

Caratteristiche metodologiche degli studi più citati

(Ordine alfabetico del primo autore)

Autori vari, più comunemente Czeizel – Hungarian CCSCA – Hungarian Case Control Surveillance for Congenital Anomalies

Tipo di studio

Sistema di valutazione continua (dal 1980 in poi) con disegno caso controllo di popolazione, di vari fattori di rischio, soprattutto farmaci

Dove

Ungheria

Quando

Vari periodi: 1980-1994 e 1980-1996

Casi

Difetti isolati e multipli segnalati al registro delle malformazioni ungherese (eccetto LCA, emangiomi, idrocele, ernia inguinale e simili difetti lievi)

In alcuni studi analizzati difetti specifici (es.: DTN, Medveczky et al 2004*)

Prevalenza dei casi

3.5% (adeguata)

Controlli

2 nati per ogni caso (3 dopo in 1988), scelti casualmente tra tutti i nati in Ungheria e registrati all' Ufficio di Statistica Nazionale, appaiati al caso per sesso, settimana di nascita, distretto di residenza dei genitori

In alcuni studi introdotto un secondo gruppo di controllo per valutare il bias di accertamento e di memoria (es.: nati con sindrome Down, o nati con altre malformazioni)

Accertamento esposizione a farmaci

Questionario inviato per posta ai genitori dei casi e dei controlli. Il questionario veniva riempito dai genitori dopo aver letto una lista di malattie e di farmaci più rilevanti e veniva riconsegnato insieme al libretto sanitario utilizzato durante la gravidanza. In caso di non risposta al questionario veniva eseguita una intervista al domicilio dei genitori da un'infermiere/a solo ai casi, ma non ai controlli, per ragioni etiche (!?)

Proporzione studiati su eleggibili

Variabile da studio a studio. Circa 80% tra i casi (66-72% risposta a questionari +10-14% intervista diretta) e 65% tra i controlli (valutati solo attraverso i questionari)

Analisi

Valutazione dell'esposizione ad un gran numero di farmaci (quando possibile o opportuno) per dose, durata e periodo di trattamento (in particolare entro i primi due mesi di gestazione) e per un gran numero di specifici gruppi o specifiche malformazioni. Regressione logistica e/o test di Mc Nemar per dati appaiati

Elementi di robustezza

Studio di popolazione. Ampia numerosità. Buona definizione dei casi. Scelta ottimale dei controlli sani; utilizzazione in alcuni studi di controlli patologici

Limiti

Inevitabile il bias di accertamento dell'esposizione (di memoria e non) che risulta differenziato tra casi e controlli, per un accertamento più accurato tra i casi. Gli autori hanno valutato che il recall bias poteva fornire OR "false" di 1.9 (Epidemiology 2001, 12: 461-466)

Per ridurre il bias di memoria ad un certo punto sono stati introdotti anche controlli patologici e talvolta valutati i documenti sanitari disponibili. Dimensione campionaria degli esposti spesso di piccole dimensioni probabilmente per un sottoaccertamento dell'esposizione (es.: steroidi orali 1° trimestre tra controlli 33 su 35 727)

Confronti multipli (analizzati molti farmaci in diverse pubblicazioni e studiati sempre tutti i difetti congeniti; numero imprecisato)

Risultati

Gli studi svolti in questo contesto spesso hanno fornito risultati "positivi", le associazioni non confermate da studi indipendenti e/o con OR "statisticamente significative" ma inferiori a 2-3 vanno interpretati come risultato dei bias descritti sopra

** In questo manuale riferite solo le associazioni con almeno 10 esposti*

Autori vari, Pharmaco-Epidemiological Prescription (PEP) Database North Jutland

Tipo di studio

Studio di coorte retrospettivo di popolazione con controlli interni

Dove

North Jutland, Danimarca

Quando

Vari anni, tra cui dal 1991 al 2000

Caratteristica della coorte iniziale

Donne in gravidanza, varia numerosità nei vari studi

Accertamento esposizione a farmaci

Dal registro computerizzato delle prescrizioni dei farmaci a cui afferiscono dati dalle 33 farmacie del territorio

Definizione esposizione

Prescrizione nel 1° trimestre, o per specifici mesi

Numerosità coorte studiata

Variabile

Coorte esposta

Esposti al farmaco in studio

Coorte di controllo

Variabile, non esposti al farmaco in studio

Accertamento malformazioni

Schede di dimissione ospedaliera

Definizione malformazioni

Malformazioni come codificate nelle schede di dimissione

Prevalenza malformazioni tra i nati

Intorno al 3.5%, non suggerisce bias di accertamento

Analisi

Dopo linkage tra le fonti informative (su esposizione e esito) OR con IC 95%, ed analisi multivariata per controllare i principali fattori confondenti (es.: sesso, età materna, parità, fumo). Spesso controllato il fattore confondente della malattia o condizione materna

Elementi di robustezza

Accertamento esposizione prospettico. Eliminato il bias di intervista e di memoria

Limiti

Numerosità campionaria spesso modesta. Esposizione basta su prescrizione non assunzione con compliance non valutata. Scarsa precisione e dettaglio sulle malformazioni

Risultati principali

Gli studi condotti, al momento limitati, non hanno identificato alcuna associazione degna di nota. Probabilmente la natura del disegno e l'analisi eseguita di volta in volta con ipotesi a priori da testare, che consente uno specifico controllo dei fattori confondenti, fornisce risultati più validi

Autori vari TIS – Teratogen Information Services

Si tratta di studi svolti nell'ambito di uno o più servizi di informazione sul rischio teratogeno di agenti ambientali, soprattutto farmaci (TIS = teratogen Information services). Il disegno di studio utilizzato da questi servizi, da soli o in collaborazione con altri TIS (es.: ENTIS, OTIS), è di coorte prospettico, con informazioni raccolte molto accuratamente. La donna o il medico che chiama per avere informazioni sulla possibile nocività di un farmaco fornisce infatti dati molto dettagliati. Spesso, ma non sempre, la coorte in esame per l'esposizione in studio è confrontata con una coorte di donne che hanno chiamato il servizio per altri motivi o per esposizioni giudicate unani-

mamente non teratogene (es.: radiografie, paracetamolo). L'incidenza dei difetti congeniti (o di altri esiti della gravidanza) è stimata attraverso interviste effettuate dagli operatori del TIS ai medici e/o alle donne che hanno chiamato il servizio. Nonostante questi disegni di studio siano in grado di fornire anche informazioni sull'abortività spontanea, la validità del dato può essere debole vuoi perché l'informazione è fornita dalle donne che hanno consultato il servizio e per motivi psicologici possono indicare come aborto spontaneo una IVG, vuoi perché l'analisi dovrebbe essere condotta nelle coorte delle esposte e di controllo con analisi di sopravvivenza, stratificata per settimana di richiesta di consultazione. per questo motivo tali dati non vengono analizzati in questo manuale

Tipo di studio

Coorte prospettica, talora con controlli interni

Dove

Variabile, soprattutto in Europa, Canada, Stati Uniti, Israele

Quando

Variabile, in periodi di tempo abbastanza recenti post anni 90

Caratteristica della coorte iniziale

Tutti i nati da donne che hanno consultato un TIS – Teratogen Information Service (uno o più) per chiedere informazioni sulla sicurezza di un farmaco o altri agenti ambientali. Coorte per definizione sempre selezionata (donne di grado culturale più elevato, più attente e sensibili)

Accertamento esposizione

Intervista diretta alle donne, molto precisa (nell'interesse della donna stessa che chiede un consiglio), forse la migliore che si possa ottenere per dosaggio, durata co-interventi e patologie sottostanti

Definizione esposizione

Usualmente 1° trimestre, possibile per altri periodi

Numerosità coorte studiata

Usualmente molto piccola, per questo motivo vengono effettuati spesso studi collaborativi

Coorte esposta

Nati esposti al farmaco o categoria di farmaci in studio

Coorte di controllo

Quando presente: nati esposti a farmaci o altre esposizioni giudicate unanimemente non teratogene (es.: paracetamolo, Rx diagnostiche)

Accertamento malformazioni

Attraverso intervista diretta alle mamme o ai medici curanti, talora ad ambedue, in genere molto accurata ed affidabile soprattutto per difetti maggiori. Non ha confronto con altri metodi di accertamento basati su informazioni raccolte dai genitori, in questo caso infatti si tratta di donne che hanno analizzato a fondo il problema del rischio di difetti congeniti. Poco probabile un sottoaccertamento. La

valutazione del peso e della circonferenza cranica neonatale a confronto dei dati noti ha dimostrato la buona qualità dell'informazione raccolta

Definizione malformazioni

Difetti congeniti maggiori e minori, specificati in ogni singolo studio, spesso è fornita la lista dei difetti

Analisi

Variabile, talvolta con controllo dei principali fattori confondenti; in genere calcolo del rischio relativo e intervallo di confidenza

Elementi di robustezza

Studio di coorte prospettico. Definizione dell'esposizione molto buona

Limiti

Studi effettuati obbligatoriamente su donne che sono molto attente alla prevenzione dei difetti congeniti, campioni sicuramente selezionati per livello socio-economico. Problema risolto con controlli interni e quando possibile con analisi multivariata. Dimensione del campione spesso insufficiente ad escludere rischi di modesta entità

Aselton et al (1985) Seattle GHC – Group Health Cooperative of Puget Sound

Tipo di studio

Coorte retrospettiva. Estensione dello studio già pubblicata da Jick et al (1981).

Dove

Seattle (Washington, USA) nell'ambito di un'assicurazione privata: Group Health Cooperative of Puget Sound

Quando

1980-1982

Caratteristica della coorte iniziale

Tutti i nati in un ospedale iscritti ad un'assicurazione privata

Accertamento esposizione a farmaci

Linkage con prescrizioni effettuate nei mesi precedenti la nascita alle madri dei nati in studio (accertamento dunque prospettico)

Definizione esposizione

"Prescrizione" (piuttosto che assunzione) di farmaci durante il periodo compreso tra 3 mesi primi e 3 mesi dopo il concepimento

Numerosità coorte finale studiata

6.509 nati con linkage per esposizione riuscito (95% degli eleggibili)

Coorte esposta

Nati esposti ad un determinato farmaco

Coorte non esposta

Nati non esposti al farmaco in studio, esposti ad altri farmaci o a nessun farmaco

Accertamento malformazioni

Cartelle di dimissione ospedaliera

Definizione malformazioni

Difetti strutturali maggiori. Esempi di esclusione: angiomi, ernia inguinale, piedi torti, difetti cutanei

Prevalenza malformazioni tra i nati

1.6% (105/6509), compresi 26 casi di criptorchidismo (!)

Analisi

Analizzati i 39 farmaci con più di 50 esposizioni tra cui 15 farmaci con più di 200 esposizioni, tra cui Bendectin con 1580 esposizioni. I rischi relativi e l'intervallo di confidenza sono stati calcolati dagli autori delle schede

Elementi di robustezza

Studio di coorte con accertamento esposizione e difetti congeniti indipendente. Numerosità campionaria di 15 farmaci maggiore di 200; in particolare 1580 esposizioni a Bendectin®

Limiti

Lo studio è basato sulle prescrizione effettuate, non sui farmaci realmente assunti. Insolita definizione temporale dell'esposizione, comprende anche 3 mesi di periodo preconcezionale, rarissimi farmaci infatti hanno un'emivita tale da influire sullo sviluppo embrionale dopo 1-2-3 mesi.

Incidenza difetti congeniti bassa, 1.6%, senza 26 casi di criptorchidismo=1.2% (cardiopatie = 0.26 %) suggerisce un bias di sottoaccertamento dell'esito. Numerosità campionaria comunque bassa (dopo Bendectin®, la più numerosa è la pseudoefedrina, 421 esposizioni, difetti congeniti attesi=6-7)

Risultati

Nessuno dei farmaci analizzati presenta RR con limite inferiore dell'intervallo di confidenza al 95% maggiore di 1

Bracken (1986)**Tipo di studio**

Caso-controllo ospedaliero, specifico per cardiopatie e per valutare risultati ottenuti da Zierler e Rothman 1985 (vedi)

Dove

Connecticut (USA), 5 principali ospedali

Quando

1974-1976

Casi

330 cardiopatie congenite, tra cui 27 TGV

Prevalenza dei casi

Non indicata

Controlli

a) 3002 nati senza malformazioni scelti casualmente nella popolazione; b) 340 nati con altre malformazioni

Accertamento esposizione a farmaci

Intervista materna, in ospedale (più frequente per i controlli) o a domicilio (più frequente per i casi) entro un anno dalla nascita (16% dei casi e 0.7% dei controlli oltre un anno) su farmaci prescritti dal medico

Analisi

Confronto con controlli sani, nati con altre malformazioni e interno tra varie cardiopatie. OR grezza per valutare le associazioni in esame

Elementi di robustezza

Utilizzazione di due diversi gruppi di controlli per valutare il bias di memoria e di intervista

Limiti

Nessuno rilevante

Risultati principali

Valutate le ipotesi sollevate da Zierler e Rothman 1985. Confermata associazione tra cardiopatie e insulina (OR=3.4), cardiopatie e fenitoina (OR=3.3), TGV e ampicillina (OR=12.0 nel confronto con altre cardiopatie). Non confermata associazione con codeina, presente solo nel confronto con i controlli sani, attribuibile al bias di accertamento dell'esposizione. Non valutata associazione con aspirina (farmaco da banco), non menzionata quella con tetraciclina

Bracken e Holford (1981)**Tipo di studio**

Caso-controllo ospedaliero.

Dove

Connecticut (USA), 5 principali ospedali

Quando

1974-1976

Casi

1427 nati con difetti congeniti, non ben specificati (76% degli eleggibili), 1370 con esposizione nota

Prevalenza dei casi

Non indicata

Controlli

3001 nati senza malformazioni scelti casualmente nella popolazione (94.5% degli eleggibili), 2968 con esposizione nota

Accertamento esposizione a farmaci

Intervista materna, in ospedale (più frequente per i controlli) o a domicilio (più frequente per i casi) entro un anno dalla nascita (16% dei casi e 0.7% dei controlli oltre un anno) su farmaci prescritti dal medico

Analisi

Confronto con controlli sani per trimestre di esposizione

Elementi di robustezza

Analisi per 1°-2°-3° trimestre per valutare parzialmente il bias di memoria e di intervista. Ogni associazione che emerga nei tre trimestri è attribuibile al bias, al contrario un'associazione limitata solo al 1° trimestre ha meno probabilità di essere attribuibile al bias

Limiti

Tempi di intervista non del tutto simili tra casi e controlli. Analisi per gruppi di farmaci, difficilmente utilizzabile (es.: antibiotici)

Risultati principali

Su 17 gruppi di farmaci utilizzati, 3 con OR statisticamente significativa: antidepressivi, analgesici narcotici, tranquillanti con identificazione di associazione con diazepam, codeina, amitriptilina. Associazioni attribuibili molto probabilmente al bias di accertamento dell'esposizione (intervista e memoria), come suggerito in uno studio successivo (Bracken 1986)

Greenberg et al (1977)**Tipo di studio**

Caso-controllo di popolazione, aspecifico su varie malformazioni. Particolare interesse a schisi orali, difetti del tubo neurale, ipo-agenesie degli arti

Dove

Inghilterra

Quando

1969-1974

Casi

836 nati con alcune malformazioni selezionate, registrate volontariamente agli uffici di statistica e rintracciati, su un totale di 2867 eleggibili (29%)

Prevalenza dei casi

Non valutabile

Controlli

Appaiati: 836 nati sani, nato entro i precedenti tre mesi del nato con malformazione, e seguito dallo stesso medico di famiglia

Accertamento esposizione a farmaci

Analisi dei documenti clinici in possesso del medico di famiglia

Prevalenza esposizione

Non indicata in generale. Singole esposizione suggeriscono accertamento adeguato

Analisi

Analizzati 331 farmaci prescritti nel primo trimestre con analisi per dati appaiati

Elementi di robustezza

Accertamento dell'esposizione, libero da bias di accertamento

Limiti

Dimensione del campione modesta, Bias da confronti multipli

Risultati principali

Associazione specifica tra malformazioni e test ormonali di gravidanza (93 casi esposti) e barbiturici (11 casi esposti), questi ultimi utilizzati per epilessia materna

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 14864 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

Hernandez-Diaz et al 2000 e 2001, Boston Slone Epidemiology Unit Birth Defects Study – SEUBDS**Tipo di studio**

Caso – controllo annidato in uno studio di coorte retrospettivo, routinariamente condotto dallo Slone Epidemiology Unit Birth Defects Study di Boston

Dove

80 maternità nell'area di Boston, Philadelphia, Toronto in seguito anche parte dello stato di Iowa

Quando

1976-1998

Casi

Difetti possibilmente prevenibili con acido folico

Studio 1: difetti cardiovascolari (3870); schisi orali (1962); difetti tratto urinario (1100)

Studio 2: DTN (1242)

Controlli

Studio 1: 6249 difetti congeniti non prevenibili con acido folico + 2138 sindromi cromosomiche o mendeliane

Studio 2: come sopra ed in più 1626 controlli normali

Definizione esposizione 1° trimestre

Esposizione nel 2° e 3° mese a inibitori delle di-idro-folato-reduttasi (trimetoprim, traimetere, sulfasalazina) ed altri antagonisti dell'acido folico (fenitoina, fenobarbital, primidone, carbamazepina). Studiati anche altri antibiotici (es.: cefalosporine)

Accertamento esposizione

Intervista a domicilio entro sei mesi dalla nascita sia dei casi che dei controlli, da personale addestrato non al corrente dell'ipotesi in esame con questionario strutturato e molto dettagliato

Proporzione studiati su eleggibili

Studio 1: 83% dei casi e 84% dei controlli

Studio 2: come sopra e 80% controlli normali

Analisi

Regressione logistica per tenere sotto controllo i più noti e comuni fattori confondenti compreso (quando la numerosità lo rendeva possibile) uso peri-concezionale di acido folico

Elementi di robustezza

Ampia numerosità del campione.

Messa in atto ogni precauzione per minimizzare il bias di memoria e di intervista, compreso uso di controlli patologici

Limiti

Nessuno rilevante

Risultati principali

Identificata associazione tra farmaci inibitori della di-idro-folato-reduttasi (eccetto antiepilettici) e difetti cardiovascolari (OR=3.4), e con schisi orali (OR=2.6) e tra trimetoprim e DTN (OR=4.8). Suggestiva associazione tra DTN e cefalexina (OR=4.0)

Jick et al (1981), Seattle GHC – Group Health Cooperative of Puget Sound**Tipo di studio**

Coorte retrospettiva

Dove

Seattle (Washington, US), nell'ambito di un'assicurazione privata: Group Health Cooperative of Puget Sound

Quando

1977-1979

Caratteristica della coorte iniziale

Coorte retrospettiva: tutti i nati in un ospedale iscritti all'assicurazione privata

Accertamento esposizione a farmaci

Linkage con prescrizioni effettuate nei mesi precedenti la nascita alle madri dei nati in studio (accertamento dunque prospettico)

Definizione esposizione 1° trimestre

"Prescrizione" (piuttosto che assunzione) di farmaci durante il periodo compreso tra 3 mesi primi e 3 mesi dopo il concepimento

Numerosità coorte finale studiata

6837

Coorte esposta

Nati esposti ad un determinato farmaco

Coorte non esposta

Nati non esposti al farmaco in studio, esposti ad altri farmaci o a nessun farmaco

Accertamento malformazioni

Cartelle di dimissione ospedaliera

Definizione malformazioni

Difetti strutturali maggiori. Esempi di esclusione: angiomi, ernia inguinale, piedi torti, difetti cutanei

Prevalenza malformazioni tra i nati

1.2% (80/6837), compresi 22 casi di criptorchidismo (!)

Analisi

Analizzati i 45 farmaci con più di 50 esposizioni tra cui 14 farmaci con più di 200 esposizioni, tra cui Bendectin con 2255 esposizioni

I rischi relativi e l'intervallo di confidenza sono stati calcolati dagli autori delle schede

Elementi di robustezza

Studio di coorte con accertamento esposizione e difetti congeniti indipendente
Numerosità campionaria di 15 farmaci maggiore di 200; in particolare 2255 esposizioni a Bendectin®

Limiti

Lo studio è basato sulle prescrizioni effettuate, non sui farmaci realmente assunti. Insolita definizione temporale dell'esposizione, comprende anche 3 mesi di periodo preconcezionale, rarissimi farmaci infatti hanno un'emivita tale da influire

sulo sviluppo embrionale dopo 1-2-3 mesi Incidenza difetti congeniti bassa 1.2%, senza 22 casi di criptorchidismo = 0.8%, (cardiopatie = 0.23%); suggerisce un bias di sottoaccertamento dell'esito

Numerosità campionaria comunque bassa (massimo 493 esposti – paracetamolo)

Risultati

Nessuno dei farmaci analizzati associato a RR>1

Kallen (più comunemente, vari anni), Swedish MBR – Medical Birth Registry

Tipo di studio

Studio di coorte retrospettivo di popolazione con controlli interni

Dove

Svezia

Quando

Vari anni, dal 1994 informazioni computerizzate

Caratteristica della coorte iniziale

Donne in gravidanza, varia numerosità nei vari studi

Accertamento esposizione a farmaci

Presso i servizi di ostetricia, al momento della prima visita ostetrica: 6% <9 settimane, 86% <14 settimane, 92% <16 settimane. Utilizzati questionari di intervista strutturati

Definizione esposizione

Assunzione, come indicato dalla madre, nel 1° trimestre o in specifici mesi

Numerosità coorte studiata

Variabile

Coorte esposta

Esposti al farmaco in studio

Coorte di controllo

Coorte totale dei nati, inclusi quelli in studio. Modalità molto conservativa che tende a diminuire la dimensione del rischio

Accertamento malformazioni

Registro dei nati e registro delle malformazioni, anche altre fonti per alcuni studi. In pratica accertamento completo

Definizione malformazioni

Malformazioni maggiori, lievi e minori con buona descrizione dei vari difetti

Prevalenza malformazioni tra i nati

3.5%, non suggerisce bias di accertamento

Analisi

Dopo linkage tra le fonti informative (su esposizione e esito) OR con IC 95%, cal-

colate come rapporto tra osservato e atteso dalla popolazione generale; stratificate per sesso, età materna, parità, fumo ed altre variabili importanti di volta in volta, quando necessario. Spesso controllato il fattore confondente della malattia o condizione materna

Elementi di robustezza

Accertamento esposizione prospettivo. Eliminato il bias di intervista e di memoria

Limiti

Nessuno rilevante

Risultati principali

In genere i vari studi condotti non hanno identificato alcuna associazione degna di nota (eccetto quelle segnalate sotto per specifiche malformazioni), né risultati che non trovano facile spiegazione. Probabilmente la natura del disegno e l'analisi eseguita di volta in volta con ipotesi a priori da testare, che consente uno specifico controllo dei fattori confondenti, fornisce risultati più validi

Kallen (2003) Swedish MBR – Medical Birth Registry specifico per schisi orali

Tipo di studio

Caso-controllo specifico sulle schisi orali annidato nella coorte di tutte le gravidanze registrate prospetticamente; di popolazione

Dove

Svezia

Quando

1995-2001

Casi

1044 schisi orali senza anomalie cromosomiche (98% degli eleggibili) accertati in due registri nazionali: dei nati e delle malformazioni

Prevalenza dei casi

18 per mille, assolutamente adeguata, non bias di sottoaccertamento

Controlli

576 873 nati totali registrati nello stesso periodo, con e senza malformazioni

Accertamento esposizione a farmaci

Interviste alla madre effettuate routinariamente dalla 10^a-12^a settimana di gestazione, collegate in linkage con casi e controlli

Prevalenza esposizione tra i controlli

Fornita per ogni sostanza analizzata. Es. paracetamolo 6.4% (36 626); steroidi orali 0.3%; antiepilettici 0.24%

Analisi

RR cruda (osservato/atteso di popolazione) e AOR, aggiustata per anno di nascita, età materna, parità, fumo all'inizio della gravidanza, anni di infertilità invo-

lontana, per tutte le schisi orali e per LPS, LS(P) e PS, per specifiche classi o sostanze farmacologiche in tabella)

Elementi di robustezza

Studio molto ampio e specifico, valido per le schisi orali. Accertamento dei casi completo

Accertamento dell'esposizione molto valido, prospettico, in cieco rispetto all'esito e non differenziato tra casi e controlli

Ottima riuscita del linkage tra diversi registri

In pratica uno dei migliori disegni di studio che si possono ottenere oggi

Limiti

Quelli usuali e non eliminabili tra cui: confronti multipli; scarsa potenza per esposizioni relativamente rare, es.: solo 5 esposizioni ad antiepilettici

Risultati principali

Tra le classi di farmaci tabulate (31), l'unica con con RR statisticamente significativa: Naproxene 2.7

Kallen e Otterblad Olausson (2003), Swedish MBR – Medical Birth Registry specifico per difetti cardiovascolari**Tipo di studio**

Caso-controllo specifico sui difetti cardiovascolari (DCV) annidato nella coorte di tutte le gravidanze registrate prospetticamente; di popolazione

Dove

Svezia

Quando

1995-2001

Casi

5015 DCV esclusi quelli associati ad anomalie cromosomiche (98% degli eleggibili) accertati attraverso linkage di vari registri nazionali tra cui quello specifico delle cardiopatie congenite

Prevalenza dei casi

8.7 per mille, più che adeguata esclude bias di sottoaccertamento

Controlli

577 530 nati totali registrati nello stesso periodo, con e senza malformazioni

Accertamento esposizione a farmaci

Interviste alla madre dalla 10°-12° settimana di gestazione, collegate in linkage con casi e controlli

Prevalenza esposizione tra i controlli

Fornita per ogni sostanza analizzata. Es. paracetamolo 6.3%; sumatriptan (1118 esposizioni pari allo 0.2%)

Analisi

AOR, aggiustata per anno di nascita, età materna, parità, fumo all'inizio della gravidanza, anni di infertilità involontaria, per tutti DCV per specifiche classi di gravità o tipologia di DCV, eseguita per tutti i farmaci con almeno 10 esposizione attese

Elementi di robustezza

Studio molto ampio e specifico, valido per DCV. Potenza statistica elevata in grado di identificare rischi di piccole dimensioni. Accertamento dei casi completo. Accertamento dell'esposizione molto valido, prospettico, in cieco rispetto all'esito e non differenziato tra casi e controlli. Ottima riuscita del linkage tra diversi registri

In pratica uno dei migliori disegni di studio che si possano ottenere oggi

Limiti

Quelli usuali ed ineliminabili tra cui confronti multipli; scarsa potenza per esposizioni relativamente rare

Risultati principali

I farmaci (o gruppi di essi) con OR statisticamente significativa sono:

- insulina 3.7; antipertensivi 2.3, clomifene 1.9, gonadotropine corioniche 1.8; anticonvulsivanti 1.6 (attribuibili alle condizioni materne sottostanti diabete, ipertensione, subfertilità, epilessia)
- clomipramina 2.0; eritromicina 1.9; nitrofurantoina 1.7; naproxene 1.7, attribuibili a confronti multipli o ad una reale associazione da confermare con studi più approfonditi
- antistaminici con OR 0.8, l'unica statisticamente significativa ad apparente effetto protettivo

Kullander e Kallen (1976)**Tipo di studio**

Coorte prospettica

Dove

Città di Malmoe, Svezia

Quando

1963-1965

Caratteristica della coorte iniziale

Donne arruolate alla prima visita medica in gravidanza seguite fino alla nascita del bambino

Accertamento esposizione a farmaci

Intervista alle gestanti e controllo cartelle cliniche ospedaliere

Definizione esposizione

Assunzione durante il 1° trimestre, come da intervista con questionario strutturato, retrospettiva per le poche settimane precedenti l'ingresso nello studio e prospettica per le successive. Ulteriore controllo su cartelle cliniche ospedaliere

Numerosità coorte studiata

6376 (92.2%) con 5753 nati

Coorte esposta

Nati esposti ad un determinato farmaco o categoria di farmaci

Coorte di controllo

Nati non esposti al farmaco in studio, esposti ad altri farmaci o a nessun farmaco

Accertamento malformazioni

Prospettico, da parte dei neonatologi dell'ospedale, simile nei gruppi esposti e non esposti, fino ad un anno di età tramite ambulatori di follow up

Definizione malformazioni

Malformazioni di qualsiasi tipo, suddivise in minori, maggiori lievi, maggiori gravi

Prevalenza malformazioni tra i nati

Minori = 8.6% (551)

Maggiori lievi = 1.7% (105)

Maggiori gravi = 1.5% (95)

Adeguata, esclude un bias di sottoaccertamento

Analisi

Confronto tra esposti e non esposti della prevalenza di malformazioni maggiori

Analisi per specifiche malformazioni (quando la numerosità lo consentiva): il numero di "malformazioni esposte osservate", veniva confrontato con il numero di "malformazioni esposte attese" dal totale dei nati senza malformazioni esposti a quel farmaco

In entrambi i casi calcolo del rischio relativo e intervallo di confidenza eseguito dagli autori delle schede

Elementi di robustezza

Studio di coorte con controlli interni

Accertamento dell'esposizione prospettico e minimamente retrospettivo; indipendente dall'accertamento dell'esito

Buona definizione ed accertamento dei difetti congeniti, fino ad un anno di età

Limiti

Dimensione del campione piccola per uno studio di coorte, in grado di identificare solo rischi elevati o confermare quelli noti

Risultati principali

Nessun farmaco associato ad aumento di rischio di difetti congeniti

Martinez-Frias (anni vari), ECEMC – Estudio Collaborativo Espanol Malformaciones Congenitas**Tipo di studio**

Caso-controllo, su base ospedaliera

Dove

Registro delle malformazioni policentrico in Spagna

Quando

Periodi variabili, dal 1976

Casi

Nati con malformazioni congenite maggiori o minori diagnosticate prima della dimissione dalla maternità

Prevalenza dei casi

Intorno al 2%, esclude bias di sottoaccertamento

Controlli

Nati subito dopo un neonato con malformazione, appaiati per luogo e data di nascita, sesso, medico che conduce l'intervista sulle esposizioni prenatali

Accertamento esposizione a farmaci

Intervista routinaria con questionari strutturati a casi e controlli subito dopo la nascita senza cecità. L'intervista raccoglie informazioni su 304 variabili e contiene domande specifiche su 12 categorie di farmaci

Analisi

Confronto della prevalenza di esposizione ad uno specifico farmaco tra casi e controlli. OR grezza e quando necessario analisi multivariata con controllo (variabile da studio a studio) ad esempio di: età materna, ipertermia, altri farmaci

Elementi di robustezza

Buona caratterizzazione e definizione dei difetti. Possibile l'analisi per specifici sottogruppi di difetti

Limiti

Bias di memoria e di intervista

Possibile bias di riferimento negli ospedali partecipanti al registro delle malformazioni dei casi più problematici, tra cui direttamente o indirettamente quelli esposti a particolari farmaci. Confronti multipli

Nelson e Forfar (1971)**Tipo di studio**

Caso-controllo aspecifico su tutte le malformazioni

Dove

Tre maternità in Inghilterra

Quando

1968-1969

Casi

175 nati con malformazioni maggiori e 283 con malformazione minore: totale 458

Controlli

500 nati prima dei casi, non malformati + 411 nati da madri appaiate per età materna e parità

Accertamento esposizione a farmaci

Intervista prima della dimissione alle madri dei casi e dei controlli e contatto con i loro medici curanti (non sempre ottenuto). Considerate soltanto le esposizioni validate in doppio: madre e fonte clinica

Analisi

Per classi principali di farmaci, e per alcune specifiche sostanze, per trimestre di esposizione, in particolare entro i primi 56 giorni dal presunto concepimento, e per gravità di malformazioni

OR e intervallo di confidenza calcolato dagli autori delle schede

Elementi di robustezza

Minimizzato il bias di memoria e di intervista attraverso la validazione con documenti clinici. Analisi molto specifica per periodi critici di esposizione

Limiti

Dimensione campione modesta.

Confronti multipli

Risultati principali

Associazioni per esposizione nei primi 56 giorni dopo il concepimento per malformazioni maggiori con dextro-amfetamine (4 casi), anti-acidi (5 casi), ferro !?! (9 casi) e vitamine !?! (10 casi)

MADRE Database (Arpino et al 2000; Pradat et al 2003)**Tipo di studio**

Caso-controllo, rotatorio e aspecifico su tutte le malformazioni

Dove

Registri di malformazioni di varie parti del mondo

Quando

Periodi variabili

Casi

In questo studio i casi sono nati (e IVG per malformazioni) con difetti congeniti in studio, a rotazione

Controlli

In questo studio i controlli sono nati (e IVG per malformazioni) con difetti con-

geniti “non casi”, a rotazione. Il numero dei controlli è molto ampio e la loro tipologia estremamente varia, tale da fornire, nel loro insieme, una buona stima proporzionale dell'esposizione nella popolazione generale, forse migliore di quella che si ottiene intervistando nati normali

Accertamento esposizione a farmaci

Intervista routinariamente effettuata nei registri di malformazioni prima della dimissione alle madri dei casi e dei controlli. Nonostante l'intervistatore sia a conoscenza del tipo di difetti congeniti che presenta il nato, non può lontanamente immaginare il tipo di ipotesi che potrà essere testata. L'accertamento tra casi e controlli non è dunque differenziato e non influenzato da bias di memoria o di intervista

Analisi

In questi studio l'analisi viene effettuata sostanzialmente per una specifica esposizione e per una specifica malformazione, a rotazione

L'OR viene calcolata stratificando i risultati per singolo registro

Elementi di robustezza

Minimizzato il bias di memoria e di intervista

Dimensione campione ampia (almeno in rapporto all'uso del farmaco)

Limiti

Confronti multipli

La stima della OR risulta sottostimata se il farmaco in esame è associato a più malformazioni che vengono considerate nel gruppo di controllo

Rosa (1993), Michigan MSS – Michigan Surveillance System

Studio non pubblicato del quale non sono disponibili i necessari dettagli metodologici per una corretta valutazione. Dati riferiti da Briggs et al 2002, e dalla banca dati TERIS. Lo studio è stato svolto utilizzando il linkage tra segnalazione alla nascita di malformazioni su 229 101 nati e relative prescrizioni alle madri nel primo trimestre di 250 farmaci diversi. Ha il pregio di fornire dati su un gran numero di farmaci per i quali mancavano informazioni

Tipo di studio

Studio di coorte realizzato con linkage tra segnalazione alla nascita di malformazioni su 229 000 nati e relative prescrizione alle madri nel primo trimestre di 250 farmaci diversi

Dove

Michigan

Quando

1985-1992

Accertamento esposizione a farmaci

Da documenti clinici utilizzati per le prescrizioni

Definizione esposizione

Prescrizione effettuata nel 1° trimestre di gravidanza

Numerosità coorte studiata

229 101 nati

Coorte esposta

Nati esposti al farmaco o categoria di farmaci in studio

Coorte di controllo

Molto presumibilmente nati non esposti al farmaco in studio

Accertamento malformazioni

Da documenti clinici ospedalieri

Definizione malformazioni

Presumibilmente malformazioni gravi e e lievi

Prevalenza malformazioni tra i nati

La prevalenza tra i nati globale si aggira intorno al 4.5%

Analisi

Confronto tra difetti congeniti osservati tra gli esposti al farmaco in studio e atteso sulla base delle malformazioni osservate tra i nati della coorte di controllo. Quando opportuno analisi per sottogruppi di specifiche malformazioni. OR ed intervallo di confidenza calcolata dagli autori delle schede

Elementi di robustezza

Studio di coorte, con accertamento dell'esposizione del tutto indipendente dall'accertamento dell'esito. Nessun bias di attenzione e accertamento legato all'esposizione, i medici non immaginavano nemmeno l'uso delle loro osservazioni

Limiti

L'accertamento dell'esposizione è basato sulla prescrizione non sull'avvenuta assunzione

Non sempre gli studi di linkage riescono a identificare tutti gli eleggibili o un campione rappresentativo di essi. In questo studio non sono note le eventuali selezioni

Elevato il bias di confronti multipli

Rosa (vari anni), FDA

Si tratta di studi effettuati nell'ambito del servizio di farmacovigilanza della FDA, basate sulle segnalazioni spontanee da parte di medici di associazioni insolite tra farmaci e difetti congeniti. Come è noto un sistema di questo tipo produce molte ipotesi, molto spesso seguite da ulteriori studi (quasi sempre negativi). L'insieme delle pubblicazioni svolte dal responsabile della teratologia (Franz Rosa+) hanno avuto il grande merito di aver dimostrato l'estrema attenzione ai problemi della teratogenicità da farmaci e di aver stimolato una serie di studi utili per la consulenza teratologica e per la sanità pubblica.

Rothman et al (1979)**Tipo di studio**

Caso-controllo di popolazione specifico sulle cardiopatie. Ipotesi a priori da testare: associazione tra test ormonali di gravidanza e cardiopatie

Dove

Massachusetts

Quando

1973-1975

Casi

390 nati (92% degli eleggibili) identificati tramite un registro ad hoc di tutte le cardiopatie presenti nella popolazione e da certificati di morte

Controlli

1254 nati (89% degli eleggibili) scelti casualmente tra tutti i nati nello stato del Massachusetts nello stesso periodo

Accertamento esposizione a farmaci

Questionario ad hoc a tutti i casi e controlli inviato alla fine di ogni anno dello studio (non ben specificato il ritardo dalla nascita) e intervista telefonica alle madri di neonati deceduti. Domande aperte su uso di farmaci nel primo trimestre e domande più precise su uso di contraccettivi e test ormonali di gravidanza

Analisi

Analisi per specifiche esposizioni, non indicato quante, riferite solo quelle più interessanti o elevate. Odds ratio grezza e intervallo di confidenza al 90% (sic 90%), dopo aver osservato che età materna, parità, e livello di educazione materna non risultavano essere fattori confondenti. Analisi interna tra le cardiopatie per correggere il bias di accertamento

Elementi di robustezza

Nessuno, se non quello insito nel disegno di caso-controllo specifico di popolazione

Limiti

L'utilizzazione di un questionario autocompilato, sebbene strutturato, a distanza variabile dall'esposizione non ha minimizzato il bias di accertamento dell'esposizione tra casi e controlli.

Non indicata la numerosità di farmaci testati e non affrontato il problema dei confronti multipli.

Il confronto interno tra i vari tipi di cardiopatie, basato su una numerosità minima e alterato dal problema dei confronti multipli, non risolve il problema del bias di accertamento

Risultati principali

OR marginalmente significativa anche per ormoni sessuali femminili solo nel loro insieme (uso pillola in gravidanza, ormoni per minaccia d'aborto e test ormonali di gravidanza) = 1.5 (IC 90% 1.0-2.1). Non per test ormonali da soli. OR elevata per insulina (20 con IC 90% 3.7-225). Diversi farmaci (ampicillina, De-

bendox, aspirina, codeina, fenotiazine e tetracicline presentavano OR debolmente elevate seppure statisticamente significative, confermando il sospetto della scarsa validità dello studio per i limiti indicati sopra. Gli autori suggeriscono di considerare queste deboli associazioni solo come ipotesi da confermare ulteriormente, ed hanno eseguito uno studio analogo in seguito (vedi Zierler e Rothman 1985)

Saxen I (1975), Finnish RCM – Register of Congenital Malformations

Tipo di studio

Caso-controllo di popolazione, specifico su schisi orali

Dove

Finlandia, Finnish Birth Register

Quando

1967-1971

Casi

599 nati con schisi orali isolate (232 PS e 232 LPS) o associate con altri difetti (134), registrati nel registro finlandese delle malformazioni

Prevalenza dei casi

Non indicata

Controlli

590 nati prima del caso, senza malformazioni: appaiati per ospedale e periodo di nascita

Accertamento esposizione a farmaci

In parte durante la gravidanza (uso di documenti compilati alla prima visita ostetrica – non indicato però il periodo esatto) e in parte al momento della nascita. Non specificato bene l'influenza delle due fonti informative

Analisi

Analisi per: a) classi principali di farmaci più comuni: vitamine e ferro, salicilati, altri analgesici-antipiretici, oppiacei, sulfamidici, penicilline, tetracicline e/o cloramfenicolo, tranquillanti, anticonvulsivanti, insulina, antistaminici; b) per PS, LPS isolate e schisi orali associate ad altri difetti; c) per trimestri

Valutate le associazioni con test del Chi quadro della proporzione di esposti tra casi e controlli. OR e intervallo di confidenza calcolato dagli autori delle schede

Elementi di robustezza

Bias di accertamento dell'esposizione minimizzato con utilizzo di documenti prenatali, ma non del tutto eliminato. Valutato anche nell'analisi grazie alla possibilità di controllo interno tra PS vs LPS e 1° trimestre vs 2°-3° trimestre

Limiti

Nessun controllo per fattori confondenti (in particolare uso di farmaci multipli,

patologia di base, epilessia, ipertermia), analisi con test per dati non appaiati, scarsa specificità per singoli farmaci

Risultati principali

Associazione per esposizioni nel 1° trimestre ($p < 0.01$) tra LPS isolate e salicilati; PS e altri antipiretici – non paracetamolo; sia PS che LPS con oppiacei in particolare codeina. Interpretazione alternativa a quella casuale o causale: effetto del fattore confondente ipertermia-malattia di base, che non è stato tenuto sotto controllo in questo studio, analizzato separatamente. L'autore conclude che esiste un'associazione tra ipertermia e PS-LPS, ma che non spiega completamente l'associazione osservate

Shaw et al (1998), California BDMP – Birth Defects Monitoring Program

Tipo di studio

Caso-controllo di popolazione specifico per DTN

Dove

California

Quando

1989-1991

Casi

635 nati o feti con DTN registrati nel Registro dei Difetti Congeniti della California (ottimo accertamento dei casi e totale copertura della popolazione)

Controlli

644 nati nello stesso periodo, singoli, senza difetti congeniti, scelti casualmente tra tutti i nati della California, in proporzione simile a quella dei casi per area di ospedale di nascita

Definizione esposizione

Assunzione entro il primo trimestre

Accertamento esposizione

Intervista diretta, ben strutturata e dettagliata, eseguita con successo all'88% delle madri sia dei casi che dei controlli, ad un tempo medio simile: 4 mesi e mezzo dopo nascita del bambino. L'intervistatore era a conoscenza della malformazione nell'intervista alle madri dei casi

Analisi

Calcolo dell'OR per 13 farmaci (o classi omogenee) con almeno 15 esposti tra casi e controlli

Elementi di robustezza

Specificità dei difetti analizzati

Buona dimensione del campione in grado di identificare farmaci con RR di 2-3 o più

Completezza dell'accertamento dei casi (0.9 per mille come atteso)

Studio di popolazione

Limiti

Intervistatore non cieco sullo stato di caso o di controllo

Risultati principali

Nessun farmaco dei 13 indicati in tabella associato DTN. Confermato il rischio di DTN associato a febbre senza assunzione di farmaci con OR=2.91 (IC 95% 1.75-4.84), più elevato del rischio associato a febbre con assunzione di farmaci: OR=1.34 (IC 95% 0.83-2.17)

Torfs et al 1996, California BDMP – Birth Defects Monitoring Program

Tipo di studio

Caso-controllo di popolazione specifico su gastroschisi

Dove

California, Registro Difetti Congeniti

Quando

1989-1990

Casi

110 gastroschisi identificate nel Registro Difetti Congeniti dopo rivalutazione di tutti i casi con difetti addominali da parte di un genetista clinico e di un chirurgo pediatra nei casi dubbi

Controlli

220 controlli, identificati casualmente tra tutti i nati sani, appaiati entro un anno di età materna

Accertamento esposizione a farmaci

Intervista a casa di circa 2 ore con questionario strutturato. Non indicato a quale distanza di tempo dalla nascita né modalità di approccio ai casi e controlli

Analisi

Analizzati tutti i farmaci (anche con una sola esposizione). OR grezza e AOR calcolata con modello di regressione logistica aggiustato per le principali variabili che nell'analisi di confronto tra casi e controlli apparivano come possibili confondenti

Elementi di robustezza

Diagnosi di gastroschisi validate. Appaiamento per età materna

Limiti

Bias di memoria e intervista non minimizzato, evidenziato da AOR di 2.5 (IC 95% 1.2-5.5) per Rx diagnostiche, anche se non si può scartare l'ipotesi alternativa che Rx (soprattutto odontologiche) siano uno spia di assunzione di alcuni farmaci

Risultati principali

AOR per aspirina o ibuprofene = 4.7 (IC 95% 1.6-13.5) basato su 13 casi esposti

Possibile associazione con decongestionanti e vasocostrittori (AOR=2.5, IC 95% 1.0-6.2, basato su 13 casi esposti (9 a pseudoefedrina). Non associazione con paracetamolo ed altri farmaci

Werler et al (1992)

Tipo di studio

Caso-controllo di popolazione specifico su gastroschisi

Dove

Boston, Philadelphia (USA) e Toronto (Canada)

Quando

1976-1990

Casi

76 gastroschisi (solo la metà dei casi circa ri-valutata la diagnosi) e 416 difetti di presunta origine da "ipovascolarizzazione": cisti e atresie renali (200 casi), atresie o stenosi intestinali (102) ipo-agenesie degli arti terminali (50), microtia (29), porencefalia o idranencefalia (20), Poland (13), microsomia emifacciale. Non mutuamente esclusivi

Controlli

2142 nati con altre malformazioni (scelte su un totale di 11 014, non attribuibili a ipovascolarizzazione, anomalie cromosomiche o altre cause note)

Accertamento esposizione a farmaci

In media 4 mesi dopo la nascita del bambino, domande specifiche per farmaci

Analisi

Analizzati tutti i farmaci che avevano una prevalenza d'uso nel 1° trimestre del 3% o più. OR calcolato con modello di regressione logistica aggiustato per età materna, anni di scolarità, parità, consumo di alcol, influenza nel primo trimestre, anno di intervista, centro in cui era stato condotto lo studio

Elementi di robustezza

Uso di controlli patologici per minimizzare il recall bias; intervistatori ciechi sullo "status" di caso o controllo degli intervistati

Limiti

Nessuna informazione su dosaggio, periodo di tempo di uso dei farmaci, solo risposte d'uso sì/no. Difficoltà di analisi tenendo conto della condizione che aveva richiesto l'uso del farmaco; inaccuratezza nella diagnosi di influenza. Possibili errori di classificazione delle gastroschisi

Risultati principali

Associazione tra e gastroschisi e pseudo-efedrina (9 esposti tra i casi) AOR=3.2 (IC 95% 1.3-7.7), paracetamolo (51 esposti tra i casi), AOR=1.7 (IC 95% 1.0-2.9), aspirina (26 esposti tra i casi) AOR=1.7 (IC 95% 1.0-2.7)

Wilton et al (1998)**Tipo di studio**

Studio di coorte prospettico

Dove

Inghilterra, Prescription Pricing Authority (PPA) in collaborazione con i medici di famiglia per valutare efficacia percepita ed effetti collaterali di 34 farmaci di recente immissione sul mercato

Quando

1996

Accertamento esposizione a farmaci

Subito dopo la prescrizione la PPA inviava al medico un questionario per ottenere le principali informazioni cliniche ed anagrafiche e che doveva essere re-inviato entro 6 mesi dalla data di prescrizione. Tra le informazioni richieste era compresa l'eventuale inizio di una gravidanza. In caso di gravidanza veniva inviato un secondo questionario al medico che aveva eseguito la prescrizione o a quello che aveva in cura la donna che ne riportava l'esito (entro un mese dalla data prevista del parto)

Definizione esposizione

Prescrizione durante il 1° trimestre

Numerosità coorte studiata

2511 gravidanze (94% con esito conosciuto)

Coorte esposta

557 nati esposti ad uno dei 34 farmaci in studio nel primo trimestre di gravidanza

Coorte di controllo

Assente

Accertamento malformazioni

Tramite questionario inviato al medico di famiglia

Definizione malformazioni

Non indicata, incluse anche lievi e minori

Prevalenza malformazioni tra i nati

Non indicata in totale, 2.5% tra le esposte ai farmaci in esame

Analisi

Frequenza dei difetti con descrizione abbastanza dettagliata

Elementi di robustezza

Studio prospettico. Assenza del bias di memoria e intervista

Limiti

Lo studio è basato sulle prescrizioni effettuate, non sui farmaci realmente assunti. Questo bias può favorire la "negatività" dello studio. Mancanza del gruppo di controllo interno valutato con identiche procedure. Accertamento dei difetti congeniti limitato ad un mese di vita dei nati. Dimensione campionaria molto modesta per tutti i farmaci (nessuno dei 34 farmaci studiati presentava più di 50 esposizioni analizzabili): effetti collaterali rari di difficile individuazione

Risultati principali

Nessuno particolarmente rilevante, se non utili informazioni per farmaci nuovi

Winship et al (1984)**Tipo di studio**

Caso-controllo di popolazione specifico su difetti del sistema nervoso centrale

Dove

Inghilterra

Quando

1981

Casi

764 (71%) su 1078 eleggibili, tra cui 399 spine bifide e 143 anencefalie isolate

Controlli

764 nati sani appaiati per periodo di nascita e medico di famiglia

Accertamento esposizione a farmaci

Prescrizioni eseguite dai medici di famiglia

Analisi

Analizzati tutti i farmaci usati nei 3 mesi prima del concepimento e durante il 1° trimestre di gravidanza. Calcolato solo OR grezza

Elementi di robustezza

Accertamento dell'esposizione non influenzato dalla presenza della malformazione, eliminato completamente il bias di memoria ed intervista

Limiti

Esposizione = prescrizione, non necessariamente assunzione. Nessuna informazione su farmaci prescritti in ospedale o assunti senza consultazione medica

Risultati principali

Nessun farmaco o classe di farmaci con OR statisticamente significativa. Unico risultato statisticamente significativo: prescrizione di acido folico durante il 1° trimestre OR=0.75 (IC 95% 0.59-0.93); nei tre mesi precedenti OR=0.14 (IC 95% 0.003-1.11)

Zierler e Rothman , 1985**Tipo di studio**

Caso-controllo di popolazione specifico sulle cardiopatie. Disegnato per verificare associazioni osservate in precedente studio (vedi Rothman et al 1979)

Dove

Massachusetts

Quando

1980-1983

Casi

298 nati (68% degli eleggibili) identificati tramite un registro ad hoc di tutte le cardiopatie presenti nella popolazione. Solo nati vivi

Controlli

738 nati (79% degli eleggibili) scelti casualmente tra tutti i nati nello stato del Massachusetts nello stesso periodo

Accertamento esposizione a farmaci

Questionario ad hoc a tutti i casi e i controlli compilato mediamente a 14 mesi dopo la nascita con domande precise su uso di farmaci nel primo trimestre. Dati controllati su record clinici nel 77% dei casi e 76% dei controlli

Analisi

Analisi multivariata per controllo di fattori confondenti principali quali età materna, parità, livello di educazione materna, uso di altri farmaci
Confronto effettuato sia con controlli normali che con tutte le altre cardiopatie per minimizzare il recall bias

Elementi di robustezza

Valutato il possibile effetto del recall bias: non giustificato
Analisi per specifiche cardiopatie (es.: 119 DIV, 49 TGV, 32 TF)

Limiti

Non indicata la numerosità di farmaci testati e non affrontato il problema dei confronti multipli. Il confronto interno tra i vari tipi di cardiopatie è basato su una numerosità minima e alterato dal problema dei confronti multipli

Risultati principali

Analizzato con attenzione il recall bias tramite confronto con i soli dati reperiti su cartelle cliniche: nessuna evidenza della sua esistenza. OR elevata e statisticamente significativa ($p < 0.10$) per insulina, anticonvulsivanti e codeina. L'analisi per 19 specifici difetti cardiaci effettuata per 9 o più farmaci individuava 7 associazioni statisticamente significative tra un farmaco e uno specifico difetto, alcune già osservate nel precedente studio: ampicillina, aspirina, codeina, tetraciclina. Questi risultati, di difficile interpretazione, meritano conferme ulteriori, se confermati comunque suggeriscono rischi assoluti molto modesti data la rarità dei singoli difetti cardiaci in discussione

