

Cari Soci

In questo numero troverete gli articoli firmati dai nostri inviati a corsi organizzati dalla SITOX o a cui la SITOX ha partecipato, su argomenti estremamente rilevanti. Il primo articolo affronta la critica problematica delle intossicazioni acute, che rappresentano eventi sempre più frequenti nei servizi d'urgenza territoriali e ospedalieri. L'utilizzo degli antidoti riveste quindi un aspetto particolarmente delicato in ambito sanitario. Eleonora Buscaglia e Marta Mazzoleni ci presentano il lavoro svolto presso i Centri antiveleni, le modalità d'impiego degli antidoti e la loro corretta gestione nelle dotazioni all'interno delle strutture sanitarie. Segue una discussione sulla formazione universitaria del personale sanitario, in particolare del farmacista, che spesso non approfondisce o non dedica il necessario spazio all'argomento delle intossicazioni.

Rimanendo in ambito clinico, l'articolo di Maria Luisa Farina affronta la problematica dell'uso di farmaci in gravidanza e allattamento, una realtà spesso sottovalutata, per i rischi reali ad essa

correlati. Emanuela Corsini, infine, ci presenta la realtà dei metodi alternativi alla sperimentazione animale, ampiamente utilizzati in tossicologia, evidenziando gli sforzi compiuti a livello Europeo per lo sviluppo di nuove strategie, considerando i campi di applicazione e le ovvie limitazioni. Non mi resta che augurarvi una buona lettura.

Patrizia Hrelia

Dai nostri inviati

Corso residenziale "Gli antidoti nella pratica clinica: efficacia, sicurezza e modalità d'impiego"

Firenze, 18 settembre 2014

Centro antiveleni e antidoti

Eleonora Buscaglia, Marta Mazzoleni

Centro Antiveleni - Centro Nazionale di Informazione Tossicologica, Fondazione Salvatore Maugeri IRCCS, Pavia

Le intossicazioni acute sono un vastissimo insieme di patologie di diversa gravità e rappresentano eventi di sempre più frequente riscontro per chi opera nei servizi d'urgenza territoriali e ospedalieri: la letteratura scientifica dei paesi occidentali riporta una stima di incidenza annua delle intossicazioni di 1 caso ogni 100 abitanti. Benché sia difficile accertare dati precisi di prevalenza, dati epidemiologici italiani indicano che gli accessi ai servizi di pronto soccorso (PS) per intossicazioni acute non seguiti da ricovero sono più di 450.000/anno (circa il 3-4% di tutti gli accessi) e che i ricoveri per intossicazioni sono ben oltre 100.000/anno. Coerentemente con questi dati, il sistema informativo nazionale per il monitoraggio delle prestazioni erogate nell'ambito dell'assistenza sanitaria in emergenza-urgenza ed i flussi

Indice:

Cari Soci - Patrizia Hrelia..... pag. 1

Dai nostri inviati

Corso residenziale "Gli antidoti nella pratica clinica: efficacia, sicurezza e modalità d'impiego" pag. 1

Centro antiveleni e antidoti
Eleonora Buscaglia, Marta Mazzoleni..... pag. 1

La formazione universitaria in ambito tossicologico del farmacista
Patrizia Hrelia..... pag. 4

Corso ECM "L'uso dei farmaci in gravidanza e allattamento" - **Maria Luisa Farina** pag. 6

Corso ECM "La realtà dei metodi alternativi: vantaggi e limiti" - **Emanuela Corsini**..... pag. 11

EMUR (Flussi per il monitoraggio dell'assistenza in Emergenza-Urgenza) (DM del 17 dicembre 2008) identificano la patologia "intossicazione" fra i 25 problemi principali che sono motivo di accesso ai PS. Questi dati non includono le reazioni avverse a farmaci. Le cause di intossicazione acuta in Italia sono correlate alla disponibilità, negli ambienti di vita e di lavoro, di centinaia di migliaia di sostanze chimiche, farmaci compresi: il 46-47% è causato da farmaci, il 30-33% da prodotti chimici che rientrano nelle composizioni dei prodotti domestici, il 6-7% da sostanze d'abuso, il 5-6% da sostanze/prodotti chimici industriali (metalli compresi) e una minor percentuale da alimenti, pesticidi, gas, ecc.

I quadri clinici che caratterizzano le intossicazioni acute sono eterogenei e risultano spesso di difficile inquadramento diagnostico. A ciò si aggiunga che la disponibilità di indagini di tossicologia analitica in urgenza è scarsissima in Italia, ben al di sotto delle reali necessità del Sistema Sanitario Nazionale (SSN). È pertanto importante che tutti i clinici che operano nei servizi che si trovano ad affrontare urgenze ed emergenze tossicologiche (es. 118, pronto soccorso/medicina d'urgenza, rianimazione, pediatria, psichiatria) conoscano i processi e le procedure, per lo meno nelle linee generali, che caratterizzano l'approccio diagnostico-terapeutico alle intossicazioni nella fase acuta e che sono oggi oggetto di consenso nella comunità scientifica. In tutti i casi la consulenza fornita dagli specialisti dei Centri Antiveleni (CAV) risulta essenziale al fine di impostare i percorsi diagnostico-terapeutici più idonei.

I CAV sono nati dall'esigenza, codificata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità intorno al 1950, di rendere disponibili servizi per la consulenza clinico-tossicologica con operatività da remoto (via telefono, 24/24 ore, 7/7 giorni) per chiunque ne abbia necessità (medici, farmacisti, cittadini). La consulenza specialistica fornita dai CAV rappresenta un esempio unico in ambito sanitario e la prima forma pienamente operante di telemedicina. I CAV, infatti, sono riconosciuti dall'Unione Europea (Risoluzione CEE 90/C 329/03 del 1990) come servizi sanitari specialistici di pubblica utilità. In Italia il 28 febbraio 2008 è stato sancito uno specifico "Accordo tra Governo e Regioni/Province autonome concernente la definizione di attività e i requisiti basilari di funzionamento

dei Centri Antiveleni" (Rep. Atti n. 56/ESR). Esso definisce e fissa ruoli e funzioni di questi servizi fondamentali per la salute pubblica, i quali "svolgono funzioni specifiche, non riconducibili ad altre strutture operative" ed essenziali per i Servizi Sanitari Nazionale e Regionali. L'attività medico-specialistica presso i CAV viene svolta da uno staff di medici tossicologi esclusivamente dedicato, debitamente formato e continuamente addestrato, coadiuvato da altre figure professionali in ambito sanitario (es. farmacisti, biologi). L'elevata specializzazione e le peculiarità funzionali dei CAV richiedono l'organizzazione di strutture complesse la cui operatività si svolga in modo autonomo, ma sinergico, con altri servizi eventualmente coinvolti nel percorso assistenziale, sia all'interno della struttura ospedaliera ove il CAV ha sede, sia sul territorio. La stretta collaborazione clinica tra CAV e altri servizi d'urgenza-emergenza rappresenta la strategia vincente per ottimizzare l'impiego delle risorse e assicurare appropriatezza delle cure. Nella valutazione e gestione delle intossicazioni acute, infatti, occorre necessariamente tenere conto da un lato delle necessità imprescindibili per la corretta gestione del paziente e, dall'altro, anche delle peculiarità del contesto specifico, quali, ad esempio, le caratteristiche organizzative del singolo ospedale, la possibilità di effettuare accertamenti tossicologici in urgenza e la disponibilità di antidoti. Ai CAV compete anche la completa dotazione di antidoti, nonché la valutazione delle necessità e della corretta disponibilità di questi farmaci sul territorio nazionale.

Il trattamento antidotico è un intervento specifico di cui il medico si può avvalere nella gestione in urgenza del paziente intossicato. Diversi fattori, tuttavia, condizionano e guidano il corretto impiego della terapia antidotica: la conoscenza dell'efficacia dell'antidoto, la scelta del momento corretto d'impiego e della durata/sospensione del trattamento, nonché la valutazione del profilo di sicurezza dell'antidoto stesso (rischio/beneficio e controindicazioni). Occorre inoltre considerare che alcuni antidoti comunemente utilizzati nella pratica clinica sono ampiamente conosciuti (anche in merito agli effetti collaterali), mentre altri sono di raro utilizzo e la loro esistenza, disponibilità e modalità di impiego sono spesso sconosciute, nonostante alcuni di essi siano veri e propri

I quadri clinici che caratterizzano le intossicazioni acute sono eterogenei e risultano spesso di difficile inquadramento diagnostico. La disponibilità di indagini di tossicologia analitica in urgenza è scarsissima.

farmaci salvavita. Per altri antidoti, per contro, l'efficacia clinica non è ancora completamente dimostrata (es. chelanti dei metalli o di radionuclidi) o si basa su casistiche di piccole dimensioni. Infatti gli studi volti a dimostrare efficacia e sicurezza d'uso degli antidoti spesso differiscono da quelli utilizzati per la valutazione di altri farmaci più comunemente utilizzati nella pratica clinica. Gli studi *in vitro*, ad esempio, per quanto utili nello studio del meccanismo d'azione, non consentono da soli di riprodurre adeguatamente le condizioni fisiopatologiche presenti nei pazienti intossicati. Gli studi *in vivo* non sempre consentono di valutare l'interazione fra tossico ed essere umano per la presenza di variabili specie-specifiche (es. profilo cinetico). Spesso, pertanto, gli antidoti vengono impiegati in campo clinico senza il background di conoscenze tipico della maggior parte dei farmaci con altre indicazioni. I dati raccolti sull'uomo riguardano spesso esposizioni accidentali o intenzionali che hanno caratteristiche diverse da caso a caso, rendendo difficile raccogliere campioni omogenei in *trial* clinici prospettici randomizzati. Gli studi clinici randomizzati versus placebo, inoltre, sono raramente possibili per motivi etici.

A differenza di altre molecole di interesse terapeutico, è difficile stabilire una classificazione univoca degli antidoti: a fini clinici e gestionali (es. disponibilità e approvvigionamento) per i servizi d'urgenza e per le farmacie ospedaliere risulta utile una classificazione degli antidoti basata su efficacia e urgenza d'impiego. Tale classificazione, elaborata diversi anni fa da tossicologi clinici e successivamente adottata in documenti europei (Risoluzione CEE 90/C 329/03 e documenti dell'International Programme on Chemical Safety-IPCS), distingue, in base all'efficacia, antidoti di efficacia ben documentata, antidoti largamente usati ma non universalmente accettati come efficaci (a causa dell'insufficienza di dati) e antidoti di dubbia utilità. In base all'urgenza di impiego si distinguono invece antidoti con priorità 1 (disponibili entro 30 minuti, quindi presenti in tutti i servizi di urgenza-emergenza), antidoti con priorità 2 (disponibili entro 2 ore, quindi nelle farmacie ospedaliere operative h 24 o con reperibilità, oppure presso servizi clinici di urgenza-emergenza di ospedali di riferimento) e antidoti con priorità 3 (disponibili entro 6 ore,

che devono pertanto essere stoccati in ospedali di riferimento regionale/sovra regionale e nei CAV).

I criteri sopraesposti risultano fondamentali nel guidare le scelte per la disponibilità e per l'approvvigionamento degli antidoti nei servizi d'urgenza del SSN. La preparazione ad affrontare situazioni di emergenza è una responsabilità di tutte le strutture deputate al trattamento dei pazienti in fase acuta e la disponibilità di antidoti è parte di questa responsabilità. L'Accordo Stato-Regioni del 2008 indica esplicitamente che "il monitoraggio del fabbisogno e la valutazione di efficacia e sicurezza degli antidoti impiegati nei sistemi sanitari nazionale e regionali" costituisce una delle funzioni e attività specifiche dei CAV. La mancanza di antidoti indispensabili può avere effetti drammatici per il paziente intossicato, in termini sia di sopravvivenza sia di sequele permanenti. Ne sono esempi l'insufficienza respiratoria dovuta all'intossicazione da esteri organofosforici, scarsamente responsiva alle terapie tradizionali non antidotiche, la cecità che può seguire un'intossicazione da metanolo trattato tardivamente o il danno cerebrale nelle intossicazioni misconosciute da cianuri nei fumi di incendio.

Negli ultimi quindici anni numerosi studi condotti in Europa, Stati Uniti, Canada e in altri Paesi hanno documentato la scarsa disponibilità di antidoti nei dipartimenti ospedalieri di urgenza-emergenza. Le scorte nelle strutture sanitarie risultano il più delle volte insufficienti anche per il trattamento di un singolo paziente e gli antidoti di più raro utilizzo (es. per il trattamento delle intossicazioni da prodotti industriali) risultano spesso del tutto assenti. Le possibili cause del mancato approvvigionamento di antidoti comprendono una scarsa conoscenza di questi farmaci da parte di medici e farmacisti ospedalieri, il costo talora elevato a fronte di un impiego raro, le frequenti interruzioni nella fornitura o una produzione non continuativa da parte delle case farmaceutiche e il breve periodo di validità di alcune molecole.

Nel periodo 2003-2012 il Centro Antiveleni di Pavia ha condotto, con il supporto della Presidenza del Consiglio dei Ministri e del Ministero della Salute, due *survey* nazionali per valutare la disponibilità di antidoti nei servizi clinici d'urgenza e nelle farmacie ospedaliere del SSN. Le due indagini hanno consentito di

La scarsa disponibilità di antidoti nei dipartimenti ospedalieri di Emergenza-Urgenza è documentata a livello internazionale.

evidenziare rilevanti carenze nella disponibilità antidotica. Gli antidoti più difficili da reperire risultano i frammenti anticorpali specifici, le molecole di più recente introduzione e più costose e quelle per intossicazioni da composti industriali (es. cianuro). Quand'anche presenti, la quantità di antidoti disponibile nei servizi d'urgenza risulta spesso inadeguata per il trattamento di un singolo paziente per 24 ore. Sulla base dei risultati del primo studio (2006) e al fine di rendere accessibile a tutte le strutture sanitarie del SSN l'informazione su tipologia e quantità di antidoti presenti sul territorio nazionale, regionale e provinciale (specie per quelli di impiego più raro e costo elevato), il Centro Antiveneni di Pavia - Centro Nazionale di Informazione Tossicologica ha realizzato e reso disponibile nel proprio sito (www.cavpavia.it) un apposito database consultabile gratuitamente on-line dai Servizi registrati: la Banca dati Nazionale degli Antidoti (BaNdA). Essa riporta gli antidoti disponibili (tipo e quantità) in ogni singola struttura sanitaria del territorio nazionale che intenda condividere tali dati ed i riferimenti necessari per il rapido reperimento degli antidoti. La disponibilità di queste informazioni in rete (a) contribuisce a migliorare la corretta acquisizione e stoccaggio di antidoti presso ogni servizio secondo criteri che tengano conto della disponibilità già presente sul territorio, delle caratteristiche operative delle singole strutture e delle peculiarità geografiche locali, (b) consente un utilizzo più appropriato delle risorse senza cadere nell'errata e colpevole carenza di farmaci che, per quanto di raro impiego, sono salvavita, e (c) contribuisce a migliorare l'appropriatezza delle cure fornite attraverso la corretta disponibilità di antidoti.

La formazione universitaria in ambito tossicologico del farmacista

Patrizia Hrelia

*Dipartimento di Farmacia e Biotecnologie,
Università degli Studi di Bologna*

La Tossicologia è, per definizione, la scienza che studia gli effetti avversi di un composto negli organismi viventi. Uscita dalla semplice indagine descrittiva, la moderna ricerca tossicologica contribuisce a descrivere le riposte tossiche ed i meccanismi d'azione (stima qualitativa della pericolosità) ed a valutare la probabilità

di insorgenza di danni per la salute associati a determinate esposizioni (stima quantitativa del rischio). La Tossicologia ha oggi un ruolo preventivo per la salute dell'uomo e la qualità dell'ambiente, in quanto definisce i limiti di sicurezza di una sostanza chimica, studiando la complessa interazione individuo-ambiente.

Attualmente sono stati identificati più di 13 milioni di sostanze chimiche naturali e sintetiche. Meno di 3000 di esse sono responsabili di più del 95% degli avvelenamenti accidentali e intenzionali.

Gruppi ad alto rischio comprendono i bambini, gli anziani (miscugli di medicinali), i pazienti ospedalizzati (errori terapeutici), i lavoratori esposti a sostanze chimiche occupazionali e le persone esposte alla contaminazione ambientale.

Il sospetto e l'identificazione dei casi di avvelenamento e l'accurata valutazione della potenziale tossicità di una sostanza sono essenziali per poter instaurare una terapia efficace, dal momento che, finché non viene diagnosticata una sindrome tossicologica specifica, il trattamento è semplicemente di supporto.

Il personale sanitario, che riveste spesso un ruolo primario nei Servizi di Emergenza-Urgenza, richiede quindi una formazione specifica, che comprende anche competenze nella corretta valutazione e gestione del rischio derivante dall'uso di sostanze chimiche. Questa formazione può essere adeguatamente raggiunta attraverso un processo "a filiera" che vede il percorso pre-laurea, il post-laurea e le società scientifiche.

Il Farmacista è forse una delle figure professionali più complesse in ambito sanitario; egli deve possedere solide basi scientifiche necessarie all'esercizio della professione di farmacista e per operare in campo sanitario, quale esperto del farmaco e dei prodotti per la salute (cosmetici, dietetici e nutrizionali, erboristici, presidi medico-chirurgici, articoli sanitari).

L'Università è in grado di contribuire a questa formazione attraverso i corsi di laurea magistrale a ciclo unico attivati presso la Facoltà/Scuole di Farmacia di numerosi Atenei.

La formazione viene fornita dal CdS a ciclo unico in Farmacia, attivato in 33 sedi in Italia.

Obiettivo del corso di studio è quello di formare un professionista in grado di svolgere il ruolo di educatore sanitario e di collegamento

La formazione del farmacista che opera nei Servizi di Emergenza-Urgenza può essere adeguatamente raggiunta attraverso un processo "a filiera" che vede il percorso pre-laurea, il post-laurea e le società scientifiche

tra paziente, medico e strutture del servizio sanitario pubblico.

Gli obiettivi formativi del corso di laurea magistrale ottemperano alle indicazioni della legislazione nazionale ed alla direttiva comunitaria 85/432/CEE.

Nella stesura degli obiettivi formativi del corso di laurea magistrale si sono considerati con attenzione le nuove funzioni professionali già tracciate a livello nazionale e dall'Unione Europea e che sono state individuate anche attraverso la consultazione delle Parti Interessate.

Il CdS fornisce, oltre ad approfondite conoscenze chimiche, anche un'adeguata formazione tossicologica, che solo alla fine degli anni '90, con gli adeguamenti alle normative comunitarie dei regolamenti didattici, ha iniziato ad essere dispensata con l'introduzione della Tossicologia nel percorso di studio pre-laurea.

Tra insegnamenti diversi nelle 33 sedi e modi diversi di denominare corsi simili per contenuti, si hanno ben 400 denominazioni di insegnamenti (programmazione didattica, a.a. 2014-15). All'insegnamento "Tossicologia" (ssd BIO/14) vengono assegnati mediamente 9 CFU (range 6-12).

Per la professione di Farmacista bisognerebbe però iniziare una riflessione sugli attuali percorsi formativi del CdS in Farmacia nelle diverse sedi, al fine di prevedere per essi degli insegnamenti idonei a dare le relative nuove competenze richieste, assicurare una analogia di detti CdS su tutto il territorio nazionale, garantendo per essi almeno l'80% di uguaglianza tra le diverse sedi.

Nel percorso post-laurea, le Scuole di specializzazione svolgono un'attività fortemente professionalizzante ed esclusiva per i laureati ammessi.

In particolare, la **Scuola di specializzazione in Tossicologia** (attivata presso le Università di Milano, Bologna e Cagliari) fornisce una preparazione unica che, con il conseguimento del Diploma di Specializzazione, permetteva di accedere in ambito pubblico e privato alla professione di Tossicologo.

Le Scuole di Tossicologia non sono state attivate dall'Anno Accademico 2003/04 per disposizione del CUN.

Più di recente, su proposta della Società Chimica Italiana, visto il parere della Società Italiana di Tossicologia, il Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca, con decreto del 19 giugno 2013 (GU 26.06.2013), ha approvato

la tipologia della Scuola di **Specializzazione in Valutazione e Gestione del Rischio Chimico**. Le società scientifiche possono svolgere un ruolo di garanzia, con l'obiettivo di un trasferimento e di un coordinamento nazionale per la formazione delle figure professionali e per il loro inserimento nelle sedi di lavoro pubbliche e private. Le società scientifiche rappresentano uno strumento valido per affrontare in modo integrato i problemi della sicurezza e della salute sul territorio, valorizzano la professionalità con corsi preparatori e di continuo aggiornamento, promuovono una maggiore coesione tra le diverse componenti accademiche, industriali e pubbliche

Sempre nel contesto tossicologico, **la Società Italiana di Tossicologia, SITOX** (fondata nel 1967), è un punto di riferimento per i problemi in settori che richiamano l'attenzione pubblica, quali la sicurezza e la salute nel territorio, negli alimenti, nei farmaci. La SITOX è fortemente impegnata nella valorizzazione degli aspetti scientifici, professionali e regolatori della moderna Tossicologia. Annualmente la SITOX organizza e patrocina corsi di aggiornamento reale su differenti tematiche di stressante attualità.

La formazione del Tossicologo deve prevedere inoltre la certificazione della professionalità, necessaria per l'identificazione inequivocabile dei professionisti (richiesta normativa di accreditamento).

Il Registro Nazionale dei Tossicologi Italiani Certificati (RENTIC) opera nell'ambito della EUROTOX Registration Task Force. Il RENTIC identifica i Tossicologi professionisti e fornisce alle autorità pubbliche un elenco di esperti da chiamare per dare risposte alle differenti emergenze sanitarie ed ambientali. Concludendo, considerando i diversi ambiti in cui il farmacista si deve muovere, è necessario incentivarne e promuoverne la formazione tossicologica.

Quale indiscusso professionista della salute, il farmacista deve acquisire una capacità critica e di sintesi che può provenire solo da un vasto background formativo scientifico.

La formazione potrebbe prevedere un sistema a filiera, dove Università, Scuole di Specializzazione e società scientifiche collaborino per valorizzare il ruolo e la responsabilità della figura professionale, rafforzare le competenze dei professionisti, e contribuire ad un aggiornamento reale su temi in rapidissima evoluzione.

Corso ECM “L’uso dei farmaci in gravidanza e allattamento”

Pavia, 6 ottobre 2014

Maria Luisa Farina

Centro Antiveleni, Dipartimento di Emergenza-urgenza
Azienda Ospedaliera Papa Giovanni XXIII, Bergamo

PREMESSA

In data 6 ottobre si è tenuto, presso la Fondazione Salvatore Maugeri di Pavia, il corso ECM che ha trattato il tema dell’uso dei farmaci in gravidanza e allattamento.

In gravidanza e in allattamento può rendersi necessario l’uso di farmaci per:

- patologie croniche preesistenti,
- patologie acute insorte durante la gravidanza o il puerperio, ma ad esse non correlate,
- condizioni patologiche indotte dalla gravidanza o dall’allattamento.

Si stima che tra il 65% e il 95% delle donne in gravidanza e circa il 70% delle puerpere, nelle prime settimane dopo il parto, assumano farmaci.

In caso di patologia che richiede una terapia farmacologica, la prima preoccupazione deve essere rappresentata dalla sicurezza del feto e del lattante, che è imprescindibile dallo stato di salute della madre.

Problemi metodologici quali le dimensioni del campione, la valutazione degli esiti o la presenza di effetti confondenti, rendono difficoltoso individuare i composti sicuri e quelli pericolosi e di conseguenza incerta la valutazione del rapporto beneficio/rischio di un farmaco in gravidanza e in allattamento.

Inoltre ancora oggi le fonti di informazione più comuni sono oltremodo cautelative: i foglietti illustrativi dei farmaci riportano in circa l’80% dei casi la controindicazione all’uso in “gravidanza e allattamento”, talvolta in contraddizione con le caratteristiche di farmacocinetica della molecola e con i dati della letteratura.

La mancanza di risposte certe e definitive lascia ampio spazio all’emotività e/o alle “impressioni personali”, con conseguenti approcci spesso irrazionali e di segno diametralmente opposto, che vanno da un allarmismo eccessivo e ingiustificato alla sottovalutazione dei rischi reali, approcci che condizionano le decisioni successive circa le prescrizioni terapeutiche

e/o il proseguimento e monitoraggio della gravidanza e/o dell’allattamento.

A fronte di tali problematiche e incertezze, i Centri di Informazione specializzati rappresentano un fondamentale punto di riferimento e sintesi dell’informazione circa i rischi ed i benefici delle diverse terapie. Questi Centri sono il “luogo naturale” dove i dubbi si rapportano alle evidenze sui rischi/benefici e dove è possibile pianificare strategie di intervento per situazioni cliniche problematiche.

GRAVIDANZA

La prima sessione, dedicata all’uso di farmaci in gravidanza, è stata preceduta dalla presentazione di un caso clinico (v. box), la cui conclusione è stata presentata al termine della sessione.

Per secoli la placenta è stata vista come una barriera al passaggio di xenobiotici al feto; convinzione che è venuta meno con la descrizione di cataratta congenita in seguito a rosolia contratta durante la gravidanza (Gregg MN, 1941) e la descrizione di anomalie congenite in neonati esposti in utero a talidomide (McBride WG, 1961) nel 1961.

A seguito degli esiti devastanti della talidomide, i medici hanno considerato, e in parte ancora considerano, qualsiasi farmaco come un “potenziale talidomide”, anche se nei decenni che sono seguiti, i farmaci individuati teratogeni negli essere umani sono stati relativamente pochi.

Caso clinico - La storia di Clara

Clara, 32 anni, affetta da depressione e attacchi di panico, in terapia con un antidepressivo e una benzodiazepina. Alla diagnosi di gravidanza la terapia viene sospesa, in accordo tra psichiatra e ginecologo, per “elevati rischi di teratogeni”. Alla 9° settimana la paziente contatta il TIS per importante ripresa della sintomatologia. Il TIS chiede di essere messo in contatto con i curanti, ma la pz riferisce che questi sono “inamovibili” sulle loro posizioni. Dopo ripetuti contatti telefonici, la paziente, che abita in altra Regione, decide di trasferirsi a Bergamo dove ha un’amica, e dove viene seguita da ginecologo, psichiatra e farmacologo del TIS, porta a termine la gravidanza e con minime variazioni della terapia allatta il suo bambino.

Diversi fattori concorrono a rendere incerta la valutazione del rapporto beneficio/rischio di un farmaco in gravidanza e in allattamento.

Argomento della prima lezione era rappresentato dalla **fisiopatologia della riproduzione**.

L'agente teratogeno esplica il proprio effetto causando sia difetti della morfogenesi, sia aborto spontaneo, morte fetale, ritardo nella crescita intrauterina, parto pretermine o ritardato, anomalie funzionali, effetti a lungo termine (sviluppo cognitivo, leucemie infantili). I difetti della morfogenesi, o malformazioni congenite (MC), sono difetti strutturali e funzionali che si determinano durante lo sviluppo prenatale e che si manifestano alla nascita (o in una minoranza di casi più tardivamente).

Si verificano durante l'organogenesi, originando la maggior parte nel periodo tra la 3° e l'8° settimana dello sviluppo embrionale (5°-10° settimana dall'ultima mestruazione).

Sono difetti molto diversi tra loro, di gravità variabile da minima a severa, e con eziologia differente.

Si tratta di eventi relativamente rari presentandosi nell'1-3% della popolazione generale; solo l'1-2% delle malformazioni congenite è imputabile all'esposizione a farmaci durante la gravidanza, mentre per le restanti sono riconosciute cause genetiche, ambientali o multifattoriali sconosciute.

L'effetto di un farmaco sul prodotto del concepimento dipende dal genotipo dell'embrione (ad esempio la talidomide non si è dimostrata teratogena nei roditori), dalle caratteristiche della molecola, dalla dose e durata dell'esposizione, dalla quantità di sostanza che raggiunge l'embrione, dall'epoca gestazionale in cui il farmaco viene assunto e dalla concomitante interazione di più cause. A seguire è stata presentata e discussa l'**appropriatezza prescrittiva in gravidanza**.

L'appropriatezza prescrittiva è strettamente correlata alla conoscenza.

Ogni anno vengono approvati e immessi sul mercato molti nuovi farmaci; di norma diverse migliaia di pazienti vengono arruolati negli studi, ma la maggior parte sono uomini o donne non in età fertile, e comunque la gravidanza (o la possibilità che questa si verifichi) rappresenta un criterio di esclusione dallo studio. Dato che al momento dell'immissione sul mercato i dati sugli effetti fetali sono molto scarsi o mancanti, le raccomandazioni iniziali derivano dai dati provenienti da studi su animali.

Sono stati presentati i principali meccanismi che regolano il passaggio dei farmaci attraverso la placenta: concentrazione nel plasma materno (dose, farmacocinetica, etc), caratteristiche fisico-chimiche del farmaco (dimensioni, pK, legame proteico, etc), superficie della placenta (aumenta con l'età gestazionale), flusso sanguigno utero-placentare e metabolismo placentare. Infine sono stati presentati studi esemplificativi al fine di discutere le metodologie di studio più appropriate per la valutazione del rischio da farmaci in gravidanza, focalizzando vantaggi e svantaggi di: studi animali, case reports, segnalazioni spontanee, studi caso-controllo, studi di coorte, registri, studi clinici randomizzati e studi di meta-analisi.

Dopo le due lezioni introduttive, e riprendendo il caso clinico presentato nell'introduzione della sessione, è stata presentata la problematica della depressione in gravidanza, con particolare attenzione all'uso di **Antidepressivi serotoninergici e rischio di malformazioni maggiori: una short review**.

Circa il 20% delle donne in gravidanza soffre di disturbi ansiosi e/o depressivi.

Il non trattamento, o il trattamento inadeguato, della depressione in gravidanza implica rischi che si ripercuotono sulla salute della madre (scarsa adesione ai controlli medici, abuso di alcoolici/farmaci/sostanze, alterazioni nello stile di vita - fumo, alimentazione inadeguata, ecc. - comportamento autolesivo/suicidio, depressione postpartum), sul decorso della gestazione (parto pretermine, travaglio precoce/prolungato, aborto spontaneo, maggiore utilizzo di parti con forcipe, distacco placentare/emorragie, maggiore incidenza di feti nati morti) e sulla salute del neonato (basso peso alla nascita, <2500 gr., basso indice di Apgar, elevati livelli di cortisolemia neonatale, maggiore tasso di ricoveri in Unità di Terapia Intensiva Neonatale, alterazioni nel processo di attaccamento materno-fetale/neonatale, rischio di disturbi affettivi in adolescenza), a cui va aggiunto il rischio di ricaduta conseguente alla sospensione/riduzione di terapie di mantenimento.

Per contro, attraverso la presentazione di studi rilevanti sull'uso di SSRI in gravidanza, viene evidenziato come, in base ai dati oggi disponibili, gli SSRI sono gli antidepressivi al momento considerati più sicuri in gravidanza,

A seguito degli esiti devastanti della talidomide, i medici hanno considerato, e in parte ancora considerano, qualsiasi farmaco come un potenziale teratogeno.

in quanto implicano un rischio di malformazioni sostanzialmente sovrapponibile al rischio di donne non esposte ad antidepressivi (2-4%); inoltre, sebbene in alcuni studi sia emerso un rischio relativo maggiore per alcune specifiche malformazioni (cardiache), il rischio assoluto resta molto basso (< 2%).

Nei casi di disturbi depressivi e/o ansiosi di notevole gravità clinica è indicato il trattamento con antidepressivi, trattamento che deve essere valutato in termini di rischio/beneficio in ogni singolo caso, avendo sempre presente che i rischi per il feto correlati alla depressione materna non trattata superano di gran lunga i rischi di gravi conseguenze da farmaco antidepressivo.

La lezione successiva verteva sulle **sostanze d'abuso** in gravidanza.

Dai dati epidemiologici sull'abuso di sostanze stupefacenti nella popolazione generale emerge come circa 2500-3000 gravidanze/anno si verificano in donne che fanno uso di sostanze stupefacenti; il 70-80% delle gravidanze giungono a termine.

Per le principali e più note sostanze d'abuso (*Cannabis*, eroina, cocaina) sono state presentate le più frequenti complicanze ostetriche (aborto spontaneo, distacco di placenta e parto pretermine, etc), neonatali (prematùrità, basso peso alla nascita, SIDS) e il rischio di malformazioni.

Cannabis: sono riportati case reports relativi a difetti congeniti, ma non è stato identificato uno specifico pattern di malformazioni dopo abuso di cannabis in gravidanza.

Eroina: comporta il rischio di morte intrauterina, ritardo di crescita, insufficienza placentare, emorragia post-partum; depressione respiratoria, mortalità neonatale, Sindrome Astinenziale Neonatale (SAN), sindrome da aspirazione del meconio, infezioni. L'overdose causa la morte fetale da asfissia, mentre l'astinenza causa morte fetale, parto pretermine. Fondamentale la stabilizzazione con terapia agonista. Vengono presentati il quadro clinico e la terapia della sindrome da deprivazione neonatale.

Cocaina: oltre alle complicanze ostetriche (ridotta crescita fetale, morte fetale, parto precipitoso) e fetali/neonatali (microcefalia, disfunzioni cardiovascolari, enterocoliti necrotizzanti, emorragie, lesioni ischemiche del SNC, convulsioni), comporta il rischio di

malformazioni a carico del SNC, apparato cardiovascolare, apparato digerente e genito-urinario, anomalie degli arti, Fetal Cocaine Syndrome.

Alcool: quadro complesso, la FASD (Fetal alcohol spectrum disorder) comprende le manifestazioni cliniche e fenotipiche correlate all'assunzione di alcolici in gravidanza: dalla sindrome feto-alcoolica, ai difetti congeniti (a carico di cuore, scheletro, reni, orecchie, occhi, etc), ai deficit a carico di sviluppo e comportamento (ritardo dello sviluppo mentale, deficit intellettivo, disturbi dell'attenzione e della memoria, della motricità fine, del linguaggio, dell'apprendimento, e disturbo Sociale-Adattativo, etc).

Per quanto concerne le nuove droghe (cannabinoidi sintetici, catinoni sintetici, fenetilamine, etc) non sono ancora definiti i loro potenziali rischi teratogeni.

A conclusione della sessione è stato presentato l'esito del caso clinico che aveva introdotto le lezioni della mattinata, seguito da altri casi particolarmente significativi per quanto riguarda le conoscenze e l'appropriatezza prescrittiva; casi nei quali la terapia era stata sospesa, o la nuova prescrizione "negata" o demandata alla consulenza del TIS, consulenza che in circa il 70% dei casi veniva richiesta dalla paziente stessa e solo nel 20% dal medico.

ALLATTAMENTO

Anche la sessione sull'uso di farmaci in allattamento è stata introdotta da un caso clinico (v. box) la cui conclusione è stata presentata al termine della sessione.

Il latte materno è l'alimento ideale per una buona crescita e una buona salute del bambino nei primi mesi di vita, contiene tutte le sostanze che assicurano lo sviluppo ottimale per i primi 6 mesi, è associato ad una riduzione della morbilità e mortalità infantile per patologie infettive, diminuisce il rischio di disordini immunologici, diabete mellito di tipo 1 e tipo 2, malattie gastroenteriche, sovrappeso e obesità, alcuni tumori, SIDS, migliora lo sviluppo psicointellettivo, soddisfa velocemente la sete e la fame del bambino; presenta inoltre non trascurabili vantaggi economici e sociali. Il mancato allattamento e l'uso di sostituti del latte materno ha ripercussioni importanti sulla salute degli individui e delle popolazioni.

Le controindicazioni all'allattamento al seno, riconducibili a problemi di salute della madre (tubercolosi attiva, infezione da HIV nei Paesi sviluppati, uso attivo di droghe e/o incapacità a controllare l'assunzione di alcool, malattia grave che impedisce di prendersi cura del figlio, assunzione di alcuni farmaci - alcuni antiepilettici, oppiacei e le loro combinazioni, iodio 131 radioattivo, chemioterapici citotossici) o del bambino (galattosemia classica, malattia delle urine a sciroppo d'acero, fenilchetonuria) sono molto rare.

L'allattamento al seno è pertanto la norma biologica per la specie umana e produce i migliori risultati in termini di salute individuale e di popolazione, mentre il mancato allattamento e l'uso di sostituti del latte materno ha ripercussioni importanti sulla salute degli individui e delle popolazioni.

Caso clinico - La storia di Irene

Irene, 22 anni, apparentemente sana, in terapia con beta-bloccante per sporadiche aritmie in familiarità per cardiomiopatia ipertrofica (fratello deceduto per morte improvvisa, madre portatrice di PM e defibrillatore).

Partorisce a termine, bambino sano, ma dato l'elevato rischio e l'assoluta necessità di terapia antiaritmica, il cardiologo controindica categoricamente l'allattamento al seno.

Irene, motivata ad allattare, sospende di propria iniziativa la terapia... peraltro con farmaco compatibile con l'allattamento.

Con molta fatica, e con la collaborazione del pediatra ospedaliero, si convince la paziente a contravvenire alle indicazioni del cardiologo, riprendere la terapia e continuare ad allattare.

La prima lezione della sessione pomeridiana, **allattare al seno: perché e come lo si comunica**, ha presentato l'evoluzione culturale dell'allattamento al seno ed ha affrontato tre temi principali, relativi alla

- 1) necessità di promozione/protezione/sostegno dell'allattamento al seno: la promozione viene attuata con politiche e raccomandazioni in senso ampio (es. tutela lavoratrice madre, nidi aziendali, etc); per quanto riguarda le misure di "protezione della salute" (es. legge contro il fumo nei luoghi pubblici), un Codice Internazionale e la legge italiana regolamentano

le strategie di marketing dei sostituti del latte materno; mentre il sostegno compete al sistema educativo, sanitario e sociale;

- 2) alle raccomandazioni: derivate dalle raccomandazioni OMS, suggeriscono per i primi 6 mesi di vita un'alimentazione esclusiva con latte materno, proseguendo l'allattamento, unitamente alla progressiva integrazione della dieta con cibi complementari idonei e sicuri, fino all'età di due anni o oltre;
- 3) infine alle strategie di comunicazione sull'uso dei farmaci in allattamento: fondamentale in proposito la valutazione della compatibilità del farmaco con l'allattamento al seno; qualora non fosse compatibile è indicata la valutazione di una alternativa farmacologica, o della necessità di sospendere l'allattamento, temporaneamente (mantenendo la produzione di latte o con riallattamento) o in modo definitivo.

Nella lezione successiva sono stati affrontati, utilizzando a scopo esemplificativo le pubblicazioni più significative, gli **elementi di farmacocinetica in allattamento**. La quantità di farmaco escreta nel latte dipende da:

- concentrazione plasmatica materna (a sua volta dipendente da dose, biodisponibilità ed emivita);
- caratteristiche fisico-chimiche del farmaco (peso molecolare, liposolubilità, legame proteico nella madre - solo la quota libera può distribuirsi ai tessuti).

Un farmaco è pertanto di scelta in allattamento quando ha una bassa concentrazione plasmatica, un alto legame proteico, è in forma non ionizzata, è poco liposolubile ed ha un PM > di 500 Da.

Gli indicatori dell'escrezione dei farmaci nel latte materno sono rappresentati da:

- rapporto latte/plasma: rappresenta il rapporto tra la concentrazione del farmaco nel latte e quella nel plasma materno; se < 1 tende a passare nel latte in basse quantità, se > 1 tende ad accumularsi nel latte;
- la dose assunta dal bambino attraverso il latte espressa come % della dose materna, standardizzata per il peso: se < 10% indica un farmaco generalmente compatibile con l'allattamento, se < 1% indica una escrezione trascurabile;

L'uso di farmaci in gravidanza e allattamento richiede azioni concertate e mirate alla protezione dei soggetti, alla definizione di raccomandazioni utili e di strategie di comunicazione.

- per i farmaci impiegati anche in età neonatale è possibile stimare la % della dose pediatrica, confrontando la dose assunta attraverso il latte con la dose terapeutica pediatrica comunemente impiegata.

Sono stati inoltre presentati gli elementi di farmacocinetica nel lattante, con particolare attenzione alle variazioni dal neonato prematuro, a quello a termine, e nelle successive fasce di età fino all'adolescenza.

La lezione successiva era focalizzata sulla **terapia farmacologica: controindicazioni, controversie e casi.**

Sono stati affrontati due temi di particolare criticità: il primo riguardante la terapia antiepilettica in allattamento, il secondo la sospensione dell'allattamento mediante somministrazione di cabergolina.

Per quanto concerne la valutazione del rischio/beneficio della terapia antiepilettica, sono stati presentati i dati più salienti della letteratura, nonché i risultati di uno studio condotto nell'arco di 12 mesi dal TIS di Bergamo. Nel periodo in studio, su 7.507 richieste di consulenza sull'uso di farmaci in allattamento, 103 riguardavano i farmaci antiepilettici; il rischio era stato stimato improbabile, possibile e non valutabile rispettivamente nel 74%, 24% e 2% dei casi. Il follow-up è stato possibile solo in 38 casi: hanno allattato al seno 20 dei 31 casi in cui il rischio era stato stimato improbabile e 4 dei 7 casi in cui il rischio era stato stimato possibile. Nessuno dei 24 bambini allattati al seno ha presentato effetti collaterali; anche in presenza di un possibile rischio, la variabilità individuale e un attento monitoraggio clinico ha permesso l'allattamento con successo. L'elevato numero di drop-out era legato al fatto che buona parte del personale sanitario visitava la paziente una sola volta, in urgenza, perdendone poi le tracce.

La cabergolina, agonista dopaminergico a lunga durata d'azione (emivita 13-17 giorni), ha tra le varie indicazioni anche quella della soppressione della lattazione, soppressione che nella maggior parte dei casi è definitiva.

Se la decisione di non allattare è una scelta della donna, non viene richiesta la consulenza al TIS; le motivazioni riferite durante le consulenze erano riconducibili a: decisione della donna successivamente "pentita", pressioni esterne (familiari, medico curante, ecc), produzione di latte insufficiente o poco nutriente, miopia, emicrania, ragadi del capezzolo, assunzione di farmaci, indagini radiologiche (TAC, RMN, rx torace, etc), etc. Le terapie per le quali veniva associata la cabergolina erano rappresentate da farmaci nella gran parte dei casi compatibili con l'allattamento (amoxicillina, cefalosporine, antidepressivi prevalentemente SSRI, antiistaminici, antiasmatici, FANS, etc) mentre il farmaco veniva prescritto da qualsiasi specialista: medico curante, ginecologo, neurologo, ortopedico, radiologo, infettivologo, etc, e a volte anche pediatra.

Si considera sicuramente discutibile l'inibizione definitiva della lattazione per terapie di breve durata, e a maggior ragione per terapie compatibili con l'allattamento al seno. Sono stati infine presentati l'esito del caso clinico introduttivo, seguito da altri casi esemplificativi nei quali la terapia farmacologica era stata interrotta o negata, o l'allattamento era stato sospeso, anche quando i farmaci non rappresentavano un rischio per il lattante.

A conclusione della sessione pomeridiana è stata presentata **l'esperienza del TIS di Bergamo**. Nell'anno 2013 sono state erogate 18.426 consulenze relative all'uso di farmaci in gravidanza e allattamento rispettivamente nel 43% e 57% dei casi. I dati di maggior interesse sono rappresentati dalla figura che richiedeva la consulenza (la donna nel 66% e 72% dei casi e il medico nel 21% e 17% rispettivamente per la gravidanza e l'allattamento); dalla classe di farmaci implicati (per la gravidanza al primo posto i farmaci attivi sul SNC, seguiti dagli antibiotici e dagli antiasmatici, per l'allattamento al primo posto antibiotici e FANS, seguiti dai farmaci attivi sul SNC e dagli antiasmatici); infine dalla valutazione del rischio formulata dal TIS (non aumentato nel 60% e 72% dei casi rispettivamente di gravidanza e allattamento, significativo nell'1% per entrambe, e meritevole di ulteriore valutazione nei restanti casi).

Sono state infine presentate le principali fonti di informazioni (testi, riviste, banche dati, reti, siti web) e valutata la loro completezza, aggiornamento e affidabilità.

Corso ECM “La realtà dei metodi alternativi: vantaggi e limiti”

Milano, 30 settembre 2014

Emanuela Corsini

Dipartimento Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano, Milano

Il giorno 30 settembre 2014 si è tenuto a Milano presso l'Università degli Studi il corso ECM organizzato dalla SITOX dal titolo “La realtà dei metodi alternativi: vantaggi e limiti”.

Al corso hanno partecipato diverse persone provenienti principalmente dal mondo del lavoro.

Se parliamo di metodi *in vitro* in modo specifico questi sono ampiamente utilizzati in tossicologia soprattutto a scopo meccanicistico per identificare specifici meccanismi di azione, evidenziare effetti specie specifici e quindi poco rilevanti per l'uomo, evidenziare la specie tossicologicamente rilevante per l'uomo per limitare la sperimentazione su diverse specie animali, per derivare parametri tossicocinetici (TK) e costruire modelli previsionali, per dare un ordine di priorità delle sostanze da testare *in vivo*.

La giornata di studio è iniziata con la relazione di Emanuela Corsini dal titolo “Metodi *in vitro* tra realtà e fantascienza”, dove sono state affrontate diverse tematiche tra cui lo scenario legislativo, le reali applicazioni in ambito regolatorio dei metodi *in vitro*, l'accettazione a livello dell'OECD, quello che si è ottenuto e quello che bisogna ancora fare. Tra i problemi irrisolti possiamo ricordare: l'estrapolazione dalla concentrazione *in vitro* alla dose *in vivo*, la valutazione degli effetti cronici, il significato della perturbazione dell'espressione genica nel contesto di una reazione avversa *in vivo*, per menzionarne alcuni.

Come aveva scritto Emanuela Testai in un vecchio numero di SITOX Informa: “Il raggiungimento di una completa eliminazione dei modelli animali è un obiettivo purtroppo ancora lontano, ma la ricerca in questa direzione

è un fervido divenire” (SITOX Informa XV n.1 Febbraio-Marzo 2012).

Dal 2012 ad oggi come successo possiamo menzionare la convalida di quattro metodi *in vitro* per valutare il potenziale allergenico delle sostanze chimiche (KeratinosensTM, DPRA, hCLAT, IL-8 Luc assay), che rappresenta sicuramente un ulteriore passo in avanti nella riduzione dell'uso degli animali in tossicologia. Grandi aspettative sono anche rivolte ai metodi *in silico* e, la relazione di Emilio Benfenati, Dipartimento di Ambiente e Salute, IRCCS, dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche “Mario Negri” di Milano, ha cercato di inquadrare la problematica e i rischi di un uso non consapevole di tali metodi, per parlare poi dei nuovi modelli disponibili sviluppati nell'ambito del progetto Europeo SERAUT nella relazione dal titolo “Metodi *in silico*: possibilità e limiti”.

Il corso è quindi proseguito con il punto di vista dell'industria con la relazione di Claudio Bernardi, Accelera Srl, Nerviano, dal titolo “Metodi alternativi: *Integrated Testing Strategies* (ITS) nello sviluppo di nuovi farmaci”, che ha usato l'esempio del farmaco per spiegare come i metodi *in vitro* e *in silico* trovano impiego a livello industriale.

Il corso si è concluso con il punto di vista delle Autorità Competenti con la relazione di Emma Di Consiglio, Dipartimento Ambiente e Prevenzione Primaria dell'Istituto Superiore di Sanità, Roma, dal titolo “Il punto di vista delle autorità regolatorie” che ha cercato di sottolineare come in ambito regolatorio si debba parlare più specificatamente di “strategie alternative” e come queste vengano richieste e utilizzate attualmente nelle varie Legislazioni Europee (Regolamenti (CE) 1107/2009-fitofarmaci; 528/2012-biocidi; 1907/2006-REACH).

La relazione ha poi focalizzato l'attenzione sul futuro evidenziando gli sforzi compiuti a livello Europeo per lo sviluppo di nuove strategie, tenendo in debito conto degli specifici campi di applicazione e del come superare le eventuali limitazioni. Sono state inoltre descritte brevemente le attività svolte dal Network Italiano di PARERE (*Preliminary Assessment Regulatory Relevance*) inserite nelle fasi del Processo di Validazione coordinato dall'EURL-ECVAM.

Ancora aperta la discussione sui metodi alternativi, o più correttamente sulle strategie alternative, alla sperimentazione animale negli specifici campi di applicazione.



MILANO
17-20 MARZO 2015

17° CONGRESSO NAZIONALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI TOSSICOLOGIA

**SICUREZZA, SALUTE E SVILUPPO SOSTENIBILE
 LA TOSSICOLOGIA AL SERVIZIO DELLA SOCIETÀ**

17° CONGRESSO NAZIONALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI TOSSICOLOGIA

**Sicurezza, Salute e Sviluppo Sostenibile
La Tossicologia al servizio della società**

17-20 marzo 2015

Milan Marriott Hotel

Via Washington, 66 - 20146 Milano

CORSI DI AGGIORNAMENTO

1. Valutazione della Sicurezza dei Cosmetici alla luce del Regolamento (UE) 1223/2009

2. Sviluppi e prospettive per la valutazione del rischio dei prodotti fitosanitari in ambito regolatorio

3. Corso di Tossicologia Clinica: Le intossicazioni in ambiente domestico

LETTURE MAGISTRALI

Treccini in Tossicologia: un cubo di Rubik? (Marcello Lotti)

“L’imaging” degli effetti tossici: come coniugare l’elevato contenuto informativo della sperimentazione *in vivo* con il rispetto delle 3R (Paolo Ciana)

Neurotossine presinaptiche animali: dal meccanismo d’azione alla definizione di nuovi modelli animali di neurodegenerazione e rigenerazione periferica (Cesare Montecucco)

SIMPOSI

1. Gli integratori alimentari: dal benessere all’effetto avverso

2. Abitudini alimentari e cancro: epidemiologia, biomarcatori, modelli sperimentali

3. Problemi emergenti da Tossine Naturali

4. Il difficile connubio tra ambiente e salute: il ruolo della ricerca tossicologica

5. Sostanze ad attività ormonale: prospettive nella valutazione

6. Nuovi approcci per la valutazione del rischio: dall’applicazione dei metodi *in silico* all’analisi del *Mode of Action* (MoA) e del *Weight of Evidence* (WoE)

7. Vantaggi e limiti dei metodi alternativi

8. Farmaco Contraffatto

9. Tossicologia preclinica di prodotti biotecnologici e terapie avanzate

10. Sicurezza ed efficacia dei dispositivi medici ad uso topico

11. Tossicologia Clinica: Intossicazioni acute gravi da tossine naturali veicolate da alimenti

12. Tossicologia Clinica: Insufficienza d’organo nelle intossicazioni acute gravi

13. Tossicologia Analitica: Il dato analitico-tossicologico in ambito legale, ambientale, alimentare

14. Tossicologia Analitica: Rilevanza e nuove applicazioni del dato analitico-tossicologico in ambito clinico

15. Meccanismi emergenti in tossicologia

16. Lo stato dell’arte in tema di alcolismo cronico

17. Il ruolo della cinetica nella moderna tossicologia

18. Nuovi biomarcatori in tossicologia

19. Valutazione del rischio chimico in ambito REACH

TAVOLE ROTONDE

1. Finanziamenti per la Tossicologia
2. Rischio chimico in ambiente di lavoro
3. Sicurezza degli alimenti nell’ambito dell’EXPO 2015

SEDE
Milan Marriott Hotel
Via Washington, 66 - 20146 Milano

SEGRETARIA SCIENTIFICA E
PROVIDER ECM
Società Italiana di Tossicologia (SITOX)
Provider ECM Standard N. 621
Viale Abruzzi, 32 - 20131 Milano
Tel.: 02 29520311 | Fax: 02 700590939
E-mail: sitox@segr.it | sitox.congressi@segr.it
Sito: www.sitox.org

SEGRETARIA ORGANIZZATIVA
Start Promotion S.r.l.
Via Mauro Macchi, 50 - 20124 Milano
Tel.: 02 67071383 | Fax: 02 67072294
E-mail: info@startpromotion.it
Sito: www.startpromotion.it

SITOX INFORMA - Periodico della Società Italiana di Tossicologia Fondata nel 1967

Riconosciuta con DPR 16/05/1972, n. 376 - C.F.: 96330980580

Iscritta Registro Persone Giuridiche Prefettura di Milano n. 3512 pag. 606 vol. II

Anno XVII n. 2 - Novembre 2014

Direttore Responsabile: Patrizia Hrelia

Comitato Editoriale: Gioacchino Calapai, Maura Lodovici, Marco Pivato, Emanuela Testai, Aurelia Tubaro, Sarah Vecchio

Segreteria Editoriale: Ida Ceserani

CONSIGLIO DIRETTIVO

Presidente: Carlo Locatelli

Presidente eletto: Patrizia Hrelia

Consiglieri: Isabella Andreini, Gioacchino Calapai, Orazio Cantoni, Maura Lodovici, Emanuela Testai, Aurelia Tubaro

Segretario: Corrado Galli

Past President: Marina Marinovich

Segreteria Organizzativa: Viale Abruzzi, 32- 20131 Milano - Tel 02 29520311- Fax 02 700590939 - E-mail: sitox@comm2000.it - Sito Internet: <http://www.sitox.org>

Impaginazione e stampa: RB stampa e grafica - Torino

SITOX Informa - Registrazione del Tribunale di Milano, N. 332 del 31.05.97

Tariffa Associazioni senza Fini di Lucro: “Poste italiane S.p.A. - Spedizione in abbonamento Postale D.L. 353/2003 (conv. in L. 27/02/2004 n 46) Art. 1, comma 2 e 3

CB-NO/TORINO - ANNO 2010 N 1

Abilitazione n CB-NO02 15/2010 del 02/02/2010