

Malattie croniche, gravidanza e aderenza terapeutica, una questione ancora aperta

Salvatore Stefano Sciarrone

Dipartimento di Medicina, UOC Gastroenterologia ed endoscopia digestiva, Ospedale "Girolamo Fracastoro", San Bonifacio (Verona), AULSS 9 Scaligera

Abstract: Le informazioni disponibili dalla letteratura suggeriscono che la non-aderenza a terapie farmacologiche in donne affette da patologie croniche in gravidanza sia un problema comune. La mancata assunzione dei farmaci prescritti può avere conseguenze potenzialmente negative in quanto le pazienti potrebbero sviluppare riacutizzazioni della patologia di base. Oltre ai molti fattori che possono influenzare l'aderenza terapeutica nella popolazione generale, nelle donne in gravidanza si incontrano sfide uniche poiché devono essere considerati sia la salute materna che il benessere fetale, e il fattore psicologico materno in cui si può instaurare un meccanismo in cui la madre può convincersi, nonostante le rassicurazioni mediche, che la terapia possa nuocere al feto. Da un lato, le donne in gravidanza possono essere motivate a tenere sotto controllo la loro malattia di base, mentre, dall'altro, la paura e l'ansia per i potenziali effetti dannosi dei farmaci sul nascituro possono comportare una scarsa aderenza ai farmaci necessari. Fornire informazioni basate su solidi dati scientifici sugli effetti dei farmaci durante la gravidanza può essere importante per garantire l'aderenza terapeutica.

1. Introduzione

I progressi nella terapia farmacologica hanno portato alla disponibilità di trattamenti efficaci per molte condizioni mediche acute e croniche; tuttavia, è ben noto che "i farmaci non funzionano nei pazienti che non li assumono" (Bonaccorso, 2003). L'Organizzazione Mondiale della Sanità (2009) definisce l'aderenza, un termine che viene spesso utilizzato in modo intercambiabile con il termine compliance, come la misura in cui il comportamento di una persona che assume farmaci o segue una dieta e/o esegue cambiamenti nello stile di vita, corrisponde alle raccomandazioni concordate di un operatore sanitario. Sfortunatamente, la non compliance ai regimi farmacologici non è rara ed è gravata da tutte le potenziali complicanze del non raggiungimento dell'obiettivo terapeutico desiderato. Molti fattori possono svolgere un ruolo nel fatto che le pazienti rispettino la terapia e la gravidanza può presentare sfide uniche poiché si deve considerare sia la salute psicologica della madre che il benessere del feto. Obiettivo di questo scritto è di esibire una breve panoramica dell'aderenza ai farmaci in generale e su alcune delle questioni relative al comportamento di assunzione di farmaci durante la gravidanza.

2. Panoramica sull'aderenza ai farmaci nella popolazione generale

La mancata aderenza alla terapia farmacologica può assumere molte forme come, per esempio, ritardo nell'assunzione della terapia farmacologica o non assunzione della terapia giornaliera. È comune anche, per esempio, durante un ciclo di terapia antibiotica o antiinfiammatoria una interruzione precoce da parte del paziente per un soggettivo "benessere". L'aderenza viene generalmente misurata in un determinato periodo di tempo e spesso riportata come percentuale delle dosi di farmaco prescritte effettivamente assunte dal paziente (Osterberg & Blaschke, 2019). In una meta-analisi di 569 studi,

l'aderenza riportata al trattamento medico variava dal 4,6% al 100% con una mediana del 76% e una media complessiva del 75,2% (Di Matteo, 2004). La compliance ai farmaci è particolarmente importante per le condizioni croniche poiché la terapia è spesso a lungo termine e ai pazienti senza sintomi può essere richiesto di assumere farmaci per prevenire complicanze successive senza che si notino benefici immediati, ritornando quindi alle possibili interruzioni precoci della terapia di cui si citava sopra. Contrariamente a quanto si potrebbe pensare, la gravità della condizione medica sottostante non garantisce la compliance, come è stato dimostrato sia con i pazienti neoplastici che con i pazienti sottoposti a trapianto d'organo (Ruddy et al., 2009; Kondryn et al., 2011; Butow et al., 2010; Germani et al., 2011; De Geest & Dobbels, 2020). La non aderenza alla terapia non è un evento privo di implicazioni cliniche data la relazione tra aderenza inadeguata ed esito sfavorevole della malattia. In una metanalisi di 21 studi, una buona aderenza alla terapia farmacologica è stata associata a una mortalità inferiore rispetto a una scarsa aderenza (odds ratio 0,56, 95% CI 0,50-0,63) (Simpson et al., 2006). Oltre le complicanze cliniche, la non aderenza, o la scorretta assunzione dei farmaci può portare alla necessità di eseguire ulteriori test e quindi ad un aumento di costi per il Servizio Sanitario Nazionale.

La non aderenza alla terapia medica è quindi un problema complesso e multiforme che come un mostro a più teste coinvolge il paziente, l'ambiente circostante, il medico e la famiglia (Matsui, 1997). Sfortunatamente, nessuno di questi fattori si è rivelato determinante per garantire l'aderenza del paziente alla terapia, così come non esiste un Gold Standard che fornisca un fattore predittivo a tale fenomeno

È importante avere segnali di forte sospetto di non aderenza al fine di identificare precocemente quei pazienti non conformi che non sono riusciti a raggiungere i loro obiettivi di trattamento e quindi impostare un supporto più mirato e strategie di miglioramento dell'aderenza che possono includere approcci educativi e comportamentali. Dovrebbero essere identificate le potenziali barriere all'adesione terapeutica. Nessun singolo intervento ha dimostrato di essere efficace in tutti i pazienti (Heneghan et al., 2006). In una revisione degli interventi per migliorare l'aderenza ai farmaci, meno della metà degli interventi testati erano associati ad aumenti statisticamente significativi dell'aderenza ai farmaci e solo 29 su 93 interventi hanno riportato miglioramenti statisticamente significativi nei risultati del trattamento. La strategia comune a questi interventi era l'interazione più frequente con i pazienti e il maggior tempo speso in ambulatorio per spiegare al paziente l'importanza della terapia (Haynes et al., 2008).

3. Aderenza ai farmaci in gravidanza

Nonostante l'ampia evidenza in letteratura dell'importante ruolo dell'aderenza alla terapia farmacologica nell'influenzare l'esito del trattamento nella popolazione medica generale, c'è una relativa scarsità di studi che si sono concentrati specificamente sul fatto che le donne in gravidanza assumano o meno la terapia farmacologica prescritta. Gran parte della ricerca sull'aderenza alla terapia durante la gravidanza è stata intrapresa in donne con infezione da HIV, sebbene vi siano segnalazioni sparse in altre condizioni mediche.

Le informazioni disponibili suggeriscono come la mancata compliance terapeutica nella popolazione di donne in gravidanza sia una problematica di importanti proporzioni. Il 39% delle donne che hanno ricevuto una o più prescrizioni, sulla scorta dei dati raccolti a due settimane dal parto, ha riferito di non averla rispettata durante la gravidanza. Le ragioni includevano dubbi sull'uso del farmaco durante la gravidanza, effetti collaterali attesi, scomparsa dei disturbi per i quali i farmaci erano stati prescritti o il persistere del disturbo nonostante la terapia farmacologica. Circa il 40% delle donne ha posto una o più domande sulla sicurezza dei farmaci durante la gestazione, dichiarando di non aver avuto risposte completamente soddisfacenti (Van Trigt et al., 2014).

Allo stesso modo, utilizzando i dati del database delle prescrizioni eseguite nella regione settentrionale del Regno Unito e dell'indagine sulla coorte di nascita nazionale danese, il tasso di compliance complessivo alla terapia nelle donne in gravidanza è stato stimato pari al 43% (Olesen et al., 2001). In uno studio australiano, la non aderenza ai farmaci nelle pazienti gravide affette da malattie croniche è del 59,1% delle partecipanti. La non aderenza era principalmente non intenzionale, con la dimenticanza di assumere farmaci come motivo più comune. In questo studio, la maggior parte delle

partecipanti aveva alcune preoccupazioni sull'uso di qualsiasi farmaco durante la gravidanza (Sawicki et al., 2011).

3.1 Un esempio: le malattie infiammatorie croniche intestinali

Sebbene gli studi abbiano suggerito che le riacutizzazioni della malattia infiammatoria intestinale (MICI) durante la gravidanza possano peggiorare gli esiti della gravidanza, l'84% delle pazienti con MICI ha riferito di temere che i farmaci per la cura della condizione medica danneggino la gravidanza, mentre solo il 19% ha riferito preoccupazioni sull'effetto della MICI attivo sulla gravidanza (Mountifield et al., 2010). Nella malattia di Crohn il 67% (37/55) delle donne ha riportato un'adeguata aderenza al trattamento medico durante la gravidanza mentre nella colite ulcerosa il 60% (37/62) delle donne ha riportato aderenza (Julsgaard et al., 2011). Con entrambe le condizioni, le ragioni dichiarate per la non aderenza includevano la malattia quiescente e la paura di effetti negativi della terapia sul feto nonostante le evidenze ormai consolidate sulla sicurezza dell'uso del farmaco biologico durante i primi due trimestri di gravidanza (Nielsen et al., 2010; Julsgaard et al., 2011).

Quest'ultimo dato rende evidente quanto sia importante una corretta informazione della paziente e la presenza di uno spazio dedicato a questa tipologia di pazienti per permettere una corretta informazione e quindi una migliore aderenza terapeutica, evitando riacutizzazioni, nocive per il madre e per il feto. Questo può essere considerato come uno dei tipici casi in cui il rapporto medico paziente diventa più importante di una mera prescrizione farmacologica.

4. Conclusioni

Sorprendentemente, nonostante sia ormai assodato che il mantenimento di un buon stato di salute delle donne in gravidanza attraverso il trattamento delle condizioni croniche materne sottostanti sia di potenziale beneficio per il feto non ancora nato, la non compliance ai farmaci è purtroppo un problema comunemente riscontrato. Come nella paziente non gravida, il problema è complesso con molti fattori, tutti determinanti per la buona riuscita della terapia (ambiente, rapporto medico-paziente, adeguata spiegazione, consulenze farmacologico-cliniche); tuttavia, ulteriori problemi come i potenziali effetti del farmaco sul feto possono influenzare il processo decisionale della madre. Idealmente, una scarsa compliance alla terapia può essere evitata attraverso un'adeguata educazione della madre sebbene sia improbabile che questo approccio sia efficace in tutti i casi e risolva tutti i problemi. Sono necessarie ulteriori ricerche per fornire informazioni basate sull'evidenza sugli effetti dei farmaci durante la gravidanza, al fine di evitare percezioni errate, nonché una migliore informazione della gestante, formando collaborazioni tra educatori, medici che seguivano le pazienti per la patologia cronica e ginecologi. Concludendo la comunicazione e la multidisciplinarietà tra i diversi professionisti sanitari restano il punto cardine per una buona aderenza alla terapia durante la gravidanza.

Bibliografia

- Bonaccorso, S., & Sturchio, J. L. (2003). Perspectives from the pharmaceutical industry. *BMJ*, 327(7419), 863-864.
- Butow, P., Palmer, S., Pai, A., Goodenough, B., Luckett, T., & King, M. (2010). Review of adherence-related issues in adolescents and young adults with cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 28(32), 4800-4809.
- De Geest, S., & Dobbels, F. (2010). Increasing adherence to immunosuppression: a clinical priority. *Nature Reviews Nephrology*, 6(3), 139-140.
- DiMatteo, M. R. (2004). Variations in patients' adherence to medical recommendations: a quantitative review of 50 years of research. *Medical Care*, 200-209.
- Germani, G., Lazzaro, S., Gnoato, F., Senzolo, M., Borella, V., Rupolo, G., ... & Burra, P. (2011, January). Nonadherent behaviors after solid organ transplantation. *In Transplantation proceedings* (Vol. 43, No. 1, pp. 318-323). Elsevier.

- Julsgaard, M., Nørgaard, M., Hvas, C. L., Buck, D., & Christensen, L. A. (2011). Self-reported adherence to medical treatment prior to and during pregnancy among women with ulcerative colitis. *Inflammatory bowel diseases*, 17(7), 1573-1580.
- Kondryn, H. J., Edmondson, C. L., Hill, J., & Eden, T. O. (2011). Treatment non-adherence in teenage and young adult patients with cancer. *The Lancet Oncology*, 12(1), 100-108.
- Mahtani, K. R., Heneghan, C. J., Glasziou, P. P., & Perera, R. (2011). Reminder packaging for improving adherence to self-administered long-term medications. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (9).
- Matsui, D. M. (1997). Drug compliance in pediatrics: clinical and research issues. *Pediatric Clinics of North America*, 44(1), 1-14.
- Mountifield, R. E., Prosser, R., Bampton, P., Muller, K., & Andrews, J. M. (2010). Pregnancy and IBD treatment: this challenging interplay from a patients' perspective. *Journal of Crohn's and Colitis*, 4(2), 176-182.
- Nielsen, M. J., Nørgaard, M., Holland-Fisher, P., & Christensen, L. A. (2010). Self-reported antenatal adherence to medical treatment among pregnant women with Crohn's disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 32(1), 49-58.
- Nieuwlaat, R., Wilczynski, N., Navarro, T., Hobson, N., Jeffery, R., Keepanasseril, A., ... & Haynes, R. B. (2014). Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (11).
- Olesen, C., Søndergaard, C., Thrane, N., Nielsen, G. L., de Jong-van den Berg, L., & Olsen, J. (2001). Do pregnant women report use of dispensed medications? *Epidemiology*, 12(5), 497-501.
- Osterberg, L., & Blaschke, T. (2005). Adherence to medication. *New England Journal of Medicine*, 353(5), 487-497.
- Ruddy, K., Mayer, E., & Partridge, A. (2009). Patient adherence and persistence with oral anticancer treatment. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 59(1), 56-66.
- Sawicki, E., Stewart, K., Wong, S., Leung, L., Paul, E., & George, J. (2011). Medication use for chronic health conditions by pregnant women attending an Australian maternity hospital. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 51(4), 333-338.
- Simpson, S. H., Eurich, D. T., Majumdar, S. R., Padwal, R. S., Tsuyuki, R. T., Varney, J., & Johnson, J. A. (2006). A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ*, 333(7557), 15.
- van Trigt, A. M., Waardenburg, C. M., Haaijer-Ruskamp, F. M., & de Jong-van den Berg, L. (1994). Questions about drugs: how do pregnant women solve them? *Pharmacy World and Science*, 16(6), 354-359.
- World Health Organization (2009). *Adherence to long-term therapies—evidence for action*. Geneva.