

# 1. OBIETTIVI E ISTRUZIONI PER L'USO

## **Obiettivi**

Obiettivo primario del presente manuale è fornire al medico un quadro completo delle evidenze reperibili nella letteratura medica per la valutazione di un incremento del rischio riproduttivo associato ad assunzione di farmaci durante la gravidanza o nel periodo peri-concezionale.

L'attenzione maggiore è stata posta nella valutazione del rischio di difetti congeniti strutturali per assunzioni di farmaci nel corso delle prime settimane di gravidanza, poiché più numerosi sono gli studi su questo argomento e più importante la tematica per il benessere della donna in gravidanza.

Questo manuale risulterà utile per la consulenza a donne che hanno assunto farmaci nelle prime settimane di gestazione, spesso inconsapevoli della gravidanza. Le informazioni contenute in questo manuale possono essere utilizzate anche per la prescrizione di farmaci alle donne in età fertile e/o in gravidanza. A parità di efficacia terapeutica, infatti, possono essere scelti i farmaci più sicuri: quelli più studiati e in commercio da più anni.

Altri obiettivi del manuale sono:

- proporre al medico di utilizzare le “prove di efficacia” (o evidenze) nella valutazione dei fattori di rischio, di protezione (prevenzione), di trattamento, dei test diagnostici (esame obiettivo, esami di laboratorio e simili) ed informazioni prognostiche. In questo manuale verrà affrontata solo la valutazione dei fattori di rischio farmacologico, quindi nell'obiettivo più generale ha scopo di esemplificazione;
- stimolare la farmacovigilanza, per questo motivo vengono valorizzati quei *case reports* che possono essere utili a questo scopo.

## **La filosofia ispiratrice**

La filosofia di base che ha ispirato la struttura di questo manuale è la filosofia Evidence-based Medicine (EBM, medicina basata sulle prove). Gli autori hanno preferito fornire le evidenze/prove disponibili, forzatamente in modo estremamente sintetico, piuttosto che esprimere opinioni direttive o conclusioni male documentate o non documentate affatto. I dati sono presentati in una sintesi in cui sono stati privilegiati il metodo di produzione dell'evidenza/prova (classificazione degli studi), la dimensione del rischio (ovvero le misure di rischio fornite dagli studi originali, es.: rischio relativo (RR) o rapporto tra odds (OR)), e la sua (im)precisione (intervallo di confidenza al 95%).

## **Caveat**

Il lettore che si avvicina a questo testo senza avere chiari i concetti dell'EBM lo fa a proprio rischio e pericolo. Rischio di annoiarsi e pericolo di interpretare male o par-

zialmente le informazioni contenute. Un dizionario dei termini EBM utilizzati in questo manuale è disponibile in appendice.

## Metodi

Il presente manuale è organizzato in capitoli iniziali di orientamento generale, e in schede per la valutazione del rischio embrio-fetale e fetoneonatale. Ogni scheda riguarda una singola sostanza farmacologica.

Sono state prese in considerazione tutte le sostanze farmacologiche reperibili sul mercato italiano nel 2003.

Sono stati esclusi farmaci di esclusivo uso ospedaliero, i farmaci topici (es.: dermatologici, nasali, auricolari), i fitomedicamenti e gli OTC.

Il reperimento degli studi che hanno valutato l'aumentato rischio di difetti congeniti strutturali o di altri esiti sfavorevoli della riproduzione è stata effettuata, per ogni singola sostanza farmacologica, consultando:

- Medline, con motore di ricerca PubMed, utilizzando le seguenti parole chiave:
  - “sostanza farmacologica in esame” AND “pregnan[truncated]” OR “congenital abnormalities” OR “terat[truncated]”
- Embase, utilizzando la stessa strategia di ricerca
- Bibliografia riportata da analoghi testi o banche dati:
  - Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2002.
  - Schardein JL. *Chemically Induced Birth Defects*, 3rd ed. New York: Marcel Dekker, 2000.
  - Koren G (Editor). *Maternal – Fetal Toxicology. A Clinician’s Guide*. Third Edition. New York: Marcel Dekker, 2001.
  - Schaffer Ch (Editor). *Drugs During Pregnancy and Lactation*. Elsevier, 2001.
  - Shepard TH. *Catalog of Teratogenic Agent*, 10th ed. Baltimore, MD: The Johns Hopkins University Press, 2001.
  - TERIS <http://depts.washington.edu/terisweb/teris/>
  - REPROTOX <http://reprotox.org/>
- Bibliografia dei singoli articoli reperiti

Nonostante non sia stato perseguito l’obiettivo di una revisione sistematica (es.: non sono stati considerati studi molto incompleti o di nessun potere informativo aggiuntivo) gli autori hanno effettuato ogni sforzo per includere in ogni singola scheda le ricerche cliniche più rilevanti.

Sono stati esclusi gli abstract a congressi o simili per evitare duplicazioni non controllabili di dati, dati preliminari, studi senza *peer review*, studi non pubblicati o in corso di pubblicazione (nessun contatto diretto con gli autori ed esperti).

## Guida alla lettura delle singole schede

Ogni scheda, in linea generale, riporta:

- Denominazione sostanza farmacologica e codice ATC, secondo la terminologia e la classificazione riportata nell'Informatore Farmaceutico 2004 e in [www.whocc.no/atcddd/indexdatabase/index.php](http://www.whocc.no/atcddd/indexdatabase/index.php)
- Richiami di farmacologia, se rilevanti alla valutazione del rischio riproduttivo. In generale viene dato per scontato:
  - il passaggio transplacentare; è stata inserita una nota solo se il passaggio è inferiore alla norma;
  - l'assorbimento da parte del feto; è stata inserita una nota solo se peculiare.
- Richiamo di presunta anzianità d'uso:
  - anno del brevetto, se disponibile;
  - altrimenti l'anno di commercializzazione del farmaco in un qualunque paese occidentale o, se non disponibile, in Italia.
- Gli studi disponibili; suddivisi per:
  - *Effetto embrio-fetale*, trattato in modo più dettagliato, ove gli studi vengono classificati per tipologia di disegno di studio utilizzato, ed in cui l'ordine di presentazione dei vari studi segue il crescente livello di validità (tabella 1), ad ecce-

**Tabella 1**

*Livelli di validità degli studi, in ordine di crescente validità fornita*

Livello	Tipologia di studio
1	Segnalazione di casi (case report) singoli o raccolta di pochi casi. Comprende segnalazioni spontanee in farmacovigilanza. Comprende la segnalazione di un caso con un difetto congenito e quella di una esposizione ad un farmaco con nato(i) sano(i)
2	Studi di coorte senza controlli
3	Studi caso controllo, aspecifici, su tutti i difetti congeniti strutturali
4	Studi di coorte con controlli esterni
5	Studi di coorte con controlli interni, con raccolta retrospettiva dell'informazione
6	Studi di coorte con controlli interni, con raccolta prospettica dell'informazione
7	Studi caso-controllo specifici
8	Studi caso-controllo annidati in una coorte prospettica
9	Revisione sistematica con o senza meta-analisi

*Per la definizione dei termini usati in questa tabella consulta il dizionario, in cui viene illustrato il razionale di questa classificazione. L'attribuzione del livello di validità da noi proposta può apparire insolita al lettore abituato a valutare la validità degli studi clinici che riguardano trattamento, diagnosi, eziologia e prognosi con classificazioni diverse. Anche per l'assenza in questa tabella degli studi clinici randomizzati si veda il dizionario.*

zione nei casi in cui sia disponibile una revisione sistematica formale con o senza meta-analisi, che viene indicata per prima poichè i vari studi presi in considerazione ed analizzati (inclusi o meno nella valutazione finale) non vengono poi riportati in dettaglio. Nel caso sia disponibile una revisione sistematica, vengono riferiti solo studi apparsi successivamente alla sua pubblicazione. La segnalazione di casistica viene indicata non tanto per il valore di prova di presenza o assenza di effetto nocivo, ma unicamente per fornire informazioni di carattere storico e allertare il medico alla farmacovigilanza.

Gli studi sugli animali di laboratorio sono stati riferiti soltanto quando disponibili nella letteratura scientifica internazionale e quando le informazioni sulla gravidanza umana risultano assolutamente carenti

Nella presentazione dei vari studi: la dimensione di rischio riproduttivo osservata nello studio originale è costantemente riportata se disponibile, altrimenti è stata calcolata dall'autore della scheda. In tabella 2 e nel "Dizionario" in appendice sono indicate le misure di rischio utilizzate nelle varie schede.

- *Effetto fetoneonatale*, presentato in modo discorsivo, poiché esula dagli scopi di questo manuale.

### **Tabella 2**

*Misure di rischio utilizzate in questo manuale, vedi "Dizionario" in appendice per la definizione dei termini*

<b>Misura di rischio</b>	<b>Sigla</b>
Rischio relativo	RR
Rischio relativo pesato	ARR
Rapporto tra odds (odds ratio)	OR
Rapporto tra odds pesato	AOR

#### ■ Scheda tecnica:

- Fornita per intero nella parte relativa all'uso in gravidanza, per consentire al medico, che viene chiamato in causa nella consulenza del rischio riproduttivo, di avere sotto mano le informazioni già in possesso (o che possono esserlo immediatamente dopo) della donna o di altri consulenti. Tali informazioni dovranno essere interpretate alla luce delle evidenze disponibili sulla reale esistenza di un rischio riproduttivo e della sua eventuale dimensione. La scheda tecnica infatti ha una finalità prioritariamente prospettica, come guida alla prescrizione, e di protezione medico legale dell'industria produttrice; non comprende finalità di valutazione del rischio riproduttivo ad esposizione avvenuta (scopo di questo manuale).
- Come riportata da REFI 2003 e disponibile on line in [www.Farmacuf.it](http://www.Farmacuf.it)

- Conclusioni riferite per ogni farmaco specifico o per la classe generale di appartenenza.

Le conclusioni proposte in questo manuale costituiscono uno strumento a disposizione del medico per rispondere – in modo articolato e strutturato – alla richiesta della donna in gravidanza che ha già preso il farmaco e desidera conoscere probabilità e entità di eventuali danni prodotti allo sviluppo embrio-fetale.

In presenza di studi sull'uomo sufficienti per una conclusione ragionevole non sono stati presi in considerazione gli studi sugli animali.

In assenza di studi sull'uomo\* sono stati valorizzati due principi:

- a. il principio di analogia farmacologica (es.: omeprazolo ed esoprazolo sono farmaci analoghi poiché il secondo è l'S-isomero dell'omeprazolo): la possibilità dell'esistenza di un rischio riproduttivo associato alla singola sostanza è stato assimilato a quello della categoria di appartenenza (es.: omeprazolo, esoprazolo);
- b. il principio di anzianità d'uso: se un farmaco viene utilizzato da molti anni (e probabilmente da molte persone, anche donne in stato di gravidanza) e mancano nella letteratura studi specifici, ma soprattutto mancano segnalazioni di nocività sullo sviluppo embrio-fetale o sul neonato, si può dedurre una nocività improbabile o comunque molto rara. Si tratta indubbiamente, in linea di rigorosa teoria, di un argomento debole, ma tenendo conto della storia della scoperta dei vari farmaci teratogeni appare un o atteggiamento ragionevole;
- c. nell'impossibilità di utilizzare il principio di analogia farmacologica e di anzianità, abbiamo valutato e riportato sinteticamente il risultato degli studi sugli animali. Il loro valore è ampiamente discusso nel capitolo "Come la sperimentazione sugli animali contribuisce alla consulenza sul rischio riproduttivo".

\* La presenza di un solo case report è stata assimilata all'assenza di studi sull'uomo. Al contrario la presenza di diversi case report o piccoli studi di coorte senza controlli è stata giudicata sufficientemente valida, senza richiedere la necessità di segnalare gli studi sugli animali.

