

Heinonen et al (1977), CPP – Collaborative Perinatal Project

Tipo di studio	Studio di coorte prospettico per l'accertamento dell'esito, retrospettivo per l'accertamento dell'esposizione: ingresso nello studio in media a 21 settimane di gestazione; comunque esito ed esposizione accertati indipendentemente
Dove	12 Ospedali degli Stati Uniti. Collaborative Perinatal Project
Quando	1959 – 1965
Caratteristica della coorte iniziale	Donne arruolate durante la gravidanza (in media a 21 settimane) seguite fino alla nascita e 1-4 anni di età del bambino.
Accertamento esposizione a farmaci	Intervista alle gestanti alcune settimane dopo il periodo critico (1° trimestre)
Definizione esposizione	Assunzione durante le prime 16 settimane,
Numerosità coorte studiata	50.282 nati
Coorte esposta	Nati esposti ad un determinato farmaco o categoria di farmaci
Coorte di controllo	Nati non esposti al farmaco in studio, quindi esposti ad altri farmaci o a nessun farmaco.
Accertamento malformazioni	Prospettico, simile nei gruppi esposti e non esposti. Registrate tutte le malformazioni evidenti nel primo anno di vita ed in gruppo di nati anche fino a 4 anni.
Definizione malformazioni	Malformazioni con prevalenza tra i nati nei 12 ospedali partecipanti omogenea, ovvero malformazioni che non risentivano della diversa definizione o attenzione nei vari ospedali
Prevalenza malformazioni tra i nati	Tutte le malformazioni in generale =4.5%, 2.8% per le maggiori e 1.7% per le minori
Analisi	Grezza e multivariata (per tenere sotto controllo i principali fattori di confondimento: ospedale di nascita sempre, talvolta gruppo etnico, stato di sopravvivenza dei nati, malattie materne). Confronto eseguito tra esposti ad uno specifico farmaco e tutti gli altri (compresi esposti ad altri farmaci); sarebbe stato più sensibile, ma non necessariamente migliore, il confronto con nessuna esposizione a farmaci.
Elementi di robustezza	Studio di coorte con controlli interni. Informazioni raccolte durante la gravidanza, poche settimane dopo il periodo critico (prime 16 settimane di gestazione) comunque prima della nascita, nessun bias di memoria differenziato tra coorte esposta e non esposta. Inclusi difetti evidenti entro il primo anno di vita ed in una quota di soggetti anche fino a 4 anni
Limiti	Nonostante il gran numero di gravidanze studiate la numerosità del campione diventa piccolo per ogni singola esposizione (eccetto che per le più comuni, ad esempio 14.864 esposizioni ad aspirina). Ciò ha imposto spesso l'analisi per classi di malformazioni e non per singoli difetti o categorie di difetti specifici. Ad esempio per la nistatina sono state osservate solo 10 esposizioni, l'ARR calcolato con l'analisi multivariata è stato calcolato per malformazioni in totale, minori e maggiori, ma diventa impossibile per categorie di malformazioni più specifiche. Gli esaminatori dei nati non erano ciechi sulle esposizioni, ciò può avere determinato in alcuni casi un minimo bias di accertamento dell'esito se l'esaminatore a priori pensava possibile un aumentato rischio di malformazioni.