
UTILIZZO DI FARMACI IN GRAVIDANZA PRIMA E DOPO L'INFEZIONE DA COVID-19 NELLA POPOLAZIONE EUROPEA

Olga Paoletti, Giulia Hyeraci – ARS Toscana, Firenze

DOMANDA

Qual è stato l'impatto della diagnosi di COVID-19 sul consumo di farmaci tra le donne in gravidanza?

CONTESTO DELLA DOMANDA

La pandemia da COVID-19 ha avuto un profondo impatto sulla salute globale sollevando particolari preoccupazioni in merito al trattamento delle donne in gravidanza infettate dal virus [1]. L'uso di farmaci durante la gravidanza rappresenta notoriamente una questione delicata, che richiede un'attenta valutazione del bilancio tra benefici terapeutici e potenziali danni per la madre e il feto [2]. Durante la gestazione, le modificazioni fisiologiche del sistema immunitario possono aumentare la vulnerabilità delle donne a infezioni gravi, tra cui il COVID-19. Numerosi studi, infatti, hanno evidenziato che le donne in gravidanza infettate dal virus presentano un rischio maggiore di sviluppare forme severe di malattia con una maggiore probabilità di ricovero in terapia intensiva, necessità di un supporto ventilatorio e, nei casi più gravi, esiti fatali, rispetto a donne con profilo di età e rischio simili [3].

Sin dalle prime fasi della pandemia, è emersa con chiarezza la necessità di rivedere e riorganizzare i percorsi di assistenza per le donne in gravidanza. Tuttavia, nei primi mesi, le evidenze scientifiche disponibili erano limitate e spesso discordanti. Di conseguenza, le donne incinte sono state trattate seguendo protocolli simili a quelli della popolazione generale, con particolare attenzione al monitoraggio dei sintomi di insufficienza respiratoria e al rischio trombotico. A tal proposito, sono stati raccomandati rispettivamente i corticosteroidi e la terapia antitrombotica, quest'ultima già indicata nelle linee guida per le donne in gravidanza a rischio di eventi trombotici, indipendentemente dall'infezione da SARS-CoV-2. Per quanto riguarda gli antivirali, invece, il loro utilizzo è stato suggerito solo nei casi più gravi, con estrema cautela a causa della scarsità di dati sulla loro sicurezza in gravidanza [4-5].

Per far fronte a questa carenza di informazioni, l'Agenzia Europea del farmaco (EMA) ha deciso nel 2020 di finanziare il progetto COVID-19 infectiOn aNd

medicines IN preGNancy (CONSIGN), con l'obiettivo di analizzare dati provenienti da diverse fonti sanitarie europee, al fine di generare evidenze sull'uso dei farmaci in gravidanza, sia nelle donne affette da COVID-19 sia in quelle sane, [6]. Grazie a questa iniziativa, l'EMA e le altre autorità regolatorie hanno potuto accedere a informazioni fondamentali sugli effetti dei farmaci per il COVID-19 sulla salute materno-fetale facilitando così una valutazione accurata dell'adeguatezza dell'uso dei farmaci in gravidanza e l'eventuale necessità di misure volte a ridurre i rischi associati.

Il progetto CONSIGN nasce dalla collaborazione di oltre trenta ricercatori internazionali e dell'analisi di nove fonti di dati sanitari da otto paesi europei: Regno Unito, Spagna, Francia, Germania, Danimarca, Italia, Norvegia e Svezia. Tali dati provengono da fonti eterogenee, tra cui banche dati elettroniche della medicina generale, amministrativo-sanitarie o talvolta in grado di integrare informazioni contenute in registri elettronici di diversa natura. Il progetto CONSIGN comprende tre diversi obiettivi: 1) stimare la prevalenza d'uso dei farmaci nelle donne in gravidanza affette da COVID-19, 2) confrontare la prevalenza dell'uso di farmaci tra le donne in gravidanza affette da COVID-19 con quella delle donne in gravidanza senza COVID-19 e 3) confrontare la prevalenza d'uso dei farmaci tra le donne in gravidanza con COVID-19 e le donne in età riproduttiva non in gravidanza con COVID-19. In questa scheda ci concentreremo sul primo obiettivo e presenteremo i risultati generati attraverso l'utilizzo dei dati sanitari provenienti da cinque degli otto paesi europei partecipanti al progetto. Il protocollo di studio è stato registrato nel registro pubblico EU PAS (numero di registrazione: EUPAS39438) [7]. Il rapporto finale dello studio è disponibile sulla piattaforma pubblica Zenodo [8].

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

Nell'ambito del progetto CONSIGN, è stato condotto uno studio di coorte osservazionale retrospettivo sul consumo di farmaci tra le donne in gravidanza con e senza COVID-19 utilizzando dati provenienti da quattro regioni e due nazioni Europee: regione di Valencia e Aragona - Spagna; Francia; Norvegia; Toscana - Italia; e Galles - Regno Unito. Le fonti di dato includono anche dati amministrative contenenti informazioni su ricoveri, visite ambulatoriali, dispensazioni da farmacie territoriali e ospedaliere o prescrizioni mediche, accessi al pronto soccorso, gravidanze, test COVID-19, assistenza primaria e registri di nascita dall'inizio del 2019 alla fine del 2021. Maggiori dettagli sulle fonti di dati utilizzate sono disponibili in appendice (tabelle 2s, 3s e 4s). Tutte le fonti di dato sono state convertite nel Common Data Model di ConcePTION [9].

Selezione della popolazione e identificazione dei casi di COVID-19

La coorte di studio era costituita da donne di età compresa tra 12 e 55 anni che risultavano essere in gravidanza all'inizio della diffusione della pandemia in Europa (stabilita convenzionalmente al 1 marzo 2020) e da coloro che iniziavano la gravidanza successivamente a questa data. Ciascuna donna poteva contribuire allo studio con più di una gravidanza e più di un trimestre purché quest'ultimo si concludesse dopo l'1 marzo 2020 e prima del 31 dicembre 2021, data di fine disponibilità dei dati al momento dello studio. Le donne con meno di un anno di osservazione nella banca dati prima dell'inizio della gravidanza sono state escluse dallo studio. L'evento gravidanza è stato identificato in tutte le fonti di dato utilizzando un algoritmo sviluppato dal team di ARS Toscana all'interno del progetto europeo ConcePTION. Brevemente, l'algoritmo identifica inizialmente tutti i record correlabili ad una gravidanza, in corso o appena terminata alla data del record, presenti nelle fonti di dati amministrativi, tra cui schede di dimissione ospedaliera, certificati di assistenza al parto, registri di aborti spontanei e interruzioni volontarie di gravidanza, nonché prestazioni erogate nei consultori. Tutti i record così identificati vengono classificati in base alla presenza della data di inizio e fine gravidanza, assegnando la qualità più alta ai record con entrambe le date. Se mancanti, queste date vengono imputate dall'algoritmo sulla base di criteri prestabiliti. Successivamente, i record di una stessa donna vengono raggruppati e, se necessario, separati in diversi episodi di gravidanza. Per ciascun episodio di gravidanza vengono definiti inizio, fine e tipo di fine riconciliando le informazioni disponibili secondo la qualità dei record. L'algoritmo si avvale anche di un modello predittivo per migliorare l'imputazione della data di inizio gravidanza in fonti di dato prive di accesso al registro di nascita e quindi di record di alta qualità (i.e., record con data di inizio e di fine gravidanza). Tutti gli episodi di gravidanza così generati includono quindi una data di inizio, una di fine, un tipo di fine, e una qualità che corrisponde a quella più alta tra i record che la compongono [10].

Le analisi sono state condotte a livello di trimestri di gravidanza, data la loro rilevanza per la prescrizione e l'uso dei farmaci. Ogni donna poteva partecipare allo studio fornendo dati relativi a una o più gravidanze e a uno o più trimestri, a condizione che questi ultimi coincidessero, anche solo in parte, con il periodo della pandemia. Per determinare i trimestri di gravidanza è stata usata la definizione dell'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) sulla base dell'occorrenza del primo giorno stimato dell'ultimo ciclo mestruale (LMP - last menstrual period) [11]:

- I° trimestre: da LMP fino al primo evento tra il giorno 98 dopo LMP oppure termine della gravidanza,
- II° trimestre: dal giorno 98 dopo LMP al primo evento tra il giorno 196 dopo LMP oppure termine della gravidanza,
- III° trimestre: dal giorno 196 dopo LMP fino alla fine della gravidanza.

Sono state identificate le donne positive ad un test o a cui è stato diagnosticato il COVID-19 durante la gravidanza attraverso sistemi di sorveglianza o registri contenenti codici diagnostici e/o risultati di test laboratoristiche. L'unica eccezione è la Francia, dove sono stati utilizzati i dati provenienti dalle cartelle cliniche di dimissione ospedaliera. In particolare i dati francesi rappresentano un campione del 10% della popolazione francese, da cui sono state estratte donne incinte con un ricovero ospedaliero per COVID-19. Ulteriori dettagli sulle banche dati utilizzate per identificare test o diagnosi di COVID-19 sono disponibili nella tabella 4s.

La severità del COVID-19 è stata classificata in base al fatto che la donna fosse stata ricoverata o meno in ospedale con diagnosi di COVID-19. Non è stato possibile raffinare ulteriormente questa definizione, poiché informazioni sul ricovero in terapia intensiva o ricorso al supporto respiratorio non erano note in molte fonti di dati. Un ricovero in ospedale con COVID-19 è stato definito come qualsiasi registrazione di un test COVID-19 positivo (PCR o test antigenico) o diagnosi di COVID-19 in qualunque posizione nei campi diagnostici (i.e. primario o secondari) presenti nelle cartelle cliniche ospedaliere, entro quattro settimane dal test/diagnosi iniziale positiva per COVID-19. Se il test positivo o la diagnosi fossero stati registrati nei due giorni successivi o precedenti alla data del parto, il ricovero non è stato considerato correlato all'infezione da COVID-19, poiché probabilmente attribuibile al parto stesso.

Sono state incluse in tutto 294.126 gravidanze, di cui 8.943 (3,0%) positive o con diagnosi di COVID-19 durante la gravidanza. La proporzione di gravidanze con COVID-19 variava dall'1,2% in Norvegia al 5,6% in Aragona, Spagna. Anche la distribuzione delle diagnosi di COVID-19 nei trimestri di gravidanza differiva da regione a regione. In Francia, la maggior parte delle infezioni si è verificata nel terzo trimestre (90,7%) con una settimana gestazionale mediana (GW) alla diagnosi pari a 40. È possibile ipotizzare che tale percentuale rifletta gli accessi in ospedale di donne in gravidanza per motivi legati al parto, in occasione dei quali i protocolli ospedalieri prevedevano l'esecuzione di un test per il COVID-19.

Senza raggiungere la percentuale osservata in Francia del 90%, anche in Aragona - Spagna, Norvegia e Toscana - Italia è stata registrata una percentuale più elevata di diagnosi di COVID-19 nel terzo trimestre di gravidanza. Nella regione spagnola di Valencia e in Galles le diagnosi sono risultate invece più equamente distribuite nei tre trimestri di gravidanza (**Tabella 1**).

Tabella 1
Descrizione della coorte di gravidanze nelle sei fonti di dato amministrative

Regione/nazione	Fonte di dato	Data Expert and Access Provider (DEAP)	Gravidanze totali (N)	Test COVID-19 positivi/diagnosi in gravidanza (N (%))	Diagnosi 1° trimestre (N (%))	Diagnosi 2° trimestre (N (%))	Diagnosi 3° trimestre (N (%))	Settimana gestazionale media alla diagnosi di COVID-19
Aragona, Spagna	PRECOVID-Study and EpiChron Cohort	IACS	15,847	892 (5.6)	190 (21.3)	266 (29.8)	436 (48.9)	27
Francia ¹	Système National des Données de Santé (SNDS) ^a	BPE	45,125	1,069 (2.4)	7 (0.7)	92 (8.6)	970 (90.7)	40
Norvegia	Norwegian Health Data	UiO	87,038	1,071 (1.2)	230 (21.5)	398 (37.2)	443 (41.4)	25
Toscana, Italia	ARS database	ARS	41,415	992 (2.4)	207 (20.9)	277 (27.9)	508 (51.2)	29
Valencia, Spagna	Valencia Integrated Database	FISABIO-HSRU	58,379	2,978 (5.1)	941 (31.6)	856 (28.7)	1,181 (39.7)	23
Galles	SAIL database	SWANSEA	46,322	1,941 (4.2)	576 (29.7)	638 (32.9)	727 (37.5)	22
Totale			294,126	8,943 (3.0)	2,151 (24.1)	2,527 (28.3)	4265 (47.7)	

Abbreviazioni: ARS = Agenzia regionale di Sanità della Toscana; BPE = Bordeaux PharmacEpi platform; FISABIO-HSRU = Foundation for the Promotion of Health and Biomedical Research of Valencia Region - Health Services Research Unit; IACS = Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud; SAIL = Secure Anonymised Information Linkage; SNDS = Système National des Données de Santé; SWANSEA = Swansea University; UiO = University of Oslo; VID = Valencia Integrated Database

^aConsiderati i criteri di inclusione molto ampi, è stato utilizzato un campione rappresentativo di 1/10 dell'intero SNDS.

Pattern di utilizzo

Sono stati esaminati i pattern di utilizzo di alcuni gruppi di farmaci, di particolare rilevanza per il COVID-19, selezionati sulla base di discussioni all'interno del gruppo di ricerca e di linee guida dell'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) e del National Institutes of Health (NIH) [12,13]. In questa scheda verranno presentati i risultati sulle seguenti classi di farmaci, raggruppate secondo la classificazione ATC (II° livello): antitrombotici (B01), corticosteroidi per uso sistemico (H02), antibiotici per uso sistemico (J01), antivirali per uso sistemico (J05). Il consumo dei farmaci è stato calcolato sulla base dei dati delle dispensazioni delle farmacie territoriali per la Norvegia, le regioni spagnole di Aragona e Valencia, e la Toscana. A queste sono state aggiunte le dispensazioni delle farmacie ospedaliere per uso ambulatoriale in Francia, mentre in Galles sono stati utilizzati i dati delle prescrizioni dei medici di medicina generale. Per ciascun record è stato assunto che il giorno di dispensazione corrispondesse al giorno di inizio dell'utilizzo del farmaco stesso. È stato inoltre

esaminato l'uso di alcuni principi attivi specifici all'interno delle sopracitate macro classi. Nello specifico, tra gli antitrombotici l'eparina non frazionata, l'enoxaparina e l'acido acetilsalicilico, e, tra gli antibiotici il macrolide azitromicina. La tabella 1s, in appendice, riporta il dettaglio degli ATC di II°, III°, IV° e V° livello esaminati. È stata calcolata la prevalenza d'uso dei farmaci nei 30 giorni prima e dopo un test o una diagnosi di COVID-19. Sono state eseguite analisi descrittive per riassumere le caratteristiche della popolazione in studio e la prevalenza d'uso. Sono stati utilizzati intervalli di confidenza al 95% per quantificare l'incertezza attorno alle stime di prevalenza. Infine, le analisi sono state stratificate per trimestre di gravidanza.

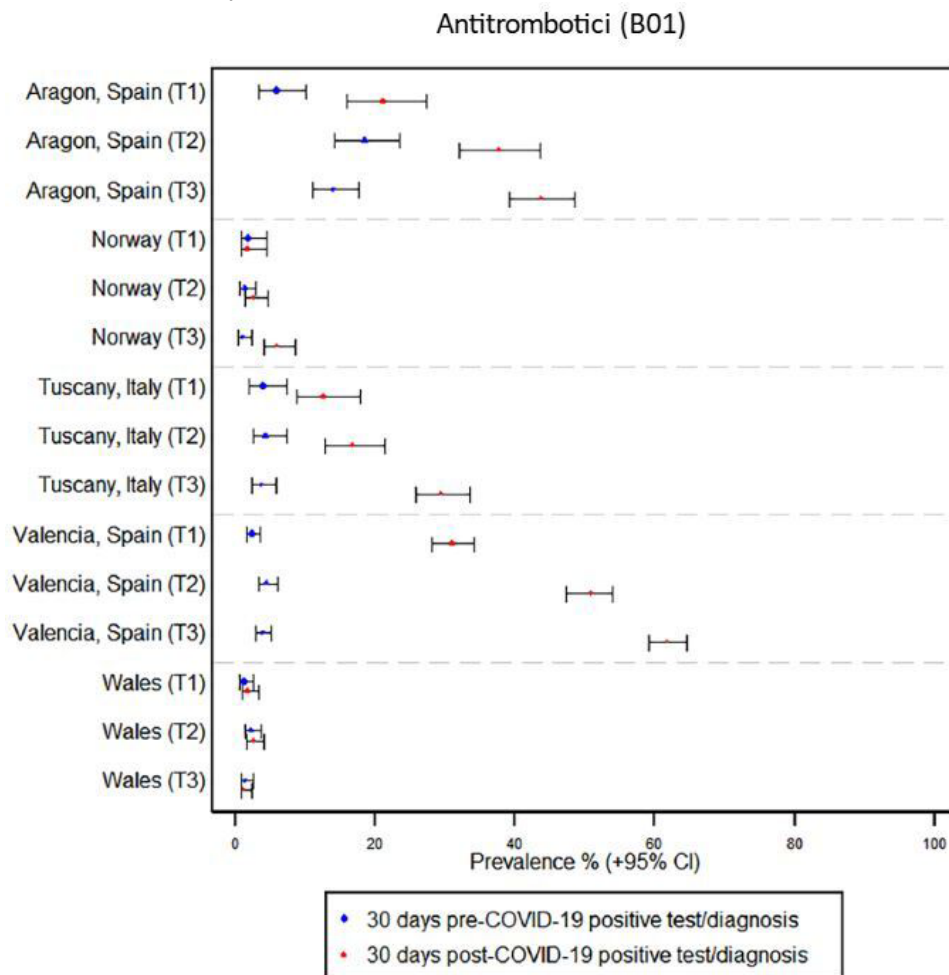
L'uso di farmaci antitrombotici nei 30 giorni successivi ad un test o una diagnosi di COVID-19, rispetto ai 30 giorni precedenti, è aumentato in tutte le fonti di dato e trimestri. Tale aumento è stato più pronunciato nella regione spagnola di Valencia, dove la prevalenza è aumentata dal 2,3% nei 30 giorni prima la diagnosi di COVID-19 al 31,0% nei 30 giorni successivi nel primo trimestre, dal 4,4% al 50,7% nel secondo trimestre e dal 3,8% al 61,9% nel terzo trimestre. La Norvegia, il paese con il minor utilizzo di farmaci antitrombotici, ha registrato un aumento dall'1,3% al 2,5% nel secondo trimestre e dallo 0,9% al 5,9% nel terzo trimestre (**Figura 1**).

L'incremento osservato potrebbe essere indicativo della scelta dei medici di adottare misure preventive contro il rischio tromboembolico, noto per essere più elevato nei pazienti affetti da COVID-19, il che potrebbe suggerire un approccio clinico mirato a ridurre le potenziali complicanze vascolari legate all'infezione, specialmente in gruppi vulnerabili come le donne in gravidanza [14].

In tutte le fonti di dato, la maggior parte dei farmaci antitrombotici erogati nei 30 giorni successivi alla diagnosi/test COVID-19 durante il terzo trimestre di gravidanza era rappresentata dagli anticoagulanti particolarmente nella regione di Valencia dove rappresentavano la quasi totalità (i.e. 99,5%) degli antitrombotici utilizzati. Tra gli antitrombotici l'uso di acido acetilsalicilico nei 30 giorni successivi alla diagnosi/test COVID-19 nel terzo trimestre è risultato trascurabile in tutte le fonti di dato, variando dallo 0,5% in Norvegia e Francia all'1,5% nella regione spagnola di Aragona (**Tabella 2**).

Figura 1

Prevalenza d'uso di farmaci antitrombotici prima e dopo un test positivo o una diagnosi di COVID-19, per Regione/Nazione e trimestre



L'enoxaparina è stato il farmaco antitrombotico più usato nei 30 giorni dopo un test positivo o diagnosi COVID-19 o durante il terzo trimestre di gravidanza, rappresentando circa l'80% dei farmaci antitrombotici dispensati in tutte le regioni/nazioni ad eccezione della Norvegia (42%). In particolare esso rappresenta la quasi totalità degli antitrombotici utilizzati nella regione spagnola di Aragona (>94%) (Tabella 2).

Tabella 2

Prevalenza d'uso dei farmaci antitrombotici nei 30 giorni successivi a una diagnosi di COVID-19 durante il terzo trimestre di gravidanza, stratificata per livello ATC (III°, IV° e V° livello)

ATC –nome (code)	Antitrombotici medicines (B01A)	Eparine group (B01AB)	Eparina (Non frazionata) (B01AB01)	Enoxaparina (B01AB05)	Acido acetilsalicylico (B01AC06)
Regione/Nazione ¹	Prevalenza % (95% CI)	Prevalenza % (95% CI)	Prevalenza % (95% CI)	Prevalenza % (95% CI)	Prevalenza % (95% CI)
Aragona, Spagna	44.7 (40.2-49.3)	43.2 (38.8-47.7)	0 (0.0-0.8)	42.1 (37.7-46.7)	1.5 (0.7-3.1)
Francia ²	22.8 (20.3-25.5)	22.6 (20.1-25.3)	0 (0.0-0.4)	20.0 (17.6-22.6)	0.5 (0.2-1.2)
Norvegia	5.9 (4.0-8.5)	5.4 (3.7-7.9)	0 (0.0-0.9)	2.5 (1.4-4.4)	0.5 (0.1-1.6)
Toscana, Italia	29.5 (25.7-33.6)	29.1 (25.4-33.2)	0 (0.0-0.8)	22.6 (19.2-26.5)	0.6 (0.2-1.7)
Valencia, Spagna	61.9 (59.1-64.6)	61.6 (58.8-64.3)	0 (0.0-0.3)	48.7 (45.8-51.5)	1.4 (0.9-2.3)

¹Il Galles non può condividere numeri compresi tra 1 e 4 né direttamente né indirettamente.

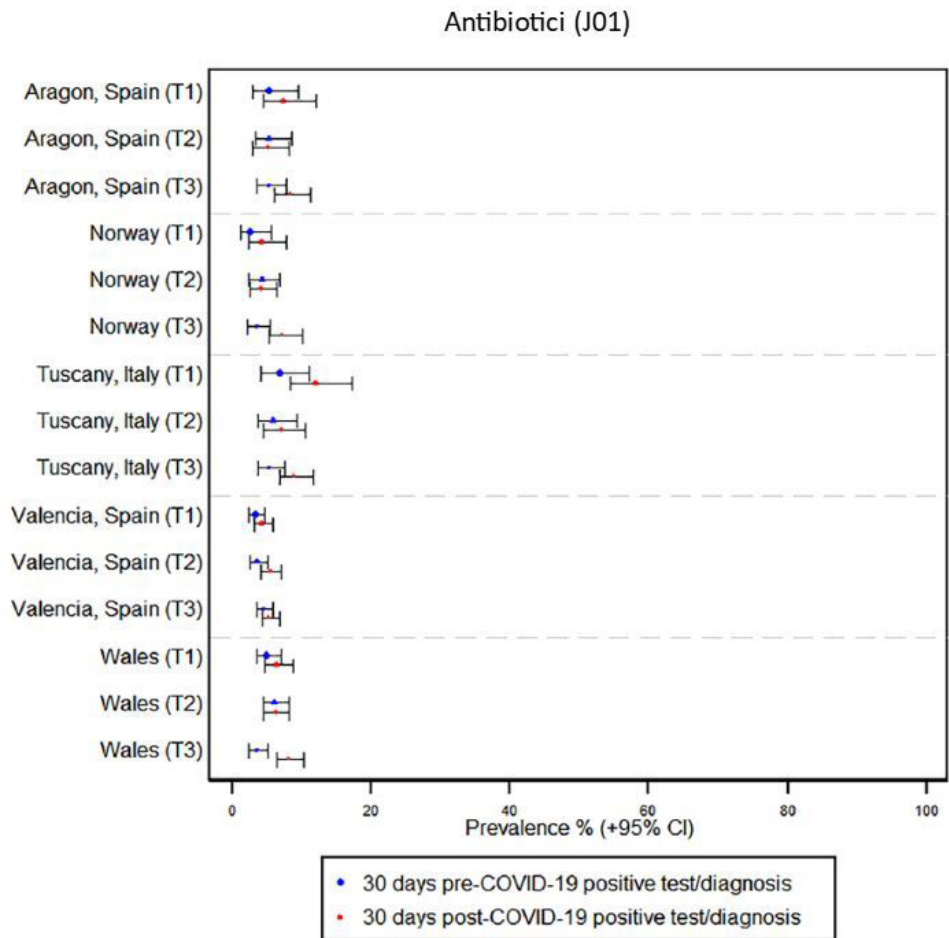
²In Francia, sono stati considerati solo i casi con una diagnosi di COVID-19 al ricovero in ospedale.

L'uso nettamente più elevato di farmaci antitrombotici, in particolare l'enoaparina, osservato in Spagna rispetto ad altre regioni/nazioni potrebbe essere stato influenzato dalle linee guida nazionali che raccomandano l'uso di eparine a basso peso molecolare per tutte le donne in gravidanza con COVID-19, indipendentemente dalla gravità dei sintomi o dallo stato di ospedalizzazione [15]. Questo approccio differisce da quello adottato dalle altre nazioni dove le linee guida attuali [16-18] così come quelle precedenti [4] raccomandavano l'uso di anticoagulanti solo per le pazienti sia ricoverate che non, [19] sulla base di fattori di rischio individuali per tromboembolismo venoso [4].

Per quanto riguarda il consumo di antibiotici non sono state osservate variazioni significative tra il periodo precedente e successivo alla diagnosi di COVID-19 in nessuna regione/nazione e trimestre. L'unica eccezione è rappresentata dalla Francia, che, al contrario, ha registrato un aumento delle dispensazioni di antibiotici. La prevalenza d'uso, infatti, è quasi raddoppiata nel secondo trimestre, passando dal 19,6% al 34,8%, e quasi triplicata nel terzo trimestre passando dal 6,6% al 17,8%. Nel primo trimestre, al contrario, la percentuale di prevalenza d'uso si è abbassata passando dal 42,9% al 14,3%. Quest'ultima osservazione potrebbe essere legata alla maggiore attenzione verso la protezione del feto durante il primo trimestre, periodo in cui avviene l'organogenesi e il feto è più vulnerabile agli effetti dei farmaci (figura 2). Relativamente all'azitromicina, l'unica regione che ha registrato un aumento nella prevalenza d'uso passando dal 2,4% prima del COVID-19 al 5,8% dopo l'infezione nel primo trimestre, è stata la Toscana. Interessante osservare che in Norvegia il macrolide azitromicina non viene abitualmente utilizzato nelle donne in gravidanza (prevalenza d'uso pari a 0 sia prima che dopo la diagnosi di COVID-19) (**Tabella s6**).

Figura 2

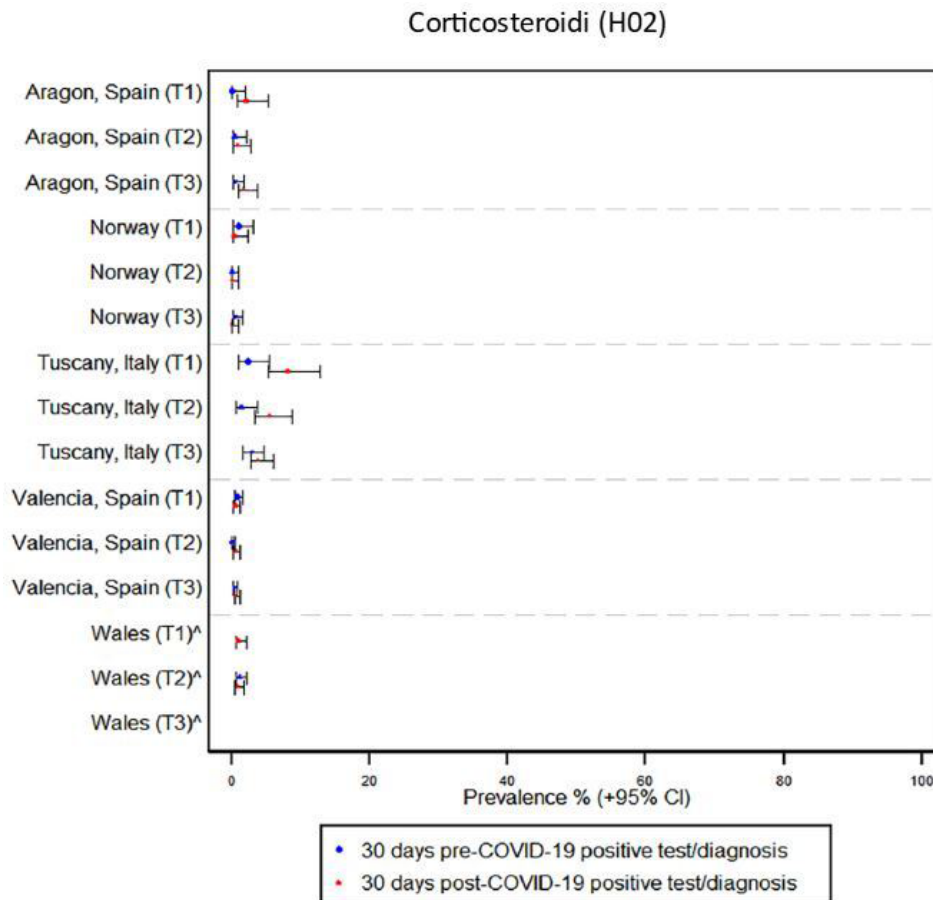
Prevalenza d'uso di farmaci antibiotici prima e dopo un test positivo o una diagnosi di COVID-19, per Regione/Nazione e trimestre



Infine, l'uso di corticosteroidi sistemici e antivirali è rimasto molto basso e relativamente stabile prima e dopo l'infezione da COVID-19 in tutti i trimestri. L'uso di corticosteroidi è aumentato dopo la diagnosi o test positivo di COVID-19 solamente in Toscana nel primo trimestre e nel secondo trimestre di gravidanza (T1 pre-COVID-19: 2.4%, post-COVID-19: 8.2%, T2 pre-COVID-19: 1.4% post-COVID-19: 5.4%) (**Figura 3**).

Figura 3

Prevalenza d'uso di farmaci corticosteroidi prima e dopo un test positivo o una diagnosi COVID-19, per Regione/Nazione e trimestre



RISPOSTA ALLA DOMANDA

Durante la gravidanza, l'uso di farmaci antitrombotici in donne con COVID-19 ha mostrato una notevole variabilità tra le fonti di dato. In particolare, abbiamo osservato un incremento significativo dell'uso di questi farmaci in Toscana, in Francia (soprattutto nel secondo e terzo trimestre) e nelle regioni spagnole di Valencia e Aragona. Al contrario, in Galles e Norvegia, l'aumento è stato minimo o assente. Tale differenza potrebbe essere attribuita alle diverse linee guida adottate nei vari paesi. In Spagna, ad esempio, le linee guida più permissive hanno probabilmente contribuito a un aumento consistente del consumo di farmaci antitrombotici nel corso dei trimestri

di gravidanza per le donne risultate positive al COVID-19. Al contrario, nelle regioni/nazioni che avevano indicazioni più restrittive, limitando l'uso di questi farmaci ai soli casi di malattia grave, l'aumento è stato più contenuto. Per quanto riguarda l'uso di antibiotici, antivirali e corticosteroidi, non abbiamo riscontrato un aumento significativo in seguito alla diagnosi di COVID-19. Questo suggerisce che tali farmaci non sono stati impiegati di routine nel trattamento del COVID-19 in gravidanza, probabilmente a causa di una valutazione più cauta del rapporto rischio-beneficio, in particolare per quanto riguarda i potenziali effetti avversi sul feto. In sintesi, mentre l'uso di antitrombotici è variato significativamente tra le regioni/nazioni considerate, l'impiego di altri farmaci è rimasto più uniforme, riflettendo una cautela generale nel trattamento del COVID-19 in gravidanza e la necessità di bilanciare attentamente i rischi per la madre e il feto.

Bibliografia

- [1] Lancet T (2020) Redefining vulnerability in the era of COVID-19. *Lancet* 395(10230):1089
- [2] Minkoff H, Ecker J (2021) Balancing risks: making decisions for maternal treatment without data on fetal safety. *Am J Obstet Gynecol* 224(5):479–483
- [3] Allotey J et al (2020) Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ* 370:m3320
- [4] Teelucksingh S et al (2022) Managing COVID-19 in pregnant women. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9584589/>
- [5] Rapporto ISS COVID-19, n. 2/2021. Indicazioni ad interim per gravidanza, parto, allattamento e cura dei piccolissimi di 0-2 anni in risposta all'emergenza COVID-19. Versione del 5 febbraio 2021
- [6] EMA. COVID-19: EMA sets up infrastructure for real-world monitoring of treatments and vaccines [Internet]. European Medicines Agency. 2020. Disponibile su: <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-ema-sets-infrastructure-real-world-monitoring-treatments-vaccines>
- [7] <https://catalogues.ema.europa.eu/node/3303/administrative-details>
- [8] <https://zenodo.org/records/10091496>

- [9] Thurin NH, Pajouheshnia R, Roberto G, Dodd C, Hyeraci G, Bartolini C, et al. From Inception to ConcePTION: Genesis of a Network to Support Better Monitoring and Communication of Medication Safety During Pregnancy and Breastfeeding. *Clin Pharmacol Ther.* 2022 Jan;111(1):321–31.
- [10] Limoncella G et al (2022) Extracting pregnancies from heterogeneous data sources in Europe: a novel algorithm in the conception project. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 31:236–237
- [11] Committee opinion no 700: methods for estimating the due date (2017) *Obstet Gynecol* 129(5):e150–e154. <https://doi.org/10.1097/aog.0000000000002046>
- [12] World Health Organization. *Therapeutics and COVID-19: Living Guideline, 24 September 2021*; 2021.
- [13] National Institutes of Health. *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines*; 2021.
- [14] Bikdeli B et al (2020) COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 75(23):2950–2973
- [15] Spanish Ministry of Health (2020) Manejo de la Mujer Embarazada y el Recién Nacido con COVID-19—Version de 17 Junio de 2020. Available from: [https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/ Documento_ manejo_ embarazo_ recien_ nacido. pdf](https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Documento_manejo_embarazo_recien_nacido.pdf). Accessed 3 Jul 2023
- [16] World Health Organization (2023) Therapeutics and COVID-19: living guideline. Available from: <https://www.who.int/publications/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2023.2>. Accessed 3 Jul 2023
- [17] National Institutes of Health (2023) Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines. Available from: [https://www. covid19treatmentguidelines.nih.gov](https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov). Accessed 3 Jul 2023
- [18] Bhimraj A et al (2023) Infectious Diseases Society of America Guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19. *Infect Dis Soc Am*. Available from [https://www. idsociety.org/practice- guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/](https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/). Accessed 3 Jul 2023
- [19] Belgian Society for Thrombosis and Haemostasis (2023) Anticoagulation management in COVID-19 positive patients—Belgian Society for Thrombosis and Haemostasis Consensus Guideline. Available from: [https://covid-19.sciensano.be/sites/default/files/ Covid19/COVID-19_ Anticoagulation_ Management.pdf](https://covid-19.sciensano.be/sites/default/files/Covid19/COVID-19_Anticoagulation_Management.pdf). Accessed 3 Jul 2023

APPENDICE

Tabella 1s
ATC di II°, III°, IV° e V° livello dei farmaci analizzati

ATC II° livello	Codice ATC II° livello	ATC III° livello	Codice ATC III° livello	ATC IV° livello	Codice ATC V° livello	Nome ATC V° livello	Codice ATC V° livello
Antitrombotici	B01	Antitrombotici	B01A	Eparinici	B01AB	Enoxaparina (eparina a basso peso molecolare)	B01AB05
						Eparina (non frazionata)	B01AB01
				Antiaggreganti piastrinici, esclusa l'eparina	B01AC	Acido acetilsalicilico	B01AC06
Corticosteroidi per uso sistemico	H02			Glucocorticoidi	H02AB		
Antibiotici per uso sistemico	J01					Azitromicina	J01FA10
Antivirali per uso sistemico	J05					Remdesivir	J05AB16
						Lopinavir-ritonavir	J05AR10
						Oseltamivir	J05AH02
						Ribavirina	J05AP01
						Favipiravir	J05AX27

Tabella 2s
Caratteristiche delle fonti di dato utilizzate

Regione/nazione	Fonte di dato	DEAP	Nascite annuali stimate	Popolazione totale	Tipo di data source	Data di fine disponibilità dei dati
Aragona, Spagna	PRECOVID Study and Epi-Chron Cohort	IACS	10 000	1.3 milioni	Coorte	2021-12-31
Francia ¹	Système National des Données de Santé (SNDS) ¹	BPE	700 000 (70 000 nel campione estratto)	67 milioni (6.7 milioni nel campione estratto)	Assicurazione sanitaria	2020-12-31
Norvegia	Norwegian Health Data	UiO	60 000	5.3 milioni	Record linkage	2021-12-31
Toscana, Italia	ARS database	ARS	25 000	3.6 milioni	Record linkage	2021-12-31
Valencia, Spagna	Valencia Integrated Database (VID)	FISABIO-HSRU	32 000	5 milioni	Record linkage	2021-12-31
Galles	SAIL database (SAIL)	SWANSEA	29 000	3 milioni	Record linkage	2021-12-31

¹Dati i criteri di inclusione molto ampi, è stato utilizzato un campione rappresentativo di 1/10 dell'intero SNDS.

Tabella 3s
Informazioni sull'assistenza farmaceutica nelle fonti di dato utilizzate nello studio CONSIGN

Regione/nazione	Fonte di dato	DEAP	Scenario	Tipologia di informazioni sui farmaci	Registro delle nascite
Aragona, Spagna	PRECOVID Study and EpiChron Cohort	IACS	Medicina generale, Ospedale	Dispensazioni erogate dalle farmacie territoriali	No
Francia ¹	Système National des Données de Santé (SNDS) ¹	BPE	Ospedale	Dispensazioni erogate dalle farmacie territoriali e ospedaliere per uso ambulatoriale + dispensazioni di farmaci ad alto costo erogati in ospedale a pazienti ospedalizzati	No ²
Norvegia	Norwegian Health Data	UiO	Medicina generale, specialisti, Ospedale	Dispensazioni erogate dalle farmacie territoriali	Sì
Toscana, Italia	ARS database	ARS	Ospedale ³	Dispensazioni erogate dalle farmacie territoriali e ospedaliere per uso domiciliare	Sì
Valencia, Spagna	Valencia Integrated Database (VID)	FISABIO-HSRU	Medicina generale, specialisti, Ospedale	Dispensazioni e prescrizioni dell'assistenza primaria	Sì
Galles	SAIL database (SAIL)	SWANSEA	Medicina generale, Ospedale	Prescrizioni dell'assistenza primaria per ~80% della popolazione ⁴	Sì

¹Dati i criteri di inclusione molto ampi, è stato utilizzato un campione rappresentativo pari a 1/10 dell'intero SNDS. ²Gli esiti relativi alla nascita sono disponibili attraverso il database dei riepiloghi delle dimissioni ospedaliere, ma non esiste un registro delle nascite specifico. ³Sono inclusi i dati dei ricoveri d'emergenza e dell'accesso all'assistenza sanitaria mentale, e le esenzioni dal pagamento del ticket per le patologie croniche. ⁴In Galles, circa l'80% dei medici di medicina generale fornisce volontariamente dati sui farmaci alla banca dati.

Tabella 4s
Banche dati utilizzate per identificare test o diagnosi di COVID-19 nelle fonti di dato utilizzate nello studio CONSIGN

Regione/nazione	Fonte di dato	DEAP	Tipologia	Contenuto
Aragona, Spagna	PRECOVID Study and EpiChron Cohort	IACS	Registro sviluppato per il monitoraggio dell'evoluzione della malattia COVID-19 pandemia nella regione di Aragona	Risultati di tutti i test PCR o antigenici
Francia ¹	Système National des Données de Santé (SNDS)	BPE	Dati di ricovero (PMSI) con codici ICD10 di diagnosi COVID	Nessun risultato positivo di laboratorio disponibile
Norvegia	Norwegian Health Data	UiO	Sistema di sorveglianza norvegese delle malattie trasmissibili (MSIS)	Test positivo per COVID-19 confermati in laboratorio
Toscana, Italia	ARS database	ARS	Registro COVID-19 con codici ICD9 delle diagnosi COVID (sistema di sorveglianza ufficiale della pandemia)	. Vengono raccolte diverse variabili sul caso positivo al COVID-19 e durante il primo anno della pandemia le variabili sono state aggiornate durante la malattia
Valencia, Spagna	Valencia Integrated Database (VID)	FISABIO- HSRU	RedMIVA (Rete di Sorveglianza Microbiologica della Comunità Valenciana) e ICD10CM (ICD-10-ES) codici	Risultati di tutti i test PCR o antigenici
Galles	SAIL database (SAIL)	SWANSEA	L dataset dei risultati del test COVID-19 è disponibile su healthdatagateway.org	Risultati di tutti ei test e i tracciatori di sintomi

¹In Francia, i casi COVID-19 sono stati identificati sulla base del ricovero in ospedale con una diagnosi COVID-19.

Tabella 5s

Prevalenza d'uso dei farmaci antitrombotici (B01) nei 30 giorni precedenti e successivi alla diagnosi di COVID-19 nelle donne in gravidanza stratificata per trimestre di gravidanza

Regione/nazione	Test/diagnosi COVID-19 nel primo trimestre		Test/diagnosi COVID-19 nel secondo trimestre		Test/diagnosi COVID-19 nel terzo trimestre	
	30 giorni pre-	30 giorni post-	30 giorni pre-	30 giorni post-	30 giorni pre-	30 giorni post-
	Prevalenza% (95% CI)	Prevalenza% (95% CI)	Prevalenza% (95% CI)	Prevalenza% (95% CI)	Prevalenza% (95% CI)	Prevalenza% (95% CI)
Aragona, Spagna	5.2 (2.9-9.1)	20.8 (15.8-26.7)	17.9 (13.9-22.8)	37.5 (32.1-43.3)	14.7 (11.8-18.2)	44.7 (40.2-49.3)
Francia ¹	0 (0.0-35.4)	14.3 (2.6-51.3)	3.3 (1.1-9.2)	6.5 (3-13.5)	1.9 (1.2-2.9)	22.8 (20.3-25.5)
Norvegia	1.7 (0.7-4.4)	1.7 (0.7-4.4)	1.3 (0.5-2.9)	2.5 (1.4-4.6)	0.9 (0.4-2.3)	5.9 (4-8.5)
Toscana, Italia	3.9 (2-7.4)	12.6 (8.7-17.8)	4.3 (2.5-7.4)	16.6 (12.7-21.4)	3.7 (2.4-5.8)	29.5 (25.7-33.6)
Valencia, Spagna	2.3 (1.5-3.5)	31 (28.2-34.1)	4.4 (3.3-6)	50.7 (47.4-54)	3.8 (2.9-5.1)	61.9 (59.1-64.6)
Galles	1.2 (0.6-2.5)	1.7 (0.9-3.2)	2.2 (1.3-3.6)	2.5 (1.5-4.0)	1.4 (0.7-2.5)	1.2 (0.7-2.3)

¹In Francia, sono stati considerati solo i casi con una diagnosi di COVID-19 al ricovero in ospedale.

Tabella 6s

Prevalenza d'uso dei farmaci antibiotici (J01) nei 30 giorni precedenti e successivi a diagnosi di COVID-19, nelle donne in gravidanza stratificata per trimestre di gravidanza

Regione/nazione	Test/diagnosi COVID-19 nel primo trimestre		Test/diagnosi COVID-19 nel secondo trimestre		Test/diagnosi COVID-19 nel terzo trimestre	
	30 giorni pre-	30 giorni post-	30 giorni pre-	30 giorni post-	30 giorni pre-	30 giorni post-
	Prevalenza% (95% CI)	Prevalenza% (95% CI)	Prevalenza% (95% CI)	Prevalenza% (95% CI)	Prevalenza% (95% CI)	Prevalenza% (95% CI)
Aragona, Spagna	5.7 (3.3-9.6)	7.5 (4.7-11.9)	5.6 (3.5-8.9)	5.3 (3.2-8.5)	5.2 (3.5-7.6)	8.4 (6.2-11.3)
Francia ¹	42.9 (15.8-75.0)	14.3 (2.6-51.3)	19.6 (12.7-28.8)	34.8 (25.8-44.9)	6.6 (5.2-8.3)	17.8 (15.6-20.4)
Norvegia	2.6 (1.2-5.6)	4.3 (2.4-7.8)	4.3 (2.7-6.7)	4 (2.5-6.4)	3.4 (2.1-5.5)	7.2 (5.2-10.0)
Toscana, Italia	6.8 (4.1-11.0)	12.1 (8.3-17.2)	5.8 (3.6-9.2)	6.9 (4.4-10.5)	5.3 (3.7-7.6)	8.9 (6.7-11.6)
Valencia, Spagna	3.3 (2.3-4.6)	4.3 (3.1-5.7)	3.5 (2.5-5.0)	5.3 (4.0-7.0)	4.5 (3.4-5.8)	5.3 (4.2-6.8)
Galles	4.9 (3.4-6.9)	6.4 (4.7-8.7)	6.0 (4.4-8.1)	6.1 (4.5-8.2)	3.4 (2.3-5.0)	8.1 (6.3-10.3)

¹In Francia, sono stati considerati solo i casi con una diagnosi di COVID-19 al ricovero in ospedale.