

## **PRESUPPOSTI STORICI DELLA FARMACOVIGILANZA**

L'esigenza della verifica e del continuo miglioramento della completezza dei dati originati dalle sperimentazioni pre-marketing e la coscienza dell'indispensabilità di sorvegliare accuratamente il farmaco dopo la sua commercializzazione trovano radici in eventi risalenti agli anni '60, che, nella loro drammaticità, hanno costituito il momento storico di inizio della moderna era dello sviluppo dei farmaci.

### **Il caso talidomide**

La talidomide, un carbammato con proprietà sedative ed ipnotiche, venne sintetizzata nel 1953 e commercializzata per la prima volta nella Germania Occidentale nel 1956 con il nome di Contergan. Venne successivamente introdotto in Gran Bretagna nel 1958 con il nome di Distaval e nel 1960 venne presentata domanda di registrazione negli Stati Uniti.

La sua caratteristica principale era di essere un ipnoinducente ma di non provocare coma anche in seguito a sovradosaggio. Per questo motivo, a quel tempo venivano impiegati come ipnotici i barbiturici, essa costituiva un farmaco con un elevato indice terapeutico, tanto che conobbe una vastissima diffusione. La talidomide era venduta, anche senza prescrizione medica, singolarmente o in associazione ad altri farmaci, quali: antipiretici, analgesici o antitussigeni.

Nel 1959, nella Germania Occidentale si registrarono 17 casi di focomelia, una grave malformazione congenita caratterizzata dall'aver estremità simili a quelle della foca, mentre nel decennio precedente non era stato osservato nessun caso. Nel 1960, i casi riportati salirono a 126 e, nell'anno successivo, divennero 477. Inizialmente si ritenne che tale repentino aumento di casi di focomelia fosse da imputarsi ad un fattore limitato al territorio tedesco, quale, ad esempio, una malattia infettiva virale.

Nel novembre 1961, un pediatra australiano riportò di aver osservato 34 casi di focomelia ed avanzò per primo il sospetto che la talidomide potesse essere la causa di questo fatto [McBride, 1961]. Questa prima osservazione fu subito dopo confermata da medici tedeschi [Lenz, 1962; Taussig, 1962] e inglesi [Kohler et al., 1962].

Successivamente divenne evidente l'esistenza di una stretta correlazione fra comparsa di casi di focomelia in Germania e diffusione del farmaco e per questo motivo alla fine del 1961 il farmaco venne ritirato dal commercio.

Casi simili vennero riportati successivamente in circa una dozzina di nazioni nel mondo e si calcola che, nella sola Germania, in un periodo di 4 anni, a partire dalla scoperta della teratogenicità della talidomide, siano stati segnalati almeno 10.000 casi di malformazioni [Taussig, 1962]. È stato stimato che la talidomide abbia causato malformazioni nel 20% dei feti esposti [Lammer et al., 1985].

**La lettera di Mc Bride pubblicata sul Lancet nel 1961, il primo caso di segnalazione spontanea**

**THALIDOMIDE AND CONGENITAL ABNORMALITIES**

SIR, Congenital abnormalities are present in approximately 1.5% of babies. In recent months I have observed that the incidence of multiple severe abnormalities in babies delivered of women who were given the drug thalidomide ('Distava!') during pregnancy, as an antiemetic or as a sedative, to be almost 20%.

These abnormalities are present in structures developed from mesenchyme—i.e., the bones and musculature of the gut. Bony development seems to be affected in a very striking manner, resulting in polydactyly, syndactyly, and failure of development of long bones (abnormally short femora and radii).

Have any of your readers seen similar abnormalities in babies delivered of women who have taken this drug during pregnancy?

Huntville, New South Wales.  
W. G. McBRIDE

*Egregio Direttore,*

*Le anomalie congenite sono presenti in circa l'1,5% dei neonati. Negli ultimi mesi ho osservato che l'incidenza di gravi anomalie multiple in neonati partoriti da donne che avevano assunto il farmaco talidomide ("Distaval") durante la gravidanza, come antiemetico o sedativo, è stata quasi del 20%.*

*Queste anomalie interessano strutture di origine mesenchimale, come ad esempio le ossa e la muscolatura intestinale. Lo sviluppo osseo sembra essere interessato in modo particolare, portando a polidattilia, sindattilia e mancata crescita delle ossa lunghe (femori e radii anormalmente corti).*

*Qualcuno dei suoi lettori ha osservato anomalie simili in neonati partoriti da donne che hanno assunto questo farmaco durante la gravidanza?]*