

XXIII CONGRESSO NAZIONALE A.GI.CO.

FERRARA
17 - 18 MAGGIO 2019
SALA IMBARCADERO
CASTELLO ESTENSE



*"È attraverso la salute della donna
che passa la salute della famiglia e di una società"*

Nausea e Vomito in gravidanza: novità nella terapia farmacologica

E. Casolati, Milano



La nausea si presenta in almeno il 70% delle gravide e nel 50% dei casi si associa a vomito, **l'iperemesi è un fenomeno raro** che si manifesta nello 0.2-3% dei casi

NVP sono quindi un problema più diffuso di quanto effettivamente emerga nella comunicazione tra medico e paziente

si compaiono in genere a 6-8 settimane proprio quando la donna si rende conto della sua gravidanza, magari tanto attesa, cercata, oppure ottenuta con difficoltà. Si prolungano fino a 10-16 settimane e in un 10% dei casi anche oltre la 22

Nausea e vomito sono un problema, in grado di influenzare molto negativamente la qualità della vita della gestante sul piano lavorativo, familiare, relazionale con il partner, i figli e l'ambiente sociale, e sul piano psicologico determinando un impatto negativo sulla salute emotiva della donna (depressione, ansia, senso di isolamento e frustrazioni).



"it was hard not being fully able to care for my other children who were too young to understand why their mother couldn't play with them"... "you will easily feel isolated, and a bit blue"...

hanno anche significativi costi socioeconomici e sanitari

Nel Regno Unito è stato calcolato che circa 8,6 milioni di ore di lavoro retribuito e 5,6 milioni di ore di lavoro domestico vengono perse ogni anno a causa di nausea e vomito gravidici

In Norvegia almeno il 30% delle assenze per malattia in gravidanza è dovuto a NVP

In un survey condotto in Norvegia , il 60% delle donne affette ha dovuto assentarsi dal lavoro a causa dei sintomi, in particolare nelle forme di NVP moderata-severa

Spesso le donne con NVP non si sentono comprese dal proprio medico, cui si rivolgono con difficoltà

"I told my GP that I was very bothered with nausea. However, he just responded that nausea is very normal, and that all pregnant women had it just like me. Nothing to worry about. Even when I tried to emphasise the huge impact the nausea had on my daily life, I just got the impression that it was as expected". ... "My doctor told me that no matter how often you vomit, the baby inside you takes what it needs, anyway"

In molti casi la donna effettua un trattamento "fai da te" seguendo di volta in volta i suggerimenti di amiche, parenti o le informazioni fornite da blog e social network e comunque, quando si rivolge a personale sanitario, spesso riceve informazioni contrastanti che determinano frustrazione, insicurezza

"You shouldn't be given many different answers [from various healthcare personnel]. You are sceptical and insecure to begin with thinking that you are carrying something in your belly that you may harm. If you ask around for advice and get many different answers, this is very frustrating and annoying".

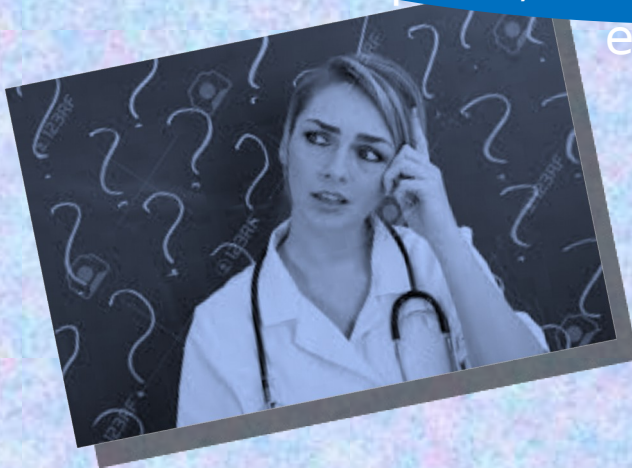
I medici sono per lo più riluttanti a prescrivere farmaci sia perché non sono convinti della loro efficacia sia soprattutto per il timore di effetti teratogeni e vi ricorrono solo nei casi più gravi come ultima risorsa prima di un ricovero ospedaliero o preferisce demandare all'ospedale la prescrizione di farmaci

Spesso gli unici suggerimenti sono di tipo dietetico o di presidi non farmacologici (vitamine del gruppo B, zenzero) di cui il medico riconosce la scarsa efficacia, ma che al contempo sa essere privi di

la donna comunque si sente in colpa o non tranquilla ad assumere farmaci per il timore di danni per il feto, spesso accetta di utilizzare farmaci solo se i sintomi sono molto gravi o tende ad assumere dosi inferiori a quelle proposte dal medico.

“...I do not feel like medicating my discomfort, not when I can actually manage to eat at least something . . . I would never forgive myself if something happened to the baby just because I couldn't stand the nausea”.

Frustrazione, timori,
scetticismo
sono quindi, almeno in
parte, condivisi da paziente
e medico



**E' solo un problema di QOL
o NVP influenzano anche
l' outcome della gravidanza?**



Adverse pregnancy outcomes in women with nausea and vomiting of pregnancy

The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 2014

nelle donne con sintomi di grado moderato-severo aumento del rischio di parto prematuro tra 32 e 37 settimane, ipertensione, basso peso alla nascita, iposviluppo e aumento del rischio di basso incremento ponderale materno

l'aumento di rischio è maggiore e compare anche il rischio di GDM quando NVP si associano a ridotto incremento ponderale materno

Low Weight Gain for 1st Trimester

	Yes (n = 1164)	No (n = 4043)	p Value	OR (95% CI)
GA at delivery (wks)	38.6 ± 2.4 39.1 (20.1, 42.9)	39.1 ± 1.8 39.3 (22.4, 43.3)	<0.001	–
PTD <37 weeks	12.4%	8.0%	<0.001	1.63 (1.32, 2.00)
PTD <34 weeks	3.9%	1.8%	<0.001	2.22 (1.52, 3.24)
PTD <32 weeks	2.1%	0.9%	0.001	2.31 (1.39, 3.85)
PTD <28 weeks	1.1%	0.3%	0.001	3.50 (1.62, 7.57)
Pregnancy induced hypertension	9.9%	13.4%	0.002	0.71 (0.58, 0.88)
Preterm labor	14.0%	9.7%	<0.001	1.52 (1.25, 1.85)
Gestational diabetes	7.9%	5.3%	0.001	1.52 (1.18, 1.96)
Cesarean delivery	32.2%	36.9%	0.003	0.81 (0.71, 0.93)
IUFD	0.3%	0.1%	0.111	–
Female infant	54.9%	50.7%	0.011	1.2 (1.04, 1.35)
Birth weight (g)	3061 ± 547 3119 (329, 4678)	3319 ± 535 3345 (624, 4933)	<0.001	–
LBW <2500 g	12.6%	5.6%	<0.001	2.4 (1.96, 3.04)
SGA infant	17.2%	8.3%	<0.001	2.2 (1.86, 2.70)

Vomiting in pregnancy is associated with a higher risk of low birth weight: a cohort study

Petry et al. *BMC Pregnancy and Childbirth* (2018) 18:133

Conclusions: Vomiting in early pregnancy, even when not perceived to be sufficiently severe to merit treatment, is associated with a higher risk of delivering a low birth weight baby. **OR 3.5**

Pregnancy complications and birth outcomes among women experiencing nausea only or nausea and vomiting during pregnancy in the Norwegian Mother and Child Cohort Study

Chortatos et al. *BMC Pregnancy and Childbirth* (2015) 15:138

Table 3 Odds ratios^a of pregnancy complications in relation to group (symptom-free (SF), nausea only (NP), and nausea and vomiting (NVP))

Outcome	Group	n (%) ^b	Crude	P value	Adjusted ^d	P value
			cOR (95 % CI) ^c		aOR (95 % CI)	
Proteinuria	SF	937 (6.8)	1.00	<0.001	1.00	<0.001
	NP	1616 (8.1)	1.22 (1.12–1.32)		1.20 (1.10–1.31)	
	NVP	1716 (10.4)	1.59 (1.46–1.73)		1.50 (1.38–1.63)	
High blood pressure- no prior history	SF	209 (1.8)	1.00	<0.001	1.00	<0.001
	NP	318 (1.9)	1.06 (0.89–1.27)		1.07 (0.89–1.28)	
	NVP	361 (2.6)	1.49 (1.25–1.76)		1.40 (1.17–1.67)	
Preeclampsia	SF	544 (3.9)	1.00	<0.001	1.00	0.004
	NP	657 (3.3)	0.83 (0.74–0.94)		0.94 (0.84–1.06)	
	NVP	735 (4.4)	1.13 (1.01–1.27)		1.13 (1.01–1.27)	

La quantificazione della gravità dei sintomi è utile per impostare la terapia e valutare la risposta clinica

1. In un giorno medio per quanto tempo prova nausea?	> 6 ore (5)	4-6 ore (4)	2-3 ore (3)	≤ 1 ora (2)	Mai (1)
2. In un giorno medio quante volte vomita?	≥ 7 (5)	5-6 (4)	3-4 (3)	1-2 (2)	Mai (1)
3. In un giorno medio quante volte ha conati di vomito?	≥ 7 (5)	5-6 (4)	3-4 (3)	1-2 (2)	Mai (1)

score specifico per la gravidanza: **PUQE** (Pregnancy-unique quantification of emesis and nausea scoring index).

la gravità della sintomatologia è definita dalla somma del punteggio relativo alle domande 1/ 2/3
Lieve 3-6
Moderata 7-12
Severa ≥ 13

Survey Norvegia:
 NVP lieve: 8.7%
 Moderata: 61.7%
 Grave 29.5%

le forme moderato-severe sono le più frequenti

PUQE-24	Dati USA 2013*	
Mild (3-6)	6	5.08%
Moderate (7-12)	91	77.12%
Severe (>13)	21	17.80%
Total calls	118	

Alimentazione e opzioni non farmacologiche

Le modificazioni dietetiche vanno sempre proposte anche se quasi mai risolutive.

È consigliabile l'uso di multivitaminici (preferire orodispersibili) per un maggior rischio di inadeguato, non corretto apporto di nutrienti (preferenza per cibi dolci, rifiuto pesce ,carne..)

Se in 3-4 giorni non ci sono benefici i presidi non farmacologici vanno abbandonati (ACOG 2018)

Eat small meals every 2-3 hours (about 1-1.5 cups)
Choose bland foods like toast, rice, baked chicken
Avoid high-fat/greasy foods
Choose low-fat high-protein foods like lean meats, eggs, and beans
Separate liquids and solids. Drink liquids 30 minutes after eating.
Avoid foods with strong odors like fish and cauliflower
Explore different food characteristics such as salty vs sweet, hot vs cold, and crunchy vs soft or combinations that may be complementary

1.Sea bands o acupressure bands (utilizzati per il mal d'auto): da indossare tutto il giorno.

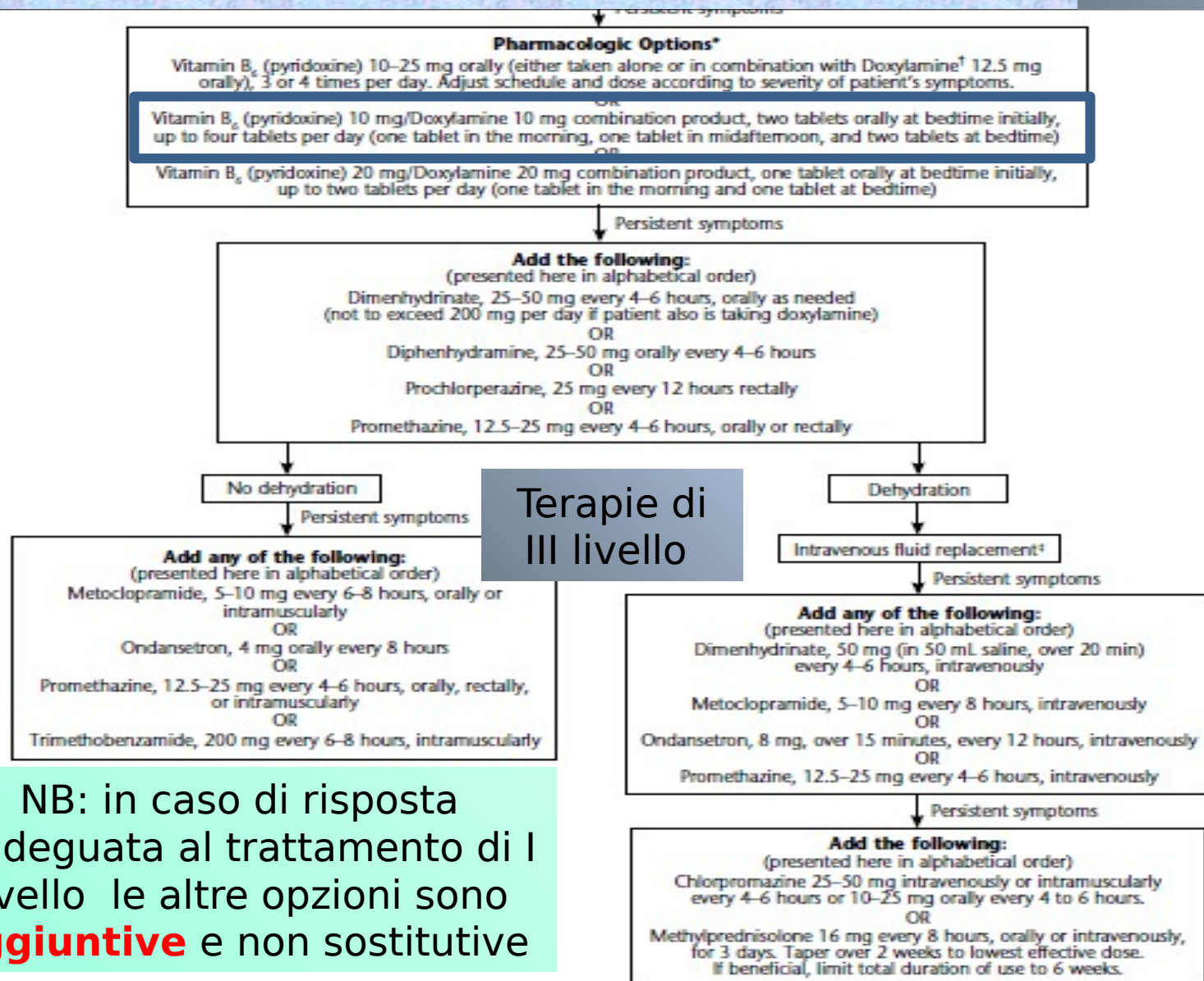
2.Vitamin B6, 10/25/50mg, 3-4x /die(fino ad un massimo di 200mg/die E' efficace per la nausea, **dati inconsistenti per il vomito.**

NB. In Italia non sono disponibili integratori che forniscano queste dosi di vitamina B6. Non vi sono farmaci con sola vitamina B6 con questa dose e indicazione.

3.Capsule di polvere di zenzero da 250mgx 4/die o 500mg x 2/die Lo zenzero può causare pirosi gastrica e va quindi assunto a stomaco pieno. **E'efficace per la nausea ma non per il vomito.**

NB. In Italia non sono disponibili prodotti a base di zenzero con questo dosaggio(in media il contenuto /dose non supera 1 mg di gingerolo)

Il presente della terapia farmacologica



I principi attivi

Doxilamina succinato:

antistaminico della classe delle etanolamine, si lega e blocca i recettori istaminici H1 in modo competitivo e reversibile. Ha anche un moderato effetto anticolinergico e intensa attività sedativa. L'azione antiemetica è legata all'inibizione del sistema cerebrale istaminergico che stimola a sua volta il centro midollare del vomito.

Piridossina (vitamina B6): la sua forma attiva è coinvolta in molte funzioni tra cui la sintesi di vari neurotrasmettitori (serotonina, GABA, dopamina e noradrenalina). Il meccanismo specifico dell'azione antinausea non è comunque noto

La formulazione a rilascio modificato

su di un nucleo inerte di sucrosio ed amido sono disposti in vari strati le particelle dei due principi attivi. Questi ultimi sono a loro volta ricoperti da vari strati di agenti ritardanti il rilascio nel tempo dei principi attivi.

Grazie agli agenti ritardanti, benché la C_{max} della piridossina cloridrato sia di 1 ora e quella della doxilamina succinato sia di 2-3 ore, la massima concentrazione plasmatica dell'associazione dei due principi attivi viene raggiunta, dopo l'assunzione serale al momento di coricarsi, alla mattina successiva (ossia dopo 6-8 ore). proprio quando si

L'associazione doxilamina-piridossina a lento rilascio possiede i requisiti fondamentali per il trattamento di NVP



ACOG guidelines. Nausea and vomiting in pregnancy . Obstet Gynecol2018;131:e15-e30

La sicurezza fetale¹³

"Teratologic studies in rabbits and rats, as well as extensive epidemiologic studies, have produced no evidence that exposure to any of the components in the first trimester of pregnancy causes an increase in malformations, stillbirths, or growth restriction in exposed fetuses compared to controls"

La sicurezza per il feto è stata confermata, oltre che da singoli studi clinici, anche da 2 metanalisi che hanno documentato come il rischio di qualsiasi malformazione alla nascita è identico a quello di donne che non hanno utilizzato il farmaco nel I trimestre.

L'associazione di doxilamina+ piridossina è stata studiata in oltre 200.000 gravidanze, numero superiore a qualsiasi altro farmaco utilizzato in gravidanza per qualsiasi indicazione.



Uno studio osservazionale in gravide che avevano utilizzato dosi superiori a quelle standard non ha evidenziato conseguenze negative sulla salute materna e sugli esiti della gravidanza.

Table 4 Summary of the studies on fetal safety of the delayed-release combination of doxylamine/pyridoxine

Author and year	Drug studied	Subjects	Study type	Main results
Einarson et al., 1988	Fetal safety of doxylamine	14,715 exposed; 115,544 not exposed to doxylamine	Meta-analysis, systematic analysis of data from 12 cohort and 5 case-control studies	Overall summary OR 1.01 (95 % CI 0.66–1.55). OR 0.95 (95 % CI 0.62–1.45) for cohort studies, and 1.27 (95 % CI 0.83–1.94) for case-control studies
McKeigue et al., 1994	Fetal safety of doxylamine	18,055 exposed; 150,714 controls not exposed	Meta-analysis, systematic analysis of data from 16 cohort and 11 case-control studies	RR for any malformation at birth in association with exposure to doxylamine in the first trimester was 0.95 (95 % CI 0.88–1.04); pooled estimates of RR ranging from 0.81 for oral clefts to 1.11 for limb defects, with no differences between first and second trimester exposure and the controls
Atanackovic et al., 2001	Fetal and maternal safety of doxylamine	more than recommended dose (5–12 tablets)	(adjustment by body weight and severity of symptoms)	doxylamine given at doses higher than 4 tablets/day when calculated per kilogram of body weight did not affect either the incidence of maternal adverse effects or adverse pregnancy outcomes
Nulman et al., 2009	Safety information on neurodevelopment after exposure to doxylamine	45 children born to mothers who had NVP and were exposed to doxylamine, 47 children with mothers who had NVP but no doxylamine exposure, and 29 children born to mothers without NVP	Observational, cohort study of mother-child pairs	doxylamine does not adversely affect fetal brain development and can safely be used to treat NVP

“..The substantial amount of safety data accumulated over the years makes it one of the few drugs that qualify for FDA Pregnancy Category A status”.

CI confidence interval, NVP nausea and vomiting of pregnancy, OR odds ratio, RR relative risk

Maternal safety of the delayed-release doxylamine and pyridoxine combination for nausea and vomiting of pregnancy; a randomized placebo controlled trial¹⁸

Koren et al. *BMC Pregnancy and Childbirth* (2015) 15:59

**Incidenza e severità
degli effetti
collaterali non sono
influenzati dall'entità
della dose
personalizzata
(fino a 4/die)**

Tolerability

Most frequently occurring Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) in the study for ITT-S subjects

System Organ Class (SOC) preferred term	Treatment group		P-value ¹
	drug (N = 131)	Placebo (N = 127)	
# of Subjects with at least one TEAE	74 (56.5%)	65 (51.2%)	0.393
Gastrointestinal disorders	23 (17.6%)	22 (17.3%)	0.960
Abdominal pain	5 (3.8%)	8 (6.3%)	0.362
General disorders and administration site Conditions	13 (9.9%)	12 (9.4%)	0.897
Fatigue	9 (6.9%)	8 (6.3%)	0.949
Musculoskeletal and connective tissue Disorders	11 (8.4%)	4 (3.1%)	0.072
Back pain	7 (5.3%)	4 (3.1%)	0.383
Nervous system disorders	42 (32.1%)	37 (29.1%)	0.610
Dizziness	8 (6.1%)	8 (6.3%)	0.949
Headache	17 (13.0%)	20 (15.7%)	0.526
Somnolence	19 (14.5%)	15 (11.8%)	0.523

**Nessuna
differenza
significativa di
incidenza
rispetto a
placebo dei
sintomi che
vengono
abituamente
connessi
all'utilizzo di
antistaminici**



BMC

Pregnancy & Childbirth

Maternal safety of the delayed-release doxylamine and pyridoxine combination for nausea and vomiting of pregnancy; a randomized placebo controlled trial

Koren et al. BMC Pregnancy and Childbirth (2015) 15:59

abnormal value placebo p	drug		
Laboratory Investigations	7 (5.3%)	6 (4.7%)	0.820
Alanine aminotransferase Increased	0	1 (0.8%)	0.492 ²
Aspartate aminotransferase Increased	0		
Blood albumin decreased	1 (0.8%)	0	1.000 ²
Blood amylase Increased	2 (1.5%)	2 (1.6%)	1.000 ²
Blood chloride decreased	0	1 (0.8%)	0.492 ²
Blood creatinine Increased	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1.000 ²
Blood lactate dehydrogenase Increased	1 (0.8%)	0	1.000 ²
Blood sodium decreased	0	1 (0.8%)	0.492 ²
Blood triglycerides Increased		1 (0.8%)	0
Gamma-glutamyltransferase Increased	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1.000 ²
Heart rate Increased	0	1 (0.8%)	0.492 ²
Platelet count decreased	1 (0.8%)	0	1.000 ²

Tolerability

Non differenze
significative rispetto
a
placebo per
l'incidenza di
anomalie degli esami
di laboratorio



Cite this article as: Koren G, Clark S, Hankins GDV, et al. Effectiveness of delayed-release doxylamine and pyridoxine for nausea and vomiting of pregnancy: a randomized placebo controlled trial. Am J Obstet Gynecol 2010;203:571.e1-7.

TABLE 3
Effectiveness primary and secondary endpoint comparisons

Variable	cases (n = 131)	Placebo (n = 125)	P value
Mean difference in PUQE score from baseline to day 15			.006
Mean $\pm$ SD	-4.8 ± 2.7	-3.9 ± 2.6	
Median	-5.0	-4.0	
Mean area under the curve difference in PUQE score from baseline (day-by-day)	61.5 ± 36.9	53.5 ± 37.5	< .0001
Difference in global assessment of well-being from baseline to day 15			
Mean $\pm$ SD	2.8 ± 2.8	1.8 ± 2.2	.005
Median	2.5	2.0	
Time loss from employment, d	0.92 ± 3.86	2.37 ± 10.23	.06
Subjects asking compassionate use of drug after day 14, n (%)	64 (48.9)	41 (32.8)	.009

PUQE, pregnancy-unique quantification of emesis; SD, standard deviation.

Koren. Doxylamine-pyridoxine for morning sickness. Am J Obstet Gynecol 2010.

Trattamento iniziato alla 9° settimana e proseguito per 2 settimane, con dose personalizzata in base alla risposta clinica (2 cp alla sera ed eventualmente 1 al mattino successivo e al pomeriggio fino ad un massimo di 4 al giorno)

Riduzione dello score PUQE e miglioramento della qualità di vita significativamente superiori al placebo

Trend di riduzione significativamente superiore al placebo dei giorni di lavoro persi per la sintomatologia

Percentuale significativamente superiore a placebo delle donne che hanno richiesto di continuare il trattamento dopo i 15 giorni dello studio

Table 1 Efficacy compared to placebo for the treatment of NVP

Study Day	Statistics	PUQE score (mean $\pm$ SD) drug treated women	PUQE score (mean $\pm$ SD) Placebo-treated women	P-value
Baseline		9.0 $\pm$ 2.1	8.8 $\pm$ 2.1	
Day 3	N	128	123	
	Day 3 PUQE score	5.9 $\pm$ 2.4	6.7 $\pm$ 2.2	
	Change from Baseline	-3.1 $\pm$ 2.7	-2.1 $\pm$ 2.4	0.002
	% Change from Baseline	34.4%	23.9%	
Day 4	N	125	120	
	Day 4 PUQE score	5.4 $\pm$ 2.2	6.3 $\pm$ 2.3	
	Change from Baseline	-3.6 $\pm$ 2.5	-2.5 $\pm$ 2.2	<0.001
	% Change from Baseline	40.0%	28.4%	
Day 5	N	122	112	
	Day 5 PUQE score	5.1 $\pm$ 2.2	5.8 $\pm$ 2.1	
	Change from Baseline	-4.0 $\pm$ 2.5	-3.0 $\pm$ 2.4	0.006
	% Change from Baseline	44.4%	34.0%	
Day 15	N	131	125	
	Day 15 PUQE score	4.2 $\pm$ 1.9	4.9 $\pm$ 2.3	0.006

Al giorno 3 lo score si è ridotto del 34.4%

Al giorno 4 la riduzione è del 40 %

Al giorno 15 del 53%

**Variazioni score altamente significative
rispetto a placebo
già dal III giorno di assunzione del farmaco**



***Fast Action
Bonus!***

Preemptive Treatment of Nausea and Vomiting of Pregnancy:
Results of a Randomized Controlled Trial

Obstetrics and Gynecology International
Volume 2013, Article ID 809787,

TABLE 4: Comparison of effectiveness between the two arms.

	Preemptive (n = 30)	Controls (n = 29)	P
Rates (%) of PUQE ≥ 11 in first 3 weeks of NVP	4 (15.4%) (n = 26)	9 (39.13%) (n = 23)	P < 0.04
AUC of PUQE × Time in 1st trimester (SD)	6.38 (1.58) (n = 25)	6.11 (2.24) (n = 22)	NS
NVP resolved before labor	18/23 (78.2%)	11/22 (50%)	<0.002
Gest. age when NVP resolved (median wk)	26	33	0.18
Distribution of HG in previous versus this pregnancy*			
HG in previous pregnancy	19	11	0.047*
HG in present pregnancy	6	6	
Mean daily dose (mg/kg (SD))	0.65 (0.23)	0.56 (0.24)	0.2
Mean gestational age (in weeks) when NVP symptoms began (SD)	5.30 (1.02)	5.45 (1.88)	
Mean start of preemptive therapy (SD)	3.8 (0.98)		

AUC = Area under the curve.



Studio prospettico randomizzato e controllato in donne con severa NVP e/o iperemesi gravidica in una precedente gravidanza: confronto tra trattamento preventivo (30 casi) versus trattamento alla comparsa dei primi sintomi (gruppo di controllo-29 casi)

riduzione del 43.3% dei casi di iperemesi gravidica rispetto alla precedente gravidanza nel gruppo terapia preventiva rispetto al gruppo controllo (17.2%).
Riduzione del 70% dei casi di NVP moderata/severa nel gruppo con terapia preventiva(15% versus 39%) durante le prime 3 settimane di sintomi
Dose media giornaliera non differente tra i 2

Comparing Pyridoxine and Doxylamine Succinate-Pyridoxine HCl for Nausea and Vomiting of Pregnancy: A Matched, Controlled Cohort Study

The Journal of Clinical Pharmacology
 2015, XX(XX) 1–6
 © 2015, The American College of
 Clinical Pharmacology
 DOI: 10.1002/jcph.485

**Studio caso controllo
 prospettico non
 randomizzato di
 confronto con
 piridossina(vitamina B6)
 per 1 settimana di
 trattamento**

80 donne hanno
 assunto piridossina
 (dose media giornaliera
97 mg)

80 donne hanno assunto
 doxilamina succinato +
 piridossina cloridrato (media
 3.7 cp/die con una dose
 media giornaliera di
 piridossina di **40 mg**)

Table 3. Comparison of the Results of the Pyridoxine and Doxylamine Succinate-Pyridoxine HCl Groups Before and After Treatment

	Pyridoxine (n = 80)	Doxylamine Succinate-Pyridoxine HCl (n = 80)	P value
Overall mean change in PUQE score for the whole group	−0.2*	+0.5	.002
Median	0	0	
Overall mean change in PUQE score in the moderate to severe (starting PUQE ≥ 10)	0.4	2.6	.02
Median	0	2.8	
Number of women with PUQE ≥ 10 before treatment	10	14	.03
Number of women with PUQE ≥ 10 after 1-week treatment	17	7	

*Minus sign denotes deterioration of the symptoms.

**Nei casi moderato-severi il
 miglioramento dello score PUQE
 con doxilamina+piridossina è
 stato significativamente**

Evaluation of the Efficacy and Safety of Bi-Daily Combination Therapy with Pyridoxine and Doxylamine for Nausea and Vomiting of Pregnancy

Studio prospettico caso-controllo osservazionale

IMAJ 2013;15:23-6

29 pazienti trattate con metoclopramide compresse 10 mg x 3 /die

29 pazienti trattate con piridossina compresse 50 mg x 2/ die + doxilamina compresse 25/50 mg x 2 /die*

i due trattamenti hanno avuto **la stessa efficacia: 69 % delle trattate con doxilamina/B6 versus 72% del gruppo metoclopramide (p=0.65)**



*Va rilevato che dose giornaliera, posologia e formulazione erano diverse da quella del prodotto di combinazione presente in USA e Canada (ie 10mg/10mg capsule **a lento rilascio**, 2 capsule alla sera +eventuali 1 al mattino e 1 al pomeriggio)

Ondansetron Compared With Doxylamine and Pyridoxine for Treatment of Nausea in Pregnancy

Lauren G. Oliveira, (Obstet Gynecol 2014;124:735-42)

METHODS: This was a double-blind, randomized, controlled trial in which women with nausea and vomiting of pregnancy were assigned to 4 mg of ondansetron plus a placebo tablet or 25 mg pyridoxine plus 12.5 mg of doxylamine for 5 days. The primary outcome was an improvement in nausea as reported on a 100-mm visual analog scale (VAS).



L'associazione non era a lento rilascio
Le dosi di doxilamina e piridossina erano
differenti rispetto al prodotto di riferimento
Somministrazione fissa 3 volte/die per
doxilamina/piridossina e per ondasetron

CONCLUSION: Our investigation showed ondansetron to be superior to the combination of pyridoxine and doxylamine in the treatment of nausea and emesis in pregnancy.



La valutazione dei sintomi e della
risposta
clinica non ha utilizzato il PUQE,
ma una scala VAS generica a
punteggio

EMA ha segnalato ad inizio marzo 2019 l'esistenza di dati che supportano il rischio di malformazioni congenite connesse all'impiego di ondasetron nel I trimestre
" PRAC Agenda : Signal of birth defects following in-utero exposure during the first trimester of pregnancy arising from recent publications"

Take home message

L'associazione doxilamina 10 mg /piridossina 10 mg

- ☐ è raccomandata dalle linee guida ACOG per la terapia farmacologica di prima istanza della NVP
- ☐ è rapidamente efficace
- ☐ ha una posologia modulabile, in base alla risposta clinica
- ☐ può svolgere un ruolo preventivo nei soggetti a rischio di NVP
- ☐ ha dimostrato una significativa efficacia clinica sia rispetto a placebo sia rispetto alla sola vitamina B6
- ☐ ha una documentata sicurezza materno-fetale e non è associata ad



«La gravidanza non è certo una malattia, ma nemmeno una prova di resistenza per la donna che decide di fare un figlio.

Soprattutto oggi in gravidanza la qualità di vita deve essere un obiettivo clinico. Ma dal punto di vista specialistico, **sulla qualità di vita c'è sempre un cono d'ombra.**

Per queste ragioni noi ginecologi, che siamo sempre più coinvolti in tutti gli aspetti che riguardano la donna, dobbiamo vedere la donna in tutte le dimensioni che la compongono, anche oltre i nostri limiti culturali»

..GRAZIE PER L'ATTENZIONE