



Consumo di farmaci in gravidanza e appropriatezza prescrittiva nella Regione Lazio

***Uno studio di popolazione generale arruolata da
Sistemi Informativi Sanitari***

Martina Ventura

**Progetto di farmacovigilanza della Regione Lazio
Istituto Superiore di Sanità
Roma, 19 maggio 2015**



Lo studio

Record-linkage SIS:

- Certificato di Assistenza al Parto
- Sistema Informativo Ospedaliero
- Anagrafe Assistibili del SSR Lazio
- Registro delle prescrizioni di farmaci a livello territoriale e ad erogazione diretta

Tutte le donne 18-45 anni, residenti e assistite nel Lazio, che hanno partorito in strutture della regione Lazio tra il 2008 ed il 2012

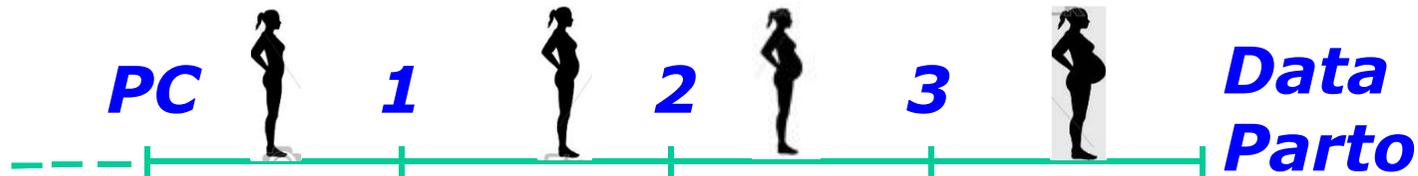
Per ogni donna:

- caratteristiche socio-demografiche (età, stato civile, titolo di studio)
- informazioni cliniche relative al ricovero del parto (data di riferimento)
- prescrizioni farmaceutiche (classe A) per principio attivo o gruppo ATC relative ai 2 anni precedenti il parto



Esito - Consumo di farmaci

Rilevato a partire dalla data del parto, nei 3 trimestri di gravidanza e nel trimestre pre-concezionale.



Classificazione di farmaci come potenzialmente **inappropriati/teratogeni** in base al trimestre di prescrizione ed alle indicazioni AIFA e FDA.

Focus su alcune classi specifiche di farmaci:

- Progestinici
- Anti-ipertensivi
- Anti-epilettici
- Modificatori dei lipidi
- Eparinici



Risultati



La popolazione in studio

189.923 donne



Età \leq 35	39%
Cittadinanza italiana	90%
Coniugate	66%
Primipare	61%
A termine	93%
Titolo di studio Media superiore o +	72%



Il consumo di farmaci

Numero medio di prescrizioni per parto	
In gravidanza	4.6
I Trimestre	1.6
II Trimestre	1.6
III Trimestre	1.4

Escluse Vitamine e minerali	N	%
Parti con almeno una prescrizione		
In gravidanza	153079	80.6
1 Trimestre	101276	53.3
2 Trimestre	108975	57.4
3 Trimestre	93313	49.1
<u>Gruppi Anatomici più prescritti</u>		
Sangue ed organi emopoietici (B)	100663	53.0
Antinfettivi per uso sistemico (J)	96251	50.7
<u>Farmaci maggiormente prescritti:</u>		
Acido folico e derivati (B03BB)	70116	36.9
Macrolidi (J01FA)	52438	27.6
Ferro bivalente (B03AA)	47175	24.8
Derivati del pregnene (G03DA)	38834	20.4
Penicilline ad ampio spettro (J01CA)	25581	13.5
Eparinici (B01AB)	15473	8.1
Preparati tiroidei (H03AA)	14002	7.4
Glicocorticoidi - respiratori (R03BA)	12587	6.6
Glicocorticoidi - sistemici (H02AB)	8215	4.3

B: antitrombotici, antiemorragici, antianemici, agenti ematologici
J: antibatterici, antimicotici, antivirali, vaccini



Farmaci a rischio teratogeno

0.8%

A RISCHIO TERATOGENO		
	N	%
Parti con almeno una prescrizione	8073	4.3

Farmaci maggiormente prescritti:

Idrossiprogesterone (G03DA03)	6717	3.5
Sostanze ad azione sul sistema renina angiotensina (C09)	508	0.3
Inibitori Hmg CoA reductasi C anche in associazione (C10AA, C10B)	297	0.2
Antiepilettici: Barbiturici e derivati (N03AA)	199	0.1
Antiepilettici: derivati degli acidi grassi (N03AG)	177	0.1
Antiepilettici: derivati Benzodiazepinici (N03AE)	132	0.1
Tetracicline (J01AA)	91	0.1



Consumo di farmaci a rischio teratogeno: determinanti

		N	Prop. Grezza	OR adj	inf	sup	p
<i><u>Fattori socio-demografici</u></i>							
Classi d'età	<=34	114944	0.7	1			
	35-39	53757	0.9	1.45	1.29	1.64	<.0001
	40+	14569	1.2	1.99	1.68	2.35	<.0001
Cittadinanza	Straniera	19305	0.8	1			
	Italiana	163965	0.8	0.97	0.81	1.15	0.715
Titolo di studio	Nessuno o Elementare	9308	1.1	1			
	Media inferiore	41264	0.8	0.79	0.63	0.98	0.035
	Media superiore	93779	0.8	0.67	0.55	0.83	0.000
	Laurea	37922	0.7	0.57	0.45	0.72	<.0001
<i><u>Altri fattori</u></i>							
Parto gemellare	NO	180137	0.8	1			
	SI	3133	0.9	1.03	0.71	1.50	0.885
Parità	Primipare	111874	0.8	1			
	Multipare	71396	0.8	0.85	0.76	0.95	0.004
Precedenti aborti (10 anni)	Nessuno	168727	0.8	1			
	Almeno 1	14543	0.8	0.91	0.75	1.11	0.354
<i><u>Comorbidità da ricovero indice e precedenti ricoveri (2 anni)</u></i>							
Presenza comorbidità	Nessuna	175794	0.7	1			
	Almeno 1	6896	1.5	2.06	1.68	2.51	<.0001
	2 o più	580	4.5	6.15	4.13	9.15	<.0001

* Escluse donne con prescrizioni di idrossiprogesterone e nessun altro farmaco a rischio teratogeno (N=183270)

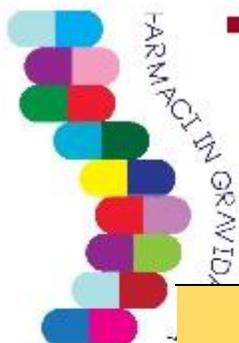


Farmaci a rischio di inappropriata clinica

5.5%

A RISCHIO DI INAPPROPRIATEZZA CLINICA

	N	%
Parti con almeno una prescrizione	41704	22.0
<i>Farmaci maggiormente prescritti:</i>		
Progestinici (G03D)	35384	18.6
Glicocorticoidi per uso sistemico (H02AB)	4458	2.4
Ibuprofene, Naproxene, Ketoprofene (M01AE)	2495	1.3
Altri antiinfiammatori/antireumatici non steroidei (M01AX)	2203	1.2
Derivati dell'acido acetico e sostanze correlate (M01AB)	1461	0.8
Oxicam (M01AC)	200	0.1
Sequestranti degli acidi biliari (C10AC)	191	0.1



Consumo di farmaci a rischio di inappropriatazza clinica: determinanti

		N	Prop. Grezza	OR adj	inf	sup	p
<i>Fattori socio-demografici</i>							
Classi d'età	<=34	101755	5.4	1			
	35-39	45246	7.8	1.54	1.47	1.61	<.0001
	40+	11567	11.4	2.23	2.08	2.38	<.0001
Cittadinanza	Straniera	17657	6.4	1			
	Italiana	140911	6.5	0.95	0.89	1.01	0.123
Titolo di studio	Nessuno o Elementare	8221	7.7	1			
	Media inferiore	36249	6.9	0.99	0.90	1.08	0.812
	Media superiore	81075	6.5	0.86	0.79	0.94	0.001
	Laurea	32168	5.9	0.72	0.65	0.79	<.0001
<i>Altri fattori</i>							
Parto gemellare	NO	156385	6.3	1			
	SI	2183	21.1	3.75	3.37	4.17	<.0001
Parità	Primipare	95169	6.7	1			
	Multipare	63399	6.2	0.77	0.74	0.81	<.0001
Precedenti aborti (10 anni)	Nessuno	147436	6.1	1			
	Almeno 1	11132	12.5	2.02	1.90	2.15	<.0001
<i>Comorbidità da ricovero indice e precedenti ricoveri (2 anni)</i>							
Presenza comorbidità	Nessuna	152140	6.4	1			
	Almeno 1	5926	10.3	1.57	1.44	1.71	<.0001
	2 o più	502	16.1	2.63	2.06	3.36	<.0001

* Escluse donne con prescrizioni di progestinici e nessun altro farmaco a rischio di inappropriatazza clinica (N=158568)



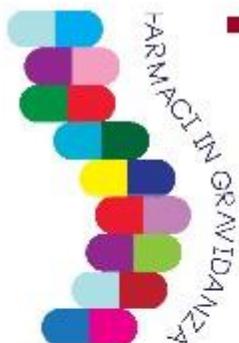
I progestinici

Progestinici	In gravidanza		1° Trimestre		2° Trimestre		3° Trimestre	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Totale (G03D)	42757	22.5	32396	17.1	11285	5.9	2458	1.3
Progesterone (G03DA04)	35553	18.7	31101	16.4	8097	4.3	1096	0.6
Idrossiprogesterone (G03DA03)	6717	3.5	2897	1.5	3751	2.0	1587	0.8
Didrogesterone (G03DB01)	421	0.2	402	0.2	132	0.1	11	0.0
Nomegestrolo (G03DB04)	37	0.0	28	0.0	4	0.0	6	0.0
Noretisterone (G03DC02)	29	0.0	26	0.0	1	0.0	2	0.0



Utilizzo di progestinici e precedenti aborti spontanei

Aborti spontanei precedenti		Progestinici (G03D)		
		NO	SI	Totale
0	N	141816	32701	174517
	%	81.3	18.7	
1	N	9104	4647	13751
	%	66.2	33.8	
2	N	763	706	1469
	%	51.9	48.1	
3 o più	N	94	92	186
	%	50.5	49.5	
Totale	N	151777	38146	189923
	%	79.9	20.1	



Consumo di progestinici: determinanti

		N	Prop. Grezza	OR adj	inf	sup	p
<i><u>Fattori socio-demografici</u></i>							
Classi d'età	<=34	117672	15.8	1			
	35-39	56622	25.4	1.88	1.83	1.92	<.0001
	40+	15629	33.5	2.68	2.58	2.79	<.0001
Cittadinanza	Straniera	19762	12.9	1			
	Italiana	170161	20.9	1.52	1.46	1.59	<.0001
	Nessuno o Elementare	9777	20.3	1			
Titolo di studio	Media inferiore	42535	17.8	0.99	0.93	1.05	0.705
	Media superiore	97271	20.4	1.04	0.99	1.10	0.132
	Laurea	39309	21.8	0.97	0.92	1.02	0.267
<i><u>Altri fattori</u></i>							
Parto gemellare	NO	186379	19.5	1			
	SI	3544	50.9	3.91	3.65	4.19	<.0001
Parità	Primipare	116144	21.9	1			
	Multipare	73779	17.3	0.63	0.61	0.64	<.0001
Precedenti aborti (10 anni)	Nessuno	174517	18.7	1			
	Almeno 1	15406	35.3	2.19	2.11	2.27	<.0001
<i><u>Comorbidità da ricovero indice e precedenti ricoveri (2 anni)</u></i>							
Presenza comorbidità	Nessuna	182004	19.9	1			
	Almeno 1	7297	24.4	1.18	1.11	1.24	<.0001
	2 o più	622	26.4	1.28	1.07	1.54	0.009



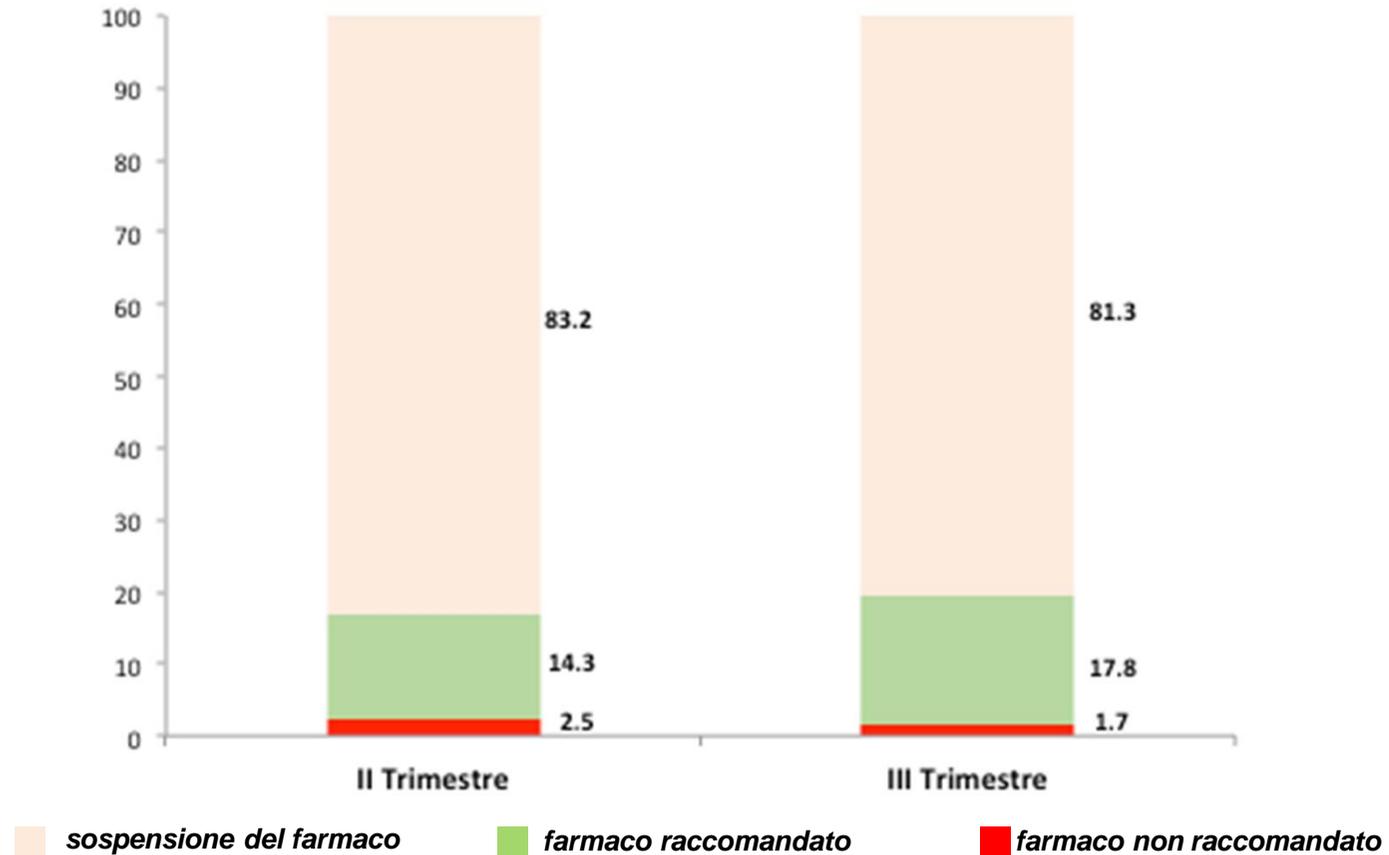
Gli anti-ipertensivi

Anno precedente al concepimento	In gravidanza			
	ACE-inibitori e Sartani	Antipertensivi/ Diuretici/ Betabloccanti/ Calcio antagonisti	Nessun antipertensivo	Totale
ACE-inibitori e Sartani	211 (14.6%)	374 (25.9%)	861 (59.5%)	1446
Antipertensivi/Diuretici/ Betabloccanti/Calcio antagonisti	34 (1.4%)	509 (21.5%)	1820 (77.0%)	2363
Nessun antipertensivo	550 (0.3%)	3417 (1.8%)	182147 (97.9%)	186114
Totale	795 (0.4%)	4300 (2.3%)	184828 (95.9%)	189923

- farmaco raccomandato*
- farmaco non raccomandato*
- sospensione del farmaco*



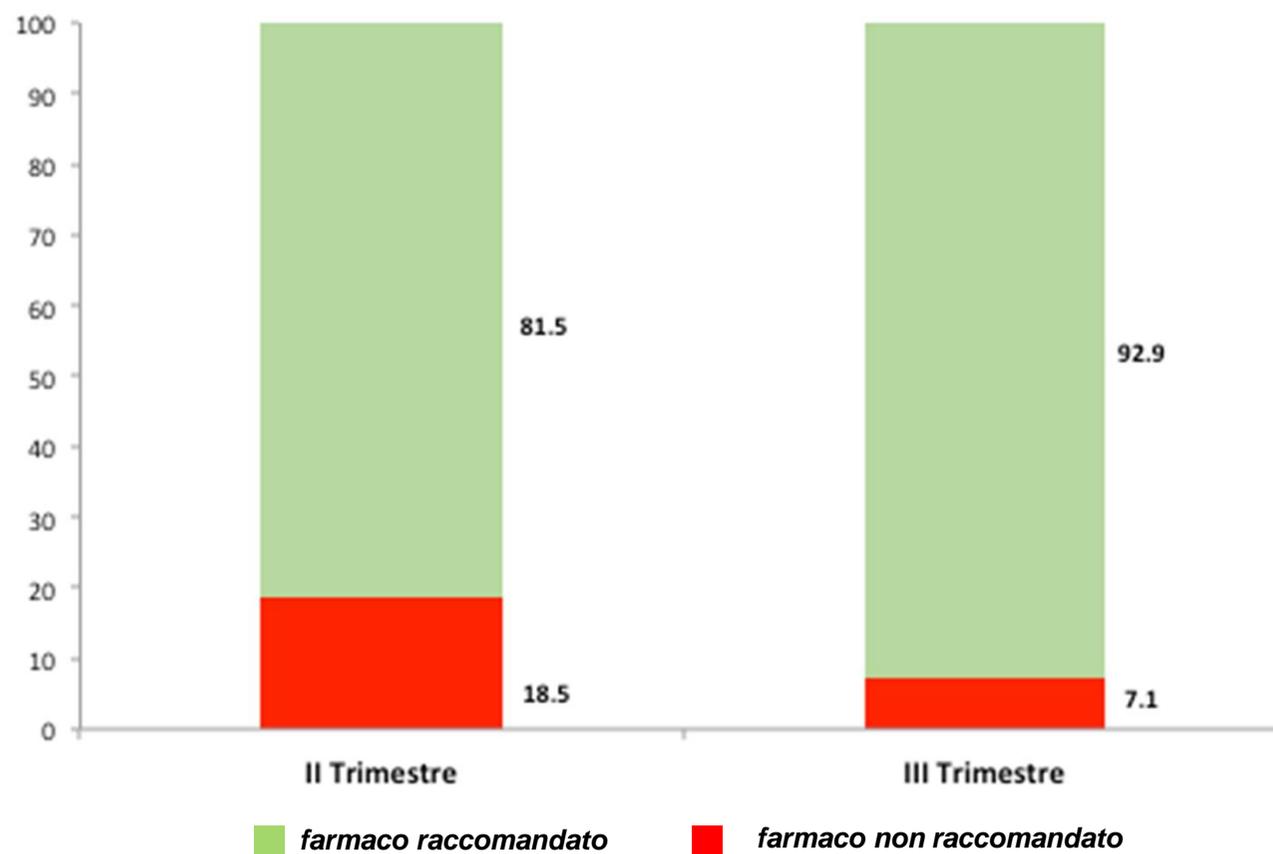
Farmaci antipertensivi prescritti in gravidanza alle donne con ipertensione pregravidica



Donne con ipertensione pregravidica: almeno una prescrizione di antipertensivo nell'anno precedente il concepimento - N=3809



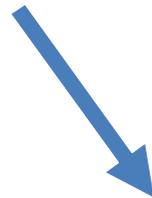
Farmaci antipertensivi prescritti in gravidanza alle donne con ipertensione gestazionale



Donne con ipertensione gestazionale: almeno una prescrizione di antipertensivo in gravidanza - N=3967

Gli antiepilettici

N03							
Gravidanza		I Trimestre		II Trimestre		III Trimestre	
N	%	N	%	N	%	N	%
898	0.5	719	0.4	614	0.3	590	0.3



	Politerapia		Dosaggi elevati	
	N	%	N	%
Gravidanza	116	12.9	144	16.0
I Trimestre	89	9.9	128	14.3
II Trimestre	76	8.5	130	14.5
III Trimestre	83	9.2	156	17.4



Antiepilettici – monoterapia e politerapia

Anno precedente il concepimento	In gravidanza						
	monoterapia		politerapia		nessun antiepilettico		Totale
	N	%	N	%	N	%	N
monoterapia	468	25.3	18	1.0	1361	73.7	1847
politerapia	86	36.8	88	37.6	60	25.6	234
nessun antiepilettico	228	0.1	10	0.0	187604	99.9	187842
Totale	782	0.4	116	0.1	189025	99.5	189923

- switch raccomandato*
- switch non raccomandato*

Antiepilettici – alto e basso dosaggio

Anno precedente il concepimento	In gravidanza						
	basso dosaggio		alto dosaggio		nessun antiepilettico		Totale
	N	%	N	%	N	%	N
basso dosaggio	432	23.0	30	1.6	1415	75.4	1877
alto dosaggio	85	41.7	113	55.4	6	2.9	204
nessun antiepilettico	237	0.1	1	0.0	187604	99.9	187842
Totale	754	0.4	144	0.1	189025	99.5	189923

 *switch raccomandato*
 *switch non raccomandato*



Modificatori dei lipidi

Sostanze modificatrici dei lipidi	Statine (C10AA-C10B)		Altri (C10AB-C10AC-C10AD- C10AX)	
	N	%	N	%
Gravidanza	297	0.16	398	0.21
I Trimestre	129	0.07	75	0.04
II Trimestre	98	0.05	109	0.06
III Trimestre	93	0.05	289	0.15



Modificatori dei lipidi – switch

Anno precedente il concepimento	In gravidanza						
	Statine		Altri		Nessuno		Totale
	N	%	N	%	N	%	N
Statine	65	10.9	9	1.5	524	87.6	598
Altri	1	0.5	29	14.4	172	85.1	202
Nessuno	231	0.1	348	0.2	188544	99.7	189123
Totale	297	0.16	386	0.20	189240	99.6	189923



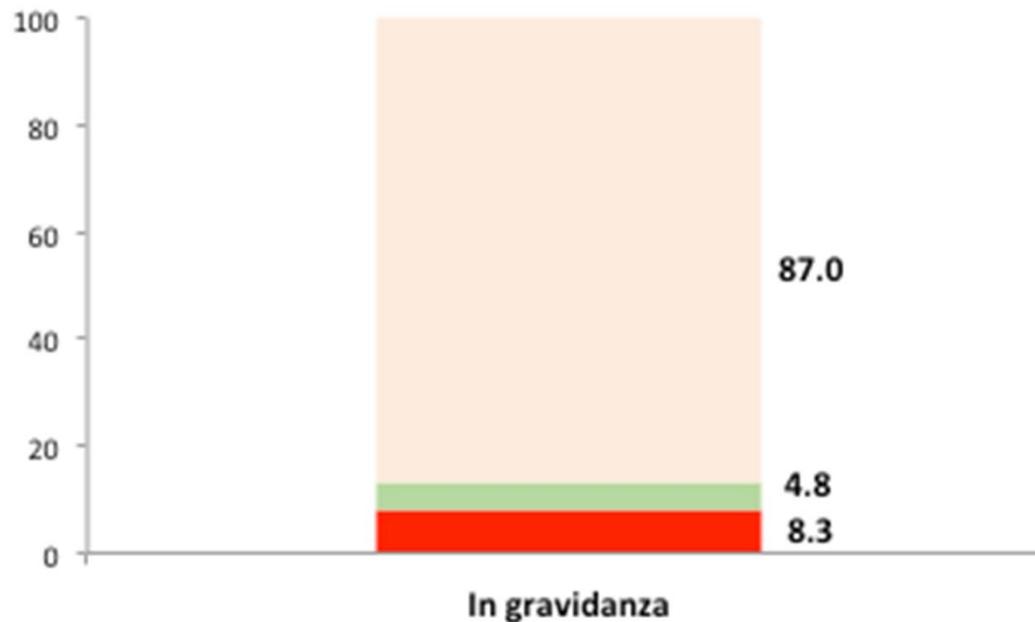
switch raccomandato



switch non raccomandato



Modificatori dei lipidi prescritti in gravidanza alle donne con iperlipidemia pregravidica

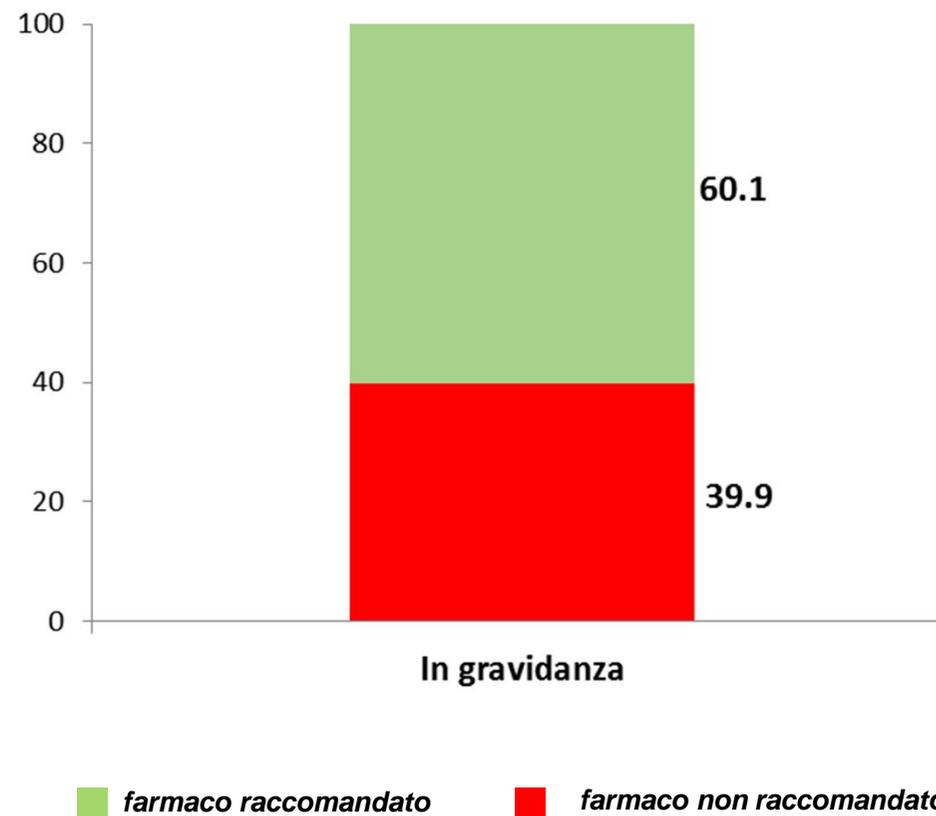


■ sospensione del farmaco ■ farmaco raccomandato ■ farmaco non raccomandato

Donne con iperlipidemia pregravidica: almeno una prescrizione di modificatori dei lipidi nell'anno precedente il concepimento. N=800



Modificatori dei lipidi prescritti in gravidanza a donne con iperlipidemia gestazionale



Donne con iperlipidemia gestazionale: almeno una prescrizione di modificatori dei lipidi in gravidanza - N=579



Gli eparinici

Eparinici	In gravidanza		1° Trimestre		2° Trimestre		3° Trimestre	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Totale (B01AB)	15473	8.1	5032	2.6	6547	3.4	13410	7.1
Enoxaparina (B01AB05)	10089	5.3	3105	1.6	4086	2.2	8608	4.5
Nadroparina (B01AB06)	5526	2.9	1838	1.0	2391	1.3	4526	2.4
Dalteparina (B01AB04)	251	0.1	180	0.1	173	0.1	176	0.1
Bemiparina(B01AB12)	277	0.1	49	0.0	94	0.0	249	0.1
Parnaparina(B01AB07)	168	0.1	22	0.0	38	0.0	135	0.1
Eparina (B01AB01)	63	0.0	11	0.0	22	0.0	48	0.0
Reviparina (B01AB08)	23	0.0	11	0.0	7	0.0	9	0.0
<u>Età</u>								
≤ 35 anni	8756	6.6	2344	1.8	3360	2.5	7716	5.8
> 35 anni	6717	11.6	2688	4.6	3187	5.5	5694	9.8



Conclusioni

- Nell' 81% delle gravidanze, la madre assume almeno un farmaco
- Il consumo di farmaci *potenzialmente teratogeni* o a *rischio di inappropriatezza clinica* risulta limitato, tuttavia esiste la possibilità di migliorare l'appropriatezza prescrittiva di alcune classi di farmaci
- *Progestinici*: molto prescritti, soprattutto in donne con storia di abortività ripetuta pregressa
- *ACE-I/Sartani*: prescrizione contenuta, sebbene una piccola proporzione di donne prosegue la terapia anche dopo il concepimento o inizia ad utilizzarli in gravidanza



Conclusioni

- *Antiepilettici:* utilizzo contenuto, lo switch inappropriato in gravidanza (da mono a politerapia o da basso ad alto dosaggio) si osserva molto raramente
- *Sostanze modificatrici dei lipidi:* utilizzo molto basso, ma presenza di prescrizioni inappropriate tra le donne che iniziano la terapia in gravidanza
- *Eparinici:* maggiormente prescritti nel 3 trimestre e nelle donne over 35



Grazie per l'attenzione!



FDA Pregnancy Categories

FDA Pregnancy Categories

Category	Interpretation
A	<u>Controlled studies show no risk</u> : Adequate, well-controlled studies in pregnant women have failed to demonstrate risk to the fetus.
B	<u>No evidence of risk in humans</u> : Either animal findings show risk, but human findings do not; or, if no adequate human studies have been done, animal findings are negative.
C	<u>Risk cannot be ruled out</u> : Human studies are lacking, and animal studies are either positive for fetal risk or lacking as well. However, potential benefits may justify potential risk.
D	<u>Positive evidence of risk</u> : Investigational or postmarketing data show risk to the fetus. Nevertheless, potential benefits may outweigh risks.
X	<u>Contraindicated in pregnancy</u> : Studies in animals or humans, or investigational or postmarketing reports, have shown fetal risk that clearly outweighs any possible benefit to the patient.



Prescrizioni classificate a rischio teratogeno per trimestre di gravidanza

Farmaci a rischio teratogeno	Trimestre a rischio		
	1°	2°	3°
Antagonisti della Vitamina K (B01AA)			
Amiodarone (C01BD01)			
Sostanza ad azione sul sistema renina angiotensina (C09)			
Inibitori HMG CoA reduttasi (C10AA,C10B)			
Retinoidi per il trattamento della psoriasi (D05BB)			
Retinoidi per il trattamento dell'acne (D10BA01)			
Idrossiprogesterone (G03DA03)			
Tiamazolo (H03BB02)			
Tetracicline (J01AA)			
Fluconazolo (J01AC01)			
Penicillamina e analoghi (M01CC)			
Antiepilettici (N03AA,N03AE,N03AG)			
Litio (N05AN01)			



Prescrizioni classificate a rischio di inappropriatazza per trimestre di gravidanza

Farmaci a rischio di inappropriatazza clinica	Trimestre a rischio		
	1°	2°	3°
Sequestranti acidi biliari, acido nicotinico, ezetimibe (C10AC,C10AD,C10AX09)			
Progestinici (G03D)			
Antigonadotropine e similari (G03XA)			
Glicocorticoidi sistemici (H02AB)			
Derivati dell'acido acetico e sostanze correlate (M01AB14, M01AB15)			
Indometacina (M01AB01)			
Oxicam-derivati (M01AC)			
Derivati dell'acido propionico (M01AE)			
Coxib (M01AH)			
Altri antinfiammatori e antireumatici (M01AH)			



Comorbidity della madre da SDO

Fattore di rischio	Codice ICD-9-CM	
	Nel ricovero per parto/accesso indice in PS	Nei precedenti ricoveri o accessi in PS
Anemie	280-284, 285 (escluso 285.1), 648.2	280-284, 285 (escluso 285.1)
Difetti della coagulazione		286
Malattie cardiache	390-398, 410-429	390-398, 410-429
Anomalie congenite del cuore e del sistema circolatorio	745-747	745-747
Malattie cerebrovascolari	433, 437, 438	430-432, 433, 434, 436, 437, 438
Nefrite, sindrome nefrosica e nefrosi	580-589	580-589
Malattie del collagene	710	710
HIV	042, 079.53, V08	042, 079.53, V08
Malattie della tiroide	240-246, 648.1	240-246
Diabete	250.0-250.9, 648.0	250.0-250.9
Iperensione arteriosa	401-405, 642.0-642.3, 642.9	401-405
BPCO	491-492, 494, 496	491-492, 494, 496
Asma	493	493
Fibrosi cistica	277	277
Miscellanea pneumopatie croniche	500-508, 515-517	500-508, 515-517