

L'uso dei farmaci in gravidanza: il punto di vista dell'epidemiologo

30 settembre 2020

Antonio Clavenna



ISTITUTO DI RICERCHE
FARMACOLOGICHE
MARIO NEGRI · IRCCS



CONFLITTO DI INTERESSI

Negli ultimi 10 anni non ho intrattenuto alcun rapporto professionale e/o economico con aziende farmaceutiche e/o di strumenti o presidi sanitari

Sono un convinto sostenitore dell'importanza di un servizio sanitario pubblico universale, di un utilizzo oculato delle risorse (economiche... e non solo) e dell'agire secondo scienza e coscienza.

Le opinioni sono espresse a titolo puramente personale.

THALIDOMIDE AND CONGENITAL ABNORMALITIES

SIR,—Congenital abnormalities are present in approximately 1.5% of babies. In recent months I have observed that the incidence of multiple severe abnormalities in babies delivered of women who were given the drug thalidomide ('Distaval') during pregnancy, as an anti-emetic or as a sedative, to be almost 20%.

These abnormalities are present in structures developed from mesenchyme—i.e., the bones and musculature of the gut. Bony development seems to be affected in a very striking manner, resulting in polydactyly, syndactyly, and failure of development of long bones (abnormally short femora and radii).

Have any of your readers seen similar abnormalities in babies delivered of women who have taken this drug during pregnancy?

Hurstville, New South Wales.

W. G. McBRIDE.

* * * In our issue of Dec. 2 we included a statement from the Distillers Company (Biochemicals) Ltd. referring to "reports from two overseas sources possibly associating thalidomide ('Distaval') with harmful effects on the foetus in early pregnancy". Pending further investigation, the company decided to withdraw from the market all its preparations containing thalidomide.—ED.L.

Valutazione:

- ✓ Profilo di impiego
- ✓ Bisogni di salute
- ✓ Sicurezza
- ✓ Appropriatelyzza
- ✓ Attitudini
- ✓ ...

Dove/con chi

- ✓ Popolazioni
- ✓ Contesti
- ✓ Strumenti
- ✓ ...

Potenzialità

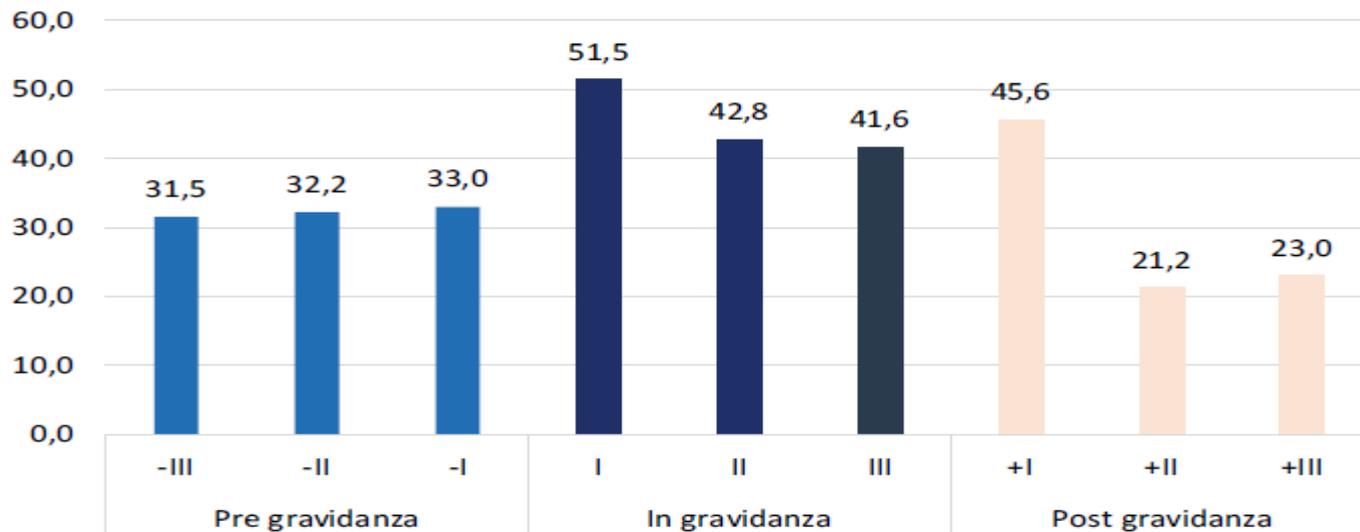
- ✓ Dati correnti
- ✓ Numerosità e rappresentatività del campione
- ✓ Minor costo e impegno di risorse
- ✓ Monitoraggio a lungo termine

Limiti

- ✓ Dati clinici scarsi/mancanti
- ✓ Prescrizione vs assunzione
- ✓ Rimborsabilità farmaco
- ✓ No OTC
- ✓ Mancanza Informazione sulla dose e la durata della terapia
- ✓ (Im)precisione stima dell'inizio della gravidanza

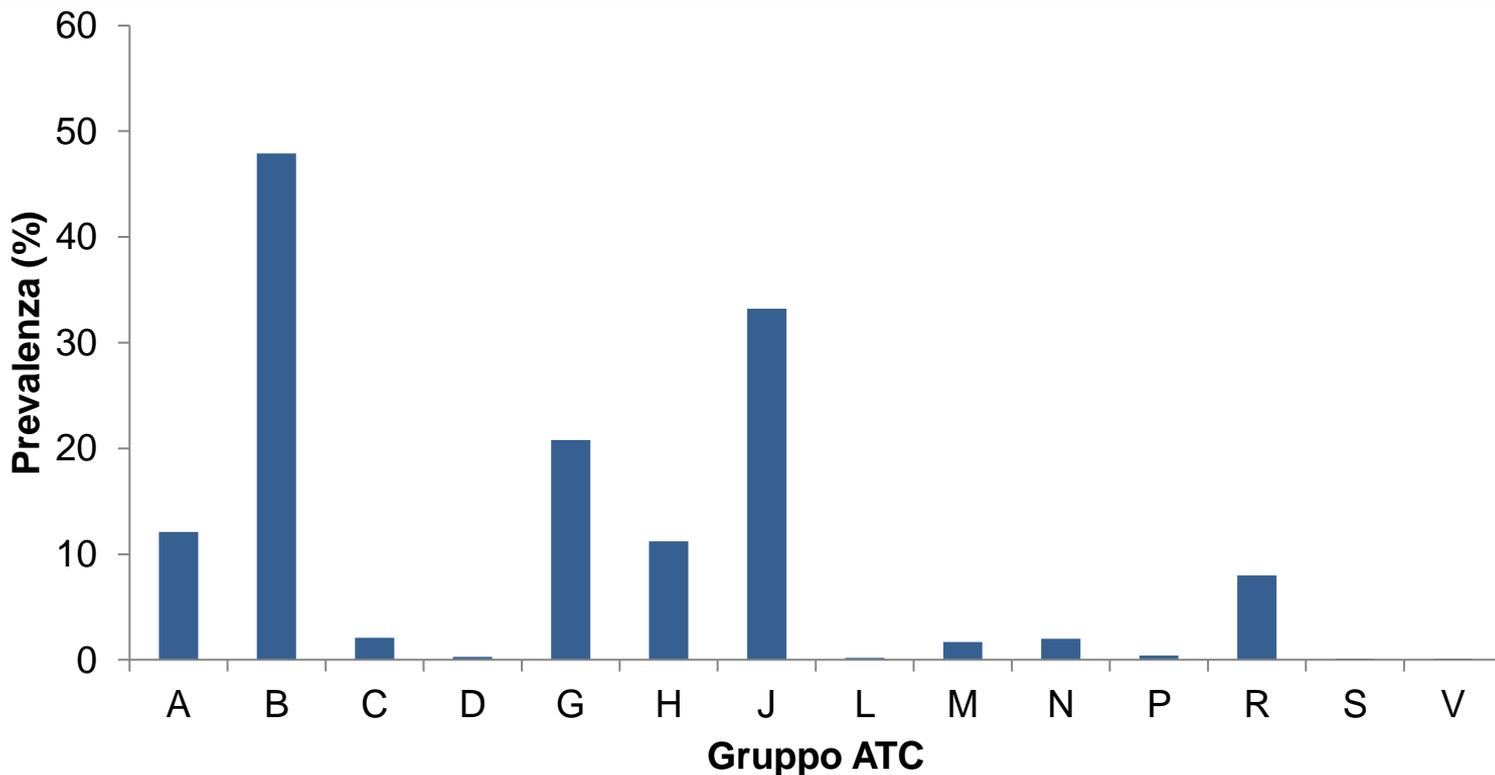
PROFILO D'USO DEI FARMACI

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



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

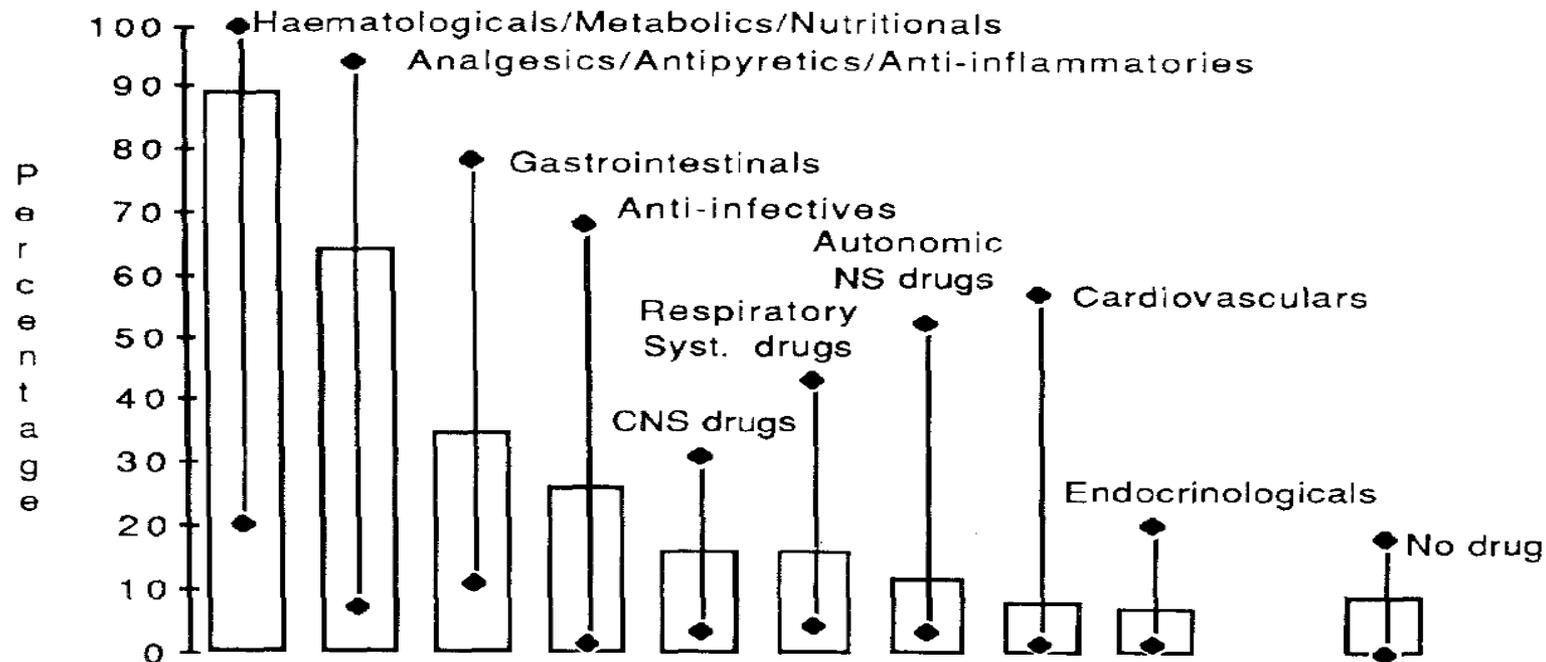
PROFILO D'USO DEI FARMACI



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

Drug use in pregnancy: an overview of epidemiological (drug utilization) studies*

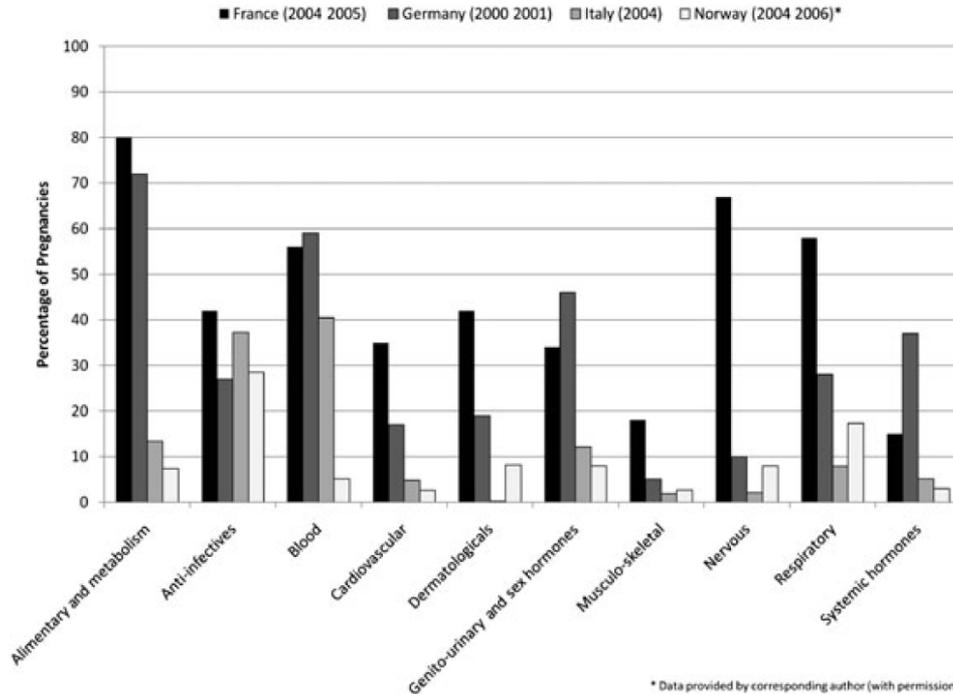
M. Bonati, R. Bortolus, F. Marchetti, M. Romero, and G. Tognoni



PROFILO D'USO DEI FARMACI – COSA SI VALUTA?

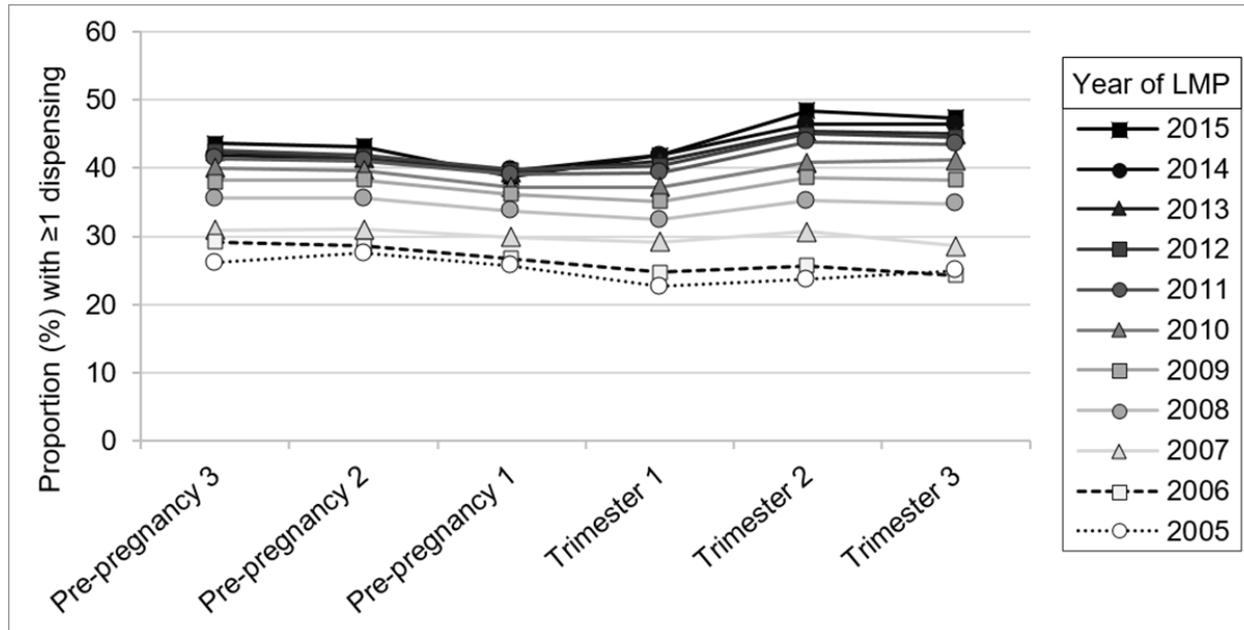
- ✓ Prevalenza: 27-99% (44-93% in database)
- ✓ Numero medio di farmaci: 2-14
- ✓ Uso di farmaci con potenziale rischio: 2-59%

PROFILO D'USO DEI FARMACI – COSA SI VALUTA?



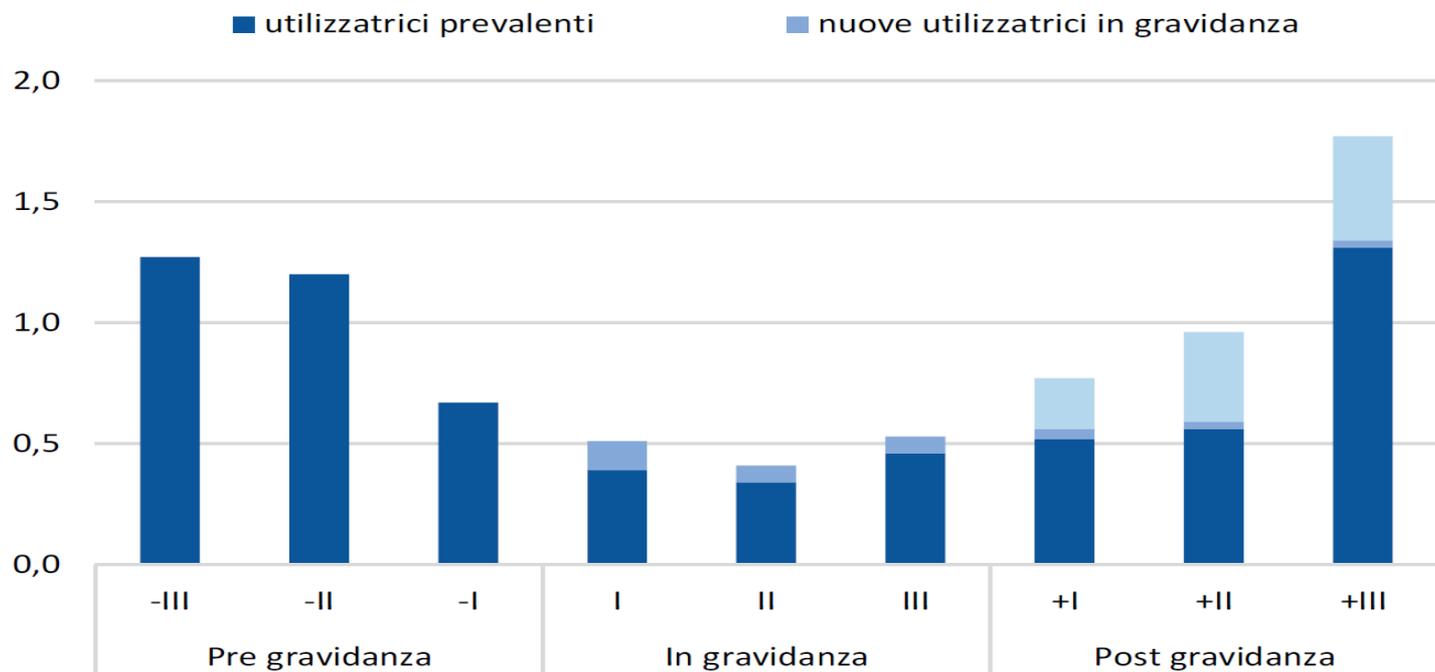
PROFILO D'USO – COSA SI VALUTA?

Prevalenza (%) d'uso di farmaci – esclusi gli integratori – in Nuova Zelanda



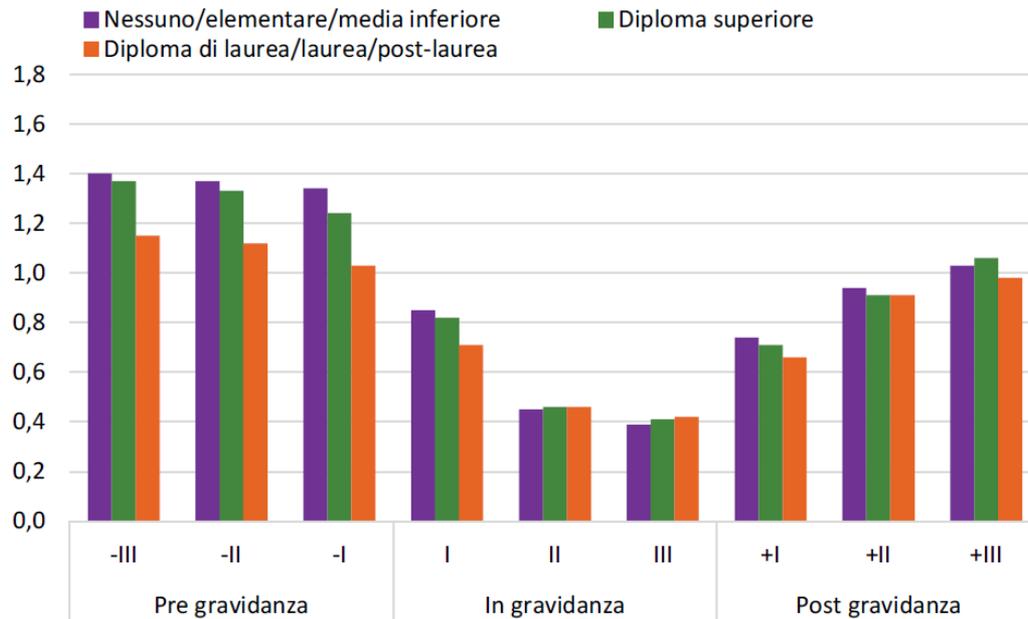
VALUTAZIONE DEI BISOGNI DI SALUTE

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



VALUTAZIONE DEI BISOGNI DI SALUTE

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



IMPATTO DEGLI INTERVENTI DI MINIMIZZAZIONE DEL RISCHIO

NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE CONCORDATA CON L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)

Farmaci contenenti Valproato: Nuove restrizioni per l'uso ed istituzione di un Programma di Prevenzione delle Gravidanze.

6 Agosto 2018

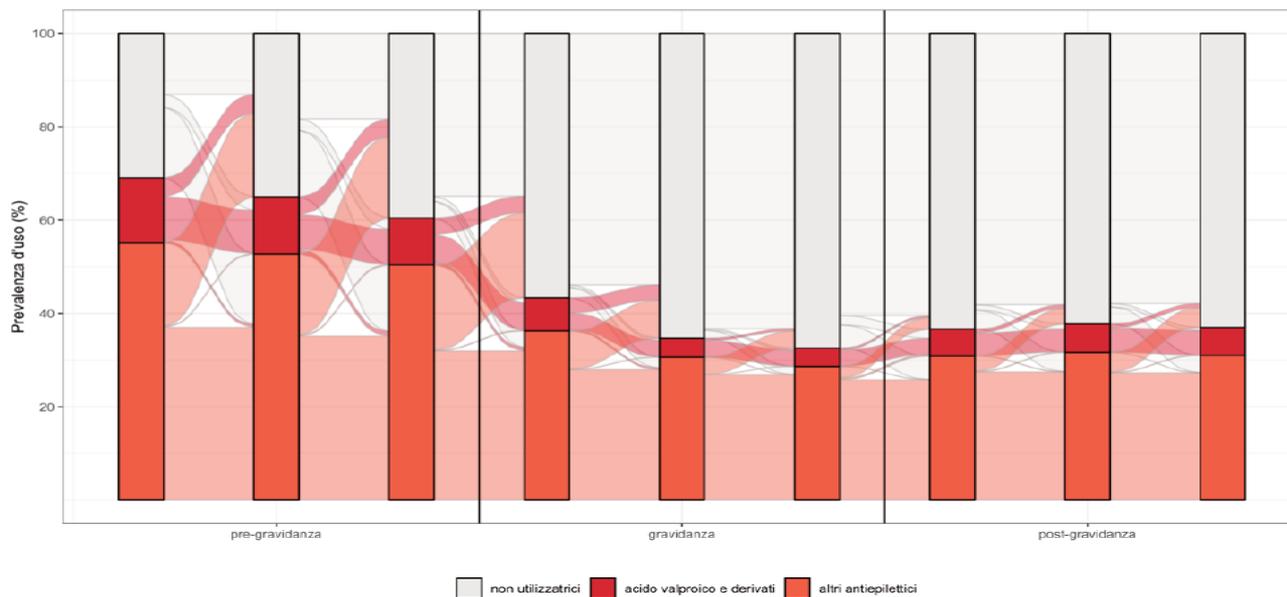
Gentile Dottoressa, Egregio Dottore,

Questa lettera Le viene recapitata in accordo con l'Agenzia Europea del Farmaco (EMA) e con l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) per informarla di **nuove importanti controindicazioni, del rafforzamento delle avvertenze e precauzioni d'impiego e delle misure di prevenzione dell'esposizione al Valproato durante la gravidanza.**

https://www.aifa.gov.it/-/nota-informativa-importante-su-farmaci-contenenti-valproato-08-08-2018-?p_p_id=com_liferay_journal_web_portlet_JournalPortlet

IMPATTO DEGLI INTERVENTI DI MINIMIZZAZIONE DEL RISCHIO

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)*



IMPATTO DEGLI INTERVENTI DI MINIMIZZAZIONE DEL RISCHIO

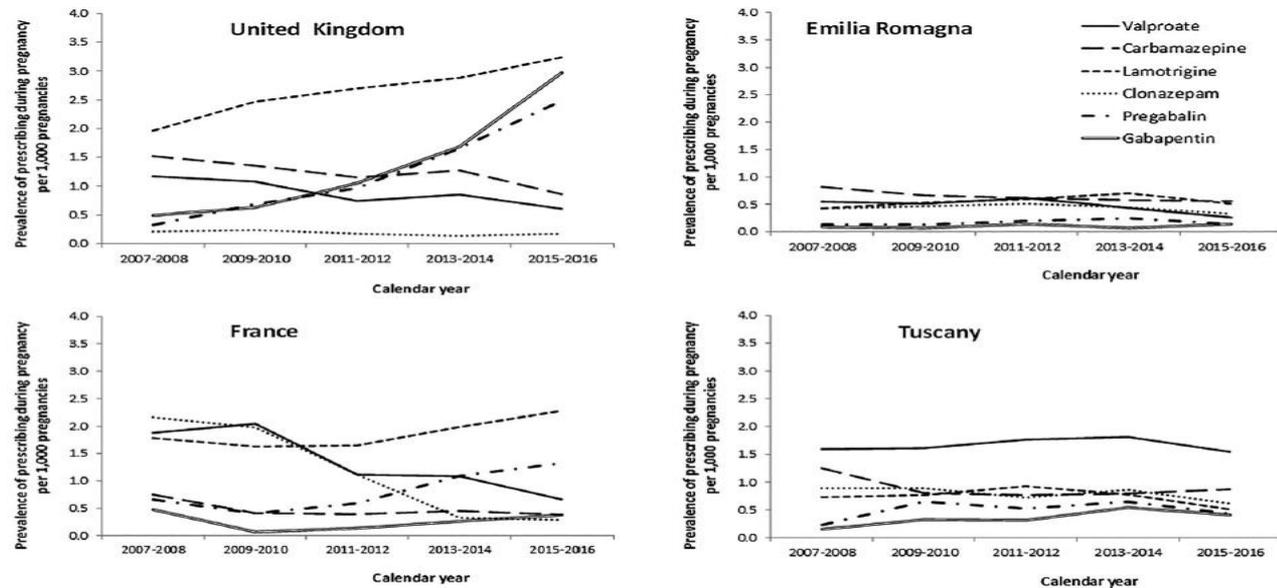


FIGURE 3 Prevalence of AED prescribing during pregnancy by country and by year from 2007 to 2016

VALUTAZIONE DELLE ATTITUDINI/DELL'APPROPRIATEZZA

- ✓ Progestinici, profilassi antibiotica amniocentesi
- ✓ Audit tra pari
- ✓ Protocolli condivisi

VALUTAZIONE DEGLI ESITI DELLA GRAVIDANZA

Perinatal outcome and healthcare resource utilization in the first year of life after antiepileptic exposure during pregnancy



Daria Putignano^a, Antonio Clavenna^{a,*}, Rita Campi^a, Maria Paola Canevini^b, Aglaia Vignoli^b, Dina Battino^c, Ettore Beghi^a, Emilio Perucca^d, Angela Bortolotti^e, Ida Fortino^e, Luca Merlini^e, Maurizio Bonati^a

Esito	Odds Ratio (IC95%)	
	Tutti gli antiepilettici	Acido valproico
Malformazioni congenite	1,41 (0,98-2,03)	2,82 (1,39-5,73)
<i>Politerapia</i>	2,54 (0,95-6,76)	3,69 (0,82-16,58)
Visite neuropsichiatriche nel I anno	1.74 (1,22-2,49)	2,57 (1,38-4,76)

VALUTAZIONE DEGLI ESITI DELLA GRAVIDANZA – A LUNGO TERMINE

Table 3. Association Between Epilepsy in the Mother, Valproate Exposure, and Autism Spectrum Disorder and Childhood Autism

Epilepsy in Mother	Valproate Exposure	Live Births, No.	No. With Disorder	Hazard Ratio (95% CI)		Absolute Risk Over 14 y, % (95% CI)
				Crude	Adjusted ^a	
Autism Spectrum Disorder						
Yes	Yes	432	11	1.7 (0.9-3.2)	1.7 (0.9-3.2)	4.15 (2.20-7.81)
	No	6152	83	1 [Reference]	1 [Reference]	2.44 (1.88-3.16)
No	Yes	76	3	4.2 (1.4-12.5)	4.4 (1.4-13.6)	6.67 (2.12-20.6)
	No	648 955	5340	1 [Reference]	1 [Reference]	1.52 (1.46-1.57)
Childhood Autism						
Yes	Yes	432	8	2.8 (1.3-6.1)	2.9 (1.4-6.0)	2.95 (1.42-6.11)
	No	6152	37	1 [Reference]	1 [Reference]	1.02 (0.70-1.49)
No	Yes	76	1	4.2 (0.6-30.0)	3.9 (0.5-28.9)	1.86 (0.24-13.8)
	No	648 955	2021	1 [Reference]	1 [Reference]	0.48 (0.45-0.51)

^aAdjusted for maternal age at conception, paternal age at conception, parental psychiatric history, gestational age, birth weight, sex, congenital malformations, and parity.

EPIDEMIOLOGIA (E NON SOLO)... UNA RISORSA CONDIVISA



L'uso dei
Farmaci
in gravidanza
Rapporto Nazionale





Antonio CLAVENNA

Responsabile dell'Unità di Farmacoepidemiologia
Laboratorio per la Salute Materno Infantile

Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS
Via Mario Negri, 2
20156 Milano (MI)

e-mail: antonio.clavenna@marionegri.it



@AntonioClavenna

