folico per stato occupazionale nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza

Tabella 2.1.2. Donne con almeno una prescrizione di acido folico *overall* e per classe di età nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza*

	trimestri PRE GRAVIDANZA						trimestri IN GRAVIDANZA						trimestri POST GRAVIDANZA											
	-III	-II	-I	I	II	III	-III	-II	-I	I	II	III	+I	+II	+III	n	%	n	%	n	%	n	%	
Acido folico	6.969	4,0	8.528	4,9	10.965	6,2	59.931	34,1	29.972	17,1	17.364	9,9	9.585	5,5	1.499	0,9	1.540	0,9						
≤ 24	226	1,6	283	2,1	301	2,2	5.055	36,7	2.560	18,6	1.489	10,8	679	4,9	105	0,8	120	0,9						
25-29	962	2,7	1.269	3,5	1.700	4,7	12.914	35,8	6.011	16,7	3.475	9,7	1.863	5,2	269	0,7	320	0,9						
30-34	2.269	3,8	2.847	4,8	3.966	6,6	20.382	34,1	9.834	16,5	5.740	9,6	3.181	5,3	477	0,8	504	0,8						
35-39	2.360	4,9	2.829	5,8	3.425	7,0	15.947	32,8	8.342	17,2	4.791	9,9	2.712	5,6	427	0,9	405	0,8						
≥ 40	1.152	6,6	1.300	7,5	1.573	9,1	5.633	32,4	3.225	18,6	1.869	10,8	1.150	6,6	221	1,3	191	1,1						

*Dati relativi a Emilia-Romagna, Lazio e Puglia

2.2 Farmaci per i disturbi della secrezione acida

Key points

- Il *trend* delle prescrizioni dei farmaci per i disturbi della secrezione acida appare nel suo insieme moderato e caratterizzato da una generale e progressiva riduzione che interessa la gravidanza (5,8%) e i mesi successivi al parto (3,6%).
- Le caratteristiche dei principi attivi più frequentemente prescritti e i rispettivi *trend* prescrittivi appaiono sostanzialmente in linea con i trattamenti di scelta in gravidanza.
- La percentuale di nuove utilizzatrici in gravidanza suggerisce un monitoraggio dell'appropriatezza d'uso di questi farmaci.

La pirosi gastrica si manifesta in circa l'80% delle donne (1), con sintomi che vengono riferiti dal 17-45% delle donne in gravidanza (2). Per lo più questi disturbi sono legati a fattori ormonali, quali un aumento degli estrogeni e del progesterone, che determinano la riduzione del tono muscolare della parete gastrica e della giunzione gastroesofagea, con conseguente reflusso del contenuto acido dello stomaco nell'esofago. A questo, soprattutto nel terzo trimestre, si somma l'azione meccanica del fondo uterino che comprime i visceri epigastrici. Raramente questi sintomi possono essere espressione di una gastrite, di un'ulcera o di un'ernia iatale.

I farmaci per il controllo della secrezione acida sono considerati sicuri per le future mamme: sono stati segnalati solo casi sporadici di alterato sviluppo e lesioni fetali associati ad alti dosaggi dei composti contenenti alluminio (3). Gli antagonisti del recettore H2 sono efficaci nel trattamento del reflusso gastro-esofageo e per il bruciore di stomaco, ma i principi attivi attraversano la barriera placentare (4). Il loro uso è raccomandato solo nei casi in cui i sintomi non siano controllabili modificando la dieta o con l'utilizzo di antiacidi. Il misoprostolo è controindicato in gravidanza perché può provocare diarrea, contrazioni uterine, vertigini, sanguinamento vaginale (5).

Complessivamente in gravidanza il numero delle donne con almeno una prescrizione di farmaci antiacidi è pari a 25.912 (5,8%) (Figura 2.2.1). Nei diversi trimestri considerati il *trend* delle prescrizioni appare nel suo insieme moderato e caratterizzato da una generale e progressiva riduzione che interessa il periodo della gravidanza e i mesi successivi al parto. Da una percentuale intorno al 3% nei mesi che precedono il concepimento, i farmaci per i disturbi della secrezione acida mostrano una riduzione intorno al 50% nei trimestri successivi al parto (Tabella 2.2.1), con una netta riduzione delle utilizzatrici prevalenti in gravidanza e nei trimestri successivi al parto rispetto al periodo pregravidico (Figura 2.2.3). Inoltre la distribuzione delle prescrizioni per classi di età materna mostra un progressivo incremento con l'età prima, durante e dopo la gravidanza.

A fronte di un andamento privo di variazioni di rilievo per antiacidi e antagonisti del recettore H2, per gli inibitori di pompa protonica si assiste a una progressiva riduzione nel

corso della gravidanza, seguita da una debole ripresa nei mesi successivi (Figura 2.2.2). Gli altri farmaci per ulcera peptica e malattia da reflusso gastro-esofageo (MRGE), che comprendono il sucralfato, il sodio alginato/sodio bicarbonato, il sodio alginato/potassio bicarbonato, mostrano un incremento dal trimestre che precede il concepimento (0,8%) al terzo trimestre di gravidanza (1,4%).

Alginato/bicarbonato e magaldrato occupano rispettivamente il quattordicesimo e il ventesimo posto tra i farmaci maggiormente prescritti, a riprova di una relativa diffusione della sintomatologia in corso di gravidanza (Tabella 1.4, sezione 1). Ciò è confermato anche dall'andamento delle nuove utilizzatrici di questa classe di farmaci (Figura 2.2.3).

Il *trend* prescrittivo dei farmaci per i disturbi della secrezione acida e le caratteristiche dei principi attivi più frequentemente prescritti appaiono sostanzialmente in linea con i trattamenti di scelta in gravidanza, anche alla luce di recenti revisioni che, pur con i limiti metodologici considerati rispetto ad alcuni fattori confondenti, suggeriscono una valutazione attenta dei potenziali rischi e benefici del trattamento con alcune classi di farmaci per i disturbi della secrezione acida, in relazione a un possibile aumento del rischio di asma nell'infanzia (6).

Bibliografia

1. Ali RA, Egan LJ. Gastroesophageal reflux disease in pregnancy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007;21(5):793-806.
2. Vazquez JC. Heartburn in pregnancy. *BMJ Clin Evid* 2015. pii: 1411.
3. Gilbert-Barness E, Barness LA, Wolff J, Harding C. Aluminum toxicity. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998;152:511-2.
4. Dicke JM, Johnson RF, Henderson GI, et al. A comparative evaluation of the transport of H₂-receptor antagonists by the human and baboon placenta. *Am J Med Sci*. 1988;295:198-206.
5. Allen R, O'Brien BM. Uses of misoprostol in obstetrics and gynecology. *Rev Obstet Gynecol* 2009;2(3):159-68.
6. Lai T, Wu M, Liu J, et al. Acid-Suppressive drug use during pregnancy and the risk of childhood asthma: a meta-analysis. *Pediatrics* 2018;141:e20170889.

Tabella 2.2.1. Donne con almeno una prescrizione di farmaci per i disturbi della secrezione acida nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza

	trimestri PRE GRAVIDANZA				trimestri IN GRAVIDANZA				trimestri POST GRAVIDANZA									
	-III	-II	-I		I	II	III		+I	+II	+III							
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%						
Farmaci per i disturbi della secrezione acida	14.491	3,2	14.402	3,2	13.782	3,1	12.289	2,7	10.462	2,3	11.310	2,5	6.653	1,5	7.051	1,6	8.080	1,8
Antiacidi	2.033	0,5	2.141	0,5	2.049	0,5	2.566	0,6	2.067	0,5	2.067	0,5	911	0,2	1.096	0,2	1.242	0,3
Misoprostolo	32	0,0	47	0,0	31	0,0	9	0,0	3	0,0	3	0,0	22	0,0	13	0,0	16	0,0
Inibitori di pompa protonica	10.903	2,4	10.510	2,3	10.003	2,2	5.866	1,3	3.045	0,7	3.152	0,7	4.014	0,9	4.322	1,0	5.219	1,2
Antagonisti del recettore H2	403	0,1	429	0,1	419	0,1	613	0,1	701	0,2	800	0,2	428	0,1	317	0,1	309	0,1
Altri farmaci per ulcera peptica e MRGE	3.315	0,7	3.429	0,8	3.400	0,8	4.922	1,1	5.545	1,2	6.196	1,4	1.919	0,4	2.164	0,5	2.351	0,5

Figura 2.2.1. Prevalenza d'uso di farmaci per i disturbi della secrezione acida nei periodi prima, durante e dopo la gravidanza

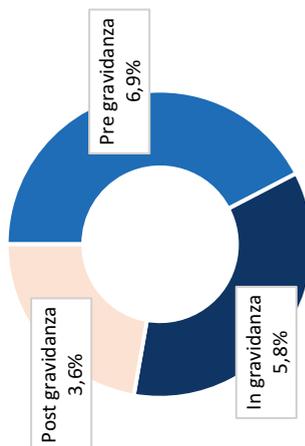
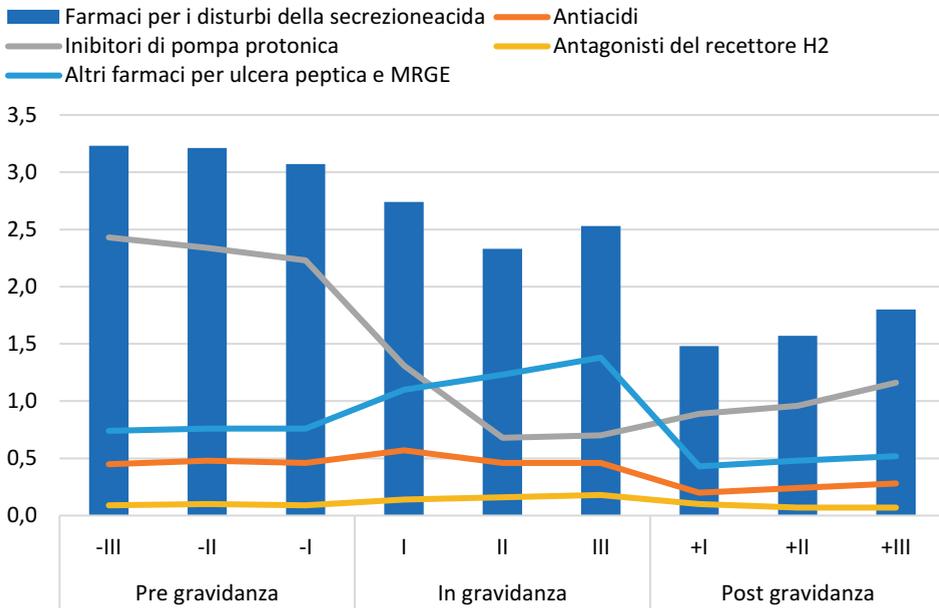
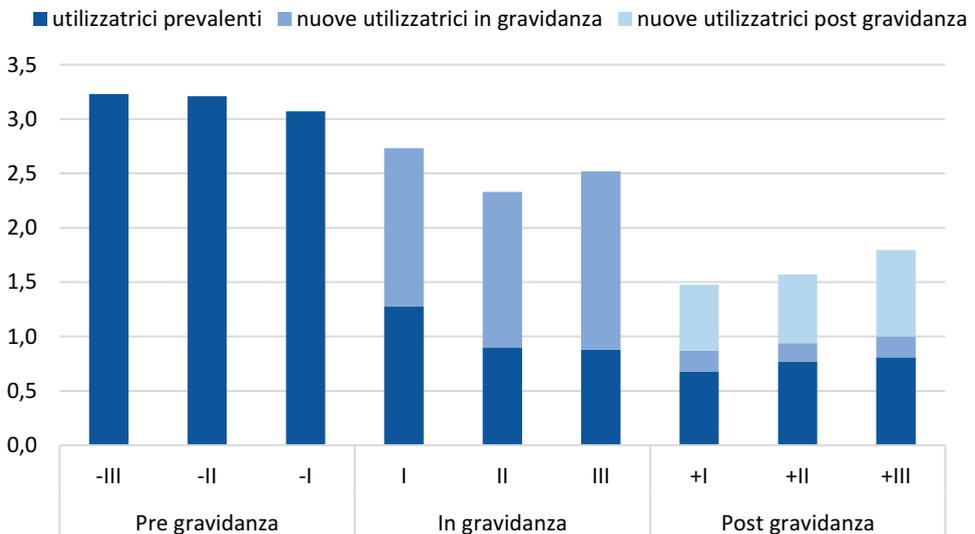


Figura 2.2.2. Prevalenza d'uso (%) di farmaci per i disturbi della secrezione acida nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza*



*Sono escluse le categorie di farmaci con prevalenza d'uso in gravidanza inferiore allo 0,2%

Figura 2.2.3. Prevalenza d'uso (%) di farmaci per i disturbi della secrezione acida per tipologia di utilizzatrice nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza



2.3 Progestinici

Key points

- L'uso routinario nella pratica clinica di progesterone nelle fasi iniziali della gravidanza per la prevenzione dell'aborto spontaneo non è supportato da evidenze.
- In Italia i progestinici vengono prescritti prevalentemente nel primo trimestre di gravidanza (15,3%), probabilmente per la prevenzione dell'aborto spontaneo. L'uso in caso di minaccia di parto pretermine appare, invece, meno frequente.
- Vi è la necessità di un monitoraggio delle prescrizioni nelle donne in gravidanza al fine di limitare un uso inappropriato di questi farmaci.

Il progesterone è utilizzato nella pratica clinica per il trattamento della minaccia di aborto e del parto pretermine, nonché nella procreazione medicalmente assistita.

La Tabella 2.3.1 e la Figura 2.3.1 mostrano i dati di prevalenza d'uso dei progestinici nella coorte in studio nel periodo pre, in e post gravidanza. A parte le prescrizioni nei trimestri pregravidici (5,4%), verosimilmente associate a un utilizzo nella procreazione medicalmente assistita, ciò che emerge è che la quasi totalità delle prescrizioni di progestinici si concentra nel primo trimestre di gravidanza (15,3%), per poi ridursi drasticamente nel secondo (7%) e terzo trimestre (3,8%), facendo ipotizzare che la gran parte di queste prescrizioni siano finalizzate a prevenire l'aborto spontaneo più che il parto pretermine. Questo dato sembra essere confermato anche dalla Figura 2.3.2, che evidenzia come nella quasi totalità dei casi le prescrizioni abbiano riguardato il progesterone. Questo principio attivo si colloca infatti al secondo posto (19%) tra i farmaci più prescritti in gravidanza nella coorte in studio, con il 14,8% delle donne che lo usa nel primo trimestre; all'undicesimo posto (2,9%) segue l'idrossiprogesterone (Tabella 1.4, sezione 1).

La Figura 2.3.3, che correla la prescrizione di progestinici con il numero di aborti spontanei pregressi, mostra un uso più frequente tra le donne che hanno avuto più di due aborti spontanei precedenti, confermando nuovamente come il principale uso di questi farmaci sia legato alla prevenzione di aborti spontanei. Permane inoltre una certa percentuale di donne che non hanno avuto un precedente aborto che utilizza progestinici o progesterone durante tutti i trimestri in gravidanza. Sembra pertanto rimanere confermata una modalità prescrittiva inappropriata, già riportata negli studi condotti in Italia (1,2). L'utilizzo del progesterone, in particolare nel primo trimestre di gravidanza, nella prevenzione dell'aborto spontaneo non ricorrente è oggetto di discussione riguardo a una pratica clinica scarsamente appropriata in termini di efficacia. Numerose sono le revisioni sistematiche in letteratura che hanno valutato l'efficacia di questo principio attivo sia per l'utilizzo nella minaccia di aborto che nella prevenzione del parto pretermine.

Relativamente all'impiego del progesterone nella riduzione dell'incidenza dell'aborto spontaneo, i dati di letteratura non ne supportano l'utilizzo. Una revisione sistematica Cochrane del 2013 (3), che ha valutato i risultati di quattordici studi clinici controllati randomizzati (2.158 donne), ha infatti dimostrato che l'uso routinario del progesterone non

è efficace nella prevenzione dell'aborto spontaneo. I dati non mostrano una differenza statisticamente significativa riguardo alla diversa via di somministrazione del progesterone (orale, intramuscolare o vaginale) rispetto al placebo o a nessun trattamento. Un aggiornamento di tale revisione, che ha incluso dodici *trial* di qualità moderata, per un totale di 1.856 donne con una storia di aborti ripetuti, suggerisce che la somministrazione di progestinici (per diverse vie) sia invece in grado di ridurre il rischio di aborto spontaneo nelle donne con storia di abortività ripetuta, definita come tre o più aborti spontanei precedenti (4). Un recente studio controllato randomizzato di grandi dimensioni (4.153 donne) ha confermato che l'uso del progesterone durante il primo trimestre di gravidanza non è efficace nel ridurre l'incidenza di aborto spontaneo (5). Inoltre sono disponibili informazioni limitate relative agli esiti a lungo termine, che sarebbe opportuno avere per poter fornire delle raccomandazioni sull'uso di tali farmaci durante la gravidanza.

Revisioni sistematiche, anche recenti, sembrano invece suggerire una probabile efficacia del progesterone nella profilassi del parto pretermine, se somministrato per via vaginale (6-9). Il recente aggiornamento della linea guida del NICE sul parto pretermine considera infatti la somministrazione di progesterone per via vaginale per la profilassi del parto pretermine nelle donne con storia di parto pretermine precedente e per le donne con una cervice corta (≤ 25 mm). La linea guida raccomanda di iniziare il trattamento tra 16 e 24 settimane e di protrarlo almeno fino alla 34esima settimana di gravidanza (10). Poiché la nascita pretermine è probabilmente la via comune finale di diversi processi patogeni, è improbabile che un singolo intervento come l'integrazione di progesterone avvenga a beneficio di tutte le donne a rischio. Sarebbe pertanto necessario identificare la sottopopolazione di donne in gravidanza in cui l'uso del progesterone presenti un rapporto rischio-beneficio maggiormente favorevole (11).

Bibliografia

1. Donati S, Baglio G, Spinelli A, Grandolfo ME. Drug use in pregnancy among Italian women. *Eur J Clin Pharmacol* 2000;56:323-8.
2. Maraschini A, Ventura M, Senatore S, et al. Consumo di farmaci in gravidanza e appropriatezza prescrittiva nella regione Lazio. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016 (Rapporti ISTISAN 16/29).
3. Haas DM, Ramsey PS. Progestogen for preventing miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 10: CD003511. Update in: *Cochrane Database Syst Rev* 2018;10:CD003511.
4. Haas DM, Hathaway TJ, Ramsey PS. Progestogen for preventing miscarriage in women with recurrent miscarriage of unclear etiology. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019;11:CD003511.
5. Coomarasamy A, Devall AJ, Cheed V, et al. A Randomized Trial of Progesterone in Women with Bleeding in Early Pregnancy. *N Engl J Med* 2019;380:1815-24.

6. Dodd JM, Jones L, Flenady V, et al. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;7:CD004947
7. Jarde, A, Lutsiv, O, Beyene, J, McDonald, SD. Vaginal progesterone, oral progesterone, 17-OHPC, cerclage, and pessary for preventing preterm birth in at-risk singleton pregnancies: an updated systematic review and network meta-analysis. *BJOG* 2019;126:556– 67.
8. Conde-Agudelo A, Romero R, Da Fonseca E, et al. Vaginal progesterone is as effective as cervical cerclage to prevent preterm birth in women with a singleton gestation, previous spontaneous preterm birth, and a short cervix: updated indirect comparison meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 219 10-25.
9. Romero R, Conde-Agudelo A, Da Fonseca E, et al. Vaginal progesterone for preventing preterm birth and adverse perinatal outcomes in singleton gestations with a short cervix: a meta-analysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol* 2018;218:161-80.
10. National Institute for Health and Care Excellence (UK). Preterm labour and birth: [A] Evidence review for clinical effectiveness of prophylactic progesterone in preventing preterm labour. NICE guideline NG25 Evidence review August 2019. London: NICE. [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK552302/>] (ultimo accesso 27/07/2020).
11. Sykes L, Bennett PR. Efficacy of progesterone for prevention of preterm birth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018; 52: 126-36.

Tabella 2.3.1. Donne con almeno una prescrizione di progestinici nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza

	trimestri PRE GRAVIDANZA						trimestri IN GRAVIDANZA						trimestri POST GRAVIDANZA					
	-III		-II		-I		I		II		III		+I		+II		+III	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Progestinici	8.519	1,9	10.316	2,3	13.449	3,0	68.888	15,3	31.636	7,1	17.083	3,8	373	0,1	427	0,1	935	0,2
Progesterone	7.543	1,7	9.286	2,1	12.448	2,8	66.601	14,8	26.905	6,0	13.446	3,0	212	0,1	242	0,1	636	0,1
Altri progestinici	1.488	0,3	1.616	0,4	1.943	0,4	6.669	1,5	7.115	1,6	4.551	1,0	166	0,0	194	0,0	335	0,1

Figura 2.3.1. Prevalenza d'uso di progestinici nei periodi prima, durante e dopo la gravidanza

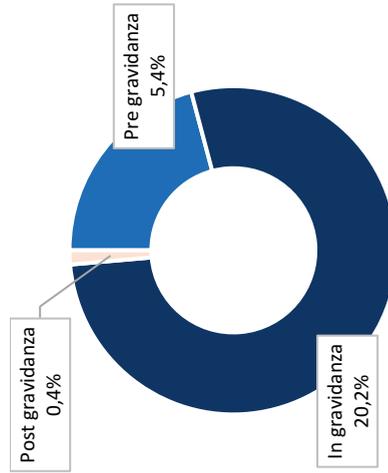
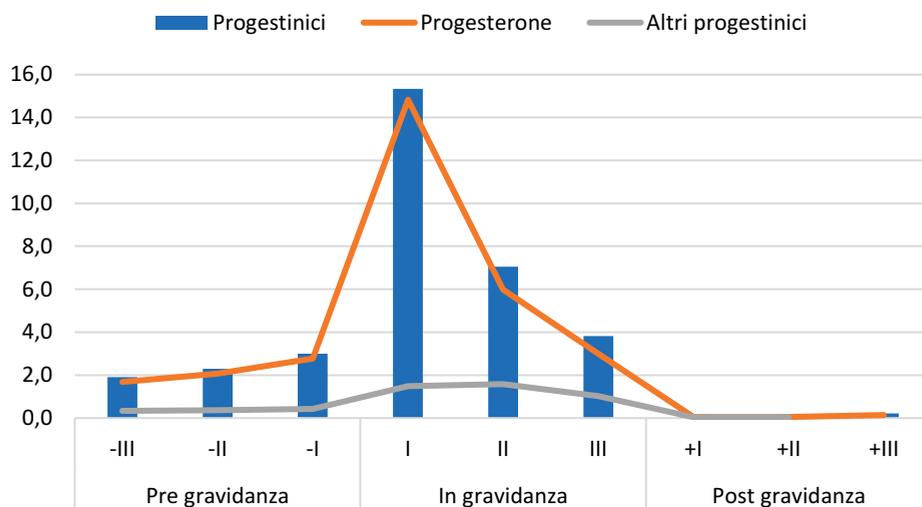
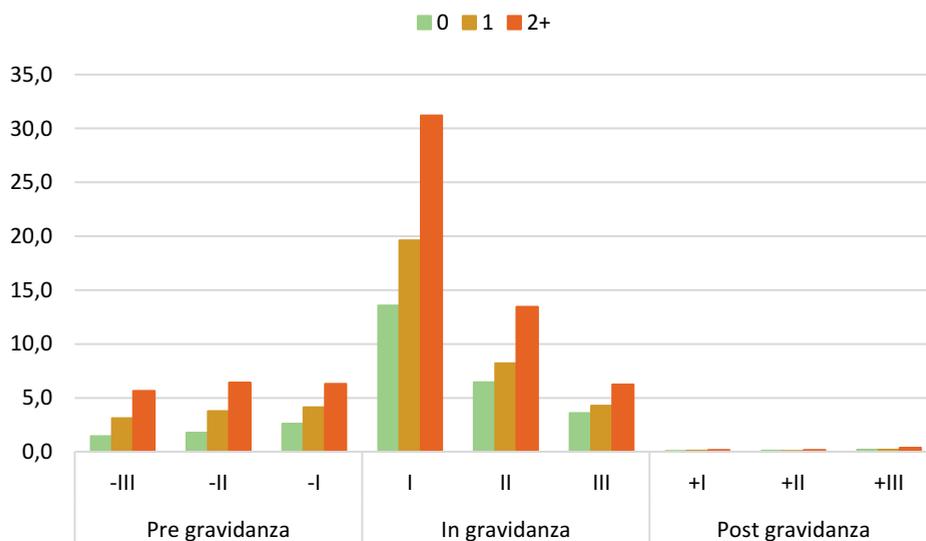


Figura 2.3.2. Prevalenza d'uso (%) di progestinici nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza**Figura 2.3.3.** Prevalenza d'uso (%) di progestinici per numero di aborti spontanei progressi nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza

2.4 Gonadotropine

Key points

- La distribuzione delle prescrizioni di gonadotropine per principio attivo vede la follitropina alfa, la coriogonadotropina alfa e la menotropina ai primi posti nei trimestri considerati.
- Le valutazioni condotte evidenziano come in quasi il 90% delle donne il *trend* delle prescrizioni, per il primo trimestre di gravidanza, si concentri sostanzialmente nei primi quindici giorni, in linea con il profilo di sicurezza complessivo di questi farmaci.
- L'uso delle gonadotropine è associato nella quasi totalità dei casi a tecniche di PMA.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità stima che l'infertilità interessi tra il 20% e l'85% delle coppie in età fertile nei paesi industrializzati avanzati (1). Le cause di questa condizione possono essere ricondotte a fattori maschili, femminili o riferiti a entrambi i membri della coppia, mentre in circa il 5-15% dei casi rimane di origine sconosciuta. In particolare, l'ultima relazione al Parlamento sulla Procreazione Medicalmente Assistita (PMA) indica che tra le coppie che accedono alle tecniche di PMA di secondo o terzo livello, l'infertilità è dovuta a cause femminili nel 41% dei casi, maschili nel 23,6%, di coppia nel 18,9%, e a cause idiopatiche nel 16,6% dei casi (2).

L'approccio farmacologico all'infertilità di coppia può variare in base all'eziologia e si avvale dell'impiego di varie molecole. Le opzioni per trattare le donne affette da cicli anovulatori cronici includono l'utilizzo di clomifene, letrozolo e gonadotropine umane eventualmente abbinati a trattamenti di inseminazione semplice (IUI) o fecondazione in vitro (FIVET) (3-5). Le gonadotropine umane, che esercitano un effetto stimolante sulle gonadi maschili e femminili, includono l'ormone follicolo-stimolante (FSH) e l'ormone luteinizzante (LH), di origine ipofisaria, e la gonadotropina corionica (HCG), di origine placentare. Le gonadotropine utilizzate a scopo farmacologico si possono ottenere per estrazione da urina umana o mediante tecnologia del DNA ricombinante (6). I cicli di cura che utilizzano le gonadotropine sono più costosi rispetto a quelli con clomifene e letrozolo (7), ma sembrano aumentare le *chances* di successo di avere un figlio (8). Per questi farmaci la rimborsabilità da parte del SSN è regolata dalla Nota AIFA 74, su diagnosi e piano terapeutico di strutture specialistiche (9).

Complessivamente nel trimestre che precede e segue il concepimento il numero delle donne con almeno una prescrizione di gonadotropine raggiunge rispettivamente il 3,4% e l'1,2% (Figura 2.4.1). Nei diversi trimestri considerati il *trend* delle prescrizioni presenta un picco atteso nel trimestre che precede il concepimento, con un valore complessivo del 2,4%, che si riduce all'incirca del 50% nel primo trimestre di gravidanza, allineandosi ai valori del secondo e del terzo trimestre pregravidici (Tabella 2.4.1). La distribuzione delle prescrizioni per classi di età materna mostra un progressivo incremento con l'età, dall'1,9% nella fascia di età ≤34 anni all'8,3% nelle donne ≥40 anni prima della gravidanza e dallo 0,7% al 2,5% per le stesse fasce di età in gravidanza (Tabella 2.19.2).

La Figura 2.4.2 mostra la distribuzione delle prescrizioni di gonadotropine per principio attivo prima, durante e dopo la gravidanza, con la follitropina alfa, la coriogonadotropina alfa e la menotropina ai primi posti nei trimestri considerati. Si evidenzia inoltre un picco nelle prescrizioni in linea con la tempistica di ricorso alle tecniche di PMA da parte delle donne incluse nell'analisi, per le regioni considerate (Figura 2.4.3).

In relazione all'indicazione, le valutazioni condotte evidenziano come in quasi il 90% delle donne il *trend* delle prescrizioni, per il primo trimestre di gravidanza, si concentri sostanzialmente nei primi quindici giorni, in linea con il profilo di sicurezza complessivo di questi farmaci.

Bibliografia

1. World Health Organization (WHO). Mother or nothing: the agony of infertility. WHO Bulletin 2010;88 (12):877-953 [<https://www.who.int/bulletin/volumes/88/12/10-011210/en/>] (ultimo accesso 27/07/2020).
2. Ministero della Salute. Relazione del Ministro della Salute al Parlamento sullo stato di attuazione della legge contenente norme in materia di procreazione medicalmente assistita (L. 19 febbraio 2004, n. 40, articolo 15) - anno 2019. [http://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=3827] (ultimo accesso 27/07/2020).
3. Balen AH, Morley LC, Misso M, et al. The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance. Human Reproduction Update 2016;22(6):687-708.
4. Weiss NS, Kostova E, Nahuis M, et al. Gonadotrophins for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2019;1:CD010290.
5. National Institute of Health and Care Excellence (UK). Fertility: Evidence Update 74 March 2015: A summary of selected new evidence relevant to NICE clinical guideline 156 'Assessment and treatment for people with fertility problems' (2013). London: NICE. [<https://www.nice.org.uk/guidance/cg156/evidence/evidence-update-pdf-188501869>] (ultimo accesso 27/07/2020).
6. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). AIFA Position Paper. Approccio farmacologico all'infertilità di coppia: le gonadotropine; 2018. [https://www.aifa.gov.it/sites/default/files/AIFA_Position%20Paper-gonadotropine.pdf] (ultimo accesso 27/07/2020).
7. Bordewijk EM, Weiss NS, Nahuis MJ, et al. Gonadotrophins versus clomiphene citrate with or without IUI in women with normogonadotropic anovulation and clomiphene failure: a cost-effectiveness analysis. Hum Reprod 2019;34(2):276-84.

8. Weiss NS, Nahuis MJ, Bordewijk E, et al. Gonadotrophins versus clomifene citrate with or without intrauterine insemination in women with normogonadotropic anovulation and clomifene failure (M-OVIN): a randomised, two-by-two factorial trial. *Lancet* 2018;391(10122):758-65.
9. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Modifica alla Nota 74 - Determina AIFA n. 1334/2018 (GU Serie Generale n. 199 del 28-08-2018).

Tabella 2.4.1. Donne con almeno una prescrizione di gonadotropine nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza

	trimestri PRE GRAVIDANZA						trimestri IN GRAVIDANZA						trimestri POST GRAVIDANZA					
	-III	-II	-I	%	n	%	I	II	III	%	n	%	+I	+II	+III	%	n	%
Gonadotropine	4.686	1,04	5.778	1,29	10.652	2,37	5.215*	1,16	14	0,00	6	0,00	12	0,00	30	0,01	67	0,01
Gonadotropina corionica	386	0,09	445	0,10	578	0,13	314	0,07	1	0,00	1	0,00	0	0,00	1	0,00	0	0,00
Menotropina	1.364	0,30	1.635	0,36	3.321	0,74	1.338	0,30	4	0,00	1	0,00	3	0,00	6	0,00	21	0,00
Urofollitropina	316	0,07	402	0,09	696	0,16	299	0,07	2	0,00	0	0,00	1	0,00	4	0,00	3	0,00
Follitropina alfa	2.571	0,57	3.234	0,72	6.025	1,34	2.551	0,57	3	0,00	4	0,00	7	0,00	18	0,00	33	0,01
Follitropina beta	592	0,13	721	0,16	1.377	0,31	590	0,13	2	0,00	0	0,00	2	0,00	2	0,00	12	0,00
Lutropina alfa	526	0,12	647	0,14	1.089	0,24	537	0,12	1	0,00	1	0,00	1	0,00	1	0,00	7	0,00
Coriogonadotropina alfa	1.460	0,33	1.808	0,40	3.420	0,76	1.307	0,29	1	0,00	0	0,00	5	0,00	12	0,00	30	0,01
Corifollitropina alfa	237	0,05	293	0,07	528	0,12	52	0,01	2	0,00	0	0,00	0	0,00	1	0,00	1	0,00
Follitropina alfa/lutropina alfa	113	0,03	114	0,03	216	0,05	91	0,02	1	0,00	0	0,00	0	0,00	1	0,00	3	0,00

* Tra le utilizzatrici di gonadotropine nel primo trimestre l'86,6% li utilizzava esclusivamente nei primi 15 giorni di gravidanza

Figura 2.4.1. Prevalenza d'uso di gonadotropine nei periodi prima, durante e dopo la gravidanza

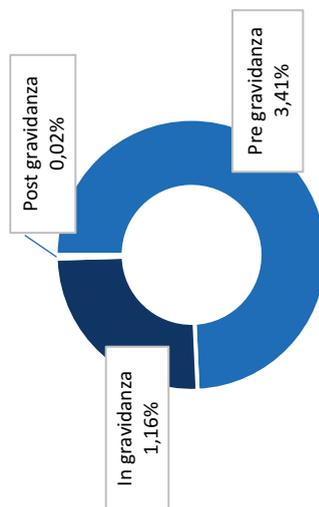
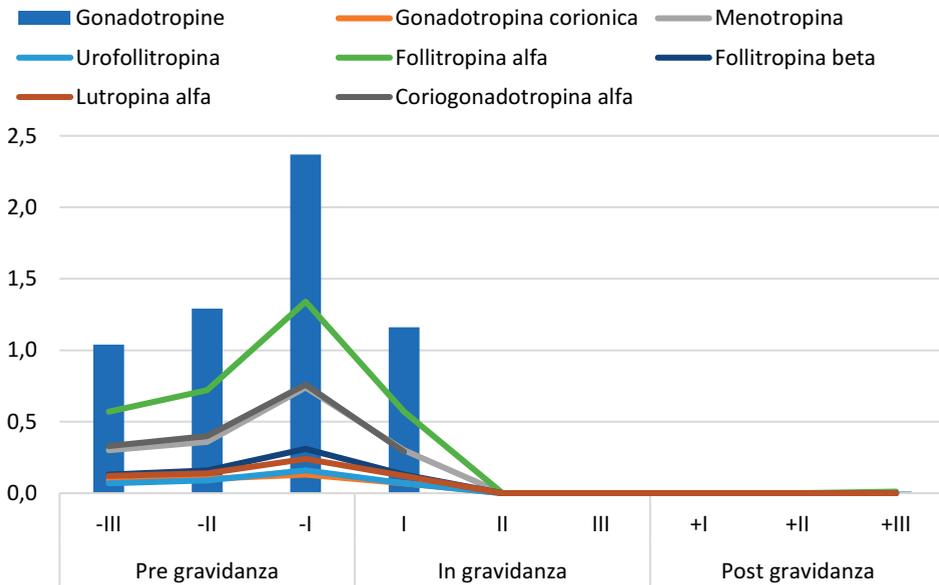
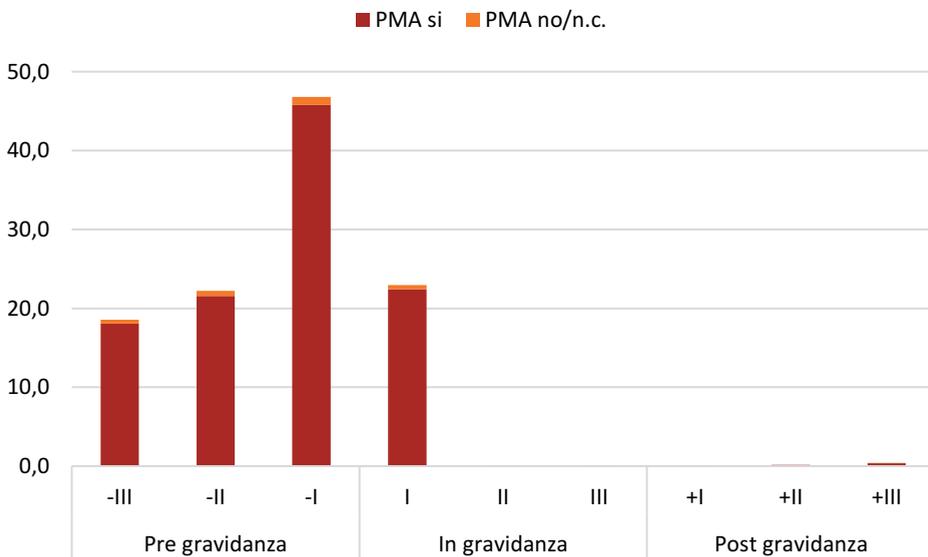


Figura 2.4.2. Prevalenza d'uso (%) di gonadotropine nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza*



* Sono escluse le categorie di farmaci con prevalenza d'uso in gravidanza inferiore a 0,05%

Figura 2.4.3. Prevalenza d'uso (%) di gonadotropine per ricorso a PMA nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza*



* Non include i dati di Lazio e Umbria

2.5 Eparinici

Key points

- Le prescrizioni di eparinici aumentano in modo netto nelle donne sottoposte a parto cesareo, con un picco del 59% nel primo trimestre post gravidanza.
- Il principio attivo più prescritto all'interno di questa categoria è l'enoxaparina, che si colloca al decimo posto tra i farmaci più prescritti in gravidanza.

La gravidanza rappresenta una condizione di trombofilia acquisita, con aumentato rischio di eventi trombotici (trombosi venosa profonda e/o embolia polmonare). L'incidenza del tromboembolismo venoso (TEV) è stimata pari a 0,76-1,72 per 1.000 gravidanze, valori quattro volte più alti rispetto al rischio tromboembolico nelle donne non incinte. Una metanalisi ha mostrato che circa due terzi delle trombosi venose profonde accadono nel periodo *ante-partum*, con distribuzione analoga fra i tre trimestri della gravidanza (1). Gli episodi di embolia polmonare sono invece più frequenti (43-60%) nel puerperio (1) e sono associati con l'età materna oltre i 35 anni e con l'obesità. Anche il ricorso al taglio cesareo, intervento frequente in Italia, aumenta il rischio di insorgenza della malattia tromboembolica. Le linee guida nazionali (SISSET) (2) ed internazionali (ACCP) (3) e NICE (4) raccomandano l'uso delle Eparine a Basso Peso Molecolare (EBPM) per la profilassi e per la terapia del tromboembolismo in gravidanza e puerperio. A causa delle sue dimensioni molecolari, l'EBPM è considerata infatti relativamente sicura, perché non attraversa la placenta e non raggiunge il feto. Un aspetto non trascurabile riguarda il fatto che le molecole di eparina a basso peso molecolare sono tutte diverse le une dalle altre, per peso molecolare, farmacocinetica e farmacodinamica: non è mai consigliata la sostituzione di una molecola con una diversa durante l'uso, a causa della possibilità di reazioni immunitarie crociate anomale e indesiderate.

I dati di prescrizione degli eparinici nella coorte selezionata mostrano una prevalenza d'uso che si attesta intorno all'1% nel periodo pregravidico, per poi aumentare nel corso di tutti i trimestri di gravidanza, passando dal 2,1% del primo trimestre al 4,13% del terzo trimestre. La prevalenza complessiva in gravidanza è del 5,2% e raggiunge un picco di circa il 22% nel primo trimestre dopo il parto (Tabella 2.5.1, Figura 2.5.2). Le prescrizioni aumentano in modo netto nelle donne sottoposte a parto cesareo, con un picco del 59% nel primo trimestre post gravidanza (Figura 2.5.3). Il principio attivo più prescritto all'interno di questa categoria è l'enoxaparina, che si colloca al decimo posto tra i farmaci più prescritti in gravidanza (Tabella 1.4, sezione 1) e al settimo posto nelle donne in gravidanza di 40 anni di età e oltre (Tabella 1.5, sezione 1).

Le caratteristiche cliniche della popolazione in studio unitamente alla tromboprofilassi per le donne sottoposte a taglio cesareo rappresentano verosimilmente i principali determinanti di tale andamento, così come raccomandato dalle linee guida sul parto cesareo (5-7).

All'aumentare dell'età si assiste a un aumento delle donne con prescrizione di eparinici per tutti i trimestri considerati, e in modo più netto in coloro che sono state sottoposte a parto cesareo, dove la prevalenza d'uso passa dal 55,7% nelle donne con età inferiore ai 34 anni fino al 65,4% nelle donne ultraquarantenni (Tabella 2.5.1). Questo dato è in linea con una maggiore prevalenza di altri fattori di rischio di tromboembolismo venoso, come la presenza di ipertensione, malattie cardiovascolari e obesità (8-10).

Bibliografia

1. Marik PE, Plante AL. Venous thromboembolic disease and pregnancy. *N Engl J Med* 2008;359:2025-33.
2. Linee guida Siset Screening di Trombofilia e Indicazioni alla Profilassi Farmacologica in Gravidanza 2007. [<http://www.siset.org/images/PDF/LG5.pdf>] (ultimo accesso 27/07/2020).
3. Bates MB, Greer IA, Middeldorp S, et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy and pregnancy. *Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines* (9th edition). *Chest* 2012;141.
4. National Institute for Health and Care Excellence (UK). Clinical guideline on caesarean section (NICE Clinical guideline 132). London: NICE. Published: 23 november 2011. Last updated 4 september 2019 [<https://www.nice.org.uk/guidance/cg132>] (ultimo accesso 27/07/2020).
5. Linea guida Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia (SIGO). Il rischio tromboembolico in gravidanza e puerperio 2018 [<https://www.sigo.it/linee-guida/sigo/>] (ultimo accesso 27/07/2020).
6. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists (UK). Reducing the risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium: green-top guideline No. 37a. London: RCOG; 2015 [<https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg-37a.pdf>] (ultimo accesso 27/07/2020).
7. Ducloy-Bouthors AS, Baldini A, Abdul-Kadir R, Nizard J. ESA VTE Guidelines Task Force. European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: Surgery during pregnancy and the immediate postpartum period. *Eur J Anaesthesiol* 2018;35: 130-133.
8. Ewins K, Ní Ainle F. VTE risk assessment in pregnancy. *Res Pract Thromb Haemost* 2019; 4:183-192.
9. Virkus RA, Løkkegaard E, Lidgaard Ø, et al. Risk factors for venous thromboembolism in 1.3 million pregnancies: a nationwide prospective cohort. *PLoS One* 2014;9:e96495.
10. Blondon M, Casini A, Hoppe KK, et al. Risks of venous thromboembolism after cesarean sections: a meta-analysis. *Chest* 2016; 150:572-96.

Tabella 2.5.1. Donne con almeno una prescrizione di eparinici per tipologia di parto (cesareo no/si) e per classe d'età nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza

	trimestri PRE GRAVIDANZA						trimestri IN GRAVIDANZA						trimestri POST GRAVIDANZA					
	-III		-II		-I		I		II		III		+I		+II		+III	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Eparinici	3.406	0,8	3.217	0,7	3.518	0,8	9.475	2,1	11.002	2,5	18.505	4,1	100.232	22,3	1.213	0,3	1.412	0,3
cesareo NO	1.611	0,5	1.638	0,5	1.739	0,6	4.452	1,4	5.492	1,8	9.260	3,0	19.774	6,3	702	0,2	921	0,3
≤ 34	857	0,4	905	0,4	880	0,4	1.968	1,0	2.702	1,3	4.844	2,3	9.555	4,6	408	0,2	563	0,3
35-39	509	0,6	485	0,6	553	0,7	1.620	2,0	1.897	2,3	3.104	3,8	7.106	8,8	212	0,3	265	0,3
40+	245	1,0	248	1,1	306	1,3	864	3,7	893	3,8	1.312	5,6	3.113	13,2	82	0,4	93	0,4
cesareo SI	1.795	1,3	1.579	1,2	1.779	1,3	5.023	3,7	5.510	4,0	9.245	6,8	80.458	59,1	511	0,4	491	0,4
≤ 34	703	1,0	565	0,8	528	0,7	1.412	2,0	1.885	2,6	3.536	4,9	40.370	55,7	249	0,3	219	0,3
35-39	601	1,4	540	1,2	511	1,2	1.682	3,9	1.901	4,4	3.258	7,5	26.874	61,7	155	0,4	175	0,4
40+	491	2,4	474	2,4	740	3,7	1.929	9,6	1.724	8,5	2.451	12,2	13.214	65,4	107	0,5	97	0,5

Figura 2.5.1. Prevalenza d'uso di eparinici nei periodi prima, durante e dopo la gravidanza

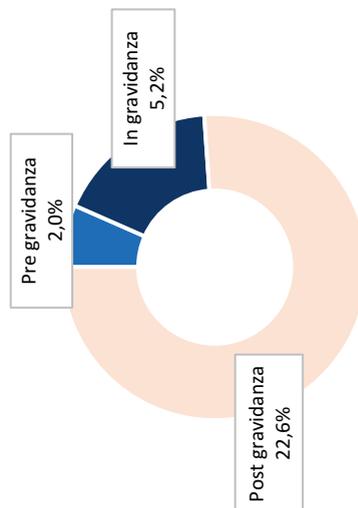
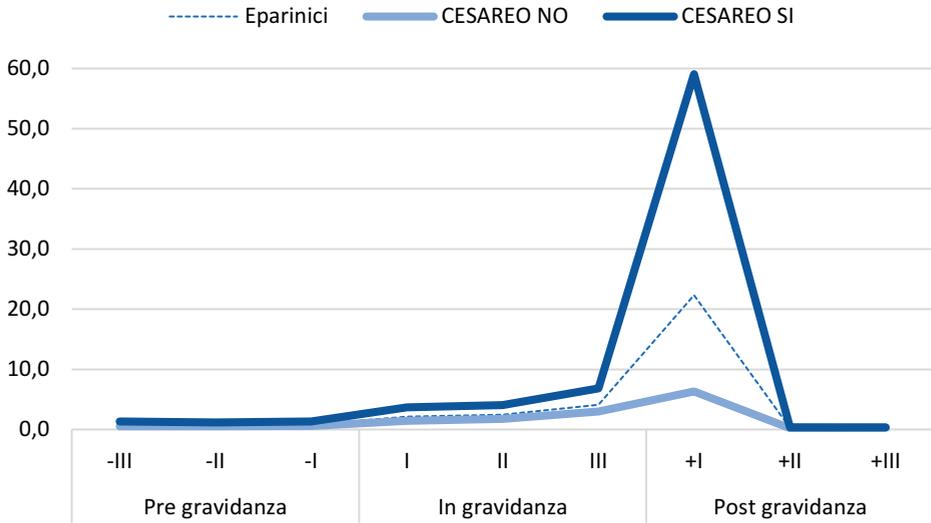


Figura 2.5.2. Prevalenza d'uso (%) di eparinici per tipologia di parto (cesareo no/sì) nei trimestri prima, dopo e durante la gravidanza



2.6 Antibiotici per uso sistemico

Key points

- L'accesso alla diagnosi prenatale invasiva nella popolazione considerata rappresenta verosimilmente il principale determinante dell'incremento di prescrizioni rilevato nel secondo trimestre (16%) per questa classe di farmaci, pur in assenza di raccomandazioni a favore della profilassi antibiotica nelle donne che si sottopongono a villocentesi e amniocentesi.
- Le diverse classi antibiotiche considerate evidenziano una prescrizione sostanzialmente orientata agli antibiotici di scelta in gravidanza, con possibili margini di miglioramento nell'attenzione alle resistenze batteriche e nella prescrizione in epoca periconcezionale.

Complessivamente in gravidanza il numero delle donne con almeno una prescrizione di antibiotici raggiunge il 31,8% (Figura 2.6.1). Il dato rilevato in gravidanza è in linea con le prevalenze d'uso riportate da altri studi *population-based* a livello europeo comprese tra il 27% e il 32% (1).

Nei diversi trimestri considerati la *trend* delle prescrizioni appare costante nei mesi che precedono il concepimento (14,5%), va incontro a una riduzione nel primo (12,0%) e nel terzo trimestre di gravidanza (11,4%) e a un incremento nel secondo trimestre (16,0%) e nei tre mesi successivi al parto (15,3%) (Tabella 2.6.1).

La prevalenza d'uso di antibiotici per classe di età materna, relativamente costante prima del concepimento e dopo il parto, mostra un significativo incremento in gravidanza, dal 29,5% nelle donne di età ≤ 34 anni al 38,4% nella fascia di età ≥ 40 anni (Tabella 2.19.2, Figura 2.19.3).

Durante la gravidanza, le infezioni sessualmente trasmissibili e quelle del tratto urinario non trattate possono comportare una morbilità significativa, tra cui l'aborto spontaneo, il parto pretermine e il basso peso alla nascita e al contempo l'esposizione ad antibiotici nel corso della gravidanza è stata associata sia a effetti a breve termine (ad esempio, anomalie congenite in caso di molecole a rischio teratogeno) che a lungo termine (ad esempio, cambiamenti nel microbioma intestinale, asma, dermatite atopica) nel neonato. Gli antibiotici beta-lattamici (es. amoxicillina, ampicillina), vancomicina, nitrofurantoina, metronidazolo, clindamicina e fosfomicina sono generalmente considerati sicuri ed efficaci mentre tetracicline e aminoglicosidi vanno evitati in gravidanza a causa di un dimostrato effetto teratogeno.

Le diverse classi antibiotiche considerate evidenziano una prescrizione sostanzialmente orientata agli antibiotici di scelta in gravidanza, con possibili margini di miglioramento nell'attenzione alle resistenze batteriche e nella prescrizione in epoca periconcezionale (Figura 2.6.2). Sette dei venticinque principi attivi più prescritti in gravidanza sono rappresentati da antibiotici. L'amoxicillina associata ad acido clavulanico, la fosfomicina e l'azitromicina sono gli antibiotici più frequentemente prescritti. È necessario arrivare al

venticinquesimo posto dei principi attivi più utilizzati in gravidanza per trovare l'ampicillina (Tabella 1.4, sezione 1).

La Tabella 2.6.2 e la Figura 2.6.3 illustrano la distribuzione dei consumi di antibiotici per uso sistemico nelle donne che hanno effettuato l'amniocentesi e la villocentesi, evidenziando un picco nelle prescrizioni in linea con la tempistica di esecuzione di queste metodiche di diagnosi prenatale invasiva.

L'accesso alla diagnosi prenatale invasiva nella popolazione considerata rappresenta verosimilmente il principale determinante dell'incremento di prescrizioni rilevato nel secondo trimestre per questa classe di farmaci, pur in assenza di raccomandazioni a favore della profilassi antibiotica nelle donne che si sottopongono a villocentesi e amniocentesi (2,3). D'altra parte, l'offerta nel primo trimestre di gravidanza dello screening per la batteriuria asintomatica, come previsto dai Livelli Essenziali di Assistenza (4), e il successivo trattamento nei casi positivi contribuiscono ragionevolmente all'incremento evidenziato nella prima parte della gravidanza. Così come il trattamento delle donne positive allo screening per lo Streptococco Beta-Emolitico di Gruppo B, insieme alla profilassi antibiotica in caso di taglio cesareo concorrono all'incremento degli antibatterici beta-lattamici nell'ultima parte della gravidanza e successivamente al parto (Figura 2.6.2).

Bibliografia

1. Petersen I, Gilbert R, Evans r, Ridolfi A, Nazareth I. Oral antibiotic prescribing during pregnancy in primary care. UK population-based study. *J Antimicrob Chemoter* 2010; 65 (10):2238-46
2. Società Italiana di Ecografia Ostetrico Ginecologica e Metodologie Biofisiche (SIEOG). Linee guida SIEOG Edizione 2015. EDITEAM Gruppo Editoriale. Cento (FE) 2015.
3. Ghi T, Sotiriadis A, Calda P, et al., on behalf of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. ISUOG Practice Guidelines: invasive procedures for prenatal diagnosis in obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;48:256-68.
4. Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri. Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502 (Gazzetta Ufficiale n. 65 del 18.03.17, Supplemento ordinario n. 15).

Tabella 2.6.1. Donne con almeno una prescrizione di antibiotici per uso sistemico nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza

	trimestri PRE GRAVIDANZA						trimestri IN GRAVIDANZA						trimestri POST GRAVIDANZA					
	-III		-II		-I		I		II		III		+		+II		+III	
	n	%	n	%	N	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Antibiotici	64.372	14,3	65.131	14,5	65.176	14,5	53.926	12,0	71.943	16,0	51.034	11,4	68.732	15,3	43.470	9,7	49.180	11,0
Tetracicline	1.452	0,3	1.630	0,4	1.812	0,4	534	0,1	67	0,0	51	0,0	217	0,1	248	0,1	328	0,1
Antibatterici beta-lattamici, penicilline	29.850	6,7	29.898	6,7	29.568	6,6	26.308	5,9	35.561	7,9	30.025	6,7	47.298	10,5	28.740	6,4	30.657	6,8
Altri antibatterici beta-lattamici	9.311	2,1	9.332	2,1	9.216	2,1	4.672	1,0	4.933	1,1	4.430	1,0	11.714	2,6	4.995	1,1	6.273	1,4
Sulfonamidi e trimetoprim	515	0,1	556	0,1	560	0,1	246	0,1	140	0,0	129	0,0	237	0,1	218	0,1	260	0,1
Macrolidi e lincosamidi	15.996	3,6	16.054	3,6	16.041	3,6	13.724	3,1	22.812	5,1	8.759	2,0	7.994	1,8	7.251	1,6	9.464	2,1
Aminoglicosidi	48	0,0	40	0,0	47	0,0	21	0,0	13	0,0	12	0,0	33	0,0	30	0,0	29	0,0
Chinoloni	10.815	2,4	11.055	2,5	11.211	2,5	3.826	0,9	1.038	0,2	991	0,2	3.366	0,8	3.445	0,8	4.346	1,0
Altri antibatterici	5.751	1,3	5.976	1,3	6.305	1,4	9.772	2,2	14.866	3,3	11.012	2,5	4.672	1,0	2.776	0,6	3.120	0,7

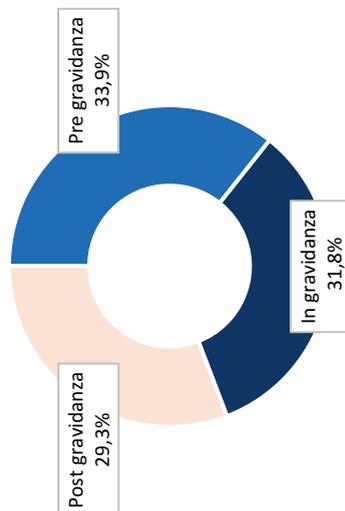
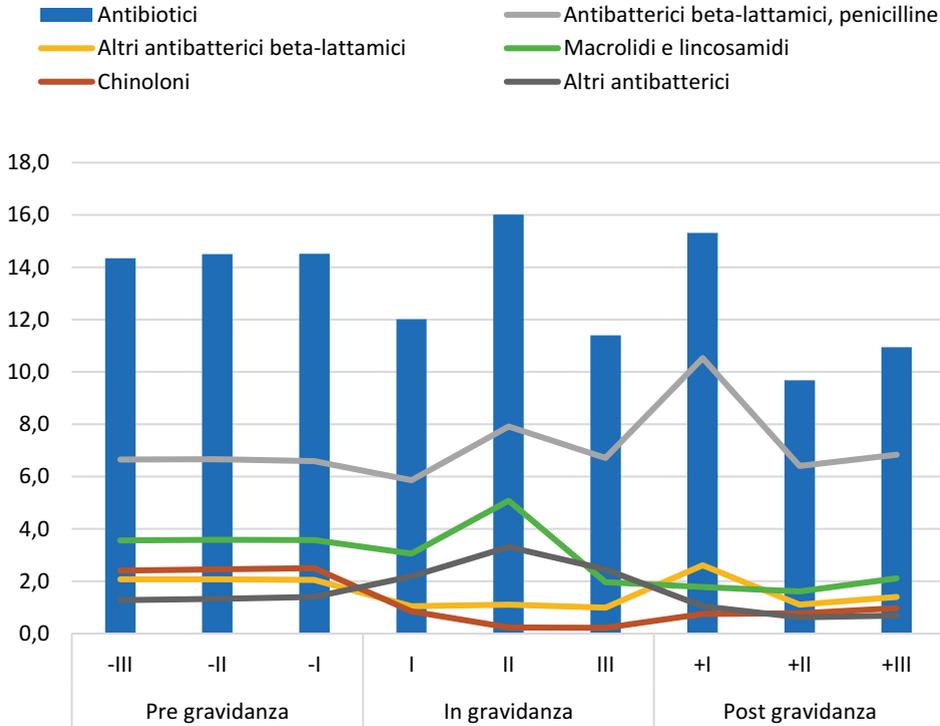
Figura 2.6.1. Prevalenza d'uso di antibiotici nei periodi prima, durante e dopo la gravidanza

Figura 2.6.2. Prevalenza d'uso (%) di antibiotici per uso sistemico nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza*

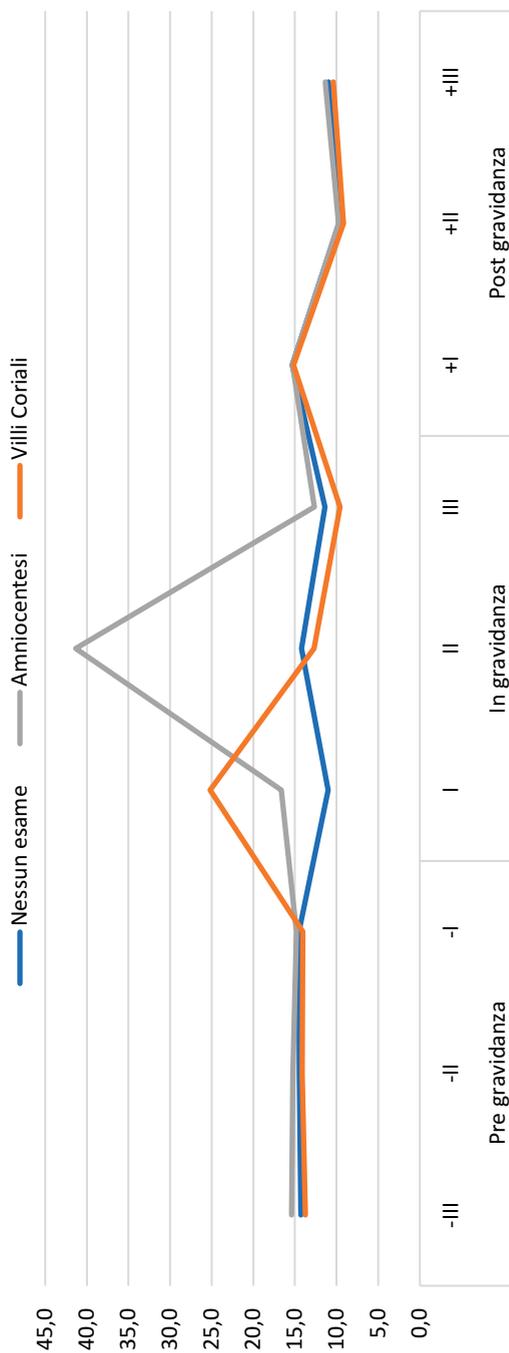


* Sono escluse le categorie di farmaci con prevalenza d'uso in gravidanza inferiore all' 1%.

Tabella 2.6.2. Donne con almeno una prescrizione di antibiotici per uso sistemico per tipo di esame di diagnosi prenatale invasiva (o nessun esame) nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza

	trimestri PRE GRAVIDANZA						trimestri IN GRAVIDANZA						trimestri POST GRAVIDANZA					
	-III		-II		-I		I		II		III		+I		+II		+III	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Nessun esame	56.422	14,3	57.165	14,5	57.343	14,5	43.427	11,0	56.137	14,2	44.888	11,4	60.510	15,3	38.353	9,7	43.292	11,0
Villi Coriali	2.812	13,8	2.886	14,1	2.876	14,1	5.147	25,2	2.596	12,7	1.954	9,6	3.098	15,2	1.874	9,2	2.124	10,4
Amniocentesi	4.836	15,4	4.788	15,2	4.659	14,8	5.229	16,6	12.986	41,3	3.966	12,7	4.803	15,3	3.067	9,8	3.568	11,4
Altro esame invasivo	217	15,1	205	14,3	210	14,6	168	11,7	226	15,7	169	11,8	241	16,8	134	9,3	138	9,6

Figura 2.6.3. Prevalenza d'uso (%) di antibiotici per uso sistemico per tipo di esame di diagnosi prenatale invasiva (o nessun esame) nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza



2.7 Antinfiammatori e corticosteroidi

Key points

- Le prescrizioni di antinfiammatori non steroidei (FANS) si riducono nel corso della gravidanza (dall'1,1% allo 0,4%) a causa del loro critico profilo di sicurezza in linea con quanto raccomandato.
- La distribuzione delle prescrizioni per gli antinfiammatori non intercetta le formulazioni da banco, presenti in questa classe di farmaci e diffusamente utilizzate.
- I *trend* prescrittivi dei corticosteroidi nei diversi trimestri di gravidanza (dal 2,1% all'1,7%), in progressivo aumento al crescere dell'età materna, rispondono in parte alla presenza di condizioni croniche preesistenti, sempre più compatibili con la gravidanza, che beneficiano di questi trattamenti.

Le conoscenze sull'uso in gravidanza dei farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) sono scarse e le informazioni specifiche sono disponibili solo per i farmaci più comuni (ibuprofene e indometacina). Sono tra le classi di farmaci più usate in gravidanza per il trattamento di condizioni cliniche acute o patologie croniche rilevanti e preesistenti alla gravidanza (1). Sono disponibili in commercio anche come farmaci da banco e questo ne facilita l'accesso alle future madri ma ne limita il controllo da parte del medico curante e del ginecologo. Il loro impiego richiede un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio. L'uso nel primo trimestre non risulta associato a rischio di malformazioni, tuttavia osservazioni da confermare suggeriscono un modesto aumento di rischio per cardiopatie e schisi orali. Tutti i FANS somministrati dopo la 34-35esima settimana possono determinare la chiusura precoce del dotto arterioso fetale con possibile conseguente ipertensione polmonare del neonato e riduzione della funzionalità renale (2). L'assunzione di FANS, e in particolare di aspirina, nel corso del terzo trimestre di gravidanza, può infatti prolungare la durata della gestazione, ritardare l'inizio del travaglio di parto, ridurre il peso del nascituro e favorire l'emorragia post parto.

I corticosteroidi, farmaci ad azione immunosoppressiva e antinfiammatoria, possono essere impiegati nel trattamento di patologie croniche di tipo autoimmune (reumatologiche, intestinali o dermatologiche) o essere indicati in gravidanza per la promozione della maturità polmonare fetale nelle donne a rischio di parto pretermine (3) e presentano un profilo di sicurezza più favorevole. L'*European Consensus Guidelines of Neonatology* (2016) raccomanda la terapia con corticosteroidi in tutte le gravidanze con minaccia di parto pretermine dal momento in cui il feto è considerato potenzialmente vitale e fino al compimento della 36esima settimana (4). Tuttavia, i corticosteroidi hanno diversi potenziali effetti collaterali, come la riduzione della crescita fetale e placentare, l'apoptosi delle cellule cerebrali e l'aumentato rischio di infezioni. La loro somministrazione deve essere quindi adeguatamente valutata in base al rischio reale di parto pretermine e deve essere ridotta evitando la pianificazione dei tagli cesarei o l'induzione dei travagli prima di 39 settimane.

Complessivamente in gravidanza il numero delle donne con almeno una prescrizione di farmaci antinfiammatori e corticosteroidi raggiunge rispettivamente l'1,7% e il 4,1% (Figura 2.7.1).

Nei diversi trimestri considerati il *trend* delle prescrizioni degli antinfiammatori appare costante nei mesi che precedono il concepimento (2,3%), va incontro a una progressiva riduzione nel corso della gravidanza (dall'1,1% allo 0,4%) e a un rapido incremento nei mesi successivi al parto (1,6%) che si mantiene nel tempo (Tabella 2.7.1, Figura 2.7.2). Anche per i corticosteroidi l'andamento si mantiene relativamente costante nei mesi preconcezionali e nel primo trimestre di gravidanza (dal 2,6% al 2,1%), decresce nella seconda parte della gravidanza per poi risalire dopo il parto, senza raggiungere tuttavia i valori pregravidici (dall'1,3% all'1,8%) (Tabella 2.7.1, Figura 2.7.2). Inoltre la distribuzione delle prescrizioni per classi di età materna mostra un progressivo incremento con l'età prima, durante e dopo la gravidanza (Tabella 2.19.1, Figura 2.19.1) per entrambe le classi di farmaci.

Nel primo trimestre di gravidanza si osserva una drastica riduzione del numero di utilizzatrici prevalenti e una quota di nuove utilizzatrici per entrambe le categorie di farmaci; tuttavia per gli antinfiammatori tale percentuale si riduce nel secondo e terzo trimestre (Figura 2.7.3), mentre per i corticosteroidi, dopo una riduzione nel secondo trimestre, la percentuale aumenta nuovamente nel terzo trimestre (Figura 2.7.4).

I corticosteroidi, farmaci ad azione immunosoppressiva e antinfiammatoria impiegati nel trattamento di patologie autoimmuni, sono ampiamente rappresentati da betametasone e prednisone che risultano i principi attivi più frequentemente prescritti (Tabella 1.4, sezione 1). Il betametasonone può essere somministrato per via sistemica o locale, passa la barriera placentare senza essere inattivato dagli enzimi placentari ed è utilizzato in gravidanza per l'induzione della maturità polmonare fetale.

La distribuzione delle prescrizioni per gli antinfiammatori non intercetta le formulazioni da banco, presenti anche in questa classe di farmaci e diffusamente utilizzate. Le prescrizioni considerate, limitate e in calo con il procedere della gravidanza, esprimono verosimilmente parte di una risposta complessiva per il trattamento di patologie croniche rilevanti e preesistenti alla gravidanza e di eventi acuti limitati nel tempo. In entrambe le condizioni la scelta dei principi attivi e la durata del trattamento devono essere sostenute da una valutazione attenta dei benefici della terapia rispetto ai rischi legati all'assunzione di questa classe di farmaci. Tra tali rischi, nell'ultima parte della gravidanza, è opportuno ricordare la chiusura prematura del dotto arterioso fetale. Ancor più in questo ambito, dove l'autoprescrizione non può essere esclusa, è importante che conoscenze e valutazioni siano condivise con le pazienti. Analogamente i *trend* prescrittivi dei corticosteroidi nei diversi trimestri considerati, in progressivo aumento al crescere dell'età materna, rispondono in parte alla presenza di condizioni croniche sempre più compatibili con la gravidanza, che beneficiano di questi trattamenti (5).

In merito a ulteriori approfondimenti per queste classi di farmaci, le nuove utilizzatrici, caratterizzate in termini di popolazione e di principi attivi prescritti, possono rappresentare un'area di particolare interesse per monitorare nel tempo le scelte prescrittive in corso di gravidanza.

Bibliografia

1. Lee E, Maneno M, et al. National patterns of medication use during pregnancy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006;15:537-45.
2. The Organization of Teratology Information Specialists (OTIS). MotherToBaby. [<https://mothertobaby.org/>] (ultimo accesso 27/07/2020).
3. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Practice Bulletin No. 171: Management of Preterm Labor. *Obstet Gynecol.* 2016;128(4):e155-64.
4. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome - 2019 Update. *Neonatology* 2019;115(4):432-450.
5. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) – Determinazione 9 agosto 2012. Aggiornamento della nota AIFA n. 66 (GU Serie Generale n.197 del 24-08-2012).

Tabella 2.7.1. Donne con almeno una prescrizione di antinfiammatori e corticosteroidi nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza

	trimestri PRE GRAVIDANZA						trimestri IN GRAVIDANZA						trimestri POST GRAVIDANZA					
	-III		-II		-I		I		II		III		+I		+II		+III	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Antinfiammatori	10.435	2,3	10.416	2,3	10.097	2,3	4.741	1,1	1.912	0,4	1.566	0,4	6.990	1,6	6.190	1,4	6.976	1,6
Coxib	690	0,2	682	0,2	638	0,1	225	0,1	51	0,0	47	0,0	207	0,1	365	0,1	432	0,1
Nimesulide	1.461	0,3	1.411	0,3	1.369	0,3	772	0,2	365	0,1	278	0,1	744	0,2	899	0,2	954	0,2
FANS tradizionali	8.612	1,9	8.624	1,9	8.424	1,9	3.869	0,9	1.541	0,3	1.274	0,3	6.187	1,4	5.084	1,1	5.813	1,3
Corticosteroidi	11.038	2,5	10.943	2,4	11.815	2,6	9.361	2,1	5.365	1,2	7.462	1,7	5.786	1,3	6.571	1,5	8.080	1,8
Corticosteroidi sistemici	10.817	2,4	10.736	2,4	11.654	2,6	9.276	2,1	5.269	1,2	7.289	1,6	5.545	1,2	6.357	1,4	7.923	1,8
Corticosteroidi intestinali	253	0,1	236	0,1	187	0,0	100	0,0	117	0,0	185	0,0	260	0,1	232	0,1	185	0,0

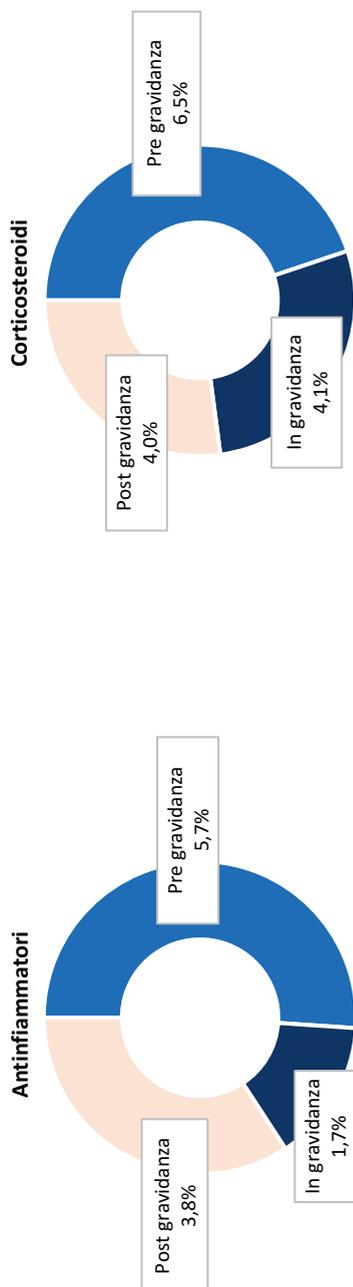
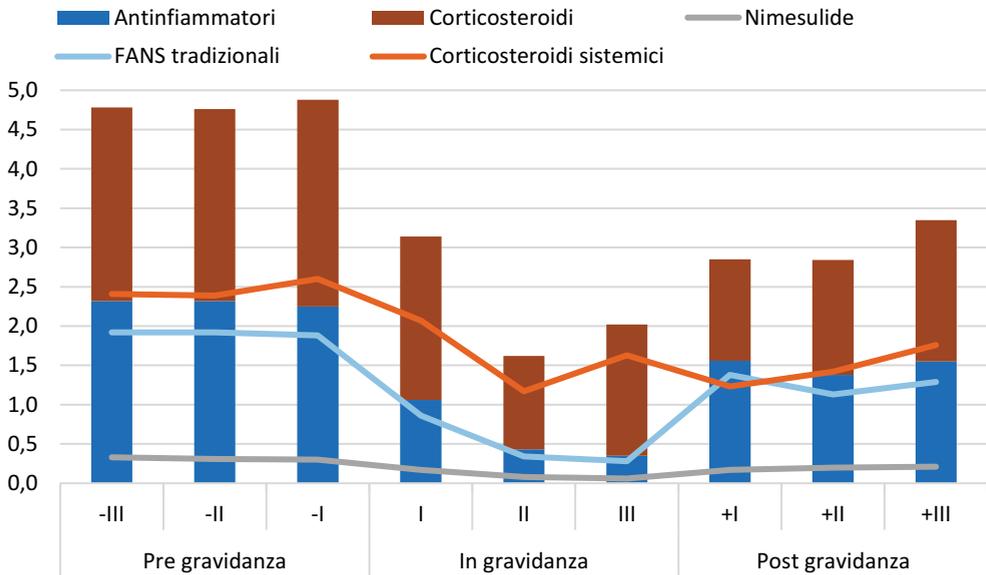
Figura 2.7.1. Prevalenza d'uso di antinfiammatori e corticosteroidi nei periodi prima, durante e dopo la gravidanza

Figura 2.7.2. Prevalenza d'uso (%) di antinfiammatori e corticosteroidi nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza*



* Sono escluse le categorie di farmaci con prevalenza d'uso in gravidanza inferiore allo 0,1%

Figura 2.7.3. Prevalenza d'uso (%) di antinfiammatori per tipologia di utilizzatrice nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza

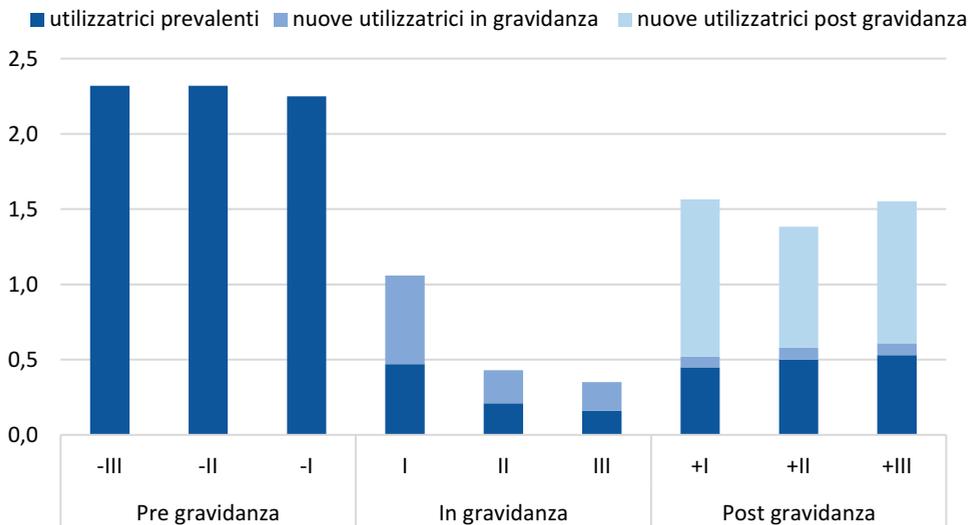
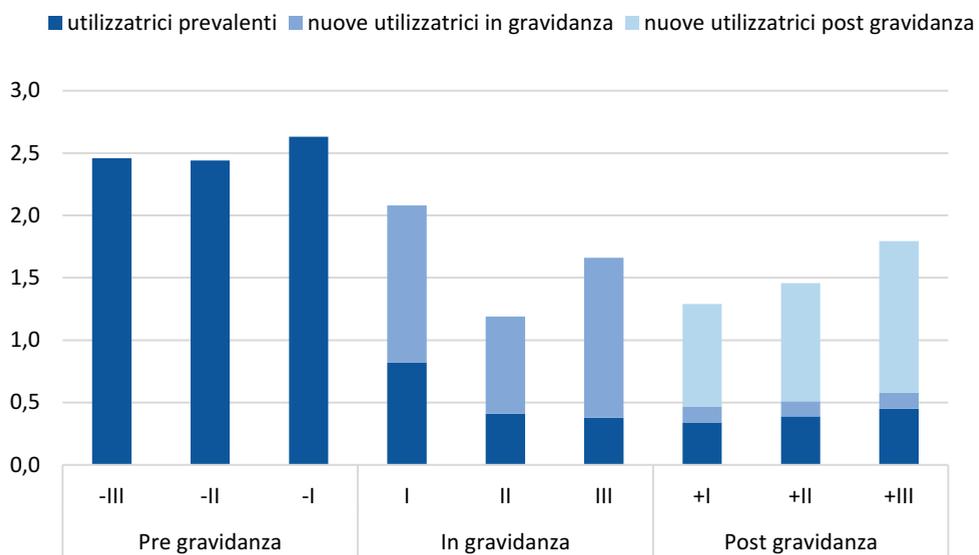


Figura 2.7.4. Prevalenza d'uso (%) di corticosteroidi per tipologia di utilizzatrice nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza

2.8 Preparazioni tiroidee

Key points

- In Italia la prescrizione delle preparazioni tiroidee aumenta nel corso della gravidanza (7,7%), con un picco nel secondo trimestre (5,8%).
- La proporzione di nuove utilizzatrici in gravidanza, che in parte si mantiene anche nel periodo post gravidanza, verosimilmente esprime un aumento dell'incidenza di diagnosi di disturbi della tiroide in questo periodo. L'offerta di screening della funzionalità tiroidea in gravidanza potrebbe spiegare parte delle nuove utilizzatrici.

In Italia il 10% della popolazione è affetta da patologie tiroidee, spesso senza sintomi, con prevalenza del sesso femminile. Una di queste patologie è l'ipotiroidismo materno in gravidanza che, se non identificato e trattato, può provocare danni al feto e compromettere il decorso della gestazione. Il feto infatti, nel primo trimestre, non è in grado di sintetizzare gli ormoni tiroidei e in questo periodo sia lo iodio, fondamentale per la sintesi degli ormoni tiroidei fetali, che gli ormoni tiroidei stessi sono di esclusiva provenienza materna. L'ipotiroidismo in gravidanza è presente in 2-3 donne su 100. Di queste lo 0,3-0,5% presenta un ipotiroidismo conclamato e il 2,5% un ipotiroidismo "subclinico" (1). Le cause di questa patologia sono: la tiroidite cronica autoimmune (la più frequente causa in Italia), uno scarso compenso con tiroxina in chi ha subito l'asportazione totale della tiroide e nelle affette da ipotiroidismo congenito e, in ultimo, una carenza iodica grave.

La prevalenza d'uso delle preparazioni tiroidee si attesta al 4,3% in epoca preconcezionale, dove si mantiene pressoché costante in tutto il periodo per poi salire a una percentuale complessiva del 7,7% in gravidanza, con un picco del 5,8% nel secondo trimestre di gravidanza. Nel primo trimestre dopo il parto questo valore si riduce al 3,2% e rimane sostanzialmente invariato nei trimestri successivi (Tabella 2.8.1, Figura 2.8.1).

La percentuale di utilizzatrici pregresse di preparati tiroidei resta per lo più costante nei periodi considerati, mentre con l'inizio della gravidanza si osserva un aumento delle prescrizioni per le nuove utilizzatrici, con una coda prescrittiva che permane anche dopo il parto (Figura 2.8.2).

Il principio attivo più prescritto di questa categoria è la levotiroxina sodica, un preparato tiroideo indicato nel trattamento degli stati di ipotiroidismo, che si posiziona al quinto posto tra i farmaci più prescritti in gravidanza, con il 7,7% delle donne che ne fanno uso, indipendentemente dalla classe di età (Tabelle 1.4 e 1.5, sezione 1).

La proporzione di nuove utilizzatrici di preparazioni tiroidee in gravidanza, che in parte si mantiene anche nel periodo post gravidanza, verosimilmente esprime un aumento dell'incidenza di diagnosi di disturbi della tiroide in questo periodo, mettendo in evidenza l'importanza di prestare attenzione alla valutazione della funzionalità tiroidea, alla diagnosi e all'eventuale trattamento di patologie a essa correlate, in epoca preconcezionale e all'inizio della gravidanza (2).

Inoltre le linee guida prodotte dall'*American Thyroid Association* (ATA) nel 2017 contengono una serie di raccomandazioni per la gestione delle patologie tiroidee durante la gravidanza e nel *post-partum*. Viene raccomandato che tutte le donne in gravidanza ricevano un apporto di iodio quotidiano ma sono tuttora insufficienti i dati per raccomandare o meno la levotiroxina in donne eutiroidee in gravidanza positive agli autoanticorpi tiroidei (3). Questa raccomandazione è confermata, tra l'altro, anche da una recente revisione Cochrane, secondo cui non è possibile trarre conclusioni chiare sull'efficacia della terapia a causa della qualità bassa o molto bassa delle prove riportate (3).

Bibliografia

1. Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol* 2018;14(5):301-16.
2. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid* 2017;27:315-89.
3. Ahsan Akhtar M, Agrawal R, Brown J, Sajjad Y, Craciunas L. Thyroxine Replacement for Subfertile Women With Euthyroid Autoimmune Thyroid Disease or Subclinical Hypothyroidism. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;6(6):CD011009.

Tabella 2.8.1. Donne con almeno una prescrizione di preparazioni tiroidee *overall* e per tipologia di utilizzatrice nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza

	trimestri PRE GRAVIDANZA			trimestri IN GRAVIDANZA			trimestri POST GRAVIDANZA											
	-III	-II	-I	I	II	III	+	++	+III									
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%								
Preparazioni tiroidee	11.905	2,7	12.532	2,8	13.159	2,9	19.952	4,4	25.852	5,8	22.670	5,1	14.261	3,2	13.422	3,0	13.788	3,1
Utilizzatrici pregresse	11.905	2,7	12.532	2,8	13.159	2,9	13.638	3,0	13.896	3,1	11.865	2,7	9.998	2,2	9.771	2,2	9.667	2,2
Nuove utilizzatrici in gravidanza	0	0,0	0	0,0	0	0,0	6314	1,4	11.956	2,7	10.805	2,4	3.666	0,8	2.813	0,6	2.711	0,6
Nuove utilizzatrici post gravidanza	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	597	0,1	838	0,2	1.410	0,3

Figura 2.8.1. Prevalenza d'uso di preparazioni tiroidee nei periodi prima, durante e dopo la gravidanza

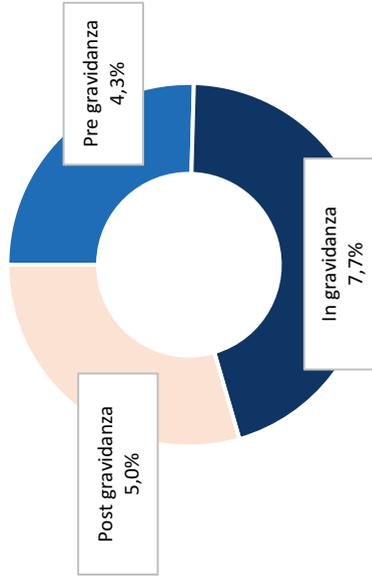
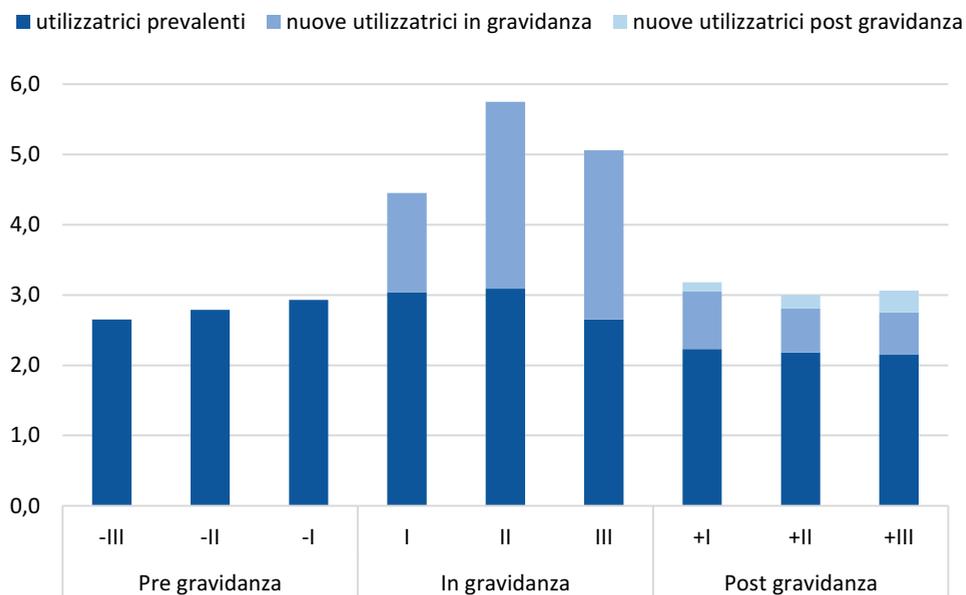


Figura 2.8.2. Prevalenza d'uso (%) di preparazioni tiroidee per tipologia di utilizzatrice prima, durante e dopo la gravidanza

2.9 Ipolipemizzanti

Key points

- La prescrizione di ipolipemizzanti in gravidanza è bassa (0,15%).
- L'utilizzo di statine, seppure ridotto in gravidanza, necessita di una attenta valutazione dei rischi e dei benefici del trattamento in questa condizione, nonché più in generale dell'appropriatezza prescrittiva.

La prevalenza d'uso degli ipolipemizzanti in gravidanza passa dallo 0,20% nel periodo preconcezionale allo 0,15% in gravidanza, stabilizzandosi su questi valori anche nei mesi successivi al parto (Tabella 2.9.1, Figura 2.9.1).

Per quanto questa categoria di farmaci risulti poco prescritta in gravidanza, permane una piccola percentuale di donne che continua a utilizzare le statine (Figura 2.9.2), farmaci non raccomandati in gravidanza (1-3). In tal senso è necessario ricordare l'importanza di un'attenta valutazione dei rischi e dei benefici del trattamento di questa condizione, nonché più in generale dell'appropriatezza prescrittiva.

Bibliografia

1. Karalis DG, Hill AN, Clifton S, Wild RA. The risks of statin use in pregnancy: A systematic review. *J Clin Lipidol* 2016;10:1081-90.
2. Halpern DG, Weinberg CR, Pinnelas R, et al. Use of medication for cardiovascular disease during pregnancy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:457-76.
3. National Institute for Health and Care Excellence (UK). Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification (NICE Clinical guideline 181) London: NICE. Published 18 July 2014. Updated september 2016. [<https://www.nice.org.uk/guidance/cg181>] (ultimo accesso 27/07/2020).

Tabella 2.9.1. Donne con almeno una prescrizione di ipolipemizzanti nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza

	trimestri PRE GRAVIDANZA						trimestri IN GRAVIDANZA						trimestri POST GRAVIDANZA					
	-III	-II	-I	n	%		I	II	III	n	%	+I	+II	+III	n	%		
Ipolipemizzanti	535	0,12	509	0,11	494	0,11	322	0,07	175	0,04	282	0,06	293	0,07	338	0,08	397	0,09
Ipolipemizzanti da soli	500	0,11	481	0,11	469	0,10	310	0,07	172	0,04	282	0,06	277	0,06	316	0,07	376	0,08
Statine da sole	378	0,08	359	0,08	347	0,08	220	0,05	68	0,02	65	0,01	192	0,04	236	0,05	289	0,06
Fibrati	46	0,01	44	0,01	36	0,01	23	0,01	13	0,00	9	0,00	16	0,00	24	0,01	30	0,01
Statine in associazione	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Ezetimibe da sola o in associazione	60	0,01	50	0,01	46	0,01	29	0,01	7	0,00	9	0,00	26	0,01	35	0,01	39	0,01

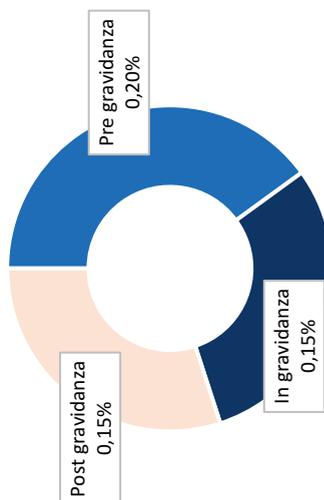
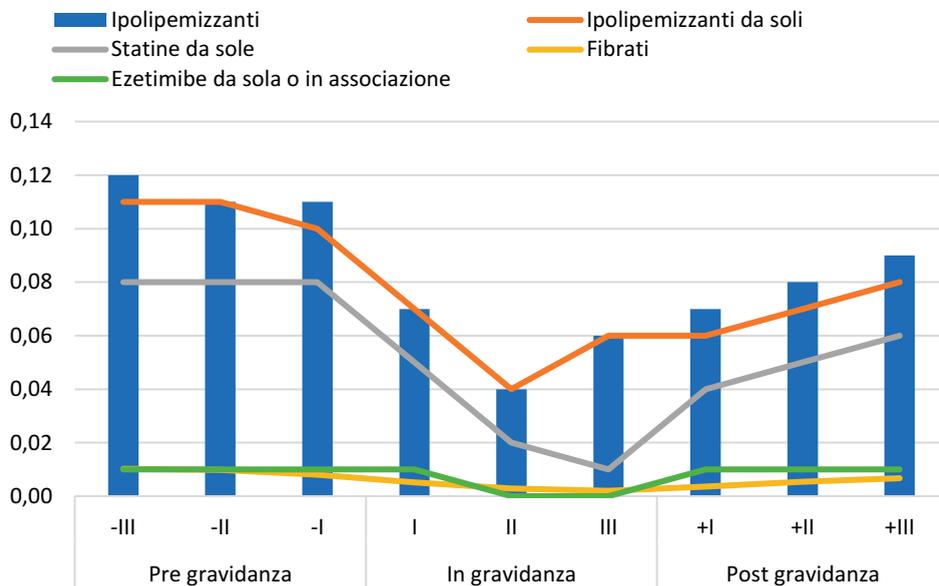
Figura 2.9.1. Prevalenza d'uso di ipolipemizzanti nei periodi prima, durante e dopo la gravidanza

Figura 2.9.2. Prevalenza d'uso di ipolipemizzanti (%) nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza*



* Sono escluse le categorie di farmaci con prevalenza d'uso in gravidanza inferiore allo 0,01%

2.10 Antipertensivi

Key points

- La prevalenza d'uso degli antipertensivi in epoca preconcezionale si attesta all'1,2%, raggiunge una percentuale complessiva intorno al 2% in gravidanza, per poi passare al 2,9% nei mesi successivi al parto.
- Il profilo prescrittivo delle varie classi di antipertensivi sembra essere in linea con la scelta di antipertensivi compatibili con la gravidanza.
- Permangono piccoli numeri di prescrizioni di farmaci antipertensivi inappropriati in gravidanza.
- Le donne con ipertensione cronica dovrebbero essere valutate in epoca preconcezionale per un esame accurato della patologia e per la scelta di un trattamento compatibile con la gravidanza.

A causa dell'aumento dell'età delle donne al parto, dell'obesità e delle patologie croniche sempre più frequenti, i disordini ipertensivi in gravidanza rappresentano un serio problema di salute pubblica nel mondo e in Italia essendo tra le prime cause di mortalità e morbilità materna e perinatale (1-4). In gravidanza la prevalenza dell'ipertensione cronica o preesistente, dell'ipertensione gestazionale e della preeclampsia è rispettivamente pari al 5,2-8,2%, 1,8-4,4% e 0,2-9,2% (5).

I farmaci antipertensivi utilizzabili in sicurezza nel primo trimestre di gravidanza sono: metildopa, labetalolo e nifedipina. Gli ACE-inibitori e gli antagonisti dei recettori dell'angiotensina II (sartani) vanno invece sospesi quando si programma o si accerta una gravidanza perché la loro assunzione è associata a una maggiore incidenza di malformazioni congenite cardiovascolari e del sistema nervoso centrale (6). Non esistono farmaci in grado di sostituire l'effetto nefroprotettore degli ACE-inibitori e dei sartani, tuttavia l'uso di altri antipertensivi può sopperire al problema riducendo la pressione arteriosa in gravidanza. L'ipertensione può continuare o comparire in puerperio anche in donne che non avevano avuto alcun problema pressorio in gravidanza (6). Il farmaco raccomandato in puerperio è la nifedipina (calcio antagonista) per la capacità di questa molecola di migliorare la perfusione renale e la diuresi particolarmente vantaggiosa nella fase critica del richiamo di liquidi che caratterizza il puerperio (7).

La prevalenza d'uso degli antipertensivi in epoca preconcezionale si attesta all'1,2%, raggiunge una percentuale complessiva intorno al 2% in gravidanza, per poi passare al 2,9% nei mesi successivi al parto (Figura 2.10.1). Considerando l'utilizzo per trimestri (Tabella 2.10.1, Figura 2.10.2), la prevalenza d'uso si mantiene pressoché costante nel periodo pre gravidanza (oscillando tra lo 0,76-0,74%), si riduce lievemente nel primo trimestre di gravidanza (0,69%) e poi inizia ad aumentare, passando dallo 0,71% del secondo trimestre all'1,41% del terzo trimestre, fino a raggiungere il picco del 2,4% nei primi tre mesi dopo il parto. Successivamente la prevalenza d'uso subisce un netto calo, seppur non raggiungendo i livelli osservati nel periodo pre gravidanza.

Con l'inizio della gravidanza si assiste a un abbandono della terapia antipertensiva per una quota di utilizzatrici prevalenti (espressione di una forma cronica o preesistente di ipertensione), mentre il numero di nuove utilizzatrici (espressione di patologie che insorgono in gravidanza, come l'ipertensione gestazionale o preeclampsia) tende ad aumentare nel corso della gravidanza, raggiungendo un picco nel terzo trimestre (Figura 2.10.3).

Il profilo prescrittivo delle varie classi di antipertensivi (Figura 2.10.2) sembra essere in linea con la scelta di antipertensivi compatibili con la gravidanza (7). I calcio-antagonisti, insieme agli agonisti alfa-2 adrenergici, risultano essere i farmaci più prescritti in tutti i trimestri di gravidanza, così come nel primo trimestre post gravidanza; di contro, la quota di farmaci controindicati in gravidanza, come gli ACE-inibitori e i sartani da soli o in associazione, si attestano su valori piuttosto contenuti in tutti i trimestri di gravidanza.

L'analisi del *pattern* di utilizzo delle diverse classi di farmaci antipertensivi (Tabella 2.10.2, Figura 2.10.4) mostra che la quota di abbandoni della terapia avviene prevalentemente da parte delle donne in trattamento con farmaci non raccomandati in gravidanza e che la quota (15,7%) di utilizzatrici prevalenti che permane nel primo trimestre di gravidanza è probabilmente dovuta in gran parte alla mancata conoscenza della gravidanza da parte della donna. Tale fenomeno è confermato dal fatto che circa il 60% di queste prescrizioni si concentra nel primo mese di gravidanza (Figura 2.10.6). Tale dato infatti crolla a circa il 2% durante gli altri due trimestri di gravidanza, per poi risalire fino all'11% e oltre nei mesi successivi al parto. Inoltre la quota di donne che passa dall'utilizzo di un farmaco non raccomandato a un farmaco raccomandato appare limitata, a differenza di quella più consistente di donne ipertese che abbandonano il farmaco non raccomandato in gravidanza restando di fatto senza trattamento.

Per quanto riguarda il profilo prescrittivo nelle nuove utilizzatrici in gravidanza (Figura 2.10.5), quadro compatibile con l'insorgenza di ipertensione gestazionale e preeclampsia, appare evidente un uso preferibile di classi di farmaci raccomandati (calcio-antagonisti e agonisti alfa-2 adrenergici), indicando una tempestiva presa in carico delle donne quando l'ipertensione insorge in gravidanza, per quanto permanga una piccola percentuale di prescrizioni di farmaci non raccomandati in tutti i trimestri di gravidanza, che necessiterebbe di una maggiore attenzione per la valutazione dell'appropriatezza prescrittiva.

Le prescrizioni degli antipertensivi controindicati in gravidanza, pur contenute, appaiono ulteriormente migliorabili con la programmazione della gravidanza, raccomandata in presenza di patologie croniche. Infatti, le donne con ipertensione cronica dovrebbero essere valutate in epoca preconcezionale per un esame accurato della patologia e per la scelta di un trattamento compatibile con la gravidanza, in accordo alle raccomandazioni delle linee guida per il trattamento dell'ipertensione in gravidanza (8).

Bibliografia

1. Khan KS, Wojdyla D, Say L, et al. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet* 2006;367:1066–74.
2. Say L, Chou D, Gemmill A, et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health* 2014;2:e323–e333.
3. Donati S, Maraschini A, Lega I, et al. Regional Maternal Mortality Working Group. Maternal mortality in Italy: Results and perspectives of record-linkage analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2018;97(11):1317-13.
4. Donati S, Senatore S, Ronconi A. Regional Maternal Mortality Working Group. Obstetric near-miss cases among women admitted to intensive care units in Italy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2012;91(4):452-7.
5. Sibai BM. Etiology and management of postpartum hypertension-preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206(6):470-5.
6. Magee L, von Dadelszen P. Prevention and treatment of postpartum hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 30 (4):CD004351
7. Abalos E, Duley L, Steyn D, Gialdini C. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database of Syst Rev* 2018;10:CD002252.
8. National Institute for Health and Care Excellence (UK). Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. NICE guideline [NG133]. London: NICE. Published 25 June 2019 [<https://www.nice.org.uk/guidance/ng133>] (ultimo accesso 27/07/2020).

Tabella 2.10.1. Donne con almeno una prescrizione di antipertensivi nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza

	trimestri PRE GRAVIDANZA						trimestri IN GRAVIDANZA						trimestri POST GRAVIDANZA					
	-III		-II		-I		I		II		III		+I		+II		+III	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Antipertensivi	3.409	0,76	3.370	0,75	3.309	0,74	3.104	0,69	3.210	0,71	6.333	1,41	10.885	2,42	4.375	0,97	4.233	0,94
ACE-inibitori (da soli o in ass.)	802	0,18	816	0,18	833	0,19	564	0,13	140	0,03	103	0,02	979	0,22	957	0,21	1.012	0,23
Agonisti alfa-2 adrenergici	192	0,04	202	0,04	185	0,04	728	0,16	1.160	0,26	2.457	0,55	3.695	0,82	752	0,17	510	0,11
Antagonisti recettori Angiotensina II (da soli o in ass.)	573	0,13	539	0,12	538	0,12	377	0,08	114	0,03	105	0,02	478	0,11	562	0,13	620	0,14
Beta-bloccanti (da soli o in ass.)	1.337	0,30	1.281	0,29	1.259	0,28	957	0,21	602	0,13	848	0,19	2.006	0,45	1.202	0,27	1.308	0,29
Calcio-antagonisti (da soli)	671	0,15	681	0,15	714	0,16	1.011	0,23	1.484	0,33	3.348	0,75	5.830	1,30	1.585	0,35	1.330	0,30
Diuretici	406	0,09	417	0,09	378	0,08	235	0,05	90	0,02	124	0,03	824	0,18	443	0,10	402	0,09
Alfa-bloccanti periferici	46	0,01	57	0,01	54	0,01	28	0,01	11	0,00	10	0,00	56	0,01	52	0,01	51	0,01
Aliskiren (da solo o in ass.)	4	0,00	4	0,00	3	0,00	1	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	0,00

Figura 2.10.1. Prevalenza d'uso di antipertensivi nei periodi prima, durante e dopo la gravidanza

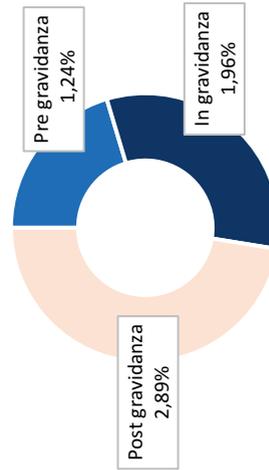
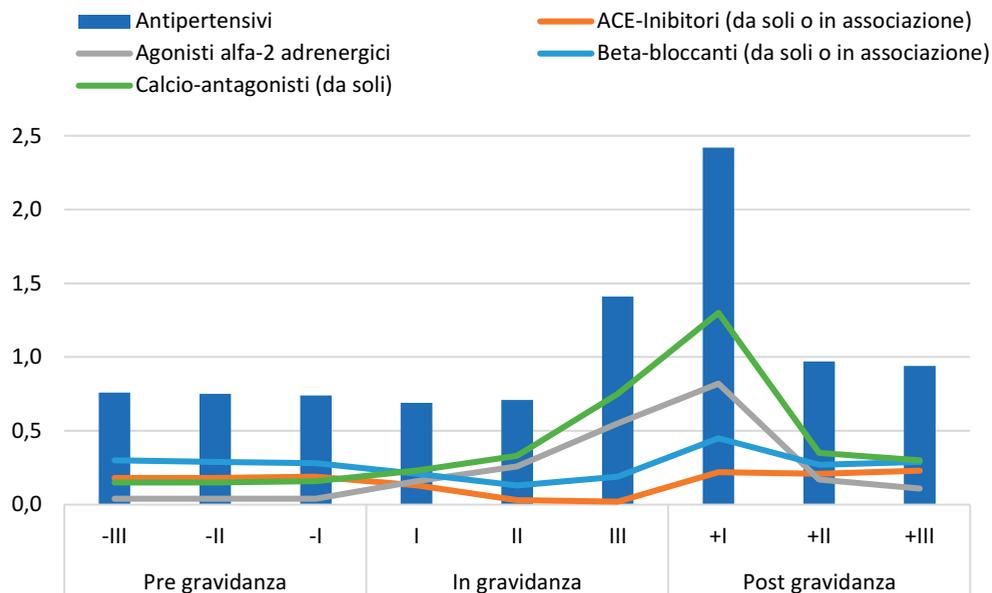


Figura 2.10.2. Prevalenza d'uso (%) di antipertensivi nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza*

* Sono escluse le categorie di farmaci con prevalenza d'uso in gravidanza inferiore allo 0,15%

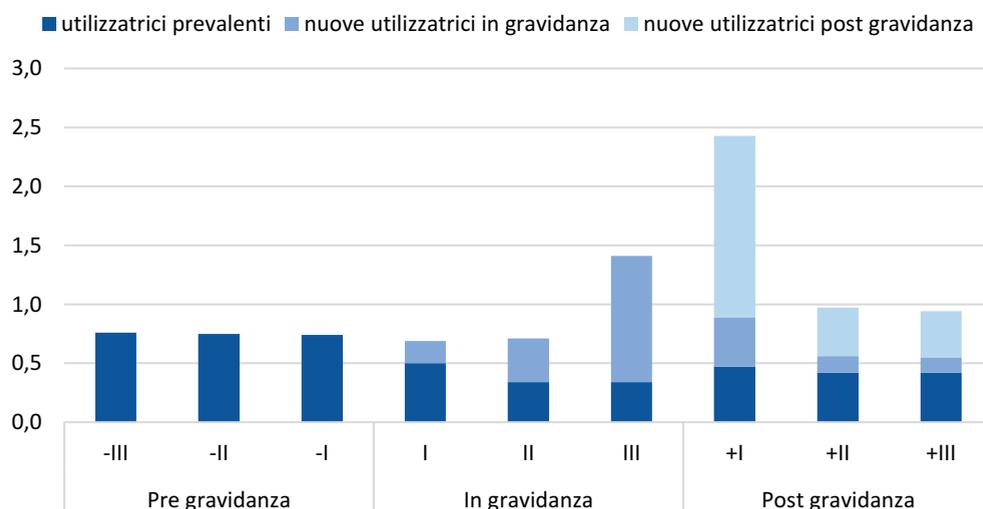
Figura 2.10.3. Prevalenza d'uso (%) di antipertensivi per tipologia di utilizzatrice nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza

Tabella 2.10.2. Pattern di utilizzo delle diverse classi di antipertensivi nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza

	trimestri PRE GRAVIDANZA						trimestri IN GRAVIDANZA						trimestri POST GRAVIDANZA					
	-III	-II	-I	n	%	%	I	II	III	n	%	%	+I	+II	+III	n	%	%
Utilizzatrici prevalenti																		
N=5.560																		
Antipertensivi non raccomandati [^]	1.788	32,2	1.777	32,0	1.766	31,8	871	15,7	132	2,4	95	1,7	634	11,4	780	14,0	840	15,1
Altro (antipertensivo)	31	0,6	37	0,7	33	0,6	17	0,3	5	0,1	3	0,1	9	0,2	13	0,2	10	0,2
Beta-bloccanti	1.015	18,3	954	17,2	906	16,3	551	9,9	324	5,8	307	5,5	370	6,7	337	6,1	386	6,9
Calcio-antagonisti	448	8,1	458	8,2	483	8,7	510	9,2	582	10,5	635	11,4	731	13,1	508	9,1	466	8,4
Agonisti alfa-2 adrenergici	127	2,3	144	2,6	121	2,2	315	5,7	506	9,1	496	8,9	352	6,3	241	4,3	191	3,4
Non utilizzatrici	2.151	38,7	2.190	39,4	2.251	40,5	3.296	59,3	4.011	72,1	4.024	72,4	3.464	62,3	3.681	66,2	3.667	66,0
Nuove utilizzatrici in gravidanza																		
N=6.067																		
Antipertensivi non raccomandati [^]	0	0,0	0	0,0	0	0,0	318	5,2	212	3,5	234	3,9	260	4,3	231	3,8	245	4,0
Altro (antipertensivo)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	3	0,0	5	0,1	7	0,1	5	0,1	4	0,1	5	0,1
Beta-bloccanti	0	0,0	0	0,0	0	0,0	167	2,8	230	3,8	495	8,2	293	4,8	103	1,7	98	1,6
Calcio-antagonisti	0	0,0	0	0,0	0	0,0	208	3,4	768	12,7	2.589	42,7	815	13,4	209	3,4	168	2,8
Agonisti alfa-2 adrenergici	0	0,0	0	0,0	0	0,0	144	2,4	428	7,1	1.472	24,3	504	8,3	102	1,7	63	1,0
Non utilizzatrici	6.067	100,0	6.067	100,0	6.067	100,0	5.227	86,2	4.406	72,6	1.270	20,9	4.190	69,1	5.418	89,3	5.488	90,5

[^] ACE-inibitori e antagonisti dell'angiotensina II (sartani) da soli o in associazione

Figura 2.10.4. Pattern di utilizzo delle diverse classi di antipertensivi prima, durante e dopo la gravidanza nelle utilizzatrici prevalenti (N=5.560; 1,2% delle donne in gravidanza)

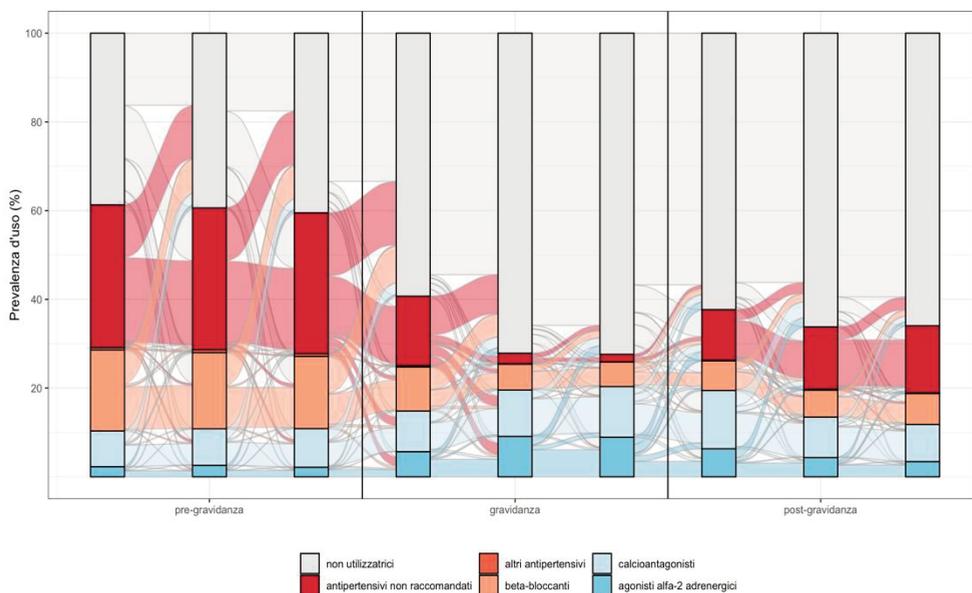


Figura 2.10.5. Pattern di utilizzo delle diverse classi di antipertensivi durante e dopo la gravidanza nelle nuove utilizzatrici in gravidanza (N=6.067; 1,3% delle donne in gravidanza)

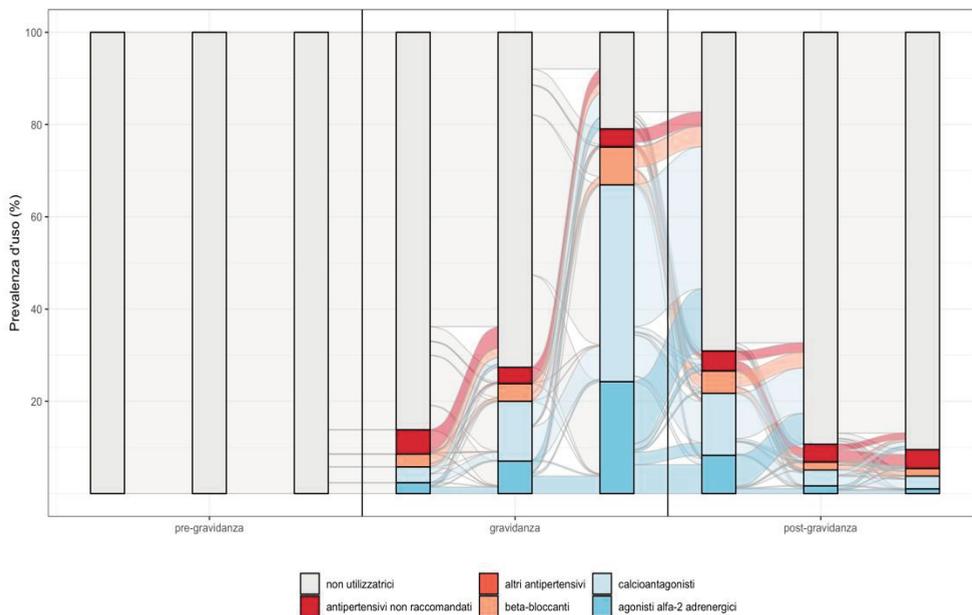


Figura 2.10.6. Pattern di utilizzo delle diverse classi di antipertensivi nelle nuove utilizzatrici post gravidanza (N=8.287; 1,8% delle donne in gravidanza)

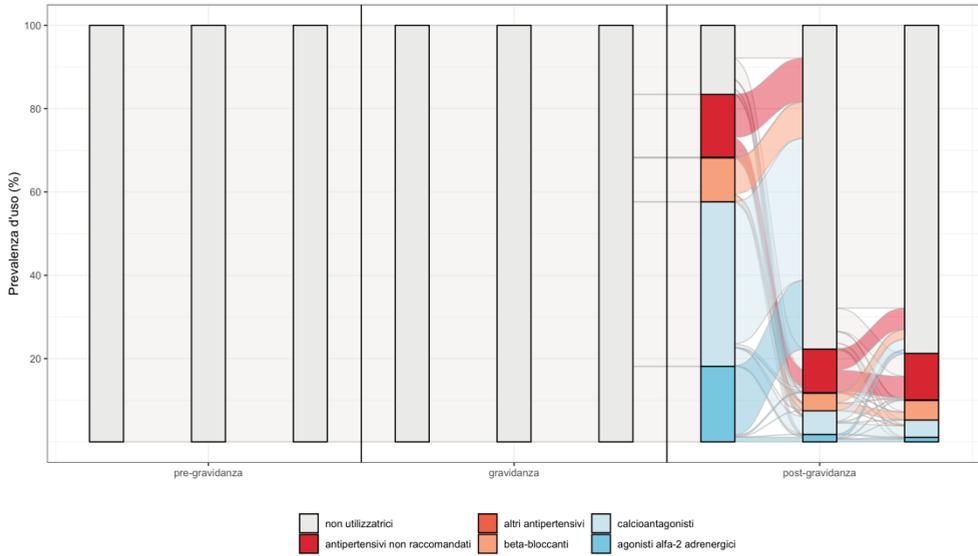
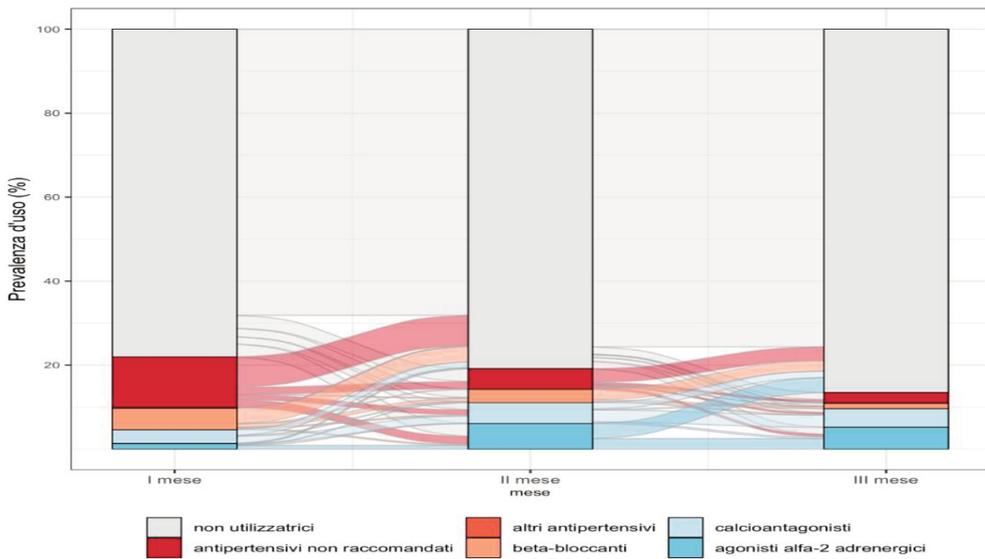


Figura 2.10.7. Pattern di utilizzo delle diverse classi di antipertensivi nei primi tre mesi di gravidanza per le utilizzatrici prevalenti*[^]



*Dati relativi a Emilia-Romagna, Lazio, Puglia

[^] Il 59,5% delle utilizzatrici di antipertensivi non raccomandati nel primo trimestre utilizzava tali farmaci esclusivamente nel primo mese di gravidanza

2.11 Antidiabetici

Key points

- L'utilizzo degli antidiabetici aumenta con la gravidanza, raggiungendo il picco nel terzo trimestre (2,13%) a favore di insuline e analoghi (riconducibile all'insorgenza di diabete gestazionale) e si riduce allo 0,49% nel periodo post gravidanza.
- Il profilo prescrittivo delle varie classi di antidiabetici è in linea con gli standard italiani per la cura del diabete mellito che non raccomandano l'utilizzo di antidiabetici orali e della terapia iniettiva non insulinica in gravidanza.

Durante la gravidanza, le modifiche dell'assetto ormonale e l'aumento del peso possono causare una ridotta risposta all'insulina. Nella maggior parte delle gravidanze la produzione di insulina è sufficiente a superare questa resistenza ma in alcuni casi ciò non avviene, soprattutto negli ultimi mesi della gravidanza, facilitando l'insorgenza del diabete gestazionale (1). In genere questa condizione tende a scomparire dopo il parto ma talvolta può ripresentarsi a distanza di anni come diabete di tipo 2. Secondo i dati di prevalenza nazionali ed europei, circa il 6-7% di tutte le gravidanze è complicato dal diabete (ogni anno in Italia più di 40.000 gravidanze) (2).

La prevalenza d'uso di antidiabetici in epoca preconcezionale, espressione delle forme di diabete mellito preesistente alla gravidanza, si colloca intorno allo 0,69%, sale in gravidanza raggiungendo una percentuale complessiva del 2,64%, con un *trend* in crescita che raggiunge il 2,13% nel terzo trimestre, a favore di insuline e analoghi (2%), e si riduce allo 0,49% nel periodo post gravidanza. L'utilizzo della metformina si dimezza nel corso della gravidanza passando dallo 0,27% del primo trimestre allo 0,14% del terzo trimestre (Tabella 2.11.1, Figure 2.11.1 e 2.11.2).

Tra le donne utilizzatrici prima della gravidanza la categoria più prescritta è quella degli antidiabetici orali (prevalenza d'uso tra queste donne: 36%, 38,8% e 42% nel terzo, secondo e primo trimestre preconcezionali) riconducibili alla presenza di diabete di tipo 2, seguiti dalle insuline e analoghi (25,9%, 25,3%, e 25,3%), legati verosimilmente alle forme di diabete di tipo 2 e di tipo 1 (Tabella 2.11.2, Figura 2.11.4).

Mentre le utilizzatrici di insulina e analoghi sono per lo più persistenti al trattamento nei trimestri che precedono la gravidanza, le utilizzatrici di altri antidiabetici sono meno costanti. Durante la gravidanza in queste donne si osserva un incremento importante della prevalenza d'uso di insulina, che dal 30,5% giunge al 40,5% nel terzo trimestre di gravidanza ed è riconducibile a un maggior rischio di diabete gestazionale, ma anche al fatto che l'insulina è di scelta in gravidanza. Dopo il parto la prevalenza d'uso di insulina torna rapidamente a livelli precedenti la gravidanza, mentre la prevalenza d'uso di antidiabetici orali, che era scesa fino all'8,5% in gravidanza, non torna ai livelli precedenti. Questo potrebbe indicare che, oltre all'utilizzo per diabete di tipo 2, si osservi un utilizzo di metformina anche per indicazioni *off-label*, che vengono gestite diversamente all'insorgenza della gravidanza.

L'alto numero di nuove utilizzatrici durante la gravidanza è riconducibile all'insorgenza di diabete gestazionale (Figure 2.11.3 e 2.11.5). Infatti, l'utilizzo in queste donne si concentra nel secondo e terzo trimestre e quasi interamente nella categoria di insuline e analoghi: la prevalenza d'uso di questi farmaci è dello 0,92% e 2,02% rispettivamente nel secondo e terzo trimestre. Una quota ridotta ma non trascurabile di donne nuove utilizzatrici (fino al 3,8% nel terzo trimestre) utilizza antidiabetici orali, un utilizzo attualmente non raccomandato. La quasi totalità di queste donne (più del 97%) non utilizza più farmaci antidiabetici dopo la gravidanza.

I dati osservati possono essere comparati con uno studio pubblicato recentemente che descrive l'uso di antidiabetici prima, durante e dopo la gravidanza in sette regioni europee in un arco temporale che va dal 2004 al 2010. L'utilizzo appare in crescita in particolare durante la gravidanza: la prevalenza d'uso nel terzo trimestre osservata nella regione in studio con prevalenza maggiore era 2,2%, in linea con la media osservata nel nostro campione; nello studio, tuttavia, questo valore era più che doppio rispetto alle altre regioni (3). Il *trend* in crescita è da ricondurre sia alla maggiore prevalenza di diabete nella popolazione sia alla crescita dell'età delle donne in gravidanza.

Gli standard italiani per la cura del diabete mellito, prodotti nel 2018 dall'Associazione Medici Diabetologi e dalla Società Italiana di Diabetologia (4), in merito al trattamento del diabete in gravidanza, pur affrontando in dettaglio la questione dell'utilizzo degli ipoglicemizzanti orali in gravidanza, confermano che gli antidiabetici orali e la terapia iniettiva non insulinica non sono attualmente raccomandati in gravidanza e una eventuale introduzione della metformina rimane sospesa in attesa di dati certi sulla sua sicurezza nel lungo termine sul feto e sulla prole.

Questi aspetti appaiono rilevanti, anche in considerazione dell'aumento dell'obesità e del diabete, nonché dell'età materna al concepimento, che comportano un numero sempre più elevato di donne con diabete non diagnosticato in età fertile. Oltre a ciò le donne diabetiche in età fertile dovrebbero programmare la gravidanza ed essere valutate in epoca preconcezionale, in particolare per ottenere un adeguato controllo glicemico, al fine di ridurre il rischio di esiti avversi della riproduzione, nonché per orientare la scelta dei trattamenti della patologia e delle sue eventuali complicanze in vista del concepimento.

Bibliografia

1. The National Institute for Health and Care Excellence (UK). Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period NICE guideline [NG3]. London: NICE. Published date: 25 February 2015. Last updated: 26 August 2015 [<https://www.nice.org.uk/guidance/ng3>] (ultimo accesso 27/07/2020).
2. ISSalute: Diabete gestazionale [<https://www.issalute.it/index.php/la-salute-dalla-a-alla-z-menu/d/diabete-gestazionale#terapia>] (ultimo accesso 27/07/2020).

3. Charlton RA, Klungsøyr K, Neville AJ, Jordan S, Pierini A, Berg LTW de J den, et al. Prescribing of Antidiabetic Medicines before, during and after Pregnancy: A Study in Seven European Regions. PLoS ONE. 2016;11:e0155737.
4. Associazione Medici Diabetologi (AMD) - Società Italiana di Diabetologia (SID). Standard italiani per la cura del diabete mellito 2018 [<https://aemmedi.it/wp-content/uploads/2009/06/AMD-Standard-unico1.pdf>] (ultimo accesso 27/07/2020).

Tabella 2.11.1. Donne con almeno una prescrizione di antidiabetici nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza

	trimestri PRE GRAVIDANZA				trimestri IN GRAVIDANZA				trimestri POST GRAVIDANZA									
	-III	-II	-I		I	II	III		+	++	+++							
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%						
Antidiabetici	2.012	0,45	2.094	0,47	2.204	0,49	2.540	0,57	4.682	1,04	9.541	2,13	1.369	0,30	1.451	0,32	1.595	0,36
Ipoglicemizzanti orali	58	0,01	66	0,01	63	0,01	46	0,01	24	0,01	11	0,00	28	0,01	30	0,01	43	0,01
Analoghi del GLP-1	13	0,00	15	0,00	19	0,00	10	0,00	2	0,00	4	0,00	4	0,00	10	0,00	22	0,00
Glifozine (da sole o in ass.)	11	0,00	10	0,00	19	0,00	9	0,00	0	0,00	1	0,00	3	0,00	12	0,00	22	0,00
Gliptine (inibitori DDP-4 da soli o in ass.)	24	0,01	26	0,01	23	0,01	24	0,01	3	0,00	3	0,00	12	0,00	16	0,00	19	0,00
Insuline e analoghi	877	0,20	857	0,19	848	0,19	1.497	0,33	4.151	0,92	9.027	2,02	1.006	0,22	943	0,21	970	0,22
Metformina	1.143	0,25	1.242	0,28	1.351	0,30	1.216	0,27	581	0,13	622	0,14	375	0,08	525	0,12	637	0,14
Pioglitazone (da solo o in ass.)	12	0,00	11	0,00	11	0,00	9	0,00	5	0,00	1	0,00	5	0,00	7	0,00	8	0,00
Repaglinide	9	0,00	10	0,00	10	0,00	9	0,00	3	0,00	1	0,00	2	0,00	2	0,00	3	0,00

Figura 2.11.1. Prevalenza d'uso di antidiabetici nei periodi prima, durante e dopo la gravidanza

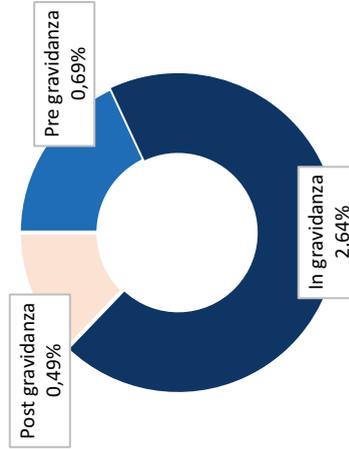
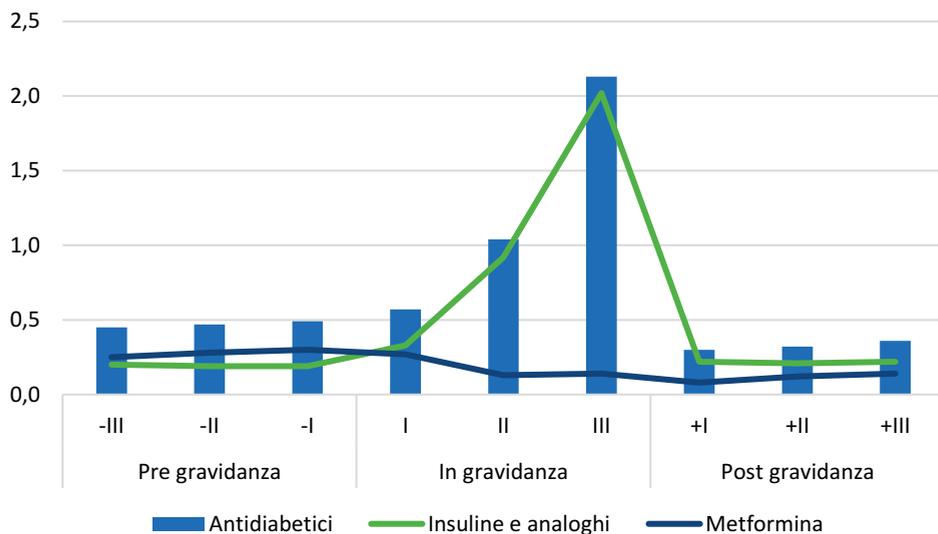


Figura 2.11.2. Prevalenza d'uso (%) di antidiabetici nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza*

* Sono escluse le categorie di farmaci con prevalenza d'uso in gravidanza inferiore allo 0,2%

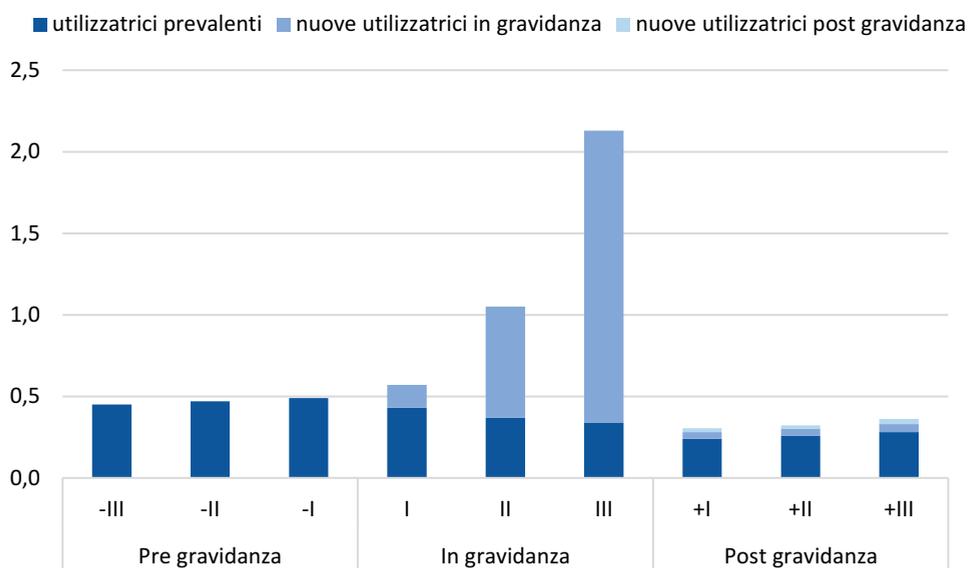
Figura 2.11.3. Prevalenza d'uso (%) di antidiabetici per tipologia di utilizzatrice nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza

Tabella 2.11.2. Pattern di utilizzo delle diverse classi di antidiabetici nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza

	trimestri PRE GRAVIDANZA			trimestri IN GRAVIDANZA			trimestri POST GRAVIDANZA											
	-III	-II	-I	I	II	III	+	++	+++									
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%								
Utilizzatrici prevalenti																		
N=3.103																		
Altro (antidiabetico)	55	1,8	63	2,0	65	2,1	35	1,1	6	0,2	5	0,2	9	0,3	11	0,4	23	0,7
Nuovi antidiabetici	34	1,1	38	1,2	48	1,5	29	0,9	2	0,1	2	0,1	9	0,3	22	0,7	39	1,3
Antidiabetici orali	1.117	36,0	1.205	38,8	1.303	42,0	902	29,1	349	11,2	263	8,5	239	7,7	338	10,9	376	12,1
Insuline e analoghi	805	25,9	786	25,3	785	25,3	946	30,5	1.294	41,7	1.257	40,5	807	26,0	815	26,3	804	25,9
Non utilizzatrici	1.092	35,2	1.011	32,6	902	29,1	1.191	38,4	1.452	46,8	1.576	50,8	2.039	65,7	1.917	61,8	1.861	60,0
Nuove utilizzatrici in gravidanza																		
N=9.621																		
Altro (antidiabetico)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	14	0,1	15	0,2	4	0,0	3	0,0	5	0,1	7	0,1
Nuovi antidiabetici	0	0,0	0	0,0	0	0,0	7	0,1	3	0,0	5	0,1	0	0,0	4	0,0	9	0,1
Antidiabetici orali	0	0,0	0	0,0	0	0,0	283	2,9	235	2,4	361	3,8	75	0,8	96	1,0	117	1,2
Insuline e analoghi	0	0,0	0	0,0	0	0,0	323	3,4	2778	28,9	7.643	79,4	118	1,2	57	0,6	78	0,8
Non utilizzatrici	9.621	100,0	9.621	100,0	9.621	100,0	8.994	93,5	6.590	68,5	1.608	16,7	9.425	98,0	9.459	98,3	9.410	97,8

Figura 2.11.4. Pattern di utilizzo delle diverse classi di antidiabetici prima, durante e dopo la gravidanza nelle utilizzatrici prevalenti (N=3.103; 0,7% delle donne in gravidanza)

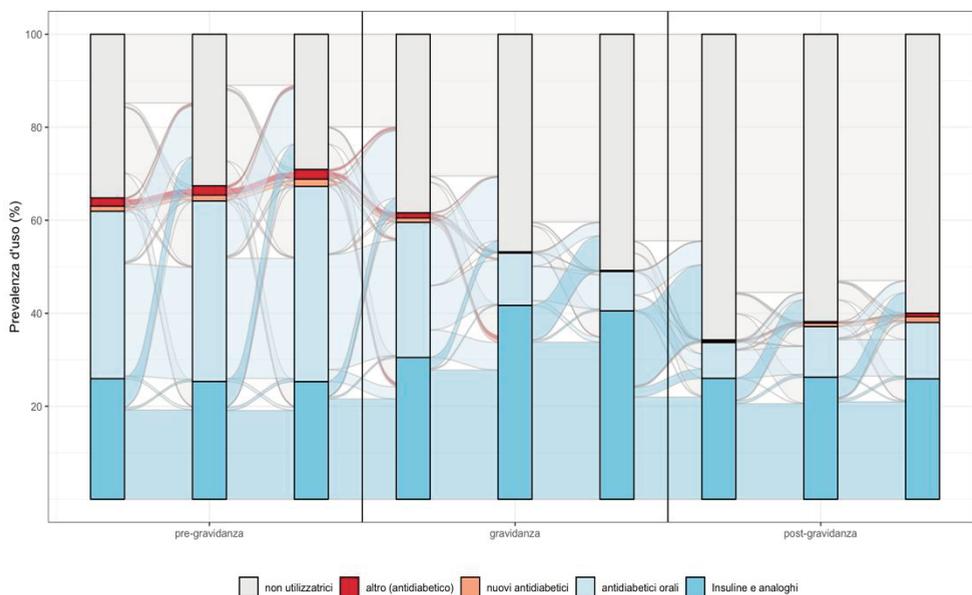
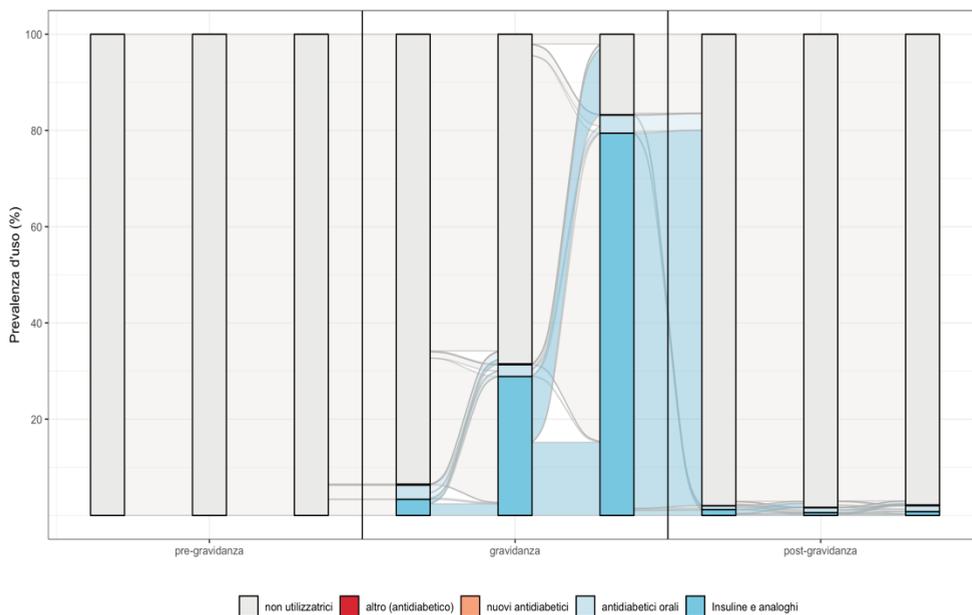


Figura 2.11.5. Pattern di utilizzo delle diverse classi di antidiabetici durante e dopo la gravidanza nelle nuove utilizzatrici in gravidanza (N=9.621; 2,1% delle donne in gravidanza)



2.12 Antiasmatici

Key points

- Il 7% delle donne ha ricevuto almeno una prescrizione di un farmaco antiasmatico in gravidanza, con una prevalenza simile a quella osservata prima del concepimento (8%) e nel *post-partum* (6%).
- Considerando le evidenze disponibili sulla sicurezza di impiego, i corticosteroidi inalatori sono considerati il trattamento di scelta per il controllo dell'asma in gravidanza e il profilo osservato in Italia appare coerente con queste indicazioni.
- Pur se non associato a rischi per lo sviluppo fetale, l'uso di cortisonici nebulizzati come trattamento sintomatico delle infezioni delle vie aeree superiori è, invece, sconsigliato, in quanto non supportato da evidenze di efficacia.
- I dati amministrativi non consentono di monitorare le prescrizioni di steroidi per via orale come trattamento di esacerbazioni asmatiche. Questo indicatore potrebbe essere utile in studi dedicati per stimare la prevalenza di donne in gravidanza con asma non adeguatamente controllato.

L'asma è il disturbo respiratorio più comune che può comportare rischi per la gravidanza e per il feto ed è pertanto essenziale che la futura mamma assuma una terapia efficace nel controllare la malattia.

Il 7% delle donne in gravidanza ha ricevuto almeno una prescrizione di farmaci antiasmatici, con una prevalenza simile a quella osservata nei nove mesi prima del concepimento (8%) e nel *post-partum* (6%) (Figura 2.12.1).

Considerando il profilo d'uso di questa classe di farmaci nella popolazione è possibile che una parte di queste donne riceva prescrizioni per il trattamento di infezioni delle vie aeree superiori e non necessariamente per asma.

La Tabella 2.12.1 mostra la prevalenza di prescrizione dei farmaci antiasmatici prima, durante e dopo la gravidanza. La percentuale di donne che utilizzano questi farmaci rimane costante nel corso di tutto il periodo (variabile in ciascun trimestre tra il 2,5 e il 3%), con una leggera diminuzione all'inizio della gravidanza e nell'immediato *post-partum* (Figura 2.12.2), coerentemente con il fatto che l'asma rappresenta una malattia cronica che necessita di un trattamento durante la gravidanza. Se non controllata, infatti, l'asma è associata a un aumento di rischi per la donna in gravidanza e per il feto, come per esempio ipertensione e preeclampsia, parto prematuro, basso peso alla nascita (1).

I corticosteroidi inalatori (ICS), non in associazione con altri farmaci, rappresentano la classe maggiormente utilizzata, in accordo alle raccomandazioni delle linee guida GINA (2). Il beclometasone, somministrato per via inalatoria, considerato uno dei farmaci di scelta nella terapia dell'asma bronchiale in gravidanza, si colloca al nono posto tra i primi 25 principi attivi più prescritti in gravidanza (Tabella 1.4, sezione 1). La percentuale di donne trattate

con antiasmatici che ricevono gli ICS aumenta leggermente nel corso della gravidanza (da 64% in epoca pregravidica a 75% nel secondo e terzo trimestre). Nel corso della gravidanza si riduce leggermente la percentuale di donne trattate con associazione di beta-2 agonisti e altri antiasmatici (in particolare ICS). Dal momento che si osserva un andamento opposto a quello degli ICS non in associazione è possibile che in parte ci sia un passaggio dalle associazioni all'uso dei soli ICS.

La prevalenza di beta-2 agonisti selettivi a breve durata non varia in maniera significativa nel corso del periodo considerato, mentre quella degli antagonisti dei leucotrieni, degli anticolinergici e dei beta-2 agonisti a lunga durata (non in associazione) si riduce. La diminuzione dell'uso di beta-2 agonisti a lunga durata di azione durante la gravidanza, da soli o in associazione, è stata descritta anche in altre nazioni ed è verosimilmente dovuta alla minore disponibilità di evidenze sulla sicurezza di questi farmaci in gravidanza (3). La prescrizione di altri farmaci come cromoni e di teofilline è trascurabile.

Bibliografia

1. Bonham CA, Patterson KC, Strek ME. Asthma outcomes and management during pregnancy. *Chest* 2018;153:515-527.
2. Global initiative for asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2020 [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/06/GINA-2020-report_20_06_04-1-wms.pdf] (ultimo accesso 27/07/2020).
3. Charlton RA, Pierini A, Klungsøyr K, et al. Asthma medication prescribing before, during and after pregnancy: a study in seven European regions. *BMJ Open* 2016;6:e009237.

Tabella 2.12.1. Donne con almeno una prescrizione di antiasmatici nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza

	trimestri PRE GRAVIDANZA			trimestri IN GRAVIDANZA			trimestri POST GRAVIDANZA											
	-III	-II	-I	I	II	III	+I	+II	+III									
	n	%	n	n	%	n	n	%	n	%								
Antiasmatici	15.056	3,35	15.324	3,41	14.840	3,31	11.763	2,62	13.963	3,11	11.263	2,52	8.765	1,95	10.893	2,43	12.160	2,71
Beta-2 agonisti selettivi inalatori	2.822	0,63	2.824	0,63	2.759	0,61	2.263	0,50	2.425	0,54	1.849	0,41	1.692	0,38	2.050	0,46	2.317	0,52
Beta-2 agonisti selettivi a breve durata	2.697	0,60	2.717	0,61	2.650	0,59	2.173	0,48	2.352	0,52	1.803	0,40	1.647	0,37	1.987	0,44	2.267	0,50
Beta-2 agonisti selettivi a lunga durata	142	0,03	121	0,03	127	0,03	106	0,02	86	0,02	56	0,01	57	0,01	71	0,02	63	0,01
Beta-2 agonisti selettivi in associazione	4.701	1,05	4.676	1,04	4.518	1,01	3.232	0,72	2.789	0,62	2.261	0,51	2.515	0,56	3.133	0,70	3.639	0,81
Antagonisti dei recettori leucotrienici	660	0,15	675	0,15	647	0,14	345	0,08	128	0,03	125	0,03	172	0,04	252	0,06	321	0,07
Cromoni	103	0,02	87	0,02	82	0,02	60	0,01	67	0,01	45	0,01	33	0,01	48	0,01	45	0,01
Teofilline	70	0,02	70	0,02	61	0,01	21	0,00	17	0,00	7	0,00	24	0,01	22	0,00	26	0,01
Anticolinergici inalatori (da soli)	325	0,07	312	0,07	321	0,07	186	0,04	166	0,04	137	0,03	163	0,04	206	0,05	236	0,05
Corticosteroidi inalatori (da soli)	9.649	2,15	9.855	2,19	9.570	2,13	7.941	1,77	10.554	2,35	8.427	1,88	5.768	1,28	7.269	1,62	7.861	1,75

Figura 2.12.1. Prevalenza d'uso di antiasmatici nei periodi prima, durante e dopo la gravidanza

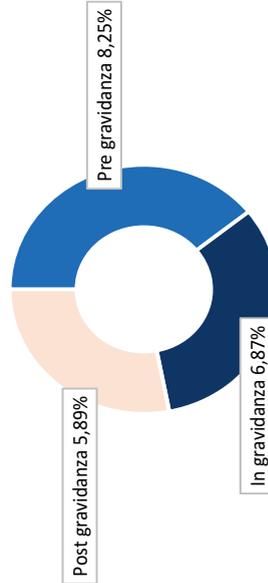
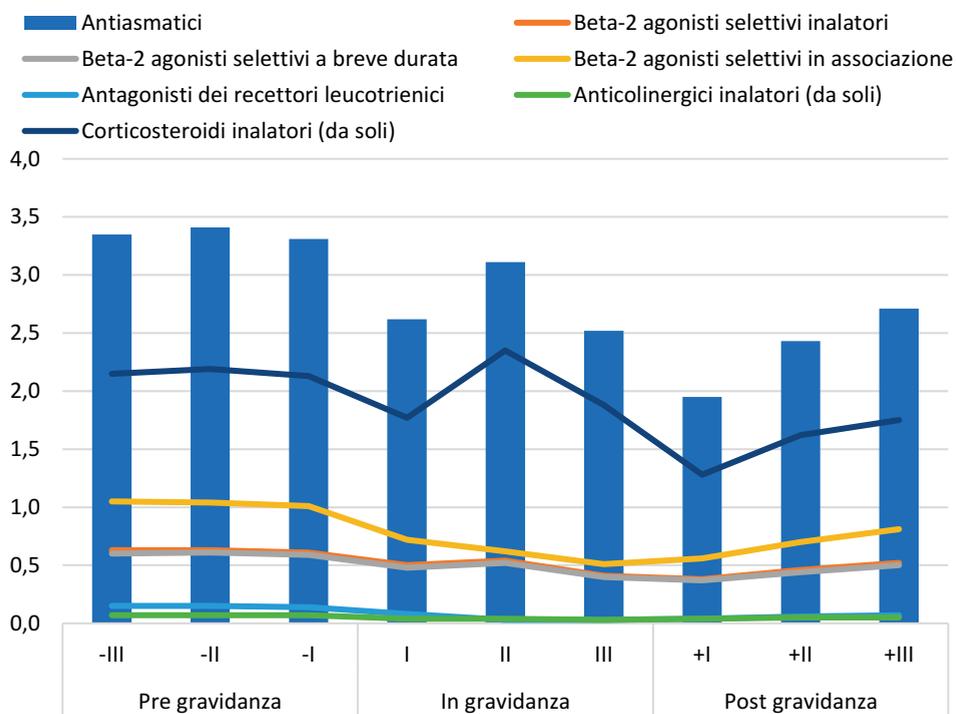


Figura 2.12.2. Prevalenza d'uso (%) di antiasmatici nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza*

* Sono escluse le categorie di farmaci con prevalenza d'uso in gravidanza inferiore allo 0,1%

2.13 Antiepilettici

Key points

- Cambiamenti dei *pattern* di utilizzo di farmaci antiepilettici tra il periodo pregravidico e la gravidanza mostrano una presa in carico coerente con le linee guida di utilizzo di questi farmaci in gravidanza.
- Per valutare pienamente l'efficacia della presa in carico è necessario condurre ulteriori approfondimenti che permettano lo studio dell'associazione tra il cambiamento della terapia e la comparsa o l'incremento di eventi avversi come le crisi convulsive.
- L'acido valproico, assunto dal 7,6% delle nuove utilizzatrici nel primo trimestre di gravidanza, merita un approfondimento ulteriore.

L'epilessia rappresenta il disturbo neurologico più frequente in gravidanza (0,5%) e necessita pertanto di un focus particolare e di percorsi ad hoc multidisciplinari (1). Le scelte terapeutiche in merito alle donne in età fertile in trattamento con farmaci antiepilettici sono frutto di un complesso e delicato bilanciamento tra la necessità di controllare il rischio di crisi convulsive materne, con la possibilità di complicanze per il feto (ipossia, sofferenza fetale) e ostetriche (minaccia d'aborto, parto prematuro), e quella di minimizzare gli effetti avversi sul feto, visto il rischio di teratogenicità di tali trattamenti, soprattutto se assunti all'interno di un protocollo di politerapia (2) nonché di deficit cognitivi.

La Figura 2.13.1 mostra come la quota di utilizzatrici di antiepilettici decresca da uno 0,7% nel periodo precedente la gravidanza a uno 0,4% in gravidanza, per poi risalire allo 0,6% nel periodo successivo, attestando un'efficace e continuativa presa in carico della donna. Lo specialista sembra quindi optare, in un'epoca di pianificazione della gravidanza, per la riduzione della terapia a un'ipotetica dose minima efficace per poi, successivamente al parto, aumentarla (3). Ciò è dimostrato anche dal fatto che il calo nell'utilizzo di questi farmaci è già evidente prima del concepimento, quindi in vista di una gravidanza programmata (Figura 2.13.2). L'aumento che si osserva nel periodo successivo al parto è possibile anche grazie alla sicurezza dei farmaci di nuova generazione in allattamento, che permettono tra l'altro di ridurre il rischio della sindrome da privazione nel neonato già esposto in gravidanza a questi farmaci.

Scendendo nel dettaglio dei singoli gruppi farmacologici, si nota che i farmaci più utilizzati sono correttamente gli altri antiepilettici, mentre i meno utilizzati sono il clonazepam (0,03%) e i barbiturici (0,02%). Il decremento sopra descritto per gli antiepilettici in generale non è evidente per i barbiturici per i quali la quota di utilizzo rimane stabile allo 0,02% per tutto il periodo oggetto di studio (Tabella 2.13.1). Il basso ricorso ai barbiturici è probabilmente legato alla loro elevata teratogenicità, mentre il *trend* stabile nella finestra temporale indagata potrebbe essere spiegato dal fatto che sono farmaci che tendono a dare dipendenza ed è quindi più difficile per lo specialista abbassarne la dose o proporre la sostituzione con altri farmaci. Tale evidenza necessiterebbe un approfondimento.

L'acido valproico, farmaco notoriamente teratogeno che aumenta il rischio di difetti del tubo neurale nei neonati e di deficit cognitivi nei bambini (4,5), è assunto dallo 0,1% della popolazione indagata, subisce una forte contrazione durante la gravidanza scendendo fino allo 0,03% per poi ricrescere nel periodo post gravidanza senza però raggiungere i livelli iniziali (0,07%).

Un'ulteriore analisi distingue due gruppi di donne (Tabella 2.13.2): le utilizzatrici prevalenti che hanno ricevuto almeno una prescrizione di farmaco già prima della gravidanza (n=3.294) e quelle, definite "nuove utilizzatrici", per le quali la dispensazione risulta solo in gravidanza o dopo il parto (n=354). La Figura 2.13.3, che analizza il primo sottogruppo di donne, mette in evidenza, come per l'analisi generale, un calo nell'utilizzo degli antiepilettici già evidente a partire dal secondo trimestre pregravidico e più marcato poco prima del concepimento. La Figura 2.13.4, che considera il gruppo delle nuove utilizzatrici in gravidanza, mostra una quota limitata di donne (7,6%) che utilizza l'acido valproico e derivati nel primo trimestre di gravidanza. Di queste, una parte abbandona la terapia nel trimestre successivo. Verosimilmente si potrebbe trattare di un possibile impiego in pazienti con disturbi psichiatrici, ma è comunque un aspetto che necessita di ulteriori approfondimenti. Solo un piccolo numero di donne continua a utilizzare questi farmaci in tutti i trimestri di gravidanza. È presumibile che si tratti di donne con patologia farmaco-resistente.

In vista di una gravidanza è raccomandato, per quanto possibile, di diminuire il dosaggio terapeutico e di prediligere dove possibile la monoterapia (2). È stata pertanto condotta un'ulteriore analisi su un campione rappresentativo di regioni che ha coinvolto Emilia-Romagna, Lazio e Puglia per studiare il passaggio da politerapia a monoterapia. Si osserva dalla Figura 2.13.5 per le utilizzatrici prevalenti una maggioranza di donne in monoterapia già nei trimestri precedenti la gravidanza, mentre la quota, già molto contenuta, di chi assume una politerapia si riduce ulteriormente in gravidanza. Le nuove utilizzatrici sono quasi esclusivamente in monoterapia.

I principali limiti dello studio sono legati al fatto che i farmaci antiepilettici possono essere utilizzati anche per altre indicazioni oltre all'epilessia (es. malattie psichiatriche, dolore neuropatico), che l'analisi per singolo trattamento limita la possibilità di valutare il *pattern* di farmaci assunti in politerapia e che i dati sull'utilizzo dei trattamenti non sono legati agli eventi clinico-assistenziali che possano giustificarli (es. crisi convulsive tramite gli accessi al Pronto Soccorso).

Bibliografia

1. Patel SI, Pennell PB. Management of epilepsy during pregnancy: an update. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders* 2016;118–29.
2. Tomson T, Battino D, Bromley R, et al. Management of epilepsy in pregnancy: A report from the international league against epilepsy task force on women and pregnancy. *epileptic disord* 2019;21:497-517.

3. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (UK). Epilepsy in Pregnancy. Green-top Guideline No. 68; London: RCOG. June 2016 [https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/green-top-guidelines/gtg68_epilepsy.pdf] (ultimo accesso 27/07/2020).
4. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Nota Informativa AIFA. Farmaci contenenti valproato: rischio di esiti avversi della gravidanza 2014. [http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/NII_Valproato.pdf] (ultimo accesso 27/07/2020).
5. Huber-Mollema Y, van Iterson L, Oort FJ, et al. Neurocognition after prenatal levetiracetam, lamotrigine, carbamazepine or valproate exposure. *J Neurol* 2020 267:1724–36.

Tabella 2.13.1. Donne con almeno una prescrizione di antiepilettici nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza

	trimestri PRE GRAVIDANZA				trimestri IN GRAVIDANZA				trimestri POST GRAVIDANZA									
	-III	-II	-I	%	I	II	III	%	+	+II	+III	%	%					
Antiepilettici	2.275	0,51	2.140	0,48	1.992	0,44	1.599	0,36	1.249	0,28	1.215	0,27	1.580	0,35	1.780	0,40	1.869	0,42
Acido valproico e derivati	458	0,10	403	0,09	332	0,07	259	0,06	144	0,03	143	0,03	261	0,06	325	0,07	336	0,07
Analoghi del GABA	448	0,10	382	0,09	351	0,08	165	0,04	43	0,01	49	0,01	159	0,04	214	0,05	271	0,06
Barbiturici e derivati	89	0,02	86	0,02	87	0,02	91	0,02	91	0,02	96	0,02	95	0,02	102	0,02	95	0,02
Derivati della carbossamide	451	0,10	435	0,10	425	0,09	388	0,09	368	0,08	345	0,08	386	0,09	392	0,09	388	0,09
Altri antiepilettici	900	0,20	892	0,20	845	0,19	752	0,17	660	0,15	640	0,14	743	0,17	808	0,18	831	0,19
Clonazepam	150	0,03	155	0,03	151	0,03	102	0,02	67	0,01	58	0,01	98	0,02	107	0,02	122	0,03

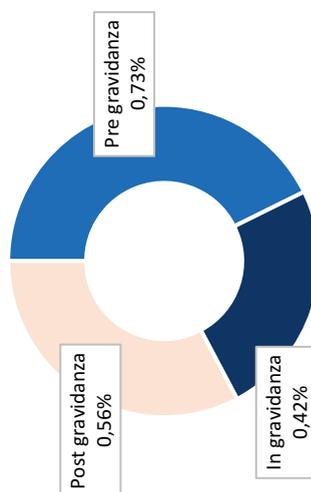
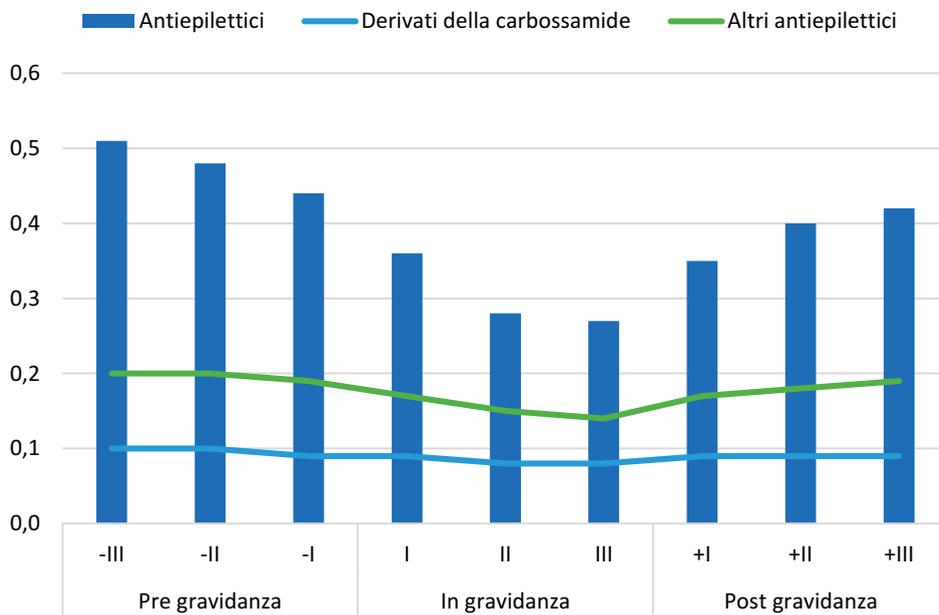
Figura 2.13.1. Prevalenza d'uso di antiepilettici nei periodi prima, durante e dopo la gravidanza

Figura 2.13.2. Prevalenza d'uso (%) di antiepilettici nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza*



* Sono escluse le categorie di farmaci con prevalenza d'uso in gravidanza inferiore allo 0,1%

Tabella 2.13.2. Pattern di utilizzo dell'acido valproico e derivati vs altri antiepilettici nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza

	trimestri PRE GRAVIDANZA			trimestri IN GRAVIDANZA			trimestri POST GRAVIDANZA											
	-III	-II	-I	I	II	III	+I	+II	+III									
	n	%	n	n	%	n	n	%	n	%								
Utilizzatrici prevalenti																		
N=3.294																		
Acido valproico e derivati	458	13,9	403	12,2	332	10,1	232	7,0	133	4,0	128	3,9	189	5,7	201	6,1	198	6,0
Altri antiepilettici [^]	1.817	55,2	1.737	52,7	1.660	50,4	1.194	36,2	1.009	30,6	944	28,7	1.017	30,9	1.043	31,7	1.021	31,0
Non utilizzatrici	1.019	30,9	1.154	35,0	1.302	39,5	1.868	56,7	2.152	65,3	2.222	67,5	2.088	63,4	2.050	62,2	2.075	63,0
Nuove utilizzatrici in gravidanza																		
N=354																		
Acido valproico e derivati	0	0,0	0	0,0	0	0,0	27	7,6	11	3,1	15	4,2	4	1,1	4	1,1	5	1,4
Altri antiepilettici [^]	0	0,0	0	0,0	0	0,0	146	41,2	96	27,1	128	36,2	62	17,5	63	17,8	58	16,4
Non utilizzatrici	354	100,0	354	100,0	354	100,0	181	51,1	247	69,8	211	59,6	288	81,4	287	81,1	291	82,2

[^] Qualsiasi altro antiepilettico diverso da acido valproico e derivati

Figura 2.13.3. Pattern di utilizzo dell'acido valproico e derivati vs altri antiepilettici prima, durante e dopo la gravidanza nelle utilizzatrici prevalenti (N=3.294; 0,7% delle donne in gravidanza)

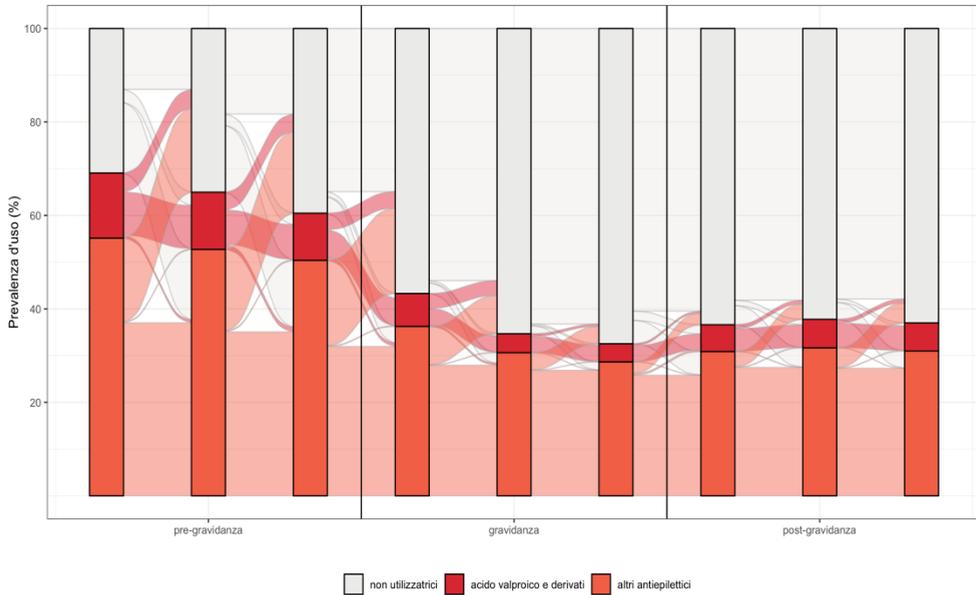


Figura 2.13.4. Pattern di utilizzo dell'acido valproico vs altri antiepilettici durante e dopo la gravidanza nelle nuove utilizzatrici in gravidanza (N=354; 0,07% delle donne in gravidanza)

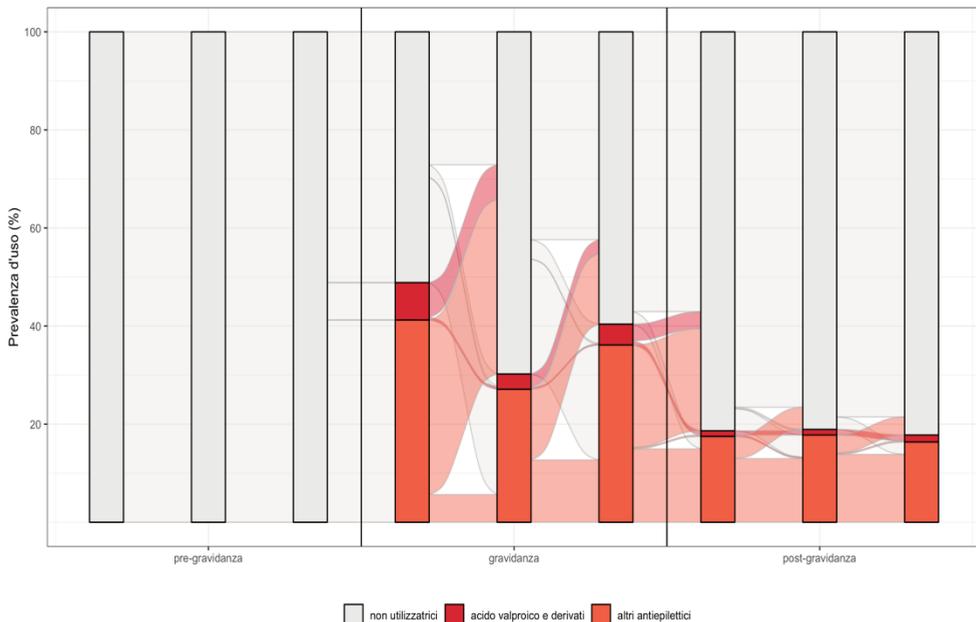


Tabella 2.13.3. Pattern di utilizzo di antiepilettici in monoterapia o politerapia nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza*

	trimestri PRE GRAVIDANZA			trimestri IN GRAVIDANZA			trimestri POST GRAVIDANZA											
	-III	-II	-I	I	II	III	+I	+II	+III									
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%								
Utilizzatrici prevalenti																		
N=1.398																		
Politerapia	113	8,1	108	7,7	93	6,7	78	5,6	59	4,2	56	4,0	74	5,3	73	5,2	79	5,7
Monoterapia	838	59,9	802	57,4	751	53,7	517	37,0	397	28,4	379	27,1	413	29,5	442	31,6	420	30,0
Non utilizzatrici	447	32,0	488	34,9	554	39,6	803	57,4	942	67,4	963	68,9	911	65,2	883	63,2	899	64,3
Nuove utilizzatrici in gravidanza																		
N=156																		
Politerapia	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	1,3	1	0,6	3	1,9		0,0	2	1,3	1	0,6
Monoterapia	0	0,0	0	0,0	0	0,0	69	44,2	46	29,5	60	38,5	27	17,3	28	17,9	25	16,0
Non utilizzatrici	156	100,0	156	100,0	156	100,0	85	54,5	109	69,9	93	59,6	129	82,7	126	80,8	130	83,3

* *Dati relativi a Emilia-Romagna, Lazio e Puglia*

Figura 2.13.5. *Pattern* di utilizzo di antiepilettici in monoterapia o politerapia prima, durante e dopo la gravidanza nelle utilizzatrici prevalenti (N=1.398; 0,3% delle donne in gravidanza)

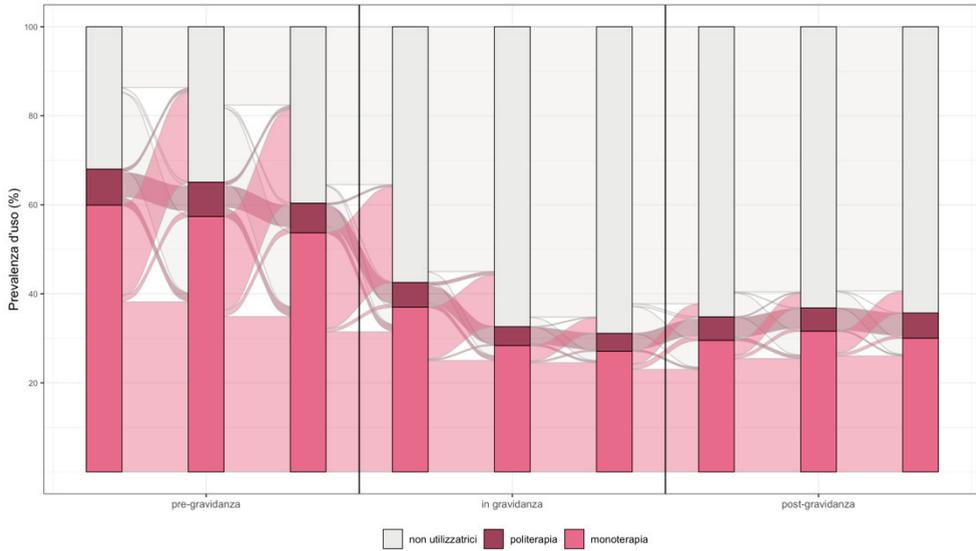
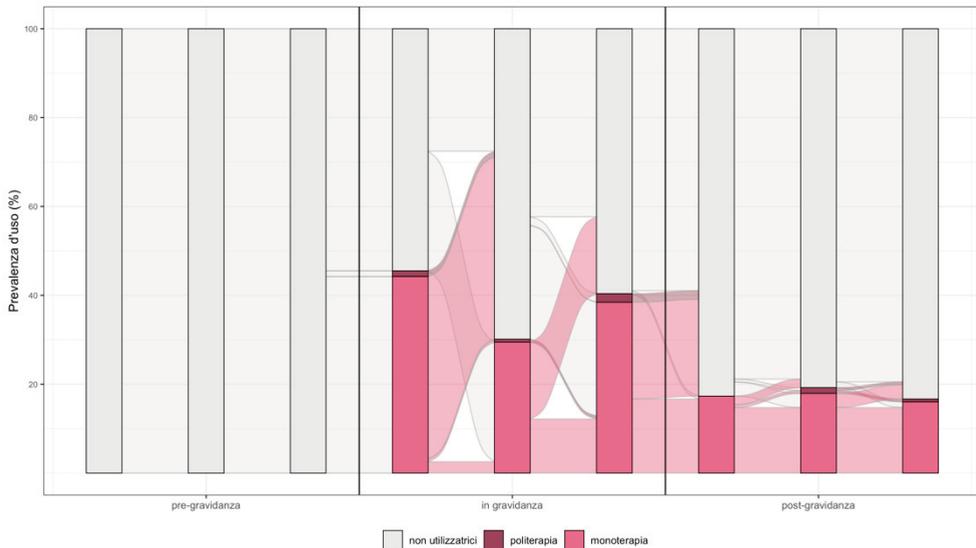


Figura 2.13.6. *Pattern* di utilizzo di antiepilettici in monoterapia o politerapia durante e dopo la gravidanza nelle nuove utilizzatrici in gravidanza (N=156; 0,03% delle donne in gravidanza)



2.14 Psicofarmaci

Key points

- La prescrizione di più di una classe di psicofarmaci (antidepressivi e antipsicotici) riguarda circa 1 donna su 10 tra quelle trattate in gravidanza, rapporto che si riduce leggermente dal primo al terzo trimestre nelle utilizzatrici prevalenti e aumenta tra le donne che ricevono per la prima volta una prescrizione di uno psicofarmaco nel corso della gravidanza.
- Si osserva un sostanziale abbandono della terapia in tutti i trimestri di gravidanza. Chi riceve la prescrizione di una sola classe abbandona più spesso. Solo una piccola percentuale di donne passa dalla politerapia alla monoterapia, come raccomandato dalle linee guida per l'utilizzo di questi farmaci in gravidanza
- Il numero di nuove utilizzatrici in gravidanza che riceve più di una classe di psicofarmaci (indicatore della gravità dei sintomi) è esiguo e rimane costante durante la gravidanza e nel periodo *post-partum*. Una parte delle nuove utilizzatrici in gravidanza potrebbe essere dovuta a iperemesi gravidica.

Le malattie psichiche, tra cui la depressione perinatale, i disturbi d'ansia, la psicosi *post-partum*, il disturbo bipolare e l'abuso di sostanze, hanno un impatto importante sulla gravidanza, sulla salute della mamma, del feto e del neonato. La depressione perinatale in particolare rappresenta la più comune complicanza psichica puerperale. Studi italiani recenti calcolano che più del 7% delle donne ne siano affette nel *post-partum* (1,2). Le conseguenze sulla salute della donna, del nato e degli altri membri della famiglia rappresentano un *burden* importante di salute attuale, futura ed evolutiva. Nel contempo, per tali patologie esistono numerose opzioni di trattamento, che necessitano di essere considerate durante la gravidanza e l'allattamento bilanciando i possibili rischi legati all'utilizzo del farmaco e quelli di *outcome* negativi di salute a causa del mancato trattamento (3,4). Inoltre, esiste ancora un gap tra i casi di depressione insorti, quelli che vengono identificati dal punto di vista clinico e quelli trattati. Circa metà delle donne con depressione in gravidanza e più del 30% delle donne in *post-partum* vengono diagnosticate clinicamente e solo il 14% delle donne in gravidanza e il 16% delle donne nel *post-partum* ricevono un qualche trattamento, non solo farmacologico (4).

La Figura 2.14.1 illustra come, similmente ad altre categorie di farmaci del sistema nervoso, anche per gli psicofarmaci si verifichi una caduta nell'utilizzo in gravidanza passando da 2,2% a 1,1%, ma non si osserva, complessivamente e diversamente da altri, un'analogia ripresa nel periodo successivo (1,6%).

Come si rileva nella popolazione generale, anche nelle donne in gravidanza gli antidepressivi registrano una prevalenza d'uso maggiore rispetto agli antipsicotici, e nella maggior parte dei casi la prescrizione è per un farmaco appartenente alla classe degli inibitori della ricaptazione della serotonina (SSRI) (Figura 2.14.2).

Non è possibile monitorare la prescrizione delle benzodiazepine, che frequentemente sono associate agli antidepressivi, in quanto questi farmaci non sono rimborsati dal SSN. L'uso di benzodiazepine e antidepressivi è sicuramente più frequente di quanto osservato per antidepressivi e antipsicotici.

In particolare, per gli antidepressivi, confrontando il terzo trimestre pre gravidanza, periodo di massimo utilizzo, con il terzo trimestre di gravidanza, corrispondente al periodo di minor utilizzo, si nota un decremento del 69%, mentre confrontandolo con il terzo trimestre post gravidanza il decremento è del 21% (Tabella 2.14.1). Diverso è l'andamento descritto per gli antipsicotici: in questo caso il decremento in gravidanza è del 54%.

Dai risultati provenienti da un *focus* effettuato su un campione rappresentativo di tre regioni (Emilia-Romagna, Lazio e Puglia) emerge come la prescrizione di più di una classe di psicofarmaci (in particolare antidepressivi e antipsicotici) riguardi circa 1 donna su 10 tra quelle trattate con psicofarmaci in gravidanza. È da sottolineare come questo rapporto si riduca leggermente dal primo al terzo trimestre nelle utilizzatrici prevalenti, mentre aumenti tra le donne che ricevono per la prima volta una prescrizione di uno psicofarmaco nel corso della gravidanza (Tabella 2.14.2). La politerapia tra le nuove utilizzatrici potrebbe, quindi, essere un indicatore della gravità dei sintomi (con una maggiore attendibilità di quanto avvenga nelle utilizzatrici prevalenti).

Inoltre, si osserva un sostanziale abbandono della terapia in tutti i trimestri di gravidanza (Figura 2.14.3), fenomeno che ha riguardato anche le nuove utilizzatrici in gravidanza (Figura 2.14.4). Chi riceve farmaci di una sola classe abbandona più spesso la terapia e solo una piccola percentuale di donne passa da una politerapia a una monoterapia, come raccomandato dalle linee guida per l'utilizzo di questi farmaci in gravidanza (5-7).

Nelle nuove utilizzatrici il numero di donne che riceve più di una classe di psicofarmaci è esiguo e rimane costante durante la gravidanza e nel periodo *post-partum*. Una parte delle nuove utilizzatrici in gravidanza potrebbe essere dovuta a iperemesi gravidica.

Antipsicotici

Key points

- Nonostante la bassa prevalenza di prescrizione (da 1,1 a 8,8 per 1.000), l'impiego degli antipsicotici nel corso della gravidanza necessita di cautela e di un attento monitoraggio sia della madre che del feto.
- La maggior parte delle donne è in trattamento con antipsicotici atipici, per cui sono disponibili maggiori informazioni sulla sicurezza di impiego in gravidanza, ma che sono associati a effetti collaterali per la madre, come aumento ponderale e maggior rischio di diabete gestazionale, che devono essere monitorati dal medico curante e dal ginecologo. Monitoraggio ancor più necessario in caso di assunzione di più farmaci o di associazioni di antipsicotici e antidepressivi.
- Più della metà delle donne abbandona la terapia durante la gravidanza. Dai dati amministrativi non è possibile valutare se la decisione sia stata valutata d'accordo con il medico curante e quali siano state le ricadute sul controllo del disturbo.

La prevalenza di prescrizione di antipsicotici nel corso dei trimestri di gravidanza è bassa, con una diminuzione tra il primo trimestre e quelli successivi, da 1,1 a 0,8 per 1.000, ed è leggermente inferiore rispetto a quella osservata nel periodo pregravidico e nel *post-partum* (Tabella 2.14.1)

Gli antipsicotici atipici rappresentano la classe maggiormente utilizzata, con una percentuale sul totale dei trattati con antipsicotici che rimane pressoché costante nel corso del tempo. Questo riscontro è coerente con le maggiori evidenze disponibili sull'uso in gravidanza per questa classe di farmaci (8).

Le variabili socio-demografiche associate a una maggiore prevalenza di prescrizione di antipsicotici, descritte nelle Figure 2.14.6 e 2.14.7 sono coerenti con quanto descritto in letteratura per i disturbi psichiatrici. In particolare, è atteso che il livello di istruzione e lo stato occupazionale possano influenzare il rischio di sviluppare disturbi psichiatrici e di conseguenza la prevalenza d'uso di farmaci. È comunque interessante notare come nel corso della gravidanza le differenze associate al livello di istruzione si riducano (Figura 2.14.6), mentre si mantengono quelle associate allo stato occupazionale, con le disoccupate che permangono le maggiori utilizzatrici (Figura 2.14.7).

Confrontando il profilo nelle nuove utilizzatrici versus le utilizzatrici prevalenti (Tabella 2.14.3, Figura 2.14.8), l'unica differenza degna di nota è il maggior ricorso agli antipsicotici tipici rispetto agli atipici (26% vs 24%) nel corso del primo trimestre: a questo riguardo occorre però considerare che alcuni antipsicotici tipici (es. proclorperazina) potrebbero essere stati prescritti come trattamento dell'iperemesi gravidica. Nel secondo e terzo trimestre prevalgono gli atipici rispetto ai tipici (28% vs 14% e 28% vs 8%).

Nella coorte di 1.020 utilizzatrici prevalenti descritte nella Tabella 2.14.3, nel corso della gravidanza aumenta la percentuale delle donne che non ricevono un trattamento farmacologico, raggiungendo l'80% nel terzo trimestre di gravidanza. Nel 10% dei casi la terapia viene ripresa nel corso del *post-partum*. La maggior parte degli abbandoni della terapia avviene prima della gravidanza o nel corso del primo trimestre (Figura 2.14.9).

Nella metà dei casi delle 257 nuove utilizzatrici le prescrizioni vengono effettuate nel corso del primo trimestre e in un numero consistente di casi la terapia viene successivamente abbandonata (Figura 2.14.10). Anche questo riscontro induce a pensare che una parte di queste prescrizioni sia da imputare al trattamento dell'iperemesi gravidica.

I casi di *switch* tra le due classi (antipsicotici tipici e atipici) sono poco frequenti, sia nelle utilizzatrici prevalenti che nelle nuove utilizzatrici.

Antidepressivi

Key points

- La prevalenza di prescrizione di antidepressivi in gravidanza-parto-puerperio è bassa, tuttavia, si riduce nei trimestri di gravidanza (da 8 a 4 per 1.000).
- I consumi di antidepressivi non sembrano legati a caratteristiche socio-demografiche della donna. Le nuove utilizzatrici aumentano nel trimestre dopo il parto.
- I dati di utilizzo degli antidepressivi suggeriscono un'attenzione alla scelta dei principi attivi considerati più sicuri dalle linee guida e la verifica della sospensione di quelli considerati poco sicuri in gravidanza.

La prevalenza di prescrizione di antidepressivi nel corso dei trimestri di gravidanza è bassa, con una diminuzione tra il primo trimestre e quelli successivi, da 8 a 4 per 1.000, ed è leggermente inferiore rispetto a quella osservata nel periodo pregravidico e nel *post-partum* (Tabella 2.14.1). Gli SSRI rappresentano la classe maggiormente utilizzata, con una percentuale sul totale dei trattati con antidepressivi che rimane pressoché costante nel corso del tempo.

In generale, si osserva una maggiore prevalenza di utilizzo di antidepressivi per chi ha titolo di studio basso o medio, ma le differenze si azzerano nel secondo e terzo trimestre di gravidanza e anche nel periodo post gravidanza diminuisce la variabilità tra le diverse classi (Figura 2.14.11). Le disoccupate e le casalinghe utilizzano maggiormente antidepressivi, ma tutte le categorie professionali si riduce l'assunzione in gravidanza per poi riprendere nel *post-partum* (Figura 2.14.12).

La Tabella 2.14.4 mostra come in tutte le fasi considerate - prima-durante-dopo la gravidanza - le scelte terapeutiche favoriscano gli SSRI rispetto ai triciclici e agli altri antidepressivi. È interessante il dato sulle nuove utilizzatrici: sono presenti nuove utilizzatrici di antidepressivi sia in gravidanza che nel post gravidanza e, in particolare, la quota di nuove utilizzatrici nel post gravidanza supera di molto quella delle nuove utilizzatrici in gravidanza (Figura 2.14.13). È un dato che riflette il maggior rischio, come noto, di patologia depressiva nelle fasi del percorso nascita e dell'occorrenza di uno specifico quadro diagnostico depressivo o ansioso-depressivo in questa fase della vita della donna (depressione perinatale) e la necessità, in alcuni casi selezionati, dell'avvio di un trattamento farmacologico, dopo la valutazione clinica del bilanciamento tra rischi e benefici attesi (3).

Le Figure 2.14.14, 2.14.15, 2.14.15 e 2.14.17 riportano il *pattern* di utilizzo delle diverse classi di antidepressivi sia nelle utilizzatrici prevalenti che nelle nuove utilizzatrici nei periodi pre, in e post gravidanza da cui emerge sostanzialmente un abbandono della terapia antidepressiva durante i tre trimestri di gravidanza, che permane anche nei mesi successivi al parto e un aumento progressivo delle nuove utilizzatrici nei mesi successivi al parto, indice di un probabile sviluppo di disturbi depressivi *post-partum*.

È stato effettuato un *focus* con i dati di un campione rappresentativo di tre regioni (Emilia-Romagna, Lazio e Puglia) sul principio attivo paroxetina, poiché è un principio attivo attenzionato nella letteratura scientifica come potenziale teratogeno (9). Essa, rispetto agli altri antidepressivi, risulta la meno prescritta (Tabella 2.14.5): nel periodo pre gravidanza è impiegata da circa il 17% delle donne che utilizzano antidepressivi nei 9 mesi antecedenti il concepimento (utilizzatrici prevalenti). Questa percentuale scende ulteriormente nel primo trimestre di gravidanza passando al 9% e si dimezza ulteriormente nei trimestri successivi. Nel *post-partum* si osserva un aumento, ma molto contenuto che quindi non riporta ai livelli registrati inizialmente (Figura 2.14.17).

Una riduzione marcata si osserva anche per gli altri antidepressivi, in particolare essi si dimezzano nel passaggio da ultimo trimestre pregravidico al primo trimestre di gravidanza (42% vs 22%) e un ulteriore dimezzamento si osserva nel passaggio al secondo trimestre di gravidanza (11%). Il leggero incremento nel *post-partum* è ben lontano dai valori registrati inizialmente (17% vs 45%).

Considerando le donne nuove utilizzatrici in gravidanza (Figure 2.14.18 e 2.14.19), ossia quelle per le quali la prescrizione del farmaco risulta solo dopo il concepimento e non nel periodo di analisi precedente, notiamo un andamento molto simile a quello descritto in precedenza con un calo drastico nell'uso di paroxetina da 16% nel primo trimestre al 6% nel secondo e terzo. Questa percentuale si riduce ulteriormente nel *post-partum*, come fossero venute meno le cause che hanno portato all'utilizzo di questi farmaci. L'andamento descritto e la bassa numerosità sembra suggerire che si tratti di donne che sono diventate nuove utilizzatrici appena prima di scoprire la gravidanza.

Interessante notare che le nuove utilizzatrici nel *post-partum* di paroxetina o altri antidepressivi, a differenza delle utilizzatrici prevalenti e delle nuove utilizzatrici in gravidanza, crescono rapidamente nel secondo e terzo trimestre. Si tratta probabilmente di un gruppo di donne ben distinto dalle precedenti per le quali il ricorso ai farmaci è dettato da cause diverse rispetto alle altre utilizzatrici.

Bibliografia

1. Clavenna A, Seletti E, Cartabia M, et al. Postnatal depression screening in a paediatric primary care setting in Italy. *BMC Psychiatry* 2017;17(1):42.
2. Palumbo G, Mirabella F, Gigantesco A. Positive screening and risk factors for postpartum depression. *Eur Psychiatry* 2017;42:77-85.
3. Jarde A, Morais M, Kingston D, et al. Neonatal outcomes in women with untreated antenatal depression compared with women without depression: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2016;73 826-37.
4. Cox EQ, Sowa NA, Meltzer-Brody SE, Gaynes BN. The Perinatal Depression Treatment Cascade: Baby Steps Toward Improving Outcomes. *J Clin Psychiatry* 2016;77:1189-200.

5. McAllister-Williams RH, Baldwin DS, Cantwell R, et al. British Association for Psychopharmacology consensus guidance on the use of psychotropic medication preconception, in pregnancy and postpartum 2017. *J Psychopharmacol* 2017;31:519-52.
6. Niethe M, Whitfield K. Psychotropic medication use during pregnancy. *J Pharm Pract Res*, 2018;48:384-91.
7. Chisolm MS, Payne JL. Management of psychotropic drugs during pregnancy *BMJ* 2016; 35: h5918
8. Damkier P, Videbech P. The Safety of Second-Generation Antipsychotics During Pregnancy: A Clinically Focused Review. *CNS Drugs* 2018 32:351-66
9. Gao SY, Wu QJ, Zhang TN, et al. Selective serotonin reuptake inhibitor use during early pregnancy and congenital malformations: a systematic review and meta-analysis of cohort studies of more than 9 million births. *BMC Medicine* 2018 16:205.

Tabella 2.14.1. Donne con almeno una prescrizione di psicofarmaci nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza

	trimestri PRE GRAVIDANZA						trimestri IN GRAVIDANZA						trimestri POST GRAVIDANZA					
	-III		-II		-I		I		II		III		+		+II		+III	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Psicofarmaci	6.278	1,4	6.085	1,4	5.758	1,3	3.871	0,9	2.265	0,5	2.014	0,5	3.496	0,8	4.505	1,0	5.021	1,1
Antidepressivi	5.881	1,3	5.712	1,3	5.382	1,2	3.558	0,8	2.044	0,5	1.820	0,4	3.166	0,7	4.122	0,9	4.625	1,0
Antidepressivi triciclici	644	0,1	584	0,1	525	0,1	271	0,1	83	0,0	70	0,0	144	0,0	221	0,1	304	0,1
SSRI	4.500	1,0	4.394	1,0	4.145	0,9	2.797	0,6	1.747	0,4	1.575	0,4	2.684	0,6	3.396	0,8	3.719	0,8
Altri antidepressivi	950	0,2	947	0,2	909	0,2	634	0,1	257	0,1	216	0,1	464	0,1	685	0,2	776	0,2
Antipsicotici	669	0,2	655	0,2	639	0,1	499	0,1	337	0,1	306	0,1	626	0,1	718	0,2	751	0,2
Tipici	236	0,1	216	0,1	222	0,1	173	0,0	106	0,0	92	0,0	180	0,0	203	0,1	226	0,1
Atipici e altri	484	0,1	486	0,1	468	0,1	359	0,1	255	0,1	233	0,1	505	0,1	572	0,1	583	0,1

Figura 2.14.1. Prevalenza d'uso di psicofarmaci nei periodi prima, durante e dopo la gravidanza

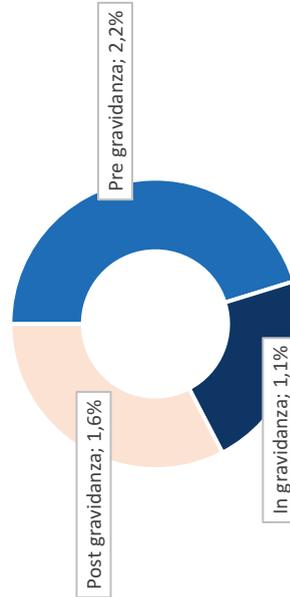


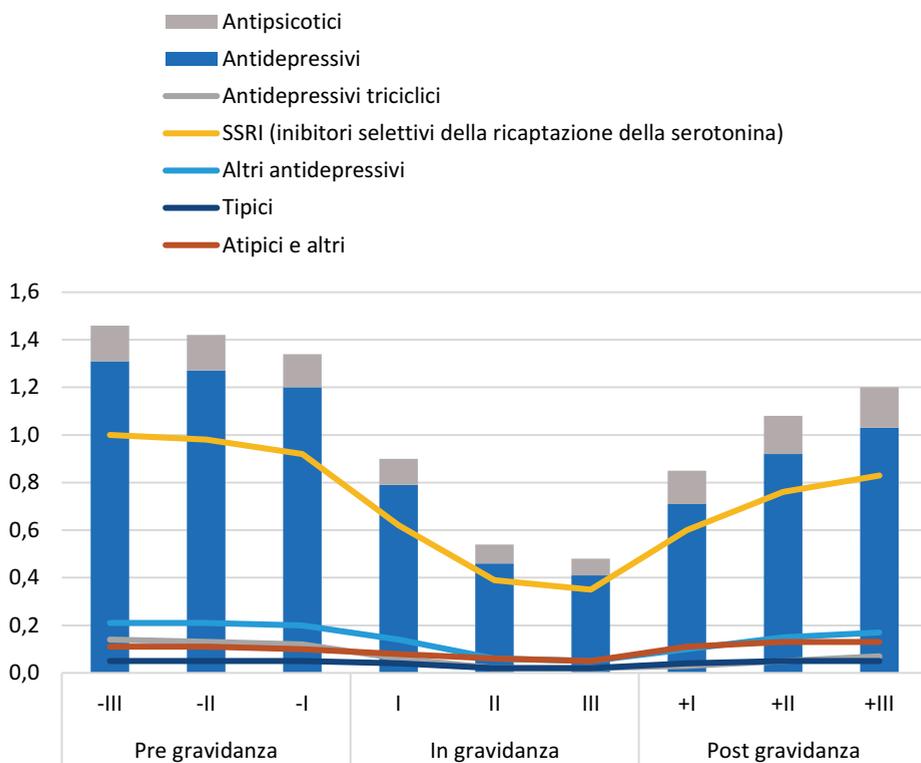
Figura 2.14.2. Prevalenza d'uso (%) di psicofarmaci nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza

Tabella 2.14.2. Pattern di utilizzo di psicofarmaci in monoterapia o politerapia[^] nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza*

	trimestri PRE GRAVIDANZA			trimestri IN GRAVIDANZA			trimestri POST GRAVIDANZA											
	-III	-II	-I	I	II	III	+	++	+++									
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%								
Utilizzatrici prevalenti																		
N=3.574																		
Politerapia	180	5,0	191	5,3	169	4,7	116	3,2	46	1,3	41	1,1	120	3,4	126	3,5	123	3,4
Monoterapia	2.041	57,1	1.995	55,8	1.934	54,1	10.18	28,5	525	14,7	448	12,5	612	17,1	744	20,8	790	22,1
Non utilizzatrici	1.353	37,9	1.388	38,8	1.471	41,2	2.440	68,3	3.003	84,0	3.085	86,3	2.842	79,5	2.704	75,7	2.661	74,5
Nuove utilizzatrici in gravidanza																		
N=395																		
Politerapia	0	0,0	0	0,0	0	0,0	11	2,8	9	2,3	11	2,8	12	3,0	11	2,8	7	1,8
Monoterapia	0	0,0	0	0,0	0	0,0	215	54,4	104	26,3	96	24,3	32	8,1	46	11,6	43	10,9
Non utilizzatrici	395	100,0	395	100,0	395	100,0	169	42,8	282	71,4	288	72,9	351	88,9	338	85,6	345	87,3
Nuove utilizzatrici post gravidanza																		
N=1.413																		
Politerapia	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	47	3,3	88	6,2	69	4,9
Monoterapia	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	321	22,7	647	45,8	761	53,9
Non utilizzatrici	1.413	100,0	1.413	100,0	1.413	100,0	1.413	100,0	1.413	100,0	1.413	100,0	1.045	74,0	678	48,0	583	41,3

* *Dati relativi a Emilia-Romagna, Lazio, Puglia; ^ Politerapia: uso di più classi di psicofarmaci (antipsicotico+antidepressivo)*

Figura 2.14.3. Pattern di utilizzo di psicofarmaci in monoterapia o politerapia prima, durante e dopo la gravidanza nelle utilizzatrici prevalenti (N=3.574; 0,8% delle donne in gravidanza)

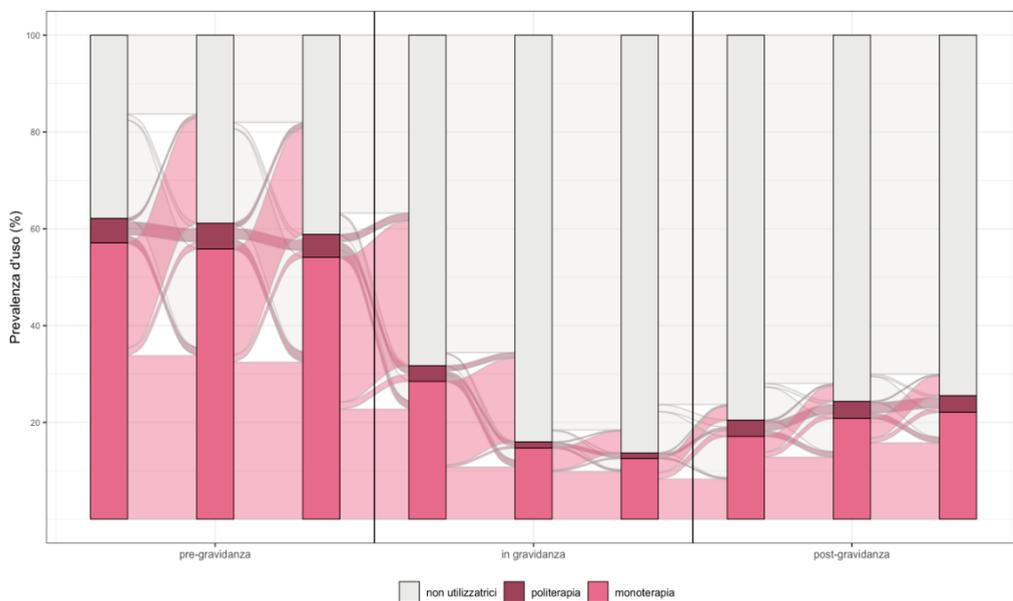


Figura 2.14.4. Pattern di utilizzo di psicofarmaci in monoterapia o politerapia durante e dopo la gravidanza nelle nuove utilizzatrici in gravidanza (N=395; 0,09% delle donne in gravidanza)

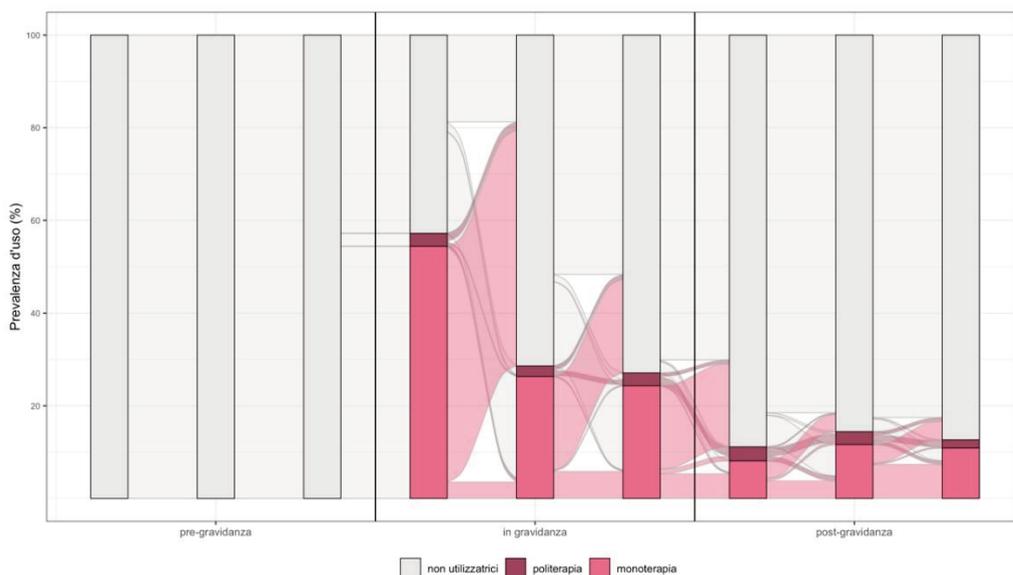


Figura 2.14.5. *Pattern* di utilizzo di psicofarmaci in monoterapia o politerapia nelle nuove utilizzatrici post gravidanza (N=1.413; 0,3% delle donne in gravidanza)

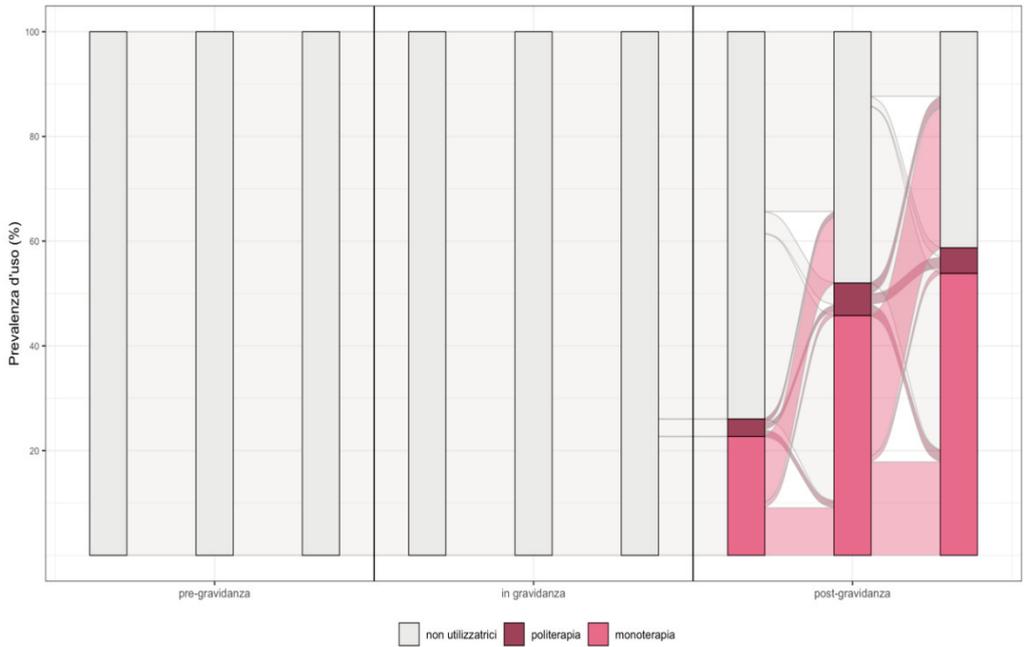


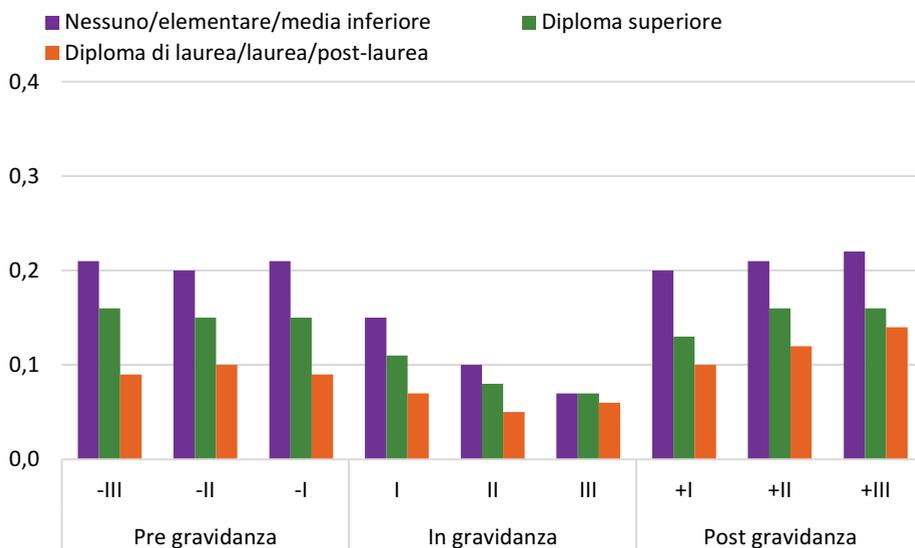
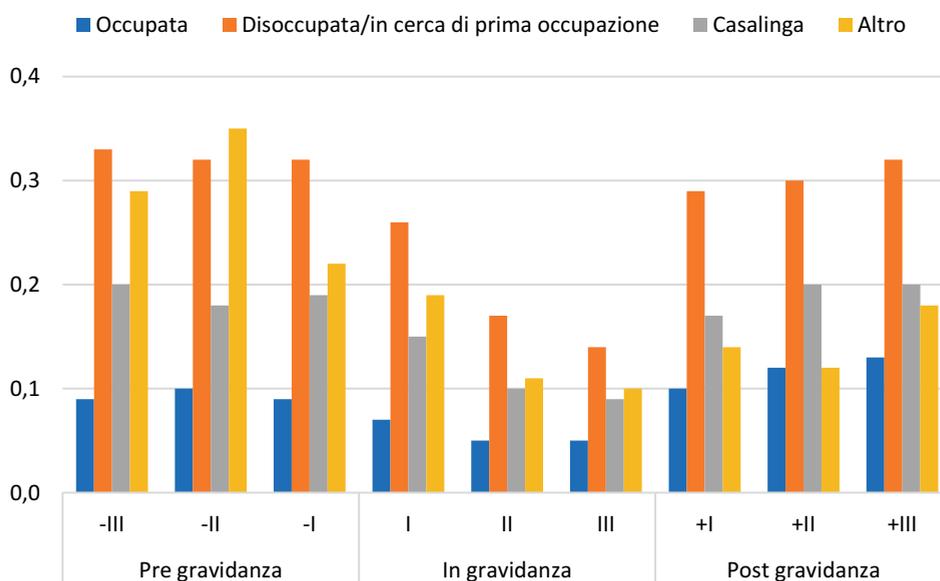
Figura 2.14.6. Prevalenza d'uso (%) di antipsicotici per titolo di studio nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza**Figura 2.14.7.** Prevalenza d'uso (%) di antipsicotici per stato occupazionale nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza

Tabella 2.14.3. Pattern di utilizzo degli antipsicotici atipici e altri vs antipsicotici tipici nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza

	trimestri PRE GRAVIDANZA				trimestri IN GRAVIDANZA				trimestri POST GRAVIDANZA									
	-III	-II	-I		I	II	III		+	++	+++							
	n	n	n	%	n	n	n	%	n	n	n	%						
Utilizzatrici prevalenti																		
N=1.020																		
Atipici e altri	484	47,5	486	47,6	468	45,9	298	29,2	182	17,8	160	15,7	243	23,8	261	25,6	262	25,7
Tipici	129	12,6	122	12,0	132	12,9	45	4,4	32	3,1	43	4,2	39	3,8	36	3,5	38	3,7
Non utilizzatrici	407	39,9	412	40,4	420	41,2	677	66,4	806	79,0	817	80,1	738	72,4	723	70,9	720	70,6
Nuove utilizzatrici in gravidanza																		
N=257																		
Atipici e altri	0	0,0	0	0,0	0	0,0	61	23,7	73	28,4	73	28,4	55	21,4	40	15,6	36	14,0
Tipici	0	0,0	0	0,0	0	0,0	67	26,1	35	13,6	20	7,8	2	0,8	4	1,6	5	1,9
Non utilizzatrici	257	100,0	257	100,0	257	100,0	129	50,2	149	58,0	164	63,8	200	77,8	213	82,9	216	84,0

Figura 2.14.8. Prevalenza d'uso (%) di antipsicotici per tipologia di utilizzatrice nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza

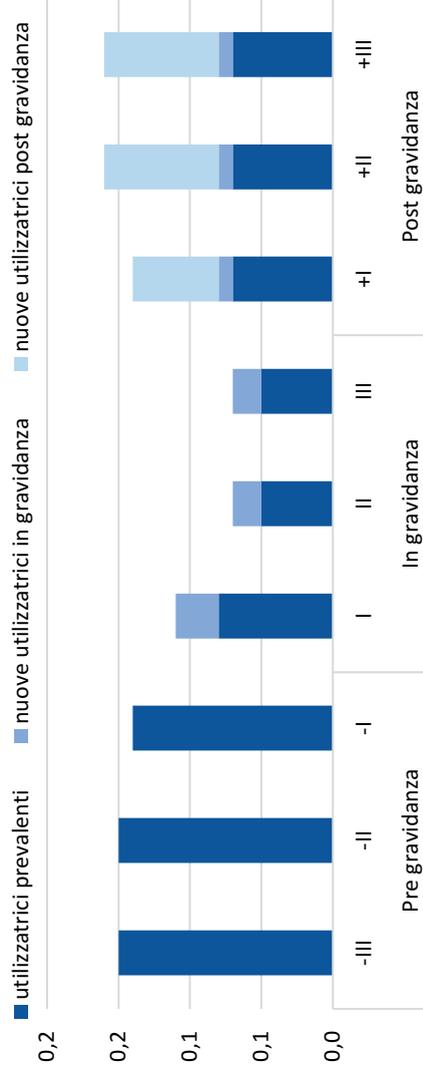


Figura 2.14.9. Pattern di utilizzo degli antipsicotici prima, durante e dopo la gravidanza nelle utilizzatrici prevalenti (N=1.020; 0,2% delle donne in gravidanza)

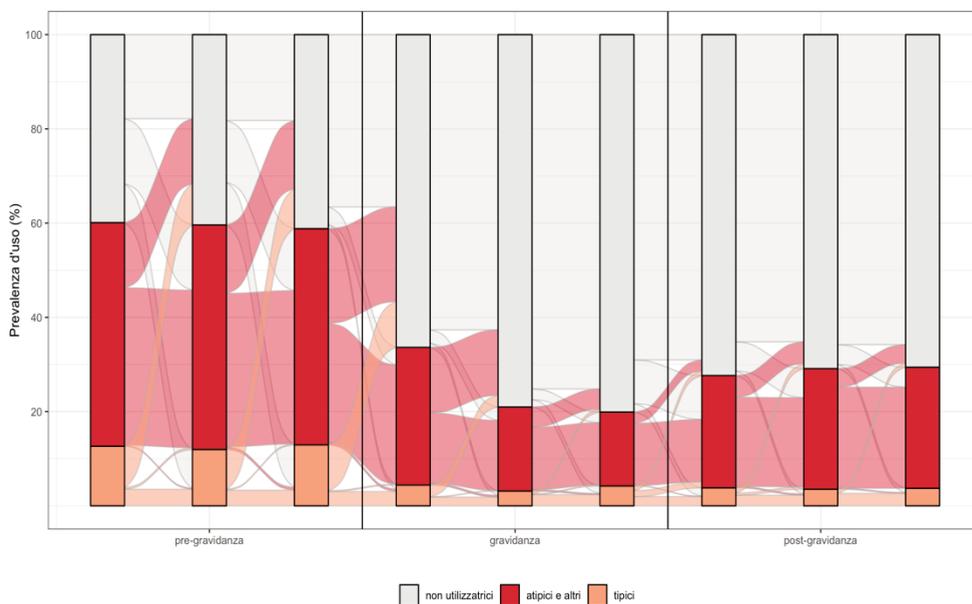


Figura 2.14.10. Pattern di utilizzo degli antipsicotici durante e dopo la gravidanza nelle nuove utilizzatrici in gravidanza (N=257; 0,06% delle donne in gravidanza)

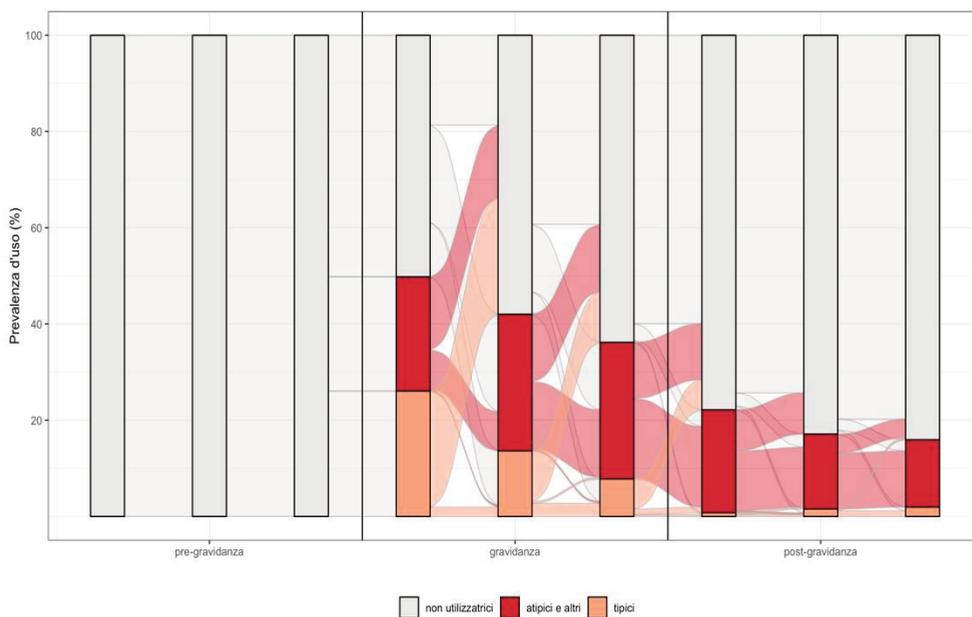


Figura 2.14.11. Prevalenza d'uso (%) di antidepressivi per titolo di studio nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza

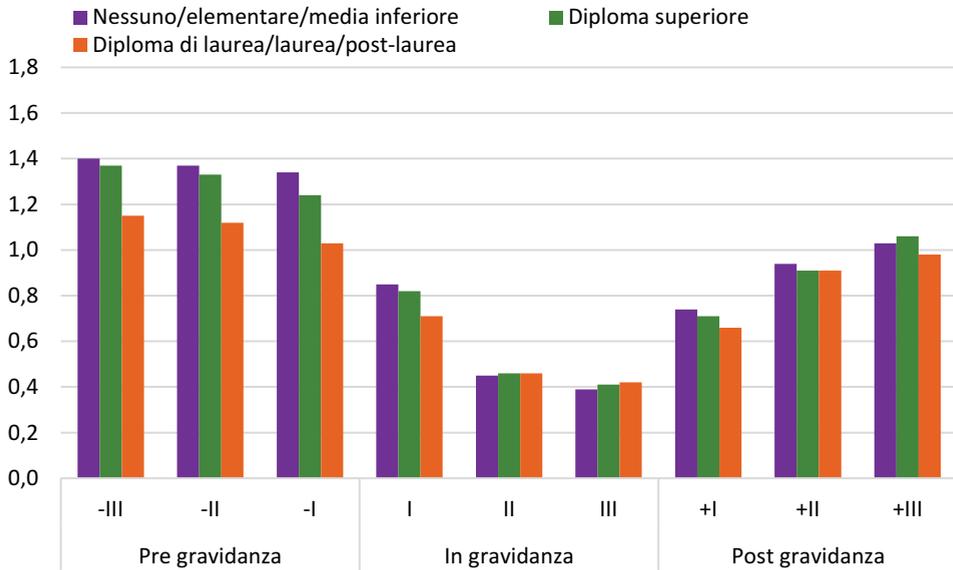


Figura 2.14.12. Prevalenza d'uso (%) di antidepressivi per stato occupazionale nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza

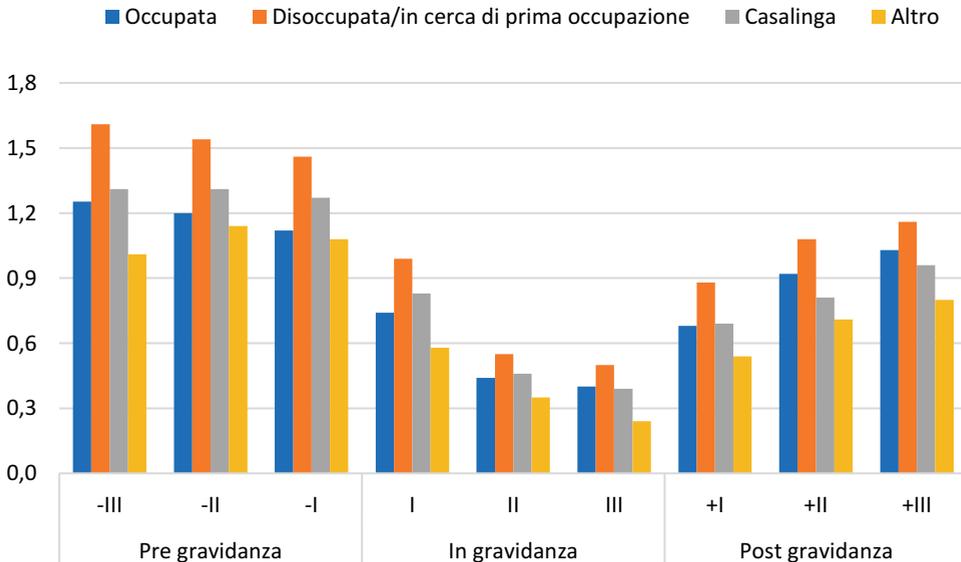


Tabella 2.14.4. Pattern di utilizzo delle diverse classi di antidepressivi nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza

	trimestri PRE GRAVIDANZA			trimestri IN GRAVIDANZA			trimestri POST GRAVIDANZA											
	-III	-II	-I	I	II	III	+	++	+++									
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%								
Utilizzatrici prevalenti																		
N=9.260																		
Antidepressivi triciclici	644	7,0	584	6,3	525	5,7	171	1,8	61	0,7	46	0,5	79	0,9	106	1,1	131	1,4
SSRI	4.439	47,9	4.324	46,7	4.085	44,1	2.376	25,7	1.488	16,1	1.318	14,2	1.746	18,9	1.922	20,8	2.077	22,4
Altri antidepressivi	798	8,6	804	8,7	772	8,3	460	5,0	192	2,1	163	1,8	239	2,6	295	3,2	321	3,5
Non utilizzatrici	3.379	36,5	3.548	38,3	3.878	41,9	6.253	67,5	7.519	81,2	7.733	83,5	7.196	77,7	6.937	74,9	6.731	72,7
Nuove utilizzatrici in gravidanza																		
N=953																		
Antidepressivi triciclici	0	0,0	0	0,0	0	0,0	100	10,5	22	2,3	24	2,5	6	0,6	7	0,7	10	1,0
SSRI	0	0,0	0	0,0	0	0,0	368	38,6	243	25,5	243	25,5	138	14,5	129	13,5	124	13,0
Altri antidepressivi	0	0,0	0	0,0	0	0,0	83	8,7	38	4,0	26	2,7	15	1,6	16	1,7	21	2,2
Non utilizzatrici	953	100,0	953	100,0	953	100,0	402	42,2	650	68,2	660	69,3	794	83,3	801	84,1	798	83,7
Nuove utilizzatrici post gravidanza																		
N=3.155																		
Antidepressivi triciclici	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	59	1,9	108	3,4	163	5,2
SSRI	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	769	24,4	1.293	41,0	1.473	46,7
Altri antidepressivi	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	115	3,6	246	7,8	305	9,7
Non utilizzatrici	3.155	100,0	3.155	100,0	3.155	100,0	3.155	100,0	3.155	100,0	3.155	100,0	2.212	70,1	1.508	47,8	1.214	38,5

Figura 2.14.13. Prevalenza d'uso (%) di antidepressivi per tipologia di utilizzatrice nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza

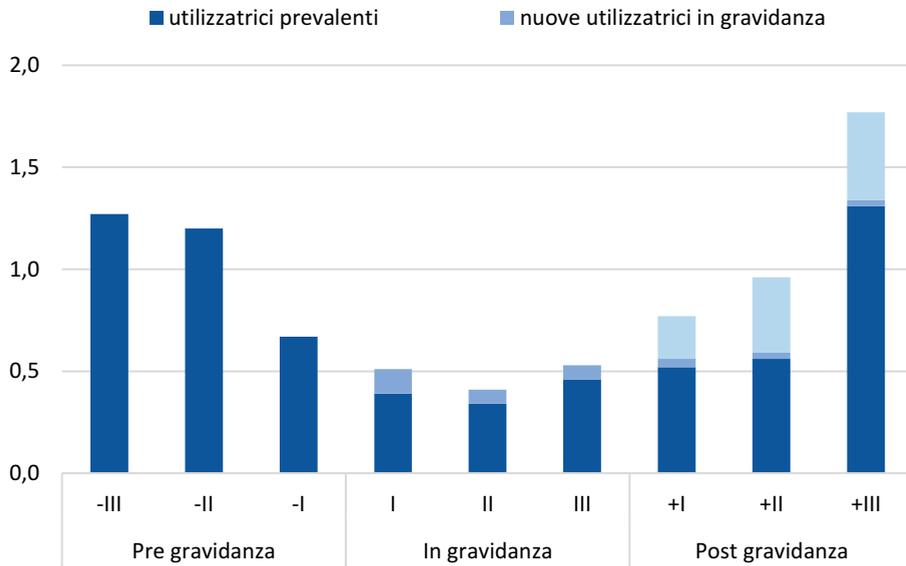


Figura 2.14.14. Pattern di utilizzo delle diverse classi di antidepressivi prima, durante e dopo la gravidanza nelle utilizzatrici prevalenti (N=9.260; 2,1% delle donne in gravidanza)

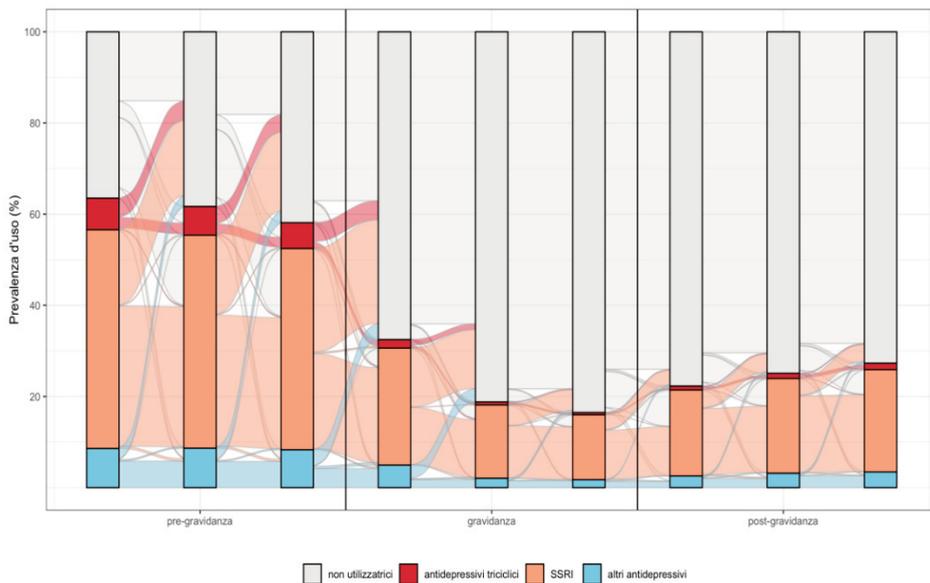


Figura 2.14.15. Pattern di utilizzo delle diverse classi di antidepressivi durante e dopo la gravidanza nelle nuove utilizzatrici in gravidanza (N=953, 0,2% delle donne in gravidanza)

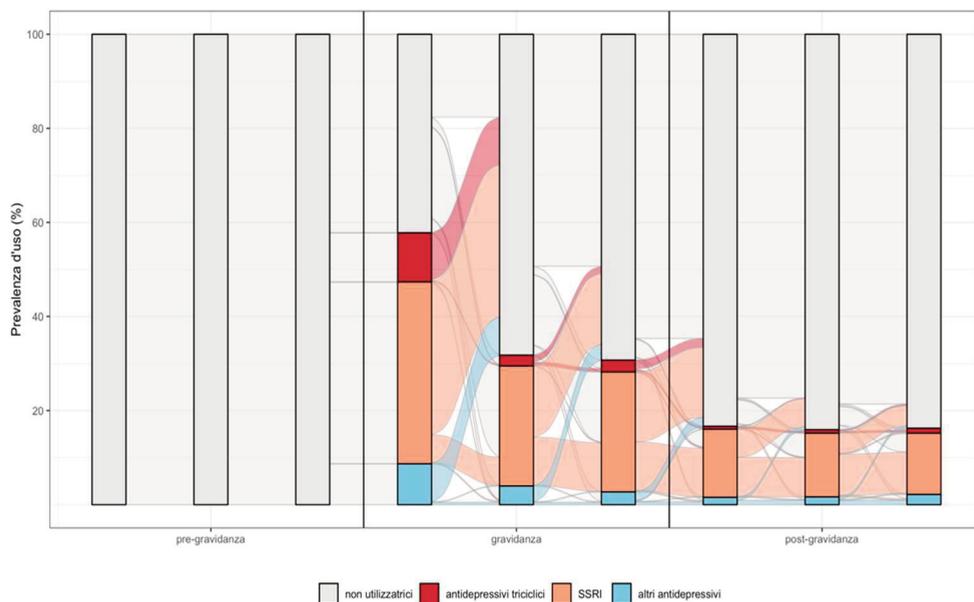


Figura 2.14.16. Pattern di utilizzo delle diverse classi di antidepressivi nelle nuove utilizzatrici post gravidanza (N=3.155, 0,7% delle donne in gravidanza)

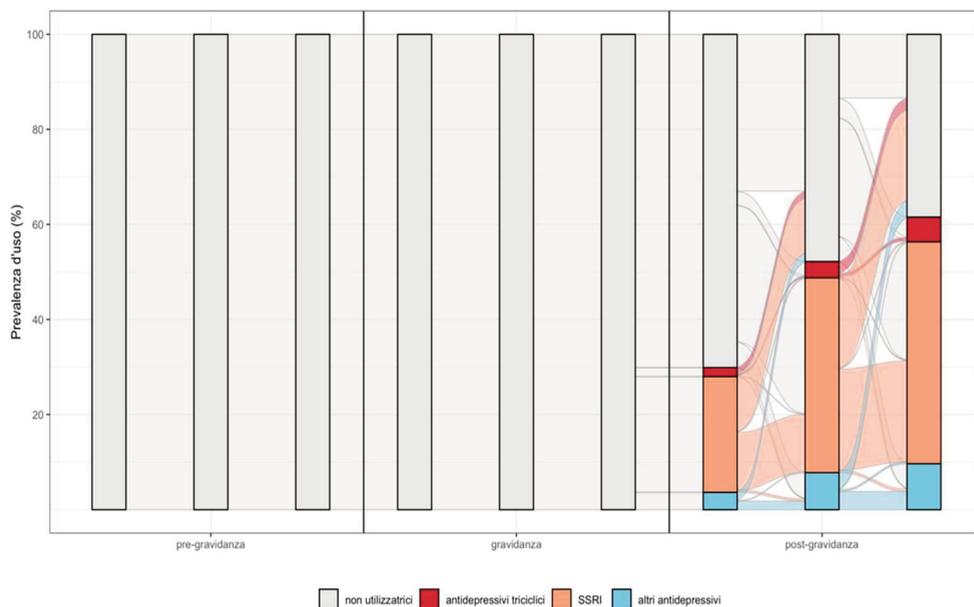


Tabella 2.14.5. Pattern di utilizzo della paroxetina vs altri antidepressivi, nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza*

	trimestri PRE GRAVIDANZA						trimestri IN GRAVIDANZA						trimestri POST GRAVIDANZA					
	-III		-II		-I		I		II		III		+I		+II		+III	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Utilizzatrici prevalenti																		
N=3.328																		
Paroxetina	561	16,9	569	17,1	548	16,5	308	9,3	156	4,7	123	3,7	205	6,2	252	7,6	258	7,8
Altri antidepressivi [^]	1.509	45,3	1.460	43,9	1.398	42,0	727	21,8	352	10,6	310	9,3	444	13,3	528	15,9	567	17,0
Non utilizzatrici	1.258	37,8	1.299	39,0	1.382	41,5	2.293	68,9	2.820	84,7	2.895	87,0	2.679	80,5	2.548	76,6	2.503	75,2
Nuove utilizzatrici in gravidanza																		
N=343																		
Paroxetina	0	0,0	0	0,0	0	0,0	53	15,5	19	5,5	19	5,5	10	2,9	12	3,5	13	3,8
Altri antidepressivi [^]	0	0,0	0	0,0	0	0,0	149	43,4	77	22,4	70	20,4	27	7,9	35	10,2	31	9,0
Non utilizzatrici	343	100,0	343	100,0	343	100,0	141	41,1	247	72,0	254	74,1	306	89,2	296	86,3	299	87,2
Nuove utilizzatrici post gravidanza																		
N=1.282																		
Paroxetina	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	99	7,7	168	13,1	188	14,7
Altri antidepressivi [^]	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	229	17,9	497	38,8	568	44,3
Non utilizzatrici	1.282	100,0	1.282	100,0	1.282	100,0	1.282	100,0	1.282	100,0	1.282	100,0	954	74,4	617	48,1	526	41,0

* Dati relativi a Emilia-Romagna, Lazio e Puglia; [^] Qualsiasi altro antidepressivo diverso dalla paroxetina

Figura 2.14.17. Pattern di utilizzo della paroxetina vs altri antidepressivi, prima, durante e dopo la gravidanza nelle utilizzatrici prevalenti (N=3.328; 0,7% delle donne in gravidanza)

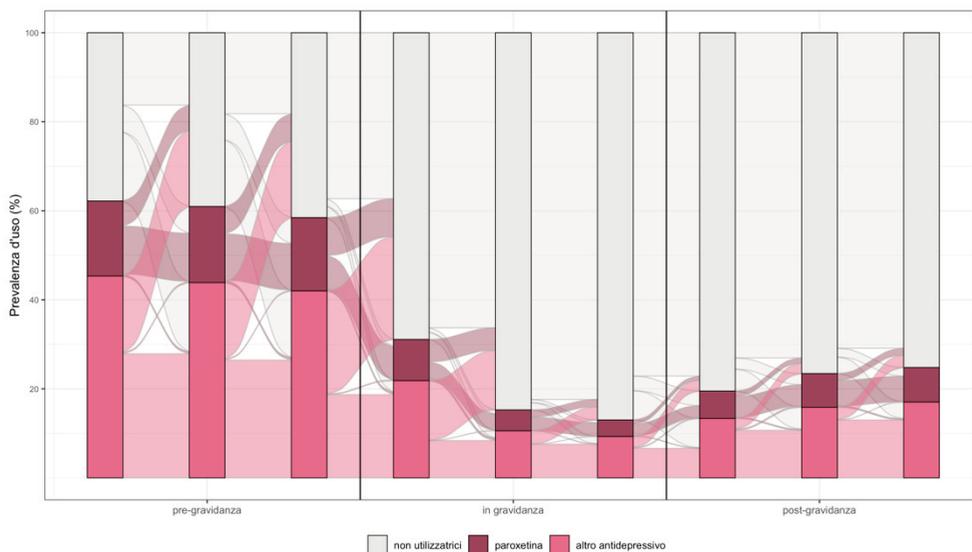


Figura 2.14.18. Pattern di utilizzo della paroxetina vs altri antidepressivi durante e dopo la gravidanza nelle nuove utilizzatrici in gravidanza (N=343; 0,08% delle donne in gravidanza)

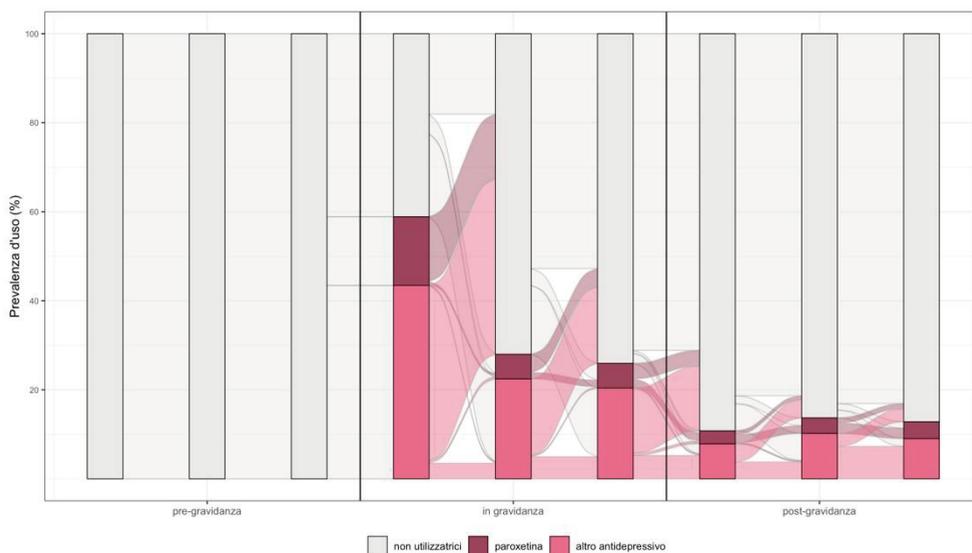
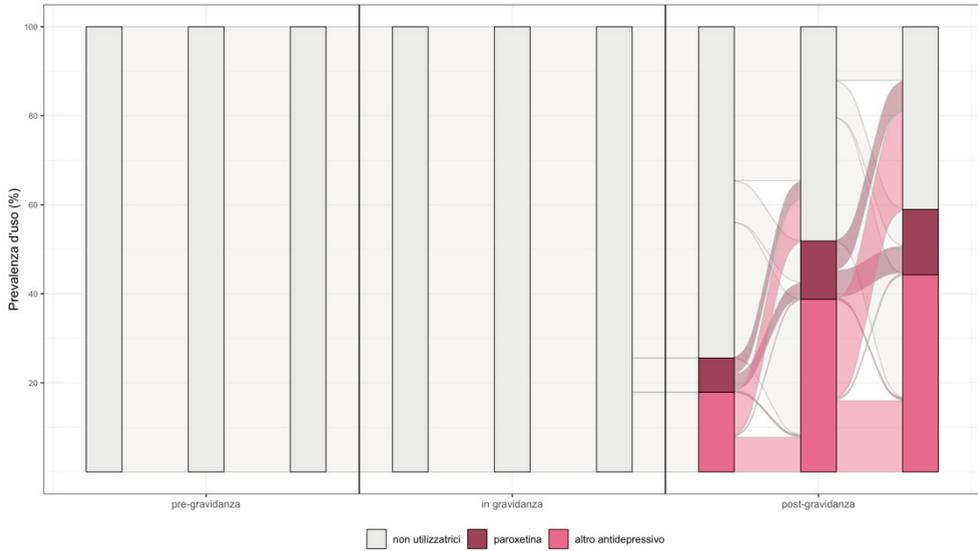


Figura 2.14.19. *Pattern* di utilizzo della paroxetina vs altri antidepressivi nelle nuove utilizzatrici post gravidanza (N=1.282; 0,3% delle donne in gravidanza)



2.15 Antitumorali

Key points

- La prevalenza di uso di antitumorali durante la gravidanza è estremamente bassa (3 per 10.000), con una riduzione consistente rispetto al periodo precedente.
- Si conferma la necessità di un monitoraggio dell'uso dei farmaci controindicati in gravidanza, seppure prescritti in un numero esiguo di donne.

Il numero di donne esposte a farmaci antitumorali in gravidanza è esiguo, in particolare nel secondo e terzo trimestre (Tabella 2.15.1). La prevalenza di uso durante la gravidanza è estremamente bassa (3 per 10.000), con una riduzione consistente rispetto al periodo precedente (Figura 2.15.1) e un aumento nel *post-partum*.

La prevalenza più elevata osservata nel trimestre che precede il concepimento appare dovuta in particolare al maggior numero di donne che ricevono una terapia endocrina, presumibilmente in vista della gravidanza (Figura 2.15.2).

Tabella 2.15.1. Donne con almeno una prescrizione di antitumorali prima, durante e dopo la gravidanza

	trimestri PRE GRAVIDANZA				trimestri IN GRAVIDANZA				trimestri POST GRAVIDANZA									
	-III	-II	-I	0	I	II	III	0	+I	+II	+III	n	%					
Antitumorali	370	0,08	356	0,08	0	84	0	27	0	23	0	124	0	205	0	239	0,05	
Agenti antineoplastici	83	0,02	60	0,01	44	0	30	0	17	0	16	0	76	0	113	0	114	0,03
Terapia endocrina	288	0,06	296	0,07	596	0	54	0	11	0	7	0	62	0	110	0	149	0,03

Figura 2.15.1. Prevalenza d'uso di antitumorali nei periodi prima, durante e dopo la gravidanza

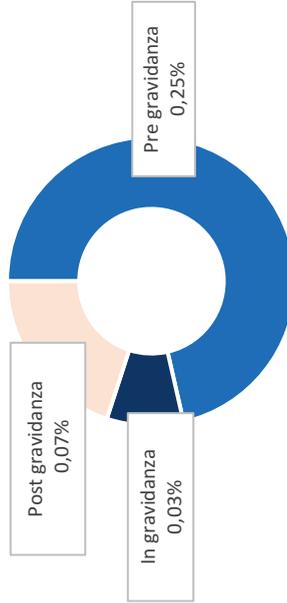
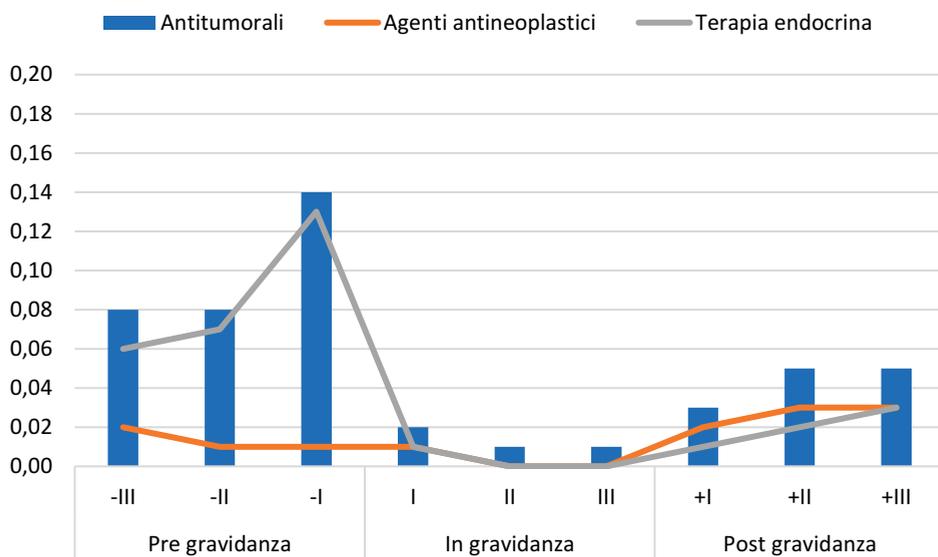


Figura 2.15.2. Prevalenza d'uso (%) di antitumorali nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza

2.16 Immunosoppressori

Key points

- La prevalenza d'uso degli immunosoppressori nella coorte di donne in studio è bassa e si riduce solo leggermente in gravidanza.
- I *Disease Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs)* convenzionali, indicati per il trattamento dell'artrite reumatoide, sono i farmaci più prescritti.
- Si conferma la necessità di un monitoraggio dell'uso dei farmaci controindicati in gravidanza, seppure prescritti in un numero esiguo di donne.

La prevalenza di immunosoppressori si riduce leggermente in gravidanza (0,25%) rispetto al periodo preconcezionale (0,35%) e al *post-partum* (0,33%) (Figure 2.16.1 e 2.16.2).

Nella maggior parte dei casi, si tratta di farmaci per il trattamento dell'artrite reumatoide, con i *Disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs)* convenzionali che rappresentano la classe più prescritta in particolare nel corso della gravidanza (Tabella 2.16.1). L'uso degli inibitori del TNF-alfa diminuisce in modo sensibile, nonostante le evidenze disponibili sulla sicurezza in gravidanza, come anche quello degli inibitori della calcineurina (es. ciclosporina), seppure in modo meno evidente.

Tabella 2.16.1. Donne con almeno una prescrizione di immunosoppressori nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza

	trimestri PRE GRAVIDANZA						trimestri IN GRAVIDANZA						trimestri POST GRAVIDANZA					
	-III		-II		-I		I		II		III		+I		+II		+III	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Immunosoppressori	1.119	0,25	1.122	0,25	1.106	0,25	930	0,21	748	0,17	581	0,13	834	0,19	1048	0,23	1145	0,26
Immunosoppressori selettivi	34	0,01	24	0,01	22	0,00	14	0,00	4	0,00	3	0,00	19	0,00	32	0,01	31	0,01
Inibitori TNF-alfa	193	0,04	188	0,04	179	0,04	115	0,03	58	0,01	14	0,00	76	0,02	141	0,03	158	0,04
Inibitori dell'interleuchina	21	0,00	15	0,00	15	0,00	15	0,00	2	0,00	0	0,00	12	0,00	24	0,01	29	0,01
Inibitori della calcineurina	124	0,03	112	0,02	108	0,02	83	0,02	71	0,02	58	0,01	79	0,02	93	0,02	97	0,02
DMARDs convenzionali	754	0,17	785	0,17	768	0,17	694	0,15	631	0,14	514	0,11	611	0,14	714	0,16	780	0,17
Farmaci per Sclerosi Multipla	72	0,02	71	0,02	71	0,02	48	0,01	7	0,00	8	0,00	71	0,02	100	0,02	110	0,02

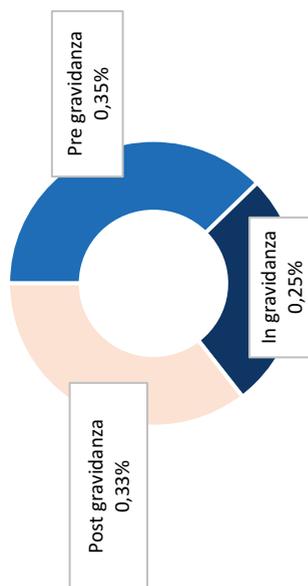
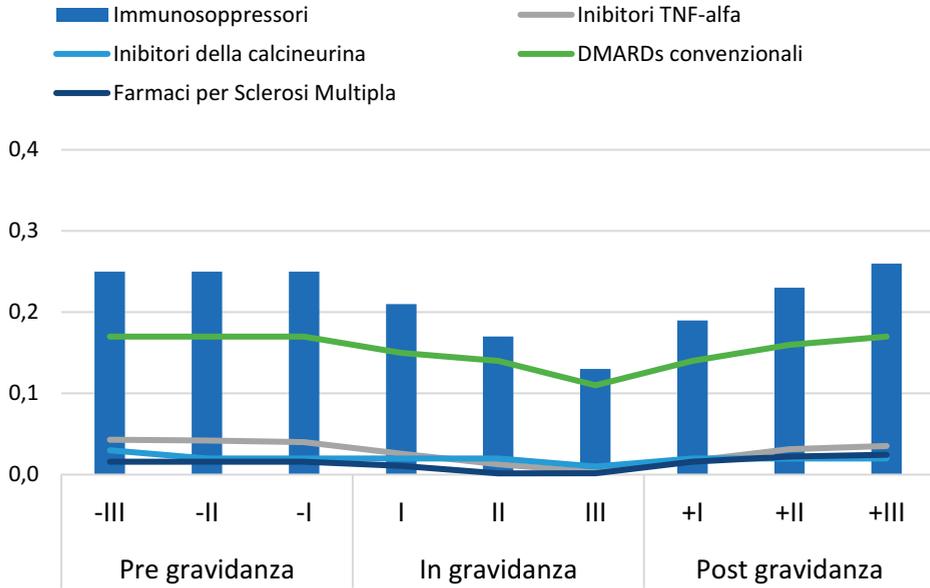
Figura 2.16.1. Prevalenza d'uso di immunosoppressori nei periodi prima, durante e dopo la gravidanza

Figura 2.16.2. Prevalenza d'uso (%) di immunosoppressori nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza*



* Sono state escluse le categorie di farmaci con prevalenza d'uso in gravidanza inferiore allo 0,01%

2.17 Antivirali anti-HIV

Key points

- L'utilizzo di farmaci antivirali anti-HIV riguarda lo 0,04%-0,05% delle donne, con un *trend* in crescita in gravidanza correlato alle nuove diagnosi.
- Risulta scarso l'impiego della classe degli altri antivirali anti-HIV che include gli inibitori delle integrasi, considerati da alcuni esperti/autori i farmaci di scelta nelle donne in gravidanza.

Il rischio di trasmissione materno-fetale dell'infezione da HIV può essere ridotto a meno del 2% con l'adozione di una serie di interventi, tra i quali l'inizio tempestivo della terapia antivirale per tutta la durata della gravidanza, che consente di sopprimere la replicazione virale e abbattere la quantità di virus circolante fino a valori non rilevabili. In assenza di terapia antiretrovirale il rischio di trasmissione dalla madre al bambino è altrimenti del 15-45%. Esistono numerosi farmaci antiretrovirali che possono essere assunti durante la gravidanza senza alcun rischio per il feto (1-3).

Dall'analisi dei dati relativa alla prescrizione di farmaci antivirali anti-HIV si evince che il numero di donne esposte a questa categoria di farmaci è percentualmente molto basso, con variazioni molto lievi tra i periodi pre, in e post gravidanza, oscillando di fatti tra lo 0,03% dei periodi prima e dopo la gravidanza allo 0,05% durante la gravidanza (Figura 2.17.1).

Si osserva tuttavia un *trend* costante nel periodo pre gravidanza, un *trend* in crescita durante la gravidanza, verosimilmente correlato alle nuove diagnosi effettuate grazie allo *screening* dell'infezione alle donne gravide, e un *trend* decrescente nel periodo post gravidanza, scarsamente giustificato invece dal punto di vista clinico (Tabella 2.17.1).

Data la bassa prevalenza d'uso, non si osservano differenze significative tra le diverse classi di farmaci impiegati). Gli antivirali anti-HIV in regimi co-formulati sono i farmaci più prescritti, seguiti dai nucleosidi e nucleotidi inibitori della transcriptasi inversa che raggiungono un picco di prescrizione nel terzo trimestre di gravidanza. Nel periodo *post-partum* si osserva una riduzione dell'impiego, più accentuata per gli inibitori delle proteasi e quasi trascurabile per i nucleosidi e nucleotidi inibitori della transcriptasi inversa. Di particolare interesse è lo scarso impiego della classe degli altri antivirali anti-HIV, che include gli inibitori dell'integrasi, considerati da alcuni esperti/autori i farmaci di scelta per la terapia dell'HIV in gravidanza (Figura 2.17.2).

Infine, è importante segnalare che per questioni di *privacy* è possibile che i dati relativi alla prescrizione di questa categoria di farmaci siano sottostimati a causa di un problema di tracciabilità della paziente con HIV (la donna in gravidanza e l'erogazione del farmaco potrebbero non avere lo stesso numero paziente progressivo).

Bibliografia

1. Joseph P. McGowan, Sanjiv S. Shah. Prevention of perinatal HIV transmission during pregnancy, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2000;46(5):657–68.
2. Clarke SM, Mulcahy F, Healy CM. The Efficacy and Tolerability of Combination Antiretroviral Therapy in Pregnancy: Infant and Maternal Outcome. *International Journal of STD & AIDS* 2000;11(4):220–3.
3. O'Kelly B, Murtagh R, Lambert JS. Therapeutic Drug Monitoring of HIV Antiretroviral Drugs in Pregnancy: A Narrative Review. *Therapeutic Drug Monitoring* 2020;42(2).

Tabella 2.17.1. Donne con almeno una prescrizione di antivirali anti-HIV nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza

	trimestri PRE GRAVIDANZA						trimestri IN GRAVIDANZA						trimestri POST GRAVIDANZA					
	-III		-II		-I		I		II		III		+		+II		+III	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Antivirali anti-HIV	127	0,03	135	0,03	135	0,03	139	0,03	181	0,04	195	0,04	172	0,04	161	0,04	155	0,03
Inibitori delle proteasi	37	0,01	38	0,01	37	0,01	49	0,01	57	0,01	55	0,01	40	0,01	22	0,00	19	0,00
Nucleosidi e nucleotidi inibitori della transcriptasi inversa	46	0,01	52	0,01	54	0,01	53	0,01	74	0,02	116	0,03	77	0,02	76	0,02	72	0,02
Non nucleosidi inibitori della transcriptasi inversa	7	0,00	10	0,00	11	0,00	8	0,00	6	0,00	9	0,00	9	0,00	5	0,00	8	0,00
Antivirali anti-HIV in regimi co-formulati	75	0,02	80	0,02	78	0,02	82	0,02	102	0,02	99	0,02	93	0,02	86	0,02	80	0,02
Altri antivirali anti-HIV	16	0,00	13	0,00	15	0,00	17	0,00	33	0,01	35	0,01	37	0,01	27	0,01	29	0,01

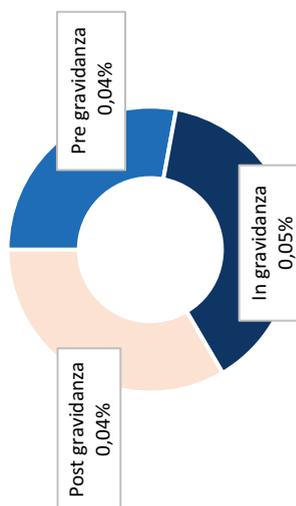
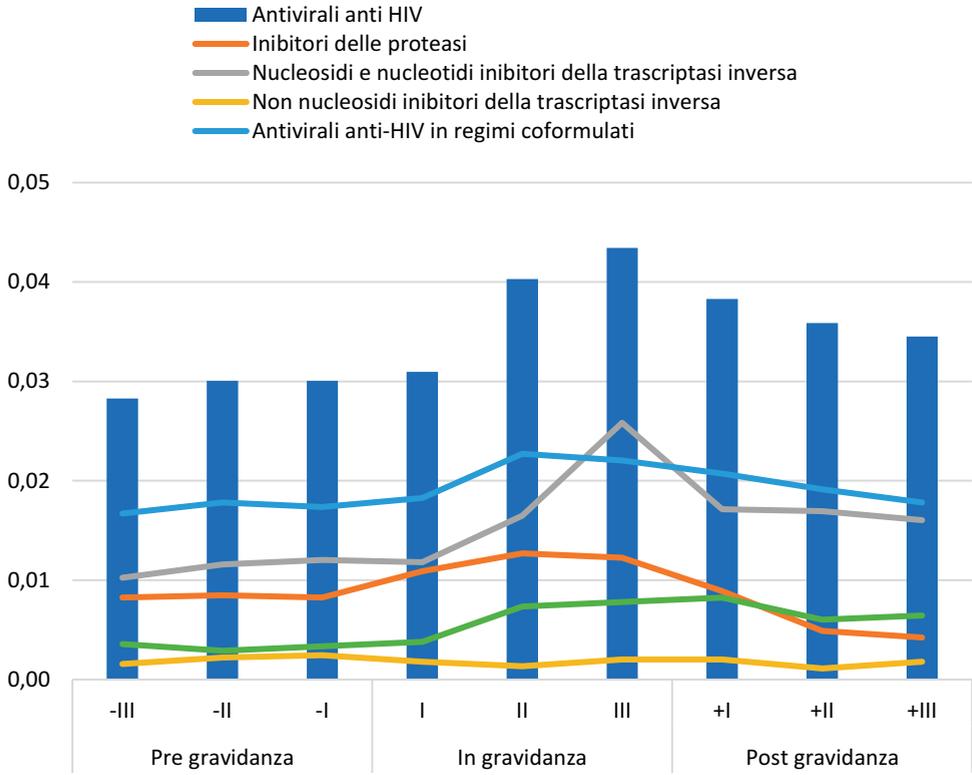
Figura 2.17.1. Prevalenza d'uso di antivirali anti-HIV nei periodi prima, durante e dopo la gravidanza

Figura 2.17.2. Prevalenza d'uso (%) di antivirali anti-HIV nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza



2.18 Anticoagulanti

Key points

- La prevalenza d'uso degli anticoagulanti nelle donne in gravidanza è trascurabile (0,01%), per meno della metà attribuibile all'uso di anticoagulanti diretti (NAO).

Una recente revisione sistematica segnala ragioni di preoccupazione relative all'uso di anticoagulanti orali diretti in gravidanza, con un'alta incidenza di aborti spontanei e sospetta occorrenza di anomalie (1). La prevalenza d'uso osservata nel primo trimestre di gravidanza nel campione di regioni in studio è molto ridotta, pari allo 0,01%, per meno della metà attribuibile all'uso di anticoagulanti diretti (NAO) (Tabella 2.18.1, Figura 2.18.2). Va notato tuttavia che essa sottostima l'uso in gravidanza, poiché non sono osservati né le interruzioni volontarie né gli aborti spontanei occorsi prima della 22esima settimana di gestazione. L'utilizzo nel prosieguo della gravidanza tende ad azzerarsi. Nel periodo post gravidanza la prevalenza d'uso aumenta attestandosi allo 0,06% (Figura 2.18.1).

Bibliografia

1. Lameijer H, Aalberts JJJ, van Veldhuisen DJ, et al. Efficacy and safety of direct oral anticoagulants during pregnancy; a systematic literature review. *Thromb Res* 2018;169:123–7.

Tabella 2.18.1. Donne con almeno una prescrizione di anticoagulanti nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza

	trimestri PRE GRAVIDANZA				trimestri IN GRAVIDANZA				trimestri POST GRAVIDANZA									
	-III	-II	-I		I	II	III		+	+II	+III							
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%				
Anticoagulanti	121	0,03	89	0,02	71	0,02	51	0,01	8	0,00	10	0,00	171	0,04	198	0,04	186	0,04
NAO	41	0,01	23	0,01	18	0,00	14	0,00	3	0,00	3	0,00	60	0,01	81	0,02	81	0,02
VKA	81	0,02	66	0,01	53	0,01	38	0,01	5	0,00	7	0,00	112	0,02	119	0,03	106	0,02

Figura 2.18.1. Prevalenza d'uso di anticoagulanti nei periodi prima, durante e dopo la gravidanza

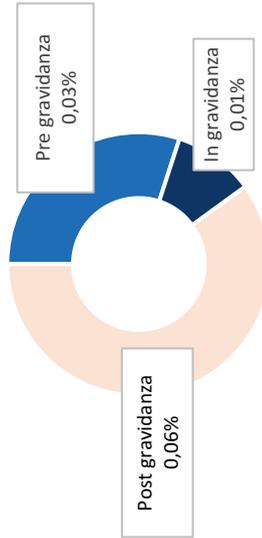
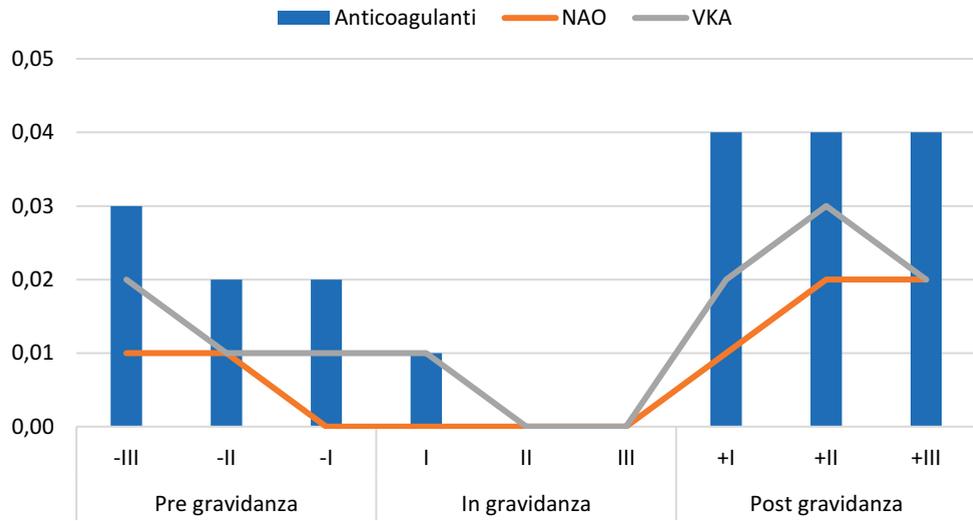


Figura 2.18.2. Prevalenza d'uso di anticoagulanti prima, durante e dopo la gravidanza

2.19 Prescrizione per classe di età e uso combinato delle categorie terapeutiche più utilizzate in gravidanza

Le Tabelle 2.19.1 e 2.19.2 e la Figura 2.19.1 riportano gli andamenti delle prevalenze d'uso delle categorie considerate per classe di età materna, nei trimestri e nei periodi prima, durante e dopo la gravidanza. Non sono riportate le categorie terapeutiche con prevalenze d'uso molto basse (psicofarmaci, antitumorali, immunosoppressori, antivirali anti-HIV, anticoagulanti).

Come atteso, l'analisi mostra un andamento crescente delle prevalenze d'uso dei farmaci all'aumentare dell'età materna indipendentemente dal periodo (pre, in e post gravidanza) per tutte le categorie terapeutiche considerate, a eccezione delle preparazioni antianemiche, il cui utilizzo in gravidanza rimane pressoché costante con l'età (Tabella 2.19.1).

Se si considerano solo i trimestri di gravidanza i farmaci che mostrano prevalenze d'uso maggiori sono quelli il cui utilizzo è legato a problematiche o patologie correlate alla gravidanza, con valori che aumentano con l'età della madre (Tabella 2.19.2). Al primo posto si colloca infatti la categoria delle preparazioni antianemiche, che registra una prevalenza d'uso pressoché costante (≤ 34 anni: 45,3%; 35-39 anni: 42,5%; ≥ 40 anni: 43,5%), seguite dagli antibiotici per uso sistemico, con una prevalenza maggiore nelle donne a partire dai 40 anni di età (38,4%) rispetto alle donne di età inferiore (≤ 34 anni: 29,5%; 35-39 anni: 34,8%) e dai progestinici con una prevalenza d'uso che raggiunge anch'essa valori più elevati nelle donne a partire dai 40 anni di età (33,2%) rispetto a quelle più giovani (≤ 34 anni: 17,0%; 35-39 anni: 22,9%).

È importante segnalare che l'utilizzo degli antibiotici risulta essere particolarmente elevato per tutte le fasce d'età non solo in gravidanza, ma anche nei trimestri pregravidici e in quelli successivi al parto. Se si considera il *post-partum*, la categoria che registra valori di prevalenza maggiori è quella degli eparinici, raggiungendo il picco più elevato nelle donne a partire dai 40 anni di età (37,7%) rispetto alle madri più giovani.

Gli andamenti prescrittivi attraverso i trimestri sono simili nelle diverse fasce di età, con un utilizzo che generalmente si riduce in gravidanza per antiepilettici, antinfiammatori, e ipolipemizzanti, e che aumenta per i corticosteroidi (picco nel primo trimestre di gravidanza), per le preparazioni tiroidee e per gli antibiotici (picco nel secondo trimestre di gravidanza), per gli antidiabetici (picco nel terzo trimestre di gravidanza) e gli antipertensivi (picco nel primo trimestre *post-partum*); per la categoria degli antiasmatici la prevalenza d'uso mostra una riduzione nel primo trimestre di gravidanza, aumenta lievemente nel secondo trimestre e si riduce nuovamente nel terzo trimestre di gravidanza e nei trimestri successivi (Figura 2.19.1).

Infine, attraverso la Figura 2.19.2 è possibile analizzare la variazione percentuale delle prevalenze d'uso dei farmaci nei tre periodi considerati (pre gravidanza, in gravidanza e post gravidanza) tra le donne di età compresa tra i 35 e i 39 anni rispetto alle più giovani (≤ 34 anni). In particolare, in gravidanza, si osserva che la variazione maggiore, oltre il 50%, si registra per gonadotropine, eparinici, ipolipemizzanti, antipertensivi e antidiabetici. Lo

stesso fenomeno si osserva quando vengono considerate le donne di 40 anni di età e oltre (Figura 2.19.3), in questo caso la variazione percentuale rispetto alle più giovani per le categorie appena descritte e per i corticosteroidi supera il 100%.

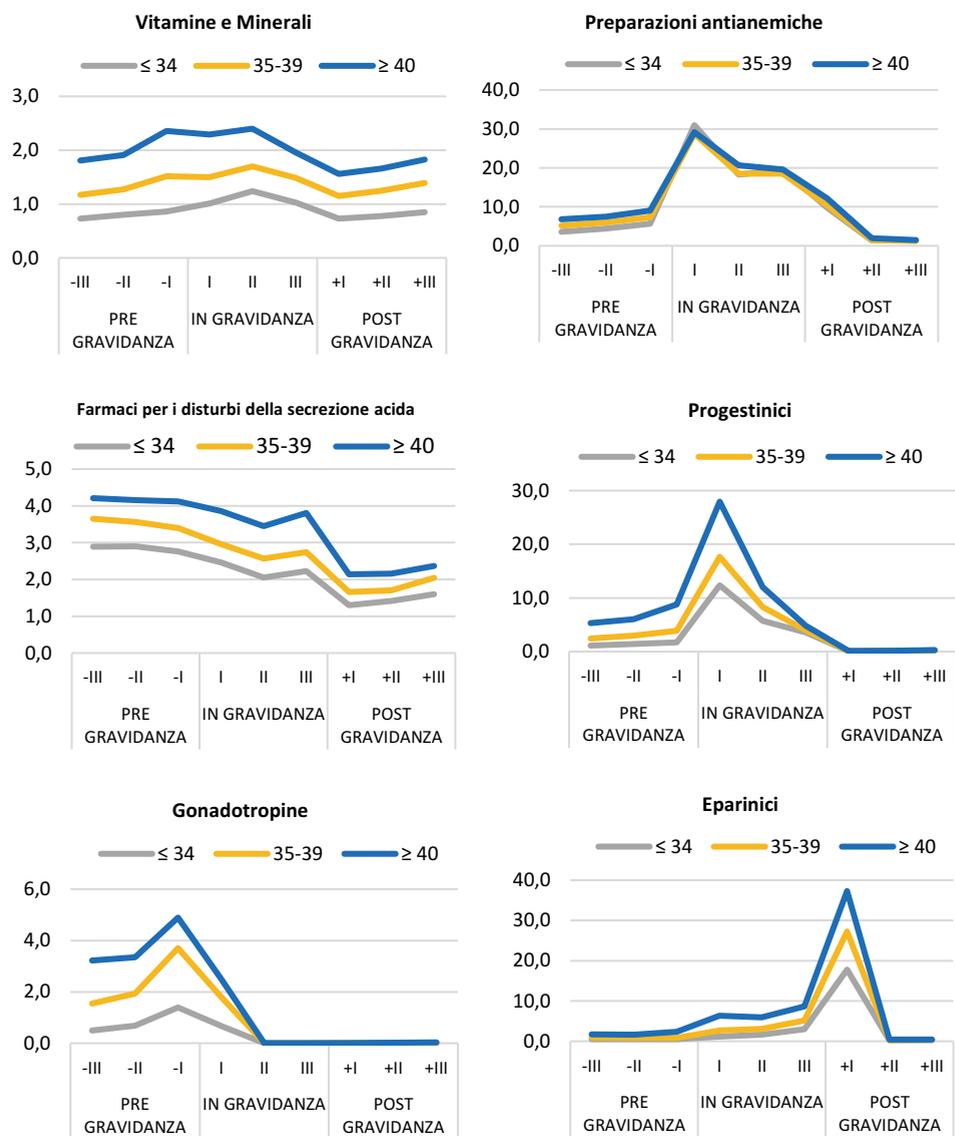
L'analisi della prevalenza d'uso per numero di categorie terapeutiche diverse utilizzate nei periodi prima, durante e dopo la gravidanza mostra, oltre a un aumento della prevalenza d'uso dei farmaci nel corso della gravidanza, un aumento del numero di donne che assumono contemporaneamente almeno due categorie diverse di farmaci (Tabella 2.19.3, Figura 2.19.4). Il fenomeno risulta leggermente più accentuato nel primo trimestre di gravidanza e tende a ridursi nei successivi trimestri, in modo particolare nei trimestri successivi al parto (Figura 2.19.5).

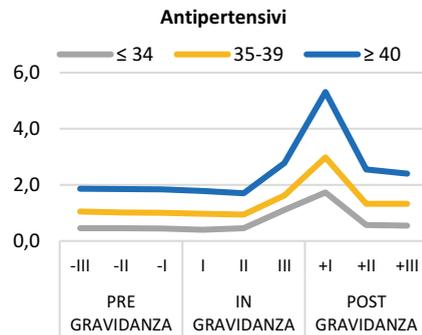
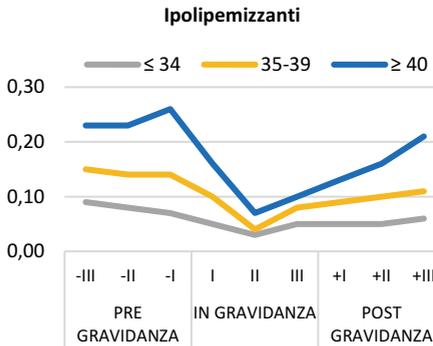
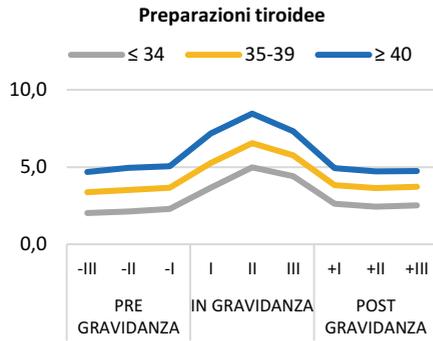
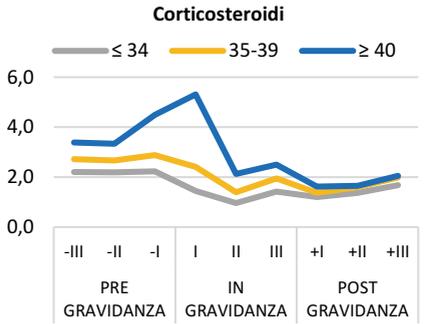
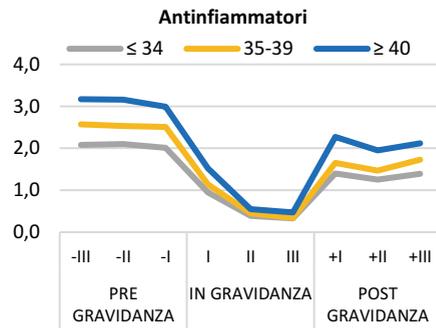
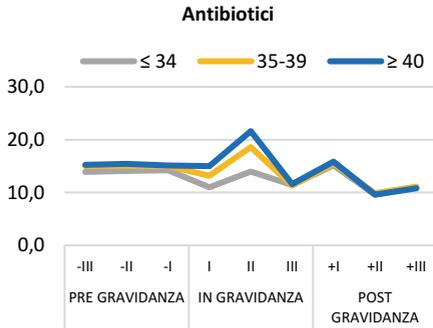
Prendendo in considerazione il *ranking* delle prime 25 combinazioni di farmaci per categoria terapeutica assunti in gravidanza, al primo posto si colloca la combinazione di vitamine, minerali e preparazioni antianemiche con gli antibiotici per uso sistemico, seguita al secondo posto dalla combinazione di vitamine, minerali e preparazioni antianemiche con farmaci progestinici, infine al terzo posto si colloca la combinazione di tutte e tre le categorie suddette (Tabella 2.19.4). Se si esclude la categoria delle vitamine, minerali e preparazioni antianemiche, la combinazione più prescritta è quella dei progestinici e degli antibiotici, le due categorie terapeutiche per le quali sono state rilevate le maggiori aree di inappropriatezza d'uso, seguita dalla combinazione di antibiotici e antiasmatici.

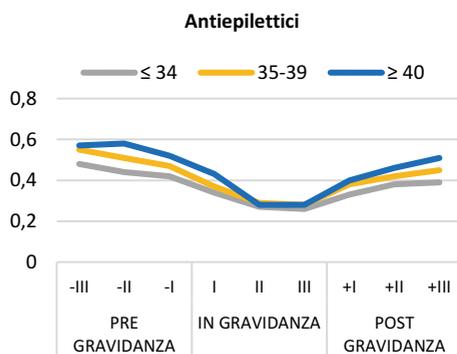
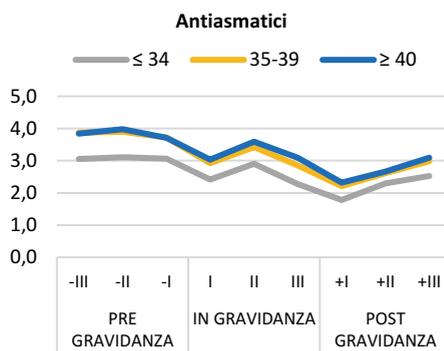
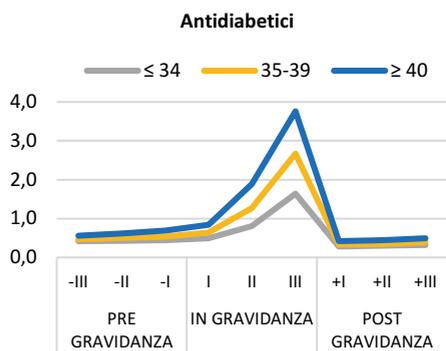
Tabella 2.19.1. Prevalenza d'uso per categoria terapeutica e per classe d'età nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza

Categorie terapeutiche	Classi età	PRE GRAVIDANZA			IN GRAVIDANZA			POST GRAVIDANZA		
		-III	-II	-I	I	II	III	+I	+II	+III
		%	%	%	%	%	%	%	%	%
Vitamine e minerali	≤ 34	0,7	0,8	0,9	1,0	1,2	1,0	0,7	0,8	0,9
	35-39	1,2	1,3	1,5	1,5	1,7	1,5	1,2	1,3	1,4
	≥ 40	1,8	1,9	2,4	2,3	2,4	2,0	1,6	1,7	1,8
Preparazioni antianemiche	≤ 34	3,6	4,4	5,7	31,0	18,3	19,5	9,8	1,4	1,3
	35-39	5,1	6,0	7,3	28,7	18,5	18,5	10,4	1,5	1,3
	≥ 40	6,8	7,5	9,0	29,2	20,7	19,6	12,2	2,0	1,5
Farmaci per i disturbi della secrezione acida	≤ 34	2,9	2,9	2,8	2,5	2,1	2,2	1,3	1,4	1,6
	35-39	3,7	3,6	3,4	3,0	2,6	2,7	1,7	1,7	2,0
	≥ 40	4,2	4,2	4,1	3,9	3,5	3,8	2,1	2,2	2,4
Progestinici	≤ 34	1,1	1,4	1,7	12,4	5,7	3,6	0,1	0,1	0,2
	35-39	2,4	3,0	3,8	17,7	8,3	4,0	0,1	0,1	0,2
	≥ 40	5,3	6,1	8,8	27,9	12,0	4,9	0,1	0,1	0,3
Gonadotropine	≤ 34	0,5	0,7	1,4	0,7	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	35-39	1,5	1,9	3,7	1,8	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	≥ 40	3,2	3,4	4,9	2,5	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Eparinici	≤ 34	0,6	0,5	0,5	1,2	1,6	3,0	17,8	0,2	0,3
	35-39	0,9	0,8	0,9	2,7	3,1	5,1	27,3	0,3	0,4
	≥ 40	1,7	1,7	2,4	6,4	6,0	8,6	37,3	0,4	0,4
Antibiotici	≤ 34	13,9	14,1	14,2	11,0	14,0	11,4	15,2	9,6	10,9
	35-39	15,0	15,1	15,0	13,2	18,6	11,3	15,5	9,9	11,1
	≥ 40	15,3	15,4	15,2	15,0	21,6	11,6	15,9	9,6	10,8
Antinfiammatori	≤ 34	2,1	2,1	2,0	1,0	0,4	0,3	1,4	1,3	1,4
	35-39	2,6	2,5	2,5	1,1	0,5	0,3	1,7	1,5	1,7
	≥ 40	3,2	3,2	3,0	1,5	0,6	0,5	2,3	2,0	2,1
Corticosteroidi	≤ 34	2,2	2,2	2,2	1,4	1,0	1,4	1,2	1,4	1,7
	35-39	2,7	2,7	2,9	2,4	1,4	1,9	1,4	1,6	2,0
	≥ 40	3,4	3,3	4,5	5,3	2,1	2,5	1,6	1,7	2,1
Preparazioni tiroidee	≤ 34	2,0	2,1	2,3	3,7	5,0	4,4	2,6	2,4	2,5
	35-39	3,4	3,5	3,7	5,3	6,6	5,8	3,8	3,6	3,7
	≥ 40	4,7	4,9	5,1	7,2	8,5	7,3	4,9	4,7	4,7
Ipolipemizzanti	≤ 34	0,1	0,1	0,1	0,1	0,0	0,1	0,1	0,1	0,1
	35-39	0,2	0,1	0,1	0,1	0,0	0,1	0,1	0,1	0,1
	≥ 40	0,2	0,2	0,3	0,2	0,1	0,1	0,1	0,2	0,2
Antipertensivi	≤ 34	0,5	0,5	0,4	0,4	0,5	1,1	1,7	0,6	0,6
	35-39	1,1	1,0	1,0	1,0	0,9	1,6	3,0	1,3	1,3
	≥ 40	1,9	1,9	1,8	1,8	1,7	2,8	5,3	2,6	2,4
Antidiabetici	≤ 34	0,4	0,4	0,4	0,5	0,8	1,6	0,3	0,3	0,3
	35-39	0,5	0,5	0,5	0,6	1,3	2,7	0,3	0,3	0,4
	≥ 40	0,6	0,6	0,7	0,8	1,9	3,8	0,4	0,4	0,5
Antiasmatici	≤ 34	3,1	3,1	3,1	2,4	2,9	2,3	1,8	2,3	2,5
	35-39	3,9	3,9	3,7	2,9	3,4	2,9	2,2	2,6	3,0
	≥ 40	3,8	4,0	3,7	3,0	3,6	3,1	2,3	2,7	3,1
Antiepilettici	≤ 34	0,5	0,4	0,4	0,3	0,3	0,3	0,3	0,4	0,4
	35-39	0,6	0,5	0,5	0,4	0,3	0,3	0,4	0,4	0,5
	≥ 40	0,6	0,6	0,5	0,4	0,3	0,3	0,4	0,5	0,5

Figura 2.19.1. Andamenti delle prevalenze d'uso per categoria terapeutica per classe di età nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza







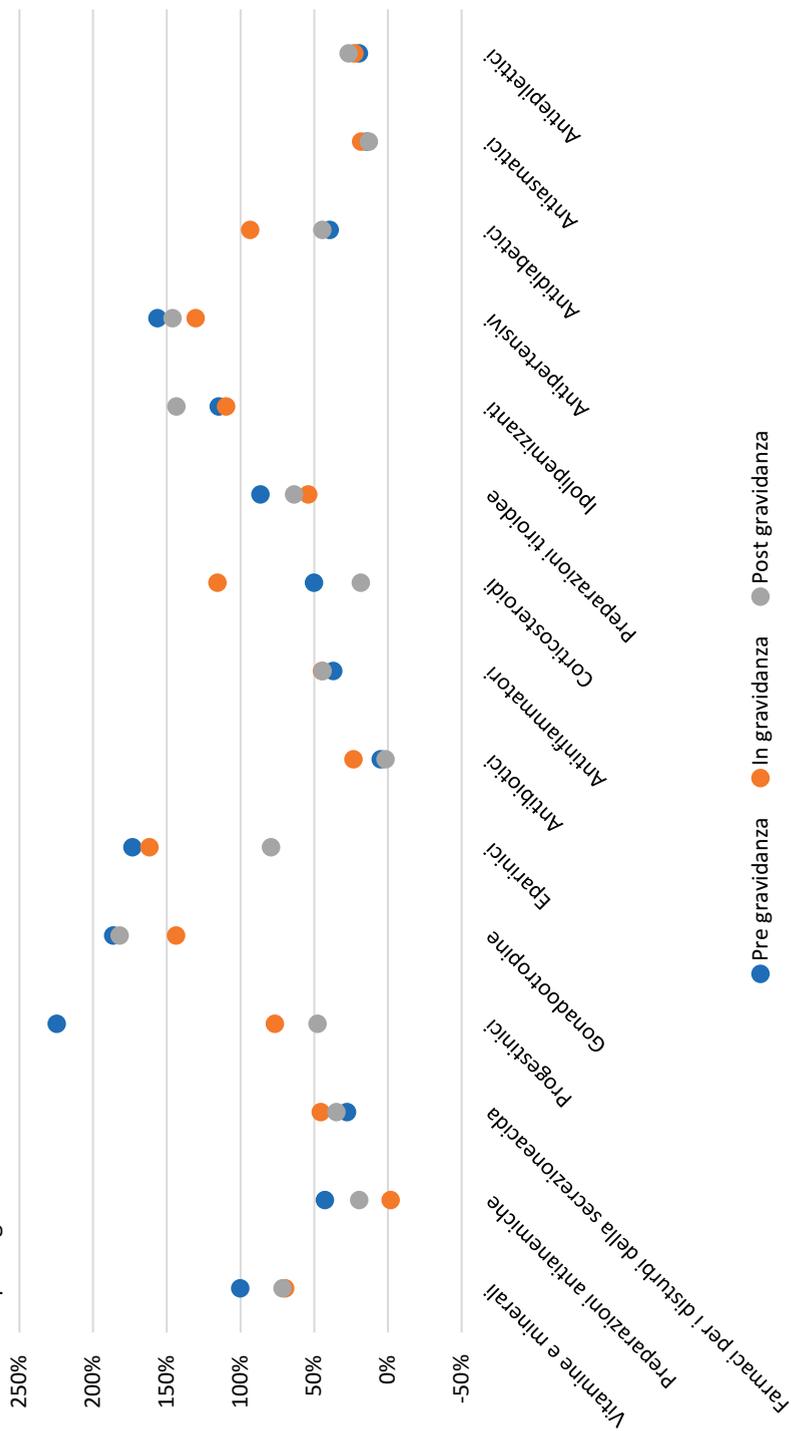
Nota: non sono riportate le categorie terapeutiche con prevalenze d'uso molto basse (psicofarmaci, antitumorali, immunosoppressori, antivirali anti-HIV, anticoagulanti)

Tabella 2.19.2. Prevalenza d'uso per categoria terapeutica e classe d'età nei periodi prima, durante e dopo la gravidanza

Categorie terapeutiche	PRE GRAVIDANZA			IN GRAVIDANZA			POST GRAVIDANZA		
	≤34	35-39	≥40	≤34	35-39	≥40	≤34	35-39	≥40
	%	%	%	%	%	%	%	%	%
Vitamine e minerali	1,7	2,8	4,1	2,4	3,4	4,6	1,9	2,8	3,7
Preparazioni antianemiche	10,8	13,8	16,7	45,3	42,5	43,5	11,4	11,9	13,8
Farmaci per i disturbi della secrezione acida	6,2	7,3	8,4	4,7	5,6	7,5	3,2	3,8	4,6
Progestinici	3,4	6,9	14,4	17,0	22,9	33,2	0,3	0,4	0,5
Gonadotropine	1,9	5,1	8,3	0,7	1,8	2,5	0,0	0,0	0,1
Eparinici	1,4	2,2	4,6	3,6	6,3	11,6	18,1	27,6	37,7
Antibiotici	33,1	35,2	35,4	29,5	34,8	38,4	29,1	29,7	29,7
Antinfiammatori	5,2	6,3	7,6	1,5	1,8	2,3	3,5	4,1	5,3
Corticosteroidi	5,8	7,2	9,4	3,2	4,7	7,9	3,7	4,2	4,6
Preparazioni tiroidee	3,4	5,4	7,5	6,7	8,7	11,2	4,2	6,0	7,7
Ipolipemizzanti	0,2	0,3	0,4	0,1	0,2	0,3	0,1	0,2	0,3
Antipertensivi	1,0	2,0	2,9	2,8	3,4	5,7	2,1	3,4	6,0
Antidiabetici	0,8	1,7	2,8	1,5	2,3	4,0	2,1	3,6	6,2
Antiasmatici	7,6	9,4	9,3	6,4	7,6	8,0	5,5	6,5	6,6
Antiepilettici	0,7	0,8	0,9	0,4	0,5	0,5	0,5	0,6	0,7

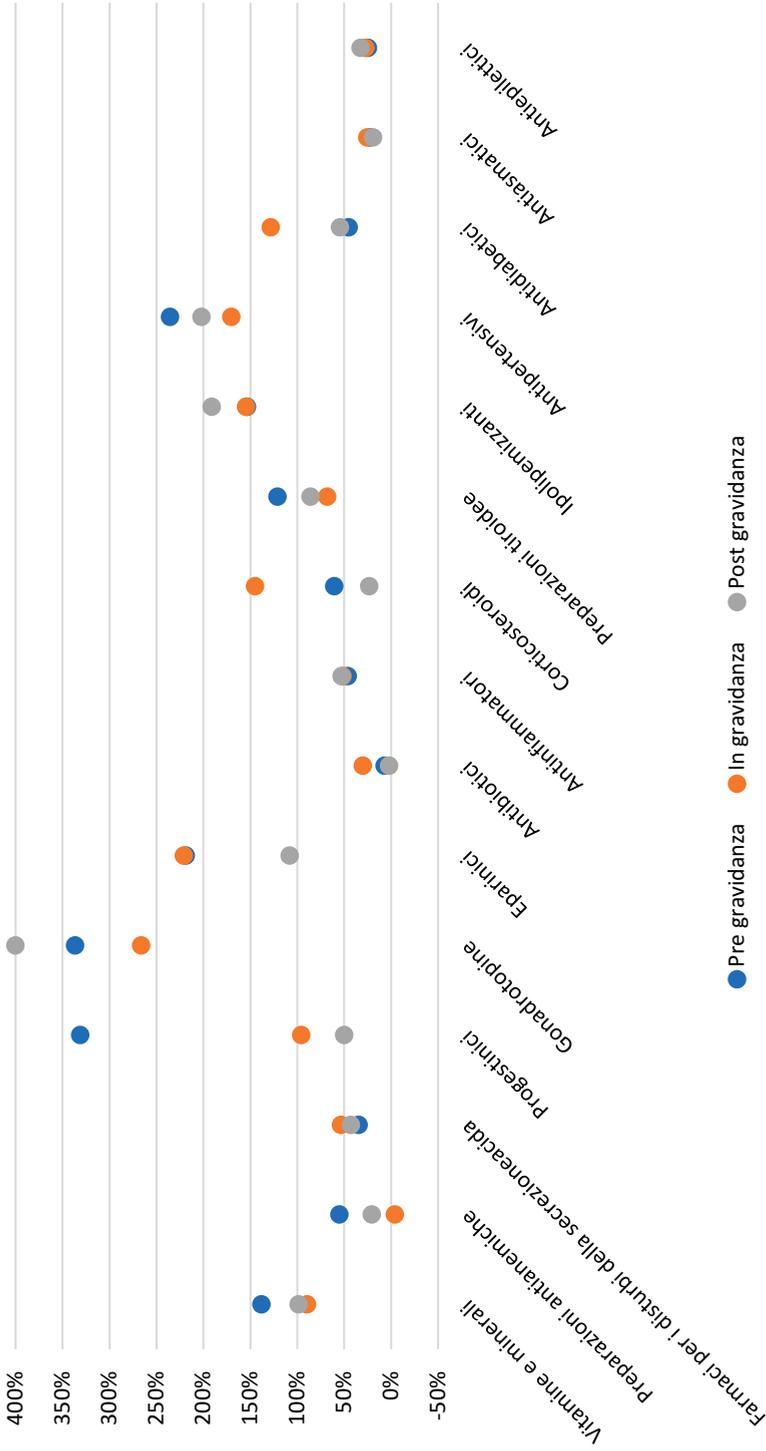
Nota: non sono riportate le categorie terapeutiche con prevalenze d'uso molto basse (psicofarmaci, antitumorali, immunosoppressori, antivirali anti-HIV, anticoagulanti)

Figura 2.19.2. Variazione % nella prevalenza d'uso di farmaci tra le donne 35-39 vs ≤ 34 per categoria terapeutica nei periodi prima, durante e dopo la gravidanza



Nota: non sono riportate le categorie terapeutiche con prevalenze d'uso più basse (psicofarmaci, antitumorali, immunosoppressori, antivirali anti-HIV, anticoagulanti)

Figura 2.19.3. Variazione % nella prevalenza d'uso di farmaci tra le donne 40+ vs ≤ 34 per categoria terapeutica nei periodi prima, durante e dopo la gravidanza



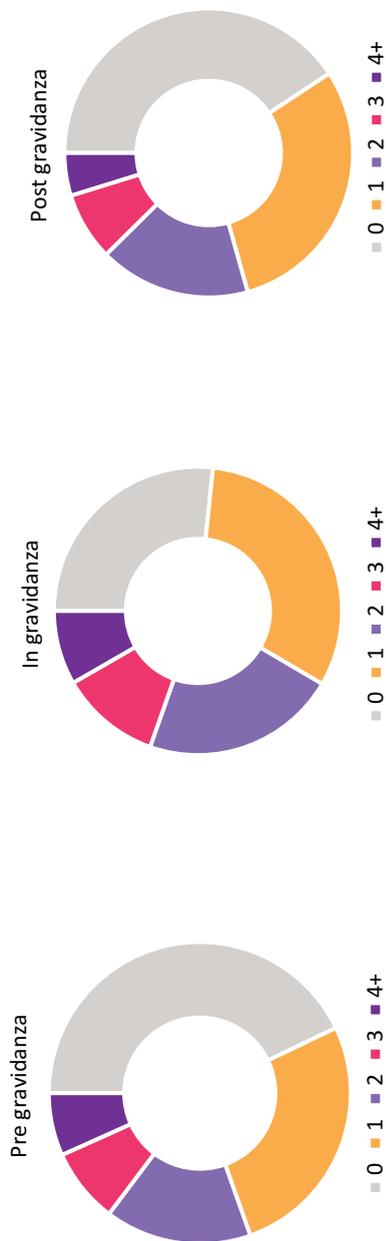
Nota: non sono riportate le categorie terapeutiche con prevalenze d'uso più basse (psicofarmaci, antitumorali, immunosoppressori, antivirali anti-HIV, anticoagulanti)

Tabella 2.19.3. Numero di donne stratificate per numero di categorie terapeutiche prescritte nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza*

Numero combinazioni	trimestri PRE GRAVIDANZA			trimestri IN GRAVIDANZA			trimestri POST GRAVIDANZA											
	-III	-II	-I	I	II	III	+I	+II	+III									
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%								
0	275.817	68,6	272.793	67,8	269.687	67,0	195.247	48,5	228.965	56,9	233.504	58,2	219.078	54,5	316.847	78,0	309.788	77,0
1	79.437	19,7	80.534	20,0	80.399	20,0	123.447	30,7	111.691	27,8	114.229	28,5	112.371	27,9	61.836	15,4	65.323	16,2
2	30.746	7,6	31.736	7,9	32.175	8,0	53.164	13,2	42.266	10,5	38.504	9,6	49.032	12,2	17.045	4,2	19.345	4,8
3	10.943	2,7	11.360	2,8	12.406	3,1	19.512	4,9	13.687	3,4	10.784	2,7	15.854	3,9	4.701	1,2	5.578	1,4
4+	5.344	1,3	5.864	1,5	7.620	1,9	10.917	2,7	5.678	1,4	3.961	1,0	5.952	1,5	1.858	0,5	2.253	0,6

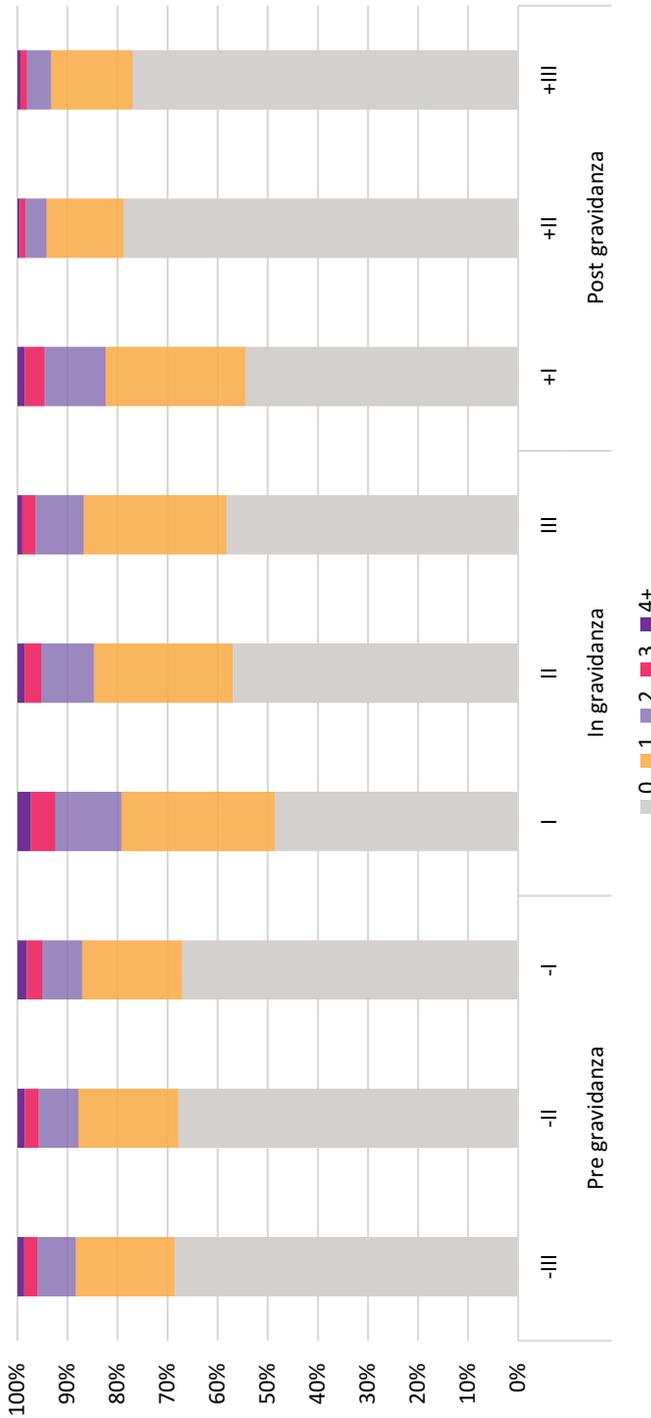
* dato non disponibile per la regione Toscana

Figura 2.19.4. Prevalenza d'uso (%) per numero di categorie terapeutiche nei periodi prima, durante e dopo la gravidanza*



* Dato non disponibile per la regione Toscana

Figura 2.19.5. Prevalenza d'uso per numero di categorie terapeutiche nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza*



* *Dato non disponibile per la regione Toscana*

Tabella 2.19.4. Ranking delle prime 25 combinazioni di categorie di farmaci più frequenti in gravidanza*

Farmaci	IN-GRVIDANZA										I			II			III																						
	Vitamini, minerali e preparazioni antianemiche		Farmaci per i disturbi della secrezione acida		Progestinici		Eparinici		Antibiotici per uso sistemico		Antiinfiammatori e corticosteroidi		Preparazioni tiroidee		Anti-diabetici		Anti-asmatici		n		% [^]		n		% [^]		n		% [^]										
	n	% [^]	n	% [^]	n	% [^]	n	% [^]	n	% [^]	n	% [^]	n	% [^]	n	% [^]	n	% [^]	n	% [^]	n	% [^]	n	% [^]	n	% [^]	n	% [^]	n	% [^]									
✓	29.219	9,9	10.150	4,9	10.183	5,9	7.719	4,6											294966	207040	173322	167478																	
✓	14.628	5,0	15.515	7,5	4.105	2,4	2.166	1,3																															
✓	9.603	3,3	2.808	1,4	1.950	1,1	523	0,3																															
✓	7.159	2,4	3.078	1,5	4.243	2,4	1.424	0,9																															
✓	5.446	1,8	3.733	1,8	3.944	2,3	4.067	2,4																															
✓	3.667	1,2	2.190	1,1	1.557	0,9	1.960	1,2																															
✓	3.608	1,2	834	0,4	784	0,5	650	0,4																															
✓	3.492	1,2	1.359	0,7	2.420	1,4	1.942	1,2																															
✓	3.039	1,0	1.524	0,7	1.285	0,7	1.097	0,7																															
✓	2.753	0,9	657	0,3	1.034	0,6	604	0,4																															
✓	2.627	0,9	609	0,3	542	0,3	498	0,3																															
✓	1.958	0,7	771	0,4	1.904	1,1	1.169	0,7																															
✓	1.726	0,6	601	0,3	1.010	0,6	1.905	1,1																															
✓	1.643	0,6	1.334	0,6	488	0,3	195	0,1																															
✓	1.633	0,6	555	0,3	291	0,2	274	0,2																															
✓	1.509	0,5	1.038	0,5	530	0,3	685	0,4																															
✓	1.493	0,5	704	0,3	904	0,5	741	0,4																															
✓	1.455	0,5	913	0,4	709	0,4	678	0,4																															
✓	1.382	0,5	334	0,2	523	0,3	1.123	0,7																															
✓	1.300	0,4	233	0,1	143	0,1	47	0,0																															
✓	1.218	0,4	268	0,1	227	0,1	50	0,0																															
✓	1.179	0,4	214	0,1	708	0,4	1.017	0,6																															
✓	1.113	0,4	107	0,1	317	0,2	365	0,2																															
✓	1.095	0,4	661	0,3	262	0,2	200	0,1																															
✓	1.062	0,4	1.097	0,5	605	0,3	555	0,3																															

* Dato non disponibile per la regione Toscana; ^ Percentuale calcolata tra le utilizzatrici di farmaci in gravidanza e per trimestre

2.20 Considerazioni conclusive

In questa sezione del rapporto sono state descritte e analizzate, per la coorte di donne in studio (449.012, il 59% delle donne in gravidanza italiane), le caratteristiche socio-demografiche e cliniche e i profili prescrittivi per le categorie terapeutiche di maggiore interesse in epoca preconcezionale, nel corso della gravidanza e nel periodo post-natale.

Dalle analisi emerge un numero consistente di prescrizioni durante la gravidanza, che interessa il 73,1% delle donne e presenta un andamento crescente con l'età materna, in linea con i risultati di altri studi di coorte europei (1-5).

In merito alle condizioni cliniche, le prescrizioni e l'utilizzo di farmaci in gravidanza possono essere per lo più ricondotti alla presenza di patologie croniche, nella maggior parte dei casi preesistenti alla gravidanza e all'insorgenza di eventi acuti. In tal senso, è opportuno sottolineare come i successi terapeutici conseguiti in alcune patologie e l'incremento dei concepimenti in età più avanzata rispetto al passato abbiano indubbiamente determinato un aumento delle donne che affrontano la gravidanza in corso di trattamenti cronici.

In linea generale, i risultati del rapporto mostrano una presa in carico delle donne in gravidanza nella quale i principali *pattern* prescrittivi appaiono sostanzialmente in linea con i trattamenti di scelta in gravidanza, a fronte della presenza, in alcune condizioni, di prescrizioni che non appaiono sostenute da principi di appropriatezza o di raccomandazioni in parte disattese.

Tra le categorie a rischio di inappropriatezza prescrittiva si segnala in particolare quella dei progestinici, per la prevenzione dell'aborto spontaneo e quella degli antibiotici, in parte determinata dalla profilassi antibiotica per l'accesso alla diagnosi prenatale invasiva, pur in assenza di raccomandazioni condivise che la sostengano. Le diverse classi antibiotiche considerate evidenziano una prescrizione sostanzialmente orientata agli antibiotici di scelta in gravidanza, tuttavia l'elevata prevalenza delle prescrizioni e del conseguente utilizzo di questa classe di farmaci merita una riflessione in termini di appropriatezza clinica e di possibili conseguenze sul fenomeno dell'antibiotico-resistenza.

Appare meritevole di attenzione anche il *trend* prescrittivo dell'acido folico, che seppur con una verosimile sottostima del consumo reale per la disponibilità di prodotti acquistabili anche senza prescrizione medica, non risulta in linea con le raccomandazioni nazionali e internazionali, che sostengono nelle donne che programmano la gravidanza o non ne escludono la possibilità, la supplementazione quotidiana con acido folico fin da prima del concepimento per la prevenzione primaria dei difetti del tubo neurale nella popolazione generale.

Il profilo prescrittivo delle varie classi di farmaci per il trattamento di patologie croniche sembra essere in linea con la scelta di principi attivi compatibili con la gravidanza, anche se permangono prescrizioni di farmaci come gli ACE-inibitori e i sartani per il trattamento dei disturbi ipertensivi, l'acido valproico tra gli antiepilettici e le statine tra gli ipolipemizzanti, che meritano un attento monitoraggio e approfondimenti specifici in merito ai tempi di utilizzo e alle indicazioni.

Anche le categorie a bassa prevalenza d'uso, come gli immunosoppressori, gli antipsicotici, gli antitumorali, e gli antivirali anti-HIV, seppur prescritti in un numero esiguo di donne, richiamano la necessità di un monitoraggio permanente anche per i *pattern* prescrittivi di queste categorie di farmaci, per lo più necessarie a gestire condizioni cliniche complesse, per le quali è importante una valutazione attenta dei rischi e dei benefici del trattamento, nonché della possibilità di abbandono della terapia.

Le criticità emerse e più in generale la distanza in alcune condizioni tra raccomandazioni, appropriatezza prescrittiva e pratica clinica mostrano l'importanza della raccolta e della valutazione dei flussi informativi sulle prescrizioni dei farmaci in età fertile e in gravidanza, della loro condivisione con i professionisti prescrittori, anche con l'utilizzo di strumenti e percorsi formativi adeguati, nonché l'implementazione di una strategia comunicativa in grado di raggiungere le donne in età riproduttiva e più in generale la popolazione, nell'ottica di una programmazione nel medio-lungo periodo di interventi specifici.

Bibliografia

1. Collaborative Group on Drug Use in Pregnancy (C.G.D.U.P.). Medication during pregnancy: an intercontinental cooperative study. *Int J Gynaecol Obstet* 1992;39:185–96.
2. Daw JR, Hanley GE, Greyson DL, Morgan SG. Prescription drug use during pregnancy in developed countries: a systematic review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011;20:895–902.
3. Lupattelli A, Spigset O, Twigg MJ, et al. Medication use in pregnancy: a cross-sectional, multinational web-based study. *BMJ Open* 2014;4.
4. Haas DM, Marsh DJ, Dang DT, et al. Prescription and Other Medication Use in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2018; 131:789–98.
5. Bérard A, Abbas-Chorfa F, Kassai B, et al. The French Pregnancy Cohort: Medication use during pregnancy in the French population. *PLoS One* 2019;14:e0219095.

Sezione 3

Variabilità
regionale

Sezione 3

Variabilità
regionale

PARTE 1
PRESCRIZIONE DEI FARMACI
IN GRAVIDANZA PER REGIONE

L'uso dei
Farmaci
in gravidanza
Rapporto Nazionale

Key points

- Obiettivo di questa sezione è documentare l'ampia variabilità regionale in ambito prescrittivo, difficilmente riconducibile nel suo complesso a caratteristiche di popolazione e indicazioni al trattamento in ambito locale.
- La variabilità regionale è minima nei trimestri che precedono la gravidanza, maggiore in gravidanza (dal 42,7% in Lombardia al 67% in Sardegna nel primo trimestre, dal 33,6% in Lombardia al 59,6% in Sardegna nel secondo trimestre, dal 34,2% in Lombardia al 55% in Sardegna nel terzo trimestre di gravidanza), per tornare nuovamente a variazioni minori nel primo trimestre dopo il parto e minime nei trimestri successivi.
- Complessivamente Lombardia e Veneto mostrano le percentuali minori di prescrizione di farmaci in gravidanza in tutti i trimestri, e per tutte le regioni si osserva un *trend* prescrittivo crescente all'aumentare dell'età materna.
- I risultati relativi alla variabilità regionale dei *trend* prescrittivi per le classi terapeutiche considerate meritano un'attenta valutazione e possono rappresentare un utile strumento di lavoro per monitorare la pratica clinica corrente.

In questa sezione vengono presentati i risultati relativi alla valutazione della variabilità regionale dell'impiego dei farmaci nella coorte di donne in gravidanza in studio, sia a livello generale (per primo livello ATC) che per categoria terapeutica, così come sono state descritte nelle sezioni precedenti. Si è ritenuto utile approfondire questa sezione allo scopo di documentare l'ampia variabilità regionale in ambito prescrittivo, non spiegabile dalle caratteristiche delle popolazioni a confronto e da differenze locali sulle indicazioni al trattamento, la cui appropriatezza merita un attento monitoraggio.

Caratteristiche della popolazione per regione

Le regioni considerate (Lombardia, Veneto, Emilia-Romagna, Toscana, Umbria, Lazio, Puglia, Sardegna) rendono conto del 59% dei parti in Italia per l'anno 2016 e tra questi la Lombardia contribuisce per il 31% dei casi, a seguire Lazio (15%), Veneto (14%), Emilia-Romagna (13%), Puglia (12%), Toscana (10%), Sardegna (3%) e Umbria (2%) (Figure 3.1a 3.1b).

Nella Tabella 3.1 sono illustrate le principali caratteristiche demografiche, anamnestiche e cliniche della popolazione in studio per ogni regione partecipante.

La Puglia mostra la maggior percentuale di donne con età ≤ 24 anni (10,2%) e la minor percentuale di donne con età ≥ 40 anni (7,8%) rispetto alle altre regioni; il Lazio viceversa ha la minor quota di donne con età ≤ 24 anni (6,4%) e la Sardegna la maggior quota di donne di età ≥ 40 anni (12,5%), seguita dal Lazio (11,7%), regione che presenta anche la maggior quota di donne in gravidanza con 45 o più anni di età.

La percentuale di donne con cittadinanza straniera mostra un'ampia variabilità tra le regioni, con valori che oscillano da un minimo del 2,6% della Sardegna a un massimo del

28,3% dell'Emilia-Romagna, registrando percentuali elevate anche in Toscana (25,5%), Lombardia (25,2%) e Veneto (21,6%). L'Umbria mostra i valori più alti di scolarità con il 33,4% delle donne con titolo di studio alto e solo il 15% con un titolo di studio basso mentre la Puglia, il Lazio e la Sardegna mostrano la percentuale inferiore di donne con scolarità alta (24,5%, 25,8% e 25,9%, rispettivamente). La percentuale di donne occupate varia dal 48,5% della Puglia al 69,5% del Veneto con valori che aumentano da Sud a Nord.

La percentuale di pluripare varia tra il 38,4% dell'Umbria e il 52,2% del Veneto; la percentuale di parti cesarei riflette la nota variabilità regionale di questo fenomeno, che interessa tra il 25% e il 27% delle donne in regioni come il Veneto, L'Emilia-Romagna, la Lombardia e la Toscana e raggiunge valori superiori al 30% nelle altre regioni; il valore massimo si registra in Puglia (42,9%). Sempre in merito alle regioni che hanno partecipato alla rilevazione, i parti pretermine mostrano in Lazio (7,4%) e in Sardegna (8,4%) percentuali che si discostano dalle altre regioni, tutte comprese tra il 6,2 e il 6,9%. Le gravidanze gemellari sono caratterizzate da percentuali simili in tutte le regioni. Il ricorso ai test invasivi prenatali raggiunge in Umbria i valori più elevati (19,4% per l'amniocentesi e 0,9% per la villocentesi), mentre i valori più bassi si osservano in Puglia. Il ricorso alla procreazione medicalmente assistita (PMA) è maggiore in Lombardia (4%), mentre nelle regioni del Sud, come Puglia e Sardegna, è dell'1%. Per due regioni (Lazio e Umbria) il dato non è disponibile.

Prescrizione dei farmaci in gravidanza per regione

La variabilità regionale relativa all'impiego dei farmaci è minima nei trimestri che precedono la gravidanza, maggiore in gravidanza (valore minimo e massimo sono stati rispettivamente 42,7% in Lombardia e 67% in Sardegna nel primo trimestre di gravidanza, 33,6% in Lombardia e 59,7% in Sardegna nel secondo trimestre di gravidanza, e 34,2% in Lombardia e 55% in Sardegna nel terzo trimestre di gravidanza), per tornare nuovamente a variazioni minori nel primo trimestre dopo il parto e minime nei trimestri successivi. Complessivamente Lombardia e Veneto mostrano le percentuali minori di impiego di farmaci in gravidanza in tutti i trimestri e per tutte le regioni si osserva un *trend* crescente di utilizzo all'aumentare dell'età della madre (Tabella 3.2, Figura 3.2).

La variabilità regionale, come si evince dalla Figura 3.3a e dalla Tabella 3.3 per i farmaci che hanno raggiunto una percentuale di prescrizione almeno del 4%, riguarda soprattutto i farmaci attivi su sangue o organi emopoietici (ATC B), con un impiego minore in Lombardia e Veneto, gli antimicrobici per uso sistemico (ATC J) con un impiego più elevato nel secondo trimestre di gravidanza in Umbria, Lazio e Puglia, i farmaci attivi sul sistema genito-urinario e ormoni sessuali (ATC G) con un impiego elevato soprattutto in Puglia e Sardegna nel primo trimestre di gravidanza, e i preparati ormonali sistemici, esclusi ormoni sessuali (ATC H), con un impiego inferiore in Lombardia e Veneto. La variabilità è più contenuta per i farmaci meno utilizzati (ATC con prevalenza d'uso massima inferiore al 4%) (Figura 3.3b).

Analizzando la classifica dei primi dieci principi attivi maggiormente utilizzati in gravidanza per regione (Tabella 3.4, Figura 3.4) si osserva che l'acido folico è il principio attivo costantemente più prescritto (dal 26,8% della Lombardia al 51,3% della Sardegna), a seguire

il progesterone che si posiziona costantemente al secondo o terzo posto tra i farmaci più prescritti (dal 14,1% della Lombardia al 38,3% della Sardegna o 43,2% della Puglia, se al progesterone si somma l'idrossiprogestosterone) e il ferro che si posiziona tra il secondo e il quarto posto tra i farmaci più prescritti (dal 12,7% della Toscana al 31,6% dell'Emilia-Romagna), scendendo fino al quarto posto solo in quelle regioni (Toscana, Umbria e Lazio), dove viene sopravanzato dalla prescrizione degli antibiotici per uso sistemico. L'antibiotico più utilizzato è l'amoxicillina in associazione con acido-clavulanico, con una modesta variabilità tra regioni (9,2% in Veneto e 14,7% in Puglia), viceversa l'azitromicina mostra ampie variazioni (3% in Lombardia e 21,2% in Umbria). La fosfomicina presenta variazioni tra il 5,4% della Lombardia e il 12,7% della Puglia. L'amoxicillina è l'antibiotico complessivamente meno utilizzato tra i quattro, pur con ampie variazioni regionali. L'impiego della levotiroxina varia tra il 3,9% della Lombardia, dove è il quinto farmaco più prescritto, e il 12,4% dell'Emilia-Romagna, dove è il quarto farmaco più prescritto e il 13,4% dell'Umbria dove è il quinto farmaco più prescritto. Da notare il largo impiego di enoxaparina in Lazio (9,8%) dove questo farmaco è il settimo più prescritto e in Toscana (5,2%), dove è l'ottavo più prescritto, mentre in nessuna delle altre regioni rientra tra i primi dieci farmaci più prescritti.

Tabella 3.1. Caratteristiche popolazione in studio per regione (449.012 donne in gravidanza)

Caratteristiche	Lombardia		Veneto		Emilia-Romagna		Toscana		Umbria		Lazio		Puglia		Sardegna		Overall		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Età																			
≤ 24	10.037	7,2	4.149	6,6	4.181	7,4	3.783	8,1	702	7,2	4.299	6,4	5.301	10,2	1.199	7,7	33.651	7,5	
25-29	28.638	20,6	13.183	21,1	12.025	21,4	9.621	20,6	2.083	21,4	12.544	18,6	11.474	22,2	2.765	17,9	92.333	20,6	
30-34	48.632	35,0	22.094	35,3	19.402	34,5	15.747	33,7	3.434	35,3	22.560	33,4	17.819	34,4	4.900	31,6	154.588	34,4	
35-39	38.571	27,8	17.354	27,7	15.287	27,1	12.871	27,5	2.603	26,8	20.181	29,9	13.127	25,4	4.686	30,3	124.680	27,8	
≥ 40	13.009	9,4	5.837	9,3	5.419	9,6	4.703	10,1	906	9,3	7.909	11,7	4.041	7,8	1.936	12,5	43.760	9,7	
<i>di cui</i> ≥ 45	928	7,1	415	7,1	431	8,0	386	8,2	56	6,2	771	9,7	291	7,2	160	8,3	3.438	7,9	
Cittadinanza																			
Italiana	102.826	74,0	49.113	78,4	40.305	71,6	34.717	74,3	8.147	83,7	58.630	86,9	49.647	95,9	15.082	97,4	358.467	79,8	
Straniera	34.959	25,2	13.504	21,6	15.923	28,3	11.898	25,5	1.580	16,2	8.722	3,2	1.639	4,1	404	2,6	88.629	19,7	
PMA	34.047	97,4	13.306	98,5	15.629	98,2	11.454	96,3	1.543	97,7	8.275	94,9	1.558	95,1	347	85,9	86.159	97,2	
PFP	912	2,6	198	1,5	294	1,8	444	3,7	37	2,3	447	5,1	81	4,9	57	14,1	2.470	2,8	
<i>missing</i>	1.102	0,8	0	0,0	86	0,2	110	0,2	1	0,0	141	0,2	476	0,9	0	0,0	1.916	0,4	
Titolo studio madre																			
Basso	30.817	22,2	11.459	18,3	13.218	23,5	11.054	23,7	1.457	15,0	18.008	26,7	16.075	31,1	4.671	30,2	106.759	23,8	
Medio	59.554	42,9	30.117	48,1	24.216	43,0	20.269	43,4	4.651	47,8	32.012	47,4	23.002	44,4	6.797	43,9	200.618	44,7	
Alto	47.444	34,2	20.930	33,4	18.880	33,5	14.925	31,9	3.254	33,4	17.423	25,8	12.685	24,5	4.018	25,9	139.559	31,1	
Stato professionale																			
Occupata	94.480	68,0	43.550	69,5	37.973	67,4	29.648	63,5	5.252	54,0	39.413	58,4	25.121	48,5	8.632	55,7	284.069	63,3	
Disoccupata	12.531	9,0	6.886	11,0	4.573	8,1	5.629	12,0	874	9,0	14.497	21,5	6.531	12,6	2.971	19,2	54.492	12,1	
Casalanga	29.448	21,2	11.259	18,0	12.761	22,7	9.097	19,5	1.596	16,4	11.189	16,6	19.493	37,7	3.607	23,3	98.450	21,9	
Altro	1.293	0,9	854	1,4	638	1,1	1.073	2,3	115	1,2	2.344	3,5	617	1,2	276	1,8	7.210	1,6	

segue

continua Tabella 3.1.

Caratteristiche	Lombardia		Veneto		Emilia-Romagna		Toscana		Umbria		Lazio		Puglia		Sardegna		Overall	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Parti precedenti	138.887		62.617		56.314		46.725		9.728		67.493		51.762		15.486		449.012	
no	67.448	48,6	29.962	47,8	27.262	48,4	23.533	50,4	5.996	61,6	39.400	58,4	25.509	49,3	8.415	54,3	227.525	50,7
si	71.439	51,4	32.655	52,2	29.052	51,6	23.192	49,6	3.732	38,4	28.093	41,6	26.253	50,7	7.071	45,7	221.487	49,3
<i>di cui cesarei</i>	17.227	24,1	7.058	21,6	6.723	23,1	5.167	22,3	628	16,8	10.622	37,8	10.200	38,9	2.157	30,5	59.782	27,0
Aborti precedenti spontanei																		
0	110.550	79,6	51.406	82,1	45.184	80,2	36.801	78,8	8.060	82,9	51.763	76,7	44.335	85,7	12.520	80,8	360.619	80,3
1	21.508	15,5	8.358	13,3	8.402	14,9	7.168	15,3	1.235	12,7	11.385	16,9	5.673	11,0	2.268	14,6	65.997	14,7
2	6.829	4,9	2.853	4,6	2.728	4,8	2.756	5,9	433	4,5	4.345	6,4	1.754	3,4	698	4,5	22.396	5,0
Età gestazionale																		
Pretermine	9.450	6,8	3.885	6,2	3.712	6,6	3.244	6,9	649	6,7	4.969	7,4	3.562	6,9	1.303	8,4	30.774	6,9
Termine	128.982	92,9	58.426	93,3	51.888	92,1	43.060	92,2	9.053	93,1	61.728	91,5	48.066	92,9	14.163	91,5	415.366	92,5
Oltre il termine	455	0,3	306	0,5	714	1,3	421	0,9	26	0,3	796	1,2	134	0,3	20	0,1	2.872	0,6
Numero nati																		
1	136.384	98,2	61.534	98,3	55.334	98,3	45.808	98,0	9.557	98,2	66.104	97,9	50.841	98,2	15.203	98,2	440.765	98,2
2+	2.503	1,8	1.083	1,7	980	1,7	917	2,0	171	1,8	1.389	2,1	921	1,8	283	1,8	8.247	1,8
Esami prenatali invasivi effettuati in gravidanza																		
Nessun esame	124.653	89,8	51.893	82,9	47.102	83,6	42.611	91,2	7.725	79,4	57.854	85,7	49.173	95,0	13.774	88,9	394.785	87,9
Villi coriali	6.694	4,8	4.570	7,3	5.137	9,1	2.252	4,8	86	0,9	921	1,4	369	0,7	406	2,6	20.435	4,6
Amniocentesi	7.434	5,4	3.979	6,4	4.092	7,3	1.823	3,9	1.890	19,4	8.718	12,9	2.170	4,2	1.317	8,5	31.423	7,0
Procreazione medicalmente assistita																		
no/missing	133.359	96,0	60.664	96,9	54.733	97,2	45.210	96,8	-	0,0	-	0,0	51.263	99,0	15.329	99,0	360.558	97,0
si	5.528	4,0	1.953	3,1	1.581	2,8	1.515	3,2	-	0,0	-	0,0	499	1,0	157	1,0	11.233	3,0
Parto cesareo																		
no	102.144	73,5	46.901	74,9	41.686	74,0	34.151	73,1	6.672	68,6	42.105	62,4	29.544	57,1	9.582	61,9	312.785	69,7
si	36.743	26,5	15.716	25,1	14.628	26,0	12.574	26,9	3.056	31,4	25.388	37,6	22.218	42,9	5.904	38,1	136.227	30,3

Figura 3.1a. Percentuale di parti nelle regioni considerate rispetto al totale della popolazione nel 2016 (Rapporto CeDAP)

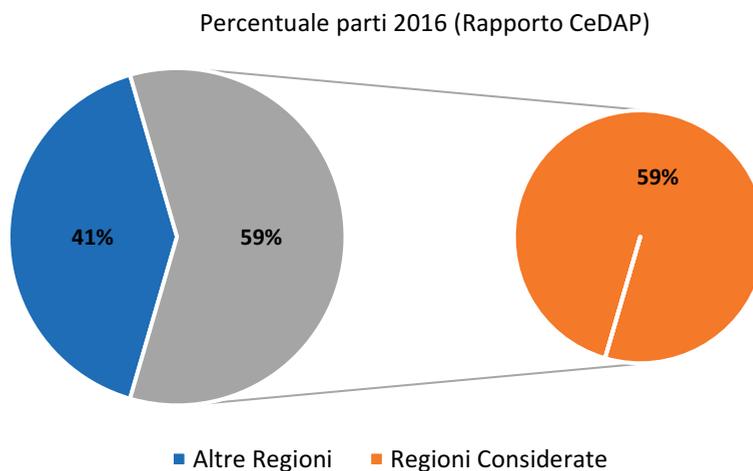


Figura 3.1b. Distribuzione regionale (%) dei parti per regione nella popolazione in studio

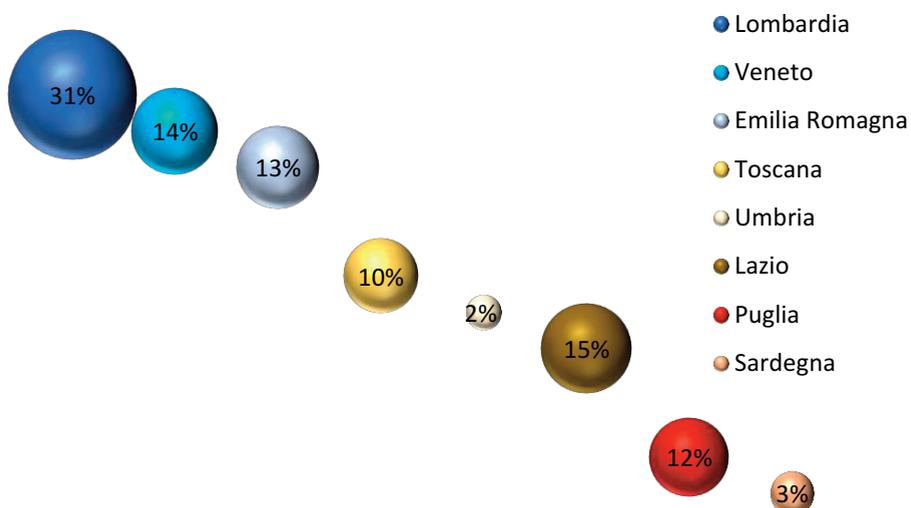


Tabella 3.2. Donne con almeno una prescrizione di farmaco overall e per classe di età nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza per regione

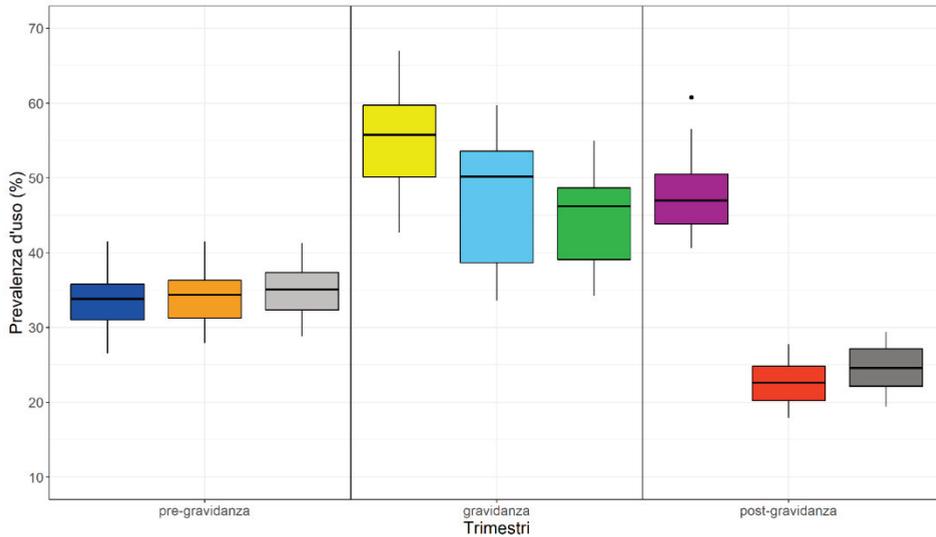
Regione	trimestri PRE GRAVIDANZA						trimestri IN GRAVIDANZA						trimestri POST GRAVIDANZA																
	-III	-II	-I	I	II	III	I	II	III	+I	+II	+III	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%					
Lombardia	38.077	27,4	38.815	28,0	40.014	28,8	59.282	42,7	46.637	33,6	47.364	34,2	56.428	40,6	24.834	17,9	26.963	19,4											
	≤ 34	22.062	25,3	22.510	25,8	23.014	26,4	35.592	40,8	27.844	31,9	29.105	33,4	32.165	36,8	14.725	16,9	15.975	18,3										
	35-39	11.580	30,0	11.811	30,6	12.266	31,8	17.074	44,3	13.593	35,2	13.341	34,7	17.260	44,8	7.392	19,2	8.015	20,8										
	≥ 40	4.435	34,1	4.494	34,6	4.734	36,4	6.616	50,9	5.200	40,0	4.918	38,0	7.003	53,8	2.717	20,9	2.973	22,9										
Veneto	16.608	26,5	17.801	28,4	18.449	29,5	29.265	46,7	21.313	34,0	22.302	35,7	25.991	41,5	11.655	18,6	12.804	20,4											
	≤ 34	9.560	24,2	10.438	26,5	10.632	27,0	17.786	45,1	12.500	31,7	13.646	34,7	15.143	38,4	6.802	17,3	7.603	19,3										
	35-39	5.101	29,4	5.302	30,6	5.620	32,4	8.203	47,3	6.312	36,4	6.294	36,4	7.807	45,0	3.532	20,4	3.793	21,9										
	≥ 40	1.947	33,4	2.061	35,3	2.197	37,6	3.276	56,1	2.501	42,8	2.362	40,7	3.041	52,1	1.321	22,6	1.408	24,1										
Emilia-Romagna	18.777	33,3	18.913	33,6	19.280	34,2	32.677	58,0	27.032	48,0	27.101	48,3	27.307	48,5	12.397	22,0	13.463	23,9											
	≤ 34	10.983	30,8	11.047	31,0	11.237	31,6	19.658	55,2	16.207	45,5	16.735	47,1	15.640	43,9	7.333	20,6	7.975	22,4										
	35-39	5.527	36,2	5.586	36,5	5.678	37,1	9.376	61,3	7.735	50,6	7.501	49,2	8.297	54,3	3.620	23,7	3.977	26,0										
	≥ 40	2.267	41,8	2.280	42,1	2.365	43,6	3.643	67,2	3.090	57,0	2.865	53,1	3.370	62,2	1.444	26,6	1.511	27,9										
Toscana	15.039	32,2	15.065	32,2	15.578	33,3	23.987	51,3	18.800	40,2	18.751	40,2	21.435	45,9	9.713	20,8	10.628	22,7											
	≤ 34	8.588	29,5	8.518	29,2	8.743	30,0	14.225	48,8	10.837	37,2	11.012	37,8	12.277	42,1	5.635	19,3	6.219	21,3										
	35-39	4.509	35,0	4.598	35,7	4.798	37,3	6.862	53,3	5.600	43,5	5.418	42,2	6.387	49,6	2.882	22,4	3.153	24,5										
	≥ 40	1.942	41,3	1.949	41,4	2.037	43,3	2.900	61,7	2.363	50,2	2.321	49,4	2.771	58,9	1.196	25,4	1.256	26,7										
Umbria	3.386	34,8	3.434	35,3	3.552	36,5	5.608	57,6	5.154	53,0	4.290	44,5	4.677	48,1	2.352	24,2	2.589	26,6											
	≤ 34	2.037	32,8	2.054	33,0	2.117	34,0	3.493	56,2	2.999	48,2	2.629	42,7	2.752	44,3	1.410	22,7	1.603	25,8										
	35-39	969	37,2	1.001	38,5	1.019	39,1	1.537	59,0	1.535	59,0	1.206	46,8	1.362	52,3	675	25,9	699	26,9										
	≥ 40	380	41,9	379	41,8	416	45,9	578	63,8	620	68,4	455	50,6	563	62,1	267	29,5	287	31,7										
Lazio	23.136	34,3	23.710	35,1	24.233	35,9	36.335	53,8	35.304	52,3	32.219	47,9	30.119	44,6	15.679	23,2	17.018	25,2											
	≤ 34	12.390	31,4	12.806	32,5	12.878	32,7	20.088	51,0	18.331	46,5	17.777	45,2	15.969	40,5	8.608	21,8	9.319	23,7										
	35-39	7.413	36,7	7.472	37,0	7.760	38,5	11.207	55,5	11.738	58,2	9.991	49,7	9.623	47,7	4.938	24,5	5.391	26,7										
	≥ 40	3.333	42,1	3.432	43,4	3.595	45,5	5.040	63,7	5.235	66,2	4.451	56,5	4.527	57,2	2.133	27,0	2.308	29,2										

segue

continua Tabella 3.2.

Regione	trimestri PRE GRAVIDANZA			trimestri IN GRAVIDANZA			trimestri POST GRAVIDANZA											
	-III	-II	-I	I	II	III	+I	+II	+III									
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%								
Puglia	20.059	38,8	20.400	39,4	20.675	39,9	33.501	64,7	28.634	55,3	25.712	49,9	29.278	56,6	14.375	27,8	15.206	29,4
≤ 34	12.791	37,0	13.009	37,6	13.089	37,8	21.882	63,3	17.955	51,9	16.482	47,8	18.607	53,8	9.222	26,7	9.789	28,3
35-39	5.443	41,5	5.542	42,2	5.645	43,0	8.714	66,4	7.864	59,9	6.862	52,5	7.984	60,8	3.834	29,2	4.070	31,0
≥ 40	1.825	45,2	1.849	45,8	1.941	48,0	2.905	71,9	2.815	69,7	2.368	58,9	2.687	66,5	1.319	32,6	1.347	33,3
Sardegna	6.427	41,5	6.421	41,5	6.397	41,3	10.372	67,0	9.248	59,7	8.490	55,0	9.409	60,8	4.148	26,8	4.456	28,8
≤ 34	3.441	38,8	3.423	38,6	3.344	37,7	5.794	65,4	5.067	57,2	4.686	53,0	5.061	57,1	2.192	24,7	2.440	27,5
35-39	2.044	43,6	2.060	44,0	2.080	44,4	3.187	68,0	2.893	61,7	2.651	56,7	2.998	64,0	1.362	29,1	1.388	29,6
≥ 40	942	48,7	938	48,5	973	50,3	1.391	71,8	1.288	66,5	1.153	59,8	1.350	69,7	594	30,7	628	32,4

Figura 3.2. Variabilità regionale della prevalenza d'uso di tutti i farmaci nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza



Nota: i baffi (*whiskers*) dei boxplot sono stati individuati come segue: $T_1 = \max(\text{valore minimo}; q_1 - 1,5 * IQR)$ e $T_2 = \min(\text{valore massimo}; q_3 + 1,5 * IQR)$, dove q_1 e q_3 sono rispettivamente il primo e il terzo quartile e con IQR è indicato il range interquartile

Tabella 3.3. Donne con almeno una prescrizione per classe di ATC (I livello) nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza per regione

ATC I livello	Regioni	trimestri PRE GRAVIDANZA			trimestri IN GRAVIDANZA			trimestri POST GRAVIDANZA											
		-III	-II	-I	I	II	III	+I	+II	+III									
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%								
A Apparato gastrointestinale e metabolismo																			
Lombardia		5.742	4,1	5.849	4,2	5.882	4,2	5.484	3,9	5.932	4,3	7.405	5,3	3.624	2,6	3.846	2,8	4.322	3,1
Veneto		2.537	4,1	2.730	4,4	2.632	4,2	2.487	4,0	2.484	4,0	3.114	5,0	1.700	2,7	1.737	2,8	1.876	3,0
Emilia-Romagna		3.116	5,5	3.155	5,6	3.117	5,5	3.079	5,5	3.469	6,2	4.389	7,8	1.992	3,5	1.987	3,5	2.206	3,9
Toscana		2.444	5,2	2.449	5,2	2.501	5,4	2.584	5,5	3.107	6,6	4.187	9,0	1.518	3,2	1.511	3,2	1.750	3,7
Umbria		555	5,7	555	5,7	596	6,1	477	4,9	539	5,5	766	7,9	342	3,5	357	3,7	388	4,0
Lazio		4.550	6,7	4.609	6,8	4.679	6,9	4.099	6,1	3.733	5,5	4.886	7,3	2.440	3,6	2.636	3,9	2.954	4,4
Puglia		3.768	7,3	3.683	7,1	3.702	7,2	3.483	6,7	2.970	5,7	3.474	6,7	2.067	4,0	2.300	4,4	2.515	4,9
Sardegna		1.183	7,6	1.154	7,5	1.145	7,4	1.008	6,5	1.063	6,9	1.293	8,4	1.007	6,5	699	4,5	761	4,9
B Sangue e organi emopoietici																			
Lombardia		6.322	4,6	7.299	5,3	8.999	6,5	34.340	24,7	21.458	15,4	25.914	18,7	31.568	22,7	2.136	1,5	2.109	1,5
Veneto		2.675	4,3	3.289	5,3	4.190	6,7	17.854	28,5	8.780	14,0	11.127	17,8	16.099	25,7	943	1,5	857	1,4
Emilia-Romagna		3.617	6,4	4.127	7,3	5.054	9,0	22.568	40,1	15.457	27,4	17.636	31,4	19.381	34,4	1.387	2,5	1.305	2,3
Toscana		2.320	5,0	2.649	5,7	3.351	7,2	14.757	31,6	9.036	19,3	9.102	19,5	13.736	29,4	849	1,8	834	1,8
Umbria		538	5,5	566	5,8	701	7,2	3.788	38,9	2.391	24,6	2.060	21,4	3.039	31,2	210	2,2	221	2,3
Lazio		4.209	6,2	4.811	7,1	5.994	8,9	23.918	35,4	18.664	27,7	17.906	26,6	17.751	26,3	1.572	2,3	1.416	2,1
Puglia		2.999	5,8	3.288	6,4	3.716	7,2	21.453	41,4	14.731	28,5	13.523	26,2	20.413	39,4	1.479	2,9	1.382	2,7
Sardegna		1.129	7,3	1.330	8,6	1.522	9,8	7.136	46,1	5.392	34,8	5.134	33,3	6.741	43,5	475	3,1	413	2,7
C Sistema cardiovascolare																			
Lombardia		1.037	0,7	1.004	0,7	999	0,7	878	0,6	874	0,6	1.561	1,1	3.564	2,6	1.317	0,9	1.339	1,0
Veneto		484	0,8	464	0,7	444	0,7	428	0,7	435	0,7	867	1,4	1.597	2,6	617	1,0	581	0,9
Emilia-Romagna		576	1,0	570	1,0	563	1,0	551	1,0	520	0,9	855	1,5	1.548	2,7	691	1,2	636	1,1
Toscana		385	0,8	378	0,8	359	0,8	300	0,6	274	0,6	464	1,0	876	1,9	411	0,9	415	0,9
Umbria		103	1,1	110	1,1	98	1,0	75	0,8	67	0,7	164	1,7	235	2,4	101	1,0	109	1,1
Lazio		748	1,1	705	1,0	700	1,0	657	1,0	800	1,2	1.910	2,8	1.625	2,4	794	1,2	802	1,2
Puglia		494	1,0	510	1,0	498	1,0	432	0,8	368	0,7	722	1,4	1.242	2,4	607	1,2	588	1,1
Sardegna		194	1,3	202	1,3	191	1,2	151	1,0	111	0,7	203	1,3	479	3,1	186	1,2	184	1,2

segue

continua Tabella 3.3.

ATC I livello	Regioni	trimestri PRE GRAVIDANZA						trimestri IN GRAVIDANZA						trimestri POST GRAVIDANZA						
		-III	-II	-I	n	%	n	%	I	II	III	n	%	+I	+II	+III	n	%	n	%
D Dermatologici	Lombardia	275	0,2	269	0,2	207	0,1	140	0,1	80	0,1	59	0,0	151	0,1	225	0,2	226	0,2	
	Veneto	141	0,2	119	0,2	109	0,2	69	0,1	44	0,1	43	0,1	75	0,1	105	0,2	145	0,2	
	Emilia-Romagna	148	0,3	135	0,2	127	0,2	79	0,1	44	0,1	43	0,1	79	0,1	129	0,2	127	0,2	
	Toscana	136	0,3	134	0,3	133	0,3	85	0,2	52	0,1	41	0,1	79	0,2	109	0,2	112	0,2	
	Umbria	29	0,3	34	0,3	30	0,3	19	0,2	13	0,1	7	0,1	15	0,2	19	0,2	24	0,2	
	Lazio	219	0,3	210	0,3	190	0,3	111	0,2	85	0,1	78	0,1	111	0,2	161	0,2	196	0,3	
	Puglia	163	0,3	166	0,3	132	0,3	97	0,2	58	0,1	42	0,1	94	0,2	127	0,2	142	0,3	
	Sardegna	72	0,5	54	0,3	50	0,3	38	0,2	17	0,1	14	0,1	26	0,2	38	0,2	44	0,3	
	G Sistema genito-urinario e ormoni sessuali																			
	Lombardia	6.302	4,5	6.563	4,7	7.974	5,7	16.181	11,7	5.521	4,0	4.004	2,9	6.963	5,0	1.898	1,4	1.770	1,3	
Veneto	2.367	3,8	2.422	3,9	2.988	4,8	6.930	11,1	2.408	3,8	1.412	2,3	2.127	3,4	604	1,0	730	1,2		
Emilia-Romagna	3.055	5,4	2.963	5,3	3.207	5,7	6.561	11,7	2.265	4,0	995	1,8	1.648	2,9	447	0,8	514	0,9		
Toscana	2.347	5,0	2.367	5,1	2.851	6,1	8.236	17,6	3.276	7,0	1.784	3,8	2.048	4,4	380	0,8	420	0,9		
Umbria	416	4,3	435	4,5	493	5,1	1.622	16,7	803	8,3	451	4,7	369	3,8	65	0,7	80	0,8		
Lazio	3.045	4,5	3.228	4,8	4.132	6,1	12.547	18,6	6.263	9,3	2.824	4,2	6.979	10,3	755	1,1	823	1,2		
Puglia	2.356	4,6	2.535	4,9	2.797	5,4	15.108	29,2	8.472	16,4	4.172	8,1	5.668	11,0	652	1,3	746	1,4		
Sardegna	1.220	7,9	1.128	7,3	1.090	7,0	4.320	27,9	2.866	18,5	1.767	11,4	2.283	14,7	160	1,0	193	1,2		
H Preparati ormonali sistemici, esclusi ormoni sessuali																				
Lombardia	3.804	2,7	3.913	2,8	4.007	2,9	4.348	3,1	4.628	3,3	4.368	3,2	3.407	2,5	3.612	2,6	3.880	2,8		
Veneto	2.640	4,2	2.820	4,5	3.084	4,9	3.206	5,1	3.523	5,6	3.254	5,2	2.511	4,0	2.623	4,2	3.031	4,8		
Emilia-Romagna	3.398	6,0	3.378	6,0	3.523	6,3	4.759	8,5	6.124	10,9	5.316	9,5	3.209	5,7	3.094	5,5	3.299	5,9		
Toscana	3.193	6,8	3.018	6,5	3.118	6,7	3.141	6,7	3.527	7,5	3.301	7,1	2.386	5,1	2.363	5,1	2.730	5,8		
Umbria	666	6,8	685	7,0	737	7,6	909	9,3	1.143	11,7	1.141	11,8	660	6,8	644	6,6	687	7,1		
Lazio	4.191	6,2	4.462	6,6	4.951	7,3	6.741	10,0	6.659	9,9	6.662	9,9	3.689	5,5	3.582	5,3	3.890	5,8		
Puglia	3.426	6,6	3.477	6,7	3.700	7,1	3.896	7,5	3.820	7,4	4.207	8,2	2.836	5,5	2.945	5,7	3.210	6,2		
Sardegna	1.201	7,8	1.231	7,9	1.235	8,0	1.348	8,7	1.323	8,5	1.210	7,8	1.005	6,5	1.001	6,5	1.079	7,0		

segue

continua Tabella 3.3.

ATC I livello	Regioni	trimestri PRE GRAVIDANZA						trimestri IN GRAVIDANZA						trimestri POST GRAVIDANZA					
		-III		-II		-I		I		II		III		+I		+II		+III	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
J		Antimicrobici per uso sistemico																	
	Lombardia	18.275	13,2	18.324	13,2	18.141	13,1	14.049	10,1	17.828	12,8	13.460	9,7	22.312	16,1	12.023	8,7	13.757	9,9
	Veneto	7.574	12,1	8.136	13,0	8.188	13,1	6.731	10,7	7.912	12,6	6.816	10,9	8.418	13,4	5.286	8,4	6.128	9,8
	Emilia-Romagna	8.367	14,9	8.321	14,8	8.166	14,5	9.137	16,2	8.716	15,5	6.062	10,8	7.185	12,8	5.413	9,6	6.144	10,9
	Toscana	7.532	16,1	7.316	15,7	7.477	16,0	5.528	11,8	6.119	13,1	5.661	12,1	8.655	18,5	4.760	10,2	5.336	11,4
	Umbria	1.797	18,5	1.895	19,5	1.863	19,2	1.534	15,8	2.570	26,4	1.362	14,1	1.555	16,0	1.162	11,9	1.355	13,9
	Lazio	11.400	16,9	11.569	17,1	11.645	17,3	8.758	13,0	16.702	24,7	11.058	16,4	9.166	13,6	7.357	10,9	8.452	12,5
	Puglia	11.332	21,9	11.548	22,3	11.547	22,3	8.375	16,2	11.274	21,8	9.228	17,9	10.744	20,8	7.751	15,0	8.453	16,3
	Sardegna	2.881	18,6	2.931	18,9	2.891	18,7	2.010	13,0	2.707	17,5	2.193	14,2	2.773	17,9	1.894	12,2	2.140	13,8
L		Farmaci antineoplastici e immunomodulatori																	
	Lombardia	197	0,1	195	0,1	235	0,2	100	0,1	89	0,1	77	0,1	130	0,1	177	0,1	193	0,1
	Veneto	169	0,3	156	0,2	184	0,3	80	0,1	39	0,1	32	0,1	95	0,2	146	0,2	154	0,2
	Emilia-Romagna	168	0,3	156	0,3	141	0,3	92	0,2	42	0,1	34	0,1	79	0,1	124	0,2	151	0,3
	Toscana	175	0,4	172	0,4	183	0,4	90	0,2	49	0,1	39	0,1	98	0,2	128	0,3	154	0,3
	Umbria	28	0,3	29	0,3	33	0,3	15	0,2	5	0,1	3	0,0	10	0,1	20	0,2	21	0,2
	Lazio	287	0,4	277	0,4	444	0,7	163	0,2	59	0,1	39	0,1	119	0,2	184	0,3	196	0,3
	Puglia	187	0,4	191	0,4	168	0,3	101	0,2	32	0,1	22	0,0	87	0,2	149	0,3	178	0,3
	Sardegna	98	0,6	93	0,6	95	0,6	56	0,4	12	0,1	11	0,1	46	0,3	73	0,5	91	0,6
M		Sistema muscolo-scheletrico																	
	Lombardia	1.797	1,3	1.783	1,3	1.682	1,2	750	0,5	287	0,2	239	0,2	1.067	0,8	1.182	0,9	1.214	0,9
	Veneto	805	1,3	821	1,3	771	1,2	304	0,5	90	0,1	72	0,1	437	0,7	407	0,6	488	0,8
	Emilia-Romagna	1.002	1,8	1.030	1,8	1.037	1,8	464	0,8	171	0,3	115	0,2	1.539	2,7	602	1,1	673	1,2
	Toscana	1.126	2,4	1.117	2,4	1.119	2,4	469	1,0	170	0,4	143	0,3	789	1,7	586	1,3	682	1,5
	Umbria	211	2,2	219	2,3	224	2,3	106	1,1	31	0,3	38	0,4	99	1,0	118	1,2	146	1,5
	Lazio	2.431	3,6	2.415	3,6	2.250	3,3	1.110	1,6	496	0,7	416	0,6	1.380	2,0	1.449	2,1	1.684	2,5
	Puglia	2.500	4,8	2.546	4,9	2.533	4,9	1.292	2,5	551	1,1	481	0,9	1.452	2,8	1.614	3,1	1.797	3,5
	Sardegna	668	4,3	603	3,9	582	3,8	317	2,0	155	1,0	110	0,7	346	2,2	340	2,2	401	2,6

segue

continua Tabella 3.3.

ATC I livello	Regioni	trimestri PRE GRAVIDANZA						trimestri IN GRAVIDANZA						trimestri POST GRAVIDANZA					
		-III		-II		-I		I		II		III		+I		+II		+III	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
N Sistema nervoso centrale																			
	Lombardia	3.531	2,5	3.252	2,3	3.152	2,3	1.974	1,4	1.284	0,9	1.165	0,8	1.905	1,4	2.315	1,7	2.569	1,8
	Veneto	1.334	2,1	1.362	2,2	1.251	2,0	777	1,2	418	0,7	396	0,6	708	1,1	865	1,4	1.015	1,6
	Emilia-Romagna	1.663	3,0	1.676	3,0	1.586	2,8	918	1,6	481	0,9	420	0,7	892	1,6	996	1,8	1.166	2,1
	Toscana	1.823	3,9	1.773	3,8	1.643	3,5	1.129	2,4	673	1,4	603	1,3	906	1,9	1.045	2,2	1.266	2,7
	Umbria	286	2,9	294	3,0	291	3,0	166	1,7	96	1,0	86	0,9	132	1,4	180	1,9	209	2,1
	Lazio	1.697	2,5	1.669	2,5	1.580	2,3	996	1,5	558	0,8	536	0,8	844	1,3	1.182	1,8	1.275	1,9
	Puglia	1.253	2,4	1.211	2,3	1.193	2,3	732	1,4	357	0,7	313	0,6	611	1,2	820	1,6	871	1,7
	Sardegna	535	3,5	514	3,3	522	3,4	337	2,2	144	0,9	121	0,8	240	1,5	304	2,0	361	2,3
P Antiparassitari																			
	Lombardia	420	0,3	463	0,3	400	0,3	294	0,2	286	0,2	250	0,2	304	0,2	315	0,2	345	0,2
	Veneto	149	0,2	171	0,3	192	0,3	100	0,2	82	0,1	71	0,1	93	0,1	120	0,2	136	0,2
	Emilia-Romagna	281	0,5	301	0,5	300	0,5	158	0,3	148	0,3	113	0,2	141	0,3	180	0,3	209	0,4
	Toscana	179	0,4	187	0,4	194	0,4	99	0,2	105	0,2	84	0,2	138	0,3	125	0,3	140	0,3
	Umbria	48	0,5	37	0,4	38	0,4	23	0,2	10	0,1	13	0,1	30	0,3	17	0,2	32	0,3
	Lazio	248	0,4	232	0,3	220	0,3	141	0,2	133	0,2	93	0,1	169	0,3	147	0,2	172	0,3
	Puglia	152	0,3	137	0,3	157	0,3	77	0,1	46	0,1	36	0,1	64	0,1	62	0,1	75	0,1
	Sardegna	51	0,3	46	0,3	46	0,3	16	0,1	15	0,1	15	0,1	22	0,1	22	0,1	21	0,1
R Sistema respiratorio																			
	Lombardia	5.442	3,9	5.370	3,9	4.980	3,6	3.447	2,5	3.631	2,6	3.050	2,2	2.657	1,9	3.221	2,3	3.884	2,8
	Veneto	2.263	3,6	2.421	3,9	2.291	3,7	1.491	2,4	1.751	2,8	1.409	2,3	1.131	1,8	1.470	2,3	1.726	2,8
	Emilia-Romagna	2.701	4,8	2.685	4,8	2.546	4,5	1.870	3,3	2.076	3,7	1.724	3,1	1.337	2,4	1.731	3,1	2.037	3,6
	Toscana	1.951	4,2	1.875	4,0	1.846	4,0	1.416	3,0	1.454	3,1	1.232	2,6	988	2,1	1.228	2,6	1.414	3,0
	Umbria	422	4,3	450	4,6	431	4,4	289	3,0	292	3,0	217	2,3	189	1,9	260	2,7	316	3,2
	Lazio	3.813	5,6	3.840	5,7	3.576	5,3	2.563	3,8	2.634	3,9	2.151	3,2	1.939	2,9	2.588	3,8	2.996	4,4
	Puglia	3.715	7,2	3.667	7,1	3.604	7,0	2.787	5,4	3.024	5,8	2.301	4,5	2.113	4,1	2.439	4,7	2.573	5,0
	Sardegna	1.147	7,4	1.207	7,8	1.118	7,2	854	5,5	998	6,4	763	4,9	560	3,6	784	5,1	833	5,4

segue

continua Tabella 3.3.

ATC I livello	Regioni	trimestri PRE GRAVIDANZA						trimestri IN GRAVIDANZA						trimestri POST GRAVIDANZA											
		-III	-II	-I	I	II	III	-III	-II	-I	I	II	III	+I	+II	+III									
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
S	Organi di senso																								
	Lombardia	107	0,1	99	0,1	101	0,1	82	0,1	70	0,1	60	0,0	81	0,1	80	0,1	93	0,1						
	Veneto	33	0,1	40	0,1	42	0,1	25	0,0	24	0,0	15	0,0	22	0,0	28	0,0	28	0,0						
	Emilia-Romagna	63	0,1	70	0,1	68	0,1	43	0,1	34	0,1	36	0,1	45	0,1	45	0,1	57	0,1						
	Toscana	47	0,1	52	0,1	55	0,1	46	0,1	35	0,1	27	0,1	36	0,1	37	0,1	49	0,1						
	Umbria	4	0,0	5	0,1	5	0,1	2	0,0	2	0,0	3	0,0	2	0,0	6	0,1	6	0,1						
	Lazio	86	0,1	81	0,1	100	0,1	75	0,1	45	0,1	44	0,1	56	0,1	65	0,1	65	0,1						
	Puglia	60	0,1	73	0,1	57	0,1	50	0,1	33	0,1	22	0,0	39	0,1	39	0,1	48	0,1						
	Sardegna	14	0,1	18	0,1	13	0,1	14	0,1	9	0,1	6	0,0	11	0,1	9	0,1	11	0,1						
V	Vari																								
	Lombardia	14	0,0	15	0,0	19	0,0	27	0,0	25	0,0	14	0,0	32	0,0	18	0,0	7	0,0						
	Veneto	14	0,0	12	0,0	13	0,0	6	0,0	2	0,0	4	0,0	12	0,0	7	0,0	10	0,0						
	Emilia-Romagna	15	0,0	12	0,0	21	0,0	10	0,0	2	0,0	19	0,0	17	0,0	12	0,0	16	0,0						
	Toscana	32	0,1	33	0,1	25	0,1	20	0,0	8	0,0	6	0,0	4	0,0	9	0,0	12	0,0						
	Umbria	1	0,0	0	0,0	0	0,0	2	0,0	1	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,0						
	Lazio	15	0,0	13	0,0	13	0,0	15	0,0	14	0,0	13	0,0	10	0,0	8	0,0	9	0,0						
	Puglia	30	0,1	26	0,1	28	0,1	27	0,1	14	0,0	11	0,0	22	0,0	16	0,0	18	0,0						
	Sardegna	8	0,1	8	0,1	8	0,1	9	0,1	4	0,0	5	0,0	8	0,1	7	0,0	10	0,1						

Figura 3.3a. Variabilità regionale della prevalenza d'uso per ATC (I livello) in gravidanza (ATC che raggiungono un valore percentuale massimo almeno pari a 4%)

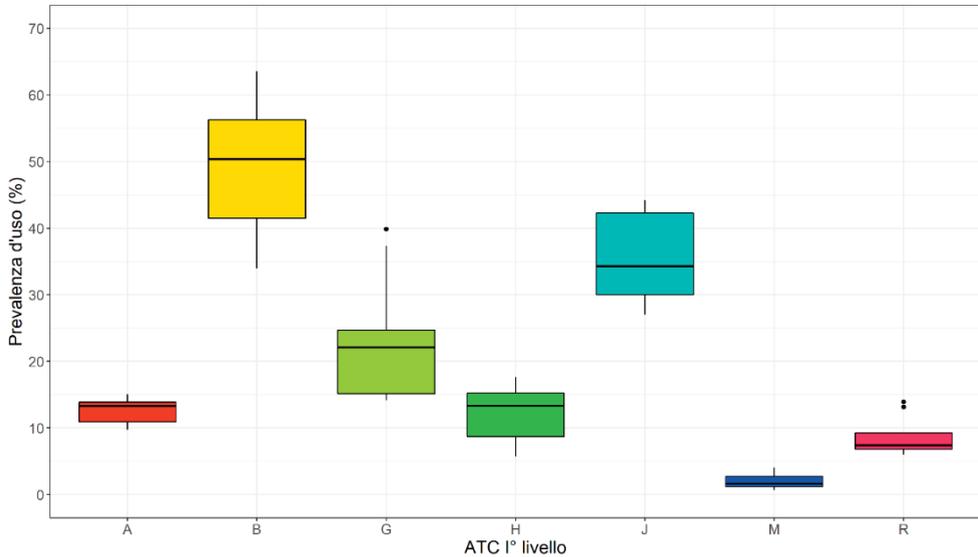
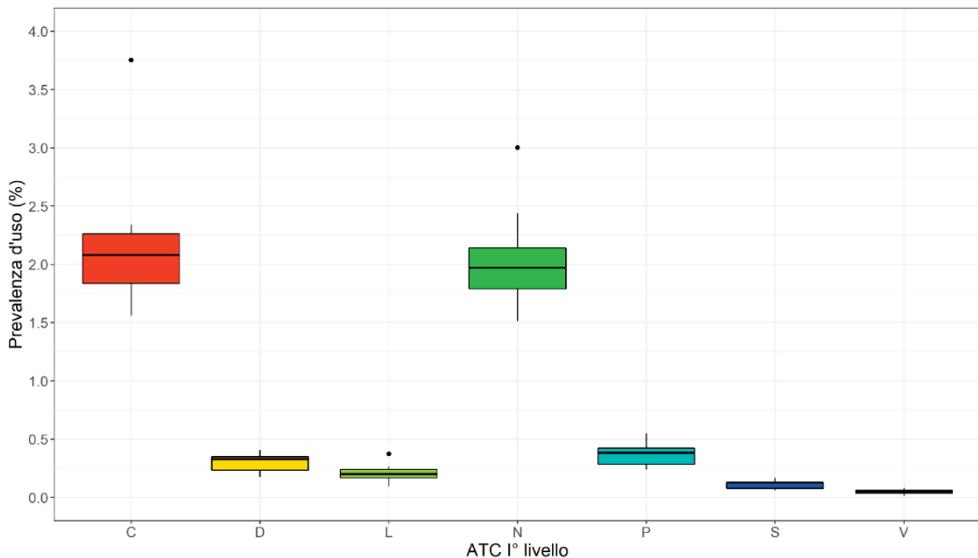


Figura 3.3b. Variabilità regionale della prevalenza d'uso per ATC (I livello) in gravidanza (ATC che non raggiungono un valore percentuale massimo del 4%)



Nota: i baffi (*whiskers*) dei boxplot sono stati individuati come segue: $T_1 = \max(\text{valore minimo}; q_1 - 1,5 * IQR)$ e $T_2 = \min(\text{valore massimo}; q_3 + 1,5 * IQR)$, dove q_1 e q_3 sono rispettivamente il primo e il terzo quartile e con IQR è indicato il *range* interquartile.

Tabella 3.4. Primi dieci principi attivi più prescritti in gravidanza per regione

ATC	Principio Attivo	In gravidanza		I trimestre		II trimestre		III trimestre	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Lombardia									
B03BB01	acido folico	37.272	26,8	31.498	22,7	10.419	7,5	5.605	4,0
B03AA07	ferroso solfato	27.886	20,1	2.668	1,9	11.204	8,1	19.546	14,1
G03DA04	progesterone	20.084	14,5	15.095	10,9	5.189	3,7	3.667	2,6
J01CR02	amoxicillina/acido clavulanico	15.779	11,4	5.103	3,7	7.009	5	5.255	3,8
J01CA04	amoxicillina	8.567	6,2	2.619	1,9	3.653	2,6	2.939	2,1
J01XX01	fosfomicina	7.491	5,4	2.220	1,6	3.518	2,5	2.298	1,7
H03AA01	levotiroxina	5.439	3,9	3.104	2,2	3.866	2,8	3.277	2,4
J01FA10	azitromicina	4.179	3	1.661	1,2	1.910	1,4	787	0,6
R03BA01	beclometasone	3.795	2,7	1.110	0,8	1.556	1,1	1.323	1
A11CC05	colecalfiferolo	3.312	2,4	1.330	1	1.783	1,3	1.272	0,9
Veneto									
B03BB01	acido folico	18.805	30,0	16.599	26,5	5.190	8,3	2.498	4,0
B03AA07	ferroso solfato	8.809	14,1	1.038	1,7	2.975	4,8	6.451	10,3
G03DA04	progesterone	8.201	13,1	6.421	10,3	2.182	3,5	1.251	2,0
J01CR02	amoxicillina/acido clavulanico	5.742	9,2	1.955	3,1	2.295	3,7	1.986	3,2
J01CA04	amoxicillina	4.155	6,6	1.260	2,0	1.749	2,8	1.438	2,3
H03AA01	levotiroxina	4.067	6,5	2.483	4,0	3.107	5,0	2.745	4,4
J01XX01	fosfomicina	3.464	5,5	1.105	1,8	1.544	2,5	1.078	1,7
J01FA10	azitromicina	3.206	5,1	1.272	2,0	1.605	2,6	477	0,8
R03BA01	beclometasone	2.138	3,4	592	0,9	951	1,5	740	1,2
B03AA01	ferroso glicina solfato	2.106	3,4	265	0,4	612	1,0	1.558	2,5
Emilia-Romagna									
B03BB01	acido folico	25.202	44,8	21.078	37,4	9.400	16,7	6.223	11,1
B03AA07	ferroso solfato	17.778	31,6	1.670	3,0	7.719	13,7	13.424	23,9
G03DA04	progesterone	7.668	13,6	6.109	10,8	2.056	3,7	824	1,5
H03AA01	levotiroxina	7.164	12,7	4.006	7,1	5.615	10,0	4.788	8,5
J01FA10	azitromicina	6.152	10,9	3.507	6,2	2.458	4,4	486	0,9
J01CR02	amoxicillina/acido clavulanico	5.228	9,3	2.070	3,7	2.112	3,8	1.578	2,8
J01CA04	amoxicillina	4.489	8,0	1.427	2,5	1.914	3,4	1.536	2,7
J01XX01	fosfomicina	4.087	7,3	1.345	2,4	1.877	3,3	1.220	2,2
R03BA01	beclometasone	2.795	5,0	854	1,5	1.177	2,1	991	1,8
A02BX13	alginato/bicarbonato	2.772	4,9	1.005	1,8	1.281	2,3	1.409	2,5

segue

continua Tabella 3.4.

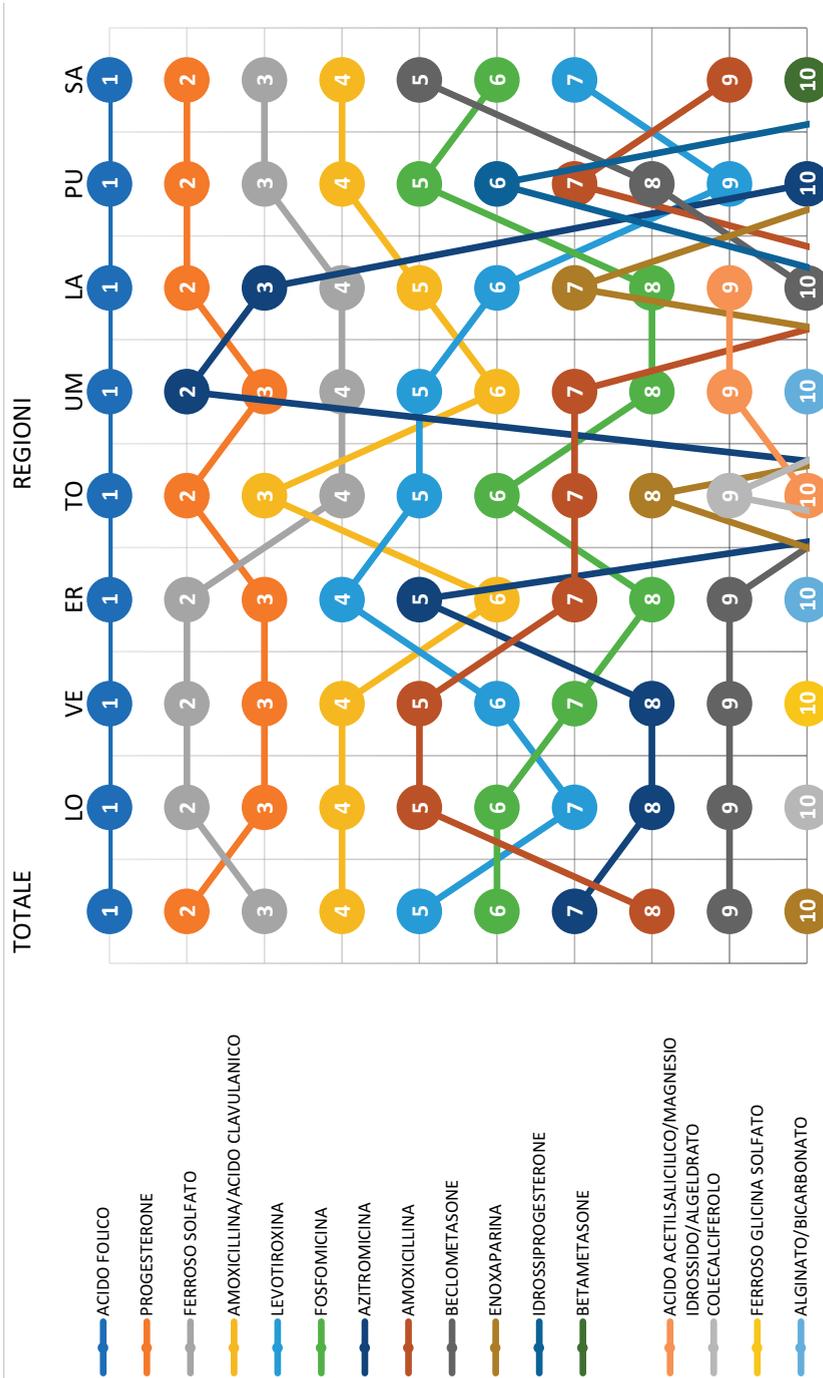
ATC	Principio Attivo	In gravidanza		I trimestre		II trimestre		III trimestre	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Toscana									
B03BB01	acido folico	15.052	32,2	13.048	27,9	5.348	11,4	2.711	5,8
G03DA04	progesterone	10.031	21,5	7.814	16,7	3.040	6,5	1.566	3,4
J01CR02	amoxicillina/acido clavulanico	6.001	12,8	2.100	4,5	2.583	5,5	2.006	4,3
B03AA07	ferroso solfato	5.948	12,7	772	1,7	2.155	4,6	4.295	9,2
H03AA01	levotiroxina	3.902	8,4	2.138	4,6	2.919	6,2	2.587	5,5
J01XX01	fosfomicina	3.583	7,7	1.087	2,3	1.488	3,2	1.334	2,9
J01CA04	amoxicillina	2.509	5,4	746	1,6	1.015	2,2	924	2,0
B01AB05	enoxaparina	2.433	5,2	1.006	2,2	1.409	3,0	2.021	4,3
A11CC05	colecalfifero	2.082	4,5	836	1,8	1.257	2,7	903	1,9
B01AC06	acido acetilsalicilico/ magnesio idrossido/ algedrato	1.857	4,0	1.123	2,4	1.273	2,7	495	1,1
Umbria									
B03BB01	acido folico	3.982	40,9	3.464	35,6	1.753	18,0	873	9,1
J01FA10	azitromicina	2.058	21,2	489	5,0	1.446	14,9	226	2,3
G03DA04	progesterone	2.026	20,8	1.537	15,8	748	7,7	400	4,2
B03AA07	ferroso solfato	1.532	15,7	228	2,3	637	6,5	1.149	11,9
H03AA01	levotiroxina	1.301	13,4	701	7,2	1.032	10,6	1.006	10,4
J01CR02	amoxicillina/acido clavulanico	1.141	11,7	425	4,4	428	4,4	409	4,2
J01CA04	amoxicillina	907	9,3	228	2,3	403	4,1	386	4,0
J01XX01	fosfomicina	567	5,8	185	1,9	251	2,6	178	1,8
B01AC06	acido acetilsalicilico/ magnesio idrossido/ algedrato	445	4,6	354	3,6	313	3,2	136	1,4
A02BX13	alginato/bicarbonato	411	4,2	163	1,7	194	2,0	218	2,3
Lazio									
B03BB01	acido folico	25.066	37,1	20.020	29,7	11.506	17,0	6.520	9,7
G03DA04	progesterone	14.639	21,7	11.826	17,5	4.823	7,1	1.711	2,5
J01FA10	azitromicina	11.785	17,5	1.923	2,8	8.649	12,8	1.949	2,9
B03AA07	ferroso solfato	9.880	14,6	1.394	2,1	4.716	7,0	6.499	9,7
J01CR02	amoxicillina/acido clavulanico	8.113	12,0	2.399	3,6	3.188	4,7	3.419	5,1
H03AA01	levotiroxina	7.536	11,2	4.188	6,2	5.302	7,9	4.720	7,0
B01AB05	enoxaparina	6.616	9,8	2.293	3,4	2.918	4,3	5.636	8,4
J01XX01	fosfomicina	5.086	7,5	1.404	2,1	2.396	3,5	1.934	2,9
B01AC06	acido acetilsalicilico/ magnesio idrossido/ algedrato	4.236	6,3	3.037	4,5	2.577	3,8	903	1,3
R03BA01	beclometasone	3.898	5,8	1.238	1,8	1.629	2,4	1.341	2,0

segue

continua Tabella 3.4.

ATC	Principio Attivo	In gravidanza		I trimestre		II trimestre		III trimestre	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Puglia									
B03BB01	acido folico	21.915	42,3	18.833	36,4	9.066	17,5	4.621	9,0
G03DA04	progesterone	16.650	32,2	13.630	26,3	6.138	11,9	2.466	4,8
B03AA07	ferroso solfato	9.063	17,5	1.205	2,3	4.406	8,5	6.501	12,6
J01CR02	amoxicillina/acido clavulanico	7.602	14,7	2.568	5,0	2.941	5,7	3.084	6,0
J01XX01	fosfomicina	6.592	12,7	2.011	3,9	3.107	6,0	2.471	4,8
G03DA03	idrossiprogestosterone	5.688	11,0	2.893	5,6	3.327	6,4	1.975	3,8
J01CA04	amoxicillina	4.648	9,0	1.188	2,3	2.334	4,5	1.613	3,1
R03BA01	beclometasone	4.624	8,9	1.540	3,0	2.062	4,0	1.508	2,9
H03AA01	levotiroxina	3.836	7,4	2.455	4,7	3.007	5,8	2.712	5,3
J01FA10	azitromicina	2.944	5,7	701	1,4	1.934	3,7	461	0,9
Sardegna									
B03BB01	acido folico	7.939	51,3	6.562	42,4	3.808	24,6	2.169	14,0
G03DA04	progesterone	5.925	38,3	4.169	26,9	2.729	17,6	1.561	10,1
B03AA07	ferroso solfato	3.310	21,4	365	2,4	1.519	9,8	2.461	15,9
J01CR02	amoxicillina/acido clavulanico	1.889	12,2	632	4,1	726	4,7	722	4,7
R03BA01	beclometasone	1.483	9,6	440	2,8	656	4,2	502	3,3
J01XX01	fosfomicina	1.431	9,2	414	2,7	684	4,4	494	3,2
H03AA01	levotiroxina	1.154	7,5	856	5,5	974	6,3	806	5,2
B03AA01	ferroso glicina solfato	865	5,6	87	0,6	410	2,6	629	4,1
J01CA04	amoxicillina	784	5,1	221	1,4	372	2,4	253	1,6
H02AB01	betametasona	759	4,9	265	1,7	225	1,5	347	2,2

Figura 3.4. Ranking dei primi dieci principi attivi più prescritti in gravidanza overall e per regione



Sezione 3

Variabilità
regionale

PARTE 2
CATEGORIE TERAPEUTICHE
UTILIZZATE PER REGIONE

Categorie terapeutiche

- 3.1 Vitamine, minerali e preparazioni antianemiche
- 3.2 Farmaci per i disturbi della secrezione acida
- 3.3 Progestinici
- 3.4 Gonadotropine
- 3.5 Eparinici
- 3.6 Antibiotici per uso sistemico
- 3.7 Antinfiammatori e corticosteroidi
- 3.8 Preparazioni tiroidee
- 3.9 Ipolipemizzanti
- 3.10 Antipertensivi
- 3.11 Antidiabetici
- 3.12 Antiasmatici
- 3.13 Antiepilettici
- 3.14 Psicofarmaci
- 3.15 Categorie terapeutiche a bassa prevalenza d'uso:
antitumorali, immunosoppressori, antivirali anti-HIV e anticoagulanti

3.1 Vitamine, minerali e preparazioni antianemiche

Key points

- L'impiego di vitamine, minerali e preparazioni antianemiche mostra un'ampia variabilità regionale.
- Vitamine e minerali registrano la prevalenza maggiore in Sardegna nel primo trimestre post gravidanza (3,7%), mentre in Toscana si osserva un *trend* crescente durante la gravidanza (picco del 3% nel secondo trimestre), superando la media *overall*.
- Durante il primo trimestre di gravidanza le preparazioni antianemiche (incluso l'acido folico) mostrano la maggiore prevalenza in Sardegna (43,5%), Emilia-Romagna (38,5%), Puglia (37,5%) e Umbria (36,5%); mentre nel trimestre che precede la gravidanza, la prevalenza è più elevata in Sardegna ed Emilia-Romagna (rispettivamente 8,8% e 8,1%), quella minore in Puglia (5,7%) e Lombardia (5,8%).

La prevalenza d'uso di vitamine e minerali registra un picco di prevalenza in Sardegna nel primo trimestre post gravidanza (3,7%), mentre in Toscana si osserva un *trend* crescente della prevalenza d'uso nei trimestri della gravidanza che supera largamente la media *overall*, raggiungendo un picco del 3% nel secondo trimestre (Tabella 3.1.1, Figura 3.1.1). Per quanto riguarda la prevalenza d'uso delle preparazioni antianemiche, che include l'utilizzo di acido folico per la prevenzione dei difetti del tubo neurale, Sardegna, Emilia-Romagna, Puglia e Umbria registrano valori superiori alle altre regioni, in modo particolare nel primo trimestre, dove si raggiungono rispettivamente il 43,5%, 38,5%, 37,5% e 36,5% (Tabella 3.1.1, Figura 3.1.2). Se si considera il trimestre che precede l'inizio della gravidanza, Sardegna ed Emilia-Romagna registrano le prevalenze maggiori, rispettivamente 8,8% e 8,1%, mentre le regioni con la minore prevalenza sono la Puglia (5,7%) e la Lombardia (5,8%). Per tutte le regioni considerate questo andamento sembra essere non in linea con le raccomandazioni nazionali e internazionali, che sostengono la supplementazione quotidiana con acido folico fin da prima del concepimento per ridurre il rischio di difetti congeniti nella popolazione generale. È interessante notare come la relazione osservata a livello *overall* tra la prevalenza d'uso di acido folico durante i diversi periodi e il titolo di studio e lo stato occupazionale della donna (Figure 3.1.3 e 3.1.4) sia simile in tutte le regioni considerate. In particolare, la prevalenza d'uso per titolo di studio mostra una relazione diretta con la maggior scolarità prima della gravidanza e una inversa durante la gravidanza.

La variabilità regionale della prevalenza d'uso di vitamine, minerali e preparazioni antianemiche (Tabella 3.1.1) conferma come l'analisi sottostimi ampiamente il consumo reale di acido folico e ferro, nonché di complessi vitaminici e minerali, acquistabili anche senza prescrizione medica. Tale sottostima è verosimilmente più marcata in alcune regioni, quali Lombardia e Veneto, il che potrebbe contribuire a spiegare la variabilità regionale complessiva osservata.

Tabella 3.1.1. Donne con almeno una prescrizione di vitamine, minerali e preparazioni antianemiche nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza per regione

Regioni	trimestri PRE GRAVIDANZA						trimestri IN GRAVIDANZA						trimestri POST GRAVIDANZA					
	-III	-II	-I	I	II	III	I	II	III	+I	+II	+III	n	%	n	%	n	%
Vitamine e minerali																		
Lombardia	986	0,7	1.033	0,7	1.248	0,9	1.540	1,1	2.033	1,5	1.490	1,1	953	0,7	1.204	0,9	1.295	0,9
Veneto	646	1,0	737	1,2	821	1,3	857	1,4	746	1,2	694	1,1	674	1,1	737	1,2	741	1,2
Emilia-Romagna	630	1,1	661	1,2	716	1,3	584	1,0	694	1,2	515	0,9	460	0,8	511	0,9	561	1,0
Toscana	591	1,3	657	1,4	732	1,6	976	2,1	1.418	3,0	1.047	2,2	512	1,1	554	1,2	680	1,5
Umbria	74	0,8	88	0,9	103	1,1	85	0,9	132	1,4	196	2,0	92	0,9	102	1,0	107	1,1
Lazio	652	1,0	723	1,1	862	1,3	834	1,2	737	1,1	745	1,1	490	0,7	612	0,9	716	1,1
Puglia	560	1,1	611	1,2	670	1,3	635	1,2	677	1,3	636	1,2	409	0,8	577	1,1	645	1,2
Sardegna	175	1,1	155	1,0	184	1,2	181	1,2	210	1,4	262	1,7	568	3,7	170	1,1	178	1,1
Preparazioni antianemiche																		
Lombardia	5.347	3,8	6.452	4,6	8.103	5,8	32.938	23,7	19.797	14,3	23.694	17,1	13.881	10,0	1.569	1,1	1.490	1,1
Veneto	2.280	3,6	2.897	4,6	3.759	6,0	17.207	27,5	8.063	12,9	9.974	16,0	5.649	9,0	670	1,1	586	0,9
Emilia-Romagna	3.113	5,5	3.609	6,4	4.573	8,1	21.693	38,5	14.398	25,6	16.656	29,7	11.012	19,6	1.084	1,9	952	1,7
Toscana	1.852	4,0	2.183	4,7	2.858	6,1	13.394	28,7	7.020	15,0	6.763	14,5	4.225	9,0	606	1,3	558	1,2
Umbria	435	4,5	487	5,0	613	6,3	3.550	36,5	2.146	22,1	1.846	19,2	1.073	11,0	169	1,7	175	1,8
Lazio	3.311	4,9	3.838	5,7	4.763	7,1	20.566	30,5	14.761	21,9	11.959	17,8	3.982	5,9	1.177	1,7	999	1,5
Puglia	2.242	4,3	2.518	4,9	2.962	5,7	19.392	37,5	12.424	24,0	10.788	20,9	3.529	6,8	1.000	1,9	913	1,8
Sardegna	966	6,2	1.159	7,5	1.347	8,7	6735	43,5	4.926	31,8	4.534	29,4	2.351	15,2	356	2,3	291	1,9

Figura 3.1.1.1. Prevalenza d'uso di vitamine e minerali nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza per regione

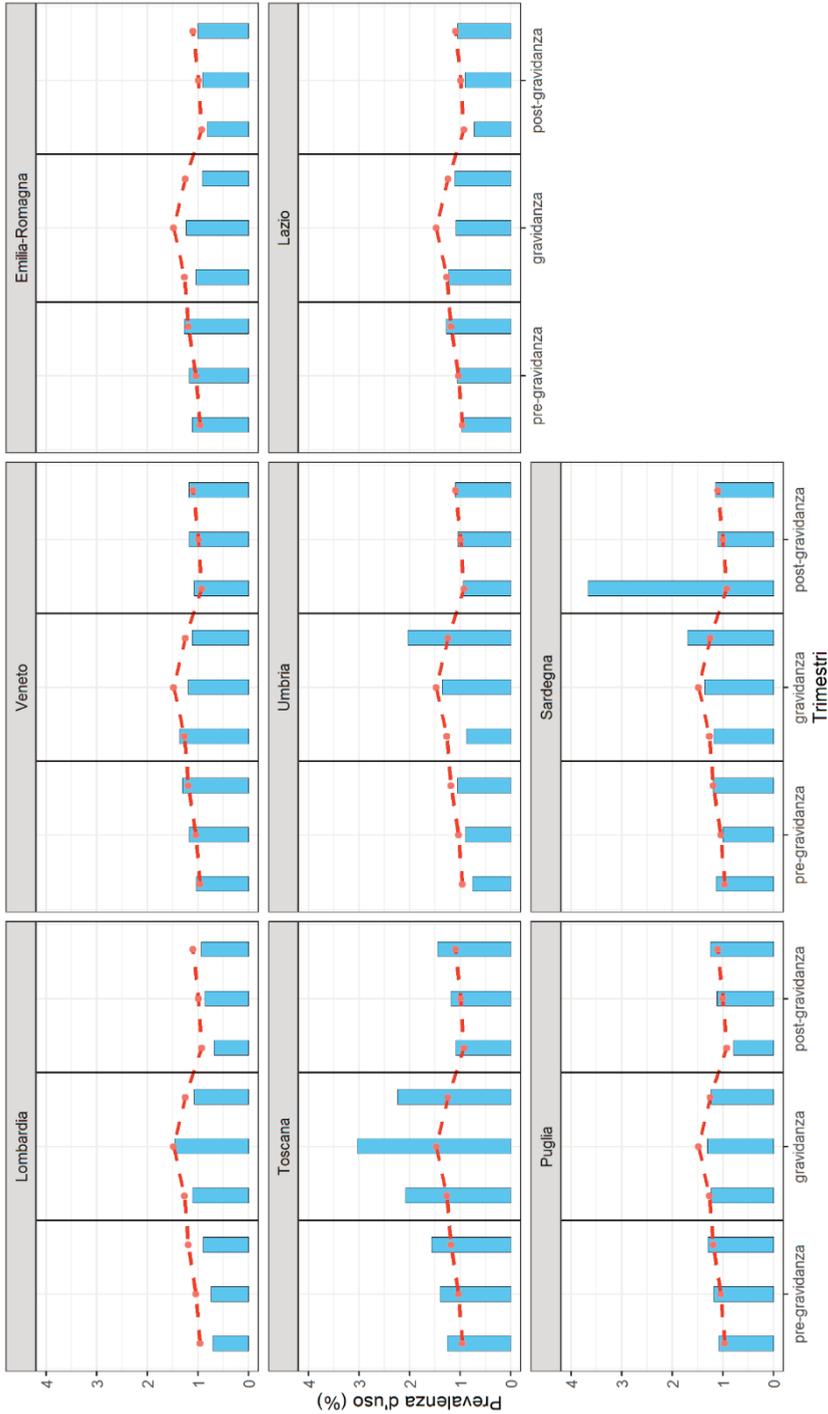


Figura 3.1.2. Prevalenza d'uso di preparazione antianemiche nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza per regione

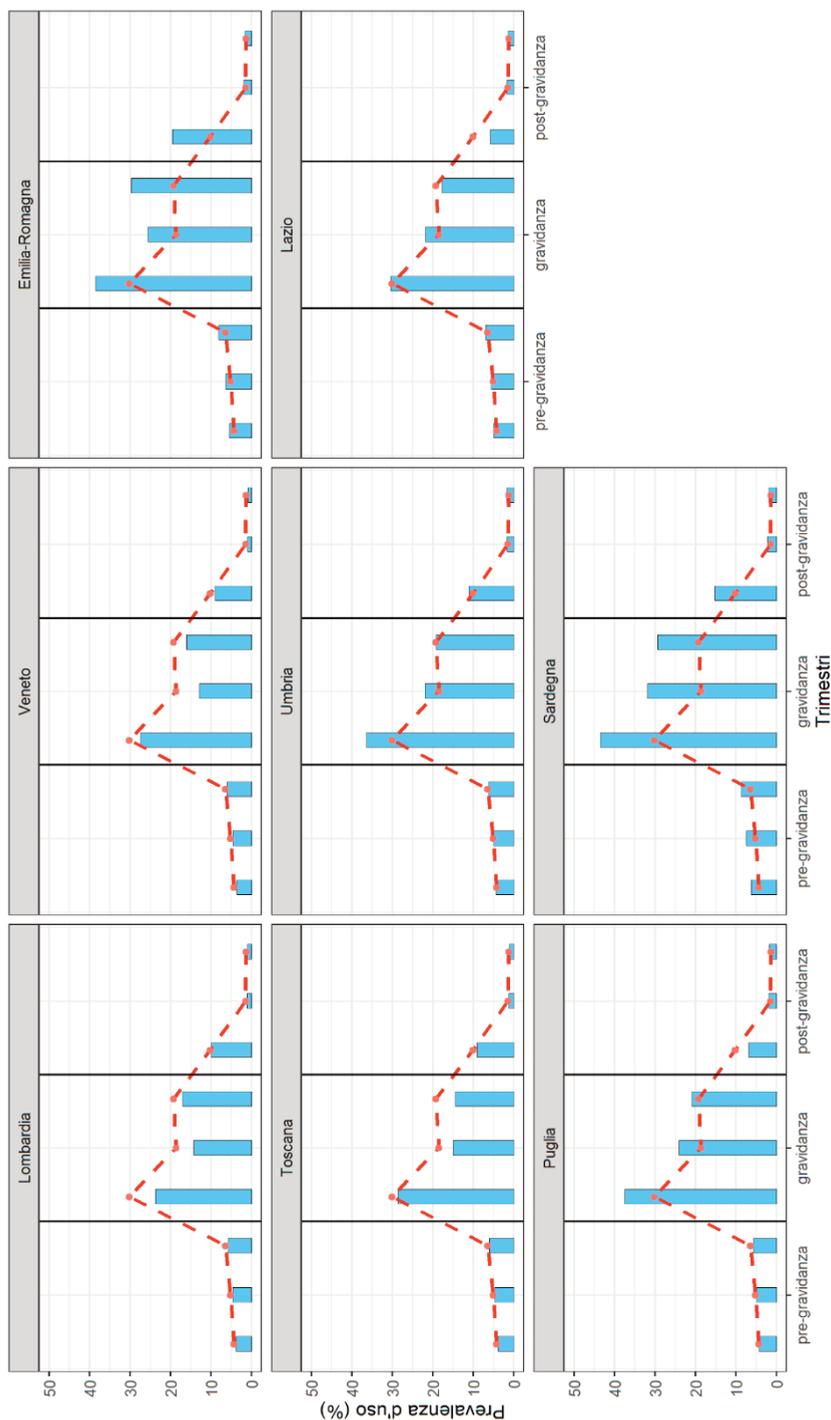


Figura 3.1.3. Prevalenza d'uso di acido folico per titolo di studio nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza per regione

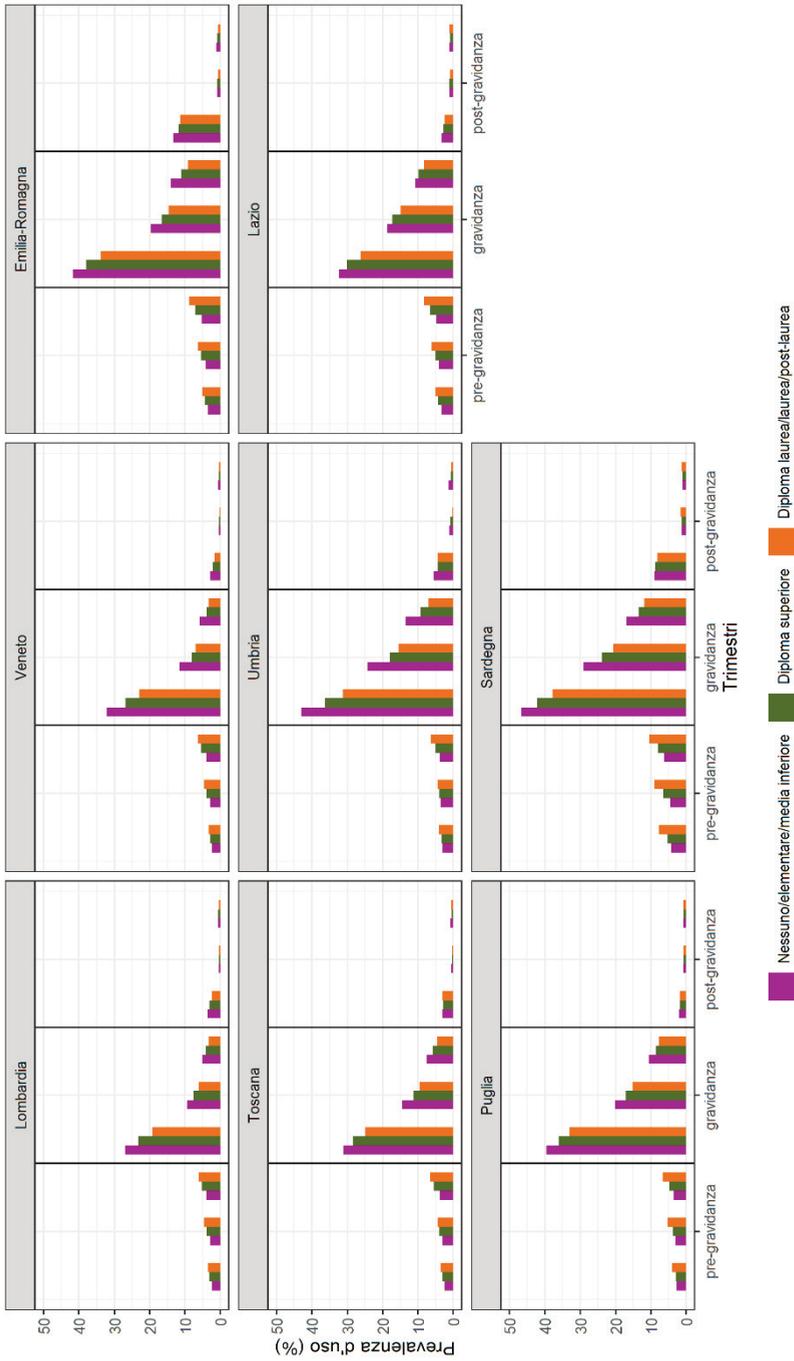


Figura 3.1.4. Prevalenza d'uso di acido folico per stato occupazionale nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza per regione



3.2 Farmaci per i disturbi della secrezione acida

Key points

- In tutte le regioni, tranne l'Emilia-Romagna, l'inizio della gravidanza coincide con un decremento della prescrizione di farmaci per i disturbi della secrezione acida con una variazione maggiore per l'Umbria (da 3,5% del trimestre pre gravidanza all'1% del terzo trimestre di gravidanza).
- La variabilità del *trend* prescrittivo prima della gravidanza nelle regioni del Centro-Sud (Lazio, Puglia, Sardegna) rispetto alle quelle del Nord (Lombardia, Veneto) determina verosimilmente la variabilità nei periodi successivi.

La variabilità regionale dei consumi di farmaci per i disturbi della secrezione acida (Tabella 3.2.1) prima, durante e dopo la gravidanza conferma un minor impiego di questi farmaci in alcune regioni rispetto ad altre, con un andamento sovrapponibile a quello della categoria delle vitamine, minerali e preparazioni antianemiche. La variabilità del *trend* prescrittivo prima della gravidanza nelle regioni del Centro-Sud (Lazio, Puglia, Sardegna) rispetto alle regioni del Nord (Lombardia, Veneto) verosimilmente determina le variabilità nei periodi successivi.

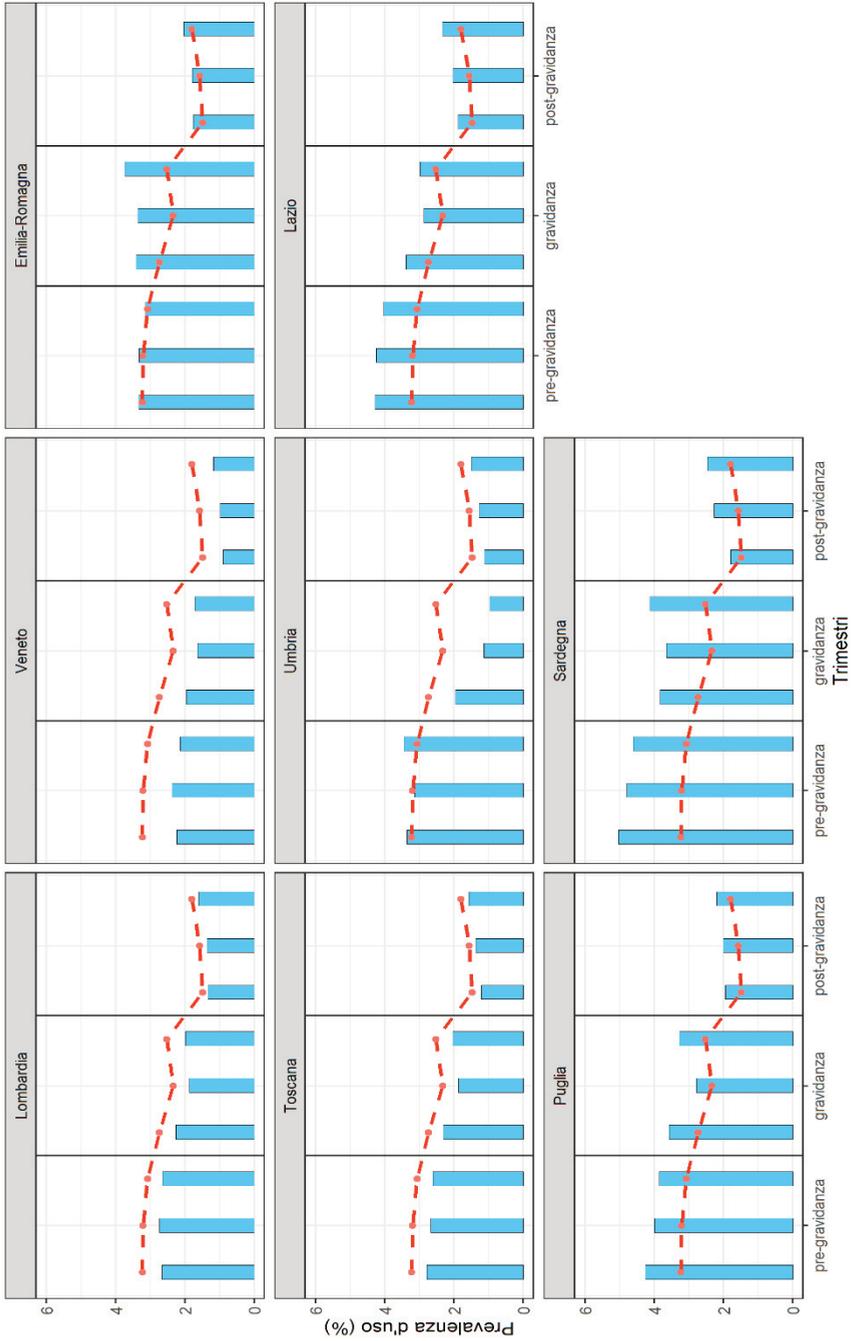
In tutte le regioni, tranne l'Emilia-Romagna, l'inizio della gravidanza coincide con un decremento della prescrizione di questa categoria di farmaci, con una variazione maggiore per l'Umbria (da 3,5% del trimestre pre gravidanza all'1% del terzo trimestre di gravidanza), quando al contrario i sintomi gravidici ne suggerirebbero un maggior utilizzo, andamento verosimilmente legato alla riduzione dell'impiego dei farmaci inibitori di pompa protonica (Figura 2.2.2, sezione 2).

Questa variabilità del *trend* prescrittivo potrebbe essere ricondotta sia a quote differenti di acquisto privato nelle diverse regioni, o all'acquisto di prodotti che non necessitano di prescrizione medica, sia a una maggiore prescrizione di questi farmaci in alcune regioni, come Lazio, Puglia e Sardegna, evidenziabile già nei trimestri precedenti la gravidanza (Figura 3.2.1), e potenzialmente riconducibile anche ad abitudini prescrittive locali, ipotesi confermata anche dai dati di consumo calcolati sulla popolazione generale (Rapporto OsMed 2018).

Tabella 3.2.1. Donne con almeno una prescrizione di farmaci per i disturbi della secrezione acida nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza per regione

Regioni	trimestri PRE GRAVIDANZA						trimestri IN GRAVIDANZA						trimestri POST GRAVIDANZA					
	-III		-II		-I		I		II		III		+I		+II		+III	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Farmaci per i disturbi della secrezione acida																		
Lombardia	3.699	2,7	3.799	2,7	3.687	2,7	3.146	2,3	2.606	1,9	2.757	2,0	1.854	1,3	1.889	1,4	2.219	1,6
Veneto	1.399	2,2	1.488	2,4	1.338	2,1	1.225	2,0	1.026	1,6	1.064	1,7	565	0,9	619	1,0	731	1,2
Emilia-Romagna	1.877	3,3	1.875	3,3	1.764	3,1	1.921	3,4	1.892	3,4	2.097	3,7	991	1,8	1.008	1,8	1.147	2,0
Toscana	1.307	2,8	1.249	2,7	1.222	2,6	1.080	2,3	876	1,9	954	2,0	569	1,2	642	1,4	739	1,6
Umbria	327	3,4	306	3,1	336	3,5	191	2,0	111	1,1	94	1,0	110	1,1	124	1,3	146	1,5
Lazio	2.898	4,3	2.872	4,3	2.726	4,0	2.287	3,4	1.944	2,9	2.016	3,0	1.280	1,9	1.380	2,0	1.580	2,3
Puglia	2.205	4,3	2.070	4,0	1.996	3,9	1.846	3,6	1.443	2,8	1.690	3,3	1.006	1,9	1.037	2,0	1.137	2,2
Sardegna	779	5,0	743	4,8	713	4,6	593	3,8	564	3,6	638	4,1	278	1,8	352	2,3	381	2,5

Figura 3.2.1. Prevalenza d'uso di farmaci per i disturbi della secrezione acida nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza per regione



3.3 Progestinici

Key point

- Nel primo trimestre di gravidanza si osserva un'ampia variabilità regionale nell'impiego di progestinici, con una prevalenza che varia da un minimo dell'11% delle regioni del Nord (Lombardia, Veneto ed Emilia-Romagna) a un massimo del 27-28% osservato nelle regioni del Sud (Puglia e Sardegna). Tale variabilità si mantiene costante anche nel secondo e terzo trimestre di gravidanza.

La variabilità regionale legata all'impiego di progestinici verosimilmente riflette l'uso inappropriato ampiamente diffuso in alcune realtà di questi farmaci, in particolare nel primo trimestre di gravidanza, dove la prevalenza varia da un minimo dell'11% in Lombardia, Veneto ed Emilia-Romagna fino ad arrivare a valori molto superiori, come quelli di Puglia e Sardegna, con una prevalenza rispettivamente del 28,8% e 27,3% (Tabella 3.3.1, Figura 3.3.1).

Sebbene l'impiego di questi farmaci sia considerato utile nei trimestri precedenti la gravidanza in caso di infertilità o ricorso alla procreazione medicalmente assistita (PMA), come dimostrato dalle prevalenze d'uso nei due trimestri precedenti la gravidanza, oppure nel primo trimestre di gravidanza sia in caso di aborti ripetuti (più di 2 o 3 a seconda delle pratiche) che in caso di minaccia d'aborto (pur in assenza di evidenze scientifiche), l'utilizzo dei progestinici nel primo trimestre non appare giustificato in quasi 1/3 delle donne senza aborti spontanei pregressi, come si osserva in alcune regioni (Puglia e Sardegna) (Figura 3.3.2). La variabilità regionale dell'impiego di progestinici si mantiene costante anche nel secondo e terzo trimestre di gravidanza, mentre nel periodo post gravidanza non vi è esposizione a questi farmaci. L'impiego dei progestinici è indicato a partire dal secondo trimestre per la prevenzione del parto pretermine in donne con storia pregressa di parto pretermine e cervice corta; anche in questo caso nelle regioni analizzate non si desume un impiego dei progestinici secondo le evidenze scientifiche disponibili. Se Lombardia, Veneto, Emilia-Romagna, Toscana, Umbria e Lazio presentano livelli di prescrizione tra il 4% e il 9%, in linea con la storia di parto pretermine pregresso (in Italia 6-7%) e con la probabilità di cervice corta (circa 1%), le percentuali di Puglia e Sardegna sono decisamente superiori e per tale motivo dovute con alta probabilità a un impiego del farmaco non guidato da criteri di appropriatezza.

Si conferma quindi nel complesso un'ampia variabilità regionale per la categoria dei progestinici, pur considerando la correlazione del *trend* prescrittivo con il numero di aborti spontanei pregressi, ascrivibile in buona parte a pratiche prescrittive per la prevenzione di aborto e parto prematuro non *evidence-based* in alcune realtà assistenziali.

Tabella 3.3.1. Donne con almeno una prescrizione di progestinici nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza per regione

Regioni	trimestri PRE GRAVIDANZA			trimestri IN GRAVIDANZA			trimestri POST GRAVIDANZA											
	-III	-II	-I	I	II	III	+I	+II	+III									
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%								
Progestinici																		
Lombardia	2.668	1,9	3.290	2,4	4.409	3,2	15.226	11,0	5.468	3,9	3.960	2,9	61	0,0	109	0,1	229	0,2
Veneto	950	1,5	1.133	1,8	1.573	2,5	6.587	10,5	2.389	3,8	1.382	2,2	14	0,0	32	0,1	96	0,2
Emilia-Romagna	874	1,6	1.082	1,9	1.396	2,5	6.173	11,0	2.225	4,0	963	1,7	23	0,0	45	0,1	99	0,2
Toscana	979	2,1	1.150	2,5	1.349	2,9	7.978	17,1	3.237	6,9	1.757	3,8	46	0,1	36	0,1	76	0,2
Umbria	167	1,7	165	1,7	237	2,4	1.581	16,3	796	8,2	444	4,6	7	0,1	6	0,1	15	0,2
Lazio	1.343	2,0	1.638	2,4	2.317	3,4	12.200	18,1	6.204	9,2	2.680	4,0	73	0,1	73	0,1	149	0,2
Puglia	1.137	2,2	1.410	2,7	1.652	3,2	14.916	28,8	8.457	16,3	4.149	8,0	127	0,2	108	0,2	231	0,4
Sardegna	401	2,6	448	2,9	516	3,3	4.227	27,3	2.860	18,5	1.748	11,3	22	0,1	18	0,1	40	0,3

Figura 3.3.1. Prevalenza d'uso di progestinici nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza per regione

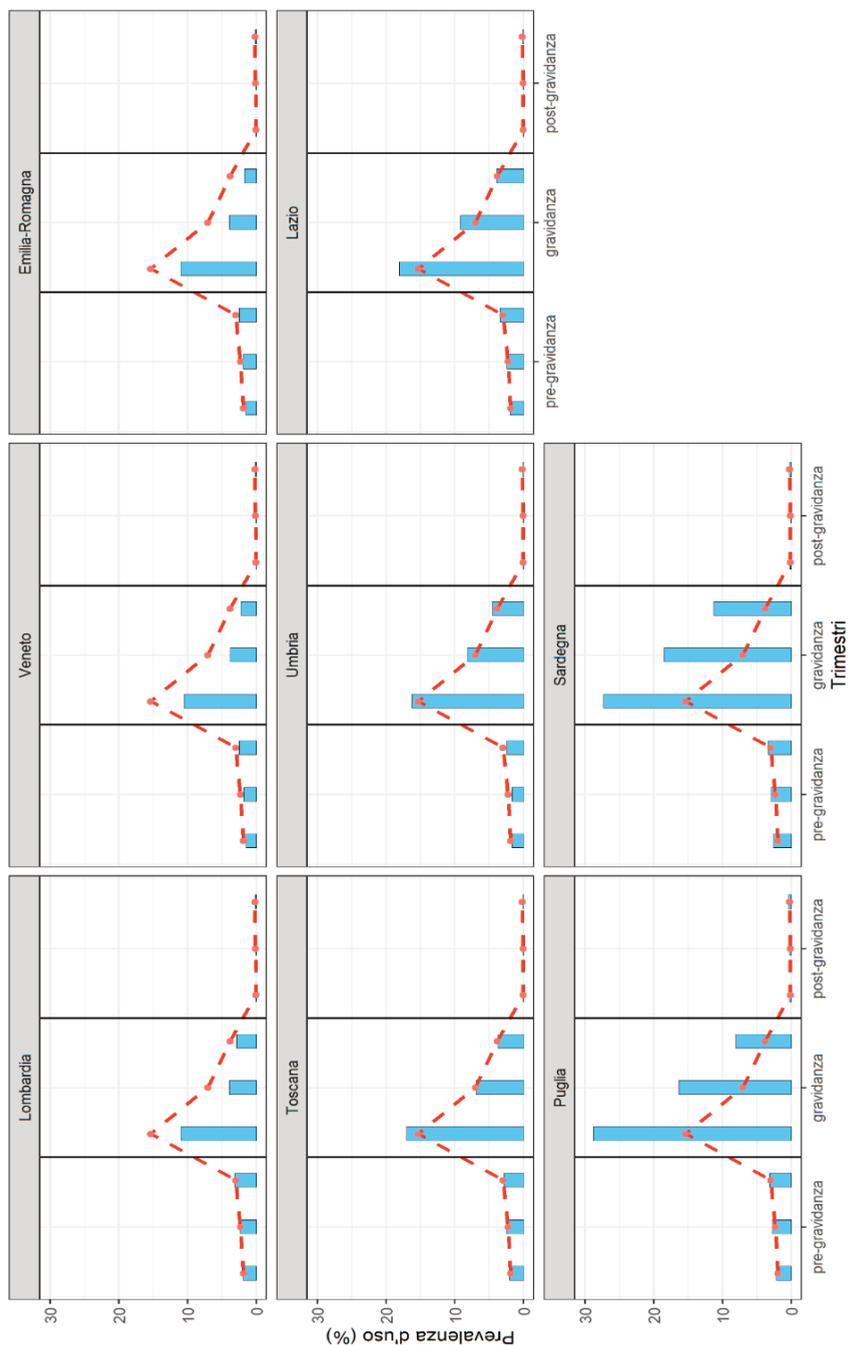
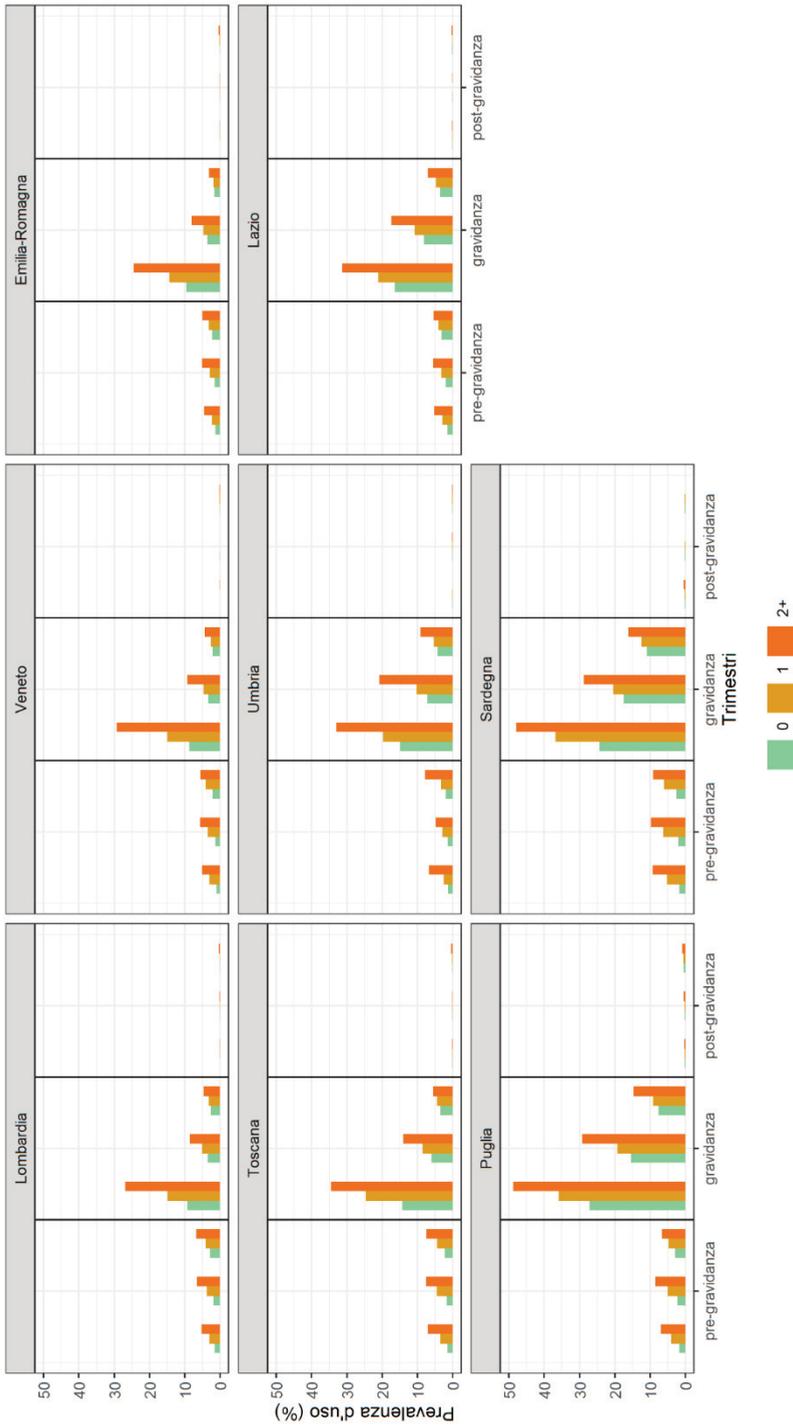


Figura 3.3.2. Prevalenza d'uso di progestinici per numero di aborti spontanei pregressi nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza per regione



3.4 Gonadotropine

Key point

- Si osserva una discreta variabilità regionale nell'impiego di gonadotropine nei trimestri pregravidici. Le regioni che mostrano le prevalenze maggiori sono Lombardia (1,3%-2,8%), Lazio (1,1%-2,4%), Toscana (1%-2,3%) ed Emilia-Romagna (0,9%-2,3%), mentre le regioni che ricorrono meno all'utilizzo di questi farmaci sono Puglia (0,7%-1,7%) e Umbria (0,7%-1,8%), con valori che si collocano al di sotto della media nazionale.

Le regioni che mostrano le prevalenze maggiori di utilizzo di gonadotropine nei trimestri pregravidici sono Lombardia (1,3%-2,8%), Lazio (1,1%-2,4%) e Toscana (1%-2,3%) ed Emilia-Romagna (0,9%-2,3%), mentre le regioni che ricorrono meno all'utilizzo di questi farmaci sono Puglia (0,7%-1,7%) e Umbria (0,7%-1,8%), con valori che si collocano al di sotto della media nazionale (Tabella 3.4.1, Figura 3.4.1).

La variabilità regionale nell'uso di gonadotropine riflette verosimilmente la variabilità delle diverse regioni considerate per quanto riguarda il ricorso a tecniche di PMA, anche se tale dato non è riportato o non è caratterizzato dallo stesso grado di affidabilità nelle regioni considerate (Figura 3.4.2). In particolare, si osserva una discrepanza tra il ricorso alla PMA e l'impiego di gonadotropine, in alcuni casi (es. Lombardia dove il ricorso alle tecniche di PMA è molto accentuato) con una sottostima dell'uso dei farmaci e in altri (es. Sardegna, dove attualmente è attivo solo uno dei tre centri di PMA presenti in regione) con una sottostima del ricorso a tecniche di PMA, tuttavia, non si può escludere la presenza di protocolli locali che potrebbero spiegare tale variabilità.

Tabella 3.4.1. Donne con almeno una prescrizione di gonadotropine nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza per regione

Regioni	trimestri PRE GRAVIDANZA			trimestri IN GRAVIDANZA			trimestri POST GRAVIDANZA											
	-III	-II	-I	I	II	III	+	+II	+III									
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%								
Gonadotropine																		
Lombardia	1.835	1,32	2.282	1,64	3.911	2,82	2.071	1,49	1	0,00	2	0,00	6	0,00	13	0,01	33	0,02
Veneto	548	0,88	686	1,10	1.380	2,20	498	0,80	0	0,00	0	0,00	0	0,00	4	0,01	11	0,02
Emilia-Romagna	506	0,90	654	1,16	1.297	2,30	672	1,19	4	0,01	3	0,01	1	0,00	6	0,01	8	0,01
Toscana	442	0,95	489	1,05	1.094	2,34	605	1,29	2	0,00	0	0,00	3	0,01	4	0,01	8	0,02
Umbria	71	0,73	93	0,96	179	1,84	91	0,94	2	0,02	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	0,01
Lazio	748	1,11	922	1,37	1.586	2,35	681	1,01	3	0,00	1	0,00	1	0,00	0	0,00	2	0,00
Puglia	381	0,74	490	0,95	892	1,72	415	0,80	1	0,00	0	0,00	0	0,00	1	0,00	3	0,01
Sardegna	155	1,00	162	1,05	313	2,02	182	1,18	1	0,01	0	0,00	1	0,01	2	0,01	1	0,01

Figura 3.4.1. Prevalenza d'uso di gonadotropine nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza per regione

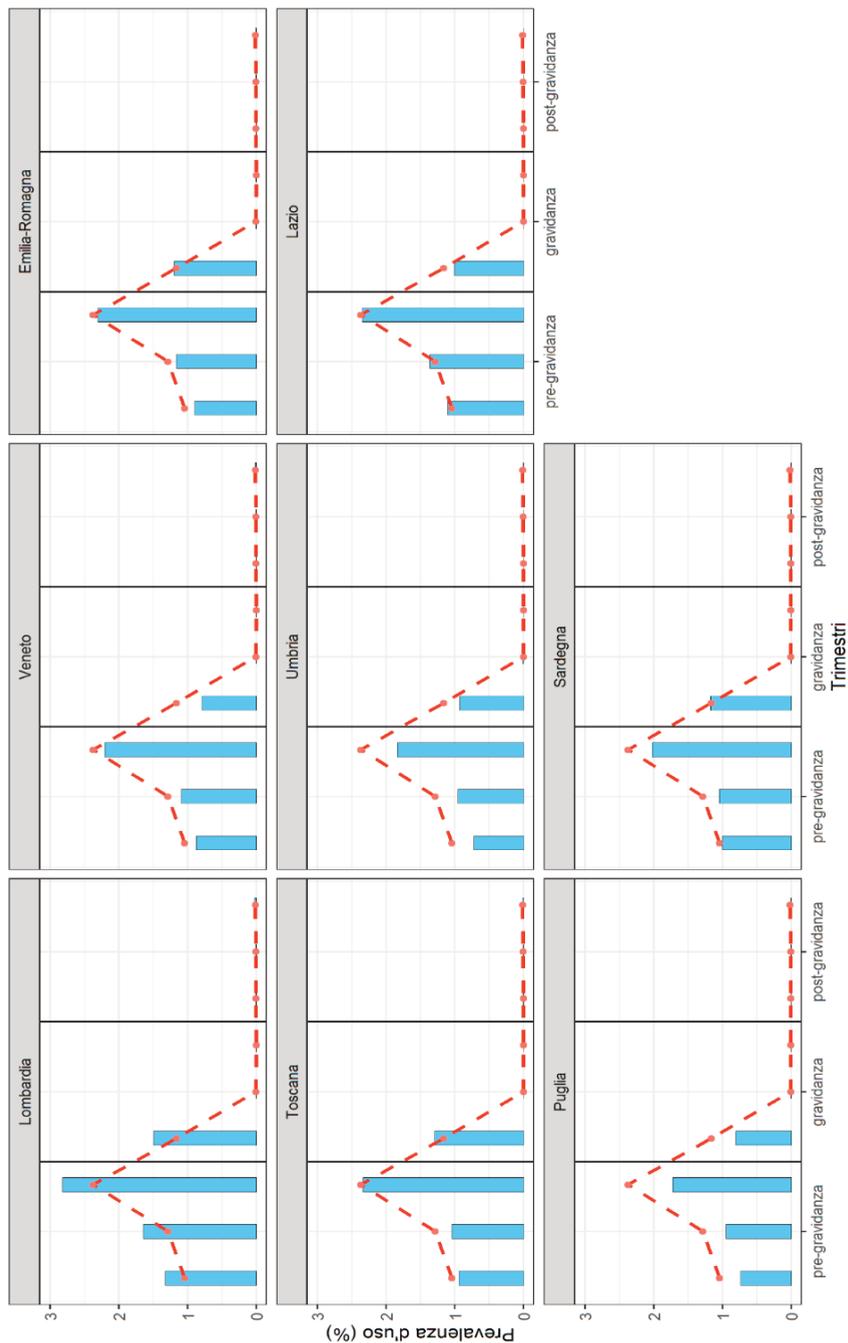
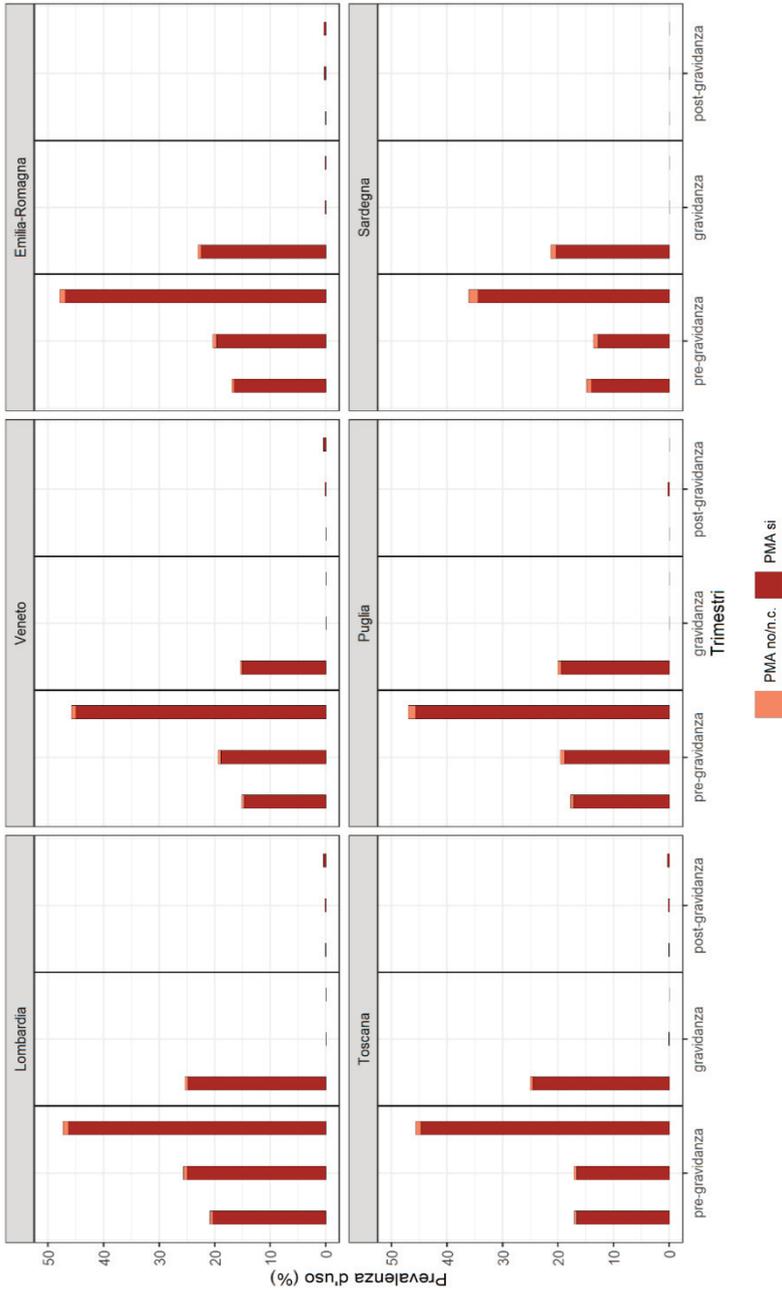


Figura 3.4.2. Prevalenza d'uso di gonadotropine per ricorso a PMA nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza per regione*



* Non include i dati di Lazio e Umbria

3.5 Eparinici

Key point

- Si osserva un'ampia variabilità regionale nell'impiego di eparinici sia in gravidanza che nel primo trimestre *post-partum*. Il Lazio mostra il maggior impiego in gravidanza, con valori che vanno dal 4,7% nel primo trimestre al 10,6% nel terzo trimestre (circa il doppio rispetto a quello di tutte le altre regioni); seguono Toscana (5,5%), Puglia (5,4%) e Sardegna (4,5%) nel terzo trimestre di gravidanza. Nel primo trimestre post gravidanza la Lombardia mostra la prevalenza più bassa (15%), mentre Puglia e Sardegna quella più alta (35%).

Le prevalenze d'uso degli eparinici prima, durante e dopo la gravidanza (Tabella 3.5.1) mostrano un'ampia variabilità regionale nell'impiego di questa categoria di farmaci. Il Lazio è la regione che mostra il maggior impiego in tutti i trimestri della gravidanza, con valori che vanno dal 4,7% nel primo trimestre al 10,6% nel terzo trimestre (circa il doppio rispetto a quello di tutte le altre regioni); a seguire c'è la Toscana con una prevalenza che raggiunge il 5,5% nel terzo trimestre di gravidanza, poi Puglia (5,4%) e Sardegna (4,5%); inoltre, Toscana e Lazio sono le sole regioni in cui l'enoxaparina compare tra i primi venticinque principi attivi più prescritti in gravidanza, collocandosi rispettivamente all'ottavo posto con il 5,20% e al settimo posto con il 9,8% delle donne che ne ricevono almeno una prescrizione (Tabella 3.4, Figura 3.4).

È verosimile che l'impiego di eparinici in gravidanza sia in relazione all'utilizzo di protocolli che prevedono questo trattamento per la prevenzione di complicanze della gravidanza, non essendo spiegabile tale variabilità solo considerando il rischio tromboembolico e l'impiego di questa classe di farmaci in alcune patologie ostetriche, quali la sindrome da anticorpi antifosfolipidi, uniche indicazioni con evidenza di utilità dell'uso degli eparinici in gravidanza. Si evidenziano quindi abitudini prescrittive consolidate ma non appropriate.

Le differenze regionali di utilizzo nel primo trimestre post gravidanza riflettono la variabilità nel ricorso al taglio cesareo che aumenta significativamente la scelta di effettuare la tromboprofilassi *post-partum* (Figura 3.5.1); tale dato è evidenziato anche dalla Figura 3.5.2, che mostra un utilizzo di eparinici nel primo trimestre post gravidanza principalmente associato al parto cesareo in tutte le regioni, oppure l'utilizzo di protocolli differenti di tromboprofilassi sia per il parto vaginale che per il taglio cesareo.

La diversa prevalenza d'uso nel primo trimestre post gravidanza (si passa dal 15% della Lombardia al 35% di Puglia e Sardegna) può riflettere anche in questo caso l'utilizzo di protocolli clinici differenti. Va comunque sottolineato che non vi sono linee guida nazionali che orientino le scelte terapeutiche, inoltre è opportuno ricordare che gli *score* di rischio utilizzati per la scelta della tromboprofilassi sono molto variabili. Anche una sotto-analisi per classi di età, fattore di rischio tromboembolico, di fatto non spiega il fenomeno. Da notare che le evidenze scientifiche sono scarse in questo campo, e viceversa il timore medico legale delle complicanze tromboemboliche, seppur rare, è diffuso.

Tabella 3.5.1. Donne con almeno una prescrizione di eparinici nei trimestri prima, dopo e durante la gravidanza per regione

Regioni	trimestri PRE GRAVIDANZA			trimestri IN GRAVIDANZA			trimestri POST GRAVIDANZA											
	-III	-II	-I	I	II	III	+I	+II	+III									
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%								
Eparinici																		
Lombardia	883	0,6	775	0,6	838	0,6	1719	1,2	1.905	1,4	2.720	2,0	21.912	15,8	348	0,3	402	0,3
Veneto	368	0,6	384	0,6	413	0,7	791	1,3	801	1,3	1.342	2,2	12.383	19,8	167	0,3	181	0,3
Emilia-Romagna	428	0,8	381	0,7	402	0,7	732	1,3	687	1,2	1.102	2,0	13.139	23,3	144	0,3	203	0,4
Toscana	374	0,8	350	0,7	401	0,9	1.214	2,6	1.687	3,6	2.546	5,5	11.352	24,3	144	0,3	161	0,3
Umbria	73	0,8	63	0,6	71	0,7	158	1,6	155	1,6	210	2,2	2.363	24,3	18	0,2	33	0,3
Lazio	706	1,0	719	1,1	876	1,3	3.186	4,7	3.805	5,6	7.105	10,6	15.164	22,5	187	0,3	212	0,3
Puglia	466	0,9	443	0,9	407	0,8	1.312	2,5	1.577	3,0	2.789	5,4	18.391	35,5	163	0,3	173	0,3
Sardegna	108	0,7	102	0,7	110	0,7	363	2,3	385	2,5	691	4,5	5.528	35,7	42	0,3	47	0,3

Figura 3.5.1. Prevalenza d'uso di eparinici nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza per regione

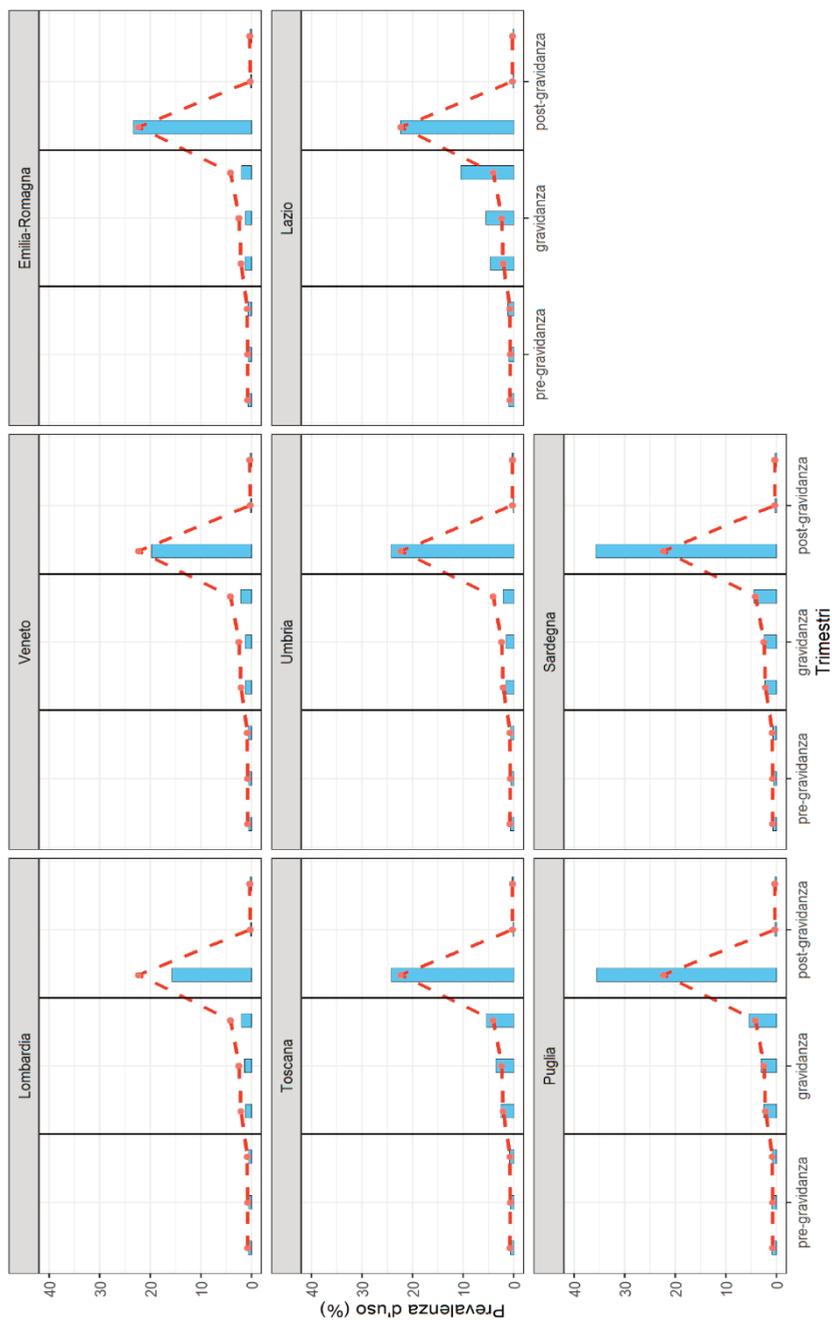
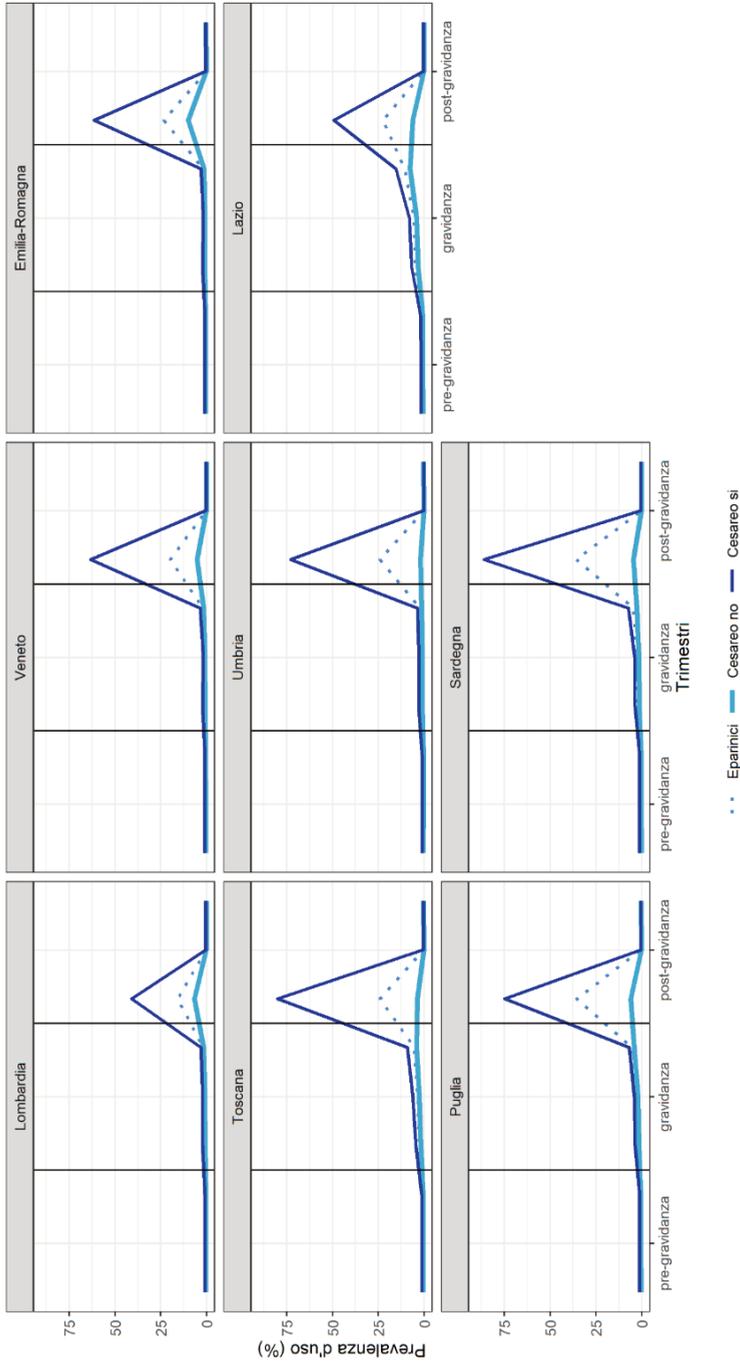


Figura 3.5.2. Prevalenza d'uso di eparinici per tipologia di parto (cesareo no/si) nei trimestri prima, dopo e durante la gravidanza per regione



3.6 Antibiotici per uso sistemico

Key point

- L'impiego degli antibiotici è elevato per tutte le regioni in tutti i periodi considerati. La variabilità regionale più marcata si osserva nel secondo trimestre di gravidanza, durante il quale la prevalenza raggiunge valori più elevati in Umbria (25,8%), Lazio (24,1%) e Puglia (21,4%). Lombardia e Veneto mostrano invece le prevalenze più basse in tutti i trimestri di gravidanza.

L'uso dei farmaci antibiotici in gravidanza mostra un'ampia variabilità regionale (Tabella 3.6.1, Figura 3.6.1), più marcata nel secondo trimestre di gravidanza, verosimilmente legata alla pratica di effettuare la profilassi antibiotica in caso di procedure invasive di diagnosi prenatale, benché questa prescrizione non sia supportata da evidenze; questo dato si osserva soprattutto in alcune regioni come Umbria (25,8%), Lazio (24,1%) e Puglia (21,4%) (Figura 3.6.2).

La variabilità prescrittiva nel terzo trimestre di gravidanza è meno spiegabile, se non in parte legata alla possibilità che venga somministrato l'antibiotico prima del parto in caso di positività allo *screening* dello streptococco beta emolitico di gruppo B, pratica che con queste tempistiche, non è sostenuta da evidenze. Più uniforme è l'impiego degli antibiotici nel primo trimestre di gravidanza, correlato allo *screening* della batteriuria in accordo alle linee guida nazionali sulla gravidanza fisiologica, con adesione non sempre uniforme. Lombardia e Veneto mostrano invece le prevalenze prescrittive più basse in tutti i trimestri di gravidanza. Molto esteso risulta essere anche l'uso dell'antibiotico nel primo trimestre dopo il parto (dal 12,4% dell'Emilia-Romagna al 20,4% della Puglia), verosimilmente legato a consuetudini prescrittive non correlate alla gravidanza, in quanto un andamento simile viene osservato anche nei trimestri che precedono la gravidanza.

Tabella 3.6.1. Donne con almeno una prescrizione di antibiotici per uso sistemico nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza per regione

Regioni	trimestri PRE GRAVIDANZA			trimestri IN GRAVIDANZA			trimestri POST GRAVIDANZA											
	-III	-II	-I	I	II	III	+	+I	+II	+III								
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%								
Antibiotici																		
Lombardia	17.014	12,3	17.057	12,3	16.915	12,2	13.573	9,8	17.360	12,5	12.641	9,1	21.659	15,6	11.445	8,2	13.076	9,4
Veneto	6.971	11,1	7.511	12,0	7.598	12,1	6.418	10,2	7.640	12,2	5.598	9,0	8.095	12,9	5.009	8,0	5.792	9,2
Emilia-Romagna	7.908	14,0	7.813	13,9	7.656	13,6	8.933	15,9	8.570	15,2	5.323	9,5	6.992	12,4	5.226	9,3	5.910	10,5
Toscana	7.032	15,0	6.854	14,7	6.979	14,9	5.272	11,3	5.901	12,6	5.031	10,8	8.453	18,1	4.540	9,7	5.068	10,8
Umbria	1.657	17,0	1.738	17,9	1.737	17,9	1.457	15,0	2.506	25,8	1.304	13,5	1.473	15,1	1.102	11,3	1.291	13,3
Lazio	10.569	15,7	10.718	15,9	10.855	16,1	8.364	12,4	16.243	24,1	10.064	15,0	8.838	13,1	6.983	10,3	8.031	11,9
Puglia	10.585	20,4	10.731	20,7	10.791	20,8	8.034	15,5	11.081	21,4	8.983	17,4	10.542	20,4	7.382	14,3	8.009	15,5
Sardegna	2.636	17,0	2.709	17,5	2.645	17,1	1.875	12,1	2.642	17,1	2.090	13,5	2.680	17,3	1.783	11,5	2.003	12,9

Figura 3.6.1. Prevalenza d'uso di antibiotici per uso sistemico nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza per regione

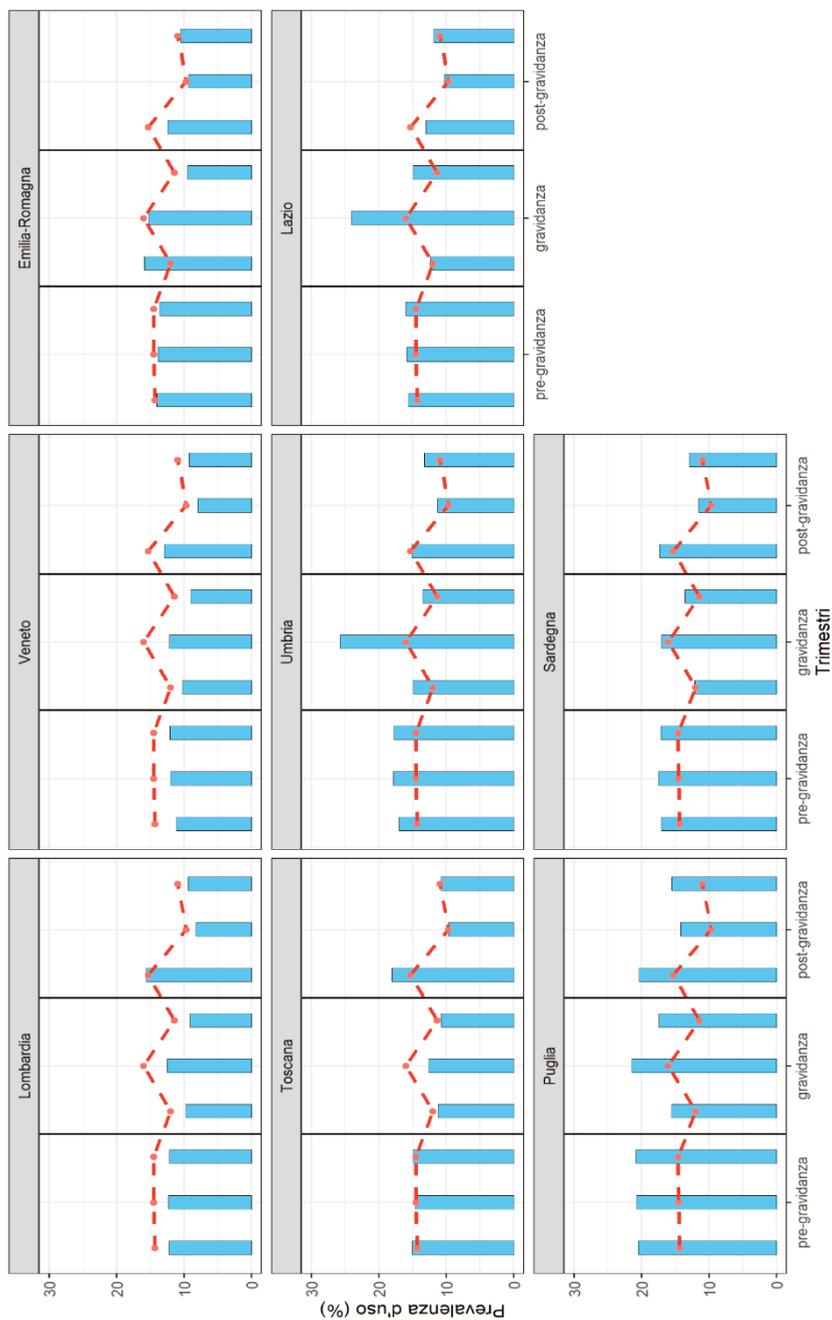
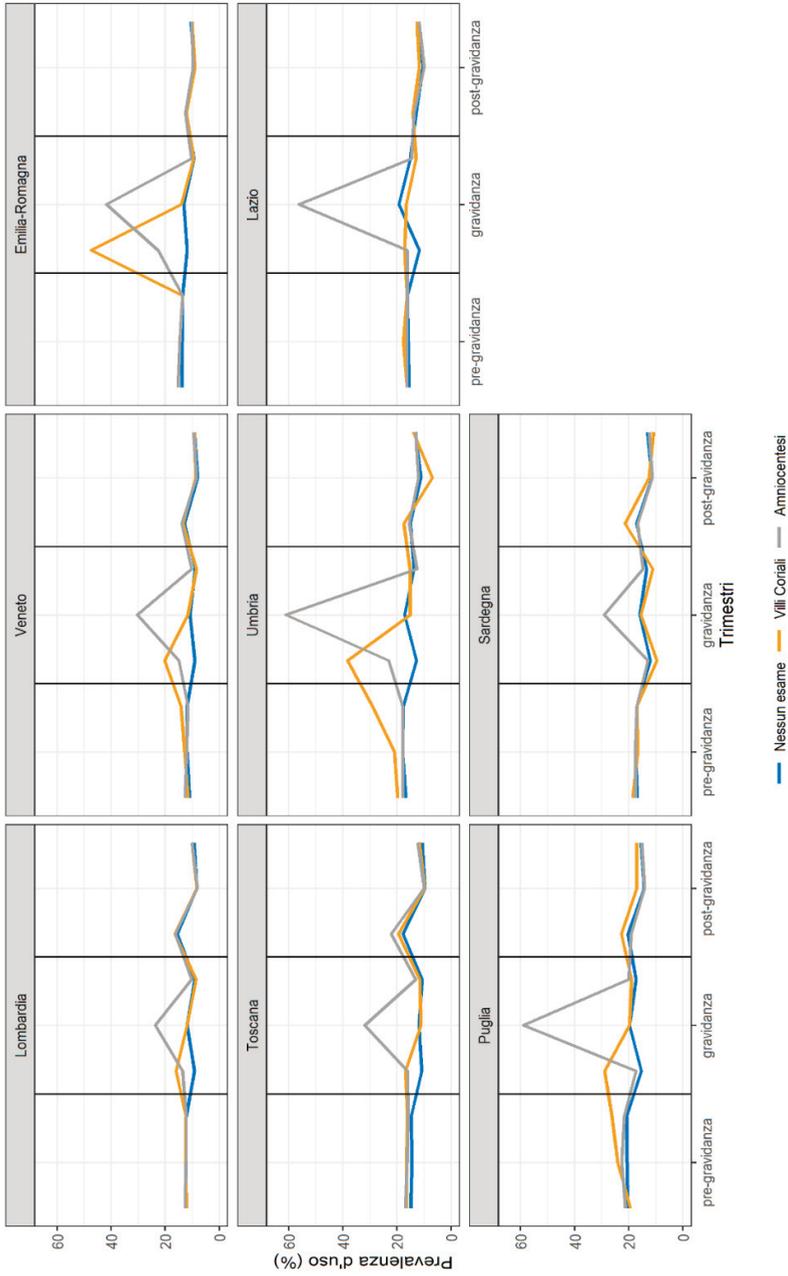


Figura 3.6.2. Prevalenza d'uso di antibiotici per uso sistemico per diagnosi prenatale invasiva nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza per regione



3.7 Antinfiammatori e corticosteroidi

Key points

- Sia gli antinfiammatori che i corticosteroidi mostrano un'ampia variabilità regionale, con un gradiente crescente Nord-Centro-Sud in tutti i periodi considerati.
- In gravidanza si osserva complessivamente una riduzione dell'utilizzo (più marcata per gli antinfiammatori) in tutte le regioni, con Lazio, Puglia e Sardegna che registrano le prevalenze maggiori rispetto alla media *overall* (antinfiammatori: Lazio 1,6%-0,6%, Puglia 2,5%-0,9% e Sardegna 2,0%-0,7%; corticosteroidi: Lazio 4,7%-3,4%, Puglia 3,1% e Sardegna 3,4%-2,8%).

L'impiego dei farmaci antinfiammatori e corticosteroidi prima, durante e dopo la gravidanza mostra un'ampia variabilità regionale, come illustrato nella Tabella 3.7.1.

Per quanto riguarda l'impiego di antinfiammatori, le regioni presentano lo stesso *trend* di prevalenza d'uso tra i trimestri pre, in e post gravidanza, sebbene si osservi una certa variabilità regionale, che sembra essere sostenuta da *pattern* prescrittivi preesistenti alla gravidanza. Infatti, mentre Lombardia, Veneto ed Emilia-Romagna hanno consumi inferiori alla media *overall*, a eccezione del picco anomalo registrato nel primo trimestre post gravidanza per l'Emilia-Romagna (2,7%), in Lazio, Puglia e Sardegna la prevalenza d'uso di antinfiammatori è superiore alla media, rispettivamente 2,5% e 2% nel primo trimestre di gravidanza (Tabella 3.7.1, Figura 3.7.1). Tale variabilità può essere in relazione sia a diversi consumi tra le regioni nella popolazione generale (Rapporto OsMed 2018), che al diverso ricorso a farmaci acquistabili anche senza prescrizione medica. Tuttavia, considerata l'elevata tendenza all'acquisto privato di questa tipologia di farmaci, i consumi di tutte le regioni, e in particolar modo delle regioni del Nord, potrebbe essere sottostimato.

Meno spiegabile è la variabilità regionale nell'uso di corticosteroidi sistemici, sia nel periodo preconcezionale che in corso di gravidanza (Tabella 3.7.1, Figura 3.7.2), in quanto non è verosimile che vi sia una differenza regionale per l'incidenza delle patologie croniche che ne richiedono l'impiego, anche se non si può escludere la presenza di protocolli locali per il trattamento di alcune condizioni specifiche che prevedono l'utilizzo di questa classe di farmaci. Per esempio, si può osservare come nel primo trimestre di gravidanza si passi dallo 0,9% della Lombardia al 4,7% del Lazio. Anche in questo caso parte del consumo avviene probabilmente tramite l'acquisto privato di farmaci senza prescrizione medica, il cui diverso ricorso per regione potrebbe in parte spiegare tale variabilità.

Tabella 3.7.1. Donne con almeno una prescrizione di antinfiammatori e corticosteroidi nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza per regione

Regioni	trimestri PRE GRAVIDANZA			trimestri IN GRAVIDANZA			trimestri POST GRAVIDANZA											
	-III	-II	-I	I	II	III	+	+II	+III									
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%								
Antinfiammatori																		
Lombardia	1.778	1,3	1.765	1,3	1.665	1,2	734	0,5	279	0,2	226	0,2	1.039	0,7	1.154	0,8	1.187	0,9
Veneto	796	1,3	808	1,3	759	1,2	300	0,5	89	0,1	72	0,1	426	0,7	393	0,6	479	0,8
Emilia-Romagna	984	1,7	1.009	1,8	1.030	1,8	454	0,8	167	0,3	107	0,2	1.521	2,7	586	1,0	657	1,2
Toscana	1.115	2,4	1.098	2,3	1.106	2,4	463	1,0	166	0,4	140	0,3	780	1,7	571	1,2	664	1,4
Umbria	209	2,1	218	2,2	223	2,3	104	1,1	30	0,3	29	0,3	89	0,9	118	1,2	144	1,5
Lazio	2.398	3,6	2.384	3,5	2.216	3,3	1.091	1,6	482	0,7	406	0,6	1.358	2,0	1.429	2,1	1.668	2,5
Puglia	2.489	4,8	2.536	4,9	2.518	4,9	1.280	2,5	546	1,1	478	0,9	1.435	2,8	1.605	3,1	1.781	3,4
Sardegna	666	4,3	598	3,9	580	3,7	315	2,0	153	1,0	108	0,7	342	2,2	334	2,2	396	2,6
Corticosteroidi																		
Lombardia	1.781	1,3	1.818	1,3	1.824	1,3	1.287	0,9	746	0,5	1.123	0,8	1.032	0,7	1.151	0,8	1.371	1,0
Veneto	1.139	1,8	1.165	1,9	1.368	2,2	689	1,1	352	0,6	496	0,8	586	0,9	689	1,1	943	1,5
Emilia-Romagna	1.357	2,4	1.298	2,3	1.364	2,4	811	1,4	526	0,9	606	1,1	718	1,3	822	1,5	940	1,7
Toscana	1.947	4,2	1.751	3,7	1.823	3,9	1.072	2,3	646	1,4	776	1,7	926	2,0	1.033	2,2	1.339	2,9
Umbria	282	2,9	269	2,8	312	3,2	230	2,4	126	1,3	155	1,6	127	1,3	161	1,7	204	2,1
Lazio	2.130	3,2	2.222	3,3	2.559	3,8	3.163	4,7	1.702	2,5	2.259	3,4	1.096	1,6	1.175	1,7	1.487	2,2
Puglia	1.805	3,5	1.813	3,5	1.973	3,8	1.580	3,1	884	1,7	1.614	3,1	960	1,9	1.161	2,2	1.324	2,6
Sardegna	597	3,9	607	3,9	592	3,8	529	3,4	383	2,5	433	2,8	341	2,2	379	2,4	472	3,0

Figura 3.7.1. Prevalenza d'uso di antinfiammatori nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza per regione

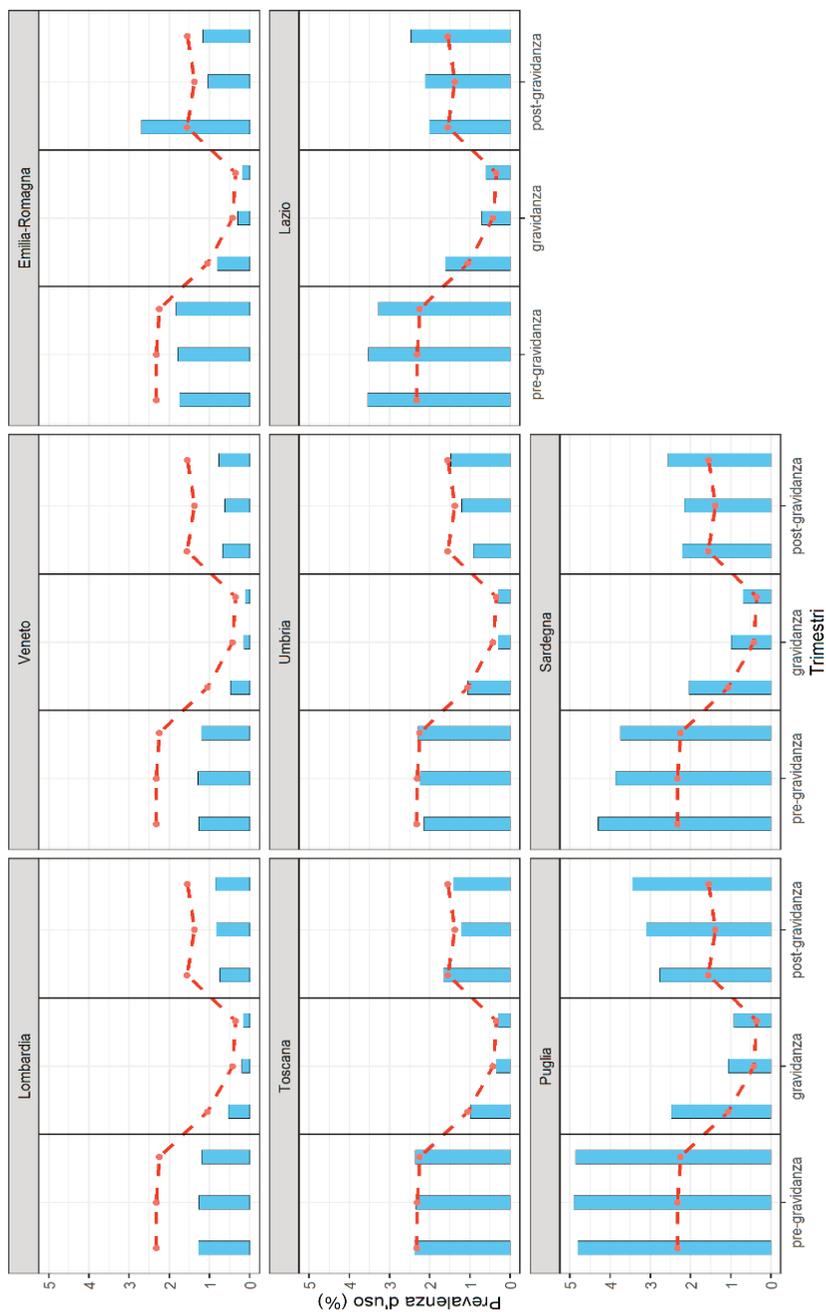
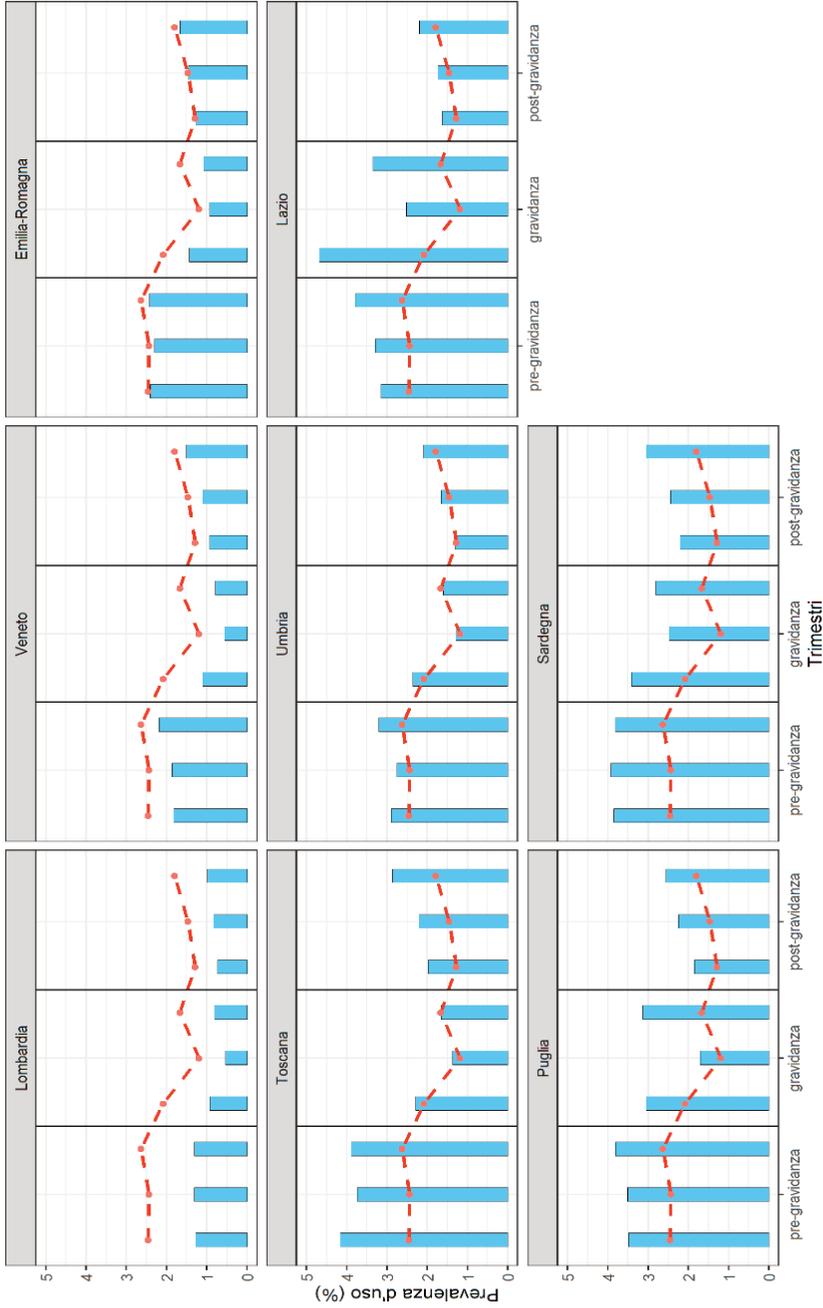


Figura 3.7.2. Prevalenza d'uso di corticosteroidi nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza per regione



3.8 Preparazioni tiroidee

Key point

- La prescrizione di preparazioni tiroidee mostra un'ampia variabilità regionale. La prevalenza d'uso in gravidanza è minore in Lombardia (2,2% nel primo trimestre) e maggiore in Umbria (10,6% nel secondo trimestre); anche per l'Emilia-Romagna (10%) e in misura inferiore per il Lazio (7,9%), l'utilizzo in gravidanza appare più elevato rispetto alle altre regioni. La Lombardia mostra le prevalenze più basse in tutti i periodi considerati.

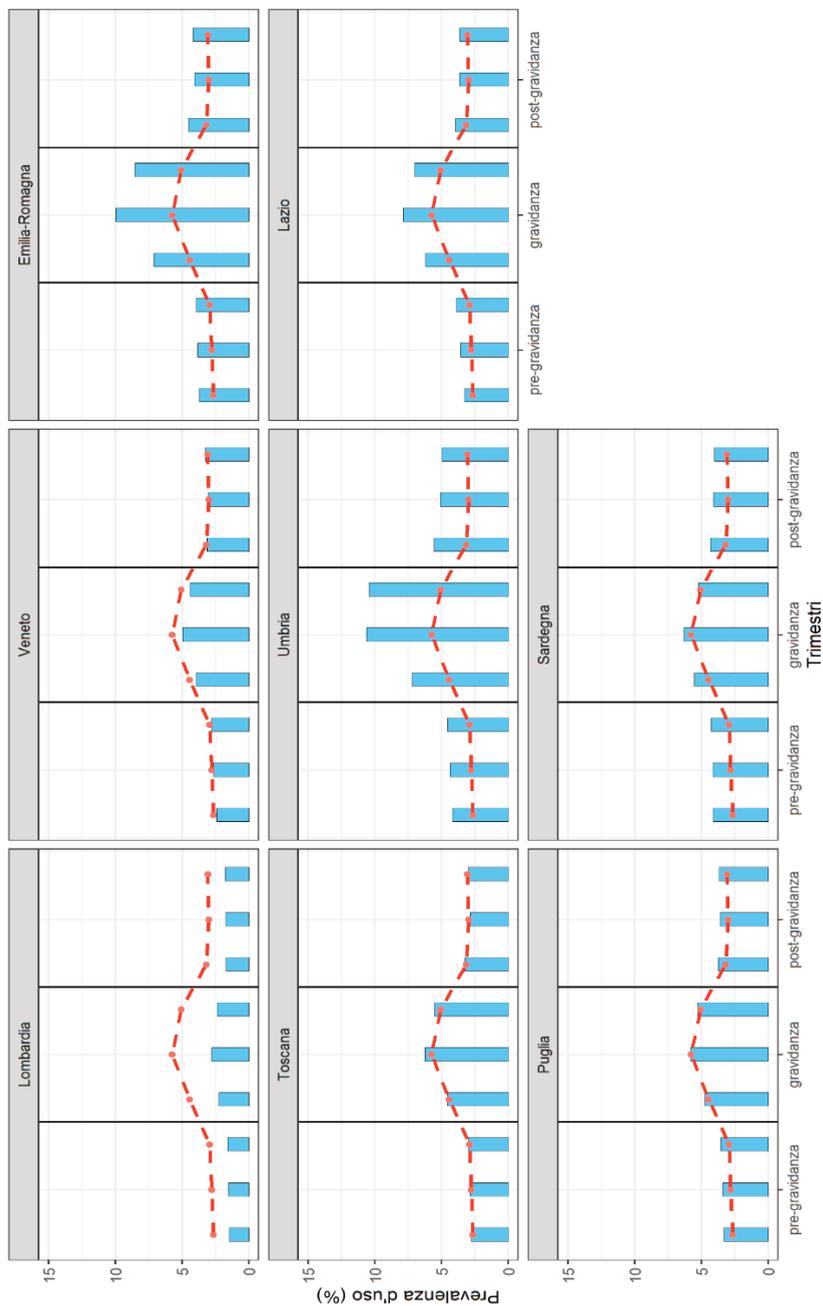
La prescrizione di preparazioni per la terapia tiroidea mostra una variabilità regionale anche nel corso della gravidanza (Tabella 3.8.1). La prevalenza d'uso in gravidanza è minore in Lombardia (2,2% nel primo trimestre) e maggiore in Umbria (10,6% nel secondo trimestre); anche per l'Emilia-Romagna (10% nel secondo trimestre) e in misura inferiore per il Lazio (7,9% nel secondo trimestre), l'utilizzo in gravidanza appare più elevato rispetto alle altre regioni. La Lombardia mostra le prevalenze più basse in tutti i periodi considerati (Figura 3.8.1).

Tale variabilità riflette probabilmente sia le diverse prevalenze della patologia tiroidea a livello regionale, che andrebbe tuttavia confermata, sia le differenti pratiche di *screening* della patologia tiroidea (in modo particolare l'ipotiroidismo) con conseguenti scelte terapeutiche. In Emilia-Romagna per esempio la valutazione della funzionalità tiroidea è gratuita per tutte le donne in gravidanza. Tuttavia, occorre ricordare che le indicazioni fornite dalle società scientifiche a tal proposito non sono univoche e contribuiscono a rendere scarsamente uniformi sul territorio nazionale le prescrizioni di questi farmaci.

Tabella 3.8.1. Donne con almeno una prescrizione di preparazioni tiroidee nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza per regione

Regioni	trimestri PRE GRAVIDANZA			trimestri IN GRAVIDANZA			trimestri POST GRAVIDANZA											
	-III	-II	-I	I	II	III	+I	+II	+III									
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%								
Preparazioni tiroidee																		
Lombardia	2.023	1,5	2.110	1,5	2.203	1,6	3.108	2,2	3.869	2,8	3.280	2,4	2.398	1,7	2.415	1,7	2.449	1,8
Veneto	1.495	2,4	1.670	2,7	1.740	2,8	2.486	4,0	3.114	5,0	2.752	4,4	1.950	3,1	1.919	3,1	2.058	3,3
Emilia-Romagna	2.096	3,7	2.157	3,8	2.226	4,0	4.008	7,1	5.615	10,0	4.790	8,5	2.551	4,5	2.289	4,1	2.364	4,2
Toscana	1.310	2,8	1.346	2,9	1.396	3,0	2.140	4,6	2.923	6,3	2.589	5,6	1.524	3,3	1.352	2,9	1.424	3,0
Umbria	407	4,2	427	4,4	445	4,6	702	7,2	1.034	10,6	1.006	10,4	542	5,6	495	5,1	484	5,0
Lazio	2.228	3,3	2.429	3,6	2.643	3,9	4.196	6,2	5.312	7,9	4.734	7,0	2.689	4,0	2.469	3,7	2.477	3,7
Puglia	1.710	3,3	1.752	3,4	1.844	3,6	2.455	4,7	3.010	5,8	2.712	5,3	1.934	3,7	1.850	3,6	1.909	3,7
Sardegna	636	4,1	641	4,1	662	4,3	857	5,5	975	6,3	807	5,2	673	4,3	633	4,1	623	4,0

Figura 3.8.1. Prevalenza d'uso di preparazioni tiroidee nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza per regione



3.9 Ipolipemizzanti

Key point

- Sebbene la prevalenza d'uso sia molto bassa in tutte le regioni, si osserva un utilizzo più elevato in Sardegna (0,3%) e nel Lazio (0,2%) nel periodo preconcezionale, che determina verosimilmente la variabilità prescrittiva osservata anche in gravidanza (0,1%-0,2%). Le regioni del Nord (Lombardia e Veneto) registrano invece le prevalenze più basse in tutti i periodi considerati.

Il limitato uso degli ipolipemizzanti in gravidanza fa sì che anche le variazioni regionali siano minime (Tabella 3.9.1, Figura 3.9.1). Tuttavia, sia la Sardegna che il Lazio presentano, rispetto alle altre regioni, una più alta prevalenza d'uso soprattutto nei trimestri che precedono la gravidanza, rispettivamente 0,3% e 0,2%, indice di una probabile maggiore incidenza della patologia nella popolazione; per il Lazio si evidenziano valori elevati di prevalenza d'uso di ipolipemizzanti anche nei trimestri di gravidanza (0,1%-0,2%), mostrando pertanto una maggiore inappropriatezza prescrittiva per questa categoria di farmaci. Le regioni del Nord (Lombardia e Veneto) registrano invece le prevalenze più basse in tutti i periodi considerati.

3.10 Antipertensivi

Key point

- La variabilità nell'impiego di antipertensivi è contenuta sia prima che durante la gravidanza, con l'unica eccezione del Lazio, che mostra un impiego maggiore nel terzo trimestre di gravidanza (2,6%).

La variabilità nell'impiego di antipertensivi (Tabella 3.10.1, Figura 3.10.1) è contenuta sia prima che durante la gravidanza, con l'unica eccezione di un impiego maggiore in Lazio nel terzo trimestre (2,6%), verosimilmente in relazione a scelte prescrittive differenti o prevalenza diversa di ipertensione gestazionale/preeclampsia nella popolazione. Complessivamente anche la scarsa variabilità conferma l'appropriatezza delle scelte terapeutiche per questa categoria di farmaci.

Tabella 3.9.1. Donne con almeno una prescrizione di ipolipemizzanti nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza per regione

Regioni	trimestri PRE GRAVIDANZA			trimestri IN GRAVIDANZA			trimestri POST GRAVIDANZA											
	-III	-II	-I	I	II	III	+I	+II	+III									
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%								
Ipolipemizzanti																		
Lombardia	130	0,09	128	0,09	117	0,08	51	0,04	25	0,02	33	0,02	69	0,05	67	0,05	106	0,08
Veneto	59	0,09	44	0,07	48	0,08	30	0,05	14	0,02	25	0,04	32	0,05	32	0,05	42	0,07
Emilia-Romagna	55	0,10	49	0,09	55	0,10	43	0,08	13	0,02	18	0,03	26	0,05	38	0,07	47	0,08
Toscana	37	0,08	43	0,09	43	0,09	25	0,05	22	0,05	44	0,09	31	0,07	34	0,07	32	0,07
Umbria	11	0,11	10	0,10	7	0,07	5	0,05	7	0,07	16	0,17	4	0,04	4	0,04	10	0,10
Lazio	130	0,19	125	0,19	118	0,17	98	0,15	75	0,11	111	0,16	69	0,10	90	0,13	84	0,12
Puglia	69	0,13	71	0,14	74	0,14	46	0,09	17	0,03	27	0,05	46	0,09	55	0,11	54	0,10
Sardegna	44	0,28	39	0,25	32	0,21	24	0,15	2	0,01	8	0,05	16	0,10	18	0,12	22	0,14

Figura 3.9.1. Prevalenza d'uso di ipolipemizzanti nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza per regione

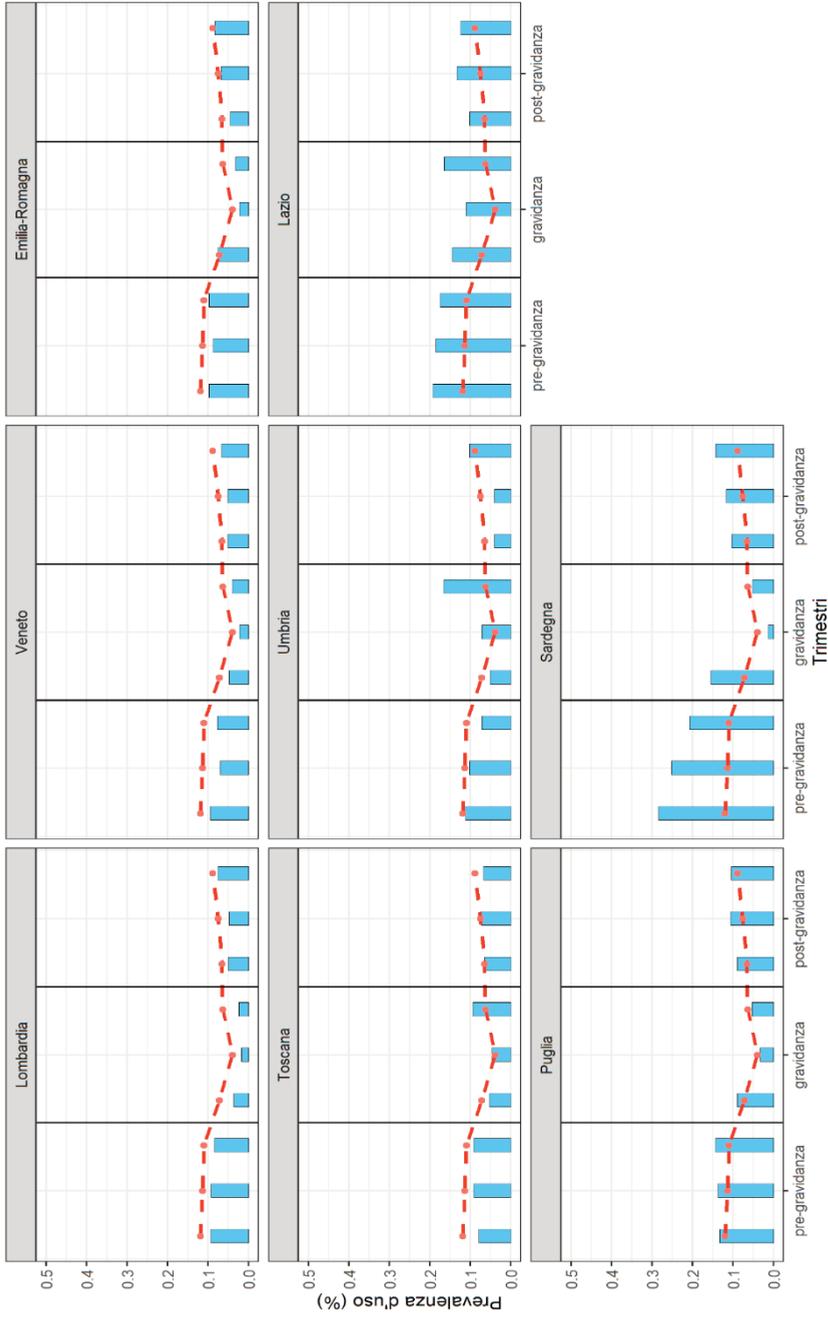
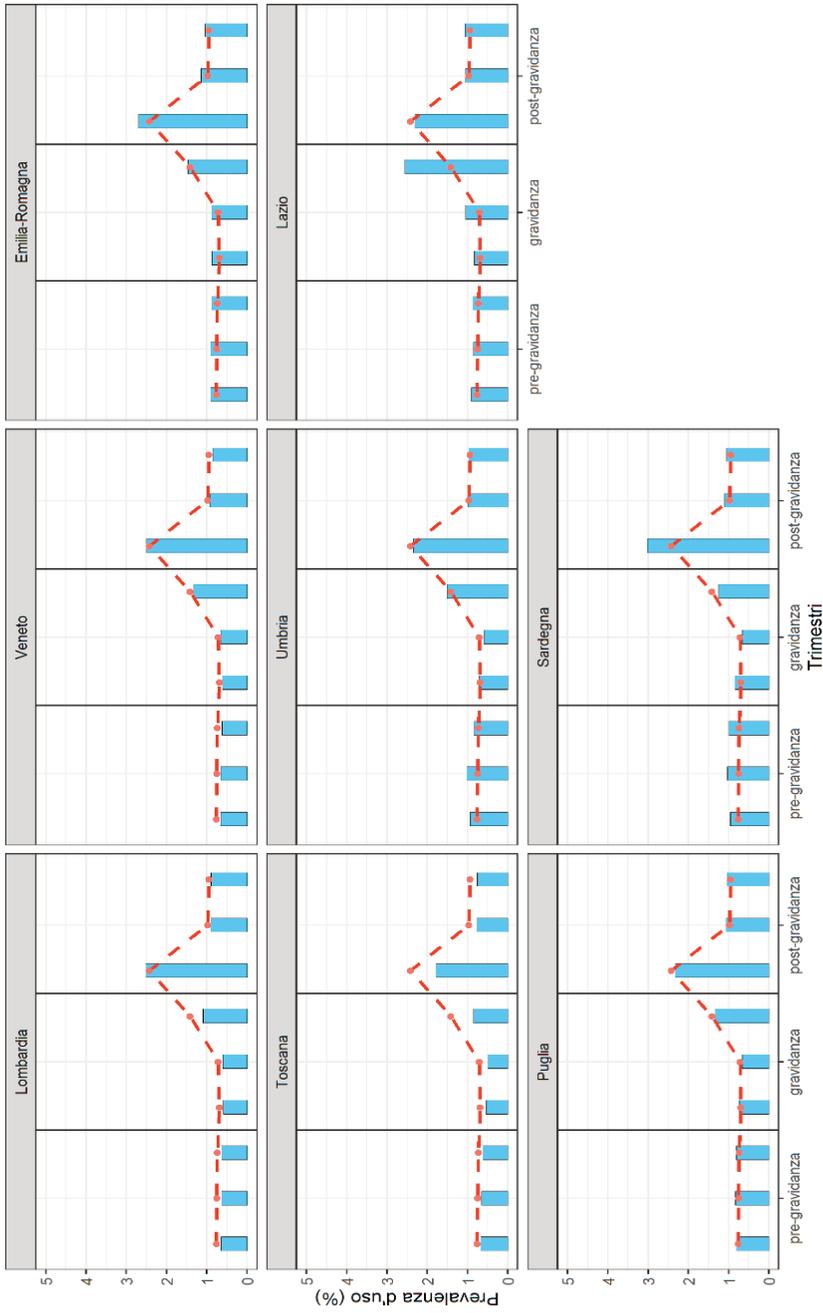


Tabella 3.10.1. Donne con almeno una prescrizione di antipertensivi nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza per regione

Regioni	trimestri PRE GRAVIDANZA			trimestri IN GRAVIDANZA			trimestri POST GRAVIDANZA											
	-III	-II	-I	I	II	III	+I	+II	+III									
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%								
Antipertensivi																		
Lombardia	896	0.6	875	0.6	880	0.6	825	0.6	844	0.6	1.514	1.1	3500	2.5	1.257	0.9	1.236	0.9
Veneto	413	0.7	408	0.7	393	0.6	386	0.6	413	0.7	834	1.3	1562	2.5	577	0.9	533	0.9
Emilia-Romagna	510	0.9	510	0.9	498	0.9	492	0.9	500	0.9	827	1.5	1521	2.7	645	1.1	588	1.0
Toscana	319	0.7	308	0.7	295	0.6	254	0.5	235	0.5	402	0.9	837	1.8	360	0.8	358	0.8
Umbria	91	0.9	100	1.0	82	0.8	69	0.7	58	0.6	146	1.5	228	2.3	97	1.0	95	1.0
Lazio	617	0.9	578	0.9	590	0.9	565	0.8	711	1.1	1.728	2.6	1564	2.3	714	1.1	722	1.1
Puglia	415	0.8	431	0.8	417	0.8	383	0.7	346	0.7	690	1.3	1206	2.3	553	1.1	538	1.0
Sardegna	148	1.0	160	1.0	154	1.0	130	0.8	103	0.7	192	1.2	467	3.0	172	1.1	163	1.1

Figura 3.10.1.1. Prevalenza d'uso di antipertensivi nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza per regione



3.11 Antidiabetici

Key point

- L'impiego degli antidiabetici mostra una variabilità regionale nell'impiego più marcata nel terzo trimestre di gravidanza, in cui si osserva un incremento della prevalenza soprattutto in Toscana (4,2%), Umbria (3,5%) ed Emilia-Romagna (2,6%); diversamente gli incrementi più bassi si osservano in Lombardia (1,5%), Veneto (1,7%) e Puglia (1,7%).

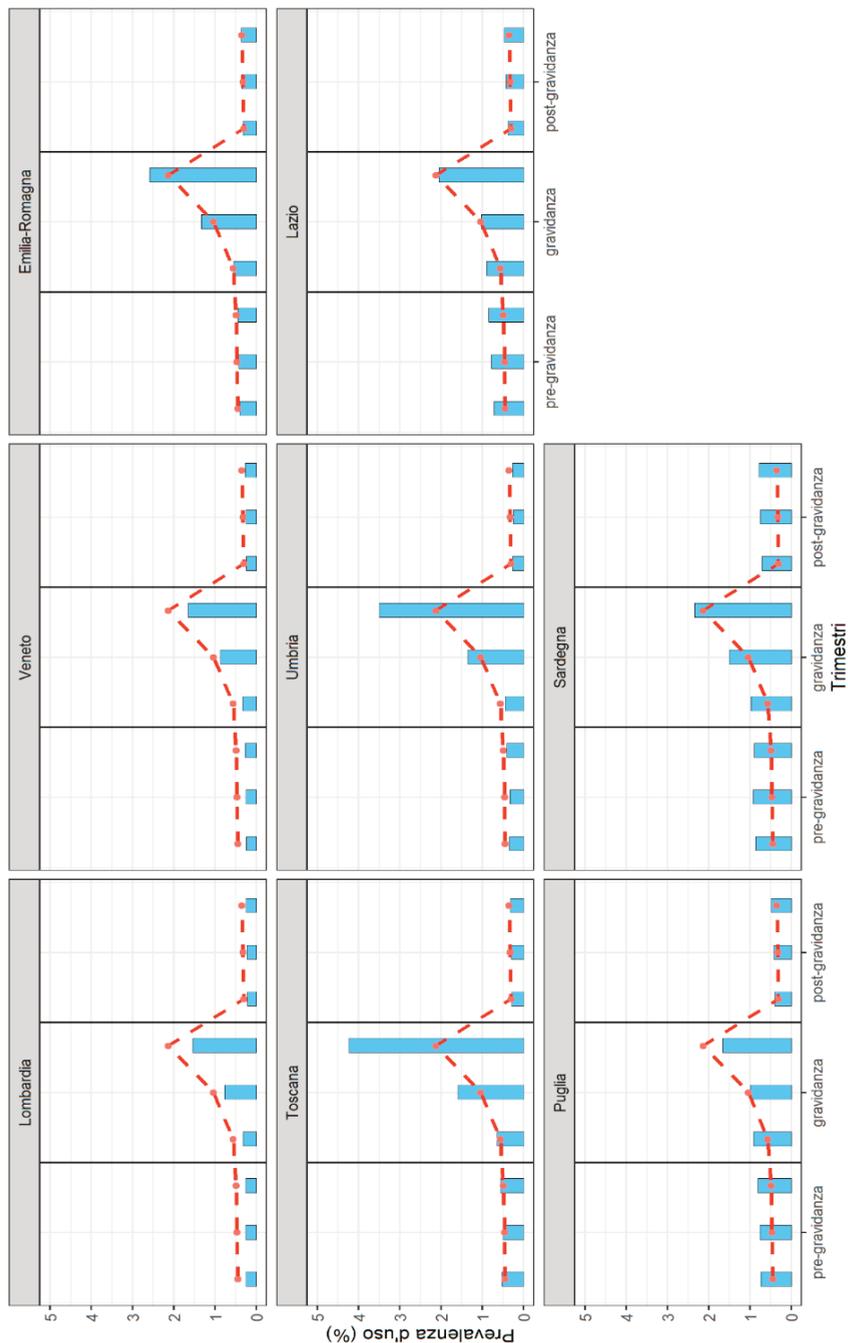
La variabilità regionale delle prescrizioni di farmaci antidiabetici in epoca preconcezionale e nel primo trimestre di gravidanza riflette la variabilità delle diagnosi già note di diabete nelle regioni considerate (Tabella 3.11.1, Figura 3.11.1). L'incremento maggiore della prevalenza d'uso di farmaci antidiabetici avviene nel terzo trimestre di gravidanza in tutte le regioni considerate ed è particolarmente marcato in Toscana (4,2%), Umbria (3,5%), Emilia-Romagna (2,6%), dove verosimilmente sia le politiche di *screening* esteso del diabete gestazionale, che le conseguenti scelte terapeutiche per il controllo glicemico sono differenti rispetto alle altre regioni. Gli incrementi più bassi si osservano invece in Lombardia (1,5%), Veneto (1,7%) e Puglia (1,7%).

L'andamento prescrittivo della metformina sia nel periodo pre che post gravidanza potrebbe essere dovuto sia all'impiego del farmaco nella fase della ricerca di prole, specie nel contesto dell'infertilità e della sindrome dismetabolica, che più genericamente a un utilizzo *off-label* del farmaco.

Tabella 3.11.1. Donne con almeno una prescrizione di antidiabetici nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza per regione

Regioni	trimestri PRE GRAVIDANZA			trimestri IN GRAVIDANZA			trimestri POST GRAVIDANZA		
	-III	-II	-I	I	II	III	+	+II	+III
	n	n	n	n	n	n	n	n	n
	%	%	%	%	%	%	%	%	%
Antidiabetici									
Lombardia	349	359	356	442	1.065	2.132	301	311	351
	0,3	0,3	0,3	0,3	0,8	1,5	0,2	0,2	0,3
Veneto	152	159	166	210	549	1.034	149	153	171
	0,2	0,3	0,3	0,3	0,9	1,7	0,2	0,2	0,3
Emilia-Romagna	226	242	251	310	749	1.452	180	197	202
	0,4	0,4	0,4	0,6	1,3	2,6	0,3	0,3	0,4
Toscana	246	235	262	302	746	1.980	136	142	152
	0,5	0,5	0,6	0,6	1,6	4,2	0,3	0,3	0,3
Umbria	34	33	40	44	132	338	27	25	27
	0,3	0,3	0,4	0,5	1,4	3,5	0,3	0,3	0,3
Lazio	489	530	572	608	694	1.386	260	289	318
	0,7	0,8	0,8	0,9	1,0	2,1	0,4	0,4	0,5
Puglia	382	393	419	473	515	858	206	219	253
	0,7	0,8	0,8	0,9	1,0	1,7	0,4	0,4	0,5
Sardegna	134	143	138	151	232	361	110	115	121
	0,9	0,9	0,9	1,0	1,5	2,3	0,7	0,7	0,8

Figura 3.11.1.1. Prevalenza d'uso di antidiabetici nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza per regione



3.12 Antiasmatici

Key point

- L'impiego degli antiasmatici per via inalatoria mostra un'ampia variabilità regionale, con le regioni del Sud che registrano le prevalenze maggiori in tutti i periodi considerati. In tutte le regioni si osserva una riduzione delle prescrizioni nel primo trimestre di gravidanza e una ripresa a valori pregravidici nel trimestre successivo, raggiungendo valori più elevati in Sardegna (6%) e Puglia (5,3%) e valori più bassi in Lombardia (2,2%).

La variabilità regionale delle prescrizioni di farmaci antiasmatici per via inalatoria in epoca preconcezionale e in gravidanza riflette la variabilità delle diagnosi già note di asma in queste regioni (Tabella 3.12.1, Figura 3.12.1). In tutte le regioni si osserva una riduzione nel primo trimestre di gravidanza e una ripresa a valori pregravidici nel trimestre successivo, raggiungendo valori più elevati nelle regioni del Sud (Sardegna: 6%; Puglia: 5,3%) e valori più bassi in Lombardia (2,2%). Da notare come in Puglia e Sardegna i valori siano sopra la media in tutti periodi temporali studiati, verosimilmente in relazione a diagnosi più frequenti della patologia.

3.13 Antiepilettici

Key point

- La variabilità regionale nell'impiego degli antiepilettici è contenuta in tutti i periodi considerati. In epoca pregravidica e nel primo trimestre di gravidanza Sardegna e Lazio mostrano valori lievemente più elevati (0,6%-0,7%).

L'utilizzo di antiepilettici (Tabella 3.13.1, Figura 3.13.1) è sostanzialmente uniforme in tutte le regioni considerate; in particolare durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza le variazioni sono minime. Nell'epoca pregravidica e nel primo trimestre di gravidanza Sardegna e Lazio mostrano valori lievemente più elevati (0,6%-0,7%). Complessivamente la scarsa variabilità regionale nelle prevalenze prescrittive conferma in tutte le regioni un'adeguata presa in carico delle donne affette da epilessia durante la gravidanza.

Tabella 3.12.1. Donne con almeno una prescrizione di antiasmatici nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza per regione

Regioni	trimestri PRE GRAVIDANZA			trimestri IN GRAVIDANZA			trimestri POST GRAVIDANZA											
	-III	-II	-I	I	II	III	+	+	+									
	n	n	n	n	n	n	n	n	n									
	%	%	%	%	%	%	%	%	%									
Antiasmatici																		
Lombardia	3.614	2.6	3.584	2.6	3.499	2.5	2.646	1.9	3.055	2.2	2.493	1.8	2.055	1.5	2.498	1.8	2.959	2.1
Veneto	1.679	2.7	1.840	2.9	1.772	2.8	1.232	2.0	1.601	2.6	1.294	2.1	934	1.5	1.220	1.9	1.411	2.3
Emilia-Romagna	1.999	3.5	2.001	3.6	1.918	3.4	1.520	2.7	1.824	3.2	1.547	2.8	1.062	1.9	1.357	2.4	1.569	2.8
Toscana	1.295	2.8	1.282	2.7	1.281	2.7	1.097	2.3	1.236	2.6	1.043	2.2	764	1.6	945	2.0	1.029	2.2
Umbria	278	2.9	325	3.3	307	3.2	228	2.3	251	2.6	199	2.1	153	1.6	200	2.1	236	2.4
Lazio	2.686	4.0	2.781	4.1	2.612	3.9	2.071	3.1	2.353	3.5	1.921	2.9	1.598	2.4	2.096	3.1	2.381	3.5
Puglia	2.631	5.1	2.600	5.0	2.601	5.0	2.236	4.3	2.719	5.3	2.037	3.9	1.720	3.3	1.904	3.7	1.908	3.7
Sardegna	874	5.6	911	5.9	850	5.5	733	4.7	924	6.0	729	4.7	479	3.1	673	4.3	667	4.3

Figura 3.12.1.1. Prevalenza d'uso di antiastmatici nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza per regione

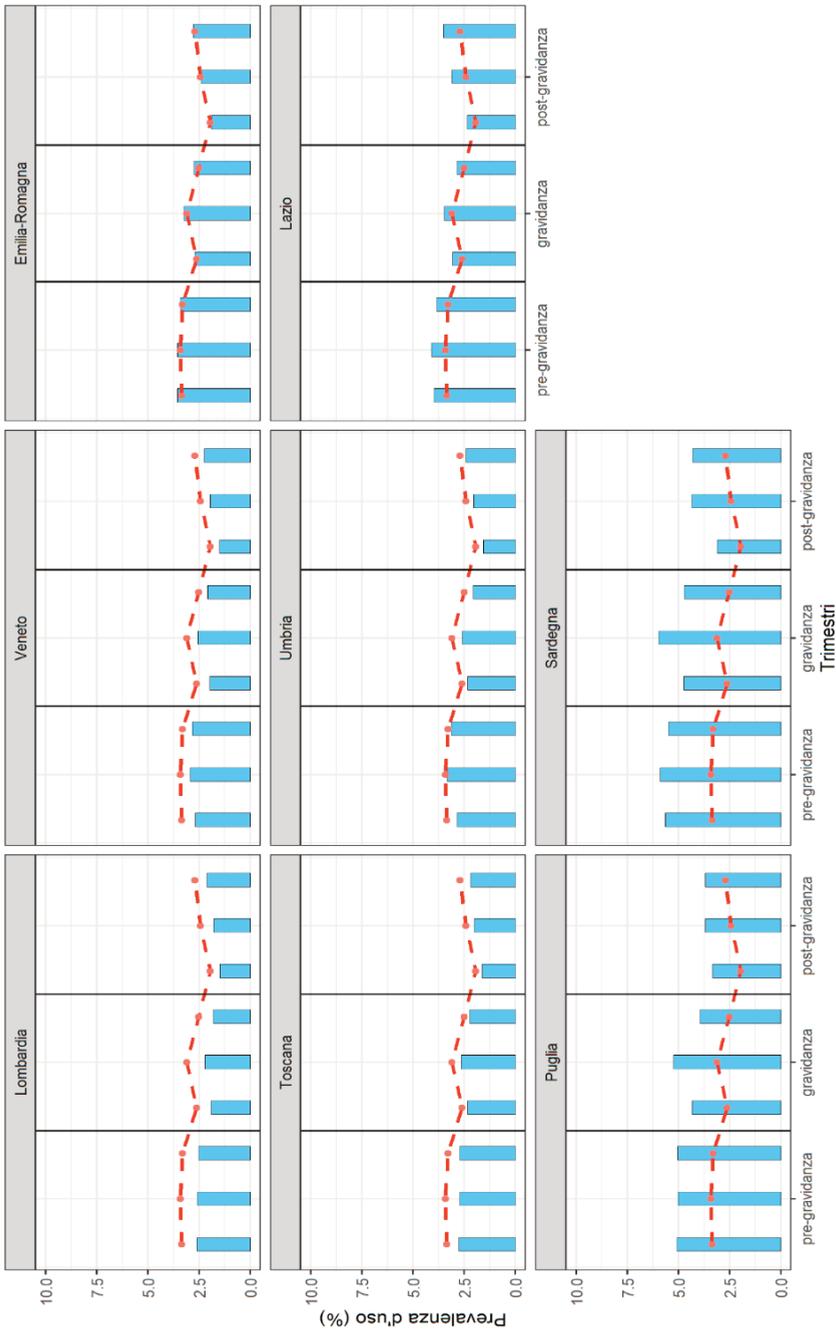
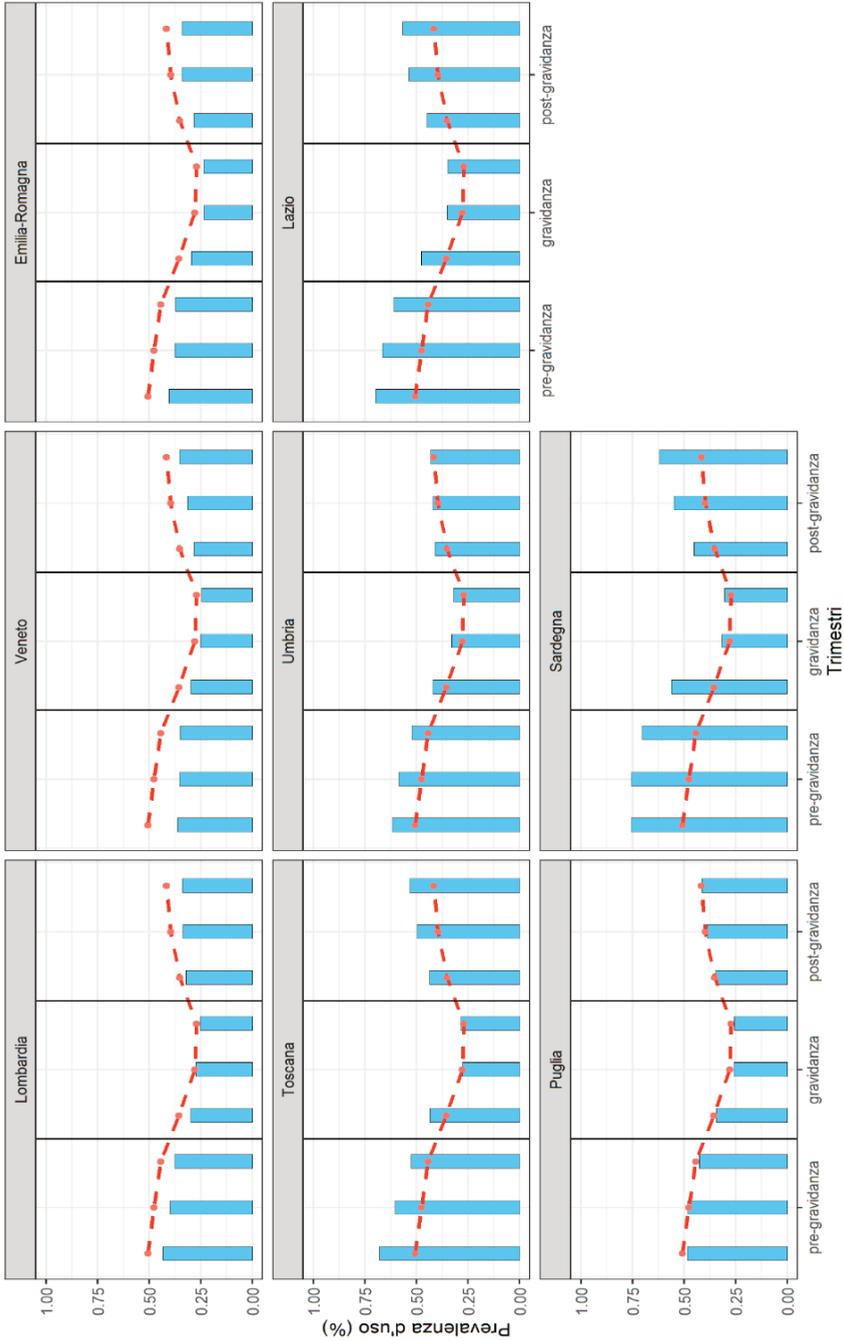


Tabella 3.13.1. Donne con almeno una prescrizione di antiepilettici nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza per regione

Regioni	trimestri PRE GRAVIDANZA			trimestri IN GRAVIDANZA			trimestri POST GRAVIDANZA											
	-III	-II	-I	I	II	III	+I	+II	+III									
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%								
Antiepilettici																		
Lombardia	602	0.4	551	0.4	522	0.4	415	0.3	378	0.3	353	0.3	445	0.3	468	0.3	471	0.3
Veneto	227	0.4	222	0.4	219	0.3	186	0.3	157	0.3	153	0.2	177	0.3	197	0.3	222	0.4
Emilia-Romagna	228	0.4	211	0.4	210	0.4	166	0.3	132	0.2	132	0.2	159	0.3	192	0.3	192	0.3
Toscana	318	0.7	283	0.6	247	0.5	204	0.4	130	0.3	133	0.3	205	0.4	233	0.5	249	0.5
Umbria	60	0.6	57	0.6	51	0.5	41	0.4	32	0.3	31	0.3	40	0.4	41	0.4	42	0.4
Lazio	472	0.7	449	0.7	413	0.6	322	0.5	238	0.4	234	0.3	304	0.5	363	0.5	383	0.6
Puglia	251	0.5	250	0.5	221	0.4	178	0.3	133	0.3	132	0.3	180	0.3	201	0.4	214	0.4
Sardegna	117	0.8	117	0.8	109	0.7	87	0.6	49	0.3	47	0.3	70	0.5	85	0.5	96	0.6

Figura 3.13.1. Prevalenza d'uso di antiipertensivi nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza per regione



3.14 Psicofarmaci

Key points

- L'impiego degli psicofarmaci mostra una variabilità regionale contenuta in tutti i periodi considerati. A partire dal primo trimestre di gravidanza si osserva un *trend* prescrittivo in diminuzione simile in tutte le regioni, anche se più marcato in quelle regioni dove l'uso in epoca preconcezionale era maggiore.
- La prevalenza d'uso degli antidepressivi in Toscana, Sardegna e Umbria si riduce, nel primo trimestre di gravidanza, dello 0,6%-0,7% rispetto a una riduzione dello 0,3%-0,5% osservata nelle altre regioni. La prevalenza d'uso degli antipsicotici oscilla ovunque tra lo 0,1% e lo 0,2%, con un valore lievemente maggiore solo in Sardegna (0,3%).

L'andamento dell'utilizzo degli antidepressivi è simile per tutte le regioni analizzate (Tabella 3.14.1) mostrando un decremento a partire dal primo trimestre di gravidanza più marcato nelle regioni ove l'uso precedente la gravidanza era maggiore. In particolare, Toscana, Sardegna e Umbria riducono la prevalenza d'uso dello 0,6%-0,7% contro una riduzione minore (0,3%-0,5%) delle altre regioni (Figura 3.14.1). L'impatto del titolo di studio e dello stato occupazionale sul consumo di antidepressivi non è invece uniforme per tutte le regioni (Figure 3.14.1 e 3.14.2): un titolo di studio basso o medio è maggiormente associato all'uso di antidepressivi in Emilia-Romagna, Toscana, Umbria, Lazio e Puglia, mentre le minori utilizzatrici sono le donne laureate, dato confermato nelle diverse regioni considerate (Figura 3.14.2).

In tutte le regioni le donne occupate utilizzano meno psicofarmaci, mentre in alcune regioni la condizione di casalinga è assimilabile per uso di antidepressivi a quella delle donne disoccupate (Lazio, Puglia, Sardegna). Per quanto riguarda l'uso di antipsicotici la variabilità regionale è minima oscillando ovunque tra lo 0,1% e lo 0,3%, con valore quindi lievemente maggiore solo in Sardegna (0,3%) (Figura 3.14.3). L'associazione con la bassa scolarità e lo stato occupazionale è pressoché uniforme tra le regioni, sebbene si possano osservare delle differenze più marcate in Sardegna (Figure 3.14.5 e 3.14.6).

Tabella 3.14.1. Donne con almeno una prescrizione di psicofarmaci nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza per regione

Regioni	trimestri PRE GRAVIDANZA			trimestri IN GRAVIDANZA			trimestri POST GRAVIDANZA											
	-III	-II	-I	I	II	III	+I	+II	+III									
	n	%	n	n	%	n	n	%	n	%								
Antidepressivi																		
Lombardia	1.743	1,3	1.627	1,2	1.533	1,1	1.049	0,8	721	0,5	648	0,5	1.042	0,8	1.270	0,9	1.410	1,0
Veneto	650	1,0	652	1,0	586	0,9	376	0,6	187	0,3	176	0,3	362	0,6	459	0,7	521	0,8
Emilia-Romagna	728	1,3	747	1,3	710	1,3	430	0,8	217	0,4	180	0,3	363	0,6	493	0,9	578	1,0
Toscana	994	2,1	982	2,1	916	2,0	652	1,4	418	0,9	384	0,8	559	1,2	646	1,4	772	1,7
Umbria	163	1,7	156	1,6	142	1,5	86	0,9	44	0,5	38	0,4	72	0,7	92	0,9	115	1,2
Lazio	803	1,2	755	1,1	723	1,1	466	0,7	230	0,3	214	0,3	390	0,6	616	0,9	643	1,0
Puglia	539	1,0	527	1,0	513	1,0	341	0,7	157	0,3	128	0,2	261	0,5	383	0,7	404	0,8
Sardegna	261	1,7	266	1,7	259	1,7	158	1,0	70	0,5	52	0,3	117	0,8	163	1,1	182	1,2
Antipsicotici																		
Lombardia	185	0,1	165	0,1	155	0,1	108	0,1	94	0,1	88	0,1	166	0,1	189	0,1	210	0,2
Veneto	65	0,1	72	0,1	81	0,1	52	0,1	34	0,1	33	0,1	72	0,1	82	0,1	67	0,1
Emilia-Romagna	74	0,1	77	0,1	77	0,1	61	0,1	46	0,1	42	0,1	81	0,1	102	0,2	100	0,2
Toscana	104	0,2	97	0,2	94	0,2	92	0,2	65	0,1	51	0,1	96	0,2	89	0,2	105	0,2
Umbria	17	0,2	20	0,2	20	0,2	14	0,1	9	0,1	8	0,1	12	0,1	11	0,1	9	0,1
Lazio	103	0,2	103	0,2	96	0,1	84	0,1	51	0,1	48	0,1	96	0,1	126	0,2	132	0,2
Puglia	68	0,1	73	0,1	72	0,1	42	0,1	23	0,0	24	0,0	63	0,1	78	0,2	77	0,1
Sardegna	53	0,3	48	0,3	44	0,3	46	0,3	15	0,1	12	0,1	40	0,3	41	0,3	51	0,3

Figura 3.14.1. Prevalenza d'uso di antidepressivi nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza per regione

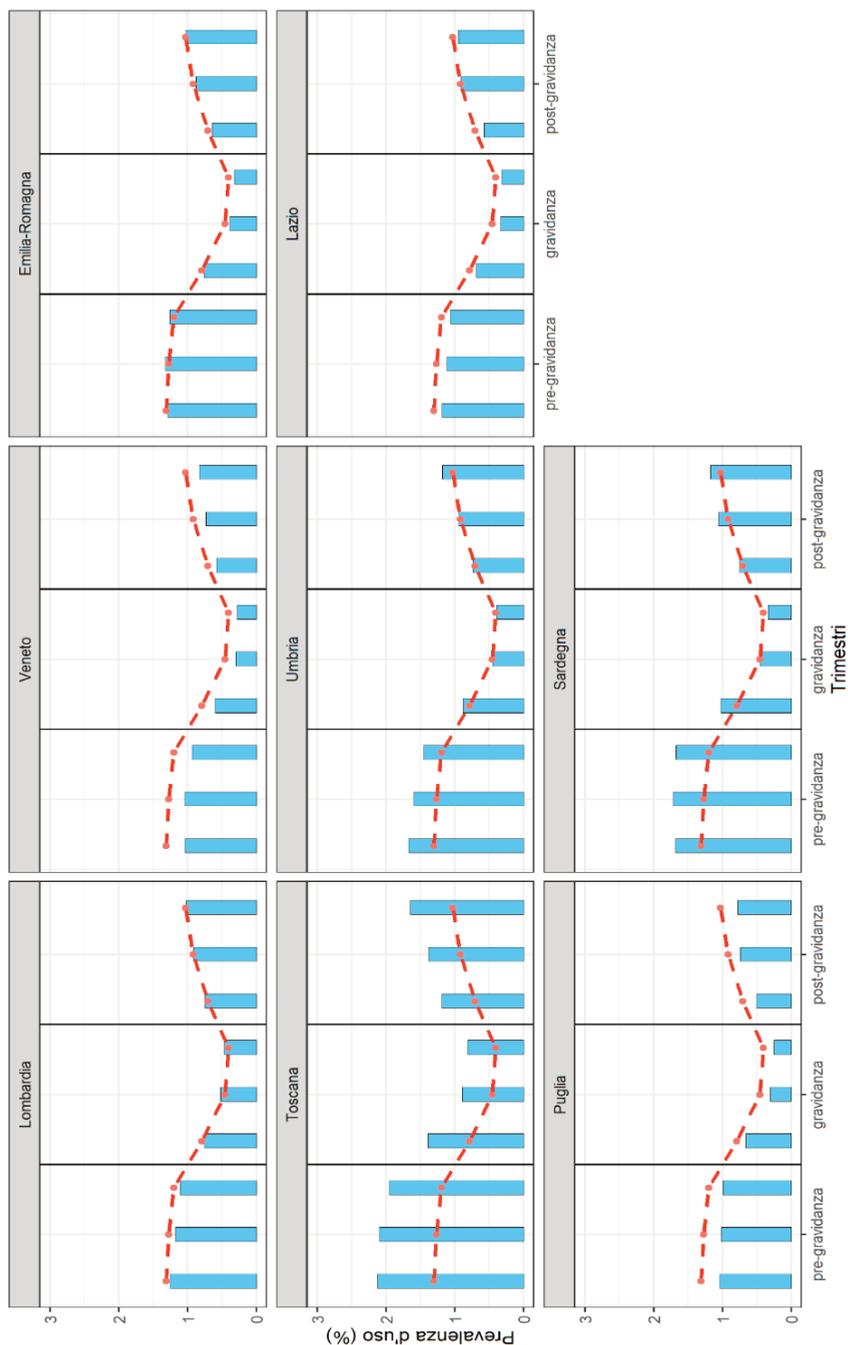


Figura 3.14.2. Prevalenza d'uso di antidepressivi per titolo di studio nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza per regione

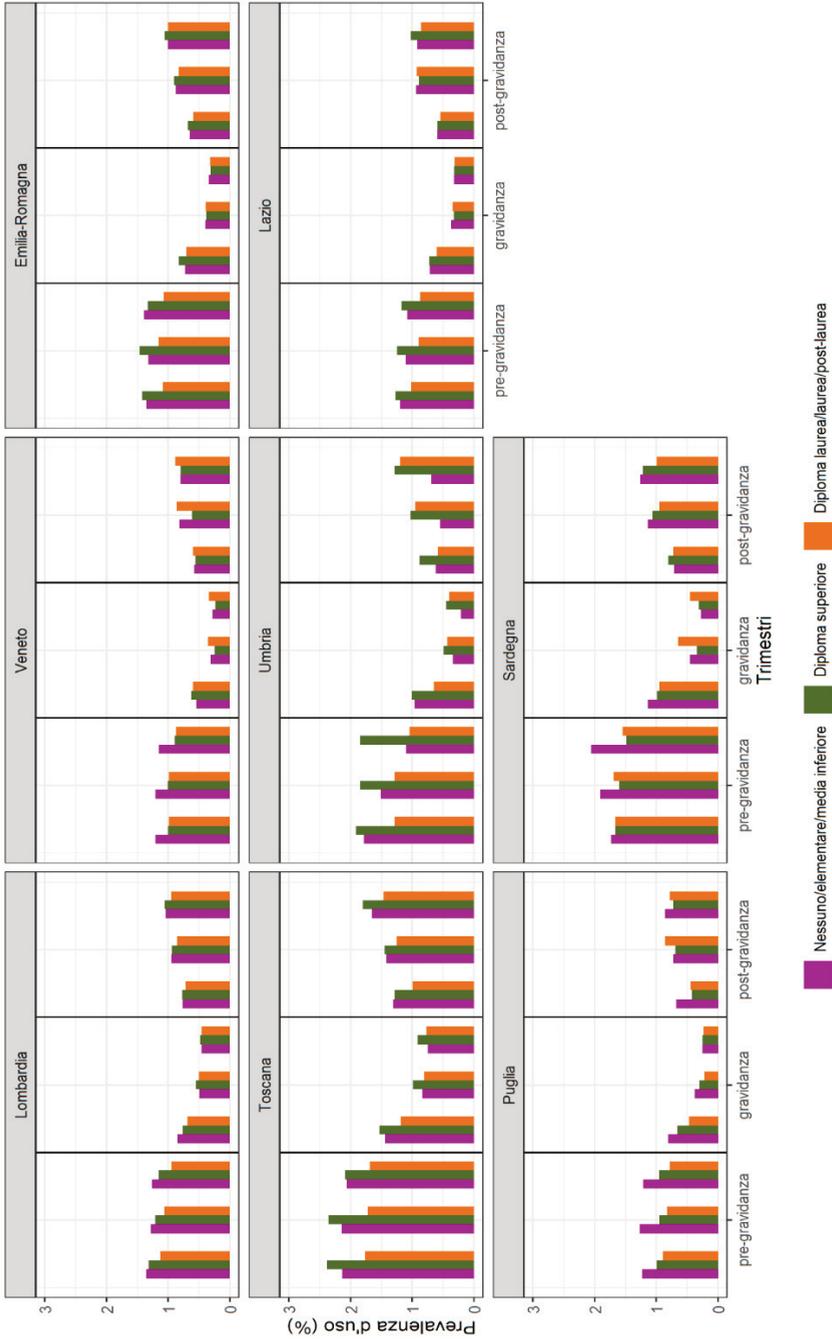


Figura 3.14.3. Prevalenza d'uso di antidepressivi per stato occupazionale nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza per regione

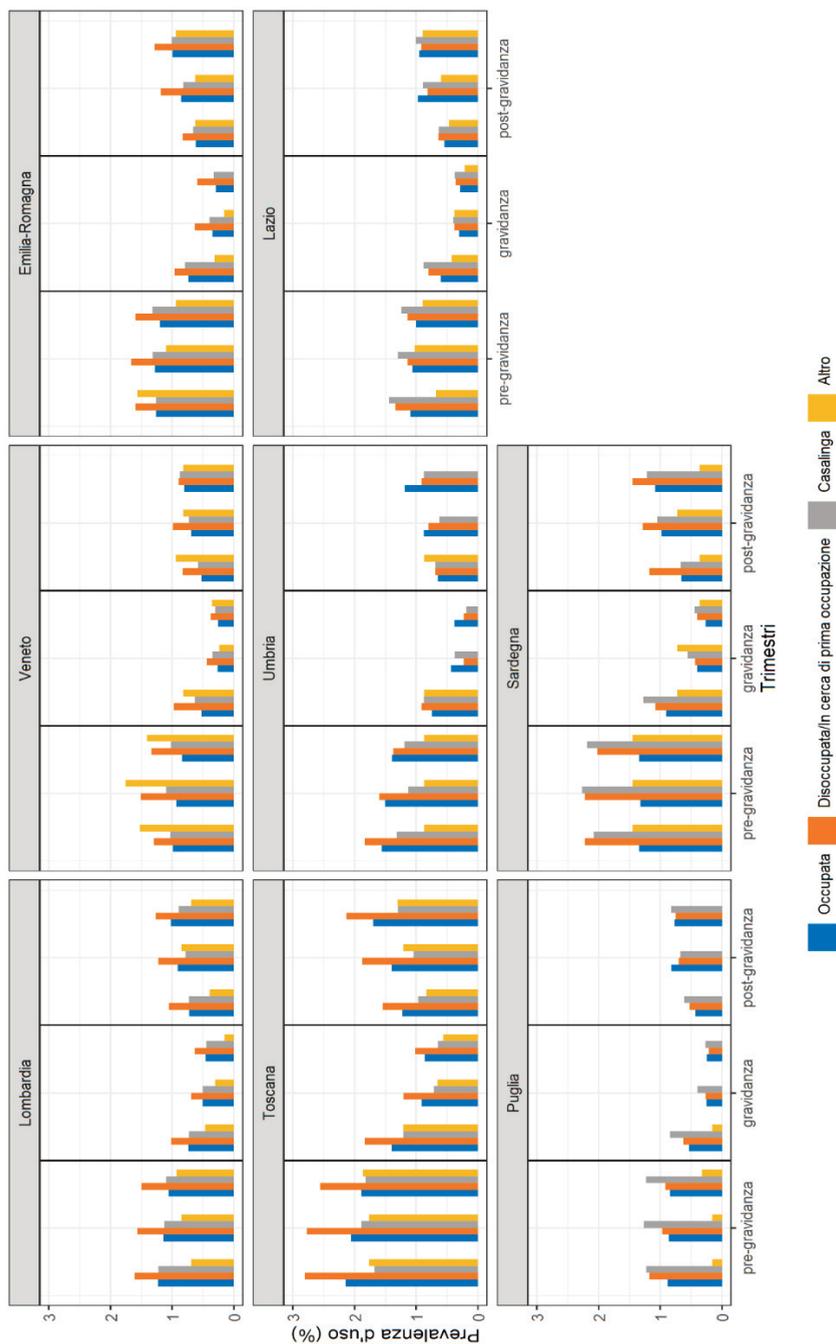


Figura 3.14.4. Prevalenza d'uso di antipsicotici per titolo di studio nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza per regione

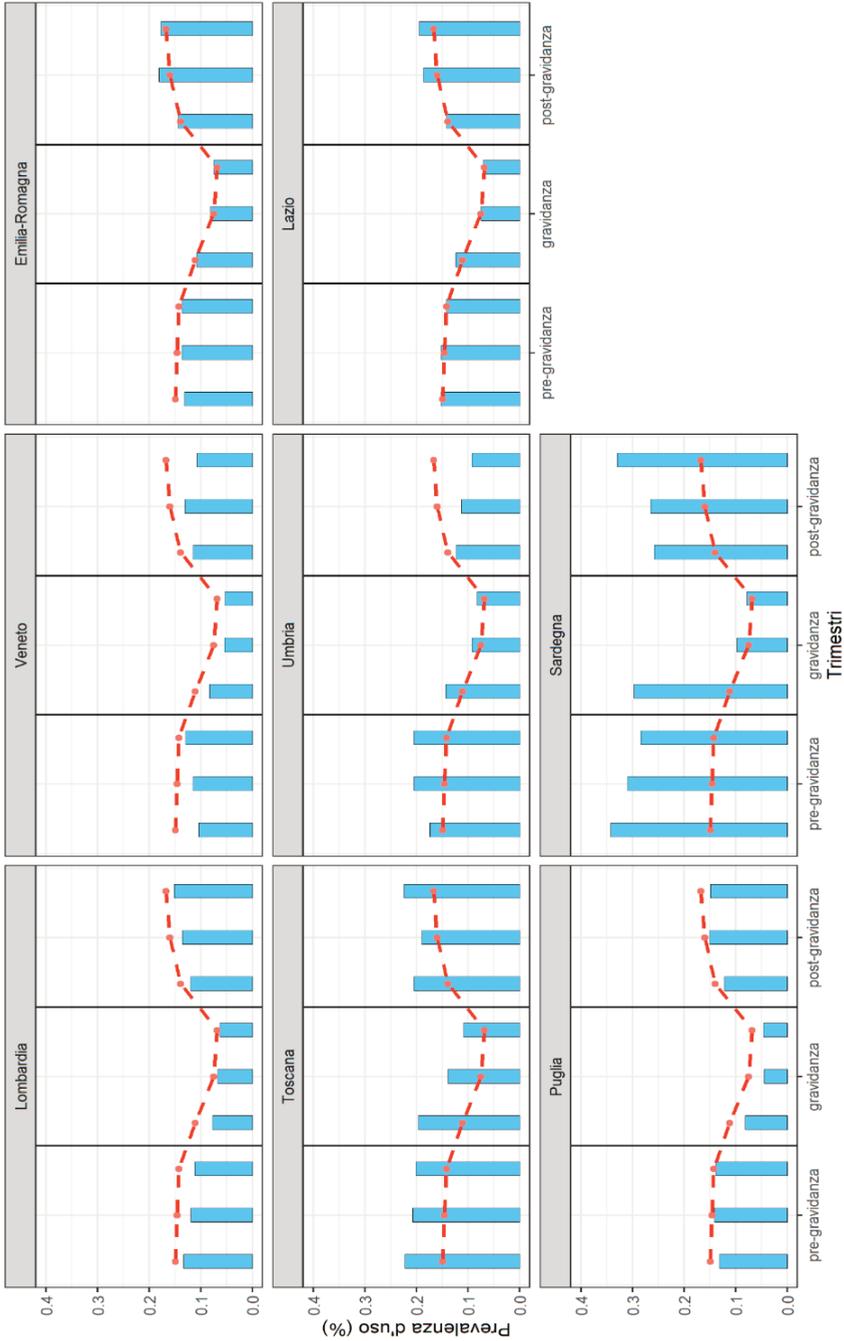


Figura 3.14.5. Prevalenza d'uso di antipsicotici per titolo di studio nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza per regione

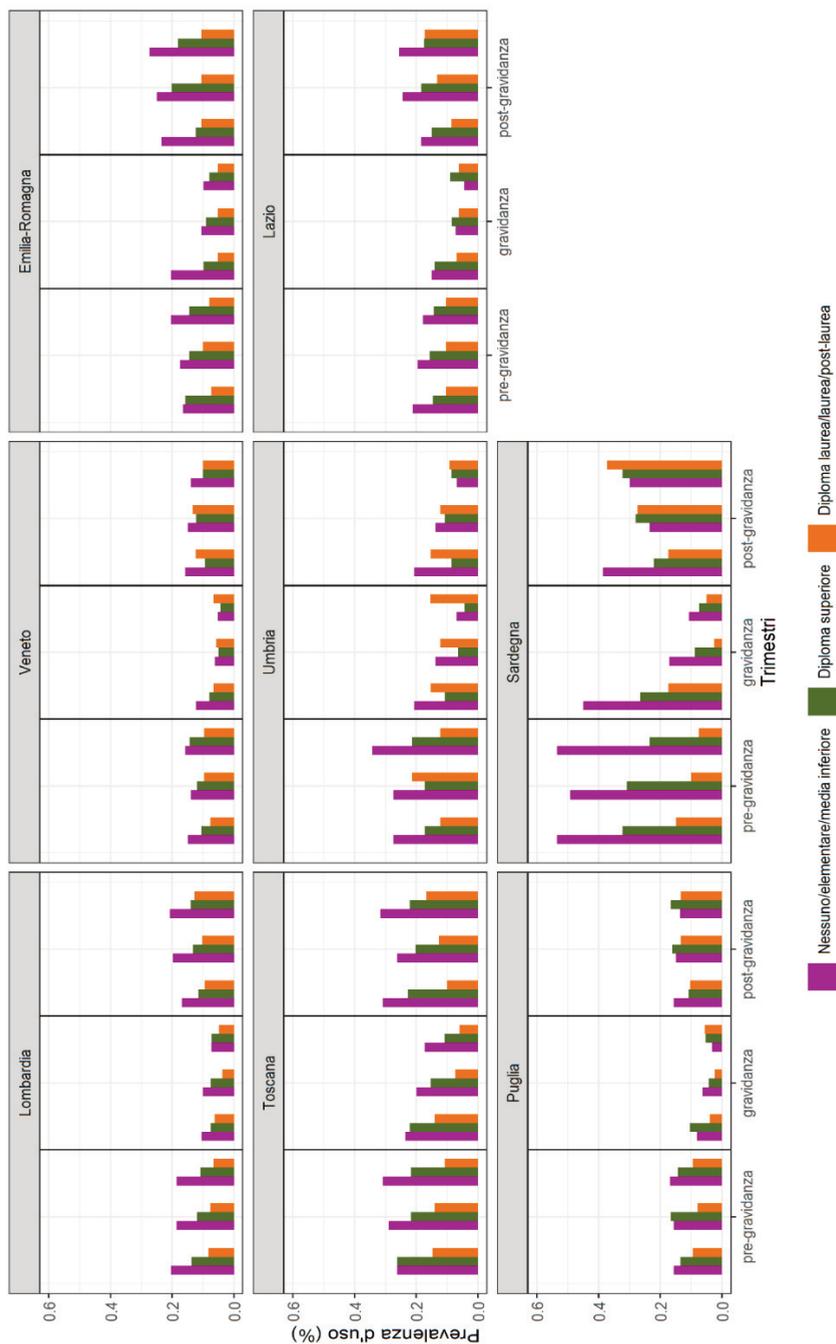
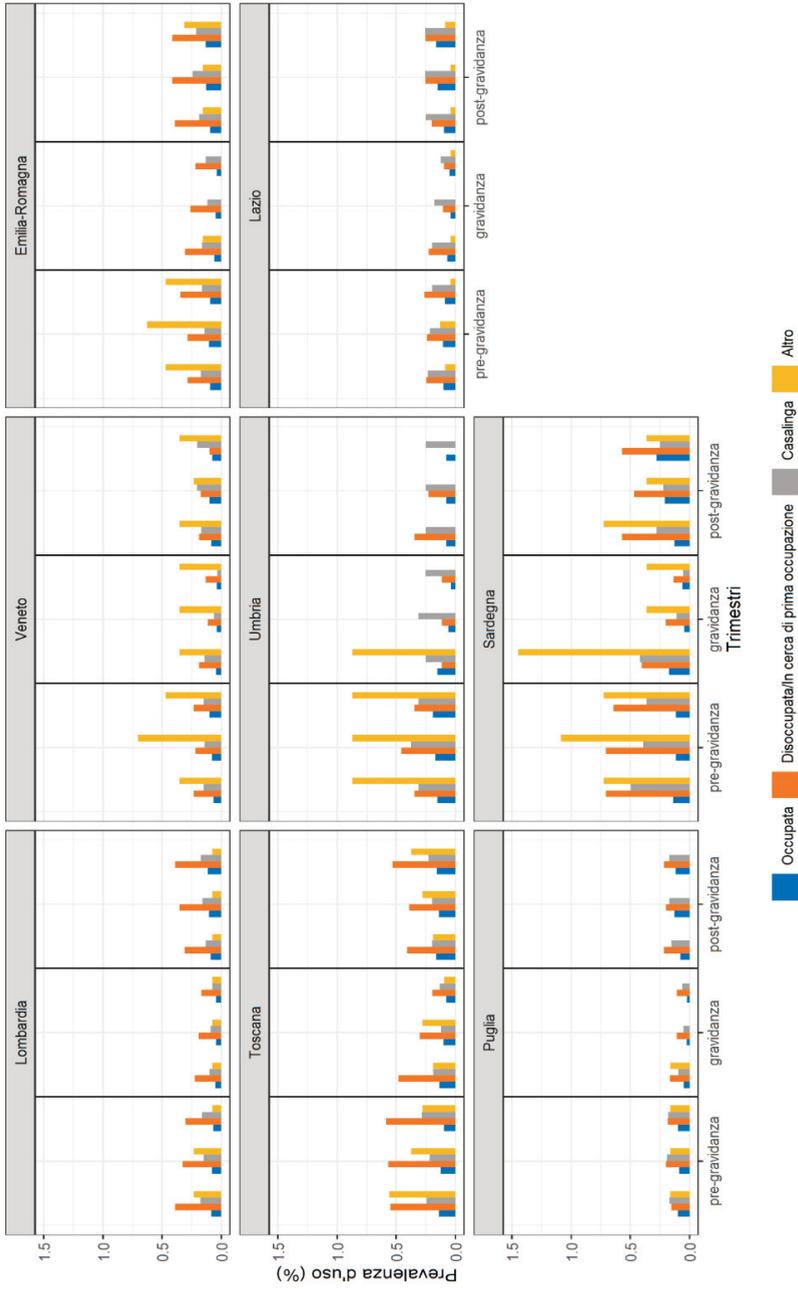


Figura 3.14.6. Prevalenza d'uso di antipsicotici per stato occupazionale nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza per regione



3.15 Categorie terapeutiche a bassa prevalenza d'uso: antitumorali, immunosoppressori, antivirali anti-HIV e anticoagulanti

Key point

- Le categorie terapeutiche a bassa prevalenza d'uso mostrano una variabilità regionale minima, con *trend* prescrittivi simili in tutte le regioni.

La variabilità regionale nell'uso di antitumorali e immunosoppressori (Tabella 3.15.1, Figura 3.15.1 e Tabella 3.15.2, Figura 3.15.2) è minima e l'andamento nell'impiego simile in tutte le regioni. Unico dato difficile da interpretare è un incremento più significativo dell'uso di antitumorali in Lazio nel trimestre precedente la gravidanza.

Di interesse la variabilità regionale nell'uso di farmaci antivirali anti-HIV che certamente riflette una sottostima del fenomeno in molte regioni a causa di problemi relativi alla tracciabilità del paziente con HIV per questione di *privacy* (Tabella 3.15.3, Figura 3.15.3).

La variabilità nell'uso di anticoagulanti è minima e correlata anche al rischio dell'uso e al conseguente consolidato minimo impiego di questi farmaci in gravidanza (Tabella 3.15.4, Figura 3.15.4).

Tabella 3.15.1. Donne con almeno una prescrizione di antitumorali prima, durante e dopo la gravidanza per regione

Regioni	trimestri PRE GRAVIDANZA			trimestri IN GRAVIDANZA			trimestri POST GRAVIDANZA											
	-III	-II	-I	I	II	III	+I	+II	+III									
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%								
Antitumorali																		
Lombardia	88	0,06	79	0,06	131	0,09	12	0,01	6	0,00	2	0,00	29	0,02	47	0,03	67	0,05
Veneto	40	0,06	34	0,05	64	0,10	7	0,01	1	0,00	2	0,00	8	0,01	20	0,03	25	0,04
Emilia-Romagna	40	0,07	29	0,05	22	0,04	9	0,02	4	0,01	4	0,01	19	0,03	28	0,05	28	0,05
Toscana	32	0,07	34	0,07	58	0,12	8	0,02	5	0,01	6	0,01	11	0,02	25	0,05	26	0,06
Umbria	2	0,02	9	0,09	14	0,14	2	0,02	2	0,02	0	0,00	2	0,02	4	0,04	5	0,05
Lazio	84	0,12	95	0,14	267	0,40	28	0,04	6	0,01	5	0,01	28	0,04	43	0,06	48	0,07
Puglia	65	0,13	62	0,12	55	0,11	11	0,02	2	0,00	2	0,00	19	0,04	28	0,05	31	0,06
Sardegna	19	0,12	14	0,09	29	0,19	7	0,05	1	0,01	2	0,01	8	0,05	10	0,06	9	0,06

Figura 3.15.1.1. Prevalenza d'uso di antitumorali nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza per regione

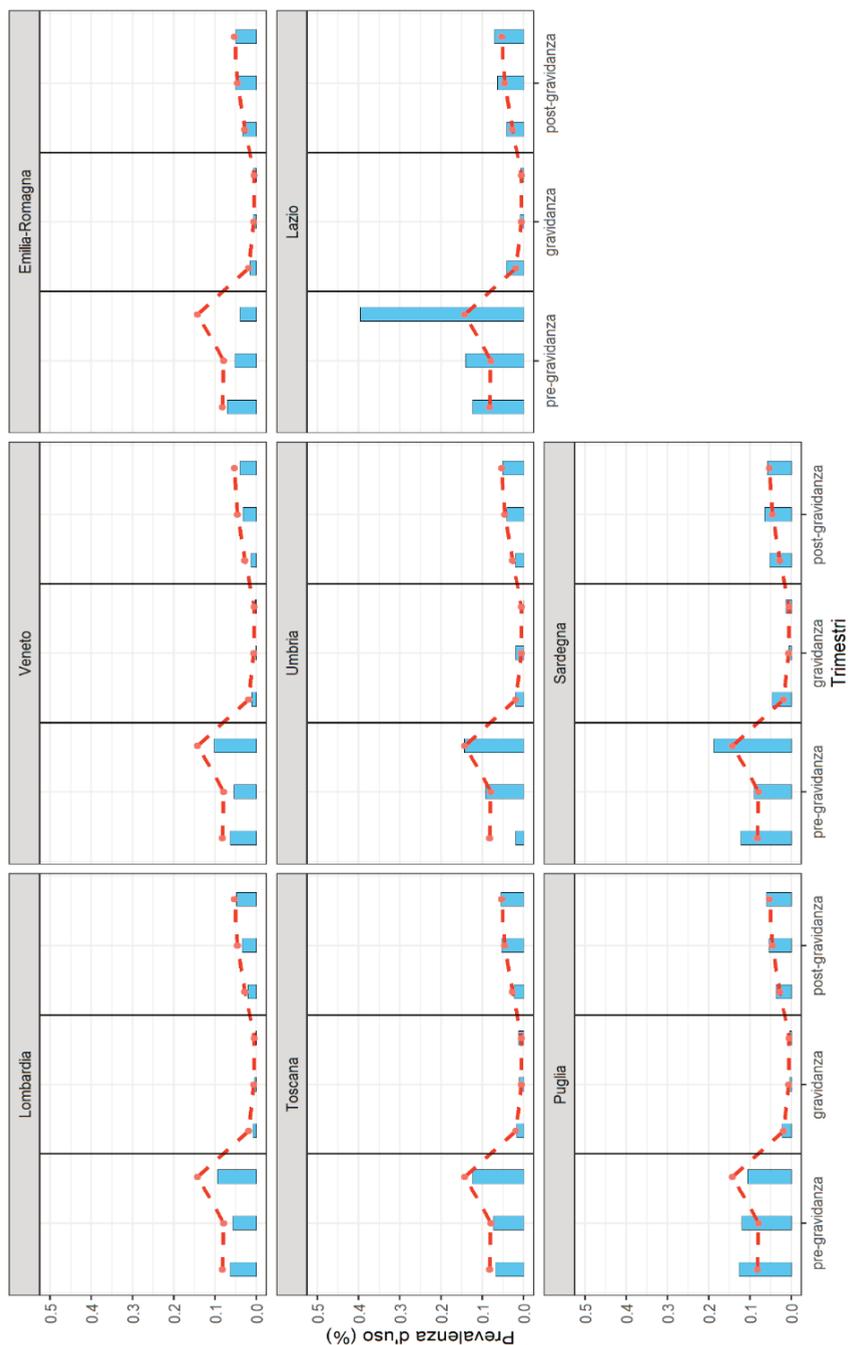


Tabella 3.15.2. Donne con almeno una prescrizione di immunosoppressori nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza per regione

Regioni	trimestri PRE GRAVIDANZA			trimestri IN GRAVIDANZA			trimestri POST GRAVIDANZA											
	-III	-II	-I	I	II	III	+I	+II	+III									
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%								
Immunosoppressori																		
Lombardia	276	0,20	288	0,21	295	0,21	273	0,20	281	0,20	231	0,17	263	0,19	294	0,21	296	0,21
Veneto	136	0,22	142	0,23	146	0,23	107	0,17	82	0,13	59	0,09	100	0,16	139	0,22	150	0,24
Emilia-Romagna	145	0,26	148	0,26	142	0,25	122	0,22	103	0,18	75	0,13	111	0,20	141	0,25	155	0,28
Toscana	148	0,32	141	0,30	132	0,28	106	0,23	90	0,19	73	0,16	111	0,24	123	0,26	142	0,30
Umbria	25	0,26	20	0,21	20	0,21	13	0,13	5	0,05	4	0,04	9	0,09	16	0,16	16	0,16
Lazio	216	0,32	201	0,30	199	0,29	175	0,26	122	0,18	93	0,14	138	0,20	180	0,27	201	0,30
Puglia	124	0,24	130	0,25	127	0,25	99	0,19	47	0,09	32	0,06	70	0,14	110	0,21	127	0,25
Sardegna	49	0,32	52	0,34	45	0,29	35	0,23	18	0,12	14	0,09	32	0,21	45	0,29	58	0,37

Figura 3.15.2. Prevalenza d'uso di immunosoppressori nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza per regione

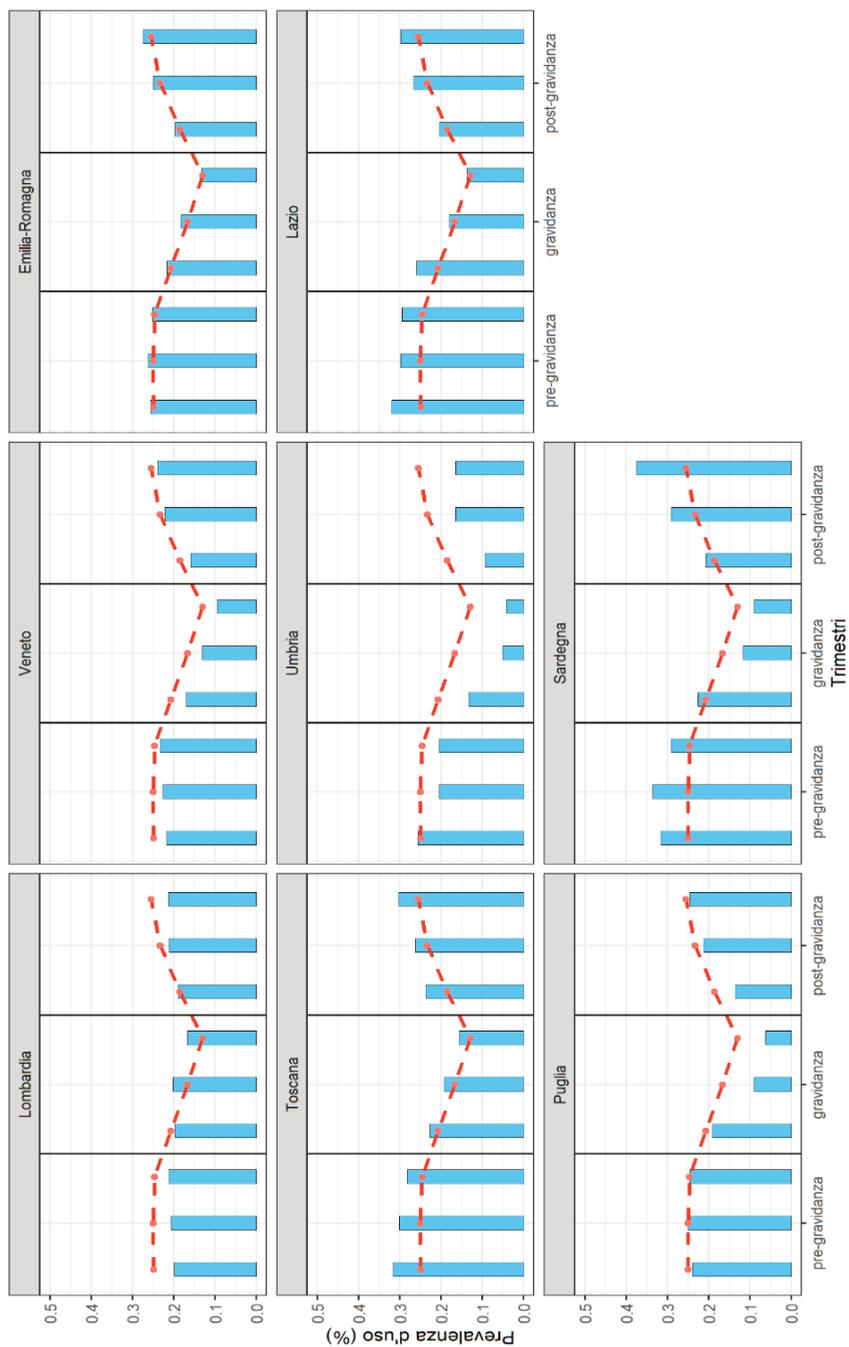


Tabella 3.15.3. Donne con almeno una prescrizione di antivirali anti-HIV nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza per regione

Regioni	trimestri PRE GRAVIDANZA			trimestri IN GRAVIDANZA			trimestri POST GRAVIDANZA											
	-III	-II	-I	I	II	III	+	+II	+III									
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%								
Antivirali anti HIV																		
Lombardia	3	0,00	3	0,00	3	0,00	2	0,00	5	0,00	6	0,00	4	0,00	3	0,00	4	0,00
Veneto	9	0,01	12	0,02	11	0,02	12	0,02	13	0,02	17	0,03	14	0,02	16	0,02	15	0,02
Emilia-Romagna	6	0,01	7	0,01	10	0,02	9	0,02	11	0,02	11	0,02	7	0,01	10	0,02	11	0,02
Toscana	36	0,08	41	0,09	38	0,08	38	0,08	49	0,10	62	0,13	56	0,12	53	0,11	51	0,11
Umbria	8	0,08	10	0,10	9	0,09	9	0,09	10	0,10	11	0,11	11	0,11	12	0,12	10	0,10
Lazio	49	0,07	48	0,07	48	0,07	53	0,08	73	0,11	69	0,10	59	0,09	49	0,07	43	0,06
Puglia	10	0,02	8	0,02	10	0,02	10	0,02	14	0,03	13	0,03	15	0,03	11	0,02	14	0,03
Sardegna	6	0,04	6	0,04	6	0,04	6	0,04	6	0,04	6	0,04	6	0,04	7	0,05	7	0,05

Figura 3.15.3. Prevalenza d'uso di antivirali anti-HIV nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza per regione

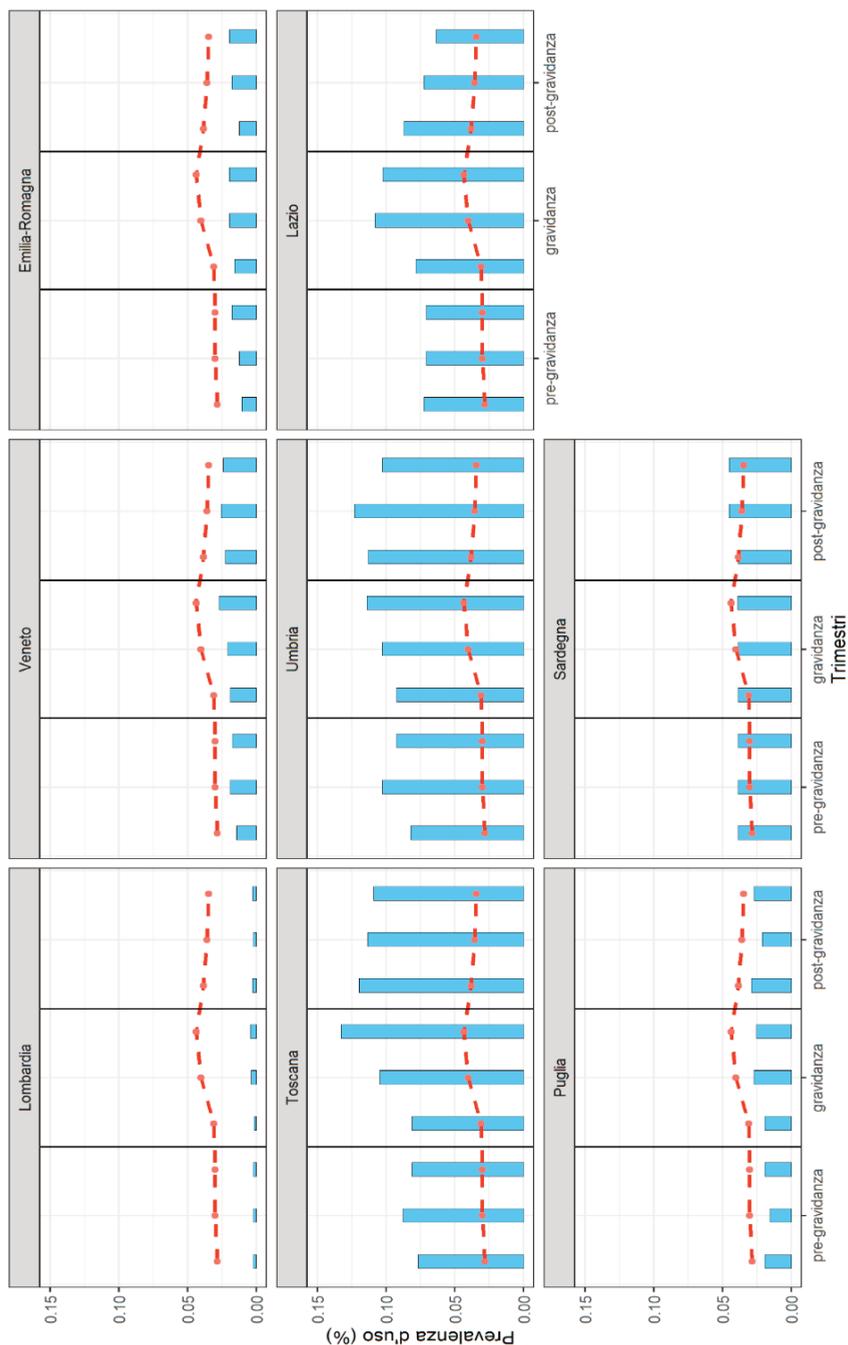
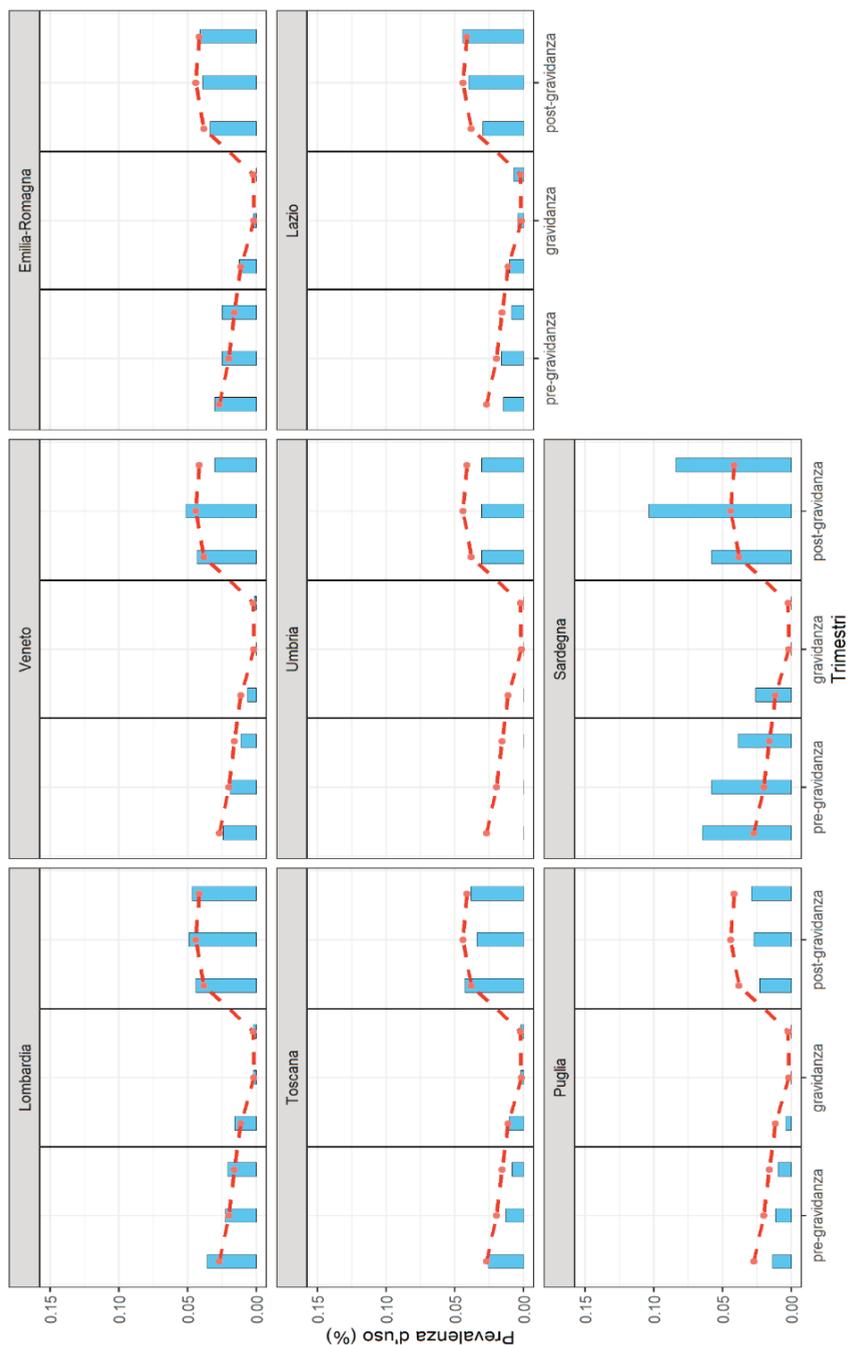


Tabella 3.15.4. Donne con almeno una prescrizione di anticoagulanti nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza per regione

Regioni	trimestri PRE GRAVIDANZA			trimestri IN GRAVIDANZA			trimestri POST GRAVIDANZA											
	-III	-II	-I	I	II	III	+	+II	+III									
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%								
Anticoagulanti																		
Lombardia	50	0,04	31	0,02	22	0,02	3	0,00	3	0,00	61	0,04	68	0,05	65	0,05		
Veneto	15	0,02	12	0,02	7	0,01	4	0,01	0	0,00	1	0,00	27	0,04	32	0,05	19	0,03
Emilia-Romagna	17	0,03	14	0,02	14	0,02	7	0,01	1	0,00	0	0,00	19	0,03	22	0,04	23	0,04
Toscana	12	0,03	6	0,01	4	0,01	5	0,01	1	0,00	1	0,00	20	0,04	16	0,03	18	0,04
Umbria	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	3	0,03	3	0,03	3	0,03
Lazio	10	0,01	11	0,02	6	0,01	7	0,01	3	0,00	5	0,01	20	0,03	27	0,04	30	0,04
Puglia	7	0,01	6	0,01	5	0,01	2	0,00	0	0,00	0	0,00	12	0,02	14	0,03	15	0,03
Sardegna	10	0,06	9	0,06	6	0,04	4	0,03	0	0,00	0	0,00	9	0,06	16	0,10	13	0,08

Figura 3.15.4. Prevalenza d'uso di anticoagulanti prima, durante e dopo la gravidanza per regione



3.16 Considerazioni conclusive

I risultati relativi alla variabilità regionale dell'impiego dei farmaci in gravidanza nelle donne in studio evidenziano abitudini prescrittive diverse tra regioni per la maggior parte delle categorie terapeutiche considerate, mostrando in alcuni casi ampia variabilità.

Le differenze regionali più elevate si osservano per la categoria dei progestinici ($\Delta_{\max-\min}=26\%$) e delle preparazioni antianemiche ($\Delta_{\max-\min}=22\%$), il cui utilizzo è correlato allo stato gravidico, seguono gli antibiotici ($\Delta_{\max-\min}=17\%$) e i farmaci prescritti per episodi acuti (Figura 3.16.1).

In particolare, per i progestinici si osserva un gradiente crescente della prevalenza prescrittiva, con le regioni del Nord che registrano valori tra il 13,6% (Veneto) e il 14,7% (Lombardia), le regioni del Centro tra il 21,6% (Umbria) e il 24,1% (Lazio) fino a raggiungere il valore massimo al Sud con valori del 39,3% (Puglia). L'ampia variabilità regionale è ascrivibile in buona parte a pratiche prescrittive per la prevenzione di aborto e parto prematuro non *evidence-based* in alcune realtà assistenziali.

La prescrizione in gravidanza delle preparazioni antianemiche, che include anche l'utilizzo acido folico per la prevenzione dei difetti del tubo neurale, varia da un minimo del 39% circa di Lombardia e Toscana a un massimo del 60,4% della Sardegna. Sebbene il diverso ricorso delle regioni all'acquisto privato di questi prodotti possa spiegare parte della variabilità osservata, se si prende in considerazione anche il periodo pregravidico, tutte le regioni sembrano essere ben lontane dalle raccomandazioni nazionali e internazionali sulla supplementazione quotidiana con acido folico.

Per quanto riguarda la categoria degli antibiotici, si osservano prevalenze prescrittive elevate (>26%) in tutte le regioni considerate, con un picco massimo per la regione Umbria (43%), verosimilmente legata alla pratica di effettuare la profilassi antibiotica in caso di procedure invasive di diagnosi prenatale, benché questa prescrizione non sia supportata da evidenze.

Anche la prescrizione degli eparinici, dei farmaci per i disturbi della secrezione acida e quella di antinfiammatori e corticosteroidi, registra delle differenze tra regioni, con una prevalenza tendenzialmente maggiore nelle regioni del Sud e del Centro rispetto a quelle del Nord, sebbene con qualche eccezione: l'Emilia-Romagna (7,8%) per i farmaci per i disturbi della secrezione acida rispetto al Veneto (4,3%) e alla Lombardia (4,8%), mentre l'Umbria abbassa la media delle regioni del Centro per i farmaci per i disturbi della secrezione acida e gli eparinici. Valori nettamente superiori di prevalenza d'uso si osservano nel Lazio per gli eparinici (12,5%) e i corticosteroidi (8,3%) (Figura 3.16.2).

Per i farmaci per i disturbi della secrezione acida e gli antinfiammatori la variabilità può essere in relazione sia a diversi consumi tra le regioni nella popolazione generale (Rapporto OsMed 2018), che al diverso ricorso a farmaci acquistabili senza prescrizione medica. Meno spiegabile è la variabilità regionale nell'uso di corticosteroidi sistemici, sia nel periodo preconcezionale che in corso di gravidanza, in quanto non è verosimile che vi sia una differenza regionale per l'incidenza delle patologie croniche che ne richiedono l'impiego, anche se non si può escludere la presenza di protocolli locali.

Tra le categorie di farmaci utilizzate per il trattamento di patologie croniche preesistenti, oltre ai corticosteroidi, le preparazioni tiroidee e gli antiasmatici registrano la più ampia variabilità regionale. In particolare, l'Emilia-Romagna, l'Umbria e il Lazio registrano le prevalenze d'uso maggiori per le preparazioni tiroidee (rispettivamente 12,7%, 13,4%, 11,2%), mentre le regioni del Nord, come Lombardia e Veneto, registrano le prevalenze minori (3,9% e 6,5%). Gli antiasmatici sono invece più utilizzati nelle regioni del Sud (Sardegna: 12,9%; Puglia 11,5%) rispetto a tutte le altre regioni (Figure 3.16.3, 3.16.4, 3.16.5). Nel caso delle preparazioni tiroidee la variabilità osservata riflette probabilmente sia prevalenze diverse della patologia a livello regionale, che differenti pratiche di *screening* (in modo particolare per l'ipotiroidismo). Meno spiegabile è la variabilità regionale osservata nell'utilizzo degli antiasmatici.

Al fine di valutare quanto la variabilità regionale di prescrizione dei medicinali risultasse dipendente dalla struttura per età delle diverse regioni, per le principali categorie di farmaci considerate è stata calcolata, per ogni regione, la prevalenza d'uso standardizzata per età nei periodi pre, in e post gravidanza. In particolare, la Tabella 3.16.1 mostra solo le categorie terapeutiche per le quali è stata osservata una variazione percentuale ($\Delta\%$) rilevante tra prevalenza standardizzata e prevalenza grezza durante la gravidanza ($\geq 2\%$ in almeno 3 regioni). Complessivamente, non si osservano grandi differenze, i delta percentuali non superano il 6% (4,98% vs 5,28% per gli eparinici in Sardegna). Per ogni categoria, le differenze percentuali maggiori si osservano per Lazio, Puglia e Sardegna. A tal riguardo, per il Lazio e la Sardegna, le due regioni con le più alte percentuali di donne in gravidanza con un'età ≥ 40 anni (11,7% e 12,6%, rispettivamente), si osservano delle prevalenze standardizzate inferiori alle prevalenze grezze. Al contrario per la Puglia, che presenta la percentuale più elevata di donne in gravidanza al di sotto dei 34 anni (66,8%), la prevalenza standardizzata risulta sempre lievemente superiore alla prevalenza grezza.

Tuttavia, correggendo per l'età, sussiste una variabilità regionale nella prescrizione di medicinali principalmente dovuta ad altri fattori (es. come le differenti attitudini prescrittive dei medici e differenti profili epidemiologici).

Concludendo, i risultati relativi alla variabilità regionale dei *trend* prescrittivi per le classi terapeutiche considerate meritano un'attenta valutazione e possono rappresentare un utile strumento di lavoro per monitorare la pratica clinica corrente, individuare la presenza di criticità e considerare l'introduzione di correttivi guidati da criteri di appropriatezza, utilizzo efficiente delle risorse, risposta ai bisogni di salute e qualità percepita, in una prospettiva di costante miglioramento dell'assistenza erogata. In tal senso disporre di flussi informativi periodici anche in questo ambito, sulla base dei quali sviluppare valutazioni condivise e interventi affiancati da verifiche puntuali significa dotarsi di una risorsa importante e di uno strumento irrinunciabile.

Figura 3.16.1. Variabilità regionale della prevalenza d'uso (%) di preparazioni antianemiche, progestinici e antibiotici in gravidanza



Figura 3.16.2. Variabilità regionale della prevalenza d'uso (%) di farmaci per i disturbi della secrezione acida, eparinici, antinfiammatori e corticosteroidi in gravidanza

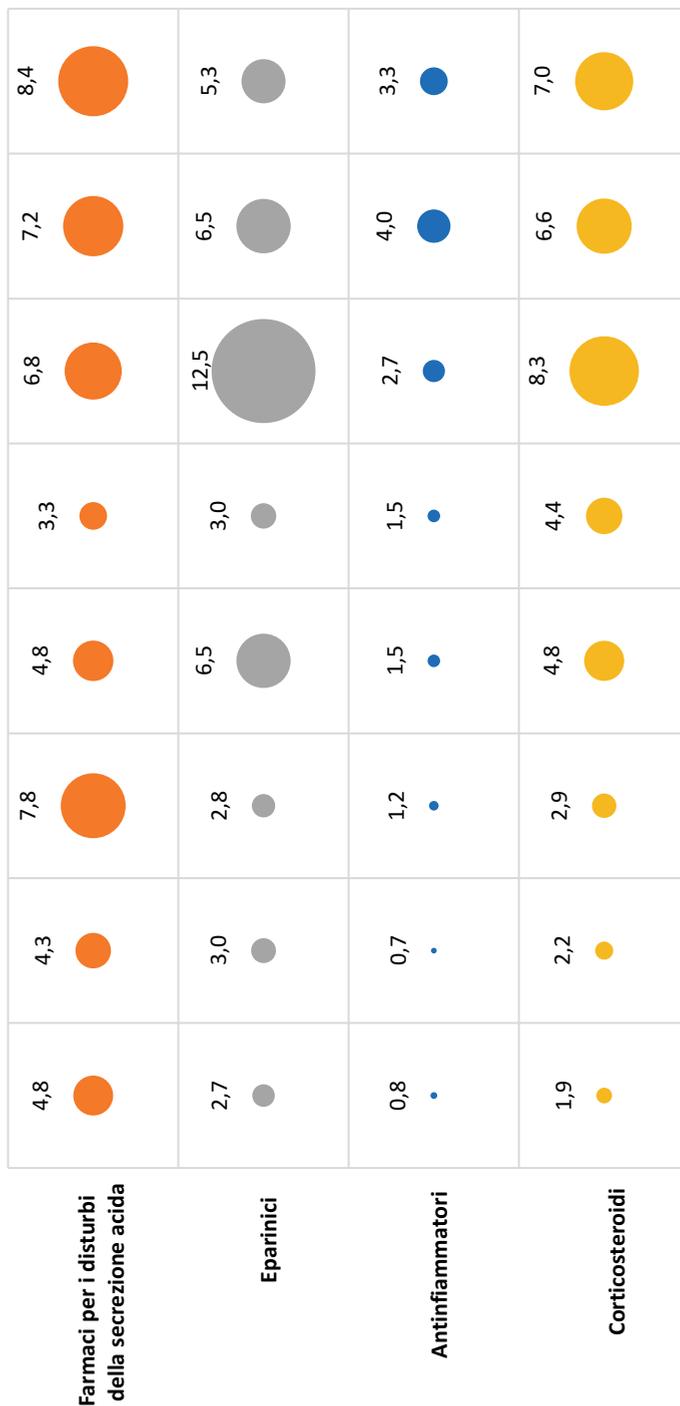


Figura 3.16.3. Variabilità regionale della prevalenza d'uso (%) di preparazioni tiroidee, antipertensivi, antidiabetici e antiasmatici in gravidanza



Figura 3.16.4. Variabilità regionale della prevalenza d'uso (%) di gonadotropine, ipolipemizzanti, antiepilettici e psicofarmaci in gravidanza



Figura 3.16.5. Variabilità regionale della prevalenza d'uso (%) di farmaci antitumorali, immunosoppressori, antivirali anti HIV e anticoagulanti in gravidanza



Tabella 3.16.1. Confronto tra le prevalenze d'uso grezze e standardizzate per età, per categoria terapeutica prima, durante e dopo la gravidanza per regione

Categorie terapeutiche	Prevalenze grezze		Prevalenze standardizzate per età*		Δ%
	pre gravidanza %	in gravidanza %	pre gravidanza %	post gravidanza %	
Gonadotropine					
Lombardia	4,02	1,49	4,05	1,50	0,03
Veneto	3,13	0,80	3,16	0,80	0,02
Emilia-Romagna	3,19	1,20	3,21	1,21	0,02
Toscana	3,20	1,30	3,18	1,29	0,02
Umbria	2,63	0,95	2,67	0,96	0,01
Lazio	3,60	1,01	3,39	0,96	0,00
Puglia	2,57	0,80	2,72	0,84	0,01
Sardegna	2,91	1,18	2,73	1,12	0,01
Eparinici					
Lombardia	1,57	2,70	1,58	2,72	16,18
Veneto	1,66	2,98	1,67	3,00	20,18
Emilia-Romagna	1,95	2,80	1,95	2,81	23,79
Toscana	2,14	6,52	2,13	6,50	24,63
Umbria	1,84	3,04	1,86	3,09	24,85
Lazio	2,81	12,45	2,67	12,05	22,14
Puglia	2,20	6,51	2,29	6,77	36,36
Sardegna	1,80	5,28	1,70	4,98	35,21
Corticosteroidi					
Lombardia	3,42	1,88	3,43	1,89	2,15
Veneto	5,20	2,17	5,21	2,18	3,08
Emilia-Romagna	6,20	2,92	6,21	2,93	3,84
Toscana	10,35	4,76	10,35	4,75	6,19
Umbria	7,76	4,36	7,79	4,39	4,61
Lazio	8,78	8,32	8,61	8,06	4,90
Puglia	9,37	6,61	9,50	6,81	5,87
Sardegna	9,72	6,96	9,58	6,74	6,45

segue

continua Tabella 3.16.1.

Categorie terapeutiche	Prevalenze grezze			Prevalenze standardizzate per età*			Δ%
	pre gravidanza	in gravidanza	post gravidanza	pre gravidanza	in gravidanza	post gravidanza	
	%	%	%	%	%	%	
Antipertensivi							
Lombardia	1,04	1,56	2,91	1,05	1,57	2,92	0
Veneto	1,04	1,78	2,85	1,05	1,79	2,86	1
Emilia-Romagna	1,48	2,07	3,19	1,49	2,08	3,21	1
Toscana	1,13	1,29	2,21	1,12	1,29	2,20	0
Umbria	1,62	2,07	2,86	1,64	2,08	2,88	1
Lazio	1,54	3,32	2,96	1,48	3,25	2,85	-2
Puglia	1,30	1,95	2,93	1,37	2,03	3,06	4
Sardegna	1,50	1,81	3,43	1,42	1,74	3,31	-4
Antidiabetici							
Lombardia	0,37	1,88	0,35	0,37	1,89	0,35	0
Veneto	0,36	2,05	0,36	0,37	2,06	0,36	0
Emilia-Romagna	0,64	3,22	0,50	0,64	3,23	0,50	0
Toscana	0,84	4,98	0,48	0,84	4,96	0,48	0
Umbria	0,51	4,02	0,36	0,52	4,06	0,36	1
Lazio	1,22	2,75	0,72	1,21	2,69	0,72	-2
Puglia	1,09	2,18	0,62	1,10	2,25	0,63	3
Sardegna	1,11	2,92	0,98	1,11	2,82	0,97	-3

* la popolazione scelta come standard è la popolazione complessiva delle 8 regioni considerate

Nota: in Tabella sono riportate solo le categorie terapeutiche che presentano un $|\Delta| \geq 2\%$ in almeno 3 regioni

Sezione 4

Donne straniere

Key points

- In Italia il fenomeno migratorio rappresenta un elemento strutturale della società con oltre 5 milioni di cittadini stranieri residenti.
- La prima causa di ricovero ordinario tra gli stranieri è quella legata alla gravidanza e al parto.
- Le prevalenze d'uso dei farmaci prescritti riguardano le cittadine italiane e le donne immigrate con cittadinanza di Paesi a forte pressione migratoria (PFPM) e di Paesi a sviluppo avanzato (PSA).

Da oltre due decenni il fenomeno migratorio, oltre a essere in continua crescita, è divenuto un elemento strutturale della società italiana. Al 1° gennaio 2019 i residenti italiani ammontano a 60 milioni 391 mila, di cui 5 milioni 234 mila sono cittadini stranieri regolarmente residenti (8,7%; +43,8% rispetto al 1° gennaio 2015) (1).

La popolazione immigrata è giovane, in poco più della metà dei casi femminile, con una significativa presenza di minori (oltre un milione) di cui circa il 75% è nato in Italia e acquisisce diritto di cittadinanza al compimento del diciottesimo anno. La provenienza è eterogenea, sono infatti rappresentate circa 200 nazioni diverse: il 30% proviene dall'Unione europea (1,2 milioni dalla Romania), il 20% è europeo non comunitario (440mila dall'Albania), il 21,7% proviene dall'Africa (423 mila dal Marocco), il 20,8% dall'Asia (principalmente Cina, Filippine e India) e il 7,2% dall'America (circa 100 mila dal Perù) (2).

La maggior parte di coloro che giungono in Italia è fondamentalmente in buona salute. In queste popolazioni si rileva infatti il cosiddetto "effetto migrante sano", una forma di autoselezione all'origine in base alla quale solo chi è in buone condizioni di salute decide di affrontare il percorso migratorio. Una volta nel nostro Paese, però, lo stato di salute degli immigrati tende progressivamente a peggiorare, per l'aumento dei fattori di rischio legati alle condizioni di vita generalmente precarie a causa dell'emarginazione e fragilità sociale, oltre all'acquisizione di stili di vita non salutari (ad esempio abitudini alimentari, sedentarietà).

Sin dall'inizio del fenomeno migratorio la popolazione straniera si distribuisce sul territorio italiano in modo disomogeneo concentrandosi prevalentemente al Centro-Nord del Paese, dove risiede circa l'84% del totale dei migranti che tende a utilizzare il Sud maggiormente come area di transito (1). Il rapporto tra la quota di uomini e donne è nel complesso equilibrato: nel 2019 vengono censite 2 milioni e 718 mila donne (51,7%), di cui 1 milione e 598 mila in età fertile (15-49 anni) (1). La gran parte di loro è in buona salute e le più giovani contribuiscono in misura considerevole alla natalità del nostro Paese, seppur con delle diminuzioni registrate negli ultimi dieci anni durante i quali il numero medio di figli nelle donne straniere è passato da 2,04 nel 2011 a 1,98 nel 2018, sempre superiore rispetto al tasso di fecondità totale delle donne italiane (1,21 nel 2018). Tra i vari Paesi di provenienza le donne rumene, marocchine e albanesi sono le più prolifiche e il loro contributo è pari al 43,7% del totale delle nascite da madri straniere. La giovane età delle donne migranti e il

loro diverso modello di fecondità tendono inoltre ad anticipare l'età del parto rispetto alle donne italiane.

Tra le sfide per misurare la capacità di accoglienza dell'Europa e il suo impegno a favore dell'integrazione e dello sviluppo sociale c'è quella di garantire a tutte le donne e ai loro figli la piena equità di accesso ai servizi di assistenza durante la gravidanza e il parto, senza differenze di provenienza e status sociale, con pari dignità e sicurezza (3).

Dalla letteratura, tuttavia, sappiamo che la gravidanza e il parto rappresentano un periodo di vulnerabilità per le donne immigrate (4,5). Gli indicatori di qualità dell'assistenza alla nascita e gli esiti materni e neonatali sono peggiori se paragonati a quelli relativi alle donne e ai neonati italiani per motivi riconducibili a livelli di reddito più basso, a problemi di accesso e fruizione di alcune opportunità assistenziali e alla maggiore precarietà della rete di sostegno (6-8). Risulta pertanto importante caratterizzare periodicamente il profilo di salute delle donne straniere in gravidanza anche allo scopo di migliorare le politiche di offerta dei servizi.

La disponibilità dei flussi informativi sull'assistenza al parto (CeDAP) e sulle prescrizioni farmaceutiche, ben consolidati a livello regionale, può fornire indicazioni utili per descrivere le condizioni di salute e l'accesso alle prestazioni sanitarie di questa popolazione.

In questa sezione sono presentati i dati di prescrizione dei farmaci nelle donne straniere in gravidanza in otto Regioni italiane (Lombardia, Veneto, Emilia-Romagna, Toscana, Umbria, Lazio, Puglia e Sardegna). Sulla base delle informazioni riguardanti la cittadinanza e il Paese di nascita (9) sono stati identificati tre gruppi di popolazione:

- immigrate con cittadinanza (Europa centro orientale, Asia, Africa e America centro-meridionale) di Paesi a forte pressione migratoria (PFPM) nate all'estero e in Italia;
- immigrate con cittadinanza di Paesi a sviluppo avanzato (PSA) nate all'estero e in Italia;
- cittadine italiane.

In ragione dell'impianto normativo presente nel nostro Paese che, coerentemente con il mandato costituzionale, poggia sul principio di inclusione sanitaria, la popolazione di cittadinanza non italiana non dovrebbe presentare differenze nell'accesso alle prescrizioni farmaceutiche in epoca perinatale. Al fine di verificare tale assunzione e l'appropriatezza delle prescrizioni è necessario disporre di dati in grado di:

- analizzare le categorie terapeutiche maggiormente prescritte in epoca prenatale, nel corso della gravidanza e nel periodo post natale;
- valutare le differenze nell'uso dei farmaci in base ai diversi Paesi di nascita;
- identificare possibili aree di inappropriato trattamento durante l'assistenza al percorso nascita, da approfondire anche attraverso l'integrazione di più fonti informative sanitarie o attraverso specifiche indagini campionarie.

Bibliografia

1. ISTAT. Rapporto annuale 2019 [<https://www.istat.it/storage/rapporto-annuale/2019/Rapportoannuale2019.pdf>] (ultimo accesso 27/07/2020).
2. ISTAT. Demografia in cifre. [<http://demo.istat.it/>] (ultimo accesso 27/07/2020).
3. Legge 405/1975, Legge 194/1978, DM Ministero della Sanità, 6 marzo 1995 e successive modificazioni e integrazioni – Decreto sostituito dal DM Ministero della Sanità, 10 settembre 1998 (accesso alle cure per le migranti).
4. Bunevicius R, Kusminskas L, Bunevicius A, et al. Psychosocial risk factors for depression during pregnancy. *Acta Obstetrica et Gynecologica* 2009;88(5):599–605.
5. Schetter CD. Psychological science on pregnancy: Stress processes, biopsychosocial models, and emerging research issue. *Annual Review of Psychology* 2011;62:531-58.
6. Lauria L, Andreozzi S. Percorso nascita e immigrazione in Italia: le indagini del 2009. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (Rapporti ISTISAN 11/12).
7. Bollini P, Pampallona S, Wanner P, Kupelnick B. Pregnancy outcome of migrant women and integration policy: A systematic review of the international literature. *Social Science & Medicine* 2009;68:452–61.
8. Fair F, Raben L, Watson H, et al. Migrant women's experiences of pregnancy, childbirth and maternity care in European countries: A systematic review. *PLoS One*. 2020;15(2):e0228378.
9. ISTAT. La presenza straniera in Italia: caratteristiche socio-demografiche Informazioni n. 10 – 2007 [https://ebiblio.istat.it/digibib/Presenza%20straniera%20IST0009010_La_presenza_straniera_italia_2003_2005.pdf] (ultimo accesso 27/07/2020).

Sezione 4

Donne straniere

PARTE 1 PRESCRIZIONE DEI FARMACI IN GRAVIDANZA NELLE DONNE STRANIERE

Key points

- Le cittadine straniere registrano complessivamente una prevalenza d'uso di farmaci minore rispetto alle italiane sia in epoca preconcezionale che in gravidanza e nel dopo parto.
- Nelle tre popolazioni prese in esame le prevalenze d'uso dei farmaci aumentano all'aumentare dell'età materna.
- Il maggior consumo di farmaci si rileva durante la gravidanza e il primo trimestre *post-partum*. I farmaci prescritti più frequentemente sono acido folico, ferro e antimicrobici.
- Le cittadine non italiane PFPM presentano profili prescrittivi diversi a seconda dell'area geografica di provenienza.

Le 88.629 donne immigrate esaminate in questo capitolo rappresentano il 19,8% della popolazione in studio. La Tabella 4.1 descrive le caratteristiche della popolazione. Le donne PFPM sono le più numerose (97,2%) e le più giovani, con età <35 anni nel 74,5% dei casi rispetto al 44,8% delle PSA e al 59,7% delle italiane. Sono anche il gruppo meno istruito: circa la metà è casalinga e il 34% ha un'occupazione lavorativa. Per quanto riguarda le caratteristiche ostetriche, le PFPM hanno più spesso partorito in precedenza e ricorrono meno frequentemente a esami prenatali invasivi e a procreazione medicalmente assistita. Mentre, per quanto concerne la modalità di espletamento del parto, le donne italiane presentano maggiori percentuali di parto cesareo (31%) sia rispetto alle straniere PSA (25,9%) che PFPM (27,7%). La differenza sembra attribuibile a una minore medicalizzazione dell'assistenza al percorso nascita nelle donne straniere che, rispetto alle italiane, vengono assistite maggiormente nei consultori familiari ed effettuano un minor numero di ecografie e di parti chirurgici.

La Tabella 4.2 descrive la distribuzione per età delle prevalenze d'uso dei farmaci nei nove mesi prima, durante e dopo la gravidanza per ognuna delle tre popolazioni in studio. L'analisi permette di osservare un incremento del consumo durante la gravidanza in tutti e tre i gruppi di donne in esame. Le prevalenze d'uso aumentano all'aumentare dell'età materna, specialmente dopo i 35 anni, quando le patologie croniche e le comorbidità sono più frequenti. In generale, tra le straniere si osserva un consumo di farmaci inferiore a quello delle italiane in tutti i periodi presi in esame; nello specifico la differenza è maggiore durante la gravidanza.

Complessivamente, nel periodo pre gravidanza sono le donne italiane a registrare il maggior consumo di farmaci mentre durante e dopo la gravidanza le straniere PSA registrano un consumo inferiore rispetto agli altri gruppi. Le straniere PFPM presentano il maggiore consumo di farmaci durante la gravidanza con un incremento dal 51% al 74,9%, molto superiore rispetto agli altri due gruppi (Figura 4.1).

La Figura 4.2 descrive la distribuzione del consumo di farmaci per trimestre prima, durante e dopo la gravidanza. Le maggiori prevalenze d'uso si registrano durante i nove mesi di

gravidanza, con un picco nel primo trimestre di gestazione in tutti e tre i gruppi di donne. Il consumo di farmaci rimane elevato fino al primo trimestre *post-partum*, per poi subire un decremento. Le donne italiane, rispetto alle straniere PSA e PFP, presentano un consumo costantemente maggiore.

Se si analizza l'andamento del consumo dei farmaci per età delle donne sia italiane che straniere per periodo ante e perinatale, risulta chiaro come le donne che ricevono prescrizioni siano meno numerose tra le straniere PSA rispetto agli altri due gruppi e come, dopo un aumento nel primo trimestre gravidanza, i consumi tendano a diminuire per poi registrare un ulteriore aumento nel primo trimestre *post-partum*, sia tra le straniere che tra le italiane. I consumi, come atteso, aumentano al crescere dell'età materna (Figura 4.3).

La Tabella 4.3 e la Figura 4.4 mostrano la distribuzione per primo livello ATC dei consumi nei nove mesi di gravidanza. La classe di farmaci prescritta più frequentemente è quella della categoria sangue e organi ematopoietici (ATC B) in cui sono inclusi l'acido folico, l'eparina e i preparati a base di ferro. Sia l'acido folico che il ferro possono essere acquistati anche senza prescrizione medica, per cui l'analisi non permette di rilevare il loro reale consumo, specialmente nelle straniere PSA e nelle italiane che, da indagini campionarie, risultano assumere acido folico nella quasi totalità delle gravidanze (1). Le straniere PFP ricevono il maggior numero di prescrizioni nella classe ATC B, in larga misura per i preparati a base di ferro. La prevalenza dell'anemia da carenza di ferro tra i migranti provenienti dall'Africa e dal Sud-est asiatico è infatti più elevata rispetto alle altre regioni del mondo a causa di una dieta povera di alimenti contenenti questo minerale (2). L'eparina a basso peso molecolare, che in ambito ostetrico viene utilizzata prevalentemente per la profilassi e per la terapia del tromboembolismo in gravidanza e puerperio, rientra in questa classe terapeutica.

La classe degli antimicrobici (ATC J) è la seconda per frequenza e il numero di prescrizioni relativo alle straniere non si discosta notevolmente da quello delle donne italiane, che presentano la percentuale maggiore. Il tema dell'appropriatezza prescrittiva degli antibiotici in gravidanza è quanto mai attuale per le gravi conseguenze legate al crescente fenomeno dell'antibiotico-resistenza che vede l'Italia in cima alla classifica europea. Le condizioni cliniche che più spesso richiedono la prescrizione di antibiotici in gravidanza sono le infezioni genito-urinarie e la profilassi delle infezioni in caso di diagnosi prenatale (villi coriali e amniocentesi) (3).

Il dato della categoria dei farmaci antiacidi (ATC A) descrive solo parte del possibile consumo perché, come già evidenziato per l'acido folico e per il ferro, questi farmaci possono essere acquistati senza bisogno di prescrizione medica. La prevalenza d'uso è maggiore nelle straniere PFP, forse a causa di una dieta non adatta a controllare i frequenti disturbi gastrici in gravidanza. Non sono infatti disponibili dati robusti e conclusivi per affermare che la prevalenza del reflusso gastroesofageo e dei disturbi di acidità di stomaco in gravidanza siano più frequenti in persone provenienti da specifiche aree geografiche (4).

L'uso dei progestinici (inclusi nella classe ATC G) risulta molto più frequente tra le donne italiane rispetto alle straniere, soprattutto rispetto alle PFP. Nonostante l'uso dei progestinici per prevenire l'aborto spontaneo nel primo trimestre di gestazione sia stato valutato come inappropriato, salvo in caso di abortività ripetuta (5), parte delle prescrizioni

potrebbe essere finalizzata alla prevenzione del parto pretermine nelle donne a rischio (6). Le straniere PFPM ricevono meno prescrizioni per i progestinici nel primo trimestre rispetto alle donne italiane, probabilmente perché effettuano più tardivamente la prima visita in gravidanza (7).

I dati relativi alla Figura 4.5 e alla Tabella 4.4 descrivono la distribuzione per cittadinanza (primi 25 Paesi per residenza) dei consumi farmaceutici prima, durante e dopo la gravidanza. Le donne con il maggior numero di prescrizioni in gravidanza e nel primo trimestre del *post-partum* presentano una forte variabilità per area geografica e per Paese di cittadinanza. Le donne del continente africano, di quello indiano e, a seguire, del Sud America presentano complessivamente il maggior numero di prescrizioni. Le donne che provengono dai Paesi dell'Europa orientale si collocano in posizione intermedia per frequenza di prescrizioni farmaceutiche. In tutti i periodi considerati le donne cinesi fanno rilevare il livello più basso di prescrizioni, con un valore del 14% prima della gravidanza, che arriva al 29% nel corso della gravidanza per poi ridursi al 19% dopo il parto. Questo andamento potrebbe riflettere sia un ricorso alla medicina tradizionale cinese sia problemi di accesso ai servizi sanitari determinati da barriere linguistiche e dalla mancanza di mediatori culturali negli ambulatori. Un'indagine svolta dall'Istat, in collaborazione con il Ministero della Salute (8), ha infatti documentato che il 13,8% degli stranieri ha difficoltà a spiegare in italiano i disturbi al medico e il 14,9% a comprendere ciò che il medico dice. Lo svantaggio è maggiore per le donne, per gli over 54, per chi ha un titolo di studio basso e per le collettività cinesi, indiane, filippine e marocchine. Inoltre, il 13% dei cittadini stranieri, soprattutto se cinesi o indiani, ha difficoltà a svolgere le pratiche amministrativo-burocratiche per accedere alle prestazioni sanitarie. Anche l'indagine su percorso nascita e immigrazione dell'Istituto Superiore di Sanità (9) ha evidenziato come il Paese di origine, la cittadinanza, gli anni di residenza in Italia, l'istruzione e il livello di integrazione culturale siano aspetti determinanti nel modulare l'accesso ai servizi sanitari delle donne migranti.

Nella Tabella 4.5 sono riportati i primi dieci principi attivi più utilizzati in gravidanza per nazionalità della donna e nella Figura 4.6 viene rappresentata graficamente la classifica dei primi dieci principi attivi più prescritti nelle tre popolazioni in studio.

In tutti e tre i gruppi al primo posto compare l'acido folico, il cui utilizzo dovrebbe essere raccomandato a tutte le donne in età fertile che programmano o non escludono una gravidanza, per permettere loro di assumerlo almeno un mese prima del concepimento e fino al terzo mese di gravidanza per ridurre il rischio di malformazioni congenite fetali (10,11). Il progesterone, secondo per prescrizioni nelle donne italiane e PSA, slitta al quarto posto tra le donne PFPM che ricevono un maggior numero di prescrizioni di ferro a causa della più alta incidenza di anemia da carenza marziale (12). Nella classifica delle donne PFPM segue l'amoxicillina in associazione con acido clavulanico, che insieme all'amoxicillina e alla fosfomicina descrivono un maggiore consumo di antibiotici rispetto agli altri gruppi. La levotiroxina, al quinto posto per prescrizioni tra le italiane e le donne PSA, si colloca al settimo tra le PFPM e l'eparina a basso peso molecolare, decima per frequenza tra le italiane e nona tra le PSA, esce dalla classifica per le PFPM forse anche per il loro minor ricorso alle tecniche di procreazione medicalmente assistita (PMA) e al parto cesareo che ne rappresentano le principali indicazioni d'uso in ambito ostetrico (13,14).

Bibliografia

1. Maraschini A, D'Aloja P, Lega I, et al. Do Italian pregnant women use periconceptual folate supplementation? *Ann Ist Super Sanita* 2017; 53(2): 118-24.
2. Swinkels H, Pottie K, Tugwell P, Rashid M, Narasiah L. Canadian Collaboration for Immigrant and Refugee Health (CCIRH). Development of guidelines for recently arrived immigrants and refugees to Canada: Delphi consensus on selecting preventable and treatable conditions. *CMAJ*. 2011; 183 (12): E928-32.
3. Storme O, Tirán Saucedo J, Garcia-Mora A, et al. Risk factors and predisposing conditions for urinary tract infection. *Ther Adv Urol*. 2019; 11:1756287218814382.
4. Kang JY. Systematic review: geographical and ethnic differences in gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004; 20 (7): 705-17.
5. Haas DM, Hathaway TJ, Ramsey PS. Progestogen for preventing miscarriage in women with recurrent miscarriage of unclear etiology. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; 11: CD003511.
6. National Institute for Health and Care Excellence (UK). Guideline Preterm labour and birth NICE Guideline NG25. London: NICE. Publication date 20 November 2015. Last updated 02 August 2019. [<https://www.nice.org.uk/guidance/ng25/evidence/full-guideline-pdf-2176838029>] (ultimo accesso 27/07/2020).
7. Spinelli A, Grandolfo M, Donati S, et al. Assistenza alla nascita tra le donne immigrate. In Morrone A, Spinelli A, Geraci S, Toma L, Andreozzi S. Immigrati e Zingari: salute e disuguaglianze. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2003 (Rapporto ISTISAN 03/4).
8. ISTAT. Cittadini stranieri: condizioni di salute, fattori di rischio, ricorso alle cure e accessibilità dei servizi sanitari [https://www.istat.it/it/files//2014/01/salute-stranieri_2011-2012-FINALE.pdf] (ultimo accesso 27/07/2020).
9. Lauria L, Andreozzi S. Percorso nascita e immigrazione in Italia: le indagini del 2009. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (Rapporti ISTISAN 11/12).
10. Granata O, Carbone P, Mantovani A, Taruscio D. Prevenzione primaria delle malformazioni congenite: attività del Network Italiano Promozione Acido Folico. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (Rapporti ISTISAN 13/28).
11. Istituto Superiore di Sanità (ISS). Consumo di Farmaci in gravidanza e appropriatezza prescrittiva nella regione Lazio - focus sull'acido folico, [https://www.epicentro.iss.it/materno/consumo_farmaci_gravidanza/index.html] (ultimo accesso 27/07/2020).
12. Swinkels H, Pottie K, Tugwell P, Rashid M, Narasiah L. Canadian Collaboration for Immigrant and Refugee Health (CCIRH). Development of guidelines for recently arrived immigrants and refugees to Canada: Delphi consensus on selecting preventable and treatable conditions. *CMAJ* 2011; 183 (12): E928-32.

13. Blondon M, Casini A, Hoppe KK et al. Risks of venous thromboembolism after cesarean sections: A Meta-Analysis. *Chest* 2016; 150:572-9.
14. Bates MB, Greer IA, Middeldorp S, et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy and pregnancy. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (9th edition). *Chest* 2012; 141.

Tabella 4.1. Caratteristiche delle popolazioni in studio

Caratteristiche	Italiane		Straniere			
	N= 358.467		PSA N=2.470		PFP N=86.159	
	n	%	n	%	n	%
Età						
≤ 24	21.911	6,1	44	1,8	11.512	13,4
25-29	66.117	18,4	252	10,2	25.524	29,6
30-34	126.028	35,2	810	32,8	27.154	31,5
35-39	105.977	29,6	955	38,7	17.230	20,0
≥ 40	38.434	10,7	409	16,6	4.739	5,5
<i>di cui ≥ 45</i>	<i>3.100</i>	<i>8,1</i>	<i>32</i>	<i>7,8</i>	<i>288</i>	<i>6,1</i>
Titolo di studio						
Nessun titolo/elementare/ media inferiore	68.063	19,4	189	7,8	36.757	43,4
Diploma superiore	160.285	45,8	715	29,4	34.551	40,8
Diploma di laurea/laurea/ post laurea	121.493	34,7	1.519	62,4	13.115	15,5
<i>missing</i>	<i>479</i>	<i>0,1</i>	<i>10</i>	<i>0,4</i>	<i>193</i>	<i>0,2</i>
Stato professionale						
Occupata	252.765	70,5	1.704	69,0	29.183	33,9
Disoccupata/ in cerca di prima occupazione	42.098	11,7	252	10,2	11.993	13,9
Casalinga	54.731	15,3	438	17,7	42.999	49,9
Altro	5.898	1,6	43	1,7	1.233	1,4
<i>missing</i>	<i>2.975</i>	<i>0,8</i>	<i>33</i>	<i>1,3</i>	<i>751</i>	<i>0,9</i>
Parti precedenti						
no	190.759	54,5	1.168	48,0	28.096	33,2
si	159.561	45,5	1.265	52,0	56.520	66,8
<i>di cui cesarei</i>	<i>44.429</i>	<i>27,8</i>	<i>282</i>	<i>22,3</i>	<i>14.291</i>	<i>25,3</i>
Precedenti aborti spontanei						
0	290.138	80,9	1.861	75,3	66.844	77,6
1	51.317	14,3	442	17,9	14.133	16,4
2+	17.012	4,7	167	6,8	5.182	6,0
Età gestazionale al momento del parto						
Pretermine (<37 sett.)	23.976	6,7	170	6,9	6.497	7,5
Termine (37-41 sett.)	332.267	92,7	2.280	92,3	79.043	91,7
Oltre il termine (>41 sett.)	2.224	0,6	20	0,8	619	0,7
Numero nati						
1	351.687	98,1	2.408	97,5	84.772	98,4
2+	6.780	1,9	62	2,5	1.387	1,6
Esami prenatali invasivi in gravidanza						
Nessun esame	309.995	86,5	2.123	86,0	80.833	93,8
Villi coriali	18.650	5,2	166	6,7	1.626	1,9
Amniocentesi	28.091	7,8	206	8,3	3.064	3,6
Altro esame invasivo	1.137	0,3	7	0,3	289	0,3
Procreazione medicalmente assistita						
<i>no/missing</i>	<i>281.903</i>	<i>96,6</i>	<i>1.866</i>	<i>94,0</i>	<i>75.026</i>	<i>98,3</i>
<i>si</i>	<i>9.787</i>	<i>3,4</i>	<i>120</i>	<i>6,0</i>	<i>1315</i>	<i>1,7</i>
Parto cesareo						
no	247.309	69,0	1.830	74,1	62.271	72,3
si	111.158	31,0	640	25,9	23.888	27,7

Tabella 4.2. Donne con almeno una prescrizione di farmaco *overall* e per classe d'età nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza

	trimestri PRE GRAVIDANZA						trimestri IN GRAVIDANZA						trimestri POST GRAVIDANZA					
	-III		-II		-I		I		II		III		+		+II		+III	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Italiane	116.228	32,4	118.746	33,1	122.697	34,2	186.401	52,0	154.424	43,1	146.049	40,9	166.989	46,6	77.446	21,6	84.640	23,6
≤24	6.096	27,8	6.057	27,6	5.971	27,3	11.148	50,9	9.277	42,3	9.070	41,6	9.004	41,1	4.345	19,8	4.652	21,2
25-29	19.318	29,2	19.810	30,0	20.155	30,5	33.092	50,1	25.965	39,3	25.314	38,4	27.917	42,2	13.285	20,1	14.644	22,2
30-34	39.225	31,1	40.399	32,1	41.706	33,1	62.779	49,8	50.466	40,0	49.291	39,2	55.243	43,8	26.271	20,9	28.987	23,0
35-39	36.495	34,4	37.139	35,0	38.626	36,5	56.144	53,0	48.466	45,7	44.252	41,9	52.517	49,6	24.003	22,7	26.113	24,6
≥40	15.094	39,3	15.341	39,9	16.239	42,3	23.238	60,5	20.250	52,7	18.122	47,3	22.308	58,0	9.542	24,8	10.244	26,7
Straniere PSA	593	24,0	599	24,3	679	27,5	1.021	41,3	822	33,3	835	33,9	994	40,2	378	15,3	438	17,7
≤24	8	18,2	8	18,2	9	20,5	17	38,6	19	43,2	13	29,6	13	29,6	9	20,5	4	9,1
25-29	49	19,4	53	21,0	62	24,6	94	37,3	62	24,6	76	30,2	88	34,9	39	15,5	44	17,5
30-34	173	21,4	171	21,1	199	24,6	284	35,1	212	26,2	241	29,9	275	34,0	111	13,7	140	17,3
35-39	226	23,7	227	23,8	256	26,8	423	44,3	351	36,8	338	35,5	410	42,9	141	14,8	166	17,4
≥40	137	33,5	140	34,2	153	37,4	203	49,6	178	43,5	167	40,8	208	50,9	78	19,1	84	20,5
Straniere PFPM	24.092	28,0	24.600	28,6	24.197	28,1	42.653	49,5	36.053	41,8	38.451	44,8	35.817	41,6	16.946	19,7	17.614	20,4
≤24	2.292	19,9	2.361	20,5	2.225	19,3	4.981	43,3	4.183	36,3	4.611	40,2	3.897	33,9	1.736	15,1	1.758	15,3
25-29	6.424	25,2	6.513	25,5	6.447	25,3	12.111	47,5	9.686	38,0	10.664	41,9	9.346	36,6	4.503	17,6	4.747	18,6
30-34	7.918	29,2	8.089	29,8	7.926	29,2	13.436	49,5	11.366	41,9	12.249	45,3	11.347	41,8	5.425	20,0	5.693	21,0
35-39	5.669	32,9	5.797	33,6	5.800	33,7	9.327	54,1	8.235	47,8	8.407	49,1	8.535	49,5	3.958	23,0	4.063	23,6
≥40	1.789	37,8	1.840	38,8	1.799	38,0	2.798	59,0	2.583	54,5	2.520	53,7	2.692	56,8	1.324	27,9	1.353	28,6

Figura 4.1. Prevalenza d'uso di tutti i farmaci nei periodi prima, durante e dopo la gravidanza

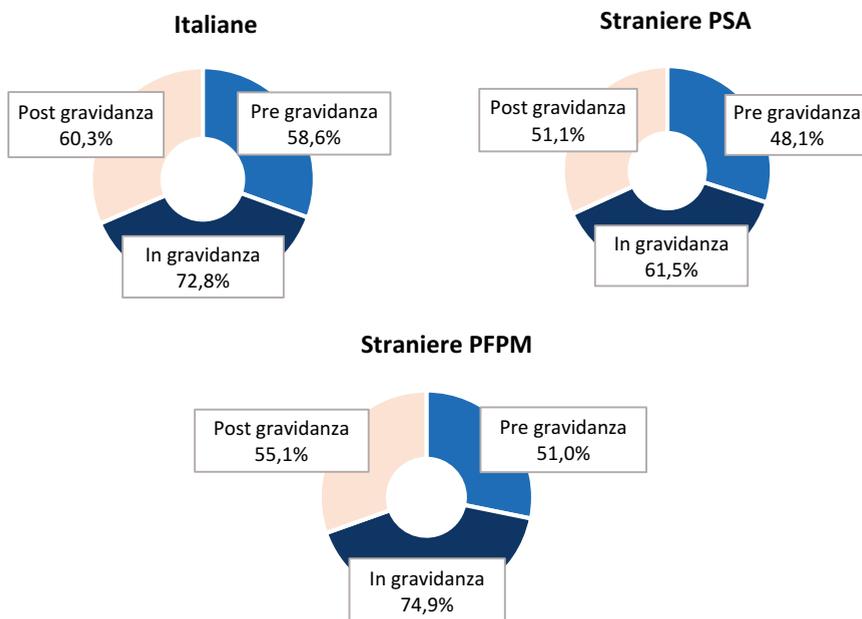


Figura 4.2. Prevalenza d'uso (%) di tutti i farmaci nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza

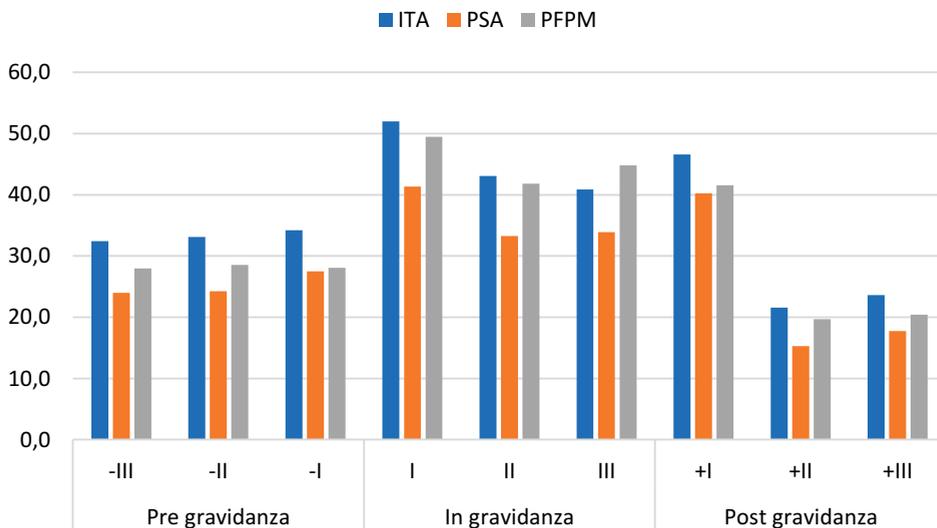


Figura 4.3. Prevalenza d'uso (%) di tutti i farmaci per classe di età nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza

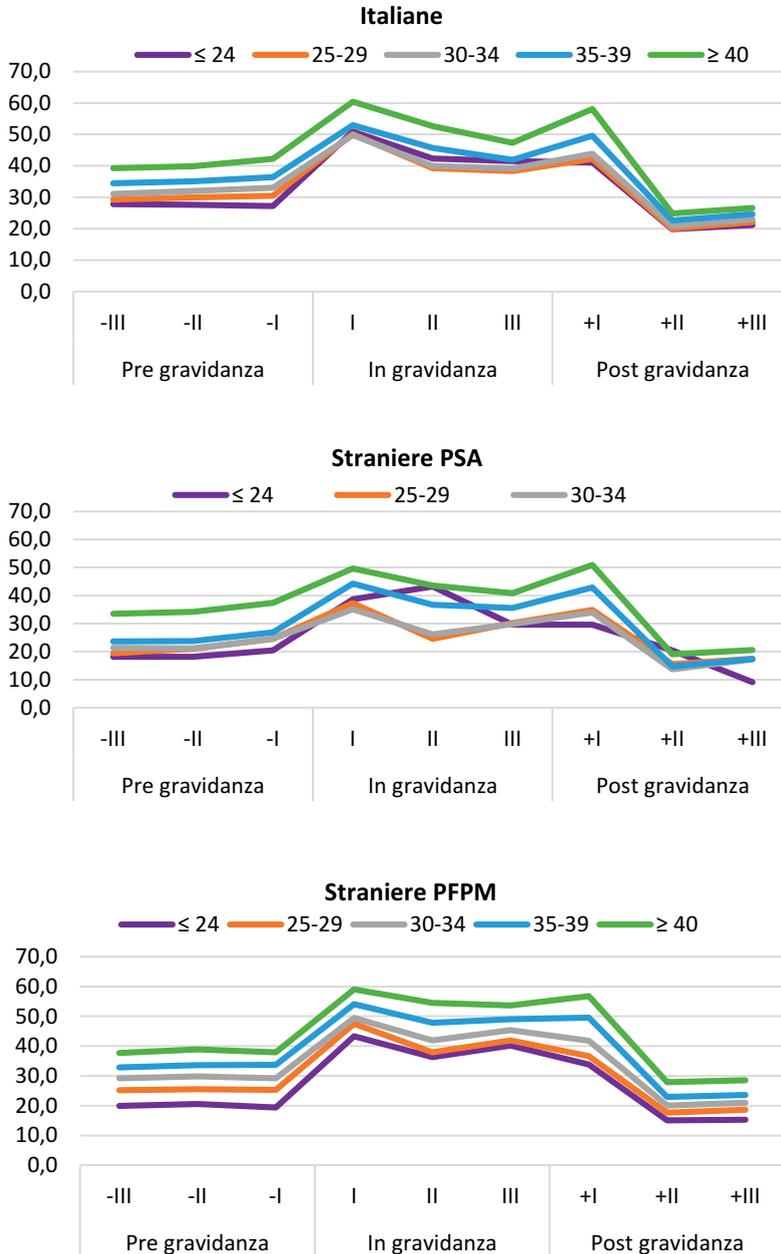


Tabella 4.3. Donne con almeno una prescrizione per classe di ATC (I livello) nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza

ATC I livello	trimestri PRE GRAVIDANZA						trimestri IN GRAVIDANZA						trimestri POST GRAVIDANZA							
	-III	-II	-I	I	II	III	I	II	III	+I	+II	+III	n	%	n	%	n	%	n	%
Italiane																				
A	19.177	5,4	19.281	5,4	19.442	5,4	17.525	4,9	17.702	4,9	22.327	6,3	11.504	3,2	11.751	3,3	13.223	3,7		
B	19.447	5,4	22.718	6,3	28.505	8,0	114.274	31,9	74.573	20,8	76.507	21,4	104.110	29,0	6.770	1,9	6.349	1,8		
C	3.201	0,9	3.097	0,9	2.997	0,8	2.596	0,7	2.582	0,7	5.454	1,5	8.982	2,5	3.691	1,0	3.645	1,0		
D	929	0,3	867	0,2	739	0,2	461	0,1	279	0,1	231	0,1	479	0,1	680	0,2	780	0,2		
G	1.5954	4,5	17.003	4,7	21.445	6,0	63.117	17,6	28.004	7,8	14.962	4,2	25.540	7,1	4.164	1,2	4.285	1,2		
H	19.573	5,5	20.044	5,6	21.288	5,9	24.997	7,0	26.408	7,4	25.566	7,2	17.082	4,8	17.084	4,8	18.813	5,3		
J	57.034	15,9	57.714	16,1	57.586	16,1	45.727	12,8	60.164	16,8	44.790	12,5	57.602	16,1	36.892	10,3	42.612	11,9		
L	1.173	0,3	1.134	0,3	1.346	0,4	634	0,2	291	0,1	227	0,1	587	0,2	894	0,3	1.018	0,3		
M	8.040	2,2	7.958	2,2	7.715	2,2	3.508	1,0	1.435	0,4	1.224	0,3	5.489	1,5	4.904	1,4	5.514	1,5		
N	10.225	2,9	9.853	2,8	9.358	2,6	5.921	1,7	3.438	1,0	3.139	0,9	5.303	1,5	6.578	1,8	7.436	2,1		
P	1.012	0,3	1.002	0,3	1.016	0,3	602	0,2	597	0,2	513	0,1	694	0,2	671	0,2	762	0,2		
R	17.794	5,0	17.693	4,9	16.876	4,7	11.980	3,3	13.075	3,7	10.664	3,0	8.986	2,5	11.214	3,1	12.977	3,6		
S	356	0,1	379	0,1	368	0,1	279	0,1	207	0,1	174	0,1	238	0,1	255	0,1	297	0,1		
V	112	0,0	103	0,0	103	0,0	93	0,0	59	0,0	65	0,0	71	0,0	57	0,0	72	0,0		
Straniere PSA																				
A	70	2,8	85	3,4	82	3,3	92	3,7	103	4,2	128	5,2	49	2,0	49	2,0	57	2,3		
B	118	4,8	134	5,4	163	6,6	593	24,0	395	16,0	387	15,7	618	25,0	38	1,5	40	1,6		
C	15	0,6	16	0,7	16	0,7	14	0,6	16	0,7	30	1,2	48	1,9	17	0,7	13	0,5		
D	1	0,0	3	0,1	3	0,1	3	0,1	2	0,1	0	0,0	3	0,1	4	0,2	4	0,2		
G	105	4,3	118	4,8	185	7,5	371	15,0	124	5,0	75	3,0	100	4,1	17	0,7	23	0,9		
H	112	4,5	93	3,8	111	4,5	139	5,6	143	5,8	151	6,1	91	3,7	81	3,3	96	3,9		
J	278	11,3	258	10,5	301	12,2	221	9,0	329	13,3	258	10,5	361	14,6	180	7,3	214	8,7		
L	9	0,4	9	0,4	13	0,6	6	0,3	5	0,2	4	0,2	5	0,2	6	0,3	8	0,3		
M	22	0,9	38	1,5	42	1,7	12	0,5	6	0,2	2	0,1	22	0,9	13	0,5	18	0,7		
N	55	2,2	58	2,4	52	2,1	28	1,1	23	0,9	26	1,1	35	1,4	38	1,5	44	1,8		
P	3	0,1	7	0,3	6	0,3	4	0,2	3	0,1	2	0,1	6	0,3	4	0,2	7	0,3		
R	92	3,7	87	3,5	79	3,2	73	3,0	69	2,8	68	2,8	50	2,0	54	2,2	71	2,9		
S	1	0,1	0	0,0	1	0,1	1	0,1	0	0,0	0	0,0	2	0,1	0	0,0	0	0,0		
V	1	0,1	0	0,0	0	0,0	1	0,1	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0		

segue

continua Tabella 4.3

	trimestri PRE GRAVIDANZA			trimestri IN GRAVIDANZA			trimestri POST GRAVIDANZA											
	-III	-II	-I	I	II	III	+	+II	+III									
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%								
Straniere PFPM																		
A	4.561	5,3	4.724	5,5	4.645	5,4	5.001	5,8	5.412	6,3	6.964	8,1	3.077	3,6	3.212	3,7	3.433	4,0
B	4.150	4,8	4.389	5,1	4.720	5,5	30.358	35,2	20.510	23,8	24.994	29,1	23.450	27,2	2.218	2,6	2.113	2,5
C	795	0,9	821	1,0	822	1,0	849	1,0	839	1,0	1.235	1,4	2.094	2,4	998	1,2	980	1,1
D	247	0,3	244	0,3	228	0,3	170	0,2	109	0,1	95	0,1	144	0,2	224	0,3	227	0,3
G	4.955	5,8	4.420	5,1	3.812	4,4	7.690	8,9	3.583	4,2	2.260	2,6	2.330	2,7	754	0,9	946	1,1
H	2.755	3,2	2.762	3,2	2.884	3,4	3.140	3,6	4.102	4,8	3.657	4,3	2.469	2,9	2.636	3,1	2.821	3,3
J	11.540	13,4	11.774	13,7	11.745	13,6	9.928	11,5	12.999	15,1	10.501	12,2	12.557	14,6	8.380	9,7	8.720	10,1
L	123	0,1	123	0,1	121	0,1	56	0,1	31	0,0	26	0,0	70	0,1	97	0,1	108	0,1
M	2.426	2,8	2.481	2,9	2.398	2,8	1.269	1,5	500	0,6	379	0,4	1.579	1,8	1.356	1,6	1.522	1,8
N	1.787	2,1	1.795	2,1	1.753	2,0	1.036	1,2	522	0,6	448	0,5	867	1,0	1.049	1,2	1.204	1,4
P	508	0,6	561	0,7	518	0,6	296	0,3	222	0,3	157	0,2	255	0,3	309	0,4	356	0,4
R	3.472	4,0	3.637	4,2	3.363	3,9	2.590	3,0	2.645	3,1	2.062	2,4	1.831	2,1	2.398	2,8	2.666	3,1
S	56	0,1	58	0,1	72	0,1	57	0,1	44	0,1	39	0,1	51	0,1	53	0,1	59	0,1
V	16	0,0	16	0,0	24	0,0	21	0,0	11	0,0	7	0,0	34	0,0	20	0,0	10	0,0

Figura 4.4. Prevalenza d'uso (%) di tutti i farmaci per classe di ATC (I livello) in gravidanza

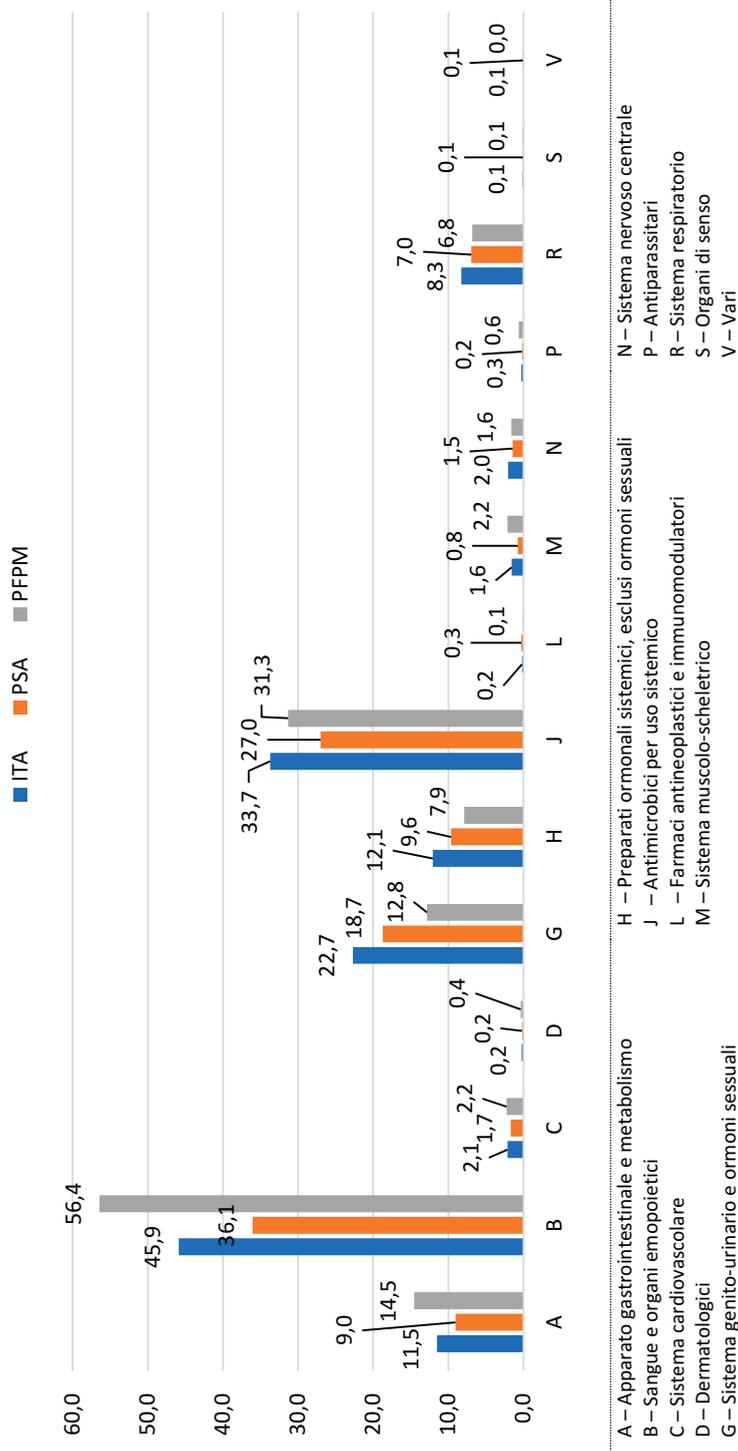


Tabella 4.4. Donne con almeno una prescrizione di farmaco nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza per cittadinanza (primi 25 Paesi per residenti)

Cittadinanza	Denominazione Area	-III		-II		-I		I trimestre		II trimestre		III trimestre		I		II		III	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Romania	Unione Europea	3.928	25,1	4.101	26,2	4.175	26,7	7.499	47,9	5.848	37,3	6.116	39,2	5.943	38,0	2.667	17,0	2.791	17,8
Marocco	Africa	5.149	43,0	5.005	41,8	4.628	38,7	6.886	57,5	5.903	49,3	6.721	56,4	5.758	48,1	3.421	28,6	3.437	28,7
Albania	Altri Paesi europei	2.438	25,9	2.490	26,4	2.577	27,3	4.997	53,0	3.723	39,5	3.909	41,6	3.561	37,8	1.643	17,4	1.717	18,2
Cina	Asia	587	13,3	651	14,8	589	13,4	1.484	33,7	1.131	25,7	1.273	29,0	1.403	31,9	568	12,9	581	13,2
Moldova	Altri Paesi europei	811	24,0	863	25,6	843	25,0	1.598	47,4	1.267	37,5	1.297	38,6	1.207	35,8	502	14,9	547	16,2
India	Asia	790	27,7	810	28,4	836	29,3	1.538	53,8	1.465	51,3	1.522	53,7	1.260	44,1	673	23,6	697	24,4
Pakistan	Asia	819	30,3	812	30,1	748	27,7	1.267	46,9	1.385	51,3	1.507	56,3	1.212	44,9	688	25,5	726	26,9
Egitto	Africa	521	21,2	578	23,6	586	23,9	1.054	43,0	941	38,4	1.050	42,9	1.115	45,5	477	19,5	448	18,3
Bangladesh	Asia	748	32,1	786	33,7	799	34,3	1.396	59,9	1.314	56,4	1.424	61,4	1.191	51,1	650	27,9	654	28,1
Filippine	Asia	381	16,5	373	16,1	357	15,4	898	38,8	721	31,2	806	34,9	862	37,3	240	10,4	264	11,4
Ucraina	Altri Paesi europei	498	22,3	517	23,1	556	24,9	994	44,5	795	35,6	808	36,3	793	35,5	333	14,9	375	16,8
Senegal	Africa	666	34,2	646	33,2	643	33,0	1.051	54,0	950	48,8	1.025	52,9	849	43,6	446	22,9	471	24,2
Nigeria	Africa	686	35,5	731	37,8	676	35,0	1.058	54,7	1.112	57,5	1.051	55,1	1.029	53,2	471	24,4	553	28,6
Sri Lanka	Asia	437	24,3	471	26,2	457	25,4	895	49,7	736	40,9	788	43,9	776	43,1	331	18,4	331	18,4
Perù	America centro merid	517	28,9	526	29,4	510	28,5	945	52,9	814	45,6	826	46,4	851	47,6	335	18,8	343	19,2
Tunisia	Africa	488	32,4	476	31,6	437	29,0	734	48,7	678	45,0	777	51,8	684	45,4	332	22,1	350	23,2
Ecuador	America centro merid	375	27,9	384	28,6	406	30,3	694	51,7	620	46,2	587	44,0	582	43,4	246	18,3	255	19,0
Polonia	Unione europea	366	30,3	355	29,3	380	31,4	608	50,3	504	41,7	472	39,1	557	46,0	256	21,2	250	20,7
Ghana	Africa	339	30,7	314	28,5	329	29,8	559	50,7	575	52,1	610	55,9	570	51,7	229	20,8	258	23,4
Brasile	America centro merid	291	26,9	292	26,9	308	28,4	486	44,8	382	35,2	404	37,6	454	41,9	197	18,2	221	20,4
Ex Rep. Jugoslava di Macedonia	Altri Paesi europei	221	21,5	211	20,5	221	21,5	501	48,6	388	37,7	467	45,4	357	34,7	160	15,5	184	17,9
Federaz. russa	Altri Paesi europei	181	20,9	232	26,8	203	23,5	336	38,8	278	32,1	264	30,6	303	35,0	121	14,0	132	15,3
Kosovo	Altri Paesi europei	128	14,8	157	18,2	167	19,3	349	40,4	276	31,9	333	38,6	309	35,8	117	13,5	119	13,8
Serbia	Altri Paesi europei	133	22,3	122	20,4	127	21,3	257	43,1	218	36,5	233	39,2	212	35,5	101	16,9	103	17,3
Costa d'Avorio	Africa	188	34,2	191	34,7	194	35,3	303	55,1	289	52,6	324	59,7	278	50,6	110	20,0	130	23,6

Figura 4.5. Donne con almeno una prescrizione di farmaco nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza per cittadinanza (primi 25 Paesi per residenti)

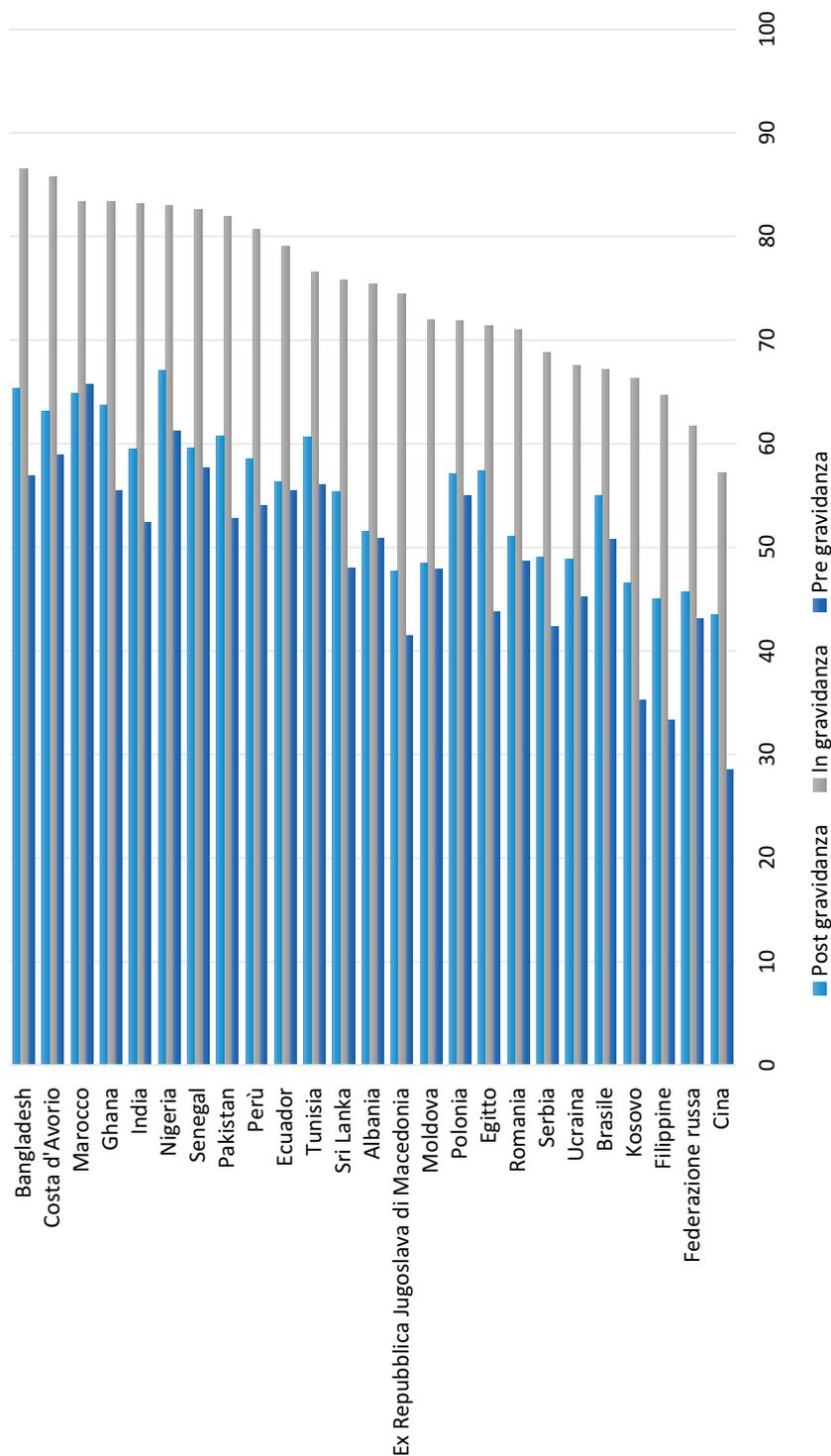
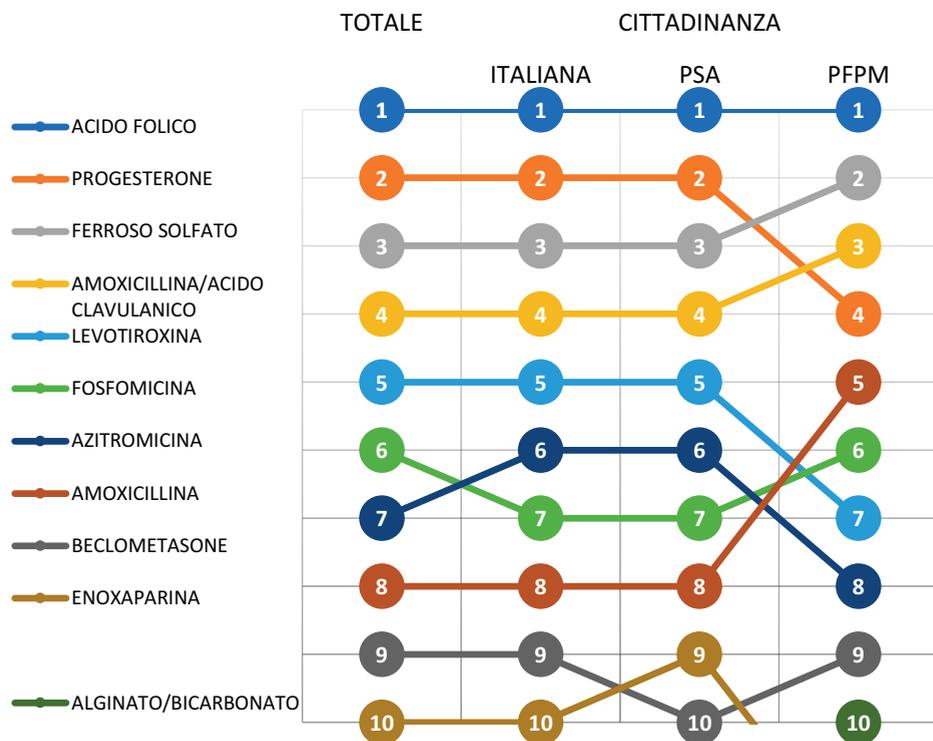


Tabella 4.5. Primi dieci principi attivi più prescritti in gravidanza per cittadinanza

ATC	Principio attivo	In gravidanza		I trimestre		II trimestre		III trimestre*	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Italiane									
B03BB01	acido folico	119.035	33,2	101.698	28,4	44.174	12,3	23.748	6,6
G03DA04	progesterone	74.452	20,8	59.007	16,5	23.513	6,6	11.389	3,2
B03AA07	ferroso solfato	57.190	16,0	5.969	1,7	24.345	6,8	40.907	11,4
J01CR02	amoxicillina/acido clavulanico	40.760	11,4	13.585	3,8	16.720	4,7	14.816	4,1
H03AA01	levotiroxina	29.535	8,2	17.762	5,0	22.287	6,2	19.637	5,5
J01FA10	azitromicina	28.214	7,9	9.044	2,5	16.781	4,7	3.888	1,1
J01XX01	fosfomicina	25.626	7,1	7.954	2,2	11.781	3,3	8.645	2,4
J01CA04	amoxicillina	22.899	6,4	6.570	1,8	10.162	2,8	7.999	2,2
R03BA01	beclometasone	17.768	5,0	5.512	1,5	7.569	2,1	6.066	1,7
B01AB05	enoxaparina	15.990	4,5	6.631	1,8	7.654	2,1	12.712	3,6
Straniere PSA									
B03BB01	acido folico	611	24,7	510	20,6	206	8,3	108	4,4
G03DA04	progesterone	431	17,4	348	14,1	113	4,6	65	2,6
B03AA07	ferroso solfato	304	12,3	34	1,4	135	5,5	209	8,5
J01CR02	amoxicillina/acido clavulanico	218	8,8	58	2,3	99	4,0	89	3,6
H03AA01	levotiroxina	168	6,8	97	3,9	122	4,9	116	4,7
J01FA10	azitromicina	145	5,9	44	1,8	87	3,5	18	0,7
J01XX01	fosfomicina	131	5,3	35	1,4	62	2,5	44	1,8
J01CA04	amoxicillina	123	5,0	37	1,5	53	2,1	40	1,6
B01AB05	enoxaparina	99	4,0	35	1,4	43	1,7	74	3,0
R03BA01	beclometasone	96	3,9	31	1,3	39	1,6	35	1,4
Straniere PFPM									
B03BB01	acido folico	34.906	40,5	28.363	32,9	11.836	13,7	7.193	8,4
B03AA07	ferroso solfato	26.253	30,5	3.294	3,8	10.689	12,4	18.870	22,0
J01CR02	amoxicillina/acido clavulanico	10.256	11,9	3.528	4,1	4.346	5,0	3.458	4,0
G03DA04	progesterone	9.919	11,5	6.943	8,1	3.141	3,6	1.902	2,2
J01CA04	amoxicillina	6.376	7,4	1.903	2,2	2.769	3,2	2.261	2,6
J01XX01	fosfomicina	6.358	7,4	1.725	2,0	2.947	3,4	2.245	2,6
H03AA01	levotiroxina	4.604	5,3	2.021	2,3	3.347	3,9	2.833	3,3
J01FA10	azitromicina	3.750	4,4	1.111	1,3	1.985	2,3	844	1,0
R03BA01	beclometasone	2.806	3,3	816	0,9	1.258	1,5	969	1,1
A02BX13	alginato/bicarbonato	2.727	3,2	1.168	1,4	1.213	1,4	1.337	1,6

Figura 4.6. Ranking dei primi dieci principi attivi più prescritti in gravidanza per cittadinanza

Sezione 4

Donne straniere

PARTE 2 CATEGORIE TERAPEUTICHE

Categorie terapeutiche

- 4.1 Vitamine, minerali e preparazioni antianemiche
- 4.2 Farmaci per i disturbi della secrezione acida
- 4.3 Progestinici
- 4.4 Gonadotropine
- 4.5 Eparinici
- 4.6 Antibiotici per uso sistemico
- 4.7 Antinfiammatori e corticosteroidi
- 4.8 Preparazioni tiroidee
- 4.9 Antipertensivi
- 4.10 Antidiabetici
- 4.11 Psicofarmaci

4.1 Vitamine, minerali e preparazioni antianemiche

Key points

- Per tutti i principi attivi che possono essere acquistati senza prescrizione le analisi descrivono prevalenze d'uso inferiori rispetto al reale consumo.
- In gravidanza il consumo di ferro e di preparati antianemici è decisamente maggiore nelle donne PFPM rispetto alle italiane e alle PSA a causa della maggiore prevalenza di anemia sideropenica.
- La bassa percentuale di prescrizioni di acido folico in epoca preconcezionale in tutte le popolazioni prese in esame conferma l'urgenza di promuovere la prescrizione e l'uso appropriato della vitamina in epoca peri-concezionale.

L'analisi del consumo di vitamine, minerali e preparazioni antianemiche attraverso i flussi sanitari sottostima il reale consumo perché si tratta di principi attivi che possono essere acquistati senza prescrizione.

La Tabella 4.1.1 descrive la percentuale di donne che riceve almeno una prescrizione per vitamine e minerali che è pari a circa l'1% con un lieve incremento durante la gravidanza, specialmente nel secondo trimestre, in tutte le popolazioni in studio. Nonostante il dato non sia in grado di descrivere il reale consumo, la prevalenza d'uso è maggiore tra le donne italiane e minore tra le PFPM in tutti e tre i periodi presi in esame.

Da un'analisi più approfondita dei dati sulle prescrizioni dei principi attivi appartenenti a questa categoria durante i periodi ante e perinatale (Tabella 4.1.1 e Figure 4.1.1 e 4.1.2) in tutti i gruppi di donne esaminate si osserva un importante aumento di prescrizioni relative alle preparazioni antianemiche, ferro e acido folico nel primo trimestre di gravidanza rispetto al periodo preconcezionale. La prevalenza dell'anemia in gravidanza varia dal 22% nei Paesi sviluppati al 56% nei Paesi in via di sviluppo (1). La causa più comune di anemia è la carenza di ferro, seguita dalla carenza di folati, di vitamine B12 e A, da infiammazione cronica, da infezioni parassitarie e da emoglobinopatie ereditarie. L'anemia falciforme e la talassemia sono le emoglobinopatie più diffuse in Italia; le beta-talassemie colpiscono invece soprattutto le popolazioni di origine mediterranea, africana e sud-est asiatica. L'immigrazione da Africa, America Latina e Balcani ha cambiato il profilo epidemiologico e le nuove diagnosi di anemia falciforme nei neonati sono aumentate, specialmente nelle regioni settentrionali (2). Il ferro è un minerale essenziale nella dieta, il cui fabbisogno durante la gravidanza aumenta in modo significativo parallelamente all'accumulo dello stesso nei tessuti fetali. Durante la gestazione la carenza di ferro può alterare la crescita e lo sviluppo del feto, aumentare il rischio di parto pretermine, di basso peso alla nascita e il rischio di emorragia del *post-partum* (3). Secondo alcuni studi recenti, livelli inadeguati di ferro durante la gravidanza sarebbero associati a un aumento del rischio cardiovascolare per il nascituro in età adulta (1). In caso di allattamento materno l'apporto di ferro può essere ridotto, in quanto l'amenorrea preserva dalla perdita di ferro e la sua secrezione nel latte è modesta (4). Nella Tabella 4.1.1 si osserva un forte incremento relativo del consumo

di ferro e di preparati antianemici nelle PFPM rispetto alle altre donne dal periodo preconcezionale al primo trimestre di gravidanza; anche nel *post-partum* il consumo di questa classe di farmaci rimane superiore rispetto alle italiane e alle PSA. Questo risultato è in linea con la maggiore prevalenza di anemia nei Paesi a basso sviluppo economico. Non è tuttavia da escludere che le straniere PFPM ricorrano più delle altre donne alla prescrizione medica e che da questa analisi, che utilizza i soli flussi sanitari, risultino anche per questo motivo le utilizzatrici più frequenti. L'anemia in gravidanza è infatti frequente anche nei Paesi occidentali (5) e le linee guida SNLG-ISS "Gravidanza fisiologica" (6) raccomandano di offrire alle donne in gravidanza lo *screening* dell'anemia al primo appuntamento, a 28, e a 33-37 settimane di gestazione e di ricorrere alla supplementazione di ferro per via orale nei casi in cui il livello di emoglobina sia inferiore rispetto ai normali valori di riferimento per le diverse epoche gestazionali. Le linee guida raccomandano anche di offrire alle donne informazioni su come migliorare l'assunzione di ferro con l'alimentazione e sui fattori di rischio che interferiscono con il suo assorbimento.

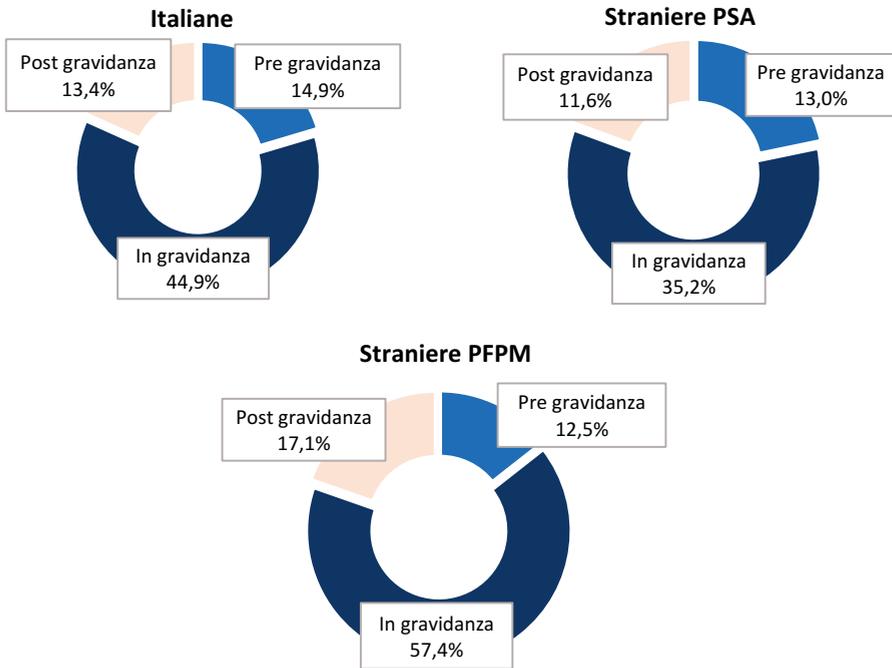
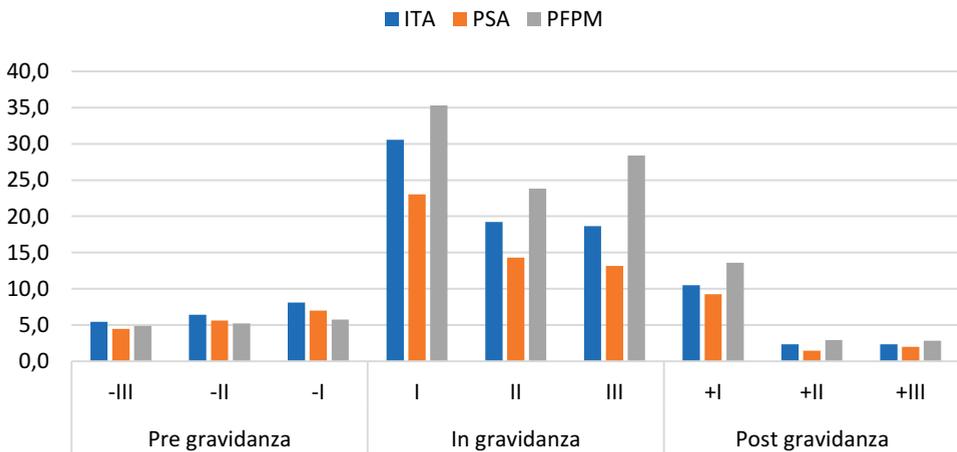
L'assunzione di acido folico al dosaggio di 0,4 mg al giorno nel periodo peri-concezionale, dal momento in cui la coppia comincia a pensare a una gravidanza e fino alla conclusione del terzo mese di gestazione, permette di dimezzare il rischio delle malformazioni congenite del tubo neurale che nel nostro Paese colpiscono circa 9 bambini ogni 10.000 nati. Nuove evidenze suggeriscono che l'acido folico possa ridurre anche l'incidenza di altre importanti malformazioni congenite, come alcune malformazioni cardiache. Per questo motivo tutte le donne in età riproduttiva devono essere consapevoli di questa opportunità e i professionisti sanitari, in primis ginecologo e medico di medicina generale, devono offrire proattivamente la prescrizione di acido folico a tutte le donne che desiderano o non escludono una gravidanza (7). Il Servizio Sanitario Nazionale offre gratuitamente questa vitamina come un farmaco acquistabile in classe A, in alcune Regioni anche esente da *ticket*. Il consumo di acido folico nel periodo preconcezionale risulta complessivamente molto basso e inferiore rispetto a quello in gravidanza, soprattutto nelle PFPM (3,9% vs 6,2% italiane e 5,5% PSA nel trimestre precedente la gravidanza). Dalle indagini campionarie effettuate intervistando le donne che partoriscono (8) la prevalenza d'uso appropriato in epoca peri-concezionale dell'acido folico in Italia si attesta intorno al 20% e le prevalenze più basse rilevate da questa analisi dei flussi sanitari sono sicuramente ascrivibili alla quota di farmaco acquistato come prodotto da banco. La bassa prevalenza d'uso mette in evidenza la necessità di promuovere un intervento di prevenzione per informare le donne in età fertile sull'importanza dell'assunzione di questa vitamina in modo da evitare assunzioni tardive e inefficaci, effettuate a gravidanza iniziata quando ormai è avvenuta l'organogenesi.

Bibliografia

1. Stevens GA, Finucane MM, De-Regil LM, et al. Global, regional, and national trends in haemoglobin concentration and prevalence of total and severe anaemia in children and pregnant and non-pregnant women for 1995–2011: a systematic analysis of population-representative data. *Lancet Glob Health* 2013;1:e16–25.
2. Colombatti R, Dalla Pozza RV, Mazzucato M et al. Hospitalization of children with sickle cell disease in a region with increasing immigration rates. *Haematologica* 2008;93:463-4.
3. EFSA (European Food Safety Authority) Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on Dietary Reference Values for iron The EFSA Journal 2015;13(10):4254.
4. Dewey K.G. Impact of breastfeeding on maternal nutritional status. *Advances in Experimental Medicine & Biology* 2004;554:91–100.
5. Barroso F, Allard S, Kahan BC et al. Prevalence of maternal anaemia and its predictors: a multicenter study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod. Biol* 2011;159 (1):99-105.
6. Istituto Superiore di Sanità. Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG). Linea guida "Gravidanza fisiologica". Data di pubblicazione novembre 2010. Data aggiornamento settembre 2011 [www.epicentro.iss.it/itoss/pdf/gravidanza%20fisiologica_allegato.pdf] (ultimo accesso 27/07/2020).
7. Granata O, Carbone P, Mantovani A, Taruscio D. Prevenzione primaria delle malformazioni congenite: attività del Network Italiano Promozione Acido Folico. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (Rapporti ISTISAN 13/28).
8. Maraschini A, D'Aloja P, Lega I, et al. Do Italian pregnant women use periconceptual folate supplementation? *Ann Ist Super Sanita* 2017;53(2):118-24.

Tabella 4.1.1. Donne con almeno una prescrizione di vitamine, minerali e preparazioni antianemiche nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza

	trimestri PRE GRAVIDANZA			trimestri IN GRAVIDANZA			trimestri POST GRAVIDANZA											
	-III	-II	-I	I	II	III	+I	+II	+III									
	n	%	n	n	%	n	n	%	n	%								
Italiane																		
Vitamine e minerali	3.662	1,0	3.947	1,1	4.569	1,3	4.840	1,4	5.465	1,5	4.662	1,3	3.503	1,0	3.743	1,0	4.123	1,2
Vitamina D	3.422	1,0	3.707	1,0	4.375	1,2	4.551	1,3	4.927	1,4	4.190	1,2	3.160	0,9	3.477	1,0	3.883	1,1
Preparazioni antianemiche	15.807	4,4	19.077	5,3	24.482	6,8	104.764	29,2	63.433	17,7	61.958	17,3	34.164	9,5	4.771	1,3	4.229	1,2
Preparati a base di ferro	3.421	1,0	3.216	0,9	2.927	0,8	7.241	2,0	28.343	7,9	47.646	13,3	30.177	8,4	3.070	0,9	2.252	0,6
Acido folico	13.192	3,7	16.673	4,7	22.336	6,2	101.698	28,4	44.174	12,3	23.748	6,6	13.223	3,7	2.119	0,6	2.290	0,6
Straniere PSA																		
Vitamine e minerali	15	0,6	23	0,9	27	1,1	37	1,5	37	1,5	28	1,1	11	0,5	12	0,5	24	1,0
Vitamina D	12	0,5	22	0,9	27	1,1	35	1,4	31	1,3	25	1,0	9	0,4	11	0,5	23	0,9
Preparazioni antianemiche	95	3,9	116	4,7	146	5,9	532	21,5	316	12,8	296	12,0	217	8,8	24	1,0	25	1,0
Preparati a base di ferro	23	0,9	10	0,4	11	0,5	39	1,6	152	6,2	238	9,7	202	8,2	19	0,8	13	0,5
Acido folico	81	3,3	111	4,5	135	5,5	510	20,7	206	8,3	108	4,4	87	3,5	8	0,3	13	0,5
Straniere PFPIM																		
Vitamine e minerali	624	0,7	681	0,8	723	0,8	796	0,9	1.127	1,3	881	1,0	632	0,7	702	0,8	764	0,9
Vitamina D	540	0,6	603	0,7	645	0,8	706	0,8	979	1,1	756	0,9	530	0,6	613	0,7	690	0,8
Preparazioni antianemiche	3.564	4,1	3.841	4,5	4.230	4,9	29.625	34,4	19.396	22,5	23.490	27,4	11.102	12,9	1.821	2,1	1.684	2,0
Preparati a base di ferro	1.717	2,0	1.460	1,7	1.221	1,4	3.804	4,4	11.787	13,7	20.967	24,4	10.274	11,9	1.417	1,6	1.116	1,3
Acido folico	2.287	2,7	2.746	3,2	3.332	3,9	28.363	32,9	11.836	13,7	7.193	8,4	4.823	5,6	624	0,7	731	0,9

Figura 4.1.1. Prevalenza d'uso di vitamine, minerali e preparazioni antianemiche nei periodi prima, durante e dopo la gravidanza**Figura 4.1.2.** Prevalenza d'uso (%) di vitamine, minerali e preparazioni antianemiche nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza

4.2 Farmaci per i disturbi della secrezione acida

Key point

- Le straniere PFPM presentano consumi maggiori di farmaci per il controllo della secrezione acida rispetto alle donne italiane e PSA, specialmente nel periodo preconcezionale.

Esaminando i dati relativi al consumo dei farmaci per contrastare i disturbi della secrezione acida si osserva come le prevalenze d'uso siano comprese tra il 2 e il 7% in funzione del periodo e della popolazione in esame (Tabella 4.2.1, Figura 4.2.1).

I consumi maggiori si osservano nei nove mesi prima della gravidanza, in particolare per le straniere PFPM, che hanno prevalenze d'uso più elevate rispetto alle italiane e alle straniere PSA anche durante e dopo la gravidanza. Un minor utilizzo è osservato dopo il parto per tutte e tre le popolazioni e in generale per le straniere PSA, che presentano dei valori di prevalenza d'uso più bassi in tutti i trimestri analizzati (Figura 4.2.2). Anche il numero di nuove utilizzatrici risulta più elevato nelle donne PFPM (Figura 4.2.3).

Questo risultato suggerisce che alcune abitudini e gli stili di vita potrebbero essere correlati all'aumento dei casi di pirosi gastrica e reflusso esofageo in questa popolazione. La tendenza tra le straniere a preferire cibi piccanti, soprattutto tra le donne provenienti dall'Asia, potrebbe in parte spiegare le differenze osservate (1). La prescrizione di misoprostolo, farmaco controindicato in gravidanza perché può provocare diarrea, contrazioni uterine, vertigini, sanguinamento vaginale (2), è assente o minima in tutti e tre i gruppi di donne. Bisogna tener conto che questi farmaci possono essere acquistati senza l'obbligo di prescrizione medica, quindi una parte del consumo può non essere intercettata attraverso lo studio dei flussi sanitari.

Bibliografia

1. Choe JW, Joo MK, Kim HJ, et al. Foods Inducing Typical Gastroesophageal Reflux Disease Symptoms in Korea. *J Neurogastroenterol Motil* 2017;23 3):363-69.
2. Allen R, O'Brien BM. Uses of misoprostol in obstetrics and gynecology. *Rev Obstet Gynecol* 2009;2(3):159-68.

Tabella 4.2.1. Donne con almeno una prescrizione di farmaci per i disturbi della secrezione acida nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza

	trimestri PRE GRAVIDANZA						trimestri IN GRAVIDANZA						trimestri POST GRAVIDANZA						
	-III		-II		-I		I		II		III		+I		+II		+III		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Italiane																			
Farmaci per i disturbi della secrezione acida	11.085	3,1	10.881	3,0	10.379	2,9	8.768	2,4	7.676	2,1	8.409	2,4	4.802	1,3	5.015	1,4	5.880	1,6	
Antiacidi	1.464	0,4	1.552	0,4	1.488	0,4	1.734	0,5	1.457	0,4	1.475	0,4	.589	0,2	738	0,2	829	0,2	
Misoprostolo	19	0,0	31	0,0	21	0,0	3	0,0	0	0,0	1	0,0	15	0,0	6	0,0	9	0,0	
Inibitori di pompa protonica	8.664	2,4	8.202	2,3	7.784	2,2	4.446	1,2	2.382	0,7	2.549	0,7	3.147	0,9	3.301	0,9	4.077	1,1	
Antagonisti del recettore H2	329	0,1	348	0,1	344	0,1	472	0,1	578	0,2	667	0,2	344	0,1	251	0,1	241	0,1	
Altri farmaci per ulcera peptica e MRGE	2.252	0,6	2.321	0,6	2.302	0,6	3.267	0,9	3.904	1,1	4.381	1,2	1.134	0,3	1.306	0,4	1.449	0,4	
Straniere PSA																			
Farmaci per i disturbi della secrezione acida	37	1,5	41	1,7	42	1,7	39	1,6	36	1,5	41	1,7	21	0,9	26	1,1	17	0,7	
Antiacidi	3	0,1	5	0,2	5	0,2	10	0,4	10	0,4	10	0,4	1	0,0	3	0,1	3	0,1	
Misoprostolo	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,0	0	0,0	0	0,0	
Inibitori di pompa protonica	29	1,2	32	1,3	33	1,3	19	0,8	16	0,6	15	0,6	14	0,6	16	0,6	15	0,6	
Antagonisti del recettore H2	0	0,0	1	0,0	2	0,1	6	0,2	4	0,2	3	0,1	0	0,0	1	0,0	2	0,1	
Altri farmaci per ulcera peptica e MRGE	11	0,4	7	0,3	8	0,3	11	0,4	9	0,4	17	0,7	5	0,2	8	0,3	3	0,1	

segue

continua Tabella 4.2.1

	trimestri PRE GRAVIDANZA			trimestri IN GRAVIDANZA			trimestri POST GRAVIDANZA											
	-III	-II	-I	I	II	III	+	+	+									
	n	n	n	n	n	n	n	n	n									
	%	%	%	%	%	%	%	%	%									
Straniere PFPM																		
Farmaci per i disturbi della secrezione acida	3.312	3.420	3.313	3.435	4,0	2.701	3,1	2.816	3,3	1.798	2,1	1.976	2,3	2.151	2,5			
Antiacidi	557	0,6	575	0,7	549	0,6	809	0,9	588	0,7	572	0,7	317	0,4	353	0,4	402	0,5
Misoprostolo	13	0,0	16	0,0	10	0,0	6	0,0	3	0,0	2	0,0	6	0,0	7	0,0	7	0,0
Inibitori di pompa protonica	2.168	2,5	2.235	2,6	2.152	2,5	1.379	1,6	625	0,7	574	0,7	835	1,0	981	1,1	1.110	1,3
Antagonisti del recettore H2	72	0,1	79	0,1	72	0,1	132	0,2	117	0,1	124	0,1	81	0,1	62	0,1	66	0,1
Altri farmaci per ulcera peptica e MRGE	1.042	1,2	1.084	1,3	1.073	1,2	1.626	1,9	1.615	1,9	1.778	2,1	769	0,9	841	1,0	888	1,0

Figura 4.2.1. Prevalenza d'uso di farmaci per i disturbi della secrezione acida nei periodi prima, durante e dopo la gravidanza

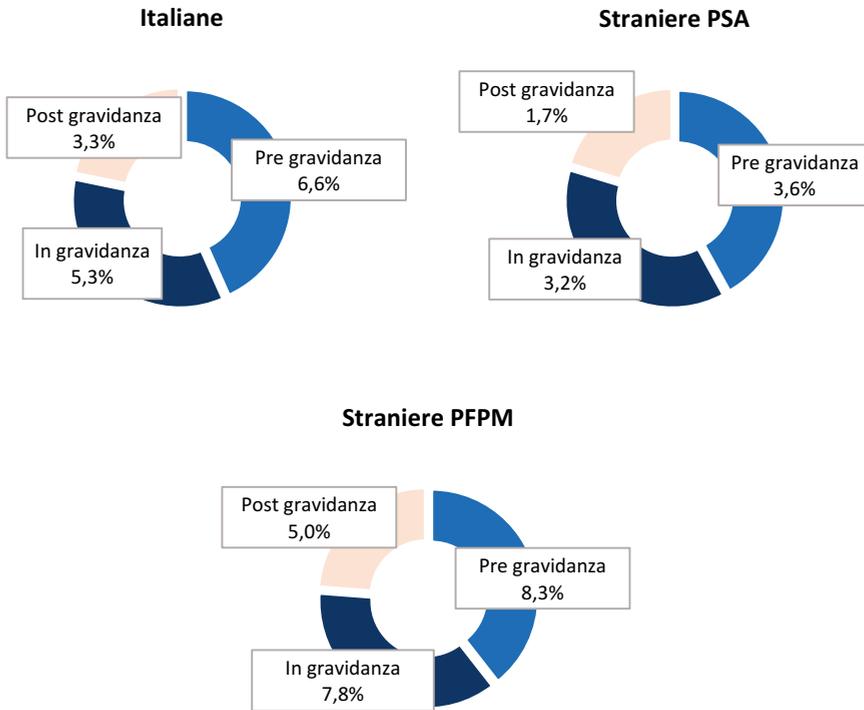


Figura 4.2.2. Prevalenza d'uso (%) dei farmaci per i disturbi della secrezione acida nei periodi prima, durante e dopo la gravidanza

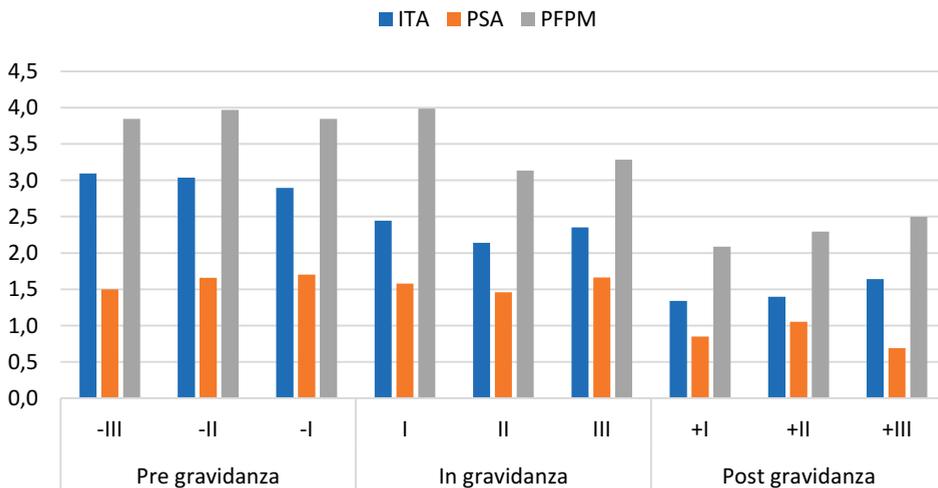
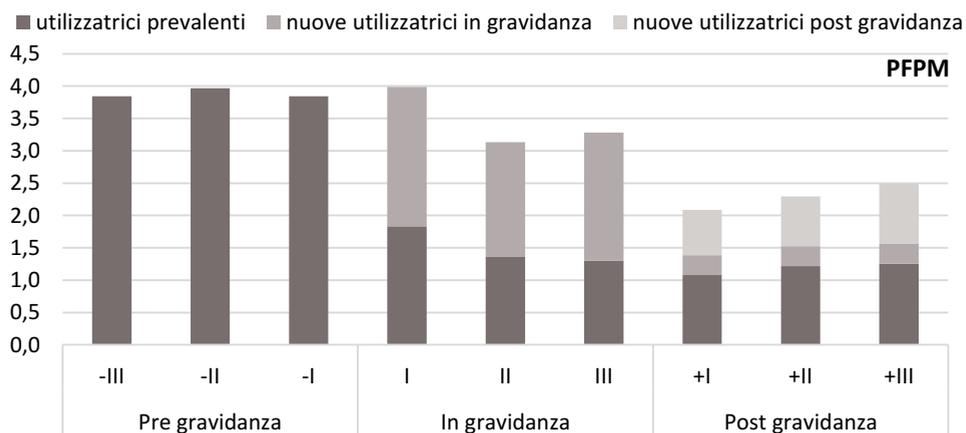
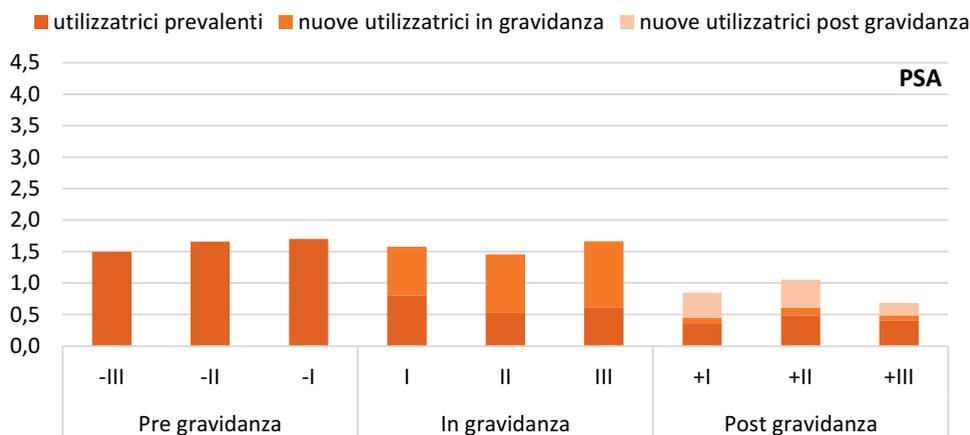
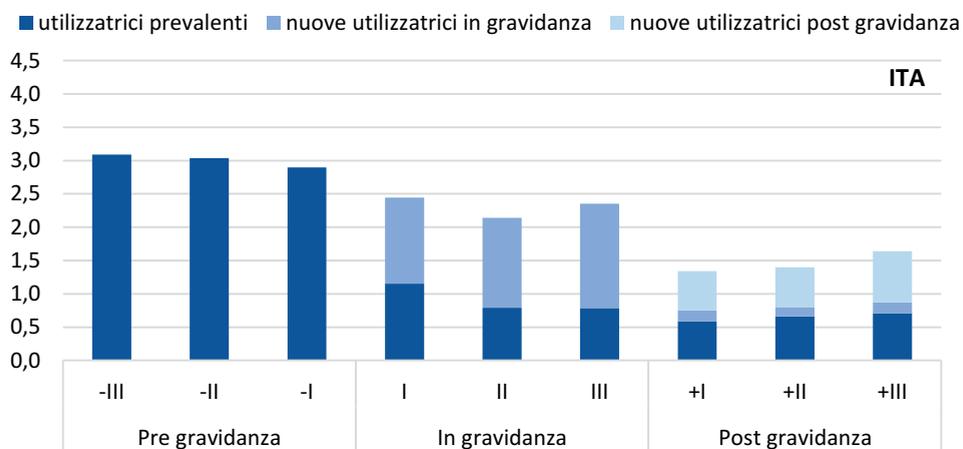


Figura 4.2.3. Prevalenza d'uso (%) dei farmaci per i disturbi della secrezione acida per tipologia di utilizzatrice nei periodi prima, durante e dopo la gravidanza

4.3 Progestinici

Key points

- I progestinici vengono prescritti prevalentemente nel primo trimestre di gravidanza; il maggior consumo riguarda le donne italiane mentre le donne PFPM registrano il consumo minore.
- L'appropriatezza prescrittiva dei progestinici presenta margini di incertezza.

La prescrizione del progesterone nel primo trimestre di gravidanza, con l'obiettivo di ridurre l'incidenza di aborto spontaneo, è una pratica consolidata in Italia a fronte di scarse evidenze di letteratura (1,2). I risultati di una revisione Cochrane del 2013 (3) sostengono la mancanza di efficacia del progesterone nella profilassi dell'aborto spontaneo. Un recente studio controllato randomizzato conferma che l'uso del progesterone durante il primo trimestre di gravidanza non è efficace per il trattamento di questa complicanza ostetrica (4). Un aggiornamento della revisione Cochrane che ha incluso 13 trials di qualità moderata, per un totale di 2.556 donne con una storia di aborti ripetuti, suggerisce che la somministrazione di progestinici sia invece in grado di ridurre il rischio di aborto spontaneo nelle donne con storia di abortività ripetuta, definita come tre o più precedenti aborti spontanei (5). Dati di letteratura suggeriscono inoltre che l'uso del progesterone possa ridurre l'incidenza di parto pretermine nelle donne a rischio di tale esito (6). Il recente aggiornamento della linea guida del NICE sul parto pretermine (7) prevede il progesterone per via vaginale per la profilassi del parto pretermine. La linea guida raccomanda di iniziare il trattamento tra 16 e 24 settimane e di protrarlo almeno fino alla 34esima settimana di gravidanza.

Nella Tabella 4.3.1 e nelle Figure 4.3.1 e 4.3.2 si osserva che nel primo trimestre di gravidanza l'uso del progesterone aumenta notevolmente in tutte le popolazioni di donne esaminate, raggiungendo il 17% tra le italiane. Complessivamente nel primo trimestre sono le donne straniere PFPM a ricevere il minor numero di prescrizioni (8,2% vs 17,1% italiane e 14,5% PSA) probabilmente perché, essendo in media più giovani delle italiane (età media al parto: 29 vs 32 anni delle italiane), hanno un minor rischio di minaccia di aborto e perché, più spesso delle altre, non ricevono o ricorrono tardivamente ai controlli in gravidanza (8).

Nonostante l'uso dei progestinici in gravidanza non abbia evidenziato problemi di sicurezza, la gran parte delle prescrizioni descritte dalle analisi sembrano finalizzate a prevenire l'aborto spontaneo più che il parto pretermine visto che i consumi si riducono drasticamente nel secondo e terzo trimestre, in contrasto con le raccomandazioni del NICE per la profilassi del parto pretermine (7). Sembra pertanto rimanere confermata una modalità prescrittiva inappropriata che è stata sempre riportata negli studi condotti in Italia (1,2). La Figura 4.3.3. evidenzia come l'uso del farmaco risulti più frequente tra le donne che hanno avuto più di due aborti spontanei, indipendentemente dai gruppi considerati. Queste prescrizioni, seppur contenute, appaiono in linea con i dati di letteratura (6).

Bibliografia

1. Donati S, Baglio G, Spinelli A, Grandolfo ME. Drug use in pregnancy among Italian women. *Eur J Clin Pharmacol* 2000;56(4):323-8.
2. Maraschini A, Ventura M, Senatore S, et al. Consumo di farmaci in gravidanza e appropriatezza prescrittiva nella regione Lazio. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (Rapporti ISTISAN 16/29).
3. Haas DM, Ramsey PS. Progestogen for preventing miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(10):CD003511. Update in: *Cochrane Database Syst Rev* 2018;10:CD003511.
4. Coomarasamy A, Devall AJ, Cheed V, et al. A Randomized Trial of Progesterone in Women with Bleeding in Early Pregnancy. *N Engl J Med* 2019;380(19):1815-24.
5. Haas DM, Hathaway TJ, Ramsey PS. Progestogen for preventing miscarriage in women with recurrent miscarriage of unclear etiology. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;11:CD003511.
6. Sykes L, Bennet PR. Efficacy of progesterone for prevention of preterm birth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018;52:126-36.
7. National Institute for Health and Care Excellence (UK). Preterm labour and birth: [A] Evidence review for clinical effectiveness of prophylactic progesterone in preventing preterm labour. NICE guideline NG25 Evidence review August 2019. London: NICE. [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK552302/>] (ultimo accesso 27/07/2020).
8. Spinelli A, Grandolfo M, Donati S, et al. Assistenza alla nascita tra le donne immigrate. In Morrone A, Spinelli A, Geraci S, Toma L, Andreozzi S. Immigrati e Zingari: salute e disuguaglianze. Roma: Istituto Superiore di Sanità 2003 (Rapporto ISTISAN 03/4).

Tabella 4.3.1. Donne con almeno una prescrizione di progestinici nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza

	trimestri PRE GRAVIDANZA			trimestri IN GRAVIDANZA						trimestri POST GRAVIDANZA								
	-III	-II	-I	I	II	III	+I	+II	+III	n	%	n	%					
Italiane																		
Progestinici	7 495	2,1	9 204	2,6	12 067	3,4	61 137	17,06	27 826	7,76	14 688	4,11	327	0,1	341	0,1	776	0,2
Progesterone	6 679	1,9	8 344	2,3	11 228	3,1	59 007	16,46	23 513	6,56	11 389	3,19	182	0,1	198	0,1	536	0,2
Altri progestinici	1 279	0,4	1 399	0,4	1 713	0,5	6 235	1,74	6 508	1,82	4 130	1,16	150	0,0	148	0,0	272	0,1
Straniere PSA																		
Progestinici	71	2,9	71	2,9	102	4,1	357	14,45	122	4,94	71	2,88	2	0,1	3	0,1	5	0,2
Progesterone	69	2,8	69	2,8	98	4,0	348	14,09	113	4,57	65	2,64	2	0,1	2	0,1	5	0,2
Altri progestinici	3	0,1	5	0,2	14	0,6	30	1,21	16	0,65	9	0,37	0	0,0	1	0,0	0	0,0
Straniere PFPPI																		
Progestinici	924	1,1	1 000	1,2	1 234	1,4	7 076	8,21	3 527	4,09	2 213	2,58	42	0,1	79	0,1	148	0,2
Progesterone	772	0,9	837	1,0	1 079	1,3	6 943	8,06	3 141	3,65	1 902	2,22	27	0,0	41	0,1	91	0,1
Altri progestinici	198	0,2	204	0,2	210	0,2	367	0,43	548	0,64	384	0,45	15	0,0	42	0,1	61	0,1

Figura 4.3.1. Prevalenza d'uso di progestinici nei periodi prima, durante e dopo la gravidanza

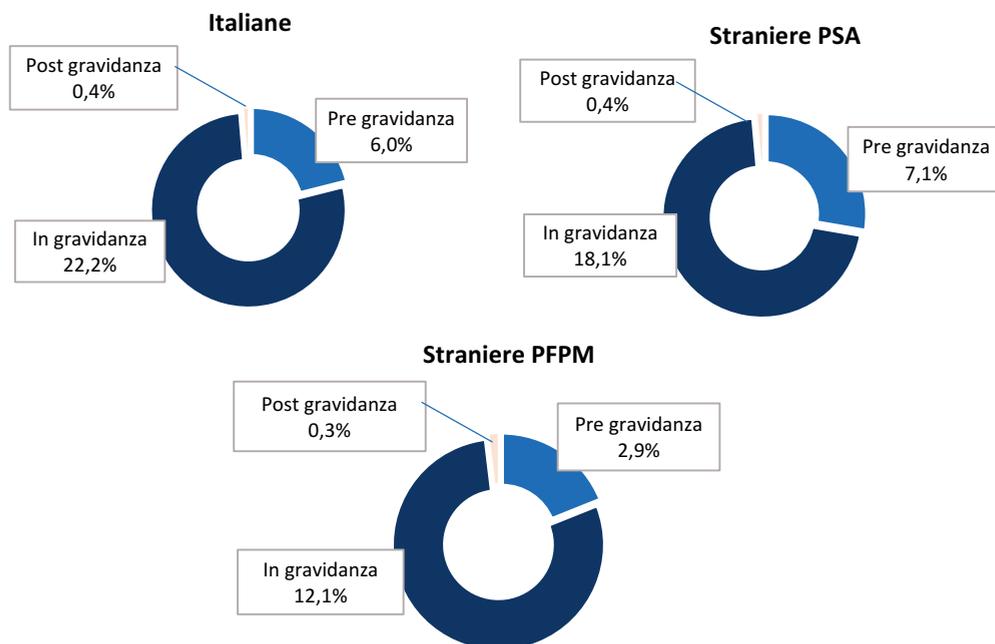


Figura 4.3.2. Prevalenza d'uso (%) di progestinici nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza

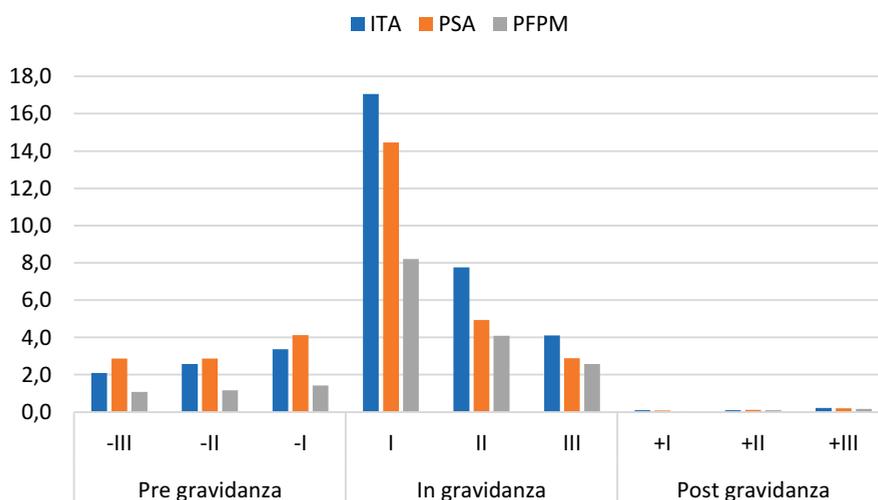
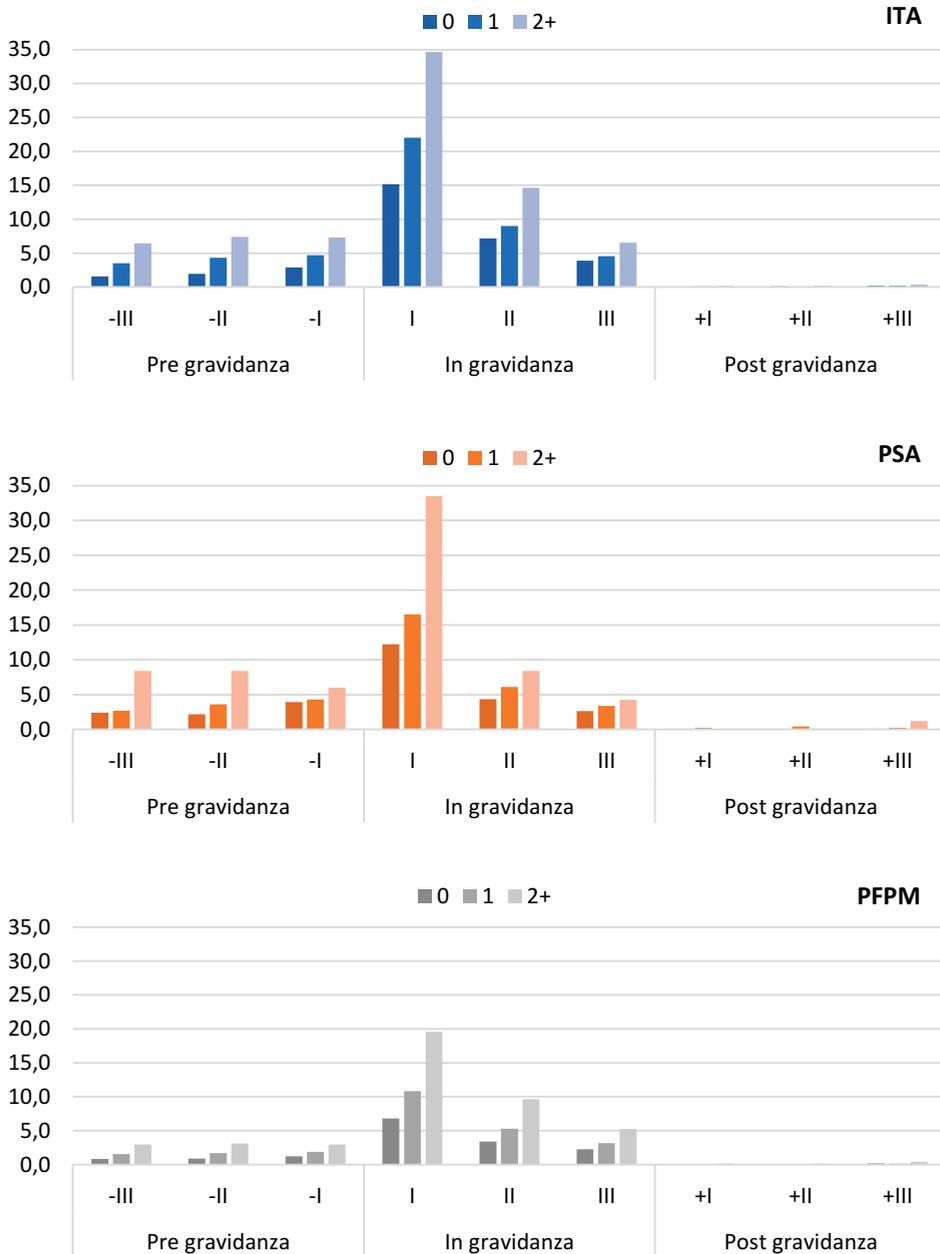


Figura 4.3.3. Prevalenza d'uso (%) di progestinici per numero di aborti spontanei progressi nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza



4.4 Gonadotropine

Key point

- Nel trimestre che precede il concepimento il maggior numero di prescrizioni di gonadotropine riguarda le donne PSA.

Complessivamente, l'infertilità riguarda circa il 15% delle coppie (1). Le cause sono numerose e di diversa natura; alcune di queste sono associate a disturbi dell'ovulazione (2). L'utilizzo delle gonadotropine prima del concepimento può essere raccomandato sia nelle donne che presentano forme di anovularietà ma intendono concepire con rapporti spontanei, sia come terapia durante i trattamenti di procreazione assistita per indurre uno sviluppo multiplo follicolare al fine di aumentare i tassi di gravidanza (3).

Dall'analisi della Tabella 4.4.1 e delle Figure 4.4.1 e 4.4.2 si osserva che l'uso delle gonadotropine è compreso tra l'1% e il 2% del totale delle donne prese in esame e riguarda il periodo preconcezionale e il primo trimestre della gravidanza. Le straniere PSA sono le maggiori utilizzatrici (1,82%), seguite dalle Italiane (1,28%) e poi dalle PFPM (0,67%). Questo dato è direttamente proporzionale al numero delle donne che ricorrono ai trattamenti di PMA, come si osserva nella Figura 4.4.3 in cui viene rappresentata la distribuzione dei trattamenti per gruppi di donne e per esposizione alla PMA. Le straniere PFPM, probabilmente per l'età media più bassa al parto e per aspetti di natura culturale e socio-economica, ricorrono meno frequentemente ai trattamenti di PMA rispetto alle altre donne considerate. Dall'analisi dei dati non sembrano emergere aspetti di inappropriata prescrizione meritevoli di attenzione.

Bibliografia

1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). National Public Health Action Plan for the Detection, Prevention, and Management of Infertility. Atlanta, Georgia: Centers for Disease Control and Prevention, June 2014.
2. ESHRE Capri Workshop Group. Health and fertility in World Health Organization group 2 anovulatory women. Hum Reprod Update 2012;18(5):586-99.
3. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). AIFA-position paper "Approccio farmacologico all'infertilità di coppia: le gonadotropine [https://www.sigo.it/wp-content/uploads/2018/03/AIFA_Position-Paper-gonadotropine.pdf] (ultimo accesso 27/07/2020).

Tabella 4.4.1. Donne con almeno una prescrizione di gonadotropine nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza

	trimestri PRE GRAVIDANZA			trimestri IN GRAVIDANZA			trimestri POST GRAVIDANZA											
	-III	-II	-I	I	II	III	+I	+II	+III									
	n	n	n	n	n	n	n	n	n									
	%	%	%	%	%	%	%	%	%									
Italiane																		
Gonadotropine	4.195	1,17	5.162	1,44	9.392	2,62	4.571	1,28	11	0,00	3	0,00	9	0,00	26	0,01	57	0,02
Straniere PSA																		
Gonadotropine	46	1,86	57	2,31	102	4,13	45	1,82	0	0,00	1	0,04	0	0,00	0	0,00	2	0,08
Straniere PFPM																		
Gonadotropine	429	0,50	533	0,62	1.120	1,30	581	0,67	3	0,00	2	0,00	3	0,00	4	0,00	8	0,01

Figura 4.4.1. Prevalenza d'uso di gonadotropine nei periodi prima, durante e dopo la gravidanza

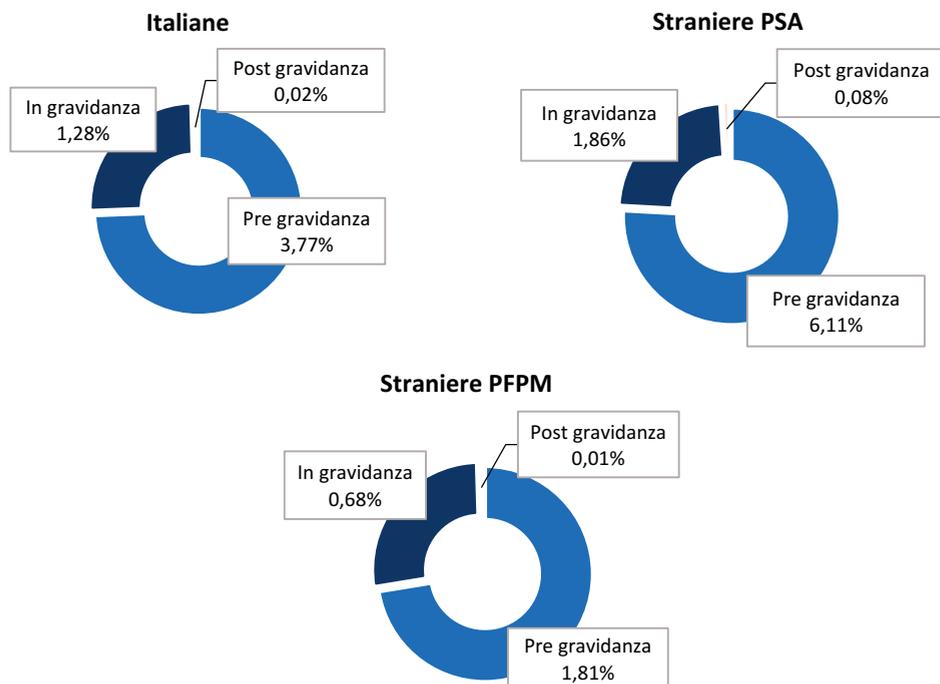


Figura 4.4.2. Prevalenza d'uso (%) di gonadotropine nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza

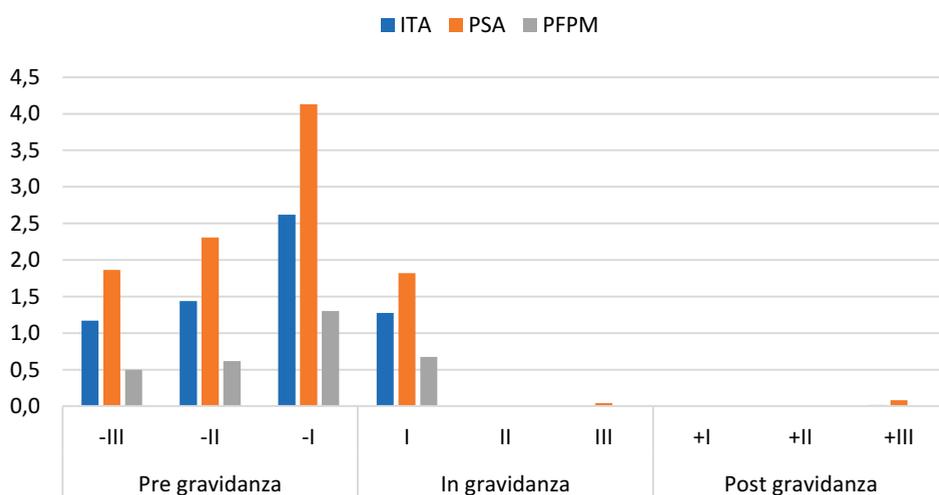
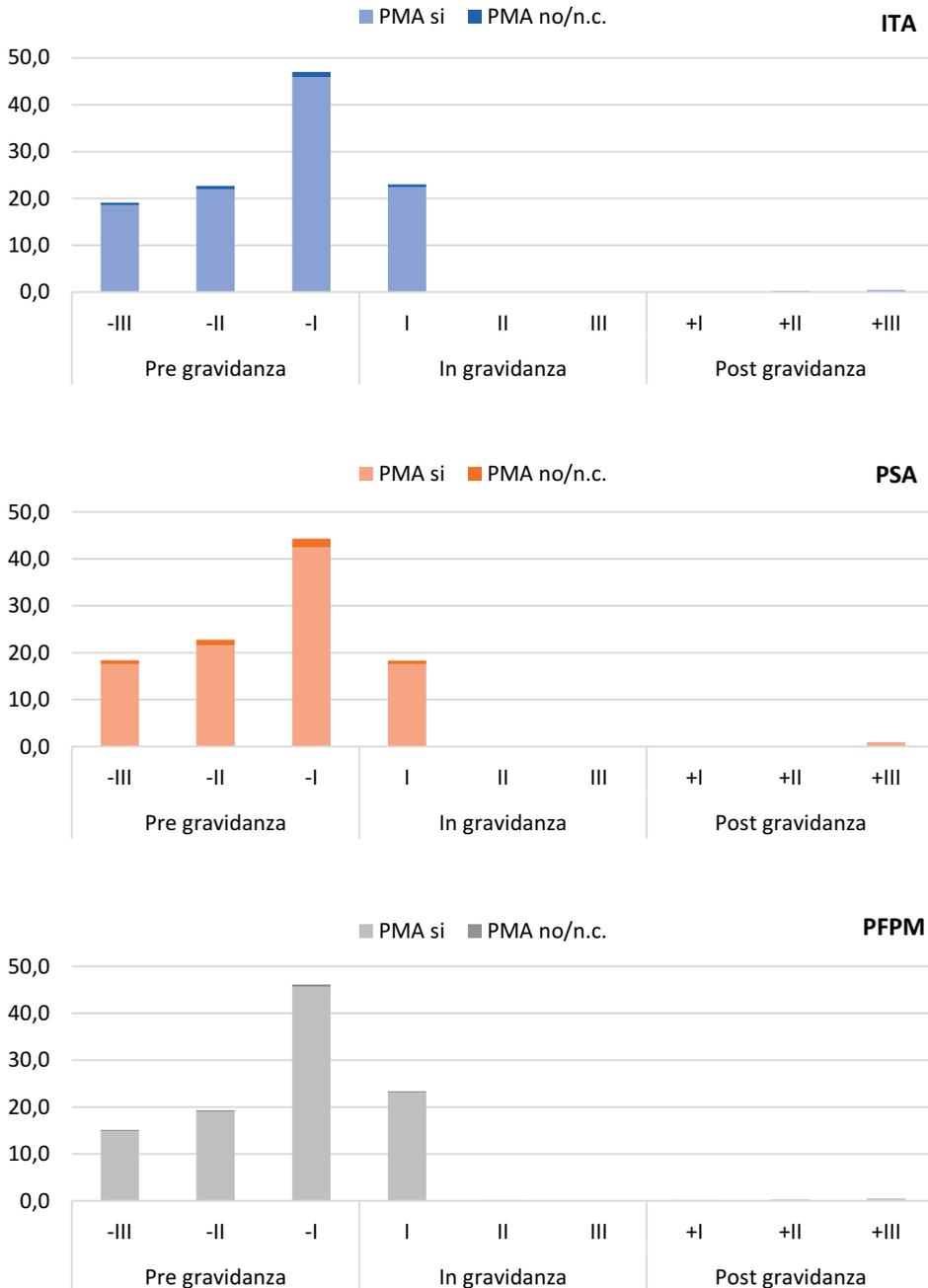


Figura 4.4.3. Prevalenza d'uso (%) di gonadotropine per ricorso a PMA nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza*

* Non include i dati di Lazio e Umbria

4.5 Eparinici

Key point

- Le eparine a basso peso molecolare dopo parto cesareo vengono utilizzate nel 60% delle italiane, nel 55% delle PSA e nel 54% delle PFFM con un gradiente simile per età materna.

Nelle donne italiane il ricorso agli eparinici in gravidanza raggiunge il 5,7%, valore non differente da quello delle straniere PSA (Tabella 4.5.1, Figure 4.5.1 e 4.5.2). Un utilizzo minore (2,8%), spiegabile in parte dall'età media al parto più bassa (25,5% con età superiore ai 35 anni rispetto a circa il 40% delle donne italiane), riguarda le PFFM. Queste percentuali aumentano decisamente per tutti e tre i gruppi nel periodo immediatamente successivo al parto, raggiungendo nelle donne italiane circa il 24% e nelle straniere PSA e PFFM il 20%, in percentuale leggermente più bassa rispetto alla proporzione di ricorso al parto cesareo riportata nella popolazione in esame, pari rispettivamente al 31% nelle italiane e al 28% nelle straniere.

Se si considerano le donne sottoposte a taglio cesareo (Tabella 4.5.1, Figura 4.5.3) non emergono sostanziali differenze tra i gruppi in studio; infatti le eparine vengono utilizzate per la prevenzione del tromboembolismo venoso dopo intervento chirurgico nel 60% delle italiane, nel 55% delle PSA e nel 54% delle PFFM con un gradiente simile per età. Le donne sottoposte a taglio cesareo ricevono una tromboprofilassi a causa dell'aumentato rischio di tromboembolismo venoso (TEV). Secondo le linee guida nazionali (SISSET) (1) e internazionali ACCP (2) e NICE (3) la scelta del tipo di profilassi (calze graduate, idratazione, mobilizzazione precoce, eparine a basso peso molecolare) in gravidanza deve tener conto del rischio individuale di malattia tromboembolica. Va comunque sottolineato che la tromboprofilassi farmacologica per sei settimane dopo il parto è riservata alle pazienti ad alto rischio di TEV, nelle quali fattori di rischio significativi persistono in puerperio.

Bibliografia

1. Linee guida SISSET Screening di Trombofilia e Indicazioni alla Profilassi Farmacologica in Gravidanza 2007 [<http://www.siset.org/images/PDF/LG5.pdf>] (ultimo accesso 27/07/2020).
2. Bates MB, Greer IA, Middeldorp S, et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy and pregnancy. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (9th edition). Chest 2012;141.
3. National Institute for Health and Care Excellence (UK). Clinical guideline on caesarean section (NICE Clinical guideline 132). London: NICE. Published: 23 november 2011. Last updated 4 september 2019 [<https://www.nice.org.uk/guidance/cg132>] (ultimo accesso 27/07/2020).

Tabella 4.5.1. Donne con almeno una prescrizione di eparinici per tipologia di parto (cesareo no/sì) e per classe d'età nei trimestri prima, dopo e durante la gravidanza

	trimestri PRE GRAVIDANZA						trimestri IN GRAVIDANZA						trimestri POST GRAVIDANZA					
	-III	-II	-I	I	II	III	I	II	III	III	+	+	+	+	+	+		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
Italiane																		
Eparinici																		
Cesareo no	2.884	0,8	2.773	0,8	3.123	0,9	8.689	2,4	9.830	2,7	16.435	4,6	83.142	23,2	972	0,3	1.151	0,3
≤ 34	1.323	0,5	1.400	0,6	1.499	0,6	4.036	1,6	4.838	2,0	8.143	3,3	16.180	6,5	544	0,2	735	0,3
35-39	658	0,4	744	0,5	729	0,5	1.733	1,1	2.310	1,5	4.165	2,7	7.592	4,8	298	0,2	436	0,3
≥ 40	437	0,6	425	0,6	484	0,7	1.487	2,2	1.699	2,5	2.778	4,0	5.891	8,5	177	0,3	221	0,3
Cesareo sì	228	1,1	231	1,1	286	1,4	816	4,0	829	4,0	1.200	5,9	2.697	13,1	69	0,3	78	0,4
≤ 34	1561	1,4	1.373	1,2	1.624	1,5	4.653	4,2	4.992	4,5	8.292	7,5	66.962	60,2	428	0,4	416	0,4
35-39	565	1,0	439	0,8	448	0,8	1.249	2,2	1.642	2,9	3.068	5,5	32.117	57,0	203	0,4	185	0,3
≥ 40	532	1,4	482	1,3	477	1,3	1.571	4,3	1.741	4,7	2.990	8,0	23.028	62,4	134	0,4	153	0,4
Straniere PSA																		
Eparinici	17	0,7	14	0,6	12	0,5	63	2,6	65	2,6	104	4,2	476	19,3	7	0,3	5	0,2
Cesareo no	9	0,5	7	0,4	5	0,3	37	2,0	38	2,1	63	3,5	121	6,7	4	0,2	3	0,2
≤ 34	3	0,4	3	0,4	2	0,2	10	1,2	14	1,6	18	2,1	38	4,4	1	0,1	2	0,2
35-39	4	0,6	3	0,4	1	0,1	17	2,5	16	2,3	31	4,5	55	7,9	2	0,3	0	0,0
≥ 40	2	0,8	1	0,4	2	0,8	10	4,2	8	3,3	14	5,8	28	11,7	1	0,4	1	0,4
Cesareo sì	8	1,3	7	1,1	7	1,1	26	4,1	27	4,2	41	6,4	355	55,5	3	0,5	2	0,3
≤ 34	1	0,4	2	0,9	2	0,9	4	1,7	2	0,9	9	3,9	108	46,6	2	0,9	0	0,0
35-39	3	1,2	2	0,8	1	0,4	9	3,6	10	4,0	16	6,4	141	56,4	0	0,0	1	0,4
≥ 40	4	2,5	3	1,9	4	2,5	13	8,2	15	9,5	16	10,1	106	67,1	1	0,6	1	0,6

segue

continua Tabella 4.5.1

	trimestri PRE GRAVIDANZA						trimestri IN GRAVIDANZA						trimestri POST GRAVIDANZA						
	-III		-II		-I		I		II		III		+I		+II		+III		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Straniere PFPM	496	0,6	423	0,5	372	0,4	700	0,8	1.078	1,3	1.908	2,2	16.225	18,8	228	0,3	249	0,3	
Eparinici	276	0,4	227	0,4	227	0,4	367	0,6	602	1,0	1.023	1,7	3.383	5,4	151	0,2	181	0,3	
Cesareo no	≤ 34	195	0,4	157	0,3	147	0,3	220	0,5	374	0,8	644	1,3	1.890	3,9	107	0,2	125	0,3
35-39	67	0,6	54	0,5	62	0,6	110	1,0	173	1,6	284	2,6	1.121	10,2	32	0,3	42	0,4	
≥ 40	14	0,5	16	0,6	18	0,7	37	1,4	55	2,0	95	3,6	372	13,8	12	0,5	14	0,5	
Cesareo si	220	0,9	196	0,8	145	0,6	333	1,4	476	2,0	885	3,7	12.842	53,8	77	0,3	68	0,3	
≤ 34	133	0,9	122	0,8	76	0,5	155	1,0	234	1,5	449	2,9	7.989	51,1	42	0,3	33	0,2	
35-39	65	1,1	55	0,9	33	0,5	99	1,6	145	2,3	302	4,9	3.619	58,4	21	0,3	19	0,3	
≥ 40	22	1,1	19	0,9	36	1,8	79	3,9	97	4,7	134	6,6	1.234	60,3	14	0,7	16	0,8	

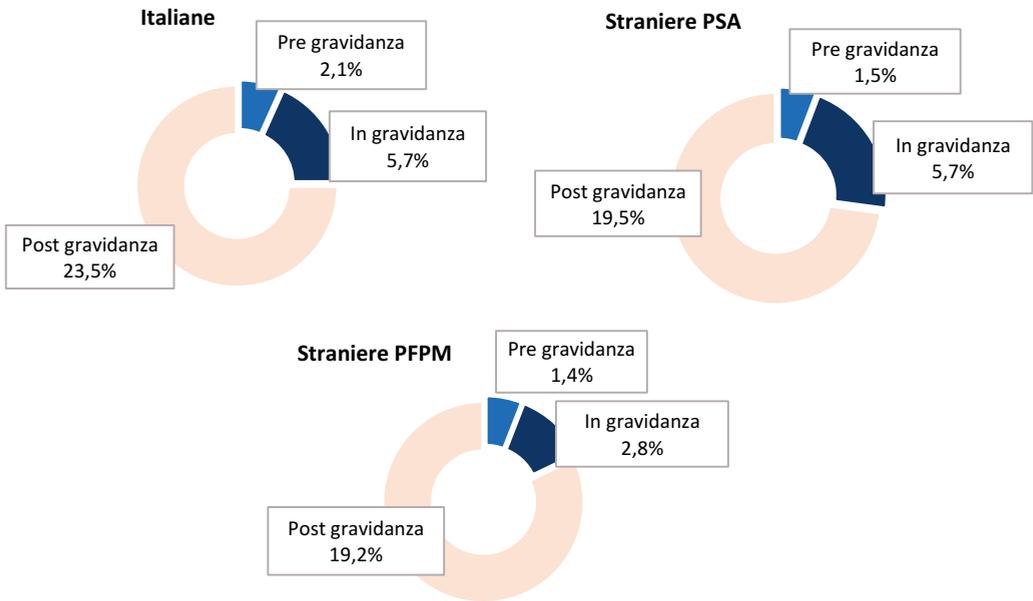
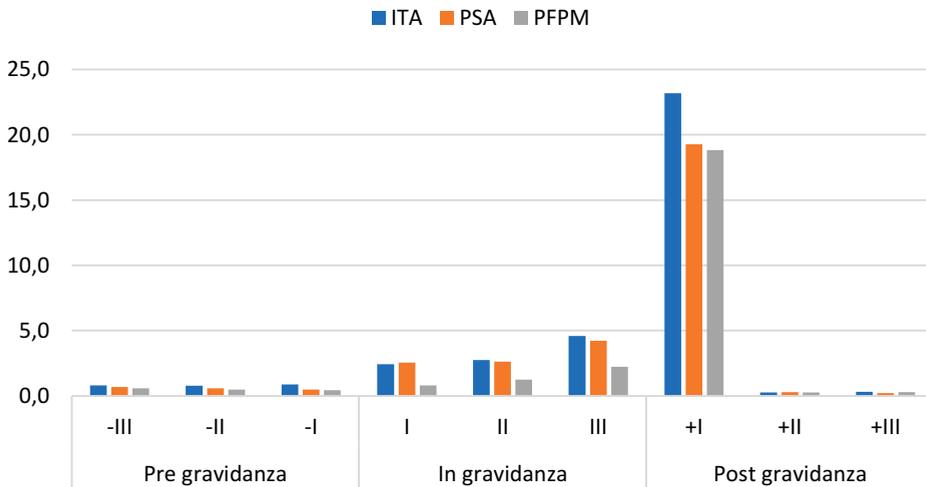
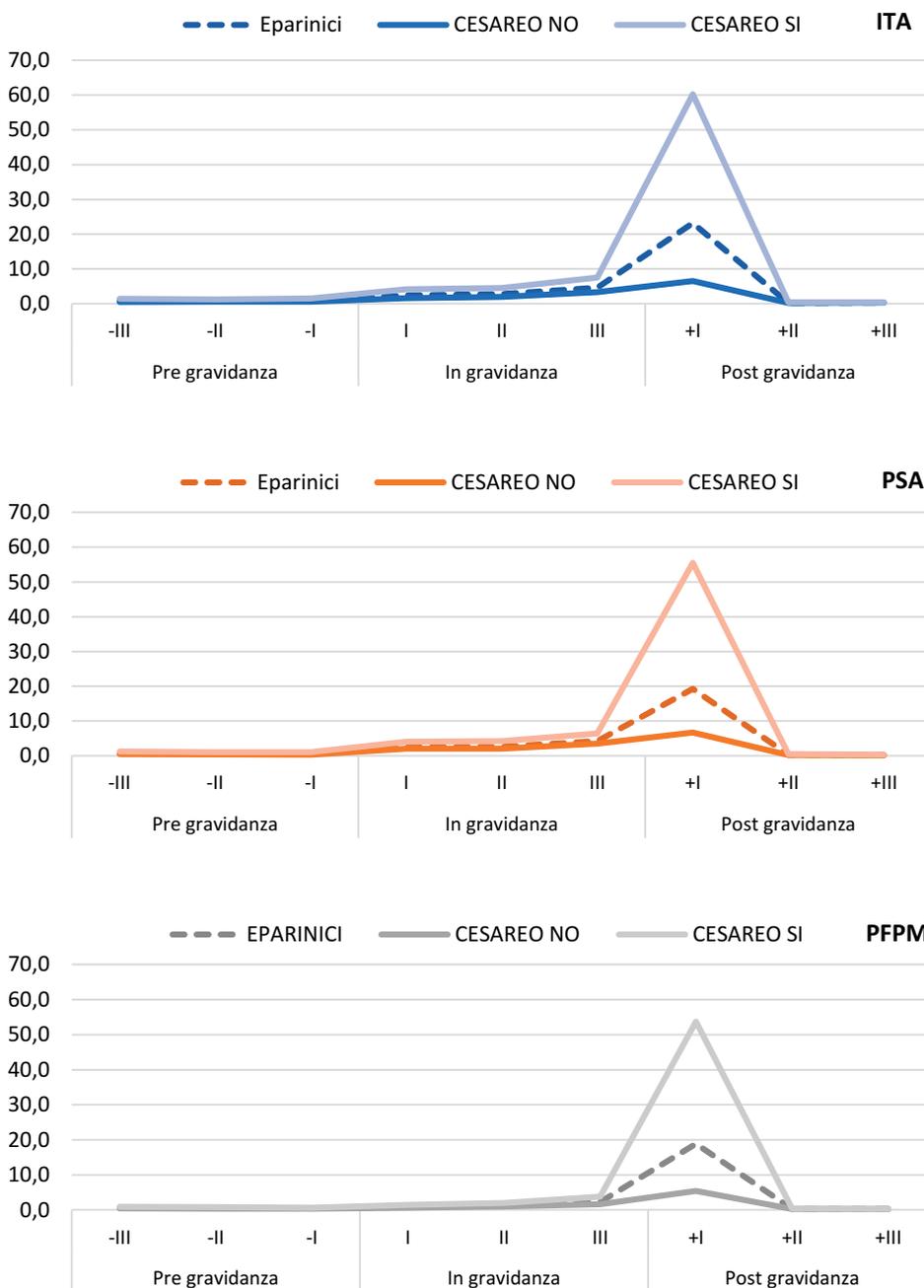
Figura 4.5.1. Prevalenza d'uso di eparinici nei periodi prima, durante e dopo la gravidanza**Figura 4.5.2.** Prevalenza d'uso (%) di eparinici nei trimestri prima, dopo e durante la gravidanza

Figura 4.5.3. Prevalenza d'uso (%) di eparinici per tipologia di parto (cesareo no/sì) nei trimestri prima, dopo e durante la gravidanza



4.6 Antibiotici per uso sistemico

Key points

- La prevalenza di prescrizioni di antibiotici per uso sistemico in gravidanza è pari a circa il 30% nelle donne italiane e PFPM e al 24,5% delle donne PSA.
- In ambito ostetrico è urgente una riflessione sulla scelta delle molecole per contenere il fenomeno dell'antibiotico-resistenza.

L'utilizzo degli antibiotici si mantiene abbastanza costante nei diversi gruppi di donne e nel corso del periodo in studio, con un picco nel secondo trimestre di gravidanza e nel primo dopo il parto. Circa una donna su tre riceve un antibiotico, con percentuali che passano per le donne italiane dal 35,1% prima al 32,3% in corso e al 29,9% dopo la gravidanza; per le PSA la proporzione è rispettivamente pari al 26,2%, al 25,2% e al 24,5%, mentre per le PFPM i valori osservati sono del 29,5%, del 30,1% e del 27% (Tabella 4.6.1, Figure 4.6.1 e 4.6.2). Il dato rilevato in gravidanza è in linea con le prevalenze d'uso riportate da altri studi *population-based* a livello europeo, comprese tra il 27% e il 32% (1). Va comunque tenuto conto che una quota non irrilevante di antibiotici viene acquistata privatamente: quindi le differenze osservate potrebbero essere più ampie, in particolare tra le italiane e le PFPM che, in ragione di un più basso livello economico, ricorrono alla prescrizione a carico del SSN.

La categoria di farmaci più utilizzata è quella degli antibatterici beta-lattamici, penicilline, con valori che oscillano per i tre gruppi di donne tra il 6% prima e in corso gravidanza e il 10% nel primo trimestre dopo il parto, in particolare per la profilassi post operatoria nelle donne sottoposte a taglio cesareo (Tabella 4.6.1). Questa categoria di farmaci viene prescritta per il trattamento delle infezioni più comuni in gravidanza, come quelle del tratto urinario e delle vie respiratorie. Uno studio condotto in Canada e pubblicato nel 2017 (2) ha riportato un maggior rischio di aborto spontaneo nelle donne trattate con macrolidi, già evidenziato in studi precedenti, con tetracicline e con chinoloni. Non viene riportato alcun aumento di rischio per le categorie maggiormente utilizzate quali penicilline e cefalosporine. Nei tre gruppi di donne presi in esame l'uso in gravidanza di tetracicline e aminoglicosidi è molto limitato ma non assente, anche se il maggior numero di prescrizioni è concentrato nel primo trimestre e sembra riconducibile a una "coda prescrittiva" del periodo preconcezionale.

Come già osservato, nelle donne italiane vi è un maggior ricorso agli esami per la diagnosi prenatale invasiva rispetto alle donne PFPM, spiegabile sia da un'età più elevata sia da fattori socio-culturali. Come descritto nella Tabella 4.6.2 e nella Figura 4.6.3, tra coloro che eseguono la diagnosi prenatale e coloro che non la eseguono non si osservano particolari differenze nel ricorso agli antibiotici nel periodo precedente l'inizio della gravidanza, mentre nel primo e secondo trimestre si osservano due picchi prescrittivi, rispettivamente in corrispondenza dell'epoca in cui si eseguono il prelievo dei villi coriali e l'amniocentesi. Il 25% di italiane e di PFPM che effettuano la villocentesi utilizza antibiotici nel primo trimestre di gravidanza e il 42% delle donne italiane e il 34% delle donne PSA e PFPM li

utilizza in corrispondenza dell'amniocentesi nel secondo trimestre. L'efficacia della profilassi antibiotica per ridurre il rischio di infezioni che possono essere indotte dall'invasività di questi esami non è stata confermata e le linee guida ISUOG (3) non la raccomandano.

La quasi totalità delle prescrizioni di antibiotici in gravidanza non sembra mostrare inapproprietezze in termini di scelta di molecole a rischio teratogeno. Occorre tuttavia sensibilizzare i professionisti sanitari sull'urgenza di contenere le prescrizioni in gravidanza e di scegliere con attenzione i principi attivi da utilizzare per limitare le gravi conseguenze legate al crescente fenomeno dell'antibiotico-resistenza.

Bibliografia

1. Petersen I, Gilbert R, Evans r, et al. Oral antibiotic prescribing during pregnancy in primary care. UK population-based study. *J Antimicrob Chemoter* 2010;65(10):2238-46
2. Muanda FT, Sheehy O, Bérard A. Use of antibiotics during pregnancy and risk of spontaneous abortion. *CMAJ* 2017;189(17):E625-E633.
3. Ghi T, Sotiriadis A, Calda P, et al. ISUOG Practice Guidelines: Invasive Procedures for Prenatal Diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;48(2):256-68.

Tabella 4.6.1. Donne con almeno una prescrizione di antibiotici per uso sistemico nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza

	trimestri PRE GRAVIDANZA						trimestri IN GRAVIDANZA						trimestri POST GRAVIDANZA						
	-III		-II		-I		I		II		III		+I		+II		+III		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Italiane																			
Antibiotici	53.066	14,8	53.699	15,0	53.723	15,0	43.972	12,3	58.651	16,4	40.851	11,4	55.849	15,6	35.107	9,8	40.518	11,3	
Tetracicline	1.190	0,3	1327	0,4	1.524	0,4	432	0,1	46	0,0	40	0,0	159	0,0	195	0,1	245	0,1	
Antibatterici beta-lattamici, penicilline	23.681	6,6	23.685	6,6	23.525	6,6	20.630	5,8	27.912	7,8	23.848	6,7	37.625	10,5	22.503	6,3	24.529	6,8	
Altri antibatterici beta-lattamici	8.074	2,3	8.023	2,2	8.003	2,2	3.996	1,1	4.124	1,2	3.752	1,0	9.941	2,8	4.352	1,2	5.507	1,5	
Sulfonamidi e trimetoprim	431	0,1	447	0,1	441	0,1	186	0,1	110	0,0	98	0,0	204	0,1	176	0,0	209	0,1	
Macrolidi e lincosamidi	13.591	3,8	13.619	3,8	13.651	3,8	11.975	3,3	19.995	5,6	7.174	2,0	6.832	1,9	6.194	1,7	8.239	2,3	
Aminoglicosidi	43	0,0	35	0,0	43	0,0	19	0,0	12	0,0	10	0,0	30	0,0	27	0,0	27	0,0	
Chinoloni	8.945	2,5	9.155	2,6	9.243	2,6	3.001	0,8	808	0,2	808	0,2	2.802	0,8	2.877	0,8	3.608	1,0	
Altri antibatterici	4.910	1,4	5.128	1,4	5.329	1,5	7.954	2,2	11.781	3,3	8.649	2,4	3.989	1,1	2.305	0,6	2.633	0,7	
Straniere PSA																			
Antibiotici	258	10,4	242	9,8	287	11,6	210	8,5	321	13,0	222	9,0	350	14,2	171	6,9	202	8,2	
Tetracicline	9	0,4	6	0,2	9	0,4	4	0,2	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	3	0,1	
Antibatterici beta-lattamici, penicilline	119	4,8	109	4,4	129	5,2	99	4,0	162	6,6	137	5,6	247	10,0	125	5,1	118	4,8	
Altri antibatterici beta-lattamici	28	1,1	25	1,0	37	1,5	20	0,8	17	0,7	20	0,8	59	2,4	21	0,9	22	0,9	
Sulfonamidi e trimetoprim	0	0,0	1	0,0	3	0,1	1	0,0	0	0,0	2	0,1	1	0,0	1	0,0	0	0,0	
Macrolidi e lincosamidi	79	3,2	66	2,7	78	3,2	60	2,4	104	4,2	38	1,5	36	1,5	20	0,8	43	1,7	
Aminoglicosidi	0	0,0	1	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
Chinoloni	44	1,8	46	1,9	45	1,8	11	0,4	4	0,2	2	0,1	15	0,6	9	0,4	18	0,7	
Altri antibatterici	17	0,7	21	0,9	17	0,7	35	1,4	62	2,5	44	1,8	22	0,9	11	0,4	9	0,4	

segue

continua Tabella 4.6.1

	trimestri PRE GRAVIDANZA						trimestri IN GRAVIDANZA						trimestri POST GRAVIDANZA					
	-III		-II		-I		I		II		III		+I		+II		+III	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Sraniere PFPM	10.760	12,5	10.921	12,7	10.903	12,7	9.505	11,0	12.644	14,7	9.689	11,3	12.251	14,2	8.006	9,3	8.254	9,6
Antibiotici	248	0,3	290	0,3	272	0,3	98	0,1	21	0,0	10	0,0	58	0,1	52	0,1	79	0,1
Tetracicline	5.920	6,9	5.992	7,0	5.793	6,7	5.460	6,3	7.308	8,5	5.891	6,9	9.205	10,7	5.989	7,0	5.881	6,8
Antibatterici beta-lattamici, penicilline	1.163	1,3	1.246	1,4	1.136	1,3	633	0,7	764	0,9	633	0,7	1.681	2,0	605	0,7	720	0,8
Altri antibatterici beta-lattamici	83	0,1	107	0,1	112	0,1	59	0,1	30	0,0	29	0,0	30	0,0	41	0,0	50	0,1
Sulfonamidi e trimetoprim	2.255	2,6	2.293	2,7	2.266	2,6	1.647	1,9	2.629	3,1	1.503	1,8	1.103	1,3	1.002	1,2	1.148	1,3
Macrolidi e lincosamidi	5	0,0	4	0,0	3	0,0	2	0,0	1	0,0	2	0,0	3	0,0	3	0,0	2	0,0
Aminoglicosidi	1.774	2,1	1.808	2,1	1.882	2,2	789	0,9	220	0,3	172	0,2	541	0,6	543	0,6	693	0,8
Chinoloni	801	0,9	795	0,9	926	1,1	1.726	2,0	2.948	3,4	2.246	2,6	644	0,7	450	0,5	460	0,5
Altri antibatterici																		

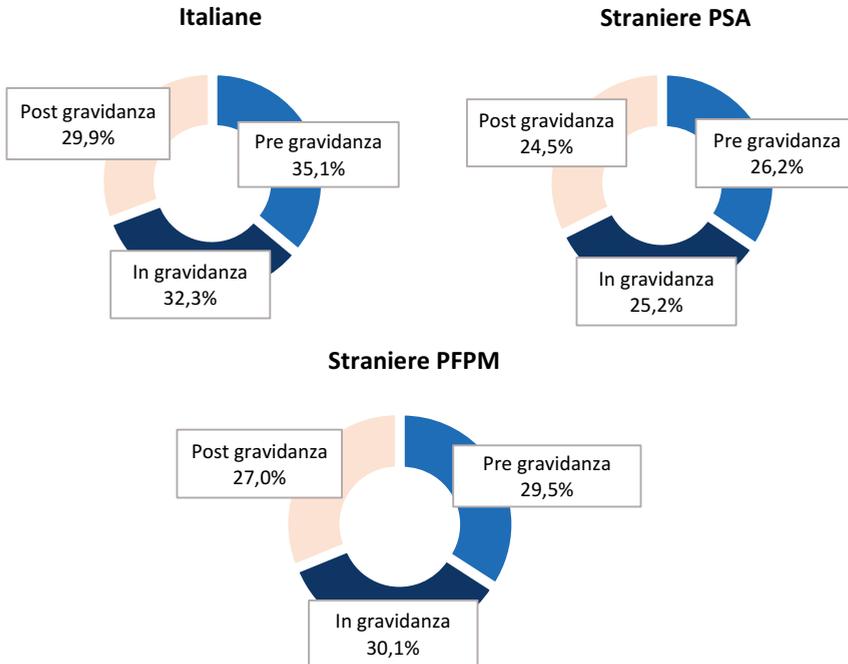
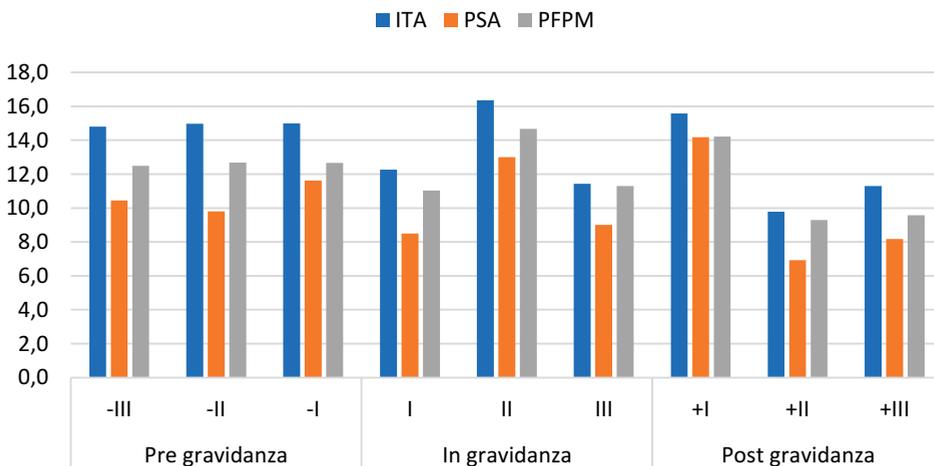
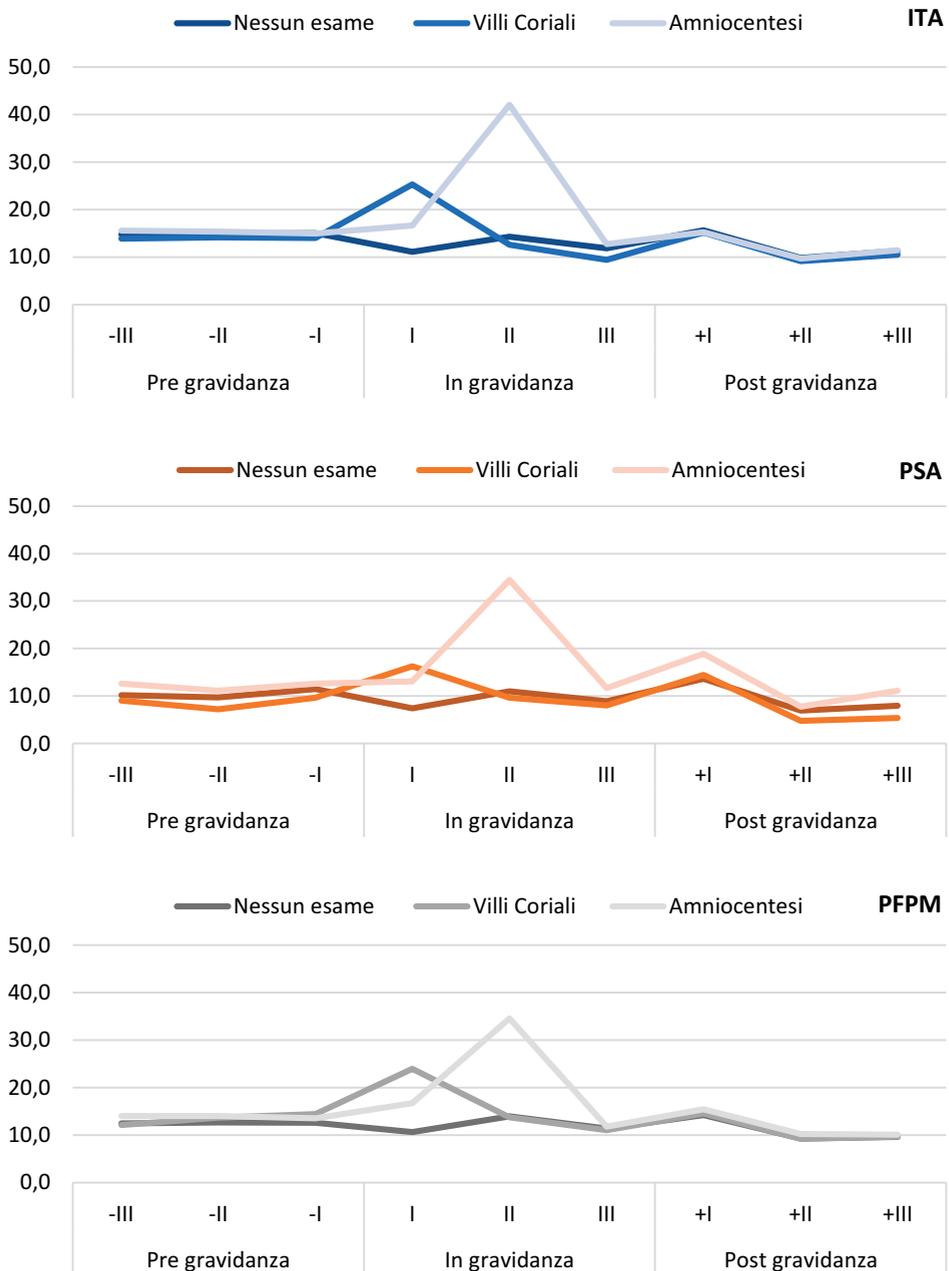
Figura 4.6.1. Prevalenza d'uso di antibiotici per uso sistemico nei periodi prima, durante e dopo la gravidanza**Figura 4.6.2.** Prevalenza d'uso (%) di antibiotici per uso sistemico nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza

Tabella 4.6.2. Prevalenza d'uso di antibiotici per uso sistemico per diagnosi prenatale invasiva (o nessun esame) nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza

	trimestri PRE GRAVIDANZA			trimestri IN GRAVIDANZA			trimestri POST GRAVIDANZA											
	-III	-II	-I	I	II	III	+	+II	+III									
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%								
Italiane																		
Nessun esame	45.873	14,8	46.508	15,0	46.681	15,1	34.494	11,1	44.337	14,3	35.359	11,9	48.488	15,6	30.544	9,9	35.192	11,4
Villi Coriali	2.596	13,9	2.645	14,2	2.622	14,1	4.720	25,3	2.354	12,6	1.761	9,5	2.834	15,2	1.715	9,2	1.956	10,5
Amniocentesi	4.372	15,6	4.324	15,4	4.211	15,0	4.678	16,7	11.820	42,1	3.572	12,8	4.279	15,2	2.729	9,7	3.228	11,5
Altro esame invasivo	179	15,7	168	14,8	169	14,9	139	12,2	184	16,2	140	12,3	196	17,2	109	9,6	113	9,9
Straniere PSA																		
Nessun esame	216	10,2	206	9,7	244	11,5	157	7,4	233	11,0	186	8,9	290	13,7	147	6,9	169	8,0
Villi Coriali	15	9,0	12	7,2	16	9,6	27	16,3	16	9,6	11	8,0	24	14,5	8	4,8	9	5,4
Amniocentesi	26	12,6	23	11,2	26	12,6	27	13,1	71	34,5	24	11,7	39	18,9	16	7,8	23	11,2
Altro esame invasivo	2	28,6	1	14,3	1	14,3	0	0,0	3	42,9	1	14,3	1	14,3	0	0,0	1	14,3
Straniere PFPIM																		
Nessun esame	10.058	12,4	10.201	12,6	10.166	12,6	8.561	10,6	11.279	14,0	9.087	11,3	11.466	14,2	7.487	9,3	7.735	9,6
Villi Coriali	197	12,1	222	13,7	234	14,4	389	23,9	223	13,7	178	11,0	236	14,5	149	9,2	157	9,7
Amniocentesi	429	14,0	428	14,0	415	13,5	511	16,7	1.059	34,6	358	11,8	473	15,4	313	10,2	309	10,1
Altro esame invasivo	36	12,5	34	11,8	39	13,5	29	10,0	39	13,5	28	9,7	43	14,9	25	8,7	24	8,3

Figura 4.6.3. Prevalenza d'uso (%) di antibiotici per uso sistemico per diagnosi prenatale invasiva (o nessun esame) nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza



4.7 Antinfiammatori e corticosteroidi

Key points

- Le prescrizioni di antinfiammatori si riducono in gravidanza a causa del loro critico profilo di sicurezza.
- Le donne PFPM presentano la maggiore proporzione di prescrizioni di antinfiammatori in tutti i periodi in studio e la minore percentuale di prescrizioni di corticosteroidi.

Il ricorso ai farmaci antinfiammatori nelle donne italiane si riduce dal 5,5% nel periodo preconcezionale all'1,6% in gravidanza, per poi risalire al 3,8% dopo il parto (Tabella 4.7.1, Figure 4.7.1 e 4.7.3). Stesso andamento, ma con valori leggermente superiori, è quello osservato nelle immigrate PFPM che sono il gruppo che fa maggiore uso di questi farmaci: 6,6% in pre gravidanza, 2,1% in gravidanza e 4,2% nel post parto.

Per quanto riguarda i corticosteroidi la proporzione di utilizzatrici si riduce nel corso dei trimestri di analisi: per le italiane dal 6,9% nel periodo precedente la gravidanza al 4,4% nella gravidanza e dopo il parto, per le PFPM dal 5,2% nel pre gravidanza al 2,7% in gravidanza per poi risalire al 3,4% dopo il parto (Tabella 4.7.1, Figure 4.7.2 e 4.7.4).

Nel periodo che precede la gravidanza le utilizzatrici italiane prevalenti di antinfiammatori sono di poco superiori al 2%; questa percentuale diminuisce gradualmente a partire dal primo trimestre di gravidanza (1% di cui lo 0,6% sono nuove utilizzatrici), per poi rimanere stabile dopo il parto. Stesso andamento, ma con valori più elevati, riguarda le PFPM, la cui prevalenza passa dal 2,8% prima della gravidanza all'1,5% (di cui lo 0,7% nuove utilizzatrici) nel primo trimestre per poi attestarsi intorno allo 0,7% dopo il parto (Figura 4.7.5).

Questa diminuzione è meno rilevante per i corticosteroidi (Figura 4.7.6), in particolare nel periodo preconcezionale e in gravidanza: nelle donne italiane vi sono valori compresi tra 1,3% e 2,5% (con circa l'1% di nuove utilizzatrici in gravidanza) e per le PFPM tra l'1% e il 2% (una media di 0,7% di nuove utilizzatrici in gravidanza) (Figura 4.7.5). Anche per queste categorie vi è un maggior ricorso all'acquisto privato, legato soprattutto alla residenza geografica (maggiore acquisto al Nord) e alla disponibilità economica (1).

Come già sottolineato, nel corso della gravidanza e in particolare nel terzo trimestre si riduce notevolmente il consumo degli antinfiammatori, in ragione di un maggior rischio di insorgenza di eventi avversi alla nascita.

Bibliografia

1. Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale Anno 2018. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2019.

Tabella 4.7.1. Donne con almeno una prescrizione di antinfiammatori e corticosteroidi nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza

	trimestri PRE GRAVIDANZA			trimestri IN GRAVIDANZA			trimestri POST GRAVIDANZA											
	-III	-II	-I	I	II	III	+	+I	+II	+III								
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%								
Italiane																		
Antinfiammatori	7.952	2,2	7.868	2,2	7.633	2,1	3.453	1,0	1.403	0,4	1.187	0,3	5.397	1,5	4.814	1,3	5.424	1,5
Coxib	508	0,1	505	0,1	448	0,1	161	0,0	31	0,0	30	0,0	145	0,0	270	0,1	327	0,1
Nimesulide	1.146	0,3	1.130	0,3	1.085	0,3	592	0,2	296	0,1	212	0,1	596	0,2	682	0,2	748	0,2
FANS tradizionali	6.501	1,8	6.431	1,8	6.341	1,8	2.771	0,8	1.104	0,3	965	0,3	4.760	1,3	3.957	1,1	4.504	1,3
Corticosteroidi	9.184	2,6	9.156	2,6	9.941	2,8	8.167	2,3	4.571	1,3	6.548	1,8	4.748	1,3	5.366	1,5	6.715	1,9
Corticosteroidi sistemici	8.991	2,5	8.986	2,5	9.806	2,7	8.099	2,3	4.489	1,3	6.390	1,8	4.561	1,3	5.194	1,4	6.593	1,8
Corticosteroidi intestinali	221	0,1	194	0,1	154	0,0	81	0,0	101	0,0	168	0,0	204	0,1	186	0,1	144	0,0
Straniere PSA																		
Antinfiammatori	22	0,9	38	1,5	42	1,7	12	0,5	6	0,2	2	0,1	22	0,9	13	0,5	18	0,7
Coxib	4	0,2	5	0,2	5	0,2	1	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	0,1	1	0,0
Nimesulide	2	0,1	5	0,2	5	0,2	1	0,0	0	0,0	0	0,0	2	0,1	2	0,1	1	0,0
FANS tradizionali	16	0,6	30	1,2	35	1,4	10	0,4	6	0,2	2	0,1	21	0,9	10	0,4	16	0,6
Corticosteroidi	59	2,4	40	1,6	55	2,2	47	1,9	29	1,2	38	1,5	23	0,9	24	1,0	25	1,0
Corticosteroidi sistemici	58	2,3	40	1,6	55	2,2	47	1,9	28	1,1	38	1,5	21	0,9	22	0,9	25	1,0
Corticosteroidi intestinali	1	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,0	0	0,0	2	0,1	2	0,1	1	0,0
Straniere PFPM																		
Antinfiammatori	2.409	2,8	2.454	2,8	2.379	2,8	1.253	1,5	493	0,6	368	0,4	1.553	1,8	1.338	1,6	1.503	1,7
Coxib	175	0,2	166	0,2	181	0,2	62	0,1	19	0,0	16	0,0	62	0,1	90	0,1	102	0,1
Nimesulide	307	0,4	269	0,3	271	0,3	176	0,2	66	0,1	63	0,1	143	0,2	213	0,2	197	0,2
FANS tradizionali	2.051	2,4	2.118	2,5	2.016	2,3	1.069	1,2	425	0,5	302	0,4	1.391	1,6	1.095	1,3	1.269	1,5
Corticosteroidi	1.750	2,0	1.703	2,0	1.777	2,1	1.122	1,3	734	0,9	845	1,0	990	1,1	1.154	1,3	1.306	1,5
Corticosteroidi sistemici	1.723	2,0	1.666	1,9	1.752	2,0	1.105	1,3	721	0,8	830	1,0	938	1,1	1.114	1,3	1.272	1,5
Corticosteroidi intestinali	31	0,0	41	0,0	32	0,0	19	0,0	14	0,0	16	0,0	54	0,1	44	0,1	39	0,0

Figura 4.7.1. Prevalenza d'uso di antinfiammatori nei periodi prima, durante e dopo la gravidanza

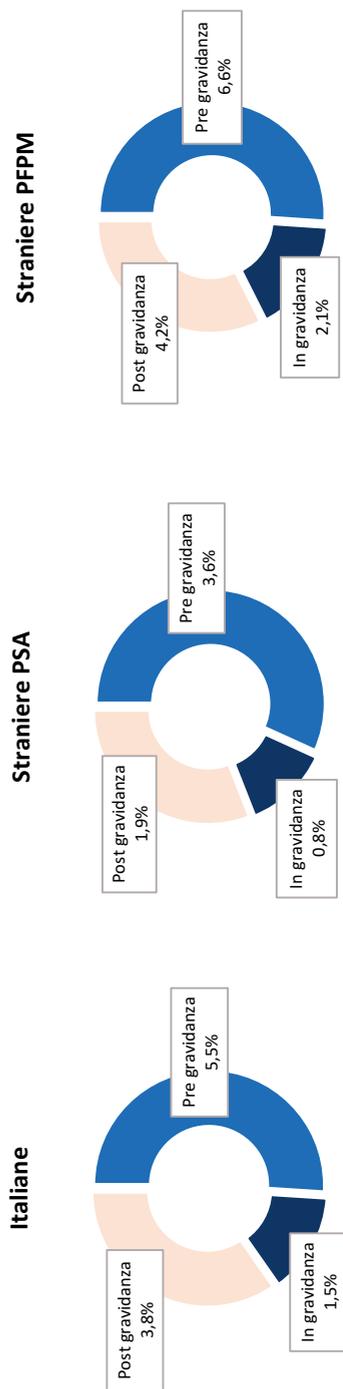


Figura 4.7.2. Prevalenza d'uso di corticosteroidi nei periodi prima, durante e dopo la gravidanza

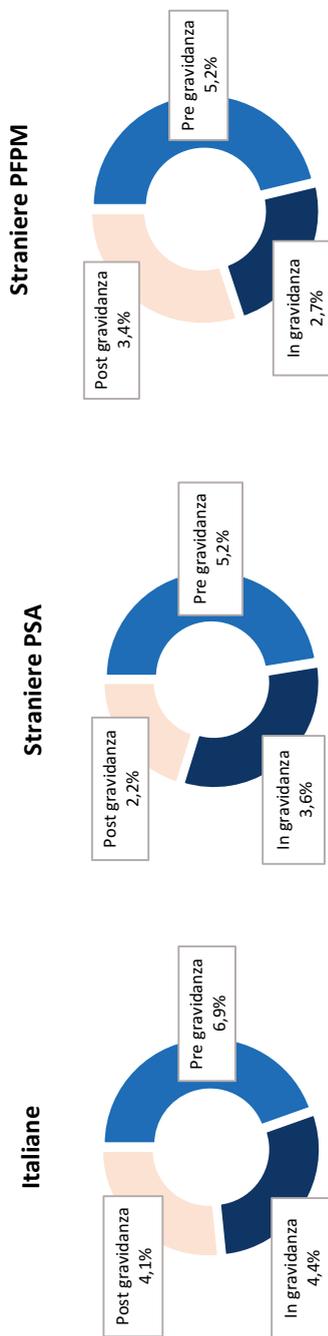


Figura 4.7.3. Prevalenza d'uso (%) di antinfiammatori nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza

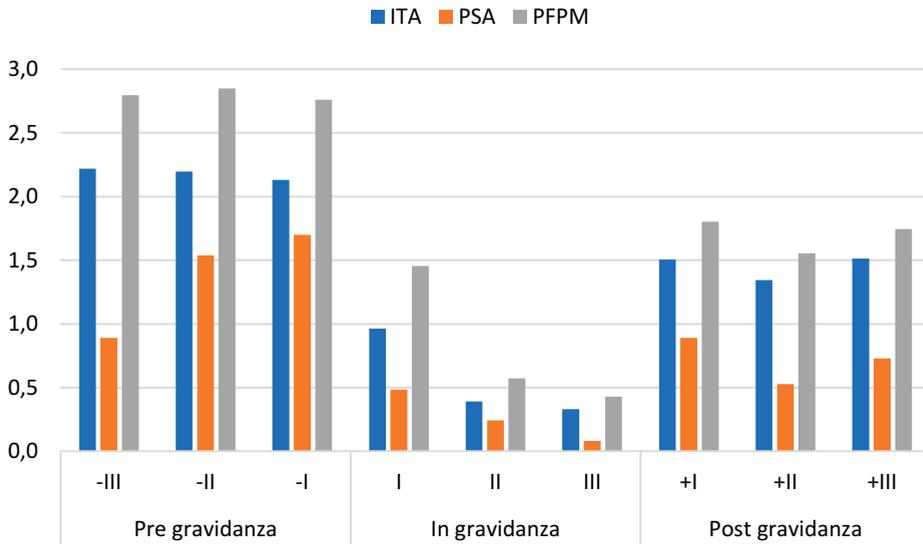


Figura 4.7.4. Prevalenza d'uso (%) di corticosteroidi nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza

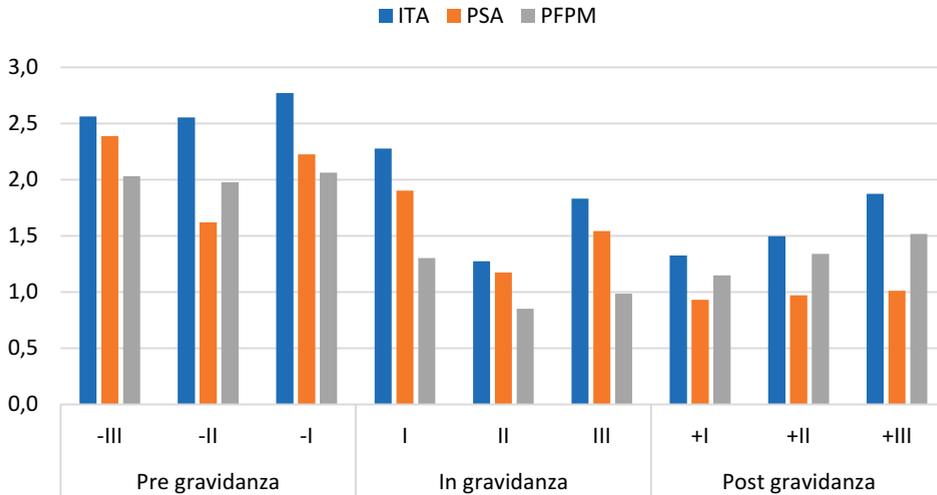


Figura 4.7.5. Prevalenza d'uso (%) di antinfiammatori per tipologia di utilizzatrice nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza

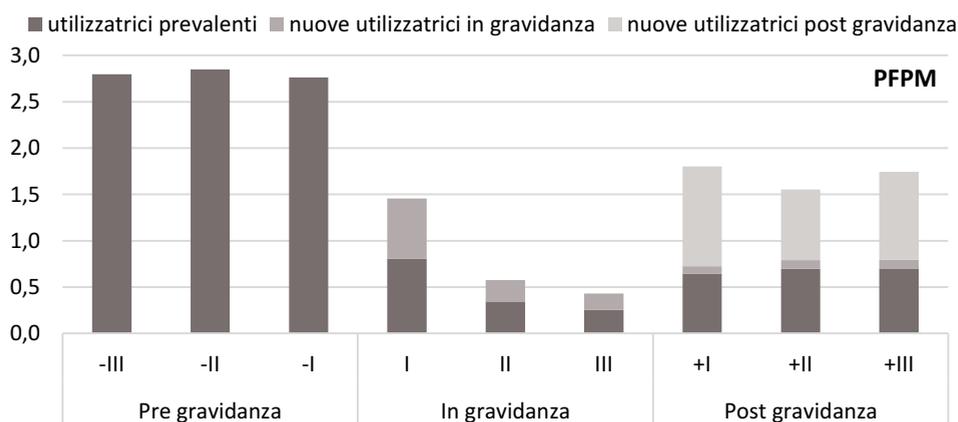
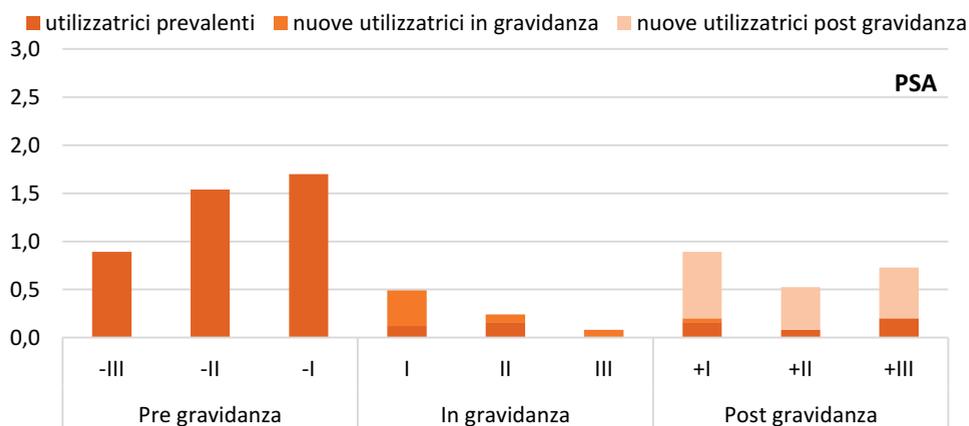
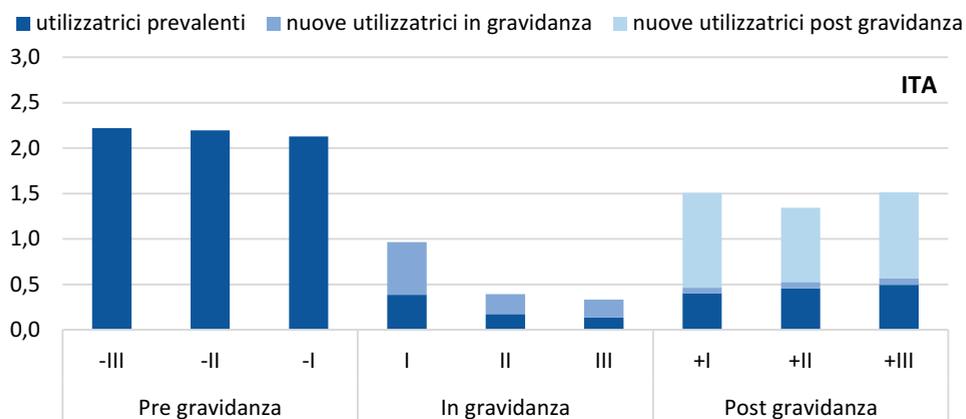
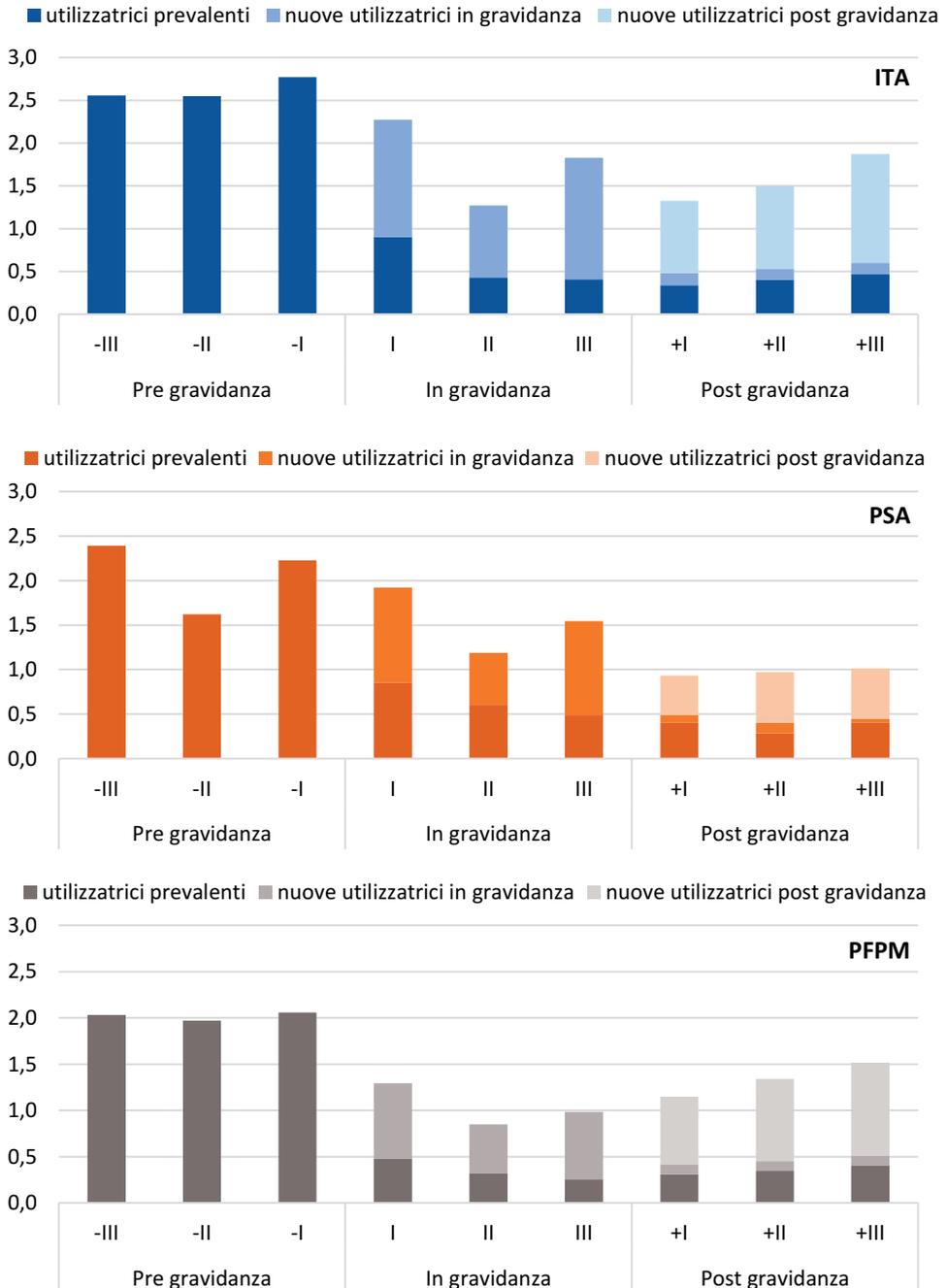


Figura 4.7.6. Prevalenza d'uso (%) di corticosteroidi per tipologia di utilizzatrice nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza

4.8 Preparazioni tiroidee

Key point

- Le prescrizioni delle preparazioni tiroidee in gravidanza raddoppiano rispetto al periodo preconcezionale con percentuali maggiori nelle donne italiane rispetto alle PFP, specialmente nel secondo trimestre.

L'andamento delle preparazioni tiroidee nei tre gruppi in studio raddoppia nel corso della gravidanza rispetto al periodo precedente, raggiungendo un picco (tra il 4% e il 6%) nel secondo trimestre, per poi diminuire dopo il parto (Tabella 4.8.1, Figure 4.8.1 e 4.8.2). Durante la gravidanza la prevalenza delle prescrizioni nelle donne italiane è dell'8,3%, in quelle PSA è del 6,8% mentre nelle straniere PFP è del 5,4%. Per quanto riguarda le nuove utilizzatrici in gravidanza non vi sono nei tre trimestri marcate differenze tra le italiane e le immigrate PSA e PFP, con una percentuale variabile tra l'1% e il 2,7% che scende al di sotto dell'1% nel periodo successivo al parto (Figura 4.8.3).

In Italia il 10% della popolazione è affetta da patologie tiroidee, spesso senza sintomi, con prevalenza del sesso femminile. Una di queste patologie è l'ipotiroidismo materno in gravidanza che, se non identificato e trattato, può provocare danni al feto e compromettere il decorso della gestazione. Il *Global Iodine Nutrition Network* ha classificato la carenza iodica soprattutto nei Paesi dell'Africa e dell'Europa orientale; nelle donne di queste popolazioni che programmano una gravidanza andrebbe promossa l'adozione di una corretta iodoprofilassi e, se necessario, la supplementazione con iodio. La terapia dell'ipotiroidismo materno raccomandata consiste nella somministrazione di levotiroxina per bocca (1).

Bibliografia

1. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid* 2017;27:315-89.

Tabella 4.8.1.1. Donne con almeno una prescrizione di preparazioni tiroidee overall e per tipologia di utilizzatrice nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza

	trimestri PRE GRAVIDANZA			trimestri IN GRAVIDANZA			trimestri POST GRAVIDANZA												
	-III	-II	-I	I	II	III	+I	+II	+III										
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%									
Italiane																			
Preparazioni tiroidee	10.793	3,0	11.358	3,2	11.923	3,3	17.780	5,0	22.314	6,2	19.663	5,5	12.635	3,5	11.840	3,3	12.155	3,4	
Utilizzatrici prevalenti	10.793	3,0	11.358	3,2	11.923	3,3	12.372	3,5	12.573	3,5	10.766	3,0	9.049	2,5	8.826	2,5	8.767	2,5	
Nuove utilizzatrici in gravidanza	0	0,0	0	0,0	0	0,0	5.408	1,5	9.741	2,7	8.897	2,5	3.118	0,9	2.359	0,7	2.255	0,6	
Nuove utilizzatrici post gravidanza	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	468	0,1	655	0,2	1.133	0,3	
Straniere PSA																			
Preparazioni tiroidee	53	2,2	53	2,2	54	2,2	98	4,0	122	4,9	116	4,7	73	3,0	60	2,4	73	3,0	
Utilizzatrici prevalenti	53	2,2	53	2,2	54	2,2	63	2,6	63	2,6	58	2,4	42	1,7	36	1,5	44	1,8	
Nuove utilizzatrici in gravidanza	0	0,0	0	0,0	0	0,0	35	1,4	59	2,4	58	2,4	26	1,1	19	0,8	21	0,9	
Nuove utilizzatrici post gravidanza	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	5	0,0	5	0,0	8	0,0	
Straniere PFPM																			
Preparazioni tiroidee	1.023	1,2	1.080	1,3	1.150	1,3	2.023	2,4	3.350	3,9	2.836	3,3	1.514	1,8	1.487	1,7	1.517	1,8	
Utilizzatrici prevalenti	1.023	1,2	1.080	1,3	1.150	1,3	1.166	1,4	1.220	1,4	1.009	1,2	877	1,0	885	1,0	826	1,0	
Nuove utilizzatrici in gravidanza	0	0,0	0	0,0	0	0,0	857	1,0	2.130	2,5	1.827	2,1	515	0,6	428	0,5	426	0,5	
Nuove utilizzatrici post gravidanza	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	122	0,0	174	0,0	265	0,1	

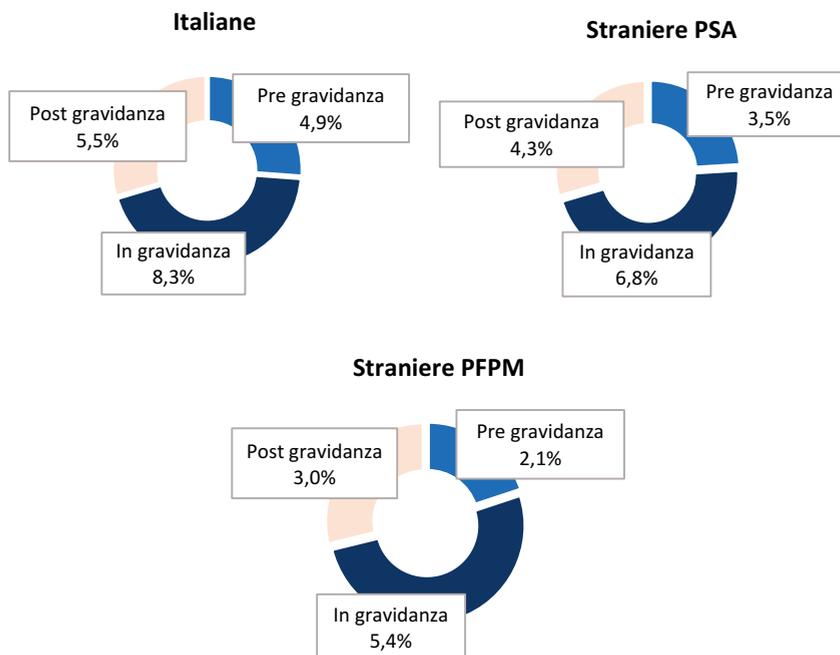
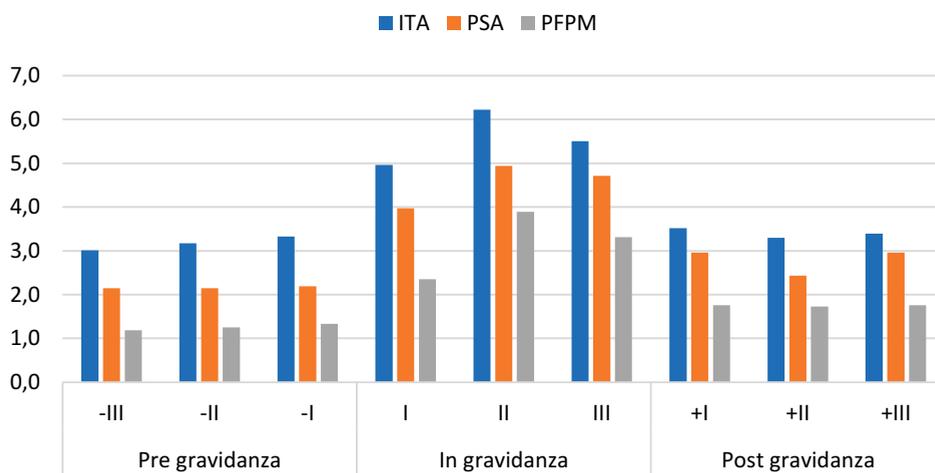
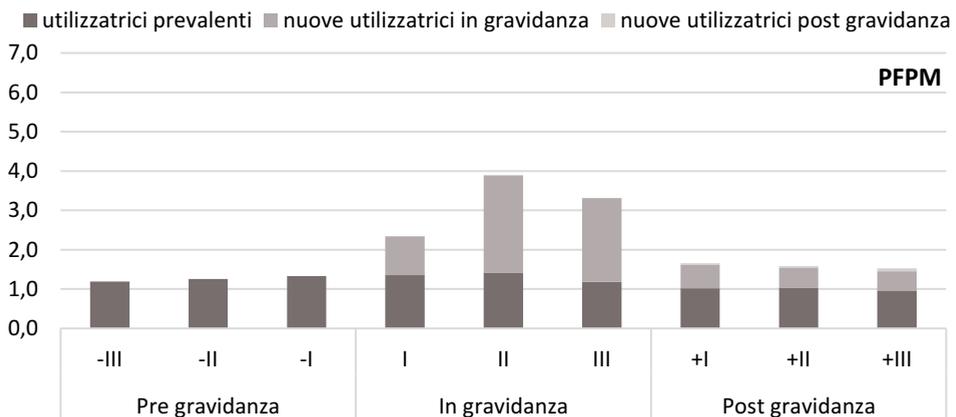
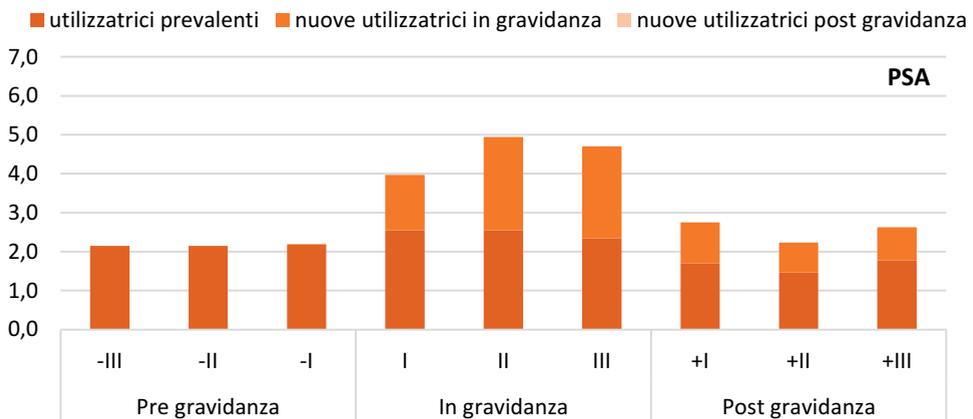
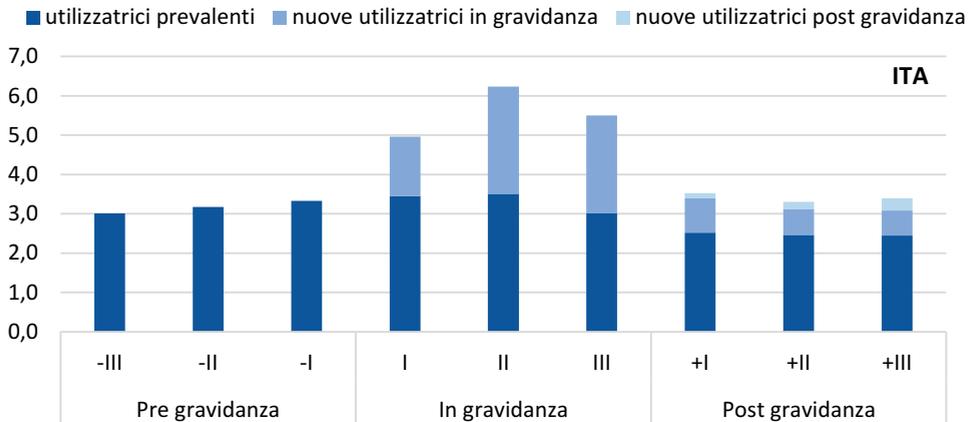
Figura 4.8.1. Prevalenza d'uso di preparazioni tiroidee nei periodi prima, durante e dopo la gravidanza**Figura 4.8.2.** Prevalenza d'uso (%) di preparazioni tiroidee nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza

Figura 4.8.3. Prevalenza d'uso (%) di preparazioni tiroidee per tipologia di utilizzatrice nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza

4.9 Antipertensivi

Key points

- Le donne PFPM presentano una proporzione di prescrizioni di antipertensivi leggermente superiore rispetto alle altre popolazioni in esame, in tutti i periodi in studio.
- Permangono piccoli numeri di prescrizioni di farmaci antipertensivi inappropriati in gravidanza che sono più frequenti tra le donne PFPM.

Complessivamente, tra le straniere PFPM si osserva un consumo leggermente più alto di farmaci antipertensivi rispetto alle altre donne in gravidanza (2,08% vs 1,93% italiane e 1,54% PSA) (Figura 4.9.1). Dalla Tabella 4.9.1 relativa alla distribuzione dei principi attivi nei tre periodi ante e perinatale si osserva, sia tra le straniere che tra le italiane, una riduzione della prescrizione degli ACE-inibitori e dei betabloccanti nel primo trimestre di gravidanza rispetto al periodo precedente. Rimane un piccolo numero di donne che continua a utilizzare farmaci “non sicuri”; tra le PFPM il valore percentuale è più alto rispetto alle italiane, mentre le donne PSA, oltre a registrare le minori prevalenze d’uso in tutti i periodi considerati, sembrano immuni da questa sacca di inappropriata prescrizione.

La quasi totalità di queste prescrizioni inappropriate riguarda tuttavia il primo trimestre di gravidanza ed è quindi ragionevole immaginare si tratti di “code prescrittive” di precedenti terapie che vengono modificate a seguito della diagnosi di gravidanza; i numeri si riducono infatti drasticamente sia nel secondo che nel terzo trimestre di gestazione.

Nella Figura 4.9.2 si osserva che complessivamente il consumo degli antipertensivi aumenta notevolmente nel terzo trimestre di gravidanza in tutti i gruppi di donne, periodo in cui è più frequente il rischio di preeclampsia/eclampsia. La maggiore quota di nuove utilizzatrici in gravidanza riguarda le donne PFPM e le italiane (Figura 4.9.3). Occorre sempre promuovere la formazione continua per aggiornare i professionisti coinvolti nel percorso nascita sul corretto e precoce inquadramento diagnostico delle donne a rischio di queste gravi complicanze e sui migliori trattamenti da offrire in gravidanza al fine di controllare i disturbi ipertensivi senza interferire sull’esito della gravidanza (1,2).

Bibliografia

1. Abalos E, Duley L, Steyn D, Gialdini C. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018;10: CD002252.
2. National Institute for Health and Care Excellence (UK). Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. NICE guideline [NG133]. London: NICE. Published 25 June 2019 [<https://www.nice.org.uk/guidance/ng133>] (ultimo accesso 27/07/2020).

Tabella 4.9.1. Donne con almeno una prescrizione di antipertensivi nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza

	trimestri PRE GRAVIDANZA						trimestri IN GRAVIDANZA						trimestri POST GRAVIDANZA							
	-III		-II		-I		I		II		III		+		+I		+III			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
Italiane																				
Antipertensivi	2.671	0,75	2.606	0,73	2.548	0,71	2.293	0,64	2.379	0,66	5.106	1,43	8.749	2,44	3.394	0,95	3.292	0,92		
ACE-Inibitori (da soli o in ass.)	571	0,16	581	0,16	573	0,16	378	0,11	88	0,02	64	0,02	763	0,21	744	0,21	789	0,22		
Agonisti alfa-2 adrenergici	151	0,04	152	0,04	155	0,04	550	0,15	869	0,24	2.000	0,56	3.014	0,84	549	0,15	369	0,10		
Antagonisti recettori angiotensina II (da soli o in ass.)	433	0,12	401	0,11	390	0,11	258	0,07	77	0,02	72	0,02	392	0,11	452	0,13	493	0,14		
Beta-bloccanti (da soli o in ass.)	1.120	0,31	1.048	0,29	1.028	0,29	740	0,21	457	0,13	680	0,19	1.606	0,45	990	0,28	1.081	0,30		
Calcio-antagonisti (da soli)	482	0,13	495	0,14	513	0,14	704	0,20	1.058	0,30	2.707	0,76	4.633	1,29	1.167	0,33	948	0,26		
Diuretici	318	0,09	332	0,09	291	0,08	179	0,05	73	0,02	107	0,03	724	0,20	342	0,10	313	0,09		
Alfa bloccanti periferici	32	0,01	35	0,01	39	0,01	21	0,01	7	0,00	8	0,00	46	0,01	42	0,01	41	0,01		
Aliskiren (da solo o in ass.)	4	0,00	4	0,00	3	0,00	1	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	0,00
Straniere PSA																				
Antipertensivi	14	0,57	14	0,57	14	0,57	13	0,53	16	0,65	27	1,10	48	1,94	16	0,65	11	0,45		
ACE-Inibitori (da soli o in ass.)	4	0,19	4	0,19	4	0,19	4	0,19	0	0,00	1	0,04	2	0,10	3	0,14	0	0,00		
Agonisti alfa-2 adrenergici	1	0,04	2	0,09	2	0,09	8	0,35	8	0,35	10	0,41	16	0,70	4	0,17	4	0,17		
Antagonisti recettori angiotensina II (da soli o in ass.)	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	0,04	0	0,00	1	0,07	1	0,07		
Beta-bloccanti (da soli o in ass.)	4	0,17	4	0,17	3	0,13	1	0,04	1	0,04	4	0,16	12	0,51	4	0,17	2	0,08		
Calcio-antagonisti (da soli)	4	0,16	4	0,16	4	0,16	7	0,29	8	0,33	12	0,49	26	1,07	5	0,21	4	0,16		
Diuretici	2	0,09	1	0,05	3	0,14	0	0,00	1	0,05	1	0,04	2	0,09	3	0,14	1	0,05		
Alfa bloccanti periferici	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00		
Aliskiren (da solo o in ass.)	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00		

segue

continua Tabella 4.9.1

	trimestri PRE GRAVIDANZA						trimestri IN GRAVIDANZA						trimestri POST GRAVIDANZA															
	-III	-II	-I	I	II	III	-III	-II	-I	I	II	III	+I	+II	+III	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Straniere PFPM																												
Antipertensivi	715	0,83	742	0,86	731	0,85	785	0,91	804	0,93	1175	1,37	2.048	2,38	948	1,10	915	1,06										
ACE-inibitori (da soli o in ass.)	224	0,26	230	0,27	251	0,29	181	0,21	52	0,06	38	0,04	213	0,25	209	0,24	223	0,26										
Agonisti alfa-2 adrenergici	39	0,05	48	0,06	28	0,03	169	0,20	279	0,32	439	0,51	652	0,76	197	0,23	137	0,16										
Antagonisti recettori angiotensina II (da soli o in ass.)	140	0,16	138	0,16	145	0,17	117	0,14	37	0,04	31	0,04	84	0,10	105	0,12	122	0,14										
Beta-bloccanti (da soli o in ass.)	211	0,24	225	0,26	220	0,26	209	0,24	143	0,17	161	0,19	386	0,45	202	0,23	219	0,25										
Calcio-antagonisti (da soli)	184	0,21	182	0,21	196	0,23	299	0,35	412	0,48	615	0,72	1.145	1,33	409	0,47	373	0,43										
Diuretici	84	0,10	82	0,10	80	0,09	53	0,06	16	0,02	16	0,02	97	0,11	97	0,11	85	0,10										
Alfa bloccanti periferici	14	0,02	21	0,02	15	0,02	7	0,01	4	0,00	2	0,00	10	0,01	10	0,01	10	0,01										
Aliskiren (da solo o in ass.)	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00										

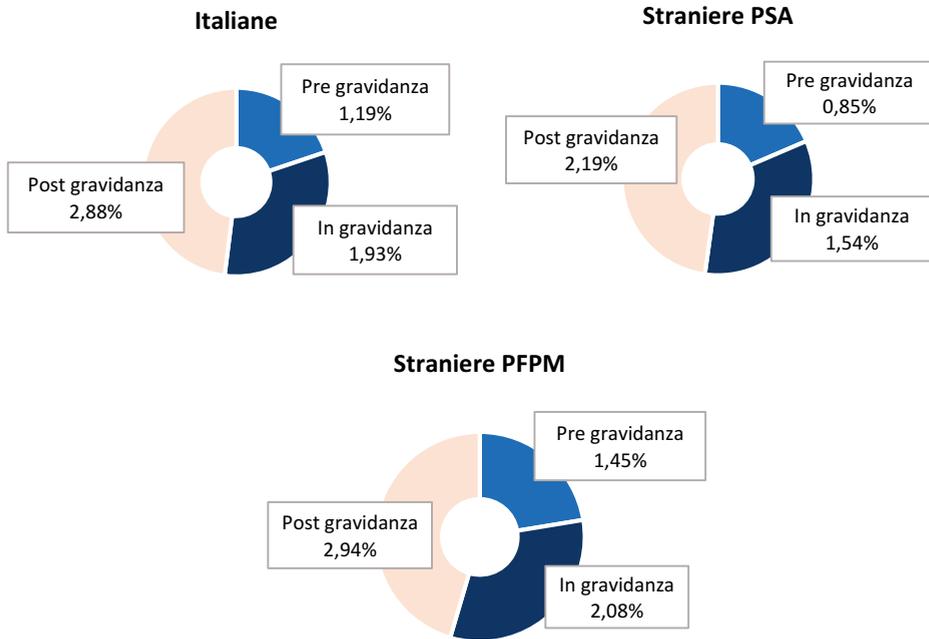
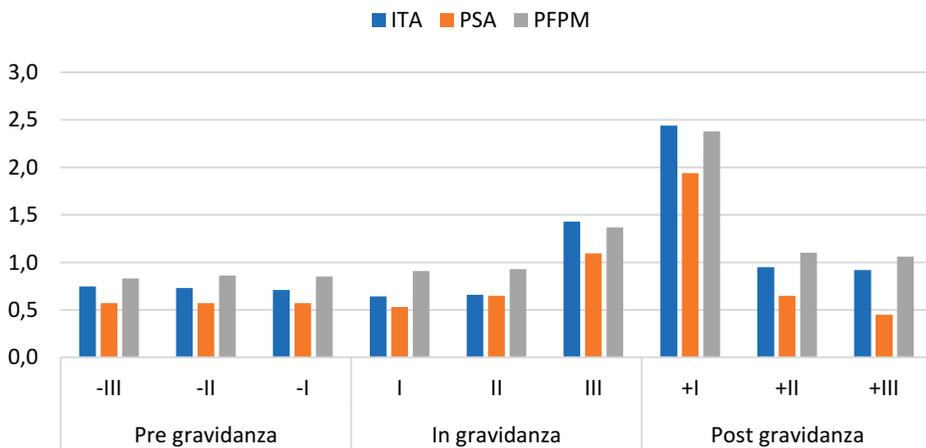
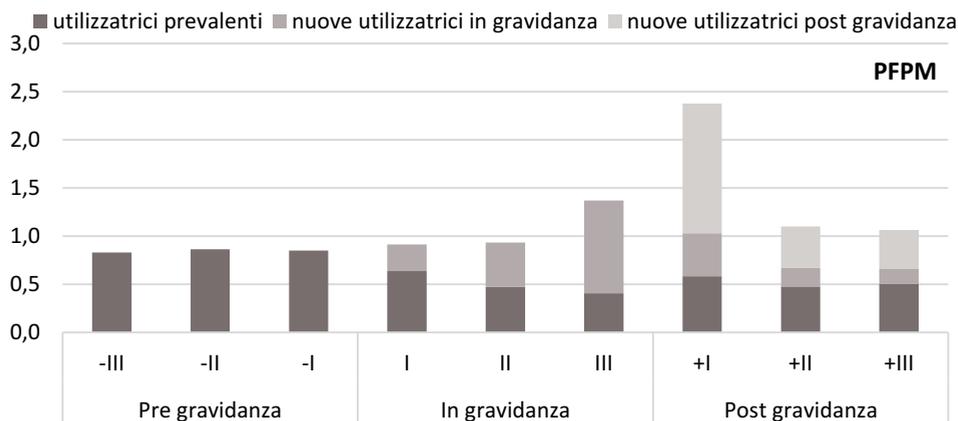
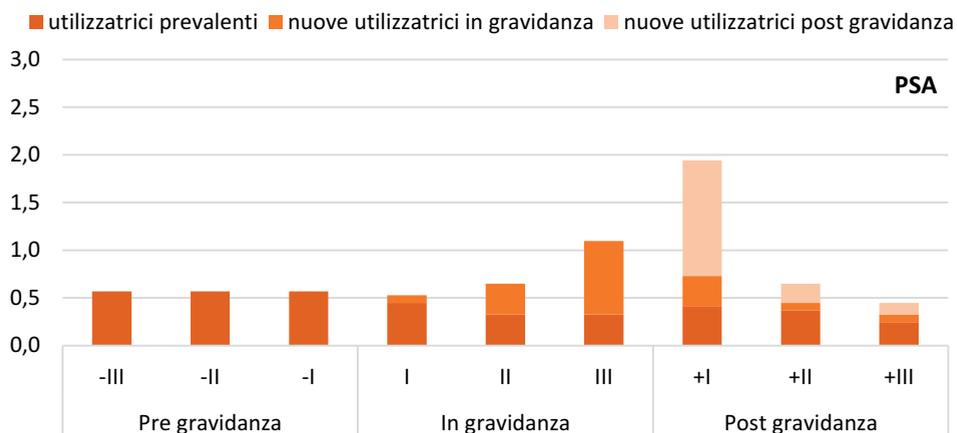
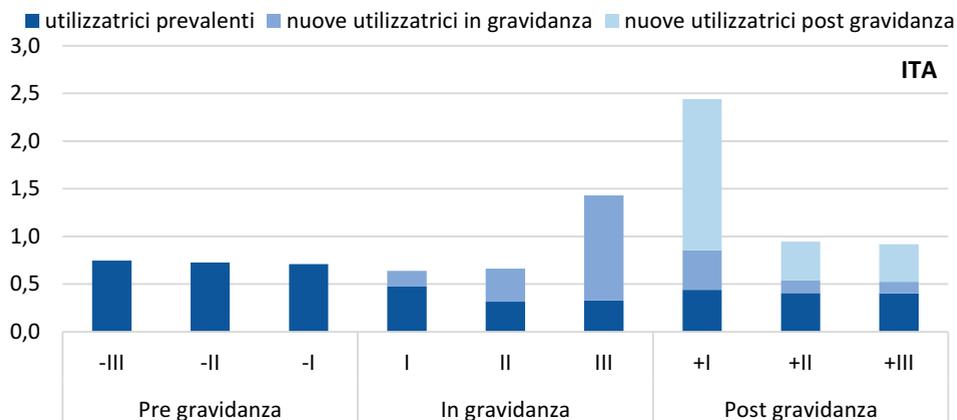
Figura 4.9.1. Prevalenza d'uso di antipertensivi nei periodi prima, durante e dopo la gravidanza**Figura 4.9.2.** Prevalenza d'uso (%) di antipertensivi nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza

Figura 4.9.3. Prevalenza d'uso (%) di antipertensivi per tipologia di utilizzatrice nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza

4.10 Antidiabetici

Key points

- Le donne PFPM presentano una proporzione di prescrizioni di antidiabetici leggermente superiore rispetto alle altre popolazioni in esame, in tutti i periodi in studio, con un incremento massimo durante la gravidanza.
- Insulina e metformina sono i principi attivi di più largo utilizzo in tutte le popolazioni e in tutti i periodi presi in esame.

Nelle tre popolazioni analizzate il consumo degli antidiabetici non presenta marcate differenze nel periodo pre gravidanza; al contrario nel secondo e terzo trimestre di gravidanza le donne PFPM mostrano una proporzione doppia rispetto alle italiane (secondo trimestre: 1,8% vs 0,9%; terzo trimestre: 3,6% vs 1,8%). Dopo il parto il consumo ritorna, per tutte le popolazioni, allo stesso livello del periodo pre gravidanza (italiane 0,5%; PSA 0,1% e PFPM 0,6%) (Tabella 4.10.1, Figure 4.10.1 e 4.10.2). Questo andamento può essere determinato da un maggiore rischio di insorgenza di diabete gestazionale nelle immigrate PFPM e, in particolare, nelle donne di origine afroamericana, ispanica, asiatica o native americane.

La predisposizione genetica delle donne di sviluppare il diabete, come nel caso delle donne asiatiche, mostra tipicamente la sua comparsa anche in presenza di un BMI più basso (1). Se i livelli di glucosio non si riescono a mantenere sotto controllo con la dieta e l'esercizio fisico si può ricorrere alla somministrazione di farmaci come la metformina e l'insulina che sono le molecole a maggior utilizzo in tutte le popolazioni prese in esame. Le utilizzatrici prevalenti, cioè coloro che assumevano antidiabetici anche prima della gravidanza, rimangono stabili nel corso della gravidanza per tutti i gruppi di popolazione presi in esame mentre, a partire dal secondo trimestre e con un valore massimo nel terzo, cresce il numero delle nuove utilizzatrici, specialmente nelle donne PFPM (italiane: 1,5%; PSA: 1,5%; PFPM: 3,2%) (Figura 4.10.3).

Uno studio del 2013 ha messo in evidenza differenze nella prevalenza d'uso di antidiabetici in base al Paese di provenienza; ad esempio i cittadini dello Sri Lanka e del Bangladesh facevano rilevare tassi di oltre quattro volte quelli dei kosovari, moldavi e rumeni (2). Questa variabilità non trova giustificazione nelle differenze di età, ma riflette anche una suscettibilità genetica nei confronti delle modificazioni delle abitudini alimentari. Sempre in riferimento alla popolazione generale, gli immigrati con diabete incontrano più difficoltà dei diabetici italiani a farsi visitare dal medico generico e ancor più dal medico specialista. La difficoltà principale, nel caso del medico generico, è rappresentata dalle barriere linguistiche. Favorire l'accesso ai servizi preposti all'assistenza alla malattia diabetica e potenziare le competenze individuali su questa patologia, specialmente tra le donne PFPM, sono obiettivi primari, sia per la prevenzione e gestione del singolo che per la salute pubblica in generale.

Bibliografia

1. Ménard V, Sotunde OF, Weiler HA. Ethnicity and Immigration Status as Risk Factors for Gestational Diabetes Mellitus, Anemia and Pregnancy Outcomes Among Food Insecure Women Attending the Montreal Diet Dispensary Program. *Can J Diabetes* 2020;44(2):139-45.
2. Andretta M, Cinconze E, Costa E, et al. Farmaci e immigrati. Rapporto sulla prescrizione farmaceutica in un paese multietnico. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 2013.

Tabella 4.10.1. Donne con almeno una prescrizione di antidiabetici nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza

	trimestri PRE GRAVIDANZA			trimestri IN GRAVIDANZA			trimestri POST GRAVIDANZA											
	-III	-II	-I	I	II	III	+	++	+++									
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%								
Italiane																		
Antidiabetici	1.645	0,46	1.704	0,48	1.808	0,50	2.005	0,56	3.089	0,86	6.435	1,80	1,046	0,29	1.123	0,31	1.228	0,34
Ipoglicemizzanti orali	24	0,01	25	0,01	20	0,01	17	0,00	12	0,00	7	0,00	13	0,00	12	0,00	16	0,00
Analoghi del GLP-1	12	0,00	15	0,00	17	0,00	9	0,00	2	0,00	4	0,00	4	0,00	10	0,00	19	0,01
Glifozine (da sole o in ass.)	8	0,00	8	0,00	14	0,00	6	0,00	0	0,00	1	0,00	2	0,00	10	0,00	20	0,01
Gliptine (inibitori DDP-4 da soli o in ass.)	13	0,00	18	0,01	13	0,00	16	0,00	3	0,00	3	0,00	10	0,00	10	0,00	9	0,00
Insuline e analoghi	716	0,20	712	0,20	699	0,19	1.107	0,31	2.616	0,73	5.978	1,67	761	0,21	728	0,20	743	0,21
Metformina	940	0,26	1.001	0,28	1.110	0,31	995	0,28	514	0,14	542	0,15	292	0,08	408	0,11	489	0,14
Pioglitazone (da solo o in ass.)	7	0,00	4	0,00	5	0,00	5	0,00	4	0,00	1	0,00	4	0,00	4	0,00	5	0,00
Repaglinide	6	0,00	7	0,00	7	0,00	5	0,00	0	0,00	0	0,00	1	0,00	2	0,00	0	0,00
Straniere PSA																		
Antidiabetici	5	0,20	5	0,20	6	0,24	7	0,28	22	0,89	43	1,75	3	0,12	3	0,12	2	0,08
Ipoglicemizzanti orali	0	0,00	1	0,04	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Analoghi del GLP-1	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Glifozine (da sole o in ass.)	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Gliptine (inibitori DDP-4 da soli o in ass.)	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Insuline e analoghi	3	0,12	3	0,12	4	0,16	4	0,16	21	0,85	40	1,62	3	0,12	3	0,12	2	0,08
Metformina	2	0,08	2	0,08	3	0,12	3	0,12	2	0,08	4	0,16	1	0,04	1	0,04	0	0,00
Pioglitazone (da solo o in ass.)	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Repaglinide	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00

segue

continua Tabella 4.10.1

	trimestri PRE GRAVIDANZA						trimestri IN GRAVIDANZA						trimestri POST GRAVIDANZA													
	-III	-II	-I	I	II	III	-III	-II	-I	I	II	III	+	+II	+III	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Straniere PFPM																										
Antidiabetici	357	0,41	378	0,44	383	0,44	519	0,60	1.562	1,81	3.046	3,55	316	0,37	321	0,37	361	0,42								
Ipoglicemizzanti orali	34	0,04	40	0,05	43	0,05	27	0,03	12	0,01	4	0,00	15	0,02	18	0,02	26	0,03								
Analoghi del GLP-1	1	0,00	0	0,00	2	0,00	1	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	3	0,00								
Glifozine (da sole o in ass.)	3	0,00	2	0,00	5	0,01	3	0,00	0	0,00	0	0,00	1	0,00	2	0,00	2	0,00								
Gliptine (inibitori DDP-4 da soli o in ass.)	11	0,01	8	0,01	10	0,01	8	0,01	0	0,00	0	0,00	2	0,00	6	0,01	10	0,01								
Insuline e analoghi	156	0,18	140	0,16	144	0,17	382	0,44	1.506	1,75	2.994	3,49	239	0,28	211	0,24	224	0,26								
Metformina	197	0,23	234	0,27	232	0,27	213	0,25	63	0,07	74	0,09	80	0,09	113	0,13	145	0,17								
Pioglitazone (da solo o in ass.)	5	0,01	7	0,01	6	0,01	4	0,00	1	0,00	0	0,00	1	0,00	3	0,00	3	0,00								
Repaglinide	3	0,00	3	0,00	3	0,00	4	0,00	3	0,00	1	0,00	1	0,00	0	0,00	3	0,00								

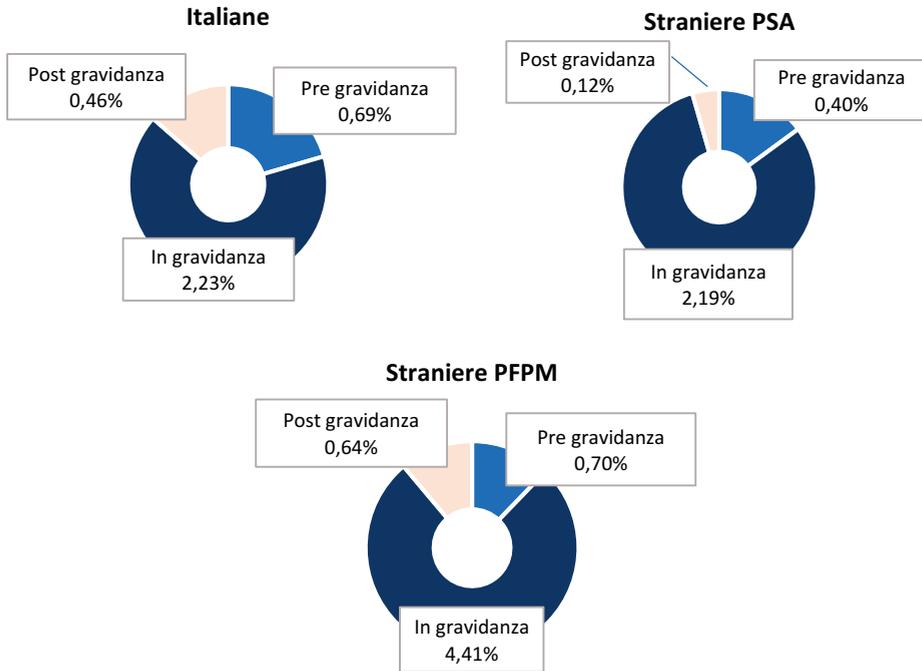
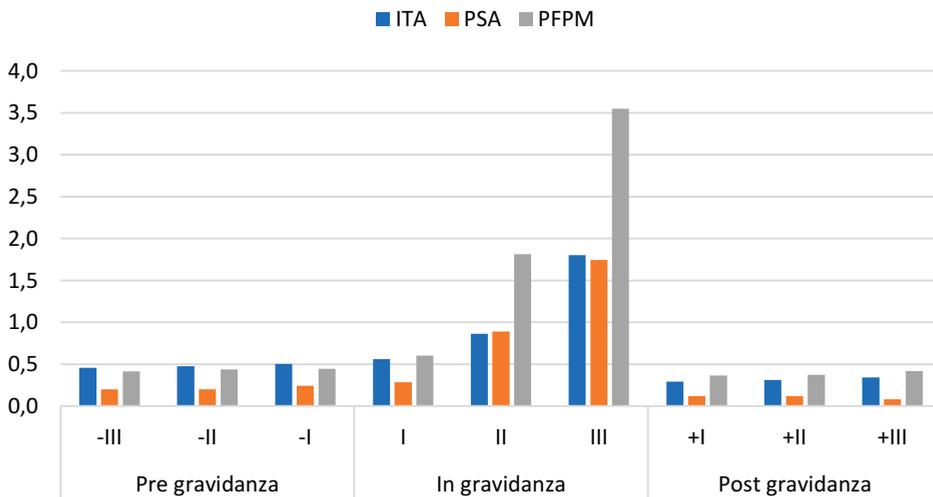
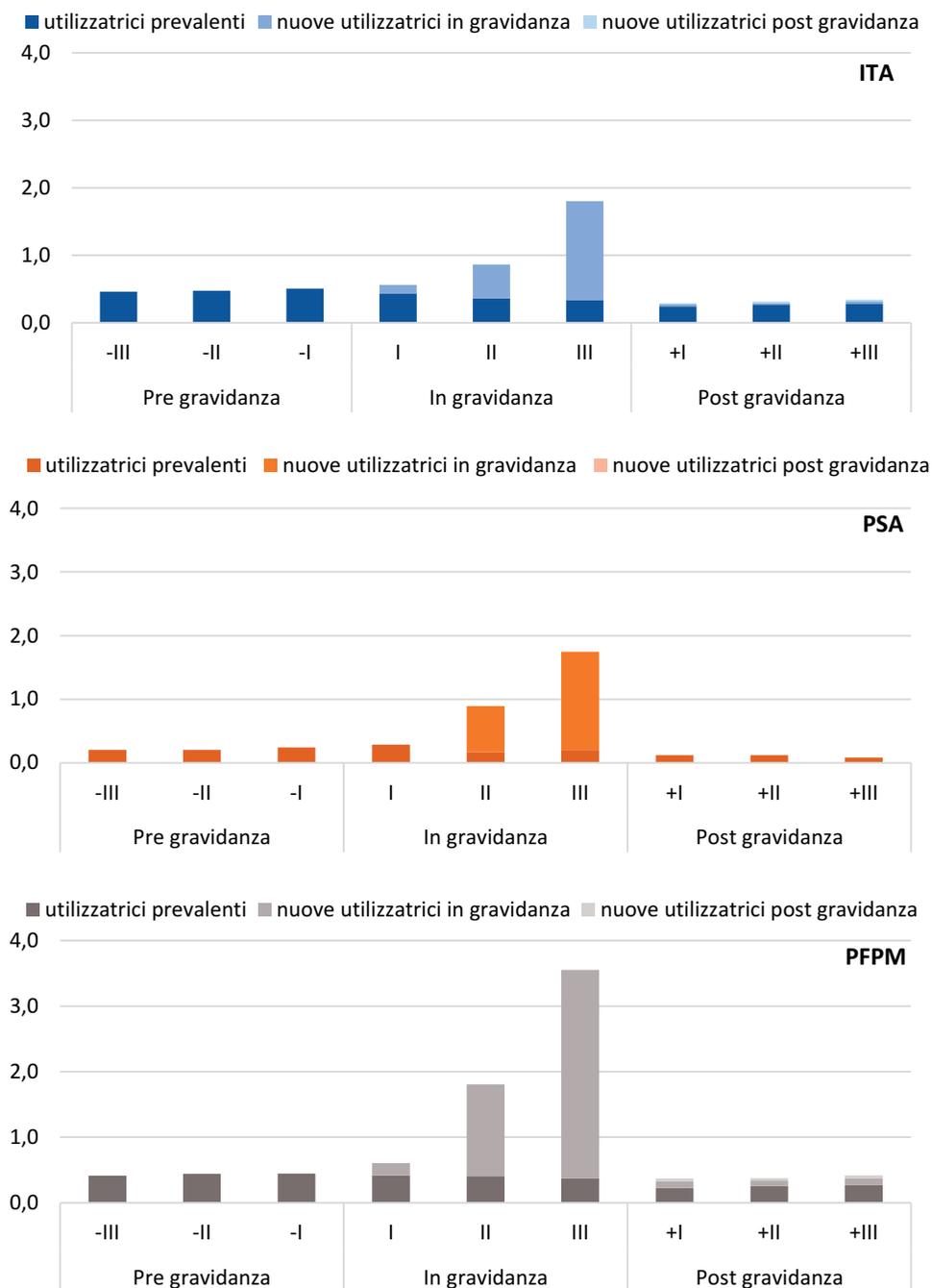
Figura 4.10.1. Prevalenza d'uso di antidiabetici nei periodi prima, durante e dopo la gravidanza**Figura 4.10.2.** Prevalenza d'uso (%) di antidiabetici nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza

Figura 4.10.3. Prevalenza d'uso (%) di antidiabetici per tipologia di utilizzatrice nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza

4.11 Psicofarmaci

Key points

- L'uso di psicofarmaci si riduce in gravidanza ed è minore tra le donne PFPM rispetto alle altre popolazioni prese in esame in tutti i periodi in studio.
- Gli antidepressivi, in particolare gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), sono le molecole più utilizzate in epoca perinatale.

Nel complesso la prevalenza d'uso degli psicofarmaci è maggiore per le italiane nel periodo precedente la gravidanza (2,3%) per diminuire all'1,2% durante la gravidanza e risalire all'1,7% dopo il parto; stesso andamento ma con un dato inferiore per le donne PSA (rispettivamente 1,7%-0,9%-1,5%) e per le donne PFPM (rispettivamente 1,6%-0,7%-1%) che presentano il minor ricorso a questa classe di farmaci (Tabella 4.11.1, Figure 4.11.1 e 4.11.2).

Gli antidepressivi, in particolare gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), sono la categoria a maggior utilizzo sia nelle donne italiane sia in quelle immigrate PSA e PFPM. La proporzione di uso di antidepressivi si riduce, per le italiane, da circa l'1,4% nel periodo precedente la gravidanza a circa lo 0,5% nel corso della gravidanza, per poi risalire agli stessi livelli del preconcezionale nel post gravidanza. Per quanto concerne la popolazione PFPM si riscontra un utilizzo inferiore alle italiane in tutti e tre i periodi considerati, con proporzioni che variano dallo 0,2% allo 0,8%. Tra le italiane vi è una quota pari a circa lo 0,4% che riceveva psicofarmaci prima della gravidanza e continua a ricevere queste prescrizioni anche in gravidanza, per le PSA il valore è dello 0,6% mentre per le PFPM è di circa lo 0,2%. Come già sottolineato in precedenza, il dato relativo al primo trimestre può essere determinato da prescrizioni ricevute nel corso del periodo in cui la donna non era consapevole della gravidanza, le cosiddette "code prescrittive". Nella lettura di questi dati va considerato che l'utilizzo in gravidanza di alcune molecole, in particolare sertralina e venlafaxina, può essere associato a un aumento del rischio di diabete mellito gestazionale (1).

In tutte e tre le popolazioni si osserva un aumento costante delle utilizzatrici incidenti nel periodo post parto (Figura 4.11.3), forse per l'aumento del disagio psichico perinatale che può manifestarsi con quadri clinici che spaziano dal *maternity blues* alla depressione *post-partum* e alla psicosi puerperale (2). Diversi studi, condotti principalmente in Nord America (3), hanno documentato che lo scarso sostegno sociale, l'etnia minoritaria, il basso livello socioeconomico, la mancanza di conoscenza della lingua del Paese ospitante e lo status di rifugiato o di richiedente asilo mettono le popolazioni migranti a maggior rischio di disturbi mentali in epoca perinatale.

Bibliografia

1. Wartko PD, Weiss NS, Enquobahrie DA, et al. Antidepressant continuation in pregnancy and risk of gestational diabetes. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2019; 28:1194-203.
2. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Antenatal and postnatal mental health: clinical management and service guidance. London: NICE; 2014 (Clinical guideline CG192) [www.nice.org.uk/guidance/cg192] (ultimo accesso 24/07/2020).
3. Anderson FM, Hatch SL, Comacchio C, Howard LM. Prevalence and risk of mental disorders in the perinatal period among migrant women: a systematic review and meta-analysis. *Arch Womens Ment Health*. 2017;20(3):449-62.

Tabella 4.11.1. Donne con almeno una prescrizione di psicofarmaci nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza

	trimestri PRE GRAVIDANZA						trimestri IN GRAVIDANZA						trimestri POST GRAVIDANZA						
	-III	-II	-I	I	II	III	-III	-II	-I	I	II	III	+	+	+	+	+	+	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Italiane																			
Psicofarmaci	5.483	1,5	5.306	1,5	4.964	1,4	3.375	0,9	2.021	0,6	1.797	0,5	3.064	0,9	3.962	1,1	4.395	1,2	
Antidepressivi	5.140	1,4	4.990	1,4	4.657	1,3	3.112	0,9	1.829	0,5	1.633	0,5	2.800	0,8	3.657	1,0	4.072	1,1	
Antidepressivi triciclici	510	0,1	469	0,1	404	0,1	214	0,1	69	0,0	65	0,0	115	0,0	184	0,1	243	0,1	
SSRI	3.983	1,1	3.870	1,1	3.636	1,0	2.468	0,7	1.569	0,4	1.414	0,4	2.375	0,7	3.011	0,8	3.294	0,9	
Altri antidepressivi	827	0,2	840	0,2	786	0,2	557	0,2	229	0,1	190	0,1	417	0,1	610	0,2	685	0,2	
Antipsicotici	577	0,2	554	0,2	534	0,2	420	0,1	292	0,1	260	0,1	517	0,1	596	0,2	629	0,2	
Tipici	208	0,1	191	0,1	190	0,1	140	0,0	91	0,0	79	0,0	155	0,0	170	0,1	192	0,1	
Atipici e altri	414	0,1	402	0,1	388	0,1	310	0,1	220	0,1	198	0,1	410	0,1	471	0,1	484	0,1	
Straniere PSA																			
Psicofarmaci	27	1,1	28	1,1	26	1,1	17	0,7	14	0,6	16	0,7	24	1,0	23	0,9	27	1,1	
Antidepressivi	26	1,1	26	1,1	24	1,0	15	0,6	13	0,5	14	0,6	20	0,8	19	0,8	25	1,0	
Antidepressivi triciclici	0	0,0	1	0,1	1	0,1	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,1	
SSRI	20	0,8	20	0,8	20	0,8	13	0,5	11	0,5	12	0,5	17	0,7	18	0,7	22	0,9	
Altri antidepressivi	7	0,3	6	0,3	4	0,2	3	0,1	3	0,1	2	0,1	3	0,1	1	0,0	3	0,1	
Antipsicotici	2	0,1	4	0,2	5	0,2	5	0,2	2	0,1	3	0,1	5	0,2	4	0,2	4	0,2	
Tipici	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,1	1	0,1	
Atipici e altri	2	0,1	4	0,2	5	0,2	5	0,2	2	0,1	3	0,1	5	0,2	3	0,1	4	0,2	

segue

continua Tabella 4.11.1

	trimestri PRE GRAVIDANZA						trimestri IN GRAVIDANZA						trimestri POST GRAVIDANZA													
	-III	-II	-I	I	II	III	-III	-II	-I	I	II	III	+	+II	+III	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Straniere PFP	746	0,9	740	0,9	749	0,9	463	0,5	223	0,3	194	0,2	399	0,5	506	0,6	583	0,7								
Psicofarmaci	693	0,8	686	0,8	684	0,8	417	0,5	196	0,2	167	0,2	337	0,4	432	0,5	513	0,6								
Antidepressivi	132	0,2	114	0,1	119	0,1	57	0,1	14	0,0	5	0,0	29	0,0	35	0,0	60	0,1								
Antidepressivi triciclici	479	0,6	495	0,6	475	0,6	304	0,4	162	0,2	144	0,2	284	0,3	356	0,4	389	0,5								
SSRI	114	0,1	100	0,1	117	0,1	72	0,1	24	0,0	23	0,0	42	0,1	73	0,1	87	0,1								
Altri antidepressivi	89	0,1	95	0,1	98	0,1	72	0,1	42	0,1	42	0,1	104	0,1	118	0,1	117	0,1								
Antipsicotici	28	0,0	24	0,0	30	0,0	32	0,0	14	0,0	12	0,0	25	0,0	32	0,0	32	0,0								
Tipici	67	0,1	79	0,1	74	0,1	43	0,1	32	0,0	32	0,0	90	0,1	98	0,1	95	0,1								
Atipici e altri																										

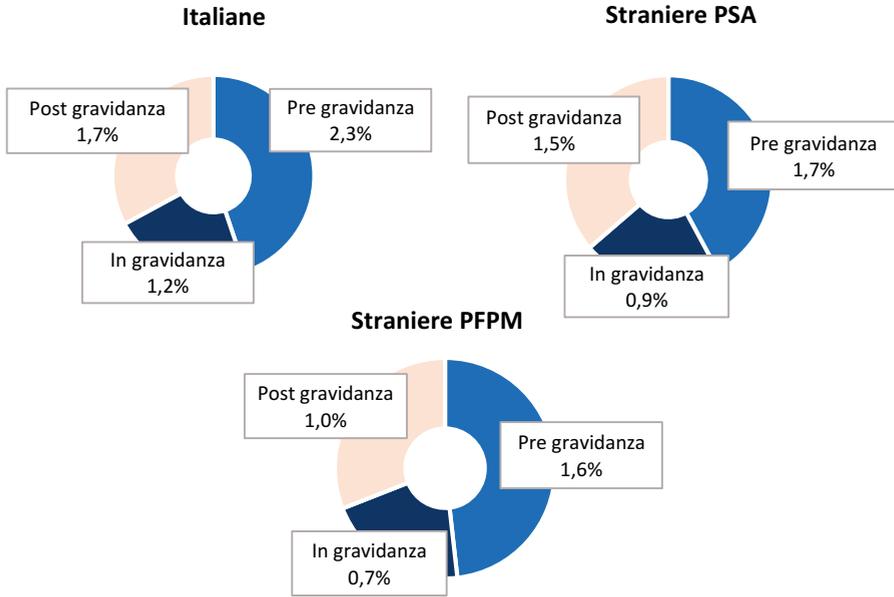
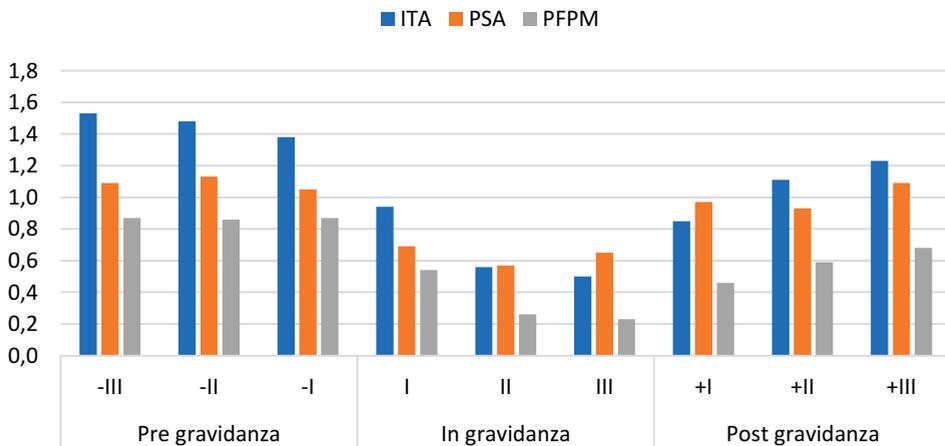
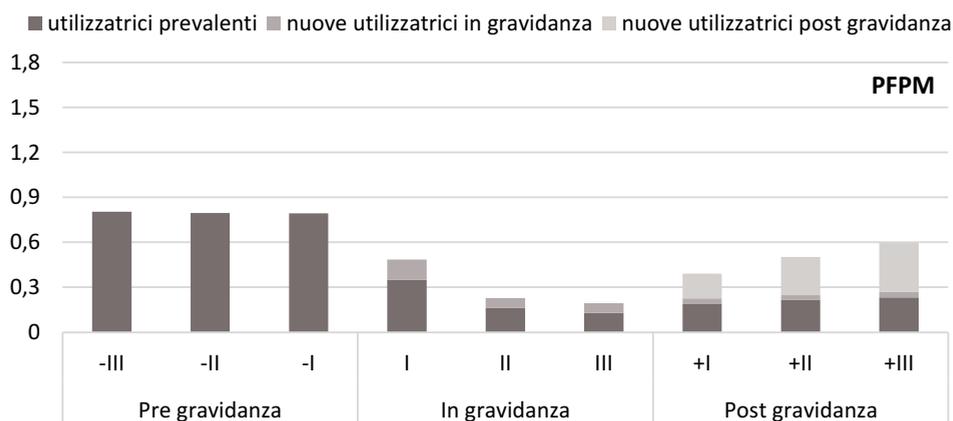
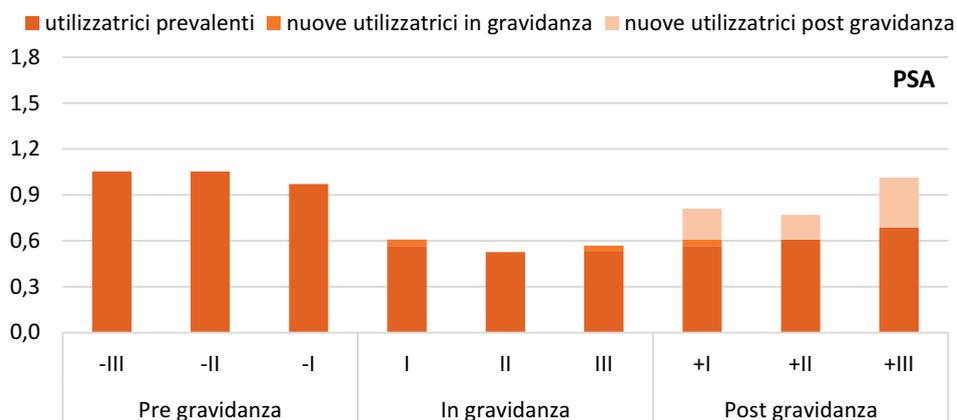
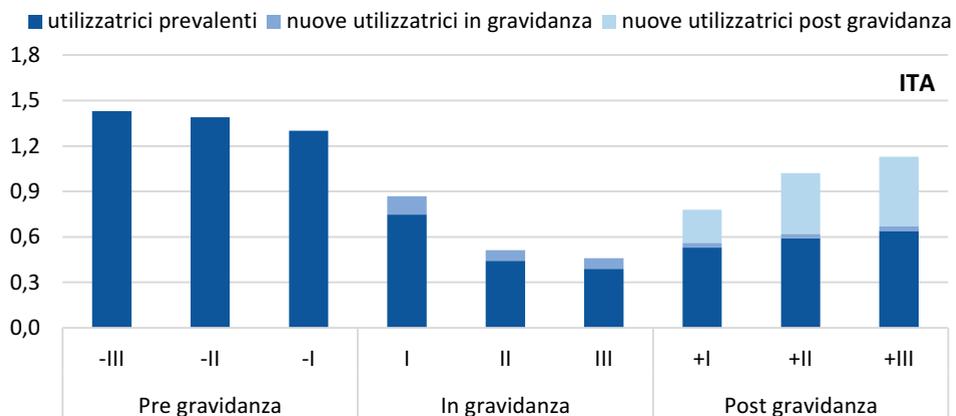
Figura 4.11.1. Prevalenza d'uso di psicofarmaci nei periodi prima, durante e dopo la gravidanza**Figura 4.11.2.** Prevalenza d'uso (%) di psicofarmaci nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza

Figura 4.11.3. Prevalenza d'uso (%) di antidepressivi per tipologia di utilizzatrice nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza

4.12 Considerazioni conclusive

L'Italia conta oltre 5 milioni di cittadini stranieri residenti dei quali poco più di un milione e mezzo sono donne in età fertile che negli ultimi decenni hanno dato un sostanziale contributo al contenimento della riduzione del tasso di fecondità nel Paese. La gravidanza e il parto sono infatti la prima causa di ricovero ordinario tra gli stranieri residenti. La legge italiana prevede per tutte le donne l'accesso all'assistenza gratuita in gravidanza e al parto e per le donne straniere prive di permesso di soggiorno il suo rilascio per il periodo della gravidanza e per i sei mesi successivi alla nascita del bambino. Nonostante queste opportunità, la gravidanza e il parto rappresentano un periodo di vulnerabilità per le donne immigrate, che registrano peggiori esiti di salute materni e neonatali se paragonati a quelli relativi alle donne e ai neonati italiani e delle donne provenienti da Paesi ad avanzato sviluppo economico. Le condizioni di deprivazione sociale, le barriere linguistiche e culturali, le difficoltà di accesso e fruizione dell'assistenza, la mancanza di una rete familiare di sostegno sono tra i principali fattori che condizionano l'appropriatezza dell'assistenza al percorso nascita tra le donne migranti.

Questa sezione del Rapporto ha permesso di analizzare le prescrizioni dei farmaci in epoca preconcezionale, nel corso della gravidanza e nel periodo post natale al fine di rilevare eventuali differenze in base ai Paesi di nascita delle donne e identificare possibili aree di inappropriata prescrizione meritevoli di attenzione. Le donne di cittadinanza non italiana coinvolte nell'analisi sono il 20% del totale della coorte presa in esame e presentano profili di salute e prescrittivi diversi a seconda che provengano da Paesi a sviluppo avanzato o a forte pressione migratoria. Le donne dei PSA ricevono in assoluto il minor numero di prescrizioni mentre le straniere dei PFPM presentano la più alta prevalenza di consumo di farmaci durante la gravidanza. In particolare, sono le donne del continente africano, indiano e sudamericano a ricevere il maggior numero di prescrizioni.

I profili prescrittivi delle tre popolazioni delineano differenti profili di salute e diverse opportunità di accesso all'assistenza in epoca perinatale. Le donne dei PFPM ricevono una maggiore proporzione di prescrizioni di preparati a base di ferro, di farmaci per contrastare i disturbi della secrezione acida, antinfiammatori, antipertensivi e antidiabetici. Le donne dei PSA sono prime esclusivamente per il consumo di gonadotropine, mentre le donne italiane ricevono il maggior numero di prescrizioni di progestinici, antimicrobici, preparazioni tiroidee, eparinici e psicofarmaci.

Tra i principi attivi per i quali è stata realizzata l'analisi comparata tra le tre popolazioni, in una piccola minoranza di casi è stato rilevato un problema di inappropriata prescrizione che riguarda sia le donne italiane sia le straniere. La bassa prescrizione di acido folico in epoca preconcezionale riguarda tutte le popolazioni prese in esame. L'utilizzo non *evidence-based* di progestinici per il trattamento della minaccia d'aborto nel primo trimestre di gravidanza riguarda prevalentemente le donne italiane. Le prescrizioni di statine e antipertensivi a rischio teratogeno, come sartani e ACE-inibitori, raramente ancora effettuate in gravidanza, interessano più spesso le donne dei PFPM, le quali ricevono anche il maggior numero di prescrizioni di antinfiammatori i quali, per il loro critico profilo di sicurezza, dovrebbero essere assunti con prudenza in gravidanza. Le prescrizioni

clinicamente inappropriate o a rischio teratogeno sono molto contenute ma non del tutto assenti; è pertanto opportuno prevedere un continuo aggiornamento dei professionisti sanitari.

La promozione dell'uso appropriato di acido folico in epoca peri-concezionale, la riduzione dell'anemia ferropriva nelle donne dei PFP, l'appropriatezza delle indicazioni nella prescrizione dei diversi antimicrobici con l'obiettivo di contenere il fenomeno dell'antibiotico-resistenza, l'abbandono dell'abitudine prescrittiva di progestinici per il trattamento della minaccia d'aborto e l'eliminazione delle residue prescrizioni di antipertensivi, statine e antinfiammatori a rischio, sono le principali aree di intervento per le quali esiste un concreto margine di miglioramento.

Sezione 5

Parti plurimi

Key points

- I parti plurimi sono pari all'1,7% del totale, le gravidanze gemellari o plurigemellari sono considerate a rischio.
- La frequenza delle gravidanze multiple è incrementata a seguito di un maggiore ricorso alla procreazione medicalmente assistita e dell'aumento dell'età media al parto.

In Italia negli ultimi 30 anni si è registrato un aumento della frequenza delle gravidanze gemellari o plurigemellari, attribuibile all'uso più frequente delle tecniche di procreazione medicalmente assistita (PMA) e all'aumento dell'età media delle gestanti. Nel 2016 i parti plurimi sono stati 8.044, pari all'1,7% del totale (1). La loro prevalenza è considerevolmente più alta nelle gravidanze da PMA (20,8%) rispetto alle gravidanze da concepimento naturale (1,3%). I parti gemellari da concepimenti naturali sono inversamente proporzionali all'età materna in termini di frequenza: 0,3% nelle donne <25 anni, 1,4% tra i 25 e i 34 anni, 3% tra 34 e 39 e 4,1% nelle donne con età superiore ai 40 anni (2). L'aumento delle gravidanze multiple ha ricadute rilevanti non solo in ambito sociale ma anche sanitario, in quanto comporta tassi più elevati di complicanze materne e fetali nonché una mortalità perinatale quattro volte più elevata rispetto alle gravidanze singole (3,4). La gravidanza multipla rientra tra le gravidanze a rischio con caratteristiche di morbosità che variano in relazione al numero dei feti, alla corionicità e all'amnioticità (3). Aumenta il rischio di aborto spontaneo e di anomalie congenite, sono più frequenti le patologie materne quali anemia, ipertensione, preeclampsia ed eclampsia, diabete gestazionale e distacco intempestivo della placenta (3). Le gravidanze monocoriali possono complicarsi con la trasfusione fetofetale e i nati da gravidanze multiple sono affetti più spesso da restrizione di crescita intrauterina e da un notevole aumento del rischio di parto pretermine, in particolare *late-preterm*, e di basso peso alla nascita con conseguente morbidità neonatale (3). Anche il vissuto della gravidanza può essere più impegnativo per la donna perché i fisiologici disturbi come nausea e vomito del primo trimestre possono presentarsi in maniera più intensa (5), il maggiore aumento di peso può comportare stanchezza e possibile insorgenza di dolori lombari e talora di disturbi respiratori. Elevata è anche la quota di cesarei tra le gravidanze gemellari (88,4%), anche se non sempre l'indicazione risulta appropriata per ridurre la mortalità e la morbosità neonatale dei gemelli (3,6).

In questo capitolo viene analizzato il consumo di farmaci nella popolazione di donne con gravidanza multipla che in conseguenza delle caratteristiche descritte – età, infertilità spesso *proxy* di obesità, complicanze – ricevono cure e prescrizioni di farmaci talvolta diverse dalle donne con gravidanza singola.

Bibliografia

1. Ministero della Salute. Certificato di assistenza al parto. Analisi dell'evento nascita, Anno 2016.
2. Bateman BT, Simpson LL. Higher rate of stillbirth at the extremes of reproductive age: a large nationwide sample of deliveries in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194(3):840-52.
3. National Institute for Health and Care Excellence. Twin and triplet pregnancy NICE guideline [NG137] Published date: 04 September 2019. [<https://www.nice.org.uk/guidance/ng137>] (ultimo accesso 27/07/2020).
4. Santana DS, Surita FG, Cecatti JG. Multiple Pregnancy: Epidemiology and Association with Maternal and Perinatal Morbidity. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2018;40(9):554-62.
5. Fiaschi L, Nelson-Piercy C, Deb S, et al. Clinical management of nausea and vomiting in pregnancy and hyperemesis gravidarum across primary and secondary care: a population-based study. *BJOG* 2019;126 (10):1201-11.
6. Dagenais C, Lewis-Mikhael AM, Grabovac M, et al. What is the safest mode of delivery for extremely preterm cephalic/non-cephalic twin pairs? A systematic review and meta-analyses. *BMC Pregnancy Childbirth* 2017;17(1):397.

Sezione 5

Parti plurimi

PARTE 1 PRESCRIZIONE DEI FARMACI IN GRAVIDANZA NELLE DONNE CON PARTO PLURIMO

Key points

- I parti plurimi sono associati a un forte incremento dei parti pretermine e della correlata morbilità feto-neonatale.
- Durante i periodi presi in esame le donne con parto plurimo ricevono un numero di prescrizioni di farmaci maggiore rispetto alle donne con parto singolo.
- La maggiore prescrizione di farmaci riguarda in particolare il trimestre preconcezionale, la gravidanza e il primo trimestre *post-partum*.
- I gruppi ATC che comprendono acido folico, ferro ed eparina insieme agli ormoni sessuali e agli antimicrobici sono le prime tre classi per frequenza prescrittiva rilevate tra le donne con parto plurimo.

Questo capitolo prende in esame le 8.247 donne con parto plurimo, che rappresentano l'1,8% della coorte di donne partecipanti allo studio, in linea con il tasso nazionale riportato nel CeDAP (1). La Tabella 5.1 evidenzia come i parti plurimi, se confrontati con quelli singoli, siano più spesso associati all'età materna ≥ 35 anni (78% vs 44,5%) alla condizione di nullipara (62,5% vs 50,2%) e a un maggiore ricorso a tecniche di PMA (29,8% vs 2,5%). Si rileva anche una contenuta associazione con la cittadinanza italiana (82,2% vs 79,8%) e con l'aver avuto uno o più precedenti aborti spontanei (22,5% vs 19,7%). L'associazione di maggiore interesse in termini di ricadute cliniche riguarda la quota di parti pretermine, che risulta estremamente alta tra le donne con gravidanza multipla rispetto alle singole (61,2% vs 5,8%), a conferma di quanto descritto in letteratura (2). La percentuale di donne che esegue esami di diagnosi prenatale è invece analoga tra le gravidanze singole e multiple; in queste ultime l'età materna più avanzata comporta un maggior rischio di malattie genetiche (3) anche se le tecniche invasive di diagnosi prenatale presentano problematiche aggiuntive rispetto a quanto previsto per la gravidanza singola (2). Il taglio cesareo risulta molto più frequente nei parti plurimi (87,6% vs 29,3%), in linea con quanto descritto dalla letteratura scientifica, nonostante le evidenze non siano sufficienti per sostenere l'uso routinario del cesareo nelle gravidanze multiple con presentazione cefalica (2,4,5).

In generale i livelli di prescrizione di farmaci tra le donne con parto multiplo sono molto più elevati rispetto a quelli rilevati nella popolazione di riferimento con parto singolo. L'analisi delle prescrizioni farmaceutiche per classi di età e per periodi ante e perinatale (Tabella 5.2 e Figura 5.3) mostra un livello di prescrizioni estremamente elevato nel primo trimestre della gravidanza (68,0% vs 51,1%) e in quello successivo al parto (73,3% vs 45,1%) nelle due popolazioni a confronto. In caso di parto plurimo i livelli di consumo di farmaci si mantengono comunque elevati per tutto il periodo della gravidanza e sono massimi nelle fasce d'età 35-39 e ≥ 40 anni. Tra le donne con gravidanza multipla si rileva un aumento delle prescrizioni nel trimestre precedente al concepimento, da attribuire probabilmente all'uso di farmaci per il trattamento dell'infertilità.

Nella Figura 5.1 vengono rappresentati i livelli di prescrizione di farmaci per i periodi preconcezionale, durante la gravidanza e dopo il parto. Si nota come le percentuali di prescrizioni di farmaci relative alle donne con gravidanza multipla siano sempre più elevate

rispetto a quelle delle donne con gravidanza singola, in particolare nel periodo *post-partum* (80,5% vs 59,9%).

Nella Figura 5.2 viene analizzato l'andamento del consumo dei farmaci per trimestre pre, in e post gravidanza. Appare evidente la costante maggiore prevalenza d'uso di tutti i farmaci per le donne con gravidanza multipla rispetto alla singola durante i vari periodi presi in esame, in particolare nel trimestre preconcezionale, durante l'intera gravidanza e nel primo trimestre nelle *post-partum*.

La Figura 5.3 descrive la prevalenza d'uso dei farmaci per trimestre prima durante e dopo il parto, in base alle classi quinquennali d'età delle donne. Il grafico relativo ai parti plurimi conferma la maggiore prevalenza d'uso rispetto alle donne con parto singolo e le differenze già descritte per periodo di osservazione. La distribuzione per età si mantiene tuttavia coerente nelle due popolazioni, con prevalenze d'uso crescenti al crescere dell'età materna e massime nelle donne oltre i 40 anni.

La Tabella 5.3 e la Figura 5.4 descrivono le distribuzioni di frequenza delle donne che ricevono almeno una prescrizione per classe ATC (I livello) prima, durante e dopo la gravidanza. Le classi di farmaci maggiormente prescritte sono nell'ordine: sangue e organi emopoietici, sistema genito-urinario e ormoni sessuali, antimicrobici per uso sistemico. La prima classe include acido folico, eparina e ferro e il consumo tra le donne con gravidanza multipla è complessivamente maggiore (60,3%) rispetto a quello tra le donne con gravidanza singola (47,7%), specialmente durante la gestazione e nel primo trimestre dopo il parto. L'analisi sottostima il reale consumo di acido folico e di ferro in epoca preconcezionale e in gravidanza perché si tratta di farmaci che possono essere acquistati senza prescrizione. L'alto numero di prescrizioni nel dopo parto è verosimilmente ascrivibile all'eparina a basso peso molecolare, utilizzata spesso per la profilassi del rischio tromboembolico nelle gravidanze multiple. I farmaci del sistema genito-urinario e gli ormoni sessuali presentano prevalenze d'uso molto elevate nelle donne con gravidanza multipla (52,8%) rispetto alla singola (20,2%). Le maggiori differenze riguardano il trimestre preconcezionale (31,6%) e il primo trimestre di gravidanza (45,7%), quando nelle gravidanze singole le prescrizioni interessano rispettivamente il 5,2% e il 15,4% delle donne. La forte differenza nel numero di prescrizioni sembra ascrivibile a terapie ormonali per la stimolazione dell'ovulazione e/o a sostegno delle tecniche di PMA nelle pazienti infertili, che più spesso presentano una gravidanza multipla. La terza classe prescritta per frequenza riguarda gli antimicrobici per uso sistemico che presentano una differenza di prescrizioni meno marcata tra le due popolazioni prese in esame (35,3% vs 33,2%).

Nella Tabella 5.4 sono rappresentati i dieci principi attivi utilizzati più di frequente durante la gravidanza singola e multipla. La Figura 5.5 descrive graficamente, in maniera molto efficace, il diverso *ranking* dei primi principi attivi più prescritti in gravidanza *overall* e per tipo di parto. Al primo posto tra le donne con parto plurimo figura, in sostituzione dell'acido folico, il progesterone, prescritto al 49,0% delle donne con gravidanza multipla rispetto al 18,42% delle singole. Un'altra grande differenza tra i due gruppi di donne riguarda il *ranking* dell'estradiolo e dell'eparina, che nelle donne con gravidanza multipla occupano rispettivamente il quarto e quinto posto precedendo gli antimicrobici. L'amoxicillina/acido clavulanico mantiene comunque prevalenze d'uso analoghe nelle due popolazioni. Le

prescrizioni di progesterone e di estradiolo nel primo trimestre di gravidanza possono essere interpretate come parte o come code prescrittive delle cure per l'infertilità. Il maggior numero di prescrizioni di eparina nelle gravidanze plurime (12,8%) rispetto alle singole (3,9%) è invece legato al maggior rischio di tromboembolismo venoso (TEV) (2).

Bibliografia

1. Ministero della salute. Certificato di assistenza al parto. Analisi dell'evento nascita, Anno 2016.
2. National Institute for Health and Care Excellence. Twin and triplet pregnancy NICE guideline [NG137]. London: NICE. Published date: 04 September 2019. [<https://www.nice.org.uk/guidance/ng137>] (ultimo accesso 27/07/2020).
3. Munné S, Alikani M, Tomkin G, et al. Reprint of: Embryo morphology, developmental rates, and maternal age are correlated with chromosome abnormalities. *Fertil Steril* 2019;112 (4S1):e71-e80.
4. Hofmeyr GJ, Barrett JF, Crowther CA. Planned caesarean section for women with a twin pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;12:CD006553.
5. Dagenais C, Lewis-Mikhael AM, Grabovac M, et al. What is the safest mode of delivery for extremely preterm cephalic/non-cephalic twin pairs? A systematic review and meta-analyses. *BMC Pregnancy Childbirth* 2017;17(1):397.

Tabella 5.1. Caratteristiche delle popolazioni in studio

	Donne con parto singolo 440.765		Donne con parto plurimo 8.247	
	n	%	n	%
Età				
≤ 24	33.348	7,6	303	3,7
25-29	91.190	20,7	1.143	13,9
30-34	152.003	34,5	2.585	31,3
35-39	122.001	27,7	2.679	32,5
≥ 40	42.223	9,6	1.537	18,6
<i>di cui ≥ 45</i>	<i>3.024</i>	<i>7,2</i>	<i>414</i>	<i>26,9</i>
Cittadinanza				
Italiana	351.687	79,8	6.780	82,2
PSA	2.408	0,5	62	0,8
PFP	84.772	19,2	1.387	16,8
Titolo studio				
Nessun titolo/elementare/media inferiore	103.620	24,0	1.682	20,8
Diploma superiore	192.368	44,6	3.599	44,6
Diploma di laurea/laurea/post-laurea	133.537	31,0	2.768	34,3
<i>missing</i>	<i>1.683</i>	<i>0,4</i>	<i>27</i>	<i>0,3</i>
Stato professionale				
Occupata	278.451	63,2	5.618	68,1
Disoccupata/in cerca di prima occupazione	53.554	12,2	938	11,4
Casalinga	96.934	22,0	1.516	18,4
Altro	7.131	1,6	79	1,0
<i>missing</i>	<i>4.695</i>	<i>1,1</i>	<i>96</i>	<i>1,2</i>
Parti precedenti				
no	216.480	50,2	5.049	62,5
sì	214.728	49,8	3.027	37,5
<i>di cui cesarei</i>	<i>58.303</i>	<i>27,2</i>	<i>851</i>	<i>28,1</i>
Precedenti aborti spontanei				
0	354.225	80,4	6.394	77,5
1	64.703	14,7	1.294	15,7
2+	21.837	5,0	559	6,8
Età gestazionale al momento del parto				
Pretermine (<37 sett.)	25.729	5,8	5.045	61,2
Termine (37-41 sett.)	412.167	93,5	3.199	38,8
Oltre il termine (>41 sett.)	2.869	0,7	3	0,0
Esami prenatali invasivi in gravidanza				
Nessun esame	387.619	87,9	7.166	86,9
Villi coriali	20.108	4,6	327	4,0
Amniocentesi	30.728	7,0	695	8,4
Altro esame invasivo	1.412	0,3	24	0,3
Procreazione medicalmente assistita				
<i>no/missing</i>	<i>355.866</i>	<i>97,5</i>	<i>4.692</i>	<i>70,2</i>
sì	9.238	2,5	1.995	29,8
Parto cesareo				
no	311.766	70,7	1.019	12,4
sì	128.999	29,3	7.228	87,6

Tabella 5.2. Donne con almeno una prescrizione di farmaco *overall* e per classe di età nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza

	trimestri PRE GRAVIDANZA			trimestri IN GRAVIDANZA			trimestri POST GRAVIDANZA											
	-III	-II	-I	I	II	III	+	+II	+III									
	n	%	n	n	%	n	n	%	n	%								
Singoli	138.116	31,3	141.077	32,0	143.889	32,7	225.417	51,1	187.113	42,5	181.923	41,4	198.603	45,1	93.076	21,1	100.935	22,9
≤ 24	8.347	25,0	8.398	25,2	8.159	24,5	16.052	48,1	13.392	40,2	13.649	41,1	12.773	38,3	6.053	18,2	6.392	19,2
25-29	25.554	28,0	26.145	28,7	26.367	28,9	44.867	49,2	35.283	38,7	35.690	39,2	36.729	40,3	17.637	19,3	19.260	21,1
30-34	46.511	30,6	47.797	31,4	48.756	32,1	75.125	49,4	60.823	40,0	60.766	40,1	65.298	43,0	31.295	20,6	34.312	22,6
35-39	41.436	34,0	42.198	34,6	43.368	35,6	64.299	52,7	55.554	45,5	51.836	42,6	59.720	49,0	27.562	22,6	29.755	24,4
≥ 40	16.268	38,5	16.539	39,2	17.239	40,8	25.074	59,4	22.061	52,3	19.982	47,5	24.083	57,0	10.529	24,9	11.216	26,6
Plurimi	3.393	41,1	3.482	42,2	4.289	52,0	5.610	68,0	5.009	60,7	4.306	53,5	6.041	73,3	2.077	25,2	2.192	26,6
≤ 24	89	29,4	78	25,7	87	28,7	176	58,1	169	55,8	139	47,4	206	68,0	62	20,5	56	18,5
25-29	351	30,7	343	30,0	420	36,8	649	56,8	605	52,9	555	50,1	789	69,0	264	23,1	259	22,7
30-34	1.000	38,7	1.044	40,4	1.265	48,9	1.649	63,8	1.468	56,8	1.273	50,4	1.819	70,4	616	23,8	644	24,9
35-39	1.150	42,9	1.174	43,8	1.498	55,9	1.861	69,5	1.716	64,1	1.428	54,4	1.998	74,6	673	25,1	731	27,3
≥ 40	803	52,2	843	54,9	1.019	66,3	1.275	83,0	1.051	68,4	911	60,5	1.229	80,0	462	30,1	502	32,7

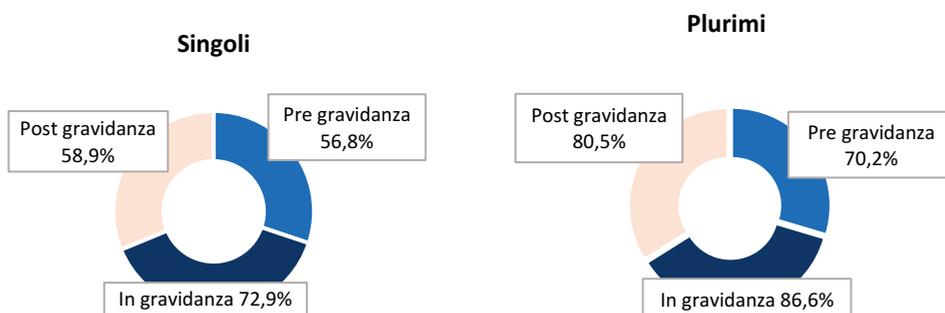
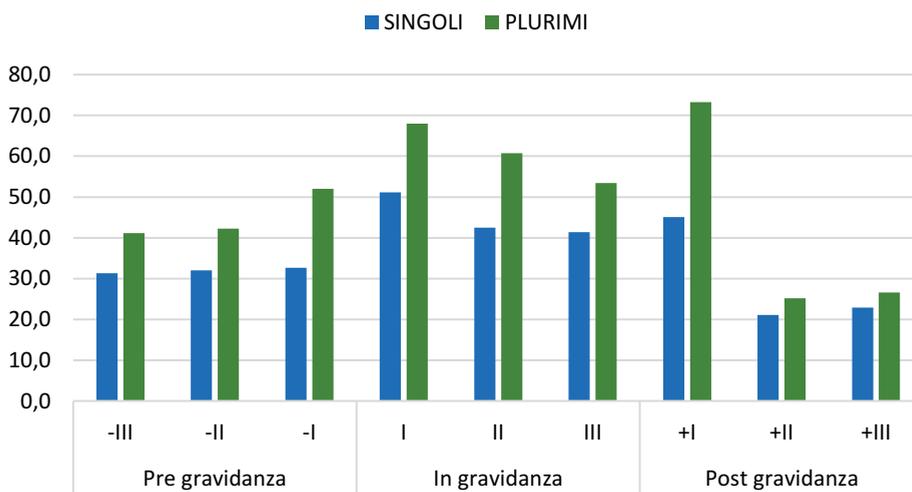
Figura 5.1. Prevalenza d'uso di tutti i farmaci nei periodi prima, durante e dopo la gravidanza.**Figura 5.2.** Prevalenza d'uso (%) di tutti i farmaci nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza

Figura 5.3. Prevalenza d'uso (%) di tutti i farmaci per classe di età nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza

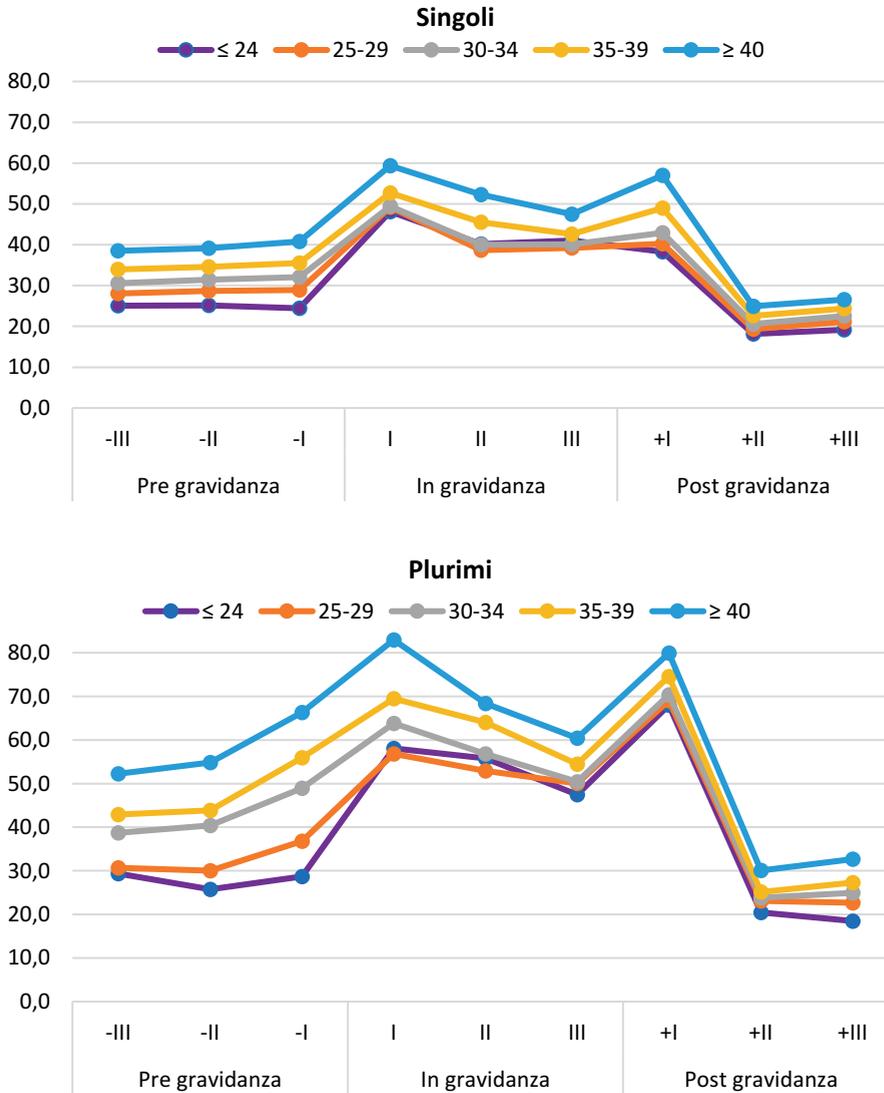


Tabella 5.3. Donne con almeno una prescrizione per classe di ATC (I livello) nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza

ATC I liv	trimestri PRE GRAVIDANZA						trimestri IN GRAVIDANZA						trimestri POST GRAVIDANZA					
	-III	-II	-I	I	II	III	I	II	III	+	++	+++	+	++	+++			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
A	23.337	5,3	23.615	5,4	23.675	5,4	22.146	5,0	22.543	5,1	28.706	6,5	14.239	3,2	14.705	3,3	16.366	3,7
B	22.981	5,2	26.434	6,0	32.021	7,3	142.398	32,3	92.876	21,1	100.028	22,8	123.674	28,1	8.783	2,0	8.336	1,9
C	3.930	0,9	3.866	0,9	3.766	0,9	3.396	0,8	3.305	0,8	6.450	1,5	10.453	2,4	4.567	1,0	4.513	1,0
D	1.164	0,3	1.102	0,3	968	0,2	628	0,1	381	0,1	322	0,1	619	0,1	895	0,2	1.001	0,2
G	19.828	4,5	20.236	4,6	22.923	5,2	67.736	15,4	30.107	6,8	16.305	3,7	27.448	6,2	4.826	1,1	5.162	1,2
H	21.896	5,0	22.338	5,1	23.441	5,3	27.224	6,2	29.832	6,8	28.351	6,5	19.164	4,4	19.393	4,4	21.320	4,8
J	67.730	15,4	68.620	15,6	68.355	15,5	54.967	12,5	72.238	16,4	54.915	12,5	69.181	15,7	44.789	10,2	50.695	11,5
L	1.257	0,3	1.206	0,3	1.360	0,3	676	0,2	320	0,1	251	0,1	648	0,2	975	0,2	1.109	0,3
M	10.323	2,3	10.314	2,3	9.970	2,3	4.719	1,1	1.899	0,4	1575	0,4	906	1,6	6.125	1,4	6.909	1,6
N	11.891	2,7	11.513	2,6	11.004	2,5	6.910	1,6	3.937	0,9	3580	0,8	6.084	1,4	7.535	1,7	8.539	1,9
P	1.499	0,3	1.535	0,4	1.514	0,3	888	0,2	808	0,2	663	0,2	939	0,2	973	0,2	1.112	0,3
R	21.023	4,8	21.110	4,8	20.012	4,5	14.477	3,3	15.568	3,5	12.609	2,9	10.678	2,4	13.444	3,1	15.469	3,5
S	402	0,1	428	0,1	430	0,1	330	0,1	246	0,1	208	0,1	284	0,1	296	0,1	349	0,1
V	127	0,0	116	0,0	121	0,0	113	0,0	68	0,0	69	0,0	100	0,0	75	0,0	80	0,0

segue

continua Tabella 5.3

ATC I liv	trimestri PRE GRAVIDANZA						trimestri IN GRAVIDANZA						trimestri POST GRAVIDANZA					
	-III		-II		-I		I		II		III		+		+II		+III	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
A	558	6,8	569	6,9	579	7,0	555	6,7	754	9,1	808	10,0	451	5,5	368	4,5	406	4,9
B	828	10,0	925	11,2	1.506	18,3	3.416	41,4	3.033	36,8	2.374	29,5	5.054	61,3	268	3,3	201	2,4
C	91	1,1	77	0,9	86	1,0	76	0,9	144	1,8	296	3,7	713	8,7	157	1,9	141	1,7
D	19	0,2	19	0,2	10	0,1	10	0,1	12	0,2	5	0,1	11	0,1	18	0,2	15	0,2
G	1.280	15,5	1.405	17,0	2.609	31,6	3.769	45,7	1.767	21,4	1.104	13,7	637	7,7	135	1,6	114	1,4
H	623	7,6	646	7,8	914	11,1	1.124	13,6	915	11,1	1.108	13,8	539	6,5	471	5,7	486	5,9
J	1.428	17,3	1.420	17,2	1.563	19,0	1.155	14,0	1.590	19,3	925	11,5	1.627	19,7	857	10,4	1.070	13,0
L	52	0,6	63	0,8	123	1,5	21	0,3	7	0,1	6	0,1	16	0,2	26	0,3	29	0,4
M	217	2,6	220	2,7	228	2,8	93	1,1	52	0,6	39	0,5	203	2,5	173	2,1	176	2,1
N	231	2,8	238	2,9	214	2,6	119	1,4	74	0,9	60	0,7	154	1,9	172	2,1	193	2,3
P	29	0,4	39	0,5	33	0,4	20	0,2	17	0,2	12	0,2	22	0,3	15	0,2	18	0,2
R	431	5,2	405	4,9	380	4,6	240	2,9	292	3,5	238	3,0	236	2,9	277	3,4	310	3,8
S	12	0,2	10	0,2	11	0,2	7	0,1	6	0,1	5	0,1	8	0,1	13	0,2	8	0,1
V	2	0,0	3	0,0	6	0,1	3	0,0	2	0,0	3	0,0	5	0,1	2	0,0	3	0,0
Plurimi																		

A – Apparato gastrointestinale e metabolismo

B – Sangue e organi emopoietici

C – Sistema cardiovascolare

D – Dermatologici

G – Sistema genito-urinario e ormoni sessuali

H – Preparati ormonali sistemici, esclusi ormoni sessuali

J – Antimicrobici per uso sistemico

L – Farmaci antineoplastici e immunomodulatori

M – Sistema muscolo-scheletrico

N – Sistema nervoso centrale

P – Antiparassitari

R – Sistema respiratorio

S – Organi di senso

V – Vari

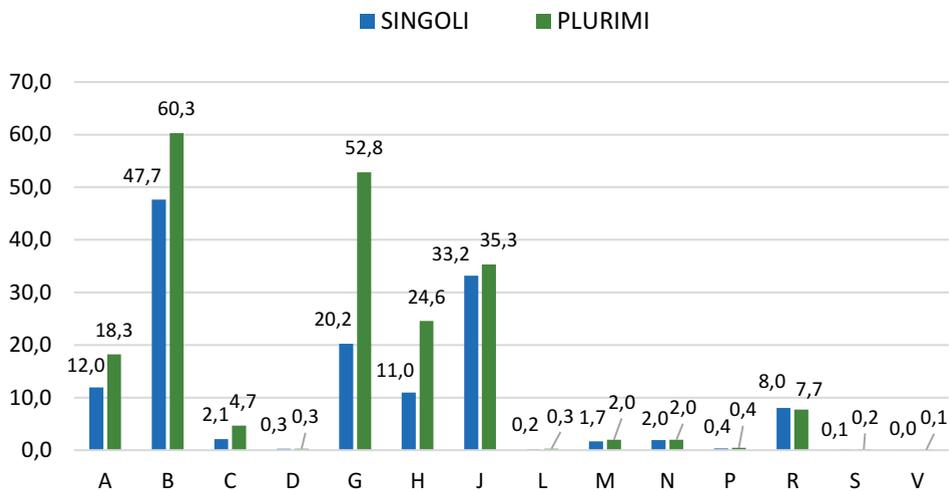
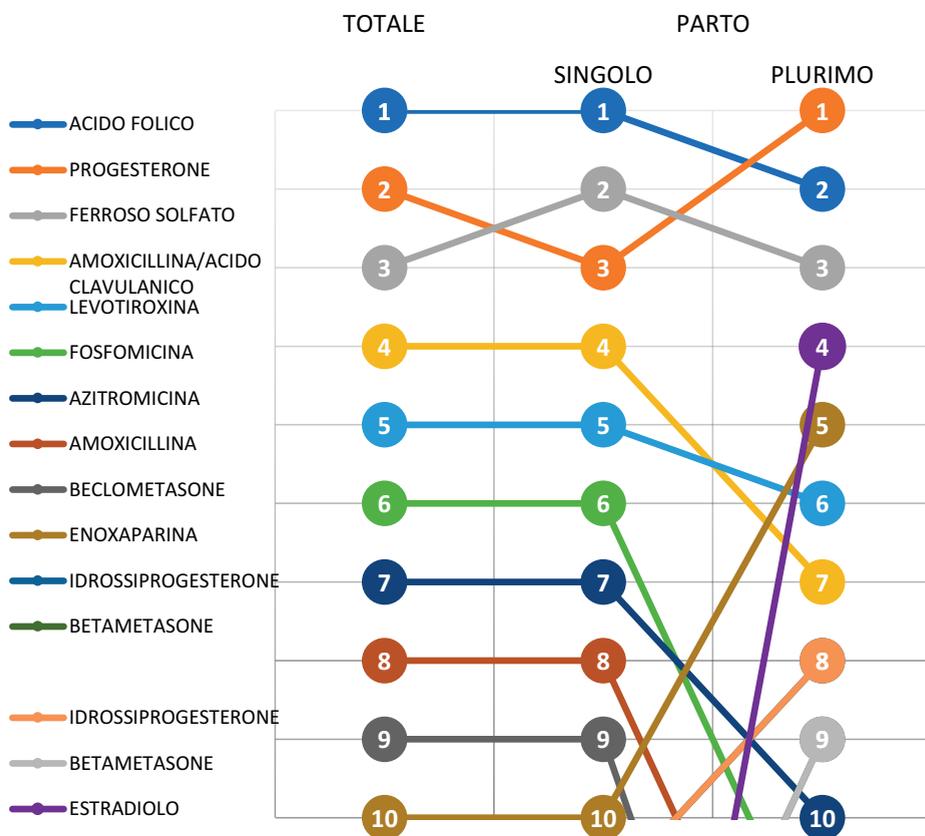
Figura 5.4. Prevalenza d'uso (%) di tutti i farmaci per classe di ATC (I livello) in gravidanza

Tabella 5.4. Primi dieci principi attivi più prescritti in gravidanza per tipo di parto

#	ATC	Principio Attivo	In gravidanza		I trimestre		II trimestre		III trimestre		
			n	%	n	%	n	%	n	%	
Singolo	1	B03BB01	acido folico	152.111	34,5	128.486	29,2	55.175	12,5	30.607	7,0
	2	B03AA07	ferroso solfato	82.134	18,6	9.138	2,1	33.948	7,7	5.9169	13,5
	3	G03DA04	progesterone	81.184	18,4	63.073	14,3	25.395	5,8	12.576	2,9
	4	J01CR02	amoxicillina/ acido clavulanico	50.603	11,5	16.948	3,8	20.849	4,7	18.201	4,1
	5	H03AA01	levotiroxina	33.457	7,6	19.357	4,4	25.123	5,7	22.146	5,0
	6	J01XX01	fosfomicina	31.692	7,2	9.530	2,2	14.584	3,3	10.847	2,5
	7	J01FA10	azitromicina	31.486	7,1	9.970	2,3	18.489	4,2	4.676	1,1
	8	J01CA04	amoxicillina	29.025	6,6	8.431	1,9	12.770	2,9	10.182	2,3
	9	R03BA01	beclometasone	20.388	4,6	6.287	1,4	8.736	2,0	6.969	1,6
	10	B01AB05	enoxaparina	17.077	3,9	6.607	1,5	8.088	1,8	13.760	3,1
Plurimo	1	G03DA04	progesterone	4.040	49,0	3.528	42,8	1.510	18,3	870	10,8
	2	B03BB01	acido folico	3.122	37,9	2.616	31,7	1.315	15,9	613	7,6
	3	B03AA07	ferroso solfato	2.072	25,1	202	2,4	1.383	16,8	1.157	14,4
	4	G03CA03	estradiolo	1.379	16,7	1.378	16,7	92	1,1	4	0,0
	5	B01AB05	enoxaparina	1.054	12,8	657	8,0	535	6,5	642	8,0
	6	H03AA01	levotiroxina	942	11,4	574	7,0	699	8,5	495	6,1
	7	J01CR02	amoxicillina/ acido clavulanico	892	10,8	304	3,7	433	5,3	258	3,2
	8	G03DA03	idrossiprogesterone	821	10,0	454	5,5	429	5,2	304	3,8
	9	H02AB01	betametasona	747	9,1	55	0,7	100	1,2	618	7,7
	10	J01FA10	azitromicina	709	8,6	251	3,0	417	5,1	90	1,1

Figura 5.5. Ranking dei primi dieci principi attivi più prescritti in gravidanza *overall* e per tipo di parto

Sezione 5

Parti
plurimi

PARTE 2
CATEGORIE TERAPEUTICHE

Categorie terapeutiche

- 5.1 Vitamine, minerali e preparazioni antianemiche
- 5.2 Farmaci per i disturbi della secrezione acida
- 5.3 Progestinici
- 5.4 Gonadotropine
- 5.5 Eparinici
- 5.6 Antibiotici per uso sistemico
- 5.7 Antinfiammatori e corticosteroidi
- 5.8 Preparazioni tiroidee
- 5.9 Antipertensivi
- 5.10 Antidiabetici
- 5.11 Psicofarmaci

5.1 Vitamine, minerali e preparazioni antianemiche

Key points

- I principi attivi di questa categoria sono acquistabili senza prescrizione medica, per cui è probabile che la presente analisi sottostimi il consumo reale di acido folico, ferro e complessi vitaminici.
- Nelle donne con parto plurimo le prescrizioni di acido folico e ferro sono maggiori rispetto alla popolazione di riferimento, in linea con le raccomandazioni di buona pratica clinica.

Nella Tabella 5.1.1 e nelle Figure 5.1.1, 5.1.2 e 5.1.3 si osserva come la prescrizione di vitamine, minerali e preparazioni antianemiche sia, in generale, maggiore nelle donne con gravidanza multipla. Le linee guida del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) (1) raccomandano di offrire alle donne con gravidanza multipla gli stessi consigli nutrizionali e di supplementazione che vengono offerti comunemente in gravidanza e di monitorare attentamente il maggior rischio di anemia.

Le prescrizioni dei principi attivi di questa classe di farmaci sono comunque basse rispetto all'atteso, anche a causa del loro possibile acquisto senza prescrizione medica. Il maggiore numero di prescrizioni di acido folico, rispetto alla popolazione di riferimento, è più evidente in epoca preconcezionale, forse perché queste donne programmano più spesso la gravidanza e accedono con maggiore facilità a un *counselling* preconcezionale che facilita l'assunzione appropriata di acido folico in epoca peri-concezionale. Anche le prescrizioni di farmaci antianemici risultano più elevate rispetto alla popolazione di controllo, specialmente in gravidanza e nel primo trimestre *post-partum*, probabilmente per l'aumentato fabbisogno dovuto alla richiesta fetale durante la gravidanza.

Bibliografia

1. National Institute for Health and Care Excellence. Twin and triplet pregnancy NICE guideline [NG137]. London: NICE. Published date: 04 September 2019. [<https://www.nice.org.uk/guidance/ng137>] (ultimo accesso 27/07/2020).

Tabella 5.1.1. Donne con almeno una prescrizione di vitamine, minerali e preparazioni antianemiche nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza

	trimestri PRE GRAVIDANZA						trimestri IN GRAVIDANZA						trimestri POST GRAVIDANZA					
	-III	-II	-I	I	II	III	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Singoli																		
Vitamine e minerali	4.168	1,0	4.499	1,0	5.126	1,2	5.503	1,3	6.390	1,5	5.425	1,2	4.007	0,9	4.322	1,0	4.775	1,1
Vitamina D	3.847	0,9	4.193	1,0	4.860	1,1	5.131	1,2	5.713	1,3	4.836	1,1	3.571	0,8	3.974	0,9	4.468	1,0
Preparazioni antianemiche	18.905	4,3	22.428	5,1	27.829	6,3	132.760	30,1	81.118	18,4	84.549	19,2	44.304	10,1	6.438	1,5	5.831	1,3
Preparati a base di ferro	5.099	1,2	4.610	1,1	4.090	0,9	10.895	2,5	38.866	8,8	67.899	15,5	39.622	9,0	4.381	1,0	3.312	0,8
Acido folico	15.042	3,4	18.969	4,3	24.823	5,6	128.486	29,2	55.175	12,5	30.607	7,0	17.678	4,0	2.688	0,6	2.987	0,7
Plurimi																		
Vitamine e minerali	146	1,8	166	2,0	210	2,6	189	2,3	257	3,1	160	2,0	151	1,8	145	1,8	148	1,8
Vitamina D	137	1,7	152	1,8	202	2,5	177	2,2	236	2,9	147	1,8	137	1,7	134	1,6	138	1,7
Preparazioni antianemiche	641	7,8	715	8,7	1.149	13,9	2.715	32,9	2.417	29,3	1.665	20,7	1.398	17,0	193	2,3	133	1,6
Preparati a base di ferro	89	1,1	100	1,2	89	1,1	237	2,9	1.591	19,3	1.337	16,6	1.234	15,0	138	1,7	87	1,1
Acido folico	576	7,0	648	7,9	1.081	13,1	2.616	31,7	1.315	16,0	613	7,6	616	7,5	67	0,8	57	0,7

Figura 5.1.1.1. Prevalenza d'uso di vitamine e minerali nei periodi prima, durante e dopo la gravidanza

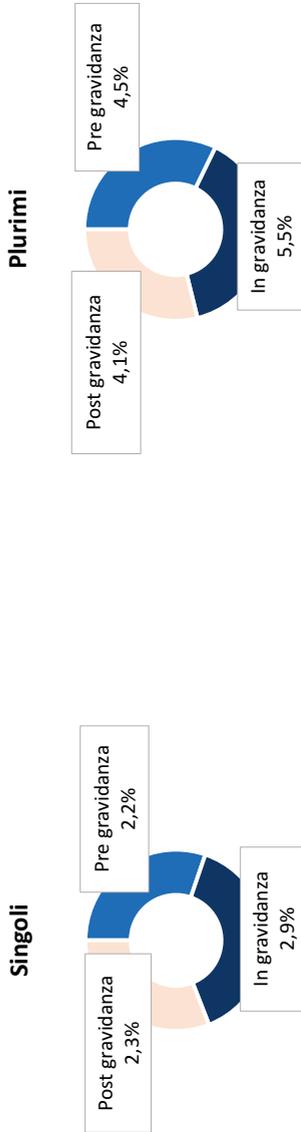


Figura 5.1.1.2. Prevalenza d'uso di preparazioni antianemiche nei periodi prima, durante e dopo la gravidanza

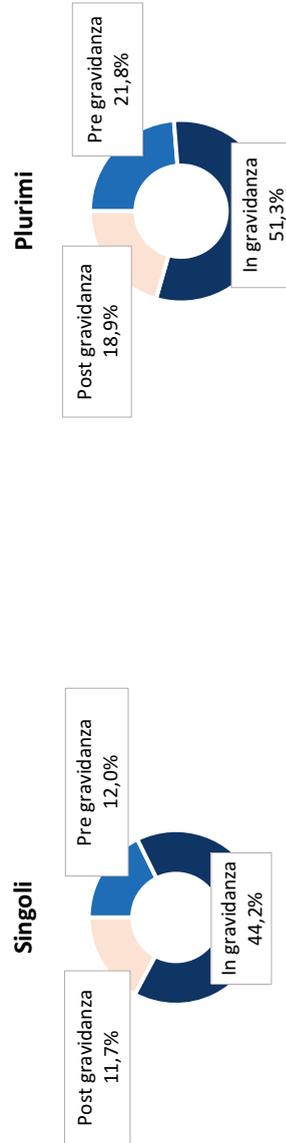
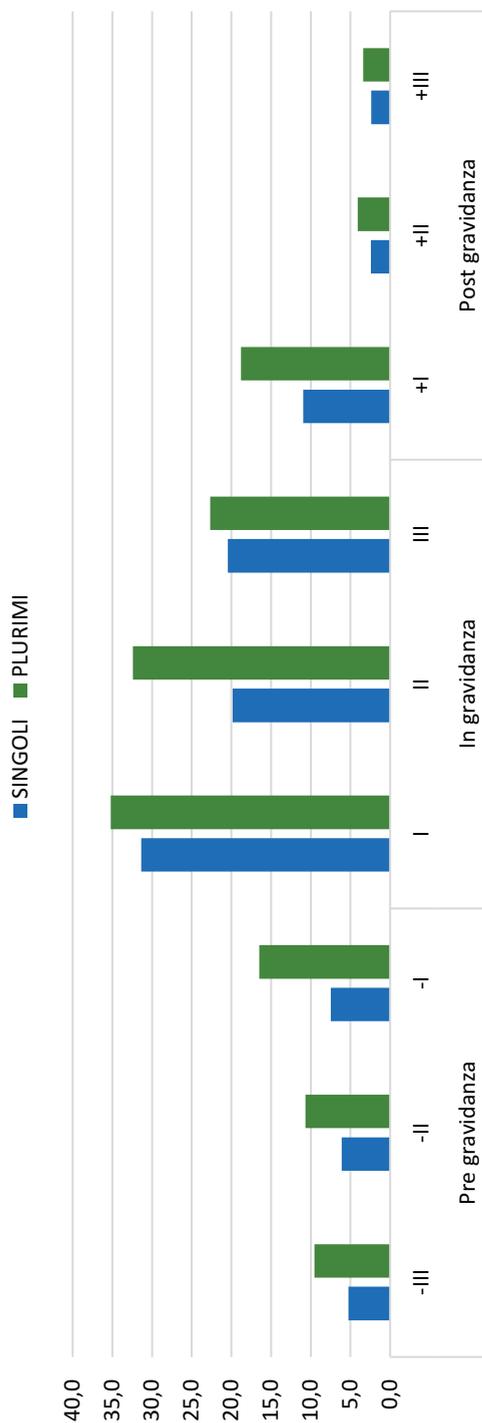


Figura 5.1.3. Prevalenza d'uso (%) di vitamine, minerali e preparazioni antianemiche nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza



5.2 Farmaci per i disturbi della secrezione acida

Key point

- Nelle gravidanze multiple il consumo dei farmaci per il controllo dei disturbi della secrezione acida è più frequente rispetto alle gravidanze singole.

La Tabella 5.2.1 e le Figure 5.2.1 e 5.2.2 evidenziano un consumo maggiore dei farmaci di questa categoria tra le donne con parto plurimo rispetto alla popolazione di confronto. Tale differenza potrebbe essere ascrivibile alla più frequente sintomatologia legata ai disturbi della secrezione acida nelle gravidanze multiple. A causa dell'aumento del volume della placenta, nelle gravidanze gemellari la produzione ormonale è maggiore rispetto alle gravidanze singole, come pure il volume dell'utero. Entrambi questi fattori potrebbero spiegare la maggiore intensità dei disturbi gastrici. Inoltre, i cambiamenti ormonali della gravidanza sembrano associati anche alla diminuzione della motilità gastrica, prolungando i tempi di svuotamento dello stomaco e quindi un aumento del reflusso gastrico (1,2). Nelle donne che ricorrono ai trattamenti per l'infertilità anche i farmaci per la stimolazione ormonale potrebbero contribuire allo sviluppo dei disturbi della secrezione acida.

Il misoprostolo, in linea con quanto raccomandato sull'uso in gravidanza (3), non è prescritto nelle donne in gravidanza, sia essa multipla o singola, mentre gli inibitori di pompa protonica sono i farmaci più frequentemente prescritti in entrambe le popolazioni, con percentuali leggermente superiori nel secondo e terzo trimestre di gravidanza e in tutto il periodo del *post-partum*. Nella Figura 5.2.3 si osserva che tra le donne con gravidanza multipla, rispetto alla popolazione di confronto, le nuove utilizzatrici aumentano durante la gravidanza a conferma della ipotizzata più frequente sintomatologia. Questi farmaci possono essere acquistati senza l'obbligo di prescrizione medica, pertanto una parte del consumo non può essere intercettata attraverso l'analisi dei flussi prescrittivi.

Bibliografia

1. Ali RA, Egan LJ. Gastroesophageal reflux disease in pregnancy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007;21(5):793-806.
2. Vazquez JC. Heartburn in pregnancy. *BMJ Clin Evid* 2015; pii: 1411.
3. Allen R, O'Brien BM. Uses of misoprostol in obstetrics and gynecology. *Rev Obstet Gynecol* 2009;2(3):159-68.

Tabella 5.2.1. Donne con almeno una prescrizione di farmaci per i disturbi della secrezione acida nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza

	trimestri PRE GRAVIDANZA			trimestri IN GRAVIDANZA			trimestri POST GRAVIDANZA											
	-III		-I	II		III	+I		+III									
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%								
Singoli																		
Farmaci per i disturbi della secrezione acida	14.196	3,2	14.099	3,2	13.519	3,1	12.038	2,7	10.153	2,3	11.039	2,5	6.440	1,5	6.897	1,6	7.913	1,8
Antiacidi	1.994	0,5	2.097	0,5	2.004	0,5	2.526	0,6	2.022	0,5	2.031	0,5	898	0,2	1.079	0,2	1.222	0,3
Misoprostolo	32	0,0	46	0,0	30	0,0	9	0,0	3	0,0	3	0,0	21	0,0	13	0,0	16	0,0
Inibitori di pompa protonica	10.670	2,4	10.281	2,3	9.817	2,2	5.735	1,3	2.927	0,7	3.047	0,7	3.862	0,9	4.207	1,0	5.097	1,2
Antagonisti del recettore H2	396	0,1	414	0,1	406	0,1	593	0,1	672	0,2	762	0,2	405	0,1	310	0,1	305	0,1
Altri farmaci per ulcera peptica e MRGE	3261	0,7	3.375	0,8	3.335	0,8	4821	1,1	5.398	1,2	6.077	1,4	1.877	0,4	2.133	0,5	2.309	0,5
Plurimi																		
Farmaci per i disturbi della secrezione acida	295	3,6	303	3,7	263	3,2	251	3,0	309	3,7	271	3,3	213	2,6	154	1,9	167	2,0
Antiacidi	39	0,5	44	0,5	45	0,5	40	0,5	45	0,5	36	0,4	13	0,2	17	0,2	20	0,2
Misoprostolo	0	0,0	1	0,0	1	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,0	0	0,0	0	0,0
Inibitori di pompa protonica	233	2,8	229	2,8	186	2,3	131	1,6	118	1,4	105	1,3	152	1,8	115	1,4	122	1,5
Antagonisti del recettore H2	7	0,1	15	0,2	13	0,2	20	0,2	29	0,4	38	0,5	23	0,3	7	0,1	4	0,0
Altri farmaci per ulcera peptica e MRGE	54	0,7	54	0,7	65	0,8	101	1,2	147	1,8	119	1,5	42	0,5	31	0,4	42	0,5

Figura 5.2.1. Prevalenza d'uso di farmaci per i disturbi della secrezione acida nei periodi prima, durante e dopo la gravidanza

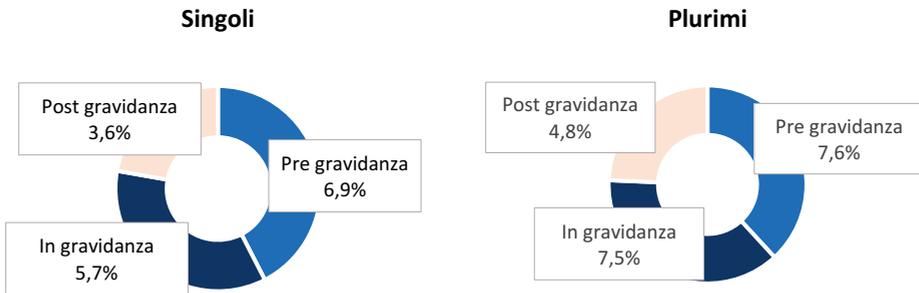


Figura 5.2.2. Prevalenza d'uso (%) dei farmaci per i disturbi della secrezione acida nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza

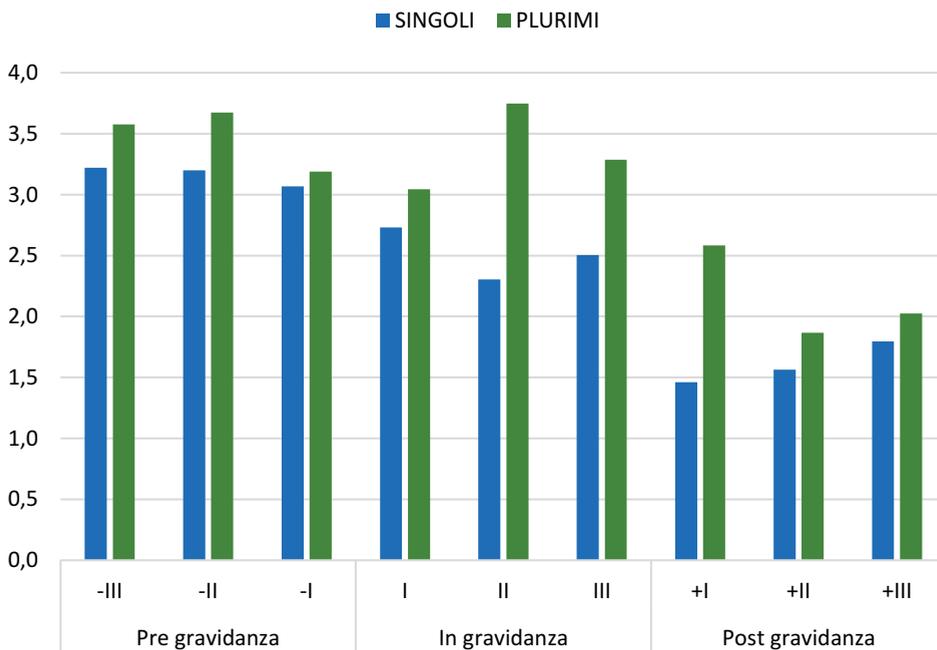
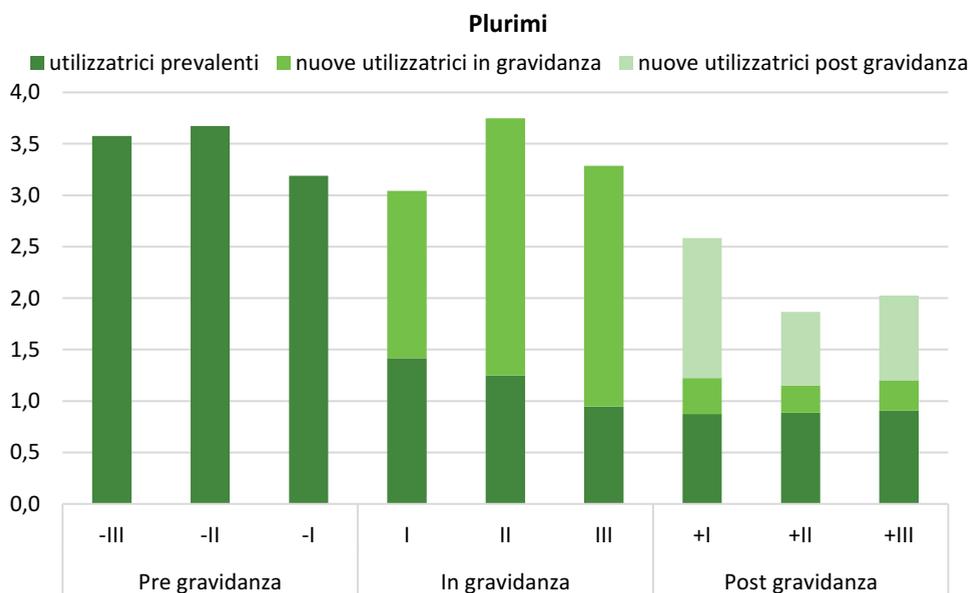
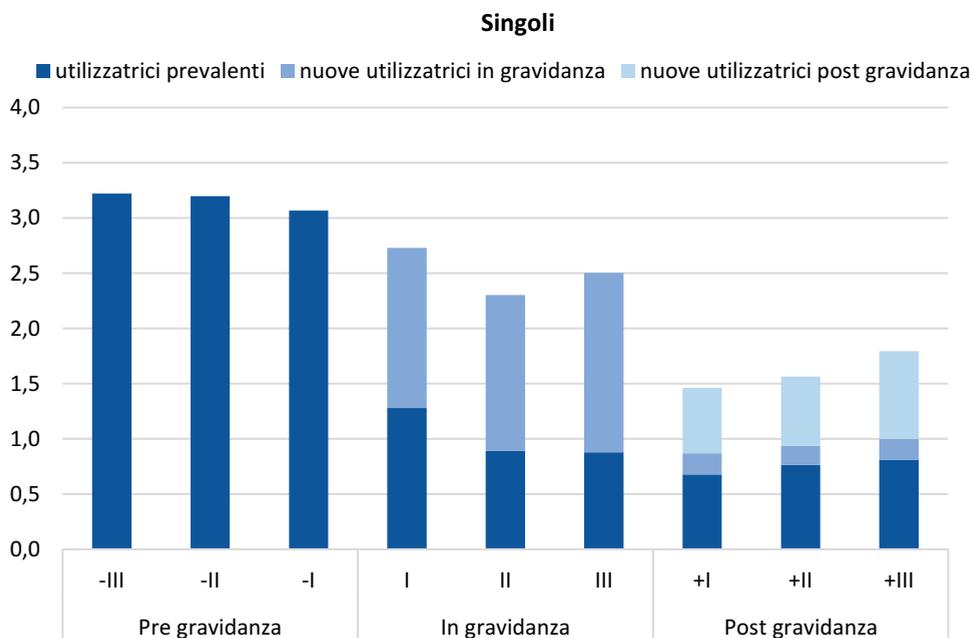


Figura 5.2.3. Prevalenza d'uso (%) di farmaci per i disturbi della secrezione acida per tipologia di utilizzatrice nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza



5.3 Progestinici

Key points

- Le donne con parto plurimo ricevono un maggior numero di prescrizioni di progestinici rispetto alle donne con parti singoli, specialmente in epoca preconcezionale e durante il primo trimestre di gravidanza.
- L'appropriatezza dell'uso dei progestinici nel primo trimestre di gravidanza presenta margini di incertezza sia nelle gravidanze plurime che singole.

La prescrizione del progesterone nel primo trimestre di gravidanza, con l'obiettivo di ridurre l'incidenza di aborto spontaneo, in Italia è una pratica consolidata, a fronte di scarse evidenze di letteratura (1,2). I risultati di una revisione Cochrane del 2013 (3) sostengono la mancanza di efficacia del progesterone nella profilassi dell'aborto spontaneo. Un recente studio controllato randomizzato conferma che l'uso del progesterone durante il primo trimestre di gravidanza non è efficace per il trattamento di questa complicanza ostetrica (4). Un aggiornamento della revisione Cochrane suggerisce che la somministrazione di progestinici sia invece in grado di ridurre il rischio di aborto spontaneo nelle donne con storia di abortività ripetuta, definita come 3 o più precedenti aborti spontanei (5). Dati di letteratura suggeriscono inoltre che l'uso del progesterone possa ridurre l'incidenza di parto pretermine nelle donne a rischio di tale esito (6). Per quanto riguarda le indicazioni d'uso nelle gravidanze plurime da fecondazione in vitro (FIVET), al momento del prelievo ovocitario, vengono rimosse le cellule luteiniche che danno origine al corpo luteo responsabile della produzione di progesterone, necessario per preparare la mucosa uterina all'impianto dell'ovocita fecondato. Per sopperire alla mancanza della produzione di questo ormone, nei cicli FIVET, durante la fase luteale, si fornisce alle donne una supplementazione di progesterone (7). La gravidanza multipla è, inoltre, un importante fattore di rischio per il parto pretermine: più del 50% delle gravidanze gemellari esitano in un parto < 37^a settimana di gestazione (8). Benché una recente revisione sistematica concluda che la somministrazione di progesterone nelle donne con gravidanza multipla non sia significativamente associata a una riduzione di parto pretermine (9), anche questa indicazione potrebbe giustificare il largo utilizzo di questo ormone nelle gravidanze plurime.

Dalla nostra analisi risulta che l'uso dei progestinici è molto più diffuso tra le donne con gravidanza multipla rispetto alla popolazione di confronto, soprattutto nel periodo precedente e durante la gravidanza (rispettivamente 27,1% vs 5,0% e 50,8% vs 19,6%,) (Figura 5.3.1). In particolare, il dato relativo all'utilizzo del progesterone nel primo trimestre di gravidanza (43,30%) suggerisce che molte delle donne esaminate in questo capitolo abbiano indicazioni legate alle cure dell'infertilità (Tabella 5.3.1, Figura 5.3.2). Le donne che ricorrono a tecniche di PMA, tuttavia, in Italia sono circa il 2%, per cui queste indicazioni non possono giustificare la differenza di prevalenza d'uso rilevata tra donne con parto plurimo e singolo. Come per le gravidanze singole, anche in questo caso è probabile che permanga un'abitudine prescrittiva inappropriata di progestinici in caso

di minaccia d'aborto (1-4). La Figura 5.3.3 descrive come le prescrizioni di progestinici aumentino, specialmente nel primo trimestre di gravidanza, all'aumentare del numero di precedenti aborti spontanei, in linea con quanto osservato nelle gravidanze singole.

Bibliografia

1. Donati S, Baglio G, Spinelli A, Grandolfo ME. Drug use in pregnancy among Italian women. *Eur J Clin Pharmacol* 2000;56(4):323-8.
2. Maraschini A, Ventura M, Senatore S, et al. Consumo di farmaci in gravidanza e appropriatezza prescrittiva nella regione Lazio. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016 (Rapporti ISTISAN 16/29).
3. Haas DM, Ramsey PS. Progestogen for preventing miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;10:CD003511. Update in: *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 10:CD003511.
4. Coomarasamy A, Devall AJ, Cheed V, et al. A Randomized Trial of Progesterone in Women with Bleeding in Early Pregnancy. *N Engl J Med* 2019;380(19):1815-24.
5. Haas DM, Hathaway TJ, Ramsey PS. Progestogen for preventing miscarriage in women with recurrent miscarriage of unclear etiology. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;11:CD003511.
6. Sykes L, Bennet PR. Efficacy of progesterone for prevention of preterm birth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018;52:126-36.
7. Tomic V, Kasum M, Vucic K. The role of luteal support during IVF: a qualitative systematic review. *Gynecol Endocrinol* 2019:1-6.
8. Fuchs F, Senat MV. Multiple gestations and preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med* 2016;21(2):113-20.
9. Dodd JM, Grivell RM, O'Brien CM, et al. Prenatal administration of progestogens for preventing spontaneous preterm birth in women with a multiple pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;11:CD012024.

Tabella 5.3.1. Donne con almeno una prescrizione di progestinici nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza

	trimestri PRE GRAVIDANZA			trimestri IN GRAVIDANZA			trimestri POST GRAVIDANZA											
	-III	-II	-I	I	II	III	+	+	+									
	n	n	n	n	n	n	n	n	n									
	%	%	%	%	%	%	%	%	%									
Singoli																		
Progestinici	7.769	1,8	9.424	2,1	11.919	2,7	65.317	14,8	29.891	6,8	15.990	3,6	334	0,1	408	0,1	901	0,2
Progesterone	6.836	1,6	8.439	1,9	10.981	2,5	63.073	14,3	25.395	5,8	12.576	2,9	187	0,0	230	0,1	613	0,1
Altri progestinici	1.369	0,3	1.481	0,3	1.703	0,4	6.121	1,4	6.676	1,5	4.245	1,0	152	0,0	186	0,0	324	0,1
Plurimi																		
Progestinici	750	9,1	892	10,8	1.530	18,6	3.571	43,3	1.745	21,2	1.093	13,6	39	0,5	19	0,2	34	0,4
Progesterone	707	8,6	847	10,3	1.467	17,8	3.528	42,8	1.510	18,3	870	10,8	25	0,3	12	0,2	23	0,3
Altri progestinici	119	1,4	135	1,6	240	2,9	548	6,6	439	5,3	306	3,8	14	0,2	8	0,1	11	0,1

Figura 5.3.1. Prevalenza d'uso di progestinici nei periodi prima, durante e dopo la gravidanza

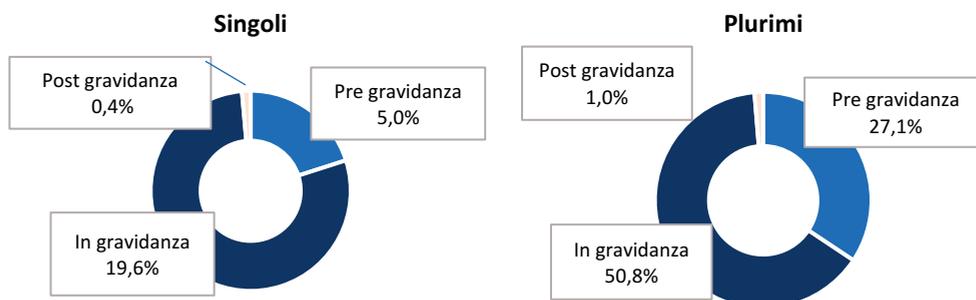


Figura 5.3.2. Prevalenza d'uso (%) di progestinici nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza

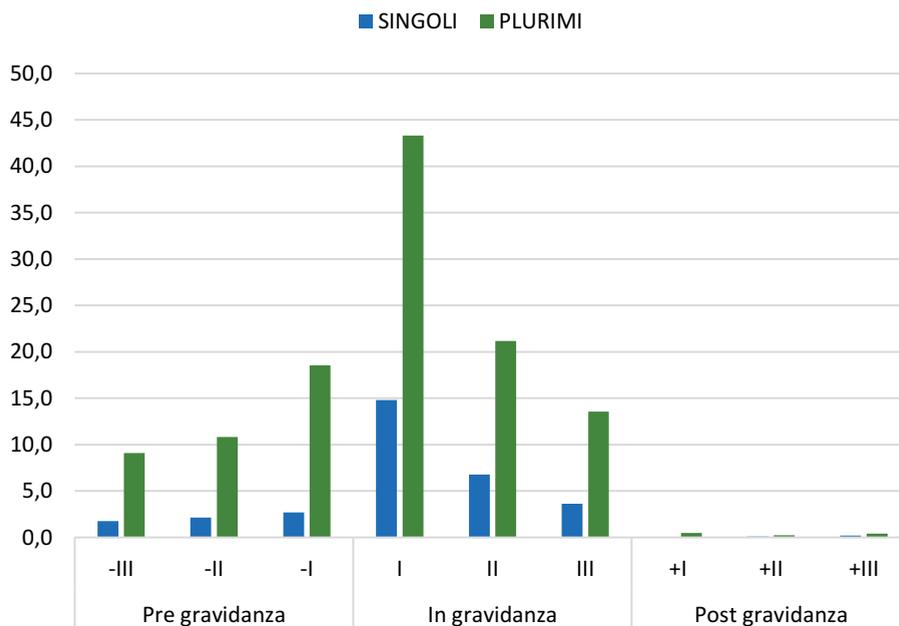
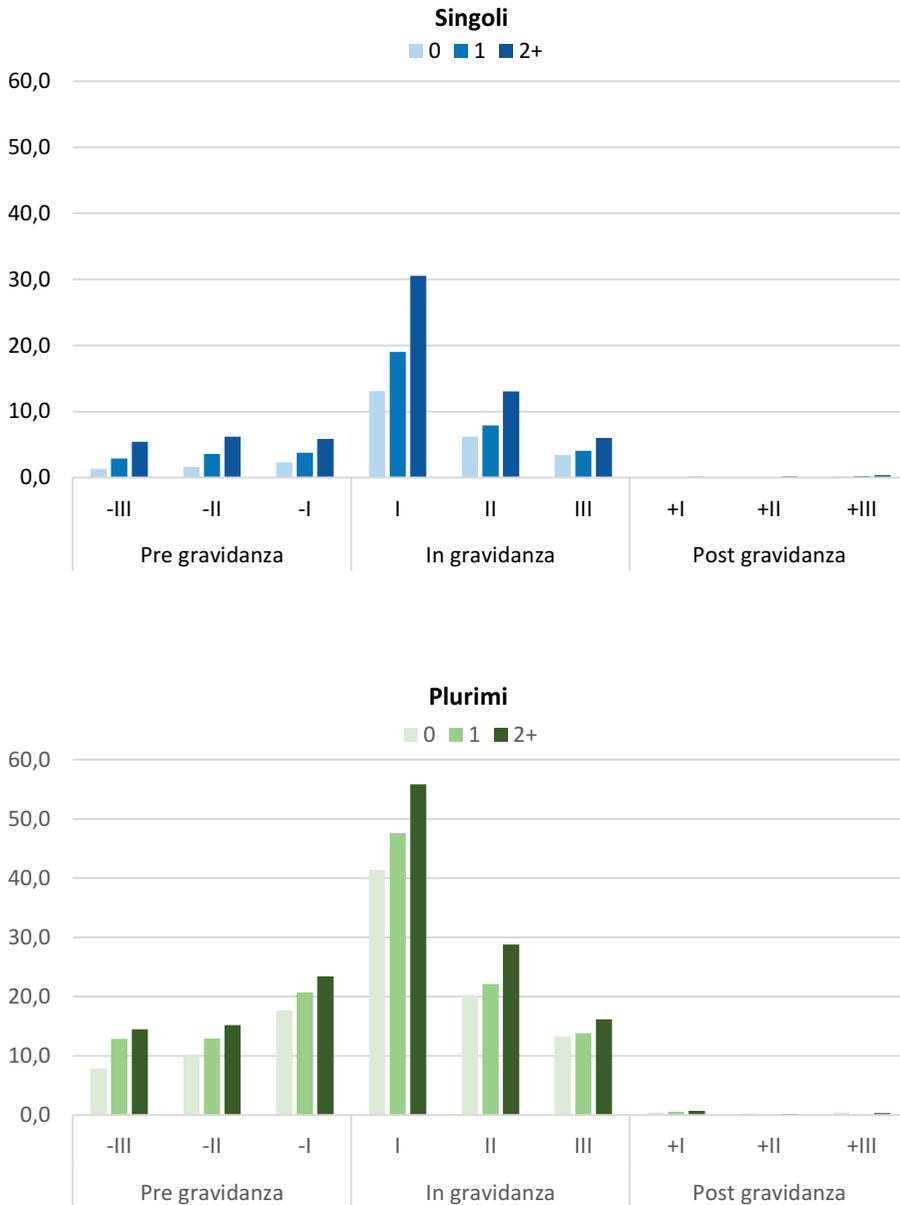


Figura 5.3.3. Prevalenza d'uso (%) di progestinici per numero di aborti spontanei pregressi nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza



5.4 Gonadotropine

Key points

- La prevalenza d'uso delle gonadotropine è marcatamente più elevata nelle donne con parto plurimo rispetto a quelle con parti singoli, sia nel periodo preconcezionale (24,1% vs 3,0%) che nel primo trimestre di gravidanza (9,5% vs 1,0%).
- L'uso delle gonadotropine è associato nella quasi totalità dei casi alle tecniche di PMA.

Tra le donne con parto plurimo la prevalenza d'uso delle gonadotropine nel periodo precedente al concepimento e durante il primo trimestre di gravidanza è molto più elevata rispetto a quella rilevata tra le donne con gravidanza singola (Figure 5.4.1 e 5.4.2): questi dati confermano una probabilità più elevata di gravidanza multipla a seguito dell'induzione ovulatoria con gonadotropine. Nella Tabella 5.4.1 si osserva che la molecola più utilizzata tra le gonadotropine prese in esame è la follitropina alfa, la forma di ormone follicolo-stimolante (FSH) ricombinante che presenta una lunga durata di azione e richiede una sola somministrazione anziché somministrazioni giornaliere come per gli altri tipi di FSH (8). La Figura 5.4.3. descrive in maniera efficace come la prevalenza d'uso delle gonadotropine sia associata per la quasi totalità al ricorso a tecniche di PMA nei trimestri che precedono la gravidanza e nel primo trimestre di gestazione, sia nelle donne con parto singolo che con parto plurimo.

Bibliografia

1. La Marca A, D'Ippolito G. Ovarian response markers lead to appropriate and effective use of corifollitropin alpha in assisted reproduction. *Reprod Biomed Online* 2014;8(2):183-90.

Tabella 5.4.1. Donne con almeno una prescrizione di gonadotropine nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza

	trimestri PRE GRAVIDANZA						trimestri IN GRAVIDANZA						trimestri POST GRAVIDANZA							
	-III	-II	-I	n	%	%	I	II	III	n	%	%	+I	+II	+III	n	%	%		
Singoli																				
Gonadotropine	4.075	0,92	5.125	1,16	9.161	2,08	4.435	1,01	13	0,00	5	0,00	10	0,00	27	0,01	63	0,01	0,01	
Gonadotropina corionica	330	0,07	404	0,09	507	0,12	275	0,06	1	0,00	1	0,00	0	0,00	1	0,00	0	0,00	0	0,00
Menotropina	1.169	0,27	1.439	0,33	2.860	0,65	1.148	0,26	4	0,00	1	0,00	3	0,00	6	0,00	20	0,00	0,00	0,00
Urofollitropina	278	0,06	365	0,08	622	0,14	258	0,06	2	0,00	0	0,00	0	0,00	3	0,00	3	0,00	0,00	0,00
Follitropina alfa	2.257	0,51	2.845	0,65	5.122	1,16	2.147	0,49	2	0,00	3	0,00	7	0,00	18	0,00	32	0,01	0,01	0,01
Follitropina beta	507	0,12	640	0,15	1.200	0,27	494	0,11	2	0,00	0	0,00	1	0,00	1	0,00	10	0,00	0,00	0,00
Lutropina alfa	453	0,10	575	0,13	931	0,21	444	0,10	1	0,00	1	0,00	1	0,00	1	0,00	6	0,00	0,00	0,00
Coriogonadotropina alfa	1.252	0,28	1.577	0,36	2.884	0,65	1.101	0,25	1	0,00	0	0,00	4	0,00	11	0,00	28	0,01	0,01	0,01
Corifollitropina alfa	204	0,05	261	0,06	464	0,11	48	0,01	2	0,00	0	0,00	0	0,00	1	0,00	1	0,00	0,00	0,00
Follitropina alfa/lutropina alfa	99	0,02	105	0,02	188	0,04	79	0,02	1	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	3	0,00	0,00	0,00

segue

continua Tabella 5.4.1

	trimestri PRE GRAVIDANZA						trimestri IN GRAVIDANZA						trimestri POST GRAVIDANZA						
	-III		-II		-I		I		II		III		+I		+II		+III		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Plurimi																			
Gonadotropine	611	7,41	653	7,92	1491	18,08	780	9,46	1	0,01	1	0,01	2	0,02	3	0,04	4	0,05	
Gonadotropina corionica	56	0,68	41	0,50	71	0,86	39	0,47	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	
Menotropina	195	2,36	196	2,38	461	5,59	190	2,30	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	
Urofollitropina	38	0,46	37	0,45	74	0,90	41	0,50	0	0,00	0	0,00	1	0,01	1	0,01	0	0,00	
Follitropina alfa	314	3,81	389	4,72	903	10,95	404	4,90	1	0,01	1	0,01	0	0,00	0	0,00	1	0,01	
Follitropina beta	85	1,03	81	0,98	177	2,15	96	1,16	0	0,00	0	0,00	1	0,01	1	0,01	2	0,02	
Lutropina alfa	73	0,89	72	0,87	158	1,92	93	1,13	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	
Coriogonadotropina alfa	208	2,52	231	2,80	536	6,50	206	2,50	0	0,00	0	0,00	1	0,01	1	0,01	2	0,02	
Corifollitropina alfa	33	0,40	32	0,39	64	0,78	4	0,05	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	
Follitropina alfa/lutropina alfa	14	0,17	9	0,11	28	0,34	12	0,15	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	0,01	0	0,00	

Figura 5.4.1. Prevalenza d'uso di gonadotropine nei periodi prima, durante e dopo la gravidanza

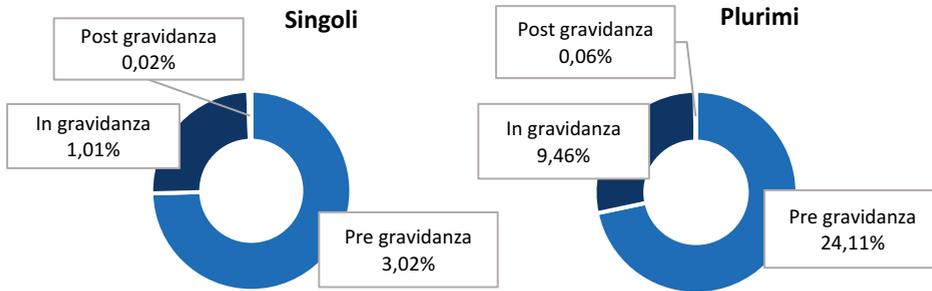


Figura 5.4.2. Prevalenza d'uso (%) di gonadotropine nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza

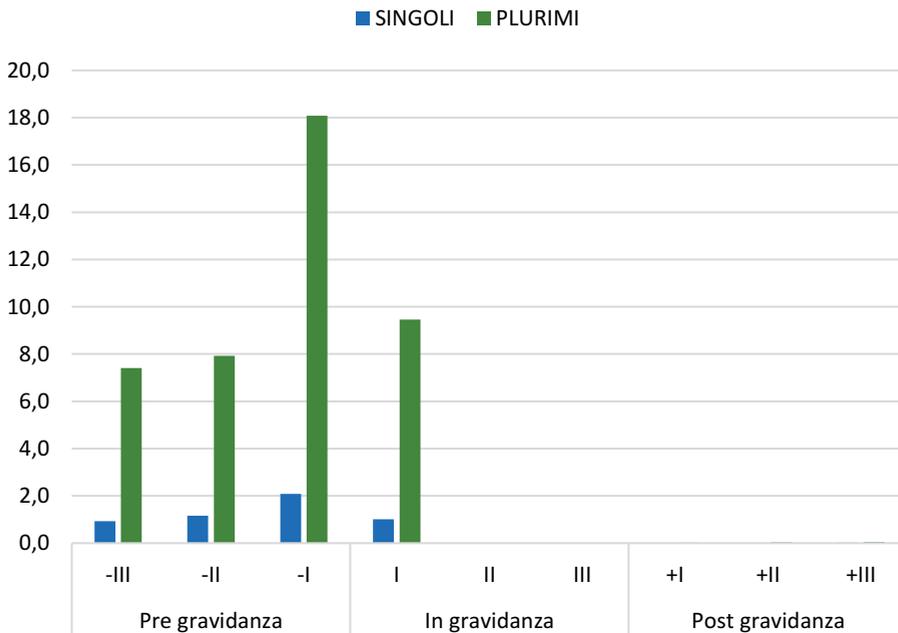
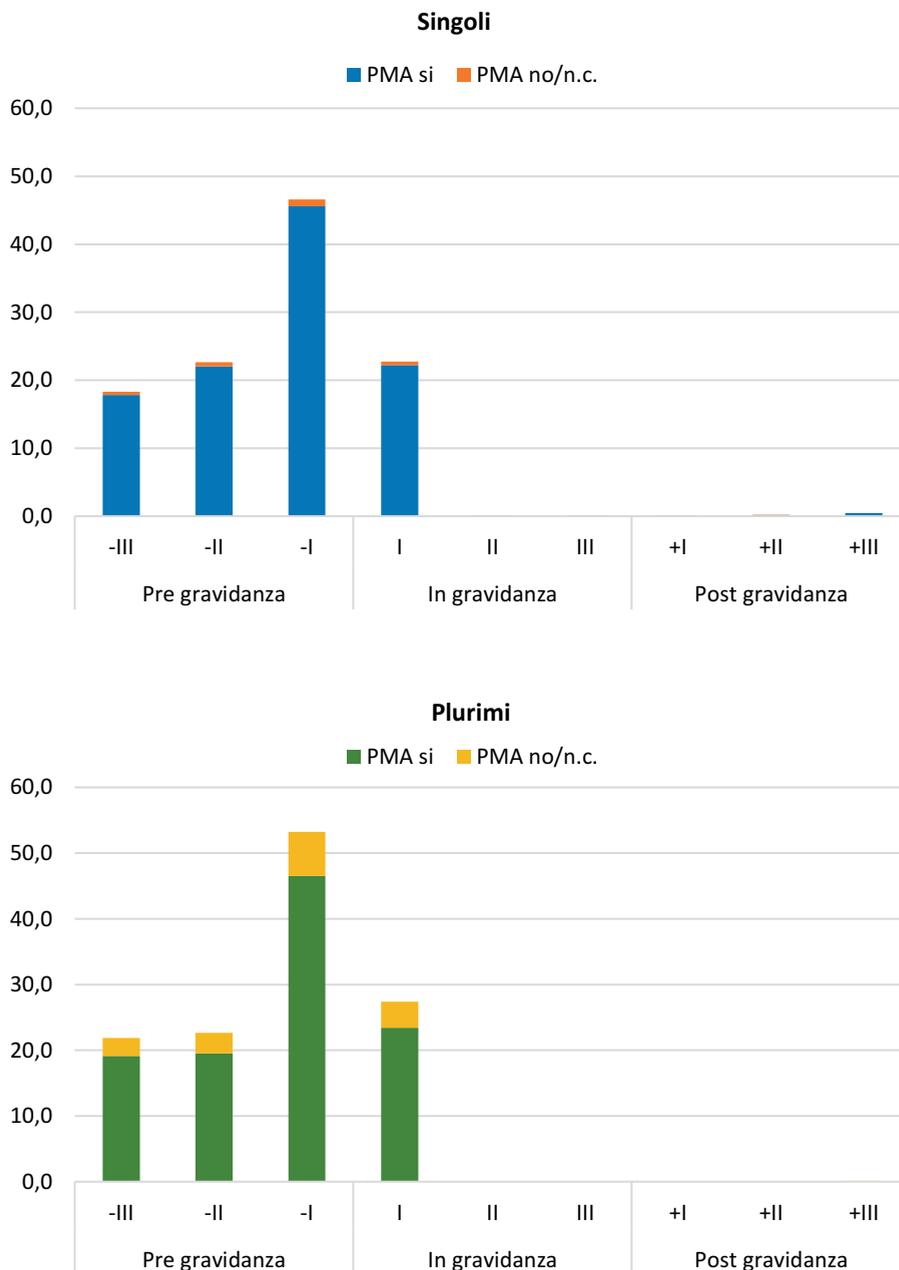


Figura 5.4.3. Prevalenza d'uso (%) di gonadotropine per ricorso a PMA nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza*

* Non include i dati di Lazio e Umbria

5.5 Eparinici

Key point

- Le donne con parto plurimo, rispetto a quelle con parto singolo, ricevono prescrizioni maggiori di eparina nel periodo preconcezionale (7,0% vs 1,9%), durante la gravidanza (16,1% vs 5,0%) e nel dopo parto (56,8% vs 22,0%).

Il successo delle tecniche di riproduzione assistita (ART), definito come la nascita di un bambino vivo, può dipendere da diversi fattori e varia dal 30% al 50% dei tentativi. Per aumentare le probabilità di successo della PMA vengono impiegate varie terapie, non sempre sostenute da robuste prove di efficacia. La somministrazione di eparina alle donne con o senza trombofilia nota è uno dei trattamenti proposti con l'obiettivo di migliorare l'impianto e il tasso di gravidanze.

Una revisione sistematica (1) ha valutato se la somministrazione di eparina al momento dell'impianto (eparina peri-impianto) nelle donne subfertili sottoposte a riproduzione assistita migliori i risultati clinici, tra cui il tasso di nati vivi e gli esiti negativi perinatali. Gli autori concludono che non sono disponibili evidenze chiare sul miglioramento dei tassi di gravidanza clinica e di nati vivi nelle donne subfertili trattate con eparina peri-impianto nei cicli di trattamento della riproduzione assistita.

L'utilizzo delle eparine nelle donne con parto plurimo cresce decisamente nel corso dei trimestri considerati, passando dal 7,0% nel periodo preconcezionale al 16,1% in corso di gravidanza, per raggiungere il 56,8% dopo il parto, quasi esclusivamente nel primo trimestre. Tra le donne con parto singolo la prevalenza d'uso passa rispettivamente dal 1,9% nel pre gravidanza al 5,0% in gravidanza e al 22,0% dopo il parto (Figure 5.5.1 e 5.5.2). L'aumento osservato dopo il parto in entrambi i gruppi è quasi interamente determinato alla prescrizione di eparina nelle donne sottoposte a taglio cesareo rispetto a quelle con parto vaginale (parti plurimi: 62,2% vs 16,2%, parti singoli: 58,9% vs 6,3%) (Figura 5.5.3). Per una migliore comprensione di questi dati, va sottolineato come il ricorso al cesareo sia pari all'87,6% nei parti plurimi e al 29,3% nei singoli. Nel periodo peri-operatorio viene di norma effettuata la profilassi antitrombotica, la scelta del tipo di profilassi (calze graduate, idratazione, mobilizzazione precoce, eparine a basso peso molecolare) deve comunque tener conto del rischio individuale di malattia tromboembolica (2).

Un elemento importante per caratterizzare l'uso del farmaco nei due gruppi in studio è l'età della donna. A titolo esemplificativo, nel primo trimestre dopo il parto si registra nei parti plurimi una prevalenza d'uso compresa tra il 52,2% nelle donne di età <35 anni e il 65,0% in quelle >40 anni, mentre nei parti singoli le stesse percentuali sono rispettivamente pari al 17,3% e al 36,3% (Tabella 5.1.1).

Bibliografia

1. Akhtar MA, Sur SD, Raine-Fenning N, et al. Heparin for assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;8:CD009452.
2. National Institute for Health and Care Excellence (UK). Clinical guideline on caesarean section (NICE Clinical guideline 132). London: NICE. Published 23 november 2011. Last updated 4 september 2019 [<https://www.nice.org.uk/guidance/cg132>] (ultimo accesso 27/07/2020).

Tabella 5.5.1. Donne con almeno una prescrizione di eparinici per tipologia di parto (cesareo no/sì) e per classe di età nei trimestri prima, dopo e durante la gravidanza

	trimestri PRE GRAVIDANZA						trimestri IN GRAVIDANZA						trimestri POST GRAVIDANZA						
	-III		-II		-I		I		II		III		+I		+II		+III		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Singoli																			
Eparinici	3.214	0,7	3.004	0,7	3.161	0,7	8.649	2,0	10.317	2,3	17.660	4,0	9.5573	21,7	1.175	0,3	1.383	0,3	0,3
Cesareo no	1.594	0,5	1.622	0,5	1.711	0,6	4.399	1,4	5.453	1,8	9.205	3,0	19.609	6,3	699	0,2	913	0,3	0,3
≤ 34	849	0,4	899	0,4	876	0,4	1.955	1,0	2.686	1,3	4.820	2,3	9.489	4,6	408	0,2	560	0,3	0,3
35-39	504	0,6	479	0,6	538	0,7	1.594	2,0	1.884	2,3	3.085	3,8	7.032	8,7	209	0,3	260	0,3	0,3
40+	241	1,0	244	1,0	297	1,3	850	3,6	883	3,8	1.300	5,6	3.088	13,2	82	0,4	93	0,4	0,4
Cesareo sì	1.620	1,3	1.382	1,1	1.450	1,1	4.250	3,3	4.864	3,8	8.455	6,6	75.964	58,9	476	0,4	470	0,4	0,4
≤ 34	661	1,0	522	0,8	455	0,7	1.220	1,8	1.708	2,5	3.291	4,8	38.333	55,5	233	0,3	210	0,3	0,3
35-39	549	1,3	480	1,2	410	1,0	1.440	3,5	1.694	4,1	2.998	7,3	25.391	61,7	145	0,4	169	0,4	0,4
40+	410	2,2	380	2,0	585	3,1	1.590	8,5	1.462	7,8	2.166	11,6	12.240	65,3	98	0,5	91	0,5	0,5
Plurimi																			
Eparinici	192	2,3	213	2,6	357	4,3	826	10,0	685	8,3	845	10,5	4.659	56,5	38	0,5	29	0,4	0,4
Cesareo no	17	1,7	16	1,6	28	2,7	53	5,2	39	3,8	55	5,7	165	16,2	3	0,3	8	0,8	0,8
≤ 34	8	1,3	6	1,0	4	0,7	13	2,2	16	2,7	24	4,2	66	11,1	0	0,0	3	0,5	0,5
35-39	5	1,5	6	1,8	15	4,5	26	7,8	13	3,9	19	6,0	74	22,2	3	0,9	5	1,5	1,5
40+	4	4,4	4	4,4	9	9,9	14	15,4	10	11,0	12	14,5	25	27,5	0	0,0	0	0,0	0,0
Cesareo sì	175	2,4	197	2,7	329	4,6	773	10,7	646	8,9	790	11,1	4494	62,2	35	0,5	21	0,3	0,3
≤ 34	42	1,2	43	1,3	73	2,1	192	5,6	177	5,1	245	7,3	2037	59,3	16	0,5	9	0,3	0,3
35-39	52	2,2	60	2,6	101	4,3	242	10,3	207	8,8	260	11,3	1483	63,2	10	0,4	6	0,3	0,3
40+	81	5,6	94	6,5	155	10,7	339	23,4	262	18,1	285	20,0	974	67,4	9	0,6	6	0,4	0,4

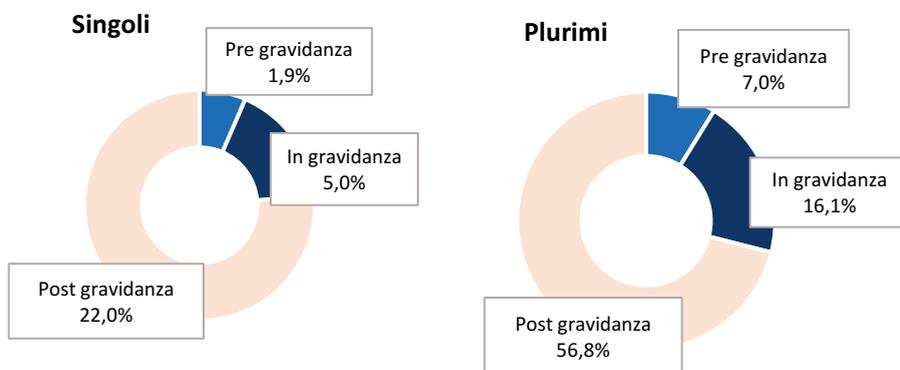
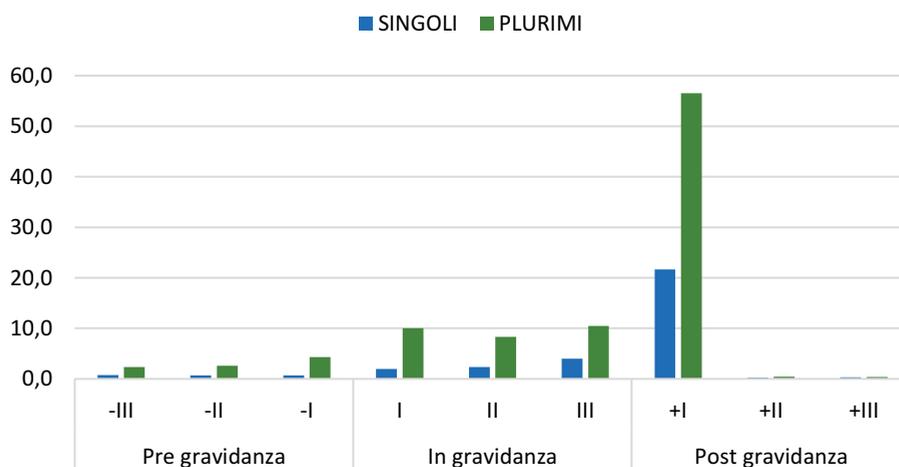
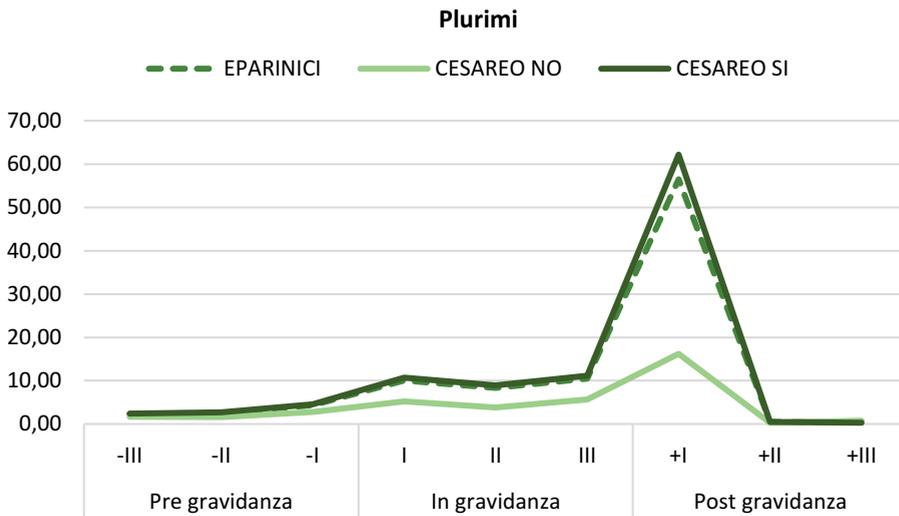
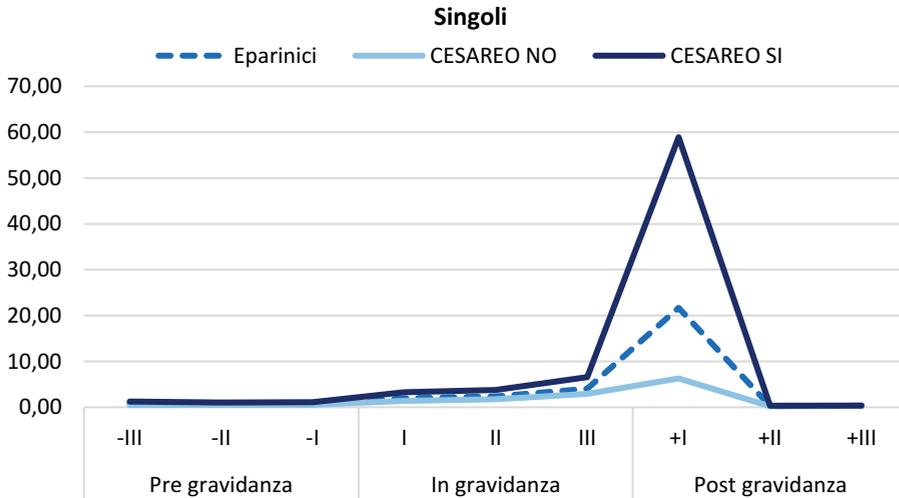
Figura 5.5.1. Prevalenza d'uso di eparinici nei periodi prima, durante e dopo la gravidanza**Figura 5.5.2.** Prevalenza d'uso (%) di eparinici nei trimestri prima, dopo e durante la gravidanza

Figura 5.5.3. Prevalenza d'uso (%) di eparinici per tipologia di parto (cesareo no/sì) nei trimestri prima, dopo e durante la gravidanza



5.6 Antibiotici per uso sistemico

Key points

- La prevalenza di prescrizioni di antibiotici nelle donne con parto plurimo è leggermente superiore rispetto a quella delle donne con parto singolo, in tutti i periodi di osservazione.
- È urgente una riflessione sulla scelta delle molecole, per contenere il fenomeno dell'antibiotico-resistenza.

Le prevalenze d'uso riportate da studi *population-based* a livello europeo sono comprese tra il 27% e il 32% (1), in linea con i consumi rilevati dalla presente analisi sia per le donne con gravidanza singola che multipla. In tutti i trimestri considerati le donne con parto plurimo presentano un utilizzo di antibiotici leggermente superiore rispetto alle donne con parto singolo, in particolare nel secondo trimestre di gravidanza e nel primo trimestre post parto (18,8% vs 16,0% e 19,2% vs 15,2% rispettivamente) (Tabella 5.6.1, Figura 5.6.2). Va comunque tenuto conto che una quota non irrilevante di antibiotici viene acquistata privatamente e quindi i consumi potrebbero essere maggiori di quelli rilevati dalla presente analisi.

Nel periodo che precede il concepimento circa una donna con parto singolo su tre ha ricevuto almeno una prescrizione di antibiotici, rapporto che sale a 4 donne su 10 nei parti plurimi, per poi ridursi in entrambi i gruppi nel corso della gravidanza e dopo il parto (Figura 5.6.1). Questo andamento può essere spiegato, in parte, dall'indicazione alla profilassi antibiotica intraoperatoria che viene effettuata nelle donne che si sottopongono a prelievo ovocitario in corso di FIVET. Nella valutazione di questi dati va inoltre considerato che per questa categoria di farmaci vi è un ampio ricorso all'acquisto privato da parte dei cittadini.

Gli antibiotici beta-lattamici sono i farmaci a maggior utilizzo nel corso della gravidanza e in entrambi i gruppi fanno rilevare livelli di consumo che vanno dal 5% al 9%, per raggiungere il 10% nel primo trimestre dopo il parto, in particolare per la profilassi post operatoria nelle donne sottoposte a taglio cesareo (Tabella 5.6.1). Questa categoria di farmaci è considerata sicura ed efficace, mentre aminoglicosidi e tetracicline sono controindicati in gravidanza (2). Dall'analisi dei dati della coorte in esame si evince che il ricorso a queste due categorie a rischio in gravidanza è molto limitato o assente.

Durante la gravidanza si rilevano due picchi prescrittivi, uno pari al 25% tra le donne che eseguono la villocentesi nel primo trimestre e uno pari al 41% tra le donne che si sottopongono all'amniocentesi nel secondo trimestre (Tabella 5.6.2, Figura 5.6.3). La profilassi antibiotica per ridurre il rischio di infezioni che possono essere indotte dall'invasività di questi esami non è tuttavia raccomandata dalle linee guida di settore (3,4).

La quasi totalità delle prescrizioni di antibiotici in gravidanza non sembra mostrare inapproprietezze in termini di scelta di molecole a rischio teratogeno. Occorre tuttavia sensibilizzare i professionisti sanitari sull'urgenza di contenere le prescrizioni in gravidanza

(5) e di scegliere con attenzione le molecole da utilizzare, per limitare le gravi conseguenze legate al crescente fenomeno della antibiotico-resistenza.

Bibliografia

1. Bookstaver PB, Bland CM, Griffin B, et al. A Review of Antibiotic Use in Pregnancy. *Pharmacotherapy* 2015;35(11):1052–62.
2. Ghi T, Sotiriadis A, Calda P, et al. ISUOG Practice Guidelines: Invasive Procedures for Prenatal Diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;48(2):256-68.
3. Linee guida SIEOG, edizione 2015 [www.sieog.it/wp-content/uploads/2016/02/Linee-Guida-2015-x-sito1.pdf] (ultimo accesso 27/07/2020).
4. Thinkhamrop J, Hofmeyr GJ, Adetoro O, et al. Antibiotic prophylaxis during the second and third trimester to reduce adverse pregnancy outcomes and morbidity. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;6CD002250.

Tabella 5.6.1. Donne con almeno una prescrizione di antibiotici per uso sistemico nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza

Singoli	trimestri PRE GRAVIDANZA				trimestri IN GRAVIDANZA				trimestri POST GRAVIDANZA									
	-III	-II	-I	%	I	II	III	%	+I	+II	+III	%	n	%				
Antibiotici	63.037	14,3	63.798	14,5	63.702	14,5	52.808	12,0	70.392	16,0	50.204	11,4	67.153	15,2	42.668	9,7	48.187	10,9
Tetracicline	1.379	0,3	1.535	0,4	1.674	0,4	496	0,1	67	0,0	50	0,0	207	0,1	234	0,1	316	0,1
Antibatterici beta-lattamici, penicilline	29.274	6,6	29.381	6,7	29.003	6,6	25.860	5,9	34.823	7,9	29.573	6,7	46.446	10,5	28.243	6,4	30.131	6,8
Altri antibatterici beta-lattamici	9.123	2,1	9.127	2,1	9.003	2,0	4.510	1,0	4.764	1,1	4.341	1,0	11.297	2,6	4.906	1,1	6.127	1,4
Sulfonamidi e trimetoprim	503	0,1	546	0,1	551	0,1	243	0,1	136	0,0	126	0,0	225	0,1	212	0,1	251	0,1
Macrolidi e lincosamidi	15.641	3,6	15.671	3,6	15.590	3,5	13.412	3,0	22.292	5,1	8.590	2,0	7.794	1,8	7.104	1,6	9.253	2,1
Aminoglicosidi	48	0,0	39	0,0	46	0,0	21	0,0	13	0,0	12	0,0	33	0,0	30	0,0	28	0,0
Chinoloni	10.572	2,4	10.834	2,5	10.957	2,5	3.761	0,9	999	0,2	974	0,2	3.234	0,7	3.362	0,8	4.228	1,0
Altri antibatterici	5.634	1,3	5.846	1,3	6.191	1,4	9.531	2,2	14.585	3,3	10.852	2,5	4.540	1,0	2.714	0,6	3.033	0,7
Plurimi	1.335	16,2	1.333	16,2	1.474	17,9	1.118	13,6	1.551	18,8	830	10,3	1.579	19,2	802	9,7	993	12,0
Tetracicline	73	0,9	95	1,2	138	1,7	38	0,5	0	0,0	1	0,0	10	0,1	14	0,2	12	0,2
Antibatterici beta-lattamici, penicilline	576	7,0	517	6,3	565	6,9	448	5,4	738	9,0	452	5,6	852	10,3	497	6,0	526	6,4
Altri antibatterici beta-lattamici	188	2,3	205	2,5	213	2,6	162	2,0	169	2,1	89	1,1	417	5,1	89	1,1	146	1,8
Sulfonamidi e trimetoprim	12	0,2	10	0,1	9	0,1	3	0,0	4	0,1	3	0,0	12	0,2	6	0,1	9	0,1
Macrolidi e lincosamidi	355	4,3	383	4,6	451	5,5	312	3,8	520	6,3	169	2,1	200	2,4	147	1,8	211	2,6
Aminoglicosidi	0	0,0	1	0,0	1	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,0
Chinoloni	243	3,0	221	2,7	254	3,1	65	0,8	39	0,5	17	0,2	132	1,6	83	1,0	118	1,4
Altri antibatterici	117	1,4	130	1,6	114	1,4	241	2,9	281	3,4	160	2,0	132	1,6	62	0,8	87	1,1

Figura 5.6.1. Prevalenza d'uso di antibiotici per uso sistemico nei periodi prima, durante e dopo la gravidanza

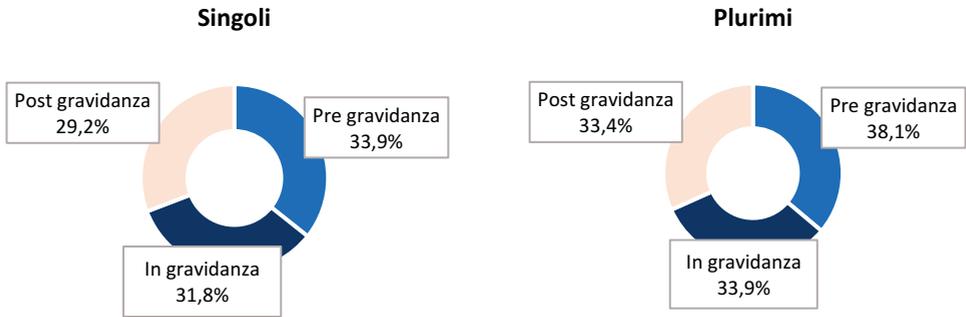


Figura 5.6.2. Prevalenza d'uso (%) di antibiotici per uso sistemico nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza

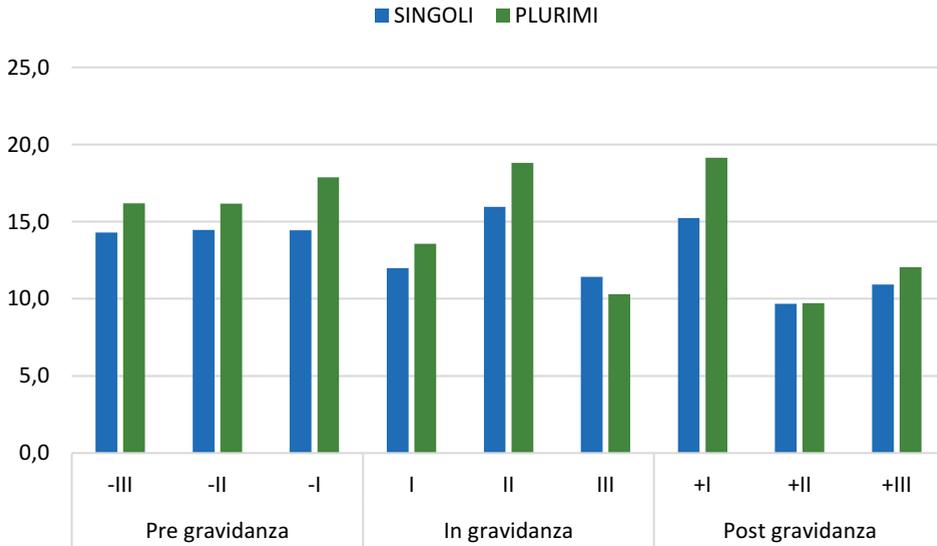
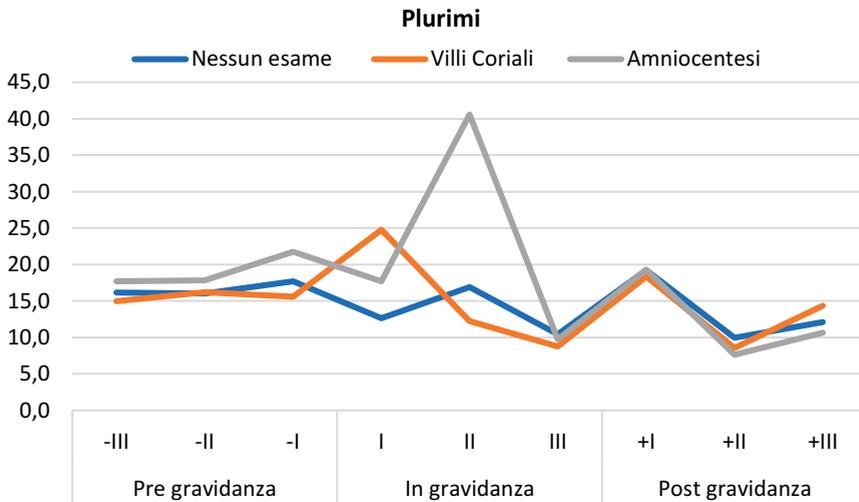
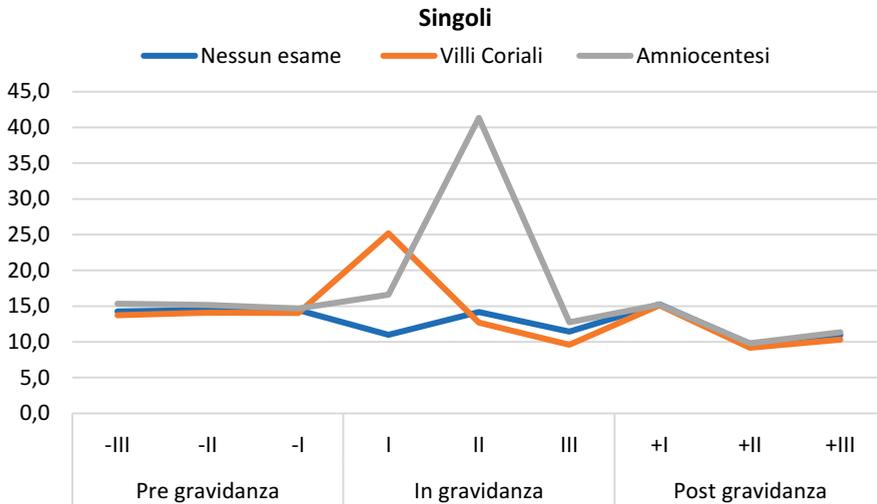


Tabella 5.6.2. Prevalenza d'uso di antibiotici per uso sistemico per diagnosi prenatale invasiva (o nessun esame) nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza

	trimestri PRE GRAVIDANZA						trimestri IN GRAVIDANZA						trimestri POST GRAVIDANZA					
	-III	-II	-I	I	II	III	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Singoli																		
Nessun esame	55.264	14,3	56.017	14,5	5.6074	14,5	4.2521	11,0	54.926	14,2	44.158	11,4	59.132	15,3	37.639	9,7	42.423	10,9
Villi Coriali	2.763	13,7	2.833	14,1	2.825	14,1	5.066	25,2	2.556	12,7	1.926	9,6	3.038	15,1	1.846	9,2	2.077	10,3
Amniocentesi	4.713	15,3	4.664	15,2	4.508	14,7	5.106	16,6	12.704	41,3	3.900	12,7	4.669	15,2	3.014	9,8	3.494	11,4
Altro esame invasivo	214	15,2	200	14,2	207	14,7	162	11,5	218	15,4	166	11,8	236	16,7	131	9,3	136	9,6
Plurimi																		
Nessun esame	1.158	16,2	1.148	16,0	1.269	17,7	906	12,6	1.211	16,9	730	10,4	1.378	19,2	714	10,0	869	12,1
Villi Coriali	49	15,0	53	16,2	51	15,6	81	24,8	40	12,2	28	8,8	60	18,4	28	8,6	47	14,4
Amniocentesi	123	17,7	124	17,8	151	21,7	123	17,7	282	40,6	66	9,7	134	19,3	53	7,6	74	10,7
Altro esame invasivo	3	13,0	5	21,7	3	13,0	6	26,1	8	34,8	3	13,0	5	21,7	3	13,0	2	8,7

Figura 5.6.3. Prevalenza d'uso (%) di antibiotici per uso sistemico per diagnosi prenatale invasiva (o nessun esame) nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza



5.7 Antinfiammatori e corticosteroidi

Key points

- Il consumo degli antinfiammatori non steroidei è estremamente contenuto sia nelle gravidanze singole che multiple, in linea con quanto raccomandato.
- Il consumo di corticosteroidi nelle gravidanze multiple presenta un considerevole aumento di nuove utilizzatrici nel terzo trimestre di gravidanza verosimilmente per facilitare l'induzione della maturità polmonare fetale in caso di parto pretermine.

La prevalenza d'uso degli antinfiammatori non steroidei nelle due popolazioni a confronto non presenta sensibili differenze durante il decorso della gravidanza, quando il consumo, in linea con le raccomandazioni, si mantiene molto contenuto con percentuali inferiori all'1% (Tabella 5.7.1, Figura 5.7.3). Tra tutte le donne si osserva inoltre una riduzione delle nuove utilizzatrici in gravidanza dopo il primo trimestre (Figura 5.7.5), proprio in virtù della controindicazione all'uso degli antinfiammatori non steroidei nel terzo trimestre di gravidanza (1). Una recente revisione Cochrane ha valutato l'efficacia e la sicurezza dei farmaci antinfiammatori non steroidei come co-trattamenti in donne infertili sottoposte a riproduzione assistita, considerando il miglioramento dei tassi di nati vivi e di aborti spontanei (2). Gli autori hanno concluso che attualmente non vi è certezza dell'efficacia dell'uso di routine dei FANS per migliorare i tassi di gravidanza e di aborto spontaneo.

Per quanto riguarda i corticosteroidi, le donne con parto plurimo presentano consumi maggiori rispetto alla popolazione con parto singolo in epoca preconcezionale (11,9% vs 6,4%) e durante la gravidanza (16,3% vs 3,9%) (Figura 5.7.2). L'incremento maggiore delle prescrizioni in gravidanza riguarda il primo e in particolar modo l'ultimo trimestre (Tabella 5.7.1, Figura 5.7.4). Nelle procedure di riproduzione assistita i corticosteroidi possono essere utilizzati come supporto alla terapia per facilitare l'attecchimento degli embrioni, indicazione che potrebbe in parte spiegare il maggiore consumo in epoca preconcezionale. Il loro uso è universalmente raccomandato per indurre la maturità polmonare fetale in caso di rischio di parto pretermine nel terzo trimestre di gravidanza. La morbidità respiratoria, compresa la RDS, è infatti una grave complicazione della nascita pretermine e la principale causa di mortalità neonatale precoce e disabilità. Una revisione Cochrane del 2017 (3) ha confermato che la somministrazione di un ciclo di corticosteroidi alla madre prima della nascita pretermine riduce la morbidità e mortalità fetale e neonatale, materna e del bambino. La proporzione di nuove utilizzatrici di corticosteroidi nelle donne con gravidanze multiple risulta infatti massima nel terzo trimestre di gravidanza (Figura 5.7.6), in linea con le raccomandazioni delle linee guida del NICE sulle gravidanze plurime (4).

Bibliografia

1. Dathe K, Hultsch S, Pritchard LW, Schaefer C. Risk Estimation of Fetal Adverse Effects After Short-Term Second Trimester Exposure to Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: A Literature Review *Eur J Clin Pharmacol* 2019;75(10):1347-53.
2. Nyachio A, Siristatidis CS, Vaidakis D. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 10:CD007618.
3. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;3:CD004454.
4. National Institute for Health and Care Excellence (UK). Twin and triplet pregnancy NICE guideline [NG137]. London: NICE. Published date: 04 September 2019. [<https://www.nice.org.uk/guidance/ng137>] (ultimo accesso 27/07/2020).

Tabella 5.7.1. Donne con almeno una prescrizione di antinfiammatori e corticosteroidi nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza

	trimestri PRE GRAVIDANZA			trimestri IN GRAVIDANZA			trimestri POST GRAVIDANZA											
	-III	-II	-I	I	II	III	+	+II	+III									
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%								
Singoli																		
Antinfiammatori	10.222	2,3	10.199	2,3	9.871	2,2	4.652	1,1	1.865	0,4	1.531	0,4	6.793	1,5	6.021	1,4	6.805	1,5
Coxib	678	0,2	669	0,2	619	0,1	221	0,1	49	0,0	46	0,0	195	0,0	348	0,1	418	0,1
Nimesulide	1.436	0,3	1386	0,3	1340	0,3	755	0,2	358	0,1	275	0,1	731	0,2	878	0,2	935	0,2
FANS tradizionali	8.432	1,9	8440	1,9	8236	1,9	3.797	0,9	1.501	0,3	1.243	0,3	6.010	1,4	4.947	1,1	5.670	1,3
Corticosteroidi	10.732	2,4	10.621	2,4	11.239	2,6	8.668	2,0	5.110	1,2	6.781	1,5	5.601	1,3	6.431	1,5	7.895	1,8
Corticosteroidi sistemici	10.517	2,4	10.416	2,4	11.083	2,5	8.589	2,0	5.015	1,1	6.608	1,5	5.362	1,2	6.219	1,4	7.742	1,8
Corticosteroidi intestinali	246	0,1	233	0,1	180	0,0	94	0,0	116	0,0	185	0,0	257	0,1	230	0,1	181	0,0
Plurimi																		
Antinfiammatori	213	2,6	217	2,6	226	2,7	89	1,1	47	0,6	35	0,4	197	2,4	169	2,1	171	2,1
Coxib	12	0,2	13	0,2	19	0,2	4	0,1	2	0,0	1	0,0	12	0,2	17	0,2	14	0,2
Nimesulide	25	0,3	25	0,3	29	0,4	17	0,2	7	0,1	3	0,0	13	0,2	21	0,3	19	0,2
FANS tradizionali	180	2,2	184	2,2	188	2,3	72	0,9	40	0,5	31	0,4	177	2,2	137	1,7	143	1,7
Corticosteroidi	306	3,7	322	3,9	576	7,0	693	8,4	255	3,1	681	8,5	185	2,2	140	1,7	185	2,2
Corticosteroidi sistemici	300	3,6	320	3,9	571	6,9	687	8,3	254	3,1	681	8,5	183	2,2	138	1,7	181	2,2
Corticosteroidi intestinali	7	0,1	3	0,0	7	0,1	6	0,1	1	0,0	0	0,0	3	0,0	2	0,0	4	0,1

Figura 5.7.1. Prevalenza d'uso di antinfiammatori nei periodi prima, durante e dopo la gravidanza

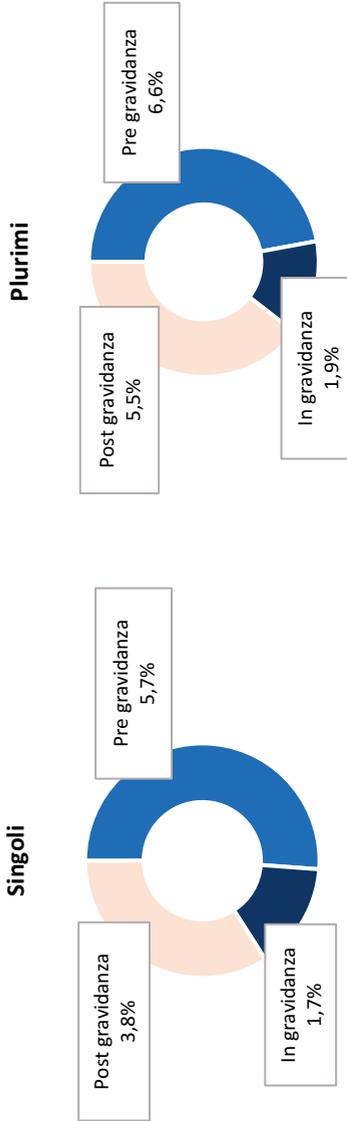


Figura 5.7.2. Prevalenza d'uso di corticosteroidi nei periodi prima, durante e dopo la gravidanza

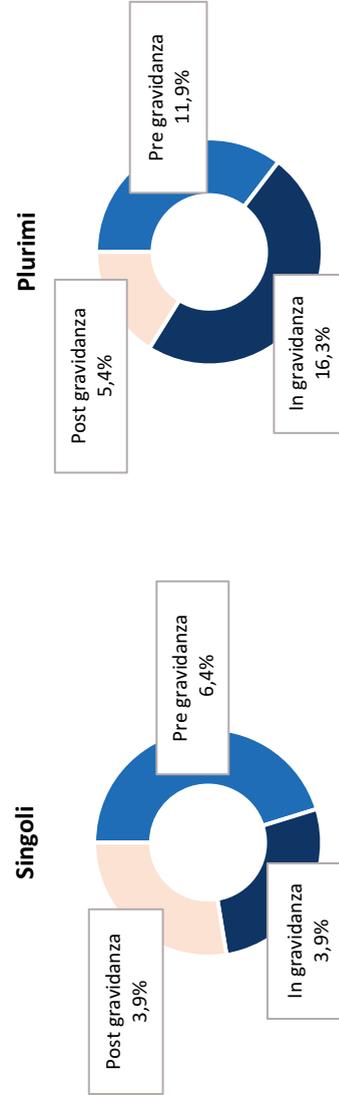


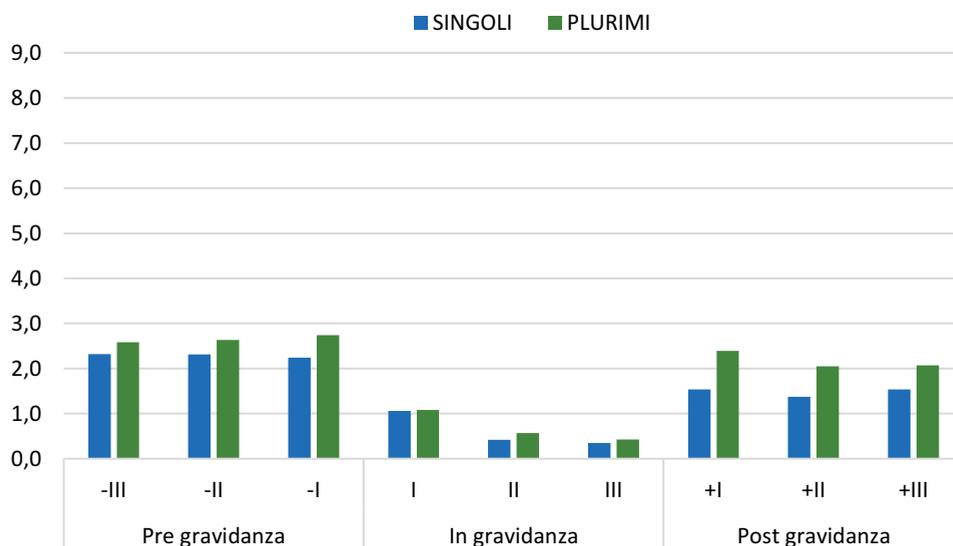
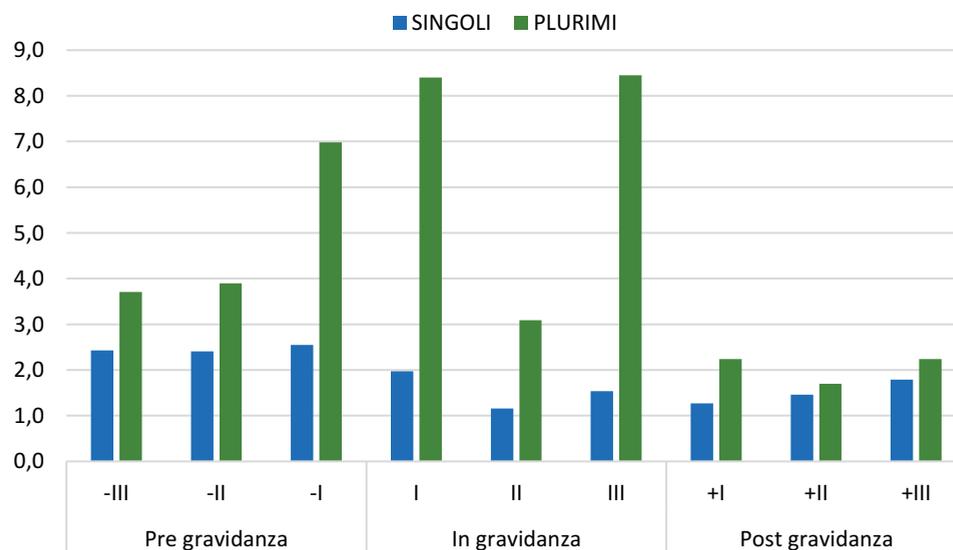
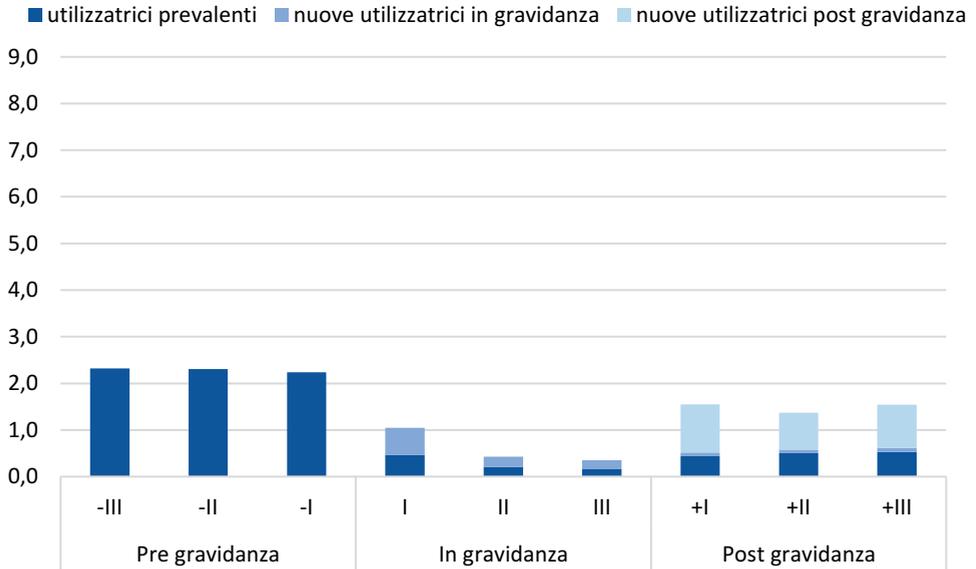
Figura 5.7.3. Prevalenza d'uso (%) di antinfiammatori nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza**Figura 5.7.4.** Prevalenza d'uso (%) di corticosteroidi nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza

Figura 5.7.5. Prevalenza d'uso (%) di antinfiammatori per tipologia di utilizzatrice nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza

Singoli



Plurimi

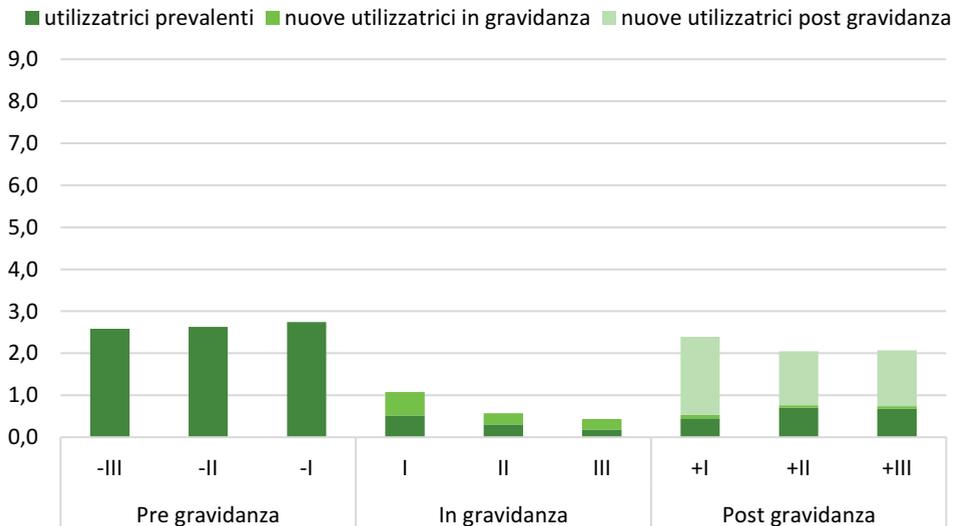
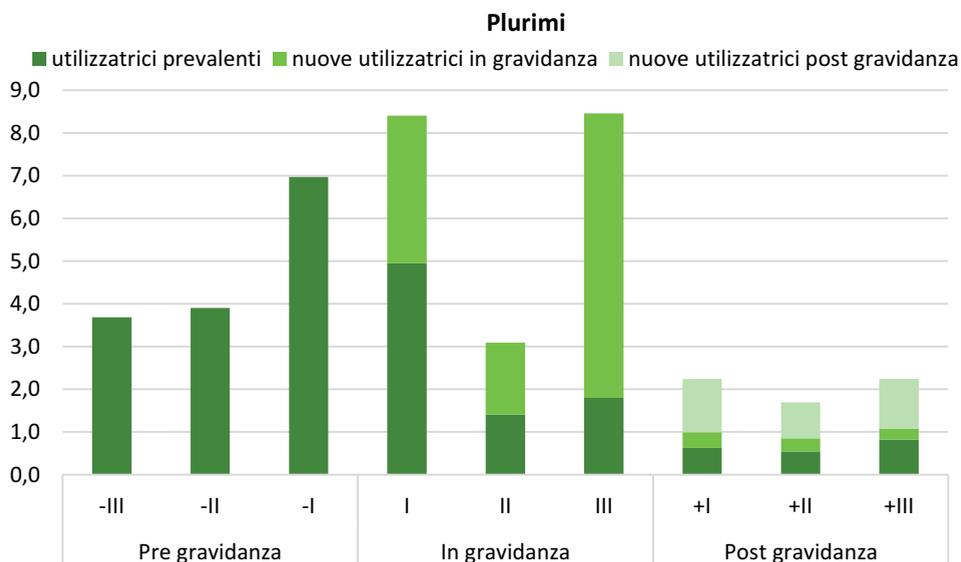
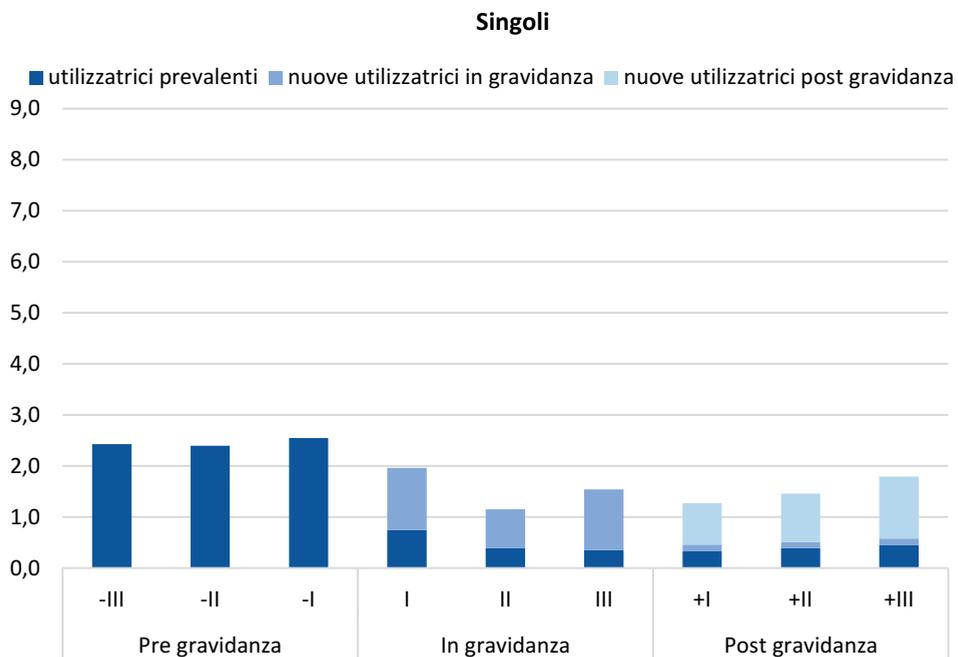


Figura 5.7.6. Prevalenza d'uso (%) di corticosteroidi per tipologia di utilizzatrice nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza

5.8 Preparazioni tiroidee

Key point

- Le prescrizioni delle preparazioni tiroidee nelle donne con parto plurimo rispetto a quelle con parto singolo sono maggiori in tutti periodi presi in esame. In entrambe le popolazioni i consumi aumentano durante la gravidanza.

Nelle donne con parto plurimo l'utilizzo delle preparazioni tiroidee passa dal 6,9% nel periodo preconcezionale all'11,4% in corso di gravidanza, per poi scendere agli stessi livelli pregravidici dopo il parto (6,7%). Stesso *trend* ma con livelli prescrittivi complessivamente più bassi si riscontra anche nel consumo da parte delle donne con parti singoli (4,3%, 7,6% e 5,0%) (Figura 5.8.1 e 5.8.2).

In linea con l'epidemiologia delle patologie tiroidee (1), si osserva un *pattern* prescrittivo con gradiente per età molto marcato, in particolare nel corso della gravidanza: le donne con età superiore ai 39 anni hanno una prevalenza d'uso più che doppia rispetto a quelle con età inferiore ai 35 anni. Nel secondo trimestre di gravidanza le donne con parto plurimo con prescrizioni di preparazioni tiroidee passano dal 6,20% nel gruppo con età inferiore ai 35 anni al 13,08% in quello con età maggiore o uguale a 40 anni.

A conferma di un aumento delle disfunzioni tiroidee in gravidanza, va sottolineato come il numero di nuove utilizzatrici in questo periodo oscilli tra il 2% e il 3,5% nei parti plurimi e tra l'1,4% e il 2,7% nelle donne con parto singolo (Tabella 5.8.1, Figura 5.8.3). La prevalenza si mantiene invece abbastanza stabile nel corso dei nove trimestri in studio. La percentuale di nuove utilizzatrici dopo il parto, pari a circa l'1%, potrebbe trovare spiegazione nell'insorgenza della cosiddetta tiroidite *post-partum*, che si presenta nel 5-9% delle donne ed è abitualmente una condizione transitoria (2).

Bibliografia

1. Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol* 2018; 14 (5):3 01-16.
2. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid* 2017;27:315-89.

Tabella 5.8.1. Donne con almeno una prescrizione di preparazioni tiroidee overall e per tipologia di utilizzatrice nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza

	trimestri PRE GRAVIDANZA						trimestri IN GRAVIDANZA						trimestri POST GRAVIDANZA													
	-III	-II	-I	I	II	III	-III	-II	-I	I	II	III	+I	+II	+III	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Singoli																										
Preparazioni tiroidee	11.559	2,6	12.175	2,8	12.748	2,9	1.9377	4,4	25.153	5,7	22.174	5,0	13.906	3,2	13.085	3,0	13.482	3,1								
Utilizzatrici prevalenti	11.559	2,6	12.175	2,8	12.748	2,9	13.234	3,0	13.489	3,1	11.593	2,6	9.744	2,2	9.519	2,2	9.440	2,1								
Nuove utilizzatrici in gravidanza	0	0,0	0	0,0	0	0,0	6.143	1,4	11.664	2,7	10.581	2,4	3.584	0,8	2.756	0,6	2.663	0,6								
Nuove utilizzatrici post gravidanza	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	578	0,1	810	0,2	1.379	0,3								
Plurimi																										
Preparazioni tiroidee	346	4,2	357	4,3	411	5,0	575	7,0	699	8,5	496	6,2	355	4,3	337	4,1	306	3,7								
Utilizzatrici pregresse	346	4,2	357	4,3	411	5,0	404	4,9	407	4,9	272	3,4	254	3,1	252	3,1	227	2,8								
Nuove utilizzatrici in gravidanza	0	0,0	0	0,0	0	0,0	171	2,1	292	3,5	224	2,8	82	1,0	57	0,7	48	0,6								
Nuove utilizzatrici post gravidanza	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	19	0,0	28	0,0	31	0,0								

Figura 5.8.1. Prevalenza d'uso di preparazioni tiroidee nei periodi prima, durante e dopo la gravidanza

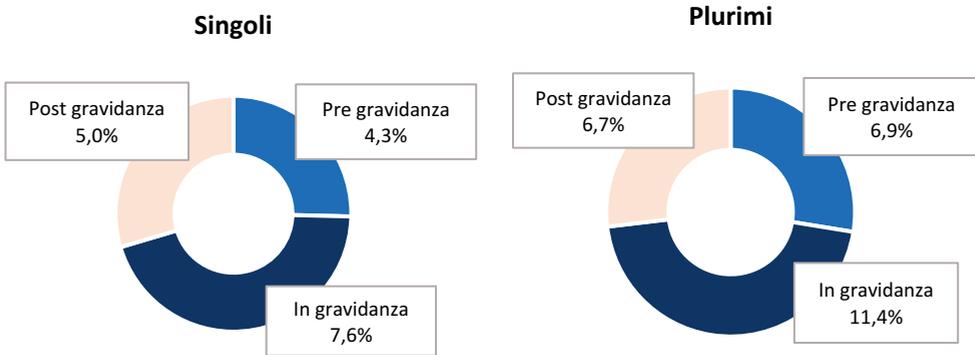


Figura 5.8.2. Prevalenza d'uso (%) di preparazioni tiroidee nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza

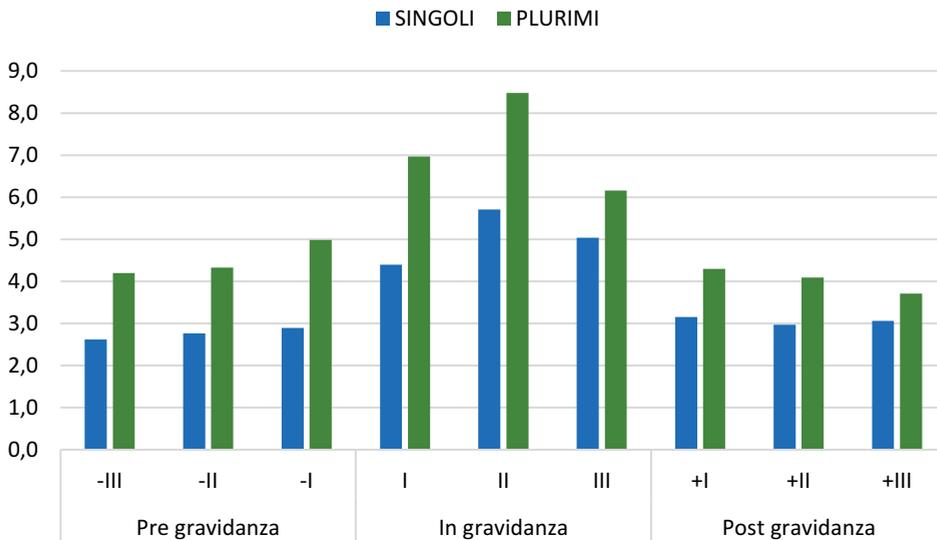
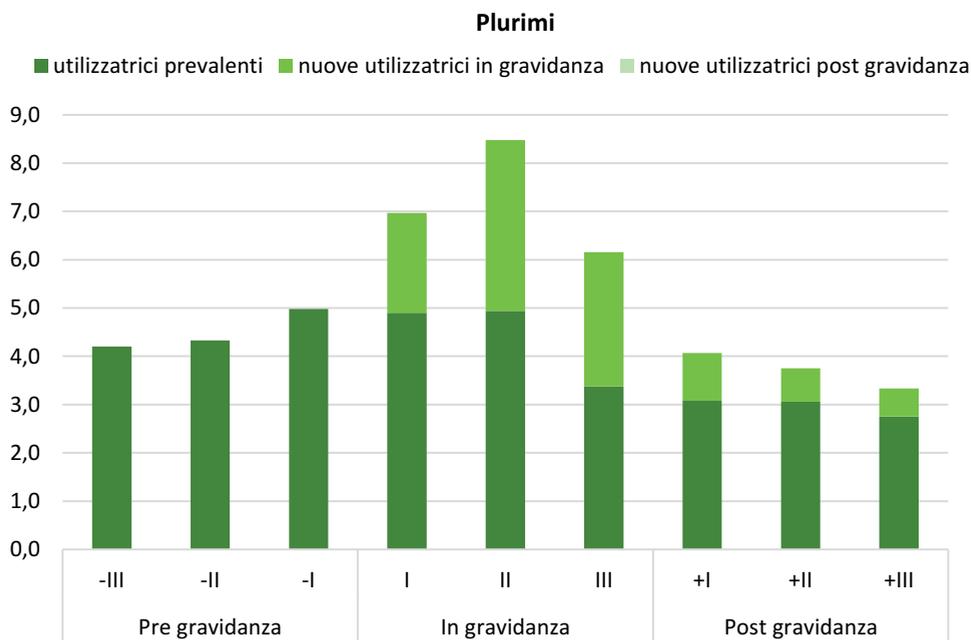
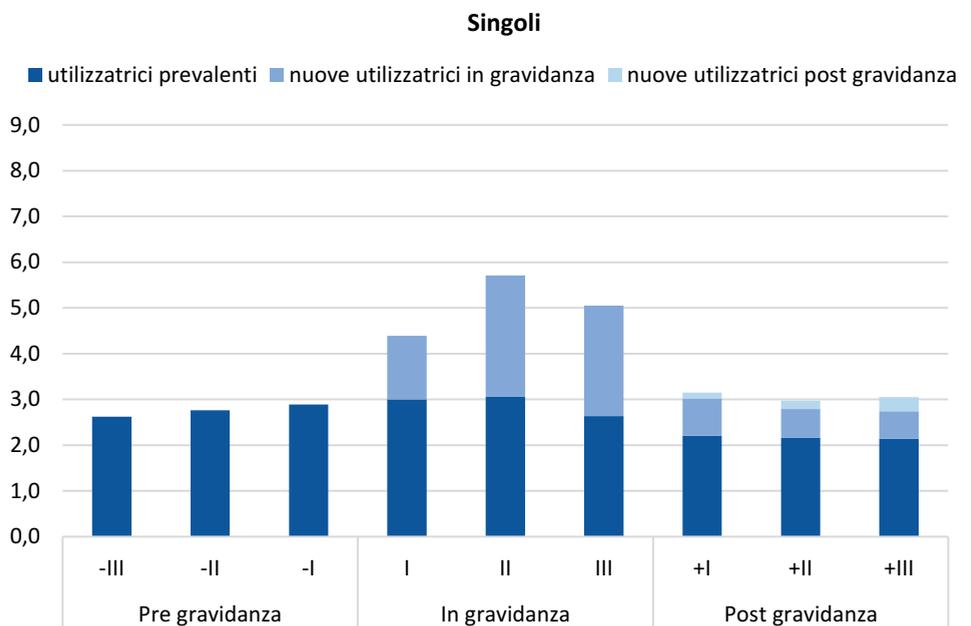


Figura 5.8.3. Prevalenza d'uso (%) di preparazioni tiroidee per tipologia di utilizzatrice nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza



5.9 Antipertensivi

Key point

- Le donne con gravidanza multipla presentano una proporzione di prescrizioni di antipertensivi leggermente superiore rispetto a quelle con gravidanza singola, principalmente durante la gravidanza e nel dopo parto, quando sono numerose anche le nuove utilizzatrici.

La probabilità di sviluppare disturbi ipertensivi è più elevata nelle gravidanze multiple rispetto alle gravidanze singole, indipendentemente da altre condizioni di rischio. Uno studio prospettico multicentrico (1) evidenzia come l'ipertensione gestazionale e la preeclampsia si manifestino nelle gravidanze multiple con frequenza circa doppia rispetto a quanto accade nelle singole (rispettivamente 13% e 5-6%). Inoltre, la gemellarità predispone allo sviluppo di forme preeclamptiche più precoci e gravi nonché ad una maggiore incidenza di sindrome HELLP (*hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets*) (1). La disponibilità di studi sulla gestione clinica dei disturbi ipertensivi nelle gravidanze multiple è scarsa (2); i farmaci antipertensivi utilizzabili in sicurezza non differiscono da quelli raccomandati nelle donne con gravidanze singole: metildopa, labetalolo e nifedipina. Gli ACE-inibitori e gli antagonisti dei recettori dell'angiotensina II (sartani) devono invece essere sospesi quando si programma o si accerta una gravidanza perché la loro assunzione è associata a una maggiore incidenza di malformazioni congenite cardiovascolari e del sistema nervoso centrale (3). Nelle gravidanze multiple è buona pratica clinica abbinare alla terapia antipertensiva l'uso di farmaci anti-aggreganti: una recente revisione sistematica della letteratura (4) conclude che l'utilizzo di aspirina a basso dosaggio riduce il rischio di sviluppare preeclampsia. Sulla base di queste evidenze scientifiche le linee guida del NICE sulla gestione dei disturbi ipertensivi in gravidanza (5) raccomandano alle donne a rischio di preeclampsia una dose giornaliera di 75-150 mg di aspirina a partire dalla dodicesima settimana di gestazione fino alla data del parto.

Nella Tabella 5.9.1, relativa alla distribuzione dei principi attivi nei tre periodi ante e perinatale, si osserva che il consumo degli ACE-inibitori e beta-bloccanti è minimo o nullo in tutti i periodi analizzati, sia tra le donne con gravidanza singola che in quelle con gravidanza multipla. Inoltre, si osserva che tra le donne con gravidanza multipla, dopo il parto, aumenta il consumo dei calcio antagonisti, come raccomandato. I consumi di antipertensivi sono più elevati tra le donne con parto plurimo sia durante la gravidanza e soprattutto nel dopo parto (Figure 5.9.1 e 5.9.2). Nella Figura 5.9.3 si osserva che a partire dal primo trimestre di gravidanza il numero delle nuove utilizzatrici aumenta raggiungendo il suo picco massimo nel primo trimestre *post-partum*. Le ragioni di questo incremento non sono del tutto chiare: in parte sembrano ascrivibili alla maggiore età materna di questa popolazione e in parte possono dipendere dal rischio più elevato di sviluppare ipertensione da sovraccarico di liquidi per l'aumento considerevole della concentrazione plasmatica di sodio e per la somministrazione dell'anestesia regionale per il taglio cesareo (6).

Bibliografia

1. Sibai BM, Hauth J, Caritis S, et al. Hypertensive disorders in twin versus singleton gestations. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182(4):938-42.
2. Krotz S, Fajardo J, Ghandi S, et al. Hypertensive disease in twin pregnancies: a review. *Twin Res* 2002;5(1):8-14.
3. Cooper W, Hernandez-Diaz S, et al. Major congenital malformations after first trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med* 2006; 354: 2443-51.
4. Duley L, Meher S, Hunter KE, et al. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;10:CD004659.
5. National Institute for Health and Care Excellence (UK). Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. NICE guideline [NG133]. London: NICE. Published 25 June 2019 [<https://www.nice.org.uk/guidance/ng133>] (ultimo accesso 27/07/2020).
6. Sibai BM. Etiology and management of postpartum hypertension-preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206(6):470-5.

Tabella 5.9.1. Donne con almeno una prescrizione di antipertensivi nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza

	trimestri PRE GRAVIDANZA						trimestri IN GRAVIDANZA						trimestri POST GRAVIDANZA							
	-III		-II		-I		I		II		III		+		+II		+III			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
Singoli																				
Antipertensivi	3.333	0,76	3.302	0,75	3.238	0,73	3.040	0,69	3.080	0,70	6.056	1,38	10.187	2,31	4.228	0,96	4.106	0,93		
ACE-Inibitori (da soli o in ass.)	783	0,18	801	0,18	814	0,18	557	0,13	137	0,03	100	0,02	913	0,21	918	0,21	979	0,22		
Agonisti alfa-2 adrenergici	188	0,04	196	0,04	182	0,04	714	0,16	1.128	0,26	2.386	0,54	3.463	0,79	730	0,17	499	0,11		
Antagonisti recettori angiotensina II (da soli o in ass.)	559	0,13	526	0,12	527	0,12	371	0,08	113	0,03	104	0,02	454	0,10	540	0,12	598	0,14		
Beta-bloccanti (da soli o in ass.)	1.317	0,30	1.263	0,29	1.240	0,28	938	0,21	585	0,13	816	0,19	1894	0,43	1.167	0,26	1.267	0,29		
Calcio-antagonisti (da soli)	650	0,15	659	0,15	690	0,16	982	0,22	1.398	0,32	3.163	0,72	5.419	1,23	1.530	0,35	1.290	0,29		
Diuretici	395	0,09	406	0,09	369	0,08	231	0,05	86	0,02	118	0,03	761	0,17	429	0,10	391	0,09		
Alfa bloccanti periferici	46	0,01	57	0,01	54	0,01	28	0,01	11	0,00	10	0,00	54	0,01	49	0,01	49	0,01		
Aliskiren (da solo o in ass.)	4	0,00	4	0,00	3	0,00	1	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	0,00
Plurimi																				
Antipertensivi	76	0,92	68	0,82	71	0,86	64	0,78	130	1,58	277	3,44	698	8,46	147	1,78	127	1,54		
ACE-Inibitori (da soli o in ass.)	19	0,23	15	0,18	19	0,23	7	0,08	3	0,04	3	0,04	66	0,80	39	0,47	33	0,40		
Agonisti alfa-2 adrenergici	4	0,05	6	0,07	3	0,04	14	0,17	32	0,39	71	0,88	232	2,81	22	0,27	11	0,13		
Antagonisti recettori angiotensina II (da soli o in ass.)	14	0,17	13	0,16	11	0,13	6	0,07	1	0,01	1	0,01	24	0,29	22	0,27	22	0,27		
Beta-bloccanti (da soli o in ass.)	20	0,24	18	0,22	19	0,23	19	0,23	17	0,21	32	0,40	112	1,36	35	0,42	41	0,50		
Calcio-antagonisti (da soli)	21	0,25	22	0,27	24	0,29	29	0,35	86	1,04	185	2,30	411	4,98	55	0,67	40	0,49		
Diuretici	11	0,13	11	0,13	9	0,11	4	0,05	4	0,05	6	0,07	63	0,76	14	0,17	11	0,13		
Alfa bloccanti periferici	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	2	0,13	3	0,20	2	0,13		
Aliskiren (da solo o in ass.)	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00

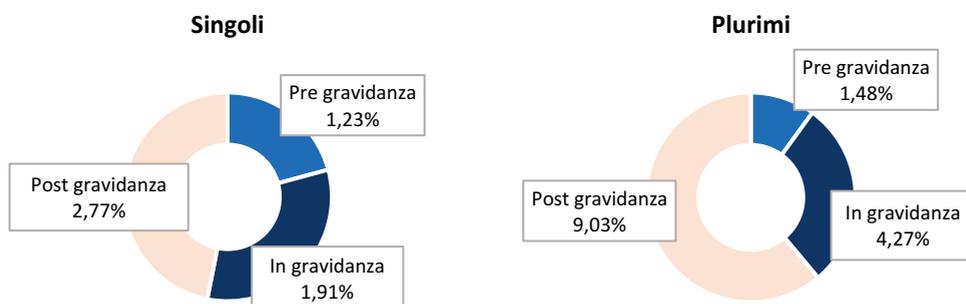
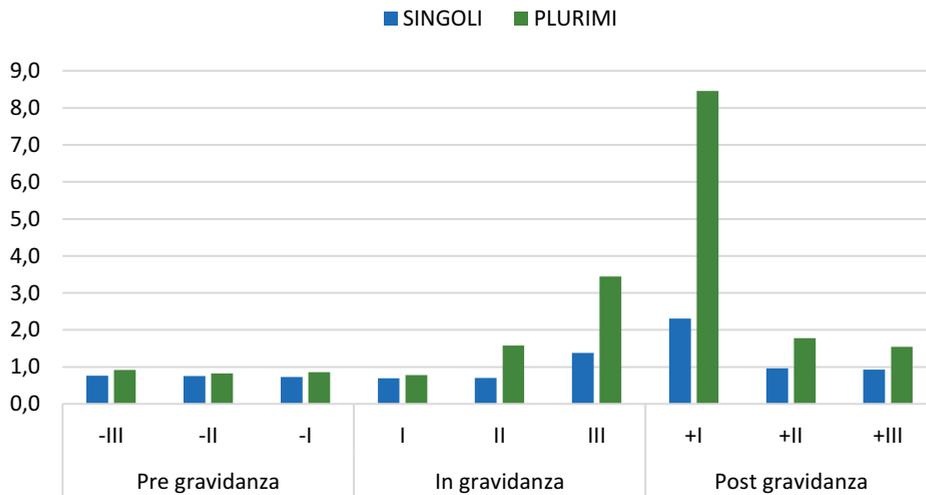
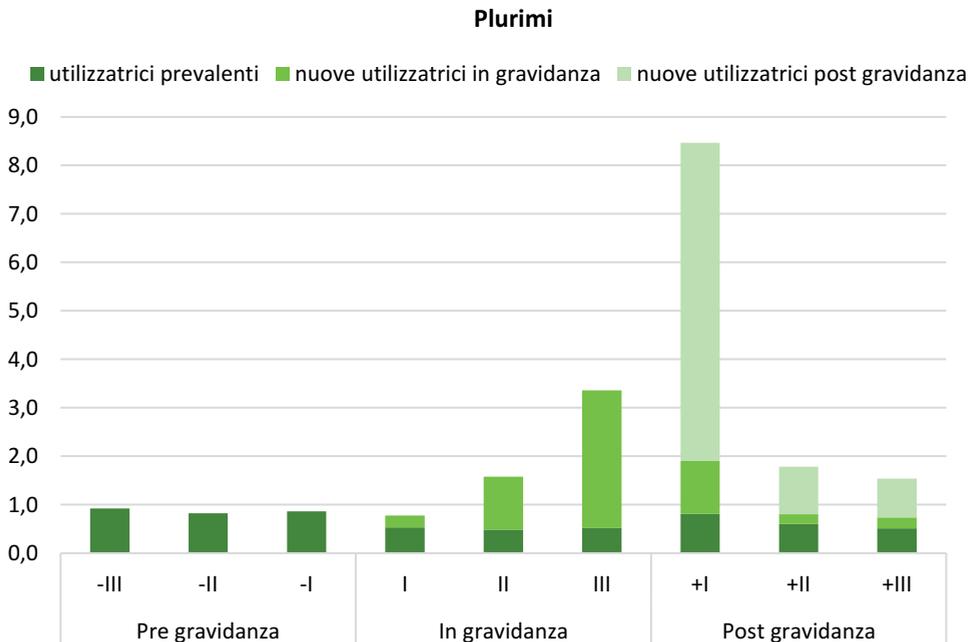
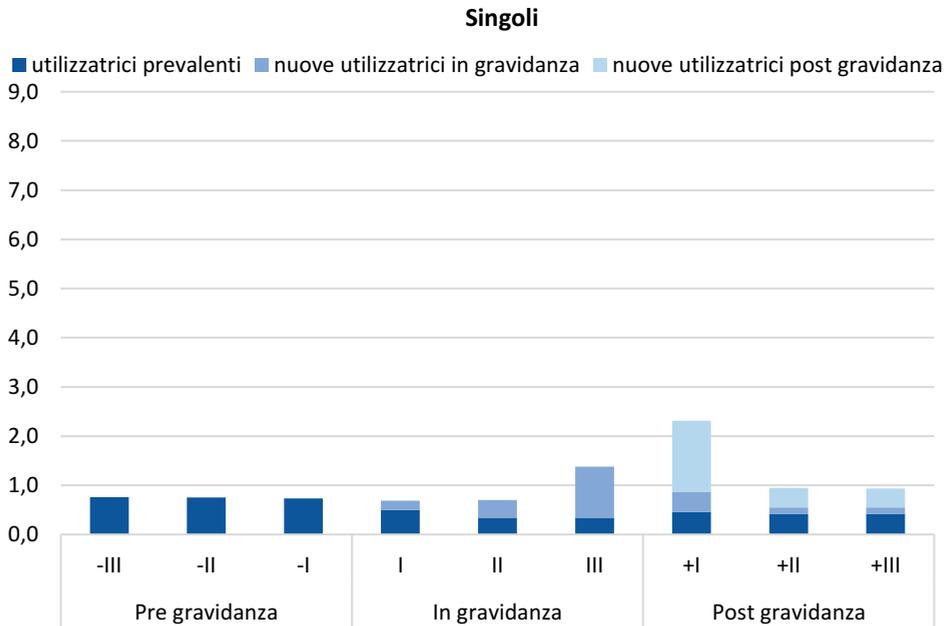
Figura 5.9.1. Prevalenza d'uso di antipertensivi nei periodi prima, durante e dopo la gravidanza**Figura 5.9.2.** Prevalenza d'uso (%) di antipertensivi nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza

Figura 5.9.3. Prevalenza d'uso (%) di antipertensivi per tipologia di utilizzatrice nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza



5.10 Antidiabetici

Key points

- Le donne con parto plurimo presentano una proporzione di prescrizioni di antidiabetici maggiore rispetto alle donne con parto singolo sia nel periodo preconcezionale che durante la gravidanza.
- In tutti i periodi presi in esame le donne con parto plurimo rispetto a quelle con parto singolo utilizzano più frequentemente la metformina.

Il ricorso a farmaci antidiabetici nel periodo preconcezionale risulta quasi doppio nel gruppo delle donne con parto plurimo rispetto a quello delle donne con parto singolo (1,3% vs 0,7%) (Figura 5.10.1). Questo rapporto è probabilmente legato ad una età più avanzata in queste donne e di conseguenza a una maggiore prevalenza di diabete di tipo II. Il farmaco più utilizzato è quindi la metformina, che nelle principali linee guida viene raccomandato come prima scelta per il controllo del diabete e che facilita anche il controllo del peso (Tabella 5.10.1).

Nel periodo della gravidanza, in entrambi i gruppi si assiste a un incremento della prevalenza d'uso che nelle donne con parto singolo raggiunge il 2,6% mentre in quelle con parto plurimo si attesta al 3,4% (Figura 5.10.1). Questo aumento è spiegato quasi interamente da un maggior ricorso alle insuline, che sono i farmaci più prescritti in gravidanza e nel terzo trimestre sono utilizzate dal 2,0% delle donne. Infatti, nell'ultima fase della gravidanza l'insulina viene assorbita più lentamente e può essere meno efficace nell'abbassare la glicemia, per questo può essere necessario assumere dosi maggiori. L'assunzione di insulina rispetto alla terapia orale può essere associata a un aumento di disordini ipertensivi della gravidanza e a un maggior rischio di induzione del travaglio (1,2). A conferma di ciò il numero di nuove utilizzatrici nel corso del secondo e del terzo trimestre di gravidanza passa per le donne con parto singolo da 1,1% a 2,0% e per quelle con parto plurimo da 0,7% a 1,8%, per poi ridursi notevolmente per entrambi i gruppi nel periodo successivo al parto (Figura 5.10.3).

Bibliografia

1. National Institute for Health and Care Excellence (UK). Twin and triplet pregnancy NICE guideline [NG137]. London: NICE. Published date: 04 September 2019. [<https://www.nice.org.uk/guidance/ng137>] (ultimo accesso 27/07/2020)
2. Martis R, Crowther CA, Shepherd E, et al. Treatments for women with gestational diabetes mellitus: an overview of Cochrane systematic reviews. Cochrane Database Syst Rev 2018;8:CD012327.

Tabella 5.10.1. Donne con almeno una prescrizione di antidiabetici nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza

	trimestri PRE GRAVIDANZA			trimestri IN GRAVIDANZA			trimestri POST GRAVIDANZA											
	-III	-II	-I	I	II	III	+I	+II	+III									
	n	%	n	n	%	n	%	n	%	n	%							
Singoli																		
Antidiabetici	1.953	0,44	2.025	0,46	2.127	0,48	2.472	0,56	4.549	1,03	9.351	2,13	1.343	0,30	1.420	0,32	1.562	0,35
Ipoglicemizzanti orali	57	0,01	63	0,01	63	0,01	46	0,01	23	0,01	11	0,00	27	0,01	29	0,01	41	0,01
Analoghi del GLP-1	13	0,00	14	0,00	19	0,00	10	0,00	2	0,00	4	0,00	4	0,00	10	0,00	22	0,01
Glifozine (da sole o in ass.)	9	0,00	8	0,00	16	0,00	8	0,00	0	0,00	1	0,00	3	0,00	12	0,00	22	0,01
Glitpine (inibitori DDP-4 da soli o in ass.)	24	0,01	26	0,01	23	0,01	24	0,01	3	0,00	3	0,00	12	0,00	16	0,00	19	0,00
Insuline e analoghi	863	0,20	843	0,19	835	0,19	1.472	0,33	4.039	0,92	8.855	2,01	992	0,23	927	0,21	955	0,22
Metformina	1.097	0,25	1.188	0,27	1.286	0,29	1.169	0,27	555	0,13	597	0,14	362	0,08	509	0,12	618	0,14
Priglitazone (da solo o in ass.)	12	0,00	11	0,00	11	0,00	9	0,00	5	0,00	1	0,00	5	0,00	7	0,00	8	0,00
Repaglinide	8	0,00	9	0,00	10	0,00	9	0,00	3	0,00	1	0,00	2	0,00	2	0,00	3	0,00
Plurimi																		
Antidiabetici	59	0,72	69	0,84	77	0,93	68	0,82	133	1,61	190	2,36	26	0,32	31	0,38	33	0,40
Ipoglicemizzanti orali	1	0,02	3	0,05	0	0,00	0	0,00	1	0,02	0	0,00	1	0,02	1	0,02	2	0,03
Analoghi del GLP-1	0	0,00	1	0,11	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Glifozine (da sole o in ass.)	2	0,09	2	0,09	3	0,13	1	0,04	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Glitpine (inibitori DDP-4 da soli o in ass.)	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Insuline e analoghi	14	0,17	14	0,17	13	0,16	25	0,30	112	1,36	172	2,14	14	0,17	16	0,19	15	0,18
Metformina	46	0,57	54	0,67	65	0,80	47	0,58	26	0,32	25	0,32	13	0,16	16	0,20	19	0,24
Priglitazone da solo o in ass.)	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Repaglinide	1	0,05	1	0,05	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00

Figura 5.10.1. Prevalenza d'uso di antidiabetici nei periodi prima, durante e dopo la gravidanza

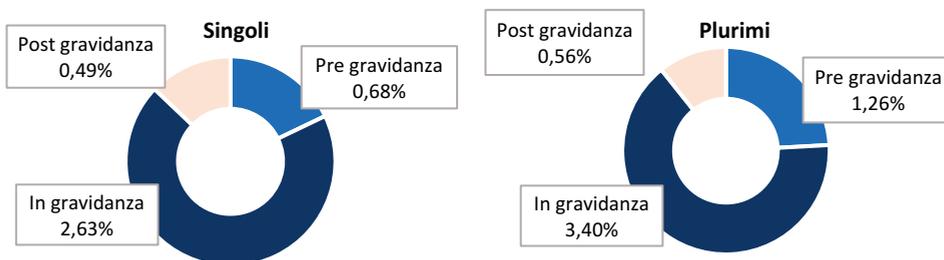


Figura 5.10.2. Prevalenza d'uso (%) di antidiabetici nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza

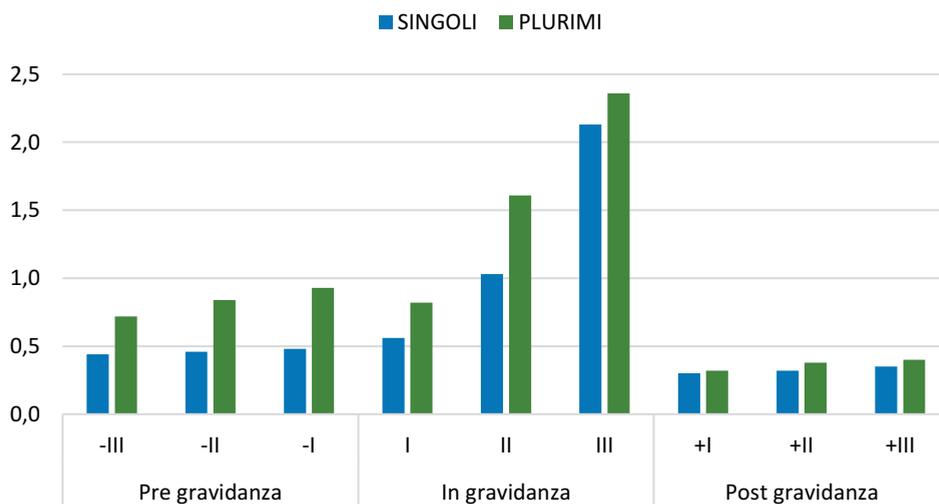
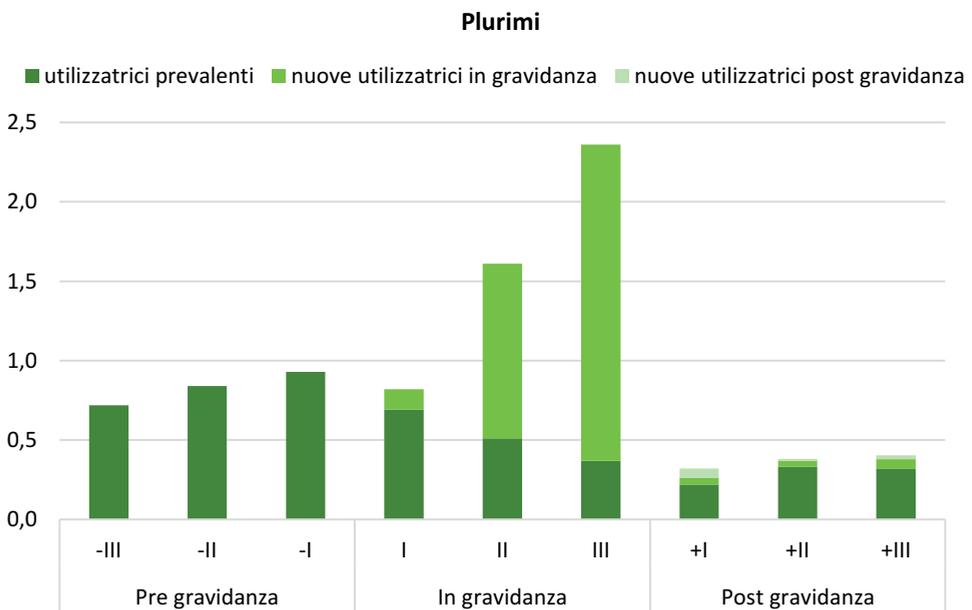
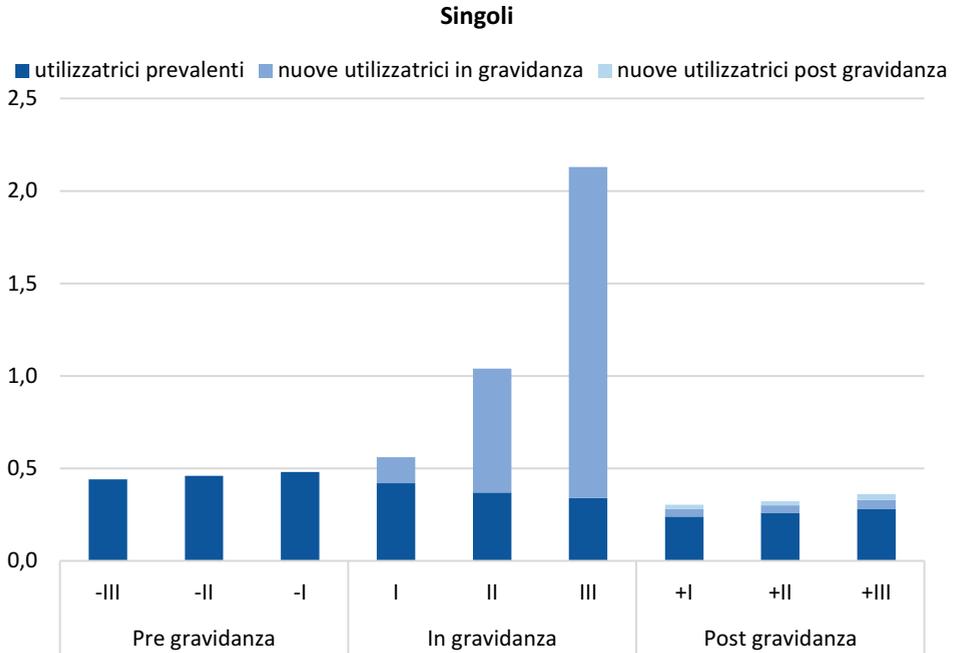


Figura 5.10.3. Prevalenza d'uso (%) di antidiabetici per tipologia di utilizzatrice nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza



5.11 Psicofarmaci

Key point

- L'uso di psicofarmaci non presenta differenze rilevanti tra parti singoli e plurimi e diminuisce durante la gravidanza.

Nelle donne con gravidanze plurime, e in particolare in coloro che sono sottoposte a procedure di PMA, la gestione dei disturbi dell'umore, ansia o depressione, è di particolare rilievo in quanto, se non adeguatamente controllati, possono associarsi a complicanze materne e fetali. Inoltre i parti multipli, essendo spesso associati a parti pretermine, comportano maggiore privazione di sonno, isolamento sociale e richieste impegnative da parte dei gemelli. In questi casi circa un quarto delle mamme può sviluppare depressione *post-partum* (1).

La proporzione di donne che utilizza psicofarmaci nel periodo in studio non presenta differenze rilevanti tra le donne con parti singoli e plurimi, anche se queste ultime fanno rilevare un utilizzo lievemente maggiore in tutti i nove trimestri (Tabella 5.11.1, Figura 5.11.2). I valori osservati si attestano a poco più del 2% nel periodo pre gravidanza, per poi ridursi tra l'1,1% e l'1,4% nel corso della gravidanza e risalire dopo il parto (Figura 5.11.1). Gli antidepressivi, tra i quali gli SSRI, sono la categoria a maggior utilizzo in entrambi i gruppi (Tabella 5.11.1). Sebbene numericamente non consistente, si rileva un ricorso a questi farmaci anche nel corso della gravidanza nonostante diverse evidenze scientifiche abbiano riportato nelle donne trattate un aumento di rischio teratogeno e di tossicità neonatale, soprattutto relativa a sintomi da sospensione e a disturbi neuro-comportamentali a lungo termine (2). L'andamento delle utilizzatrici prevalenti mostra una evidente riduzione nel corso della gravidanza rispetto al periodo precedente al concepimento, mentre la proporzione di donne che iniziano il trattamento dopo il parto è pari allo 0,4% nei parti singoli e allo 0,5% nei parti multipli. Gli antipsicotici, controindicati in gravidanza, presentano un consumo molto contenuto in tutti i periodi presi in esame (Figura 5.11.3).

Bibliografia

1. van den Akker O, Postavaru GI, Purewal S. Maternal psychosocial consequences of twins and multiple births following assisted and natural conception: a meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2016;33(1):1-14.
2. NICE Antenatal and postnatal mental health: clinical management and service guidance Clinical guideline [CG192]. London: NICE. Published date: 17 December 2014 Last updated: 11 February 2020 [<https://www.nice.org.uk/guidance/cg192>] (ultimo accesso 27/07/2020).

Tabella 5.11.1. Donne con almeno una prescrizione di psicofarmaci nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza

	trimestri PRE GRAVIDANZA						trimestri IN GRAVIDANZA						trimestri POST GRAVIDANZA						
	-III		-II		-I		I		II		III		+I		+II		+III		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Singoli																			
Psicofarmaci	6.143	1,4	5.955	1,4	5.639	1,3	3.787	0,9	2.212	0,5	1.972	0,5	3.400	0,8	4.397	1,0	4.893	1,1	
Antidepressivi	5.756	1,3	5.590	1,3	5.271	1,2	3.483	0,8	1.996	0,5	1.780	0,4	3.080	0,7	4.025	0,9	4.509	1,0	
Antidepressivi triciclici	628	0,1	567	0,1	516	0,1	262	0,1	81	0,0	67	0,0	138	0,0	219	0,1	296	0,1	
SSRI	4.400	1,0	4.294	1,0	4.057	0,9	2.740	0,6	1.702	0,4	1.539	0,4	2.612	0,6	3.312	0,8	3.628	0,8	
Altri antidepressivi	927	0,2	930	0,2	889	0,2	619	0,1	254	0,1	214	0,1	451	0,1	669	0,2	754	0,2	
Antipsicotici	647	0,2	637	0,1	616	0,1	481	0,1	330	0,1	301	0,1	610	0,1	697	0,2	730	0,2	
Tipici	229	0,1	212	0,1	214	0,1	168	0,0	104	0,0	91	0,0	177	0,0	200	0,1	223	0,1	
Atipici e altri	466	0,1	470	0,1	450	0,1	344	0,1	249	0,1	229	0,1	491	0,1	553	0,1	565	0,1	
Plurimi																			
Psicofarmaci	135	1,6	130	1,6	119	1,4	84	1,0	53	0,6	42	0,5	96	1,2	108	1,3	128	1,6	
Antidepressivi	125	1,5	122	1,5	111	1,3	75	0,9	48	0,6	40	0,5	86	1,0	97	1,2	116	1,4	
Antidepressivi triciclici	16	0,2	17	0,2	9	0,1	9	0,1	2	0,0	3	0,0	6	0,1	2	0,0	8	0,1	
SSRI	100	1,2	100	1,2	88	1,1	57	0,7	45	0,5	36	0,4	72	0,9	84	1,0	91	1,1	
Altri antidepressivi	23	0,3	17	0,2	20	0,2	15	0,2	3	0,0	2	0,0	13	0,2	16	0,2	22	0,3	
Antipsicotici	22	0,3	18	0,2	23	0,3	18	0,2	7	0,1	5	0,1	16	0,2	21	0,3	21	0,3	
Tipici	7	0,1	4	0,0	8	0,1	5	0,1	2	0,0	1	0,0	3	0,0	3	0,0	3	0,0	
Atipici e altri	18	0,2	16	0,2	18	0,2	15	0,2	6	0,1	4	0,0	14	0,2	19	0,2	18	0,2	

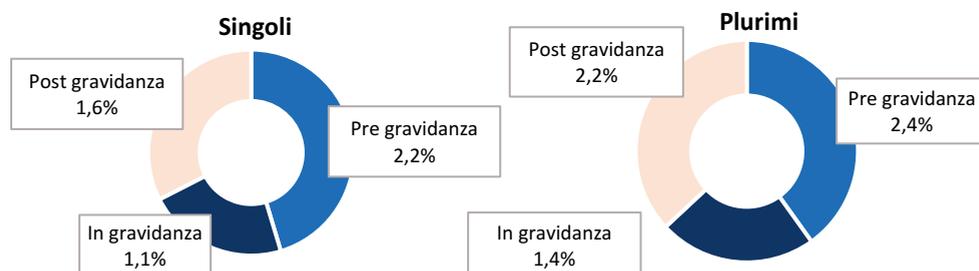
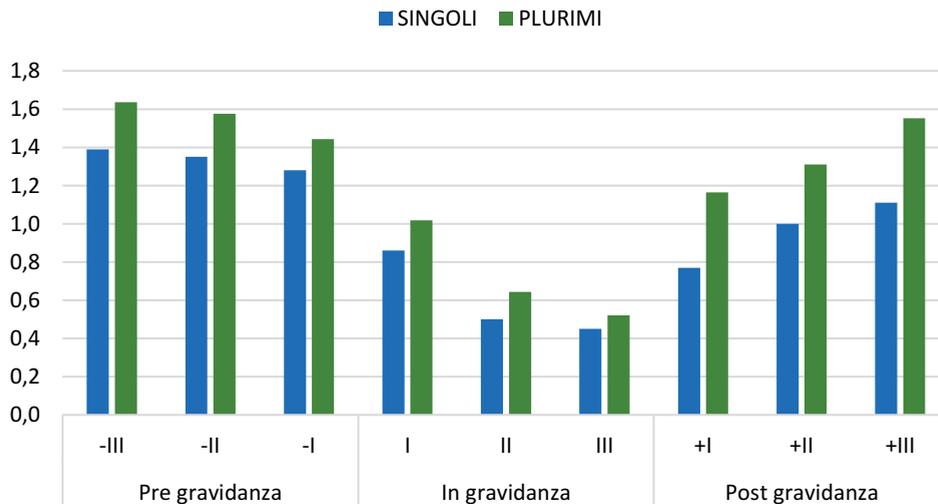
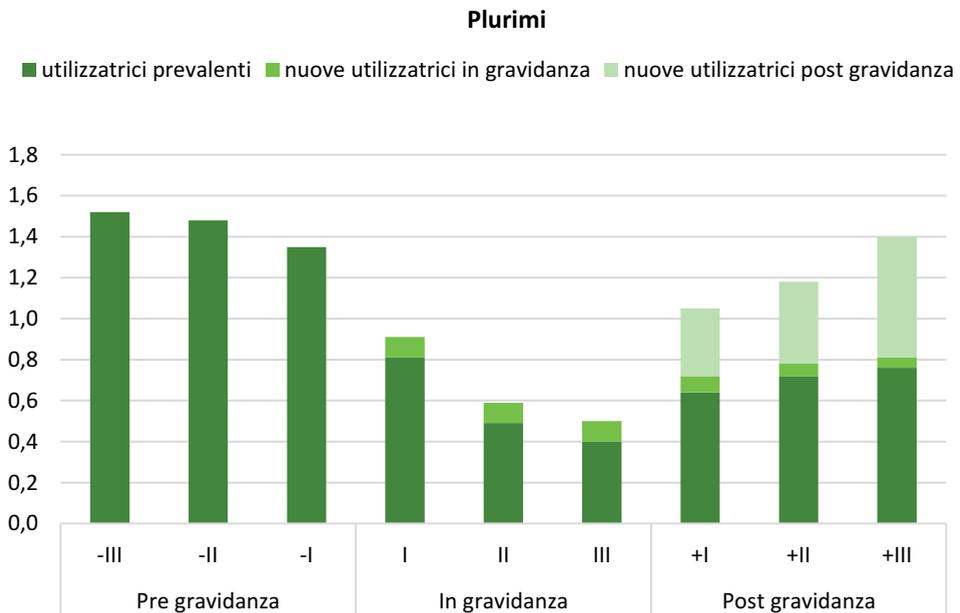
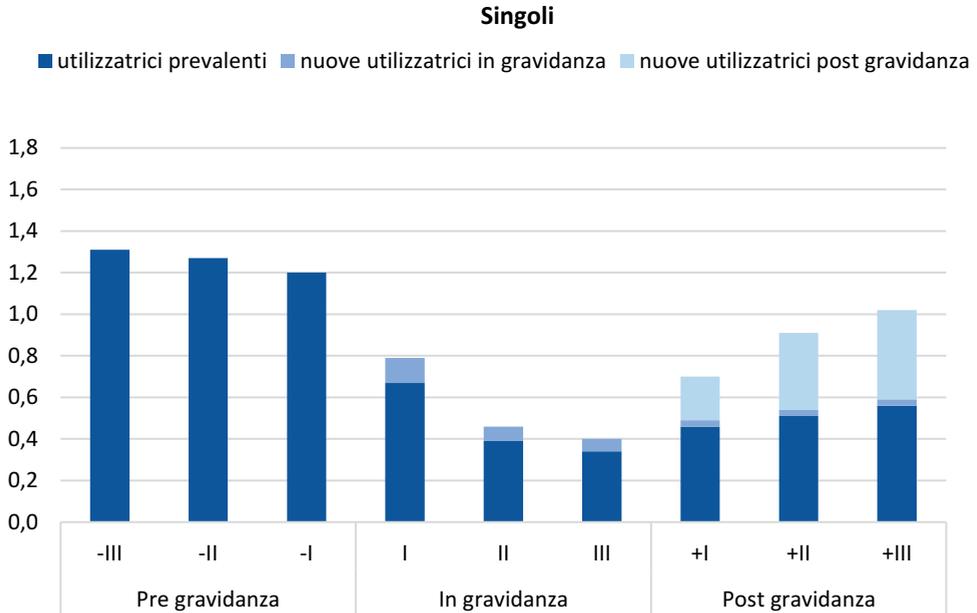
Figura 5.11.1. Prevalenza d'uso di psicofarmaci nei periodi prima, durante e dopo la gravidanza**Figura 5.11.2.** Prevalenza d'uso (%) di psicofarmaci nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza

Figura 5.11.3. Prevalenza d'uso (%) di antidepressivi per tipologia di utilizzatrice nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza



5.12 Considerazioni conclusive

A partire dalla metà degli anni '70 l'aumento dell'uso dei farmaci per l'induzione dell'ovulazione, sia per il trattamento dell'infertilità che per il loro impiego nell'ambito dei protocolli di riproduzione assistita, ha determinato un incremento delle gravidanze multiple in tutti i Paesi ad avanzato sviluppo economico.

Oggi in Italia il fenomeno dei parti plurimi riguarda l'1,7% dei parti, con una prevalenza che sale al 20,8% in caso di concepimento da PMA. Questo incremento determina una maggiore frequenza di complicanze materne e fetali, con caratteristiche di morbosità che variano in relazione al numero dei feti, alla corionicità e all'amnioticità. L'età materna avanzata, legata al più frequente ricorso alla procreazione assistita, comporta una maggiore frequenza di patologie quali ipertensione, diabete gestazionale ed emorragia del *post-partum* e un maggior rischio di parto cesareo. Le gravidanze gemellari sono più spesso associate a disturbi della crescita intrauterina, anomalie congenite, aborti spontanei e parti pretermine responsabili di peggiori esiti neonatali. Per questi motivi occorrono modalità assistenziali diverse rispetto alle gravidanze singole.

L'analisi del consumo di farmaci nelle donne con gravidanza multipla riguarda l'1,8% della coorte di donne partecipanti allo studio. Sono più spesso nullipare, di età ≥ 35 anni che hanno concepito mediante tecniche di PMA. Le associazioni di maggiore interesse clinico emerse dalle analisi riguardano la quota di parti pretermine, che risulta estremamente più alta tra le donne con gravidanza multipla rispetto alle singole (61,2% vs 5,8%), e il maggiore ricorso al taglio cesareo quale modalità di espletamento del parto.

L'analisi delle prescrizioni ricevute dalle donne con parto plurimo ha confermato l'atteso maggior utilizzo complessivo di farmaci in questa popolazione rispetto alla coorte complessiva. La maggiore prescrizione di farmaci riguarda in particolare il trimestre preconcezionale, la gravidanza e il primo trimestre *post-partum*. La distribuzione per età si mantiene coerente nelle due popolazioni, con prevalenze d'uso crescenti al crescere dell'età materna e massime nelle donne oltre i 40 anni. I gruppi ATC che comprendono acido folico, ferro ed eparina, insieme agli ormoni sessuali e agli antimicrobici sono le prime tre classi per frequenza prescrittiva rilevate tra le donne con parto plurimo. Il *ranking* delle prescrizioni dei primi cinque principi attivi nelle gravidanze multiple vede il progesterone precedere acido folico ed estradiolo e l'eparina prendere il posto di amoxicillina/acido clavulanico e levotiroxina rispetto a quanto osservato nella coorte generale del progetto.

La forte differenza nel numero di prescrizioni di ormoni sessuali sembra ascrivibile alle terapie ormonali per la stimolazione dell'ovulazione o a sostegno delle tecniche di PMA nelle pazienti infertili, che più spesso presentano una gravidanza multipla. Le prescrizioni di progesterone e di estradiolo nel primo trimestre di gravidanza possono essere interpretate come parte o come code prescrittive delle cure per l'infertilità. Il progesterone, prescritto al 43% delle donne con gravidanza multipla nel primo trimestre di gravidanza rispetto al 15% delle singole, sembra riconoscere la stessa criticità nelle due popolazioni: l'abitudine prescrittiva non supportata da prove di efficacia per la prevenzione dell'aborto spontaneo.

Il maggiore numero di prescrizioni di acido folico, rispetto alla popolazione di riferimento, è più evidente in epoca preconcezionale, forse grazie al maggior numero di gravidanze programmate, che facilitano l'assunzione appropriata della vitamina in epoca periconcezionale. Le maggiori prescrizioni di farmaci antianemici, specialmente in gravidanza e nel primo trimestre *post-partum*, sono probabilmente riconducibili all'aumentato fabbisogno dovuto alla richiesta fetale durante la gravidanza.

Il triplo di prescrizioni di eparina nelle gravidanze plurime rispetto alle singole è invece legato al maggior rischio di tromboembolismo venoso e al maggior tasso di cesarei che, nella coorte presa in esame, è quasi tre volte quello delle gravidanze singole. L'amoxicillina/acido clavulanico nonostante il diverso *ranking* mantiene prevalenze d'uso analoghe nelle due popolazioni. Le prescrizioni delle preparazioni tiroidee, nonostante non rientrino nei primi cinque principi attivi, nelle gravidanze multiple sono più frequenti rispetto alle singole, in tutti i periodi presi in esame. I corticosteroidi presentano un maggiore consumo nelle gravidanze multiple, specialmente nel terzo trimestre di gravidanza, quando si registra un considerevole aumento di nuove utilizzatrici per facilitare l'induzione della maturità polmonare fetale in caso di parto pretermine. Complessivamente le prescrizioni di farmaci registrate a carico delle donne con parto plurimo appaiono in linea con le raccomandazioni nazionali e internazionali, fatta eccezione per infrequenti aree di sospetta inappropriata meritevole di approfondimento. Le donne con parto plurimo, anche a seguito del loro incremento numerico registrato a seguito dell'accesso alle tecniche di PMA, sono una popolazione complessa e fragile in termini di esiti materni e feto-neonatali, per la quale il monitoraggio delle prescrizioni farmaceutiche dall'epoca preconcezionale al dopo parto costituisce un particolare interesse di salute pubblica.

Appendice 1

Fonte dei dati e metodi

Per monitorare l'utilizzo di farmaci in regime di assistenza convenzionata prima, durante e dopo la gravidanza in donne residenti in Italia è stato condotto uno studio trasversale di popolazione multi-database, basato sul record linkage tra sistemi informativi sanitari delle seguenti Regioni italiane: Lombardia, Veneto, Emilia-Romagna, Toscana, Umbria, Lazio, Puglia, Sardegna. Nel dettaglio sono stati utilizzati i seguenti flussi informativi regionali:

1. Certificato di Assistenza al Parto

Il Certificato di Assistenza al Parto (CeDAP) è uno strumento per la rilevazione dei dati relativi all'assistenza alla gravidanza e al parto e agli esiti materni e neonatali e viene compilato in occasione di ogni nascita. In particolare, il CeDAP raccoglie informazioni socio-demografiche sui genitori (data di nascita, cittadinanza, comune di nascita e di residenza, titolo di studio, professione, stato civile, ecc.) e sulla storia riproduttiva materna (parti precedenti, nati vivi, nati morti, aborti spontanei o volontari, tagli cesarei pregressi), informazioni sulla gravidanza (accertamenti eseguiti, età gestazionale, ecc.), sul parto (tipo di parto, presentazione del neonato, ecc.) e sul neonato (numero d'ordine in caso di parti plurimi, peso, lunghezza, circonferenza cranica, vitalità, punteggio Apgar a 5 minuti, ecc.) e, infine, informazioni sulla presenza di malformazioni e sulle cause di nati-mortalità.

2. Anagrafe degli assistibili

L'Anagrafe degli assistibili identifica la popolazione residente e iscritta al servizio sanitario regionale attraverso la scelta di un medico di medicina generale o un pediatra di libera scelta. La presenza in tale anagrafe è un elemento indispensabile per tracciare una persona nei NSIS.

3. Sistema informativo regionale delle prescrizioni territoriali di farmaci

Il sistema informativo regionale delle prescrizioni territoriali dei farmaci comprende sia le prescrizioni farmaceutiche territoriali sia quelle relative all'erogazione diretta (inclusa la distribuzione per conto).

- **Prescrizioni farmaceutiche territoriali**

Le prescrizioni farmaceutiche territoriali comprendono tutti i dati delle prescrizioni relative alle cosiddette "ricette rosse" spedite dalle farmacie, sia pubbliche che private, presenti sul territorio regionale per i pazienti residenti nella Regione e rimborsate dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN), indipendentemente dalla modalità di erogazione del farmaco, vale a dire compresa l'erogazione di farmaci in modalità "distribuzione per conto" delle Aziende Sanitarie Locali (ASL) da parte delle farmacie convenzionate, pubbliche o private (farmaci di classe A).

- **Distribuzione Diretta e per conto**

Nel flusso informativo della Distribuzione Diretta vengono registrate tutte le prescrizioni farmaceutiche erogate direttamente dalle strutture sanitarie regionali ai pazienti residenti nella Regione e rimborsate dal SSN ai sensi della L.

405/2001 e ss.mm.ii (farmaci di classe A). Rientrano nell'ambito di rilevazione di questo flusso le prestazioni farmaceutiche erogate: alla dimissione da ricovero o dopo visita specialistica, limitatamente al primo ciclo terapeutico completo, ai pazienti cronici soggetti a piani terapeutici o presi in carico dalle strutture, anche in assistenza domiciliare. Una particolare modalità di distribuzione diretta si basa su un accordo che intercorre tra Regione/ASL/Distributori intermedi e Farmacie convenzionate (distribuzione per conto): in tal caso i farmaci vengono acquistati dalla ASL/Regione ma distribuiti al paziente, per loro conto, dalle farmacie territoriali aperte al pubblico.

I farmaci sono registrati con il codice AIC (Autorizzazione dell'Immissione in Commercio), che permette di identificare il principio attivo (codice ATC, classificazione Anatomica-Terapeutica-Chimica) e la quantità esatta erogata. Per ogni prescrizione sono riportate la data di erogazione del farmaco e le informazioni anagrafiche.

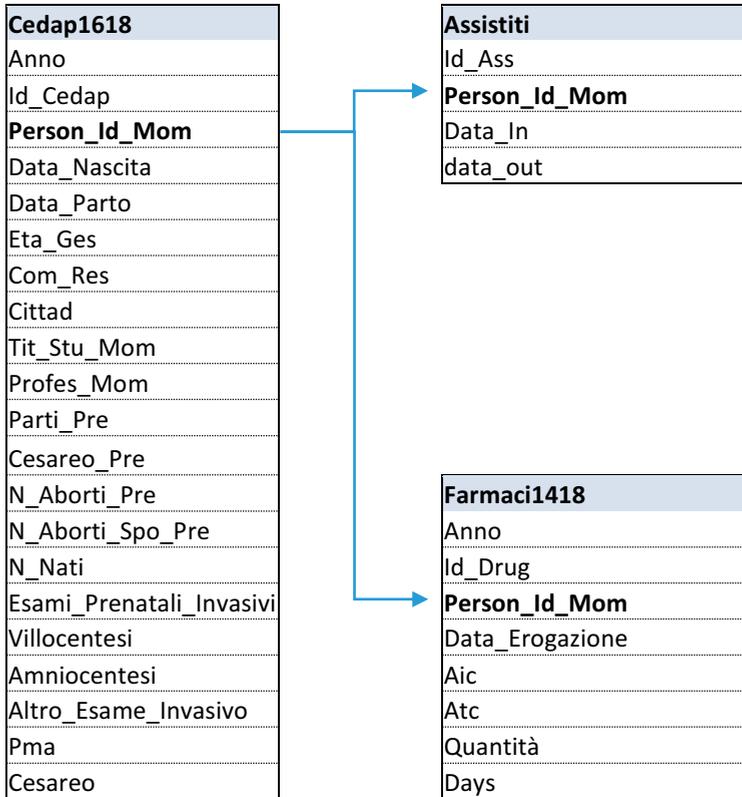
Modello di analisi

L'approccio metodologico utilizzato per combinare i dati disponibili nelle diverse Regioni ha previsto lo sviluppo di un *Common Data Model* (CDM): un modello comune per l'estrazione dei dati definendo a priori il nome, il significato, il formato e la codifica delle variabili. Questo tipo di approccio consente una standardizzazione delle informazioni contenute nei flussi informativi regionali, armonizza l'elaborazione dei dati e migliora l'efficienza, la trasparenza e la riproducibilità delle analisi.

Nello specifico, la Regione capofila del progetto, il Lazio, sulla base del protocollo di studio condiviso ha predisposto un CDM per i dati provenienti dai flussi CeDAP, Assistiti e Farmaceutica e ha sviluppato degli script in SAS ver. 9.4 per l'analisi locale dei dati al fine di facilitare l'integrazione delle informazioni provenienti da più Regioni.

Ogni Regione ha trasformato i dati disponibili a livello locale nel CDM e li ha pre-processati attraverso script condivisi. I dati aggregati ottenuti dall'elaborazione, dataset anonimi e privi di dati sensibili sono stati caricati in un'area predisposta nell'*owncloud* AIFA e sono stati oggetto di un'analisi integrata da parte dell'AIFA e della Regione capofila.

Schema Common Data Model (CDM)



Cedap1618

Nome_Variabile	Definizione
Anno	anno di registrazione del certificato di assistenza al parto
Id_Cedap	numero progressivo identificativo del record nell'anno
Person_Id_Mom	codice identificativo anonimo della madre, utilizzato per linkare i diversi database
Data_Nascita	data di nascita della madre
Data_Parto	data del parto
Eta_Ges	età gestazionale al parto in settimane
Com_Res	comune di residenza della madre
Cittad	cittadinanza della madre ('001' o '100' in caso di cittadinanza italiana; il codice ISTAT dello stato estero in caso di cittadinanza straniera)
Tit_Stu_Mom	titolo di studio della madre
Profes_Mom	professione della madre
Parti_Pre	parti precedenti
Cesareo_Pre	cesareo pregresso (compilare la variabile solo se parti precedenti=1)
N_Aborti_Pre	numero di aborti (sia volontari che spontanei) precedenti
N_Aborti_Spo_Pre	numero di aborti spontanei precedenti
N_Nati	numero di nati (sia vivi che morti): variabile che identifica eventuali parti plurimi
Esami_Prenatali_Invasivi	presenza di esami prenatali invasivi durante la gravidanza
Villocentesi	tipo di accertamenti eseguiti durante la gravidanza, compilare solo se la variabile esami_prenatali invasivi risulta uguale ad 1
Amniocentesi	
Altro_Esami_Invasivo	
Pma	ricorso a tecniche di procreazione medicalmente assistita (PMA) per il concepimento
Cesareo	parto avvenuto con taglio cesareo (sia d'elezione che d'urgenza)

Assistiti

Nome_Variabile	Definizione
Id_Ass	identificativo progressivo del record
Person_Id_Mom	codice identificativo della madre, utilizzato per linkare i diversi database
Data_In	data inizio assistenza nel servizio sanitario regionale
Data_Out	data fine assistenza nel servizio sanitario regionale

Farmaci1418

Nome_Variabile	Definizione
Anno	anno di riferimento
Id_Drug	identificativo progressivo dell'erogazione nell'anno di riferimento
Person_Id_Mom	codice identificativo anonimo della madre, utilizzato per linkare i diversi database
Data_Erogazione	data di erogazione del farmaco
Aic	codice autorizzazione all'immissione in commercio
Atc	classificazione anatomico terapeutico chimico
Quantità	numero confezioni associate all' erogazione
Days	giorni di terapia totali associati alla prescrizione calcolati in base alle DDD

Selezione della popolazione

Attraverso l'integrazione dei flussi amministrativi sono state incluse nello studio tutte le donne con un'età compresa tra i 15-49 anni che hanno avuto un parto (di nato vivo o di nato morto) in una finestra temporale di 2 anni, dal 1° aprile 2016 al 31 marzo 2018, e che residenti al momento del parto risultavano in una delle Regioni aderenti allo studio. In caso di multiparità è stato preso in esame solo il primo parto avvenuto nel periodo in studio.

La data di inizio gravidanza è stata stimata a partire dall'età gestazionale al parto:

$$\text{data inizio gravidanza} = \text{data parto} - (\text{età gestazionale} * 7 \text{ giorni})$$

Sulla base di questa informazione sono stati identificati le seguenti finestre temporali di esposizione: 3 trimestri pre gravidanza, 3 trimestri di gravidanza, 3 trimestri post-gravidanza, così definiti:

- terzo trimestre pre gravidanza: tra 273 e 183 giorni precedenti l'inizio della gravidanza;
- secondo trimestre pre gravidanza: tra 182 e 92 giorni precedenti l'inizio della gravidanza;
- primo trimestre pre gravidanza: 91 giorni precedenti l'inizio della gravidanza;
- primo trimestre di gravidanza: periodo compreso tra 0 e 91 giorni dall'inizio della gravidanza;
- secondo trimestre di gravidanza: periodo compreso tra 92 e 189 giorni dall'inizio della gravidanza (o la data del parto nel caso questo sia avvenuto nel II trimestre di gravidanza, ovvero tra le 20 e le 27 settimane di gestazione);
- terzo trimestre di gravidanza: periodo compreso tra 190 giorni dall'inizio della gravidanza e la data del parto;
- primo trimestre post-gravidanza: 91 giorni successivi alla data del parto;
- secondo trimestre post-gravidanza: tra 92 e 182 giorni successivi alla data del parto;
- terzo trimestre post-gravidanza: tra 183 e 273 giorni successivi alla data del parto.

Sono state selezionate solo le donne che risultano presenti nella banca dati assistiti per il periodo in studio, ovvero nel periodo compreso tra i 273 giorni prima dell'inizio della gravidanza e i 273 giorni dopo il parto, con un periodo di discontinuità dell'assistenza massimo di 123 giorni (15% del periodo in studio).

Caratteristiche socio-demografiche e cliniche

Per ogni donna in studio sono state analizzate le informazioni socio-demografiche alla data del parto (età, cittadinanza, titolo di studio, stato professionale) e le informazioni cliniche desumibili dal flusso CeDAP, come presenza di parti precedenti, numero aborti precedenti (spontanei e non), età gestazionale al parto, numero di nati, esami invasivi prenatali, procreazione medicalmente assistita, tipo di parto (cesareo e non).

Sistema di classificazione dei farmaci

Il sistema di classificazione dei farmaci utilizzato nel Rapporto è quello sviluppato dal *Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology* di Oslo (<http://www.whocc.no/>) dell'OMS, basato sul sistema ATC/DDD (rispettivamente: categoria Anatomica-Terapeutica-Chimica e *Defined-Daily Dose*). L'ATC individua un sistema di classificazione dei principi attivi dei farmaci raggruppandoli in differenti categorie, sulla base dell'apparato/organo su cui essi esercitano l'azione terapeutica e in funzione delle loro proprietà chimiche e farmacologiche. Ogni principio attivo è generalmente associato ad un codice univoco a 5 livelli; frequentemente il secondo, terzo e quarto livello sono utilizzati per identificare le classi farmacologiche. In alcune specifiche analisi è stato applicato un raggruppamento di diverse categorie ATC e/o principi attivi, al fine di analizzare i *pattern* di consumo in funzione dell'ambito terapeutico.

Misure di utilizzazione dei farmaci

La *prevalenza d'uso* dei farmaci è stata definita come la percentuale di donne in gravidanza che hanno ricevuto almeno una prescrizione nei trimestri prima, durante o dopo la gravidanza o nei tre periodi considerati (pre, in e post gravidanza):

$$P = (\text{n. utilizzatrici} / \text{n. donne in gravidanza}) \times 100$$

Per il calcolo della prevalenza nel terzo trimestre di gravidanza sono state escluse dal denominatore tutte le donne che avevano avuto il parto tra 20 e 27 settimane di gestazione. Le utilizzatrici di alcune categorie terapeutiche sono state distinte in:

- *utilizzatrici prevalenti*: donne con almeno una prescrizione relativa agli ATC in studio nei 273 giorni antecedenti la data di inizio gravidanza;
- *nuove utilizzatrici in gravidanza*: donne con almeno una prescrizione relativa agli ATC in studio nel periodo di gravidanza (periodo compreso tra la data di inizio gravidanza e la data del parto, estremi inclusi) ma senza alcuna prescrizione relativa agli ATC in studio nei 273 giorni antecedenti la data di inizio gravidanza;
- *nuove utilizzatrici post-gravidanza* (solo per antidepressivi e antipsicotici): donne con almeno una prescrizione relativa agli ATC in studio nel periodo post-parto (periodo compreso tra la data del parto e i 273 giorni successivi) ma senza alcuna prescrizione relativa agli ATC in studio né durante la gravidanza né nei 273 giorni antecedenti la data di inizio gravidanza.

Analisi principale

L'uso dei farmaci prima durante e dopo la gravidanza è stato analizzato a livello nazionale. L'analisi è stata distinta in una parte generale che descrive l'uso di tutti i farmaci per classe di età, il livello di ATC, primi venticinque principi attivi più prescritti in gravidanza, primi dieci principi attivi più prescritti in gravidanza *overall* e per classe di età e in una parte di dettaglio per le principali categorie terapeutiche utilizzate (III/IV livello ATC).

L'analisi di dettaglio sull'uso delle categorie terapeutiche ha riguardato l'uso di:

- *vitamine, minerali e preparazioni antianemiche* per II-IV livello ATC, per classe di età, per titolo di studio, per stato occupazionale;
- *farmaci per i disturbi della secrezione acida* per III-IV livello ATC, per classe di età, sia nelle nuove utilizzatrici in gravidanza che nelle utilizzatrici prevalenti;
- *progestinici* per principio attivo, per classe di età e per numero di aborti spontanei pregressi;
- *gonadotropine* per principio attivo, per classe di età e in base alla presenza di Procreazione Medicalmente Assistita (PMA);
- *eparinici* per classe di età, nelle donne con parto cesareo e nelle donne con parto fisiologico;
- *antibiotici per uso sistemico* per III-IV livello ATC, per classe di età, per tipo di diagnosi prenatale invasiva e classe di età;
- *preparati tiroidei* per classe di età, nelle nuove utilizzatrici in gravidanza e nelle utilizzatrici prevalenti;
- *ipolipemizzanti* per III-V livello ATC e per classe di età;
- *antinfiammatori/corticosteroidi* per IV-V livello ATC, per classe di età, nelle nuove utilizzatrici e nelle utilizzatrici prevalenti (definite separatamente per antinfiammatori e corticosteroidi);
- *antipertensivi* per II-IV livello ATC per classe di età, nelle nuove utilizzatrici in gravidanza e nelle utilizzatrici prevalenti;
- *antidiabetici* per III-V livello ATC per classe di età, nelle nuove utilizzatrici in gravidanza e nelle utilizzatrici prevalenti;
- *antiasmatici* per IV livello ATC e per classe di età;
- *antiepilettici* per IV-V livello ATC e per classe di età;
- *psicofarmaci (antidepressivi, antipsicotici)* per III/IV livello ATC, per titolo di studio e stato occupazionale nelle nuove utilizzatrici in gravidanza, nelle utilizzatrici prevalenti e nelle nuove utilizzatrici post-parto (definite separatamente per antidepressivi e antipsicotici);
- *antitumorali* per II livello ATC;
- *immunosoppressori* per IV livello ATC;
- *antivirali anti-HIV* per IV livello ATC;
- *anticoagulanti* per IV livello ATC.

Per le categorie terapeutiche più utilizzate in gravidanza la prevalenza d'uso nei trimestri e nei periodi pre, durante e dopo la gravidanza è stata stratificata per classe di età. Inoltre, è

stato indagato l'uso combinato delle diverse categorie terapeutiche per la popolazione in studio sia analizzando il numero di categorie utilizzate pre, durante e dopo la gravidanza che identificando le prime 25 combinazioni di categorie terapeutiche utilizzate in gravidanza.

Switch tra trattamenti

È stato analizzato lo *switch* tra diversi gruppi di farmaci per le utilizzatrici di antipertensivi, antidiabetici, antiepilettici, antipsicotici e antidepressivi, categorie terapeutiche a maggior rischio di inappropriata prescrizione per farmaci non raccomandati in gravidanza.

In particolare, per valutare lo *switch* tra i diversi gruppi di farmaci all'interno di una categoria terapeutica sono state identificate le donne utilizzatrici prevalenti, nuove utilizzatrici in gravidanza e utilizzatrici incidenti post-parto.

All'interno dei sottogruppi di utilizzatrici, per ogni donna è stato individuato l'uso dei diversi gruppi di farmaci per trimestre, in caso di presenza nello stesso trimestre di prescrizioni relative a più sotto-gruppi di farmaci appartenenti alla stessa categoria terapeutica. È stato definito inoltre un ordine di priorità con cui identificare il sottogruppo da attribuire per quello specifico trimestre.

Il *pattern* di utilizzo nei diversi trimestri di gravidanza è stato rappresentato attraverso dei *Sankey Diagram*.

Analisi della variabilità regionale

È stata condotta un'analisi della variabilità regionale allo scopo di evidenziare potenziali differenze regionali nel ricorso all'uso dei farmaci in gravidanza. È stato analizzato e confrontato l'uso di tutti i farmaci, per il livello di ATC, per i primi cinquanta principi attivi più prescritti in gravidanza ed è stata condotta un'analisi di dettaglio sull'uso delle categorie terapeutiche utilizzate nell'analisi principale per ogni Regione partecipante allo studio.

Prevalenza d'uso standardizzata

La variabilità di prescrizione dei medicinali tra le diverse Regioni italiane, pur essendo prevalentemente influenzata dalle differenti attitudini prescrittive dei medici e dai variabili profili epidemiologici, è in parte dipendente anche dalle caratteristiche demografiche (composizione per età e genere). Pertanto, al fine di ottimizzare la comparabilità tra le Regioni, per le principali categorie di farmaci considerate è stata calcolata per ogni regione la prevalenza d'uso standardizzata per età utilizzando i pesi per fascia d'età osservati nella coorte *overall*.

Il procedimento seguito per il calcolo della prevalenza standardizzata è stato il seguente: per ciascuna Regione è stata calcolata la sommatoria dei prodotti delle prevalenze d'uso

per fascia d'età (P_i) per la numerosità dei corrispondenti gruppi di età della coorte *overall* (n_i) ed è stata divisa per la numerosità totale della coorte *overall* (N):

$$\frac{\sum_i P_i * n_i}{N}$$

La prevalenza standardizzata così ottenuta rappresenta la prevalenza d'uso che sarebbe stata osservata se la Regione avesse avuto la stessa distribuzione d'età osservata nella coorte *overall*.

Analisi donne straniere e donne con parto plurimo

L'analisi generale è stata ripetuta in due sottogruppi di popolazione identificati, rispettivamente, attraverso le variabili cittadinanza e numero nati:

- italiane, straniere cittadine di paesi a sviluppo avanzato (PSA), straniere cittadine di paesi a forte pressione migratoria (PFPM) (ISTAT. La presenza straniera in Italia: caratteristiche socio-demografiche Informazioni n. 10 – 2007);
- donne con parto plurimo, donne con parto singolo.

Approfondimenti

Completate le analisi pre-pianificate sono state effettuate le seguenti analisi di approfondimento:

- numero e percentuale di donne con uso di gonadotropine e antipertensivi non raccomandati nel primo mese successivo all'inizio della gravidanza;
- prevalenza d'uso di acido folico prima durante e dopo la gravidanza per classe d'età
- *pattern* di utilizzo di antiepilettici (monoterapia vs politerapia) prima durante e dopo la gravidanza;
- *pattern* di utilizzo di psicofarmaci (monoterapia vs politerapia) prima durante e dopo la gravidanza;
- *pattern* di utilizzo di antidepressivi (paroxetina vs altro antidepressivo) prima durante e dopo la gravidanza.

Sulla base della rappresentatività geografica le analisi sono state effettuate utilizzando i dati di tre Regioni: Emilia-Romagna, Lazio, Puglia.

Appendice 2

Elenco delle categorie terapeutiche utilizzate nel Rapporto

Categoria terapeutica	Principi attivi
Vitamine e minerali	
Vitamine e minerali	acido ascorbico, alfacalcidolo, biotina, calcitriolo, colecalciferolo, calcio carbonato, calcio lattogluconato/calcio carbonato, calcio/colecalciferolo, calcifediolo, complesso vitaminico, magnesio pidolato, piridossina, potassio cloruro, retinolo/colecalciferolo, retinolo/tocoferolo, tocoferolo, zinco solfato, sali minerali, polivitaminici/sali minerali
Vitamina D	alfacalcidolo, calcifediolo, calcitriolo, colecalciferolo
Preparazioni antianemiche	
Preparati a base di ferro	ferroso glicina solfato, ferroso gluconato, ferroso solfato, sodio ferrigluconato, epoetina alfa, metossipolietilenglicole -epoetina beta, darbepoetina alfa, ferro (III) isomaltoside 1000 (preparato parenterale), ferrico ossido polimaltoso complessi (preparato orale), sodio ferrigluconato/calcio folinato
Acido folico	acido folico
Farmaci per i disturbi della secrezione acida	
Antiacidi	magaldrato, magnesio idrossido/algeldrato/dimeticone, magnesio poligalatturonato/calcio pantotenato/dimeticone/prometazina, magnesio/sodio bicarbonato/calcio carbonato, calcio carbonato/magnesio carbonato/caolino/silicato
Misoprostolo	misoprostolo
Inibitori di pompa protonica	esomeprazolo, lansoprazolo, omeprazolo, pantoprazolo, rabeprazolo
Antagonisti del recettore H2	famotidina, ranitidina
Altri farmaci per ulcera peptica e MRGE	sucralfato, sodio alginato/sodio bicarbonato
Progestinici	
Progesterone	progesterone
Altri progestinici	dienogest, didrogesterone, idrossiprogesterone, nomegestrol, noretisterone, medrossiprogesterone,
Gonadotropine	
Gonadotropine	coriogonadotropina alfa, corifollitropina alfa, follitropina alfa, follitropina beta, gonadotropina corionica, lutropina alfa, follitropina alfa/lutropina alfa, menotropina, urofollitropina
Eparinici	
Eparinici	antitrombina III, bemiparina, dalteparina, enoxaparina, eparina, nadroparina, parnaparina, pentosano, reviparina, sulodexide

segue

continua Elenco delle categorie terapeutiche utilizzate nel Rapporto

Categoria terapeutica	Principi attivi
Antibiotici	
Tetracicline	doxiciclina, limeciclina, metaciclina, minociclina
Antibatterici beta-lattamici, penicilline	amoxicillina, ampicillina, bacampicillina, benzilpenicillina benzatinica, piperacillina, amoxicillina/acido clavulanico, ampicillina/sulbactam, flucloxacillina, oxacillina, piperacillina/tazobactam
Altri antibatterici beta-lattamici	cefaclor, cefalexina, cefepime, cefditoren, cefixima, cefpodoxima, cefprozil, ceftibuten, cefazolina, cefmetazolo, cefonicid, cefoxitina, cefuroxima, cefodizima, cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxone, ertapenem, meropenem
Sulfonamidi e trimetoprim	sulfadiazina, trimetoprim/sulfametoxazolo
Macrolidi e lincosamidi	azitromicina, claritromicina, clindamicina, eritromicina, josamicina, lincomicina, miocamicina, roxitromicina, spiramicina, telitromicina
Aminoglicosidi	amikacina, gentamicina, netilmicina, tobramicina
Chinoloni	ciprofloxacina, levofloxacina, lomefloxacina, moxifloxacina, norfloxacina, pefloxacina, prulifloxacina, rufloxacina
Altri antibatterici	clofoctolo, colistimetato, fosfomicina, metronidazolo, nitrofurantoina, linezolid, teicoplanina, vancomicina
Antinfiammatori	
Coxib	celecoxib, etoricoxib
Nimesulide	nimesulide
FANS tradizionali	aceclofenac, acido tiaprofenico, cinnoxicam, dexibuprofene, dexketoprofene, diclofenac, diclofenac/misoprostolo, flurbiprofene, ibuprofene, indometacina, ketoprofene, ketorolac, lornoxicam, meloxicam, naproxene, oxaprozina, piroxicam, proglumetacina, tenoxicam
Corticosteroidi	
Corticosteroidi sistemici	betametasona, cortisone acetato, desametasona, idrocortisone, metilprednisolone, prednisone, triamcinolone
Corticosteroidi intestinali	beclometasona, budesonide, idrocortisone
Preparazioni tiroidee	
Ormoni tiroidei	levortiroxina, loitironina
Ipolipemizzanti	
Ipolipemizzanti da soli	
- Statine da sole	atorvastatina, simvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina
- Fibrati	bezafibrato, fenofibrato, gemfibrozil
Statine in associazione	simvastatina/fenofibrato
Ezetimibe da sola o in associazione	ezetimibe, ezetimibe/simvastatina, ezetimibe/rosuvastatina

segue

continua Elenco delle categorie terapeutiche utilizzate nel Rapporto

Categoria terapeutica	Principi attivi
Antipertensivi	
ACE-Inibitori (da soli o in associazione)	benazepril, benazepril/idroclorotiazide, captopril, captopril/idroclorotiazide, cilazapril, cilazapril/idroclorotiazide, delapril, delapril/ indapamide, delapril/manidipina, enalapril, enalapril/lercanidipina, enalapril/idroclorotiazide, felodipina/ramipril, fosinopril, fosinopril/idroclorotiazide, lisinopril, lisinopril/idroclorotiazide, moexipril, moexipril/idroclorotiazide, perindopril, perindopril/amlodipina, perindopril/bisoprololo, perindopril/indapamide, perindopril/indapamide/amlodipina, quinapril, quinapril/idroclorotiazide, ramipril, ramipril/amlodipina, ramipril/idroclorotiazide, trandolapril, zofenopril
Agonisti alfa-2 adrenergici	alfa-metildopa, clonidina
Antagonisti dei recettori dell'angiotensina II (da soli o in associazione)	candesartan, irbesartan, losartan, olmesartan, telmisartan, valsartan, olmesartan/amlodipina, olmesartan/ idroclorotiazide, candesartan/idroclorotiazide, eprosartan/ idroclorotiazide, losartan/idroclorotiazide, telmisartan/ idroclorotiazide, valsartan/idroclorotiazide, sacubitril/ valsartan
Beta-bloccanti (da soli o in associazione)	acebutololo, atenololo, atenololo/ clortalidone, betaxololo, bisoprololo, bisoprololo/idroclorotiazide, carvedilolo, celiprololo, labetalolo, metoprololo, nadololo, nebivololo, nebivololo/idroclorotiazide, pindololo, propranololo, sotalolo, timololo
Calcio-antagonisti (da soli)	amlodipina, barnidipina, diltiazem, felodipina, isradipina, lacidipina, lercanidipina, manidipina, nicardipina, nifedipina, nitrendipina, verapamil
Diuretici	canrenone, clortalidone, eplerenone, furosemide, furosemide/spironolattone, indapamide, idroclorotiazide, metolazone, potassio canrenoato, potassio canrenoato/butizide, spironolattone/idroclorotiazide, spironolattone, torasemide
Alfa-bloccanti periferici	doxazosin, terazosin
Aliskiren (da solo o in associazione)	aliskiren, aliskiren/idroclorotiazide
Antidiabetici	
Altri ipoglicemizzanti orali	acarbosio, glibenclamide, gliclazide, glimepiride, glibencalmide/metformina
Analoghi del GLP-1	dulaglutide, exenatide, liraglutide, lixisenatide
Glifozine (da sole o in associazione)	dapagliflozin, dapagliflozin/metformina, empagliflozin, empagliflozin/metformina
Gliptine (inibitori della DDP-4 da soli o in associazione)	alogliptin, alogliptin/metformina, linagliptin, linagliptin/metformina, saxagliptin, saxagliptin/metformina, sitagliptin, sitagliptin/metformina, vildagliptin, vildagliptin/metformina

segue

continua Elenco delle categorie terapeutiche utilizzate nel Rapporto

Categoria terapeutica	Principi attivi
Insuline e analoghi	insulina lispro, insulina aspart, insulina aspart solubile/ insulina aspart protamino cristallizzata, insulina degludec, insulina detemir, insulina glargine, insulina glulisina, insulina lispro, insulina umana da DNA ricombinante, insulina umana isofano da DNA ricombinante, insulina umana isofano da DNA ricombinante, insulina umana da DNA ricombinante/insulina umana isofano da DNA ricombinante
Metformina	metformina
Pioglitazone (da solo o in associazione)	pioglitazone, pioglitazone/glimepiride, pioglitazone/metformina
Repaglinide	repaglinide
Antiasmatici	
Beta-2 agonisti selettivi inalatori	
- Beta-2 agonisti selettivi a breve durata	fenoterolo, salbutamolo, terbutalina
- Beta-2 agonisti selettivi a lunga durata	formoterolo, indacaterolo, olodaterolo, salmeterolo
Beta-2 agonisti selettivi in associazione	formoterolo/fluticasone, formoterolo/beclometasone, formoterolo/budesonide, fenoterolo/ipratropio, indacaterolo/glicopirronio, olodaterolo/tiotropio, salbutamolo/beclometasone, salbutamolo/ipratropio, salmeterolo/fluticasone, salbutamolo/sodio cromoglicato, vilanterolo/umeclidinio, vilanterolo/fluticasone
Antagonisti dei recettori leucotrienici	montelukast, zafirlukast
Cromoni	nedocromile
Teofilline	doxofillina, teofillina
Anticolinergici inalatori (da soli)	aclidinio, glicopirronio, ipratropio, oxitropio, tiotropio, umeclidinio
Corticosteroidi inalatori (da soli)	beclometasone, budesonide, ciclesonide, flunisolide, fluticasone, mometasone
Antiepilettici	
Acido valproico e derivati	acido valproico, valpromide
Analoghi del GABA	gabapentin, pregabalin
Barbiturici e derivati	fenobarbitale, primidone
Derivati della carbossamide	carbamazepina, eslicarbazepina, oxcarbazepina, rufinamide,
Altri antiepilettici	briviracetam, felbamato, acosamide, lamotrigina, levetiracetam, perampanel, retigabina, topiramato, zonisamide
Clonazepam	clonazepam
Antipsicotici	
Antipsicotici tipici	aloperidolo, bromperidolo, clorpromazina, clotiapina, droperidolo, flufenazina, levomepromazina, levosulpiride, litio, loxapina, perfenazina, periciazina, pimozide, promazina, sulpiride, tiapride, trifluoperazina, zuclopentixolo
Antipsicotici atipici e altri	amisulpride, aripiprazolo, asenapina, cariprazina, clozapina, lurasidone, olanzapina, paliperidone, quetiapina, risperidone, ziprasidone

segue

continua Elenco delle categorie terapeutiche utilizzate nel Rapporto

Categoria terapeutica	Principi attivi
Antidepressivi	
Antidepressivi triciclici	amitriptilina, clomipramina, dosulepina, maprotilina, nortriptilina, trimipramina
Inibitori della ricaptazione della serotonina (SSRI)	citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina
Altri antidepressivi	agomelatina, duloxetina, mianserina, mirtazapina, oxitriptano, reboxetina, trazodone, venlafaxina, vortioxetina
Antitumorali	
Agenti antineoplastici	aflibercept, anagrelide, azacitidina, bendamustina, bevacizumab, bleomicina, bortezomib, brentuximab vedotin, capecitabina, carboplatino, ciclofosfamide, cisplatino, crizotinib, dabrafenib, dacarbazina, dactinomicina, dasatinib, docetaxel, doxorubicina, epirubicina, etoposide, everolimus, fluorouracile, gemcitabina, idrossicarbamide, ifosfamide, imatinib, irinotecan, mercaptopurina, metilaminolevulinato, metotrexato, mitomicina, nilotinib, oxaliplatino, paclitaxel, pembrolizumab, pemetrexed, pertuzumab, pipobromano, procarbazina, rituximab, temozolomide, trastuzumab, tretinoina, vinblastina, vincristina, vinorelbina
Terapia endocrina	anastrozolo, bicalutamide, buserelin, degarelix, exemestane, flutamide, fulvestrant, letrozolo, leuprorelina, medrossiprogesterone, megestrolo, tamoxifene, triptorelina
Immunosoppressori	
Immunosoppressori selettivi	abatacept, alemtuzumab, belimumab, eculizumab, everolimus, fingolimod, leflunomide, micofenolato, natalizumab, sirolimus, teriflunomide, vedolizumab
Inibitori TNF-alfa	adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab
Inibitori dell'Interleuchina	anakinra, canakinumab, secukinumab, tocilizumab, ustekinumab
Inibitori della calcineurina	ciclosporina, tacrolimus
<i>Disease Modifying Antirheumatic Drugs</i> (DMARDs) convenzionali	azatioprina, metotrexato, cloroquina, idrossicloroquina, sulfasalazina
Farmaci per Sclerosi Multipla	alemtuzumab, daclizumab, natalizumab, ocrelizumab
Antivirali anti-HIV	
Inibitori delle proteasi	atazanavir, darunavir, ritonavir, saquinavir
Inibitori nucleosidici e nucleotidici della trascrittasi inversa	entecavir, lamivudina, telbivudina, tenofovir, zidovudina
Inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa	nevirapina, etravirina, rilpivirina
Antivirali anti-HIV in regimi coformulati	abacavir/lamivudina, atazanavir/cobicistat, darunavir/cobicistat, dolutegravir/abacavir/lamivudina, efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil, elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamide fumarato, emtricitabina/rilpivirina/tenofovir, emtricitabina/rilpivirina/tenofovir, emtricitabina/tenofovir, emtricitabina/tenofovir disoproxil, emtricitabina/tenofovir/elvitegravir/cobicistat, lamiudina/zidovudina, lopinavir/ritonavir
Altri antivirali anti-HIV	dolutegravir, maraviroc, raltegravir

Anticoagulanti

Nuovi anticoagulanti orali (NAO)	apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban
Antagonisti della vitamina K (VKA)	acenocumarolo, warfarin

Nota: per ogni categoria terapeutica sono riportati solo i principi attivi prescritti nella corte di donne in studio



UNA DESCRIZIONE ESAUSTIVA DELLA PRESCRIZIONE DEI FARMACI IN GRAVIDANZA IN ITALIA, CHE SOTTOLINEA L'IMPORTANZA DEL MONITORAGGIO PERIODICO AL FINE DI IDENTIFICARE EVENTUALI AREE DI POTENZIALE INAPPROPRIATEZZA D'USO SULLE QUALI PROGRAMMARE INTERVENTI FUTURI.

UNO STRUMENTO FONDAMENTALE PER GLI OPERATORI SANITARI INTERESSATI AD APPROFONDIRE LE CONOSCENZE SULL'UTILIZZO DEI FARMACI NELLE DONNE IN GRAVIDANZA IN UN'OTTICA DI MIGLIORAMENTO DELLA QUALITÀ DELLE CURE E DELL'ASSISTENZA SANITARIA.

L'Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali (OsMed), tramite l'istituzione della rete MoM-Net, ha condotto uno studio di popolazione basato sull'integrazione dei diversi flussi informativi sanitari regionali che ha consentito di condurre un'analisi rappresentativa della prescrizione dei farmaci prima, durante e dopo la gravidanza in Italia e di valutare la variabilità interregionale dei *pattern* prescrittivi dei farmaci nell'ambito dell'assistenza alla donna in età fertile, in gravidanza e nel *post-partum*.