



ORDINE DEI MEDICI CHIRURGH  
E DEGLI ODONTOIATRI  
DELLA PROVINCIA DI BERGAMO

# Gestione della gravidanza per i non addetti ai lavori



ORDINE DEI MEDICI CHIRURGH  
E DEGLI ODONTOIATRI  
DELLA PROVINCIA DI BERGAMO

Bergamo, 22 Marzo 2025

## USO DI FARMACI IN GRAVIDANZA

*Georgios Eleftheriou*

[geleftheriou@asst-pg23.it](mailto:geleftheriou@asst-pg23.it)



CENTRO ANTIVELENI DI BERGAMO

# «E' compatibile il farmaco in gravidanza?»



# «E' compatibile il farmaco in gravidanza?»



**Non prenda .... se è in gravidanza o pensa di esserlo (vedere «Non prenda ..».)**

## FARMACI IN GRAVIDANZA



**I farmaci possono ridurre l'assimilazione o interferire con l'azione di alcuni nutrienti fondamentali per la madre**



**Nel corso della gravidanza la donna va incontro a modificazioni dell'apparato cardiovascolare, respiratorio, GI, epatico e renale con conseguenze su assorbimento distribuzione, metabolismo ed eliminazione del farmaco**



**Possibili interazioni sul feto**

«Paziente gravida alla 7° settimana deve iniziare terapia con paroxetina»  
**«E' compatibile il farmaco in gravidanza?»**



# CONFLITTO DI INTERESSI

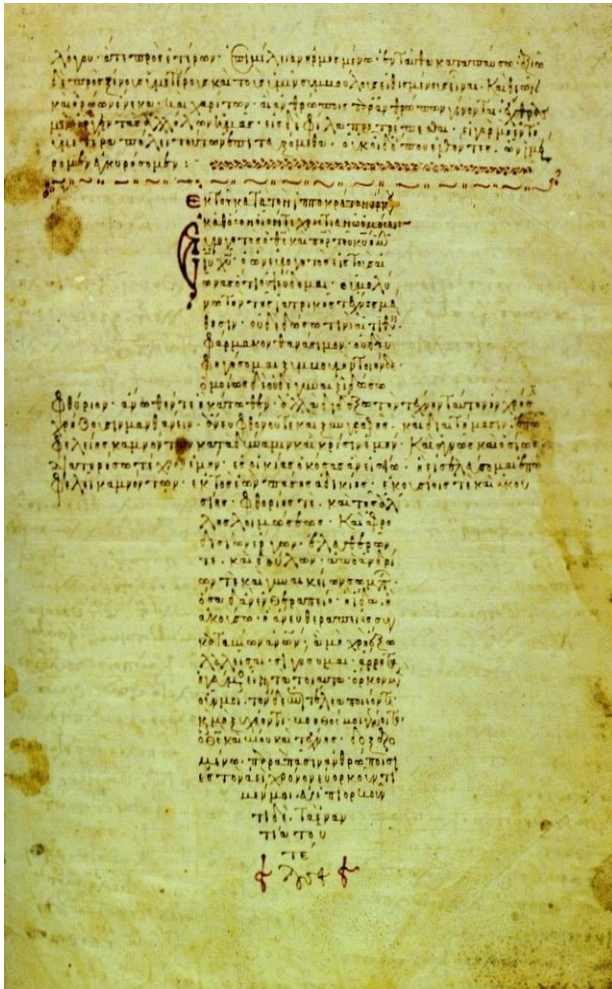


**Interesse della paziente di essere curata**

**Interesse del feto di NON essere intossicato**

**Interesse del medico prescrittore di curare e di NON essere perseguitato**

## FARMACI IN GRAVIDANZA



Ippocrate, 460-377 a.C

di curare ogni paziente con  
scrupolo e impegno....

mi asterrò dal recar danno e  
offesa....





- 1. Cosa sono i Centri d'Informazione Teratologica**
- 2. Fonti di informazioni**
- 3. Principi generali di teratogenesi**
- 4. Conclusioni**

## PREMESSA

### **Centri di Informazione Teratologica** (Teratology Information Services - TIS)

**Dal 2002 è attivo presso il Centro Antiveneni di Bergamo**

*un Servizio d'Informazione*

*sull'uso di Farmaci in Gravidanza e Allattamento*

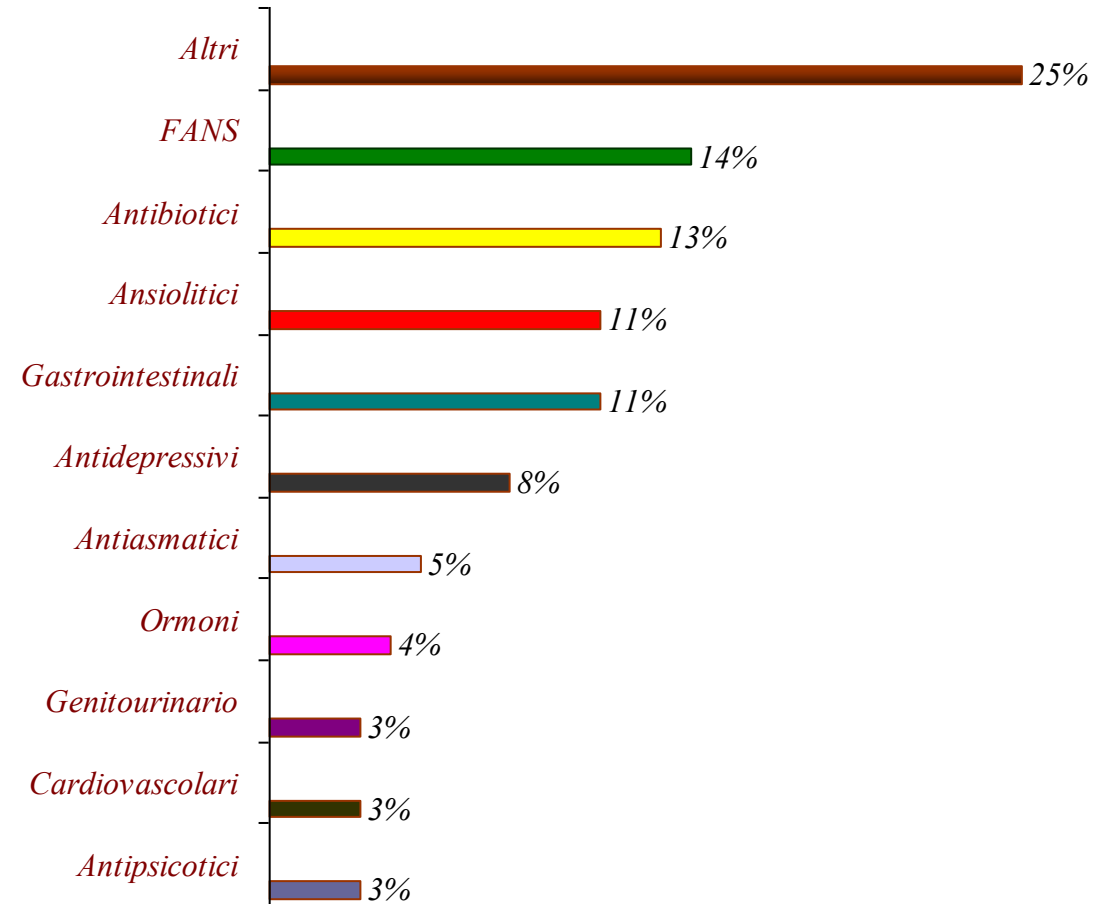
### **Obiettivo**

**dare informazioni indipendenti sull'uso di farmaci in gravidanza e**

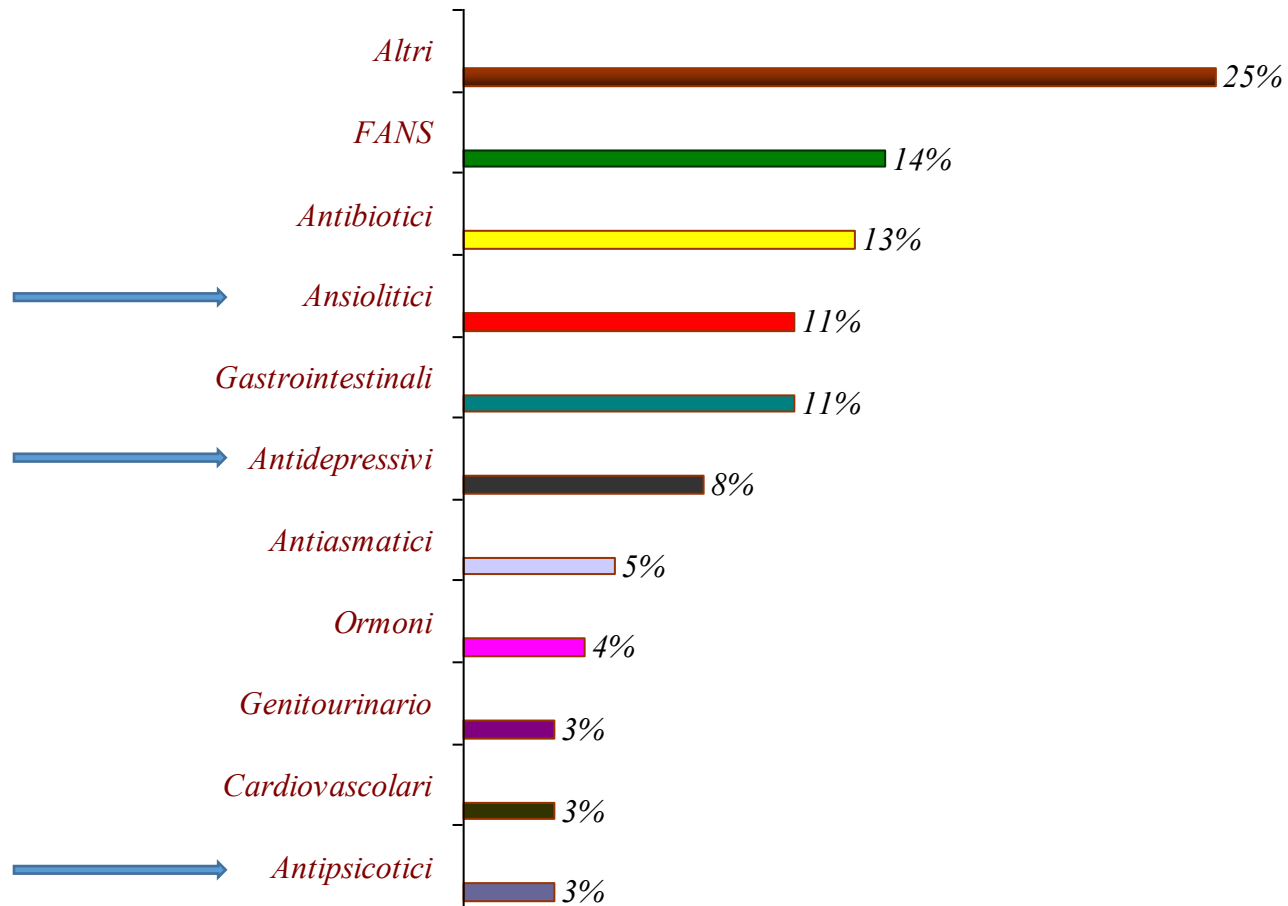
**allattamento,**

**basate sulla letteratura scientifica più accreditata**

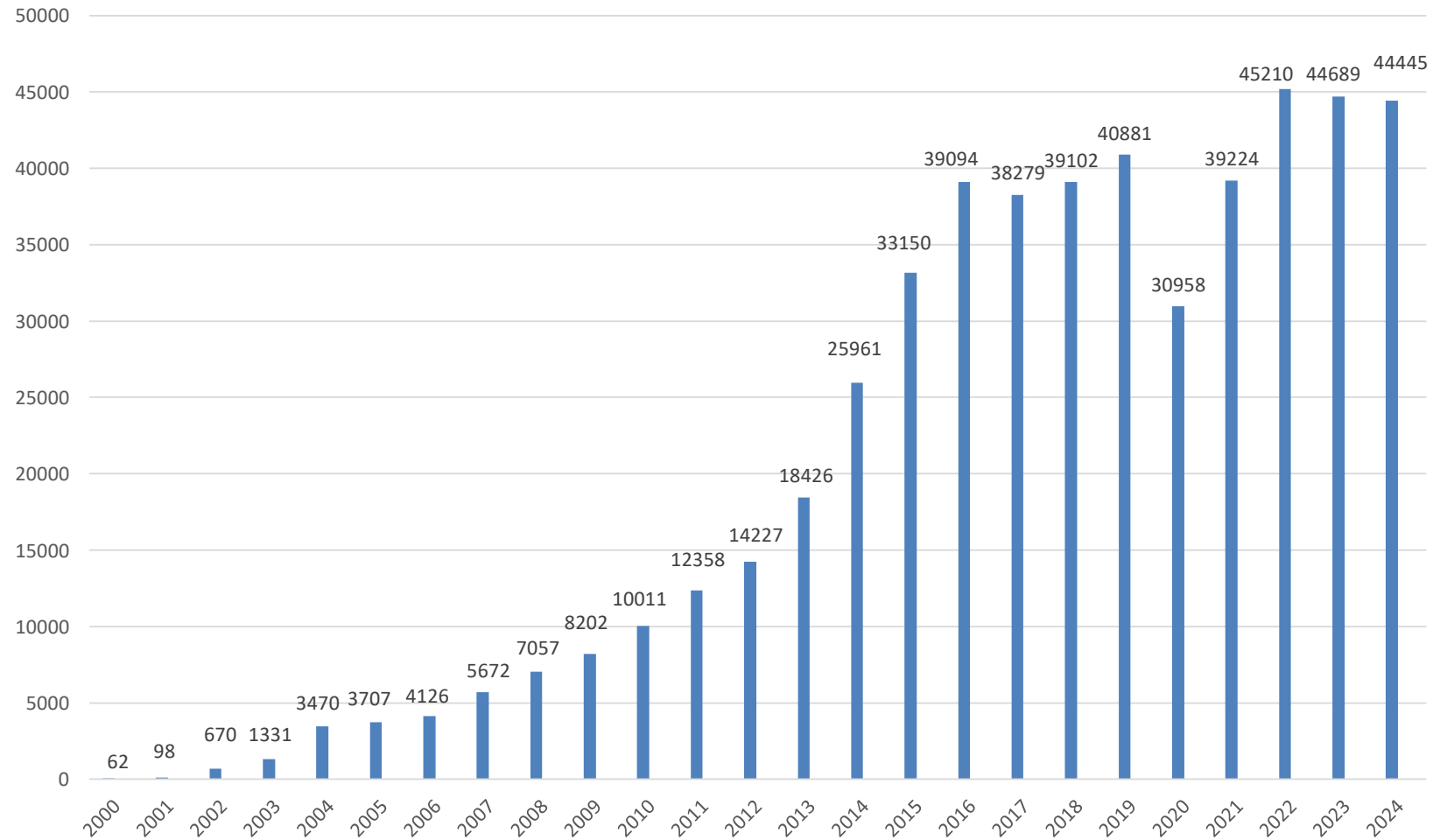
## Classi di farmaci in gravidanza Centro Antiveleni Bergamo



## Classi di farmaci in gravidanza Centro Antiveleni Bergamo



## BERGAMO TIS ACTIVITY



Georgios Eleftheriou - Centro Antiveleni - ASST Ospedale Papa Giovanni XXIII - Bergamo



# Fonti di informazione

## Dr Google

Farmaci in gravidanza... lasciamo perdere (Circa 22.600.000 risultati in 0,36 secondi)

## I foglietti informativi dei farmaci

sono in massima parte di scarsa utilità per i professionisti

## I libri

fonte potenzialmente esaustiva, ma possono contenere informazioni incomplete o datate e non possono essere facilmente aggiornati. Inoltre, vengono molto raramente sottoposti a una revisione fra pari e, come risultato, possono contenere errori o riflettere opinioni personali piuttosto che rigorose valutazioni di prove di efficacia (circa un centinaio...)

## Manuali

- Briggs G *et al*; 2021: Drugs in Pregnancy and Lactation
- Schaefer C *et al*; 2015: Drugs during pregnancy and lactation

## Banche dati

- Micromedex
- Reprotox



# Fonti di informazione

## Siti web istituzionali; bollettini indipendenti...

- Motherisk ([www.mothertobaby.org](http://www.mothertobaby.org))
- OTIS ([www.otispregnancy.org](http://www.otispregnancy.org))
- ENTIS ([www.entis-org.eu](http://www.entis-org.eu))

The logo for OTIS (Occupational Teratology Information Service) consists of the word "OTIS" in a bold, blue, sans-serif font.

## Le riviste biomediche

è un processo che richiede tempo, denaro e probabilmente competenze nella ricerca e nella valutazione critica dell'informazione

- Test su animali
- Trial clinici
- Studi epidemiologici



## VALUTAZIONE STUDI SCIENTIFICI

---

---

- **Test su animali:** i risultati non sempre sono trasferibili nell'uomo
- **Trial clinici:** rappresentano il “gold standard”, ossia la standard di riferimento, nella valutazione di efficacia di un intervento sanitario, ma ovviamente le donne gravide sono escluse per motivi etici.

**N.B. «Eleven babies die after Dutch women given Viagra-like drug in trial: 17/90 with respiratory problems vs 3/90 in the placebo group» - The Guardian, July 2018**

### STUDI DESCRITTIVI

- **Case-report:** descrizione di un caso tipico; può sollecitare altri autori alla descrizione di associazioni simili tenendo però conto del pericolo del “me-too phenomenon” (Smithells, 1974)
- **Case-series:** descrizione di elevato numero di casi; può allertare i clinici a ulteriori e più approfonditi studi epidemiologici.

## VALUTAZIONE STUDI SCIENTIFICI

# The Hierarchy of Medical Evidence



# VALUTAZIONE STUDI SCIENTIFICI

---

---

## GLI STUDI OSSERVAZIONALI

- **Studi caso-controllo (retrospettivo):** identificazione dei casi (individui affetti da una malattia/condizione) e dei controlli (individui che non hanno la malattia/condizione dei casi); *è un film in dietro*: si valuta la frequenza di esposizione in un gruppo di malati (casi) confrontata con quella in un gruppo di sani (controlli).

Esempio di studio caso-controllo: Adenocarcinoma della vagina in bambine e giovani donne ed esposizione materna a dietilstilbestrolo (DES) in gravidanza. Lo studio (Herbst 1971) ha evidenziato una forte associazione tra uso di DES nel primo trimestre di gravidanza e malattia nelle figlie. In 7 degli 8 casi le madri avevano fatto uso di DES, a confronto con 0 su 32 controlli.

# VALUTAZIONE STUDI SCIENTIFICI

---

---

## GLI STUDI OSSERVAZIONALI

- **Coorte (prospettico):** il gruppo delle persone esposte da studiare (coorte) sono selezionate prima della comparsa della malattia in studio e viene osservata per un periodo di tempo (follow-up) per determinare la frequenza della malattia; è un film in avanti.

Esempio di studio di coorte: è stato condotto uno studio per valutare la relazione tra esposizione durante il 1° trimestre di una gravidanza agli ACE inibitori e frequenza di malformazioni congenite; la coorte era di 29.507 neonati nati tra il 1985 - 2000, di cui 209 neonati da madri esposte ad ACE inibitori e 29.096 neonati da madri non esposte ad alcun farmaco anti-ipertensivo. La percentuale di neonati con malformazioni era 7.1% vs 2.6%.

# VALUTAZIONE STUDI SCIENTIFICI

---

---

## Meta analisi

- Procedura di revisione quantitative degli studi; vengono combinati i risultati di diversi studi producendo un RR riassuntivo.

Esempio di meta-analisi: Valutazione dei farmaci antipertensivi in ipertensione pre-gravidica e gli eventi avversi perinatali quali preeclampsia, ipertensione grave, distacco di placenta, parto cesareo, età gestazionale al parto, parto pretermine, SGA e morte perinatale nelle donne in gravidanza con ipertensione cronica. Sono stati identificati 36 studi clinici, di questi 14 sono stati esclusi per non aver soddisfatto i criteri di inclusione. I 22 studi (14 studi randomizzati e 8 studi di coorte, 3 prospettici e 5 retrospettivi) hanno arruolato 4.464 donne. In conclusione, la nifedipina può rappresentare una ragionevole opzione terapeutica per le donne in gravidanza con ipertensione poiché ha dimostrato una riduzione del rischio di ipertensione grave senza compromissione della sicurezza del feto.

George R et al., Comparative efficacy and safety of oral nifedipine with other antihypertensive medications in the management of hypertensive disorders of pregnancy. A meta-analysis of randomized controlled trials *J Hypertens* . 2022 Oct 1;40(10):1876-1886.

# Fonti di informazione

## Dr Google

... lasciamo perdere (circa 1.460.000.000 risultati in 0,18 secondi)

## I foglietti informativi dei farmaci

sono in massima parte di scarsa utilità

## I libri

fonti potenzialmente esaustive, ma non complete o datate e non possono essere facilmente aggiornate. In alternativa, una revisione fra pari e, come risultato, possono contenere informazioni che non hanno subito le rigorose valutazioni di prove di efficacia (circa un centinaio di pagine)

## Manuali

- Briggs G
- Schaefer

## Banche

- 
- 

Perché tutto questo?

Da dove iniziata tale ricerca?



Sir, ...

15 righe che cambiano la storia



### THALIDOMIDE AND CONGENITAL ABNORMALITIES

SIR,—Congenital abnormalities are present in approximately 1·5% of babies. In recent months I have observed that the incidence of multiple severe abnormalities in babies delivered of women who were given the drug thalidomide ('Distaval') during pregnancy, as an anti-emetic or as a sedative, to be almost 20%.

These abnormalities are present in structures developed from mesenchyme—i.e., the bones and musculature of the gut. Bony development seems to be affected in a very striking manner, resulting in polydactyly, syndactyly, and failure of development of long bones (abnormally short femora and radii).

Have any of your readers seen similar abnormalities in babies delivered of women who have taken this drug during pregnancy?

Hurstville, New South Wales.

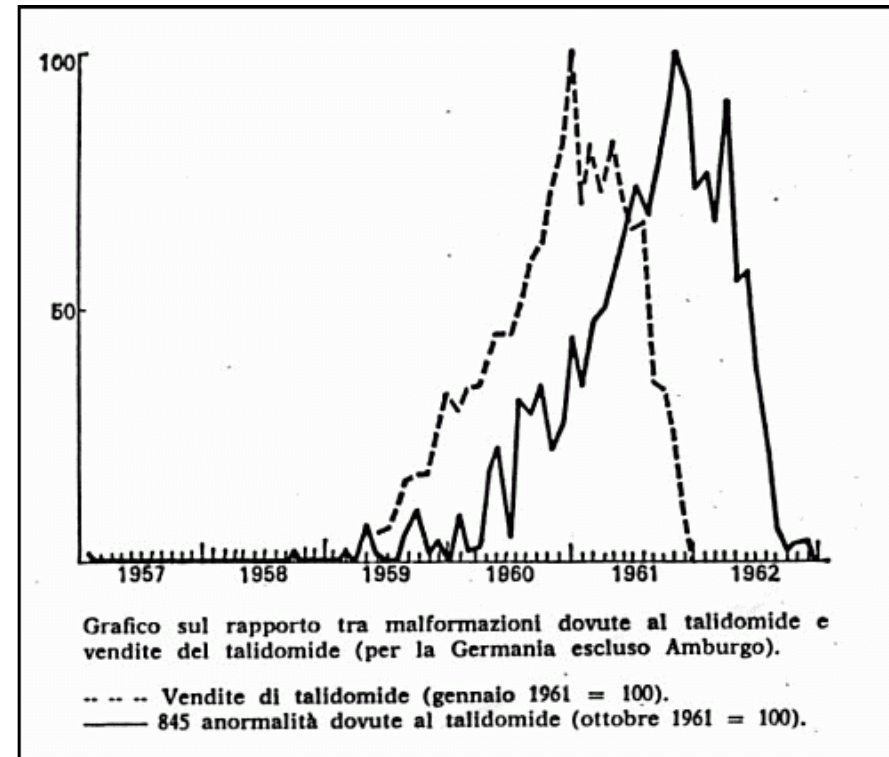
W. G. McBRIDE.

\* \* \* In our issue of Dec. 2 we included a statement from the Distillers Company (Biochemicals) Ltd. referring to "reports from two overseas sources possibly associating thalidomide ('Distaval') with harmful effects on the foetus in early pregnancy". Pending further investigation, the company decided to withdraw from the market all its preparations containing thalidomide.—ED.L.

Lancet 1961; ii: 1358

# Talidomide

The frequency of the epidemiologically occurring malformations in Germany followed the absolute sales of Thalidomide with a time-lag of a little less than one. Eight to nine months after the withdrawal of Thalidomide from the market the wave of typical malformations disappeared as suddenly as they had appeared, after the same time-lag as followed the introduction of the drug.



(Hennina Sjostrom and Robert Nilsson, **Thalidomide and the Power of the Drug Companies**, page 156.)

# Talidomide

**Frances Oldham Kelsey (1914-2015)**

Fu famosa per aver negato l'autorizzazione della FDA alla commercializzazione della talidomide sul mercato statunitense.

**.... non ho detto che il farmaco non può essere approvato. Ho detto solo che mi serve più tempo per studiarlo.....**



Medaglia di valor civile, 1962

# Tossicologia e Teratogenesi

*«Omnia venenum sunt: nec sine veneno quicquam existit.  
Dosis sola facit, ut venenum non fit»*



## ***DOSE***

quantità di sostanza esogena assorbita nell'organismo in uno determinato periodo di tempo

Tossina botulinica: dose letale 1  $\mu$ /kg per os, 1-2 ng/kg per via inalatoria (1gr uccide 1.000.000 di persone)

# Difetti congeniti

cause

• <b>sconosciute (multifattoriali)</b>	<b>66 %</b>	→	p.es. mutazioni geni TGFA, TGFB3 ecc. e fumo di sigarette
• <b>mutazioni</b>	<b>17 %</b>		
• <b>anomalie cromosomiche</b>	<b>10 %</b>		
• <b>ambientali</b>	<b>7 %</b>		
- malattie materne e problemi meccanici	2 %		
- infezioni materne	2 %		
- farmaci e xenobiotici	2 %		
- radiazioni	1 %		

CDC - <https://www.cdc.gov/ncbddd/birthdefects/surveillancemanual/chapters/manual.html>

# Principi generali di teratogenesi

## Fattori materni

- via di esposizione e assorbimento
- modalità di assunzione (singola o TP cronica)
- variabilità su base genetica (metaboliti attivi)

## Fattori embrio-fetali

- stadio dello sviluppo
- dose al bersaglio

## Fattori farmaco-tossicologici

- caratteristiche intrinseche
- relazione dose-risposta



**Livello di esposizione al di sotto del quale non si osservano effetti teratogeni.**



**Il passaggio attraverso la placenta avviene tanto più facilmente quanto:**

- più la molecola è piccola  
( $pm < a 1000 Da$ )
- più la molecola è liposolubile
- meno la molecola è polare.

# Principi generali di teratogenesi

## Fattori materni

- via di esposizione e assorbimento

MACROGOL  
(Polyethylene Glycol 3350)  
NON ASSORBIBILE

Biologicamente inerte, non assorbibile lassativo osmotico

Lyseng-Williamson KA. Drugs Ther Perspect. 2018;34(7):300-310.

## DIARREA NEONATALE

Assorbimento 0.28%

Escrezione fecale e inalterato nelle urine 0.2%

Differenza tra assorbimento ed escrezione = 0.08%

Dose di 40g x colonscopia = 0.03g (30 mg) che  
potrebbero essere escreti nel latte

**Dose pediatrica per stipsi (6 mesi)**

**4 gr/d**

# Principi generali di teratogenesi

Stadio dello sviluppo (settimane)

		embrione					feto					
1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	20-36	38	
		sistema nervoso centrale										
		cuore										
			arti									
			occhio									
				denti								
				palato								
				genitali esterni								
			orecchio									
aborto		alterazioni morfologiche					alterazioni funzionali o morfologiche minori					

# Contraccettivi orali

Stadio dello sviluppo (settimane)


		embrione					feto					
1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	20-36	38	
		sistema nervoso centrale										
		cuore										
		arti										
		occhio										
			denti									
			palato									
			genitali esterni									
		orecchio										
aborto		alterazioni morfologiche					alterazioni funzionali o morfologiche minori					

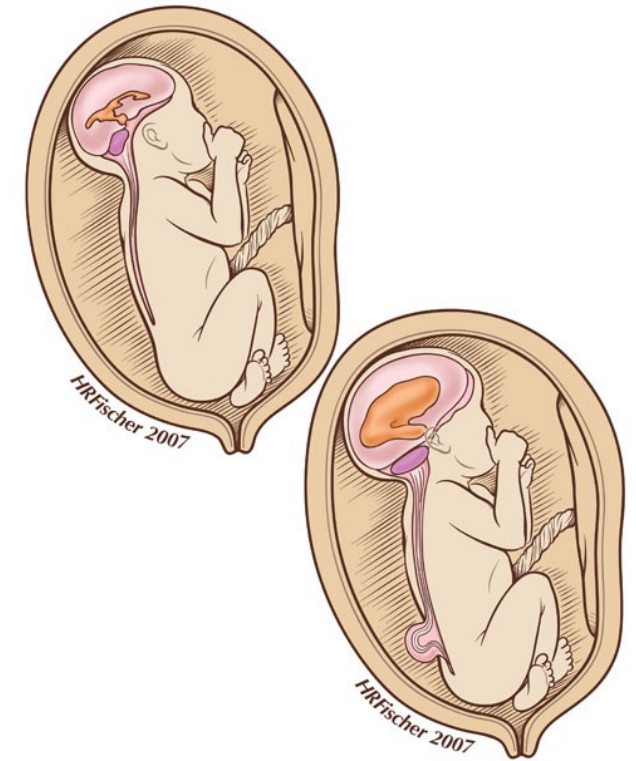


ORAL CONTRACEPTIVES  
 THE BIRTH CONTROL SERIES

# Acido Valproico

Stadio dello sviluppo (settimane)

		embrione					feto						
1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	20-36	38		
		sistema nervoso centrale											
		cuore											
		arti											
		occhio											
		denti											
		palato											
		genitali esterni											
		orecchio											
aborto	alterazioni morfologiche						alterazioni funzionali o morfologiche minori						



# Malformazioni congenite

Nella popolazione generale

3 - 4 %

- evidenti alla nascita
- evidenti nelle successive fasi dello sviluppo

Alterazioni morfologiche o funzionali

- aborti spontanei
- ritardo di crescita intrauterina
- alterazioni funzionali degli organi di senso e del SNC
- disturbo del neuro-sviluppo (p.e. disturbi spettro autistico)
- tumori

## Aumentata incidenza delle malformazioni: cause

- *nuovo farmaco teratogeno oppure vecchio farmaco rivalutato*
- valutazione neonatale più attenta e frequente
- aumentato reporting
- nuove tecniche diagnostiche
- aumento esposizione di noto farmaco teratogeno
- aumento sopravvivenza neonati con malformazioni

## Esempio: aumentata incidenza dell' autismo

*University of Pennsylvania: dal 2000 ad oggi l'incidenza dell'autismo sale dallo 0,3% all' 1,5% di casi certificati; da 1 caso su 1000 bambini nel 1970 a 1 su 59 di oggi.*

### Cause

- **ri-catalogazione delle diagnosi:** l'aumento dei casi di autismo è andato di pari passo con la diminuzione delle diagnosi di altri disturbi, quali la disabilità intellettiva e il ritardo mentale.
- valutazione più attenta e frequente e aumentato reporting
- legame tra l'incidenza dell'autismo e l'età e patologie dei genitori
- \*«aumento esposizione di noto farmaco considerato non teratogeno»

\* *PARACEFAMOLO !!!!*

## Farmaci da evitare o da usare secondo criteri ben definiti in rapporto a indicazione e/o età gestazionale

### 1° trimestre

- 
- cumarinici
- retinoidi
- metimazolo
- antineoplastici
- metotrexate
- antiepilettici

### 2° trimestre

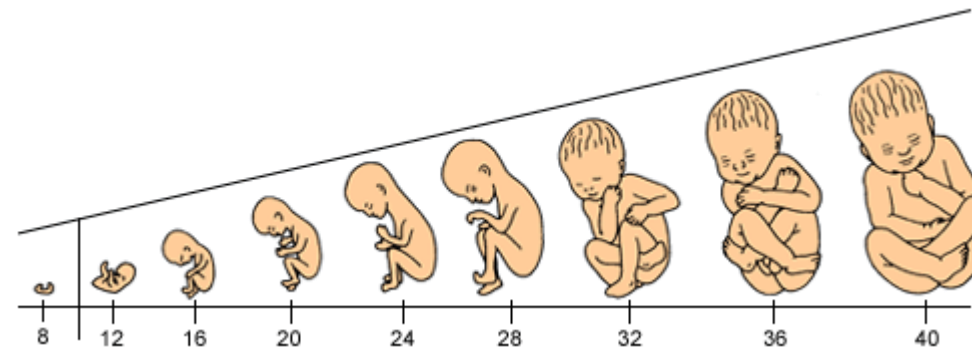
- ACE inibitori
- tetracicline

### 3° trimestre

- FANS (dalla 30<sup>w</sup>)  
ma....
- aminoglicosidi

### pre-parto

- (benzodiazepine)
- (antidepressivi)



## CONCLUSIONI

**LA SALUTE DEL FETO DIPENDE DALLA SALUTE  
DELLA MADRE**

**PER CUI IL TRATTAMENTO**

**NON DEVE ESSERE DIFFERENTE DALLA TERAPIA  
CHE RICEVONO LE PAZIENTI NON GRAVIDE**

Tenenenbein M, J Toxicol Clin Toxicol. 2001;39(7):721-6

**IN CONCLUSIONE....**

## STRATEGIE

scelta del farmaco più studiato

scelta della dose minima efficace

evitare associazioni a rischio

non dimentichiamoci dell'acido folico

diagnostica prenatale !

## CENTRI DI INFORMAZIONE TERATOLOGICA

---

**BERGAMO**

**800.88.33.00**

**ROMA**

**06 30156298**

**FIRENZE**

**055-7946731**

**MILANO**

**02-66101029**



**IN ATTESA DELLA TERAPIA FARMACOLOGICA**



ORDINE DEI MEDICI CHIRURGHI  
E DEGLI ODONTOIATRI  
DELLA PROVINCIA DI BERGAMO



Ospedale  
di Bergamo

Sistema Socio Sanitario



Regione  
Lombardia

ASST Papa Giovanni XXIII

CENTRO ANTIVELENI DI BERGAMO



ORDINE DEI MEDICI CHIRURGHI  
E DEGLI ODONTOIATRI  
DELLA PROVINCIA DI BERGAMO



Mamma,  
non voltare  
le spalle  
alla salute.

**Durante la gravidanza e l'allattamento  
puoi curarti senza nuocere al tuo bambino.**

Evita il "fai da te", anche con i cosiddetti prodotti naturali.  
Non sospendere e non assumere farmaci di tua iniziativa.  
Parlane col tuo medico o chiamaci.

**800.883.300**

Il nostro centro di informazione sui farmaci è a tua disposizione.  
Chiama il numero verde, il servizio di consulenza è gratuito.

Segreteria 035 2674800 Fax 035 2674835  
e-mail clinica@pgg23.it



Ospedale di Bergamo



Regione Lombardia



ASST Ospedale  
Papa Giovanni XXIII

*Grazie per  
l'attenzione!*

*Georgios Eleftheriou*

[geleftheriou@asst-pg23.it](mailto:geleftheriou@asst-pg23.it)



CENTRO ANTIVELENI DI BERGAMO

