

# Schwangere, Stillende und (gestillte) Kinder: Stiefkinder der Pharmakotherapie? (Teil 2)

Barbara Lardi

**Die Versorgungssicherheit mit Medikamenten bei Schwangeren, Stillenden und Kindern ist oft nicht gewährleistet. Nicht einmal alle Medikamente aus der Liste der von der WHO als essentiell bezeichneten Medikamente sind in der Schweiz erhältlich.**

Zum einen verschwinden geprüfte und sichere Medikamente wegen fehlender Rentabilität vom Markt oder wirksame Medikamente werden aus demselben Grund schon gar nicht erst für eine bestimmte Indikation registriert. Zum anderen sind vorhandene Medikamente nicht auf Wirksamkeit und Sicherheit bei Schwangeren, Stillenden oder Kindern getestet. Im zweiten Teil dieses Artikels werden die Seite des Gesetzgebers und dessen Bemühungen zur Verbesserung der aktuellen Situation mit der Revision des HMG beleuchtet und die Möglichkeit von randomisierten Studien an Schwangeren und deren Betreuung im Sinne von «pharmaceutical care» diskutiert.

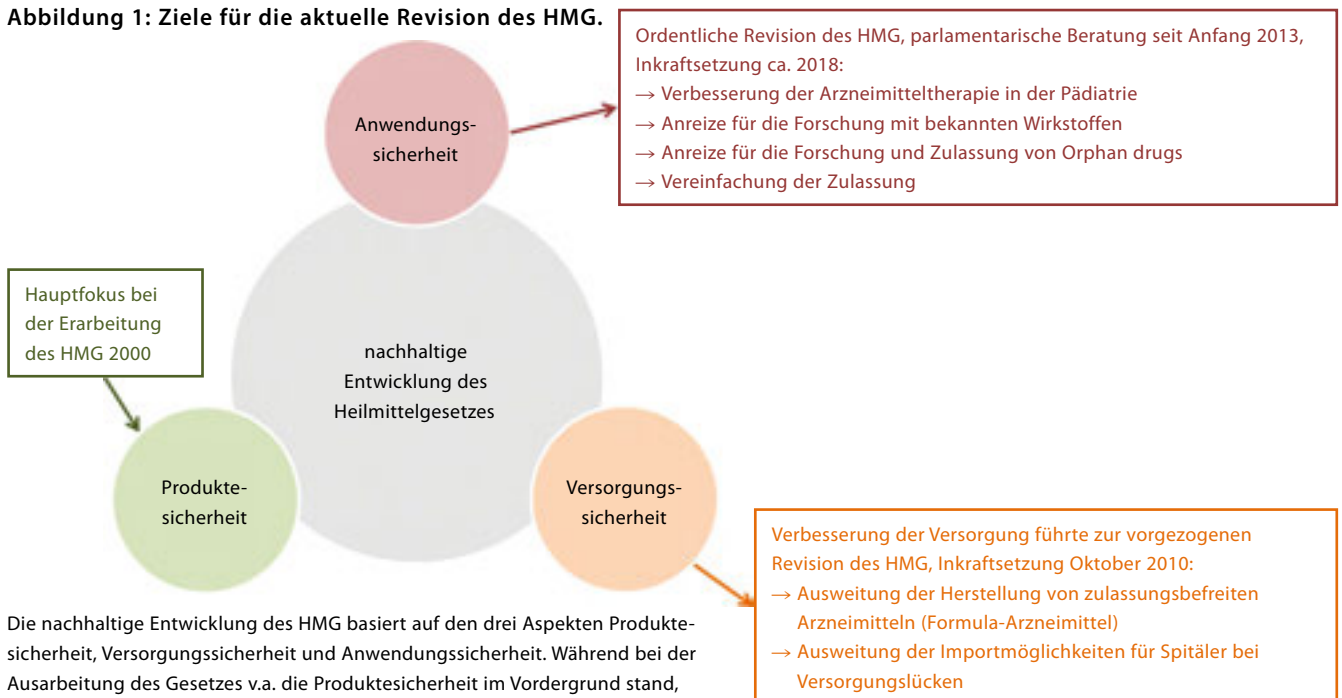
## Prüfkonzepte in der Pädiatrie und in der Geburtshilfe: Stand der Behörden

Die im Heilmittelgesetz (HMG) verlangte Sorgfaltspflicht beim Umgang mit Heilmitteln verlangt grundsätzlich den Einsatz von zugelassenen Arzneimitteln. Bei vulnerablen Gruppen wie Kindern und Schwangeren kann die Versorgung in der Praxis aber nur über den «off-label use» und/oder den Einsatz von nicht zugelassenen Arzneimitteln sichergestellt werden. Das ist rechtlich zulässig, sofern die Regeln der medizinischen und pharmazeutischen Praxis eingehalten werden und der Arzt den Patienten über die medizinischen und wirtschaftlichen Folgen

aufklärt und dies angemessen dokumentiert. Dies ist mit einem beträchtlichen Mehraufwand für den behandelnden Arzt verbunden – hier besteht Handlungsbedarf. Die Entwicklung des HMG und die Ziele für die aktuelle Revision des HMG sind in Abbildung 1 schematisch dargestellt.

In der EU muss seit 2008 für jedes neu zugelassene Arzneimittel ein pädiatrisches Prüfkonzept vorgelegt werden, in welchem das geplante Entwicklungsprogramm für eine Anwendung bei Kindern beschrieben wird (Ausnahmeregelungen sind möglich). In der Schweiz wurde im gleichen Jahr eine Motion eingereicht, welche dazu führte, dass das Thema Kinderarzneimittel bei der Revision des HMG aufgenommen wurde. Die Verbesserung der Arzneimitteltherapie in der Pädiatrie basiert auf drei Säulen:

Abbildung 1: Ziele für die aktuelle Revision des HMG.



Die nachhaltige Entwicklung des HMG basiert auf den drei Aspekten Produktsicherheit, Versorgungssicherheit und Anwendungssicherheit. Während bei der Ausarbeitung des Gesetzes v.a. die Produktesicherheit im Vordergrund stand, wurde bei der vorgezogenen Revision auf die Behebung der Versorgungssengpässe fokussiert. Bei der ordentlichen Revision steht die Anwendungssicherheit im Zentrum, und damit auch die Sicherheit der Anwendung von Medikamenten bei vulnerablen Gruppen.

**6** 1. Pädiatrisches Prüfkonzept  
(Art. 54a HMG)

In Anlehnung an die EU soll für jedes Arzneimittel im Hinblick auf die Zulassung ein pädiatrisches Prüfkonzept erstellt werden, welches die Anforderungen an die Entwicklung des Arzneimittels in der Pädiatrie festlegt. Im Gegenzug dazu werden die pharmazeutischen Firmen mit einer Verlängerung des Patentschutzes um sechs Monate belohnt.

Ähnliche Prüfkonzepte wären auch in der Geburtshilfe wünschenswert. Dies ist allerdings kaum umsetzbar, da ein Alleingang der Schweiz diesbezüglich schwierig wäre.

2. Anerkennung von medizinischen Richtlinien (Art. 26 HMG)

Die anerkannten Regeln der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaften müssen generell beachtet werden. Neu kann der Bundesrat diese Regeln näher umschreiben mit dem Ziel, eine schweizweite Harmonisierung zu erreichen und zu verhindern, dass an jedem Spital andere Therapieschemen verwendet werden. Dies soll auf Verordnungsstufe präzisiert werden und es bleibt zu diskutieren, inwieweit eine Richtlinie als verbindlich erklärt werden kann bzw. zur Vorschrift wird und wo die Behandlungsfreiheit des Arztes stärker zu gewichten ist.

3. Nationale pädiatrische Datenbank (Art. 67b HMG)

Um die Anwendungsinformation für den «off-label use» transparent und verfügbar zu machen, wird eine nationale Datenbank für die Arzneimitteltherapie in der Pädiatrie geschaffen. Bei Bedarf kann der Bundesrat diese auf weitere Bevölkerungs-

gruppen ausdehnen (z.B. schwangere und stillende Frauen, geriatrische Patienten). Dieses Vorhaben läuft bereits als Pilotprojekt von Bund, Kantonen, USZ und Kinderkliniken A (SWISS PED DOSE).

Auch für die Geburtshilfe sollte sich die rechtliche Situation durch die Revision des HMG verbessern. Auf Vorstoss der SAPP hin haben Gespräche mit dem BAG stattgefunden. Daraufhin wurden in einer Masterarbeit im Juli 2014 alle in den Schweizer Geburtshilfezentren verwendeten Medikamente zusammengetragen.

Die Anwendungssicherheit wird durch die rechtliche Grundlage einer Anwendungsdatenbank und die Anwendbarkeit von medizinischen Richtlinien verbessert. Die Versorgungssicherheit soll durch Anreize für die Forschung mit bekannten Wirkstoffen und «orphan drugs» sowie vereinfachten Zulassungen gesteigert werden. Das Thema «off-label use» wird uns jedoch noch lange beschäftigen, da die Tendenz zu engeren Indikationsstellungen in der Pharmaindustrie beobachtet wird, was unweigerlich zu mehr Anwendungen im «off-label use» führen wird.

Referat von Dr. med. vet.  
Urs Schneeberger, BAG Sektion Heilmittelrecht

**Randomisierte Studien für Schwangere: Utopie oder Realität?**

Auch wenn die Datenlage bei vielen Wirkstoffen zu wünschen übrig lässt, wurde doch schon einiges erreicht. Mit einigen Beispielen von randomisierten Studien an schwangeren Frauen soll aufgezeigt werden, dass auch in diesem Bereich eine evidenzbasierte Therapie möglich ist (vgl. Tabelle 1).

Exemplarisch soll hier Magnesiumsulfat besprochen werden. Magnesiumsulfat wurde in der Geburtshilfe vorwiegend in den USA als Tokolytikum einge-

setzt und gilt weltweit als Mittel der Wahl zur Prävention und Therapie von eklampthischen Anfällen. Im Zuge dieser Anwendung wurde beobachtet, dass es auch einen neuroprotektiven Einfluss auf das Neugeborene hat. Wurde Magnesiumsulfat bei spontaner Wehentätigkeit, vorzeitigem Blasensprung oder drohender Frühgeburt zwischen der 24 und 32 SSW verabreicht (i.v.), konnte das Risiko für neonatalen Tod oder Zerebralparese signifikant gesenkt werden. Ebenso wurde das Risiko für motorische Dysfunktion im Alter von zwei Jahren reduziert.

In der Diskussion werden auch die Schwierigkeiten bei der Durchführung von Studien an Schwangeren nochmals deutlich: die pharmazeutische Industrie hat wenig Interesse an solcher Forschung, da es keinen «return on investment» gibt, und der schweizerische Nationalfonds unterstützt kaum Projekte zur Erforschung von Pharmaka. Ein Lösungsansatz müsste daher wohl auf internationaler Ebene gesucht werden, indem solche Studien international durch staatliche Mittel unterstützt würden.

Referat von Prof. Dr. med. Olav Lاپaire und Prof. Dr. med. Irene Hösli

**Pharmaceutical Care in Pädiatrie und der peripartalen Phase**

Auch bei pädiatrischen Patienten können bereits Therapien mit mehreren Medikamenten nötig sein. Besonders häufig kommt dies bei psychiatrischen Erkrankungen, Asthma, Epilepsie und zystischer Fibrose vor. Der Einfluss von pharmazeutischen Interventionen bei pädiatrischen Patienten unter Polymedikation wurde systematisch untersucht und es konnte bei hospitalisierten Kindern die Anzahl unerwünschter Arzneimittelwirkungen, Medikationsfehler, sowie die Hospitalisationsdauer und Kosten gesenkt werden.

**Tabelle 1: Interventionen in der Geburtshilfe und Perinatalmedizin.**

Intervention	Prävention	RR (95 % CI)	NNT (95 % CI)	Bemerkungen
Magnesiumsulfat	Eklampsie	0.41 (0.28–0.58)	100 (50–100)	Mittel der Wahl, Applikation i.v.
Acetylsalicylsäure	Präeklampsie	0.83 (0.77–0.89)	72 (52–119)	Unklar, welche Frauen am meisten davon profitieren
Magnesiumsulfat	Zerebralparese	0.69 (0.55–0.88)	52 (31–154)	Empfehlung der SOGC
Kortikosteroide	Respiratory distress syndrom	0.66 (0.59–0.73)	11 (9–14)	Zur antenatalen Lungenreife vor der 34. SSW
	Neonataler Tod	0.69 (0.58–0.81)	22 (16–36)	
Progesteron	Frühgeburt <33 SSW	0.55 (0.33–0.92)	14 (8–37)	Bei Frauen mit verkürzter Cervix Applikationsart, Dosierung, Dauer immer noch unklar
	Respiratory distress syndrom	0.39 (0.17–0.92)	22 (15–186)	

RR: relative risk, NNT: number needed to treat, CI: confidence interval, SOGC: Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada.

Über die pharmazeutische Betreuung von Kindern im ambulanten Bereich existieren leider nur wenige Daten. Nichtsdestotrotz kommt der Begleitung von Kindern und deren Eltern eine wichtige Rolle zu – ein Polymedikations-Check kann schliesslich auch bei Kindern durchgeführt werden. Dasselbe gilt für die Beratung im peripartalen Bereich. Mit dem steigenden Alter der schwangeren Frauen nehmen auch vorbestehende und akute Erkrankungen sowie SS-Beschwerden und -Komplikationen und damit verbunden die Polypharmazie zu. Umso wichtiger ist daher die gute Betreuung von Frauen mit Kinderwunsch vor der SS, damit rechtzeitig geplant werden kann, welche Medikamente abgesetzt werden sollen, welche umgestellt und welche unbedingt weiter eingenommen werden sollen. Eine gute Aufklärung ist auch dann wichtig, wenn eine Frau versehentlich in der Frühschwangerschaft Medikamente zu sich genommen hat. In den seltensten Fällen rechtfertigt sich ein SS-Abbruch; vielmehr soll der Frau ein hochauflösender Ultraschall zur Kontrolle angeboten werden.

Im Sinne von «pharmaceutical care», kann der (Offizin-)Apotheker gerade

auch beim «off-label use» wertvolle Dienste leisten, indem er die Frau darüber aufklärt und ihr fundiert erklärt, warum sie diese Therapie bekommt, obwohl in der Packungsbeilage steht «darf während der SS nicht angewendet werden».

*Referat von Prof. Dr. Kurt E. Hersberger*

### Schlussgedanken

Aus der Diskussion wird v.a. eines immer wieder klar: eine Verbesserung der Situation im Bereich «off-label use» ist dringend notwendig.

Die in der Masterarbeit gesammelten Daten über die im «off-label use» angewendeten Medikamente in der Geburtshilfe sollten harmonisiert werden, damit eine Grundlage für Verhandlungen über deren Vergütung mit den Krankenkassen geschaffen werden kann. Es mutet doch sehr stossend an, dass bei schwangeren Frauen oftmals die einzig wirksame Therapie im «off-label use» verabreicht werden muss, und die Frau nebst den an sich schon belastenden SS-Komplikationen auch noch damit belastet wird, dass sie selber für die Therapiekosten aufkommen muss. Mittels der heutigen Regelungen

ist die Kassenleistung bei einem «off-label use» jedoch tatsächlich reine Glückssache. Diese Situation ist äusserst unbefriedigend, wird jedoch nicht im Rahmen des HMG gelöst werden können, da dies in den Bereich des KVG fällt.

Wünschenswert wäre es auch, dass Firmen oder auch Behörden dazu verpflichtet werden könnten, die Zulassung für gewisse Indikationen zu beantragen. Bisher wird jedoch die wirtschaftliche Freiheit der Pharmaindustrie höher gewichtet als die Ansicht der Fachgesellschaften. Eine interessante Alternative wäre auch die gesetzliche Verankerung der Möglichkeit, dass Behörden oder Ärzte Wirkstoffe (von unrentablen Arzneimitteln) für eine bestimmte Anwendung registrieren und in Lizenz herstellen lassen könnten. Es darf nicht sein, dass schwangeren Frauen oder Kindern erwiesenermassen wirksame Therapien vorenthalten werden, nur weil der Hersteller kein Interesse an einer Registrierung in dieser Indikation hat. ■

### Korrespondenzadresse

Dr. sc. nat. Barbara Lardi-Studler  
Seeblickstrasse 11, 8610 Uster  
E-Mail: barbara.lardi@gmail.com

## Journée 2015 de la SAPP

# Femmes enceintes, allaitantes, enfants allaités: les délaissés de la pharmacothérapie? (2<sup>e</sup> partie)

*Barbara Lardi*

**Le traitement médicamenteux des femmes enceintes et allaitantes et des enfants fait trop souvent l'impasse sur la sécurité. Et il n'est même pas possible d'obtenir en Suisse tous les médicaments que l'OMS juge pourtant essentiels et dont elle a dressé la liste.**

D'une part, des médicaments sûrs et éprouvés disparaissent du marché parce qu'ils ne sont pas suffisamment rentables, tandis que des médicaments efficaces ne sont pas enregistrés en Suisse dans certaines indications pour le même motif. D'autre part, l'innocuité des médicaments utilisés pendant la grossesse et l'allaitement et chez l'enfant n'est pas vérifiée. Aussi, la seconde partie du compte-rendu de la Journée 2015 de la SAPP (Schweizerische Arbeitsgemein-

schaft für Perinatale Pharmakologie) s'attache à décrire les pistes pour améliorer la situation actuelle.

### Essais en pédiatrie et en obstétrique: le point de vue des autorités

L'obligation de prudence imposée par la LPT pour l'utilisation des médicaments passe par l'utilisation de produits ayant reçu une autorisation de mise sur le marché. Cependant, les groupes vulnérables

tels que les enfants et les femmes enceintes ne peuvent souvent être soignés qu'en «off-label» ou avec des médicaments non autorisés. C'est juridiquement admissible, à condition que les règles de bonne pratique médicale et pharmaceutique soient respectées. Le médecin doit également expliquer à la patiente ou aux parents concernés les conséquences médicales et économiques et enfin garder une trace de ses explications. Conséquence, le médecin a un surcroît de travail et des améliorations s'avèrent nécessaires.

L'évolution de la LPT et les buts de sa révision actuelle sont représentés schématiquement dans la figure 1. Depuis

8 2008, chaque nouvelle demande d'AMM pour un médicament déposée dans l'Union européenne doit inclure un concept d'investigation pédiatrique décrivant le programme de développement de ce médicament en vue de son utilisation chez l'enfant. La même année, une motion a été déposée en Suisse avec pour effet d'inclure la question des médicaments pédiatriques dans la révision de la LPT. L'amélioration de la pharmacothérapie en pédiatrie se fonde sur trois piliers:

1. Plan d'investigation pédiatrique (art. 54a LPT)

Suivant les principes de l'UE, la demande d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament doit inclure un plan d'investigation pédiatrique. En retour, les laboratoires pharmaceutiques bénéficient d'un allongement de six mois de la protection par brevet.

Des concepts similaires seraient également souhaitables en obstétrique, mais la Suisse peut difficilement faire cavalier seul en la matière.

2. Respect des règles médicales (art. 26 LPT)

Les règles reconnues des sciences pharmaceutiques et médicales doivent être

respectées de manière générale. Le Conseil fédéral peut désormais préciser ces règles, dans le but de les harmoniser à l'échelle de la Suisse et d'éviter que des schémas thérapeutiques différents soient employés dans chaque hôpital. Cela doit être précisé au niveau des prescripteurs. Il reste à déterminer dans quelle mesure une ligne directrice peut être déclarée obligatoire ou devenir une règle imposée, et à quel moment une plus grande liberté de prescription devra être accordée.

3. Base de données pédiatrique nationale (art. 67b LPT)

Afin que les informations relatives à l'utilisation «off-label» soient transparentes et disponibles, une base de données nationale concernant les pharmacothérapies en pédiatrie est en cours de création. Au besoin, le Conseil fédéral pourra l'étendre à d'autres groupes de population, par exemple aux femmes enceintes et allaitantes ou aux patients gériatriques. Ce projet a déjà démarré sous la forme d'un projet pilote mené par la Confédération, les cantons, l'hôpital universitaire de Zurich et les cliniques pédiatriques (Swiss Ped Dose).

La révision de la LPT devrait également améliorer la situation juridique dans le domaine de l'obstétrique. A l'ini-

tiative de la SAPP, des discussions ont eu lieu avec l'OFSP. Tous les médicaments utilisés dans les centres d'obstétrique de Suisse ont ensuite été recensés dans un mémoire de Master, en juillet 2014.

La création d'une base de données d'utilisation, constituant une base juridique, et la possibilité d'appliquer les mêmes règles médicales amélioreront la sécurité d'utilisation. Par ailleurs, la sécurité d'approvisionnement sera augmentée en encourageant la recherche sur certains principes actifs et médicaments «orphelins» et par des procédures d'autorisation simplifiées.

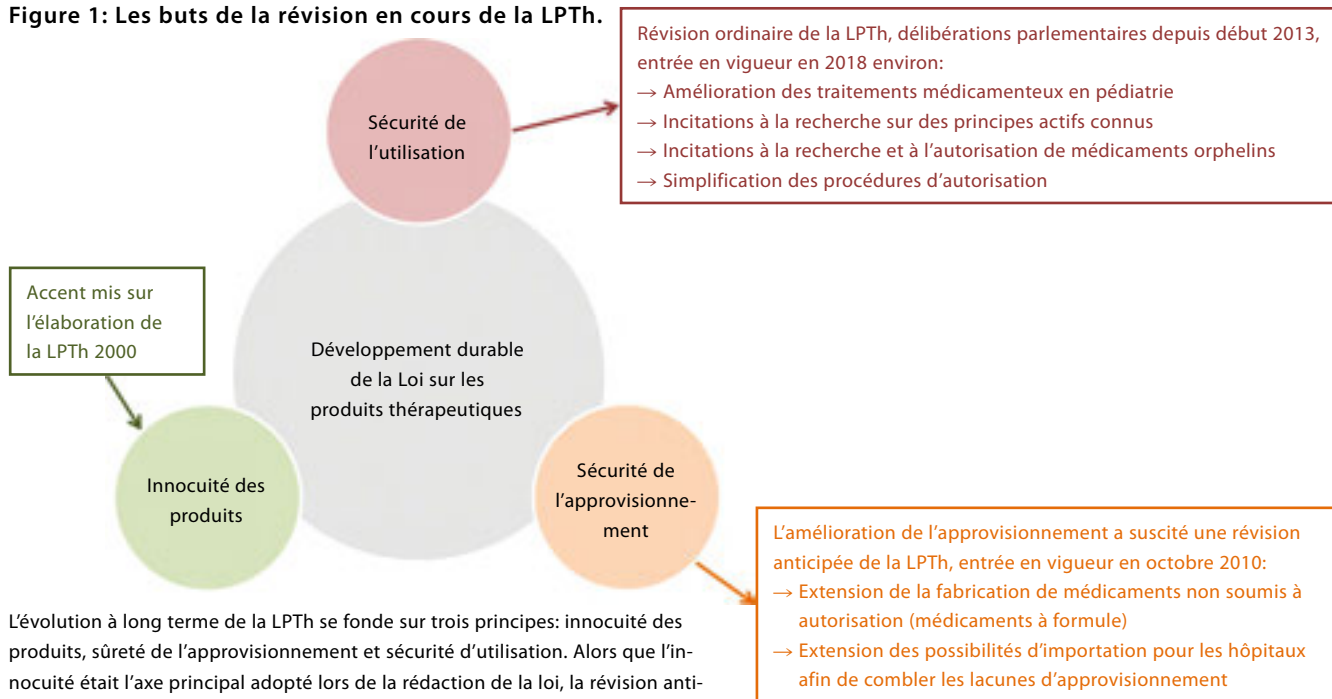
La question des utilisations «off-label» restera cependant longtemps encore d'actualité car on constate une tendance à resserrer les indications de la part des industriels, qui entraînera inévitablement une multiplication des usages «hors indication».

Communication du Dr méd.vét.  
Urs Schneeberger, OFSP

Des études randomisées pour les femmes enceintes: utopie ou réalité?

Bien que les données soient encore insuffisantes pour de nombreux principes actifs, des progrès ont déjà été réalisés. Voici quelques exemples d'essais randomisés menés sur des femmes enceintes, qui

Figure 1: Les buts de la révision en cours de la LPT.



L'évolution à long terme de la LPT se fonde sur trois principes: innocuité des produits, sûreté de l'approvisionnement et sécurité d'utilisation. Alors que l'innocuité était l'axe principal adopté lors de la rédaction de la loi, la révision anticipée s'est attachée davantage à éliminer les obstacles à l'approvisionnement. La révision ordinaire, quant à elle, vise la sécurité d'utilisation, et de ce fait aussi la sécurité lors de l'administration de médicaments aux groupes vulnérables.

**Tableau 1: Interventions en obstétrique et médecine périnatale.**

Intervention	Prévention	RR (IC à 95%)	NNT (IC à 95%)	Observations
Sulfate de magnésium	Eclampsie	0.41 (0.28–0.58)	100 (50–100)	Traitement de première ligne, voie i. v.
Acide acétylsalicylique	Pré-éclampsie	0.83 (0.77–0.89)	72 (52–119)	Pas de précisions sur les femmes qui en tireraient le plus de bénéfice
Sulfate de magnésium	Infirmité motrice cérébrale	0.69 (0.55–0.88)	52 (31–154)	Recommandation de la SOGC
Corticoïdes	Syndrome de détresse respiratoire	0.66 (0.59–0.73)	11 (9–14)	Pour la maturation pulmonaire anténatale, avant la 34 <sup>e</sup> semaine de gestation
	Décès néonatal	0.69 (0.58–0.81)	22 (16–36)	
Progestérone	Accouchement prématuré < 33 <sup>e</sup> semaine	0.55 (0.33–0.92)	14 (8–37)	En cas de raccourcissement du col Voie d'administration, posologie et durée encore incertaines
	Syndrome de détresse respiratoire	0.39 (0.17–0.92)	22 (15–186)	

RR: risque relatif, NNT: nombre de sujets à traiter, IC: intervalle de confiance, SOGC: Société des obstétriciens et gynécologues du Canada.

montrent que des traitements «evidence-based» sont aussi possibles pour cette catégorie de population (voir le tableau 1).

Nous allons voir, à titre d'exemple, le cas de sulfate de magnésium. En obstétrique, il est surtout employé comme tocolytique aux Etats-Unis. En outre, il est considéré partout dans le monde comme un médicament de premier choix pour la prévention et le traitement des crises d'éclampsie. Dans le cadre de cette utilisation, on a constaté qu'il avait aussi un effet neuroprotecteur sur le nouveau-né.

L'administration i.v. de sulfate de magnésium en cas de travail spontané, de rupture prématurée des membranes ou de menace d'accouchement prématuré entre la 24<sup>e</sup> et la 32<sup>e</sup> semaine de grossesse a permis de réduire significativement le risque de décès néonatal ou d'infirmité motrice cérébrale, ainsi que le risque de dysfonctionnements moteurs à l'âge de deux ans.

La discussion a également mis en évidence, une fois de plus, la difficulté de mener des études sur les femmes enceintes. L'industrie ne s'intéresse pas à ces recherches car elles n'apportent aucun retour sur investissement. Il y aurait donc lieu d'élaborer des études internationales financées par des fonds publics.

*Communications du Pr. med. Olav Lapaire et du Pr. med. Irene Hösl*

### «Pharmaceutical care» en pédiatrie et dans le peripartum

Même en pédiatrie, il peut être nécessaire d'employer plusieurs médicaments pour soigner un patient, notamment en cas de maladie psychiatrique, d'asthme, d'épilepsie ou encore de mucoviscidose. L'insuffisance des interventions pharmaceu-

tiques, ou «pharmaceutical care», chez les enfants polymédiqués a fait l'objet d'investigations systématiques. Elles ont permis de réduire la fréquence des effets indésirables des médicaments chez des enfants hospitalisés, ainsi que les erreurs de traitement mais aussi la durée de l'hospitalisation et le coût du traitement.

Malheureusement, il n'existe pas de telles données dans le cadre d'une prise en charge pharmaceutique des enfants en soins ambulatoires. Il n'en reste pas moins qu'un contrôle des cas de polymédication est aussi possible en pédiatrie.

Les mêmes remarques sont vraies pour le peripartum. Plus une femme est âgée au moment de la grossesse, plus la probabilité de maladies préexistantes et aiguës, de troubles et de complications de la grossesse et donc de polymédication augmente. Il est donc d'autant plus important de bien les accompagner avant leur grossesse, afin de programmer à l'avance l'arrêt de certains médicaments ou leur remplacement et de déterminer ceux qu'il faut absolument continuer à prendre. Une bonne information est également importante quand une femme en début de grossesse a pris par erreur des médicaments à risque. L'interruption de la grossesse est très rarement justifiée et il vaut mieux conseiller un contrôle par échographie à haute résolution.

Grâce au «pharmaceutical care», le pharmacien (d'officine) peut jouer un rôle précieux en informant les femmes, a fortiori en cas d'utilisation «off-label», et en leur expliquant pourquoi elles prennent tel ou tel traitement alors même que la notice indique de ne pas le prendre pendant la grossesse.

*Communication du  
Pr. Kurt E. Hersberger*

### Conclusions

Il ressort tout particulièrement de la discussion finale, une fois encore, qu'une amélioration urgente est nécessaire en matière d'utilisation des médicaments «hors indication». Les données recueillies sur les médicaments utilisés «off-label» en obstétrique pour le mémoire de Master doivent être harmonisées afin de pouvoir négocier sur cette base leur prise en charge par les caisses. Avec la réglementation actuelle, la prise en charge d'un médicament «off-label» par une caisse est une question de loterie. Cette situation n'est pas acceptable mais ne pourra pas être résolue dans le cadre de la LPTh car elle relève de la LAMal.

Il serait également souhaitable que l'on puisse obliger les industriels, mais aussi les autorités, à demander des autorisations de mise sur le marché pour certaines indications. A l'heure actuelle, la liberté économique des acteurs de l'industrie pharmaceutique est plus importante que l'avis des sociétés savantes.

Il serait aussi intéressant d'inscrire dans la loi la possibilité que les autorités ou les médecins puissent demander l'enregistrement, pour une certaine utilisation, de principes actifs jugés non rentables par l'industrie et pouvoir ainsi les faire fabriquer sous licence. ■

#### Adresse de correspondance

D<sup>r</sup> sc. nat. Barbara Lardi-Studler  
Seeblickstrasse 11  
8610 Uster  
E-mail: barbara.lardi@gmail.com