

NEGRI NEWS 133

MENSILE DELL'ISTITUTO DI RICERCHE FARMACOLOGICHE MARIO NEGRI

www.marionegri.it

LETTERA APERTA ALL'ON. SILVIO BERLUSCONI

Più ricerca, signor Presidente

Le assicurazioni pre-elettorali contraddette dalla prima Finanziaria del nuovo Governo. Certo l'11 settembre ha cambiato molte cose, ma perché deve essere sempre la ricerca scientifica la prima a "pagare" in termini di risorse, oltretutto già scarse? Senza investimenti in questo campo il Paese perderà competitività, diventerà una comparsa sulle frontiere dell'innovazione e rischierà il sottosviluppo. 2000 miliardi e l'8 per mille per la ricerca.

Gentile Presidente Berlusconi, mi rivolgo direttamente a Lei ricordando un simpatico colloquio che aveva accordato ad un gruppo di ricercatori poco prima delle elezioni quando rivendicavamo la libertà di ricerca.

In quel colloquio ci aveva assicurato non solo per la Sua conoscenza dei problemi relativi alla ricerca, ma anche per la decisione con cui ci aveva informato sulla volontà di investire la tendenza a diminuire le risorse per la ricerca.

Ci aspettavamo quindi di vedere la traduzione delle "buone" intenzioni in atti concreti.

La "finanziaria" ha invece profondamente deluso i ricercatori e soprattutto coloro che hanno responsabilità di consistenti gruppi di ricerca.

Delusione

È vero che ci è capitata sulla testa una tegola che non ci aspettavamo, è vero che la sicurezza del Paese deve avere la priorità, è vero che vi sono tanti settori in cui si deve investire, ma Le pare possibile che sia sempre la ricerca a dover essere ignorata?

Non credo Le sfugga il fatto che il quinto o sesto Paese più industrializzato nel mondo non può rinunciare ad investire nella ricerca scientifica.

Nel lungo termine, non vogliamo "vendere" risultati a breve, è solo la ricerca che può garantire quella innovazione che sta alla base di prodotti ad alto valore aggiunto, gli unici su cui fondare lo sviluppo e il prestigio di un Paese.

Come possiamo competere con Francia, Inghilterra e Germania avendo meno della metà delle risorse finanziarie e perciò meno della metà dei ricercatori di quei Paesi?

Per di più non avendo sviluppato la ricerca, i nostri ricercatori stanno diventando vecchi senza avere speranza di trasmettere le conoscenze ai giovani.

È giusto continuare ad investire nella scuola e nelle Università per formare giovani, se i migliori cervelli se ne vanno a

portare il contributo delle loro intelligenze all'estero?

Almeno un segnale concreto

È giusto che in molti settori continuiamo ad usufruire delle scoperte degli altri senza portare il nostro doveroso contributo? Credo che Lei debba dare almeno un segnale per ridestare speranza e per dare nuovi stimoli a chi si ostina a rimanere in questo Paese.

Non penso che sia difficile, pur nelle ri-

strettezze dei tempi, trovare almeno due-mila miliardi per alimentare il fondo della ricerca scientifica.

Come pure non sarebbe difficile concedere agli italiani la possibilità di versare l'otto per mille a beneficio della ricerca, ad esempio per realizzare un fondo per integrare le modeste borse di studio dei nostri giovani ricercatori.

Sono sicuro che a Lei non sfugga, anche come ex-imprenditore, la necessità di non perdere ulteriore tempo.

Il pericolo del sottosviluppo

Qualcosa bisogna fare altrimenti perderemo un altro treno e costringeremo il Paese al sottosviluppo.

A differenza del passato c'è anche una maggiore sensibilità del pubblico per la ricerca; basti vedere quanto la gente sia generosa nel rispondere ai progetti dell'AIRC, di Telethon, di 30 Ore per la Vita.

La prego non deluda anche questa nuova sensibilità di molti Suoi elettori.

Cordialmente

SILVIO GARATTINI

LIBRI DELL'ISTITUTO

Educazione sanitaria per le mamme

Alcuni anni or sono, quasi casualmente, un gruppo di assistenti sanitarie, medici scolastici e pediatri di un consultorio hanno raccolto in modo sistematico su apposite schede le domande che durante la loro attività assistenziale le mamme ponevano per ottenere chiarimenti od informazione.

Il materiale così raccolto è stato quindi analizzato ed è stata stilata una lista di domande a seconda della loro frequenza (numero di volte che sono state poste). A queste domande è stata data, in modo semplice, una prima risposta scritta e l'insieme delle domande e risposte ha costituito un piccolo opuscolo artigianale distribuito a singole mamme od a gruppi di mamme (per esempio in asili nido o scuole materne) sparsi per l'Italia.

In alcune realtà locali sono stati organizzati successivamente incontri di discussione, verifica, chiarimento di quanto scritto e compreso e di quanto altro le mamme più frequentemente vogliono sapere circa la salute del proprio bambino. In particolare, cosa fare affinché il bambino cresca "bene e meglio".

È stato un lavoro continuo di verifica e modifica di quanto chiesto, detto e scritto ad ogni occasione di incontro con gruppi di mamme: dal Centro Sociale di Quarto Oggiaro a Milano alla sala consiliare del Comune di Montescaglioso a Matera.

Per dimensioni (numero di mamme ed operatori coinvolti), contesti sociali e geografici differenti, per le modalità ed infine per i risultati conseguiti, il percorso è forse a tutt'oggi unico e non vorrebbe essere esclusivo.

Anche per questo si è deciso di raccogliere in modo formale alcune delle domande ricorrenti. Un modo di dar voce, di amplificare quei bisogni di informazione, quei dubbi sul cosa fare che solo un'educazione continua e permanente (sanitaria in questo caso) può evadere.

Educare, comunicare conoscenze e valori, è compito arduo delle mamme ed in particolare di tutti i genitori. Educare alla salute è compito di tutti, in particolare degli operatori sanitari.

È questa reciproca consapevolezza che ha animato il percorso, caratterizzatosi per la solidarietà ed il coinvolgimento di decine di persone. In particolare quello delle mamme sempre più "educate". In questo modo e per questi fini è nato *Crescere Bene e Meglio*.

Maurizio Bonati, Daniela Miglio, Nicoletta Raschitelli, *Crescere Bene e Meglio*, Il Pensiero Scientifico Editore, Roma, 2001



Reazioni avverse da farmaco: controlli e valutazioni

Il caso Lipobay, a più di 40 anni dal disastro della talidomide, ripropone l'urgenza di attivare nel nostro Paese reti e servizi di farmacovigilanza per l'identificazione e lo studio delle reazioni avverse da farmaci al fine di prevenirle in modo efficace. L'esperienza dei sistemi più organizzati ed efficienti e la realtà italiana. Fondamentale mettere a fuoco il profilo beneficio/rischio di un farmaco. I possibili campi di intervento del farmacologo clinico.

Nonostante siano ormai trascorsi più di 40 anni dal disastro della talidomide e nonostante l'impegno e gli sforzi per mettere a punto strumenti efficaci ed efficienti per l'identificazione e lo studio delle reazioni avverse da farmaci, la medicina è ancora "orfana" di un sistema ottimale per la prevenzione dei rischi da reazioni avverse da farmaci.

Il caso Lipobay ne è un esempio che ben definisce la situazione italiana in cui la maggior parte delle decisioni in materia di farmacovigilanza sono prese sulla base dei risultati ottenuti da sistemi più organizzati ed efficienti di altri paesi europei o degli USA. In quell'occasione, infatti, su un totale di 71 segnalazioni di effetti avversi da cerivastatina, 67 (il 94%) sono pervenute al Ministero della Sanità solo dopo che il caso era già esploso.

Tutto ciò deve far pensare che per valutare l'importanza di un intervento sanitario e in particolare di un farmaco, oltre a conoscere e verificare la sua efficacia, è fondamentale conoscere altrettanto bene quali sono i suoi effetti avversi (anche quelli che si manifestano con una frequenza inferiore a 1 caso su mille esposti).

In altri termini per ogni farmaco si deve valutare il profilo di "beneficio/rischio", quantificando da un lato la probabilità di ottenere un beneficio e dall'altra la probabilità di incappare in un evento avverso (la cosiddetta frazione di rischio): dal confronto e dal rapporto tra questi due fattori è possibile stabilire il ruolo terapeutico.

La valutazione di questo rapporto è l'obiettivo prioritario della ricerca farmacologica. Purtroppo però, si tende sempre ad enfatizzare gli aspetti positivi (i benefici) che, tra l'altro, con le attuali metodologie di ricerca sono più facili da documentare e richiedono un tempo più breve, rispetto ai rischi o ai danni che un certo farmaco può determinare per i pazienti che lo assumeranno.

Inoltre, anche sul piano dello sviluppo di metodologie di ricerca più affidabili, l'attenzione per la raccolta sistematica, la valutazione e l'interpretazione dei dati sugli effetti avversi non è andata di pari passo con gli sviluppi che hanno avuto le metodologie sperimentali per la definizione dei benefici e dell'efficacia di un trattamento.

Lo studio delle reazioni avverse da farmaci deve, infatti, tenere conto di molti più fattori di variabilità che ne possono mascherare o ritardare la conoscenza rispetto a quelli che influenzano gli studi sull'efficacia.

In particolare si devono fare i conti con il tipo di patologia/e sottostanti, l'eventuale contemporanea assunzione di altri farmaci, le caratteristiche cliniche e genet-

che del singolo paziente, le modalità (via di somministrazione, dosaggio, durata) di trattamento e la compliance, il tipo (dose-dipendente, idiosincrasica) e la gravità della reazione avversa, la difficoltà di attribuzione del nesso di causalità reazione avversa/farmaco, il motivo per cui deve essere assunto il farmaco, la disponibilità di trattamenti alternativi e, non ultime in termini di importanza, l'attenzione e la volontà del medico di segnalare un "sospetto" evento avverso.

Diagnosi non semplici

Una delle principali difficoltà dello studio delle reazioni avverse è la distinzione tra quelle che sono correlabili al farmaco e quelle che non lo sono. Infatti molte delle reazioni avverse si sviluppano attraverso le stesse vie fisiologiche e patologiche delle comuni malattie e si manifestano con sintomi o segni non distinguibili da quelli dei processi patologici abituali.

Si tratta quindi di una diagnosi differenziale non semplice che crea non pochi dubbi e problemi al medico che deve rilevare e segnalare l'evento avverso. Esistono al proposito diversi algoritmi (Naranjo, Jones, Hutchinson) che consentono in maniera più o meno attendibile di attribuire ad un evento una relazione di causalità con un farmaco, ma se non scatta nel medico il "sospetto" che possa trattarsi di una reazione avversa da farmaci, ben difficilmente si arriverà alla sua segnalazione.

Questo costituisce anche un problema culturale ed una grave lacuna nella formazione del medico o del farmacista. Infatti solo raramente durante il corso di studi universitari si affrontano in maniera sistematica questi argomenti e le metodologie disponibili per lo studio delle reazioni avverse da farmaco. È quindi indispensabile rivedere in maniera critica l'insegnamento della farmacologia, forse troppo ancorata a vecchi schemi, per aprire ad una visione "farmaco-epidemiologica" delle problematiche legate all'uso dei farmaci. Forse sarebbe utile enfatizzare maggiormente il vecchio motto della medicina "primum non nocere".

Un ulteriore problema è costituito dalla "latenza e dal feed-back dell'informazione". Nonostante i notevoli sviluppi nelle tecnologie dell'informazione passa infatti ancora troppo tempo (e troppi soggetti sono esposti a rischi spesso gravi) tra il momento in cui si viene a conoscenza di una reazione avversa grave legata all'uso di un certo farmaco e il momento in cui vengono presi dei provvedimenti

dalle autorità regolatorie.

Capita spesso che prima che ne siano informati gli addetti ai lavori, la stampa comune diffonda notizie che possono creare allarme/confusione tra i pazienti, esponendoli a rischi ulteriori e generare discredito e sfiducia verso la classe medica. Il recente ritiro di 5 farmaci (bromfenac, mibefradil, fenfluramina, dexfenfluramina e terfenadina) dal mercato americano ne è un esempio: prima del loro ritiro sono stati esposti inutilmente oltre 20 milioni di pazienti.

In questo panorama, il ruolo del farmacologo deve esplicitarsi su diversi fronti:

Ricerca:

- Maggiore attenzione durante la fase di sviluppo di un nuovo farmaco allo studio dei possibili rischi di reazioni avverse.
- Sviluppo di strategie integrate di farmacovigilanza pre e post-marketing.
- Identificazione e studio delle popolazioni a maggior rischio di eventi avversi da farmaci (farmaco-genetica e farmaco-epidemiologia)
- Promozione di progetti integrati tra medici/farmacisti, industria farmaceutica e autorità regolatorie per incentivare la segnalazione e lo studio delle reazioni avverse.

- Creazione di osservatori epidemiologici e centri per il monitoraggio e la segnalazione delle reazioni avverse da farmaci.

- Supporto indipendente alle autorità regolatorie per un maggior controllo del profilo di sicurezza dei farmaci mediante un approccio attivo e sistematico al problema.

Formazione:

- Implementazione di corsi e di programmi universitari per l'insegnamento delle metodologie e della cultura della farmacovigilanza.

- Coinvolgimento attivo di medici e farmacisti in progetti specifici/mirati di farmacovigilanza.

Informazione:

- Attivazione di reti/servizi di informazione indipendente sul profilo di beneficio/rischio dei farmaci.

ALESSANDRO NOBILI
Centro Informazione sui Farmaci
nell'Anziano, IRFMN Milano

POST SCRIPTUM DI REDAZIONE

Mentre il giornale va in stampa giunge notizia dal Ministero della Salute che è stata attivata la Rete Nazionale per l'attività della Farmacovigilanza in collegamento con le Aziende Sanitarie Locali, le Aziende Ospedaliere, gli Assessorati regionali e le industrie farmaceutiche.

Il sistema, tramite internet, utilizza una rete dedicata e protetta che consente agli operatori abilitati delle ASL e delle Aziende ospedaliere di comunicare per via telematica tutte le segnalazioni di possibili reazioni avverse da farmaci ricevute da medici, farmacisti e cittadini. Le informazioni sono raccolte in una Banca Dati nazionale delle segnalazioni gestita dal Ministero della Salute.

La rete è collegata, per lo scambio delle informazioni, con il sistema di sorveglianza europeo dell'EMEA (l'Agenzia Europea per i Farmaci). Alla rete si affianca anche il sito web realizzato in ottobre ("Note Informative Importanti sui Farmaci": www.sanita.it/farmaci) nel quale sono pubblicate notizie aggiornate, rivolte principalmente ai medici, su questioni relative alla tollerabilità, a nuove precauzioni d'uso o alla focalizzazione di aree specifiche di attenzione.

Farmaci in gravidanza: l'esperienza del CRIF

Il Centro di Informazione sui Farmaci (CRIF), nato nel 1975 e integrato nei laboratori milanesi dell'Istituto dal 1989, svolge un servizio quotidiano di consulenza in materia di efficacia e sicurezza dei farmaci. Un'attività in continua crescita focalizzata in particolare sull'uso dei farmaci in gravidanza e nell'infanzia. Le dimensioni della banca dati e il flusso continuo di richieste di informazioni. Un osservatorio epidemiologico unico. Alcuni esempi concreti.

Le richieste ed i bisogni di informazione riguardanti la salute evidenziano la necessità di conoscenza del pubblico (pazienti) nei confronti sia della pratica medica che dell'eccessiva fiducia riposta nei poteri di quest'ultima.

L'efficacia della medicina, percepita come una scienza esatta, è frutto di una ingiusta mitizzazione che la realtà quotidiana contribuisce a ridimensionare. Un atteggiamento scettico nei confronti di tutto ciò che riguarda la pratica medica è invece necessario per la produzione di una corretta informazione riguardo all'efficacia e all'efficienza degli interventi sanitari.

In tale contesto il ruolo di un Centro di Informazione specializzato diventa particolarmente importante per il cittadino quale punto di riferimento e sintesi dell'informazione circa i rischi ed i benefici delle diverse terapie.

Il Centro Regionale di Informazione e Documentazione sul Farmaco (CRIF), dal 1989 parte integrante del Laboratorio per la Salute Materno-Infantile dell'Istituto "Mario Negri" di Milano, è nato nel 1975 con lo scopo di promuovere l'attività dei prontuari terapeutici ospedalieri della Regione Lombardia.

Un centro per la salute

Il cuore dell'attività del CRIF è rappresentato dal servizio quotidiano di consulenza a professionisti e cittadini circa l'efficacia e la sicurezza dei farmaci.

L'attività, che è in continua crescita, è rivolta in particolare all'uso dei farmaci in gravidanza e nell'infanzia: due settori troppo spesso orfani di attenzione.

Tutte le richieste, e le relative risposte, vengono inserite in una banca-dati così da permettere il monitoraggio dell'attività sia in termini di rilevazione farmacoepidemiologica che di follow-up dei problemi. In particolare ogni gestante al termine della gravidanza viene contattata dagli operatori e, tramite un'intervista telefonica, vengono raccolte informazioni sul parto, il puerperio e lo stato di salute della madre e del neonato.

Il personale del Centro è costituito da medici e farmacisti con esperienza nel settore della documentazione biomedica e della farmacologia clinica che si avvalgono anche delle competenze tecniche e scientifiche dell'intero Istituto.

Nel corso del 2000 hanno contattato il CRIF 2576 utenti: 2132 (82%) hanno posto quesiti inerenti l'assunzione di farmaci da parte di donne gravide o comunque intenzionate ad intraprendere una gravi-

danza, e 285 l'assunzione di farmaci durante l'allattamento.

Il 61% dei quesiti sono stati posti dalle dirette interessate, il 16% dai ginecologi, l'11% da medici generici o specialisti non ginecologi e il 12% da altri utenti.

Dei 277 ginecologi, 167 (60%) avevano già contattato il CRIF in precedenza; inoltre il 20% dei ginecologi si sono rivolti al CRIF più di una volta nel corso dell'anno e l'8% per più di tre volte (1 medico ha contattato il servizio ben 19 volte).

Per quanto riguarda la tipologia delle richieste poste dai ginecologi, il 91% riguardava l'esposizione a farmaci durante la gravidanza, il 6% la pianificazione di una gravidanza in corso di terapia farmacologica, il 2% l'uso di farmaci in allattamento e l'1% le possibili interazioni fra i contraccettivi orali ed altri farmaci.

Le richieste di informazione sull'uso dei farmaci in gravidanza sono state 3704: i quesiti più frequenti riguardavano i farmaci attivi sul sistema nervoso centrale (26%), gli antimicrobici per uso sistemico (15%), i farmaci del sistema respiratorio, dell'apparato gastrointestinale e del metabolismo (10% ciascuno).

Numerose richieste poste dai ginecologi erano relative anche ad ormoni sessuali e farmaci attivi sul sistema genitourinario (7%), mentre molte richieste delle donne direttamente interessate si riferivano all'impiego di antinfiammatori ed antireumatici (9%). Nimesulide (118 richieste di informazioni), paroxetina (83), alprazolam (69) sono i farmaci per cui più frequentemente sono stati posti quesiti sulla sicurezza di impiego in gravidanza. Analizzando le richieste in base alle indicazioni terapeutiche riportate, i disturbi psichici (592) risultano le patologie più frequentemente associate all'uso dei farmaci in gravidanza, seguiti da malattie sintomatiche come influenza o raffreddore (341).

I ginecologi hanno posto frequentemente quesiti riguardanti farmaci impiegati nella terapia delle infezioni delle vie respiratorie (38) e del tratto genito-urinario (29), mentre 164 richieste delle dirette interessate si riferivano a farmaci per asma o al-

crania o cefalea.

Per evidenziare quale possa essere una delle potenziali risorse dell'attività di un Centro di Informazioni nell'identificare problematiche o bisogni terapeutici che necessitano di ulteriore definizione, sono qui di seguito riportati alcuni esempi nell'ambito della prevenzione, della terapia acuta e di quella cronica.

Scenari modello

La supplementazione con acido folico – A partire dagli anni '80 alcuni studi hanno dimostrato l'efficacia della supplementazione con acido folico nel ridurre l'incidenza dei difetti del tubo neurale (DTN).

L'assunzione deve iniziare un mese prima del concepimento e protrarsi sino al termine del secondo mese di gravidanza. Delle 1573 donne in gravidanza che hanno contattato il CRIF nel corso del 2000 solo 221 (14%) hanno dichiarato di aver assunto acido folico (da solo od in associazione) durante il I trimestre e solo 17 di queste avevano cominciato già prima del concepimento.

Mediamente la supplementazione è iniziata attorno alla sesta settimana di gestazione: tardiva quindi per essere efficace. Analogamente tra le 380 richieste poste dai ginecologi solo in 11 casi (3%) le pazienti avevano assunto acido folico e sempre tardivamente.

Il profilo osservato è identico a quello degli anni precedenti e simile a quanto segnalato in altre realtà italiane. Pur considerando la bassa incidenza dei DTN in Italia rispetto ad altri paesi europei, la scarsa compliance e attitudine alla profilassi delle pazienti ma anche degli stessi ginecologi, pone quesiti di sanità pubblica circa le possibili ed efficaci strategie da seguire.

Come, ad esempio, se adottare la strategia della Food and Drug Administration americana del 1998 di arricchire i cereali con acido folico che si è dimostrata efficace avendo contribuito a ridurre del 19% l'incidenza dei DTN.

Sintomatologie comuni e ricorrenti - Durante il 2000 sono pervenute al CRIF 118 richieste di informazione sull'uso di nimesulide in gravidanza per il controllo della febbre e la cura delle comuni sintomatologie dolorose e delle malattie da raffreddamento. La maggioranza delle richieste (80%) è stata formulata dalle dirette interessate e riguardava prevalentemente le prime settimane gestazionali per una terapia di breve durata.

A fronte di un impiego della nimesulide così elevato (che non stupisce essendo uno dei principi attivi più venduti in Italia sia in termini di numero di pezzi che di spesa) le informazioni sulla sua sicurezza di impiego in gravidanza sono alquanto

(continua a pagina 4)

L'ISTITUTO DI RICERCHE FARMACOLOGICHE "MARIO NEGRI"

porge i migliori auguri

ai lettori, agli amici, ai sostenitori
che seguono con interesse e fiducia
la sua attività di ricerca

L'esperienza del CRIF

(continua da pagina 3)

scarse. Con la sola eccezione di alcuni "case reports" che descrivono reazioni avverse fetali a livello renale, non sono infatti disponibili studi epidemiologici che ne dimostrino la sicurezza nella popolazione. Va inoltre precisato che, a livello europeo, la nimesulide è un farmaco caratteristico del mercato italiano e di pochi altri, non essendo tra l'altro commercializzato in UK e in Germania.

Nell'ottica dell'uso razionale dei farmaci si collocano il giusto interesse e la richiesta di informazione per un farmaco di cui si conosce ancora troppo poco nonostante il suo ampio impiego, tanto più considerando che il farmaco di scelta dovrebbe essere il paracetamolo.

Casi più frequenti

Candidosi - Le candidosi vulvovaginali sono tra le infezioni più frequenti in medicina generale. Più di tre quarti delle donne, nel corso della propria vita, ne è affetto per almeno un episodio e circa la metà ne soffre in maniera ricorrente.

Molti sono i fattori che possono predisporre le donne a questo tipo di infezioni e la gravidanza costituisce uno di questi. L'incidenza nelle donne gravide è infatti stata stimata essere da 2 a 10 volte superiore rispetto alla popolazione generale.

La maggioranza delle donne che sviluppa candidosi sistemiche soffre di episodi isolati e poco frequenti rispondendo bene ai trattamenti topici e orali con farmaci antifungini (azolici).

Uno dei più utilizzati ed efficaci è il fluconazolo. Nonostante l'ampio utilizzo del farmaco, poco ancora si conosce sulla sicurezza di impiego in gravidanza anche se i risultati di alcuni studi indicano che i trattamenti farmacologici di breve durata e a basso dosaggio (50 mg) non sono associati a rischio teratogeno. Durante il I trimestre si dovrebbero comunque prescrivere trattamenti con farmaci azolici per via topica che sono efficaci e ben tollerati, piuttosto che terapie sistemiche.

Il trattamento delle candidosi e delle vaginiti ha rappresentato una delle più frequenti richieste giunte al CRIF nel 2000. Delle 115 domande, 93 sono state poste dalle donne direttamente interessate rappresentando quindi un bisogno reale delle pazienti.

Ansia e depressione - L'uso di farmaci antidepressivi in gravidanza, in crescente aumento nei paesi industrializzati, è tuttora motivo di controversia per le persistenti incertezze sulla loro sicurezza per il feto.

Tuttavia studi recenti hanno escluso un aumento del rischio di abortività e di malformazioni associato all'esposizione nel I trimestre agli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI).

Anche per il rischio di parto prematuro e di deficit di crescita intrauterina dopo esposizione nel III trimestre o per tutta la gravidanza i risultati sono negativi.

Il follow-up di bambini in età prescolare esposti in utero a fluoxetina ha evidenziato un QI globale e uno sviluppo del lin-

guaggio e del comportamento uguale ai controlli non esposti.

Un elemento da considerare è invece la possibilità che l'assunzione materna di questi farmaci in prossimità del parto induca nel neonato fenomeni di astinenza o di intossicazione che si evidenziano alla nascita come documentato per la fluoxetina, la sertralina, la paroxetina, e il citalopram. Il crescente interesse per gli SSRI, e in particolare per i nuovi principi attivi su cui ancora relativamente poco si conosce, è documentabile anche dal CRIF.

Terapia con farmaci anticonvulsivanti - Da tempo è noto che la terapia con farmaci anticonvulsivanti durante la gravidanza è associata ad un aumentato rischio di malformazioni e che tale rischio è maggiore in corso di politerapia.

Tra le malformazioni più frequentemente segnalate vi sono i difetti cardiaci, le labio-palatoschisi, le malformazioni dell'apparato genito-urinario. La carbamazepina e l'acido valproico sono inoltre imputati della comparsa di difetti del tubo neurale. Per ridurre questo rischio viene generalmente consigliata l'assunzione di acido folico, 5 mg/die, a partire da tre mesi dal concepimento fino a tutto il I trimestre di gravidanza.

Nel corso del 2000, 73 utenti hanno contattato il CRIF per richieste di informazioni riguardanti l'impiego di farmaci anticonvulsivanti: 64 in corso di gravidanza, 9 per programmarla.

Solo 11 donne (17%) avevano assunto acido folico durante il I trimestre ma a partire dalla 5ª settimana di gestazione; nessuna lo aveva assunto prima del concepimento. Una prima considerazione che scaturisce dal profilo del campione osservato è che nel 39% delle donne in terapia con farmaci anticonvulsivanti le indicazioni erano diverse dall'epilessia e per condizioni in cui esistono alternative terapeutiche più sicure in gravidanza.

Questo significa che in 4 casi su 10 potrebbe esserci stata un'esposizione non giustificata a favore del rischio (teratogeno) più che al beneficio.

Se in passato si riteneva che l'aumento del rischio teratogeno non fosse dovuto solo all'impiego dei farmaci ma anche all'epilessia e ad una predisposizione genetica, recentemente alcune evidenze indicano che sono proprio i farmaci ad essere teratogeni. Ne consegue quindi la necessità di un loro oculato impiego nelle pazienti in età fertile.

Un'altra considerazione è relativa al fatto che meno del 20% delle donne aveva assunto acido folico e che nessuna in modo corretto: profilassi consigliata a tutta la popolazione, ma ancor più a donne in terapia con anticonvulsivanti ed in particolare carbamazepina e acido valproico.

Il futuro del CRIF

L'attività del CRIF nel settore "farmaci in gravidanza" rappresenta un valido contributo allo sviluppo di un approccio ragionato al problema mirato ad evitare atteggiamenti troppo allarmistici o falsamente rassicuranti.

Un atteggiamento equilibrato è indispensabile in un settore dove le decisioni e i giudizi sul se e quando i farmaci rappre-

sentino un rischio specifico per la madre, il feto e/o il neonato, devono essere presi molto spesso in assenza di informazioni certe ed esaustive.

Considerazioni più generali rimandano alla indicazione che per un uso razionale dei farmaci questi devono essere assunti quando il rischio associato alla mancanza di trattamento sovrasta i rischi associati al loro uso.

Il cittadino deve prendere quindi coscienza che una qualsiasi decisione clinica (ma anche un'auto-medicazione) non è di per sé mai completamente priva di rischi.

A partire da ciò la prima cosa che probabilmente un paziente ha bisogno di sapere è se è possibile un'alternativa al farmaco.

Questo può essere inteso anche come il primo passo verso una demistificazione della medicina e dello sviluppo di un reale scambio-legame tra le diverse parti coinvolte nell'interazione paziente-farmaco-prescrittore.

Alla base del nuovo "fare informazione" per i cittadini dovrebbe esserci la partecipazione dei cittadini stessi, a diversi livelli.

È questa la sfida che attende il futuro dei Centri di Informazione: produrre informazione coinvolgendo i diretti interessati per garantire un trasferimento anti-autoritario e per questo rispettoso dei diritti per la cura del paziente. Un'informazione "sensibile" a tale approccio sarà anche utile nel ridurre ansie e timori ingiustificati nello sviluppare strutture operative capaci di trasmettere il senso dell'efficacia e dell'essenziale nell'uso dei farmaci.

FRANCESCA ROCCHI, ANTONIO CLAVENNA, MAURIZIO BONATI

Centro Regionale di Informazione sul Farmaco (CRIF), Laboratorio per la Salute Materno-Infantile

NEGRI NEWS

Direttore Responsabile
SILVIO GARATTINI

Istituto di Ricerche Farmacologiche

Mario Negri - Ente Morale

via Eritrea 62 - 20157 Milano

Tel. 02.39014.1 - Telex 331268 NEGRI I

Fax 02.354.6277

www.marionegri.it

Fotocomposizione e Stampa:

Stamperia Stefanoni Bergamo

Iscritto nel registro del Tribunale di Milano

al N. 117 in data 28 marzo 1981

Tiratura 34.600 copie

Finito di stampare nel dicembre 2001

Per garantire la privacy. In conformità a quanto previsto dalla legge n. 675/96 art. 10 sulla tutela dei dati personali, l'Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri" garantisce tutti i suoi lettori che i più assoluti criteri di riservatezza verranno mantenuti sui dati personali forniti da ognuno. A tal fine si fa presente che le finalità dell'Istituto Mario Negri sono relative solo alla spedizione del "Negri News". Con riferimento all'art. 13 della legge n. 675/96, le richieste di eventuali variazioni, integrazioni o anche cancellazioni dovranno essere indirizzate a:
Segreteria Generale - Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri" - Via Eritrea 62 - 20157 Milano

Citando la fonte, articoli e notizie possono essere ripresi, in tutto o in parte, senza preventiva autorizzazione.

