

# NON SOLO TALIDOMIDE: TETRACICLINE, FENMETRAZINA E AMINOFILLINA. L'ALTRA FACCIA DELLE MALFORMAZIONI FETALI NEGLI ANNI CINQUANTA

*Giulia Bovone*

## Introduzione

La scoperta della teratogenicità della talidomide ha rappresentato un punto di rottura nella percezione della sicurezza dei farmaci utilizzati in terapia. Era come se un incantesimo si fosse improvvisamente spezzato. La fiducia del pubblico e l'entusiasmo verso le nuove scoperte farmaceutiche, tipici della mentalità generale della prima metà del Novecento, si erano infranti per sempre di fronte ai dati e alle osservazioni degli scienziati di tutto il mondo, che affermavano il fatto, impensabile all'epoca, che anche un farmaco potesse comportare seri rischi per la salute<sup>1</sup>.

Da quel momento, infatti, iniziarono ad essere introdotti a livello mondiale, o potenziati se già presenti, i meccanismi di farmacovigilanza per garantire l'accesso a prodotti sicuri per la popolazione. Non bisogna però dimenticare che prima dell'immissione in commercio della talidomide erano già disponibili farmaci che, se assunti dalle gestanti durante i primi 3 mesi di gravidanza, potevano essere teratogeni per la prole.

Questa situazione, infatti, complica notevolmente il pagamento dell'indennizzo nei casi in cui i soggetti, pur compatibili con malformazioni talidomide-like, non rientrino perfettamente nei parametri stabiliti dal legislatore. Ad esempio, l'anamnesi della madre potrebbe non essere disponibile, poiché i neonati malformati delle famiglie più povere spesso venivano affidati agli Istituti di carità al momento della nascita proprio a causa delle malformazioni. In questi casi, richiedere un indennizzo può essere davvero difficile per via della mancanza di informazioni sull'assunzione di farmaci da parte della madre durante la gravidanza. In Italia, infatti, ci sono ancora persone che chiedono giustizia, ma non possono portare avanti la loro campagna legale, per mancanza di prove<sup>2</sup>.

In passato, le donne erano spesso vittime di "disease mongering" per una serie di vari fattori. *In primis* perché tradizionalmente identificate come il "sesso debole", quindi più inclini ad ammalarsi, ma anche perché erano proprio loro ad acquistare le medicine per tutta la famiglia, dal momento che il loro ruolo prevedeva il prendersi cura dei bambini, degli anziani e dei malati. Per questo la pubblicità di farmaci indirizzati alle donne era una pratica di successo.

---

<sup>1</sup> SCHULTZ M., *Dark Remedy: The Impact of Thalidomide and its Revival as a Vital Medicine*, in "BMJ. British Medical Journal", n. 322 (2001) (<https://www.bmj.com/content/322/7302/1608.1.full>, consultato a: dicembre 2021).

<sup>2</sup> TERRACINI B., *Talidomide e difetti monolaterali degli arti: il capitolo italiano di una storia infinita*, in "E&P", n. 45 (2021), pp. 302-309 (<https://epiprev.it/interventi/tlidomidice-e-difetti-monolaterali-degli-arti-il-capitolo-italiano-di-una-storia-infinita>, consultato a: dicembre 2021).

Inoltre, a causa della scarsa alfabetizzazione scientifica femminile e al boom economico, che ha portato il farmaco di marca da prodotto per pochi a prodotto di massa, possiamo affermare che gli anni Cinquanta sono stati una vera e propria età dell'oro del medicinale in scatola già pronto.

Lo studio si è concentrato principalmente su quei farmaci di cui si riconosceva l'abuso da parte dei pazienti durante gli anni Cinquanta, a causa di assuefazione o mentalità consumistica. Inoltre i medicinali dovevano avere la caratteristica di essere comunemente disponibili perché da banco o altamente prescritti. Il fattore fondamentale di inclusione di una molecola nello studio, è stata la capacità certa di causare sindromi thalidomide-like di origine non genetica nel feto. Le molecole prese in considerazione hanno effetti negativi sullo sviluppo dell'apparato cardiovascolare e muscolo-scheletrico, e nei casi più gravi provocano la mancanza di uno o più arti e malformazioni scheletriche (piede torto, dita palmate ecc.). Si ritiene utile ribadire come le malformazioni fetali e i meccanismi alla base della loro insorgenza siano un evento patologico in molti casi ancora sconosciuto. Negli ultimi anni è stato scoperto che geneticamente alcune donne o feti possono essere più suscettibili agli agenti teratogeni, e possono rispondere diversamente ad una molecola, creando quadri patologici molto eterogenei<sup>3</sup>.

### **L'abuso di antibiotici negli anni Cinquanta e le tetracicline**

Indubbiamente, gli antibiotici sono una delle categorie di farmaci che hanno avuto un maggiore impatto sulla popolazione umana. Dal 1939, anno della comparsa sul mercato del Prontosil Rosso, improvvisamente migliaia di malattie batteriche mortali divennero curabili grazie ad una semplice pastiglia: nacque il mondo del "super-farmaco". Gli antibiotici, infatti, rappresentavano tutto ciò che la ricerca e l'industria farmaceutica avevano perseguito fin dall'inizio dell'Ottocento. Erano estremamente efficaci, semplici da somministrare, facili da fabbricare e conservare. Proprio per questi motivi, nell'immediato secondo dopoguerra, vi fu un uso sproporzionato di questi farmaci. L'entusiasmo, infatti, portò molti produttori ad indicare la terapia antibiotica non solo come curativa, ma anche preventiva dando luogo a prescrizioni a tappeto di queste specialità. In più, a causa della rudimentalità delle tecniche diagnostiche nel campo della virologia dell'epoca, spesso i medici erano indotti a prescrivere questi farmaci in modo inappropriato anche in caso di patologie virali, o della pressione dei pazienti, che consideravano gli antibiotici farmaci miracolosi<sup>4</sup>. Questo fattore spesso era causa di sovradosaggio domestico dell'antibiotico. In molti casi, infatti, nonostante l'obbligo di prescrizione, era molto facile per il paziente fare pressione sul medico per una nuova somministrazione. La presenza di antibiotici nei prodotti igienici era addirittura percepita dal pubblico come un

<sup>3</sup> BELLO GUTIÉRREZ J., LÓPEZ DE CERAIN SALSAMENDI A., *Fundamentos de ciencia toxicológica*, Madrid, Ed. Díaz de Santos, 2001.

<sup>4</sup> BOST B., *Antibiotic Overuse: The History, Consequences, and Possible Solutions*, Senior Honor these, Biomedical Science, Liberty University (Lynchburg, Virginia), 2017 (<https://digitalcommons.liberty.edu/honors/685/>, consultato a: dicembre 2021).

fattore importante per la sicura efficacia. A metà degli anni Cinquanta addirittura apparve sul mercato Dentamina De Angeli: si trattava di un dentifricio arricchito con l'antibiotico Streptosil (sulfonamide)<sup>5</sup>.

Il fenomeno dell'abuso di antibiotici è un fattore trasversale, che ha interessato la maggior parte dei Paesi del Mondo tra gli anni Cinquanta e Sessanta. In Italia, così come altrove, già a metà degli anni Quaranta erano in commercio numerose classi di antibiotici, principalmente streptomicine, penicilline, sulfonamidi e tetraciline. Quest'ultima classe di antibiotici nacque nel 1945 con la scoperta della clortetraciclina (commercializzata come Aureomicina), presso i Cyanamid - Lederle Laboratories (fig. 1) negli USA. La fortuita scoperta fu fatta da Benjamin Minge Duggar, professore emerito di botanica, che stava lavorando con alcuni campioni di terreno del Missouri, contaminati dal batterio *Streptomyces aureofaciens*<sup>6</sup>. Il successo commerciale delle tetraciline fu legato principalmente al fatto che erano efficaci su un'ampia gamma di batteri, rendendole quindi l'antibiotico quasi perfetto. Oltre alla clortetraciclina furono immesse in commercio anche terramicina, ossitetraciclina e tetraciline di origine sintetica: metaciclina, doxiciclina e minociclina<sup>7</sup>.

La scoperta della teratogenicità della talidomide avviò una campagna di screening di molti farmaci, comprese le stesse tetraciline. I primi studi sulla loro possibile pericolosità furono effettuati dal Dr. Moynahan su embrioni di pollo nel 1962 e avanzando l'ipotesi che la tetraciclina potesse creare malformazioni agli arti simili a quelle riscontrate nei casi di talidomide<sup>8</sup>. Questa ipotesi fu il punto di partenza per una serie di segnalazioni al British Medical Journal di casi di bambini malformati, tra cui uno legato ad una gravidanza in cui la gestante aveva assunto per 12 giorni 250 mg di tetraciclina per bronchite acuta, contratta nelle prime settimane di gravidanza (circa 33 giorni). Il bambino alla nascita presentava una deformità bilaterale della mano, consistente nella sindattilia dell'indice e del medio, senza anulare e mignolo, compresi i metacarpi. Il radio e l'ulna erano entrambi presenti<sup>9</sup>.

Poiché le tetraciline venivano utilizzate anche come prodotti anti-acne, il rischio che le



Fig. 1. Confezione italiana di Aureomicina Lederle - 1961.

<sup>5</sup> AN., *Foglietto illustrativo Dentomicina*, 1955.

<sup>6</sup> RUNTI C., *Fondamenti di chimica farmaceutica*, voll. I-II, Trieste, Ed. Lint, 1970.

<sup>7</sup> AN., *Tetracycline: History, Properties and Uses*, in "UKEssays", (November 2018) (<https://www.ukessays.com/essays/nursing/tetracycline-history-properties-4317.php?vref=1>, consultato a: dicembre 2021).

<sup>8</sup> MOYNAHAN E., *Tetracycline in teeth and bone*, in "The Lancet", n. 279 (1962), pp. 969-970.

<sup>9</sup> CARTER M.P., WILSON F., *Tetracycline and Congenital Limb Abnormalities*, in "BMJ. British Medical Journal" (1962), pp. 407-408 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1925720/?page=1>, consultato a: dicembre 2021).

giovani madri entrassero in contatto involontario con il prodotto era molto reale. Nel 1977 è stato segnalato un caso estremo di un bambino che presentava malformazioni multiple alla nascita: attaccatura delle orecchie bassa, pieghe epicantiche, micrognazia con ipoplasia mandibolare e deformità di entrambe le scapole. Le dita di entrambe le mani mostravano una flessione anormale delle articolazioni metacarpo-falangee e l'estensione delle articolazioni interfalangee con il secondo dito che si sovrapponeva al terzo dito della mano sinistra. Cardiomegalia, ipoplasia genitale e grave piede torto completavano le anomalie. L'analisi di eventuali aberrazioni cromosomiche dei genitori diede esito negativo e la madre dichiarò di aver assunto una combinazione di tetracicline (170-340 mg al giorno) per il trattamento dell'acne durante il primo mese di gravidanza<sup>10</sup>.

Oggi la teratogenicità delle tetracicline è riconosciuta dalla comunità scientifica internazionale. L'uso del farmaco durante il primo trimestre di gravidanza provoca lo scolorimento permanente dei denti nel feto (di aspetto giallo o marrone), nonché la compromissione della crescita delle ossa lunghe fetali. Le tetracicline possono causare effetti dannosi anche a dosi terapeutiche. Il massimo consigliato per un adulto è di 1 g di tetraciclina al giorno, da suddividere a intervalli di 12 o 6 ore<sup>11</sup>. Anche in passato i quantitativi erano simili, ma la possibilità di un sovradosaggio era un evento molto comune a causa dell'abitudine di vendere le tetracicline in polvere, da porzionare a cucchiari. La confezione di Aureomicina Lederle mostrata nella foto fu prodotta nel 1961 e conteneva l'antibiotico mescolato con cacao, latte in polvere e vanillina. Già questa formulazione metteva in difficoltà il paziente, in quanto era molto difficile con le tecnologie domestiche dell'epoca pesare correttamente il grammo di prodotto, in quanto cucchiari e cucchiaini spesso non sono di dimensioni standard. Inoltre, in Italia non era ancora obbligatorio indicare la teratogenicità sul foglietto illustrativo. Questo spiega perché l'Aureomicina Lederle ne sia sprovvista, mentre è presente sul foglietto illustrativo della coeva Conciclina ILFI (Istituto Luso Farmaco d'Italia)<sup>12</sup>.

## Preludin

La fenmetrazina fu sintetizzata per la prima volta da Thomä e Wick nel 1952 e venne brevettata dalla tedesca Boehringer-Ingelheim già lo stesso anno<sup>13</sup>. La molecola approdò sul mercato nel 1954 per soddisfare la necessità di farmaci dimagranti anoressizzanti che non presentassero i pesanti effetti collaterali delle anfetamine, come insonnia, ipereccitabilità, nervosismo e un alto tasso di dipendenza<sup>14</sup>. Il nome commerciale del prodotto era "Preludin" (fig. 2), e ve-

<sup>10</sup> CORCORAN R., CASTLES J.M., *Tetracycline for acne vulgaris and possible teratogenesis*, in "BMJ. British Medical Journal" (1977), pp. 807-808.

<sup>11</sup> SHUTTER M., AKHONDI H., *Tetracycline*, StatPearls Publishing, Treasure Island (Florida), 2021 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549905/>, consultato a: dicembre 2021).

<sup>12</sup> AN., *Foglietto illustrativo Conciclina ILFI*, 1964.

<sup>13</sup> THOMÄ O., WICK H., *Über einige Tetrahydro-1,4-oxazine mit sympathicomimetischen Eigenschaften*, in Arch. Exp. Pathol. Pharmacol. (1954) 222: 540.

<sup>14</sup> MARTEL A., *Preludin (phenmetrazine) in the treatment of obesity*, in "Canadian Medical Association Journal", n. 76 (1957), pp. 117-120 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1823494/>, consultato a: dicembre 2021).



Fig. 2. Un tubo di *Preludin* - 1961?

Fig. 3. «*Madri: non prendete Preludin. Potrebbe essere pericoloso quanto il talidomide*». Dal quotidiano italiano *Corriere della Sera* 1962.

niva venduto principalmente in tubetti di alluminio da 20 compresse. Il farmaco fu descritto come un prodotto innovativo, caratterizzato dalla pressoché totale assenza di effetti collaterali e da una maggiore efficacia rispetto all'efedrina, tanto da essere addirittura raccomandato nel trattamento dell'obesità infantile, ma dalle successive valutazioni cliniche, emerse immediatamente un'altra realtà.

Già nel 1957 cominciarono ad apparire le prime segnalazioni di clinici (Bethell, Clein, Lubenthal) che evidenziavano la tendenza del Preludin a provocare grave dipendenza, così come la presenza degli stessi effetti stimolanti delle anfetamine. Una delle testimonianze più interessanti su questo fattore fu “*Psicosi e dipendenza da fenmetrazina (Preludin)*” del Dottor John Evans, attivo al Maudley Hospital, pubblicata su *Lancet* il 22 agosto 1959. In questo studio l'autore citò il fatto che tra i suoi pazienti che usavano il Preludin, molti svilupparono una forte dipendenza, in alcuni casi anche manifestazioni psicotiche, come sentire voci o allucinazioni<sup>15</sup>.

Il dottor Glatt riportò addirittura in una lettera al *British Medical Journal* il caso di un uomo che arrivò ad assumere ben 50 compresse di Preludin al giorno<sup>16</sup>, in quanto all'inizio questo prodotto era liberamente vendibile, senza necessità di prescrizione medica.



<sup>15</sup> EVANS J., *Psychosis and addiction to phenmetrazine (Preludin)*, in “*The Lancet*”, n. 274 (1959), pp. 152-155 (<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0140673659905628>, consultato a: dicembre 2021).

<sup>16</sup> GLATT M.M., *Toxic Psychosis caused by “Preludin”*, in “*BMJ. British Medical Journal*”, n. 1 (1957), pp. 460-461 (<https://www.bmj.com/content/1/5016/460.3>, consultato a: dicembre 2021).

Il Preludin suscitò molto interesse nel 1962 (fig. 3), quando sul *British Medical Journal* fu pubblicata una lettera a firma dei clinici Powell e Johnstone in cui si riportavano varie osservazioni su alcune gravidanze ed il loro esito, in pazienti che facevano uso abituale di Preludin. I due medici riferirono che tra il 1958 e il 1960 si verificarono diversi casi di asfissia alla nascita ed il decesso di un neonato poche ore dopo il parto. Le autopsie rivelarono la presenza di anomalie dello sviluppo, soprattutto a carico dell'apparato vascolare, e una disposizione anomala dei visceri, con concentrazione degli organi verso un lato del corpo del soggetto. Le madri avevano assunto il farmaco continuativamente nella dose di una compressa da 25 mg tre volte al giorno, durante le prime settimane di gravidanza (dalla 4 alla 12 settimana), non rendendosi conto di essere incinte<sup>17</sup>.

Sempre nel 1962, il dottor Moss della Royal Infirmary di Blackburn inoltrò al *British Medical Journal* le sue osservazioni su un caso di una donna che usava abitualmente anoresizzanti. Non accorgendosi di essere gravida, continuò ad assumere Preludin fino a otto settimane. Il bimbo alla nascita presentava malformazioni a entrambi gli arti inferiori e anche a una mano. Lo sviluppo delle gambe fu descritto come normale fino a metà polpaccio, poi interrotto bruscamente con lo sviluppo di un piccolo piede, caratterizzato dalla presenza del pollice e nient'altro. Infatti, da un'analisi radiografica, non erano presenti le ossa del tarso, del metatarso e delle falangi. Una mano si era sviluppata normalmente, mentre l'altra presentava sindattilia del terzo e quarto dito con assenza del mignolo. Fortunatamente, il bambino sopravvisse<sup>18</sup>.

La natura anfetaminica della molecola e le segnalazioni portarono al ritiro precauzionale del farmaco, o alla sua dispensazione tramite prescrizione medica, in tutt' Europa. Alla fine del 1962 ci fu una limitazione della circolazione del farmaco nel Regno Unito, Spagna, Olanda e Danimarca. La Svezia aveva già optato per una stretta sul Preludin nel 1959, per limitarne l'uso ricreativo, per poi ritirarlo definitivamente dal mercato nel 1965<sup>19</sup>. L'azienda produttrice cercò di riconquistare il mercato europeo con la fendimetrazina, la molecola precursore della fenmetrazina, commercializzata con il nome di Prelu-2, ma per gli effetti simil-anfetaminici fu regolamentata già da subito e non godette dello status di farmaco da banco come il Preludin<sup>20</sup>.

In tutto il mondo, tuttavia, non furono mai stabilite restrizioni alla circolazione della fenmetrazina. Infatti, questa molecola diventò l'anfetamina più utilizzata negli anni Sessanta e Settanta negli Stati Uniti, conosciuta con il nome della strada di "Bam"<sup>21</sup>. Nei tempi moderni, la fenmetrazina ed il suo precursore sono ancora ampiamente utilizzati come ano-

<sup>17</sup> POWELL P.D., JOHNSTONE J.M., *Phenmetrazine and Foetal Abnormalities*, in "BMJ. British Medical Journal", n. 2 (1962), p. 1327 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1926567/?page=1>, consultato a: dicembre 2021).

<sup>18</sup> MOSS P.D., *Phenmetrazine and Foetal Abnormalities*, in "BMJ. British Medical Journal", n. 2 (1962), p. 1610 (<https://www.bmj.com/content/2/5319/1610.1>, consultato a: dicembre 2021).

<sup>19</sup> BRECHER E., *The Swedish Experience*, Editors of Consumer Reports Magazine, 1972 (<https://www.druglibrary.org/schaffer/LIBRARY/studies/cu/CU39.html>, consultato a: dicembre 2021).

<sup>20</sup> Tabella II (1971), Convenzione sulle sostanze psicotrope dell'ONU.

<sup>21</sup> DASH L., *Rosa Lee: A generational tale of poverty and survival in urban America*, New York, Ist. Ed., 1996.

ressizzanti in Corea del Sud<sup>22</sup>, dove nel 2016 il Preludin è passato dall'essere indicato come sostanza stupefacente a prodotto di libera vendita<sup>23</sup>.

Negli ultimi anni sono stati condotti diversi studi relativi alla teratogenicità del Preludin e del suo precursore. Essi hanno confermato il fatto che le molecole della classe delle anfetamine sono in grado di superare la barriera placentare e creare alterazioni nello sviluppo del cuore e dei vasi sanguigni, nonché una riduzione del numero dei neuroni<sup>24</sup> e un netto abbassamento della concentrazione di acido folico<sup>25</sup>, entrambi indicatori di una possibile fetotossicità. Nel 2012 è stato pubblicato su *Nature* uno studio di Oei, Kingsbury e Dhawan, che conteneva alcuni dati sull'esposizione in utero alle anfetamine e sull'esito della gravidanza. Esso evidenziava un rischio per il nascituro 15 volte maggiore di sviluppare qualsiasi difetto congenito, un rischio 26 volte maggiore di anomalie cardiovascolari e un rischio 38 volte maggiore di anomalie muscoloscheletriche, se la madre aveva assunto anfetamine in gravidanza<sup>26</sup>. Lo studio di Oei et al., però, ha anche evidenziato che dati simili erano presenti in quelle madri che avevano assunto sostanze vasoattive durante la gestazione, quindi sarebbero necessari ulteriori studi per approfondire i risultati<sup>27</sup>.

Un'analisi dei potenziali effetti teratogeni derivanti dall'uso di anoressizzanti in gravidanza, tra cui Preludin e fendimetrazina, è stata pubblicata nel 2021 su "*Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology*". Nonostante la conferma e l'accoglimento delle osservazioni di Powell, Johnston e Moss circa la teratogenicità delle molecole in questione, lo studio, secondo gli stessi autori, non era esaustivo in quanto analizzava un vasto campione di molecole, e quindi peccava di specificità. Inoltre, sono state escluse le gravidanze di quei soggetti che già usavano abitualmente, prima della gravidanza, Preludin e fendimetrazina. Gli autori, inoltre, hanno riferito che le coorti di studio erano troppo piccole per qualsiasi generalizzazione, ma i dati che emergono sono degni di nota. Negli ultimi anni sempre più donne sono venute a contatto con farmaci anoressizzanti per dimagrire e, nel caso di gravidanze non programmate, si spiega perché siano aumentati i casi di parto pretermine, nati sottopeso e aumento dei difetti del tubo neurale<sup>28</sup>.

<sup>22</sup> JEONG CHOI E., YEOL HAN J., *Pregnancy outcomes after inadvertent exposure of anti-obesity drugs during pregnancy*, in "*Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology*", 48 (2021), pp. 514-522 (<https://ceog.impress.com/EN/10.31083/j.ceog.2021.03.2331>, consultato a: dicembre 2021).

<sup>23</sup> MFDS. Description: appetite suppression regulation is released. Cheongju: Ministry of Food and Drug Safety. 2016. Available at: [https://www.mfds.go.kr/brd/m\\_100/view.do?seq=32976](https://www.mfds.go.kr/brd/m_100/view.do?seq=32976).

<sup>24</sup> MEAMAR R. et al., *Toxicity of ecstasy (MDMA) towards embryonic stem cell-derived cardiac and neural cells*, in "*Toxicol in Vitro*", n. 24 (2020), pp. 1133-1138 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20230888/>, consultato a: dicembre 2021).

<sup>25</sup> KEATING E. et al., *Folic acid uptake by the human syncytiotrophoblast: interference by pharmacotherapy, drugs of abuse and pathological conditions*, in "*Reproductive Toxicol*", n. 28 (2009), pp. 511-520 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19616087/>, consultato a: dicembre 2021).

<sup>26</sup> OEI J., KINGSBURY A., DHAWAN A. et al., *Amphetamines, the pregnant woman and her children: a review*, in "*Journal of Perinatology*", n. 32 (2012), pp. 737-747 (<https://www.nature.com/articles/jp201259>, consultato a: dicembre 2021).

<sup>27</sup> Ibid.

<sup>28</sup> JEONG CHOI E., YEOL HAN J., *Pregnancy outcomes after inadvertent exposure...*, op. cit.

## Aminofillina

L'aminofillina è il sale etilendiamminico della teofillina (dimetilxantina), una molecola naturalmente contenuta nelle foglie di tè e caffè<sup>29</sup>. La teofillina fu isolata per la prima volta nel 1888 dal tedesco Albrecht Kossel ed entrò in terapia nel 1902 come diuretico. Ci vollero altri vent'anni per comprendere le potenzialità terapeutiche associate all'utilizzo di molecole della famiglia delle xantine nella cura dell'asma, in seguito alle osservazioni di Samson Hirsch<sup>30</sup>. L'aminofillina fu immessa sul mercato nel tentativo di compensare il bas-

so effetto terapeutico della teofillina. Infatti, rispetto a quest'ultima, l'aminofillina ha un'azione meno potente, ma è più solubile in acqua ed è più veloce nello svolgere il suo effetto farmacologico<sup>31</sup>. In Italia i marchi più diffusi sul mercato negli anni Cinquanta erano Aminomal Malesci (fig. 4 compresse da 0.1g di principio attivo) e Tefamin (fig. 5 compresse da 0.1g, enterolo da 0.1g, fiale iniettabili da 0.48g di principio attivo e 0,24 g). Tefamin era presente come marchio commerciale, sempre negli stessi anni, anche in Spagna, distribuito dai Laboratorios Ausonia S.A., e in Svizzera.

Il marchio Tefamin comparve già nel 1936, di libera vendita, come testimoniano le inserzioni sulla "Domenica del Corriere" o "Illustrazione Italiana", due quotidiani molto popolari all'epoca. La pubblicità stessa consiglia inoltre di utilizzare 1-3 compresse al giorno, per prevenire attacchi asmatici o angina pectoris<sup>32</sup>. Anche le confezioni di Tefamin precedenti agli anni Sessanta non indicano l'obbligo del medico di prescrivere il prodotto, quindi si può



Fig. 4. Tubo di *Aminomal Malesci* anni Sessanta.

Fig. 5. A sinistra un tubo *Tefamin* fine anni Quaranta inizio Cinquanta, a destra alcune confezioni *Tefamin* anni Sessanta. Da segnalare su quelle più recenti la frase in rosso «Questo medicinale deve essere prescritto da un medico» che manca in quella di sinistra.

<sup>29</sup> Food Surveillance Information Sheet Number 103, su [archive.food.gov.uk](http://archive.food.gov.uk), MAFF Archive.

<sup>30</sup> SCHULTZE-WERNINGHAUS G., MEIER-SYDOW J., *The clinical and pharmacological history of theophylline: first report on the bronchospasmolytic action in man by S. R. Hirsch in Frankfurt (Main) 1922*, in "Clinical Allergy", n. 12 (1982), pp. 211-215 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7042115/>, consultato a: dicembre 2021).

<sup>31</sup> MADER T.J., SMITHLINE H.A., DURKIN L., SCRIVER G., *A randomized controlled trial of intravenous aminophylline for atropine-resistant out-of-hospital asystolic cardiac arrest*, in "Academic Emergency Medicine", n. 10 (2003), pp. 192-197 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7042115/> consultato a: dicembre 2021).

<sup>32</sup> AN., Pubblicità Tefamin, in "La Domenica del Corriere" (1936).



presumere che a metà degli anni Cinquanta fosse possibile entrare in una farmacia e acquistare il medicinale senza alcuna restrizione. L'aminofillina ha avuto vita lunghissima sul mercato italiano ed estero, venendo quasi del tutto soppiantata in terapia con l'avvento degli antiasmatici beta-bloccanti. Da notare, però, che già nel 1962 questa molecola è stata oggetto di vari studi per capire se esistesse una possibile correlazione tra l'assunzione di Tefamin e Aminomal durante la gravidanza e lo sviluppo di malformazioni agli arti inferiori in particolare piede torto, come si registra nell'embriopatia talidomidica<sup>33</sup>.

Negli anni Sessanta gli studi degni di nota erano pochi e frammentari, poiché nel 1964 comparve sul mercato il propanololo, un beta-bloccante di prima generazione, che presto monopolizzò il mercato mondiale<sup>34</sup>. Infatti, a parte le osservazioni di Georges e Denef sulle anomalie dello sviluppo fetale delle dita, datate 1968, poco è stato scritto in quegli anni<sup>35</sup>. Analisi più approfondite sulla teratogenicità dell'aminofillina sono state pubblicate a partire dagli anni Novanta. Già nel 1990 Park, Schmer e Meyers hanno sottolineato l'effetto teratogeno dell'aminofillina sul sistema cardiovascolare negli animali da laboratorio<sup>36</sup>. Nel 2003 è stato pubblicato sul *Clinical Drug Investigation* uno studio ungherese condotto da Czeizel et al., che mirava a studiare le possibili correlazioni tra l'uso orale di aminofillina durante la gravidanza e lo sviluppo di anomalie scheletriche. Il campione considerato è stato di quasi 50.000 gravidanze tra il 1980 e il 1996. Confrontando le madri che hanno utilizzato aminofillina nei primi tre mesi di gravidanza con la popolazione di controllo, è emersa un'associazione tra uso di aminofillina e anomalie congenite dell'apparato muscolo-scheletrico, in particolare pectus excavatum/carinatum (3,5 volte in eccesso) e possibile associazione tra aminofillina, piede torto e palatoschisi posteriore. Esiste anche la possibilità che alcune madri siano geneticamente più suscettibili di altre agli effetti dell'aminofillina<sup>37</sup>. Lo studio, infatti, ha riportato anche molti casi di madri che hanno utilizzato il farmaco, nelle stesse dosi e con le stesse modalità, ma non hanno avuto effetti collaterali sullo sviluppo della prole. Al giorno d'oggi, per precauzione, l'aminofillina non viene utilizzata durante la gravidanza se non per grave necessità<sup>38</sup>.

<sup>33</sup> MUSELLA M., *Gli oscuri alleati del farmaco pericoloso*, in "Corriere della Sera" (25 agosto 1962).

<sup>34</sup> BLACK J.W., CROWTHER A.F. et al., *A new adrenergic*, in "The Lancet", n. 283 (1964), pp. 1080-1081 ([https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(64\)91275-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(64)91275-9/fulltext), consultato a: dicembre 2021).

<sup>35</sup> GEORGES A., DENEFF J., *Les anomalies digitales: manifestations tératogéniques des dérivés xanthiques chez le rat* [Digital anomalies: teratogenic manifestations from xanthine derivatives administered to rats]. *Arch Int Pharmacodyn Ther.*, n. 172 (1968), pp. 219-222.

<sup>36</sup> PARK J.M., SCHMER V., MEYERS T.L., *Cardiovascular anomalies associated with prenatal exposure to theophylline*, in "South Medical Journal", n. 83 (1990), pp. 1487-1488 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2251542/>, consultato a: dicembre 2021).

<sup>37</sup> CZEIZEL A., PUHÓ E., BÁRTEFAI Z., SOMOSKÖVI A., *A Possible Association between Oral Aminophylline Treatment during Pregnancy and Skeletal Congenital Abnormalities*, in "Clinical Drug Investigation", n. 23 (2003), pp. 803-816 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17536894/>, consultato a: dicembre 2021).

<sup>38</sup> AN., *Farmakon in gravidanza*, Momento Medico (ASPEN Italia), Salerno, 2018 ([http://www.medtopics.it/periodici/articolo.12.2018/assets/18a10050\\_05\\_18.pdf](http://www.medtopics.it/periodici/articolo.12.2018/assets/18a10050_05_18.pdf), consultato a: dicembre 2021).

## Conclusioni

La farmacovigilanza moderna non è certo paragonabile a quella nascente degli anni Cinquanta, creata in seguito allo scandalo della talidomide, ma è di vitale importanza sottolineare che la sua evoluzione è ancora lontana dall'essere considerata conclusa.

In questo processo, lo storico della farmacia è di fondamentale importanza, in quanto figura esperta, che sa reperire fonti e portare alla luce possibili preparazioni farmaceutiche dimenticate, a supporto del sistema giudiziario, dove molti magistrati o politici chiamati a decidere su questioni di questo genere si trovano senza strumenti o conoscenze per prendere la giusta decisione in materia. Lo studio si è concentrato su farmaci ampiamente disponibili tra i primi anni Cinquanta e il 1958, proprio per cercare possibili molecole teratogene che potessero essere assunte senza restrizioni, o accidentalmente sovra-dosate dalle donne in gravidanza. Alla luce di quanto scoperto, è ragionevole ipotizzare che alcuni neonati con malformazioni simili alla talidomide, venuti alla luce negli anni precedenti alla sua commercializzazione, possano essere tali a causa di diverse molecole assunte dalla madre gestante, ma ugualmente pericolose per il feto. Per questo motivo è necessario effettuare ulteriori studi storici e farmacologici sulle modalità e sui dosaggi di somministrazione del farmaco nelle donne in gravidanza negli anni Cinquanta. Solo così sarà possibile comprendere con precisione questi fenomeni e fornire un adeguato materiale storico-farmaceutico a coloro che dalla nascita attendono il riconoscimento dei propri diritti.

**Giulia Bovone**

Accademia Italiana di Storia della Farmacia  
*lafarmaciadepoca@libero.it*

## NOT JUST THALIDOMIDE: TETRACYCLINES, PHENMETRAZINE AND AMINOPHYLLINE. THE OTHER SIDE OF FETAL MALFORMATIONS IN THE 1950'S

### *Abstract*

Even if more than sixty years have passed since the thalidomide scandal, this topic is still very actual. In these later years, different international studies underlined that maybe at that time there were on the market other molecules like tetracyclines, phenmetrazine and aminophylline that could result in thalidomide-like fetal malformations if taken in the first three months of pregnancy. This study analyzes the possibility that this could be more than a hypothesis through the evidence that only history of pharmacy can provide to help to those babies born in the early 1950's, now adults, to finally get the knowledge needed to see their rights recognized.