

Tecnologia applicata alla medicina: innovazione per la terapia della Nausea e del Vomito in Gravidanza (NVP)

Anna N. Della Gatta
U.O. Ostetricia e Medicina dell'Età Prenatale
IRCCS Azienda Ospedaliero Universitaria di
Bologna

Centro Salute Donna
Azienda USL Ferrara

**OSTETRICA e GINECOLOGIA
2024**



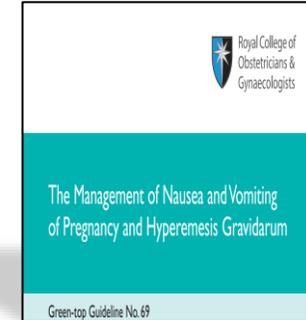
12 APRILE

Hotel Astra
Viale Cavour, 55 - Ferrara

Prevalenza NVP (nausea and vomiting during pregnancy)

L'NVP rappresenta uno dei disturbi più comuni della gravidanza. Nella letteratura scientifica la prevalenza varia, a seconda del Paese e del tipo di studio.

Nel corso del primo trimestre si verifica **nell'90% delle gravide e nel 52% dei casi si presenta associata a vomito**



La forma più grave di NVP è l'iperemesi gravidica (IG) che è il primo motivo di ospedalizzazione nei primi mesi di gravidanza e la seconda indicazione più frequente di ospedalizzazione correlata alla gravidanza nel suo complesso.

- **Non esiste uno stadio comunemente riconosciuto a partire dal quale NVP diventa IG.**
- **Sebbene non sia disponibile una definizione di consenso internazionale per l'IG, questa è generalmente considerata la forma grave di NVP ed è stata segnalata nello 0,3-10,8% delle donne incinte.**
- **Secondo il Ministero della Salute ha un'incidenza stimata di 3,5 su 1.000 parti**

Eziologia

Patogenesi multifattoriale di nausea, vomito (NVP) e iperemesi gravidica

Fattori genetici

- anamnesi familiare o personale
- GDF 15 Growth differentiation Factor 15

Fattori endocrini

- aumento massa placentare (gemelli)
- livelli E/PG, hCG
- Ormone tiroideo (mola)

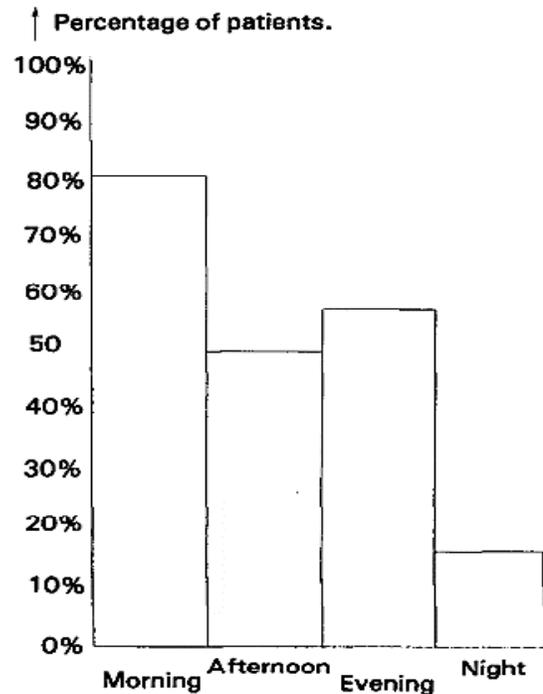
Fattori gastrointestinali

- serotonina
- infezione da H pylori
- Dismotilità GI

Presentazione clinica

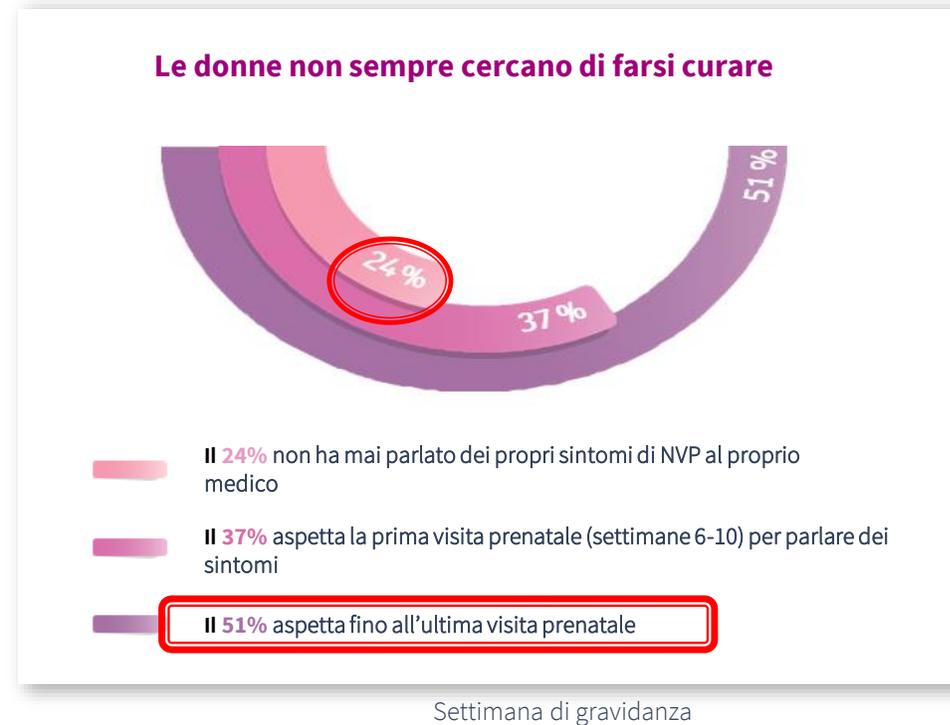
Il grafico mostra la percentuale di donne incinte con sintomi di NVP in base alla settimana di gestazione.

- La presentazione clinica di nausea e vomito in gravidanza (NVP) varia notevolmente da una donna all'altra, sia durante il giorno sia durante la gravidanza.



Uno studio prospettico svolto su 363 donne incinte ha dimostrato che il 95% delle donne presentava sintomi al mattino e la sera

Gadsby R, Barnie-Adsheed AM, Jagger C. A prospective study of nausea and vomiting during pregnancy. Br J Gen Pract. 1993 Jun;43(371):245-8. Erratum in: Br J Gen Pract 1993 Aug;43(373):325.



sintomi durante la gravidanza

In maggior parte dei casi, i primi sintomi compaiono entro la **4^a e la 6^a settimana**

I sintomi raggiungono il picco **tra la 9^a e 10^a settimana**

I sintomi scompaiono generalmente **in 10-14 settimane**

Nel 10% delle donne incinte i sintomi persistono per tutta la durata della gravidanza

- Adattato da: Vellacott ID et al, Int J Gynaecol Obstet. 1988;

Definizione del questionario sulla nausea & vomito specifico per la gravidanza (PUQE)

Il questionario sulla nausea specifico per la gravidanza (PUQE) è uno strumento per la quantificazione della gravità utilizzato per determinare il burden o l'outcome di trattamento della NVP.

Il PUQE è stato sviluppato per le donne in gravidanza a partire dal Rhodes Index of Nausea and Vomiting (INV; Rhodes et al. 1984) e consiste di 3 domini sintomatologici :

- nausea
- vomito
- conati di vomito

Il PUQE originale prevede la valutazione, **nelle ultime 12 ore/PUQE modificato (PUQE-24)**, di:

- Durata della nausea in ore
- Numero degli episodi di vomito
- Numero degli episodi di conati di vomito

Pregnancy Unique-Quantification of Emesis (PUQE) score

	1 point	2 points	3 points	4 points	5 points
Duration of nausea in the past 12 hours	0	≤1 hour	2 to 3 hours	4 to 6 hours	>6 hours
Number of vomiting episodes in the past 12 hours	0	1 to 2	3 to 4	5 to 6	≥7
Number of episodes of dry heaves in the past 12 hours	0	1 to 2	3 to 4	5 to 6	≥7

Total score 4 to 6: mild nausea and vomiting of pregnancy. Total score 7 to 12: moderate nausea and vomiting of pregnancy. Total score ≥13: severe nausea and vomiting of pregnancy.

Adapted from:

1. Koren G, Boskovic R, Hard M, et al. Motherisk-PUQE (pregnancy-unique quantification of emesis and nausea) scoring system for
2. Koren G, Pivko C, Ahn E, et al. Validation studies of the Pregnancy Unique-Quantification of Emesis (PUQE) scores. J Obstet Gyna

 
Article
The Pregnancy-Unique Quantification of Emesis and Nausea (PUQE-24): Configural, Measurement, and Structural Invariance between Nulliparas and Multiparas and across Two Measurement Time Points

Total score is sum of replies to each of the three questions. PUQE-24 score: Mild ≤ 6; Moderate = 7–12; Severe = 13–15.

Motherisk PUQE-24 scoring system					
In the last 24 hours, for how long have you felt nauseated or sick to your stomach?	Not at all (1)	1 hour or less (2)	2–3 hours (3)	4–6 hours (4)	More than 6 hours (5)
In the last 24 hours have you vomited or thrown up?	7 or more times (5)	5–6 times (4)	3–4 times (3)	1–2 times (2)	I did not throw up (1)
In the last 24 hours how many times have you had retching or dry heaves without bringing anything up?	No time (1)	1–2 times (2)	3–4 times (3)	5–6 times (4)	7 or more times (5)

PUQE-24 score: Mild ≤ 6; Moderate = 7–12; Severe = 13–15.

Gestione Conservativa(NVP LIEVE, PUQE < = 6)

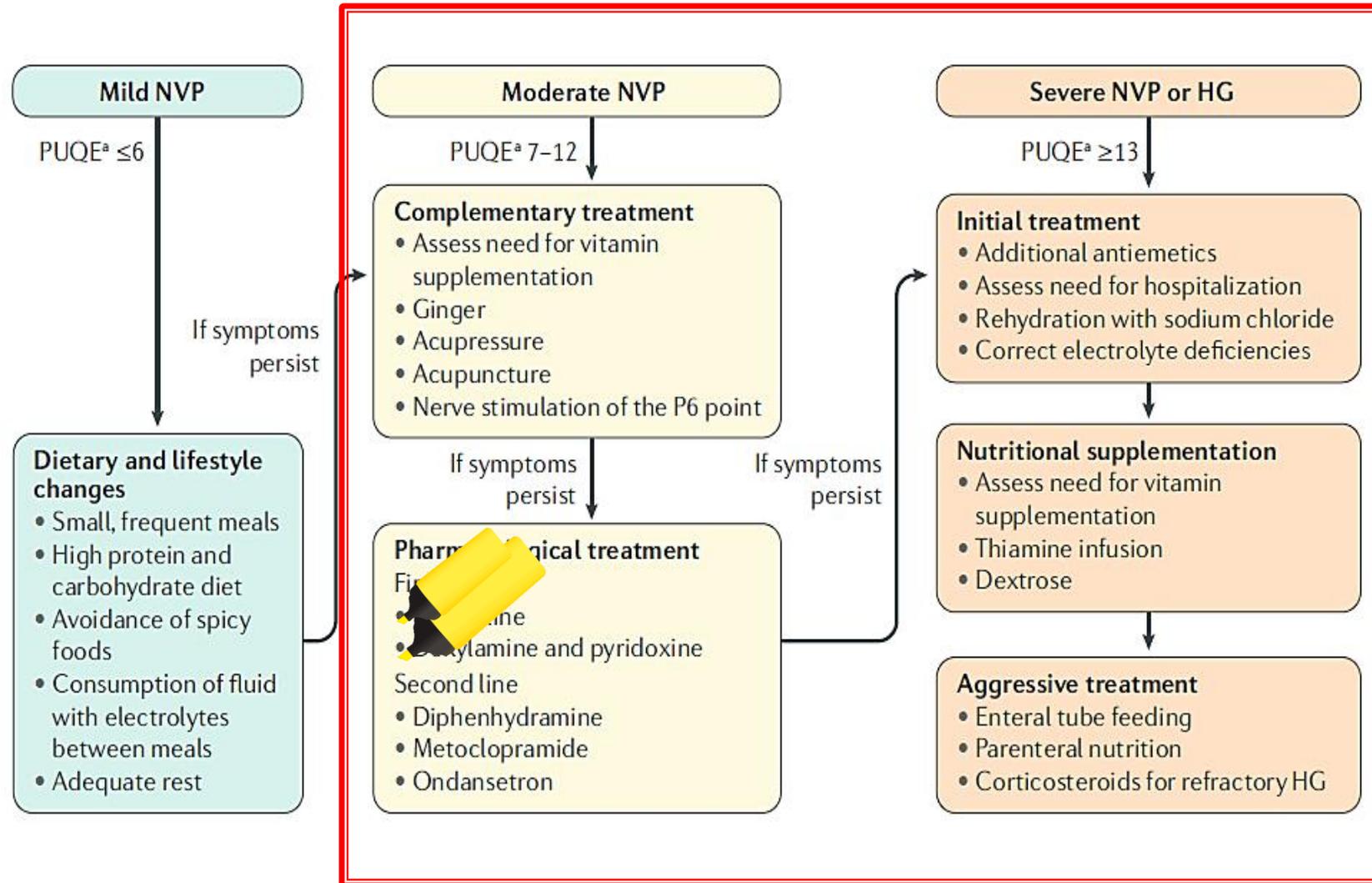
Cambiamenti dello stile di vita e della dieta

- Eliminare la supplementazione di ferro; sostituire le vitamine contenenti ferro con acido folico¹
- Assumere pasti piccoli e frequenti (ogni 1-2 ore)²
- Assumere i cibi che si ha piacere di mangiare¹
- Assumere cibi secchi e snack proteici e crackers alla mattina prima di alzarsi²
- Evitare cibi speziati²
- Assumere liquidi ricchi in elettroliti tra i pasti²
- Riposo^{1,2}
- ~~Assumere prodotti contenenti zenzero (Ginger-Ale, Tè allo zenzero)^{1,2}~~



NO SPICY

Gestione della NVP e IG



L'utilizzo di alcuni farmaci per la gestione della NVP:

le raccomandazioni delle Società Scientifiche



Medication/ Active substance	Indication NVP	RCOG (2024)	ACOG (2018)	APGO (2015)
		Yes	1st Line	1st Line
Dimenhydrinate Anticolinergico (Xamamina)	No	NA	2nd Line	2nd Line
Promethazine (Fargan, antiH1)	No	3rd Line	2nd Line	2nd Line
Chlorpromazine (Largactil)	No	1st Line	4th Line	3rd Line
Metoclopramide (Plasil)	No	2nd Line	3rd Line	3rd Line
Prochlorperazine (Stemetil)	No	1st Line	2nd Line	3rd Line
Ondansetron (Zofran)	No	2nd Line	3rd Line	3rd Line

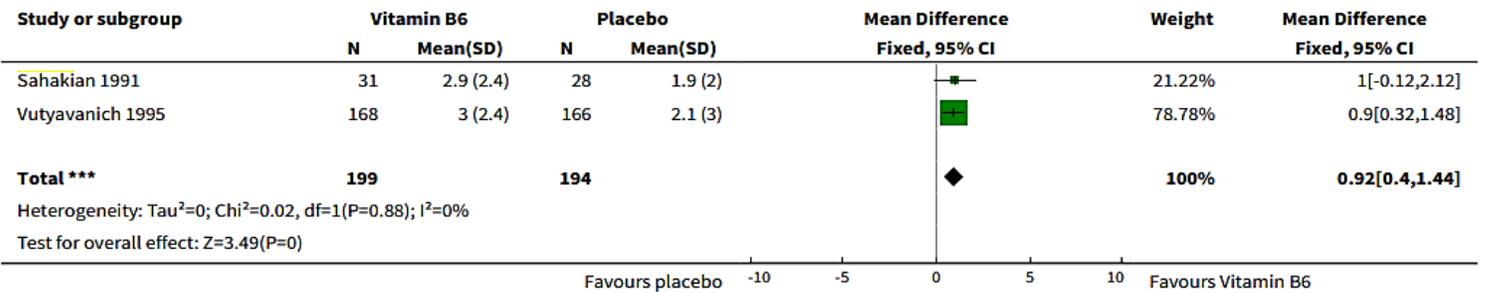
ACOG Practice Bulletin No. 189: Nausea and Vomiting of Pregnancy. Obstet Gynecol. 2018;131(1):e15-30.
 APGO Continuing Series on Women's Health Education. Nausea and vomiting of pregnancy. 2015.
 Campell et al. ROGC Clinical Practice Guidline, 2024.

Piridossina: vitamina B6

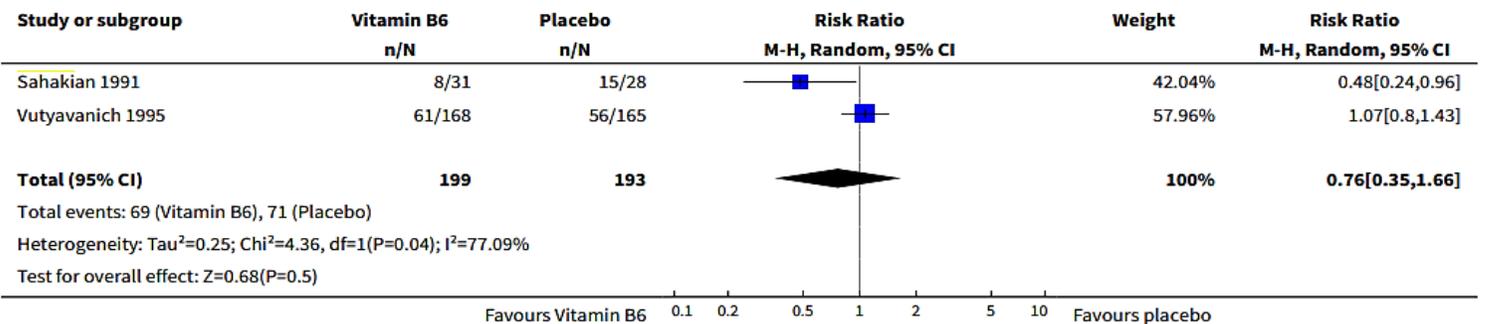
“Pyridoxine has provided evidence of a clinical benefit in several studies vs. placebo such as Sahakian 1991; Vutyavanich 1995 with results that favored vitamin B6 for reduction in nausea after 3 days of use.”

- In due studi che hanno comparato la vitamina B6 vs placebo (Sahakian 1991; Vutyavanich 1995), i risultati hanno favorito la vitamina B6 per la riduzione della nausea dopo 3 giorni (MD 0.92, 95% CI 0.40 to 1.44, Analysis 17.1).
- Confrontando il numero di pazienti che continuano a vomitare post-trattamento, non vi è stata una forte evidenza che la vitamina B6 riduca il vomito (Analysis 17.2)
- Sembra che la vitamina B6 sia più efficace nella nausea che nel vomito

Analysis 17.1. Comparison 17 Vitamin B6 versus placebo, Outcome 1 Mean reduction in nausea score after 3 days.

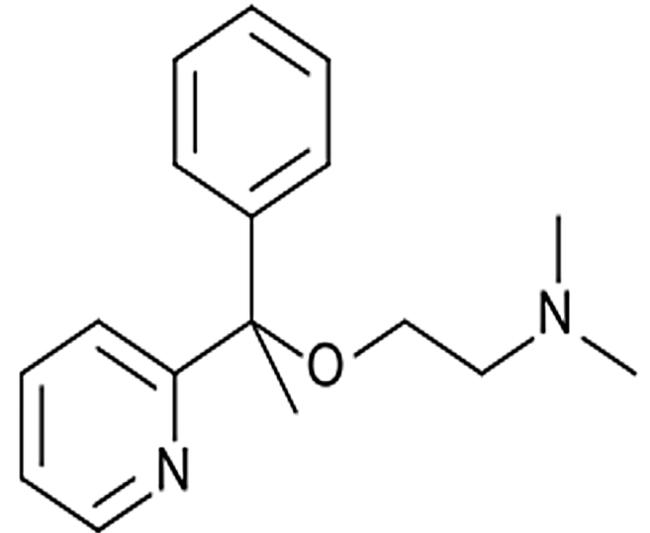


Analysis 17.2. Comparison 17 Vitamin B6 versus placebo, Outcome 2 Number of patients with emesis post-therapy.



Doxilamina, anti H1

- Antagonista competitiva del recettore H1 dell'istamina
- E' in grado di legarsi in maniera non selettiva ai recettori H1 sia a livello centrale che periferica, determinando gli effetti sedativi
- E' in grado di interagire con residui recettoriali che sono conservati anche a livello dei recettori muscarinici esplicando un leggero effetto anticolinergico, riducendo la stimolazione vestibolare
- Inoltre la doxilamina reduce la nausea ed il vomito inibendo dei segnali istaminergici al centro del vomito

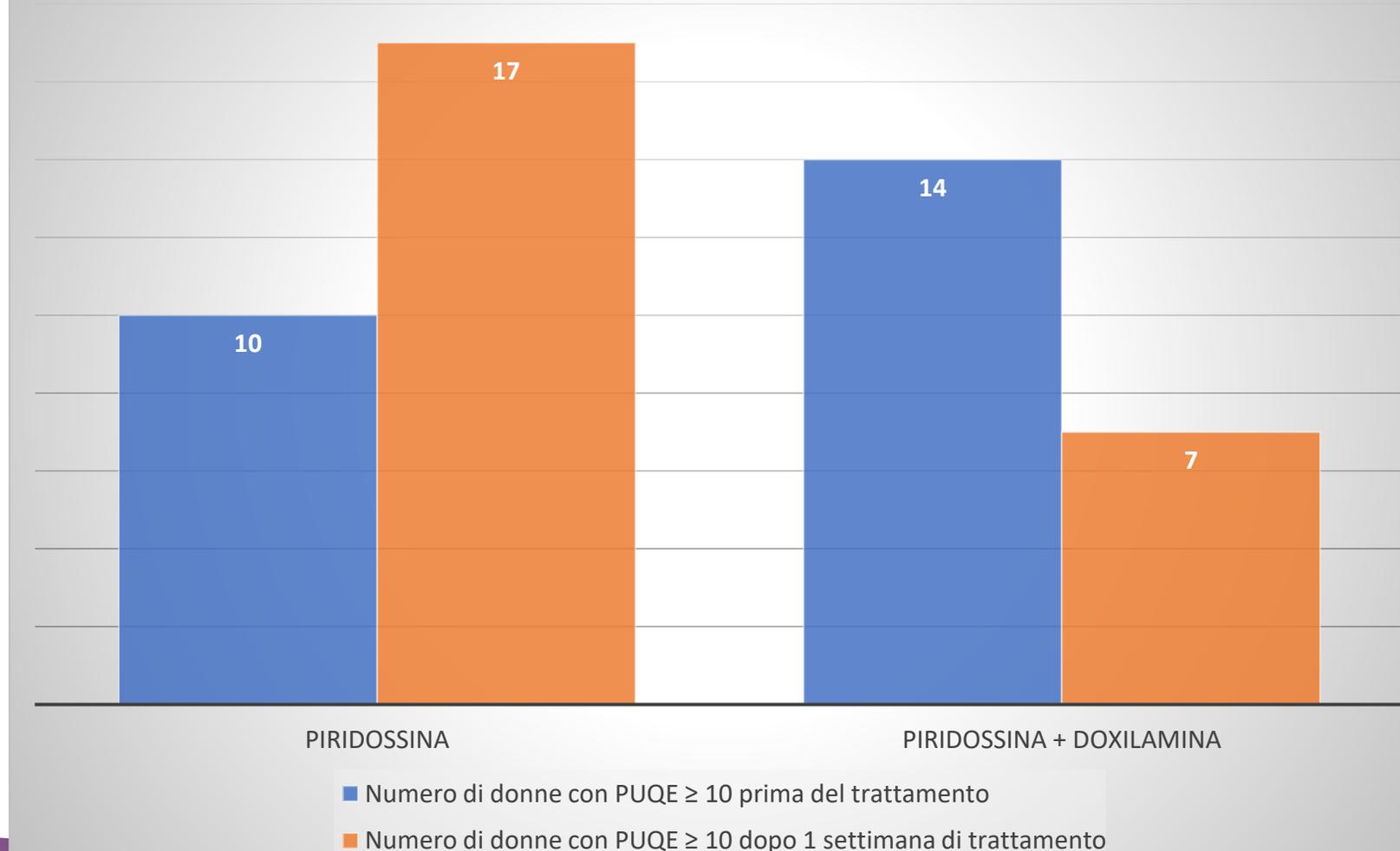


Doxilamina + Piridossina versus Piridossina

- 80 donne trattate con piridossina / 80 donne trattate con l'associazione Piridossina+doxilamina (10mg+10mg)
- Le 80 donne che hanno ricevuto la piridossina hanno manifestato un miglioramento significativamente inferiore nel punteggio PUQE rispetto a quelle che hanno ricevuto l'associazione



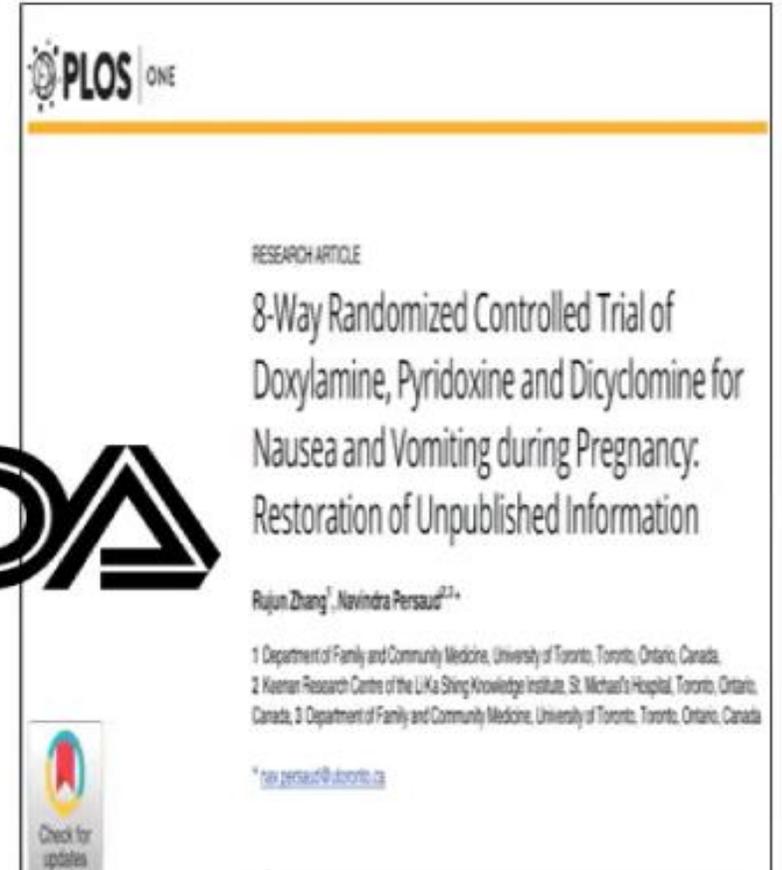
Sintomatologia prima e dopo trattamento



Efficacia della Doxilamina nell'NVP

Drug Efficacy Study Implementation (DESI) a 8 vie

- Lo studio ha incluso 2.308 donne nelle prime 12 settimane di gestazione (caratteristiche al basale non riportate) che manifestavano nausea o vomito e che sono riuscite a completare questionari somministrati. Le donne sono state randomizzate in 8 gruppi.
- È stato chiesto alle pazienti di assumere 2 compresse prima di coricarsi e, se necessario, 1 compressa aggiuntiva la mattina e a metà pomeriggio per 7 notti.
- Lo studio DESI riportato da Zhang et al. (2017) è antecedente al punteggio PUQE e ha utilizzato le valutazioni di medici e delle donne piuttosto che una scala convalidata per valutare la nausea e vomito.

The image shows the stylized logo of the U.S. Food and Drug Administration (FDA), consisting of the letters 'FDA' in a bold, blocky font.The image shows the cover of a research article from PLOS ONE. The title is '8-Way Randomized Controlled Trial of Doxylamine, Pyridoxine and Dicyclomine for Nausea and Vomiting during Pregnancy: Restoration of Unpublished Information'. The authors are Rujun Zhang and Navindra Persaud. The cover includes the PLOS ONE logo, a 'Check for updates' button, and a list of affiliations for the authors.

PLOS ONE

RESEARCH ARTICLE

8-Way Randomized Controlled Trial of Doxylamine, Pyridoxine and Dicyclomine for Nausea and Vomiting during Pregnancy: Restoration of Unpublished Information

Rujun Zhang¹, Navindra Persaud^{2,3*}

¹ Department of Family and Community Medicine, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada, ² Keenan Research Centre of the Li Ka Shing Knowledge Institute, St. Michael's Hospital, Toronto, Ontario, Canada, ³ Department of Family and Community Medicine, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

* nav.persaud@utoronto.ca

Check for updates

Efficacia della Doxilamina nell'NVP – Risultati studio DESI

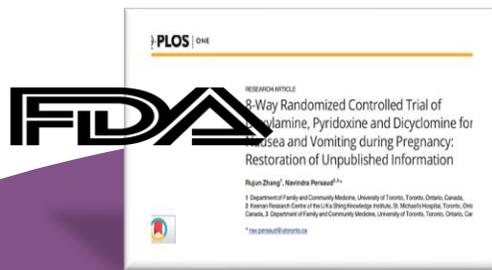
Tutti I farmaci contenenti la Doxilamina o la sola Doxilamina (in totale 4 nello studio) sono risultati più efficaci nel controllare la nausea e il vomito rispetto alle combinazioni senza Doxilamina **con un significatività statistica <0.01**.

Table 3. Symptom improvements as summarized in the study report based on participant diary entries.

Treatment	Nausea		Vomiting	
	Percent reduction from pre-treatment	p	Percentage with no vomiting on 5 or more treatment days	p
doxylamine/pyridoxine/dicyclomine	57	<0.01	46	<0.01
doxylamine/pyridoxine	64	<0.01	48	<0.01
dicyclomine/doxylamine	50	<0.01	49	<0.01
doxylamine	56	<0.01	54	<0.01
dicyclomine/pyridoxine	44	0.03	39	0.08
pyridoxine	35	0.09	29	0.37
dicyclomine	36	0.25	30	0.26
placebo	31	-	28	-

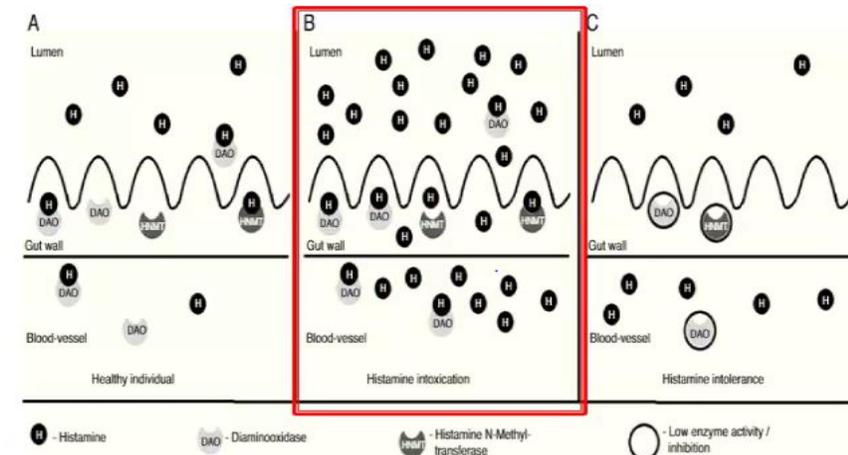
The p values are one-sided probability based on tests of each active medication vs. placebo. The analysis of vomiting includes only those patients with vomiting symptoms at pre-treatment.

Doxylamine was the most effective of these active ingredients for the treatment of **vomiting**.



H1 Antistaminici

- Gli antistaminici H1 agiscono come **agonisti inversi** che si combinano con il recettore H1 e lo stabilizzano nella conformazione inattiva
- Il centro del vomito ha molti recettori istaminergici
- Sembra che i livelli di istamina siano più elevati in alcune gravidanze durante il primo trimestre per aumentata produzione di istamina non corrisposta da un aumento di attività della Diamina ossidasi



H1 Antistaminici: Fenotiazine

- **PROMETAZINA**

Black box: danno tissutale e irritazione chimica per stravasamento perivascolare

CONTROINDICATO in gravidanza



- **CLORPROMAZINA**

Oltre a recettori H1 anche D2 con blocco della via nigro-striatale e possibili effetti collaterali extrapiramidali

- **PROCLORPERAZINA**

effetti extrapiramidali distonia, discinesia tardiva

CONTROINDICATO nel primo trimestre di gravidanza

Antagonisti dei recettori della serotonina

METOCLOPRAMIDE:

- Il trattamento può determinare discinesia tardiva con effetto dose dipendente
- NON deve superare le 12 settimane



ONDANSETRON:

- Rischio malformazioni oro-facciali nel I trimestre
- Possibile insorgenza di QT lungo, torsione di punta, aritmie
- CONTROINDICATO IN GRAVIDANZA



Liposchisi



Palatoschisi

Compresse contenenti 20 mg di doxilamina idrogeno succinato e 20 mg di piridossina cloridrato

Le indicazioni terapeutiche:

Compresse a rilascio modificato contenenti:

- 20 mg di doxilamina idrogeno succinato
- 20 mg di piridossina cloridrato



è indicato per il trattamento sintomatico di nausea e vomito in gravidanza (NVP) in donne in gravidanza ≥ 18 anni di età che non rispondono a una gestione conservativa (cioè cambiamento dello stile di vita e della dieta).

Limiti di impiego: L'associazione doxilamina/piridossina non è stata studiata in caso di iperemesi gravidica (vedere paragrafo 4.4).

Comprese Multistrato con tecnologia brevettata a doppio rilascio

**Comprese Multistrato
a DOPPIO rilascio**

**Azione Rapida e Prolungata
con copertura 24 h**

Comprese a rilascio modificato
contenenti:

- **20 mg di doxilamina idrogeno succinato**
- **20 mg di piridossina cloridrato**

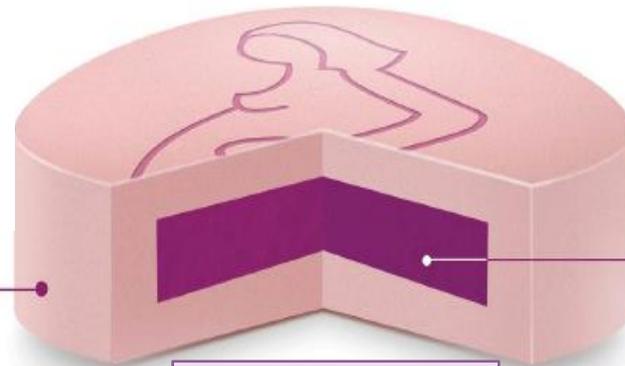


Strato Esterno: determina il **RILASCIO IMMEDIATO**, grazie al rapido assorbimento e alla velocità di azione

Doxilamina Succinato 10 mg
Piridossina cloridrato 10 mg



PRODUCT
PATENTED



20 mg Doxilamina
20 mg Piridossina

Strato Interno: determina il **RILASCIO PROLUNGATO**, con estensione dell'effetto terapeutico

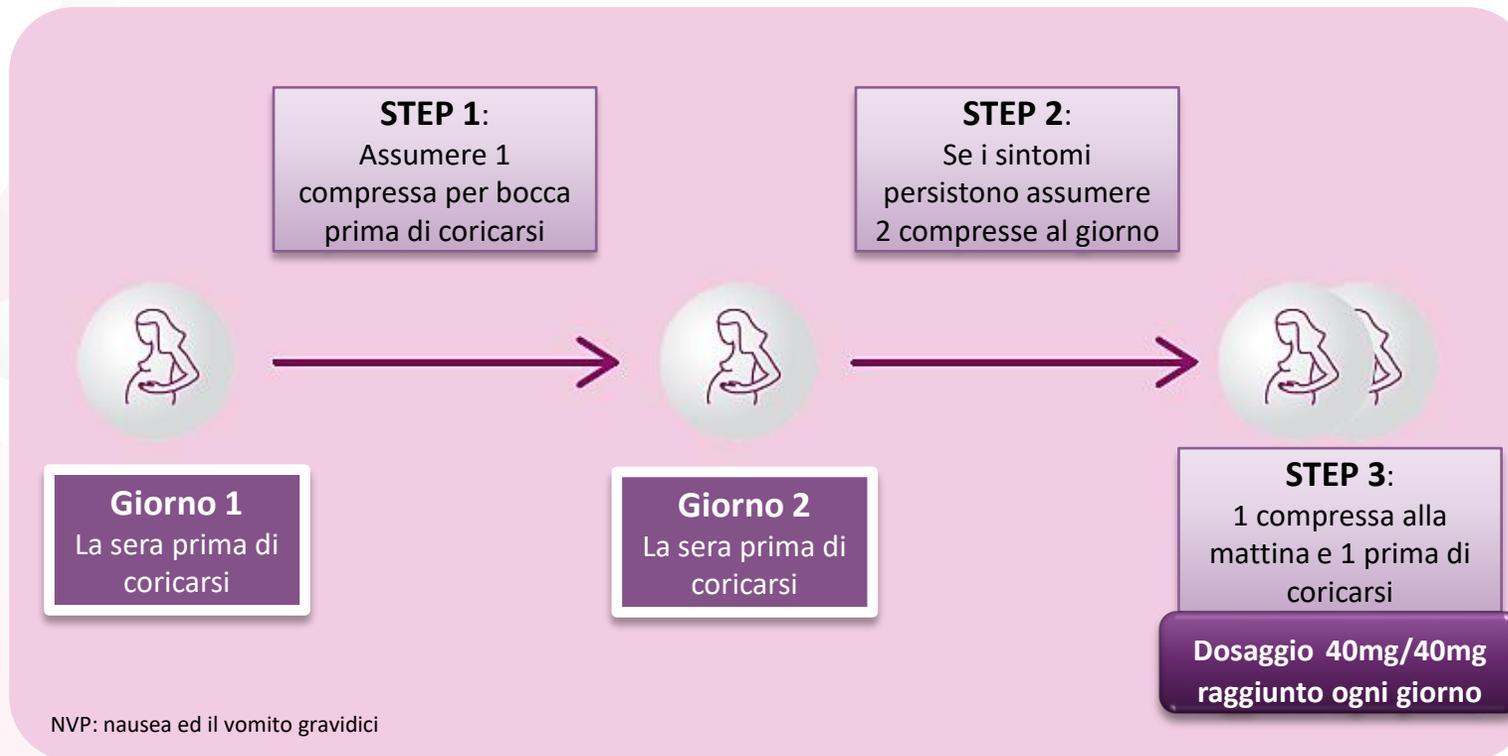
Doxilamina Succinato 10 mg
Piridossina cloridrato 10 mg

- L'aderenza al trattamento nelle donne con NVP è importante per garantire la salute sia della madre che del feto
- Compresa rivestita con film piccola e rotonda che favorisce un' aumentata facilità di assunzione per la donna incinta, con miglioramento dell'aderenza terapeutica

NVP: nausea ed il vomito gravidici

Modalità di assunzione delle compresse a rilascio modificato contenenti 20 mg di doxilamina idrogeno succinato e 20 mg di piridossina cloridrato

- **La dose assunta la sera prima di coricarsi** fornisce un immediato sollievo dai sintomi dell’NVP
- **La dose assunta il mattino successivo** favorisce una copertura di 24 ore, conferendo un completo controllo sintomatologico.



Posologia

La dose iniziale raccomandata di Bonjesta è di una compressa (20mg/20mg) prima di coricarsi al Giorno 1 e al Giorno 2. Se i sintomi non sono adeguatamente controllati al Giorno 2, la dose può essere aumentata al Giorno 3 a una compressa aggiuntiva (20 mg/20 mg) al mattino e una compressa (20 mg/20 mg) prima di coricarsi (per un totale di due compresse al giorno). La dose massima raccomandata è di due compresse al giorno, una al mattino e una prima di coricarsi (per una dose massima giornaliera di 40 mg/40 mg). Bonjesta deve essere assunto come prescrizione quotidiana e non al bisogno. La necessità continua di Bonjesta deve essere rivalutata man mano che la gravidanza procede.

Exeltis Italia S.r.l. (2023). Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto – Disponibile a https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_004372_050532_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b1l3. (Accesso 12/01/2023)

- Non assumere più di 2 compresse al giorno
- Assumere le compresse a stomaco vuoto
- Deglutire la compressa intera con un bicchiere di acqua
- Non schiacciare, masticare o dividere le compresse prima di deglutarle

Studio sulla bioequivalenza di 1 dose orale singola della formulazione in compresse 10 mg/10 mg e della nuova formulazione in compresse da 20 mg/20 mg in condizioni di digiuno

La nuova formulazione da 20 mg/20 mg mostra una più rapida insorgenza di azione grazie alle compresse multistrato con componente a rilascio immediato

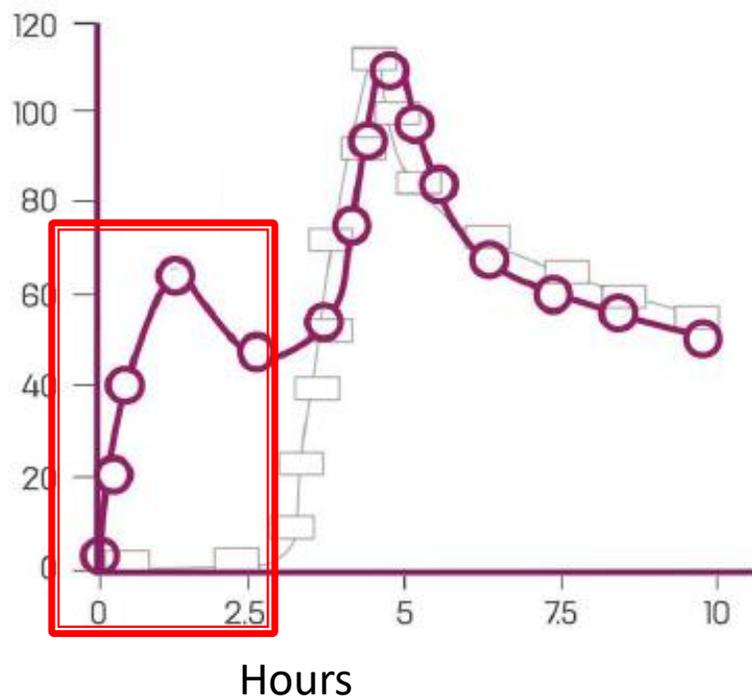
Doxilamine-Priridoxine 20/20

Doxilamine-Priridoxine 10/10

N= 52 donne

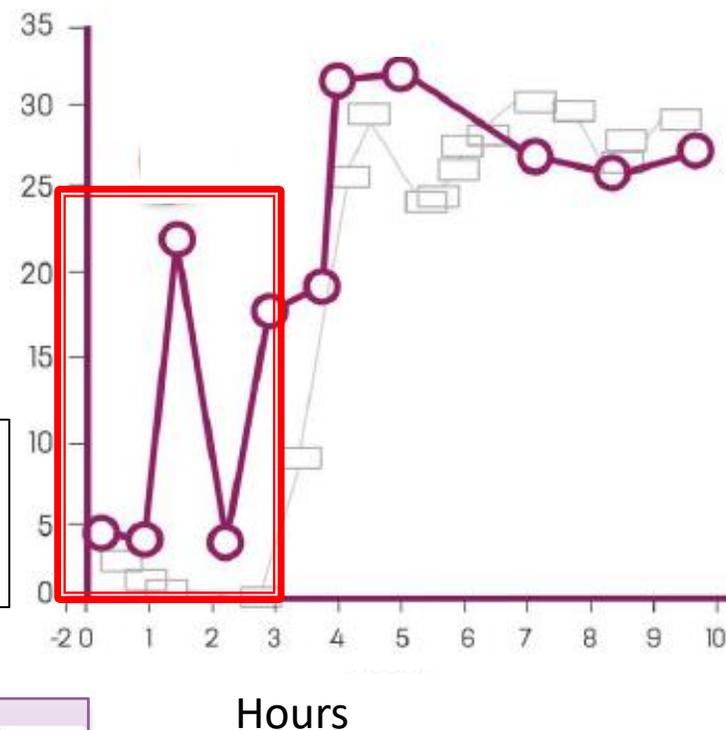
Doxilamine

ng/ml



Piridoxine

ng/ml



Form. 20/20 administered as 1 x 20mg-20mg versus form. 10mg-10mg delayed-release tablet (reference), administered as 2 x 10mg-10mg tablets

Esempio di 1 paziente



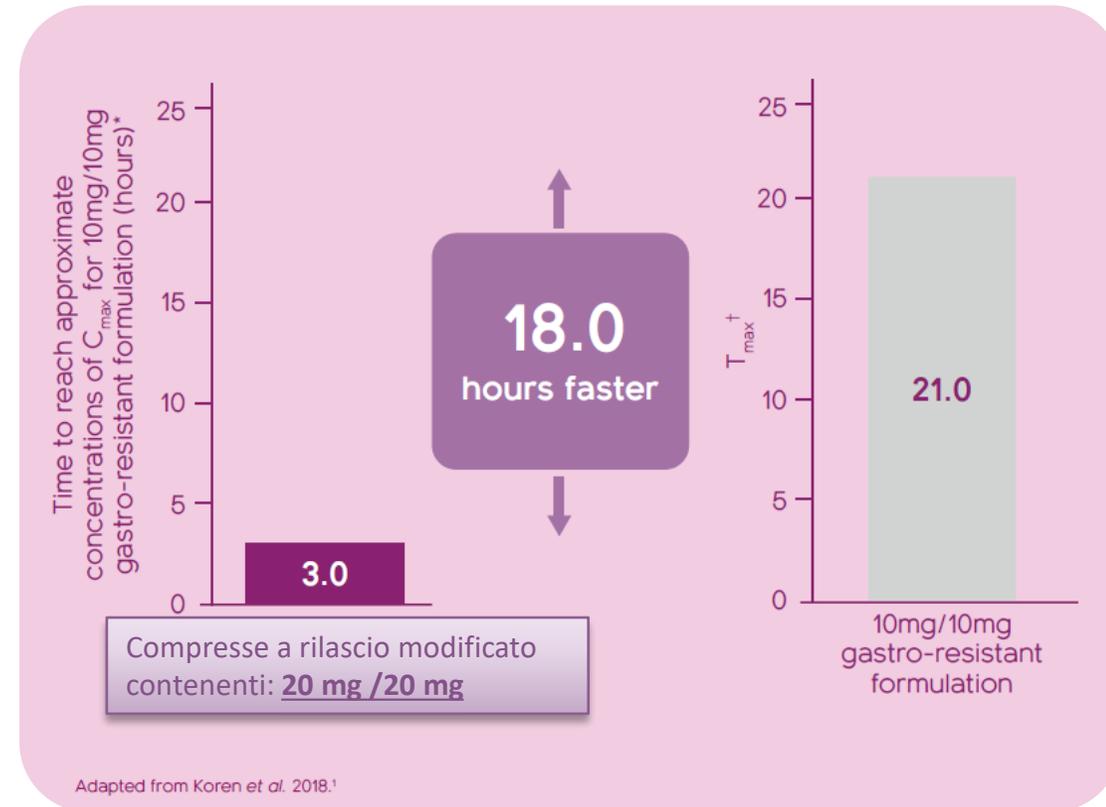
Studio Bioequivalenza multidose

Risultati: la formulazione in compresse 20/20 mg e quella in compresse 10/10 mg hanno raggiunto lo steady state al giorno 11

- Il Tmax mediano della doxilamina al giorno 11 era pari a circa 3 ore (3.5) con la formulazione 20/20 mg
- Il Tmax mediano della doxilamina al giorno 11 era pari a circa 21 ore con la formulazione 10/10 mg

Quindi le compresse multistrato a rilascio modificato con 20 mg di doxilamina idrogeno succinato e 20 mg di piridossina cloridrato hanno mostrato una più rapida insorgenza d'azione

- AUC e Cmax erano simili per entrambe le formulazioni allo steady state
- entrambi i trattamenti sono stati ben tollerati senza particolari eventi avversi



Conclusioni:

- I risultati confermano che la formulazione in compresse 20/20 mg è bioequivalente a quella in compresse da 10/10 mg
- la formulazione in compresse 20/20 mg ha lo stesso profilo di safety di quella in compresse da 10/10 mg

Sottodosaggio di Doxilamina/Piridossina

OBSTETRICS

DICLECTIN THERAPY FOR NAUSEA AND VOMITING OF PREGNANCY: EFFECTS OF OPTIMAL DOSING

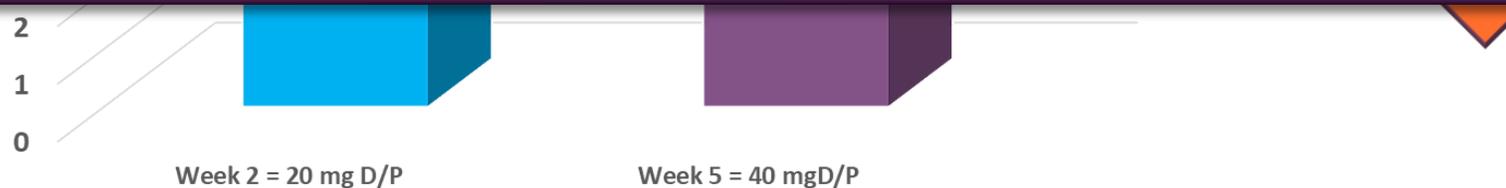
Rada Boskovic, MD, Adrienne Einarson, RN, Caroline Maltepe, BA, Jacob Wolpin, Gideon Koren, MD, FRCPC
The Motherisk Program, The Hospital for Sick Children, University of Toronto, Toronto ON

50 su un totale di 68 donne stavano ricevendo solo 20 mg /die di Doxylamine /Pyridoxine nonostante manifestassero una NVP di grado moderato/grave

Change after increasing from 20 mg D/P in week 2 to 40 mg D/P

- Dopo avere corretto il dosaggio da 2 a 4 compresse al giorno si è notato una significativa riduzione del punteggio PUQE
- Questo dimostra che il dosaggio di 20/20 mg è un sottodosaggio per una gravità da moderata/grave

40 mg al giorno è il Massimo dosaggio efficace



Studio
svolto con
formulazione
e 10/10 mg

Durata media del trattamento

La **durata e la gravità dei sintomi** variano nelle donne con NVP. Pertanto, bisogna rivalutare le condizioni per verificare la necessità di continuare ad assumere **la formulazione a rilascio modificato 20 mg/20 mg** con il progredire della gravidanza.

La formulazione a rilascio modificato 20 mg/20 mg può essere prescritta in qualsiasi trimestre di gravidanza. Spetta al medico o all'operatore sanitario decidere la durata del trattamento.

Dati PBRER (Safety periodic report 2018-2019/ Diclegis)

Durata media totale del trattamento di 5-6 settimane (da 35 a 44 giorni)

I dati analizzati per generare queste ipotesi derivano da dati di prescrizione/emissione/rinnovo delle ricette negli Stati Uniti. L'aderenza al trattamento non è garantita e non può essere misurata. Le pazienti potrebbero quindi non aver assunto tutte le unità distribuite.

- Diclectin® PBRER February 1, 2019 to January 31, 2020

Percezione del rischio teratogeno

Molte donne tendono ad assegnare un elevato rischio teratogeno irrealistico a farmaci di cui è nota l'assenza di tale rischio. In alcuni casi questa errata percezione ha determinato l'interruzione di gravidanza

Obiettivo: valutare la percezione di rischio teratogeno di 80 donne incinte

Metodo:

- somministrazione di un VAS, dopo avere acquisito tutti i dati e prima di dichiarare l'effettivo rischio degli agenti a cui erano state esposte, è stato chiesto il parere sul potenziale di generare malformazioni (tra 0 e 100%)
- Inoltre, è stato chiesto il loro parere sul rischio di malformazioni gravi nella popolazione generale.
- Successivamente, alle pazienti è stato chiesto, sulla base della loro percezione del rischio teratogeno, l'intenzione di interrompere o meno la gravidanza.

Perception of teratogenic risk by pregnant women exposed to drugs and chemicals during the first trimester

Gideon Koren, MD, Monica Bologna, MD, David Long, MD, Yaacov Feldman, MD, and Neil H. Shear, MD

Toronto, Ontario, Canada

We assessed the perception of teratogenic risk by 80 women attending an antenatal consultation service for drug, chemical, and radiation exposure. Women exposed to agents not known to be teratogenic assigned themselves a risk of $24\% \pm 2.8\%$ for major malformation before the relevant medical literature was delivered to them and $14.5\% \pm 2\%$ thereafter. These women accurately estimated the risk for major malformation in the general population ($5.0\% \pm 1.3\%$). The tendency to terminate pregnancy when exposed to a nonteratogen significantly decreased after the consultation. Eleven patients exposed to drugs known to be teratogenic assigned a risk of $36.2\% \pm 11.7\%$ before the interview and did not change their perception thereafter ($36.7\% \pm 15.8\%$). Similarly, their tendency to continue or terminate pregnancy did not change; three of them eventually chose to terminate the pregnancy. Advising women about their teratogenic risk early in pregnancy may prevent unjustified termination of many pregnancies and may help to inform women exposed to proven teratogens about the known risk. (*Am J Obstet Gynecol.* 1989;160:1190-4.)

Key words: Risk, teratogenicity, abortion, pregnancy, perception

Since the thalidomide disaster, public awareness of potential teratogenic effects of drugs and chemicals has increased. However, more than two decades later only a small number of agents can be incriminated based on known to be teratogenic. In some cases this misperception has led to termination of pregnancy. In an attempt to objectively quantify this impression, we conducted this prospective study. Our data indicate that pregnant

Sicurezza della combinazione Doxilamina succinato / Piridossina cloridrato

Negli ultimi 3 decenni, numerosi studi e 2 meta-analisi hanno confermato la sicurezza fetale di questa combinazione di farmaci.

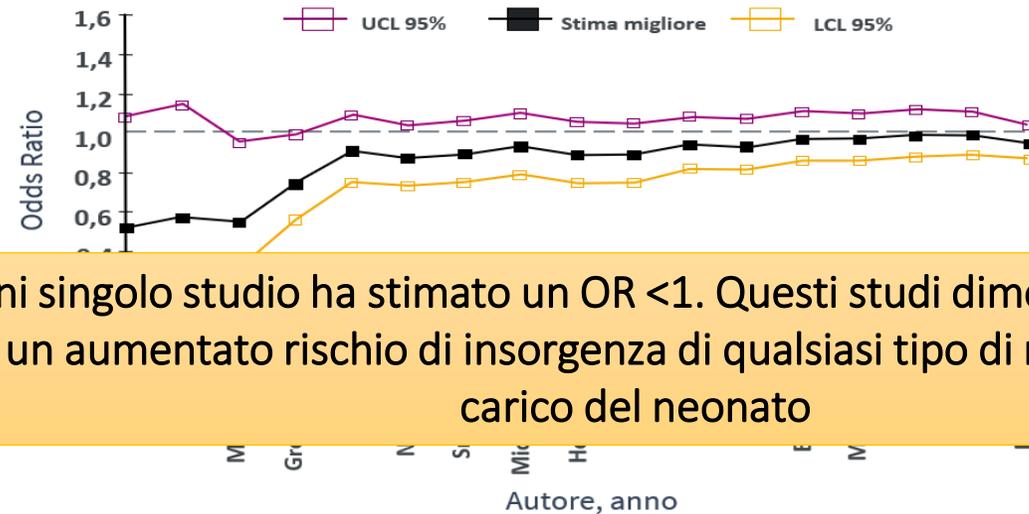
- **Due meta-analisi:**

- **16 studi di coorte e 11 studi caso-controllo pubblicati dal 1963 al 1991¹²**
- **12 studi di coorte e 5 studi caso-controllo pubblicati dal 1963 al 1985¹¹**

- **Più di 168.000 pazienti e 18.000 esposizioni all'associazione doxilamina/piridossina***

*Con o senza un terzo principio attivo, la diciclomina cloridrato.

Figura 8: sviluppo cronologico degli odds ratio aggregati per gli studi sull'associazione doxilamina/piridossina* e malformazioni congenite umane, tutte le malformazioni¹²



Ogni singolo studio ha stimato un OR <1. Questi studi dimostrano che non vi è un aumentato rischio di insorgenza di qualsiasi tipo di malformazione a carico del neonato

Nessun aumento delle malformazioni nel tempo¹⁷

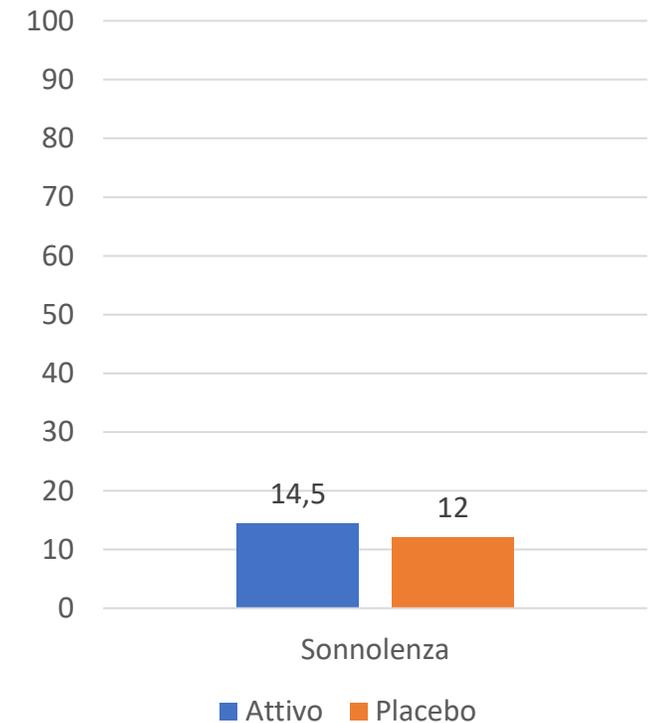
11. Einarson TR et al. Drug Intell Clin Pharm. 1988 12. McKeigue PM et al. Teratology. 1994 17. RCP Xonvea 20 mg/20 mg

Studio di fase III

Effetti indesiderati

	Doxilamina 10 mg/Piridossina 10 mg (n = 131) (%)	Placebo (n = 125) (%)
Sonnolenza	19 (14,5)	15 (12,0)
Bocca secca	4 (3,0)	1 (0,8)
Ipersensibilità	1 (0,8)	0 (0)
Vertigini	8 (6,0)	8 (6,4)
Cefalea	17 (13)	20 (16)
Svenimento	0 (0)	1 (0,8)

Tabella 2: effetti indesiderati Xonvea 10 mg/10 mg vs placebo



- 8. Koren G et al Am J Obstet Gynecol 2010.

Take home messages

- L'NVP rappresenta uno dei disturbi più comuni della gravidanza. Nella letteratura scientifica la prevalenza varia, a seconda del Paese e del tipo di studio.
- Eziologia multifattoriale
- Questionario PUQE consente di oggettivare la condizione



Take home messages

Tutte le principali opzioni terapeutiche, soprattutto Prometazina, Metoclopramide, Ondansentron,

La combinazione doxilamina/piridossina è ampiamente approvata in differenti paesi del mondo (Zur, 2013) e molteplici studi e metanalisi nel corso di 30 anni supportano la sua efficacia (2004; Niebyl et al., 2002) così come la sua sicurezza materno-fetale (Einarson et al., 1988; Holmes, 1983; Koren et al., 2015; Madjunkova et al., 2014; McKeigue et al., 1994).

Bustos M, Venkataramanan R, Caritis S. Nausea and vomiting of pregnancy - What's new? Auton Neurosci. 2017 Jan;202:62-72.

RAGIONI:

- NO STUDI ADEGUATI IN SOGGETTI IN GRAVIDANZA
- MANCANZA DI DATI SUFFICIENTI SULLA SAFETY DELLA MADRE E DEL FETO

Conclusioni

- Più rapida insorgenza d'azione
- Facilità di assunzione, MENO COMPRESSE
- NO LATTOSIO
- NO TERATOGENO





GRAZIE dell'attenzione!

Anna N. Della Gatta
annanunzia.dellagatta@aosp.bo.it
IRCCS Azienda Ospedaliero Universitaria di
Bologna