MEMORIA DELL'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ PER LA COMMISSIONE IGIENE E SANITÀ DEL SENATO DELLA REPUBBLICA A SEGUITO DELL'AUDIZIONE DELL'ISS DEL 28 GENNAIO 2016

L'Istituto Superiore di Sanità, ente pubblico di ricerca, fornisce valutazioni di natura tecnico – scientifica alle Istituzioni centrali e periferiche e contribuisce all'informazione dell'opinione pubblica sui temi di sanità pubblica.

In questa memoria ci occupiamo, sinteticamente, delle malformazioni agli arti causate dal farmaco Talidomide negli anni 1958 – 1962, note come focomelia.

Il limite principale della presente memoria è rappresentato dalla mancanza di dati sulla reale esposizione della popolazione a rischio (donne in gravidanza) alla Talidomide (numero di confezioni vendute) negli anni oggetto d'indagine, nel periodo di suscettibilità dell'embrione all'azione teratogena del farmaco. Tale finestra di suscettibilità è compresa tra 24 e 33 giorni dalla fecondazione dell'ovulo per gli arti superiori e tra 28 e 33 giorni per gli arti inferiori. La Talidomide è stata presente nelle farmacie italiane dalla seconda metà del 1958 fino al 27 Novembre 1961 quando, a causa della manifesta teratogenicità (**McBride WG, Lancet II, 1358, 1961;)**, è stata ritirata dal commercio. Purtroppo, non disponiamo di un database sui casi di malformazione negli anni di nostro interesse. È, invece, plausibile che nel 1958, pur non essendo il farmaco in commercio in Italia, un certo numero di donne in gravidanza possa averlo assunto, reperendolo sul "mercato parallelo". Negli anni 1963 – 1965, in cui il farmaco era stato ritirato dal commercio, il rischio di esposizione nella finestra temporale di teratogenicità fetale era certamente ridotta ma non quantificabile.

Il lavoro di rango mondiale (Bermejo-Sànchez E et al Am J Med Genet Part C Semin Med Genet 2011, 157: 305–3201), pubblicato nel 2011, ha permesso di formulare una stima di frequenza di focomelia (in una coorte di 22.740.933 osservazioni) di circa 0.6 per 100.000 nati (l'ampio numero di osservazioni permette di dichiarare che la stima è precisa con un intervallo di confidenza al 95% compreso tra 0.52–0.73).
Tale frequenza è calcolata su casi accertati rilevati da registri specializzati che in diverse aree del mondo hanno raccolto la relativa documentazione a partire dal 1968. Casi che non hanno più niente a che fare con l'esposizione a Talidomide, ma che si verificano in seguito a diverse cause, alcune delle quali ancora non note. Tra l'altro il lavoro riporta la presenza di una variabilità geografica che fa supporre la presenza di fattori locali non noti. Anche i dati provenienti dall'Italia mostrano una variabilità geografica con un maggior numero di casi in Sicilia.
Inoltre, in base alla revisione delle prove scientifiche sulle malformazioni, pubblicata nel 1988 (Teratology, 1988 38:241-251), è possibile affermare con ragionevole certezza che non sono attribuibili a Talidomide:

1. Malformazioni tipo amputazione;
2. Malformazioni da sindrome da bande amniotiche;
3. LRD (Limb Reduction Defects) post – assiali;
4. LRD gravi unilaterali degli arti superiori;

5. LRD della porzione distale di un arto con porzione prossimale e cingolo (scapolare o pelvico) completamente normali (spesso classificate come trasverse);
6. Malformazioni trasmesse alla prole.

Nell'attribuzione delle malformazioni alla Talidomide sono possibili delle misclassificazioni in una parte dei difetti classificati come amelia, focomelia e difetti longitudinali preassiali, attribuibili sia all'esposizione al farmaco che ad altre cause.

Le malformazioni da Talidomide e quelle da altre cause spesso non sono tra loro distinguibili in base al danno funzionale. Quest'ultimo, tuttavia, tende ad essere più accentuato nei casi attribuibili al farmaco poiché, in questi individui, c'è sempre la compromissione dei cingoli scapolare e pelvico.

Anno	Popolazione 1º gennaio	Nascite	Tasso di natalità ‰	Tasso di fecondità	Incidenza per 100.000 nati	Casi Attesi di Focomelia
1958	49.310.541	870.468	17,6	2,31	0.6	5
1959	49.639.684	901.017	18,1	2,38	0.6	5
1960	50.025.501	910.192	18,1	2,41	0.6	5
1961	50.373.901	929.657	18,4	2,41	0.6	6
1962	50.698.800	937.257	18,4	2,46	0.6	6
1963	51.060.100	960.336	18,8	2,55	0.6	6
1964	51.443.900	1.016.120	19,7	2,70	0.6	6
1965	51.906.800	990.458	19,1	2,66	0.6	6
1966	52.317.900	979.940	18,7	2,63	0.6	6

Nella tabella sottostante sono riportati alcuni dati demografici, relativi agli anni di interesse per la sindrome talidomidica, con i casi attesi di focomelia calcolati applicando l'incidenza di 0.6 casi per 100.000 nati al numero di nascite verificatesi. Si tratta di numeri molto piccoli.

Il 1965 è l'anno in cui potrebbero essersi verificati gli ultimi casi di focomelia da Talidomide poiché il farmaco è stato ritirato alla fine del 1961 ed aveva una validità di 3 anni. Oltre tale data non è ragionevole pensare alla possibilità di reperire medicinali a base di Talidomide in corso di validità anche se non è possibile escluderlo con assoluta certezza.

Nonostante la tragedia causata, questo farmaco non è stato mai completamente abbandonato e negli ultimi due decenni ha visto nuovamente allargarsi il suo campo di applicazione. La Food and Drug Administration (FDA) nel 1998 ha approvato l'uso della Talidomide nel trattamento della lebbra. Da allora il farmaco ha trovato applicazione terapeutica in numerose patologie. Di seguito sono riportate le principali:

- ✓ Anti-neoplastico
  La Talidomide ha proprietà anti-angiogenetiche, per cui è biologicamente attiva in alcuni tumori: melanoma metastatico, cancro del rene, delle ovaie e del seno.
- ✓ Lebbra ed eritema nodoso in corso di lebbra
  la Talidomide è efficace nel controllare l'eritema nodoso in corso di lebbra.
- ✓ Ulcere aftose nell'infezione da HIV e nella malattia di Behcet
  La Talidomide è molto efficace nelle malattie muco-cutanee, come le ulcere aftose che avvengono di frequente nei pazienti con infezione da HIV e con malattie di Behcet.
- ✓ Tubercolosi, sarcoidosi, infezione da HIV
  Pazienti con infezione da HIV e pazienti con infezione da HIV e TBC, con gravi perdite di peso, mostrano un guadagno in peso dopo la somministrazione di Talidomide.
- ✓ Malattia trapianto versus ospite (GVHD)
  La Talidomide riduce la GVHD in modo significativo, ma non la sopprime completamente. È stata usata con un certo successo nel trattamento della GVHD cronica; non esiste tuttavia in letteratura un completo accordo su questo punto, perché alcuni hanno notato un miglior esito della GVHD nei soggetti che ricevevano il placebo in confronto a quelli che ricevevano Talidomide.
- ✓ Artrite reumatoide
  l'uso della Talidomide non è apparso migliorare il decorso della malattia.
- ✓ Cure palliative
  La Talidomide è stata usata, spesso con successo, nel trattamento dell'insonnia, della cachessia e della nausea cronica da cancro, nella febbre neoplastica e nella sudorazione profusa e infine nel dolore neoplastico.