

ONDANSETRON IN GRAVIDANZA E RISCHIO DI MALFORMAZIONI MAGGIORI

A cura del Dott. Corrado Liparoto

TAKE HOME MESSAGE

- La nausea ed il vomito gravidici (NVP) si manifestano in circa il 70% delle donne durante il corso della gravidanza.
- La NVP può influire in maniera negativa sulla qualità della vita delle gestanti, sul funzionamento sociale e sulle prestazioni professionali.
- L'ondansetron appartiene alla classe farmacologica degli antagonisti del recettore 5-HT₃ (setroni), originariamente sviluppata per controllare l'emesi indotta dalla chemioterapia.
- Nel corso dell'analisi primaria l'uso di ondansetron, durante il primo trimestre di gravidanza, non è stato associato ad un aumento significativo del tasso di malformazioni congenite maggiori, difetti cardiaci, schisi cranio-facciale, malformazioni genito-urinarie ed ipospadia.
- I risultati derivanti dalle analisi secondarie giustificano la necessità di una sorveglianza continua.

INTRODUZIONE

La nausea ed il vomito gravidici (NVP) si manifestano in circa il 70% delle donne durante il corso della gravidanza^{1,2}. Nella maggior parte dei casi i sintomi compaiono precocemente, di solito nel primo trimestre (4-6 settimane), raggiungono il picco tra l'ottava e la dodicesima settimana e terminano entro la sedicesima settimana di gestazione³. La NVP può influire in maniera negativa sulla qualità della vita delle gestanti, sul funzionamento sociale e sulle prestazioni professionali⁴. La forma più grave, rappresentata dall'iperemesi gravidica (HG), può interessare fino al 2% delle donne in gravidanza ed indurre una significativa perdita di peso, disidratazione e squilibrio elettrolitico che richiedono il ricovero in ospedale⁵. Inoltre, la NVP refrattaria può determinare l'interruzione della gravidanza⁶. L'ondansetron appartiene alla classe farmacologica dei setroni (antagonisti del recettore 5-HT₃ della serotonina), originariamente sviluppata per controllare l'emesi indotta dalla chemioterapia⁷.

Le attuali linee guida, per il trattamento della NVP, suggeriscono che l'uso dell'ondansetron dovrebbe essere preso in considerazione qualora i farmaci di prima linea (come la vitamina B6 o piridossina, la

doxilamina, la difenidramina, il dimenidrinato, la meclizina, la metoclopramide) e le loro combinazioni, non siano efficaci nel sopprimere i sintomi materni⁸. Tuttavia, gli studi condotti per valutare la sicurezza d'uso di ondansetron in gravidanza hanno riportato risultati incongruenti. Sebbene non sia stato osservato un aumento del tasso di malformazioni congenite maggiori in nessuno degli studi condotti finora⁹⁻¹⁵, due studi di coorte prospettici hanno riportato un aumento del rischio di difetti cardiaci^{12,13}; uno studio caso-controllo ha identificato un incremento significativo del rischio di palatoschisi isolata¹⁶, mentre un altro studio ha riportato risultati contrastanti, per questo outcome, in due diversi set di dati¹⁷. Poiché la NVP rappresenta la più comune condizione medica in gravidanza che si sovrappone al periodo di organogenesi, e che il tasso di prescrizione off-label di ondansetron per le donne gravide è in aumento^{10,13,18}, risulta essenziale indagare sulla sicurezza d'uso di tale farmaco durante il periodo gestazionale.

STUDIO

L'obiettivo primario degli autori della meta-analisi consisteva nel valutare l'associazione tra l'uso dell'ondansetron in gravidanza e l'aumento del tasso di malformazioni congenite maggiori. Mentre, l'obiettivo secondario era rappresentato dall'analisi dei tassi dei sottogruppi di malformazioni, tra cui difetti cardiaci, schisi oro-facciali e palatoschisi isolata, malformazioni genito-urinarie ed ipospadia. Gli autori hanno condotto ricerche nei database Medline, Cochrane Central, Reprotox, ed hanno incluso studi osservazionali di coorte e studi caso-controllo in cui sono state esaminate malformazioni congenite maggiori derivanti dall'uso dell'ondansetron in gravidanza. Gli studi considerati ammissibili soddisfacevano i seguenti criteri: 1) segnalazione di un'esposizione ad ondansetron durante la gravidanza; 2) inclusione di un gruppo di controllo sano o malato (nausea e vomito in gravidanza o iperemesi gravidica). Tali gruppi di controllo non erano esposti ad ondansetron ma ad altri farmaci non teratogeni o antiemetici (meclizina, prometazina, metoclopramide); 3) il numero totale di esposizioni e gli outcome sono stati riportati; 4) i dati ricavati non si sovrapponevano a quelli di un altro studio. Nel caso di sovrapposizione tra due studi, gli autori hanno preferito includere quello che ha ricevuto uno score più elevato in termini di qualità metodologica; per la valutazione della qualità metodologica degli studi è stata impiegata la scala Newcastle-Ottawa¹⁹. È stata condotta, inoltre, un'analisi di sensibilità comprendente singolarmente ciascuno degli studi sovrapposti. Il principale outcome della meta-analisi era rappresentato dalle malformazioni congenite maggiori complessive; mentre, gli outcome secondari comprendevano difetti cardiaci, schisi oro-facciali, palatoschisi isolata, malformazioni genito-urinarie ed ipospadia. Sono state prese in considerazione le esposizioni durante il primo trimestre di gravidanza, se disponibili, ed i dati sono stati estratti utilizzando un modulo

standardizzato di estrazione. I criteri di esclusione, invece, comprendevano case-report, serie di case-report, studi sugli animali, editoriali e review.

RISULTATI

Sette studi di coorte⁹⁻¹⁵ e due studi caso-controllo^{16,17} sono stati ritenuti ammissibili per questa meta-analisi (Tabella 1). Quattro degli studi di coorte^{11-13,15} originavano da registri scandinavi (due dalla Danimarca e due dalla Svezia), due sono stati condotti in Nord America (Canada e Stati Uniti)^{9,14} ed uno in Australia¹⁰. Poiché nei due studi danesi, Pasternak et al.¹¹ ed Andersen et al.¹², hanno valutato dati ampiamente sovrapposti e prodotto risultati contrastanti, è stata condotta un'analisi di sensibilità al fine di determinare la qualità metodologica degli studi. Lo studio di Andersen et al. ha fornito dettagli molto limitati; pertanto, tra gli studi danesi, quello di Pasternak et al. è stato considerato ammissibile per l'analisi primaria poiché ha ottenuto un punteggio di qualità molto più elevato. Anche lo studio di Asker et al.¹⁵ è stato escluso, poiché non riportava i dettagli del gruppo di controllo e presentava dati sovrapposti (Registro Medico Svedese delle Nascite) con lo studio più recente condotto da Danielsson et al.¹³ (1995–2002 e 1995–2012, rispettivamente). Gli studi di Pasternak et al., Andersen et al. e lo studio australiano di Colvin et al.¹⁰ hanno analizzato i dati derivanti da registri di nascita elettronici, mentre lo studio canadese di Einarson et al.⁹ ha raccolto i dati tramite un servizio di informazione teratologica (Motherisk). Infine, lo studio condotto negli Stati Uniti, da Fejzo et al.¹⁴, ha utilizzato i dati provenienti da una più ampia indagine sull'iperemesi gravidica. Sebbene gli studi ammissibili riguardassero principalmente donne in gravidanza esposte all'ondansetron durante il primo trimestre, i tassi di esposizione differivano tra gli studi. Infatti, nel corso dei loro studi Pasternak et al. ed Andersen et al. hanno valutato esclusivamente l'esposizione al primo trimestre di gravidanza. Negli studi di Danielsson et al. e Colvin et al. solo il 70% circa delle esposizioni si è verificato durante il primo trimestre; mentre, Fejzo et al. hanno descritto tassi più elevati (>90%). Infine, Einarson et al. hanno riferito che la maggior parte delle esposizioni, nel corso del loro studio, si sono verificate tra la quarta e la nona settimana di gravidanza, ma nessun tasso è stato quantificato. Gli studi, inclusi in questa meta-analisi, hanno anche utilizzato diverse tipologie di gruppi di controllo. Andersen et al. hanno valutato i tassi di malformazioni in donne gravide esposte a metoclopramide all'interno della stessa coorte del gruppo esposto ad ondansetron, Danielsson et al. hanno adottato un simile approccio, valutando gli outcome in gestanti esposte a meclizina. Pasternak et al. e Colvin et al. hanno impiegato un gruppo di controllo non esposto, mentre Einarson et al. e Fejzo et al. hanno confrontato due diversi gruppi di controllo, accoppiati per malattia e non esposti. A causa di tali differenze nella selezione del gruppo di controllo, è stata condotta un'analisi di sensibilità al fine di limitare la combinazione dei

risultati agli studi che includevano gruppi di controllo con caratteristiche simili. Per quanto riguarda i due studi caso-controllo, Anderka et al. hanno utilizzato i dati del National Birth Defects Prevention Study (NBDPS, 1997–2004) per valutare il legame tra i farmaci per la NVP, utilizzati nel primo trimestre di gravidanza, e le possibili malformazioni¹⁶. Van Bennekom et al.¹⁷, invece, hanno impiegato due diversi set di dati, Slone Birth Defects Study (BDS 1997–2013) e National Birth Defects Prevention Study (NBDPS) (2005–2009), ed hanno valutato retrospettivamente il legame tra le diverse classi di farmaci usati per la NVP e la comparsa di differenti malformazioni organo-specifiche.

META-ANALISI DEI TASSI DI MALFORMAZIONI CONGENITE MAGGIORI ED ORGANO-SPECIFICHE NEI SOGGETTI ESPOSTI AD ONDANSETRON RISPETTO AI CONTROLLI SANI

Malformazioni congenite maggiori complessive

Sei studi⁹⁻¹⁴, che hanno valutato un numero totale di 5.148 neonati esposti ad ondansetron e 2.459.053 neonati di controllo, sono stati considerati idonei per l'inclusione in questa meta-analisi. In seguito all'esclusione dello studio di Andersen et al. dall'analisi primaria, il numero dei neonati esposti ad ondansetron ed il numero dei neonati di controllo si è ridotto, rispettivamente, a 3.914 e 1.563.139. Nel corso dell'analisi primaria nessun aumento significativo del tasso complessivo di malformazioni congenite maggiori è stato rilevato in seguito all'uso di ondansetron in gravidanza (OR=1,16; IC 95%=0,92–1,45). Tuttavia, l'analisi di sensibilità (in cui è stato incluso lo studio di Andersen et al. invece dello studio di Pasternak et al.) ha riportato un leggero aumento della stima puntuale ed una differente significatività statistica (OR=1,23; IC 95%=1,02–1,48). Infine, nessuna eterogeneità significativa tra gli studi è stata osservata per entrambe le analisi (incl. Pasternak et al. P=0,95; I²= 0%, incl. Andersen et al. P=0,91; I²= 0%).

Difetti cardiaci

Gli stessi sei studi sono risultati eleggibili per l'analisi del rischio di difetti cardiaci. L'odds ratio aggregato per il rischio complessivo di difetti cardiaci, a seguito dell'uso di ondansetron, non è risultato significativo (OR=1,26; IC 95%=0,90–1,77). Analogamente alle malformazioni congenite maggiori complessive, l'analisi di sensibilità ha riportato un leggero aumento della stima puntuale ed una differente significatività statistica (OR=1,59; IC 95%=1,14–2,21). Nessuna eterogeneità significativa è stata osservata per gli outcome studiati (incl. Pasternak et al. P=0,50, I²=0% e incl. Andersen et al. P=0,35, I²=9%).

Schisi orofacciali

Ondansetron in gravidanza

Il rischio di schisi oro-facciali è stato analizzato nel corso di tre studi^{10,11,14}. In seguito all'uso di ondansetron in gravidanza non sono stati osservati aumenti significativi nelle percentuali di questo sottogruppo di malformazioni (OR=0,89; IC 95%=0,32–2,50), e non è stata riscontrata eterogeneità significativa (P=0,97; I²=0%).

Palatoschisi isolata

Tale outcome è stato analizzato solo da due studi caso-controllo^{16,17}; mentre, gli studi di coorte non hanno riferito il numero specifico di neonati con palatoschisi isolata. Van Bennekom et al. hanno riportato due diverse stime del rischio, derivanti da due set di dati separati utilizzati per l'analisi di sensibilità. Nel corso dell'analisi primaria il rischio di palatoschisi isolata non è stato significativamente associato all'uso materno di ondansetron (OR=1,13; IC 95%=0,43–2,97). La presenza di eterogeneità significativa (P=0,0009; I²=86%) ha richiesto l'esecuzione di un'analisi di sensibilità, che ha prodotto risultati contrastanti. Infatti, i dati NBDPS (1997-2009) hanno suggerito un'associazione significativa (OR=1,77; IC 95% P=1,15–2,72, P=0,30; I²=7%), mentre i dati BDS (1997–2013) hanno mostrato un risultato completamente opposto (OR=0,40; IC 95%=0,20-0,80).

Malformazioni genito-urinarie

Gli studi eleggibili, che hanno valutato questo sottogruppo di malformazioni, risultano essere quattro^{9-11,14}. Nel corso di tali studi non è stato rilevato alcun aumento significativo del tasso di malformazioni genito-urinarie derivanti dall'uso dell'ondansetron in gravidanza (OR=1,55; IC 95%=0,89-2,69). Non è stata osservata eterogeneità significativa (P=0,30; I²= 0%).

Ipospadi

Quattro studi^{9-11,14} hanno analizzato il rischio di ipospadia. Da tali studi non è emerso alcun aumento significativo del tasso di ipospadia associato all'uso di ondansetron durante la gravidanza (OR=1,65; IC 95%=0,69-3,75). Non è stata osservata eterogeneità significativa (P=0,90; I²= 0%).

META-ANALISI DEI TASSI DI MALFORMAZIONI CONGENITE MAGGIORI ED ORGANO-SPECIFICHE NEI SOGGETTI ESPOSTI AD ONDANSETRON RISPETTO AI CONTROLLI MALATI

Nel corso della meta-analisi solo due studi^{9,14} sono risultati eleggibili per la valutazione di questi particolari outcome. Le schisi orofacciali non sono state analizzate poiché non sono stati riportati eventi nello studio condotto da Einarson et al., lasciando Fejzo et al. come unico studio da prendere in considerazione. Nessun aumento significativo del tasso di tali outcome è stato rilevato nell'analisi aggregata. Stime di rischio aggregate più elevate e limiti di confidenza più ampi sono stati osservati per malformazioni genito-urinarie (OR=2,01; IC 95%=0,40-10,20; P=0,39; I²= 0%), ed in particolare per l'ipospadia (OR=4,01; IC 95%=0,40– 33.52; P=0.62; I²= 0).

TABELLA 1. CARATTERISTICHE DEGLI STUDI

Studio	Periodo dello studio	Numero di partecipanti	Esposizione	Numero di eventi in soggetti esposti ad ondansetron	Numero di eventi in soggetti non esposti
Einarson et al. 2004	-	491 neonati	Ondansetron, metoclopramide, fenotiazine	Nascite totali: 169 MCM: 6 Difetti cardiaci: 1 Schisi orofacciali: 0 Malformazioni genito-urinarie: 4 Difetti renali: 1 Ipospadia: 3	Nascite totali: 162 MCM: 3 Difetti cardiaci: 2 Schisi orofacciali: 0 Malformazioni genito-urinarie: 1 Difetti renali: 0 Ipospadia: 1
Colvin et al. 2013	2002-2005	98.325 neonati	Ondansetron	Totale: 211 MCM: 10 Difetti cardiaci: non riportato Schisi orofacciali: non riportato Malformazioni genito-urinarie: 5 Difetti renali: non disponibile Ipospadia: non riportato	Totale: 98.062 MCM: 3975 Difetti cardiaci: 641 Schisi orofacciali: 215 Malformazioni genito-urinarie: 1352 Difetti renali: non disponibile Ipospadia: 361
Pasternak et al. 2013	2004-2011	442.748 neonati	Ondansetron	Totale: 1.233 MCM: 36 Difetti cardiaci: 13 Schisi orofacciali: 3 Malformazioni genito-urinarie: 8 Difetti renali: 4 Ipospadia: 4	Totale: 4.932 MCM: 141 Difetti cardiaci: 50 Schisi orofacciali: 13 Malformazioni genito-urinarie: 25 Difetti renali: 11 Ipospadia: 12
Andersen et al. 2013	1997-2010	897.018 neonati	Ondansetron, metoclopramide	Totale: 1.234 MCM: 58 Difetti cardiaci: non disponibile Schisi orofacciali: non disponibile Malformazioni genito-urinarie: non disponibile Difetti renali: non disponibile Ipospadia: non disponibile	Totale: 895.914 MCM: 31.357 Difetti cardiaci: non disponibile Schisi orofacciali: non disponibile Malformazioni genito-urinarie: non disponibile Difetti renali: non disponibile Ipospadia: non disponibile
Danielsson et al. 2014	1998-2012	1.501.434 neonati	Ondansetron, meclizina	Totale: 1.349 MCM: 38 Difetti cardiaci: 19 Schisi orofacciali: 1 Malformazioni genito-urinarie: 4 Difetti renali: 0 Ipospadia: 3	Totale: 1.458.697 MCM: 42.392 Difetti cardiaci: 14.412 Schisi orofacciali: non disponibile Malformazioni genito-urinarie: non disponibile Difetti renali: non disponibile Ipospadia: non disponibile

Ondansetron in gravidanza

Fejzo et al. 2016	2007- 2014	2.679 neonati	Ondansetron, metoclopramide, prometazina	Totale: 952 MCM: 15 Difetti cardiaci: 5 Schisi orofacciali: 1 Malformazioni genito-urinarie: 2 Difetti renali: 0 Ipospadi: 2	Totale: 1.286 MCM: 16 Difetti cardiaci: 9 Schisi orofacciali: 2 Malformazioni genito-urinarie: 2 Difetti renali: 1 Ipospadi: 1
----------------------	---------------	---------------	--	--	--

MCM: malformazioni congenite maggiori

CONCLUSIONI

Nel corso dell'analisi primaria l'uso di ondansetron, durante il primo trimestre di gravidanza, non è stato associato ad un aumento significativo del tasso di malformazioni congenite maggiori, difetti cardiaci, schisi cranio-facciale, malformazioni genito-urinarie ed ipospadia. Tali esiti possono risultare rassicuranti per le donne in gravidanza, in cui l'uso dell'ondansetron è clinicamente indicato, poiché i rischi assoluti sembrano essere piuttosto bassi. Tuttavia, i risultati derivanti dalle analisi secondarie giustificano la necessità di una sorveglianza continua.

BIBLIOGRAFIA

1. T.R. Einarson, C. Piwko, G. Koren, Quantifying the global rates of nausea and vomiting of pregnancy: a meta analysis, *J. Popul. Ther. Clin. Pharmacol.* 20 (2) (2013) e171–83.
2. D. Kennedy, Ondansetron and pregnancy: understanding the data, *Obstet. Med.* 9 (1) (2016) 28–33. ^[1] _[SEP]
3. J.R. Niebyl, G.G. Briggs, The pharmacologic management of nausea and vomiting of pregnancy, *J. Fam. Pract.* 63 (2 Suppl) (2014) S31–S37.
4. S. Munch, L.M. Korst, G.D. Hernandez, R. Romero, T.M. Goodwin, Health-related quality of life in women with nausea and vomiting of pregnancy: the importance of psychosocial context, *J. Perinatol.* 31 (1) (2011) 10–20.
5. C. Maltepe, Surviving morning sickness successfully: from patient’s perception to rational management, *J. Popul. Ther. Clin. Pharmacol.* 21 (3) (2014) e555–64.
6. P. Mazzotta, D. Stewart, G. Atanackovic, G. Koren, L.A. Magee, Psychosocial morbidity among women with nausea and vomiting of pregnancy: prevalence and association with anti-emetic therapy, *J. Psychosom. Obstet. Gynaecol.* 21 (September 3) (2000) 129–136.
7. B.J. Chaffee, R.M. Tankanow, Ondansetron—the first of a new class of antiemetic agents, *Clin. Pharm.* 10 (June 6) (1991) 430–446.
8. C. Maltepe, G. Koren, The management of nausea and vomiting of pregnancy and hyperemesis gravidarum—a 2013 update, *J. Popul. Ther. Clin. Pharmacol.* 20 (2) (2013) e184–e192.
9. A. Einarson, C. Maltepe, Y. Navioz, D. Kennedy, M.P. Tan, G. Koren, The safety of ondansetron for nausea and vomiting of pregnancy: a prospective comparative study, *BJOG* 111 (9) (2004) 940–943.
10. L. Colvin, A.W. Gill, L. Slack-Smith, F.J. Stanley, C. Bower, Off-label use of ondansetron in pregnancy in Western Australia, *Biomed Res. Int.* 2013 (2013) 909860.
11. B. Pasternak, H. Svanström, A. Hviid, Ondansetron in pregnancy and risk of adverse fetal outcomes, *N. Engl. J. Med.* 368 (February 9) (2013) 814–823. Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med.* 2007;26(1):53-77.
12. J.T. Andersen, E. Jimenez-Solem, N.L. Andersen, H.E. Poulsen, Ondansetron use in early pregnancy and the risk of congenital malformations - a register-based nationwide cohort study. Abstract 25 ISPE 2013, *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* (October) (2013).
13. B. Danielsson, B.N. Wikner, B. Kallen, Use of ondansetron during pregnancy and congenital malformations, *Reprod. Toxicol.* 50 (2014) 134–137.
14. M.S. Fejzo, K.W. MacGibbon, P.M. Mullin, Ondansetron in pregnancy and risk of adverse fetal outcomes in the United States, *Reprod. Toxicol.* 62 (2016) 87–91.
15. C. Asker, B.N. Wikner, B. Kallen, Use of antiemetic drugs during pregnancy in Sweden, *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 61 (2005) 899–906.

16. M. Anderka, A.A. Mitchell, C. Louik, M.M. Werler, S. Hernández-Díaz, S.A. Rasmussen, National Birth Defects Prevention Study. Medications Used to Treat Nausea and Vomiting of Pregnancy and the Risk of Selected Birth Defects, (2019).
17. C.M. Van Bennekom, S.E. Park, M. Anderka, C. Louik, A.A. Mitchell, Ondansetron for the treatment of nausea and vomiting of pregnancy and the risk of birth defects, *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 24 (2015) 401–402
18. L.G. Taylor, S.T. Bird, L. Sahin, M.S. Tassinari, P. Greene, M.E. Reichman, S.E. Andrade, K. Haffenreffer, S. Toh, Antiemetic use among pregnant women in the United States: the escalating use of ondansetron, *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 26 (5) (2017) 592–596.
19. G. Wells, B. Shea, D. O’Connell, et al., The Newcastle-ottawa Scale (NOS) for Assessing the Quality of Nonrandomised Studies in Meta-analyses, (2019) Accessed Jan 21, 2016 http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.