



RAPPORTI ISTISAN 16|29

ISSN: 1123-3117 (cartaceo) • 2384-8936 (online)

Consumo di farmaci in gravidanza e appropriatezza prescrittiva nella regione Lazio

A. Maraschini, M. Ventura, S. Senatore,
S. Andreozzi, U. Kirchmayer, M. Davoli, S. Donati



EPIDEMIOLOGIA
E SANITÀ PUBBLICA

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

**Consumo di farmaci in gravidanza
e appropriatezza prescrittiva nella regione Lazio**

Alice Maraschini (a), Martina Ventura (b),
Sabrina Senatore (c), Silvia Andreozzi (a), Ursula Kirchmayer (b),
Marina Davoli (b), Serena Donati (a)

*(a) Centro Nazionale Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute,
Istituto Superiore di Sanità, Roma*

(b) Dipartimento di Epidemiologia, Servizio Sanitario Regionale, Regione Lazio, Roma

(c) Dipartimento di Prevenzione Medico, ASL di Milano, Milano

ISSN: 1123-3117 (cartaceo) • 2384-8936 (online)

Rapporti ISTISAN
16/29

Istituto Superiore di Sanità

Consumo di farmaci in gravidanza e appropriatezza prescrittiva nella regione Lazio.

Alice Maraschini, Martina Ventura, Sabrina Senatore, Silvia Andreozzi, Ursula Kirchmayer, Marina Davoli, Serena Donati

2016, 76 p. Rapporti ISTISAN 16/29

Il consumo di farmaci durante la gravidanza è argomento di grande interesse soprattutto per quanto riguarda i farmaci a rischio di inappropriata clinica e quelli teratogeni. In Italia gli studi *population-based* relativi al consumo di farmaci in gravidanza sono pochi e non recenti. Il progetto ha adottato una duplice metodologia: uno studio di popolazione generale basato sul linkage di sistemi informativi sanitari e un'indagine campionaria condotta in 3 punti nascita della Regione Lazio. Lo studio di popolazione generale ha incluso 189.923 donne, l'81% delle quali ha ricevuto almeno una prescrizione in gravidanza. I principi attivi a rischio teratogeno più prescritti sono gli ACE-inibitori/sartani (0,3%). I farmaci a rischio di inappropriata clinica prescritti più frequentemente sono il progesterone (19%) e i glicocorticoidi per uso sistemico (2,4%). Tra le 562 donne intervistate dall'indagine campionaria il 91% ha assunto almeno un farmaco durante la gravidanza. L'assunzione di acido folico è risultata appropriata solo per il 19% delle donne che lo hanno assunto. Nel Lazio l'utilizzo di farmaci durante la gravidanza è molto diffuso, in linea con altri studi europei. Le prescrizioni clinicamente inappropriate o a rischio teratogeno sono molto contenute ma non del tutto assenti, è pertanto opportuno un aggiornamento dei professionisti sanitari sulle criticità prescrittive evidenziate.

Parole chiave: Farmaci; Gravidanza; Appropriatezza prescrittiva

Istituto Superiore di Sanità

Drug consumption during pregnancy in Latium, Italy.

Alice Maraschini, Martina Ventura, Sabrina Senatore, Silvia Andreozzi, Ursula Kirchmayer, Marina Davoli, Serena Donati

2016, 76 p. Rapporti ISTISAN 16/29 (in Italian)

Drug consumption during pregnancy is a matter of concern, especially regarding drugs at risk or teratogens. The present study aimed at analyzing drug use patterns in pregnancy performing two different methodologies: a cross-sectional population study and a sample survey carried out in three birth centers in Latium. The population study included 189.923 women, 81% of which received at least one prescription during pregnancy. Among potential teratogens, ACE inhibitors/sartans were prescribed in 0.3% of pregnancies. Inappropriate drugs most frequently prescribed are progesterone for miscarriage treatment (19%) and glicocorticoids for systemic use (2.3%). Among 562 women respondents to sample survey 91% have taken at least a drug during pregnancy. Intake of folic acid was appropriate only for 19% of the sample. In Latium the drug assumption during pregnancy is widespread. Prescriptions clinically inappropriate or at teratogenic risk are very small but not entirely absent, therefore it is appropriate to update health care professionals on critical prescriptions highlighted in the study.

Key words: Drugs; Pregnancy; Prescription appropriateness

Per informazioni su questo documento scrivere a: serena.donati@iss.it

Il rapporto è accessibile online dal sito di questo Istituto: www.iss.it.

Citare questo documento come segue:

Maraschini A, Ventura M, Senatore S, Andreozzi S, Kirchmayer U, Davoli M, Donati S. *Consumo di farmaci in gravidanza e appropriatezza prescrittiva nella regione Lazio*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (Rapporti ISTISAN 16/29).

Legale rappresentante dell'Istituto Superiore di Sanità: *Gualtiero Ricciardi*

Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 114 (cartaceo) e n. 115 (online) del 16 maggio 2014

Direttore responsabile della serie: *Paola De Castro*

Redazione: *Paola De Castro* e *Sandra Salinetti*

La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori, che dichiarano di non avere conflitti di interesse.



INDICE

Introduzione	1
Studio di popolazione arruolata da Sistemi Informativi Sanitari	3
Fonti dei dati.....	3
Metodi.....	4
Risultati.....	7
Approfondimenti relativi ad alcune classi farmaci a rischio di inappropriata clinica.....	13
Approfondimenti relativi ad alcune classi farmaci a rischio teratogeno.....	17
Considerazioni conclusive.....	22
Indagine conoscitiva sul consumo dei farmaci in gravidanza	23
Tipo di studio.....	23
Popolazione.....	23
Questionario.....	24
Raccolta dei dati.....	24
Management dei dati.....	25
Analisi statistica.....	25
Risultati.....	25
Dimensione del campione e tassi di adesione.....	25
Caratteristiche del campione.....	26
Assistenza in gravidanza.....	28
Stato di salute della madre.....	29
Utilizzo di prodotti terapeutici in gravidanza: esperienza delle donne.....	30
Consumo di prodotti terapeutici.....	32
Acido folico.....	36
Consumo di prodotti nutrizionali in gravidanza: esperienze delle donne.....	43
Stili di vita in gravidanza: fumo e alcol.....	44
Conclusioni	49
Bibliografia	51
Appendice	
Questionario per l'indagine conoscitiva sul consumo dei farmaci in gravidanza.....	55

INTRODUZIONE

A partire dalla tragedia della talidomide negli anni '60 (1) l'utilizzo di farmaci durante la gravidanza è stato motivo di apprensione sia per le donne che per i professionisti sanitari. Da quel momento sono stati pubblicati numerosi studi sulla possibile associazione tra l'assunzione di farmaci in gravidanza e danni teratogeni (2), ma l'impossibilità di includere le gestanti in trial clinici per evidenti ragioni etiche, ha prodotto evidenze scientifiche, ancora oggi, poco robuste (3, 4). La valutazione del rapporto beneficio/danno legato all'utilizzo di un farmaco durante la gravidanza si è basata solo su sperimentazioni animali, studi osservazionali o coorti selezionate di donne (5). Per molti farmaci le informazioni relative al profilo di sicurezza in gravidanza sono lacunose perché i dati scientifici possono essere incompleti, non conclusivi e talora contraddittori e ambigui. Nonostante meno dell'1% di tutti i farmaci siano noti come teratogeni (6), il valore medio del rischio teratogeno percepito da operatori sanitari, studenti di area sanitaria e dalle donne è superiore al rischio descritto nei riferimenti scientifici per tutte le categorie e per tutti i farmaci (7). Appare quindi prioritario garantire una maggiore e migliore informazione e formazione sull'uso appropriato dei farmaci in gravidanza sia per i medici prescrittori che per le donne (8). La comunicazione del rischio alle donne rappresenta in generale un'area critica perché i principi scientifici da cui dipende un evento possono essere difficili da tradurre in un linguaggio corrente e perché quantificare la probabilità di un rischio in ambito biomedico non è semplice. La sicurezza difatti non equivale ad una assenza di rischio, piuttosto dipende da un equilibrio dinamico tra il livello di rischio che siamo disposti ad accettare e i benefici che ci attendiamo da quella determinata procedura/terapia. Secondo la *Food and Drug Administration* (FDA) (9) un prodotto sicuro comporta rischi ragionevoli, se paragonati al beneficio atteso e alle alternative disponibili. Il web rappresenta una fonte di informazione molto utilizzata dai cittadini che hanno difficoltà ad orientarsi nei messaggi veicolati, non sempre univoci né basati su prove di efficacia. Uno studio del 2013 ha monitorato 25 siti internet ed ha evidenziato una forte incoerenza nelle informazioni relative ai farmaci segnalati come sicuri per l'uso in gravidanza (10). Solo il 52% dei siti web presi in esame suggeriva di rivolgersi ad un sanitario prima di interrompere o iniziare una terapia durante la gravidanza, e meno della metà (40%) ne raccomandava l'assunzione solo quando necessario (10). In un'indagine pubblicata nel 2001 è emerso che le donne hanno una percezione del rischio di malformazioni legate all'assunzione in gravidanza di farmaci non teratogeni nettamente superiore rispetto alla loro reale teratogenicità. La percezione dei medici è risultata più in linea con i dati scientifici, sebbene sempre superiore al valore reale (7).

Tuttavia, dati europei indicano che un elevato numero di donne assume farmaci nel periodo gestazionale. In Svezia, su oltre 100.000 donne in gravidanza che avevano partorito nel 2007, il 57% circa ha ricevuto almeno una prescrizione farmaceutica (11). Alcuni studi realizzati tra la fine degli anni '90 e il 2007 in Norvegia, in una regione della Scozia e nei Paesi Bassi riportano prescrizioni a carico del 79-85% delle donne in gravidanza (12-14) con valori superiori al 95% in uno studio condotto in Germania negli anni 2000-2001 (15). Si tratta per lo più di studi che hanno utilizzato i sistemi di monitoraggio delle prescrizioni farmaceutiche. L'utilizzo di tali fonti di dati può tuttavia sottostimare il reale consumo a causa della mancata rilevazione dei farmaci non soggetti a prescrizione medica e, allo stesso tempo, può introdurre una distorsione dovuta alla variabilità nella *compliance* ai trattamenti prescritti. Le indagini campionarie, realizzate intervistando direttamente le donne che partoriscono, offrono il vantaggio di rilevare la totalità dei principi attivi assunti in gravidanza, compresi quelli non prescrivibili. Le indagini presentano però lo svantaggio di affidare al ricordo della donna il tipo di prodotto assunto e il

suo dosaggio producendo così un possibile *bias*. Una recente revisione sistematica (16) analizza la prevalenza di utilizzo di farmaci in gravidanza nei paesi socialmente avanzati: gli studi europei di coorte stimano una prevalenza variabile nei diversi Paesi. Escludendo vitamine e minerali, la prevalenza d'uso di almeno un farmaco durante la gravidanza è minore nel nord Europa (44-47%) e maggiore in Germania (85%) e Francia (93%).

In Italia, sono disponibili pochi dati in merito all'uso dei farmaci in gravidanza. L'unico studio di popolazione che ha utilizzato i sistemi di monitoraggio delle prescrizioni farmaceutiche risale al 2004 ed è stato condotto nella Regione Emilia-Romagna (17). Riporta una prevalenza d'uso di almeno un farmaco pari al 70% che scende al 48% escludendo le vitamine e i minerali.

A metà anni '90 in Italia è stato intervistato un campione di oltre 9000 puerpere prima della dimissione ospedaliera: il 75% ha dichiarato di aver assunto almeno un prodotto terapeutico in gravidanza (18).

Con questi presupposti nasce lo studio "Consumo di farmaci in gravidanza e appropriatezza prescrittiva nella Regione Lazio" basato su una duplice metodologia:

- uno studio di popolazione, basato sul *record linkage* tra i dati del Registro delle Prescrizioni Farmaceutiche regionali (FARM) e il flusso dati delle SDO (Schede di Dimissione Ospedaliere);
- un'indagine campionaria conoscitiva sul consumo dei farmaci in gravidanza rivolta a donne che hanno partorito in tre centri nascita della regione Lazio.

Questo duplice approccio permette di rilevare i farmaci assunti dalle donne in gravidanza comprendendo anche quelli non soggetti a prescrizione e non rimborsabili attraverso il Sistema Sanitario Regionale; permette di studiare nel dettaglio le condizioni cliniche delle donne facilitando la valutazione di appropriatezza prescrittiva e rende possibile un confronto tra i dati rilevati utilizzando i sistemi informativi sanitari e quelli raccolti attraverso l'indagine campionaria.

L'obiettivo di questo studio è l'analisi delle prescrizioni e del consumo di farmaci tra le donne in gravidanza residenti nella Regione Lazio per identificare eventuali criticità relative alle prescrizioni di farmaci clinicamente inappropriati o a rischio teratogeno con l'obiettivo di migliorare la pratica prescrittiva dei professionisti sanitari.

Gli esiti in studio sono il consumo di farmaci in gravidanza e l'appropriatezza delle prescrizioni, il consumo appropriato di acido folico in termini di periodo di assunzione e dose, il cambiamento di stili di vita quali l'utilizzo di alcol e fumo di sigaretta in relazione all'instaurarsi della gravidanza.

Lo studio è stato approvato all'unanimità dal Comitato Etico dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS). Il progetto è stato realizzato grazie ad un finanziamento della Regione Lazio su fondi dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).

STUDIO DI POPOLAZIONE ARRUOLATA DA SISTEMI INFORMATIVI SANITARI

Come riportato nel capitolo introduttivo l'analisi del fenomeno è stata affrontata con un duplice approccio metodologico che verrà presentato nel dettaglio nei seguenti paragrafi: uno studio di popolazione arruolata tramite i Nuovi Sistemi Informativi Sanitari (NSIS) e un'indagine campionaria realizzata in tre punti nascita della Regione Lazio.

Fonti dei dati

Lo studio sul consumo di farmaci in gravidanza e appropriatezza prescrittiva nella popolazione femminile residente nella Regione Lazio si è avvalso dei dati disponibili nei NSIS della Regione Lazio. Nel dettaglio sono stati utilizzati i seguenti flussi informativi:

- *Certificato di Assistenza al Parto*
Il Certificato di Assistenza al Parto (CedAP) è uno strumento per la rilevazione dei dati relativi all'assistenza alla gravidanza e al parto e agli esiti materni e neonatali e viene compilato in occasione di ogni nascita. In particolare, il CedAP raccoglie informazioni socio-demografiche sui genitori (data di nascita, cittadinanza, comune di nascita e di residenza, titolo di studio, professione, stato civile, ecc.) e sulla storia riproduttiva materna (parti precedenti, nati vivi, nati morti, aborti spontanei o volontari, tagli cesarei pregressi); informazioni sulla gravidanza (accertamenti eseguiti, età gestazionale, ecc.), sul parto (tipo di parto, presentazione del neonato, ecc.) e sul neonato (numero d'ordine in caso di parti plurimi, peso, lunghezza, circonferenza cranica, vitalità, punteggio Apgar a 5 minuti, ecc.); infine informazioni sulla presenza di malformazioni e sulle cause di nati-mortalità.
- *Sistema informativo regionale delle prescrizioni territoriali di farmaci*
Il sistema informativo regionale delle prescrizioni territoriali di farmaci (FARM) comprende sia la parte territoriale sia quella relativa all'erogazione diretta (FarmED). I dati territoriali comprendono tutte le ricette spedite dalle farmacie comunali e private presenti sul territorio regionale per i pazienti residenti nella Regione Lazio e rimborsate dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN) (farmaci di classe A), mentre nel FarmED vengono registrate tutte le prescrizioni erogate in distribuzione diretta da strutture regionali per i pazienti residenti nella Regione Lazio e rimborsate dall'SSN (farmaci di classe A). I farmaci sono registrati con il codice AIC (Autorizzazione dell'Immissione in Commercio), che permette di identificare il principio attivo (codice ATC, classificazione Anatomica-Terapeutica-Chimica) e la quantità esatta erogata. Per ogni prescrizione sono riportati la data di spedizione del farmaco e le informazioni anagrafiche.
- *Sistema Informativo Ospedaliero*
Il Sistema Informativo Ospedaliero (SIO) rileva e gestisce i dati di tutti i ricoveri ospedalieri (Scheda di Dimissione Ospedaliera, SDO) che si verificano nel Lazio. I dati rilevati dalla SDO comprendono: informazioni anagrafiche (identificativo del paziente, genere, data e luogo di nascita, luogo di residenza, ecc.); informazioni sanitarie relative al ricovero (data di ricovero, codice identificativo dell'istituto, specialità e reparto di ricovero, provenienza del paziente, ecc.); eventuali trasferimenti intraospedalieri (data e reparto);

informazioni relative alla dimissione (data e reparto di dimissione, tipo di dimissione, ecc.); informazioni cliniche alla dimissione (diagnosi principale e 5 diagnosi secondarie, intervento principale e 5 procedure secondarie con relative date di esecuzione).

– *Anagrafe degli assistibili*

L'Anagrafe degli assistibili, che costituisce la popolazione residente e iscritta al servizio sanitario regionale, attraverso la scelta di un medico di medicina generale o un pediatra di libera scelta. La presenza in tale anagrafe è un elemento indispensabile per tracciare una persona nei NSIS.

Metodi

Utilizzando i dati disponibili nei sistemi informativi sanitari è stato condotto uno studio trasversale di popolazione, arruolando dal flusso CedAP tutti i parti avvenuti nelle strutture ospedaliere del Lazio, relativi a donne di età 18-45 anni residenti in Regione al momento del parto tra il 1° gennaio 2008 e il 31 dicembre 2012 e assistite dal servizio sanitario regionale nei 9 mesi precedenti la data del parto.

Per ogni donna arruolata, in caso di multiparità, è stato preso in esame solo il primo parto avvenuto nel periodo in studio, poiché più parti di una stessa donna non si possono considerare eventi indipendenti per il consumo di farmaci.

In base all'informazione relativa all'età gestazionale al parto sono stati definiti i trimestri di gravidanza.

Per ogni donna in studio sono state raccolte le informazioni socio-demografiche (età, stato civile, stato socio-economico per le residenti nel comune di Roma) alla data del parto e le informazioni cliniche relative al ricovero del parto (data di riferimento) e le informazioni relative a ricoveri ospedalieri durante i 12 mesi precedenti la data del parto.

L'esito dello studio è il consumo di farmaci in gravidanza. Per ogni donna in studio sono state linkate le prescrizioni farmaceutiche (classe A) dispensate nei 12 mesi precedenti la data del parto, distinguendo per trimestri (pre-concezionale, primo, secondo e terzo). Il consumo dei farmaci è stato definito come "almeno una prescrizione", utilizzando i gruppi ATC al 4° livello (gruppo chimico).

Sono state eliminate tutte le prescrizioni iniziate nel periodo pre-concezionale e dispensate una sola volta nei primi due mesi di gravidanza (code prescrittive), per evitare di considerare un uso di farmaci che risale al periodo pre-concezionale e che è stato interrotto dopo l'accertamento della gravidanza.

In base alle indicazioni dell'AIFA (19) e della FDA statunitense (9) sono state definite le classi di farmaci a rischio di inappropriata clinica. I farmaci a rischio teratogeno sono invece quelli catalogati dalla FDA nella classe X ovvero quei farmaci per i quali gli studi sull'uomo o sugli animali hanno dimostrato l'insorgere di anomalie fetali e/o c'è evidenza di rischio per il feto dai dati di farmacovigilanza e i rischi associati all'utilizzo del farmaco in gravidanza sono chiaramente prevalenti rispetto a qualsiasi possibile beneficio. La Tabella 1 riporta i farmaci, con i rispettivi codici ATC, a rischio teratogeno per trimestre di assunzione in gravidanza in base alla classificazione della FDA.

La Tabella 2 descrive i farmaci a potenziale rischio di inappropriata clinica per trimestre di assunzione in gravidanza in base alle indicazioni dell'AIFA e della FDA.

L'analisi è stata distinta in una parte descrittiva dell'uso dei farmaci in generale e in un approfondimento relativo al consumo di farmaci a rischio teratogeno o a rischio di inappropriata clinica.

Tabella 1. Farmaci a rischio teratogeno

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

Tabella 2. Farmaci a rischio di inappropriata clinica

Farmaco	Codice ATC	Trimestre a rischio
Sequestranti acidi biliari, acido nicotinico, ezetimibe	C10AC,C10AD,C10AX09	1-3
Progestinici	G03D	1-2
Antigonadotropine e similari	G03XA	1-2
Glicocorticoidi sistemici	H02AB	1
Derivati dell'acido acetico e sostanze correlate	M01AB	1-3
Indometacina	M01AB01	1-2
Oxicam-derivati	M01AC	1-3
Derivati dell'acido propionico	M01AE	1-3
Coxib	M01AH	1-2
Altri antinfiammatori e antireumatici	M01AH	1-3

Per queste due categorie di farmaci a rischio sono stati analizzati i determinanti dell'assunzione, utilizzando due modelli logistici nei quali sono state escluse le donne con prescrizioni di idrossiprogesterone nel modello che studia il rischio teratogeno e di progestinici in quello che valuta l'inappropriata clinica quando non risultavano prescrizioni di altri farmaci a rischio. Nei modelli sono state incluse, come potenziali determinanti, le caratteristiche socio-demografiche (genere, età, cittadinanza, titolo di studio) e cliniche (presenza di patologie concomitanti ricercate nel ricovero indice e nei due anni precedenti il parto) della madre e le caratteristiche relative al parto (parità, gravidanza gemellare).

Sono stati analizzati nel dettaglio i consumi delle seguenti classi di farmaci: antiipertensivi (C02, C03, C07, C08, C09), modificatori dei lipidi (C10), antiepilettici (N03), progestinici (G03D), eparinici (B01AB) e antibiotici (J01).

Per quanto riguarda i farmaci a rischio teratogeno, è stato fatto un focus su alcuni gruppi di farmaci come gli ACE-inibitori (*Angiotensin Converting Enzyme inhibitor*) / sartani e le statine per i quali esistono alternative terapeutiche sicure in gravidanza e per gli antiepilettici, la cui posologia dovrebbe essere modificata in gravidanza per ridurre la quota di rischio evitabile.

È stata inoltre confrontata l'assunzione delle sostanze ad azione sul sistema renina-angiotensina (ACE-inibitori/sartani) con quella delle altre classi di farmaci prescritti per il trattamento dell'ipertensione. A tale scopo tutte le donne sono state caratterizzate rispetto

all'uso di farmaci antiipertensivi nei 12 mesi precedenti la gravidanza. In base alle prescrizioni e al tipo di farmaco prescritto, le donne sono state distinte nei seguenti gruppi:

- a) precedenti utilizzatrici di antiipertensivi (ipertensione pregravidica) che in gravidanza hanno sospeso il trattamento;
- b) precedenti utilizzatrici di ACE-inibitori/sartani, che in gravidanza hanno continuato ad usare gli stessi farmaci;
- c) precedenti utilizzatrici di ACE-inibitori/sartani, che in gravidanza hanno cambiato tipologia di antiipertensivo (switch raccomandato);
- d) precedenti utilizzatrici di antiipertensivi diversi dagli ACE-inibitori/sartani, che in gravidanza hanno iniziato ad assumerli (switch controindicato);
- e) donne precedentemente non trattate (ipertensione gestazionale) che in gravidanza hanno iniziato la terapia con ACE-inibitori/sartani (scelta controindicata);
- f) donne precedentemente non trattate (ipertensione gestazionale) che in gravidanza hanno iniziato la terapia con antiipertensivi non teratogeni (scelta raccomandata).

Un approfondimento simile è stato fatto anche per i farmaci modificatori dei lipidi, in quanto le statine sono considerate farmaci a rischio teratogeno. È stato analizzato il cambiamento nella scelta della molecola distinguendo tra statine e altri modificatori dei lipidi. A tale scopo tutte le donne sono state caratterizzate rispetto all'uso di modificatori dei lipidi nei 12 mesi precedenti la gravidanza. In base alle prescrizioni e al tipo di farmaco prescritto, le donne sono state distinte nei seguenti gruppi:

- a) precedenti utilizzatrici di modificatori dei lipidi (iperlipidemia pregravidica) che in gravidanza hanno sospeso il trattamento;
- b) precedenti utilizzatrici di statine, che in gravidanza hanno continuato ad usare questo gruppo di farmaci;
- c) precedenti utilizzatrici di statine, che in gravidanza hanno cambiato tipologia di modificatore dei lipidi (switch raccomandato);
- d) precedenti utilizzatrici di modificatori dei lipidi non considerati teratogeni, che in gravidanza hanno assunto statine (switch controindicato);
- e) donne precedentemente non trattate (iperlipidemia gestazionale) che in gravidanza hanno iniziato la terapia con statine (scelta controindicata);
- f) donne precedentemente non trattate (iperlipidemia gestazionale) che in gravidanza hanno iniziato la terapia con antiipertensivi non teratogeni (scelta raccomandata).

Anche per gli antiepilettici è stato rilevato un cambiamento delle prescrizioni in gravidanza rispetto al periodo preconcezionale in base a quanto raccomandato dalle linee guida (20) che consigliano la monoterapia e il minimo dosaggio efficace in gravidanza. È stato analizzato il cambiamento tra mono- e politerapia (definita come l'acquisto di due o più molecole diverse dello stesso gruppo in un trimestre) e confrontando dosaggi bassi con dosaggi elevati (definendo come elevato un dosaggio > 1 DDD, *Defined Daily Dose*). A tale scopo tutte le donne sono state caratterizzate rispetto all'uso di antiepilettici nei 12 mesi precedenti la gravidanza e sono state distinte nei seguenti gruppi:

- a) precedenti utilizzatrici di antiepilettici in politerapia, che in gravidanza hanno sospeso il trattamento;
- b) precedenti utilizzatrici di antiepilettici in politerapia, che in gravidanza hanno continuato ad assumere i farmaci in regime di politerapia;

- c) precedenti utilizzatrici di antiepilettici in politerapia, che in gravidanza hanno ricevuto prescrizioni per una monoterapia (switch raccomandato);
- d) precedenti utilizzatrici di antiepilettici in monoterapia, che in gravidanza hanno sospeso il trattamento;
- e) precedenti utilizzatrici di antiepilettici in monoterapia, che in gravidanza hanno continuato ad usare la monoterapia;
- f) precedenti utilizzatrici di antiepilettici in monoterapia, che in gravidanza sono passate ad una politerapia (switch controindicato);
- g) donne precedentemente non trattate che in gravidanza hanno iniziato la monoterapia (scelta raccomandata);
- h) donne precedentemente non trattate che in gravidanza hanno iniziato la politerapia (scelta controindicata).

In analogia a quanto verificato per i regimi di mono e poli-terapia, le stesse analisi sono state condotte per confrontare i cambiamenti prescrittivi nel dosaggio di antiepilettici (prima e durante la gravidanza).

Per comprendere meglio il razionale della prescrizione dei progestinici in gravidanza, è stata eseguita un'analisi stratificando il consumo nel primo e secondo trimestre per la storia di pregressa abortività spontanea, distinta per numero di aborti, nelle donne che hanno ricevuto prescrizioni di progestinici. L'informazione relativa ai precedenti aborti spontanei nelle donne in studio è stata ricavata dai precedenti ricoveri ospedalieri. Inoltre, sono stati analizzati i determinanti dell'uso di progestinici in gravidanza attraverso un modello logistico, in cui sono state utilizzate come variabili indipendenti le caratteristiche socio-demografiche e cliniche della donna e le caratteristiche del parto.

Sono state poi analizzate nel dettaglio le prescrizioni di eparinici per i quali le analisi sono state eseguite stratificando i consumi per età e parità materna con l'obiettivo di verificare l'appropriatezza clinica delle prescrizioni in gravidanza.

L'ultimo gruppo di prescrizioni farmacologiche analizzate in maniera approfondita riguarda gli antibiotici. L'analisi è stata stratificata per trimestre di assunzione ed età materna e l'ATC analizzato alle 5 cifre per individuare i principi attivi più prescritti. Fattori socio-demografici, storia ostetrica e presenza di comorbidità sono state testate come possibili predittori dell'utilizzo di almeno un antibiotico in gravidanza.

Risultati

Nel quinquennio in studio (2008-2012) sono stati registrati 189.923 primi parti. L'età delle madri è ≥ 35 anni nel 39% dei casi e la cittadinanza prevalentemente italiana (90%). Il 66% delle donne è coniugato e il 72% ha un titolo di studio medio-alto. Il 93% delle gravidanze si è concluso a termine e oltre la metà delle donne (61%) era alla prima nascita (Tabella 3).

Nel Lazio la maggior parte delle donne (81%) riceve almeno una prescrizione durante la gravidanza, questo dato risulta più elevato rispetto a quello registrato dal precedente studio di recod-linkage condotto in Emilia-Romagna dove la prevalenza di parti con almeno una prescrizione è pari al 70%. La differenza è ancora più accentuata se si escludono le prescrizioni di vitamine (A11) e minerali (A12), con un valore praticamente invariato nel nostro studio (80,6%) come descritto in Tabella 4, mentre in Emilia-Romagna l'esclusione riduceva il consumo al 48%.

Tabella 3. Caratteristiche delle madri in gravidanza. Studio di popolazione, Lazio 2008-2012

Caratteristiche		n.	%
Classi di età	≤24	13483	7,10
	25-29	36524	19,20
	30-34	67665	35,60
	35-39	56622	29,80
	≥40	15629	8,23
Età gestazionale	Pretermine (<37 sett.)	13289	7,00
	A termine (37 e 42 sett.)	176103	92,72
	Oltre il termine (>42 sett.)	531	0,28
Stato civile	Nubile	58932	31,03
	Coniugata	125887	66,28
	Separata	3287	1,73
	Divorziata	1594	0,84
	Vedova	223	0,12
Residenza	Viterbo	8247	4,34
	Rieti	3936	2,07
	Provincia di Roma (escl.RM)	50826	26,76
	Roma (comune)	92055	48,47
	Latina	19396	10,21
Cittadinanza	Frosinone	15463	8,14
	Italiana	170161	89,59
Parità	Altro	19762	10,41
	Missing	17	0,01
	0	116144	61,15
	1	58587	30,85
	2	12485	6,57
	3	2019	1,06
	4	453	0,24
	5	112	0,06
6 o più	106	0,06	
Titolo di studio	Missing	1031	0,54
	Medio basso	52321	27,55
	Medio alto	136580	71,91

Tabella 4. Consumo di farmaci in gravidanza: parti con almeno 1 prescrizione* nell'intera gravidanza e per trimestre. Studio di popolazione, Lazio 2008-2012

Periodo di assunzione	Tutti i farmaci		Escluse vitamine minerali		Escluse vitamine, minerali e ferro	
	n.	%	n.	%	n.	%
I trimestre	101376	53,38	101276	53,32	99629	52,46
II trimestre	109135	57,46	108975	57,38	102460	53,95
III trimestre	93495	49,23	93313	49,13	81395	42,86
In gravidanza	153188	80,66	153079	80,60	147682	77,76

*in questa e nelle successive anali sono state eliminate le prescrizioni uniche dispensate nei primi due mesi di gravidanza e iniziate già prima del concepimento

Nonostante il difficile confronto con altri studi europei dovuto in parte a diverse politiche sanitarie di erogazione dei farmaci e in parte a diversi disegni di studio, i valori registrati nella regione Lazio appaiono più simili a paesi come Francia (95%) (21), Germania (15) (96,4%), Paesi Bassi (14) (79,1%) e Scozia (85,2%) (13) rispetto alle prevalenze registrate in Irlanda (46,8% escluso acido folico) (22) e nei Paesi del nord Europa come la Danimarca (46,8% escluse vitamine e minerali) (23), la Finlandia (46,2% escluse vitamine e minerali) (24) e la Norvegia (57%) (12). Molti studi riscontrano un trend crescente di utilizzo di farmaci nel corso dei trimestri di gravidanza (14, 15, 18) che nella nostra analisi si conferma solo nei primi due trimestri (vedi Tabella 4).

Durante il periodo gestazionale si osserva una media di 4,6 prescrizioni per gravidanza senza differenze tra i trimestri (Tabella 5). Valore maggiore rispetto a quello riscontrato nello studio condotto in Emilia-Romagna dove il numero medio di farmaci assunti per donna durante l'intera gravidanza è pari a 2,8 (17). Gli altri studi europei riportano un numero medio di farmaci assunti per donna molto diversi: 2 per trimestre in Paesi Bassi (14), 7 nell'intera gravidanza delle donne tedesche (15) e una media pari a 11 in un recente studio francese (21). Considerando l'ATC a 4 cifre il numero medio di prescrizioni dispensate di farmaci di tipo diverso nel nostro studio scende a 2,2 nell'intera gravidanza.

Tabella 5. Prescrizioni (n. medio e mediano) nell'intera gravidanza e per trimestre. Studio di popolazione, Lazio 2008-2012

Prescrizioni	I trimestre	II trimestre	III trimestre	In gravidanza
Media	1,7	1,6	1,4	4,6
Mediana	2	2	2	3

Come descritto nella Tabella 6, il maggior numero di prescrizioni in gravidanza riguarda i farmaci della classe ATC B sangue e organi emopoietici (52,5%) e, a seguire, la classe J che comprende gli antinfettivi per uso sistemico (50,6%) che vengono prescritti maggiormente nel secondo trimestre. L'acido folico viene assunto nel 36,8% delle gravidanze e il ferro nel 25,1%. Per questi ultimi due principi attivi sono descritti solo i consumi relativi alle prescrizioni in classe A, perché quelli in caso di acquisto *out-of-pocket* non sono captati attraverso questa metodologia di studio. I progestinici (ATC GO3D) vengono prescritti ad un quinto delle donne in gravidanza, in particolar modo nel primo trimestre (17,5%). I farmaci per l'apparato gastro-intestinale (ATC A), quelli per la tiroide (ATC H03) e quelli per l'apparato respiratorio (ATC R) presentano percentuali di prescrizioni più contenute senza sostanziali differenze per trimestre di gravidanza (Tabella 6). A confronto con il precedente studio italiano condotto in Emilia-Romagna l'ordine dei gruppi anatomici principali maggiormente prescritti risulta sovrapponibile, seppur quest'ultimo con prevalenze totali più basse (farmaci per sangue e organi emopoietici (40,5%), gli antinfettivi per uso sistemico (37,2%) e i farmaci per il sistema genito-urinario e ormoni sessuali (12,1%).

L'utilizzo di farmaci clinicamente inappropriati o a rischio teratogeno risulta complessivamente basso nella coorte presa in esame (Tabella 7). Tra i farmaci a rischio di inappropriatezza clinica, che riguardano complessivamente il 22% delle gravidanze, i progestinici sono quelli di uso più frequente (18,6%). Eliminando le prescrizioni di progestinici la quota di farmaci a rischio di inappropriatezza clinica si riduce infatti al 5,5%. La seconda parte della Tabella 7 descrive la proporzione di farmaci a rischio teratogeno, pari al 4,25% del totale delle prescrizioni. Anche in questo caso, eliminando l'idrossiprogesterone le prescrizioni di farmaci a rischio teratogeno scendono allo 0,8% del totale e sono per gran parte rappresentate

dalle circa 500 prescrizioni di farmaci ACE-inibitori e sartani e da un analogo numero di prescrizioni di barbiturici e derivati.

Tabella 6. Consumo di farmaci per classe ATC: parti con almeno una prescrizione nell'intera gravidanza e per trimestre. Studio di popolazione, Lazio 2008-2012

Farmaco	Codice ATC	I trimestre		II trimestre		III trimestre		In gravidanza	
		n.	%	n.	%	n.	%	n.	%
Apparato gastrointestinale e metabolismo	A	9993	5,26	8587	4,52	11109	5,85	22800	12,00
<i>Vitamine e integratori minerali</i>	A11-A12	633	0,33	985	0,52	903	0,48	1933	1,02
Sangue e organi emopoietici	B								
<i>Antitrombotici</i>	B01	6910	3,64	8159	4,30	13970	7,36	17525	9,23
<i>Preparati a base di ferro</i>	B03A	7966	4,19	25217	13,28	33391	17,58	49878	26,26
<i>Vitamina B12 e acido folico</i>	B03B	54433	28,66	40469	21,31	26783	14,10	70351	37,04
<i>Altri preparati antianemici</i>	B03X	1	0,00	7	0,00	7	0,00	10	0,01
Sistema cardiovascolare	C	1536	0,81	1852	0,98	4237	2,23	5855	3,08
Dermatologici	D	314	0,17	254	0,13	236	0,12	719	0,38
Sistema genito-urinario e ormoni sessuali	G	33456	17,62	11801	6,21	3679	1,94	41178	21,68
<i>Progestinici</i>	G03D	32396	17,06	11285	5,94	2458	1,29	39059	20,57
Preparati ormonali sistemici (esclusi ormoni sessuali e insulina)	H	12246	6,45	11867	6,25	12077	6,36	21037	11,08
<i>Terapia tiroidea</i>	H03	8384	4,41	9573	5,04	9162	4,82	14071	7,41
Antinfettivi per uso sistemico	J	27048	14,24	62651	32,99	35419	18,65	96251	50,68
Farmaci antineoplastici e immunosoppressori	L	201	0,11	90	0,05	86	0,05	244	0,13
Sistema muscolo-scheletrico	M	3485	1,83	1720	0,91	1631	0,86	6291	3,31
Sistema nervoso	N	2316	1,22	1371	0,72	1330	0,70	3091	1,63
<i>Antiepilettici</i>	N03	719	0,38	614	0,32	590	0,31	898	0,47
Sistema respiratorio	R	6931	3,65	6762	3,56	6458	3,40	17273	9,09
Organi di senso	S	173	0,09	175	0,09	155	0,08	301	0,16

Tabella 7. Consumo di farmaci a rischio di inappropriata clinica e a rischio teratogeno: parti con almeno una prescrizione nell'intera gravidanza e per trimestre. Studio di popolazione, Lazio 2008-2012

Farmaci	Codice ATC	Gravidanze	
		n.	%
A rischio di inappropriata clinica		41704	21,96
Sequestranti degli acidi biliari	C10AC	191	0,10
Acido nicotinico e derivati	C10AD	0	0,00
Ezetimibe	C10AX09	1	0,00
Progestinici	G03D (escl.G03DA03)	35384	18,63
Angionadotropine	G03XA	8	0,00
Glicocorticoidi sistemici	H02AB	4458	2,35
Derivati dell'acido acetico e sostanze correlate (esclusa indometacina)	M01AB	1461	0,77
Oxicam-derivati	M01AC	200	0,11
Indometacina	M01AB01	8	0,00
Derivati dell'acido propionico	M01AE	2495	1,31
Coxib	M01AH	40	0,02
Altri antifiammatori e antireumatici	M01AX	2203	1,16
A rischio teratogeno		8073	4,25
Antagonisti della vitamina K	B01AA	13	0,01
Antiarritmici classe III (amiodarone)	C01BD01	9	0,00
Sostanza ad azione sul sistema renina-angiotensina (ACE-inibitori, sartani e associazioni)	C09	508	0,27
Inibitori della HMG CoA reduttasi, anche in associazione	C10AA, C10B	297	0,16
Retinoidi per il trattamento della psoriasi	D05BB	2	0,00
Retinoidi per il trattamento dell'acne	D10BA01	4	0,00
Idrossiprogesterone	G03DA03	6717	3,54
Derivati imidazolici contenenti zolfo (tiamazolo)	H03BB02	48	0,03
Tetracicline	J01AA	91	0,05
Derivati triazolici (fluconazolo)	J02AC01	16	0,01
Penicillamina e analoghi	M01CC	3	0,00
Barbiturici e derivati	N03AA	199	0,10
Derivati benzodiazepinici	N03AE	132	0,07
Derivati acidi grassi	N03AG	177	0,09
Litio	N05AN01	16	0,01

Si rimanda ai successivi paragrafi di approfondimento per le considerazioni in merito all'abitudine prescrittiva di progestinici nel primo trimestre per il trattamento della minaccia d'aborto.

Gli studi su l'utilizzo di farmaci potenzialmente dannosi per il feto utilizzano spesso differenti sistemi di classificazione del rischio e sono quindi difficili da comparare (16): nei tre sistemi maggiormente utilizzati (FDA statunitense, sistema svedese e sistema australiano) solo il 26% dei farmaci viene classificato nella stessa categoria di rischio (25). Il confronto è possibile e affidabile unicamente per i farmaci a rischio teratogeno. Nel precedente studio dell'Emilia-Romagna, escluso l'idrossiprogesterone, l'1% delle prescrizioni appartiene alla categoria X, in Scozia l'1,3% delle donne riceve una di queste prescrizioni che salgono a 1,7% conteggiando anche l'idrossiprogesterone (22). In un recente studio americano (26) la proporzione di prescrizioni in classe X è pari al 5,3% e costituito principalmente da prescrizioni di codeina.

Grazie ad un'analisi multivariata è stato possibile studiare i determinanti del consumo di farmaci a rischio di inappropriata clinica (Tabella 8) e a rischio teratogeno (Tabella 9). Il primo modello logistico evidenzia come all'aumentare dell'età materna oltre i 34 anni, aumenta significativamente il rischio di ricevere almeno una prescrizione di farmaci clinicamente inappropriati in gravidanza. Anche la presenza di comorbidità, la gravidanza gemellare e la storia di precedenti aborti spontanei sono condizioni associate ad un maggiore rischio di utilizzare questo tipo di farmaci, mentre le donne con un livello di istruzione più elevato (media superiore e laurea) e le multipare rispetto alle primipare risultano protette dall'inappropriata prescrivibile.

Tabella 8. Modello di regressione logistica: fattori associati ad un consumo di farmaci a rischio di inappropriata clinica (n. 158568*). Studio di popolazione, Lazio 2008-2012

Caratteristiche		Gravidanze n.	% consumo farmaci inappropriati	OR agg	IC95%	p
Fattori socio-demografici						
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
	Nessuno o elementare	8221	7,7	1		
Titolo di studio	Media inf.	36249	6,9	0,99	0,90-1,08	0,812
	Media sup.	81075	6,5	0,86	0,79-0,94	0,001
	Laurea	32168	5,9	0,72	0,65-0,79	<,0001
Altri fattori						
Parto gemellare	No	156385	6,3	1		
	Sì	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
Comorbidità da ricovero indice e precedenti ricoveri (2 anni)						
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 le gravidanze che hanno una prescrizione di progestinici (diversi da idrossiprogesterone) ma nessun'altra prescrizione inappropriata

OR agg: Odds Ratio aggiustato; IC Intervallo di Confidenza; p: p-value

Il modello descritto in (Tabella 9) riporta i determinanti del consumo di farmaci a rischio teratogeno. Come per i farmaci a rischio di inappropriata clinica, l'età materna oltre i 34 anni e la presenza di una o più comorbidità aumentano il rischio di ricevere prescrizioni a rischio, mentre risultano protette le multipare e le donne laureate. Per entrambi gli esiti presi in esame, rischio di inappropriata clinica e rischio teratogeno, oltre alle condizioni cliniche delle donne rappresentano dei fattori di rischio indipendente l'età materna avanzata anch'essa proxy di rischio di patologie croniche, e il basso livello di istruzione che può essere interpretato come un indicatore di deprivazione sociale.

Tabella 9. Modello di regressione logistica: fattori associati ad un consumo di farmaci a rischio teratogeno (n. 183270*). Studio di popolazione, Lazio 2008-2012

Caratteristiche		Gravidanze n.	% consumo farmaci teratogeni	OR agg	IC95%	p
Fattori socio-demografici						
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 inf.	41264	0,8	0,79	0,63-0,98	0,035
	Media sup.	93779	0,8	0,67	0,55-0,83	0,000
	Laurea	37922	0,7	0,57	0,45-0,72	<,0001
Altri fattori						
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
Comorbidità da ricovero indice e precedenti ricoveri (2 anni)						
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 le gravidanze con una prescrizione di idrossiprogesterone ma nessun'altra prescrizione teratogena
OR agg: Odds Ratio aggiustato; IC Intervallo di Confidenza; p: p-value

Approfondimenti relativi ad alcune classi farmaci a rischio di inappropriata clinica

Progestinici

I dati disponibili in letteratura non segnalano un significativo aumento di malformazioni, rispetto all'atteso, nei nati esposti a Progesterone a dosi terapeutiche durante il primo trimestre di gravidanza. Anche la segnalazione di un lieve aumento del rischio di ipospadia deve essere confermata da studi prospettici. Per quanto riguarda le sporadiche segnalazioni di mascolinizzazione di feti femmine, va sottolineato che l'anomalia riferita è limitata ad ipertrofia clitoridea e anomalie delle grandi labbra e che tale anomalia è limitata ai feti esposti a progestinici derivati da testosterone tra l'8^a e la 10^a settimana gestazionale dal concepimento (AIFA 2014). A fronte di questo profilo di basso rischio dei progestinici in gravidanza è opportuno valutare anche la loro efficacia nel trattamento della minaccia d'aborto per il quale vengono ancora largamente prescritti nel nostro Paese. Una revisione Cochrane del 2008 (27) ha incluso 15 trial per un totale di 2.118 donne e la metanalisi non ha evidenziato differenze statisticamente significative nel rischio di abortività tra il gruppo trattato con progesterone, il gruppo trattato con placebo e il gruppo senza trattamento (OR 0,98; IC95% 0,78-1,24) e nessuna differenza significativa nell'incidenza di eventi avversi materni e del neonato. L'analisi di un sottogruppo di 3 trial che hanno arruolato donne con precedenti 3 o più aborti spontanei consecutivi, ha evidenziato che il trattamento con progesterone ha ridotto in maniera

significativa il tasso di abortività rispetto ai gruppi cui era stato somministrato placebo o nessun trattamento (OR 0,38; IC95% 0,20-0,70). Non sono state rilevate differenze statisticamente significative in base alla via di somministrazione del progesterone (orale, intramuscolare o vaginale) rispetto al placebo o al mancato trattamento. Gli autori concludono che non esistono prove di efficacia a sostegno dell'uso routinario di progesterone per la prevenzione dell'aborto spontaneo nel I e II trimestre di gravidanza. Tuttavia il trattamento sembra essere efficace nelle donne con storia di abortività ripetuta (3 o più precedenti aborti spontanei). Nel 2009 l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha scritto che il progesterone dovrebbe essere eliminato dalla lista di farmaci per la prevenzione dell'aborto spontaneo specificando che per raggiungere questo obiettivo il passo più importante consiste nell'aumentare il livello di consapevolezza dei decisori politici, dei professionisti sanitari e delle pazienti circa il fatto che la pratica non è suffragata da prove di efficacia. Ha inoltre raccomandato che tutte le donne che si presentano ai servizi sanitari per minaccia d'aborto spontaneo devono poter accedere ad un appropriato counselling e che l'uso del progesterone per il trattamento dell'aborto ripetuto deve essere regolato da protocolli standardizzati e sottoposti a periodico aggiornamento mediante un approccio *evidence-based* (28).

La Tabella 10 descrive i principi attivi della classe ATC G03D prescritti alla coorte arruolata nello studio sia in gravidanza sia per trimestre dalla quale emerge chiaramente come la quasi totalità delle prescrizioni riguardi il progesterone prescritto nel primo trimestre evidentemente per il trattamento della minaccia d'aborto.

Tabella 10. Consumo di progestinici per principio attivo: parti con almeno una prescrizione nell'intera gravidanza e per trimestre. Studio di popolazione, Lazio 2008-2012

Progestinici (ATC)	In gravidanza		I trimestre		II trimestre		III 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
Idrossiprogestosterone (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

La Tabella 11 presenta il consumo di progestinici stratificato per precedenti aborti spontanei per verificare se l'indicazione riguardi solo le donne con 3 o più aborti per le quali la terapia è risultata efficace (28). Tra le 15.406 gravidanze con precedente aborto spontaneo, il 35,3% viene trattato con progestinici, rispetto al 18,7% di gravidanze senza alcun precedente aborto spontaneo. Le donne con 3 o più aborti spontanei precedenti ricevono più spesso prescrizioni di progestinici in gravidanza rispetto a quelle con 1-2 aborti precedenti (49,5% vs 35,2%).

Un modello di regressione logistica ha permesso di analizzare i determinanti dell'uso di progestinici nel primo e secondo trimestre di gravidanza (Tabella 12). Il rischio è aumentato nelle donne di età ≥ 35 anni, di cittadinanza italiana, affette da almeno una comorbidity, con gravidanze gemellari e precedenti aborti spontanei. L'unica condizione che è risultata protettiva rispetto all'assunzione di progesterone in gravidanza è la multiparità.

Tabella 11. Presenza di almeno una prescrizione di progestinici in gravidanza e aborti spontanei precedenti. Studio di popolazione, Lazio 2008-2012

Aborti spontanei precedenti	Uso di progestinici in gravidanza				
	No		Sì		totale
	n.	%	n.	%	
No	141816	81,26	32701	18,74	174517
1-2	9867	64,83	5353	35,17	15220
3+	94	50,54	92	49,46	186
Totale	151777	79,92	38146	20,08	189923

Tabella 12. Modello di regressione logistica: fattori associati ad un consumo di progestinici in gravidanza (n. 189923). Studio di popolazione, Lazio 2008-2012

Caratteristiche	Gravidanze n.	% consumo di progestinici	OR agg	IC95%	p	
Fattori socio-demografici						
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
	Missing	1031		0,96	0,81-1,13	0,618
Altri fattori						
Parto gemellare	No	186379	19,5	1		
	Sì	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
Comorbidità da ricovero indice e precedenti ricoveri (2 anni)						
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

OR agg: Odds Ratio aggiustato; IC Intervallo di Confidenza; p: p-value

Eparinici

Le eparine sono utilizzate nella prevenzione e terapia dei disordini tromboembolici.

I dati disponibili in letteratura (29, 30) sull'uso nel primo trimestre di gravidanza di eparina non segnalano un significativo aumento, rispetto all'atteso, di anomalie congenite nei nati esposti. Nel secondo e terzo trimestre sono state raccolte segnalazioni di rallentata crescita fetale, perdita fetale, prematurità ed emorragia intra-ventricolare nei nati esposti. Tuttavia questi dati potrebbero anche essere correlati alla patologia materna per cui è stata intrapresa la terapia.

Le eparine a basso peso molecolare sono i farmaci di scelta in gravidanza perché non passano la barriera placentare. Nello studio si osserva un aumento delle prescrizioni dal primo al

terzo trimestre (Tabella 13). Il principio attivo maggiormente prescritto è l'enoxaparina che ha l'emivita di eliminazione più lunga pari a circa 7 ore, seguita dalla nadroparina con emivita di eliminazione di 3-5 ore. L'approfondimento sull'uso degli eparinici dimostra, che le prescrizioni aumentano durante la gravidanza, passando dal 2,7% nel primo trimestre al 7,1% nel terzo trimestre (Tabella 13).

Tabella 13. Consumo di eparinici per principio attivo: parti con almeno 1 prescrizione nell'intera gravidanza e per trimestre. Studio di popolazione, Lazio 2008-2012 2

Principio attivo (ATC)	In gravidanza		I trimestre		II trimestre		III trimestre	
	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%
Totale (B01AB)			5032	2,65	6547	3,45	13410	7,06
Eparina (B01AB01)			10	0,01	19	0,01	39	0,02
Delteparina (B01AB04)			168	0,09	166	0,09	169	0,09
Enoxaparina (B01AB05)			3030	1,60	3967	2,09	8451	4,45
Nadroparina (B01AB06)			1756	0,92	2276	1,20	4385	2,31
Parnaparina (B01AB07)			18	0,01	32	0,02	124	0,07
Reviparina (B01AB08)			10	0,01	6	0,00	7	0,00
Bemiparina (B01AB12)			40	0,02	81	0,04	235	0,12

Per verificare l'appropriatezza delle prescrizioni è stata effettuata un'analisi dei consumi di eparine stratificata per età materna, sopra e sotto i 35 anni, che ha evidenziato una proporzione di assunzione in gravidanza doppia (11,59%) nelle donne di età pari o maggiore di 35 anni rispetto a quelle con meno di 35 anni (6,64%), come riportato in Tabella 14. L'analisi stratificata per numero di figli (meno di tre figli vs tre o più figli) non ha rilevato una proporzione differenziale di prescrizioni di eparine, probabilmente a causa dell'esiguo numero di donne con più di tre figli nella coorte presa in esame.

Tabella 14. Prescrizioni di eparinici in gravidanza, per trimestre e per età materna. Studio di popolazione, Lazio 2008-2012

Eparinici	I trimestre		II trimestre		III trimestre		In gravidanza	
	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%
Età								
≤35	2344	1,78	3360	2,55	7716	5,85	8756	6,64
>35	2688	4,64	3187	5,50	5694	9,82	6717	11,59
Totale	5032	2,65	6547	3,45	13410	7,06	15473	8,15

Antinfettivi per uso sistemico

Seppur molti principi attivi appartenenti a questa ampia classe di farmaci sono classificati in classe A e non sono pericolosi in gravidanza è interessante riflettere sulle prescrizioni degli antinfettivi per uso sistemico durante la gestazione (ATC:J). In numerosi studi infatti questi farmaci risultano tra i più prescritti, con un'ampia variabilità spesso indice di inappropriata prescrizione: in Europa si registrano percentuali pari al 27% della Germania (15), 42% in Francia (21) e 44% in Norvegia (12). Nel precedente studio italiano condotto in Emilia-Romagna nel 2004 le prescrizioni di antinfettivi per uso sistemico risultavano dispensate nel 37,2% delle gravidanze (17). Nel panorama extraeuropeo un recentissimo studio americano indica questa

classe di farmaci come la più prescritta in assoluto, ma riporta prevalenze per principio attivo non aggregabili in un unico valore (26). I dati di prescrizione non permettono di verificare l'indicazione per la quale si assume il farmaco e di conseguenza è difficile verificare l'appropriatezza prescrittiva. Una revisione Cochrane (31) analizza gli effetti di una profilassi antibiotica effettuata di routine nel secondo e terzo trimestre di gravidanza e conclude che le evidenze non supportano tale uso per prevenire gli effetti avversi delle infezioni sugli esiti materni e neonatali.

Nella Regione Lazio si riscontra una prevalenza di almeno una prescrizione durante l'intera gravidanza pari al 50,7%, concentrata principalmente nel secondo trimestre di gravidanza (33,0%) che vede le prescrizioni di eritromicina (20,7%) tra le più dispensate. Gli altri principi attivi maggiormente prescritti sono l'amoxicillina nel 13,5% delle gravidanze e la penicillina (10,2%) con valori stabili nei singoli trimestri (Tabella 15).

Tabella 15. Consumo di di antifettivi per uso sistemico per principio attivo: parti con almeno una prescrizione nell'intera gravidanza e per trimestre. Studio di popolazione, Lazio 2008-2012

Antinfettivi per uso sistemico (ATC)	I trimestre		II trimestre		III trimestre		In gravidanza	
	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%
Totale (J)	27048	14,2	62651	33,0	35419	18,6	96251	50,7
Eritromicina (J01FA)	8180	4,3	39234	20,7	10160	5,3	52438	27,6
Amoxicillina (J01CA)	5557	2,9	12524	6,6	10072	5,3	25581	13,5
Penicillina (J01CR)	5700	3,0	7044	3,7	8517	4,5	19379	10,2
Tetracicline (J01AA)	194	0,1	59	0,03	91	0,05	337	0,2

Tramite un modello di regressione logistica è stata testata l'associazione tra le caratteristiche materne associate ad un maggiore utilizzo di antifettivi. Le donne con un'età maggiore di 40 anni, di cittadinanza italiana e con comorbidità pregresse hanno una maggiore probabilità di ricevere almeno una prescrizione di questi farmaci durante la gravidanza. Considerata l'attuale problematica dell'antibiotico-resistenza secondaria all'eccessivo e improprio uso di antibiotici nella popolazione generale, il trend in aumento delle prescrizioni anche durante la gravidanza richiede un'attenta riflessione in termini di appropriatezza prescrittiva e di rischio in caso di sepsi che rappresenta una patologia emergente tra le cause di mortalità materna in Europa (32, 33).

Approfondimenti relativi ad alcune classi farmaci a rischio teratogeno

Farmaci antiipertensivi

Durante la gravidanza, grazie ad una riduzione della pressione arteriosa secondaria all'aumento della capacità e alla diminuzione delle resistenze periferiche, la pressione arteriosa tende a diminuire fisiologicamente rendendo possibile ridurre il dosaggio o addirittura sospendere il trattamento farmacologico. Tra i farmaci raccomandati per il controllo della pressione arteriosa durante la gestazione, l' α -metildopa è considerato il farmaco di prima scelta (34). Anche i beta-bloccanti (propranololo, labetalolo e metoprololo) sono tra i farmaci antiipertensivi più utilizzati in gravidanza, ma occorre ricordare che, nel terzo trimestre di gravidanza, possono determinare bradicardia, ipotensione e ipoglicemia fetale/neonatale (35). Tra i calcioantagonisti, la nifedipina a lunga durata d'azione è il principio attivo più studiato e di

prima scelta in gravidanza. Al contrario la nifedipina short-acting, in particolare la formulazione sublinguale, è controindicata dalla FDA, dal *Royal College of Obstetricians and Gynaecologist* e dall'Associazione Italiana Preeclampsia, nel trattamento dell'ipertensione, per il rischio di crisi ipotensive gravi con possibili effetti negativi fetali. Farmaci da non utilizzare in gravidanza, specialmente nel II e III trimestre, sono gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II (sartani) perché attraversano la placenta e possono causare morbilità e mortalità fetale (19, 36). L'esposizione fetale agli ACE-inibitori durante il secondo-terzo trimestre è stata associata alle seguenti patologie neonatali: ipotensione, insufficienza renale, malformazioni facciali o craniali, morte. Come espressione di ipofunzione renale del feto sono stati descritti casi di oligoidramnios e in associazione contratture degli arti, deformità craniofacciali, sviluppo polmonare ipoplastico e ritardato sviluppo intrauterino. Ipotensione, oliguria e iperpotassiemia devono essere accuratamente ricercate nei neonati esposti ad ACE-inibitori durante la gestazione. Non è noto se l'esposizione limitata al I trimestre possa influire negativamente sullo sviluppo fetale. Secondo alcune fonti anche l'esposizione durante il primo trimestre andrebbe evitata perché potrebbe aumentare il rischio di malformazioni del sistema cardiovascolare e del sistema nervoso (37, 38) ed essere associata con aumentato rischio di aborto spontaneo (39). Altri autori sostengono invece che questi principi attivi non rappresentano un grave rischio teratogeno se usati secondo le dosi raccomandate (40). Tuttavia nel caso dell'ipertensione arteriosa in gravidanza esistono diversi farmaci efficaci e sicuri per cui si raccomanda di prescriverli dal momento che esiste un'alternativa terapeutica priva di rischi teratogeni.

Nella coorte presa in esame lo 0,3% delle gravidanze risulta esposto agli ACE-inibitori/sartani (C09). L'analisi più dettagliata del consumo di questa classe di farmaci presentata in Tabella 8, dimostra che delle 1446 gravidanze in cui la donna li assumeva nell'anno precedente al concepimento, il 14,6% continua ad assumerli in gravidanza, mentre la maggior parte interrompe il trattamento (59,5%) o passa ad altri farmaci anti-ipertensivi (25,9%). In 550 gravidanze, gli ACE-inibitori/sartani vengono prescritti per la prima volta in gravidanza, e in 34 casi la paziente passa da un antiipertensivo sicuro in gravidanza ad un ACE-inibitore/sartano (Tabella 16).

Tabella 16. Cambiamento di terapia antiipertensiva sulla base dell'analisi delle prescrizioni erogate prima e durante la gravidanza. Studio di popolazione, Lazio 2008-2012

Prescrizione di farmaci antiipertensivi	Durante gravidanza					
	ACE-inibitori e sartani		Diuretici, betabloccanti, calcio-antagonisti		Nessun antiipertensivo	
	n.	%	n.	%	n.	%
Prima della gravidanza						
ACE-inibitori e sartani (n. 1446)	211	14,6	374	25,9	861	59,5
Diuretici, betabloccanti, calcio-antagonisti (n. 2363)	34	1,4	509	21,5	1820	77,0
Nessun antiipertensivo (n. 186114)	550	0,3	3417	1,8	182147	97,9
Totale (n. 189923)	795	0,4	4300	2,3	184828	97,3

Il grafico a barre riportato nella Figura 1 evidenzia chiaramente come, tra le donne affette da ipertensione pregravidica, la quasi totalità sospende la terapia o utilizza un farmaco appropriato

in gravidanza, ma permane un 2,5% che continua ad utilizzare gli ACE-inibitori/sartani nel II trimestre e un 1,5% nel III trimestre.

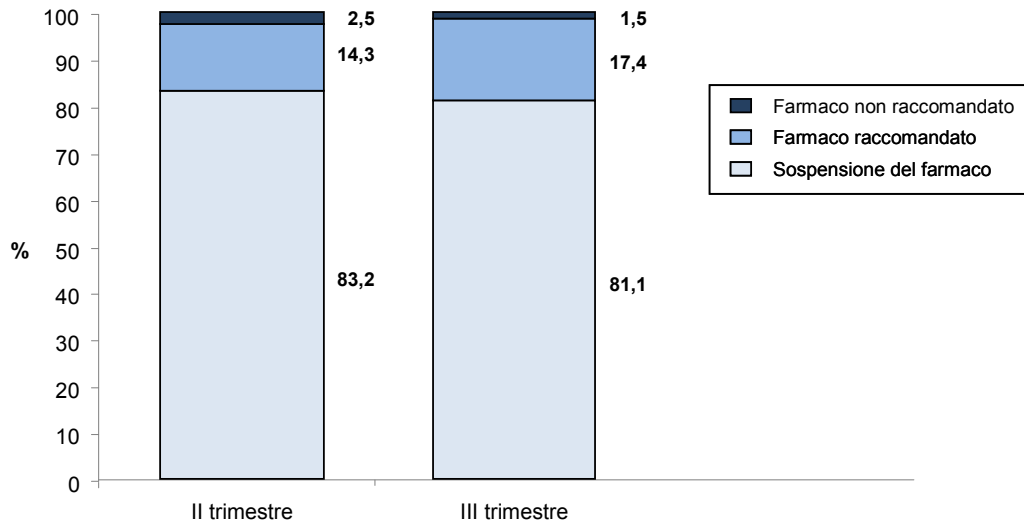


Figura 1. Consumo di farmaci antiipertensivi nel secondo e terzo trimestre di gravidanza nelle donne con ipertensione pregravidica. Studio di popolazione, Lazio 2008-2012

La Figura 2 descrive la proporzione di prescrizioni a rischio teratogeno nelle donne con ipertensione gestazionale. Anche questa popolazione assume prevalentemente farmaci sicuri, tuttavia, gli ACE-inibitori/sartani continuano ad essere prescritti rispettivamente nel 18,5% durante il secondo trimestre di gravidanza e nel 7,1% durante il terzo.

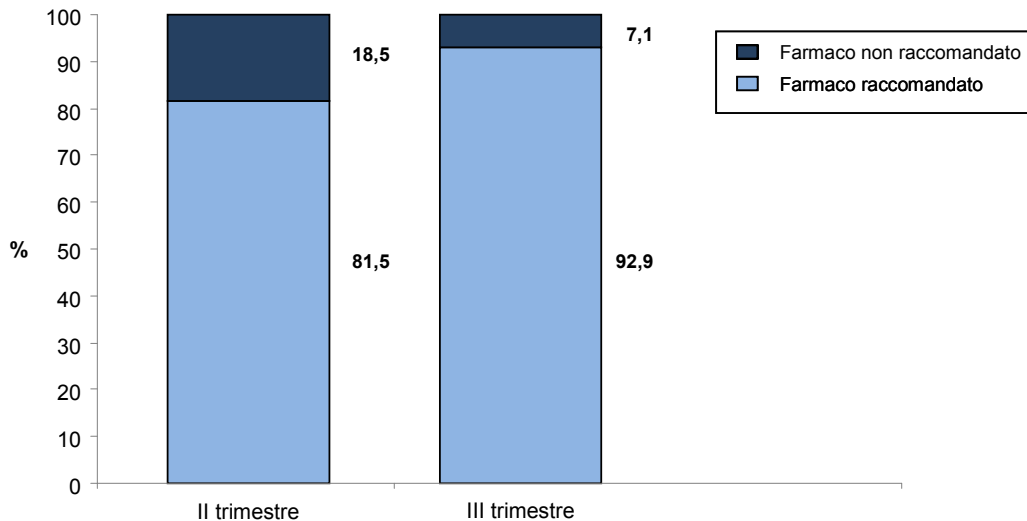


Figura 2. Consumo di farmaci antiipertensivi nel secondo e terzo trimestre di gravidanza nelle donne con ipertensione gestazionale. Studio di popolazione, Lazio 2008-2012

Farmaci modificatori dei lipidi

La classe dei modificatori dei lipidi (ATC: C10) risulta complessivamente poco prescritta, ma tra le donne che li assumono, una piccola parte (0,2%) usa le statine, che sono classificate come farmaci teratogeni. Gli studi in letteratura sul rischio di questa classe di farmaci sono limitati, tuttavia sono controindicati in gravidanza perché il colesterolo e i prodotti della sua sintesi sono fondamentali per lo sviluppo fetale. In analogia a quanto effettuato per gli antiipertensivi è stata condotta un'analisi più dettagliata che evidenzia come delle 598 gravidanze in cui la donna assumeva questi farmaci nell'anno precedente al concepimento, il 10,9% continua ad assumerli in gravidanza, mentre la maggior parte interrompe il trattamento (87,6%) e poche (1,5%) ricevono una prescrizione per altri modificatori dei lipidi. In 231 gravidanze, le statine vengono invece prescritte per la prima volta durante la gravidanza (Tabella 17).

Tabella 17. Cambiamento di terapia di modificatori dei lipidi sulla base dell'analisi delle prescrizioni erogate prima e durante la gravidanza. Studio di popolazione, Lazio 2008-2012

Prescrizione di farmaci modificatori dei lipidi	Durante gravidanza					
	Statine		Altri modificatori dei lipidi		Nessuno	
	n.	%	n.	%	n.	%
Prima della gravidanza						
Statine (n. 598)	65	10,9	9	1,5	524	87,6
Altri modificatori dei lipidi (n. 202)	1	0,5	29	14,4	172	85,2
Nessuno (n. 189123)	231	0,1	348	0,2	188544	99,7
Totale (n. 189923)	297	0,2	386	0,2	189240	99,6

Farmaci antiepilettici

La definizione di un loro eventuale rischio riproduttivo è limitata dagli aspetti metodologici degli studi disponibili: ridotte dimensioni dei campioni studiati, variabilità della malattia di base e dell'esposizione e inaccurate definizioni degli esiti. Tuttavia i farmaci antiepilettici aumentano l'incidenza di difetti congeniti maggiori nelle donne che li assumono di circa 3 volte rispetto alle madri epilettiche non trattate (41).

Le malformazioni più frequenti sono le cardiopatie congenite e le schisi orali. Il rischio è variabile e dipende dal regime terapeutico, è maggiore nelle politerapie e in caso di dosaggi elevati. Sono più frequenti anche i difetti congeniti minori che configurano un vero e proprio quadro sindromico più frequente con la fenitoina.

Studi epidemiologici caso-controllo e di coorte hanno evidenziato che donne trattate con acido valproico/valproato di sodio nel primo trimestre di gravidanza hanno un rischio aumentato di avere figli affetti da spina bifida, in alcuni casi associata ad idrocefalo. La frequenza di spina bifida è stimata pari a 1,5-2% rispetto allo 0,5-0,6 per mille nella popolazione generale. Inoltre, studi su ampi campioni segnalano malformazioni congenite in una proporzione variabile tra il 6 e il 18% dei nati esposti. Tutti i nati da madri epilettiche (in terapia o meno) sono a rischio di problemi dello sviluppo psico-motorio (42).

Per la prevenzione dei difetti congeniti è importante promuovere una consulenza preconcezionale per definire se sospendere la terapia o identificare il migliore regime

terapeutico per la gravidanza. È sempre raccomandato preferire, quando possibile, le monoterapie e utilizzare i dosaggi minimi efficaci. Inoltre è opportuno evitare picchi durante la giornata utilizzando dosi frazionate e informare le donne dell'importanza di assumere dosi aggiuntive di acido folico e, se lo desiderano, di rivolgersi a centri specializzati per la diagnosi prenatale. Nella coorte in esame l'uso di farmaci antiepilettici in gravidanza è molto limitato e stabile attraverso i trimestri (Tabella 18).

Tabella 18. Consumo di antiepilettici per tipo di terapia: parti con almeno una prescrizione nell'intera gravidanza e per trimestre. Studio di popolazione, Lazio 2008-2012

Antiepilettici	I trimestre		II trimestre		III trimestre		In gravidanza	
	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%
Antiepilettici	719	0,38	614	0,32	590	0,31	898	0,47
Politerapia	89	9,91	76	8,46	83	9,24	116	12,92
Dosaggi elevati	128	14,25	130	14,48	156	17,37	144	16,04

Le Tabelle 19 e 20 presentano nel dettaglio il regime di mono e politerapia e i dosaggi prescritti nell'anno precedente la gravidanza e durante la gestazione. Tra le donne che riceve prescrizioni in gravidanza, la maggior parte assume il farmaco in monoterapia e a basso dosaggio. La proporzione di donne che in gravidanza passano da mono- a politerapia è minima (0,97%), mentre il 37% delle donne che erano in politerapia prima della gravidanza passa, come raccomandato, alla monoterapia. Una precedente monoterapia viene interrotta in tre-quarti delle gravidanze, mentre solo un quarto delle donne in politerapia sospende la terapia in gravidanza.

Un pattern simile si osserva per i cambiamenti dei dosaggi, con quasi la metà delle donne che riducono il dosaggio in gravidanza (41,7%). Tra le donne trattate con bassi dosaggi prima della gravidanza il 75% sospende la terapia e una evenienza molto rara nelle donne trattate con alti dosaggi.

Tabella 19. Cambiamento di terapia antiepilettica sulla base dell'analisi delle prescrizioni erogate prima e durante la gravidanza: monoterapia vs politerapia. Studio di popolazione, Lazio 2008-2012

Prescrizione di farmaci antiepilettici	Durante gravidanza					
	Monoterapia		Politerapia		Nessun antiepilettico	
	n.	%	n.	%	n.	%
Prima della gravidanza						
Monoterapia (n. 1847)	468	25,34	18	0,97	1361	73,69
Politerapia (n. 234)	86	36,75	88	37,61	60	25,64
Nessun antiepilettico (n. 187842)	228	0,12	10	0,01	187604	99,87
Totale (n. 189923)	782	0,41	116	0,06	189025	99,53

Tabella 20. Cambiamento di terapia antiepilettica sulla base dell'analisi delle prescrizioni erogate prima e durante la gravidanza: basso dosaggio vs dosaggio elevato. Studio di popolazione, Lazio 2008-2012

Prescrizione di farmaci antiepilettici	Durante gravidanza					
	Basso dosaggio		Dosaggio elevato		Nessun antiepilettico	
	n.	%	n.	%	n.	%
Prima della gravidanza						
Monoterapia (n. 1877)	432	23,02	30	1,60	1415	75,39
Politerapia (n. 204)	85	41,67	113	55,39	6	2,94
Nessun antiepilettico (n. 187842)	237	0,13	1	0,00	187604	99,87
Totale (n. 189923)	754	0,40	144	0,08	189025	99,53

Considerazioni conclusive

In base ai risultati dello studio trasversale di popolazione, nella Regione Lazio, il consumo di farmaci è largamente diffuso in gravidanza, e solo una donna su cinque non riceve almeno una prescrizione durante la gestazione.

Il consumo di principi attivi potenzialmente teratogeni o a rischio di inappropriata clinica risulta limitato, tuttavia si osservano due diversi pattern di inappropriata che potrebbero essere ampiamente migliorati: l'uso di farmaci a rischio pur disponendo di alternative terapeutiche sicure (ACE-inibitori/sartani e statine), e la prescrizione di farmaci la cui efficacia in gravidanza non è supportata da prove di efficacia (progestinici). Questi risultati dovrebbero essere tenuti in considerazione nella definizione di modelli operativi di aggiornamento dei professionisti sanitari e dovrebbero essere discussi nei processi di audit clinico.

La presente analisi si basa su dati provenienti dai sistemi informativi sanitari regionali, che permettono di arruolare coorti di popolazione e di ricostruire per tutti i residenti i loro consumi sanitari. Tuttavia, per la natura amministrativa dei database, l'uso di tali dati comporta alcuni limiti. Non è stato possibile arruolare tutte le gravidanze, ma soltanto quelle che sono esitate in un parto, perdendo tutte le informazioni relative ad esposizioni in gravidanze con altro esito. Specialmente per la parte relativa alla valutazione del rischio teratogeno sarebbe invece prezioso prendere in esame le gravidanze esitate in aborto spontaneo e volontario e approfondire l'eventuale esposizione a farmaci a rischio in gravidanza.

Rispetto all'uso di farmaci la metodologia di *linkage* di flussi informativi non permette di disporre di informazioni relative alle indicazioni terapeutiche delle prescrizioni. Inoltre, il consumo del farmaco viene desunto dalle prescrizioni spedite in farmacie pubbliche e private, mentre non si hanno informazioni sul reale consumo da parte della donna dopo l'acquisto. Questo riguarda anche la allocazione del consumo nei trimestri di gravidanza, in quanto la data di acquisto del farmaco potrebbe non sempre corrispondere al periodo di reale consumo dello stesso. Il database delle prescrizioni farmaceutiche inoltre non traccia il consumo di farmaci acquistati senza ricetta rosa (rimborso da parte del servizio sanitario regionale), come i farmaci da banco (es. analgesici, o quelli pagati dalla paziente con ricetta bianca del medico specialista), né quello di integratori e vitamine che non appartengono alla classe A.

INDAGINE CONOSCITIVA SUL CONSUMO DEI FARMACI IN GRAVIDANZA

Tipo di studio

Per integrare le informazioni raccolte attraverso lo studio di popolazione basato sull'analisi dei SIS è stata effettuata anche un'indagine trasversale di Conoscenza, Attitudine e Pratica (CAP), intervistando direttamente un campione di donne che hanno partorito in alcuni centri nascita della regione Lazio. I centri nascita sono stati selezionati tra quelli pubblici presenti in Regione con un numero di nati annui >500, disponibili a partecipare allo studio e a riservare un ambiente protetto per effettuare l'intervista. Tra i centri individuati sono stati selezionati i seguenti ospedali localizzati in 3 diverse province della Regione in modo da assicurare una maggiore rappresentatività geografica del campione:

- Ospedale San Giovanni Calibita Fatebenefratelli, Roma;
- Ospedale Santa Maria Goretti, Latina;
- Ospedale Belcolle, Viterbo.

Popolazione

La popolazione in studio comprende tutte le donne, di qualunque età e nazionalità, che hanno partorito nei centri nascita arruolati. Il protocollo dello studio prevedeva il reclutamento delle donne su base temporale: dall'inizio dell'indagine in ogni presidio ospedaliero partecipante sono state reclutate consecutivamente tutte le partorienti eleggibili in un arco di tempo sufficiente ad ottenere almeno 200 parti per centro nascita. Questa dimensione campionaria, stabilita a priori nel protocollo dello studio, è stata scelta ipotizzando una prevalenza media di consumo di farmaci di interesse pari al 50% delle donne e in modo tale da garantire una precisione delle stime pari al 5%.

Le interviste sono state condotte presso: l'Ospedale Santa Maria Goretti di Latina dal 16 gennaio al 2 marzo 2013; l'Ospedale Belcolle di Viterbo dal 17 gennaio al 2 aprile 2013; l'Ospedale San Giovanni Calibita Fatebenefratelli di Roma dal 5 maggio al 24 maggio 2014.

Per motivi di natura organizzativa, non preventivabili, l'Ospedale San Giovanni Calibita Fatebenefratelli ha realizzato l'indagine nel 2014. Prima di procedere con l'analisi aggregata dei dati raccolti nei tre centri nascita è stato verificato che nell'intervallo temporale intercorso non fossero state adottate nuove linee guida e/o protocolli e non fossero state implementate diverse pratiche assistenziali nell'assistenza alla gravidanza rispetto al 2013. Inoltre è stato verificato che le donne intervistate presso il Fatebenefratelli nel 2014 avessero caratteristiche socio-demografiche omogenee rispetto a un campione di donne che avevano partorito nello stesso punto nascita nel periodo in cui è stata realizzata l'indagine a Viterbo e Latina.

Sono state escluse dallo studio le donne con situazioni patologiche, personali o a carico del neonato, tali da non permettere la somministrazione del questionario. In particolare sono state escluse le donne e i neonati con le seguenti condizioni:

- donne con infezione della sutura episiotomica o della sutura laparotomica da TC/endometrite/infezione pelvica, con febbre $\geq 38^{\circ}\text{C}$;

- donne con patologie a loro carico o del neonato tali da rendere poco opportuna la somministrazione del questionario.
- Sono state inoltre escluse le donne che non parlano la lingua italiana.

Questionario

Il questionario (riportato in Appendice) è stato disegnato, a partire da precedenti questionari già utilizzati e validati in precedenti indagini dell'ISS, da clinici, epidemiologi e statistici del Reparto Salute della donna e dell'età evolutiva del Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS) dell'ISS. Esso prevede domande di tipo chiuso e precodificato a risposta multipla multipla ed è suddiviso in sette sezioni tematiche:

1. *Anamnesi ostetrica e stato di salute della madre*
Ripercorre la storia della gravidanza dal punto di vista assistenziale, degli accertamenti effettuati, della condizione di salute durante la gravidanza e dell'esito del parto.
2. *Acido folico*
Raccoglie informazioni sull'assunzione di acido folico sia in epoca preconcezionale che durante la gravidanza.
3. *Consumo di farmaci nel trimestre preconcezionale e in gravidanza*
Si concentra prima sulle informazioni ricevute dalle donne sull'assunzione di farmaci in gravidanza e poi raccoglie informazioni su l'assunzione di farmaci sia per patologie croniche antecedenti alla gravidanza che nel trimestre preconcezionale e durante la gravidanza.
4. *Fumo di sigaretta in gravidanza*
Indaga sull'abitudine al fumo di sigaretta prima e durante la gravidanza.
5. *Consumo di alcol*
Indaga l'abitudine al consumo di alcol prima e durante la gravidanza.
6. *Dati socio-demografici*
Raccoglie dati anagrafici e informazioni sul titolo di studio e la professione della donna.
7. *Dati raccolti attraverso la cartella clinica*
Raccoglie informazioni su precedenti concepimenti e sul parto attuale ricavabili dalla cartella clinica della donna.

Il questionario è accompagnato da una lettera di presentazione che aiuta gli intervistatori a spiegare l'intento dello studio e a rassicurare le donne circa l'anonimità e la riservatezza dei dati raccolti.

Prima di somministrarlo al campione selezionato il questionario è stato testato su 30 donne che hanno partorito nei punti nascita arruolati (10%) al fine di validarne la qualità e la coerenza delle domande.

Il tempo medio di somministrazione del questionario è di circa 20-30 minuti.

Raccolta dei dati

Nei tre punti nascita selezionati le donne sono state intervistate da studenti del corso di laurea in ostetricia appositamente addestrati. Gli intervistatori hanno partecipato a un corso di formazione residenziale presso l'ISS riguardante la metodologia dell'indagine campionaria, la

somministrazione dei questionari e la loro codifica. È stato predisposto e distribuito agli intervistatori un manuale di conduzione dell'indagine, un manuale per la codifica e un diario giornaliero per la registrazione della attività.

Come indicato nel manuale di conduzione dell'indagine l'intervista doveva essere effettuata prima della dimissione della donna in un ambiente che garantisse la privacy e senza la presenza di altre persone.

Per le donne che rifiutano l'intervista è stato previsto di raccogliere in ogni caso le informazioni socio-anagrafiche in modo tale da caratterizzare l'insieme dei rifiuti.

Management dei dati

Una volta effettuate le interviste gli stessi intervistatori, precedentemente formati e supervisionati, hanno provveduto alla codifica dei questionari compilando gli spazi predisposti nel questionario cartaceo. Le informazioni così codificate e sintetizzate sono state inserite in due differenti database, uno gestito direttamente dal CNESPS-ISS e l'altro affidato ad una ditta esterna. Il primo, contenente unicamente le domande sull'assunzione di farmaci e i relativi motivi di assunzione, è stato compilato con la supervisione di un medico in modo tale da ripulire il dato da eventuali errori di ricordo sul nome dei farmaci, sui principi attivi e sui motivi dell'assunzione. L'altro, di più immediata compilazione, è stato trasferito dalla ditta incaricata dall'ISS tramite supporto magnetico e linkato al primo file tramite un codice identificativo della donna.

Prima di effettuare l'analisi uni e multivariata sono state eseguite le opportune procedure di controllo di qualità e pulizia dei dati.

Analisi statistica

Tutte le analisi sono state effettuate con il package statistico STATA/IC versione 11.0 presso il Reparto di Salute della donna e dell'età evolutiva del CNESPS-ISS.

Le informazioni raccolte sono state elaborate e categorizzate in variabili d'interesse e sintetizzate tramite tabelle descrittive. Per verificare le associazioni tra due variabili è stato utilizzato il test statistico del χ^2 adatto ad indagare l'associazione tra due variabili di tipo qualitativo. Il livello di significatività è stato fissato al 95%. Un valore della p inferiore a 0,05 indica associazione significativa tra le due variabili.

Per analizzare l'associazione della variabile di esito e le variabili dipendenti è stato utilizzato il modello logistico lineare, in grado di modellare una variabile dicotomica in relazione a più variabili quantitative o qualitative. I risultati sono riportati in termini di OR con relativi IC95%. Se l'intervallo di confidenza non contiene il valore soglia 1 l'OR è significativo.

Risultati

Dimensione del campione e tassi di adesione

Su un totale di 600 donne da intervistare hanno accettato di partecipare all'indagine 562 puerpere per un tasso di adesione totale pari al 93,7%. Una sola donna non è stata rintracciata mentre 37 donne (6,2%) hanno rifiutato l'intervista. Nella Tabella 21 sono riportate le dimensioni del campione e i tassi di adesione distinti per i tre punti nascita partecipanti. L'Ospedale Santa Maria Goretti di Latina ha registrato il tasso di rifiuti più alto pari all'8,5%.

Tabella 21. Tasso di adesione all'indagine per punto nascita. Indagine CAP, Lazio 2013-2014

Campione	FBF		SMG		Belcolle		Totale	
	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%
Intervistate	184	92,0	183	91,5	195	97,5	562	93,7
Rifiuti	15	7,5	17	8,5	5	2,5	37	6,2
Non trovate	1	0,5	0	0,0	0	0,0	1	0,2

FBF Ospedale San Giovanni Calibita Fatebenefratelli, Roma

SMG Ospedale Santa Maria Goretti, Latina

Belcolle Ospedale Belcolle, Viterbo

Caratteristiche del campione

Nella Tabella 22 sono descritte le caratteristiche socio-demografiche del campione intervistato. La fascia d'età maggiormente rappresentata è quella compresa tra i 30 e i 34 anni (34,9%). L'età media al parto è pari a 31,9 anni compiuti (range 17-48) in linea con i dati nazionali riportati dal CedAP (43) (32,6 per le italiane e 29,4 per le straniere).

Tabella 22. Caratteristiche socio-demografiche del campione. Indagine CAP, Lazio 2013-2014

Caratteristiche	n.	%	
Classe di età	≤24	60	10,7
	25-29	123	21,9
	30-34	196	34,9
	35-39	133	23,7
	≥40	45	8,0
	Non specificato	5	0,9
Stato civile	Nubile	31	5,6
	Sposata/convivente	524	93,3
	Vedova	1	0,2
	Separata/divorziata	6	1,1
Cittadinanza	Italiana	488	86,8
	Straniera	74	13,2
Titolo di studio	Laurea	202	35,9
	Diploma superiore	257	45,7
	Diploma inferiore	100	17,8
	Diploma elementare	2	0,4
Occupazione	Lavoro libero professionale	34	6,0
	Lavoro autonomo	35	6,2
	Lavoro dipendente/dirigenziale	38	6,7
	Lavoro dipendente/esecutivo	256	45,6
	Casalinga	99	17,6
	Studentessa	15	2,7
	Disoccupata	77	13,7
	Altro	7	1,2
	Non specificato	1	0,2

Il 31,7% delle partorienti ha 35 anni o più. Quasi la totalità delle donne intervistate è sposata o convivente con il proprio partner, solo il 5,6% dichiara di essere nubile. Le partorienti

intervistate sono prevalentemente Italiane (86,8%), quelle straniere sono il 13,2% e provengono principalmente dalla Romania (5,2%). Il livello d'istruzione, rappresentativo di un diverso accesso alle cure e di una diversa assistenza in gravidanza, risulta elevato: l'81,6% delle donne intervistate dichiara di avere almeno il diploma superiore di cui il 35,9% in possesso di una laurea. Soltanto 2 donne hanno riferito di avere la licenza elementare. L'analisi della condizione lavorativa rileva il 45,6% delle donne coinvolte in un lavoro di tipo esecutivo, il 18,9% in un lavoro autonomo, libero professionale o di tipo dirigenziale, il 17,6% che dichiara di essere casalinga mentre il 13,8% non ha un lavoro.

Il 53,8% delle donne intervistate è primipara, il 36,1% ha già un figlio e il 10,0% ne ha già avuti due o più. Le donne con esperienza di pregressa abortività spontanea sono il 23,7% (Tabella 23).

Tabella 23. Storia ostetrica antecedente al concepimento. Indagine CAP, Lazio 2013-2014

Caratteristiche		n.	%
Parità	0	302	53,8
	1	203	36,1
	≥2	56	10,0
	Non specificato	1	0,2
Precedenti aborti	Un aborto spontaneo	97	17,3
	Due o più aborti spontanei	36	6,4
	Una IVG	16	2,8
	Due o più IVG	3	0,5

Nella Tabella 24 sono riportate le informazioni relative al parto a seguito del quale è stata proposta l'intervista. L'epoca gestazionale mediana al parto, desunta dalla cartella clinica, risulta pari a 39 settimane.

Tabella 24. Informazioni relative al parto in studio. Indagine CAP, Lazio 2013-2014

Caratteristiche		n.	%
Età gestazionale al parto* (classi)	<37	36	6,4
	37-42	525	93,4
	>42	1	0,2
Gravidanza programmata	Sì	462	82,2
	No	100	17,8
Gravidanza insorta	Spontaneamente	542	96,4
	Mediante PMA	20	3,6
Tipo di parto	Vaginale	358	63,7
	Vaginale operativo	19	3,4
	TC programmato	96	17,1
	TC urgenza	89	15,8
Episiotomia	Sì	127	33,7
	Non sa	3	0,8
Travaglio indotto	Sì	154	33,0
	Non specificato	11	2,4

PMA: Procreazione Medicalmente Assistita

Il 6,4% del campione ha partorito prima del termine (<37^a settimana di gestazione). La proporzione di gravidanze insorte a seguito di Procreazione Medicalmente Assistita (PMA) è pari al 3,6%. Il parto è stato nel 63,7% dei casi vaginale, nel 3,4% operativo. Nel 33,7% dei parti vaginali è stata praticata l'episiotomia. Il taglio cesareo è stato praticato nel 32,9% del totale dei parti in studio, il 17,1% come intervento programmato. L'induzione del travaglio è stata riferita da 154 donne (33% di coloro che non avevano programmato un taglio cesareo).

Assistenza in gravidanza

Come già rilevato da precedenti indagini ISS (44) durante la gravidanza le donne italiane si affidano principalmente all'assistenza di un ginecologo privato. Il campione preso in esame dichiara di essere stato assistito da questa figura professionale nel 75,4% dei casi (Tabella 25).

Tabella 25. Tipo di assistenza ricevuta durante la gravidanza per punto nascita. Indagine CAP, Lazio 2013-2014

Professionista	FBF		SMG		Belcolle		Totale	
	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%
Nessuno	0	0,0	0	0,0	1	0,5	1	0,2
Ginecologo privato	161	87,5	141	77,0	122	62,6	424	75,4
Ginecologo di una struttura pubblica	17	9,2	23	12,6	34	17,4	74	13,2
Professionisti sanitari del consultorio	6	3,3	19	10,4	38	19,5	63	11,2

Una quota minore, il 13,2%, viene seguita principalmente da un ginecologo di una struttura pubblica mentre l'11,2% dal consultorio familiare. L'analisi per centro nascita evidenzia tuttavia differenze sostanziali tra le donne residenti a Roma, Latina e Viterbo. Le partorienti all'ospedale Belcolle di Viterbo in gravidanza si affidano ai professionisti del consultorio familiare nel 19,5% dei casi rispetto al 10,4% delle donne di Latina e solo al 3,3% delle partorienti al FBF. Parallelamente le donne intervistate al FBF ricorrono maggiormente al ginecologo privato (87,5%) rispetto a quelle di Latina (77,0%) e Viterbo (62,6%). Nessuna donna dichiara di essere stata seguita dall'ostetrica in gravidanza.

Il corso di accompagnamento alla nascita può rappresentare una risorsa per promuovere l'empowerment della donna ed è stata dimostrata un'associazione significativa tra la partecipazione ai corsi di accompagnamento alla nascita e la riduzione del rischio di pratiche assistenziali inappropriate (44). Nel campione analizzato il 58,0% delle donne hanno partecipato ad un corso durante questa o nelle gravidanze passate (Tabella 26). Le primipare nel 54,3% dei casi e le pluripare nel 62,3%.

Tabella 26. Esperienza di partecipazione ad un corso di accompagnamento alla nascita. Indagine CAP, Lazio 2013-2014

Partecipazione a un corso	n.	%
No	263	42,0
Sì	188	33,5
In precedenti gravidanze	138	24,6

Per quanto riguarda gli accertamenti medici in gravidanza (Tabella 27) il campione riporta di aver effettuato un numero mediano pari a 8 visite di controllo (range 0-20), per il 50% delle donne la prima di queste visite è stata effettuata alla 7^a settimana di gestazione (Tabella 28). In analogia con i dati CedAP la proporzione di donne che hanno effettuato più di 4 visite di controllo è molto elevata (97,0%), così come quelle che effettuano la prima visita entro la 13^a (97,5%). Per il 50% delle donne intervistate la prima ecografia è stata effettuata all'8^a settimana di gravidanza (Tabella 28), mentre il numero mediano di ecografie eseguite durante l'intera gestazione è pari a 5 (range 0-15), in analogia a quanto riportato dal CedAP (43). Quasi l'80% del campione ha eseguito un numero di ecografie superiore alle 2 raccomandate dalla linea guida sulla gravidanza fisiologica (45) e le 3 offerte esenti ticket dall'SSN.

Tabella 27. Accertamenti medici in gravidanza. Indagine CAP, Lazio 2013-2014

Accertamenti		n.	%
Visite di controllo	≤4	11	2,0
	>4	545	97,0
	Non specificato	6	1,1
Ecografie	≤3	121	21,5
	4-5	191	34,0
	≥6	245	43,6
	Non specificato	5	0,9

Tabella 28. Accertamenti medici in gravidanza. Indagine CAP, Lazio 2013-2014

Timing degli accertamenti	Settimana mediana	range
Settimana prima visita di controllo	7	(1-21)
Settimana prima ecografia	8	(1-32)

Stato di salute della madre

È stato chiesto alle donne intervistate di riportare il loro stato di salute sia prima che durante la gravidanza in esame. Quasi il 39% riferisce di aver sofferto di qualche tipo di patologia durante la gestazione, alcune legate a complicazioni della gravidanza come la minaccia d'aborto (10,3%) e/o di parto pretermine (8,7%) e altre di tipo cronico come le malattie della tiroide (6,9%) e il diabete (4,4%). Il 17,3% dichiara di aver sofferto di patologie gravi durante la gravidanza che hanno richiesto il ricovero ospedaliero nel 5,7% del campione (Tabella 10). Quasi il 60% riferisce invece lievi disturbi della gravidanza, tra i quali i più frequenti sono nausea/vomito (50,0%), disturbi gastrici (44,5%) e stitichezza (21,9%). I primi due sono considerati anche i più fastidiosi dalle donne intervistate (Tabella 29, Figura 3).

Tabella 29. Problemi di salute durante gravidanza. Indagine CAP, Lazio 2013-2014

Problemi di salute	n.	%
Solo disturbi lievi	332	59,1
Patologie gravi senza ricovero ospedaliero	65	11,6
Patologie gravi con ricovero ospedaliero	32	5,7
Riposo a letto per oltre una settimana	113	20,1
Ricorso al Pronto Soccorso	151	26,9

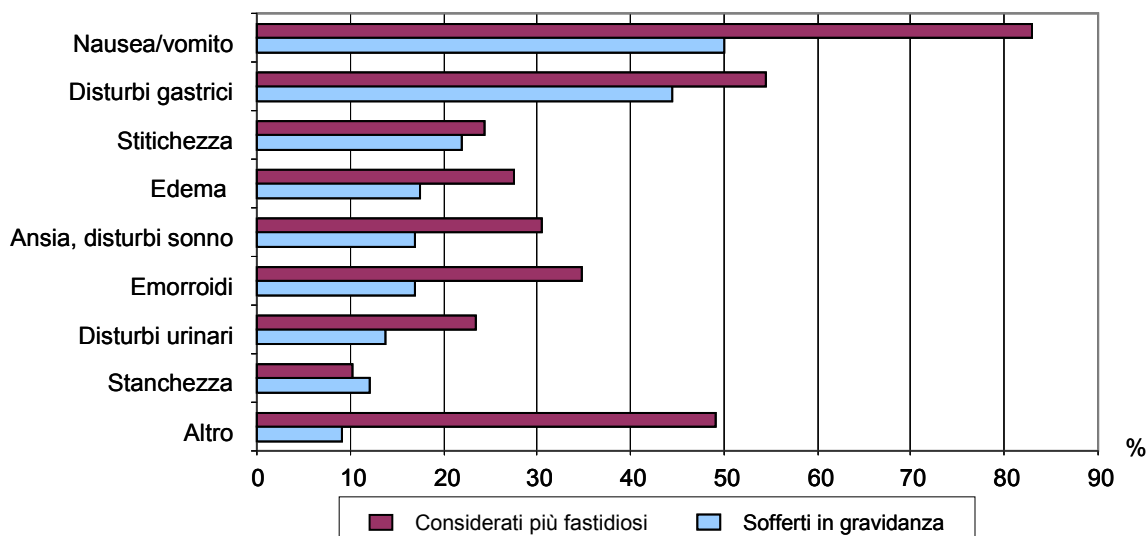


Figura 3. Lievi disturbi sofferti dalle donne durante la gravidanza. Indagine CAP, Lazio 2013-2014

Utilizzo di prodotti terapeutici in gravidanza: esperienza delle donne

Informazioni ricevute

Una parte del questionario era dedicata a capire se e come le donne abbiano ricevuto informazioni sull'utilizzo di farmaci e altri prodotti terapeutici durante la gravidanza. Il 29% del campione riferisce di non aver ricevuto alcuna informazione sull'uso dei farmaci in gravidanza. Tra le 399 donne (71,0%) che dichiarano di aver ricevuto informazioni, 397 (99,5%) le ha ricevute sull'utilizzo di farmaci, il 13,0% su prodotti omeopatici e il 3,0% su prodotti fitoterapici. Il tipo di informazione ricevuta sui prodotti terapeutici riguarda principalmente i possibili rischi di assunzione per il feto (89,0%) e per la madre (50,4%). Il 23,3% delle donne è stata informata sui benefici e sull'efficacia dei prodotti e il 13,3% sul periodo raccomandato di assunzione (Tabella 30).

Tabella 30. Informazioni ricevute sull'utilizzo di prodotti terapeutici in gravidanza. Indagine CAP, Lazio 2013-2014

Informazioni ricevute sull'utilizzo di prodotti terapeutici in gravidanza	n.	%
Ha ricevuto informazioni	399	71,0
su farmaci	397	99,5
su prodotti omeopatici	52	13,0
su prodotti fitoterapici	12	3,0
Su quali aspetti		
Possibili rischi per il feto	355	89,0
Possibili rischi per la madre	201	50,4
Benefici/efficacia dei prodotti	93	23,3
Periodo raccomandato di assunzione	53	13,3

Le donne intervistate dichiarano di essere state informate dal ginecologo nell'87,7% dei casi, ma affermano di cercare autonomamente informazioni anche tramite internet (42,6%) e da giornali, radio, TV (28,6%). Il Medico di Medicina Generale (MMG) consiglia e informa il 10,0% delle donne intervistate; soltanto l'1% riceve informazioni dall'ostetrica che d'altronde non assiste in autonomia nessuna donna intervistata durante la gravidanza (Figura 4).

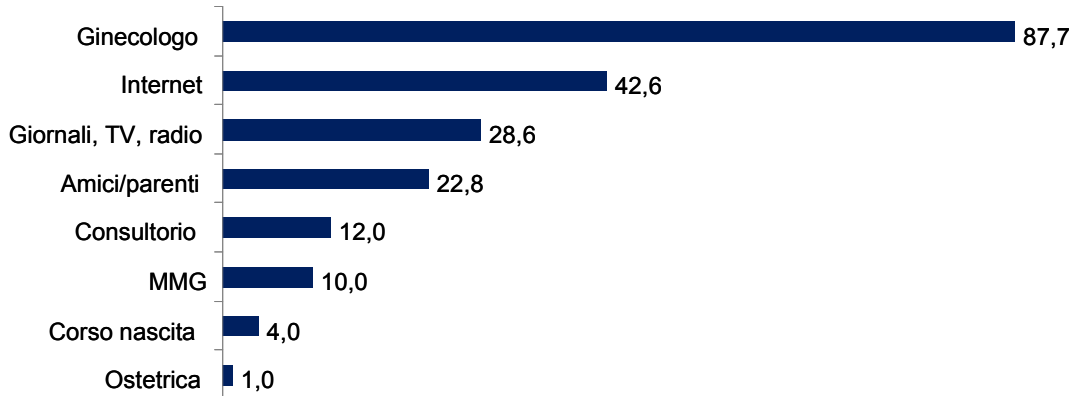


Figura 4. Chi a fornito alle donne informazioni sull'utilizzo di prodotti terapeutici durante la gravidanza. Indagine CAP, Lazio 2013-2014

Le donne si ritengono abbastanza soddisfatte delle informazioni ricevute, in misura maggiore quando sono i professionisti sanitari a fornirle (Figura 5).

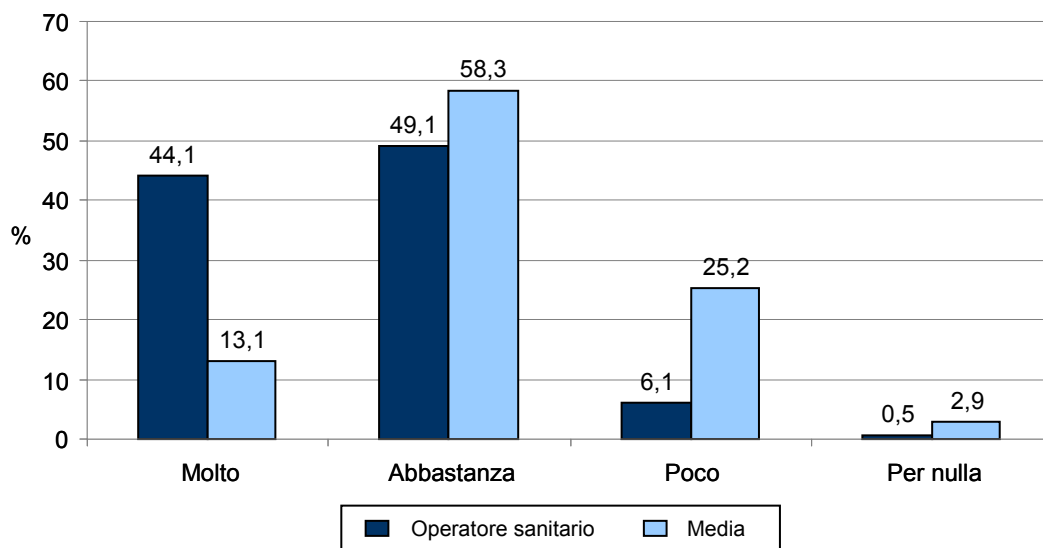


Figura 5. Grado di soddisfazione dalle donne sulle informazioni ricevute da professionisti sanitari e media (giornali, TV, radio, Internet). Indagine CAP, Lazio 2013-2014

Le donne intervistate desiderano ricevere maggiori informazioni soprattutto sugli aspetti relativi ai possibili rischi di assunzione per il feto (75,3%) e per la madre (32,7%) (Tabella 31).

Tabella 31. Aspetti sui quali le donne vorrebbero maggiori informazioni. Indagine CAP, Lazio 2013-2014

Aspetti sui quali le donne vorrebbero maggiori informazioni	n.	%
Possibili rischi per il feto	423	75,3
Possibili rischi per la madre	184	32,7
Periodo raccomandato di assunzione	144	25,6
Benefici/efficacia dei prodotti	141	25,1
Non sa	76	13,5
Altro	11	2,0

Nel 68,4% dei casi il professionista sanitario ha fornito informazioni attivamente senza attendere una richiesta da parte della donna. Il 30,8% delle donne dichiara invece di aver dovuto richiedere esplicitamente informazioni sui prodotti assunti durante la gravidanza. Il 21,8% delle intervistate dichiara di aver ricevuto informazioni contrastanti tra loro (Tabella 32). Sono state testate possibili associazioni tra un diverso accesso alle informazioni sui farmaci e le caratteristiche socio-demografiche delle donne intervistate, ma non sono state rilevate differenze significative.

Tabella 32. Modalità di ricezione delle informazioni. Indagine CAP, Lazio 2013-2014

Modalità di ricezione delle informazioni	n.	%
Offerta attiva	273	68,4
Su richiesta della donna	123	30,8
Informazioni contrastanti	87	21,8

Consumo di prodotti terapeutici

I dati sul consumo di prodotti terapeutici, raccolti tramite indagine campionaria, forniscono informazioni preziose e complementari rispetto ai dati desumibili dai registri di prescrizioni farmaceutiche che tracciano unicamente prodotti in classe A. Tramite l'indagine è infatti possibile rilevare sia l'assunzione di farmaci non soggetti a prescrizione medica sia assunzioni di prodotti nutrizionali, integratori e vitamine, chiedendo direttamente alle donne la loro personale esperienza durante la gravidanza.

Questo tipo di indagini si affidano alla memoria della persona intervistata che può anche essere distorta (*recall bias*). Le donne tuttavia sono state intervistate subito dopo il parto e difficilmente non ricordano un prodotto farmaceutico assunto al massimo 9-12 mesi precedenti all'intervista e in un momento così particolare e delicato come quello della gestazione. È ipotizzabile riscontrare imprecisioni sul nome commerciale del prodotto, sulla dose assunta, ma raramente la donna scorderà completamente l'assunzione di un prodotto o non saprà riferire il motivo per cui lo ha assunto. Inoltre l'intervista permette di ricostruire la reale assunzione dei prodotti farmacologici mentre lo studio da flussi informativi sanitari ricostruisce solo le prescrizioni senza poter verificare se ad esse sia seguito un reale consumo da parte delle donne.

Durante l'intera gravidanza il 98,4% delle intervistate dichiara di aver assunto almeno un prodotto terapeutico di qualsiasi tipo, la percentuale scende al 90,7% se si escludono vitamine e minerali e al 72,4% escludendo anche l'assunzione di ferro (Tabella 33).

Tabella 33. Consumo di farmaci: prevalenza di utilizzo di almeno un prodotto terapeutico in gravidanza e per trimestre. Indagine CAP, Lazio 2013-2014

Periodo di assunzione	Qualsiasi prodotto terapeutico		Escluse vitamine e minerali		Escluse vitamine, minerali e ferro	
	n.	%	n.	%	n.	%
I trimestre	545	97,0	441	78,5	214	38,1
II trimestre	539	95,9	420	74,7	268	47,7
III trimestre	524	93,2	424	75,4	264	47,0
In gravidanza	553	98,4	510	90,7	407	72,4

Il numero medio di prodotti terapeutici assunti durante l'intera gravidanza è pari a 3,2, scende a 2,3 escludendo vitamine e minerali e a 1,4 senza il ferro (Tabella 34).

Tabella 34. Consumo di farmaci: numero medio e mediano di assunzioni di prodotti terapeutici in gravidanza e per trimestre di gestazione. Indagine CAP, Lazio 2013-2014

Periodo di assunzione	Qualsiasi prodotto terapeutico		Escluse vitamine e minerali		Escluse vitamine, minerali e ferro	
	n. medio	mediana	n. medio	mediana	n. medio	mediana
I trimestre	2,0	2	1,3	1	0,6	0
II trimestre	2,2	2	1,4	1	0,7	0
III trimestre	2,3	2	1,5	1	0,8	0
in gravidanza	3,2	3	2,3	2	1,4	1

Il 66,4% del campione dichiara di aver assunto durante l'intera gravidanza tre o più prodotti terapeutici, il 21,9% due prodotti e il 10,1% un solo prodotto (Tabella 35).

Tabella 35. Prodotti terapeutici assunti in gravidanza. Indagine CAP, Lazio 2013-2014

Numero di prodotti assunti	n.	%
0	9	1,6
1	57	10,1
2	123	21,9
≥3	373	66,4

È stata analizzata la distribuzione dei prodotti assunti per gruppi anatomici principali (ATC) nei singoli trimestri e nell'intera gravidanza, nella Tabella 36 sono riportati i principali risultati di prevalenza. Il gruppo anatomico principale maggiormente rappresentato è quello del sangue e degli organi emopoietici. Il 75,3% delle donne dichiara di aver assunto almeno un prodotto appartenente a questa classe che comprende l'acido folico e derivati (ATC: B03BB) (assunti dal 63,2% delle intervistate) e i preparati a base di ferro (ATC: B03A) (assunti dal 31,5% del campione). L'analisi per trimestre sull'assunzione di farmaci del gruppo sangue e organi emopoietici mostra percentuali più elevate nel primo trimestre (67,3%) date dal consumo di acido folico e derivati (61,6%) e nel terzo trimestre (57,8%) date da un maggiore consumo di preparati a base di ferro (32,6%).

Il secondo gruppo anatomico principale assunto dalle donne intervistate è quello del sistema nervoso centrale (ATC: N) con una prevalenza, nell'intera gravidanza, pari al 33,8%; questo gruppo è rappresentato per la quasi totalità dei casi da assunzione di paracetamolo (ATC: N02BE01) (33,3%) utilizzato in gravidanza quale analgesico e antipiretico di prima scelta. Segue il gruppo dei farmaci per l'apparato gastrointestinale e metabolismo (ATC: A) (33,6%) costituito da assunzioni di butil-scopolamina nel 12,1% delle donne. Il quarto gruppo contenente gli antimicrobici generali per uso sistemico (ATC: J) è assunto dal 23,3% delle donne ed è costituito principalmente da antibatterici per uso sistemico (ATC: J01) (22,8%). Il 14,9% delle donne intervistate dichiara di aver assunto almeno un farmaco per il sistema genito-urinario e ormoni sessuali (ATC: G), costituito nell'11,6% delle donne da progestinici (ATC:G03D). L'analisi di quest'ultimo gruppo per periodo di assunzione mostra una prevalenza più elevata nel primo trimestre di gravidanza (9,3%) rispetto al secondo (2,1%) e terzo (2,5%). Segue il gruppo dei preparati ormonali sistemici (esclusi ormoni sessuali e insulina) (ATC: H) assunto dal 12,3% del campione e costituito nel 9,1% dei casi da farmaci antitiroidei (Tabella 36). In questa analisi vengono conteggiati unicamente i farmaci registrati come tali dall'AIFA, restano esclusi tutti i prodotti nutrizionali, integratori e vitamine non catalogati come farmaci e analizzati nella sezione specifica. Uno stesso farmaco assunto più volte nel periodo studiato viene conteggiato una sola volta: il totale gravidanza non corrisponde alla somma dei totali per trimestre e il totale per ATC a una cifra non corrisponde alla somma dei totali per ATC maggiormente specifici (Tabella 37).

Tabella 36. Uso dei farmaci per classe ATC principale: gravidanze (n. e %) con almeno una assunzione in gravidanza, per trimestre. Indagine CAP, Lazio 2013-2014

Gruppi anatomici principali (ATC)	In gravidanza		I trimestre		II trimestre		III trimestre	
	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%
Sangue e organi emopoietici (B)	423	75,3	378	67,3	314	55,9	325	57,8
Sistema nervoso centrale (N)	190	33,8	67	11,9	106	18,9	88	15,7
Apparato gastrointestinale e metabolismo (A)	189	33,6	92	16,4	104	18,5	111	19,8
Antimicrobici generali per uso sistemico (J)	131	23,3	21	3,7	70	12,5	62	11,0
Sistema genito-urinario e ormoni sessuali (G)	84	14,9	53	9,4	27	4,8	25	4,4
Preparati ormonali sistemici (esclusi ormoni sessuali e insulina) (H)	69	12,3	54	9,6	57	10,1	62	11,0
Sistema cardiovascolare (C)	33	5,9	6	1,1	11	2,0	30	5,3
Sistema respiratorio (R)	27	4,8	6	1,1	13	2,3	14	2,5

Tabella 37. Uso dei farmaci per principio attivo: gravidanze (n. e %) con almeno una assunzione in gravidanza, per trimestre. Indagine CAP, Lazio 2013-2014

Principi attivi (ATC)	In gravidanza		I trimestre		II trimestre		III trimestre	
	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%
Acido folico e derivati (B03BB)	355	63,2	346	61,6	251	44,7	218	38,8
Paracetamolo (N02BE01)	187	33,3	64	11,4	101	18,0	85	15,1
Preparati a base di ferro (B03A)	177	31,5	68	12,1	102	18,1	183	32,6
Antibatterici per uso sistemico (J01)	128	22,8	18	3,2	68	12,1	60	10,7
Butil-scopolamina (Buscopan) (A03BB)	68	12,1	25	4,4	25	4,4	24	4,3
Progestinici (G03D)	65	11,6	52	9,3	12	2,1	14	2,5
Antitiroidei (H03AA)	51	9,1	43	7,7	48	8,5	51	9,1

Si è inoltre verificato se l'utilizzo di farmaci durante la gravidanza fosse diverso in base alle caratteristiche materne. La Tabella 38 mostra i risultati del modello logistico lineare della probabilità di assumere almeno due farmaci durante la gravidanza (esclusi nutrizionali, integratori, vitamine, minerali e ferro). Le donne con un'età maggiore o uguale a 35 anni hanno un rischio doppio di assumere almeno due farmaci rispetto alle più giovani (OR agg 2,08; IC95% 1,28-3,39), al contrario le donne di nazionalità straniera hanno una minore probabilità rispetto alle italiane (OR agg 0,31; IC95% 0,16-0,60). Gli altri possibili predittori inseriti nel modello logistico non sono risultati significativi.

Tabella 38. Modello di regressione logistica: predittori del consumo di almeno due farmaci* in gravidanza. Indagine CAP, Lazio 2013-2014

Variabili	n.	% almeno 2 farmaci	OR grezzo	IC95%	OR agg	IC95%
Assunzione di almeno 2 farmaci in gravidanza	228	40,6				
Età						
≤29	183	31,7	1		1	
30-34	196	39,8	1,42	0,93-2,17	1,58	0,98-2,56
≥35	178	50,6	2,20	1,44-3,38	2,08	1,28-3,39
Livello istruzione						
Diploma inferiore	103	35,0	1		1	
Diploma superiore	257	43,6	1,44	0,89-2,31	1,25	0,74-2,12
Laurea	202	39,6	1,22	0,75-2,00	0,64	0,35-1,17
Stato occupazionale						
Occupata	363	44,9	1		1	
Studentessa/disoccupata	92	32,6	0,59	0,37-0,96	0,78	0,45-1,35
Casalinga	99	32,3	0,59	0,37-0,94	0,63	0,36-1,10
Parità						
Primipara	302	40,4	1		1,00	
Pluripara	260	40,8	1,02	0,72-1,42	0,94	0,64-1,38
Nazionalità						
Italiana	488	44,1	1		1	
Straniera	74	17,6	0,27	0,14-0,51	0,31	0,16-0,60
Assistenza						
Ginecologo privato	425	42,8	1		1	
Ginecologo struttura pubblica	73	37,0	0,78	0,47-1,31	1,01	0,58-1,75
Consultorio familiare	63	28,6	0,53	0,30-0,95	0,74	0,38-1,43
Precedenti problemi ostetrici[§]						
No	462	39,0	1		1	
Si	100	48,0	1,45	0,94-2,23	1,54	0,97-2,44
Centro nascita						
FBF	184	44,0	1		1	
SMG	183	35,0	0,68	0,45-1,04	0,63	0,39-1,02
Belcolle	195	42,6	0,94	0,63-1,42	1,07	0,67-1,70

*esclusi integratori, multivitaminici, e farmaci a base di ferro e folico

§ nati morti, aborti spontanei o gravidanze extrauterine

Acido folico

Le linee guida nazionali sulla gravidanza fisiologica (45) raccomandano alle donne che programmano una gravidanza, o che non ne escludono attivamente la possibilità, di assumere regolarmente 0,4 mg al giorno di acido folico (AF) per ridurre il rischio di difetti congeniti. Per essere efficace l'assunzione di acido folico deve iniziare almeno un mese prima del concepimento e continuare per tutto il primo trimestre di gravidanza (46-48).

L'utilizzo di questa vitamina nella prevenzione dei difetti del tubo neurale del nascituro comincia a diffondersi in Italia dal 2000 quando le evidenze scientifiche promuovono la produzione e diffusione delle prime raccomandazioni sul corretto dosaggio e periodo di assunzione. Con il supporto di campagne mediatiche la prevalenza di assunzione di AF in periodo periconcezionale aumenta rapidamente nel corso del decennio successivo passando dal 4% al 23% rilevato da un'indagine ISS nel 2010 (49). Un'indagine CAP sui farmaci in gravidanza costituisce una preziosa occasione per capire gli attuali livelli di prevalenza di assunzione di AF, ma anche le modalità di accesso alle informazioni e all'acquisto di questa importante vitamina.

Informazioni ricevute

Si è chiesto alle donne in quale momento hanno ricevuto informazioni sull'assunzione di acido folico distinguendo tra gravidanze programmate e non programmate. La Figura 6 riporta questi risultati: le donne che non ricevono alcun tipo di informazione sono il 19% nelle gravidanze non programmate e il 10% nelle programmate. Più del 40% delle donne in entrambi i gruppi riferisce di aver ricevuto informazioni solo dopo l'inizio della gravidanza (Figura 6).

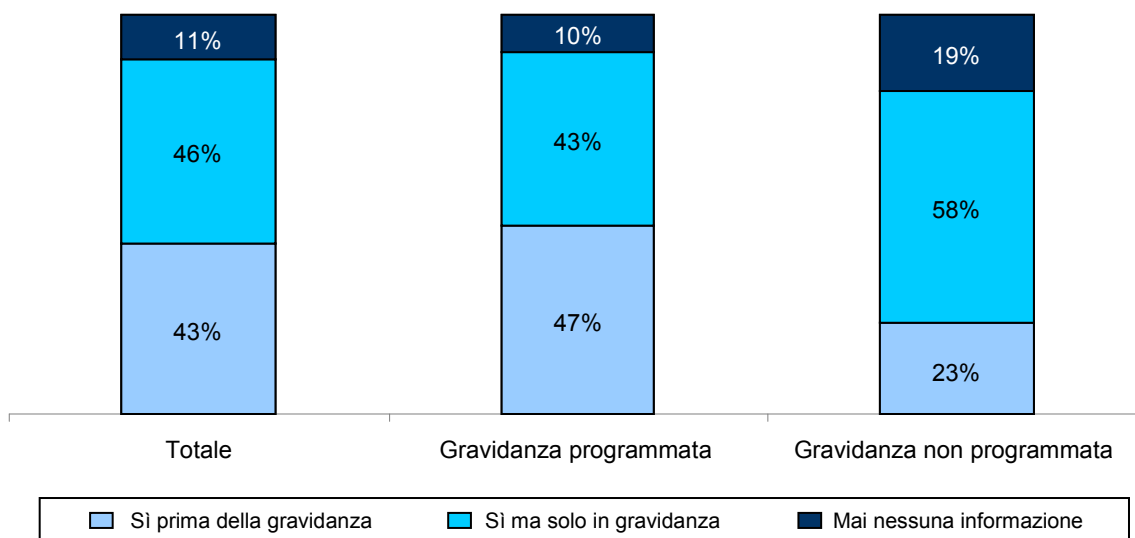


Figura 6. Informazioni inerenti l'acido folico offerte alle donne da parte degli operatori sanitari. Indagine CAP, Lazio 2013-2014

Tra pluripare e multipare non ci sono differenze di accesso alle informazioni su acido folico nonostante le pluripare dovrebbero risultare più informate in quanto nel campione la gran parte delle donne che ha già figli ha partorito sicuramente dopo l'avvio delle campagne informative iniziate nel 2000.

Fonte dell'informazione

I professionisti sanitari sono i principali promotori dell'assunzione di acido folico sia nel periodo preconcezionale che in gravidanza. Le donne intervistate fanno riferimento al ginecologo privato rispettivamente nel 70% dei casi in epoca preconcezionale e nel 76% in gravidanza. In epoca preconcezionale circa il 10% delle intervistate riferisce di aver assunto AF di propria iniziativa rispetto al 2% di coloro che lo hanno assunto durante la gravidanza (Tabella 39).

Tabella 39. Principali fonti di informazioni che hanno portato all'assunzione di AF in previsione e durante la gravidanza. Indagine CAP, Lazio 2013-2014

Fonte di informazioni	Pre-gravidanza		In gravidanza	
	n.	%	n.	%
Propria iniziativa	12	10,1	8	1,5
Consiglio familiari/amici	3	2,5	1	0,2
Indicazione ginecologo pubblico	16	13,4	118	21,8
Indicazione ginecologo privato	85	71,4	410	75,8
Indicazione MMG	0	0,0	2	0,4
Altro	3	2,5	2	0,4

Si è analizzato questo dato stratificato per area di residenza della donna in base al centro nascita. Non sono state rilevate differenze sostanziali se non una maggiore propensione delle donne che hanno partorito a Belcolle di seguire le indicazioni sull'assunzione di AF fornite dal ginecologo di una struttura pubblica (32% rispetto al 9,5% del FBF e 20% del SMG). Questo risultato però è riconducibile unicamente al fatto che a Belcolle una buona parte dell'assistenza in gravidanza viene offerta dai consultori pubblici.

Tipo di informazione

In previsione della gravidanza, il 57% delle intervistate non ha ricevuto alcun tipo di informazione sull'assunzione di acido folico, il 34% ha ricevuto informazioni su cos'è l'AF e i relativi benefici, l'8% ha ricevuto informazioni riguardo il dosaggio raccomandato e il 25% delle donne è stata informata riguardo al corretto periodo di assunzione. In gravidanza, il 13% riferisce di non aver ricevuto alcun tipo di informazione, il 14% ha ricevuto informazioni sul dosaggio, il 30% riguardo il periodo corretto di assunzione e l'86% sulla natura della vitamina e i suoi benefici. La Figura 7 sintetizza le informazioni ricevute dalle donne intervistate prima e durante la loro gravidanza.

Le donne laureate hanno maggiore probabilità di ricevere informazioni prima del concepimento (OR agg: 2,11 IC95% 1,12-3,95), così come coloro che hanno programmato la gravidanza (OR agg: 2,90 IC95% 1,65-5,10), e le donne con pregressi problemi ostetrici (OR agg: 1,81 IC95% 1,12-2,92) che evidentemente sono una proxy di contatti con i professionisti sanitari e di una maggiore opportunità di ricevere le informazioni. Ancora una volta le donne di nazionalità straniera sono invece svantaggiate (OR agg: 0,32 IC95% 0,16-0,66), soltanto il 16,2% di esse riceve informazioni sull'AF prima del concepimento. Anche la zona di residenza della donna risulta associata ad un diverso accesso alle informazioni: rispetto alle donne che partoriscono al FBF quelle afferenti al SMG (OR agg: 1,80 IC95% 1,09-2,96) e soprattutto le partorienti a Belcolle (OR agg: 3,41 IC95% 2,06-5,65) hanno una maggiore probabilità di acquisire informazioni tempestive.

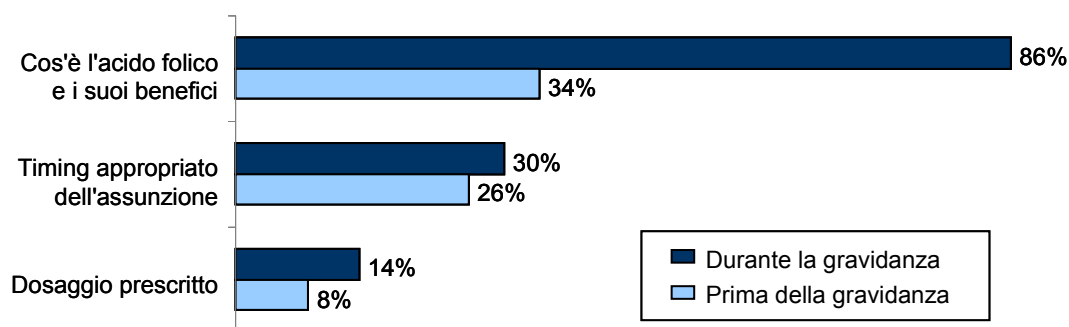


Figura 7. Informazioni ricevute dalle donne riguardo l'AF prima e durante la gravidanza. Indagine CAP, Lazio 2013-2014

Tabella 40. Modello di regressione logistica: fattori associati una adeguata informazione ricevuta sull'assunzione di acido folico in periodo preconcezionale (n. 562). Indagine CAP, Lazio 2013-2014

Variabili	n.	% informate	OR grezzo	IC95%	OR agg*	IC95%
Donne intervistate	562	42,0				
Età						
≤29	183	32,8	1		1	
30-34	196	43,9	1,60	1,06-2,43	1,22	0,74-2,00
≥35	178	49,4	2,00	1,31-3,07	1,40	0,85-2,31
Livello istruzione						
Diploma inferiore	103	32,0	1		1	
Diploma superiore	257	36,6	1,22	0,75-1,99	1,12	0,65-1,94
Laurea	202	54,0	2,49	1,51-4,09	2,11	1,12-3,95
Stato occupazionale						
Occupata	363	48,2	1		1	
Studentessa/disoccupata	92	28,3	0,42	0,26-0,70	0,64	0,36-1,12
Casalinga	99	29,3	0,45	0,28-0,72	0,57	0,32-1,02
Parità						
Primipara	302	41,7	1		1	
Pluripara	260	42,3	1,02	0,73-1,43	1,10	0,74-1,64
Nazionalità						
Italiana	488	45,9	1		1	
Straniera	74	16,2	0,23	0,12-0,43	0,32	0,16-0,66
Gravidanza programmata						
No	100	21,0	1		1	
Sì	462	46,5	3,27	1,96-5,48	2,90	1,65-5,10
Precedenti problemi ostetrici[§]						
No	462	40,0	1		1	
Sì	100	51,0	1,56	1,01-2,41	1,81	1,12-2,92
Centro nascita						
FBF	184	38,6	1		1	
SMG	183	37,2	0,94	0,62-1,44	1,80	1,09-2,96
Belcolle	195	49,7	1,58	1,05-2,37	3,41	2,06-5,65

* aggiustato per tipo di assistenza ricevuta (ginecologo privato/ ginecologo pubblico/consultorio familiare)

§ nati morti, aborti spontanei o gravidanze extrauterine

Periodo e modalità di assunzione

Il 19,4% delle donne partecipanti all'indagine (n. 109) dichiara di aver assunto AF nel periodo raccomandato, ovvero un mese prima e tre mesi dopo il concepimento, sono invece il 76,0% le donne che lo assumono soltanto a concepimento avvenuto; 17 donne (3,0%) dichiarano di non aver mai preso questo tipo di vitamina (Figura 8 e 9).

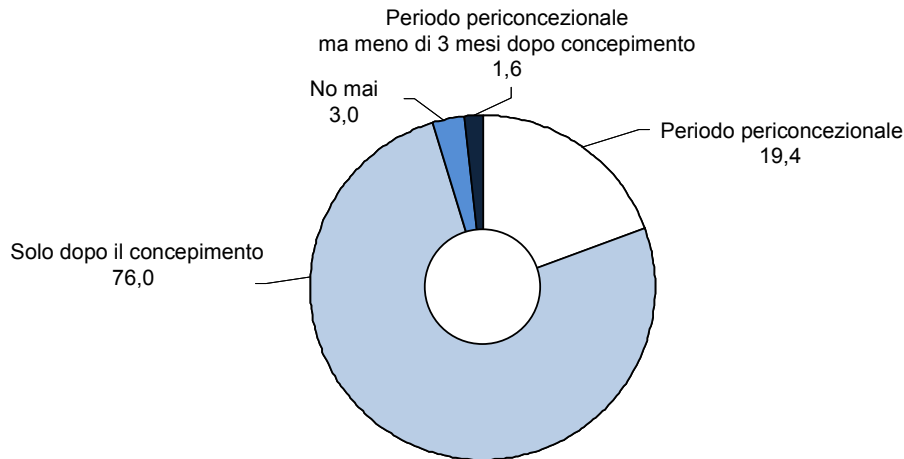


Figura 8. Prevalenza d'uso di acido folico per periodo di assunzione. Indagine CAP, Lazio 2013-2014

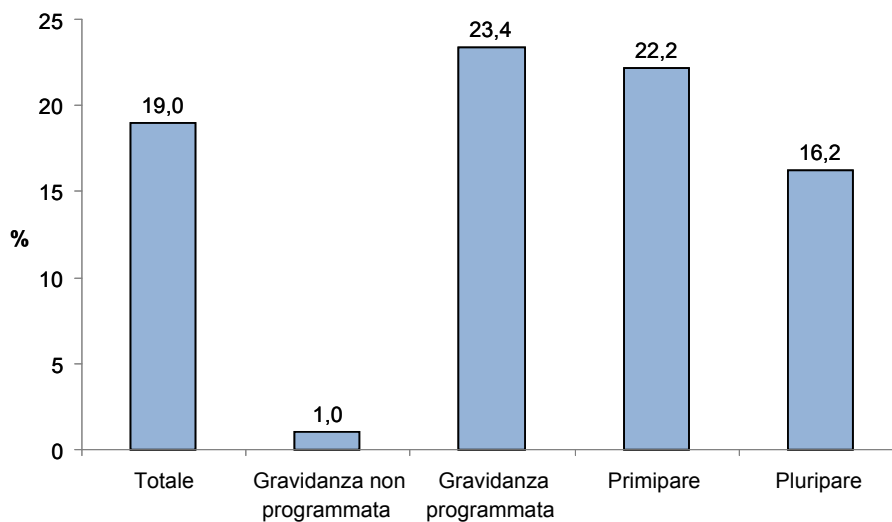


Figura 9. Prevalenza d'uso di acido folico periconcezionale per tipo di gravidanza: programmata/non programmata, primipare/pluripare. Indagine CAP, Lazio 2013-2014

Poiché l'appropriatezza del periodo di assunzione di AF presuppone una pianificazione della gravidanza, si sono analizzate le prevalenze per coloro che hanno programmato o meno la gravidanza. L'assunzione in periodo periconcezionale sale leggermente (23,4%) nelle

gravidezze programmate dove però resta elevata la quota di coloro che assumo AF solo dopo il concepimento (72,1%). Nelle donne che non hanno programmato la gravidanza (n. 100) l'assunzione di AF è avvenuta dopo il concepimento per il 94,0% mentre il 5% dichiara di non aver mai assunto questo tipo di vitamina. Si è poi analizzata l'assunzione di AF tra le donne primipare e multipare, i risultati meritano qualche considerazione. Inaspettatamente una corretta assunzione è più frequente nelle donne che affrontano la prima gravidanza (22%) rispetto alle multipare (16%), nonostante quest'ultime siano presumibilmente venute già in contatto con l'opportunità di assumere AF in una gravidanza precedente. Questo risultato, rilevato anche nelle precedenti indagini dell'ISS (44, 49, 50), conferma la scarsa e incompleta informazione fornita alle donne sulla corretta assunzione di AF. Gli operatori sanitari che prescrivono e/o consigliano questa vitamina ad una donna dovrebbero sottolineare l'importanza di assumerla nel periodo preconcezionale, in modo da assicurarsi un'efficace utilizzo almeno nelle gravidanze successive alla prima. I dati invece mostrano come la proporzione di multipare che assumono AF solo dopo il concepimento è addirittura maggiore rispetto alle primipare (78,5% rispetto al 73,8%) come pure la quota di multipare che non lo assume affatto (5,0% rispetto al 1,7% delle primipare) (Figura 10).

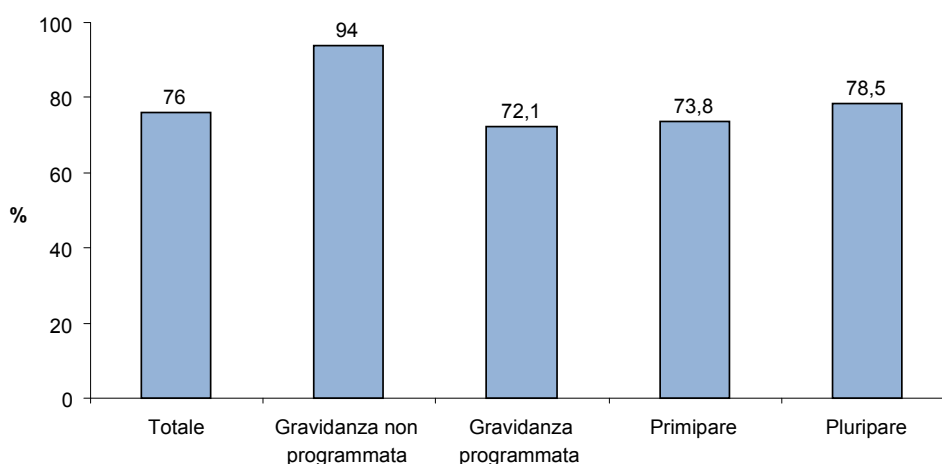


Figura 10. Prevalenza d'uso di acido folico solo dopo il concepimento per tipo di gravidanza: programmata/non programmata, primipare/pluripare. Indagine CAP, Lazio 2013-2014

La comprovata efficacia di una corretta assunzione di AF ha portato ad inserire questo principio attivo tra i farmaci rimborsabili dal sistema sanitario nazionale. I risultati dell'indagine mostrano però come sono poche le donne che approfittano di questa opportunità: soltanto 16 donne (il 13,4% di coloro che lo assumono in periodo preconcezionale) dichiarano di aver acquistato acido folico in classe A prima dell'inizio della gravidanza. Anche durante la gravidanza solo l'11% delle intervistate (n. 60) assume AF acquistato in classe A (Tabella 41). È plausibile che il basso costo del prodotto scoraggi le donne a richiedere l'impegnativa al medico di base, ma non si può escludere una scarsa informazione su questo importante aspetto.

Tabella 41. Assunzione di AF come farmaco in classe A. Indagine CAP, Lazio 2013-2014

Assunzione di AF come farmaco in classe A	n.	%
Pre-gravidanza	16	13,4
Durante la gravidanza	60	11,1

Come abbiamo visto, tra le 462 donne che hanno programmato la gravidanza il 23,4% assume acido folico almeno un mese prima e tre mesi dopo il concepimento. Nell'analisi multivariata presentata nella Tabella 42 si nota come, in analogia a quanto osservato nel modello relativo alla probabilità di ricevere informazioni (vedi Tabella 40), le donne di età compresa tra 30 e 34 anni hanno una probabilità maggiore (OR agg 2,12 IC95% 1,10-4,08) di assumere correttamente AF rispetto alla classe d'età <29 anni. La probabilità di una corretta assunzione aumenta inoltre al crescere del livello di istruzione materna: le donne laureate presentano un OR aggiustato significativo pari a 3,68 rispetto a quelle con diploma di istruzione pari o inferiore alla media inferiore. Le donne che riferiscono precedenti problemi ostetrici nella loro anamnesi hanno una probabilità quasi tripla rispetto alle altre di assumere l'AF in maniera appropriata (OR agg. 2,89 IC95% 1,74-4,80). Analizzando l'associazione con le condizioni socio-economiche l'essere disoccupate risulta, in maniera significativa, negativamente associato ad una assunzione corretta, solo circa il 9% di esse assume AF in maniera appropriata con un OR agg pari a 0,38 (IC95% 0,15-0,95). Anche le donne straniere risultano svantaggiate: solo il 10,4% di esse lo assume nel periodo raccomandato ma l'associazione, a causa della bassa numerosità totale, non risulta significativa (OR agg 0,41 IC95% 0,14-1,15) (Tabella 42).

Tabella 42. Modello di regressione logistica: fattori associati all'assunzione di acido folico raccomandata nel periodo periconcezionale nelle donne che hanno programmato la gravidanza (n. 462). Indagine CAP, Lazio 2013-2014

Variabili	n.	% AF	OR grezzo	IC95%	OR agg	IC95%
Donne che hanno programmato la gravidanza	462	23,4				
Età						
≤29	140	13,6	1		1	
30-34	163	29,5	2,66	1,47-4,79	2,12	1,10-4,08
≥35	155	25,8	2,21	1,21-4,05	1,45	0,74-2,85
Livello istruzione						
Diploma inferiore	75	9,3	1		1	
Diploma superiore	207	19,8	2,40	1,02-5,61	2,16	0,83-5,61
Laurea	179	34,1	5,02	2,17-11,60	3,68	1,36-9,90
Stato occupazionale						
Occupata	314	29,0	1		1	
Disoccupata	78	9,0	0,24	0,11-0,54	0,38	0,15-0,95
Casalinga	62	14,5	0,42	0,20-0,88	0,72	0,32-1,63
Nazionalità						
Italiana	413	25,2	1		1	
Straniera	48	10,4	0,34	0,13-0,89	0,41	0,14-1,15
Parità						
Primipara	255	26,7	1		1	
Multipara	206	19,9	0,68	0,44-1,06	0,65	0,39-1,07
Precedenti problemi ostetrici §						
No	343	18,9	1		1	
Si	116	37,9	2,62	1,65-4,15	2,89	1,74-4,80
Centro nascita						
FBF	166	27,7	1		1	
SMG	139	17,3	0,54	0,31-0,95	0,84	0,45-1,57
Belcolle	156	25,0	0,87	0,53--	1,51	0,85-2,68

§ nati morti, aborti spontanei, gravidanze extrauterine

Dose e costi

Come indicato dalle linee guida (45) la dose raccomandata di AF da assumere nel periodo periconcezionale è pari a 0,4 mg per die, a meno di particolari problemi o precedenti nati con difetti del tubo neurale. In questa sezione si è cercato di approfondire la dose assunta per trimestre di gravidanza e la spesa per l'acquisto dell'AF.

Una serie di assunzioni sono state necessarie per poter analizzare i dati: si è ipotizzato che le donne che dichiarano di aver assunto un prodotto in un determinato trimestre lo prendano per tutto il trimestre; la dose di un prodotto contenente AF non specificato è stata stimata con la dose media del campione (1,97 mg) pesata con le frequenze; il prezzo di un prodotto contenente AF non specificato è stato stimato in base alla media di tutti i prezzi (0,32 euro per compressa) pesata con le frequenze. Si è inoltre supposto che donne che assumono in uno stesso trimestre due prodotti contenenti AF li prendano in contemporanea, questa ipotesi è supportata dall'analisi delle combinazioni dei prodotti assunti che sono sempre un integratore e un farmaco con AF. La Tabella 43 descrive il dosaggio riferito dalle donne in periodo preconcezionale e nei diversi trimestri di gravidanza. Nel periodo preconcezionale è ancora elevata la quota di donne che non assume affatto AF (80%). La dose giornaliera raccomandata (0,4 mg) è stata assunta dal 10% delle donne in periodo preconcezionale e da oltre la metà del campione negli altri trimestri di gravidanza (47% nel I; 46% nel II e 44% nel III), mentre hanno assunto un dosaggio maggiore di AF rispettivamente l'8% nel mese preconcezionale, il 45% nel primo trimestre, il 38% nel secondo e il 35% nel terzo.

Tabella 43. Dose di acido folico assunto della donne. Indagine CAP, Lazio 2013-2014

Dose AF (in mg)	Preconcezionale		I trimestre		II trimestre		III trimestre	
	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%
0	452	80.4	30	5.3	60	10.7	86	15.3
<0,4	7	1.2	12	2.1	28	5.0	32	5.7
0,4	57	10.1	265	47.2	260	46.3	248	44.1
>0,4	46	8.2	255	45.4	214	38.1	196	34.9

Una dose superiore a 0,4 mg/die è dovuta in parte all'utilizzo di prodotti a base di calcio folinato e levofolinato (8,3% del totale delle assunzioni) e in parte all'assunzione contemporanea di più prodotti contenenti AF: in tutti e tre i trimestri di gravidanza più del 15% del campione assume almeno due prodotti contenenti AF. Le linee guida (41) raccomandano l'assunzione di 5mg di acido folico solo in caso di precedenti figli affetti da difetti di chiusura del tubo neurale o in caso di assunzione di farmaci a rischio per tale malformazione congenita (es. farmaci antiepilettici in gravidanza) (Tabella 44).

Tabella 44. Numero di prodotti contenenti acido folico assunti dalle donne. Indagine CAP, Lazio 2013-2014

Numero prodotti assunti con AF	Preconcezionale		I trimestre		II trimestre		III trimestre	
	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%
0	452	80,4	30	5,3	60	10,7	86	15,3
1	104	18,5	440	78,3	404	71,9	383	68,1
2	6	1,1	92	16,4	95	16,9	89	15,8
3	0	0,0	0	0,0	3	0,5	4	0,7

Si è voluto inoltre stimare il costo medio per le donne che assumono AF. Il campione è stato suddiviso tra le donne che lo prendono in maniera appropriata ovvero almeno un mese prima e tre mesi dopo il concepimento e le donne che lo consumano in maniera non appropriata (spesso iniziando l'assunzione solo a concepimento avvenuto) (Tabella 45).

Tabella 45. Stima out of pocket per l'acquisto di acido folico. Indagine CAP, Lazio 2013-2014

Assunzione di AF	n.	%	Costo per periodo (in euro)			p-value
			Media	DS	Range	
Periodo appropriato e oltre	99	17,6	147 €	92	16-525	<0,000
Periodo non appropriato	441	78,5	106 €	66	15-441	

DS: Deviazione Standard

Nella Tabella 45 sono sintetizzati i risultati ottenuti. In media le donne che assumono AF nel periodo appropriato e oltre (solo 3 che iniziano in epoca preconcezionale interrompono l'assunzione dopo il terzo mese di gravidanza) spendono 147 euro con un range che varia tra i 16 e i 525 euro. Tra le donne che cominciano l'assunzione a concepimento avvenuto la spesa media pro-capite è pari a 106 euro (range 15-441 euro). Le differenze di spesa tra i due gruppi sono risultate significative ($p < 0,000$).

Consumo di prodotti nutrizionali in gravidanza: esperienze delle donne

Un recente studio sull'utilizzo di integratori nella popolazione italiana riporta valori di prevalenza pari al 49%, valore che sale al 56% nella sola popolazione femminile (51). In questa indagine le donne dichiarano di assumere questo tipo di prodotti per migliorare il loro stato di salute generale nel 72% dei casi e nel 19% in alternativa ai farmaci.

Le donne intervistate con l'indagine CAP dichiarano di assumere almeno un prodotto nutrizionale durante la gravidanza nel 65,3% dei casi, escludendo i prodotti contenenti acido folico la percentuale scende al 25,6%. Analizzando i singoli trimestri di gestazione si nota un trend crescente di prevalenza di utilizzo sia considerando tutti i prodotti sia escludendo quelli contenenti AF (Tabella 46).

Tabella 46. Utilizzo di nutrizionali, multivitaminici, integratori. Indagine CAP, Lazio 2013-2014

Numero prodotti assunti	In gravidanza		I trimestre		II trimestre		III trimestre	
	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%
Almeno uno	367	65,3	240	42,7	322	57,3	335	59,6
Almeno uno esclusi prodotti con AF	144	25,6	70	12,5	98	17,4	124	22,1

*ATC: A11, A12, A13; integratori, multivitaminici, nutrizionali

Come descritto nella Tabella 47 la maggior parte delle utilizzatrici assume un solo prodotto in gravidanza, una su cinque riferisce di assumerne due.

Tabella 47. Numero di nutrizionali, multivitaminici, integratori assunti durante la gravidanza. Indagine CAP, Lazio 2013-2014

Numero di prodotti	Tutti		Esclusi prodotti con acido folico	
	n.	%	n.	%
1	279	76,0	126	87,5
2	74	20,2	18	12,5
3	14	3,8	0	0,0

*ATC: A11, A12, A13; integratori, multivitaminici, nutrizionali

Stili di vita in gravidanza: fumo e alcol

Fumo

L'effetto dannoso del fumo di sigaretta in gravidanza è accertato da numerosi studi scientifici. In base all'ultimo Rapporto Europeo sulla salute perinatale oltre il 10% delle donne fuma in gravidanza, con valori compresi tra il 5% della Lituania e il 22% della Francia (52). Uno studio italiano del 2012 riporta una prevalenza di fumatrici prima del concepimento pari al 21,6% e pari al 7,2% durante la gravidanza (53).

L'indagine condotta nei tre centri nascita della regione Lazio riporta valori totali di prevalenza di fumatrici prima della gravidanza pari al 31,9%. Il 18,3% dell'intero campione ha smesso prima o appena saputo di essere incinta, il 3,0% ha fumato solo nei primi mesi di gravidanza mentre il 10,5% ha continuato durante l'intera gravidanza (Figura 11).

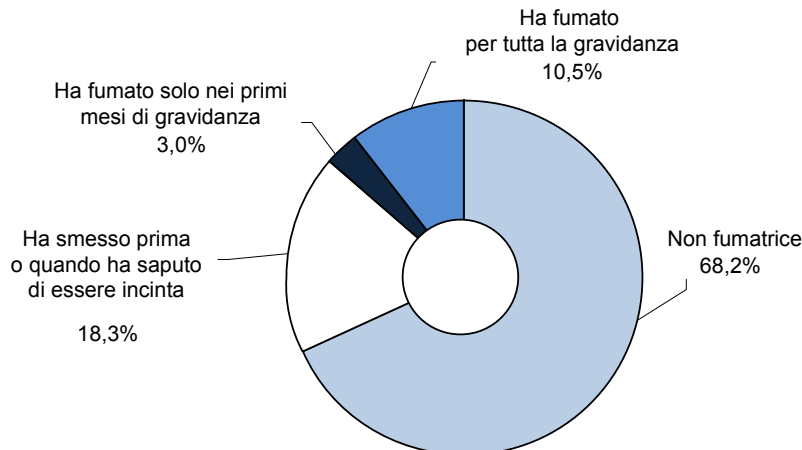


Figura 11. Abitudine al fumo di sigaretta durante la gravidanza. Indagine CAP, Lazio 2013-2014

Il campione analizzato presenta una discreta variabilità nelle tre aree geografiche: prima della gravidanza fumava il 26,1% delle donne intervistate al FBF di Roma, il 29,5% all'SMG di Latina e il 39,5% al Belcolle di Viterbo; durante la gravidanza rispettivamente il 7,6%, il 5,5% e il 19,5% a Viterbo (Tabella 48).

Tabella 48. Fumo di sigaretta prima della gravidanza per centro nascita. Indagine CAP, Lazio 2013-2014

Abitudine al fumo di sigaretta	FBF		SMG		Belcolle		Totale	
	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%
Prima della gravidanza	48	26,1	54	29,5	77	39,5	179	31,9
Durante l'intera gravidanza	14	7,6	10	5,5	38	19,5	62	11,0

Tra le 179 donne fumatrici prima della gravidanza il 57,3% ha smesso quando ha pianificato la gravidanza o quando ha saputo di essere incinta (Tabella 49).

Tabella 49. Abitudine al fumo di sigaretta in gravidanza per centro nascita. Indagine CAP, Lazio 2013-2014

Abitudine al fumo di sigaretta	FBF		SMG		Belcolle		Totale	
	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%
Ha smesso prima o appena ha saputo di essere incinta	34	70,8	39	72,2	30	39,0	103	57,3
Sì, ma solo nei primi mesi	1	2,1	5	9,3	11	14,3	17	9,5
Sì, durante tutta la gravidanza	13	27,1	10	18,5	36	46,8	59	33,0

Si è rilevata una tendenza differenziale a seconda del numero di sigarette fumate prima della gravidanza: solo il 21,1% di coloro che fumavano più di 20 sigarette al giorno interrompe vs il 71,7% di coloro che ne fumavano meno di 5 (Tabella 50).

Tabella 50. Sigarette fumate prima della gravidanza. Indagine CAP, Lazio 2013-2014

Sigarette fumate	Durante la gravidanza				
	ha smesso		n. di sigarette al giorno		
	n.	%	≤5	6-10	11-20
Prima della gravidanza					
<5	53	71,7	26,4	0,0	0,0
6-10	62	69,4	24,2	6,5	0,0
11-20	45	46,7	26,7	17,8	8,9
20+	19	21,1	36,8	26,3	15,8

Tra coloro che hanno continuato a fumare solo i primi mesi o durante l'intera gravidanza e che indicano il numero di sigarette fumate (n. 73) il 62% dichiara di aver ridotto l'abitudine al fumo. Mentre prima della gravidanza la proporzione di donne fumatrici è equivalente per classi di numero di sigarette, durante la gravidanza il 65,8% fuma 5 sigarette o meno (Figura 12) a conferma della positiva attitudine a modificare l'abitudine al fumo per proteggere la salute del nascituro.

La regressione logistica evidenzia una maggiore probabilità di sospendere l'abitudine al fumo in gravidanza tra le donne con istruzione molto elevata (laurea) (OR agg 2,92; IC95% 1,00-8,95) e una minore probabilità tra quelle che fumavano oltre 10 sigarette al giorno (OR agg 0,30, IC95% 0,14-0,62) e tra quelle residenti a Viterbo (OR agg 0,23; IC95% 0,11-0,46) (Tabella 51).

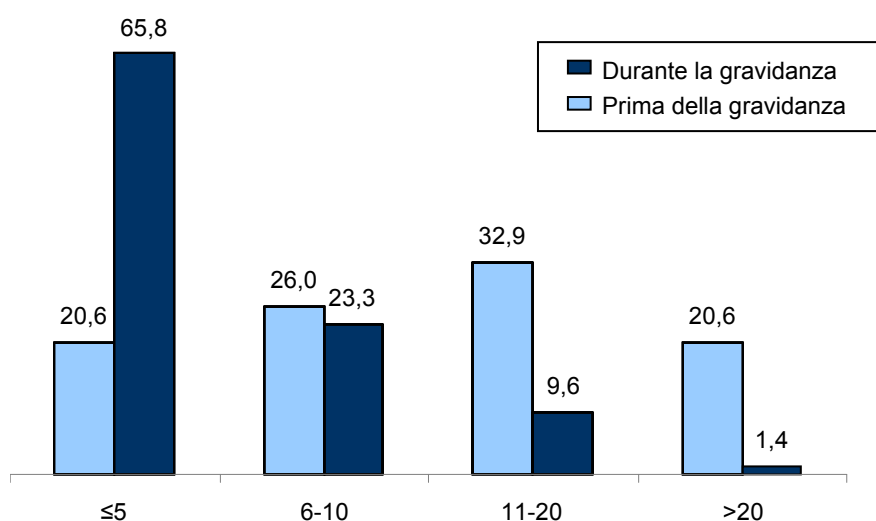


Figura 12. Numero di sigarette fumate prima e durante la gravidanza.
Indagine CAP, Lazio 2013-2014

Tabella 51. Modello di regressione logistica: predittori associati all'interruzione dell'abitudine al fumo durante la gravidanza (n. 179). Indagine CAP, Lazio 2013-2014

Variabili	n.	% che smettono	OR grezzo	IC95%	OR agg	IC95%
Età						
≤29	81	54,3	1		1	
30-34	52	55,4	1,06	0,53-2,14	0,72	0,31-1,69
≥35	42	59,5	1,24	0,58-2,63	0,90	0,36-2,24
Livello istruzione						
Diploma inferiore	41	46,3	1		1	
Diploma superiore	82	53,7	1,34	0,63-2,84	1,73	0,70-4,27
Laurea	56	69,6	2,66	1,15-6,14	2,92	1,00-8,55
Stato occupazionale						
Casalinga/disoccupata	61	49,2	1		1	
Occupata/studentessa	116	62,1	1,69	0,90-3,16	1,31	0,60-2,85
Parità						
Primipara	115	58,3	1		1	
Pluripara	63	54,0	0,84	0,45-1,56	0,99	0,45-2,16
Stato civile						
Nubile, separata/divorziata, vedova	18	44,4	1		1	
Coniugata/convivente	161	58,4	1,75	0,66-4,68	2,83	0,91-8,83
Tipo fumatrice						
≤ 10 sigarette/die	115	67,8	1		1	
> 10 sigarette/die	64	37,5	0,28	0,15-0,54	0,30	0,14-0,62
Area geografica						
FBF/SMG	102	70,6	1		1	
Belcolle	77	39,0	0,27	0,14-0,50	0,23	0,11-0,46

142 donne hanno riferito di aver ricevuto dei suggerimenti per sospendere l'abitudine al fumo prevalentemente da amici o conoscenti (63%), dal ginecologo (54%) e meno frequentemente dal medico di medicina generale (21%) e attraverso i media (8%) (Figura 13).

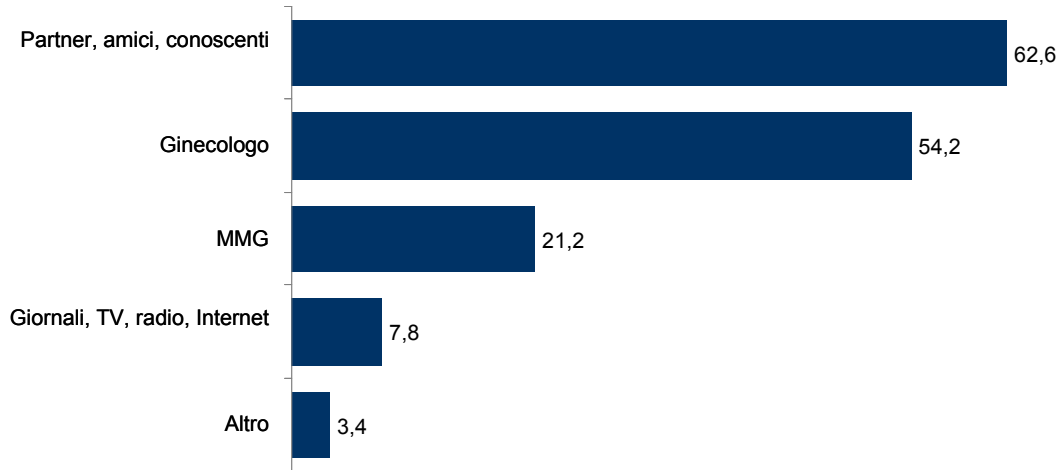


Figura 13. Chi suggerisce alle donne di smettere di fumare. Indagine CAP, Lazio 2013-2014

Lo studio conferma che la gravidanza è un'occasione preziosa per la sospensione del fumo di sigaretta, difatti solo l'11% delle intervistate continua a fumare durante tutta la gravidanza e, tra queste, le forti fumatrici diminuiscono considerevolmente il numero di sigarette. La letteratura riporta anche un'astinenza più duratura tra le donne che allattano al seno pertanto gli interventi di promozione dell'abbandono del tabagismo potrebbero beneficiare delle opportunità offerte dall'assistenza al percorso nascita, con particolare attenzione alle donne meno istruite.

Alcol

Studiare e capire la relazione tra consumo di alcol durante la gravidanza e rischi per il nascituro è molto difficile a causa dei molteplici fattori che possono confondere e modificare l'effetto diretto della relazione non solo legati al periodo e alle quantità assunte, ma anche alla statura e al metabolismo individuale (54). È però ormai da più di 40 anni accertato che il consumo di alcol in gravidanza può causare alterazioni nello sviluppo fisico e intellettuale del nascituro fino a portare allo sviluppo di una vera e propria sindrome che, a seconda dei sintomi specifici, viene chiamata spettro dei disordini feto alcolici (*Fetal Alcohol Spectrum Disorders*, FASD) o sindrome alcolica fetale (*Fetal Alcohol Syndrome*, FAS). Non esistono dati italiani circa l'incidenza della FAS. In uno studio retrospettivo su 543 bambini di scuole primarie in due province del Lazio, è stata rilevata una prevalenza di FAS compresa tra il 3,7 e il 7,4 per 1000 nati vivi e una di FASD tra il 20,3 e il 40,5 per 1000 nati vivi (55). Uno studio successivo del 2011, su 976 bambini, porta la prevalenza della FAS fino ad un 12,0 per 1000 nati vivi e quella della FASD fino a un 63,0 per 1000 nati vivi in Italia (56).

L'indagine condotta nei tre centri nascita del Lazio ha rilevato una prevalenza di consumatrici di bevande alcoliche prima della gravidanza pari al 31,5%. Di queste 177 donne pari al 65% dichiara di aver smesso durante la gravidanza mentre l'11% dichiara di aver ridotto il consumo di alcol. La consapevolezza dei possibili rischi per il neonato è la motivazione che

spinge il 93% delle donne a sospendere l'assunzione, confermando la ricettività delle donne in stato di gravidanza verso uno stile di vita più sano e propenso ad eliminare qualsiasi comportamento a rischio per la salute del bambino (Tabella 52).

Tabella 52. Consumo di alcol prima e durante la gravidanza. Indagine CAP, Lazio 2013-2014

Consumo di alcol	n.	%
Prima della gravidanza	177	31,5
Vino/birra	171	30,4
Superalcolici/aperitivi	124	22,1
Durante la gravidanza	62	11,0
Hanno ridotto il consumo	58	10,3
Come prima	4	0,7
Motivazioni alla sospensione del consumo di alcol (tra coloro che hanno interrotto n, 115)		
Non piaceva più	7	6,1
Consapevole dei possibili rischi	107	93,0
Su consiglio medico	3	2,6

CONCLUSIONI

La sicurezza dei farmaci in gravidanza, anche in considerazione del loro maggiore utilizzo rispetto al passato, è un tema di interesse per la salute pubblica. L'argomento è stato non a caso oggetto specifico del progetto di ricerca EUROmediCAT (57) finalizzato a costruire un sistema europeo per la valutazione della sicurezza d'uso dei farmaci in gravidanza e a quantificare il rischio di anomalie congenite secondarie all'assunzione di alcune classi di farmaci. Considerata, infatti, la rarità delle malformazioni congenite, la collaborazione e la condivisione dei dati nonché l'integrazione di differenti database europei ha permesso al progetto di giungere a risultati robusti e di produrre numerose raccomandazioni sulla sicurezza dei farmaci in gravidanza soprattutto nelle fasi iniziali della gestazione.

Dal punto di vista metodologico il progetto europeo ha identificato delle criticità dei sistemi sanitari elettronici che ad oggi non sempre permettono di identificare le donne che partoriscono con informazioni sulla data e sull'età gestazionale al momento del parto, incluse le gravidanze che esitano in aborto spontaneo e quelle che vengono terminate a seguito di una diagnosi prenatale di anomalia congenita. Le raccomandazioni prodotte sostengono quindi la necessità di migliorare la qualità dei dati di prescrizione in Europa consigliando di registrare la dose prescritta attraverso le DDD e usando l'ATC come sistema di codifica unico.

Il progetto EUROmediCAT sottolinea fortemente anche la promozione e il miglioramento della formazione e della conoscenza multidisciplinare dei professionisti sanitari e l'informazione sull'uso sicuro dei farmaci nell'ambito dell'assistenza preconcezionale e prenatale.

È con gli stessi presupposti che nasce e si sviluppa il progetto realizzato nella regione Lazio. Esso, infatti, ha permesso di validare una metodologia di utilizzo di database sanitari a scopo di ricerca e ha messo a punto un questionario per la raccolta dati intervistando campioni rappresentativi di donne che avevano partorito. Nonostante il respiro regionale lo studio è interessante perché i dati italiani sull'argomento sono scarsi e non recenti.

La rilevazione ha evidenziato un numero consistente di prescrizioni durante la gravidanza con una prevalenza di almeno una prescrizione pari all'81%, in linea con altri studi di coorte europei (16). Le criticità emerse dallo studio e le conseguenti riflessioni e raccomandazioni per la pratica clinica sono suggestivamente in linea con le principali tematiche sulle quali il progetto EUROmediCAT prevede la programmazione a medio/lungo termine di interventi specifici: la formazione dei professionisti sanitari, l'informazione alle donne e al pubblico in generale, la sicurezza dei farmaci assunti in gravidanza e la ricerca e la raccolta dei dati.

Dal progetto è, infatti, emerso che le prescrizioni considerate clinicamente inappropriate o a rischio teratogeno per il feto nel Lazio risultano molto contenute ma, nonostante il rischio sia riconosciuto, non del tutto assenti. La quota di prescrizioni a rischio è costituita principalmente da progestinici e da ACE-inibitori/sartani. Sia la mancata disponibilità di prove di efficacia a sostegno dell'efficacia dei progestinici per la prevenzione dell'aborto spontaneo (27), sia la disponibilità di farmaci sicuri per il trattamento dei disturbi ipertensivi in gravidanza suggeriscono l'opportunità di un aggiornamento dei professionisti sanitari su queste aree prescrittive.

Anche l'inappropriata assunzione di acido folico, che in base ai risultati dell'indagine campionaria riguarda il 76% del campione, benché ridotta rispetto al passato, richiede una strategia comunicativa in grado di raggiungere le donne in età riproduttiva prima del concepimento. È necessaria la diffusione capillare di raccomandazioni e di informazioni relative

ai benefici di questa vitamina, promuovendo l'offerta dell'informazione a tutte le donne in età fertile, indipendentemente dal fatto che esse stiano programmando o meno una gravidanza.

È inoltre importante che i professionisti sanitari superino le barriere sociali al fine di ridurre le disuguaglianze: le informazioni sulla sicurezza e sull'efficacia dei farmaci devono infatti raggiungere tutte le donne, non solo quelle più istruite, ma principalmente quelle a maggior rischio di deprivazione sociale e di ridotto accesso all'assistenza sanitaria come le donne di istruzione bassa, le disoccupate e le straniere che risultano a maggior rischio di utilizzo improprio e di ridotto accesso alle informazioni.

Le ostetriche, oltre ai medici di medicina generale e ai ginecologi, potrebbero avere un ruolo efficace nel counselling pre-concezionale oltre che in quello offerto in gravidanza e nel puerperio.

L'incremento delle donne che assumono multivitaminici, integratori e prodotti nutrizionali in gravidanza (65%) appare in linea con la maggiore diffusione generale di tali prodotti da banco nell'intera popolazione italiana (51). Tuttavia il loro impiego in gravidanza non è sostenuto da prove di efficacia relative a migliori esiti materni e neonatali secondari al consumo di tali prodotti. Anche l'elevata prevalenza del consumo di antibiotici in gravidanza, pari al 50% del totale delle donne intervistate, merita una riflessione circa la sua appropriatezza clinica e circa le possibili conseguenze in termini di antibiotico-resistenza. Dal sistema di sorveglianza della mortalità materna dell'ISS (*Italian Obstetric Surveillance System, ItOSS*) (www.iss.it/itoss/), che afferisce al network internazionale dei sistemi di sorveglianza ostetrica (INOSS: *International Network of Obstetric Survey Systems*), sappiamo ad esempio che la sepsi è una patologia emergente tra le cause di morte materna (33).

Per promuovere l'aggiornamento dei professionisti sanitari e facilitare l'informazione alle donne e al pubblico in generale, il progetto ha realizzato una pagina web sul tema dell'acido folico che contiene interviste alle donne e ai medici prescrittori, materiale informativo, i risultati dell'intero progetto farmaci in gravidanza e un'infografica scaricabile gratuitamente (http://www.epicentro.iss.it/temi/materno/consumo_farmaci_gravidanza/index.html) per promuovere tra i cittadini la diffusione delle informazioni sull'uso appropriato di acido folico in epoca periconcezionale.

Riteniamo che il progetto realizzato nella regione Lazio possa essere considerato un intervento pilota metodologicamente robusto e adatto ad essere esteso e replicato in altre regioni per garantire una rilevazione periodica del consumo di farmaci in gravidanza e una verifica della loro appropriatezza prescrittiva, in linea con gli obiettivi del progetto EUROmediCAT.

BIBLIOGRAFIA

1. Kumar N, Sharma U, Singh C, Singh B. Thalidomide: chemistry, therapeutic potential and oxidative stress induced teratogenicity. *Curr Top Med Chem* 2012;12(13):1436-55.
2. Adam MP, Polifka JE, Friedman JM. Evolving knowledge of the teratogenicity of medication in human pregnancy. *Am J Med Genet* 2011;157C(3):175-82.
3. Webster WS, Freeman JA. Prescription drugs and pregnancy. *Expert Opin Pharmacother* 2003;4(6):949-61.
4. Simon HLT, Yates LM. Prescribing without evidence-pregnancy. *Br Clin Pharmacol* 2012;74(4):691-7.
5. Ehrenstein V, Sørensen HT, Bakketeig LS, Pedersen L. Medical databases in studies of drug teratogenicity: methodological issues. *Clinical Epidemiology* 2010;2:37-43.
6. Beyens MN, Guy C, Ratrema M, Ollagnier M. Prescription of drugs to pregnant women in France: the HIMAGE study. *Therapie* 2003;58(6):505-11.
7. Sanz E, Gómez-López T, Martínez-Quintas MJ. Perception of teratogenic risk of common medicines. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;95(1):127-31.
8. Haramburu F, Miremont-Salamé G. Good and bad drug prescription in pregnancy [commentary]. *Lancet* 2000;356:1704.
9. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ (Ed.). *Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk*. 9th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/ Williams & Wilkins; 2011.
10. Peters SL, Lind JN, Humphrey JR, Friedman JM, Honein MA, Tassinari MS, Moore CA, Mathis LL, Broussard CS. Safe lists for medications in pregnancy: inadequate evidence base and inconsistent guidance from Web-based information, 2011. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013;22(3):324-8.
11. Stephansson O, Granath F, Svensson T, Haglund B, Ekblom A, Kieler H. Drug use during pregnancy in Sweden - assessed by the Prescribed Drug Register and the Medical Birth Register. *Clin Epidemiol* 2011;3(1):43-50.
12. Engeland A, Bramness JG, Daltveit AK, Rønning M, Skurtveit S, Furu K. Prescription drug use among fathers and mothers before and during pregnancy. A population-based cohort study of 106,000 pregnancies in Norway 2004-2006. *Br J Clin Pharmacol* 2008;65(5):653-60.
13. Irvine L, Flynn RW, Libby G, Crombie IK, Evans JM. Drugs dispensed in primary care during pregnancy: a record-linkage analysis in Tayside, Scotland. *Drug Saf* 2010;33(7):593-604.
14. Bakker MK, Jentink J, Vroom F, Van Den Berg PB, De Walle HE, De Jong-Van Den Berg LT. Drug prescription patterns before, during and after pregnancy for chronic, occasional and pregnancy-related drugs in the Netherlands. *BJOG* 2006;113(5):559-68.
15. Egen-Lappe V, Hasford J. Drug prescription in pregnancy: analysis of a large statutory sickness fund population. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;60(9):659-66.
16. Daw JR, Hanley GE, Greyson DL, Morgan SG. Prescription drug use during pregnancy in developed countries: a systematic review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011;20(9):895-902.
17. Gagne JJ, Maio V, Berghella V, Louis DZ, Gonnella JS. Prescription drug use during pregnancy: a population-based study in Regione Emilia-Romagna, Italy. *Eur J Clin Pharmacol* 2008;64(11):1125-32.
18. Donati S, Baglio G, Spinelli A, Grandolfo ME. Drug use in pregnancy among Italian women. *Eur J Clin Pharmacol* 2000;56(4):323-8.

19. Agenzia Italiana del Farmaco, Ministero della Salute. *Farmaci e gravidanza. La valutazione del rischio teratogeno basata su prove di efficacia*. Roma: AIFA, Ministero della Salute; 2005.
20. Lega Italiana Contro l'Epilessia (LICE) in collaborazione con AOGOI, SIGO, SIN, SINP, SINPIA, SIP: Conferenza nazionale di consenso sulla gravidanza, parto, puerperio ed epilessia. SIGO Notizie – Supplemento a *Italian Journal Gynecol Obstet* 2007;3:6-25.
21. Lacroix I, Hurault C, Sarramon MF, Guitard C, Berrebi A, Grau M, Albouy-Cossard C, Bourrel R, Elefant E, Montastruc JL, Damase-Michel C. Prescription of drugs during pregnancy: a study using EFEMERIS, the new French database. *Eur J Clin Pharmacol* 2009;65(8):839-46.
22. Dillon P, O'Brien KK, McDonnell R, Donnelly-Swift E, Galvin R, Roche A, Cronin K, Walsh DR, Schelten R, Smith S, Fahey T. Prevalence of prescribing in pregnancy using the Irish primary care research network: a pilot study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2015;15:67.
23. Olesen C, Thrane N, Henriksen TB, Ehrenstein V, Olsen J. Associations between socio-economic factors and the use of prescription medication during pregnancy: a population-based study among 19,874 Danish women. *Eur J Clin Pharmacol* 2006;62(7):547-53.
24. Malm H, Martikainen J, Klaukka T, Neuvonen PJ; Finnish Register-Based Study. England 2008. Prescription drugs during pregnancy and lactation--a Finnish register-based study. *Eur J Clin Pharmacol* 2003;59(2):127-33.
25. Addis A, Sharabi S, Bonati M. Risk classification systems for drug use during pregnancy: are they a reliable source of information? *Drug Saf* 2000;23(3):245-53.
26. Palmsten K, Hernández-Díaz S, Chambers CD, Mogun H, Lai S, Gilmer TP, Huybrechts KF. The Most Commonly Dispensed Prescription Medications Among Pregnant Women Enrolled in the U.S. Medicaid Program. *Obstet Gynecol* 2015;126(3):465-73.
27. Haas DM, Ramsey PS. Progestogen for preventing miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 (2):CD003511.
28. Thach TS. *Progesteron for preventing miscarriage*. The WHO Reproductive Health Library. Geneva: World Health Organization; 2009.
29. Ensom MH, Stephenson MD. Low-molecular-weight heparins in pregnancy. *Pharmacotherapy* 1999;19(9):1013-25.
30. Greer IA. Low-molecular-weight heparin for pregnancy complications. *Lancet* 2016;6. pii: S0140-6736(16)31328-9.
31. Thinkhamrop J, Hofmeyr GJ, Adetoro O, Lumbiganon P, Ota E. Antibiotic prophylaxis during the second and third trimester to reduce adverse pregnancy outcomes and morbidity. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;6:CD002250.
32. Knight M, Tuffnell D, Kenyon S, Shakespeare J, Gray R, Kurinczuk JJ (Ed.) on behalf of MBRACE-UK. *Saving lives, improving mothers' care - surveillance of maternal deaths in the UK 2011-13 and lessons learned to inform maternity care from the UK and Ireland Confidential enquiries into maternal deaths and morbidity 2009-13*. Oxford: National Perinatal Epidemiology Unit, University of Oxford; 2015.
33. Donati S, Maraschini A, Buoncristiano M, Lega I, D'Aloja P, Bucciarelli M, Andreozzi S, Pediconi M. I risultati della sorveglianza della mortalità materna ISS – regioni. In: *Convegno. Sorveglianza della mortalità e grave morbosità materna in Italia, Roma, Istituto Superiore di Sanità; 27 maggio 2016*. Disponibile all'indirizzo: <http://www.iss.it/binary/moma/cont/DonatiSorvMatRisultatiN.pdf>; ultima consultazione 25/11/16.
34. Gallery ED, Ross MR, Gyory AZ. Antihypertensive treatment in pregnancy: analysis of different responses to oxprenolol and methyl dopa. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;291(6495):563-6.
35. Mitrani A, Oettinger M, Abinader EG, Sharf M, Klein A. Use of propranolol in dysfunctional labour. *Br J Obstet Gynaecol* 1975;82(8):651-5.

36. Buttar HS. An overview of the influence of ACE inhibitors on fetal-placental circulation and perinatal development. *Mol Cell Biochem* 1997;176(1-2):61-71.
37. Agenzia Italiana del Farmaco. ACE-inibitori e rischio teratogeno. *Bollettino di informazione sui farmaci* 2006;13 (4):175-9.
38. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, Dudley JA, Dyer S, Gideon PS, Hall K, Ray WA. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med* 2006;354(23):2443-51.
39. Walfisch A, Al-maawali A, Moretti ME, Nickel C, Koren G. Teratogenicity of angiotensin converting enzyme inhibitors or receptor blockers. *J Obstet Gynaecol* 2011;31(6):465-72.
40. Diav-Citrin O, Shechtman S, Halberstadt Y, Finkel-Pekarsky V, Wajnberg R, Arnon J, Di Gianantonio E, Clementi M, Ornoy A. Pregnancy outcome after in utero exposure to angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers. *Reprod Toxicol* 2011;31(4):540-5.
41. Gutiérrez-Alvarez AM. [Use of anticonvulsive drugs during pregnancy and the risk of malformations in the newborn: a meta-analysis]. *Rev Neurol* 2003;37(11):1022-8.
42. Glover SJ, Quinn AG, Barter P, Hart J, Moore SJ, Dean JC, Turnpenny PD. Ophthalmic findings in fetal anticonvulsant syndrome(s). *Ophthalmology* 2002;109(5):942-7.
43. Certificato di assistenza al parto (CeDAP). *Analisi dell'evento nascita - Anno 2013*. Roma: Ministero della Salute, Direzione Generale della digitalizzazione, del sistema informativo sanitario e della Statistica, Ufficio di Statistica; 2015. Disponibile all'indirizzo. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2431_allegato.pdf; ultima consultazione 25/11/16.
44. Lauria L, Lamberti A, Buoncristiano M, Bonciani M, Andreozzi S. *Percorso nascita: promozione e valutazione della qualità di modelli operativi. Le indagini del 2008-2009 e del 2010-2011*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (Rapporti ISTISAN 12/39).
45. Sistema Nazionale per le Linee Guida, Istituto Superiore di Sanità. *Linea guida sulla gravidanza fisiologica. Aggiornamento 2011*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (Linea guida 20). Disponibile all'indirizzo http://www.snlg-iss.it/cms/files/LG_Gravidanza.pdf; ultima consultazione 25/11/16
46. Cawley S, Mullaney L, McKeating A, Farren M, McCartney D, Turner MJ. A review of European guidelines on periconceptional folic acid supplementation. *Eur J Clin Nutr* 2016;70(2):143-54.
47. Mastroiacovo P, Leoncini E. More folic acid, the five questions: why, who, when, how much, and how. *Biofactors* 2011;37(4):272-9.
48. Taruscio, D, Carbone P, Granata O, Baldi F, Mantovani A. Folic acid and primary prevention of birth defects. *Biofactors* 2011;37(4): 280-4.
49. Grandolfo M, Lauria L, Lamberti A. L'assunzione di acido folico rilevata nelle indagini sul percorso nascita: evoluzione e fattori associati. In: Taruscio D, Carbone P (Ed.). *Convegno congiunto Network italiano promozione acido folico per la prevenzione primaria di difetti congeniti e Coordinamento nazionale dei registri delle malformazioni congenite. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 26 novembre 2010. Riassunti*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2010. (ISTISAN Congressi 10/C6). p. 20.
50. Lauria L, Adinolfi G, Bartolomeo F, Petruccelli E, Grandolfo M. Women's knowledge and periconceptional use of folic acid: data from three birth centers in Italy. *Rare Diseases Orphan Drugs* 2014 (1):99-107.
51. Giammarioli S, Boniglia C, Carratù B, Ciarrocchi M, Chiarotti F, Mosca M, Sanzini E. Use of food supplements and determinants of usage in a sample Italian adult population. *Public Health Nutr* 2013;16(10):1768-81.
52. Euro-Peristat. *European perinatal health report. Health and care of pregnant women and babies in Europe in 2010*. Paris: INSERM; 2010. Disponibile a http://www.europeristat.com/images/doc/EPHR2010_w_disclaimer.pdf; ultima consultazione 16/10/2014.

53. Lauria L, Lamberti A, Grandolfo M. Smoking behaviour before, during, and after pregnancy: the effect of breastfeeding. *Scientific World Journal* 2012;2012:154910.
54. May PA, Gossage JP. Maternal risk factors for fetal alcohol spectrum disorders: not as simple as it might seem. *Alcohol Res Health* 2011;34(1):15-26. Review.
55. May PA, Fiorentino D, Phillip Gossage J, Kalberg WO, Eugene Hoyme H, Robinson LK, Coriale G, Jones KL, del Campo M, Tarani L, Romeo M, Kodituwakku PW, Deiana L, Buckley D, Ceccanti M. Epidemiology of FASD in a province in Italy: Prevalence and characteristics of children in a random sample of schools. *Alcohol Clin Exp Res* 2006;30(9):1562-75.
56. May PA, *et al.* Prevalence of Children with Severe Fetal Alcohol Spectrum Disorders in Communities Near Rome: Italy: New Estimated Rates Are Higher than Previous Estimates. *Int. J Environ. Res. Public Health* 2011, 8, 2331-2351
57. EUROmediCAT. Safety of medication use in pregnancy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2015;24 Suppl2:1-2.

APPENDICE
Questionario per l'indagine conoscitiva
sul consumo dei farmaci in gravidanza



PROGETTO
Consumo di farmaci in gravidanza e appropriatezza
prescrittiva nella Regione Lazio

Indagine conoscitiva sul consumo dei farmaci in gravidanza

Questa indagine è parte di un progetto coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità che ha l'obiettivo di raccogliere informazioni sui farmaci che le donne assumono durante la gravidanza per verificare che le prescrizioni e le modalità di assunzione siano appropriate. I risultati di questa indagine saranno preziosi per migliorare la qualità dell'assistenza alla gravidanza e al parto nel nostro Paese.

Questo ospedale ha aderito a questa iniziativa e lei, insieme ad altre 200 donne che hanno partorito in questa struttura, è stata selezionata per partecipare all'indagine. L'intervista durerà circa 20-30 minuti, sarà anonima e tutte le informazioni raccolte saranno trattate nel completo rispetto della legge sulla privacy. Lei è libera di scegliere se partecipare o meno all'intervista e un suo eventuale rifiuto non comporterà alcuna conseguenza per quanto riguarda la qualità dell'assistenza riservata a lei e al suo bambino.

La ringraziamo comunque per la sua disponibilità.

Numero scheda	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Nome intervistatrice	<input type="text"/>			<input type="checkbox"/>
Data dell'intervista gg/mm/aa	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>
Centro nascita	<input type="text"/>			<input type="checkbox"/>
Rifiuto <input type="checkbox"/> (specificare il motivo)	<input type="text"/>			<input type="checkbox"/>

ANAMNESI OSTETRICA E STATO DI SALUTE DELLA MADRE

1. Data del parto gg/mm/aa / /

2. Ha già dei figli?

1. No
2. Sì (specificare numero, escluso questo parto)

3. Dopo quante settimane dall'ultima mestruazione ha scoperto di essere in gravidanza?

1. Numero di settimane
2. Non sa/non ricorda

4. Da chi è stata seguita **principalmente** durante questa gravidanza?

(Leggere le risposte, solo una risposta è possibile)

1. Nessuno
2. Ginecologo privato (a pagamento)
3. Ginecologo di una struttura pubblica (che non sia consultorio)
4. Professionisti sanitari del consultorio familiare
5. Medico di medicina generale
6. Ostetrica di struttura pubblica (che non sia consultorio)
7. Ostetrica di struttura privata (a pagamento)
8. Altro (specificare) _____

5. Durante **questa** gravidanza, ha partecipato a un corso di accompagnamento alla nascita?

(Leggere le risposte, solo una risposta è possibile)

1. No
2. No, ma avevo partecipato in una precedente gravidanza
3. Sì, presso un ospedale
4. Sì, presso un consultorio familiare
5. Sì, presso una struttura privata
6. Altro (specificare) _____

6. A che settimana ha eseguito la prima visita di controllo in gravidanza?

1. Numero di settimane
2. Non sa/non ricorda

7. Quante visite di controllo ha eseguito durante **questa** gravidanza?

1. Numero
2. Non sa/non ricorda

8. A che settimana di gravidanza ha eseguito la prima ecografia?

1. Numero di settimane
2. Non sa/non ricorda

14. Durante questa gravidanza, ha mai sofferto delle seguenti patologie?

(Leggere le risposte, più risposte sono possibili)

- 1. Minaccia d'aborto
- 1. Minaccia di parto pretermine
- 1. Diabete
- 1. Ipertensione
- 1. Anemia
- 1. Patologie cardiovascolari *(specificare)* _____
- 1. Malattie delle tiroide *(specificare)* _____
- 1. Depressione
- 1. Altro *(specificare)* _____
- 1. No, nessuna

15. Durante questa gravidanza, è dovuta stare a letto per più di una settimana?

- 1. No
- 2. Sì

16. Durante questa gravidanza, ha fatto ricorso al pronto soccorso?

(Leggere le risposte, solo una risposta è possibile)

- 1. No
- 2. Sì, per eseguire controlli medici in gravidanza
- 3. Sì, perché stava male *(specificare)* _____
- 4. Altro *(specificare)* _____

17. A quante settimane di gravidanza ha partorito?

settimane

18. Il parto è stato:

- 1. Spontaneo
- 2. Operativo *(è stata utilizzata la ventosa e/o il forcipe)*
- 3. Taglio cesareo programmato
- 4. Taglio cesareo d'urgenza

19. Il travaglio è stato indotto?

- 1. No
- 2. Sì

20. Le è stata praticata un'anestesia in occasione del parto?

(Leggere le risposte: più risposte sono possibili)

- 1. No
- 1. Sì, locale
- 1. Sì, generale
- 1. Sì, epidurale
- 1. Non sa/non ricorda

21. Le è stata praticata una episiotomia?

- 1. No
- 2. Sì
- 3. Non sa/non ricorda

22. Quale era il suo peso all'inizio e alla fine della gravidanza?

Peso iniziale Kg
Peso finale Kg

23. Aveva programmato questa gravidanza?

- 1. Sì
- 2. No, stava usando un metodo contraccettivo (*specificare il metodo*) _____
- 3. No, pensava di non essere fertile
- 4. No, altro (*specificare*) _____

ACIDO FOLICO

Esperienze delle donne in previsione di questa gravidanza

24. In previsione della gravidanza ha assunto qualche vitamina e/o integratore?

(Leggere le risposte: più risposte sono possibili)

1. No → andare alla domanda 30
2. Sì, ha assunto:
 1. complesso multivitaminico (senza acido folico) → andare alla domanda 30
 1. acido folico
 1. acido folico + altra vitamina o integratore
 1. non sa cosa → andare alla domanda 30
 1. altro (specificare) _____

25. Se ha assunto acido folico in previsione della gravidanza, quando ha iniziato?

(Leggere le risposte: solo una risposta è possibile)

1. Almeno 1 mese prima del concepimento
2. A concepimento avvenuto
3. Non sa, non ricorda

26. Se ha assunto acido folico in previsione della gravidanza, indicare con quale frequenza: *(Leggere le risposte: solo una risposta è possibile)*

1. Almeno una volta al giorno
2. Meno di una volta al giorno
3. Non sa/ non ricorda
4. Altro (specificare) _____

27. Se ha assunto acido folico in previsione della gravidanza, indicare il dosaggio: *(Leggere le risposte: solo una risposta è possibile)*

1. 0,4 mg
2. 4 mg o più
3. Nessuno di quelli indicati
4. Non sa/non ricorda

28. In previsione della gravidanza, l'assunzione di acido folico è stata conseguenza di: *(Leggere le risposte: solo una risposta è possibile)*

1. Propria iniziativa
2. Consiglio di familiari e/o amici
3. Indicazione del ginecologo ospedaliero o della ASL
4. Indicazione del ginecologo privato
5. Indicazione del medico di famiglia
6. Altro (specificare) _____

29. L'acido folico è stato prescritto e/o acquistato:

(Leggere le risposte: solo una risposta è possibile)

1. Come farmaco rimborsabile dal Sistema Sanitario Nazionale (classe A)
2. Come farmaco NON rimborsabile dal Sistema Sanitario Nazionale (classe C)
3. Senza prescrizione, acquistato in modo autonomo

30. In previsione della gravidanza, il suo medico e/o ginecologo le ha fornito informazioni inerenti l'acido folico?

(Leggere le risposte: più risposte sono possibili)

- 1. No
- 1. Sì, ha spiegato cos'è l'acido folico e i suoi benefici
- 1. Sì, ha spiegato le motivazioni del dosaggio eventualmente prescritto
- 1. Sì, ha spiegato l'importanza di iniziare ad assumerlo un mese prima del concepimento e di proseguire per i primi tre mesi di gestazione

Esperienze delle donne durante questa gravidanza

31. Una volta accertata la gravidanza ha assunto qualche vitamina e/o integratore?

(Leggere le risposte: più risposte sono possibili)

- 1. No → andare alla domanda 37
- 2. Sì, ha assunto:
 - 1. complesso multivitaminico (senza acido folico) → andare alla domanda 37
 - 1. acido folico
 - 1. acido folico + altra vitamina o integratore
 - 1. non sa cosa → andare alla domanda 37
 - 1. altro (specificare) _____

32. Se ha assunto acido folico durante questa gravidanza, per quanto tempo?

(Leggere le risposte: solo una risposta è possibile)

- 1. Per meno di 3 mesi dopo il concepimento
- 2. Per 3 mesi o più dopo il concepimento
- 3. Non sa, non ricorda

33. Se ha assunto acido folico durante questa gravidanza, indicare con quale frequenza:

(Leggere le risposte: solo una risposta è possibile)

- 1. Almeno una volta al giorno
- 2. Meno di una volta al giorno
- 3. Non sa/ non ricorda
- 4. Altro (specificare) _____

34. Se ha assunto acido folico durante questa gravidanza, indicare il dosaggio:

(Leggere le risposte: solo una risposta è possibile)

- 1. 0,4 mg
- 2. 4 mg o più
- 3. Nessuno di quelli indicati
- 4. Non sa/non ricorda

35. Durante questa gravidanza, l'assunzione di acido folico è stata principalmente conseguenza di:

(Leggere le risposte: solo una risposta è possibile)

- 1. Propria iniziativa
- 2. Consiglio di familiari e/o amici
- 3. Indicazione del ginecologo ospedaliero o della ASL
- 4. Indicazione del ginecologo privato
- 5. Indicazione del medico di famiglia
- 6. Altro (specificare) _____

36. L'acido folico è stato prescritto e/o acquistato:

(Leggere le risposte: solo una risposta è possibile)

1. Come farmaco rimborsabile dal Sistema Sanitario Nazionale (classe A)
2. Come farmaco NON rimborsabile dal Sistema Sanitario Nazionale (classe C)
3. Senza prescrizione, acquistato in modo autonomo

37. Durante questa gravidanza, il suo medico e/o ginecologo le ha fornito informazioni inerenti l'acido folico

(Leggere le risposte: : più risposte sono possibili)

1. No
1. Sì, ha spiegato cos'è l'acido folico e i suoi benefici
1. Sì, ha spiegato le motivazioni del dosaggio eventualmente prescritto
1. Sì, ha spiegato l'importanza di iniziare ad assumerlo un mese prima del concepimento e di proseguire per i primi tre mesi di gestazione

38. (Solo per le pluripare) Nelle precedenti gravidanze, aveva ricevuto informazioni sull'acido folico?

1. No
2. Sì
3. Non sa/non ricorda

CONSUMO DI FARMACI NEL TRIMESTRE PRECONCEZIONALE E IN GRAVIDANZA

Informazioni ricevute dalle donne sui farmaci

39. Ha ricevuto informazioni riguardo all'uso in gravidanza dei seguenti prodotti terapeutici:

(Leggere le risposte: più risposte sono possibili)

- | | |
|--|--------------------------|
| 1. Farmaci | <input type="checkbox"/> |
| 1. Prodotti omeopatici | <input type="checkbox"/> |
| 1. Prodotti fitoterapici | <input type="checkbox"/> |
| 1. Nessuna informazione → andare alla domanda 45 | <input type="checkbox"/> |
| 1. Non sa/non ricorda → andare alla domanda 45 | <input type="checkbox"/> |

40. Se ha ricevuto informazioni, su quali aspetti?

(Leggere le risposte: più risposte sono possibili)

- | | |
|---|--------------------------|
| 1. Possibili rischi per la madre | <input type="checkbox"/> |
| 1. Possibili rischi per il feto | <input type="checkbox"/> |
| 1. Periodo raccomandato di assunzione (trimestre di gravidanza) | <input type="checkbox"/> |
| 1. Benefici, efficacia dei prodotti terapeutici | <input type="checkbox"/> |
| 1. Non sa/non ricorda | <input type="checkbox"/> |
| 1. Altro (specificare) _____ | <input type="checkbox"/> |

41. Da chi/dove ha ricevuto informazioni?

(Leggere le risposte: più risposte sono possibili)

- | | |
|---|--------------------------|
| 1. Medico di medicina generale | <input type="checkbox"/> |
| 1. Ginecologo privato (a pagamento) | <input type="checkbox"/> |
| 1. Ginecologo di una struttura pubblica (che non sia consultorio) | <input type="checkbox"/> |
| 1. Professionisti sanitari del consultorio familiare | <input type="checkbox"/> |
| 1. Ostetrica di struttura pubblica (che non sia consultorio) | <input type="checkbox"/> |
| 1. Ostetrica di struttura privata (a pagamento) | <input type="checkbox"/> |
| 1. Corsi di accompagnamento alla nascita | <input type="checkbox"/> |
| 1. Omeopata, centri di medicina naturale | <input type="checkbox"/> |
| 1. Opuscoli ASL | <input type="checkbox"/> |
| 1. Giornali, libri, televisione, radio | <input type="checkbox"/> |
| 1. Internet | <input type="checkbox"/> |
| 1. Amiche, parenti, conoscenti, colleghe di lavoro | <input type="checkbox"/> |
| 1. Non sa/non ricorda | <input type="checkbox"/> |
| 1. Altro (specificare) _____ | <input type="checkbox"/> |

42. (Solo per le donne che hanno ricevuto informazione da un operatore sanitario)

Le informazioni ricevute da un operatore sanitario in che modo le sono state date?

(Leggere le risposte, solo una risposta è possibile)

- | | |
|--|--------------------------|
| 1. Le ha dovute chiedere personalmente | <input type="checkbox"/> |
| 2. Le sono state offerte direttamente senza che le chiedesse | <input type="checkbox"/> |
| 3. Non sa/non ricorda | <input type="checkbox"/> |

43. In generale, è soddisfatta delle informazioni ricevute da:

(Barrare una sola risposta per ogni fonte di informazione)

Operatore sanitario

1. Molto
2. Abbastanza
3. Poco
4. Per nulla
5. Non sa

TV/radio/giornali/libri/internet

1. Molto
2. Abbastanza
3. Poco
4. Per nulla
5. Non sa

44. Ha ricevuto informazioni contrastanti?

1. No
2. Sì
3. Non sa/non ricorda

45. In generale, su quali aspetti delle possibili terapie in gravidanza vorrebbe saperne di più?

(Leggere le risposte: più risposte sono possibili)

1. Possibili rischi per la madre
1. Possibili rischi per il feto
1. Periodo raccomandato di assunzione (trimestre della gravidanza)
1. Benefici/efficacia dei prodotti terapeutici
1. Non sa
1. Altro (specificare) _____

Esperienze delle donne

46. Prima di questa gravidanza, assumeva farmaci per patologie croniche?

(es. ipertensione, diabete, epilessia, ecc.)

1. No → andare alla domanda 49
2. Sì (completare la tabella, in caso di necessità aggiungere righe alla tabella)

FARMACO Nome commerciale o principio attivo	NR*	PATOLOGIA CRONICA Nome o descrizione	NR*
A)			
B)			
C)			
D)			
E)			
F)			

*NR = non ricorda

47. **Se assumeva farmaci per patologie croniche, nei tre mesi prima del concepimento:**

(Leggere le risposte: solo una risposta è possibile)

A	B	C	D	E	F	
1	1	1	1	1	1	Ha interrotto l'assunzione del farmaco su consiglio di un professionista sanitario
2	2	2	2	2	2	Ha interrotto l'assunzione del farmaco per una sua scelta
3	3	3	3	3	3	Ha modificato il dosaggio mantenendo lo stesso farmaco su consiglio di un professionista sanitario
4	4	4	4	4	4	Ha modificato il dosaggio mantenendo lo stesso farmaco per una sua scelta
5	5	5	5	5	5	Ha cambiato il farmaco su consiglio di un professionista sanitario
6	6	6	6	6	6	Ha cambiato il farmaco per una sua scelta
7	7	7	7	7	7	Non ha cambiato il farmaco su consiglio di un professionista sanitario
8	8	8	8	8	8	Non ha cambiato il farmaco per una sua scelta

A B C D E F

48. **Se assumeva farmaci per patologie croniche, come si è comportata durante la gravidanza:** (Leggere le risposte: solo una risposta è possibile)

A	B	C	D	E	F	
1	1	1	1	1	1	Ha interrotto l'assunzione del farmaco su consiglio di un professionista sanitario
2	2	2	2	2	2	Ha interrotto l'assunzione del farmaco per una sua scelta
3	3	3	3	3	3	Ha modificato il dosaggio mantenendo lo stesso farmaco su consiglio di un professionista sanitario
4	4	4	4	4	4	Ha modificato il dosaggio mantenendo lo stesso farmaco per una sua scelta
5	5	5	5	5	5	Ha cambiato il farmaco su consiglio di un professionista sanitario
6	6	6	6	6	6	Ha cambiato il farmaco per una sua scelta
7	7	7	7	7	7	Non ha cambiato il farmaco su consiglio di un professionista sanitario
8	8	8	8	8	8	Non ha cambiato il farmaco per una sua scelta

A B C D E F

49. **Durante la gravidanza, il professionista sanitario che l'ha assistita le ha raccomandato di consultare sempre un medico prima di assumere farmaci?**

1. No
2. Sì

50. **Durante la gravidanza, il professionista sanitario che l'ha assistita le ha fornito indicazioni sui farmaci (es. tachipirina) da tenere in casa e utilizzare in caso di emergenza per febbre alta e/o dolori?**

1. No
2. Sì

51. **Nei tre mesi prima del concepimento e/o durante questa gravidanza ha mai assunto farmaci?**

1. No → andare alla domanda 53
2. Sì, (completare la tabella)

52. I farmaci assunti durante questa gravidanza le hanno provocato disturbi/effetti collaterali?

1. No
2. Sì (*specificare*) _____

53. Durante questa gravidanza, ha effettuato la vaccinazione contro l'influenza stagionale?

(Leggere le risposte: solo una risposta è possibile)

1. No
2. Sì, nel primo trimestre di gravidanza
3. Sì, nel secondo trimestre di gravidanza
4. Sì, nel terzo trimestre di gravidanza
5. Non sa/non ricorda

54. Prima di questa gravidanza ha mai effettuato la vaccinazione contro la rosolia?

(Leggere le risposte: solo una risposta è possibile)

1. Sì
2. No, avevo già avuto la malattia
3. No, altro (*specificare*) _____
4. Non sa/non ricorda

FUMO DI SIGARETTA IN GRAVIDANZA

Abitudine al fumo di sigaretta prima e durante l'attuale gravidanza

55. Fumava prima di questa gravidanza?

(Non leggere le risposte: solo una risposta è possibile)

1. No → andare alla domanda 61
2. Sì, non più di 5 sigarette al giorno
3. Sì, da 6 a 10 sigarette al giorno
4. Sì, da 11 a 20 sigarette al giorno
5. Sì, più di 20 sigarette al giorno

56. Ha fumato durante questa gravidanza?

(Leggere le risposte: solo una risposta è possibile)

1. No, ha smesso quando ha deciso di avere un figlio → andare alla domanda 59
2. No, ha smesso quando ha saputo di essere incinta → andare alla domanda 59
3. Sì, ma solo nei primi mesi di gravidanza, poi ha smesso
4. Sì, per tutta la gravidanza
5. Altro (specificare) _____

57. Se durante questa gravidanza ha fumato, quante sigarette al giorno?

(Non leggere le risposte, solo una risposta è possibile)

1. Non più di 5 sigarette al giorno
2. Da 6 a 10 sigarette al giorno
3. Da 11 a 20 sigarette al giorno
4. Più di 20 sigarette al giorno

58. Anche se durante questa gravidanza non ha smesso di fumare, ha tentato di smettere?

(Non leggere le risposte, solo una risposta è possibile)

1. No
2. Sì, ma senza successo, seguitando a fumare lo stesso numero di sigarette
3. Sì e ha ridotto il numero di sigarette fumate al giorno
4. Non ricorda

59. Se in previsione di o durante questa gravidanza ha smesso o ha tentato di smettere di fumare, si è avvalsa di terapie di supporto (farmacologiche e/o non farmacologiche e/o alternative?)

(Leggere le risposte: più risposte sono possibili)

1. No
1. Sì, terapia sostitutiva con nicotina (gomme da masticare, cerotti, spray nasale, preparazioni per inalazione)
1. Sì, counselling (individuale o di gruppo)
1. Sì, materiale di auto-aiuto (materiali scritti, audiovisivi o video, programmi per computer, linee telefoniche dedicate)
1. Sì, altro (specificare) _____

60. In previsione di o durante questa gravidanza, qualcuno le ha consigliato di smettere di fumare?

(Leggere le risposte: più risposte sono possibili)

- | | |
|--|--------------------------|
| 1. No, nessuno | <input type="checkbox"/> |
| 1. Sì, medico di Medicina Generale | <input type="checkbox"/> |
| 1. Sì, ginecologo | <input type="checkbox"/> |
| 1. Sì, omeopata, centri di medicina naturale | <input type="checkbox"/> |
| 1. Sì, ostetrica | <input type="checkbox"/> |
| 1. Sì, giornali, televisione, radio, internet | <input type="checkbox"/> |
| 1. Sì, partner, amici, parenti, conoscenti, colleghe di lavoro | <input type="checkbox"/> |
| 1. Sì, non sa/non ricorda | <input type="checkbox"/> |
| 1. Sì, altro (<i>specificare</i>) _____ | <input type="checkbox"/> |

CONSUMO DI ALCOOL

61. Prima di questa gravidanza, consumava bevande alcoliche?

(Leggere le risposte: più risposte sono possibili)

- 1. No → andare alla domanda 67
 - 1. Sì, vino
 - 1. Sì, birra
 - 1. Sì, superalcolici
 - 1. Sì, aperitivi
-

Solo per le donne che consumavano vino e/o birra

62. Prima di questa gravidanza, con quale frequenza consumava vino e/o birra?

(Non leggere le risposte: solo una risposta è possibile)

- 1. Meno di una volta a settimana
 - 2. Qualche volta a settimana
 - 3. Una volta al giorno
 - 4. Più volte al giorno
-

63. Prima di questa gravidanza, quando consumava vino e/o birra?

(Non leggere le risposte: solo una risposta è possibile)

- 1. Ai pasti
 - 2. Fuori pasto
 - 3. Ai pasti e fuori pasto
-

64. Prima di questa gravidanza, quanti bicchieri di vino e/o birra consumava in una giornata? *(Mostrare alla donna l'immagine con le diverse unità alcoliche)*

(Non leggere le risposte: solo una risposta è possibile)

- 1. Meno di un bicchiere
 - 2. Un bicchiere
 - 3. Tra uno e due bicchieri
 - 4. Più di due bicchieri
-

Solo per le donne che consumavano aperitivi e/o superalcolici

65. Prima di questa gravidanza, con quale frequenza consumava aperitivi e/o superalcolici?

(Non leggere le risposte: solo una risposta è possibile)

- 1. Meno di una volta a settimana
- 2. Qualche volta a settimana
- 3. Una volta al giorno
- 4. Più volte al giorno

66. Prima di questa gravidanza, quanti bicchieri di aperitivi e/o superalcolici consumava in una giornata? (mostrare alla donna l'immagine con le diverse unità alcoliche)

(Non leggere le risposte: solo una risposta è possibile)

1. Meno di un bicchiere
2. Un bicchiere
3. Tra uno e due bicchieri
4. Più di due bicchieri

67. Durante questa gravidanza, ha consumato bevande alcoliche?

1. No, è astemia
2. No, ha smesso di bere
3. Sì, ma ha ridotto la quantità e la frequenza
4. Sì, come sempre

68. Se la donna ha riferito di aver smesso di bere in gravidanza, perché lo ha fatto?

(Non leggere le risposte: solo una risposta è possibile)

1. Per propria iniziativa in quanto non le piaceva più
2. Per propria iniziativa in quanto consapevole dei possibili rischi per la salute di madre e bambino
3. Su consiglio del medico e/o ginecologo e/o personale sanitario
4. Su consiglio del partner e/o familiari e/o colleghi e/o amici
5. Altro (specificare) _____

DATI SOCIO-DEMOGRAFICI

69. Data di nascita *gg/mm/aa* □□/□□/□□ □□□□□□

70. Paese di nascita

- 1. Italia
 - 2. Altro (*specificare*) _____ □□□□
-

71. Cittadinanza

- 1. Italiana
 - 2. Altro (*specificare*) _____ □□□□
-

72. Stato civile:

- 1. Nubile
 - 2. Sposata/convivente
 - 3. Vedova
 - 4. Separata/divorziata □
-

73. Titolo di studio (il titolo di studio deve essere conseguito)

- 1. Laurea
 - 2. Diploma scuola media superiore
 - 3. Diploma scuola media inferiore
 - 4. Diploma scuola elementare
 - 5. Nessun diploma □
-

74. Professione

- 1. Lavoro libero professionale (*es. avvocato, medico, architetto*)
 - 2. Lavoro autonomo (*es. commerciante, artigiana*)
 - 3. Lavoro dipendente/ruoli dirigenziali (*es. medico, avvocato, insegnante*)
 - 4. Lavoro dipendente/ruoli esecutivi (*es. colf, assistente familiare, operaia, impiegata, commessa, segretaria, bracciante agricola*)
 - 5. Casalinga
 - 6. Studentessa
 - 7. Disoccupata
 - 8. Altro (*specificare*) _____ □
-

Eventuali commenti dell'intervistatrice

La ringraziamo per la sua collaborazione

Firma dell'intervistatrice: _____

DATI RACCOLTI ATTRAVERSO LA CARTELLA CLINICA75. Precedenti concepimenti Sì No

Se sì, indicare numero di:

Nati vivi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nati morti	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aborti spontanei	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gravidanze extrauterine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
IVG	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tagli cesarei precedenti	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

76. Età gestazionale al parto: settimane 77. Peso del neonato alla nascita: gr 78. Apgar a 5':

79. Neonato in condizioni:

1. Fisiologiche
2. Patologiche (*specificare*) _____

80. Tipo di parto:

1. Spontaneo
2. Kristeller
3. Ventosa
4. Forcepe
5. TC d'urgenza
6. TC elettivo

81. Gravidanza insorta:

1. Spontaneamente
2. Con fecondazione assistita (ICSI, FIVET, IUI)

UNITÀ ALCOLICHE PER TIPO DI BEVANDA



*Serie Rapporti ISTISAN
numero di novembre, 3° Suppl.*

*Stampato in proprio
Settore Attività Editoriali – Istituto Superiore di Sanità*

Roma, novembre 2016