



29-30 NOVEMBRE • FONDAZIONE FERRERO • ALBA (CN)



Foto: S. C. Mammario

# MEDICINA INTERNA 2019

## Clinica e Ricerca si incontrano

con il patrocinio di



Scuola di Medicina, Università degli Studi di Torino  
Scuola di Specializzazione in Medicina Interna, Università degli Studi di Torino  
Scuola di Specializzazione in Medicina d'Emergenza-Urgenza, Università degli Studi di Torino

# FARMACI E GRAVIDANZA

**Valentina Donvito**

**SSD Medicina Interna**

Ospedale Ostetrico Ginecologico  
Sant'Anna- Città della Salute e della  
Scienza di Torino



***La sottoscritta ...Valentina  
Donvito.....***

*ai sensi dell'art. 3.3 sul Conflitto di Interessi, pag.  
18,19 dell'Accordo Stato-Regione del 19 aprile 2012,  
per conto di Planning Congressi srl,*

dichiara

*che negli ultimi due anni NON ha avuto rapporti  
diretti di finanziamento con soggetti portatori di  
interessi commerciali in campo sanitario*

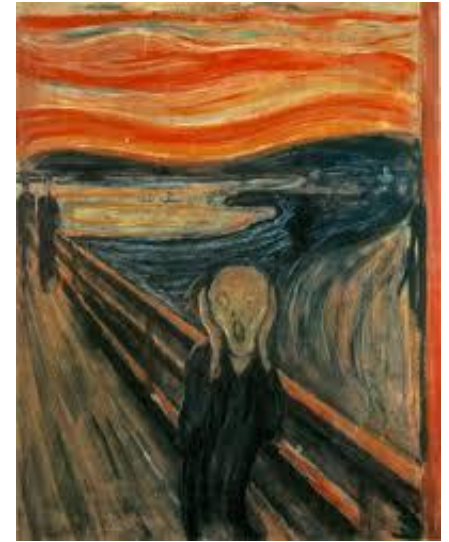
# THE LANCET

## THALIDOMIDE AND CONGENITAL ABNORMALITIES

"Letter to the Editor"

*Volume 278, Issue 7216, 16 December 1961, Page 1358*

*W. G. McBride*



"Congenital abnormalities are present in ~1.5% of babies.

In recent months, **I have observed that the incidence of multiple severe abnormalities** in babies delivered of women who were given **the drug thalidomide** ("Distaval") during pregnancy, as an antiemetic or as a sedative, to be almost **20%."**

Tre settimane prima un pediatra tedesco Dr Widukind Lenz, aveva segnalato al Congresso annuale dei Pediatri della Germania dell'Ovest il possibile link tra l'assunzione di talidomide e la «focomelia».

**La TRAGEDIA del TALIDOMIDE – più di 10.000 bambini affetti da malformazioni – divenne il DRAMMATICO punto di riferimento per tutto il mondo scientifico**

# LA PAURA DEL FARMACO TERATOGENO

## LA PERCEZIONE DEL PROBLEMA

**Donne in gravidanza** esposte a farmaci non teratogeni credevano di avere un rischio di malformazioni maggiori pari al 24% (*Koren 1989*)

**Operatori sanitari** sconsigliavano l'uso in gravidanza di farmaci chiaramente non teratogeni, temendo comunque un aumentato rischio di malformazioni (*Pole 2000*)

**PAURA ESAGERATA !?!**



```
graph LR; A[PAURA ESAGERATA !?!] -- blue arrow --> B[Interruzione di gravidanze desiderate]; A -- red arrow --> C[Interruzione di terapie necessarie durante la gravidanza];
```

**Interruzione di gravidanze desiderate**

**Interruzione di terapie necessarie durante la gravidanza**

# TERATOGENO

Sostanza, organismo o agente fisico capace di determinare una ALTERAZIONE DELLA NORMALE MORFOLOGIA, FUNZIONE O SVILUPPO in un organismo ESPOSTO durante la vita embrionale o fetale

## CRITERI DA SODDISFARE

Pattern malformativo specifico

Periodo sensibile della gestazione

Effetto dose-dipendente (non sempre valido)

Forza dell'associazione

**Tabella 1***Suscettibilità di alcune specie animali ad agenti teratogeni*

Farmaco	Uomo	Primate non umano	Topo	Ratto	Coniglio	Criceto
<b>ACE-inibitori</b>	Disgenesia del tubulo renale Difetti craniofacciali	-	NC	NT	NT	NT
<b>Talidomide</b>	Malformazioni degli arti Malformazioni dell'orecchio Disfunzione dei nervi cranici Atresia intestinale Difetti cardiaci Difetti renali Dentizione anomala	Malformazioni degli arti Malformazioni dell'orecchio Disfunzione dei nervi cranici Atresia intestinale Difetti cardiaci Difetti renali Dentizione anomala	NT	NT	Malformazioni degli arti Difetti cardiaci Difetti renali Difetti intestinali	NT

*NT: non teratogeno**NC: effetti non sufficientemente caratterizzati*

# SICUREZZA SULL'USO DEI FARMACI IN GRAVIDANZA

- Studi sperimentali su animali...ma molti effetti sono specie specifici
- **Trials clinici pre-marketing...ma le donne in gravidanza sono per definizione escluse**



In gravidanza...

- Non deve essere usato..
- E' preferibile evitare...
- Non è raccomandato...
- E' controindicato per mancanza di dati...

# SICUREZZA SULL'USO DEI FARMACI IN GRAVIDANZA

- **OPPORTUNITA'**

- 30-50% delle gravidanze non sono programmate
- Molte donne assumono 1 o più farmaci per patologie croniche senza sapere di essere in gravidanza

## DESCRIZIONE DI SINGOLI CASI

- **NECESSITA'**

- L'interruzione del farmaco espone a maggior rischio della sua continuazione per la patologia cronica di cui soffre la donna



## INSERIMENTO DEI DATI SULLA GRAVIDANZA IN REGISTRI DI FARMACOVIGILANZA



# SICUREZZA SULL'USO DEI FARMACI IN GRAVIDANZA

## IMPORTANZA DELLA DESCRIZIONE SPONTANEA DEI CASI

L'allarme sulla teratogenicità di

talidomide, isotretinoidi, micofenolato, ace-inibitori

è stato generato dalle segnalazioni di serie di casi di donne esposte a sostanze che avevano le caratteristiche del

**TERATOGENO:**

- Pattern malformativo specifico
- Periodo sensibile della gestazione
- Effetto dose-dipendente (non sempre valido)
- Forza dell'associazione

# SICUREZZA SULL'USO DEI FARMACI IN GRAVIDANZA

## LIMITI DELLA DESCRIZIONE SPONTANEA DEI CASI

- Numerosità dei casi da raccogliere - molto elevata
- Tempo necessario per evidenziare il danno -lungo

Es. dell'acido valproico:

1967 entra in commercio

1982 prime pubblicazioni di effetto teratogeno

2000 segnalazione di effetto sul lungo periodo  
per lo sviluppo neurologico



- *Under-reporting bias*: sotto- valutazione dell'ampiezza del problema
- Non disponendo del numero totale delle donne esposte non si identifica il reale livello di rischio

# DESCRIZIONE SPONTANEA DEI CASI



**Identificazione di un pericolo**



FARMACOVIGILANZA

FARMACOEPIDEMIOLOGIA

BANCHE INFORMATIZZATE DEI DATI SANITARI- REGISTRI DELLE CASE

FARMACEUTICHE- SERVIZI DI INFORMAZIONE SUI TERATOGENI

**DATI PROSPETTICI- CASISTICHE AMPIE**

SITI WEB DI CONSULTAZIONE PER MEDICI E PAZIENTI

# Fonti informative utili

- **TELEFONO ROSSO 06-3050077**
- **NUMERO VERDE 800 88 33 00**
  
- **AIFA**            [www.farmaciegravidanza.gov.it](http://www.farmaciegravidanza.gov.it)
- Reprotox        [www.reprotox.org](http://www.reprotox.org)
- TERIS <http://depts.washington.edu/terisweb>
- **LACTMED**  
<http://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/lactmed.htm>



**Mamma,  
non voltare  
le spalle  
alla salute.**

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

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

**800.883.300**

CENTRO ANTIVELENI DI BERGAMO

SERVIZIO INFORMAZIONE FARMACI  
IN GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO



www.asst-pg23.it

QUALI **FARMACI**  
PUOI PRENDERE IN  
**GRAVIDANZA E**  
**ALLATTAMENTO?**

CHIAMA IL  
**MARIO NEGRI**  
**800 88 3300**

**IN GRAVIDANZA  
NON TEMERE DI CURARTI**

assumi i farmaci prescritti  
ascolta il tuo medico

**Per TE e per ME,  
Mamma.**



*Agenzia Italiana del Farmaco*

**AIFA**

comunicazione istituzionale

www.farmacigravidanza.gov.it

Contatti Link Utili Portale Aifa

**FARMACI E GRAVIDANZA**

Home Il Progetto Comunicazione Patologie e farmaci Da sapere

**Benvenuti sul sito AIFA dedicato ai farmaci  
in gravidanza e allattamento!** Uno spazio pensato per le future  
mamme, le neo-mamme e per tutti gli operatori sanitari che vogliono conoscere  
quali farmaci siano più indicati per il trattamento delle patologie comuni  
e croniche nel periodo della gestazione e del puerperio ...**perché non  
curarsi mette a rischio la propria salute e quella del  
nascituro!**

**IN EVIDENZA**  
Gravidanza e suscettibilità alle infezioni  
Una conferma dell'importanza dell'educazione delle donne in gravidanza sulla prevenzione delle infezioni, insieme alla identificazione precoce e al...  
Leggi  
I primi caldi...cosa c'è da sapere  
Per le future mamme e per i medici, disponibili le schede su terapie cosmetiche, in cui trovare informazioni utili su come usare creme solari e pro...  
Leggi  
Vai all'archivio >>

**LA CAMPAGNA DI COMUNICAZIONE**  
IN GRAVIDANZA NON TEMERE DI CURARTI  
assumi i farmaci prescritti ascolta il tuo medico  
**Per TE e per ME, Mamma.**

Vuoi conoscere quali farmaci sono indicati per le patologie più comuni o intercorrenti in gravidanza e allattamento?  
Effettua una ricerca tra le schede scientifiche

Seleziona il principio attivo

# CONSUMO DEI FARMACI IN GRAVIDANZA IL PARADOSSO....

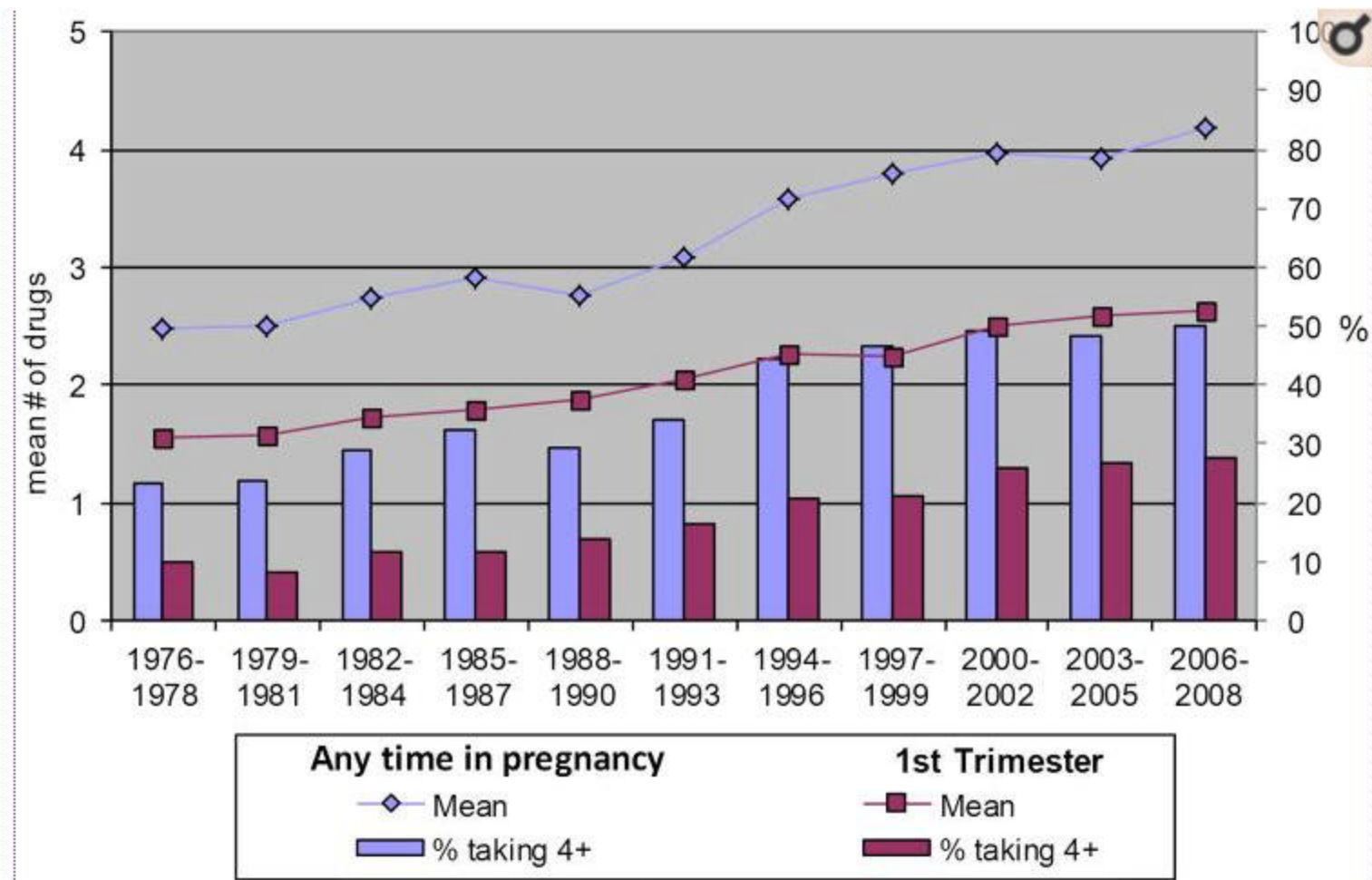
IL 65 - 90% DELLE DONNE IN GRAVIDANZA ASSUME ALMENO UN FARMACO NEL CORSO DELLA GESTAZIONE

QUASI IL 70% DELLE DONNE ASSUME FARMACI NEL PRIMO TRIMESTRE, DURANTE L'ORGANOGENESI

IN MEDIA IL 30% ASSUME TRE TIPI DI FARMACI



# INCREMENTO DEL CONSUMO DI FARMACI IN GRAVIDANZA NEL CORSO DEGLI ANNI



BDS, 1976-2008, Boston and Philadelphia centers. Secular patterns of use of any medication at any time during pregnancy and restricted to the first trimester. Average number of medications and proportion of women taking 4 or more medications (n=25,313).

Am J Obstet Gynecol. 2011 Jul; 205(1): 51.e1-51.e8.

# COME CI ORIENTIAMO NELLA PRESCRIZIONE?





# LE RAGIONI PER CUI UNA PAZIENTE ASSUME FARMACI IN GRAVIDANZA

Esposizione inconsapevole

Continuazione di una terapia per patologie preesistenti

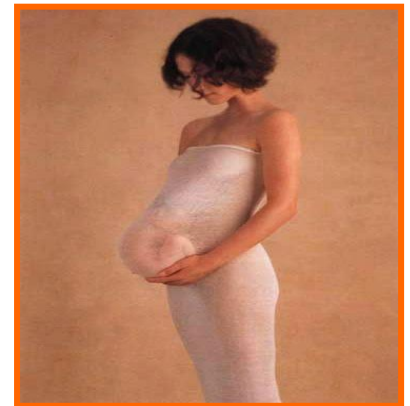
Inizio di una terapia per un problema specifico comparso in gravidanza



# COMPLESSITA' DELLA VALUTAZIONE PRESCRITTIVA

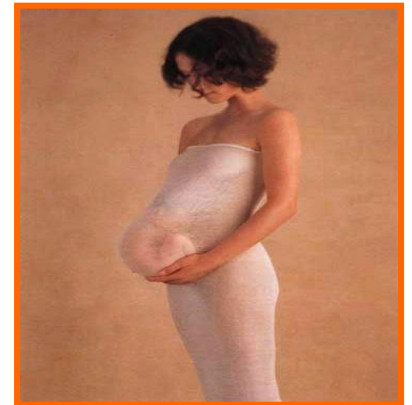
- **QUALE FARMACO**
- **IN QUALE PERIODO DI GRAVIDANZA**
- **A QUALE DOSE**
- **PER QUALE MOTIVO**

**PER QUALE DONNA!**



# COMPLESSITA' DELLA VALUTAZIONE PRESCRITTIVA

- **QUALE FARMACO**



# CLASSIFICAZIONE FDA PER FARMACI IN GRAVIDANZA

## FDA PREGNANCY RISK CATEGORIES

2/3 DEI FARMACI SONO  
CATEGORIA C

Category	Description
A	Controlled studies of pregnant women show no risk in first trimester
B	Animal studies show no risk, or animals show risk unconfirmed in humans
C	Animal studies show risk, caution is advised, benefits may outweigh risks
D	Evidence of risk to human fetus, benefits may outweigh risks in serious conditions
X	Risk outweighs benefit

# NUOVE INDICAZIONI FDA

(GIUGNO 2015)

- **Rimuovere** la classificazione secondo le lettere ABCDX
- **Indicare** nella sezione «Gravidanza» le seguenti sottovoci:
  - Disponibilità di registri sull'esposizione in gravidanza
  - Riassunto del rischio
  - **Considerazioni cliniche** (es.variazioni della dose..)
  - **Dati che sostengono le precedenti considerazioni**

# FARMACI TERATOGENI

ACE INIBITORI

ACIDO VALPROICO

AMINOGLICOSIDI

AMINOPTERINA E DERIVATI

BENZODIAZEPINE

BUSULFAN

CARBAMAZEPINA

CICLOFOSFAMIDE

CUMARINICI

DIETILSTILBESTROLO

ERGOTAMINA (ALTE DOSI)

FANS

ORMONI AD ATTIVITÀ ANDROGENICA

IODIO 131

LITIO

METIMAZOLO

MICOFENOLATO

MISOPROSTOL

PENICILLAMINA

RETINOIDI (ISOTRETINOINA E  
ETRETINATO)

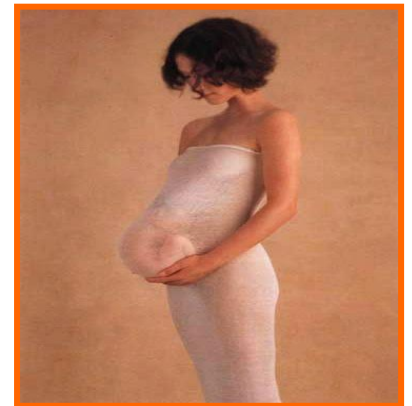
TALIDOMIDE

**SOLO UNA VENTINA SONO I FARMACI  
SICURAMENTE TERATOGENI**

Farmaco (o classe di farmaci)	Anomalie associate più frequenti
ACE inibitori	Danno renale, difetti di ossificazione, oligoidramnios, ritardo di crescita intrauterino (III trimestre)
Acido valproico	Difetti del tubo neurale (1-2% di incidenza)
Aminoglicosidi	Difetti della funzione uditiva
Aminopterina e derivati	Difetti cranico-facciali, degli arti e del sistema nervoso centrale
Benzodiazepine	Sindrome da astinenza neonatale, apnea, ipotonia ipotermia (in seguito ad esposizioni pre-partum)
Busuflan	Difetti craniofacciali, cardiaci e degli organi interni, ritardo di crescita intrauterino
Carbamazepina	Difetti del tubo neurale (incidenza <1%)
Ciclofosfamide	Abortività, labiopalatoschisi, difetti oculari
Cumarinici	Ipoplasia nasale, condrodiplosia puntata, difetti delle ossa, faciali e del sistema nervoso centrale (fino al 10% di incidenza per esposizioni nel I trimestre)
Dietilstilbestrolo	Carcinoma a cellule chiare della vagina, adenocarcinoma della cervice
Difenilidantonia	Dismorfismi faciali, anomalie scheletriche, microcefalia, labiopalatoschisi (5-10% di incidenza)
Ergotamina (alte dosi)	Difetti del tubo neurale, atresia intestinale
FANS	Oligoidramnios, chiusura precoce del dotto di Botallo, emorragia, enterocolite necrotizzante (III trimestre)
Ormoni ad attività androgenica	Virilizzazione dei genitali esterni dei feti di sesso femminile
Iodio e Iodio <sup>131</sup>	Gozzo, ipotiroidismo. Per la radioterapia rischio abortività, di malformazioni, di ablazione tiroidea fetale, ritardo mentale e leucemie
Litio	Difetti cardiaci (incidenza <1%)
Metimazolo	Difetti della cute dello scalpo (1-5% di incidenza), sindrome comprendente: craniosinostosi, ipospadia, difetti cardiaci, atresia coanale, spina bifida e atresia esofagea
Misoprostol	Agenesia degli arti, difetti del cranio, sindrome di Moebius, abortività
Penicillamina	Cutis laxa, lassità delle articolazioni, ernia inguinale (incidenza <1%)
Retinoidi (isotretinoina ed etretinato)	Difetti craniofacciali, cardiaci, degli arti e del sistema nervoso centrale, abortività. Per l'isotretinoina 18% di rischio di malformazioni e 40% di abortività
Talidomide	Difetti cardiaci, oculari, renali, gastrointestinali, degli arti, sordità (rischio del 20% per esposizioni tra i 21° ed il 36° giorno di gestazione)
Trimetadione	Anomalie cardiache, ritardo di crescita intrauterino

# COMPLESSITA' DELLA VALUTAZIONE PRESCRITTIVA

- IN QUALE PERIODO DI GRAVIDANZA





# SVILUPPO EMBRIO-FETALE

**PRE-EMBRIONE**



**EMBRIONE**

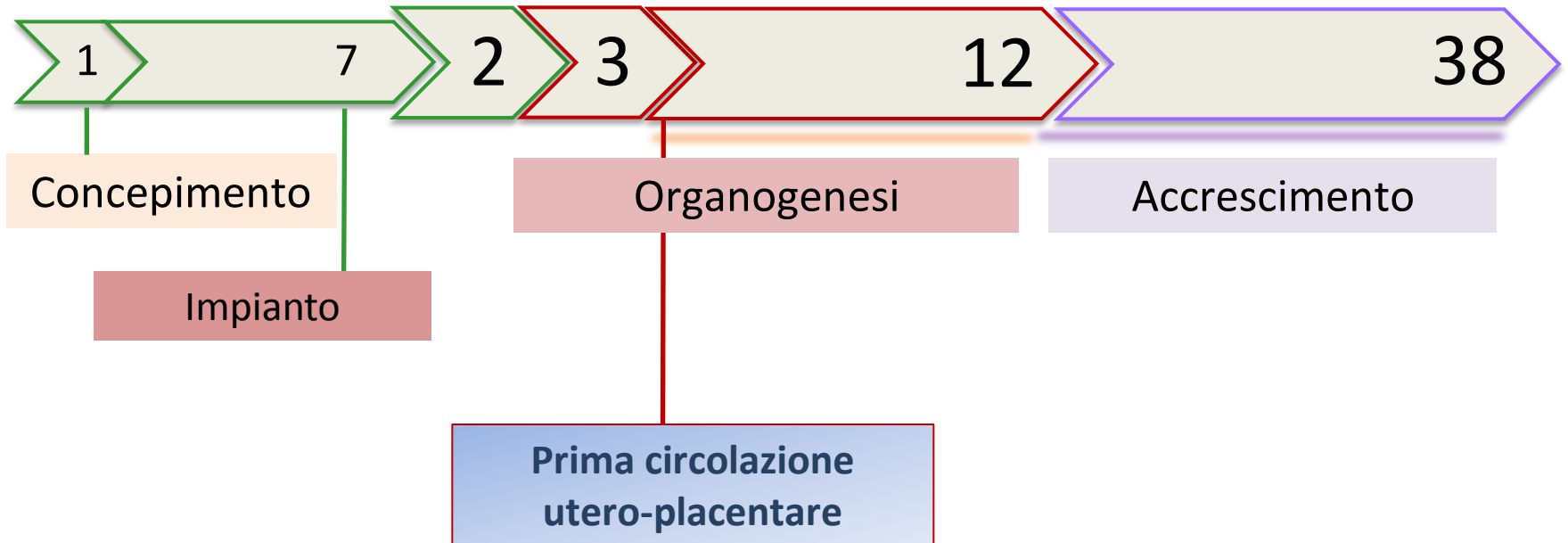


**FETO**



giorni

settimane



# RISCHIO TERATOGENO

## SENSIBILITÀ EMBRIO-FETALE

↷ DOSE-DIPENDENTE

↷ SPECIE-SPECIFICA

dipende da un **PERIODO CRITICO DI ESPOSIZIONE**



**DIAGNOSI di GRAVIDANZA alla 6° settimana:  
possibile esposizione accidentale**



Periodo  
Pre-embrionale



**IMPIANTO**

Periodo  
embrionale



Periodo  
fetale



differenziazione dei tre foglietti  
embrionari e organogenesi fino a  
formazione di tessuti e apparati

**ACCRESCIMENTO**

Sensibilità a  
teratogeni diminuisce

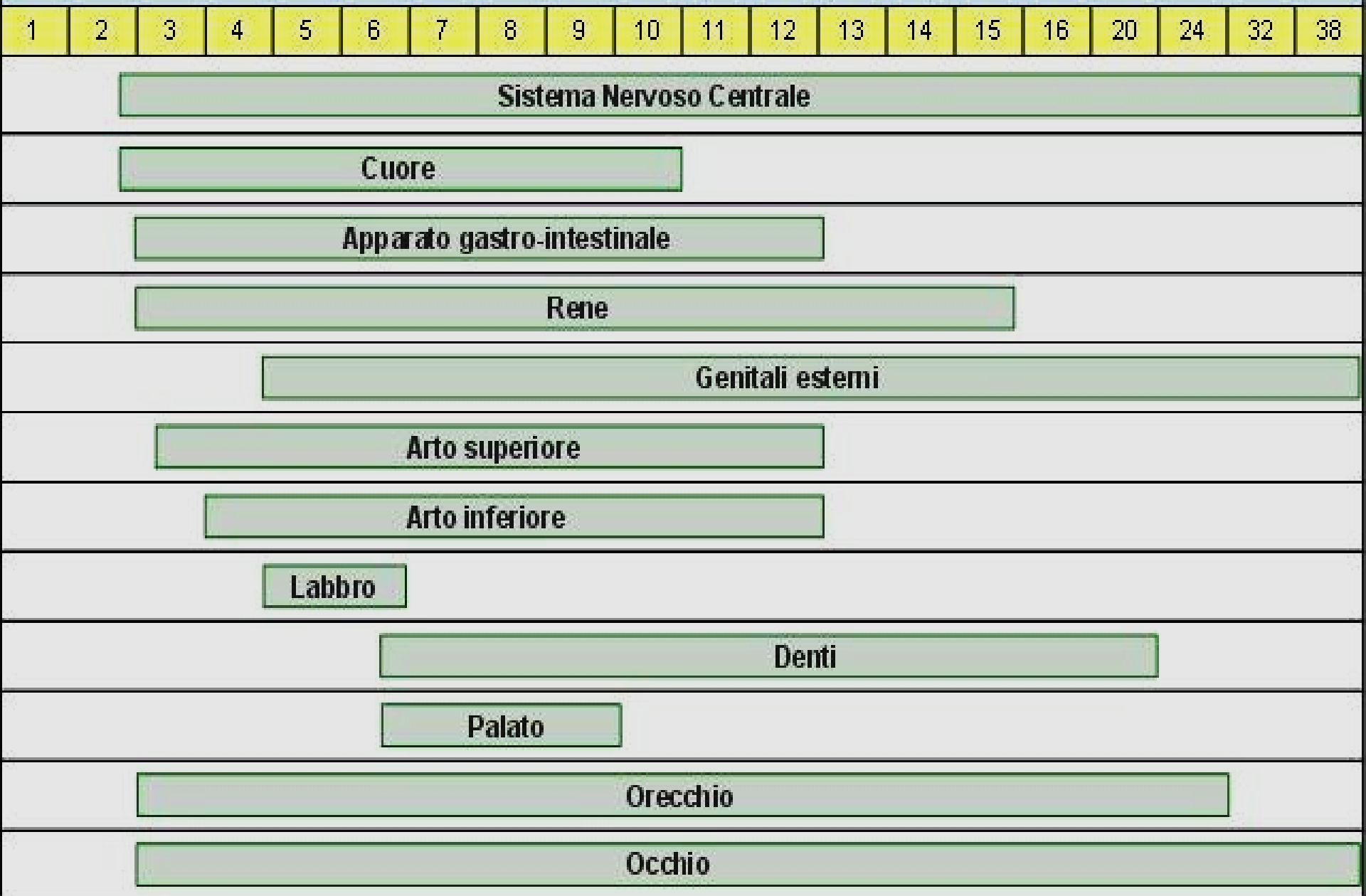
Resistenza ai teratogeni  
Possibile azione  
embriocida o abortiva

**EFFETTO  
TUTTO O NULLA**

Massima suscettibilità  
ad agenti esterni secondo

**CALENDARIO EMBRIOLOGICO**

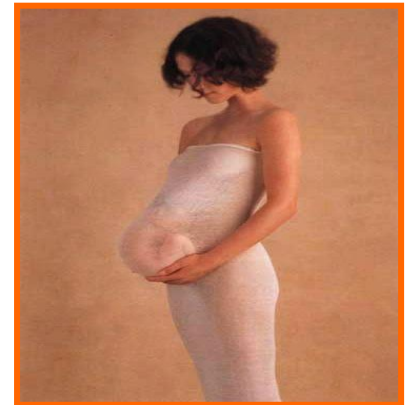
diverso per i diversi organi e apparati



**LO SVILUPPO DI ALCUNI ORGANI SI PROLUNGA PER TUTTA LA GRAVIDANZA**

# COMPLESSITA' DELLA VALUTAZIONE PRESCRITTIVA

- A QUALE DOSE



# SCelta DELL'ANTICOAGULANTE

## WARFARIN - PASSAGGIO TRANSPLACENTARE

Teratogeno nel 1° trimestre

6% embriopatia con esposizione tra 6 e 12 settimane, dose correlata:

**MENO dell' 1% SE LA DOSE DI WARFARIN È INFERIORE A  
5 MG/DIE !**

Attività anticoagulante anche nel feto nel 2° e 3° trimestre, con possibili complicanze emorragiche fetali .

**WARFARIN SICURO IN ALLATTAMENTO**

# Modificazioni farmacocinetiche in gravidanza

## Cambiamenti fisiologici

- Incremento del volume plasmatico
- Riduzione della concentrazione di albumina materna ed aumento degli acidi grassi liberi
- Induzione CYP-P450
- Aumento della filtrazione renale

**ATTENZIONE AD USARE  
DOSI EFFICACI!**

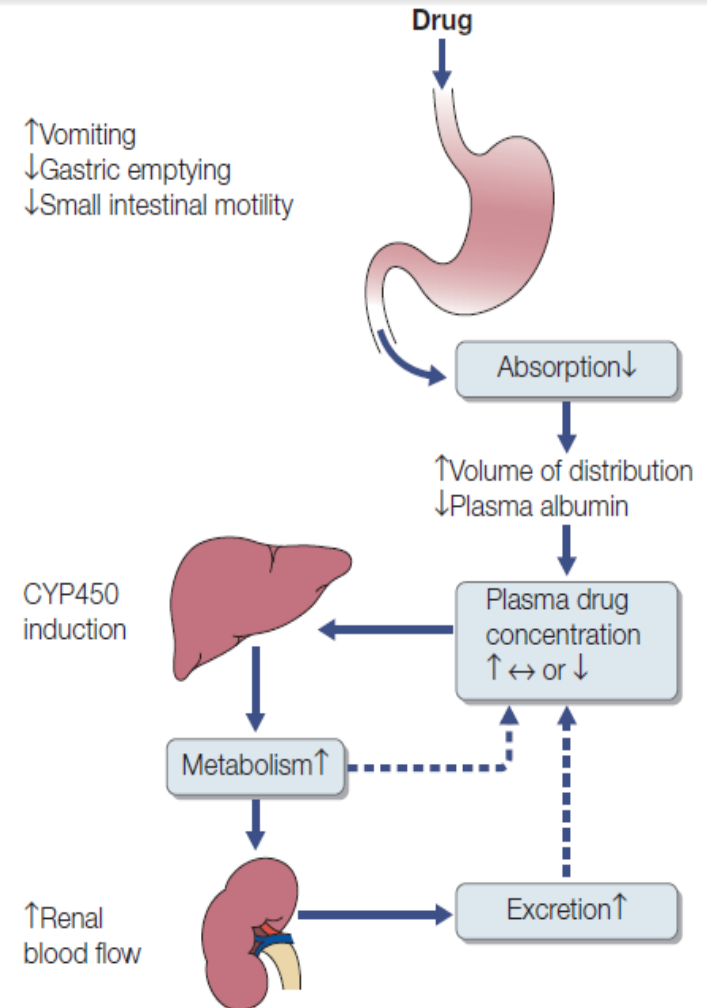


Figure 9.2: Pharmacokinetic changes in pregnancy.

# FARMACOCINETICA IN GRAVIDANZA

Gravidanza	Conseguenze
alteraz uso di aumen alteraz aumen aumen	<p data-bbox="575 448 1400 491"><b>ATTIVITA' METABOLICHE PLACENTARI</b></p> <p data-bbox="272 515 1702 951">La presenza di una 11-beta idrossi deidrogenasi placentare spiega l' inattivazione al 90% del prednisone e prednisolone con scarso effetto sul versante fetale dove rimangono attivi betametasone e desametasone, utilizzati per profilassi RDS</p>
ipoalbuminemia	aumento della quota libera dei farmaci
attività diversc	<p data-bbox="239 1082 1673 1132"><b>PREDNISONE-PREDNISOLONE PER CURARE LA MADRE</b></p> <p data-bbox="239 1158 1717 1208"><b>BETAMETASONE –DESAMETASONE PER CURARE IL FETO</b></p>

# BENESSERE MATERNO-FETALE

## RISCHI FETALI

- Effetti teratogeni e tossici dei farmaci
- Effetti della patologia materna sullo sviluppo fetale

## RISCHI MATERNI

- Esordio o riacutizzazione della patologia in gravidanza o in puerperio





# TRATTAMENTO DELL'IPERTIROIDISMO con farmaci **ANTITIROIDEI** in gravidanza



<b>RISCHIO</b>	<b>NON TRATTAMENTO</b>	<b>TRATTAMENTO</b>
<b>MATERNO</b>	<b>TIREOTOSSICOSI</b> Parto pretermine Preeclampsia	Tossicità epatica Agranulocitosi
<b>FETALE</b>	<b>TIREOTOSSICOSI</b> Iposviluppo Abortività	<b>MALFORMAZIONI</b> Maggiori e minori

# TRATTAMENTO DELL'IPERTIROIDISMO IN GRAVIDANZA

## – 1° trimestre

- Se possibile **NON TRATTAMENTO** oppure betabloccanti
- **PROPILTIOURACILE** se è necessario un tireostatico

## – 2°-3° trimestre

- Passare al **METIMAZOLO** alla minima dose possibile

**L' ALLATTAMENTO è consentito se PTU e MMI sono utilizzati a basse dosi**



JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY  
© 2019 BY THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY FOUNDATION  
PUBLISHED BY ELSEVIER

VOL. 73, NO. 4, 2019

**2019**

**THE PRESENT AND FUTURE**

**JACC STATE-OF-THE-ART REVIEW**

# Use of Medication for Cardiovascular Disease During Pregnancy

**JACC State-of-the-Art Review**

Dan G. Halpern, MD,<sup>a</sup> Catherine R. Weinberg, MD,<sup>a</sup> Rebecca Pinnelas, MD,<sup>a</sup> Shilpi Mehta-Lee, MD,<sup>b</sup>  
Katherine E. Economy, MD,<sup>c</sup> Anne Marie Valente, MD<sup>d</sup>



## CENTRAL ILLUSTRATION Cardiovascular Medications in Pregnancy

### Arrhythmias

Adenosine	● C ●
Metoprolol/propranolol	● C ●
Digoxin	● C ● F
Lidocaine	● B ●
Verapamil	● C ●
Diltiazem	● C ●
Procainamide	● C ●
Sotalol	● B ● F
Flecainide	● C ● F
Propafenone	● C ●
Amiodarone	* ● D ●

\* may be used if other therapies fail

### Hypertension

Labetalol	● C ●
Nifedipine	● C ●
Alpha-methyldopa (oral)	● B ●
Hydralazine	● C ●
Nitroglycerin	● C ●
Nitroprusside	● C ●
Isosorbide dinitrate	● C ●
Amlodipine	● C ●
Furosemide	● C ●
Hydrochlorothiazide	● B ●
Clonidine	● C ●

### Heart Failure

Metoprolol	● C ●
Carvedilol	● C ●
Furosemide	● C ●
Bumetanide	● B ●
Dopamine	● C ●
Dobutamine	● B ●
Norepinephrine	● C ●
Hydralazine	● C ●
Nitroglycerin	● C ●
Isosorbide dinitrate	● C ●
Torsemide	● B ●
Metolazone	● B ●

### Pulmonary Hypertension



















Iloprost	● C ●
Epoprostenol	● B ●
Sildenafil	● B ●
Treprostinil	● C ●

**SI' BETABLOCCANTI**













# SI' COUMADIN IN ALLATTAMENTO

## Anticoagulants/Antiplatelets/Thrombolytics







### Anticoagulants

Warfarin	  
Unfractionated Heparin	  
Enoxaparin	  
Fondaparinux	  
Argatroban	  
Bivalirudin	  






















### Antiplatelets

Aspirin (low dose)	  
Clopidogrel	  
Prasugrel	  
Ticagrelor	  

### Thrombolytics


Alteplase	  
Streptokinase	  





## Contraindicated in Pregnancy

Atenolol	  
ACE-I class	   ##
ARB class	  
Aldosterone antagonists	  
Statin class	  
DOACs	  
ERAs (e.g. bosentan)	  

## captopril, benazepril and enalapril are considered safe during lactation.

\*Variable designation according to specific drug.

			
Safety in pregnancy	FDA category	Safety in lactation	Used also for fetal treatment

-  Considered safe
-  Limited data/to be used with caution
-  Contraindicated
-  Conflicting data/unknown

# NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI (DOACs) SEGNALAZIONI DI USO IN GRAVIDANZA

Recenti segnalazioni di esposizione accidentale a rivaroxaban e altri DOACs in gravidanza non riportano un aumento di rischio di abortività o di malformazioni e suggeriscono di non dare indicazione a interrompere la gravidanza

[Clin Res Cardiol.](#) 2016 Feb;105(2):117-26.

Pregnancy outcome after exposure to the novel oral anticoagulant rivaroxaban in women at suspected risk for thromboembolic events: a case series from the German Embryotox Pharmacovigilance Centre.

[Thromb Haemost.](#) 2016 Sep 27;116(4):651-8.

Pregnancy outcome in patients exposed to direct oral anticoagulants - and the challenge of event reporting.

**Selective serotonin reuptake inhibitors**



Citalopram=C



Escitalopram=C

Fluoxetine=C

Fluvoxamine=C

Paroxetine=D



Sertraline=C

Vilazodone=C

- Modest increased risk of spontaneous abortion<sup>49 59 61 62</sup>
- Modest increased risk of preterm birth and low birth weight<sup>48 49 57 62 63</sup>
- No confirmed risk of birth defects<sup>44-49</sup> except for small absolute increased risk of cardiac defects (2/1000 births) with paroxetine with 1st trimester exposure<sup>34 46 48-52</sup>
- Poor neonatal adaptation syndrome with 3rd trimester exposure<sup>75-77</sup>
- Conflicting evidence for small increased risk of persistent pulmonary hypertension with 3rd trimester exposure<sup>68-74</sup>

- Best studied class of antidepressants
- Most studies confounded by indication (not controlled for the underlying psychiatric illness)
- Behaviors and risk factors associated with the psychiatric illness might influence some of the associations
- Large studies that attempt to control for the underlying psychiatric illness generally suggest no increased risks
- High relapse rate in women who stop their antidepressants for pregnancy
- Avoid use of paroxetine during pregnancy if possible

TERATOGENESI	TOSSICITA' NEONATALE	CONSEGUENZE LUNGO TERMINE
↑ RISCHIO Paroxetina	-/↑ RISCHIO	-/↑ RISCHIO

# ANTIDEPRESSIVI SRI

Il modesto aumento di difetti cardiaci per paroxetina e fluoxetina, non è confermato da studi recenti  
Sono considerati comunque più sicuri  
**CITALOPRAM, ESCITALOPRAM, SERTRALINA**

**IN PROSSIMITÀ  
DEL PARTO  
APNEA, IPOTONIA,  
IPOTERMIA,  
SINDROME DA ASTINENZA  
NEONATALE**



## **ALLATTAMENTO**

L'allattamento al seno in corso di terapia materna non è controindicato, ma deve essere monitorata la presenza di effetti collaterali (in particolare sedazione, ipotonia, difficoltà alla suzione) nel lattante.  
(AIFA)



## Benzodiazepines

Alprazolam=D

Chlordiazepoxide=D

Clonazepam=D

Diazepam=D

Lorazepam=D

Oxazepam=D

- May induce perinatal toxicity: temperature dysregulation, apnea, lower Apgar scores, hypotonia, and poor feeding<sup>110111</sup>
- Use just before delivery associated with floppy baby syndrome<sup>110111</sup>
- Some studies suggest oral cleft palate defects; others are negative<sup>110111</sup>

- Consider tapering benzodiazepines before delivery
- Intermittent use is unlikely to induce withdrawal symptoms in the newborn

TERATOGENESI	TOSSICITA' NEONATALE	CONSEGUENZE LUNGO TERMINE
↑ RISCHIO (?)	↑↑ RISCHIO	?

# BENZODIAZEPINE

Per assunzione sporadica e a dosi terapeutiche,  
**NON** è segnalato un aumento del rischio di  
anomalie fetali rispetto all'atteso.

IN PROSSIMITÀ  
DEL PARTO  
APNEA, IPOTONIA,  
IPOTERMIA,  
SINDROME DA ASTINENZA  
NEONATALE



Usare le benzodiazepine ad emivita  
più breve  
Se possibile sospenderle almeno due  
settimane prima del parto.

## ALLATTAMENTO

L'allattamento al seno in corso di terapia materna non è controindicato, ma deve essere valutata dal pediatra l'eventuale presenza di effetti collaterali (in particolare sedazione, ipotonia, difficoltà alla suzione) nel lattante. (AIFA) Lorazepam privo di effetti (Lactmed)



# TRATTAMENTO IBD

**FDA**

**ECCO**

European Crohn's  
Colitis Organisation

**AGA**

American  
Gastrointest.  
Association

● Steroidi "classici"	C	Considerato sicuro	Basso rischio
● Budesonide	C	Probabilmente sicuro	N.R.
● Mesalazina	B	Considerato sicuro	Basso rischio
● Sulfasalazina	B	Considerato sicuro	Basso rischio
● Colestiramina	C	N.R.	Basso rischio
● Metronidazolo	B	Considerato sicuro	Basso rischio
● Ciprofloxacina	C	Probabilmente sicuro	Controindicato
● Azatioprina / 6MP	D	Probabilmente sicuro	Basso rischio
● Infliximab / Adalimumab	B	Considerato sicuro	Basso rischio
● Ciclosporina	C	Probabilmente sicuro	Basso rischio
● Metotrexate	X	Evitare	Evitare
● Thalidomide	X	Evitare	Evitare

# ANTIBIOTICI

Gli antibiotici di prima scelta in gravidanza sono

**PENICILLINE E DERIVATI**

**MACROLIDI e CEFALOSPORINE**

**NITROFURANTOINA E METRONIDAZOLO**

## CHINOLONICI

vi sono dati rassicuranti di esposizione senza aumento di anomalie congenite. Non sono prima scelta, ma sono **consentiti**, in caso di batteri multiresistenti.

E' molto scarso il passaggio nel latte materno: sono quindi consentiti in allattamento per periodi non prolungati.

## AMINOGLICOSIDI

difetti della funzione uditiva e danno renale.

Effetto dimostrato in passato soprattutto per la streptomina.

**Gentamicina utilizzabile** in precise situazioni come infezioni gravi o sepsi

Scarso assorbimento per via orale: Uso consentito in allattamento

## The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation

Carina Götestam Skorpen,<sup>1,2,3</sup> Maria Hoeltzenbein,<sup>4</sup> Angela Tincani,<sup>5</sup> Rebecca Fischer-Betz,<sup>6</sup> Elisabeth Elefant,<sup>7</sup> Christina Chambers,<sup>8</sup> José da Silva,<sup>9</sup> Catherine Nelson-Piercy,<sup>10</sup> Irene Cetin,<sup>11</sup> Nathalie Costedoat-Chalumeau,<sup>12,13</sup> Radboud Dolhain,<sup>14</sup> Frauke Förger,<sup>15</sup> Munther Khamashta,<sup>16</sup> Guillermo Ruiz-Irastorza,<sup>17</sup> Angela Zink,<sup>18</sup> Jiri Vencovsky,<sup>19</sup> Maurizio Cutolo,<sup>20</sup> Nele Caeyers,<sup>21</sup> Claudia Zumbühl,<sup>22</sup> Monika Østensen<sup>1,2</sup>

**Table 1** The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy and during pregnancy and lactation

### Overarching principles

- A Family planning should be addressed in each patient of reproductive age and adjustment of therapy considered before a planned pregnancy.
- B Treatment of patients with rheumatic disease before/during pregnancy and lactation should aim to prevent or suppress disease activity in the mother and expose the fetus/child to no harm.
- C The risk of drug therapy for the child should be weighed against the risk that untreated maternal disease represents for the patient and the fetus or child.
- D The decision on drug therapy during pregnancy and lactation should be based on agreement between the internist/rheumatologist, gynaecologist/obstetrician and the patient, and including other healthcare providers when appropriate.

### Points to consider for use of antirheumatic drugs in pregnancy\*

	Grade of recommendation†
1 csDMARDs‡ proven compatible with pregnancy are hydroxychloroquine, chloroquine, sulfasalazine, azathioprine, ciclosporin, tacrolimus and colchicine. They should be continued in pregnancy for maintenance of remission or treatment of a disease flare.	B
2 csDMARDs‡ methotrexate, mycophenolate mofetil and cyclophosphamide are teratogenic and should be withdrawn before pregnancy.	B
3 Non-selective COX inhibitors (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) and prednisone should be considered for use in pregnancy if needed to control active disease symptoms. NSAIDs should be restricted to the first and second trimesters.	B
4 In severe, refractory maternal disease during pregnancy methylprednisolone pulses, intravenous immunoglobulin or even second or third trimester use of cyclophosphamide should be considered.	D
5 csDMARDs‡, tsDMARDs§ and anti-inflammatory drugs with insufficient documentation concerning use in pregnancy should be avoided until further evidence is available. This applies to leflunomide, mepacrine, tofacitinib and selective COX II inhibitors.	B–D
6 Among bDMARDs¶ continuation of tumour necrosis factor (TNF) inhibitors during the first part of pregnancy should be considered. Etanercept and certolizumab may be considered for use throughout pregnancy due to low rate of transplacental passage.	B
7 bDMARDs¶ rituximab, anakinra, tocilizumab, abatacept, belimumab and ustekinumab have limited documentation on safe use in pregnancy and should be replaced before conception by other medication. They should be used during pregnancy only when no other pregnancy-compatible drug can effectively control maternal disease.	D

# **FARMACI PER LE M.REUMATICHE COMPATIBILI CON LA GRAVIDANZA**

**Idrossiclorochina, clorochina**

**Sulfasalazina**

**Azatioprina**

**Ciclosporina**

**Tacrolimus**

**Colchicina**

**Prednisone, prednisolone**

# **FARMACI CONTROINDICATI**

da sospendere 3-6 mesi prima del concepimento

**METOTREXATE**

**LEFLUNOMIDE**

**MICOFENOLATO**

**CICLOFOSFAMIDE**

# **FARMACI CONTROINDICATI**

da sospendere a test di gravidanza positivo

**WARFARIN**

**ACE-INIBITORI**

**SARTANI**

# FARMACI BIOLOGICI

**ANTI-TNF** possono essere usati in gravidanza, in particolare per ETANERCEPT E CERTOLIZUMAB è stato dimostrato lo scarso passaggio transplacentare

rituximab, anakinra, tocilizumab, abatacept, belimumab and ustekinumab hanno documentazione limitata sulla sicurezza  
In gravidanza, vanno utilizzati solo se non vi sono alternative



# ANALGESICI-ANTINFIAMMATORI

Il farmaco di scelta con attività analgesica antiinfiammatoria ed antipiretica in gravidanza è il

**PARACETAMOLO**

Sono utilizzabili anche le associazioni con **codeina** e con **caffaina**

## **FANS**

Il danno può essere rilevante per esposizione prolungata nel secondo e terzo trimestre.

**E' consentito l'uso sporadico in fase acuta**



Oligoidramnios

Anuria

**Precoce chiusura del dotto di Botallo**

Ipertensione polmonare

Emorragia intracranica

Enterocolite necrotizzante

**L'uso di ASPIRINA a basse dosi è sicuro fin dal primo trimestre**



# ringraziamenti

## ...al team multidisciplinare.....

**Ai colleghi internisti, ostetrici-ginecologi, anestesisti e neonatologi dell'Ospedale Sant'Anna di Torino per la collaborazione clinica quotidiana ed il prezioso continuo culturale**

**Ai colleghi Maina, Marozio, Amodeo per la disponibilità alla condivisione delle diapositive**



# E A TUTTI VOI PER LA VOSTRA PAZIENZA E ATTENZIONE!



**STOP  
VIOLENCE  
AGAINST  
WOMEN**



**25 NOVEMBRE  
GIORNATA MONDIALE  
CONTRO LA VIOLENZA  
SULLE  
DONNE**



“No”  
“No, grazie!”  
“Questa sera non mi va!”  
“Vediamoci un'altra volta”  
“Stavo per andare via”  
“Cancella il mio numero”  
“Basta! Questa storia è finita”  
**SIGNIFICA “NO”**

**NO è NO!**



**QUANDO LE DONNE  
DICONO NO  
VUOL DIRE NO**

*Libere di divertirci; quando le insistenze superano i limiti dimentica le scuse e mandalo via in fretta!*

**NO ALLA VIOLENZA SULLE DONNE**

[WWW.CSAINTIFADA.ORG](http://WWW.CSAINTIFADA.ORG)  
[INFO@CSAINTIFADA.ORG](mailto:INFO@CSAINTIFADA.ORG)

COMUNITA' DI  
RESISTENZA  
EMPOLI

**25 novembre  
Giornata internazionale  
contro la violenza sulle donne**

**SOLO** USA VIOLENZA  
SULLE DONNE  
UN PICCOLO PER SENTIRSI  
**UOMO GRANDE**

No  
TO VIOLENCE  
AGAINST  
WOMEN



GIORNATA INTERNAZIONALE  
**CONTRO**  
LA VIOLENZA  
sulle Donne

NON RESTARE INDIFFERENTE

