

## 6. PRINCIPI PER UNA CORRETTA PRESCRIZIONE DEI FARMACI ALLE DONNE IN ETÀ FERTILE E/O IN GRAVIDANZA

La tragedia della talidomide ha determinato l'abbandono dell'ipotesi che il feto fosse protetto dalla "barriera placentare" rispetto ai farmaci assunti dalla madre.

La "scoperta" della vulnerabilità del feto ha comportato una "prudenza" delle industrie farmaceutiche che, a fronte delle difficoltà a riconoscere eventuali effetti sul feto durante la fase di sperimentazione, fanno ampio uso della generica dizione "il prodotto va somministrato solo in caso di effettiva necessità e sotto il diretto controllo del medico" nella maggior parte dei casi in cui il prodotto non sia chiaramente controindicato. A titolo di esempio può essere assunto il caso del trattamento della nausea e del vomito in gravidanza; sebbene diversi studi evidenzino una sicurezza di molti farmaci, la maggior parte degli antiemetici sono "controindicati in gravidanza" (Magee et al 2002). Diverse sono le motivazioni di tale prudenza, non escluso il timore di azioni legali; il risultato è la delega al medico della responsabilità nel prescrivere la maggior parte dei farmaci in gravidanza (Brent 2002).

Il medico si trova sovente isolato nella decisione della prescrizione, egli deve valutare il bilanciamento tra due rischi: quello, per la salute materna, derivante da una mancata prescrizione per il timore dei possibili danni fetali (Koren et al 1998) e quello di sottostimare i possibili effetti fetali non adeguando correttamente, fin dal periodo preconcezionale, la prescrizione del farmaco.

La tabella 1 riporta schematicamente le diverse possibilità che si presentano:

**Tabella 1**







*Valutazione del farmaco secondo il beneficio materno e rischio fetale*

	Rischio fetale assente o improbabile	Rischio fetale ignoto	Rischio fetale dimostrato
Beneficio materno dimostrato			
Beneficio materno non dimostrato			

Nella tabella 2 sono riportate le diverse possibilità che scaturiscono:

**Tabella 2**

*Valutazione del farmaco secondo il beneficio materno e rischio fetale*

	Beneficio materno dimostrato Rischio fetale assente o improbabile	Il farmaco deve essere prescritto
	Beneficio materno dimostrato Rischio fetale ignoto	Il farmaco può essere prescritto ponendo attenzione ad evidenziare eventuali danni fetali
	Beneficio materno dimostrato Rischio fetale dimostrato	Se possibile, la prescrizione dovrebbe essere evitata. Deve essere verificata la possibilità di alternative terapeutiche per tutelare la salute materna con minori effetti fetali
	Beneficio materno non dimostrato Rischio fetale assente o improbabile	Se possibile, la prescrizione dovrebbe essere evitata visto il non dimostrato beneficio per la salute materna
	Beneficio materno non dimostrato Rischio fetale ignoto	Il farmaco non deve essere prescritto
	Beneficio materno non dimostrato Rischio fetale dimostrato	Il farmaco non deve essere prescritto

Naturalmente la schematizzazione proposta ha semplicemente uno scopo didattico e di proposta da sviluppare nel futuro; presenta infatti dei limiti rispetto alla complessità che caratterizza i casi affrontati nella prassi quotidiana in quanto non tiene conto:

- della gravità della condizione di salute materna che necessita di prescrizione. Tanto più grave è la patologia, tanto più necessaria la prescrizione;
- della gravità e frequenza degli effetti fetali noti o temuti. Quanto più frequenti e maggiori sono le anomalie tanto più si porrà il problema di una alternativa alla prescrizione;
- della esistenza o meno di alternative terapeutiche per la patologia materna in esame.







Un problema del tutto particolare è quello rappresentato dalla prescrizione di farmaci in cui non vi siano prove di efficacia a sostegno del beneficio per la salute materna. In questo caso si potrebbe assumere una posizione indipendente dal rischio fetale, quella della “non prescrizione”. Tuttavia la mancanza di prove di efficacia sul beneficio non è sinonimo di inefficacia e possono esservi diverse cause (prescrizione da parte di altro medico condivisa dalla donna, gravità della malattia che richiede tentativi terapeutici) che portano a dover assumere la decisione relativa alla pre-

scrizione. È per questo motivo che può comunque essere utile affrontare il tema del bilanciamento con i rischi fetali.

A titolo di esempio la seguente tabella 3 riporta l'applicazione dello schema proposto ad alcuni principi attivi:

**Tabella 3**

*Classificazione di alcuni farmaci secondo quanto proposto nella tabella 2*

Farmaco	Note
 Ampicillina	Farmaco di scelta secondo ADEC, FASS, WGZ.
 Antiretrovirali	Non è noto se l'esposizione limitata al primo trimestre possa influire negativamente sullo sviluppo fetale.
 Tetraciclina	Trattamento specifico della rickettsiosi. Alternativa terapeutica: cloramfenicolo, farmaco di scelta secondo ADEC.
 Bromelaina	L'effetto della bromelaina come antinfiammatorio, antiedemigeno non è accertato.
 Acarbosio (Antidiabetico orale, Inibitore dell'alfa-glucosidasi)	Gli antidiabetici orali non trovano indicazione nel trattamento del diabete in gravidanza.
 Corticosteroidi per il trattamento della nevralgia post herpetica	Beneficio materno non dimostrato Rischio fetale dimostrato Il farmaco non deve essere prescritto

È necessario sottolineare come la valutazione del rischio fetale, a fronte della mancanza di dati certi, possa essere più prudente in fase di prescrizione, rispetto ad una consulenza per un'esposizione già avvenuta. In fase di consulenza la frase del tipo: "considerate le caratteristiche chimiche di alcune sostanze del gruppo, la mancata segnalazione di anomalie nel lungo periodo di commercializzazione e l'assenza di azione teratogena su animali di laboratorio" si traduce, in pratica, in un "non ipotizzabile" aumento del rischio riproduttivo.

Non è compreso nella tabella 1 un problema particolare della prescrizione in gravidanza, quella finalizzata alla tutela della salute fetale. È necessario sottolineare come il recente passato sia caratterizzato da esempi: di interventi di provata efficacia e insufficiente diffusione (profilassi in gravidanza con corticosteroidi della sindrome da distress respiratorio neonatale, prevenzione periconcezionale con acido folico dei difetti del tubo neurale), di terapie che si sono rivelate inefficaci (prevenzione dell'emorragia periventricolare attraverso la somministrazione di fenobarbital in gravidanza) e di farmaci che necessitano di studi controllati randomizzati per una definitiva dimostrazione della loro efficacia (in particolare quelli relativi ad alcune

infezioni quali la toxoplasmosi e le sepsi da Streptococco  $\beta$  emolitico gruppo B) (Koren et al 2002).

Vi è infine da sottolineare che, allorché si prescrive un farmaco in gravidanza, è necessario porre grande attenzione alla comunicazione del rischio teratogeno (vedi capitolo relativo) in quanto vi sono numerose casi di ricorso ad una interruzione volontaria della gravidanza in situazioni in cui non è affatto provato un rischio teratogeno (Koren et al 1990).

A fronte di queste difficoltà associate alla prescrizione di farmaci in gravidanza questi brevi note hanno lo scopo di fornire alcuni elementi di conoscenza per facilitare l'appropriatezza della stessa. Vale naturalmente, come in tutte le prescrizioni, indipendentemente dalla gravidanza, il principio di:

- *valutare la documentazione delle prove di efficacia a sostegno della terapia che si intende instaurare.*

### **La donna in età fertile, l'inizio della gravidanza e la prescrizione di farmaci**

Una prima questione da affrontare è quella di "quando" ha senso porsi il problema della prescrizione dei farmaci in gravidanza.

È necessario ricordare che il periodo di maggiore suscettibilità alla genesi delle malformazioni è quello dell'embriogenesi, epoca in cui la donna sovente non sa di aspettare un bambino (spesso la risposta del test di gravidanza è disponibile a 6-8 settimane di età gestazionale) e ciò rende necessario assumere un atteggiamento prudenziale da parte del medico, il che significa che è necessario:

- *porre attenzione alla prescrizione di farmaci in tutte le donne in età fertile che non attuano misure di contraccezione sicura.*

Solo seguendo questa indicazione si può evitare di trovarsi di fronte ad una esposizione rischiosa nelle prime settimane di gravidanza. Cosa significa "porre attenzione" alla prescrizione dei farmaci? Sembra utile distinguere due condizioni principali: la prescrizione relativa a malattie croniche e quella relativa a patologie acute.

Per quanto riguarda le malattie croniche è necessario tenere conto che il progressivo aumento dell'età materna fa sì che si osservi un maggior numero di soggetti affetti da patologie che necessitano di terapie a lungo termine. D'altra parte alcune condizioni che si ritenevano incompatibili con la gravidanza (quale il LES o alcune cardiopatie) sono state oggetto di drammatici miglioramenti dal punto di vista terapeutico negli ultimi decenni.

Nel caso di donne con malattie croniche che programmino una gravidanza o non utilizzino metodi di contraccezione sicuri è opportuno valutare le terapie in atto scegliendo i farmaci a minor rischio teratogeno e riducendo per quanto possibile la posologia (a dosi efficaci rispetto alla patologia in atto) prima dell'inizio della gravidanza. È evidente che nel caso una donna con malattia cronica programmi o inizi una gravidanza si rende necessario definire un progetto comune tra lo specialista, l'ostetri-

co-ginecologo ed il medico di medicina generale; avvalendosi eventualmente della consulenza di un centro di teratologia.

Per quanto riguarda la patologia acuta è importante tenere conto che alcuni farmaci sono sul mercato da molti anni mentre altri sono commercializzati più recentemente. A fronte dei limiti sopraenunciati che caratterizzano l'analisi del nesso di causalità tra farmaci e teratogenesi sembra opportuno che:

- *la scelta del farmaco sia orientata, per quanto possibile in termini di efficacia terapeutica, su farmaci introdotti sul mercato da più tempo.*

Anche in questo caso si può cercare di trovare la posologia minima che garantisca l'efficacia del trattamento (ciò vale in modo particolare per gli analgesici) e ci si può comunque avvalere della consulenza di un centro di teratologia

Nella prescrizione di farmaci a donne in età fertile sembra opportuno sottolineare che una buona parte delle gravidanze è programmata (circa il 60%); nel caso di programmazione della gravidanza è importante acquisire informazioni sui trattamenti in atto, sulla abitudine della donna alla autoprescrizione (non solo di farmaci ma anche di prodotti della medicina non convenzionale) e su eventuali farmaci assunti abitualmente dal partner nonché fornire indicazioni sulle modalità più sicure di assunzione di farmaci o altre sostanze.

### **La prescrizione di farmaci nel corso della gravidanza**

La consapevolezza che i farmaci assunti nel corso della gravidanza possono interessare il feto dovrebbe comportare un atteggiamento prudentiale e, conseguentemente, un minor ricorso alla terapia farmacologica (sempre con grande attenzione a tutelare comunque la salute materna). Come già notato precedentemente gli effetti teratogeni dei farmaci sono stati assunti per lungo tempo come sinonimo di malformazioni anatomiche ed è indubbio che i maggiori rischi si corrano nel periodo dell'embriogenesi. Tuttavia è importante ricordare che tali effetti possono manifestarsi anche durante la fetogenesi in quanto agli effetti diretti sulle cellule embrionarie possono sommarsi effetti sul metabolismo placentare e sulla possibilità di passaggio di nutrienti attraverso la placenta. Non vi sono solo gli effetti teratogeni che possono influenzare la salute fetale; si pensi ad esempio all'azione che gli antiinfiammatori non steroidei, assunti nell'ultimo periodo di gravidanza, possono svolgere sulla precoce chiusura del dotto arterioso con importanti conseguenze negative nel caso di cardiopatie dotto-dipendenti. Un secondo esempio può essere costituito dall'assunzione di ACE-inibitori (quale farmaco antipertensivo) che nel primo trimestre non sembra determinare una teratogenicità tuttavia il suo impiego nel secondo e terzo trimestre è associato con lo sviluppo di oligoidramnios e danno renale fetale (Ratnapalan et al 2002).

La prescrizione di farmaci in gravidanza segue le regole già indicate per quanto riguarda l'età fertile, particolare attenzione deve essere posta a:

- *garantire, a parità di effetti fetali la terapia più efficace ed appropriata per la patologia materna;*

- evitare, se possibile, la prescrizione di farmaci per patologie minori la cui storia naturale non preveda tassativamente l'assunzione degli stessi;
- prescrivere nell'ambito della classe terapeutica i farmaci che sono stati introdotti sul mercato da più tempo.

Per quanto riguarda la posologia del farmaco è necessario tenere conto che i mutamenti della farmacocinetica in gravidanza e l'aumento del peso corporeo possono, in alcuni casi, richiedere un aumento dei dosaggi del farmaco.

Un aspetto particolare è quello relativo all'autoprescrizione di medicinali, soprattutto per quanto riguarda il consumo di prodotti "alternativi". Tali farmaci sono sovente privi di una documentazione relativa agli eventuali effetti fetali in quanto il loro utilizzo può risultare più sporadico e comunque meno soggetto ad una attività di monitoraggio clinico.

*Si dovrebbe consigliare alle donne in gravidanza di astenersi dall'assumere prodotti "alternativi".*

### **Possibili ausili alla prescrizione**

Il rischio dell'"isolamento" del medico all'atto della prescrizione può essere agevolmente superato sia attraverso la consultazione di testi specifici (quale questo) che di centri di teratologia. Tale consultazione dovrebbe avvenire ogniqualvolta vi sia un dubbio circa l'esistenza di possibili effetti tossici o teratogeni onde evitare sia il rischio di un trattamento inappropriato della patologia materna che quello di una esposizione fetale.

Un punto di non secondaria importanza è costituito dalla adesione della donna alla prescrizione medica. Le preoccupazioni che ella nutre rispetto alla salute fetale possono determinare una mancata assunzione del farmaco prescritto; sembra quindi opportuno porre attenzione a:

- fornire adeguate informazioni circa le possibili contraddizioni tra la prescrizione e quanto riportato nella scheda tecnica del farmaco;
- porre costantemente una domanda di ricognizione del tipo: "crede sia possibile per lei seguire le indicazioni che le ho dato?", "c'è qualcosa che la preoccupa rispetto a questa prescrizione" onde verificare la praticabilità della prescrizione e stabilire un comune progetto terapeutico.

### **Bibliografia**

- Brent R. Medical, social and legal implications of treating nausea and vomiting of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: S262-6.
- Koren G, Klinger G, Ohlsson A. Fetal pharmacotherapy. *Drugs* 2002; 62: 757-73.
- Koren G, Pastuszak A. Prevention of unnecessary pregnancy terminations by counselling women on drug, chemical and radiation exposure during the first trimester. *Teratology* 1990; 41: 657-61.

- Koren G, Pastuszak A, Ito S. Drugs in pregnancy. *N Engl J Med* 1998; 338: 1128-37.
- Magee LA, Mazzotta P, Koren G. Evidence-based view of safety and effectiveness of pharmacological therapy for nausea and vomiting of pregnancy (NVP). *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: S256-61.
- Ratnapalan S, Koren G. Taling ACE inhibitors during pregnancy. *Can Fam Physician* 2002; 48: 1047-9.

