Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione

FOCUS SU UTILIZZO, RISCHIO-BENEFICIO E COSTO-EFFICACIA DEI FARMACI E SULLE POLITICHE SANITARIE

Rivista ufficiale del Centro Interuniversitario di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP) e della Società Italiana di Terapia Clinica e Sperimentale (SITeCS)

Pubblicazione trimestrale

Volume 7 • Numero 1 • Marzo 2015

RASSEGNE

Le interazioni tra farmaci e fitoterapici attivi sul sistema nervoso centrale

Il dolore cronico: aspetti farmacoeconomici e appropriatezza terapeutica

Quality assurance e farmacovigilanza. Parte II

CONTRIBUTO ORIGINALE

Possibili rischi nella somministrazione di Aspart e di altri analoghi rapidi dell'insulina mediante sacche per infusione endovenosa

RECENSIONI DALLA LETTERATURA

ANGOLO DEL MASTER IN FARMACOVIGILANZA



Periodico trimestrale Reg. Trib. N. 506 del 15.09.2008 ISSN 2279-9168



Direttore responsabile Paolo E. Zoncada

Redazione Manuela Casula Elena Loggia

© 2014 by

Edizioni Internazionali srl Divisione EDIMES Edizioni Medico-Scientifiche - Pavia Via Riviera, 39 - 27100 Pavia Tel. 0382/526253 r.a. Fax 0382/423120 E-mail: edint.edimes@tin.it

La pubblicazione di un articolo sul giornale GIFF implica l'impegno degli Autori a rispettare una open access Creative Commons license (CC-BY). Secondo i termini di questa licenza, gli Autori conservano la proprietà dei diritti d'autore dei loro articoli. Tuttavia, la licenza consente a qualsiasi utente di scaricare, stampare, estrarre, riutilizzare, archiviare e distribuire l'articolo, purché sia dato credito agli Autori e alla fonte del lavoro, attribuendo adeguatamente la paternità del materiale, fornendo un link all'originale e indicando se sono state effettuate modifiche.

Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione

FOCUS SU UTILIZZO, RISCHIO-BENEFICIO E COSTO-EFFICACIA DEI FARMACI E SULLE POLITICHE SANITARIE

Rivista ufficiale del Centro Interuniversitario di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP) e della Società Italiana di Terapia Clinica e Sperimentale (SITeCS)

Pubblicazione trimestrale

Volume 7 • Numero 1 • Marzo 2015

Sommario

RASSEGN	F

Le interazioni tra farmaci e fitoterapici attivi sul sistema nervoso centrale Elisa Colombo, Enrico Sangiovanni, Marco Fumagalli, Mario Dell'Agli	5
Il dolore cronico: aspetti farmacoeconomici e appropriatezza terapeutica Valentina Orlando, Francesca Guerriero, Maria Claudia Punzo, Enrica Menditto	21
Quality assurance e farmacovigilanza. Parte II Gianfranco De Carli	27

CONTRIBUTO ORIGINALE

Possibili rischi nella somministrazione di Aspart e di altri analoghi rapidi dell'insulina mediante sacche per infusione endovenosa

Alessandra Braus, Carmine S. Poerio, Giulia Buonaiuto, Lara Perani, Lavinia Gilberti, Antonio C. Bossi

36

► SELEZIONE DALLA LETTERATURA

- Rischi e benefici nei pazienti trattati con incretine
- Analisi di costo-efficacia dei farmaci per l'osteoporosi menopausale
- Promuovere l'utilizzo efficace e sicuro dei farmaci OTC tra gli anziani Elena Tragni, Manuela Casula

► ANGOLO DEL MASTER

50

Editor in Chief

Alberico L. CATAPANO

Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi di Milano

Board editoriale

Vincenzo ATELLA

Facoltà di Economia

Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"

Claudio BORGHI

Dipartimento di Medicina Clinica

e Biotecnologia Applicata "D. Campanacci",

Università degli Studi di Bologna

Ovidio BRIGNOLI

Dipartimento Clinico Sperimentale Medicina e Farmacologia

Università degli Studi di Messina

Francesco CIPOLLONE

Centro Studi di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento

Università degli Studi di Chieti - Pescara

Giovanni CORRAO

Dipartimento di Statistica Socio Demografica Università degli Studi Milano Bicocca

Romano DANESI

Dipartimento di Medicina Interna Università degli Studi di Pisa

Gianfranco DE CARLI

GDC - Pharmaservices

Renato FELLIN

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale Università degli Studi di Ferrara

Ettore NOVELLINO

Dipartimento di Chimica Farmaceutica e Tossicologica

Università degli Studi di Napoli Federico II

Francesco ROSSI

Dipartimento di Medicina Sperimentale Seconda Università degli Studi di Napoli

Elena TRAGNI

Dipartimento di Scienze Farmacologiche

Università degli Studi di Milano

Mauro VENEGONI

Centro Regionale di Farmacovigilanza della Lombardia

EDITORIALE

Cari colleghi,

il primo numero dell'anno 2015 della nostra rivista vi propone tre rassegne di grande interesse.

Nella prima rassegna, Colombo et al. presentano l'importante problematica delle interazioni tra farmaci e fitoterapici da un punto di vista innovativo, cioè focalizzandosi sui prodotti a base di erbe più comunemente utilizzati nella cura di alcune patologie del sistema nervoso centrale ed esaminando le evidenze disponibili di possibili interazioni con i farmaci convenzionali.

Nella seconda rassegna, Orlando et al. affrontano il tema della gestione del dolore cronico in termini di appropriatezza delle cure farmacologiche e di risvolti farmacoeconomici, nell'ottica di arrivare a definire un approccio integrato appropriato che dia importanti benefici al paziente e alla società.

Nella terza rassegna, come anticipato nel numero precedente, De Carli continua la discussione sulla Quality Assurance applicata alla Farmacovigilanza in ambito aziendale, approfondendo la tematica della Qualità in relazione gli accordi con parti terze.

In questo numero è presente anche un contributo originale di Braus et al. in cui si descrivono i risultati di uno studio mirato a evidenziare i limiti dell'utilizzo delle penne per la terapia insulinica nella somministrazione endovenosa in ambito ospedaliero.

Come di consueto, la rivista ospita le tesi relative ai progetti di stage nell'ambito del Master in Farmacovigilanza. Il primo lavoro presentato in questo numero, svolto in collaborazione tra la CRO-IRCCS di Aviano e l'Università degli Studi di Verona, aveva l'obiettivo di mettere a punto un modello per descrivere in modo sistematico il profilo di sicurezza di un farmaco in commercio, usando Nab-paclitaxel per la sua validazione. Il secondo lavoro, condotto in collaborazione tra i Centri regionali di Farmacovigilanza di Lazio e Veneto e la ASL di Latina, ha voluto caratterizzare il ruolo che il farmacista può avere nella segnalazione delle ADR da parte dei cittadini.

Buona lettura!

Alberico L. Catapano

Editor in Chief

RASSEGNA

LE INTERAZIONI TRA FARMACI E FITOTERAPICI ATTIVI SUL SISTEMA NERVOSO CENTRALE

Interactions between drugs and herbal drugs acting on the central nervous system

Elisa Colombo, Enrico Sangiovanni, Marco Fumagalli, Mario Dell'Agli

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

Keywords

Herbal drugs Drug interactions Central nervous system Antidepressant Botanicals

Abstract

In the last few years the use of herbal drugs has become very popular. Natural products are commonly used for promoting health and managing diseases, even if there are only few scientific data about clinical efficacy and safety.

A great problem of herbal drugs regards the concomitant use of conventional drugs that may lead to an alteration of the pharmacokinetics and/or pharmacodynamics of the drug, with severe and perhaps even life-threatening adverse effects. Thus, herb-drug interactions are the aim of many studies both *in vitro* and *in vivo*. In the present study herb-drug interactions between botanicals active on central nervous system and conventional drug has been reviewed. Botanicals included in this review were divided into three major classes: anxiolytics (*Passiflora incarnata* L., *Valeriana officinalis* L., *Matricaria recutita* L., *Lavandula angustifolia* M., *Humulus lupulus* L., *Melissa officinalis* L.), antidepressants (*Hypericum perforatum* L., *Rhodiola rosea* L., *Panax ginseng* C.A. Meyer, *Crocus sativus* L.) and botanicals against brain decline or anti-dementia drugs (*Ginkgo biloba* L., *Curcuma longa* L.). Critical review of the literature on this topic was undertaken in order to assess the clinical relevance of herb-drug interactions.

75 clinical trials or case reports were reviewed and 37 drugs were involved in herb-drug interactions. Among herbal drugs considered, ginkgo and ginseng are implicated in a significant number of reports, but many of these are unsubstantiated. Interactions ginseng-alcohol and lavender-citalopram were considered clinically relevant whereas interaction ginseng-warfarin gave conflicting results but seems to be likely.

No clinical trials or reports occur for *Passiflora incarnata* L., *Humulus lupulus* L., *Melissa officinalis* L., *Rhodiola rosea* L. and *Crocus sativus* L. Herbal drugs active on central nervous system seem to be, in general, safe when properly used. Concomitant use of ginkgo, ginseng and St. John's Wort with conventional drugs must be managed with caution.

Introduzione

Droghe vegetali: utilizzo e percezione della sicurezza in Italia

Le proprietà terapeutiche di molte piante sono tradizionalmente note agli uomini che, fin dai primordi della civiltà, le hanno utilizzate come "erbe curative". Negli ultimi anni è notevolmente aumentato l'interesse e l'utilizzo di prodotti di origine vegetale per il trattamento di diversi disturbi e patologie o per il mantenimento di una condizione di benessere. Dati epidemiologici evidenziano che circa l'80% della popolazione mondiale preferisce ricorrere alla medicina tradizionale a base di erbe per la cura di lievi disturbi o per il trattamento di patologie non particolarmente gravi [1]. In commercio sono presenti moltissime droghe vegetali, semplici o in miscele, impiegate come strumenti complementari o alternativi a terapie convenzionali; tuttavia solo una piccola parte di questi prodotti rientra sotto il controllo degli organismi preposti alla sanità, come le Farmacopee e le varie autorità di registrazione dei medicinali, ed è quindi sottoposta a metodi analitici validati in grado di determinarne la qualità, la sicurezza e l'efficacia. A tale riguardo, è opportuno chiarire alcune differenze, stabilite da precise normative europee, riguardo alla suddivisione e alla definizione dei prodotti di origine vegetale.

Corrispondenza: Mario Dell'Agli, Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano. Via Balzaretti, 9 - 20133 Milano. E-mail: mario.dellagli@unimi.it

Se per fitoterapico, fino a venti anni fa, s'intendeva un prodotto medicinale, quindi un farmaco a tutti gli effetti, contenente solo ingredienti naturali (ovvero piante o parti di esse, funghi o licheni), oggi questo termine, sostituito a livello europeo dal termine botanicals, indica più generalmente un prodotto vegetale che vanta delle proprietà salutistiche. Tra i fitoterapici presenti in commercio pochi sono medicinali ufficialmente approvati dal Ministero della Salute, vendibili esclusivamente in farmacia, dietro prescrizione medica o come farmaci da banco. Con la Direttiva Europea 2004/24/CE, fino al 30 aprile 2011 si è potuto procedere alla registrazione e autorizzazione come farmaci delle droghe vegetali che avevano in Europa una lunga tradizione di utilizzo e su cui si avevano sufficienti dati di efficacia e sicurezza [2]. Dopo tale data non è stato più possibile registrare i fitoterapici come medicinali. Quindi, come riportato in una recente rassegna [3]. la maggior parte delle specie botaniche presenti in commercio può essere utilizzata solo con l'obiettivo di mantenere il buono stato di salute, prevenire possibili stati patologici e integrare stati di carenza nutrizionale. L'apparato normativo che regge questi prodotti è quello degli integratori alimentari, definito dettagliatamente dal Regolamento UE numero 1924/2006. Il Ministero della Salute in Italia e l'EFSA (European Food Safety Agency) in Europa impongono una serie di requisiti di sicurezza per gli ingredienti vegetali che possono essere utilizzati negli integratori alimentari, sebbene ancora non vi sia chiarezza sulle indicazioni salutistiche attribuibili a questi botanicals [3].

L'errata convinzione che qualsiasi prodotto di origine vegetale sia benefico e innocuo in quanto "naturale" è ancora ampiamente diffusa e alla base dell'utilizzo incondizionato delle terapie non convenzionali. Uno studio condotto tra il 1999 e il 2002 sull'utilizzo della medicina non convenzionale in Italia ha evidenziato come la maggior parte dei consumatori (15,6% della popolazione italiana tra il 1997 e il 1999) faccia ricorso a terapie di questo tipo perché considerate meno tossiche [4].

In linea con questi dati, da uno studio del 2008 condotto su 1420 consumatori veneti, è emerso come la maggior parte di essi (30,2%) ricorra all'utilizzo di prodotti di origine vegetale poiché li considera più sicuri dei farmaci di sintesi [5]. Lo stesso studio evidenzia anche come vi sia coscienza dell'effettiva efficacia e sicurezza di guesto tipo di prodotti da parte del consumatore, che tuttavia si fida del parere del farmacista, cioè la figura che nella maggior parte dei casi (67%) prescrive e consiglia il prodotto fitoterapico [5]. I farmacisti, tuttavia, sebbene molto ben preparati sulle modalità terapeutiche dei principali fitoterapici, non sempre sono a conoscenza degli effetti avversi e delle possibili interazioni degli stessi con i farmaci tradizionali. Spesso (71,8% nello studio descritto) suggeriscono l'uso di una droga vegetale a pazienti già in terapia con farmaci convenzionali, senza preoccuparsi delle possibili interazioni (che intercorrono, in media, nell'11.3% dei casi presi in considerazione) [6]. Questa mancata informazione sul corretto utilizzo dei fitoterapici è alla base di molte reazioni avverse associate al consumo di questi farmaci. Proprio per monitorare gli eventi avversi conseguenti all'utilizzo dei prodotti di origine vegetale, l'Istituto Superiore di Sanità ha istituito in Italia un organo deputato alla fitovigilanza di queste sostanze (http://www.epicentro. iss.it/focus/erbe/sorv_reaz-avv.asp). Nei primi 5 anni di attività (2002-2007) questo Centro ha registrato 233 sospette reazioni avverse ai fitoterapici, tra cui il 31% dovute a interazioni con farmaci tradizionali [7].

Le interazioni farmacologiche

Le interazioni farmacologiche che possono intercorrere fra droghe vegetali e farmaci tradizionali (*Herb-Drug Interactions*, HDI) sono principalmente di due tipi: farmacocinetiche e farmacodinamiche. La maggior parte delle interazioni note sono di tipo farmacocinetico, ovvero comportano cambiamenti nell'assorbimento, nel metabolismo o nell'escrezione dei farmaci [8]. I principi attivi di origine vegetale possono interagire con i trasportatori che mediano l'assorbimento dei farmaci di sintesi, come la glicoproteina-P e le proteine associate alla *multidrug resistance* (MRPs, ABCC) [9]; tuttavia il meccanismo principale alla base delle HDI di tipo farmacocinetico è la modulazione degli enzimi intestinali o epatici deputati al metabolismo dei farmaci. Qualsiasi farmaco assorbito dal nostro organismo subisce dei processi di "funzionalizzazione" ad opera degli enzimi della famiglia dei citocromi P450 (CYP) (metabolismo

di fase I, comprende reazioni di ossidazione, riduzione e idrolisi) e successivamente di coniugazione con un gruppo idrofilico (metabolismo di fase II, include le reazioni di glucuronidazione, solfonazione, metilazione e acetilazione) [10]. Queste reazioni modificano l'attività del principio attivo e ne facilitano l'escrezione. Il CYP3A4 è il principale citocromo presente nell'intestino e nel fegato ed è implicato nel metabolismo del 50-60% dei farmaci in commercio [11]. Altri enzimi chiave sono il CYP2C19 e il CYP2D6, responsabili della conversione del 15 e 20% rispettivamente dei principi attivi di sintesi [8]. Le interazioni delle droghe vegetali con queste famiglie di enzimi possono portare all'inibizione o all'induzione degli stessi. Se il metabolismo di un farmaco è inibito, può aumentare la sua tossicità, per un aumento dei suoi livelli plasmatici, o si può ridurre la sua efficacia, come può avvenire nel caso dei pro-farmaci [10]. L'inibizione di un enzima o di un trasportatore può essere di tipo reversibile o irreversibile e può avvenire in modo competitivo o attraverso un meccanismo più complesso; questo influenza notevolmente le modalità di interazione e gli effetti che ne conseguono [8]. Al contrario, l'induzione metabolica dovuta a HDI comporta un aumento nell'escrezione del principio attivo, con rischio di minor efficacia terapeutica [10]. L'enzima o il trasportatore coinvolto sono indotti per legame diretto o per aumento della loro sintesi, attraverso l'attivazione di alcuni recettori nucleari, come il recettore degli idrocarburi aromatici (AhR), il recettore costitutivo dell'androstano (CAR) e il recettore del pregnano X (PXR) [8]. L'attivazione di specifici recettori nucleari (come il recettore della proliferazione perossisomiale PPAR) può essere alla base anche delle HDI di tipo farmacodinamico [12]. Le stesse interazioni di tipo farmacocinetico spesso comportano anche delle conseguenze a livello farmacodinamico, sull'efficacia terapeutica dei farmaci. Tuttavia i componenti presenti in una droga vegetale possono anche interagire in modo diretto o indiretto con il target molecolare del farmaco di sintesi, facendone aumentare (effetto sinergico o additivo) o diminuire (effetto antagonistico) l'attività farmacologica [1].

Le interazioni farmacologiche sono studiate principalmente con metodi in vitro, basati su linee cellulari, o modelli in silico, sebbene vi siano grosse limitazioni sulla predittività di questi saggi, che non tengono conto della variabilità e della complessità di ciò che accade in vivo nell'uomo. Ulteriori complicazioni si aggiungono se le interazioni da studiare sono tra un farmaco di sintesi e una droga vegetale (come approfondito in diversi lavori [8, 10, 13]). La maggior limitazione nello studio di una droga vegetale e della sua attività farmacologica è la mancanza di standardizzazione, ossia della titolazione dei principi attivi del prodotto di origine vegetale. La droga vegetale è costituita da numerose sostanze in grado di fornire una particolare attività terapeutica o salutistica. Tale miscela complessa di molecole di diversa natura chimica, definita fitocomplesso, rappresenta l'unicità del prodotto di origine vegetale e la sua differenza con il farmaco puro, costituito molto spesso da un solo principio attivo isolato o riprodotto per via sintetica e utilizzato in forma estremamente concentrata. La complessità di una formulazione costituita da una droga vegetale e avente potere salutistico risiede nella complessità di azione delle molecole che la compongono, le quali possono esercitare l'azione biologica interagendo con uno o più bersagli molecolari. Inoltre, l'interazione fra i componenti nella droga vegetale può portare ad un effetto sinergico, ossia l'effetto dei componenti della droga può essere superiore alla sommatoria dei singoli effetti. Spesso anche i fitoterapici in commercio sono costituiti da miscele complesse di ingredienti, tra cui i principi attivi, per i quali tuttavia, nella maggior parte dei casi, non è noto il meccanismo alla base dell'azione farmacologica, né vi sono dati sulla farmacocinetica. La variabilità di composizione aumenta notevolmente nel caso di prodotti a base di erbe non registrati come medicinali (come i prodotti erboristici e gli integratori alimentari), ma che possono contenere sostanze in grado di interagire con i farmaci tradizionali. La qualità e la quantità di principio attivo della droga vegetale variano sia per fattori intrinseci (genere e specie della pianta) che estrinseci (metodi di coltivazione e produzione, fattori ambientali e climatici). Gli effetti, inoltre, variano notevolmente a seconda che la droga vegetale sia stata assunta in singola dose o in dosi ripetute [8]. Per queste ragioni l'estrapolazione nell'uomo di dati di HDI ottenuti in vitro diventa ancora più complessa e molte sono le contraddizioni che si incontrano paragonando gli studi in vitro e clinici per diversi fitoterapici [8].

Droghe vegetali che agiscono sul sistema nervoso centrale (SNC)

Un recentissimo studio, condotto nel corso del progetto europeo PlantLIBRA, ha preso in considerazione e analizzato l'utilizzo di integratori alimentari a base di prodotti vegetali (*Plant Food Supplements*, PFS) in Europa.

È emerso che, su 2359 consumatori intervistati in sei diversi Paesi Europei (Finlandia, Germania, Italia, Romania, Spagna e Regno Unito), il 18,8% fa regolare uso di PSF [14]. Nello stesso studio sono stati individuati 491 differenti ingredienti di origine vegetale, tra cui *Ginkgo biloba* L., *Panax ginseng* C.A. Meyer e *Valeriana officinalis* L. rientrano tra le prime dieci droghe maggiormente utilizzate a livello europeo nei sei Paesi considerati [14]. Tra i consumatori italiani, *Aloe vera* L., *Foeniculum vulgare* spp., *Valeriana officinalis* L. e *Panax ginseng* C.A. Meyer sono le piante officinali più frequentemente assunte, con *Ginkgo biloba* L. al 12° posto e *Hypericum perforatum* L. al 34° [14].

Questo studio sottolinea come molte droghe vegetali, diffuse e utilizzate sia in Italia sia in tutta l'Europa, agiscano sul sistema nervoso centrale.

Numerose sostanze provenienti dal mondo vegetale sono in grado di mantenere o modificare la funzionalità del sistema nervoso.

Tali prodotti possono essere distinti in differenti classi, in base alla loro attività farmacologica: fitoterapici utili nell'invecchiamento cerebrale e che possono essere utili nel migliorare la sintomatologia legata alla presenza di alcune patologie neurodegenerative, antidepressivi, induttori del sonno (ansiolitici/calmanti), antispastici e stimolanti. Questa rassegna prenderà in considerazione i principali prodotti di origine vegetale appartenenti alle prime tre classi farmacologiche, ovvero i prodotti di origine vegetale utili nell'invecchiamento cerebrale, gli induttori del sonno e gli antidepressivi (**Figura** 1).

Per queste droghe vegetali, attraverso l'analisi critica degli studi presenti in letteratura, si cercherà di far chiarezza sulle possibili interazioni, sia di tipo farmacocinetico sia farmacodinamico, riscontrate con l'utilizzo contemporaneo di farmaci, con particolare attenzione alle interazioni individuate da studi clinici (**Tabella 1**).

Figura 1 I principali fitoterapici attivi sul sistema nervoso centrale e considerati in questa rassegna.

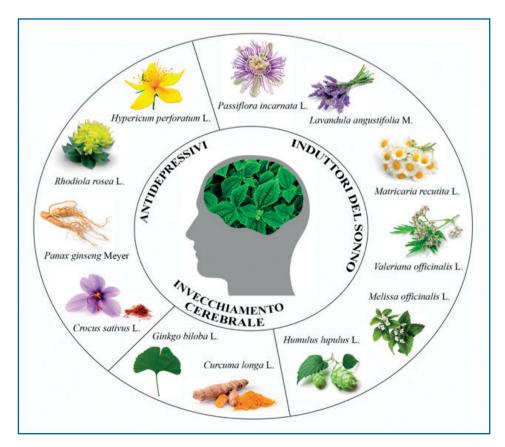


Tabella 1 Le interazioni farmaco/fitoterapico emerse dagli studi clinici*.

Fitoterapico	Farmaco/fitoterapico/Integratore	N° studi clinici	Classificazione clinica
Induttori del sonno	i anniaco intoterapico/integratore	n studi GiilliGi	Giassilicazione cillica
Lavandula angustifolia M.	imipramina	1	SNS
Lavaniuula aligustiiolia Wi.		1	IR
Valeriana officinalis L.	citalopram alprazolam	1	INCR
valerialia officilialis L.	destrometorfano	1	INCR
	midazolam	1	INCR
		1	INCR
	clorzoxazone		
	caffeina	1	INCR
Matria suis us sutita I	iperico	1	INCR
Matricaria recutita L.	ferro	1	SNS
Invecchiamento cerebrale	A-Do-Jala	1	INOD
Curcuma longa L.	talinololo	1	INCR
0: 1 1:1 1	piperina	1	SNS
Ginkgo biloba L.	alprazolam	1	INCR
	acido acetilsalicilico	1	INCR
	bupropione	1	INCR
	caffeina	4	INCR
	cilostazolo	1	INCR
	clopidogrel	1	INCR
	clorzoxazone	3	INCR
	dapsone	1	INCR
	debrisochina	3	INCR
	destrometorfano	2	INCR
	diazepam	1	INCR
	diclofenac	1	INCR
	digossina	1	INCR
	donepezil	1	INCR
	fexofenadina	1	INCR
	flurbiprofene	1	INCR
	lopinavir	1	INCR
	mefenitoina	1	INCR
	metformina	1	INCR
	midazolam	4	SNS-RC
	nifedipina	2	INCR
	nordiazepam	1	INCR
	omeprazolo	2	SNS-RC
	ritonavir	1	INCR
	simvastatina	1	INCR
	talinololo	3	INCR
	ticlopidina	2	INCR
	tolbutamide	4	INCR
	voriconazolo	1	INCR
	warfarin	3	INCR
Antidepressivi/stimolanti			
Panax ginseng C.A. Meyer	warfarin	3	RC
	alcol	1	IR
	midazolam	3	INCR
	acenocumarolo	1	SNS
	fexofenadina	1	NI
	caffeina	2	NI
	clorzoxazone	2	INCR
0110 1 11 11 11 11			

SNS: studi non sufficienti; NI: nessuna interazione; INCR: interazione non clinicamente rilevante; IR: Interazione rilevante; RC: risultati contrastanti negli studi clinici. * In questa tabella sono considerati solo gli studi clinici in cui il fitoterapico non sia presente in associazione con altre droghe vegetali.

I fitoterapici attivi sul SNC: interazioni farmacologiche

Fitoterapici induttori del sonno

Le interazioni
farmacologiche che
possono intercorrere
fra droghe vegetali e
farmaci tradizionali sono
principalmente di tipo
farmacocinetico, ovvero
comportano cambiamenti
nell'assorbimento,
nel metabolismo o
nell'escrezione dei farmaci.

Lavandula angustifolia M. sin. Lavandula officinalis Chaix. (Lamiaceae)

La lavanda è una pianta nativa dell'area mediterranea, della penisola arabica, della Russia e dell'Africa. Attualmente è coltivata per i suoi oli essenziali ed è usata in aromaterapia e nella preparazione di prodotti cosmetici. I fiori sono la parte della pianta più utilizzata a scopo medicinale e possiedono proprietà sedative utili in caso di cefalea, emicrania e nei disturbi minori del sonno [15]. L'olio di lavanda è ottenuto tramite distillazione in corrente di vapore da fiori freschi di Lavandula angustifolia M. In letteratura sono presenti studi clinici che prendono in considerazione le interazioni farmacologiche della lavanda sia con farmaci antidepressivi che sedativi. Un primo studio clinico in doppio cieco ha dimostrato che la somministrazione di 60 gocce/die di tintura di lavanda, ottenuta dai fiori essiccati in alcool al 50%, in associazione con imipramina (compresse, 100 mg/die) comporta una maggiore efficacia rispetto alla somministrazione della sola imipramina nel miglioramento dei sintomi della depressione [16]. Un secondo studio più recente ha dimostrato che l'assunzione di infuso di Lavandula angustifolia M. ottenuto da 5 g di germogli essiccati (due tazze al giorno assunte per 8 settimane) in aggiunta a 20 mg di citalopram due volte al giorno, migliora l'effetto antidepressivo del farmaco, misurato mediante l'indice di Hamilton, in un gruppo di analisi di 80 pazienti [17]. In letteratura sono inoltre documentati tre casi di ginecomastia transiente indotta da olio di lavanda, in un caso in combinazione con l'olio di Melaleuca alternifolia Cheel. (tea tree oil) applicato per via topica ad un preadolescente, i cui effetti sono scomparsi in seguito alla sospensione del trattamento [18]. Esistono inoltre due studi in vivo su ratti che analizzano le interazioni con farmaci attivi sul sistema nervoso. Un primo studio ha dimostrato che l'olio di lavanda (100 mg/kg) raddoppia la durata dell'anestesia indotta da esobarbital (100 mg/kg) e da etanolo (35%, 3,5 g/kg) somministrati per via intraperitoneale. Lo stesso olio aumenta la durata dell'anestesia, indotta da cloralio idrato, di 1.5 volte [19]. Un secondo studio riporta che l'uso concomitante di olio di lavanda (0,4 mg/kg) e pentobarbital (40 mg/ kg), somministrato intraperitonealmente, aumenta significativamente il tempo di sonno e l'effetto narcotico del singolo farmaco [20]. Sebbene i fiori di lavanda contengano cumarine, con possibile effetto anti-coagulante, e cineolo, un monoterpene ciclico in grado di abbassare i livelli di colesterolo nel ratto [21], non sono stati segnalati casi di interazioni con farmaci anticoagulanti o ipocolesterolemizzanti.

Melissa officinalis L. (Lamiaceae)

La melissa è una pianta dalla caratteristica fragranza di limone, nativa dell'Europa meridionale, ma molto comune anche in Asia occidentale. Questa pianta è utilizzata tradizionalmente nel trattamento dei disturbi del sonno, ma trova impiego anche nei disturbi della sfera digestiva, grazie alla sua azione spasmolitica e carminativa. La droga consiste nelle foglie essiccate. La melissa è consigliata negli stati di irrequietezza nervosa, negli stati di ansia e irritabilità e negli spasmi di origine nervosa, particolarmente indicata per la cosiddetta "nevrosi gastrica". In letteratura non sono presenti studi riguardanti interazioni nell'uomo, è presente solo uno studio in vivo nel topo che dimostra come un estratto idroalcolico (10% w/v) di foglie di melissa sia in grado di indurre il sonno, alla dose di 3 e 6 mg/kg, se associato al pentobarbital (25 mg/kg), effetto che non è più statisticamente significativo a dosaggi più elevati (25 e 100 mg/ kg). Nel medesimo studio è stato dimostrato che dosi di 6 e 50 mg/kg sono in grado di prolungare il tempo di sonno in topi trattati con una dose ipnotica di pentobarbital (35 mg/kg), effetto che si perde anche in questo caso a dosi superiori di estratto. L'olio essenziale non è stato in grado di indurre effetti sedativi nei modelli utilizzati per l'estratto idroalcolico [22].

Valeriana officinalis L. (Valerianaceae)

Valeriana officinalis L. è una pianta erbacea perenne che predilige le regioni boscose e umide dell'Europa, del Nord e del Sud America. La droga grezza, costituita dal rizoma, dalle radici e dagli stoloni, è indicata in alternativa alle benzodiazepine per il trattamento di lievi stati d'ansia e di disturbi transitori del sonno.

Uno studio clinico condotto su 12 individui ha dimostrato che l'assunzione di 1 g di estratto di radici di valeriana (contenente 11 mg di acido valerenico per grammo) per 14 giorni, seguita da una singola assunzione di alprazolam (2 mg) aumenta la concentrazione plasmatica del farmaco senza indurre effetti collaterali rilevabili; viceversa non sono state riscontrate differenze nella cinetica di destrometorfano (30 mg) [23]. Sebbene studi *in vitro* abbiano dimostrato che la valeriana è in grado di inibire l'isoenzima CYP3A4 del citocromo P450, uno studio clinico su 12 soggetti non ha dimostrato cambiamenti nella farmacocinetica di midazolam (8 mg), clorzoxazone (250 mg) e caffeina (100 mg) dopo 28 giorni di pretrattamento con 125 mg di estratto non standardizzato di radici di valeriana [24]. Uno studio clinico ha dimostrato che il trattamento dei sintomi di ansia migliora se l'assunzione giornaliera di una pillola contenente iperico (600 mg di un estratto idroalcolico contenente dal 3 al 6% di iperforina e dallo 0,1 allo 0,3% di ipericina) è accompagnata da una o due pillole di estratto di valeriana (500 mg/pillola di un estratto idroalcolico di radici di valeriana) [25].

In letteratura sono presenti quattro casi clinici associati al consumo di valeriana. In un primo caso un uomo di 40 anni in trattamento con lorazepam (2 mg/die) ha consumato, per due giorni consecutivi, un infuso di valeriana di circa 300 mg, a cui è stata aggiunta una quantità ignota di erbe essiccate di passiflora, senza avere effetti collaterali; il terzo giorno l'uomo ha sostituito l'uso dell'infuso con l'assunzione di tre pillole contenenti 300 mg di estratto secco di rizoma di valeriana e 380 mg di estratto secco di radici e parti aeree di passiflora, assunte a distanza di 1 ora prima di coricarsi. Il quarto giorno l'assunzione di pillole ha provocato nell'uomo un forte tremore, vertigini, palpitazioni e una pesante sonnolenza che lo ha costretto al sonno. I sintomi sono scomparsi in seguito alla sospensione del trattamento [26]. Nel secondo caso, una donna di 51 anni con un passato di abuso di alcool ha avuto un episodio di sincope dopo l'assunzione di circa 4 litri di vino, un quantitativo sconosciuto di vodka, 4 pillole di valeriana (contenenti 535 mg per pillola) e un quantitativo sconosciuto di Ginkgo biloba L. Due anni prima del ricovero la donna aveva iniziato a consumare circa un litro di vino accompagnato da 2 a 4 pillole di valeriana giornalmente. Due settimane prima del ricovero la donna aveva aumentato di un litro il consumo di vino giornaliero e aveva introdotto un quantitativo sconosciuto di ginkgo, per migliorare le funzioni di memoria, manifestando per diversi giorni sintomi di paranoia. I sintomi di psicosi sono diminuiti 4 giorni dopo il ricovero e la paziente è stata dimessa 9 giorni dopo l'ammissione in ospedale [27]. Nel terzo caso una donna di 39 anni ha consumato giornalmente, per 6 mesi, due pillole contenenti Hypericum perforatum L. e una pillola contenente radici di valeriana (dosi e prodotti non specificati) ed è stata ricoverata in seguito a disorientamento, agitazione e stato confusionale. La paziente aveva di recente assunto loperamide per il trattamento di stati diarroici prima del ricovero. La paziente è tornata alla normalità due giorni dopo l'interruzione del consumo di valeriana [28]. Infine, un paziente in trattamento con fluoxetina, un inibitore della ricaptazione di serotonina, assunto a causa di disordini comportamentali legati all'abuso di alcool, dopo aver ingerito una pillola contenente valeriana, ha sperimentato cambiamenti nello stato mentale e perdita del controllo del braccio sinistro, sintomi che sono scomparsi nell'arco di 12 ore [29].

Per quanto riguarda gli studi condotti su modelli animali, uno studio sul topo ha dimostrato che l'acido valerenico, un costituente della valeriana, alle dosi di 50 e 100 mg/kg, è in grado di prolungare il sonno indotto da pentobarbital (60 mg/kg). La dose di 100 mg/kg di acido valerenico è stata in grado di raddoppiare il tempo di sonno degli animali [30]. Un secondo studio sul modello murino ha dimostrato come un estratto di valepotriati di valeriana, ad alte dosi (31,6 e 316 mg/kg), aumenti di circa il 50% il tempo di sonno indotto da alcool [31].

Passiflora incarnata L. (Passifloraceae)

La passiflora è una pianta rampicante originaria dell'America e del Messico, dove cresce prevalentemente in aree desertiche. La droga è costituita dalle parti aeree (comprese le infiorescenze, le fruttescenze, frammenti di fusto e i cirri). Alla pianta sono attribuite proprietà sedative, spasmolitiche e ansiolitiche, parzialmente confermate dagli studi condotti su modelli animali. Attualmente non sono presenti studi clinici di interazione, tuttavia è riportato un caso clinico di interazione tra passiflora in associazione con valeriana e lorazepam, descritto nella sezione dedicata a *Valeriana officinalis* L. [26].

Gli studi d'interazione sono stati condotti principalmente nel modello murino. Un esperimento condotto su topi ha dimostrato che un estratto di passiflora, somministrato alla dose di 800 mg/kg 90 minuti prima di esobarbital (100 mg/kg), aumenta in modo significativo (+37%) il tempo di sonno indotto dal barbiturico [32]. Un secondo studio ha dimostrato che una soluzione al 2% della frazione flavonoidica di passiflora, somministrata per via orale alla dose di 30 ml/kg, ha un'azione tranquillizzante sugli effetti eccitatori indotti da 10 ml/kg di cocaina somministrata per via sottocutanea [33]. Un estratto idroalcolico di *Passiflora incarnata* L., standardizzato al 4% di flavonoidi, alla dose di 250 mg/kg, ha ridotto del 39% l'iperattività indotta da amfetamina (dose 5 mg/kg) nella cavia. L'aggiunta di un estratto di *Piper methysticum* G. Forster (kava, alla dose di 100 mg/kg) al precedente estratto di passiflora, ha ridotto l'iperattività dell'83% [34]. Nello stesso studio l'estratto di passiflora (250 mg/kg) somministrato a topi trattati con pentobarbital (35 mg/kg) ha aumentato del 53% la durata del sonno rispetto al singolo farmaco, mentre l'aggiunta concomitante di *Piper methysticum* G. Forster e passiflora, ha indotto un aumento del 92%.

Humulus Iupulus L. (Cannabinaceae)

Humulus lupulus L. è una pianta erbacea ramificante perenne spontanea, che cresce nei boschi dell'Europa e del Nord America, oltre che in Siberia. Il luppolo è usato soprattutto nel processo produttivo della birra, per conferire alla bevanda il caratteristico sapore amaro e il tipico aroma. La droga è costituita dalle infiorescenze femminili, denominate strobili. Al luppolo sono attribuite attività sedative utili nel trattamento di stati d'ipereccitabilità e insonnia di origine nervosa.

In letteratura non sono presenti studi clinici d'interazione, ma è presente un unico studio *in vivo* che analizza tre differenti genotipi. Un estratto etanolico di luppolo, di tre varietà differenti Magnum, Aroma e wild-type, liofilizzati e poi sciolti in acqua (soluzione acquosa allo 0,5%) sono stati somministrati in topi in 4 dosi da 10 ml/kg prima della somministrazione di cocaina (25 mg/kg) o paracetamolo (80 mg/kg). L'estratto del genotipo Magnum ha inibito quasi completamente l'effetto stimolante di cocaina cloridrato iniettata alla dose di 25 mg/kg, misurato attraverso la motilità degli animali, mentre gli estratti dei genotipi Aroma e wild-type hanno aumentato l'effetto analgesico del paracetamolo, misurato mediante l'hot-plate test [35]. Gli stessi estratti, in particolare del genotipo Aroma e Magnum, hanno inibito gli effetti della somministrazione di diazepam 3 mg/kg e gli effetti ipnotici di pentobarbital 40 mg/kg [36].

Matricaria recutita L. (Asteraceae)

La camomilla è una pianta erbacea originaria dell'Europa Meridionale ed Orientale e dell'Asia. Attualmente la pianta è diffusa in tutta Europa, nelle Americhe e in Australia. La droga è costituita dalle sommità fiorite e possiede proprietà antispasmodiche, anti-infiammatorie, ulcero-protettive e sedative. Uno studio clinico condotto su 10 individui ha dimostrato che 275 ml di un infuso di camomilla (3g in 300 ml di acqua bollente per 10 minuti) riducono l'assorbimento di ferro del 45% [37]. In un caso clinico, una donna di 70 anni in terapia con warfarin (3 mg 3 volte alla settimana e 4 mg 4 volte a settimana) ha iniziato a bere 4-5 tazze di camomilla al giorno per trattare una congestione in aggiunta ad una lozione a base di camomilla applicata 4-5 volte al giorno per trattare un edema a livello del piede. Dopo 5 giorni di trattamento con camomilla, la donna ha sviluppato ecchimosi, un ematoma retroperitoneale e emorragie interne [38], sintomi imputabili all'eccessivo uso di camomilla. Uno studio in vitro ha dimostrato che diversi composti presenti nell'olio essenziale di camomilla inibiscono gli enzimi CYP1A2 e CYP3A4 della famiglia del citocromo P450 [39]; quest'interazione è stata segnalata anche in un'intervista condotta su 299 pazienti. Queste evidenze hanno portato a ipotizzare una possibile interazione tra la camomilla e il CYP3A4 [40]. Un caso clinico ha riportato l'effetto del consumo di un infuso di camomilla in un paziente in trattamento con ciclosporina in seguito ad un trapianto renale. I livelli di ciclosporina nel paziente raggiungevano i 180-200 ng/ml dopo l'assunzione due volte al giorno di 75 mg del farmaco, valori che sono scesi alla concentrazione di 50 ng/ml dopo l'interruzione del consumo di infuso [41].

Fitoterapici ad azione antidepressiva

In questa rassegna non saranno prese in considerazione le interazioni farmacologiche che coinvolgono l'iperico (*Hypericum perforatum* L.) poichè numerose review sono già presenti nella letteratura scientifica su tali interazioni [42-44]. Inoltre, non sono state segnalate interazioni farmacologiche che coinvolgono *Crocus sativus* L., lo zafferano.

Rhodiola rosea L. (Crassulaceae)

Rhodiola rosea L. è una pianta perenne succulenta, originaria dei paesi Nordici. La pianta cresce spontanea in alta montagna, ad altitudini superiori ai 900 metri. Con il termine rodiola si indicano le radici e i rizomi della pianta, che sono utilizzati tradizionalmente in diversi paesi del Nord Europa e dell'Asia come stimolante del SNC, per diminuire gli stati di affaticamento e per la loro attività antidepressiva. Sebbene i principi attivi responsabili dell'effetto antidepressivo della rodiola non siano completamente noti, alcuni studi hanno evidenziato che il rodioloside (sinonimo di salidroside) possiede tale attività [45-47].

In letteratura sono presenti solo tre studi d'interazione che coinvolgono estratti di rodiola. Uno studio condotto nel ratto ha evidenziato che la concomitante assunzione di piperina (10-50 mg/kg), un alcaloide presente nel pepe nero (Piper nigrum L.) e di un estratto di radice di rodiola denominato SHR-5 (10-50 mg/kg), contenente il 2,5% di rodioloside, il 6% di rosavina e lo 0,8% di tirosolo, influenza l'attività antidepressiva della rodiola. In particolare, la concentrazione plasmatica massimale (Cmax) di rodioloside si riduceva del 22%, mentre l'AUC e la Cmax di rosavina aumentavano rispettivamente del 33 e dell'82%. Gli autori di questo studio suggeriscono che l'effetto osservato possa essere attribuibile a un'inibizione del citocromo P450, isoenzima CYP1A1, da parte della piperina e che, di conseguenza, la concomitante assunzione di pepe e rodiola dovrebbe essere evitata [46]. Il medesimo estratto di rodiola (50 mg/kg/ die) è stato somministrato per via orale due volte al giorno, per tre giorni; un'ora dopo l'ultima dose di rodiola, è stato somministrato warfarin (2 mg/kg) o teofillina (192 mg/ kg), al fine di evidenziare una eventuale interazione farmacologica nel ratto. I risultati nel modello animale hanno mostrato che l'estratto di rodiola SHR-5 influenzava solo marginalmente la farmacocinetica della teofillina (AUC e livelli plasmatici), con una variazione di tali parametri inferiore al 15% [48]. Inoltre, l'estratto induceva un aumento dei livelli plasmatici di warfarin (34%) senza tuttavia alterare il t_{1/2} e l'AUC del farmaco e non interferendo con il potere anticoagulante del farmaco [48]. I dati presenti in letteratura sono limitati e si riferiscono al solo modello animale, mentre sono assenti studi clinici al riguardo.

Panax ginseng C.A. Meyer (Araliaceae)

Il ginseng è costituito dalla radice di Panax ginseng C.A. Meyer o ginseng coreano, una pianta erbacea tipica della Corea e della Cina, ma coltivata anche in Giappone e nei Paesi della ex Unione Sovietica. Panax ginseng C.A. Meyer si presenta come un arbusto perenne alto circa un metro, con foglie ovali lanceolate che, a completa fruttificazione, si ricoprono di un ombrello di bacche rosse brillanti. Le radici primarie ne costituiscono la droga, tuttavia le radici secondarie, denominate barbe, sono molto più ricche di principi attivi, i ginsenosidi. Tali molecole sono chimicamente annoverate tra le saponine triterpeniche. In letteratura esistono numerosi studi clinici che riportano gli effetti benefici di estratti opportunamente standardizzati di ginseng in diverse condizioni patologiche legate ad un deficit del SNC, riportando effetti positivi soprattutto nei confronti dell'astenia motoria e mentale, oltre che sulle funzioni cognitive. Secondo diversi autori, il ginseng sarebbe in grado di indurre la liberazione di corticotropina da parte dell'ipotalamo. La corticotropina, a sua volta, indurrebbe la liberazione, da parte dell'adenoipofisi, dell'ormone adrenocorticotropo (ACTH), il quale favorirebbe il rilascio di cortisolo da parte delle ghiandole surrenali. Il cortisolo si lega ai recettori dei glucocorticoidi inducendo la trascrizione di geni in grado di modulare diverse funzioni biologiche, stimolando il sistema nervoso centrale, aumentando la gluconeogenesi e inducendo lipolisi. A favore di questa ipotesi vi è, peraltro, l'evidenza sperimentale che l'effetto del ginseng è molto simile a quello che si osserva in seguito a trattamento con cortisolo, in grado di aumentare la gluconeogenesi e di favorire, in condizioni fisiologiche, la resistenza dell'organismo alle condizioni di stress.

Numerosi studi hanno riportato interazioni tra ginseng e farmaci di sintesi; spesso, tali interazioni sono state studiate utilizzando formulazioni contenenti associazioni di prodotti di origine vegetale, dei quali il ginseng è uno degli ingredienti. L'associazione sho-saiko-to, contenente anche la radice di ginseng, non influenza le farmacocinetiche di carbamazepina e ofloxacina in studi condotti in modelli animali [49]. Tuttavia, la formulazione potrebbe influenzare la velocità di assorbimento della tolbutamide, la sua farmacocinetica e farmacodinamica [50]. Bisogna però considerare che questa formulazione contiene altri sei estratti di origine vegetale, oltre al ginseng; pertanto è difficile associare l'interazione alla sua presenza.

Un case report descrive una diminuzione del rapporto internazionale normalizzato (INR. da 3.1 a 1.5) in un uomo che da tempo assumeva warfarin, oltre che altri farmaci fra cui diltiazem, in seguito all'assunzione concomitante, per due settimane, di una formulazione contenente ginseng. Le capsule sono state assunte tre volte al giorno e ciascuna capsula conteneva 100 mg di estratto standardizzato di Panax ginseng [51]. Dopo due settimane dall'interruzione del trattamento di ginseng, l'INR era risalito ai livelli normali (3,3). In un altro studio, un paziente che assumeva warfarin ha manifestato trombosi di una valvola aortica protesica e una diminuzione dell'INR a valori sub-terapeutici di 1,4. Il paziente aveva cominciato ad assumere un prodotto a base di ginseng; tuttavia, non è stato possibile risalire ai dosaggi e al genere/specie di ginseng assunti [52]. Al contrario, uno studio randomizzato crossover condotto su 12 soggetti sani ha dimostrato che l'assunzione tre volte al giorno per due settimane di una capsula contenente 500 mg di estratto di Panax ginseng C.A. Meyer standardizzato in ginsenosidi (espressi come ginsenoside Rg1) seguita, dopo una settimana, da una dose di warfarin (25 mg) non influenzava la farmacocinetica e la farmacodinamica dell'anticoagulante [53].

Il meccanismo alla base dell'eventuale interazione tra il ginseng e il warfarin non è chiaro; alcuni studi *in vitro* ipotizzano che l'effetto possa essere dovuto alla presenza, nella radice di ginseng, di molecole ad attività antiaggregante piastrinica, in grado quindi di inibire l'aggregazione piastrinica e la formazione di trombossano [54]. Tuttavia, l'attività antiaggregante piastrinica del ginseng non è mai stata evidenziata in studi clinici [55]. Un *case report* segnala il caso di una donna di 81 anni il cui INR è sceso a livelli <1 in seguito ad assunzione di ginseng (dosaggio non disponibile) e di acenocumarolo (7 mg). L'interazione sembra poter avere una certa rilevanza clinica, gestibile attraverso una modifica del dosaggio del farmaco [56].

II ginseng (10 mg/kg) aumenta la clearance intestinale (+25%) ma non influenza l'AUC del metabolita attivo di albendazolo nel ratto in seguito a somministrazione endovenosa di ginseng. Il fatto che il ginseng sia sempre assunto per via orale e lo scarso effetto della concomitante somministrazione suggeriscono che tale interazione debba essere considerata di lievissima entità e, pertanto, non clinicamente rilevante [57]. Uno studio condotto su 14 soggetti sani ha dimostrato che la concomitante assunzione di alcol (72 g/65 kg peso corporeo, in una soluzione al 25%) in presenza di un estratto di ginseng (3g/65 kg peso corporeo) abbassava i livelli di alcol nel sangue del 39%. Dieci soggetti mostravano un abbassamento compreso tra il 32% e il 51%, mentre 3 mostravano un abbassamento compreso tra il 14% e il 18%. Solo un soggetto non mostrava cambiamenti di rilievo [58]. In uno studio condotto nel ratto, l'assunzione di ginseng riduceva l'AUC dell'alcol in seguito a somministrazione orale ma non in seguito a somministrazione per via intraperitoneale [59]. Tuttavia, un altro studio, condotto sempre nel ratto, riporta che l'assunzione orale di ginseng è in grado di aumentare la clearance dell'alcol, accelerandone quindi l'eliminazione [60]. L'interazione tra ginseng e alcol è probabile e alcuni autori hanno ipotizzato che il ginseng possa aumentare l'attività di enzimi coinvolti nel metabolismo dell'alcol, quali l'alcol deidrogenasi e l'aldeide deidrogenasi [61]. Uno studio crossover controllato con placebo condotto su 19 soggetti con diabete di tipo 2 in trattamento con farmaci antidiabetici, suggerisce che il ginseng possa produrre una modesta riduzione dei livelli post-prandiali di glucosio. Il ginseng (2 g) era assunto tre volte al giorno (40 minuti prima dei pasti) in concomitanza al trattamento terapeutico con i farmaci antidiabetici, per 12 settimane. Fra i farmaci assunti dai pazienti vi erano sulfonilurea, rosiglitazone e metformina [62]. Questo studio clinico, che peraltro conferma quanto precedentemente dimostrato in numerosi studi condotti su modelli animali, suggerisce una certa precauzione nella concomitante assunzione di ginseng con farmaci antidiabetici in pazienti con diabete di tipo 2, sebbene un drammatico effetto ipoglicemizzante dovuto alla concomitante assunzione sia da considerarsi altamente improbabile.

In uno studio clinico, 12 soggetti sani hanno assunto 500 mg di ginseng (un estratto standardizzato al 5% di ginsenosidi) 3 volte al giorno per 28 giorni; tale trattamento non ha influenzato il metabolismo del midazolam (8 mg. assunto per via orale) [63]. Uno studio successivo ha confermato i risultati del precedente [64]. In un altro studio, 12 soggetti hanno assunto midazolam (8 mg, assunto per via orale) in concomitanza con 500 mg di ginseng (estratto standardizzato), assunto due volte al giorno per 28 giorni. In questo caso si è evidenziata una riduzione dei livelli plasmatici di midazolam (-34%) [65]. Il midazolam è metabolizzato dal CYP3A4, pertanto è possibile che il ginseng induca un aumento del metabolismo del farmaco agendo su questo citocromo; tuttavia è altamente improbabile che questa interazione sia clinicamente rilevante. Il ginseng (500 mg due volte al giorno per 28 giorni) non sembra influenzare l'assorbimento della fexofenadina (120 mg, dose singola orale) in soggetti sani [65] e non altera la farmacocinetica della caffeina, sebbene entrambi possiedano un effetto stimolante sul sistema nervoso centrale; infatti, nello studio condotto su 12 soggetti sani che assumevano 500 mg di ginseng (standardizzato al 5% in ginsenosidi) tre volte al giorno per 28 giorni, non si è evidenziato alcun effetto sulla farmacocinetica della caffeina (100 mg) [63]. Anche questo dato è stato confermato da uno studio clinico analogo al precedente [64]. Nei due studi in precedenza citati, è stato studiato se esistesse un'interazione clinicamente rilevante tra ginseng (la medesima formulazione descritta in precedenza) e il farmaco clorzoxazone (500 mg). Gli studi non evidenziano alcun effetto del ginseng sulla farmacocinetica del clorzoxazone, facendo ipotizzare che questo fitoterapico non abbia alcun effetto sul citocromo CYP450 isoenzima CYP2E1, di cui il farmaco è substrato.

Fitoterapici utili nell'invecchiamento cerebrale

Curcuma longa L. (Zingiberaceae)

La curcuma è una pianta erbacea, rizomatosa e perenne originaria dell'estremo oriente e dell'Australia; si tratta di una pianta caratterizzata da un grosso rizoma variamente ramificato, foglie allungate e fiori riuniti in infiorescenza a spiga, colorati dal giallo all'arancione a seconda della specie e della varietà, che spuntano da vistose brattee. Curcuma longa L. (conosciuta anche con il nome di Curcuma domestica Val.) rappresenta la specie più comune dal cui rizoma, in seguito a bollitura ed essiccamento, si ricava la nota spezia diffusa in tutto il mondo, in particolare nella cucina indiana. Il rizoma, oltre ad un utilizzo alimentare, è prescritto per le sue proprietà coleretiche e colagoghe nelle turbe funzionali dei processi digestivi attribuibili ad una origine epatica. I principali costituenti del rizoma sono i curcuminoidi (che costituiscono il 3-5% della droga), una miscela di derivati fra i quali la curcumina è il più abbondante. Il rizoma della curcuma è stato oggetto di numerosi studi che hanno contribuito a precisarne le proprietà farmacologiche e a identificare la curcumina come il principio attivo responsabile di queste attività. Tra i principali effetti biologici attribuiti alla curcuma e alla curcumina troviamo l'attività antiossidante, anti-infiammatoria, antitumorale, epatoprotettiva ed ipolipidemica [66, 67]; inoltre, diversi studi pre-clinici supportano l'efficacia della curcumina nei confronti del quadro fisiopatologico dell'Alzheimer; sfortunatamente i pochi studi clinici completati fin ora non hanno fornito risultati soddisfacenti [68].

Numerosi studi hanno dimostrato che la curcumina inibisce alcuni trasportatori (glico-proteina-P) ed enzimi (CYP2C9 e CYP3A4) coinvolti nell'assorbimento e nel metabolismo di specifici farmaci [69, 70], determinando, in caso di assunzione concomitante curcumina-farmaco, lo sviluppo di possibili alterazioni dei parametri farmacocinetici

e farmacodinamici dei farmaci stessi. Queste interazioni farmacologiche sono ben documentate in letteratura attraverso studi sia *in vitro* sia *in vivo*. Uno studio condotto sull'uomo, volto a dimostrare le possibili interazioni derivanti dall'utilizzo concomitante di curcumina e beta-bloccanti, ha dimostrato la capacità della curcumina di modificare l'assorbimento di questa classe di farmaci. Dodici soggetti sani hanno assunto 300 mg di curcumina al giorno per 6 giorni; al termine di tale periodo è stata somministrata una singola dose (50 mg) di talinololo. La curcumina ha ridotto l'assorbimento di talinololo, tuttavia non si sono osservate variazioni significative nella frequenza cardiaca e nella pressione sanguigna. Questi dati, nonostante evidenzino un effetto della curcumina sull'assorbimento di talinololo, non sono considerati clinicamente rilevanti, data l'entità modesta dell'effetto [71].

In letteratura sono presenti diversi studi, condotti sui ratti, che hanno dimostrato l'effetto della curcumina sulla cinetica di alcuni farmaci; gli animali hanno ricevuto per via orale una singola dose del farmaco (30 mg/kg clopidogrel e celiprololo; 20 mg/kg midazolam; 10 mg/kg losartan; 4 mg/kg loratadina; 0,2 mg/kg warfarin), preceduta dalla somministrazione di una determinata quantità di curcumina (100 mg/kg con warfarin, clopidogrel, losartan; 60 mg/kg con celiprololo e midazolam; 0,5-8 mg/kg con loratadina) per un tempo variabile tra 5 e 7 giorni, a secondo del farmaco. I risultati ottenuti hanno evidenziato che l'assunzione concomitante di curcumina con uno dei farmaci presi in esame può determinare un aumento della biodisponibilità del farmaco stesso [72-75].

Uno studio in vitro suggerisce la capacità della curcumina (8 µM) di potenziare l'efficacia terapeutica del bortezomib (0,5 nM) nel trattamento del mieloma multiplo [76]. Oltre alle interazioni curcumina-farmaco, è stata dimostrata anche l'interazione della curcumina con una sostanza di origine naturale, la piperina, la quale rappresenta il principale costituente del pepe. I livelli sierici di curcumina, quando assunta singolarmente, sono solitamente molto bassi oppure non rilevabili; tuttavia, mediante uno studio clinico, effettuato su 8 soggetti sani, è stato osservato un aumento della biodisponibilità di curcumina in seguito ad una somministrazione congiunta curcumina (2 g) - piperina (20 mg) [77]. Questo suggerisce che la piperina favorisca sia l'assorbimento di curcumina sia, di conseguenza, i suoi effetti biologici, così come riscontrato in uno studio condotto in ratti, nel quale è stato dimostrato che l'uso concomitante di queste due sostanze potenzia l'attività ipocolesterolemica della curcumina stessa. Dal momento che la piperina non presenta effetti ipocolesterolemici, è ragionevole ipotizzare che la riduzione dei livelli sierici di colesterolo sia attribuibile ad un incremento della biodisponibilità di curcumina; perciò tale combinazione potrebbe rappresentare un valido contributo nel trattamento dell'iperlipidemia [78].

Ginkgo biloba L. (Ginkgoaceae)

Ginkgo biloba L. è una pianta di origini ancestrali oggi ampiamente coltivata in Asia, Nord America, Europa, Nuova Zelanda e Argentina, tanto da essere una delle principali droghe vegetali vendute nel mondo [79]. La droga è costituita dalle foglie essiccate sebbene, soprattutto in Asia, anche i semi di ginkgo siano largamente consumati per le loro attività terapeutiche. Le foglie di ginkgo contengono diversi principi attivi, tra cui i flavonoidi (glicosidi di quercetina, campferolo e isoramnetina) e i lattoni terpenici (ginkgolidi A, B, C, J e il bilobalide). Diversi prodotti a base di foglie di ginkgo sono utilizzati per il miglioramento delle capacità cognitive e di memoria e nei pazienti con deficit cognitivi (come i soggetti affetti da morbo di Alzheimer o con demenza di varia natura). Questo fitoterapico è impiegato anche nelle patologie arteriose periferiche (come nella claudicatio intermittens) e per migliorare la microcircolazione, grazie alla presenza dei ginkgolidi, a cui è attribuita un'attività antiinfiammatoria e inibitoria dell'aggregazione piastrinica [80]. Il principale estratto di foglie di Ginkgo biloba L. in commercio e utilizzato in molti studi clinici è EGb 761 (prodotto dal Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG, Karlsruhe, Germania), standardizzato per contenere il 24% di glicosidi flavonici, il 6% di lattoni terpenici (il 3,1% di ginkgolidi e il 2,9% di bilobalide) e il 5-10% di acidi organici [81]. Anche per gli altri estratti presenti in commercio, la Commissione E tedesca e diverse Farmacopee hanno stabilito dei precisi criteri di standardizzazione: la droga deve contenere una percentuale compresa tra il 22 e il 27% di glicosidi flavonici, il 5-7% di lattoni terpenici (2,8-3,4% di ginkgolidi e 2,6-3,2% di bilobalide) e una quantità massima di acidi ginkgolici minore di 5 parti per milione (ppm) [82]. Gli acidi ginkgolici sono componenti della pianta presenti soprattutto nei semi e in minima parte nelle foglie e ritenuti responsabili di reazioni allergiche e immunotossiche. La dose giornaliera consigliata, per non incorrere negli effetti avversi, è di 120-240 mg. Considerato l'ampio utilizzo di questo fitoterapico soprattutto da parte della popolazione anziana, che solitamente assume anche farmaci di sintesi per i problemi legati all'età, è opportuno prestare molta attenzione alle possibili interazioni farmacologiche tra ginkgo e i farmaci tradizionali.

In letteratura sono presenti molti studi in vitro, in vivo, ma soprattutto clinici che hanno preso in considerazione le interazioni farmacodinamiche e farmacocinetiche tra Ginkgo biloba e i farmaci di sintesi. Tutti questi lavori sono stati recentemente trattati e commentati in diverse review [1, 80-82] e non saranno, pertanto, oggetto di questa rassegna. Quello che emerge è che nella maggior parte degli studi clinici, in contrasto con i risultati riportati in vitro e nel modello animale, il ginkgo sembra non interagire in modo rilevante con nessuno dei farmaci studiati (vedi Tabella 1); inoltre, il ginkgo non influenza in modo clinicamente significativo i citocromi CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 e CYP2D6, mentre risultati contrastanti sono stati ottenuti negli studi clinici riguardanti le HDI tra ginkgo e farmaci metabolizzati dal CYP3A4 o dal CYP2C19. Queste incoerenze tra diversi studi sono in prevalenza causate dai differenti prodotti utilizzati (non tutti standardizzati per il contenuto in componenti attivi) o dalle dosi eccessive somministrate (spesso superiori alle dosi consigliate). Quindi, nonostante l'ampia letteratura presente sulle HDI riguardanti i prodotti a base di ginkgo, l'utilizzo di estratti non ben caratterizzati o l'utilizzo improprio di questo fitoterapico costituiscono un fattore di rischio importante per la comparsa di reazioni avverse. Ne sono testimonianza i vari casi, seppur isolati, riportati in letteratura: un caso di eccessivo sanguinamento con due episodi di emorragia cerebrale dopo l'uso concomitante di ginkgo e di warfarin [83], ibuprofene [84] o rofecoxib [85]; un caso di coma in un paziente affetto da Alzheimer in cura con tradozone e ginkgo [86]; priapismo in un paziente schizofrenico trattato con risperidone e ginkgo [87]; e tre casi di attacchi epilettici in pazienti in cura con acido valproico o acido valproico, fenitoina e ginkgo [88, 89].

Conclusioni

L'ampio uso e il numero limitato di case report presenti in letteratura fa supporre che l'utilizzo corretto di questi prodotti, laddove essi siano controllati e adeguatamente titolati, sia piuttosto sicuro e non dia luogo a interazioni di particolare rilievo.

A differenza della maggior parte dei farmaci convenzionali, i prodotti di origine vegetale sono una miscela complessa di costituenti, spesso sconosciuti, non tutti biologicamente attivi ma che possono coadiuvare l'attività biologica dei principi attivi. Tali prodotti, proprio per la loro origine, subiscono l'influenza di fattori intrinseci (come la specie e l'organo della pianta da cui derivano, le variazioni stagionali, che possono influenzare la concentrazione del principio attivo) e estrinseci (la composizione del suolo di crescita della pianta, il metodo di coltivazione, i processi di estrazione dei principi attivi, le contaminazioni etc.). Questi aspetti rendono la valutazione degli studi clinici che coinvolgono i prodotti di origine vegetale molto complessa e, spesso, di difficile interpretazione.

Sebbene numerose piante siano largamente impiegate per la loro azione sul sistema nervoso centrale, gli studi a livello clinico sono ancora scarsi. Considerando la facilità con cui queste piante possono essere assunte in associazione, sia per scelta del consumatore, sia perché presenti come ingredienti in diverse formulazioni commercializzate dalla grande distribuzione, è importante non solo eseguire indagini per escludere possibili interazioni clinicamente rilevanti con i farmaci convenzionali, ma anche potenziare una corretta fitovigilanza.

L'ampio uso e il numero limitato di *case report* presenti in letteratura fa supporre che l'utilizzo corretto di questi prodotti, laddove essi siano controllati e adeguatamente titolati, sia piuttosto sicuro e non dia luogo a interazioni di particolare rilievo. Tuttavia bisogna prestare particolare attenzione all'uso di alcuni prodotti, fra cui l'iperico, il ginkgo e il ginseng quando utilizzati, soprattutto per periodi di tempo molto lunghi, in associazione con i farmaci convenzionali.

Bibliografia

- [1] Chen XW, Sneed KB, Pan SY, et al. Herb-drug interactions and mechanistic and clinical considerations. Curr Drug Metab 2012; 13(5):640-51.
- [2] Europea U. Direttiva 2004/24/CE del Parlamento e del Consiglio del 31 marzo 2004, concernente la modifica, per quanto riguarda i medicinali vegetali tradizionali, della Direttiva 2001/83/CE recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano. Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea 2004; 136/85.
- [3] Pirillo A, Catapano AL. Nutraceuticals: definitions, European regulations and clinical applications. Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione 2014; 6(4):23-30.
- [4] Menniti-Ippolito F, Gargiulo L, Bologna E, et al. Use of unconventional medicine in Italy: a nation-wide survey. Eur J Clin Pharmacol 2002; 58(1):61-4.
- [5] Bacchini M, Cuzzolin L, Camerlengo T, et al. Phytotherapic compounds: the consumer-pharmacist relationship. Drug Saf 2008; 31(5):424-7.
- [6] Cuzzolin L, Benoni G. Attitudes and knowledge toward natural products safety in the pharmacy setting: an Italian study. Phytother Res 2009; 23(7):1018-23.
- [7] Menniti-Ippolito F, Mazzanti G, Santuccio C, et al. Surveillance of suspected adverse reactions to natural health products in Italy. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2008; 17(6):626-35.
- [8] de Lima Toccafondo Vieira M, Huang SM. Botanical-drug interactions: a scientific perspective. Planta Med 2012; 78(13):1400-15.
- [9] Li Y, Revalde JL, Reid G, et al. Interactions of dietary phytochemicals with ABC transporters: possible implications for drug disposition and multidrug resistance in cancer. Drug Metab Rev 2010; 42(4):590-611.
- [10] Markowitz JS, Zhu HJ. Limitations of in vitro assessments of the drug interaction potential of botanical supplements. Planta Med 2012; 78(13):1421-7.
- [11] Wienkers LC, Heath TG. Predicting in vivo drug interactions from in vitro drug discovery data. Nat Rev Drug Discov 2005; 4(10):825-33.
- [12] Sachar M, Ma X. Nuclear receptors in herb-drug interactions. Drug Metab Rev 2013; 45(1):73-8.
- [13] Gurley BJ. Pharmacokinetic herb-drug interactions (part 1): origins, mechanisms, and the impact of botanical dietary supplements. Planta Med 2012; 78(13):1478-89.
- [14] Garcia-Alvarez A, Egan B, de Klein S, et al. Usage of plant food supplements across six European countries: findings from the PlantLIBRA consumer survey. PLoS One 2014; 9(3):e92265.
- [15] Hardy M, Kirk-Smith MD, Stretch DD. Replacement of drug treatment for insomnia by ambient odour. Lancet 1995; 346(8976):701.
- [16] Akhondzadeh S, Kashani L, Fotouhi A, et al. Comparison of *Lavandula angustifolia* Mill. tincture and imipramine in the treatment of mild to moderate depression: a double-blind, randomized trial. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2003; 27(1):123-7.
- [17] Nikfarjam M, Parvin N, Assarzadegan N, et al. The Effects of *Lavandula Angustifolia* Mill Infusion on Depression in Patients Using Citalopram: A comparison Study. Iran Red Crescent Med J 2013; 15(8):734-9.
- [18] Henley DV, Lipson N, Korach KS, et al. Prepubertal gynecomastia linked to lavender and tea tree oils. N Engl J Med 2007; 356(5):479-85.
- [19] Atanassova-Shopova S, Roussinov KS. On certain central neurotropic effects of lavender essential oil. Izv Inst Fiziol (Sofiia) 1970; 13:69-77.
- [20] Guillemain J, Rousseau A, Delaveau P. [Neurodepressive effects of the essential oil of Lavandula angustifolia Mill]. Ann Pharm Fr 1989; 47(6):337-43.
- [21] Clegg RJ, Middleton B, Bell GD, et al. The mechanism of cyclic monoterpene inhibition of hepatic 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase in vivo in the rat. J Biol Chem 1982; 257(5):2294-9.
- [22] Soulimani R, Fleurentin J, Mortier F, et al. Neurotropic action of the hydroalcoholic extract of Melissa officinalis in the mouse. Planta Med 1991; 57(2):105-9.
- [23] Donovan JL, DeVane CL, Chavin KD, et al. Multiple night-time doses of valerian (*Valeriana officinalis*) had minimal effects on CYP3A4 activity and no effect on CYP2D6 activity in healthy volunteers. Drug Metab Dispos 2004; 32(12):1333-6.
- [24] Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, et al. In vivo effects of goldenseal, kava kava, black cohosh, and valerian on human cytochrome P450 1A2, 2D6, 2E1, and 3A4/5 phenotypes. Clin Pharmacol Ther 2005; 77(5):415-26.
- [25] Muller D, Pfeil T, von den Driesch V. Treating depression comorbid with anxiety--results of an open, practice-oriented study with St John's wort WS 5572 and valerian extract in high doses. Phytomedicine 2003; 10 Suppl 4:25-30.
- [26] Carrasco MC, Vallejo JR, Pardo-de-Santayana M, et al. Interactions of *Valeriana officinalis* L. and *Passiflora incarnata* L. in a patient treated with lorazepam. Phytother Res 2009; 23(12):1795-6.
- [27] Chen D, Klesmer J, Giovanniello A, et al. Mental status changes in an alcohol abuser taking valerian and *gingko biloba*. Am J Addict 2002; 11(1):75-7.
- [28] Khawaia IS, Marotta RF, Lippmann S, Herbal medicines as a factor in delirium. Psychiatr Serv 1999: 50(7):969-70.
- [29] Ulbricht C, Chao W, Costa D, et al. Clinical evidence of herb-drug interactions: a systematic review by the natural standard research collaboration. Curr Drug Metab 2008; 9(10):1063-120.
- [30] Hendriks H, Bos R, Woerdenbag HJ, et al. Central nervous depressant activity of valerenic Acid in the mouse. Planta Med 1985; 51(1):28-31.
- [31] von Eickstedt KW. [Modification of the alcohol effect by valepotriate]. Arzneimittelforschung 1969; 19(6):995-7.
- [32] Della Loggia R, Tubaro A, Redaelli C. [Evaluation of the activity on the mouse CNS of several plant extracts and a combination of them]. Riv Neurol 1981; 51(5):297-310.
- [33] Bizet D. RF. La Passiflore, Passiflora incarnata L Passifloracées. Phytothérapy 1988; 26:22-24.
- [34] Capasso A, Sorrentino L. Pharmacological studies on the sedative and hypnotic effect of Kava kava and Passiflora extracts combination. Phytomedicine 2005; 12(1-2):39-45.
- [35] Horvat O, Raskovic A, Jakovljevic V, et al. Interaction of alcoholic extracts of hops with cocaine and paracetamol in mice. Eur J Drug Metab Pharmacokinet 2007; 32(1):39-44.
- [36] Raskovic A, Horvat O, Jakovljevic V, et al. Interaction of alcoholic extracts of hops with pentobarbital and diazepam in mice. Eur J Drug Metab Pharmacokinet 2007; 32(1):45-9.
- [37] Hurrell RF, Reddy M, Cook JD. Inhibition of non-haem iron absorption in man by polyphenolic-containing beverages. Br J Nutr 1999; 81(4):289-95.
- [38] Segal R, Pilote L. Warfarin interaction with Matricaria chamomilla. Cmaj 2006; 174(9):1281-2.
- [39] Ganzera M, Schneider P, Stuppner H. Inhibitory effects of the essential oil of chamomile (*Matricaria recutita* L.) and its major constituents on human cytochrome P450 enzymes. Life Sci 2006; 78(8):856-61.
- [40] Goldstein LH, Elias M, Ron-Avraham G, et al. Consumption of herbal remedies and dietary supplements amongst patients hospitalized in medical wards. Br J Clin Pharmacol 2007; 64(3):373-80.
- [41] Nowack R, Nowak B. Herbal teas interfere with cyclosporin levels in renal transplant patients. Nephrol Dial Transplant 2005; 20(11):2554-6.

- [42] Borrelli F, Izzo AA. Herb-drug interactions with St John's wort (*Hypericum perforatum*): an update on clinical observations. AAPS J 2009; 11(4):710-27.
- [43] Posadzki P, Watson L, Ernst E. Herb-drug interactions: an overview of systematic reviews. Br J Clin Pharmacol 2013; 75(3):603-18.
- [44] Russo E, Scicchitano F, Whalley BJ, et al. *Hypericum perforatum*: pharmacokinetic, mechanism of action, tolerability, and clinical drug-drug interactions. Phytother Res 2014; 28(5):643-55.
- [45] Kucinskaite A, Briedis V, Savickas A. [Experimental analysis of therapeutic properties of *Rhodiola rosea* L. and its possible application in medicine]. Medicina (Kaunas) 2004; 40(7):614-9.
- [46] Panossian A, Nikoyan N, Ohanyan N, et al. Comparative study of Rhodiola preparations on behavioral despair of rats. Phytomedicine 2008; 15(1-2):84-91.
- [47] Panossian A, Hambardzumyan M, Hovhanissyan A, et al. The adaptogens rhodiola and schizandra modify the response to immobilization stress in rabbits by suppressing the increase of phosphorylated stress-activated protein kinase, nitric oxide and cortisol. Drug Target Insights 2007; 2:39-54.
- [48] Panossian A, Hovhannisyan A, Abrahamyan H, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic study of interaction of *Rhodiola rosea* SHR-5 extract with warfarin and theophylline in rats. Phytother Res 2009; 23(3):351-7.
- [49] Ohnishi N, Okada K, Yoshioka M, et al. Studies on interactions between traditional herbal and western medicines. V. effects of Sho-saiko-to (Xiao-Cai-hu-Tang) on the pharmacokinetics of carbamazepine in rats. Biol Pharm Bull 2002; 25(11):1461-6.
- [50] Nishimura N, Naora K, Hirano H, et al. Effects of Sho-saiko-to on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of tolbutamide in rats. J Pharm Pharmacol 1998; 50(2):231-6.
- [51] Janetzky K, Morreale AP. Probable interaction between warfarin and ginseng. Am J Health Syst Pharm 1997; 54(6):692-3.
- [52] Rosado MF. Thrombosis of a prosthetic aortic valve disclosing a hazardous interaction between warfarin and a commercial ginseng product. Cardiology 2003; 99(2):111.
- [53] Jiang X, Williams KM, Liauw WS, et al. Effect of St John's wort and ginseng on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol 2004; 57(5):592-9.
- [54] Kuo SC, Teng CM, Lee JC, et al. Antiplatelet components in Panax ginseng. Planta Med 1990; 56(2):164-7.
- [55] Beckert BW, Concannon MJ, Henry SL, et al. The effect of herbal medicines on platelet function: an in vivo experiment and review of the literature. Plast Reconstr Surg 2007; 120(7):2044-50.
- [56] Paoletti A, Gallo E, Benemei S, et al. Interactions between Natural Health Products and Oral Anticoagulants: Spontaneous Reports in the Italian Surveillance System of Natural Health Products. Evid Based Complement Alternat Med 2011; 2011:612150.
- [57] Merino G, Molina AJ, Garcia JL, et al. Ginseng increases intestinal elimination of albendazole sulfoxide in the rat. Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol 2003; 136(1):9-15.
- [58] Lee FC, Ko JH, Park JK, et al. Effects of Panax ginseng on blood alcohol clearance in man. Clin Exp Pharmacol Physiol 1987; 14(6):543-6.
- [59] Lee YJ, Pantuck CB, Pantuck EJ. Effect of ginseng on plasma levels of ethanol in the rat. Planta Med 1993; 59(1):17-9.
- [60] Petkov V, Koushev V, Panova Y. Accelerated ethanol elimination under the effect of Ginseng (experiments on rats). Acta Physiol Pharmacol Bulg 1977; 3(1):46-50.
- [61] Choi CW, Lee SI, Huh K. Effect of ginseng on the hepatic alcohol metabolizing enzyme system activity in chronic alcohol-treated mice. Korean J Pharmacol 1984; 20:13-21.
- [62] Vuksan V, Sung MK, Sievenpiper JL, et al. Korean red ginseng (*Panax ginseng*) improves glucose and insulin regulation in well-controlled, type 2 diabetes: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2008; 18(1):46-56.
- [63] Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, et al. Cytochrome P450 phenotypic ratios for predicting herb-drug interactions in humans. Clin Pharmacol Ther 2002; 72(3):276-87.
- [64] Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, et al. Clinical assessment of effects of botanical supplementation on cytochrome P450 phenotypes in the elderly: St John's wort, garlic oil, Panax ginseng and Ginkgo biloba. Drugs Aging 2005; 22(6):525-39.
- [65] Malati CY, Robertson SM, Hunt JD, et al. Influence of *Panax ginseng* on cytochrome P450 (CYP)3A and P-glycoprotein (P-gp) activity in healthy participants. J Clin Pharmacol 2012; 52(6):932-9.
- [66] Goel A, Kunnumakkara AB, Aggarwal BB. Curcumin as "Curecumin": From kitchen to clinic. Biochem. Pharmacol. 2008; 75(4):787-809.
- [67] Epstein J, Sanderson IR, MacDonald TT. Curcumin as a therapeutic agent: the evidence from in vitro, animal and human studies. Br. J. Nutr. 2010; 103(11):1545-1557.
- [68] Brondino N, Re S, Boldrini A, et al. Curcumin as a therapeutic agent in dementia: a mini systematic review of human studies. ScientificWorld Journal 2014; 2014:174282.
- [69] Hou XL, Takahashi K, Tanaka K, et al. Curcuma drugs and curcumin regulate the expression and function of P-gp in Caco-2 cells in completely opposite ways. Int J Pharm 2008; 358(1-2):224-9.
- [70] Volak LP, Ghirmai S, Cashman JR, et al. Curcuminoids inhibit multiple human cytochromes P450, UDP-glucuronosyltransferase, and sulfo-transferase enzymes, whereas piperine is a relatively selective CYP3A4 inhibitor. Drug Metab Dispos 2008; 36(8):1594-605.
- [71] Juan H, Terhaag B, Cong Z, et al. Unexpected effect of concomitantly administered curcumin on the pharmacokinetics of talinolol in healthy Chinese volunteers. Eur J Clin Pharmacol 2007; 63(7):663-8.
- [72] Li C, Choi BC, Kim DK, et al. Effects of Curcumin on the Pharmacokinetics of Loratadine in Rats: Possible Role of CYP3A4 and P-glycoprotein Inhibition by Curcumin. Biomolecules and Therapeutics 2011; 19(3):364-370.
- [73] Liu AC, Zhao LX, Lou HX. Curcumin alters the pharmacokinetics of warfarin and clopidogrel in Wistar rats but has no effect on anticoagulation or antiplatelet aggregation. Planta Med 2013; 79(11):971-7.
- [74] Liu AC, Zhao LX, Xing J, et al. Pre-treatment with curcumin enhances plasma concentrations of losartan and its metabolite EXP3174 in rats. Biol Pharm Bull 2012; 35(2):145-50.
- [75] Zhang W, Tan TM, Lim LY. Impact of curcumin-induced changes in P-glycoprotein and CYP3A expression on the pharmacokinetics of peroral celiprolol and midazolam in rats. Drug Metab Dispos 2007; 35(1):110-5.
- [76] Park J, Ayyappan V, Bae EK, et al. Curcumin in combination with bortezomib synergistically induced apoptosis in human multiple myeloma U266 cells. Mol Oncol 2008; 2(4):317-26.
- [77] Shoba G, Joy D, Joseph T, et al. Influence of piperine on the pharmacokinetics of curcumin in animals and human volunteers. Planta Med 1998; 64(4):353-6.
- [78] Tu Y, Sun D, Zeng X, et al. Piperine potentiates the hypocholesterolemic effect of curcumin in rats fed on a high fat diet. Exp Ther Med 2014; 8(1):260-266.

- [79] DeKosky ST, Williamson JD, Fitzpatrick AL, et al. Ginkgo biloba for prevention of dementia: a randomized controlled trial. JAMA 2008; 300(19):2253-62.
- [80] Hermann R, von Richter O. Clinical evidence of herbal drugs as perpetrators of pharmacokinetic drug interactions. Planta Med 2012; 78(13):1458-77.
- [81] Gurley BJ, Fifer EK, Gardner Z. Pharmacokinetic herb-drug interactions (part 2): drug interactions involving popular botanical dietary supplements and their clinical relevance. Planta Med 2012; 78(13):1490-514.
- [82] Unger M. Pharmacokinetic drug interactions involving Ginkgo biloba. Drug Metab Rev 2013; 45(3):353-85.
- [83] Matthews MK, Jr. Association of Ginkgo biloba with intracerebral hemorrhage. Neurology 1998; 50(6):1933-4.
- [84] Meisel C, Johne A, Roots I. Fatal intracerebral mass bleeding associated with Ginkgo biloba and ibuprofen. Atherosclerosis 2003; 167(2):367.
- [85] Hoffman T. Ginko, Vioxx and excessive bleeding--possible drug-herb interactions: case report. Hawaii Med J 2001; 60(11):290.
- [86] Galluzzi S, Zanetti O, Binetti G, et al. Coma in a patient with Alzheimer's disease taking low dose trazodone and *gingko biloba*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000; 68(5):679-80.
- [87] Lin YY, Chu SJ, Tsai SH. Association between priapism and concurrent use of risperidone and *Ginkgo biloba*. Mayo Clin Proc 2007; 82(10):1289-90.
- [88] Kupiec T, Raj V. Fatal seizures due to potential herb-drug interactions with Ginkgo biloba. J Anal Toxicol 2005; 29(7):755-8.
- [89] Granger AS. Ginkgo biloba precipitating epileptic seizures. Age Ageing 2001; 30(6):523-5.

RASSEGNA

IL DOLORE CRONICO: ASPETTI FARMACOECONOMICI E APPROPRIATEZZA TERAPEUTICA

Chronic Pain: pharmacoeconomics and therapeutic appropriateness

Valentina Orlando, Francesca Guerriero, Maria Claudia Punzo, Enrica Menditto

Centro Interdipartimentale di Ricerca in Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione, CIRFF, Università degli Studi di Napoli Federico II

Keywords

Chronic Pain Opioid Therapeutic appropriateness Management of chronic pain

Abstract

The management of chronic pain is still a challenge for Health Care Systems. According to recent surveys, one in five Europeans are estimated to suffer from chronic pain. In Italy 26% of the population suffers of chronic pain and treatment of this disease is a priority for our Health Care System. Pain is one of the most important manifestations of the disease and, among the symptoms, is the most hindering for patients' quality of life. Improper or absent management of pain creates relevant physical, psychological and social effects and, considering the working days lost, it can also entail an important economic impact.

The individuation of a management model that is capable of ensuring analgesic treatment for the population, it is certainly a crucial objective and the therapeutic appropriateness can be obtained only through a better preparation of the medical profession and by promoting the creation of service networks, involving all healthcare professionals.

Introduzione

Il dolore cronico rappresenta non solo un grave problema di etica sanitaria e di equità sociale, ma anche un pesante onere per le economie nazionali. In tempi come quelli che stiamo vivendo, caratterizzati da una spirale economica negativa e da una forte pressione al risparmio in ambito sociale e sanitario, è importante prestare attenzione alla dimensione economica del dolore. Un recente lavoro condotto su dati americani e pubblicato nel 2012 sul *Journal of Pain* evidenzia come la *malattia dolore* sia associata ad un costo socio-sanitario di circa 600 miliardi di dollari l'anno, costo di gran lunga superiore se confrontato con quello relativo a patologie cardiovascolari (309 miliardi \$), patologie tumorali (243 miliardi \$) e diabete (188 miliardi \$) [1].

Nonostante sia unanime la convinzione che il dolore cronico abbia un notevole impatto in termini di costi economici e qualità di vita del paziente, esso rimane uno dei problemi medici meno conosciuti e meno affrontati del XX secolo. Infatti, secondo quanto riportato da un recente studio pubblicato su *Journal of Pain Research* nel 2013, sono proprio i medici a considerare la *malattia dolore* una patologia a bassa priorità seppur con elevata possibilità di guarigione [2] (**Figura 1**).

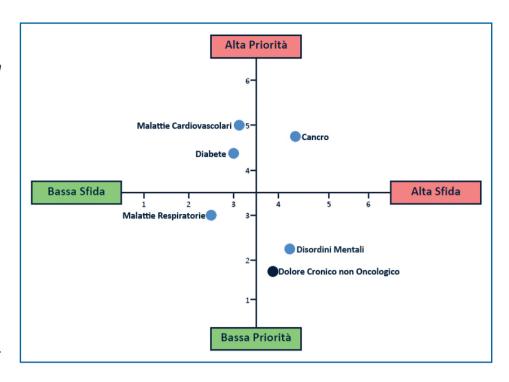
Proprio per questo motivo, oggigiorno, la dimensione del dolore cronico e il suo impatto socio-economico rappresenta un'area di intervento prioritaria per le politiche sanitarie europee e nazionali.

II Dolore cronico

Il dolore è un sintomo soggettivo e, in quanto tale, risulta difficile trovare una definizione univoca. L'*International Association for the Study of Pain* (IASP) definisce il dolore come "un'esperienza sensoriale ed emozionale spiacevole associata a danno tissutale, in atto o potenziale, o descritto in termini di danno" [3].

Corrispondenza: Valentina Orlando, CIRFF, Università degli Studi di Napoli Federico II, Via Montesano, 49 - 80131 Napoli. E-mail: valentina.orlando@unina.it

Figura 1
La percezione dei medici
sul dolore cronico non
oncologico (*Modificata*da Johnson et al, [2]).



Il dolore cronico colpisce in Europa un adulto su cinque. In particolare si stima che vi siano oltre 95 milioni di persone affette da dolore cronico, circa il 20% della popolazione adulta, percentuale più che doppia rispetto alle persone che soffrono di diabete.

Al fine di una corretta gestione del paziente affetto da dolore, è importante comprendere i meccanismi fisiopatologici alla base della genesi del dolore nonché l'intensità del dolore stesso. Il dolore cronico è stato da sempre considerato come un sintomo di una malattia che doveva essere individuata e trattata. In realtà, tale condizione deve essere considerata come una malattia a sé stante e la sua cronicità non è legata a un criterio temporale, bensì a un criterio fisiopatologico. Secondo il *Clinical Journal of Pain* il dolore è fisiologico quando rappresenta un segnale d'allarme per una lesione tissutale, mentre diventa patologico quando si automantiene, perdendo il significato

Figura 2
La prevalenza in Europa
del dolore cronico (Modificata
da Johnson et al., [2]).

Paese	Prevalenza %
(Danimarca	16 – 20%
• Finlandia	19 – 48%
() Francia	15 – 32%
e Germania	17 – 45%
Olanda	18 – 25%
Norvegia	26 – 30%
Spagna	12 – 23%
(Svezia	18 – 54%
Regno Unito	13 – 50%
() Irlanda	13%
貸 Svizzera	16%
Austria	21%
• Belgio	23%
() Italia	26%

iniziale e diventando a sua volta una malattia [4]. Quest'ultima condizione, definita come dolore cronico, oggigiorno, in Europa, colpisce un adulto su cinque [5]. In particolare, da dati presenti in letteratura, si stima che in Europa vi siano oltre 95 milioni di persone affette da dolore cronico, circa il 20% della popolazione adulta, percentuale più che doppia rispetto alle persone che soffrono di diabete (**Figura 2**).

Da uno studio pubblicato su *European Journal of Pain* nel 2006 e condotto in 16 paesi dell'Unione Europea, attraverso il metodo CATI (*Computer Assisted Telephone Interview*) è stato possibile effettuare una disamina su vari aspetti del dolore stesso. In particolare, emerge che solo il 12% degli intervistati dichiara di soffrire di dolore cronico da meno di due anni, quasi il 60% dichiara di soffrire di dolore cronico dai 2 ai 15 anni e circa il 20% dichiara di soffrire di dolore cronico da 20 anni o più. In generale, la durata media del dolore in Europa risulta pari a 7 anni. Per quanto riguarda la tipologia di dolore riscontrato, il tipo più frequente risulta essere il mal di schiena, che interessa circa la metà di coloro che soffrono di dolore cronico, seguito da dolori articolari e dolori reumatici. Dato allarmante riguarda l'intensità del dolore. Infatti, più del 60% degli intervistati dichiara di soffrire di dolore moderato e più del 30% dichiara di soffrire di dolore severo [5].

Impatto socio-economico

Il costo a carico dei Sistemi Europei per il dolore cronico è pari a circa 300 miliardi di euro/anno. Sono stati stimati circa 500 milioni di giorni di assenza per malattia dovuti al dolore, con un onere economico di almeno 35 miliardi di euro/anno a causa dell'assenteismo. Il dolore cronico ha un effetto negativo molto significativo sulla qualità di vita dei pazienti, andando ad impattare su quelle che sono le normali attività quotidiane e, in particolare, sulla capacità lavorativa. Chi è affetto da dolore cronico, infatti, si assenta con maggiore frequenza dal lavoro ed è anche costretto ad abbandonarlo più precocemente rispetto agli altri. In particolare, in Europa i giorni di assenza per malattia dovuti al dolore sono stimati in circa 500 milioni, comportando un onere economico di almeno 35 miliardi di euro annui a causa dell'assenteismo. Il costo totale a carico dei Sistemi Europei per il dolore cronico è di gran lunga più elevato. Esso è pari a circa 300 miliardi di euro/anno [5]. In Italia, il costo sociale del dolore cronico risulta pari a 36,4 miliardi di euro/anno, corrispondenti al 2,3% del PIL [6, 7]. In particolare, il costo medio paziente/anno risulta pari a € 4556, di cui circa il 30% è attribuibile ad i costi diretti (€ 1400) mentre il 70% è attribuibile ai costi indiretti (€ 3156) [6, 7]. In realtà, al fine di valutare il reale impatto socio-economico del dolore, bisognerebbe stimare anche i costi intangibili che impattano negativamente sulla qualità di vita del paziente affetto da dolore cronico. Infatti, il paziente affetto da dolore cronico può soffrire di disagio psicosociale, nutrizione inadeguata, disturbi del sonno, isolamento sociale, problemi coniugali, ansia paura e depressione. A tal proposito, in uno studio condotto da Magni et al. è emersa una stretta relazione tra la malattia dolore e l'insorgere della depressione. In particolare, i soggetti con dolore cronico risultano avere una probabilità tre volte superiore di sviluppare depressione rispetto ai soggetti che non soffrono di dolore [8]. Tale dato è confermato anche in una survey pubblicata da Ohayon et al. nel 2004 che ha coinvolto circa 20.000 soggetti adulti residenti in cinque Paesi europei, da cui è emerso che il 28% dei soggetti con sintomo depressivo risultano soffrire di dolore cronico e più del 40% dei soggetti con depressione maggiore risultano soffrire di dolore cronico [9].

Appropriatezza terapeutica

L'Italia risulta essere il paese con la minore attenzione per la malattia dolore. Nella gestione del dolore di grado moderato e/o severo la percentuale di pazienti trattati con oppioidi, come da linee guida, risulta essere bassissima se confrontata con quella inerente l'utilizzo di FANS. Un corretto approccio farmacologico al dolore cronico dovrebbe prevedere un'accurata diagnosi della tipologia di dolore e un trattamento precoce per evitare la cronicizzazione [10, 11]. Nonostante tali presupposti e la crescente disponibilità di linee guida evidence based e farmaci per il controllo del dolore, una parte consistente della popolazione italiana continua a presentare dolore. Secondo le linee guida dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) e dell'American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP), nelle forme di dolore lieve, il farmaco di prima scelta è il paracetamolo. Quest'ultimo va assunto in associazione con oppioidi minori nelle forme di dolore moderato, mentre quando il dolore diviene grave è indicato l'utilizzo degli oppioidi maggiori [12, 13]. Ciò si discosta di molto da quelli che sono i dati che emergono dal reale utilizzo dei farmaci nella pratica clinica.

Nel libro bianco sul dolore in Italia, pubblicato nel 2014, si evince come l'Italia rimanga il paese con la minore attenzione per la *malattia dolore*. Infatti, nel 2013, per quanto riguarda l'utilizzo di oppioidi essa si è posizionata ultima tra i paesi europei sia in termini di consumo, 397 milioni *standard units* (SU), che in termini di spesa, 179 milioni di euro, calcolati su prezzo *ex-factory* (€/MNF). Di contro, l'utilizzo di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) è stato di gran lunga maggiore. L'Italia si è posizionata al terzo posto per quanto riguarda il consumo (1,4 miliardi SU) e al primo posto per quanto concerne la spesa di tale categoria terapeutica (238 milioni di euro) [7].

Tale dato trova conferma in uno studio osservazionale condotto da Gianni *et al.* dal quale è emerso che, nonostante il dolore di grado moderato e/o severo sia presente in quasi il 70% dei pazienti geriatrici, esso non risulta trattato in modo appropriato. In particolare, la percentuale di pazienti trattati con oppioidi, come da linee guida, risulta essere bassissima se confrontata con quella inerente l'utilizzo di FANS [14].

Al fine di promuovere un appropriato utilizzo dei farmaci impiegati nella cura del dolore, negli ultimi anni numerose sono state le azioni intraprese dall'Agenzia Italia del Farmaco (AIFA). A tal proposito, nell'agosto 2012 è stata revisionata, e in seguito aggiornata, la Nota 66 in cui viene limitata la prescrizione di FANS a carico del SSN a specifiche condizioni patologiche, ovvero artropatie su base connettivitica, osteoartrosi in fase algica o infiammatoria, dolore neoplastico, attacco acuto di gotta. La Nota 66, sulla base di evidenze scientifiche emerse negli ultimi anni, in accordo con l'EMA, ribadisce il concetto di utilizzare i FANS alla dose minima efficace e per il periodo di tempo più breve possibile a causa degli effetti avversi gastrointestinali e cardiovascolari. In particolare, nei soggetti con scompenso cardiaco tutti i FANS risultano essere controindicati. Altra categoria di pazienti in cui i FANS dovrebbero essere utilizzati con estrema cautela è rappresentata dagli anziani, soprattutto se con comorbidità [15].

Consumo di oppioidi e la legge 38/2010

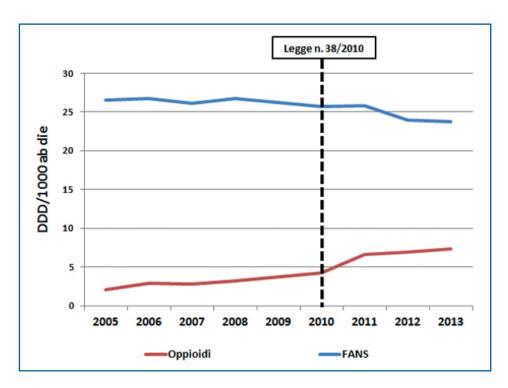
La legge 38/2010 rappresenta un atto di civiltà in grado di assicurare il rispetto della dignità e dell'autonomia della persona umana, nonché il bisogno di salute, la qualità delle cure e la loro appropriatezza riguardo alle specifiche esigenze.

Nonostante l'Italia costituisca un fanalino di coda in Europa, dai dati resi noti dall'ultimo rapporto *Osmed* si evince come l'andamento dei consumi dei farmaci oppioidi, sebbene ancora basso, sia comunque in crescita rispetto agli anni precedenti. In particolare, nel 2013 è stato registrato un incremento del 1,5% per gli oppioidi maggiori e del 7,8% per gli oppioidi minori e/o in associazione. Molto eterogeneo risulta, invece, l'andamento dei consumi nelle singole regioni. Nel Nord e Centro Italia si prescrive un maggior numero di farmaci per la terapia del dolore rispetto alle Regioni del Sud Italia. L'Emilia Romagna (10,4 DDD/1000 ab. die), la Valle D'Aosta (10,3 DDD/1000 ab. die) e la Provincia Autonoma di Bolzano (10,0 DDD/1000 ab. die) sono le regioni con il più elevato consumo di farmaci per il dolore. La Campania (4,5 DDD/1000 ab. die), il Molise e la Calabria (4,7 DDD/1000 ab. die), la Basilicata (5,2 DDD/1000 ab. die), l'Abruzzo e la Sicilia (5,5 DDD/1000 ab. die) sono le regioni con il minor consumo di farmaci per il dolore [16].

Questo incremento dei consumi ad oggi registrato, anche se lieve, è imputabile ai provvedimenti legislativi che nel corsi degli ultimi anni sono stati posti in essere in Italia (**Figura 3**).

Nel 2010, l'Italia è stato il primo paese al mondo ad approvare una legge che dà concreta attuazione al diritto universale ad accedere alle terapie del dolore e ribadisce l'obbligo etico dei medici a trattare il dolore dei propri pazienti. La legge 38, oltre a sancire il diritto di ogni cittadino ad avere accesso alla terapia del dolore e alle cure palliative, identifica i percorsi istituzionali per sviluppare una rete di servizi per la terapia del dolore e una rete distinta per le cure palliative. Inoltre, al fine di renderlo concretizzabile, la legge identifica anche nuovi percorsi universitari per la formazione del personale sanitario riguardo la terapia del dolore e le cure palliative e stabilisce la necessità di monitorare in ospedale quotidianamente il dolore attuando tutti gli strumenti affinché esso venga trattato. La legge 38, rappresenta quindi un atto di civiltà in grado di assicurare il rispetto della dignità e dell'autonomia della persona umana, nonché il bisogno di salute, la qualità delle cure e la loro appropriatezza riguardo alle specifiche esigenze. Uno degli aspetti nodali della legge 38 è l'avere introdotto nuove modalità nella prescrizione di oppioidi, attribuendo a questa categoria di farmaci un

Figura 3
Andamento dei consumi
(2005-2013) per FANS
e oppioidi
(Fonte: OsMed 2014, [16]).



ruolo fondamentale per la cura antalgica, proprio mediante l'eliminazione del ricettario speciale per la loro prescrizione e permettendone al Medico di Medicina Generale (MMG) la prescrizione mediante una semplice ricetta rossa.

Ciò nonostante, affinché tali interventi legislativi non restino fini a se stessi ma abbiano un effetto persistente nel tempo, è necessario un coinvolgimento attivo di tutti gli operatori sanitari: dall' internista, al medico di medicina generale e al terapista del dolore, fino al coinvolgimento dell'infermiere ospedaliero e territoriale, e di volta in volta di tutti i singoli specialisti (reumatologo, ortopedico, angiologo, diabetologo, neurologo, chirurgo vascolare, ecc.). Al fine di rendere i principi della legge 38, non soltanto scritti ma realmente attuati, è necessaria quindi la comunicazione tra i singoli professionisti della salute e l'implementazione della formazione. In particolare quest'ultima, ad oggi, non lascia i medici e gli altri operatori sanitari sufficientemente pronti a gestire il paziente con dolore [2]. La formazione delle équipe assistenziali deve toccare tutti i punti della rete in modo da creare una diffusa cultura della valutazione e gestione del dolore. Quest'ultima deve diventare una competenza di base di tutti i professionisti, in modo da permettere un approccio clinico integrato nonchè lo sviluppo di relazioni tra équipe assistenziali.

Conclusioni

La dimensione del dolore cronico rappresenta ancora una sfida per i medici e uno dei principali problemi sanitari a livello mondiale, sia per l'invecchiamento della popolazione, che per l'aumento delle patologie cronico-degenerative. La dimensione del dolore cronico, il suo impatto socio-economico e le evidenti lacune sul fronte dell'assistenza sono aree di intervento prioritarie per le politiche sanitarie europee e nazionali. Trattare adeguatamente il dolore consente non solo di migliorare significativamente la qualità della vita, ma anche di prevenire invalidità secondarie [17]. Un corretto approccio al trattamento del dolore dovrebbe coinvolgere gli operatori sanitari in una logica di continuità delle cure ospedale-territorio. Per il raggiungimento di tali obiettivi è quindi necessario un cambiamento culturale. Oltre a prestare attenzione agli aspetti di natura clinica e terapeutica, vanno particolarmente considerate anche le criticità di tipo relazionale ed emozionale che possono interferire con l'adesione al programma terapeutico stesso. Tale cambiamento necessita, pertanto, di un approccio integrato e multidisciplinare che ponga al centro del sistema il paziente, coinvolgendolo attivamente nel percorso di cura (patient empowerment).

Bibliografia

- [1] Gaskin DJ, Richard P. The economic costs of pain in the United States. J Pain. 2012; 13(8):715-24.
- [2] Johnson M, Collett B, Castro-Lopes JM. The challenges of pain management in primary care: a pan-European survey. Journal of Pain Research. 2013; 6 393–401
- [3] Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain. Description of chronic pain symptoms and definitions of pain terms. Second edition. IASP Task Force on Taxonomy. Seattle: IASP Press, 1994.
- [4] Mannion RJ, Woolf CJ. Pain mechanism and management. a central perspective. Clin J Pain. 2000; 16(3):144-56.
- [5] Breivik H, Collet B, Ventafridda V, et al. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. Eur J Pain. 2006; 10(4):287-333.
- [6] Allegri M, Lucioni C, Mazzi S, Serra G. II costo sociale del dolore cronico in Italia. Global & Regional Health Technology Assessment. 2014; 0(0):00-00.
- [7] Libro bianco sul dolore cronico. Health Over pain Experience 2014.
- [8] Magni G, Marchetti M, Moreschi C, et al. Chronic musculoskeletal pain and depressive symptoms in the National Health and Nutrition Examination. I: epidemiologic follow-up study. Pain. 1993; 53:163-8.
- [9] Ohayon MM. Specific characteristics of the pain/depression association in the general population. J Clin Psychiatry. 2004; 65(12):5-9.
- [10] Woolf CJ. Pain: moving from symptom control toward mechanism-specic pharmacologic management. Ann Intern Med. 2004; 140:441-51.
- [11] Coluzzi F, Ruggeri M. Clinical and economical evaluation of new analgesic for management of chronic pain. Recenti Prog Med. 2014; 415-9.
- [12] Disponibile a http://www.aiom.it/area+pubblica/area+medica/prodotti+scientifici/linee+guida. Ultimo accesso febbraio 2015.
- [13] Trescot AM, Helm S, Hansen H, et al. Opioids in the management of chronic non-cancer pain: an update of American Society of the Interventional Pain Physicians' (ASIPP) Guidelines. Pain Physician. 2008; 11 (2 suppl): S5-62.
- [14] Gianni W, Madaio RA, Di Ciocco L, et al. Prevalence of pain in elderly hospitalized patients. Arch Gerontol Geriat. 2010; 51(3):273-6.
- [15] Disponibile a http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/determinazione nota 66. Ultimo accesso febbraio 2015.
- [16] Disponibile a http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Rapporto_OsMED_2013.pdf. Ultimo accesso febbraio 2015.
- [17] Alford DP, Liebschutz J, Chen IA, et al. Update in Pain Medicine. Gen Intern Med. 2008; 23(6):841-845.

RASSEGNA

QUALITY ASSURANCE E FARMACOVIGILANZA. PARTE II Quality Assurance in Pharmacovigilance (ii)

Gianfranco De Carli

Consulente di Farmacovigilanza e QA Auditor

Keywords

Pharmacovigilance QA Quality Pharmacovigilance Audit Human safety Third Parties Agreement SDEA

Abstract

The paper is the second of three describing several aspects of the QA role and activities in Pharmacovigilance.

The current issue provides an introductory description of the points related to the Third Parties Agreements and Safety Data Exchange Agreements with a brief view of the related Audit.

QA role in the Periodic Safety Update Reports production, revision and submission and Document Retention Procedure are also discussed.

Introduzione

Facendo seguito al precedente articolo ritorniamo sul concetto di Qualità e *Quality Assurance* (QA) applicato alla Farmacovigilanza (FV). E' utile ricordare la necessità di un Sistema di Qualità in Farmacovigilanza che la Direttiva EU 2010/84 pone tra i compiti fondamentali di un Titolare di AIC o *Marketing Authorization Holder* (MAH) ovvero di avere e mantenere un Sistema di Farmacovigilanza per adempiere agli obblighi di legge, che sia adeguato a rilevare ogni variazione del profilo di beneficio/rischio dei prodotti medicinali autorizzati.

Questo sistema di qualità si deve estendere anche al di fuori dell'azienda Titolare di AIC e coinvolgere tutti gli attori di una eventuale "filiera" di trasmissione delle informazioni di sicurezza.

Chiunque entri nella "filiera" della Farmacovigilanza può essere definito una parte terza (*Third Party*, TP) e così si esprime la *Good Vigilance Practice* (GVP) I. Una parte terza può essere una industria farmaceutica che commercializzi un farmaco sviluppato e registrato da un'altra industria oppure che lo commercializzi in una parte del mondo non coperta dalla struttura commerciale/distributiva dell'azienda scopritrice. Un TP può essere anche una società di servizi (ad es. CRO, *contract research organization*) che svolga una servizio di Farmacovigilanza (es scarico dei casi dalla Rete Nazionale di Farmacovigilanza italiana) o un consulente che editi degli PSUR (*periodic safety update reports*).

Ovviamente le tipologie di accordi saranno differenti e diversi saranno i controlli per assicurare la qualità dei vari sistemi sottoposti a verifica.

Accordi con Parti Terze - Third Parties Agreements (TPA)

Che la parte terza sia un'altra industria farmaceutica o una società di servizi; in entrambi i casi, la prima azione a cui la Farmacovigilanza e il QA dovrebbero partecipare è la cosiddetta "due diligence".

Due diligence

Prima di scegliere un Third Party è necessaria la" due diligence". Con "due diligence" (in italiano, analisi del dovuto e quindi, in termine finanziario, dei conti) si intende un processo investigativo che viene messo in atto per analizzare valore e condizioni di un'azienda, o di un ramo di essa, per la quale vi siano intenzioni di acquisto. In ambito di Farmacovigilanza la due diligence è una attività che

Corrispondenza: Gianfranco De Carli, Interrato dell'Acqua Morta 10, 37129 Verona E-mail: decarli.gianfranco@libero.it, www.gdc-pharmaservices.it

28 G. De Carli

dovrebbe essere propedeutica ad ogni accordo con TP intese estensivamente sia come co-marketer, licenziatari, concessionari, distributori, sia come fornitori di servizi.

Stringere accordi di partnership in un ambiente in cui esiste un Sistema di Qualità impone che anche il partner venga scelto sulla base di criteri di qualità, al fine di garantire che non vi siano anelli deboli di una catena di gestione delle informazioni di sicurezza. La due diligence andrebbe svolta prima di definire accordi commerciali tra due imprese farmaceutiche ma nella vita reale è facile verificare che questo accada sempre più di rado. Prima si definisce l'accordo commerciale e poi si verificano gli standard di qualità del partner e i dati di Farmacovigilanza. Alla fine è fondamentale che entrambi i contraenti si accordino per un processo di interscambio delle informazioni di safety (Safety Data Exchange Agreement, di cui parleremo estensivamente più avanti) tempestivo e tracciabile, fondato su degli standard qualitativi adeguati ed in linea con i requisiti normativi.

Cosa verificare durante una *due diligence* dipende molto dalla tipologia degli accordi commerciali e dalla tipologia del prodotto. Se si tratta di un prodotto non ancora immesso sul mercato e che costituisca una vera innovazione terapeutica, l'attenzione alla verifica del profilo di beneficio/rischio sarà molto più alta e di conseguenza sarà più complessa la *due diligence* (ad es. per la presenza di attività di *signal detection* complesse o di *Risk Management Plan*). Diverso il fatto se l'oggetto dell'accordo commerciale e della *due diligence* è un prodotto consolidato e da decenni presente sul mercato, dove la parte rilevante potrebbe essere data dalla necessità di acquisizione di un database storico piuttosto complesso. Una traccia minima può essere quella descritta in **Tabella 1**.

Due diligence face to face o due diligence attraverso un questionario

Sembrerebbe semplice rispondere, ma in un contesto in cui la *spending review* interessa anche la ricerca farmaceutica, questionari e teleconferenze possono sostituire gli incontri *face to face*. È però obbligatorio conservare prove scritte di ogni attività di *due diligence* scambiandosi minute delle teleconferenze firmate e datate, prove documentali etc. Un esempio di sezione di un questionario è riportato in **Figura 1**.

Virtual Data Room (VDR)

Sempre più di frequente la *due diligence*, e successivamente una buona parte del processo che porta agli accordi con i TP, si svolge mettendo in comune tutta la documentazione in uno spazio virtuale, consultabile anche in remoto, chiamato *Virtual Data Room*.

La stessa *due diligence* di Farmacovigilanza può essere condotta con questa modalità, essendo possibile l'accesso all'intero database (per il prodotto oggetto di accordo),

Tabella 1 Aree da verifica	re in una <i>due diligence.</i>
-----------------------------------	---------------------------------

Area	Verifiche
Sistema di Farmacovigilanza	 Presenza di un database validato Volumi di reazioni avverse raccolte/anno Capacità di raccogliere gli eventi dai territori interessati Standard Operating Procedure dedicate alla Farmacovigilanza Modalità di gestione dei casi Periodic safety Update Report, Development Safety Update Report Company Core Data Sheet, Company Core Safety Information
Sistema di Qualità	 - Presenza di una funzione di QA - Certificazione ISO 9001 - Altre certificazioni (ad es. Farmindustria in Italia)
Presenza del Responsabile di Farmacovigilanza	 Responsabile Globale Qualified Person Responsible For Pharmacovigilance Responsabile Nazionale/i Medical Safety Officer dedicati
Organizzazione	 Presenza di una Direzione Medica/Regolatoria Capacità di condurre studi clinici pre- o post-marketing Rete Informatori Scientifici Medical Information QA di produzione (product complaints)

Figura 1 Stralcio di parte di un questionario di *due diligence.*

X.1.Check of compliance	Answer		
Have you got a Quality Assurance Responsible Person?	7.11375		
How often has pharmacovigilance been controlled?			
Has your company been never inspected on Good Pharmacovigilance Practice?			
If yes, by which authorities and when?			
Have the detected findings reported on audit reports been readily managed and, where possible, resolved?			
Please provide a brief description of the process by which this is done.			
Please indicate any critical finding on the pharmacovigilance system, detected by a regulatory authority audit over the past two years, including the name of who made the external audit and if the matter was resolved.			
Is the compliance with the pharmacovigilance SOP monitored, and are the related deviations promptly handled and, where possible, be resolved? Please provide a brief description of the process by which this is done			

Tabella 2 Informazioni di Farmacovigilanza reperibili nella Virtual Data Room.

Data base delle reazioni avverse per il prodotto dalla nascita

Elenco e copia degli PSUR dalla nascita del prodotto

Variazioni del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

Company Core Data Sheet e Company Core Safety Information

Signal Detection e documentazione sui segnali aperti

Risk Minimisation Plan e Risk Minimisation Action

Detailed Description of the Pharmacovigilance System elo Pharmacovigilance System Master File

verificarne la storia regolatoria ed altre caratteristiche riassunte in **Tabella 2**. Un momento di verifica importante da condurre con l'ausilio della VDR è dato dal controllo della compatibilità dei due database aziendali di Farmacovigilanza. Talvolta accade di dover trasferire il database da un'azienda all'altra e se per poche centinaia di casi si può ipotizzare un trasferimento manuale, nel caso di database con migliaia di casi il costo in termini di risorse umane potrebbe essere proibitivo. Nel caso di un *global divestment* l'azienda acquirente dovrà acquisire tutto il database di Farmacovigilanza e la verifica della trasferibilità dei dati, anche usando la modalità .xml, potrebbe non essere automatica e richiedere un supporto informatico importante.

Third Parties farmaceutici – II contratto (Assett Purchase Agreement, APA)

Effettuata la due diligence, si dovrà stendere il contratto (Assett Purchase Agreement, APA) che è di competenze di altre funzioni. La Farmacovigilanza e il QA dovranno comunque chiedere e verificare l'inserimento di alcune clausole rilevanti per la loro attività ovvero:

30 G. De Carli

- un articolo che definisca la necessità di rispettare tutti i requisiti normativi di Farmacovigilanza nei territori interessati dall'APA
- il riferimento ad un capitolato tecnico chiamato SDEA (Safety Data Exchange Agreement), concordato tra le Farmacovigilanze delle due aziende, che entri in vigore contestualmente alla firma dell'APA e che definisca tempi, modi e caratteristiche dello scambio di informazioni di Safety e che preveda anche metriche e riconciliazioni
- la possibilità di eseguire verifiche sui sistemi di Farmacovigilanza e sulle ottemperanze allo SDEA e quindi audit
- un articolo che descriva i provvedimenti, inclusa la rottura del contratto stesso, in caso di violazione agli accordi di Farmacovigilanza

È vero che un TP che sia anche una compagnia farmaceutica è sicuramente un part-

Box 1 tipologie di accordo commerciale tra aziende farmaceutiche.

Licenza (Licence)

Sono accordi per cui una azienda (*Licensor*) concede dei diritti (*Licence*) ad un TP (*Licensee*); tali diritti sono finalizzati alla cessione della titolarità di AIC; in genere entrambe le aziende hanno un proprio AIC ma una delle due aziende mantiene il database di Safety; entrambe hanno responsabilità paritetiche verso le Autorità Sanitarie dei paesi in cui sono titolari. A volte una sola delle due aziende mantiene il diritto di condurre studi clinici. Di norma esiste uno SDEA che codifica lo scambio delle segnalazioni di eventi avversi, chi realizza gli PSUR, se vi sono modalità per concordare documenti come i *Risk Minimisation Plan* e il *Pharmacovigilance System Master File*, etc. Lo SDEA deve prevedere riconciliazioni, metriche per la verifica della trasmissione "on time", audit sistematici. Se l'attività commerciale è svolta in parallelo nei vari paesi si può definire **co-marketing.**

Concessione di Vendita (Co-Promotion)

Sono accordi per cui una azienda (MAH) si avvale della possibilità di promozionare un prodotto con il supporto di un TP (concessionario di vendita); il nome commerciale e il prodotto sono identici e corrispondono al prodotto registrato dal MAH; una sola mantiene il database di safety e la responsabilità verso l'Autorità Sanitarie del paese. Vi è uno SDEA a senso unico per garantire che tutte le informazioni di Farmacovigilanza arrivino al MAH inclusi reclami di prodotto, richieste di letteratura. Da segnalare la necessità di verifica sui materiali promozionali e la formazione degli Informatori Scientifici.

Accordi di Distribuzione (Distribution Agreement)

Generalmente il distributore non detiene la titolarità di AIC e non conduce attività di promozione. Normalmente non è necessario uno SDEA, fatte salve richieste della autorità locale o dalla visibilità del distributore presso medici e pazienti. Il contratto dovrà far riferimento all'obbligo per il distributore di riportare alla Farmacovigilanza del MAH qualunque tipologia degli eventi indesiderati raccolti specificando i tempi di reporting, le schede da utilizzare etc. Se il distributore non ha un proprio impianto procedurale può essere raccomandabile far siglare una Policy di farmacovigilanza del titolare ed una SOP che preveda tempi/modi e riconciliazioni del reporting dei casi.

Se il distributore riporta sulle confezioni il proprio recapito e contatti è raccomandabile che vi sia anche un accordo che preveda il reporting anche di eventuali richieste di letteratura e di richieste in generale da parte di medici, pazienti e altri operatori.

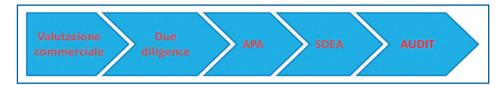
Disinvestimento (Divestment)

Il titolare dei diritti di una molecola può decidere di cederla ad un'altra azienda farmaceutica a livello globale (global) o di continente (region). Questo comporta una cessione non solo dei diritti commerciali ma anche di tutte le informazioni produttive, distributive e non ultime di sicurezza. Il nuovo titolare sarà integralmente responsabile della molecola e, relativamente alle informazioni di sicurezza/farmacovigilanza, dovrà garantire sia la gestione corrente che la conoscenza cumulativa come ad esempio detenere il database delle segnalazioni di reazioni avverse, i dati di esposizione dall'inizio della commercializzazione del precedente titolare, l'informazione cumulativa utile alla produzione degli PSUR etc. Uno SDEA è necessario per garantire la raccolta degli eventi generati dal prodotto dell'azienda cedente ancora nel canale distributivo e potrà cessare pochi mesi dopo la scadenza della validità dell'ultimo lotto del prodotto.

Produzione (Supply Agreement)

Se il titolare dei diritti di una molecola decide di far produrre la propria specialità medicinale o il prodotto finito è necessario che nell'accordo vi siano riportate clausole per assicurare il MAH che ogni informazione relativa alla sicurezza del prodotto venga a lui riportata. Qualora la produzione riguardi il prodotto confezionato e i recapiti del produttore compaiano nelle confezioni assieme a quelle del MAH potrebbe essere raccomandata la preparazione di uno SDEA.

Figura 2
Processo di gestione di un accordo con Parti terze.



ner privilegiato, in quanto probabilmente già dotato di strutture, funzioni e sistemi che potrebbero essere già perfettamente allineate con le Direttive Europee e le GVP. Diversi sono però gli accordi commerciali ai quali due compagnie farmaceutiche possono dare vita, legati alla tipologia dell'accordo, di conseguenza diversi possono essere gli SDEA e le modalità di stesura e il contenuto degli stessi. Per facilitare la comprensione dei contenuti degli SDEA una sintesi non completa e semplificata a fini didattici delle tipologie di accordo commerciale tra aziende farmaceutiche è descritta nel **Box 1**.

Third Parties farmaceutici – II Safety Data Exchange Agreement (SDEA)

Lo SDEA è un accordo tecnico tra le parti che definisce le modalità di svolgimento della Farmacovigilanza. Una volta che l'APA è stato firmato, le Farmacovigilanze, con il supporto del *Quality Assurance*, devono preparare il capitolato tecnico che disciplinerà lo scambio di informazioni di Safety. La **Figura 2** riassume il processo.

La parte principale dello SDEA sarà rivolta alla modalità e tempistica con cui verranno scambiate le segnalazioni di eventi indesiderati. In Europa le definizioni dei casi oggetto di segnalazione sono ampiamente descritti nelle GVP, inclusi quelli definiti di speciali interesse (abuso, perdita di efficacia, esposizione professionale, gravidanze, etc.) ma non si devono dimenticare i *Product Complaints* (reclami di prodotto) e le richieste di letteratura potenzialmente associati ad eventi indesiderati. Entrambe queste porte di ingresso delle segnalazioni devono essere oggetto di verifiche sistematiche. Una attenzione particolare deve essere rivolta al *Day 0* ovvero quella data che fa scattare l'orologio regolatorio.

Di fatti la prima persona della filiera che viene a conoscenza della segnalazione di un evento indesiderato stabilisce il *Day O*. Lo SDEA dovrà tener conto di questo, dato che vi potrebbero essere eventi da trasmettere all'autorità in 7 o 15 giorni lavorativi per cui il passaggio dal partner all'azienda, che ha l'effettiva gestione della Farmacovigilanza, sottrae tempo a questa scadenza regolatoria. Se il partner ritarda di qualche giorno si corre il rischio che il tempo di elaborazione e valutazione (*medical evaluation, expectedness*, preparazione del file .xml) generi un ritardo nel reporting alle Autorità (ad es. Eudravigilance).

Third Parties farmaceutici – Audit di Farmacovigilanza ai Third Parties

Un sistema di Qualità richiede verifiche sistematiche: gli Audit.

Per garantire che il Sistema di Qualità sia solidamente esteso ai TP, questi andranno auditati regolarmente (**Tabella 3**). La possibilità di condurre un audit dovrebbe essere già inserita nell'APA e/o nello SDEA; comunque se questo non fosse stato fatto (ad esempio per contratti stesi in tempi antecedenti alle GVP) si possono sempre invocare le nuove direttive europee.

L'audit è la parte finale del processo già riassunto in Figura 2.

L'audit dovrebbe essere anticipato con una lettera contenente le motivazioni, i riferimenti normativi e contrattuali, l'agenda e le aree oggetto di audit. In **Tabella 4** sono riportate le aree che possono essere oggetto di audit e che danno una idea di quanto possa essere ampio un audit quando ad esempio le due aziende siano partner di alta complessità organizzativa e con prodotti di alto valore commerciale.

Un'altra modalità di anticipare ad un TP le aree oggetto di audit è riportata nella versione inglese di **Figura 3**.

Report dell'audit ai Third Parties farmaceutici

Effettuato l'audit si dovrà stendere il primo draft facendo attenzione alla veridicità delle informazioni riportate e ai precisi riferimenti normativi, contrattuali e procedurali a cui si riferiranno le deviazioni o *findings*.

Questa è la parte più difficile, in quanto talvolta prassi consolidate non trovano riscon-

32 G. De Carli

Tabella 3 Audit ai TP, punti fondamentali.

· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·
Responsabilità di Farmacovigilanza locali
Compliance con le responsabilità locali
Procedure Locali
Sistema di farmacovigilanza locale
Flusso delle informazioni da tutte le fonti
Raccolta/gestione ed invio alla QPPV dei casi
Expedited reporting
Gestione delle Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions
Gestione dei Product Complaints
Medical Information
Interazione con altre strutture
Rapporti con altri Partner
Materiale promozionale
Training
Procedure di <i>Document Retention</i> e Archivio
Compliance dei sistemi elettronici di Farmacovigilanza
Business Continuity/Disaster Recovery

Tabella 4 Funzioni e attività oggetto di audit.

Funzione	Argomenti
Titolare di AIC o MAH	Ruolo, conoscenza obblighi FV, deleghe di legge, matrice dei rischi
Risorse	Formazione ISF, obblighi di FV, come rendere obbligatoria la formazione di FV, escalation process
Commerciale	Formazione ISF, verifica del materiale promozionale e RCP, obblighi di FV degli ISF, training
Responsabile Licenze in-out	Contratti licenza in-out, regole di FV. safety data exchange agreements
Responsabile Servizio Scientifico	Obblighi di legge, approvazione materiali, reporting degli eventi, interazione con FV, formazione ISF
Responsabile Sicurezza	Armadi ignifughi, sistemi antieffrazione, pest control
Responsabile IT	Validazioni, back-up, disaster recovery dei sistemi informatici della FV, out of hours
ISF	Obblighi di legge, reporting degli eventi, tempi e modi
Intervista telefonica	
Responsabile FV Italia/EUQPPV	Ruolo, modalità di attuazione, conoscenza della normativa, out of hours, tracciabilità del lavoro svolto,
Back-up Responsabile FV Italia/ EUQPPV deputy	discussione di casi singoli, visione d'insieme, procedure, C.V., formazione
Responsabile Gerarchico, Responsabile FV	Corresponsabilità e supporto
Responsabile Studi Clinici	Obblighi di legge, interazione con la FV, revisione protocolli; reportistica, expedited reporting, DIL
Responsabile Medical Information	Quesiti di Letteratura
Direttore Affari Regolatori	Variazioni stampati, DHCP Letters
QA di produzione	Procedure di recall, <i>product complaints</i> , interazione con la FV

Figura 3 Riassuntiva dei Sistemi oggetto di audit.

System Audited	Audited?	Note or comments
1. ADVERSE EVENT REPORTING	✓	
2. CLINICAL TRIALS AND PATIENT NAMED PROGRAM	х	
3. Commercial/Marketing	х	
4. Deals and third parties agreements	NA	
5. QPPV responsibilities	✓	
6. Legal/Business Development	✓	
7. Medical Information	х	
8. Quality Assurance Activities	✓	
9. Regulatory Affairs	✓	
10 Standard Operating Procedures	✓	
11 Training Procedures and Documentation		

tro nella normativa. Una regola da seguire è quella di condividere con gli auditati la prima stesura dell'audit; questo mette al riparo da fraintendimenti o dall'aver sottovalutato o non visto una particolare azione o prova. Generalmente il primo draft dovrebbe essere preparato in 2-3 settimane e lasciato 1 settimana al TP auditato per eventuali correzioni o suggerimenti (questo non implica la loro accettazione incondizionata). Ottenuta la versione aggiornata, in una altra settimana dovrebbe essere fatta la versione definitiva, che deve essere inviata al TP per completare le risposte ai *findings* e proporre le azioni correttive. Questa non è una modalità standard, ma quella adottata dall'autore. Un esempio di sezione del report contenente un *finding* è riportata in **Figura 4.** Un report di audit dovrebbe a mio avviso contenere una prefazione, un *executive summary*, una breve descrizione dell'azienda auditata, le definizione dei *findings* adottate, una tabella riassuntiva delle aree oggetto di audit e una sezione di allegati se necessari.

Figura 4
Esempio di descrizione
di un *finding* con i commenti
del TP.

Category: Archiving

No. X GRADING XXXXX

Finding:

The [AUDITEE] central archive did not have processes and procedures in place to demonstrate that appropriate environmental conditions are maintained to ensure the safe long-term storage of clinical research documentation:

- Temperature and humidity is monitored but not automatically controlled. Temperature and humidity levels are recorded using a thermograph that is reviewed and replaced weekly. However, these records are not retained and are destroyed after one week.
- The [AUDITEE] archiving SOP does not contain details of the management of the facility including limits for environmental conditions and procedures for the loan of archived material.
- In addition there is currently no pest control within the facility to prevent potential damage from rodents and insects.

Recommendation:

[AUDITEE] should:

- Retain all records regarding the monitoring of temperature and humidity at all of the Pharmaceutical archives. If these records are on thermal paper, a photocopy of this information should also be retained with the original and these documents archived to provide assurance of the maintenance of the conditions within the facilities.
- Consider updating the current archiving SOP to include these additional requirements or create a separate SOP to cover the facility management of the archive.
- Implement pest control equipment and monitoring as soon as possible.

Owner:

XXXX

Response:

[AUDITEE] add comment

Corrective Action(s):	Owner:	Completion Date:
A systematic retention policy for the records regarding the monitoring of temperature and humidity of all Pharmaceutical archives has been defined and will be disciplined in relevant SOP.	XXXXX	XXXXXX
Current archiving SOP will be revised following relevant Recommendation in order to provide all the details regarding the management of the Pharmaceutical archives. This SOP will also include requirements the management of temperature/humidity records and pest control.	xxxxx	XXXXXX
Pest Control for the Pharmaceutical archives has already been implemented. Details covering the specific requirements for this activity (materials, records, frequency of control) will be inserted in archiving SOP.	XXXXX	xxxxxx

34 G. De Carli

Normalmente si può fare riferimento al DDPS (*Detailed Description of the Pharmacovigilance System*) o al PSMF (*Pharmacovigilance System Master File*) per la lista delle SOP, ma si può anche allegare la Master List al report. Gli allegati dovrebbero riguardare prove documentali rilevanti al fine di attestare la corretta esecuzione di un processo, in particolare quando questo processo non è puntualmente descritto in una SOP. La versione finale deve essere fatta firmare dalla Farmacovigilanza, dal QA ed eventualmente dal Direttore Medico/Regolatorio e se necessario dal MAH (talvolta anche la funzione Legale entra in questo processo) e controfirmata dalle funzioni auditate presso il TP. Entrambe le aziende ne tratterranno una copia negli archivi di Farmacovigilanza o di QA.

Tracciatura dei findings nel PSMF

Come previsto dai moduli II e IV delle GVP, i *findings* critici e maggiori devono essere riportati nel PSMF e soggetti a verifiche per determinare la loro correzione e conclusione. Di regola il QA dovrebbe avere una tabellina dei *findings* e pianificare dei momenti di controllo a 3-6 e 12 mesi (a seconda della gravità) e verificare il completamento delle azioni previste.

Third Parties che forniscono servizi: i Service Providers

Nella gestione della Farmacovigilanza l'outsourcing è uno strumento utilizzato sia in modo continuativo che temporaneo. Molte aziende affidano in toto o in parte l'attività di farmacovigilanza a società di servizi. Queste sono di fatto parte della filiera di farmacovigilanza e ricadono nella sfera delle responsabilità del MAH. Il QA aziendale dovrebbe considerare di inserire i Services Providers in un piano di audit che preveda almeno una visita ogni due anni. L'agenda può essere semplificata, ma i controlli devono essere altrettanto meticolosi (l'agenda fa riferimento ad un service provider che gestisce la raccolta e il rinvio dei casi locali e degli PSUR). I punti per una Agenda per un Service Provider sono:

- presenza e conoscenza della normativa locale e delle procedure del committente
- presenza e conoscenza del contratto e delle eventuali procedure/flow chart associate
- ambiti e ruolo del service provide
- modalità di gestione dei casi
- registro o database locale
- registro comunicazioni dell'autorità regolatoria
- registro richieste di letteratura
- registro dei product complaints
- raccolta lettere di riconciliazioni e metriche
- archivi
- training del personale con CV e Job Description.

Anche nel caso dei *Services Providers* l'iter dell'audit e le modalità di preparazione del report non dovrebbero differire sostanzialmente da quelli degli altri TP.

Conclusioni

Anche in questo secondo articolo sono stati esposti contenuti che sono da gestire a più mani tra la Farmacovigilanza ed il QA. La trattazione è incompleta in quanto l'argomento è vasto e sfaccettato.

Nel prossimo numero verranno affrontati altri argomenti correlati, quali la relazione tra RCP/SmPC ed i documenti di riferimento della safety, il *Core Company Safety Information* ed il *Core company Data Sheet,* con le problematiche correlate di *expectedness* e *listedness*. Parleremo inoltre di *Risk Management Plan* e delle azioni di minimizzazione del rischio e delle verifiche della loro efficacia e appropriatezza.

Sitografia

- DIRECTIVE 2001/83/EC, 6 November 2001, on the Community code relating to medicinal products for human use disponibile al sito http://ec.eu-ropa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir 2001 83 consol 2012/dir 2001 83 consol 2012 en.pdf. Ultimo accesso il 24 novembre 2014.
- REGULATION (EC) No 726/2004 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL, 31 March 2004, disponibile al sito http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:136:0001:0033:en:PDF. Ultimo accesso il 24 novembre 2014.

- COMMISSION IMPLEMENTING REGULATION (EU) No 520/2012, 19 June 2012, on the performance of pharmacovigilance activities disponibili al sito <a href="http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ/devUriServ/de
- Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Disponibile al sito <a href="http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/doc
- Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP)Module I Pharmacovigilance systems and their quality systems. Disponibile al sito http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129132.pdf. Ultimo accesso il 24 novembre 2014.
- Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP)Module IV Pharmacovigilance systems and their quality systems. Disponibile al sito http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/12/WC500136233.pdf. Ultimo accesso il 24 novembre 2014.
- EMA Periodic Safety Update Report. Disponibile al sito http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000361.jsp&. Ultimo accesso il 24 novembre 2014.
- Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VII Periodic safety update report (Rev 1). Disponibile al sito http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/04/WC500142468.pdf. Ultimo accesso il 24 novembre 2014.
- MHRA, How to respond to an Inspection. Disponibile al sito https://www.google.it/?gws_rd=ssl#q=inspection+smart+mhra. Ultimo accesso il 24 novembre 2014.
- http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/panoramica-del-processo-di-ispezione-di-farmacovigilanza
- Responding to the inspection findings. Disponibile al sito http://www.mhra.gov.uk/Howweregulate/Medicines/Inspectionandstandards/GoodPhar-macovigilancePractice/Theinspectionprocess/index.htm. Ultimo accesso il 24 novembre 2014.
- Good Pharmacovigilance Practice: Risk-based inspection. Disponibile al sito http://www.mhra.gov.uk/Howweregulate/Medicines/Inspectionan-dstandards/GoodPharmacovigilancePractice/Riskbasedinspections/. Ultimo accesso il 24 novembre 2014.

CONTRIBUTO ORIGINALE

POSSIBILI RISCHI NELLA SOMMINISTRAZIONE DI ASPART E DI ALTRI ANALOGHI RAPIDI DELL'INSULINA MEDIANTE SACCHE PER INFUSIONE ENDOVENOSA Administration of Aspart and other rapid acting insulin analogues by means of infusional sets: potential pitfalls

Alessandra Braus¹, Carmine S. Poerio², Giulia Buonaiuto², Lara Perani¹, Lavinia Gilberti¹, Antonio C. Bossi²

¹U.O. Farmacia

²U.O. Malattie Metaboliche e Diabetologia; A.O. Treviglio (BG)

Keywords

Intravenous insulin Rapid acting analogues Insulin pens Pen needles

Abstract

Background Human regular insulin, in 10 mL vials, is to be preferred because of its efficacy at lower costs when performing i.v. insulin infusion. However, in emergency, it may happens that only rapid acting analogues in pre-filled pen devices should be available.

Objectives We considered i.v. indications of rapid analogues, as well as their availability (vials, cartridges, and pre-filled pens). Aspart 10 mL vials are not on the market; 3 mL cartridges are to be used with their pen-injector; so we focused our attention on the best techniques to inject aspart from prefilled injectors into infusion sets, in order to verify easiness, correctness and dosage precision.

Materials and methods Syringes, safety syringes, and pen needles were tested during aspart injection from a pre-filled pen to several infusion sets. Photos were taken, and health professionals' comments were recorded.

Results and conclusion It was possible to penetrate elastomeric closure of infusion sets only with ≥ 8 mm needles, in order to properly inject aspart from pen devices, but aspart producer indicates the solely use of their own devoted pen needles, nowadays available at 8 mm maximum length. So, injections of aspart from prefilled pens to infusion sets using pen needles should be misleading; insulin transfer by syringe (or safety syringe) is the correct procedure. However, we underline that rapid acting insulin analogues were not conceived to perform i.v. insulin; human regular insulin remains the best choice.

Introduzione

In un paziente critico, nelle situazioni di grave iperglicemia o di instabilità metabolica, la terapia insulinica deve essere somministrata per via endovenosa continua secondo algoritmi predefiniti, condivisi con tutto il personale sanitario. Infatti, il paziente iperglicemico ricoverato in ospedale va incontro a esiti clinici peggiori [1], con costi gestionali più elevati rispetto al paziente normoglicemico [2]. La terapia insulinica endovenosa, con un assiduo monitoraggio dei valori glicemici, garantisce un migliore controllo con maggiore stabilità glicemica e riduzione del rischio di ipoglicemia. Il protocollo per infusione di insulina dovrebbe essere gestito da personale infermieristico esperto con la supervisione medica, venendo applicato per valori glicemici almeno superiori a 200 mg/dL e in caso di grave instabilità glicemica. Gli obiettivi glicemici nei pazienti in situazione critica, ricoverati in terapia intensiva, medica o chirurgica, sono considerati compresi fra 140-180 mg/dL, in funzione del rischio stimato di ipoglicemia (Livello della prova II, Forza della raccomandazione B) secondo le recenti indicazioni delle società italiane di diabetologia AMD-SID [3]. Normalmente, nei protocolli che definiscono la gestione della somministrazione endovenosa di insulina vi è

Corrispondenza: Alessandra Braus, U.O. Farmacia, A.O. Treviglio, P.le Ospedale, 1 - 24047 Treviglio (BG). E-mail: alessandra_braus@ospedale.treviglio.bg.it

l'indicazione all'uso di insulina umana regolare; peraltro, negli ultimi anni, mediante ingegneria genetica condizionante la sostituzione di alcuni aminoacidi e/o la modificazione della loro sequenza nelle due catene dell'insulina, si sono ottenuti degli analoghi aventi le stesse proprietà biologiche dell'insulina umana, ma con caratteristiche farmacocinetiche diverse sfruttabili a fini terapeutici. Infatti, dopo somministrazione sottocutanea, gli analoghi rapidi a breve durata d'azione presentano una comparsa più rapida dell'effetto ipoglicemizzante e una durata d'azione più breve grazie alla minore tendenza a formare aggregati esamerici rispetto all'insulina umana regolare. Questo profilo riproduce meglio la fisiologica secrezione insulinica post-prandiale, rendendo tali analoghi rapidi, iniettati s.c., i farmaci "ideali" per la gestione ospedaliera dell'iperglicemia (sia "isolata", sia post-prandiale).

Attualmente esistono in commercio tre analoghi rapidi: insulina glulisina disponibile in flacone da 10 mL (Apidra®), in cartuccia per iniettore a penna (OptiPen Pro®) e in penna preriempita (Apidra Solostar®); insulina lispro disponibile in flacone da 10 mL (Humalog®), in cartuccia per iniettore a penna (HumaPen®) e penna preriempita (HumalogKwikpen®); insulina aspart disponibile in cartuccia per iniettore a penna (NovoPen®) e penna preriempita (NovoRapid Flexpen®). Tutti e tre questi analoghi sono equipotenti all'insulina regolare (identica azione a parità di unità) e sono inoltre molto simili per effetti farmacocinetici e farmacodinamici [4]. Esistono invece delle differenze in termini di possibili modalità di somministrazione per quanto concerne l'uso endovenoso e l'utilizzo dei device.

A tal proposito si riportano le indicazioni per uso endovenoso, come da scheda tecnica: Apidra®: deve essere usata ad una concentrazione di 1 U/mL di insulina glulisina in sistemi di infusione con una soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per infusione con o senza 40 mmol/l di cloruro di potassio usando sacche per infusione di plastica coestrusa polyolefin/poliamide con una linea di infusione dedicata. L'insulina glulisina per uso endovenoso alla concentrazione di 1 U/mL è stabile a temperatura ambiente per 48 h. Dopo diluizione per uso endovenoso, la soluzione deve essere ispezionata visivamente per rilevare l'eventuale presenza di particelle in sospensione prima della somministrazione. Deve essere usata solo se la soluzione è limpida e incolore, non deve essere usata se è torbida o con particelle visibili. Apidra® è risultata incompatibile con soluzione di glucosio al 5% e con soluzione di Ringer e, pertanto, non deve essere usata con queste infusioni. L'uso di altre soluzioni non è stato studiato [5].

<u>Humalog</u>®: l'iniezione endovenosa di insulina lispro deve essere effettuata seguendo la normale pratica clinica per le somministrazioni endovenose, per esempio mediante bolo endovenoso o tramite un dispositivo per infusione. È richiesto un frequente monitoraggio dei livelli di glicemia. I dispositivi per infusione con concentrazioni di insulina lispro da 0,1 U/mL a 1,0 U/mL in soluzioni di sodio cloruro allo 0,9% o di destrosio al 5% sono stabili a temperatura ambiente per 48 h. Se utilizzata con una pompa infusionale, Humalog® non deve essere miscelata con altre insuline [6].

NovoRapid®: se necessario, NovoRapid® può essere somministrata per via endovenosa da personale sanitario. Per uso endovenoso, i sistemi di infusione con NovoRapid® 100 U/mL alle concentrazioni di insulina aspart da 0,05 U/mL a 1,0 U/mL in soluzioni di infusione allo 0,9% di cloruro di sodio, al 5% di destrosio o 10% di destrosio, con/ senza 40 mmol/L di cloruro di potassio, sono stabili a temperatura ambiente per 24 h usando sacche per infusione in polipropilene. Benché stabile nel tempo, una certa quantità di insulina sarà inizialmente assorbita dal materiale della sacca da infusione. Durante l'infusione di insulina è necessario monitorare la glicemia. In caso di emergenza, negli utilizzatori abituali di NovoRapid® (ricovero in ospedale o malfunzionamento della penna), NovoRapid® può essere estratta da una FlexPen® con una siringa per insulina da 100 U/mL. NovoRapid®FlexPen® è una penna preriempita progettata per essere usata con aghi monouso NovoFine® o NovoTwist® di lunghezza fino a 8 mm [7].

Finalità del progetto

Sono state prese in considerazione le seguenti premesse:

- la non disponibilità in commercio di flaconi da 10 ml di insulina aspart NovoRapid®;
- la possibilità di utilizzo di aspart in cartucce da 3 mL mediante apposito iniettore a penna personale (per uso prevalentemente domiciliare);

- la possibilità di utilizzo di aspart nella formulazione NovoRapid®FlexPen® sia per l'usuale terapia insulinica domiciliare, ma anche per trattamenti s.c. in ambienti ospedalieri;
- il potenziale utilizzo di NovoRapid®FlexPen® in ambienti ospedalieri per la terapia e.v. (uso non certamente routinario, come precedentemente sottolineato, ma effettuato in alcuni istituti ospedalieri).

Tutto ciò precisato, sono state eseguite prove tecniche di trasferimento di insulina aspart da NovoRapid®FlexPen® a flaconi e sacche per infusione previa perforazione dell'elastomero di sicurezza, in considerazione del fatto che tale pratica è indicata in scheda tecnica ("in caso di emergenza") [7]. Tali situazioni di "emergenza" fanno riferimento a quanto riportato in scheda tecnica: malfunzionamento della penna, ricovero in ospedale con necessità di trattamento insulinico endovenoso (in assenza di altre formulazioni disponibili di insulina umana regolare): infatti, in alcuni presidi ospedalieri pubblici e privati, l'insulina aspart può essere l'unico analogo rapido presente nella struttura sanitaria. Inoltre, non è così infrequente, purtroppo, che aspart venga trasferita da una penna preriempita a set infusionali mediante iniezione diretta nell'elastomero, utilizzando gli stessi aghi per penna, senza il raccomandato passaggio della dose di insulina con siringa, come correttamente indicato in scheda tecnica.

Materiali e metodi

Le prove di trasferimento dell'analogo rapido dell'insulina aspart (NovoRapid®) sono state eseguite in uno spazio ambulatoriale dedicato, a temperatura ambiente controllata (21 °C), in condizioni di sterilità e utilizzando dispositivi di protezione individuale, testando differenti misure di aghi per penne prodotti da diverse aziende (4, 5, 6, 8, 10, 12 mm), pur considerando che le misure più facilmente disponibili in commercio e più raccomandate per l'uso nei pazienti diabetici arrivano fino agli 8 mm; sono state utilizzate anche siringhe tradizionali da insulina con ago da 8 mm e siringhe di sicurezza per insulina con ago da 13 mm incorporato (Figura 1). Tutti gli aghi utilizzati sono compatibili con l'iniettore a penna utilizzato (FlexPen®). Sono state raccolte immagini fotografiche rappresentative delle prove svolte, utilizzando telini colorati e sfondi quadrettati diversi, al fine di una miglior resa fotografica. Sono stati registrati anche i commenti verbali degli operatori esperti che hanno effettuato le prove pratiche (1 medico specialista, 2 medici specializzandi, 2 farmacisti del nostro presidio ospedaliero) relativamente alle problematiche incontrate

Figura 1 Campionatura degli aghi e delle siringhe di sicurezza utilizzate nelle prove di trasferimento dell'insulina.



nei processi di trasferimento (eventuale difficoltà nell'inserimento dell'ago nell'elastomero; minore o maggiore pressione da esercitare sullo stantuffo della penna; riscontro di fuoriuscita di insulina dagli elastomeri). Le siringhe di sicurezza e ogni singola lunghezza di ago sono state testate 3 volte per l'inserimento sia in flacone, sia in sacca infusionale. Sono state poi selezionate (e allegate al presente lavoro) le immagini qualitativamente migliori e giudicate più esplicative per le finalità della nostra osservazione (**Figure 2-8**).

Figura 2
Prova di trasferimento
dell'insulina aspart mediante
ago da 4 mm. Si noti il
particolare dell'elastomero
(estratto da altra sacca)
avente lunghezza di 6 mm e
l'ingombro spaziale al vertice
della chiusura elastomerica
della sacca integra.



Figura 3
Prova di trasferimento
dell'insulina aspart mediante
ago da 6 mm. Si noti il
particolare dell'elastomero
(estratto da altra sacca)
avente lunghezza di 6 mm e
l'ingombro spaziale al vertice
della chiusura elastomerica
della sacca integra.



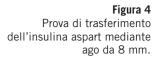




Figura 5
Fuoriuscita di parte
dell'insulina aspart
dall'elastomero durante
la prova di trasferimento
mediante ago da 4 mm.



Figura 6 Difficoltosa prova di trasferimento dell'insulina aspart mediante ago di sicurezza da 5 mm.



Figura 7
Fuoriuscita di parte
dell'insulina aspart
dall'elastomero durante
la prova di trasferimento
mediante ago di sicurezza da
5 mm.



Figura 8
Agevole trasferimento di
insulina aspart da una penna
preriempita a un flacone
infusionale, mediante siringa
di sicurezza.



Risultati

I risultati dei test hanno evidenziato come solo con gli aghi di lunghezza ≥8 mm sia possibile bucare senza difficoltà l'elastomero (che sigilla la sacca o il flacone per infusione), riuscendo ad iniettare la dose di insulina desiderata in un set infusionale. A tale scopo, abbiamo ottenuto sezioni trasversali di elastomeri di sacche infusionali, misurandone le dimensioni (Figure 2-3), rilevando che la loro lunghezza oscilla tra i 4 e i 6 mm (media \pm DS 5,0 \pm 1,09 mm). A tale dato, però, va aggiunto l'ingombro spaziale perimetrale della chiusura dei set infusionali, ove devono essere innestati gli aghi. Abbiamo constatato, infatti, che già con l'ago da 8 mm (Figura 4) si rende necessaria l'applicazione di una certa pressione sullo stantuffo della penna. Con aghi di misure inferiori (4-5 mm) la pressione da esercitare è ancora maggiore, spesso non riuscendo neppure a scaricare completamente la quantità di insulina predeterminata, osservandosi poi un ritorno sul tappo elastomerico di variabili quantità di insulina (di volta in volta diverse, ma tanto maggiori, quanto più elevata la dose iniettata) (Figura 5). Abbiamo condotto una prova anche con l'ago di sicurezza AutoShield Duo® (misura 5 mm), avente la caratteristica della doppia sicurezza (lato paziente e lato penna) e compatibile con FlexPen®. I risultati, tuttavia, hanno evidenziato una scarsa maneggevolezza nell'effettuare l'operazione (Figura 6). Infatti, come risulta parzialmente visibile dalle immagini, tutti i sanitari hanno riferito che è necessario mantenere in sede l'ago esercitando una certa pressione con entrambe le mani e questo determina

la possibilità di generare errori nel dosaggio, poiché non è garantito che tutta l'insulina caricata riesca a penetrare l'elastomero e a scaricarsi nella sacca, così come accade con aghi non di sicurezza e di lunghezza inferiore a 8 mm. (Figura 7). Rammentiamo peraltro che, secondo le precise indicazioni fornite dalla scheda tecnica dell'insulina aspart, l'utilizzo di FlexPen® con aghi per penna per trasferire l'insulina NovoRapid® in un set infusionale non risulta appropriato; in caso di emergenza, infatti, è indicata la possibilità di prelevare l'insulina dalla penna mediante una siringa da 100 Ul/ mL. Per questo motivo, quindi, sono stati eseguiti numerosi test di prelievo dalla penna NovoRapid®FlexPen® mediante siringa tradizionale da insulina con ago da 8 mm (iconografia disponibile a richiesta) e mediante siringhe di sicurezza BD-Safety Glide Insulin® *TNT:* Tiny Needle Technology, 1 mL, 29 Gx1/2 (0,33 mm x 13 mm) recentemente introdotte in Italia, in accordo alla Legislazione Europea 2010/32/UE [8] (Figura 8). In tal modo, il trasferimento dell'insulina dalla penna alla sacca infusionale è risultato semplice e agevole.

Discussione dei risultati e conclusioni

Non si ritiene necessario il ricorso abituale ad analoghi rapidi per infusioni endovenose di insulina, poiché l'insulina umana regolare ha pari efficacia e costi nettamente inferiori: infatti, utilizzando la via e.v., non sussistono quelle problematiche di farmacocinetica e farmacodinamica che fanno prediligere gli analoghi per l'utilizzo ospedaliero sottocutaneo [4]. In letteratura, per quanto di nostra conoscenza, un solo studio recentissimo (multicentrico, prospettico, randomizzato, crossover) [9] ha confrontato l'utilizzo di insulina umana regolare (HumulinR®) con analogo rapido (Humalog®) per via infusionale in ambiente critico, considerando la farmacodinamica e l'efficacia clinica in termini di miglior controllo glicemico durante e al termine del trattamento infusionale. Gli Autori rilevano che il trattamento con Humalog® risulta associato ad una minor durata e a un più breve effetto ipoglicemizzante nei confronti dell'insulina umana regolare: tali caratteristiche rendono preferibile l'utilizzo infusionale di Humalog® rispetto a HumulinR® nei pazienti di area critica. Peraltro, senza entrare nel merito degli schemi infusionali e dei target glicemici ottimali (tema che esula dalla presente trattazione) nei vari protocolli per la somministrazione di insulina e.v. [9-14] la scelta privilegia l'insulina umana regolare sia per motivi di farmacocinetica (breve emivita plasmatica), sia di validata efficacia terapeutica a costi ridotti (rispetto agli analoghi). Pur tuttavia, in condizioni di necessità, potrebbe presentarsi l'occasione di dover intraprendere un'infusione insulinica con analoghi rapidi (emergenze metaboliche, mancanza di flaconi di insuline umane regolari) anche in ambienti "non critici". In tali casi, sarebbe preferibile aspirare la necessaria quantità di insulina da un flacone multidose, disponibile sia per Apidra®, sia per Humalog®. Qualora non fossero reperibili neppure queste formulazioni e dovesse essere necessario aspirare un analogo dell'insulina da una penna preriempita (come nel caso di NovoRapid®, di cui non è commercializzato in Italia il flacone da 10 mL), è necessario prestare particolare attenzione nella scelta degli strumenti più idonei al trasferimento dell'insulina nella sacca infusionale. Nell'evenienza di improprio trasferimento di aspart (NovoRapid®) da una penna munita di apposito ago ad una sacca infusionale, si evince, dai test effettuati, che la lunghezza di ago più appropriata è quella ≥8 mm. Questa misura però, ad oggi, è stata quasi del tutto abbandonata nella pratica clinica poiché si preferiscono, per le iniezioni s.c., le lunghezze di ago più corte, al fine di favorire la compliance dei pazienti. Dal momento, poi, che le indicazioni da scheda tecnica per l'insulina aspart evidenziano l'esclusività di utilizzo di aghi dedicati (NovoFine® o NovoTwist® che hanno misura massima di 8 mm.) si desume che l'operazione di trasferimento e completa miscelazione di aspart in una sacca per uso endovenoso comporta il rischio di potenziali errori. A tale proposito si richiama a quanto citato nel "position paper" scritto in collaborazione fra AMD, SID e SIEDP sugli analoghi rapidi dell'insulina [15], per il quale, ad oggi, non esistono evidenze scientifiche significative che dimostrino differenze tra le insuline glulisina (Apidra®), lispro (Humalog®) e aspart (NovoRapid®) rispetto al principio di equivalenza in base alla definizione di AIFA di Categoria terapeutica omogenea (G.U. n. 155 del 5 luglio 1999). Peraltro, i tre analoghi rapidi non possono essere considerati sostituibili per un loro utilizzo endovenoso poiché presentano, in scheda tecnica, differenze di compatibilità con le soluzioni infusionali. Si ritiene che l'identificazione del prodotto e dei *device* più appropriati in funzione delle diverse caratteristiche del paziente siano compito del clinico, il quale deve poter scegliere nell'ambito di tutte le opzioni disponibili e nel pieno rispetto delle indicazioni, senza vincoli di tipo amministrativo. Pertanto, quando un medico decidesse di effettuare un'infusione e.v. di aspart, si dovrà prestare massima attenzione e utilizzare una siringa (possibilmente di sicurezza) per il trasferimento dell'insulina a set infusionale, secondo quanto indicato dalle precise indicazioni del prodotto stesso.

Eventuali aree di miglioramento

In ottemperanza alla Direttiva 2010/32/UE [8], in futuro si dovrà giungere ad utilizzare solo aghi di sicurezza e siringhe di sicurezza. Mentre è risultata agevole la manovra di aspirazione di aspart dalla penna preriempita mediante siringa di sicurezza, con conseguente iniezione del farmaco nelle sacche, dobbiamo considerare che, se venissero disattese le indicazioni di trasferimento di insulina da NovoRapid®FlexPen® mediante siringa, tale procedura risulterebbe particolarmente difficoltosa con gli aghi di sicurezza. Eseguita comunque una simile procedura, si constata che l'ago viene subito "bloccato" dagli appositi meccanismi di sicurezza (presenti ad entrambe le estremità dell'ago: lato "penna" e lato "paziente"), dovendo forzatamente procedere allo smaltimento dell'ago stesso negli adeguati contenitori per taglienti. Similmente, si dovrà smaltire la siringa di sicurezza utilizzata per il trasferimento. Ciò comporterebbe, di fatto, un aumento dei costi di gestione della terapia insulinica ospedaliera, proprio per l'attuale maggior costo dei device di sicurezza. Riteniamo, perciò, che mantenere la disponibilità in ospedale di flaconi multidose di insulina umana regolare possa garantire la possibilità di procedere nel modo più agevole e più preciso durante le manovre di trasferimento di insulina in un flacone o in una sacca per uso endovenoso, ogni qualvolta le condizioni cliniche lo richiedessero. È opportuno che le penne preriempite di insulina vengano preservate per l'utilizzo per il quale sono state concepite: rendere più agevole, semplice, accurata e meno dolorosa l'iniezione di insulina nel tessuto sottocutaneo dei pazienti, mediante un iniettore ad esclusivo uso personale.

Bibliografia

- [1] Krinsley JS. Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. Mayo Clin Proc. 2003; 78:1471-1478.
- [2] TRIALOGUE. La gestione dell'iperglicemia in area medica. Istruzioni per l'uso. AMD, FADOI, SID; 2012.
- [3] Associazione Medici Diabetologi (AMD) Società Italiana di Diabetologia (SID) Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014. Roma, 28 maggio 2014.
- [4] Home PD. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of rapid-acting insulin analogues and their clinical consequences. Diabetes Obes Metab. 2012; 14(9):780-8.

- [7] NovoRapid (riassunto delle caratteristiche del prodotto). Reperibile al sito: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR Product_Information/human/000258/WC500030372.pdf (ultimo accesso il 7 gennaio 2015).
- [8] Direttiva 2010/32/UE del Consiglio del 10 maggio 2010 che attua l'accordo quadro, concluso da HOSPEEM e FSESP, in materia di prevenzione delle ferite da taglio o da punta nel settore ospedaliero e sanitario. Reperibile al sito: http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ.do? uri=0J:L:2010:134:0066:0072:IT:PDF (ultimo accesso il 7 gennaio 2015).
- [9] Bilotta F, Badenes R, Lolli S, Belda FJ, Einav S, Rosa G. Insulin infusion therapy in critical care patients: Regular insulin vs short-acting insulin. A prospective, crossover, randomized, multicenter blind study. J Crit Care. 2014 Oct 30. pii: S0883-9441(14)00426-2. [Epub ahead of print].
- [10] Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. N Engl J Med. 2001; 345:1359-67.
- [11] The NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. N Engl J Med. 2009; 360:1283-1297.
- [12] Inzucchi SE. Management of hyperglycemia in the hospital setting. N Engl J Med. 2006; 355:1903-2911.
- [13] Goldberg PA, Roussel MG, Inzucchi SE. Clinical results of an updated insulin infusion protocol in critically ill patients. Diabetes Spectrum. 2005; 18:188-191.
- [14] Shetty S, Inzucchi SE, Goldberg PA, et al. Adapting to the new consensus guidelines for managing hyperglycemia during critical illness: the reported Yale Infusion protocol. Endocr Pract. 2012; 18:363-370.
- [15] Position statement AMD, SIEDP, SID su analoghi rapidi. Reperibile al sito: http://www.siditalia.it/images/Documenti/In_primo_piano/Position_statement_su_analoghi_insuline.pdf (ultimo accesso il 7 gennaio 2015).

SELEZIONE DALLA LETTERATURA

Elena Tragni, Manuela Casula

Centro Interuniversitario di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP), Università degli Studi di Milano

Rischi e benefici nei pazienti trattati con incretine

Haluzík M., Mráz M., Svačina S.

Balancing benefits and risks in patients receiving incretin-based therapies: focus on cardiovascular and pancreatic side effects

Drug Saf 2014;37:1003-10

RIASSUNTO

Trattamento con incretine

Negli ultimi anni, l'attenzione sullo sviluppo del farmaco ipoglicemizzante si è spostata dal tradizionale approccio glucocentrico verso uno più complesso, sottolineando l'importanza degli effetti benefici dei nuovi farmaci sulle comorbilità correlate e sui fattori di rischio cardiovascolari e i minori effetti collaterali. Le terapie con incretine rappresentano uno dei risultati di questo approccio: esse non solo hanno una buona efficacia antidiabetica, ma anche altri effetti positivi non glicemici.

Le incretine, come il *glucagon-like peptide-1* (GLP-1), sono ormoni peptidici rilasciati dal piccolo intestino durante il processo digestivo, che stimolano la secrezione di insulina dalle cellule β pancreatiche e riducono l'eccessiva secrezione di glucagone dalle cellule α pancreatiche. Il meccanismo di azione della prima classe di farmaci, le gliptine o inibitori DPP-4, è l'inibizione dell'enzima dipeptidil peptidasi-4 (DPP-4) che riduce il GLP-1 circolante. Il meccanismo d'azione della seconda classe di farmaci si basa sulla stimolazione del recettore del GLP-1 con composti agonisti o mimetici del recettore e resistenti alla degradazione delle DPP-4.

Effetti cardiovascolari

Piccoli studi clinici e studi preclinici hanno dimostrato che il GLP-1 ha numerosi effetti benefici sul sistema cardiovascolare, compresa la riduzione della pressione arteriosa, il miglioramento del profilo lipidico e della disfunzione endoteliale, ed è stata rilevata una cardioprotezione diretta in modelli sperimentali di ischemia/riperfusione. Questi effetti potrebbero derivare dalla combinazione di azioni indirette (ad esempio, un migliore controllo del glucosio, della circolazione lipidica e un basso rischio di ipoglicemia) e dagli effetti di GLP-1 sui suoi recettori nel cuore e nei vasi sanguigni.

Nel loro insieme, sia gli agonisti del recettore GLP-1 che gli inibitori DPP-4 sono stati considerati sicuri dal punto di vista cardiovascolare. Le analisi preliminari degli end point cardiovascolari negli studi di fase III hanno anche indicato effetti neutri o positivi sugli outcome cardiovascolari. Risultati di trial prospettici, condotti su pazienti ad alto rischio cardiovascolare o con presenza

di complicanze cardiovascolari in trattamento con incretine, hanno mostrato la sicurezza di tale trattamento in questa popolazione ad alto rischio. In due studi sugli inibitori DPP-4 alogliptin (trial EXAMINE) e saxagliptin (trial SAVOR TIMI), l'end point cardiovascolare composito (morte cardiovascolare, infarto non fatale o ictus ischemico non fatale) nei pazienti trattati non differiva significativamente dal gruppo di confronto, in cura con terapia standard non incretinica, indicando la neutralità cardiovascolare.

Nel trial SAVOR TIMI sono stati notati lievi aumenti nel tasso di ipoglicemia, prevalentemente in pazienti in cura con saxagliptin in combinazione con sulfoniluree, e in un certo numero di pazienti ospedalizzati per insufficienza cardiaca nella coorte con solo saxagliptin. Una metanalisi recentemente pubblicata effettuata su 84 trial ha concluso che l'uso di inibitori DPP-4 potrebbe essere associato a un lieve aumento del rischio di insufficienza cardiaca (odds ratio [OR] 1,19; IC 95% 1,03-1,37). Un'altra recente metanalisi su dati raccolti da 20 trial clinici, che comprendevano 9156 pazienti con saxagliptin in monoterapia o in combinazione con metformina, non ha rilevato alcun aumento dell'end point cardiovascolare, tra cui l'insufficienza cardiaca. È quindi attualmente poco chiaro se vi sia una relazione causale tra uso di saxagliptin e/o altri inibitori DPP-4 e scompenso cardiaco.

Effetti pancreatici

Studi sperimentali, effettuati sia con inibitori DPP-4 e analoghi GLP-1, hanno documentato il loro effetto protettivo sulle cellule β. Mentre questi benefici potenziali delle terapie a base di incretine sono stati ampiamente studiati, gli effetti proliferativi degli inibitori DPP-4 e analoghi GLP-1 hanno sollevato preoccupazioni per quanto riguarda il potenziale aumento del rischio di cancro al pancreas. Un altro possibile effetto collaterale che è emerso da alcuni studi sperimentali e case report è rappresentato dall'aumento del rischio di pancreatiti. Gli studi hanno dimostrato che i pazienti con diabete di tipo 2 sono generalmente esposti a un aumento del rischio sia di pancreatite che di tumore al pancreas, rispetto alla popolazione non diabetica, a causa della presenza di più fattori di rischio come obesità, dislipidemia e anche altri meccanismi sottostanti che non sono ben compresi.

Nel loro insieme, i dati sperimentali sono inconsistenti. La pancreatite, come potenziale effetto avverso di exenatide, analogo GLP-1, è segnalata come case report in letteratura; inoltre vi sono casi documentati di pancreatite nei pazienti che assumevano sitagliptin. In altri studi sono stati rilevati livelli elevati di lipasi e amilasi dopo il trattamento con incretine. Tuttavia, è anche importante

Selezione dalla letteratura 45

notare che un numero significativo di pazienti con diabete di tipo 2 non in terapia con incretine presenta più alti livelli di lipasi e/o amilasi senza segni di pancreatite acuta. Elashoff et al. hanno utilizzato il database AERS (adverse event reporting system) dell'FDA (Food and Drug Administration) per indagare i tassi di segnalazioni di pancreatite, tumore al pancreas e alla tiroide e tutti i tumori associati all'uso di sitagliptin o exenatide, confrontati con altre terapie ipoglicemizzanti. In questo studio, l'uso di sitagliptin o exenatide aumentava di sei volte l'odds ratio per pancreatite segnalata rispetto ad altre terapie, e il tumore al pancreas è stato più comunemente segnalato tra i pazienti in terapia con sitagliptin o exenatide rispetto ad altre terapie. Questo studio è stato ampiamente criticato a causa dei limiti significativi connessi all'utilizzo del database AERS per questo tipo di analisi, per l'evidente influenza che l'individuazione di un segnale di un effetto avverso correlato a un farmaco può avere sul tasso di reporting e per numerose altre ragioni. Altri studi che hanno utilizzato fonti e database differenti, come l'Aperio Administrative Health Claim Database e il Normative Health Information Database, non hanno evidenziato un aumento dei tassi di pancreatite con l'uso di exenatide o sitagliptin. Due metanalisi recentemente pubblicate non hanno indicato un aumento del rischio di pancreatite con le terapie a base di incretine. Inoltre, in due trial cardiovascolari prospettici randomizzati con inibitori DPP-4 non sono state trovate differenze nel tasso di pancreatite e di tumore al pancreas tra i pazienti in cura con saxagliptin e alogliptin e i gruppi controllo. Recenti analisi raggruppate di trial di fase III sulle pancreatiti con terapie a base di incretine, che hanno utilizzato dati forniti dalle aziende farmaceutiche od ottenuti dalla ricerca della letteratura, hanno trovato un OR di 1,39 (IC 95% 0,67-2,88) per gli agonisti del recettori GLP-1 e un OR di 1,07 (0,72-1,58) per gli inibitori DPP-4. In una analisi di safety effettuata su pazienti trattati con liraglutide 3,0 mg/die all'interno del trial randomizzato SCALE Obesity and Prediabetes, l'insorgenza di colecisti e la frequenza di pancreatite erano superiori con liraglutide rispetto a placebo (2,5 vs 1,0% e 0,3 vs 0,1%, rispettivamente).

Nel complesso, un lieve aumento del rischio di pancreatiti potrebbe essere notato in alcuni degli studi sugli agonisti del recettori GLP-1, mentre questo trend non è evidente con gli inibitori DPP-4. La mancanza di dati morfologici derivati dall'analisi del tessuto pancreatico umano e di studi osservazionali a lungo termine non consente di trarre conclusioni definitive.

Nel febbraio 2014, l'FDA e l'EMA (*European Medicines Agency*) hanno pubblicato una dichiarazione comune sulla sicurezza del pancreas con l'uso di incretine. La dichiarazione era basata su una complessa rivalutazione di dati a partire da accertamenti tossicologici in animali sani e diabetici e di dati sull'uomo da studi osservazionali e trial e da diversi database di safety. In questa dichiarazione, le due agenzie hanno concluso che "le affermazioni riguardanti un nesso causale tra farmaci

a base di incretine e pancreatiti o cancro al pancreas, come espresso recentemente nella letteratura scientifica e nei media, sono in contrasto con i dati disponibili". Tuttavia, secondo entrambe le agenzie, non poteva essere raggiunta una conclusione definitiva in merito a una relazione causale, e la pancreatite continuerà a essere considerata un rischio associato a questi farmaci fino a quando non saranno disponibili più dati.

Conclusioni

Al momento, la sicurezza cardiovascolare delle terapie ipoglicemizzanti a base di incretine deve ancora essere confermata in modo definitivo da trial cardiovascolari prospettici, molti dei quali sono ancora in corso. Nel complesso, si può concludere che la maggior parte dei dati disponibili suggerisce una buon sicurezza cardiovascolare, anche se si attendono risposte definitive. Le due preoccupazioni che sono state sollevate sono un lieve aumento della frequenza cardiaca con analoghi GLP-1 e un aumento potenziale del rischio di insufficienza cardiaca con saxagliptin ed eventualmente con altri inibitori DPP-4. Entrambi questi punti hanno sicuramente bisogno di essere ulteriormente studiati. Trial cardiovascolari prospettici e studi osservazionali a lungo termine, attualmente in corso, dovrebbero fornire risposte più precise. La sicurezza pancreatica delle terapie a base di incretine è stata ampiamente valutata dalle agenzie regolatorie FDA ed EMA. La relazione causale tra cancro al pancreas e inibitori DPP-4 o agonisti del recettore GLP-1 non sembra essere supportata da dati clinici attuali. Allo stesso tempo, è necessario tener presente che il rischio di pancreatite acuta e cancro al pancreas è significativamente maggiore nei pazienti con diabete di tipo 2 rispetto a soggetti non diabetici, indipendentemente dalla modalità di trattamento. Al momento, né gli inibitori DPP-4 né gli agonisti del recettore GLP-1 sono raccomandati per l'uso in pazienti con una storia di pancreatite acuta o cancro al pancreas. Inoltre, il trattamento con analoghi GLP-1 o inibitori DPP-4 dovrebbe essere sospeso in pazienti con sintomi clinici o di laboratorio di pancreatite

In sintesi, la scoperta di terapie a base di incretine ha indubbiamente aperto nuove strade nel trattamento del diabete di tipo 2 per la loro buona efficacia e gli effetti positivi complessi che vanno oltre il controllo del glucosio. Anche se alcune questioni sulla sicurezza, riguardanti sia gli effetti collaterali sul pancreas che cardiovascolari, hanno ancora bisogno di un ulteriore approfondimento, i dati clinici disponibili non sollevano grandi preoccupazioni che giustifichino ulteriori limitazioni di prescrizione.

46 E. Tragni, M. Casula

Analisi di costo-efficacia dei farmaci per l'osteoporosi menopausale

Hiligsmann M, Evers SM, Ben Sedrine W, et al.

A systematic review of cost-effectiveness analyses of drugs for postmenopausal osteoporosis

Pharmacoeconomics, pubblicato on line il 7 novembre 2014

RIASSUNTO

Introduzione

L'osteoporosi rappresenta un importante problema di salute pubblica, soprattutto nel mondo occidentale. Si stima che 27,5 milioni di persone abbiano l'osteoporosi nei 27 paesi dell'Unione Europea. Nel 2010, si sono verificate circa 3,5 milioni di nuove fratture in questi paesi e l'impatto economico è stato stimato in circa € 37 miliardi, con una perdita di 1.180.000 anni di vita aggiustati per la qualità. Negli Stati Uniti, l'osteoporosi è responsabile di più di 2 milioni di fratture ogni anno, e queste sono associate a costi pari a \$ 19 miliardi nel 2005, previsti in crescita a \$ 25,3 miliardi entro il 2025. Una panoramica della recente letteratura sulle analisi costo-efficacia dei farmaci per l'osteoporosi postmenopausale sarebbe quindi importante per aiutare i decisori nella prioritizzazione degli interventi sanitari, per individuare le lacune nelle evidenze attuali e per fornire informazioni per lo sviluppo di valutazioni economiche future.

Metodi

È stata condotta una ricerca in letteratura utilizzando Medline, il *National Health Service Economic Evaluation database* e il *Cost-Effectiveness Analysis Registry* per individuare articoli originali pubblicati tra l'1 gennaio 2008 e il 31 dicembre 2013. Sono stati inclusi gli studi che hanno valutato l'efficacia dei costi dei farmaci per l'osteoporosi postmenopausale. Per valutare la qualità di questi articoli, è stato utilizzato il *Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards* (CHEERS).

Risultati

Di 1794 articoli identificati, 39 studi rispettavano i criteri di inclusione, condotti in 14 diversi paesi e riguardanti 9 interventi attivi. La qualità variava tra gli studi, con un voto medio di 17,9 su 24 (range 7-21,5).

Se confrontati con nessun trattamento, i farmaci antiosteoporosi (come alendronato, bazedoxifene, denosumab, raloxifene, risedronato, ranelato di stronzio, teriparatide e acido zoledronico) erano generalmente costo-efficaci, utilizzando una soglia comunemente accettata (circa € 45.000 per QALY guadagnato), nelle donne in menopausa di età superiore ai 60-65 anni e con ridotta massa ossea. Nelle donne con ulteriori fattori di rischio clinici, come fratture precedenti, i trattamenti attivi potrebbero essere costo-efficaci già a partire dall'età di 50 anni. Diverse terapie farmacologiche sono state indicate come costo-efficaci in donne di età superiore a 80 anni, il che significa che i costi evitati derivanti dalle fratture prevenute superano il costo dell'intervento.

Le analisi di costo-efficacia tra comparatori attivi hanno mostrato che denosumab era costo-efficace rispetto a molti altri agenti antiosteoporosi, tra cui alendronato generico, in particolare nei sottogruppi ad alto rischio. Nelle analisi dei sottogruppi di donne a più alto rischio di fratture, bazedoxifene era dominante rispetto a un altro modulatore selettivo del recettore degli estrogeni (raloxifene) in tre studi. Uno studio ha dimostrato che ranelato di stronzio era costo-efficace rispetto a risedronato, mentre due studi suggeriscono che risedronato sia dominante rispetto ad alendronato generico. L'acido zoledronico ha dimostrato di essere costo-efficace rispetto ai bifosfonati *brand*, e Murphy et al. hanno concluso che teriparatide era costo-efficace rispetto ai bifosfonati orali nella osteoporosi postmenopausale grave.

Il rapporto costo-efficacia dei farmaci antiosteoporosi migliora sostanzialmente con l'aumento del rischio di frattura e con l'età della popolazione, quest'ultimo in parte a causa di tassi di ricoveri evitati più alti nelle case di cura. Così, per esempio, il rapporto costo-efficacia di denosumab in donne con densità minerale ossea (BMD) T-score ≤-2,5 è stato stimato in € 25.061 e € 8948 per QALY guadagnato rispettivamente all'età di 60 e 70 anni (valori anno 2010). All'età di 80 anni denosumab comporta un risparmio economico. Altri studi dimostrano che la costo-efficacia varia tra popolazioni con differenti rischi per future fratture. Ad esempio, nelle donne di età compresa tra 70 anni, il rapporto costo-efficacia di ranelato di stronzio variava da £ 34.200 a £ 13.800 (valori anno 2006) per QALY guadagnato in funzione del BMD T-score. Parthan et al. hanno anche dimostrato che l'ICER (rapporto costo-efficacia incrementale) di denosumab rispetto ad alendronato generico è di \$ 70.400 e \$ 7900 (valori anno 2012) nella popolazione americana generale e nel sottogruppo ad alto rischio, rispettivamen-

L'aderenza alla terapia farmacologica è emersa come un punto importante nelle analisi di costo-efficacia delle terapie per l'osteoporosi. L'aderenza ai farmaci per l'osteoporosi ha dimostrato di essere subottimale, portando ad una diminuzione dell'efficacia del trattamento. Di conseguenza, la scarsa aderenza altera il rapporto costoefficacia delle terapie farmacologiche. In Hiligsmann et al., i costi per QALY guadagnato per i bisfosfonati brand erano stimati rispettivamente a € 19.069, € 32.278 e € 64.052 (valori anno 2006) per livelli di aderenza di 100%, 80% e 60%. Quando si confrontano farmaci con potenziali differenze di aderenza e persistenza, la mancanza di inserimento di questi concetti nell'analisi potrebbe portare a bias nei risultati. Hiligsmann et al. suggeriscono che, se l'aderenza non viene inserita, il rapporto costo-efficacia di denosumab rispetto ai bifosfonati orali risulta meno favorevole.

Il rapporto costo-efficacia dei farmaci antiosteoporosi differisce notevolmente da un paese all'altro. In uno studio di valutazione del rapporto costo-efficacia di bazedo-

Selezione dalla letteratura 47

xifene in sei paesi europei, il farmaco aveva un ICER di € 105.450 in Spagna, mentre comportava un risparmio dei costi in Svezia (valore anno 2008). Questa differenza è spiegata in larga misura dalle differenze geografiche nel rischio di fratture. Altri fattori, quali il costo della frattura, il costo del farmaco e l'aderenza alla terapia potrebbero differire da paese a paese, e quindi compromettere la valutazione del rapporto costo-efficacia delle terapie farmacologiche.

Discussione

La revisione sistematica ha individuato 39 valutazioni economiche di farmaci per l'osteoporosi postmenopausale pubblicati tra il 2008 e il 2013. Quando confrontati con nessun trattamento, i farmaci erano generalmente costo-efficaci, in donne in menopausa di età superiore a 60 anni con ridotta massa ossea, in particolare quelle con fratture vertebrali precedenti. In considerazione della eterogeneità di rischio di fratture, comparatori, contesti nazionali, struttura del modello e incorporazione dell'aderenza, e data la mancanza di confronti head-to-head, non è ancora possibile formulare raccomandazioni chiare sul rapporto costo-efficacia relativo di questi farmaci. I risultati potrebbero essere importanti per i responsabili nella scelta delle priorità degli interventi sanitari. Con il crescente utilizzo dei dati economici nel processo decisionale nel settore sanitario (soprattutto per il rimborso dei farmaci), l'aumentato impatto dell'osteoporosi sulla popolazione e il recente sviluppo di nuovi farmaci, la considerazione del rapporto costo-efficacia dei farmaci antiosteoporosi sta diventando sempre più importante. Accanto a questo, altri fattori come l'accessibilità potrebbero svolgere un ruolo nelle decisioni di rimborso.

Promuovere l'utilizzo efficace e sicuro dei farmaci OTC tra gli anziani

Albert SM, Bix L, Bridgeman MM, et al. **Promoting safe and effective use of OTC medications: CHPA-GSA national summit** *Gerontologist 2014; 54:909-18*

RIASSUNTO

Introduzione

Negli Stati Uniti gli anziani di età uguale o superiore a 65 anni costituiscono il 13% della popolazione, ma rappresentano il 34% degli utilizzatori di farmaci su prescrizione (Rx) e il 30% degli utilizzatori di farmaci da banco (OTC). Nel National Social life, Aging, and Health Project (NSHAP), l'uso regolare dei farmaci OTC riguardava il 47,2% delle persone di età compresa tra 75-85 anni. Basandosi sulla rappresentatività nazionale del NSHAP, è possibile stimare che la metà dei regimi terapeutici degli anziani riguarda farmaci senza prescrizione medica.

Sebbene il comportamento nei confronti di farmaci prescritti sia stato ampiamente studiato, il comportamento nei confronti degli OTC non ha ricevuto l'attenzione che merita. Si sa sorprendentemente poco su come le persone anziane selezionano, decidono l'inizio e la sospensione dell'uso dei farmaci da banco, come utilizzano effettivamente questi farmaci e quanto siano coinvolti i medici e i familiari.

L'uso dei farmaci da banco negli anziani

Gli anziani sono i maggiori consumatori di OTC. Come accennato in precedenza, il NSHAP ha esaminato la prevalenza dell'utilizzo di terapie OTC ed Rx negli adulti di età compresa fra 57 e 85 anni in 12 mesi. Dalla ricerca è emerso che l'81% dei partecipanti aveva assunto almeno un farmaco Rx (il 29% segnalava l'uso concomitante di 5 o più) e il 42% aveva usato almeno un farmaco OTC. Tra coloro che assumevano un farmaco Rx, il 46% segnalava l'uso contemporaneo di un farmaco OTC. L'uso di integratori alimentari è stato riportato dal 49% di questo campione basato sulla popolazione. Dall'esame delle prescrizioni farmacologiche è emerso che gli anziani sono da due a sette volte più a rischio di reazione avversa da farmaco rispetto agli adulti più giovani e che i soggetti di età uguale o superiore a 65 anni costituiscono il 61,5% dei pazienti giunti al pronto soccorso per reazioni avverse da farmaco. Una questione fondamentale è se l'uso improprio, come un sovradosaggio accidentale, di farmaci OTC comporti rischi simili.

Fattori che influenzano l'uso di farmaci OTC negli anziani Gli anziani, come altri gruppi di età, usano i farmaci da banco per gestire comuni sintomi auto-diagnosticabili come diarrea, tosse o febbre. L'utilizzo abituale di questi farmaci dimostra che essi rappresentano una componente importante della cura di sé.

48 E. Tragni, M. Casula

L'uso di farmaci da banco è influenzato da molti fattori. tra cui questioni sociali, psicologiche, economiche, così come dal supporto della famiglia. Le informazioni sui fattori che influenzano la selezione, il dosaggio e l'aderenza provengono per lo più da studi condotti con i farmacisti di comunità, che indubbiamente giocano un ruolo chiave nell'utilizzo da parte degli anziani dei farmaci da banco. L'80% degli americani dichiara di seguire i consigli dei farmacisti sull'acquisto di particolari farmaci da banco. I farmacisti di comunità sono preparati a consigliare i pazienti su questioni inerenti ai farmaci, ma anche a fare uso di modelli mentali impliciti per salvaguardare gli anziani dall'utilizzo inappropriato di farmaci OTC. Questi modelli possono influenzare le raccomandazioni dei farmacisti. Ad esempio, in un test, nel rispondere ad una coppia di anziani che chiedeva un aiuto OTC per l'insonnia, i farmacisti erano più propensi a fornire un particolare insieme di informazioni in una determinata sequenza: la richiesta di informazioni sulle terapie in corso e se i pazienti si erano già recati dal medico precedeva le domande sulle caratteristiche dei problemi del sonno. Questo approccio può portare ad un consiglio verso la farmacoterapia piuttosto che verso una terapia comportamentale. Uno studio collegato ha evidenziato che molti dei problemi individuati dai farmacisti, correlati all'uso di farmaci OTC, riguardavano tentativi del paziente di automedicazione, quando la consultazione del medico sarebbe stata più appropriata.

La decisione del paziente di utilizzare un prodotto non dipende solo dalle caratteristiche dell'individuo (come percezione e competenze cognitive relative all'identificazione dei sintomi e alla scelta del farmaco OTC), ma anche da caratteristiche dei farmaci (ad esempio la confezione) e il contesto in cui le decisioni vengono prese (ad esempio il rapporto con il medico o il farmacista, la disponibilità della famiglia o l'accesso alle tecnologie che possono influenzare le scelte o sostenere l'aderenza).

Cultura della salute e uso di OTC

Una scarsa competenza sanitaria è associata ad errori medici ed eventi avversi, che a loro volta sono responsabili di risultati inadeguati nella cura delle terapie croniche. La scarsa competenza sanitaria è considerata particolarmente rilevante perché interferisce con la comunicazione di importanti indicazioni sulla salute. In questo scenario, la sfida è presentare le informazioni in modo da consentire ai pazienti di prendere le giuste decisioni. Tuttavia, le indagini conoscitive suggeriscono come questo approccio sia sottovalutato. Una presentazione efficace richiede la comprensione dei modi in cui le persone recepiscono le informazioni sulla salute. Uno studio a riguardo, Health Literacy and Cognitive Function among Older Adults (LitCog), ha esaminato pazienti di età compresa tra 55-74 anni in medicina generale. Questo studio ha mostrato che uno su cinque di questi pazienti anziani non aveva le competenze necessarie per gestire le attività quotidiane importanti per le decisioni di assistenza sanitaria, compreso l'uso efficace dei farmaci. Le persone con più di 60 anni, quelle senza diploma di scuola superiore, le minoranze razziali/etniche e quelle con più patologie erano a più alto rischio di scarsa cultura riguardo la salute. Lo studio ha anche dimostrato che i medici, gli infermieri e i farmacisti non riescono a identificare facilmente questi pazienti a rischio.

I pazienti in auto-trattamento devono districarsi e scegliere fra prodotti ed ingredienti differenti, e la situazione è ancora più difficile in presenza di scarsa informazione sanitaria. Senza una guida nella selezione dei prodotti, i pazienti possono abusare involontariamente dei farmaci OTC. Lo studio LitCog ha evidenziato che l'abuso accidentale di farmaci ha diversi aspetti: (a) il 24% degli adulti assume quantità superiori alla dose massima raccomandata di un prodotto OTC; (b) circa un terzo delle persone sbaglia la tempistica, per esempio, assumendo un'altra dose in tempi troppo ravvicinati; (c) il 46% utilizza più di un prodotto con gli stessi principi attivi. Le persone, normalmente, non leggono le informazioni sull'etichetta del prodotto: in uno studio condotto su farmaci antidolorifici OTC, più della metà dei soggetti non era a conoscenza del principio attivo. Quindi è possibile che non si rendano conto che due farmaci OTC. uno per la tosse e uno per la congestione, contengono lo stesso principio attivo. Se utilizzano entrambi i prodotti rischiano un sovradosaggio accidentale. La mancanza di consulenza e la cattiva comunicazione con i medici contribuiscono alla confusione. Anche se l'86% dei pazienti crede che i medici siano informati sui farmaci OTC che assumono, solo il 46% lo riferisce al proprio medico.

Il ruolo dei medici

I giovani sono più propensi a fare affidamento sui propri amici o familiari per le informazioni sui farmaci OTC; gli anziani sono più propensi a chiedere il parere di un intermediario qualificato, come il farmacista o un altro operatore sanitario. Nell'esaminare l'influenza di terze figure sull'uso di farmaci OTC, è importante differenziare le prospettive di medici professionisti, pazienti e familiari. Le decisioni dei consumatori relative all'assistenza sanitaria sono divenute più complesse negli ultimi decenni per la quantità di informazioni a disposizione, tra cui quelle derivanti dal marketing diretto ai pazienti e quelle disponibili su Internet. Così diventa ancora più urgente capire come i pazienti si approcciano all'uso dei farmaci e alla cura di sé.

I medici possono giocare un ruolo fondamentale nella promozione dell'uso di farmaci OTC sicuri ed efficaci. Tuttavia, gli operatori sanitari necessitano di una migliore conoscenza dell'uso di OTC per poter assistere i loro pazienti efficacemente. I pazienti sono sensibili a cambiamenti nella loro condizione di benessere e usano approcci per tentativi, per ridurre la gravità dei sintomi. Il loro ragionamento sembra essere guidato principalmente da modelli di malattia acuta, che possono non essere appropriati per trattamenti a lungo termine di condizioni croniche.

Anche gli atteggiamenti verso i farmaci influenzano le

Selezione dalla letteratura 49

scelte. Questi atteggiamenti vanno dal riconoscimento del valore di un farmaco alla preoccupazione relativa agli effetti a lungo termine e alla dipendenza. Non sorprende che l'aderenza ai regimi terapeutici sia più alta fra coloro che pensano realmente che il trattamento sia necessario. Per lo stesso motivo, quando si sentono meglio, i pazienti smettono di assumere il farmaco. Questo modo di ragionare porta, ad esempio, ad interrompere troppo presto gli antibiotici, ma anche a vanificare l'uso di farmaci antipertensivi nel trattamento di malattie croniche. I medici devono porre domande per sondare, indirizzare e, se possibile, cambiare le percezioni errate dei pazienti nei confronti dei farmaci. Un approccio efficiente è quello di condividere il razionale della terapia, indirizzare le preoccupazioni verso i potenziali eventi avversi e rendere il regime terapeutico il più possibile adatto e facile da seguire.

Tecnologia per promuovere l'uso ottimale di farmaci OTC Ben progettata, la tecnologia a disposizione consente di migliorare i comportamenti degli anziani verso i farmaci. Le tecnologie emergenti forniscono opportunità per promuovere un comportamento ottimale verso i farmaci OTC fra tutti i pazienti, anziani compresi. Inoltre, offrono ai medici uno strumento per monitorare il comportamento del paziente e consentire la riconciliazione dei farmaci nelle fasi di transizione di cura.

Interventi tecnologici, come le applicazioni per smartphone, possono migliorare l'accessibilità alle informazioni rilevanti quando e dove necessario, fornire promemoria quando il farmaco è da assumere e avvertire il paziente sui rischi. Ad esempio, ora sono disponibili applicazioni per aiutare i pazienti nell'autogestione delle malattie croniche mediante promemoria, monitoraggio (ad esempio pressione sanguigna e glucosio ematico) ed educazione (ad esempio video podcast). Gli anziani hanno utilizzato con successo queste applicazioni e riportato pareri favorevoli sulla tecnologia.

Eppure la tecnologia oggi disponibile commercialmente ha dei limiti. Si concentra principalmente sul consumo di farmaci in prescrizione, la connettività con i dispositivi mobili è variabile e la progettazione dell'interfaccia è scarsa. Inoltre, per gli anziani, le tendenze alla miniaturizzazione rendono gli schermi difficili da leggere, e pulsanti e touch screen più difficili da usare. Oltre a disturbi visivi, perdita di udito e deterioramento cognitivo, anche altri cambiamenti meno evidenti che intervengono con l'età rendono difficile agli anziani l'utilizzo di tali dispositivi. Gli anziani possono avere problemi a distinguere i colori e avere maggiori difficoltà con una forte luminosità. I nuovi sistemi devono essere testati per l'utilizzo da parte degli adulti più anziani prima di essere distribuiti. Per ultimo, ma non meno importante, è indispensabile una valutazione preventiva per capire se gli anziani sono davvero in grado di utilizzare le nuove tecnologie.

Infine, anche soluzioni tecnologiche che promuovono cartelle cliniche e informazioni sanitarie completamente

integrate possono favorire un uso più efficace dei farmaci OTC. Sistemi che raggruppano dati provenienti da fonti diverse (ad esempio cartelle cliniche elettroniche e informazioni reperite in farmacia) e aggiungono anche un'intervista strutturata del paziente, al fine di ottenere indicazioni sui comportamenti di auto-medicazione, inclusi i farmaci OTC, possono agevolare la riconciliazione farmacologica. Una volta che i dati sono aggregati e convalidati, criteri evidence-based (come i Criteri di Beers) possono identificare il rischio e fornire un orientamento agli operatori sanitari su come avviare la gestione della terapia farmacologica.



Master in FARMACOVIGILANZA

anno accademico 2012-2013

STRUMENTI E METODI DI RICERCA PER ISTRUIRE E COMPILARE UN PROFILO DI SICUREZZA (SAFETY PROOFILE) DI UN MEDICINALE AUTORIZZATO: L'ESEMPIO DI Nab-PACLITAXEL (ABRAXANE®)

Tools and search methods to conduct and create a safety profile of a licensed medicine: the example of Albumin-bound Paclitaxel

P. Baldo², S. Cecco¹, M. Aliberti², E. Giacomin¹, R. Leone³

Keywords

Safety Adverse drug reaction Albumin-bound Paclitaxel Cancer Cytotoxic drugs

Abstract

Background In the field of pharmacovigilance and safety of medicines for human use – a very important but particular area of pharmacology and clinical practice – it is essential to acquire expertise in the search methods and techniques useful to identify relevant data in the biomedical scientific libraries and other electronic resources. In particular, to describe systematically a safety profile of a licensed medicine, we must gain a solid background knowledge of search strategies, syntax, and contents, which often are specific for each database or web resource, together with the capability to build explicit and efficient clinical questions.

Objectives To purpose a standard model to describe a systematic safety profile of a licensed medicine. We focused our search on a new anticancer drug, Albumin-bound Paclitaxel; our aim was however to approach and describe general strategies to make these methods "replicable" and applicable generically as standard method to other medicines for human use.

Methods We purpose a project in 2 phases. (1) We first approached large bibliographic, general databases of medical – scientific literature (e.g., Pubmed, Toxnet, Google Scholar, Clinical.Trials. gov). This step brought to the production of a first, completed paper, submitted for publication. (2) In the second step, we approached and searched specific Pharmacovigilance International registries and related Databases, either of public access or with restricted access (restricted to Controlling Authorities, such as Regional Pharmacovigilance Centres, National Entities, or members / participants to special Pharmacovigilance projects or programs).

Results A comprehensive clinical opinion about the safety of the medicinal product investigated (Albumin-bound Paclitaxel) resulted from the first part of this project; the study showed that searches into "primary" bibliographic resources and generalist databases offer today a comprehensive list of papers and published data to provide the "state of the art" safety profile of a

Corrispondenza: Paolo Baldo. E-mail: pbaldo@cro.it

¹Farmacia Ospedaliera, Centro di Riferimento Oncologico CRO-IRCCS Aviano, Pordenone

²Farmacia Ospedaliera, Unità di Farmacovigilanza, Centro di Riferimento Oncologico CRO-IRCCS Aviano, Pordenone

³Unità di Farmacovigilanza, Dipartimento di Sanità Pubblica e Medicina di Comunità, Università degli Studi di Verona

> licensed drug. The second part of this study is ongoing, and points to draft and propose standard criteria to design what we call a "systematic safety profile" of a marketed medicinal product. Conclusions Generalist safety data about a medicinal product could find its ideal completion approaching and searching individual records, deriving from ICSRs, single case reports of ADRs, and evaluations produced by Controlling Authorities and large international Pharmacovigilance registries. Clinicians and heath professionals in general could have great benefits for both clinical practice and personal expertise, if a systematic safety profile of a licensed drug can be presented in a standardized, "at-a-glance" formatted model, with the final aim to improve quality and perform safe care.

Introduzione

Nab-paclitaxel (nanoparticle albumin-bound paclitaxel) è una nuova formulazione di paclitaxel in cui la molecola insolubile di paclitaxel è associata ad albumina per formare una nano-particella stabile, solubile in acqua, avente carica negativa (Figura 1). Le particelle di paclitaxel si trovano un questa formulazione in uno stato non cristallino, amorfo e immediatamente biodisponibile, consentendo un rapido rilascio da parte delle stesse nano-particelle dopo la somministrazione endovenosa. L'albumina, essendo la proteina plasmatica più abbondante e con un'emivita relativamente lunga (19 giorni) e con alta affinità di legame con molti siti molecolari e ionici, viene quindi utilizzata in questa formulazione come un trasportatore naturale. Per contro, all' utilizzo dei veicoli per la solubilizzazione del paclitaxel standard (non associato all'albumina) viene attribuita, almeno parzialmente, la correlazione causale con evidenti forme di tossicità, come ad esempio reazioni di ipersensibilità e neuropatia sensoriale prolungata.

Sulla base dei dati di efficacia e tossicità "gestibile" noti ad oggi, il nab-paclitaxel è stato approvato in Europa come monoterapia per il trattamento del cancro della mammella metastatico (MBC) e, più recentemente, per il trattamento del cancro del pancreas (PC) in associazione con gemcitabina. Negli Stati Uniti, FDA ha approvato nab-paclitaxel nel trattamento del cancro polmonare non a piccole cellule, in stadio avanzato (NSCLC).

In questa rassegna prendiamo in esame i dati di sicurezza, efficacia e utilità clinica di nab-paclitaxel disponibili in letteratura, nei diversi tipi di tumori trattati con il farmaco.

Sviluppo di nab-paclitaxel

Il principio attivo presente nella formulazione di nab-paclitaxel è il paclitaxel, un inibitore mitotico che agisce tramite stabilizzazione dei microtubuli a livello cellulare (Box 1). Paclitaxel è stato inizialmente isolato dalla corteccia della pianta Taxus brevifolia (pacific yew) [1]. Recentemente è stato sviluppato un processo semi-sintetico e il paclitaxel viene estratto direttamente dalle colture delle cellule vegetali, poi purificato mediante cromatografia e isolato per cristallizzazione.

Paclitaxel risulta altamente insolubile in acqua, come anche altri principi attivi della classe dei taxani (ad es. docetaxel); la formulazione di questi agenti richiede perciò emulsione con olio di ricino poliossietilato (EL Cremophor®: crEL, per paclitaxel) op-

Box 1 Caratteristiche principali di *nab*-paclitaxel

Principio attivo: paclitaxel, associato ad albumina in nanoparticelle

Fase sperimentale: approvato da FDA ed EMA

Indicazioni cliniche approvate: FDA: trattamento di MBC, NSCLC, PC

EMA: trattamento di MBC, PC

Meccanismo di azione: Stabilizzazione dei microtubuli polimerizzati,

e induzione di blocco della mitosi e citotossicità

nelle cellule in fase di proliferazione parenterale, iniettabile endovenosa

Via di somministrazione Studi registrativi: Vedi referenze 16, 18, 20

FDA = Food and Drug Administration (USA); EMA = European Medicines Agency (Europa); MBC = Metastatic

breast cancer (cancro della mammella metastatico); NSCLC = non-small cell lung cancer (cancro del polmone non a piccole cellule); PC = pancreatic cancer (cancro del pancreas).

pure con polisorbato 80 (Tween80, per docetaxel), entrambi associati ad etanolo, per poter permettere la somministrazione parenterale del farmaco nell'uomo. I solventi utilizzati nella formulazione di paclitaxel sono tuttavia biologicamente e farmacologicamente attivi e questo comporta, da un lato, una delicata scelta di materiali/dispositivi per l'infusione endovenosa, dall'altro può indurre risposte indesiderate e reazioni avverse. Di fatto, crEL solubilizza gli ftalati come ad es. il plastificante di-2-etilesilftalato (DEHP), che può essere presente nei dispositivi medici contenenti cloruro di polivinile (PVC) utilizzati per l'infusione endovenosa. Pertanto sono necessari dispositivi medici DEHP-free, al fine di evitare il rilascio di DEHP, che stimola a sua volta, in vivo, liberazione di istamina e potenziali reazioni di ipersensibilità. Inoltre il paclitaxel induce spesso neuropatia periferica sensoriale e motoria, e questa reazione è correlata all'eccipiente (crEL) utilizzato. [2, 3].

Allo scopo di superare i suddetti svantaggi attribuibili al solvente dei taxani, si sono compiuti molti sforzi per sviluppare nuove formulazioni. Nel nostro organismo, albumina è una proteina plasmatica molto abbondante, e svolge un ruolo importante nel trasportorilascio di molecole idrofobiche al tessuto bersaglio, quali vitamine e ormoni [4, 5]. Si ritiene che la molecola di paclitaxel associata ad albumina venga captata in modo preferenziale dal tessuto tumorale, principalmente perché può passare più facilmente attraverso giunzioni capillari "disperse" e frammentate del letto tumorale piuttosto che attraverso vasi "normali" del tessuto sano [6].

Meccanismo d'azione

Paclitaxel è un agente "anti-microtubuli", che promuove l'assemblaggio dei microtubuli da dimeri di tubulina e stabilizza i microtubuli impedendo la loro depolimerizzazione. Questa stabilità provoca l'inibizione della normale riorganizzazione dinamica del network dei microtubuli, che è essenziale per le attività vitali della cellula quali interfase e funzioni cellulari mitotiche. Tutto questo blocca la progressione della mitosi e prolunga la attivazione del checkpoint mitotico che innesca il fenomeno dell'apoptosi e/o la reversione alla G-fase del ciclo cellulare senza divisione cellulare [7, 8]. Inoltre, paclitaxel induce produzione di matrici anomale o "fasci" di microtubuli durante tutto il ciclo cellulare e formazioni multiple di microtubuli durante la mitosi.

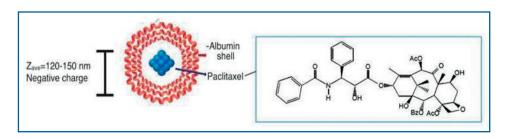
Nab-paclitaxel è preparato attraverso un processo di omogeneizzazione ad alta pressione di paclitaxel in presenza di albumina, risultante in una sospensione colloidale, composta da nanoparticelle di circa 130 nm in media, che prevengono il rischio di intasamento capillare dopo infusione endovenosa [9, 10].

Dopo somministrazione endovenosa, le nano-particelle si dissociano rapidamente in complessi solubili di albumina associata a paclitaxel, di circa 10 nm di dimensione (Figura 1). Albumina è nota quale mediatrice della transcitosi caveolare endoteliale, e studi in vitro hanno dimostrato che la presenza di albumina nel *nab*-paclitaxel migliora il trasporto di paclitaxel a livello delle cellule endoteliali. Un incremento del trasporto caveolare transendoteliale è probabilmente possibile grazie alla mediazione che coinvolge sia il recettore dell'albumina gp-60, sia la proteina SPARC (*secreted protein acidic rich in cystein*) [11]. Tutto ciò risulta in un accumulo di paclitaxel nella zona di presenza del tumore.

Farmacocinetica

Paclitaxel somministrato in forma di *nab*-paclitaxel ha una farmacocinetica lineare: i livelli plasmatici di paclitaxel decrescono con modalità bifasica dopo somministrazione

Figura 1 Rappresentazione grafica della formulazione di *nab*paclitaxel, nella quale le molecole del taxano paclitaxel sono "inglobate" in nanoparticelle di albumina.



endovenosa, con una rapida prima fase che rappresenta la distribuzione del farmaco nel tessuto periferico ed una seconda fase, più lenta, di eliminazione del farmaco. In un confronto diretto di farmacocinetica tra le due formulazioni di paclitaxel, ai dosaggi comunemente utilizzati in clinica, la concentrazione massima di paclitaxel risultava 6,5 volte superiore per *nab*-paclitaxel rispetto per CrEL-paclitaxel, ma l'AUC non risultava significativamente differente tra le due formulazioni, nonostante le specifiche differenze (indicate dai rispettivi RCP - "riassunto delle caratteristiche del prodotto") nella dose di somministrazione; i due prodotti hanno dimostrato una simile emivita di eliminazione in entrambi i bracci di trattamento [12]. Presumibilmente questo può dipendere dal fatto che sia la clearance del farmaco dal plasma sia l'apparente volume di distribuzione erano del 50% maggiori per *nab*-paclitaxel rispetto al crEL-paclitaxel. Il grande volume di distribuzione per *nab*-paclitaxel suggerisce vasta distribuzione extravascolare e/o associazione di tessuto di paclitaxel. Ciò sembra confermare l'ipotesi che cremophor impedisce la "fuga" del paclitaxel non associato dal compartimento vascolare e la successiva distribuzione ai tessuti.

Applicazioni cliniche

Efficacia nel cancro della mammella metastatico (MBC)

Il cancro al seno rappresenta per le donne, a livello mondiale, il più alto tasso di incidenza di cancro, ed il secondo per quanto riguarda la mortalità assoluta. Solo il cancro del polmone ha un tasso di mortalità annuale peggiore nelle donne [13]. Anche se la mortalità per tumore al seno è diminuita negli ultimi due decenni [14], almeno il 30% delle donne diagnosticate in fase precoce svilupperanno la malattia metastatica, che a tutt'oggi rimane essenzialmente incurabile [15]. Per questo motivo, la comunità medica e scientifica continua da sempre a ricercare nuovi agenti che possano portare a miglioramenti nella sopravvivenza e della qualità di vita nei pazienti con MBC.

I taxani hanno ampiamente dimostrato di essere tra i farmaci citotossici più attivi per il trattamento del cancro al seno e, con la loro introduzione in terapia, si è resa disponibile una opzione terapeutica innovativa nel trattamento di pazienti con MBC.

Nel trial registrativo, internazionale, di fase III che ha portato all'approvazione di *nab*-paclitaxel in pazienti con cancro della mammella metastatico, 460 pazienti (454 valutabili) sono stati randomizzati al trattamento con *nab*-paclitaxel come agente singolo (260 mg/m² ogni 3 settimane) o crEL-paclitaxel (175 mg/m² ogni 3 settimane) [16].

Nab-paclitaxel è stato somministrato, senza premedicazione, in 30 minuti, e crEL-paclitaxel è stato somministrato in un tempo di circa 3 ore, insieme a premedicazione che includeva corticosteroidi e antistaminici. Tuttavia, 8% dei pazienti trattati con nab-paclitaxel ha poi ricevuto medicazione per tossicità diverse da quelle considerabili come "ipersensibilità". La compliance al trattamento di entrambi i gruppi è stata elevata (96% nel gruppo trattato con nab-paclitaxel, vs. 94% del gruppo trattato con cr-EL-paclitaxel), nonostante un'intensità di dose reale di paclitaxel superiore nel gruppo nab-paclitaxel rispetto al crEL-paclitaxel. Le interruzioni del trattamento, eventuali riduzioni della dose e/o posticipo dei cicli di terapia per l'instaurarsi di tossicità e reazioni avverse sono state poco frequenti in entrambi i gruppi. La maggioranza dei pazienti all'arruolamento aveva più di tre lesioni metastatiche (76%), malattia viscerale (79%), ed era stato già sottoposto a chemioterapia preventiva (86%) o progressione dopo la terapia di prima linea a causa dell'insorgenza di malattia metastatica (59%).

I tassi di risposta globale (*overall response rate*, ORR) nei pazienti trattati con *nab*-paclitaxel o crEL-paclitaxel erano di 33% e 19%, rispettivamente (p<0,001); nei pazienti che ricevevano il trattamento come prima linea, i tassi di risposta globale alla malattia erano rispettivamente del 42% e 27% (p=0,029). Il tempo di progressione della malattia (*time-to-progression*, TTP) risultava inoltre significativamente più lungo nel gruppo *nab*-paclitaxel, in tutti i pazienti (23 settimane vs 16,9; *hazard ratio* [HR] 0,75; p=0,006), anche nei pazienti sottoposti alla terapia come seconda linea o superiore, i valori di TTP risultavano di 20,9 settimane vs 16,1 (HR 0,73; p=0,02). Non è tuttavia stata dimostrata alcuna differenza significativa nella sopravvivenza mediana (*overall survival*, OS) nella totalità dei pazienti, tra i due gruppi di trattamento.

Efficacia nel PC

Nel settembre 2013 la *Food & Drug Administration* (FDA), l'Ente regolatorio americano, ha approvato *nab*-paclitaxel in combinazione con gemcitabina, quale trattamento di prima linea di pazienti con adenocarcinoma metastatico del pancreas; l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha invece dato approvazione per l'utilizzo in questa indicazione clinica solo successivamente, nel gennaio 2014. Nel corso degli anni sono stati valutati un gran numero di chemioterapici e terapie di combinazione con gemcitabina in vari studi clinici, ma quasi tutti hanno dato scarsi risultati nel miglioramento della sopravvivenza. L'introduzione in terapia del regime FOLFIRINOX (fluorouracile, acido folinico, irinotecan, oxaliplatino) ha rappresentato un'opzione di successo ma, a causa della relativa tossicità, viene utilizzato in modo selettivo [17].

Lo studio clinico sul trattamento dell'adenocarcinoma pancreatico denominato "MPACT" era un trial di fase III, multicentrico, internazionale, lanciato dopo l'incoraggiante risultato di un trial di fase I/II su *nab*-paclitax associato a gemcitabina nel carcinoma avanzato del pancreas. In questo studio registrativo, 842 pazienti con PC metastatico e punteggi sulla scala di Karnosky di 70 o maggiore, sono stati randomizzati a ricevere: *nab*-paclitaxel, 125 mg/m² seguito da gemcitabina, 1.000 mg/m² in giornata 1, 8 e 15 ogni 28 giorni, oppure gemcitabina, 1.000 mg/m² settimanali per 7 settimane, seguita da 1 settimana di pausa e poi continuativamente nei giorni 1, 8 e 15 ogni 4 settimane.

II 43% dei pazienti inclusi nello studio aveva il PC alla testa del pancreas, l'85% aveva metastasi epatiche, il 7% aveva subito una precedente procedura di Whipple e il 17% aveva uno stent biliare al momento dell'arruolamento. I pazienti trattati con nab-paclitaxel + gemcitabina hanno ottenuto risultati migliori rispetto ai pazienti del braccio con sola gemcitabina, con una sopravvivenza media di 8,5 mesi versus 6,7 mesi (HR, 0,72; p <0,001), tasso di sopravvivenza a 1 anno del 35% contro 22%, sopravvivenza a 2 anni del 9% contro il 4% e una risposta obiettiva del 23% contro il 7%, rispettivamente. La sopravvivenza mediana senza progressione di malattia (*progression-free survival*, PFS) è stata di 5,5 mesi nel gruppo nab-paclitaxel + gemcitabina, rispetto ai 3,7 mesi nel gruppo gemcitabina come agente singolo (HR per progressione di malattia o morte 0,69; p <0,001) [18, 19].

Efficacia nel NSCLC

In un trial multicentrico, randomizzato, *nab*-paclitaxel è stato somministrato ad un gruppo, in infusione endovenosa, in 30 minuti, ad una dose di 100 mg/m² nei giorni 1, 8 e 15 di ciascun ciclo di 21 giorni. CrEL-paclitaxel veniva invece somministrato al secondo gruppo in infusione endovenosa in oltre 3 ore, alla dose di 200 mg/m², dopo adeguata premedicazione. In entrambi i bracci di trattamento è stato somministrato per via endovenosa carbopatino, ad una dose di AUC 6 mg min/ml, in giornata 1 di ogni ciclo di 21 giorni, dopo il completamento dell'infusione di paclitaxel o *nab*-paclitaxel, rispettivamente.

L'analisi dei dati, condotta in modo indipendente, secondo gli autori del trial, ha mostrato una risposta alla malattia (ORR) significativamente migliore nel gruppo con *nab*-paclitaxel rispetto a paclitaxel (33% vs. 25%; p<0,005) e nel gruppo di pazienti con istologia squamosa (41% vs. 24%; p <0,001). *Nab*-paclitaxel è risultato essere efficace perlomeno quanto il crEL-paclitaxel nei pazienti con istologia non squamosa (ORR 26% vs 25%; p<0,808). C'è stato un miglioramento lieve ma non significativo nella sopravvivenza mediana (OS 12,1 vs 11,2 mesi; p<0,271) e sul tempo di progressione della malattia (PFS 6,3 vs 5,8 mesi; p<0,214) [20]. Sulla base di questi risultati, allo stato attuale *nab*-paclitaxel è stato già approvato dalla FDA come trattamento di prima linea in combinazione con carboplatino in pazienti con NSCLC localmente avanzato o metastatico, non candidati a chirurgia o a radioterapia; in Europa tale indicazione non è invece ancora stata approvata dall'ente regolatorio (EMA).

Valutazione sulla SAFETY

Dati preclinici

L'attività antitumorale e intra-tumorale di *nab*-paclitaxel è stata dimostrata in più tipi di tumore, utilizzando modelli preclinici. Desai et al. [21], utilizzando paclitaxel radio-

marcato in topi xenotrapiantati, ha mostrato una minor tossicità per *nab*-paclitaxel; i valori della DL50 (dose letale nel 50%) ed i valori e della massima dose tollerata (MTD) per *nab*-paclitaxel e crELpaclitaxel erano, rispettivamente, 47 e 30 mg/kg/giorno e 30 e 13,4 mg/kg/giorno. A dosi identiche, l'accumulo di paclitaxel intra-tumorale era più alto per *nab*-paclitaxel (33% maggiore). In cellule umane ombelicali vive, endoteliali vascolari (HUVEC), il binding endoteliale e il trasporto attraverso il monostrato (*monolayer*) di cellule endoteliali erano risultati migliori (9,9 e 4,2 volte, rispettivamente) rispetto a crEL-paclitaxel, e questa differenza è stata abolita dalla metilciclodestrina, un noto inibitore del recettore endoteliale gp60 e del trasporto caveolare-mediato [9]. Questi dati hanno fornito dunque il presupposto pre-clinico per fare avanzare gli studi sul farmaco alla fase degli studi clinici sull'uomo.

Nab-paclitaxel in monoterapia

In un primo studio di fase I, a pazienti con una varietà di tumori solidi, pretrattati, è stato somministrato *nab*-paclitaxel a cicli di tre settimane, in dosi da 135 a 375 mg/m². Durante la somministrazione del farmaco non è stata osservata alcuna reazione di ipersensibilità acuta. La tossicità ematologica era lieve e non correlata ad accumulo. Alla dose più alta testata (livello 3, 375 mg/m²), la tossicità dose-limitante si è verificata in 3 dei 6 pazienti e consisteva di neuropatia sensoriale, stomatite e cheratite superficiale. Tuttavia, soltanto un paziente tra quelli trattati con dose inferiore a 375 mg/m² ha manifestato una tossicità di grado 3 o superiore. I ricercatori hanno concluso che il dosaggio MTD era di 300 mg/m² [10].

Dato che, sulla base degli studi clinici esistenti, crEL-paclitaxel in ciclo settimanale ha dimostrato maggior efficacia rispetto alla somministrazione ogni tre settimane, *nab*-paclitaxel è stato somministrato una volta a settimana, a 39 pazienti con neoplasie non ematologiche avanzate, senza premedicazione, a livelli di dose da 80 a 200 mg/m² come infusione endovenosa in 30 minuti, per tre settimane di ciascun ciclo mensile. Dopo l'arruolamento della prima coorte, i pazienti sono stati suddivisi in 2 gruppi, "pre-trattamento leggero" oppure "pre-trattamento pesante", a seconda del tipo a seconda dell'entità della precedente esposizione alla chemioterapia e pretrattamenti. La MTD per queste due coorti erano di 150 mg/m² e 100 mg/m², rispettivamente; le tossicità dose-limitanti sono state: neuropatia periferica di grado 3 e neutropenia di grado 4. Mielosoppressione, sintomi gastrointestinali e stanchezza sono stati generalmente lievi e non più frequenti che nel protocollo a cadenza tri-settimanale. Neuropatie periferiche erano principalmente sensoriali, e 3 su 5 pazienti con neuropatia di grado3 hanno continuato a ricevere *nab*-paclitaxel ai dosaggi più bassi [22].

Nel trial internazionale registrativo di fase III, il profilo di safety di nab-paclitaxel era confrontabile con quello di crEL-paclitaxel, anche se sono state osservate alcune differenze tra i due gruppi. Coerentemente con i dati di safety, tra i due gruppi sono state osservate differenze nella qualità della vita (QOL). L'incidenza di neutropenia di grado 4 era più bassa nel gruppo nab-paclitaxel, rispetto al gruppo di crEL-paclitaxel (9% vs 22%), nonostante una più alta dose di paclitaxel di circa il 50%. Neutropenia febbrile era rara (<2%), come pure anemia e trombocitopenia gravi, e l'incidenza non differisce tra i due gruppi dello studio. È interessante notare che la neuropatia sensoriale di grado 3 era più frequente nel braccio con nab-paclitaxel rispetto a crEL-paclitaxel, (10% vs 2%), ma veniva facilmente controllata e regrediva velocemente al grado 1-2 in circa 22 giorni. Quattro settimane dopo la prima comparsa della sintomatologia, 4 su 28 pazienti con nab-paclitaxel e 4 su 5 pazienti con crEL-paclitaxel manifestavano una neuropatia persistente di grado 3. Nessuna reazione di ipersensibilità grave si è verificata con nab-paclitaxel nonostante l'assenza di premedicazione e tempi più brevi di infusione. Fatta eccezione per l'iperglicemia che si è verificata più frequentemente in pazienti con cr-EL-paclitaxel ed in particolare nei pazienti di età ≥65 anni (0% dei pazienti con nab-paclitaxel e 19% nei pazienti con cr-ER-paclitaxel), e, in generale, per la tossicità gastrointestinale (nausea, vomito e diarrea), che era più frequente tra i pazienti con *nab*-paclitaxel la frequenza di altre reazioni avverse non era significativamente differente tra i pazienti delle due braccia del trial [16].

In **Tabella 1** sono forniti risultati del *nab*-paclitaxel in monoterapia nei pazienti con cancro mammario metastatico (MBC).

Terapia in combinazione

Sulla base degli incoraggianti risultati ottenuti dagli studi clinici con *nab*-palcitaxel in monoterapia, un importante quesito clinico che si pone è se *nab*-paclitaxel possa sostituire altri taxani in regimi di combinazione, peraltro non considerando esclusivamente il cancro della mammella metastatico.

La tipologia e la frequenza delle reazioni avverse e la safety sono state valutate in sperimentazioni cliniche di fase III, in pazienti con NSCLC, su 514 pazienti trattati con *nab*-paclitaxel + carboplatino, e 524 con crEL-paclitaxel+carboplatino, come trattamenti di prima linea NSLC localmente avanzato (stadio IIIB) o metastatico (IV). Differenze presenti nella dose del taxano e differenze di schedula tra i due rami dello studio limitano un rigido confronto diretto tra le rispettive reazioni avverse. Fra i pazienti valutabili, nella fascia di età mediana di 60 anni, il 49% aveva adenocarcinoma, 43% aveva il cancro polmonare a cellule squamose, 76% avevano performance status a livello ECOG di 1, ("attività normali possibili ma con difficoltà; sintomi evidenti"). Tra tutti i pazienti trattati, che in media avevano ricevuto 6 cicli di trattamento, è stata

Tabella 1 Nab-Paclitaxel in monoterapia nel trattamento del Cancro della mammella metastatico.

Studio/Fase	Regime chemioterapico	N pazienti	Outcome clinico	Reazioni averse più frequenti
Gradishar et al. (2005) Fase III [16]	Paclitaxel 175 mg/m² IV d1 q21d Nab-paclitaxel 260 mg/m² IV d1 q21d	225	ORR 19% CR - SD - TTP (mesi) 16,9 ORR 33% *p=0,001 CR - SD -	Neutropenia 46% FN <2% Leucopenia 7% Neuropatia 2% Neutropenia 30% FN <2% Leucopenia 6%
Gradishar et al. (2009)	Docetaxel 100 mg/m² IV d1 q21d	74	TTP(mesi) 23,0 CR 0 PR 35% SD 23 % OS (mesi) 26,6 PFS (mesi) 7,5	Neuropatia 10% Neutropenia 94% FN 8% Fatigue 19% Neuropatia 12%
Fase II [26]	Nab-paclitaxel 300 mg/m² IV d1 q21d	76	CR 1% PR 36% SD 32 % OS (mesi) 27,7 PFS (mesi) 11,0	Neutropenia 44% FN 1% Fatigue 5%
Dati di OS aggiuntivi (2012) [27]	Nab-paclitaxel 150 mg/ m² IV d1 q21d	74	CR 0 PR 49% SD 31% OS (mesi) 33,8 PFS (mesi) 12,9	Neutropenia 44% FN 1% Affaticamento 3% Fatigue 14%
	Nab-paclitaxel 100 mg/ m² IV d1 q21d	76	CR 0 PR 45% SD 30% OS (mesi) 22,2 PFS (mesi) 12,8	Neutropenia 25% FN 1% Alopecia 3% Neuropatia 8%
Blum et al. (2007) Fase II [36]	Nab-paclitaxel 125 mg/m² d1, 8, 15 q28d	75	ORR 16% PFS(mesi) 3,5 OS (mesi) 9,1	Neutropenia 34% Leucopenia 36% Fatigue 12% Neuropatia sensoriale 19% Nausea 3%, Vomito 1% Diarrea 5%
	Nab-paclitaxel 100 mg/m² d1, 8, 15 q28d	106	ORR 14 % PFS (mesi) 3,0 OS (mesi) 9,2	Neutropenia 18% Leucopenia 19% Fatigue 5% Neuropatia sensoriale 8% Nausea 4% Vomito 3% Diarrea <1%
Ibrahim et al. (2005) Fase II [37]	Nab.paclitaxel 300 mg/ m² q3w	63	ORR 48 % TTP (settimane) 26.6	Neutropenia 24% Neuropatia sensoriale 11% FN 5%

^{- :}dati non disponibili; CR: complete response (risposta completa); ORR: overall response rate (risposta globale alla malattia); PR: partial response (risposta parziale); SD: stable disease (malattia stabile); OS: overall survival (sopravvivenza); TTP: time to progression (tempo di progressione della malattia); PFS progression free survival (tempo libero di progressione di malattia); FN: neutropenia febbrile. dX = in giornata n (es. 1, 8, 15) qXXd = ogni XX giorni.

necessaria una riduzione di dosaggio del taxano rispettivamente nel 46% dei soggetti nel braccio *nab*-paclitaxel e nel 23% nel braccio crEL-paclitaxel, principalmente per neutropenia (29% vs 10%), trombocitopenia (13% e 4%), anemia (6% e <1%) e neuropatia sensitiva (2% e 6%). Rinvio o ritardo dei cicli di somministrazione erano più comuni nel braccio *nab*-paclitaxel (82%) rispetto al braccio di paclitaxel (54%). Le percentuali di casi di riduzione di dose, interruzioni o ritardi del trattamento con carboplatino erano simili a quelle rilevate per i taxani.

Nel braccio trattato con *nab*-paclitaxel si è rilevata significativamente meno neuropatia sensoriale di grado ≥ 3 (3% vs 12%), neutropenia 47% vs 58%), artralgia (0% vs 2%) e mialgia (<1% vs 2%); viceversa, nel braccio dei soggetti trattati con crEL-paclitaxel si è verificata con minor frequenza trombocitopenia (18% vs 9%) e anemia (27% vs 7%). Il tempo mediano di miglioramento della neuropatia sensoriale da grado ≥ 3 al grado 1 di severità è stato di 38 giorni nel braccio *nab*-paclitaxel e 104 giorni nel braccio di controllo. La neuropatia sensoriale (tutti i gradi) è stata significativamente meno frequente con *nab*-paclitaxel in confronto a crEL-paclitaxel (rispettivamente 46% vs 62%; p <0,001). Inoltre, la percentuale di pazienti che non hanno sviluppato neuropatia era maggiore nel braccio *nab*-paclitaxel (54%) verso crEL-palcitaxel (38%; p <0,001). Due casi di decesso si sono verificati, uno in ogni braccio.

Il regime chemioterapico di combinazione gemcitabina + nab-paclitaxel è stato ben tollerato quale trattamento di prima linea del cancro del pancreas. Nello studio MPACT, i pazienti nel braccio di trattamento con la combinazione avevano ricevuto rispettivamente 71% e il 63% delle dosi totali previste di *nab*-paclitaxel e gemcitabina; il braccio con la sola gemcitabina ha ricevuto 79% della dose totale prevista. I rischi di tossicità attribuibili all'aggiunta di nab-paclitaxel erano accettabili e gestibili, e le reazioni avverse di grado 3 o superiore hanno riguardato: neutropenia, neutropenia febbrile, trombocitopenia e affaticamento. I casi con neuropatia periferica di grado 3 o superiore si sino rilevati nel 17% dei pazienti del braccio nab-paclitaxel, con evoluzione positiva e miglioramento al grado 1 in un tempo mediano di 29 giorni; inoltre, il 44% ha ripreso *nab*-paclitaxel a seguito del miglioramento della neuropatia periferica. Sempre nello studio MPACT, l'aggiunta di nab-paclitaxel a gemcitabina ha indotto un miglioramento clinicamente e statisticamente significativo sulla sopravvivenza per i pazienti con cancro pancreatico metastatico, con un rischio di tossicità aggiuntivo accettabile e gestibile. Il profilo di tossicità più favorevole rende nab-paclitaxel combinato con gemcitabina un percorso molto promettente per lo sviluppo di nuovi agenti. Per quanto riguarda MBC sono stati studiati diversi regimi di combinazione con nabpaclitaxel: quello più frequentemente utilizzato è con bevacizumab; altre combinazioni includevano trastuzumab, lapatinib, capecitabina, gemcitabina e carboplatino [23]. Seidman et al. [24], hanno condotto una trial di fase II randomizzando i pazienti in tre gruppi di trattamento:

- braccio A: nab-paclitaxel a 260 mg/m² con cadenza trisettimanale (d1 q21d) + bevacizumab 15mg/kg sempre ogni 21 giorni;
- braccio B: *nab*-paclitaxel 260 mg/m² bisettimanale (d1 q14d) + bevacizumab 10 mg/kg ogni 14 giorni);
- braccio C: *nab*-paclitaxel 130 mg/m² settimanale continuo + bevacizumab10 mg/kg ogni 2 settimane (d1 q14d).

Non sono state notate differenze significative nella risposta globale alla malattia (ORR A: 45%, B: 41%, C: 46%), ma il tempo di progressione di malattia (TTP) era numericamente maggiore per il braccio C (9,0 mesi) rispetto al braccio A (8,0 mesi) e braccio B (5,8 mesi). Secondo quanto previsto dal protocollo originario, il braccio B è stato chiuso anticipatamente per problemi di safety, riscontrando infatti maggiore sintomatologia di affaticamento (*fatigue*) di grado 3 o 4 (B: 35%, A: 17%, C: 19%; p=0,015) e dolore osseo di grado 2-3 (B: 21%, A: 11%, C: 4%; p=0,002). La neutropenia febbrile è stata accettabile (<2%) per tutte le schedule di trattamento, ma la neuropatia è stata elevata (grado 2-4 nel 50% dei pazienti, in tutti i bracci). Gli autori hanno suggerito che il regime settimanale di *nab*-paclitaxel con bevacizumab era il regime più tollerabile e gestibile.

Lo stesso protocollo è stato valutato in un altro trial di fase II con 49 pazienti arruolati (27 valutabili): i risultati di efficacia sono stati simili a quelli precedentemente espo-

 Tabella 2 Terapia di combinazione nel cancro della mammella metastatico.

Studio/Fase	Regime chemioterapico	N pazienti	Outcome clinico	Reazioni averse più frequenti
	nab-paclitaxel 260 mg/m² IV d1 q21d bevacizumab 15 mg/Kg IV d1 q21d	75	ORR 45% TTP (mesi) 8,0	Neutropenia 16% FN 3% Neuropatia 33% Fatigue 17%, Artralgia 5% Rash cutaneo 3% Nausea 4% Ipertensione 4%
Seidman et al. (2013) Fase II [24]	nab-paclitaxel 260 mg/m² IV d1 q14d bevacizumab 10 mg/Kg IV d1 q14d	54	ORR 41 % TTP (mesi) 5,8	Neutropenia 6% Anemia 4% FN 2% Neuropatia 56% Fatigue 35%, Artralgia 2% Rash cutaneo 2% Nausea 7% Diarrea 6% Ipertensione 2%
	nab-paclitaxel 130 mg/m² IV d1 q7d bevacizumab 10 mg/Kg IV d1 q14d	79	ORR 46 % TTP (mesi) 9,0	Neutropenia 33% Anemia 8% Neuropatia 46% Fatigue 19% Rash cutaneo 1% Nausea 3%, Diarrea 8% Ipertensione 5%
Danso et al. (2008) Fase II [25]	nab-paclitaxel 125 mg/m² IV d1,8,15 q28d Bevacizumab 10 mg/Kg IV d1 q14d	49	CR 0% PR 30 % SD 22%	Neutropenia 46% Neuropatia 12% Anemia 11% NF -
Mirtsching et al. (2011) Fase II [38]	nab-paclitaxel 125 mg/m² IV d1,8,15 q28d trastuzumab dose iniziale di 4 mg/kg (in infusione EV di 90 minuti) e successivamente di 2 mg/kg infuse in 30 minuti a cicli settimanali	72	ORR 42,2% CR 5/72 PR 22/72 SD 17/72	Dolore 64% Fatigue 58% Neuropatia 54% Infezione 46% Nausea 38% Alopecia 33% Anemia 33%
Link et al. (2007)	nab-paclitaxel 80-125 mg/m² IV d1,8,15 q28d Bevacizumab 10 mg/Kg IV d1 q14d	19	CR 11% PR 47 % SD 16%	Dolore /dolore osseo 8% Anemia 5% Neuropatia 3% NF -
Fase III [39]	nab-paclitaxel 170-220 mg/m² IV d1,15 q28d bevacizumab 10 mg/Kg IV d1 q14d	14	CR 7% PR 29 % SD 16%	Anemia 5% Neuropatia 3% NF -
Colin et al. (2010) / Fase II [40]	nab-paclitaxel 100 mg/m² IV d1,8,15 q28d Carboplatino AUC 2 IV d1,8,15 q28d Trastuzumab 4 mg/Kg e successivamente 2 mg/Kg IV a cicli settimanali	32	CR 7% PR 53 % SD 19%	Neutropenia 50% NF 3% Leucopenia 47% Fatigue 16%
Schwartzberg (2012) / Fase II [41]	Capecitabina 825 mg/ m² orale 2 volte al giorno, da giornata 1 a 15 Nab-paclitaxel 125 mg/m² IV d1,8, q21d	50	ORR 61% CR 4% PR 57% SD 22% PFS (mesi) 10.6	Sindrome mano-piede 18% Neutropenia 13% Dolore 5%
Roy et al. (2009) Fase II [42]	Nab-paclitaxel 125 mg/m² IV d1,8 q21d Gemcitabina 1000 mg/m² IV d1,8,q21d	50	CR 8% PR 42% SD –	Neutropenia 54% NF 2% <i>Fatigue</i> 29% Anemia 14%

Studio/Fase	Regime chemioterapico	N pazienti	Outcome clinico	Reazioni averse più frequenti
Lobo C. et al. (2010) Fase II [43]	Nab-paclitaxel 150 mg/m² IV d1,15, q28d Gemcitabina 1500 mg/m² IV d1,15 q28d Bevacizumab 10 mg/Kg IV d1,15 q28d	30	PFS (mesi) 10,4 CR 27,6% PR 48,3%	Leucopenia 3,4% Trombocitopenia 3,4% Neuropatia 3,4% Infezione 6,9% Ascesso 3,4 NF 3,4%
Hamilton et al. (2013) Fase II [44]	Nab-paclitaxel 100 mg/m² IV d1,8,15 q28d Carboplatino AUC 2 IV d1,8,15 q28d Bevacizumab 10 mg/Kg IV d1 q15d	34	PFS (mesi) 9,2 CBR 94% ORR 85%	Neutropenia 53% Trombocitopenia 18%
Yardley et al. (2012) Fase II [45]	Nab-paclitaxel 125 mg/m² IV d1,8,15 q28d Lapatinib 1250 mg una volta al giorno continuativamente	60	CR 4% PR 28% SD 10%	Neutropenia 22% Fatigue 10% Diarrea 22%

^{- :}dati non disponibili; CR: *complete response* (risposta completa); ORR: *overall response rate* (risposta globale alla malattia); PR: *partial response* (risposta parziale); SD: *stable disease* (malattia stabile); OS: *overall survival* (sopravvivenza); TTP: *time to progression* (tempo di progressione della malattia); PFS *progression free survival* (tempo libero di progressione di malattia); FN: neutropenia febbrile. dX = in giornata n (es. 1, 8, 15) qXXd = ogni XX giorni.

sti, ma con una riduzione della neuropatia sensoriale (12%); la neutropenia di grado 3 o 4 era invece presente in 46% dei pazienti [25]. Una sintesi dei dati e delle evidenze risultanti è riportata in **Tabella 2**.

Discussione

Poiché crEL-paclitaxel e *nab*-paclitaxel si differenziano solo per la loro formulazione, il "quesito clinico" importante è se *nab*-paclitaxel possa essere utilizzato in sostituzione del paclitaxel standard in tutti i protocolli in cui il paclitaxel è stato utilizzato in precedenza, ed in tutti i regimi di combinazione. Confronti diretti tra *nab*-paclitaxel e CrEL-paclitaxel in tutti i possibili setting in oncologia sarebbero molto costosi, richiederebbero anni di ricerca e molti pazienti da arruolare nei trials clinici.

In un trial di fase III in MBC, *nab*-paclitaxel ha prolungato OS significativamente, quando utilizzato come seconda linea o superiori; tuttavia, in pazienti trattati come prima linea non è stata osservata alcuna differenza significativa per la sopravvivenza (OS). Nel profilo di safety, *nab*-paclitaxel si è dimostrato generalmente meno tossico, nonostante la dose maggiore di somministrazione, causando tassi minori di neutropenia di grado 4 (9% vs 22%, rispettivamente per *nab*-paclitaxel e crEL-paclitaxel), e un tempo più breve per migliorare la neuropatia sensoriale dalla severità di grado 3 al grado <2 (22 vs 79 giorni, rispettivamente).

In un trial di fase IIb di trattamento come prima linea di pazienti con MBC [26], tutte le dosi di *nab*-paclitaxel sono risultate dare una migliore risposta alla malattia e tempi di progressione della malattia (PFS) più elevati, in confronto ad un altro taxano, il docetaxel. I risultati finali sulla di sopravvivenza hanno fatto rilevare che la dose di 150 mg/m² di *nab*-paclitaxel ha provocato una OS mediana di 33,8 mesi rispetto ai 26,6 mesi nel braccio docetaxel [27].

Nella malattia metastatica, sarebbe utile considerare il ruolo di SPARC come potenziale marcatore predittivo di efficacia nella somministrazione di *nab*-paclitaxel per il trattamento della MBC. Viene riconosciuto che SPARC è iperespresso in diversi tipi di tumore, tra cui il cancro della mammella, e può essere associata con una prognosi peggiore [28]. In modelli preclinici di cancro mammario, recentemente in un'analisi retrospettiva di uno studio clinico di *nab*-paclitaxel nel trattamento di carcinoma testa e collo [11], è stato suggerito che l'iperespressione di SPARC e la sua interazione con albumina possa essere la ragione alla base del maggiore assorbimento e accumulo in-

tratumorale del taxano associato ad albumina, indicando un possibile ruolo per SPARC come bio-indicatore suggestivo della efficacia *nab*-paclitaxel.

O' Shaughnessy et al. [29] hanno dimostrato una ORR significativamente più elevata nei pazienti con metastasi viscerali diffuse, trattate con *nab*-paclitaxel rispetto al crEL-paclitaxel o docetaxel. Così, la presenza di metastasi viscerali diffuse possono essere un fattore predittivo di efficacia del *nab*-paclitaxel.

In pazienti con adenocarcinoma pancreatico metastatico la combinazione nab-paclitaxel + gemcitabina rappresenta una nuova scelta terapeutica che produce un significativo miglioramento nella sopravvivenza. È interessante osservare che la combinazione di crEL-paclitaxel con gemcitabina non era mai stata sistematicamente valutata in precedenza, nel trattamento del cancro al pancreas in stadio avanzato in pazienti naive, ad eccezione di uno studio di fase I di questo regime, in combinazione con radioterapia [30]. Nel corso degli anni, un gran numero di farmaci citotossici e terapie bersaglio sono state valutate in combinazione con gemcitabina in diversi studi clinici, ma quasi tutti hanno fallito nel dimostrare miglioramento nella sopravvivenza totale. Il successo, a partire dal 2010, del regime FOLFIRINOX, un intenso regime citotossico, ha esteso la sopravvivenza dei pazienti con cancro metastatico di 4,3 mesi, se confrontati con la sola gemcitabina [17]. Tuttavia, le tossicità legate alla combinazione FOLFIRINOX sono consistenti, e pertanto viene utilizzato in modo selettivo nella reale pratica clinica. Nab-paclitaxel ha un profilo di tossicità più favorevole, e nel prossimo futuro potrebbe diventare la scelta più frequente in questi pazienti. Gli aspetti relativi alla Qualità di vita (QOL) influenzeranno sempre di più, nel prossimo futuro, le raccomandazioni cliniche degli oncologi, circa il miglior regime da avviare in un paziente metastatico di nuova diagnosi. A differenza dello studio PRODIGE 4/ACCORD-11 trial [31], la valutazione formale della qualità della vita non era inclusa nel protocollo sperimentale MPACT. Tuttavia, la tollerabilità relativa di nab-paclitaxel + gemcitabina può essere dedotta dal fatto che pazienti trattati hanno mantenuto una intensità di dose confrontabile con il braccio trattato con la sola gemcitabina.

In pazienti con NSCLC avanzato la combinazione nab-paclitaxel + carboplatino ha raggiunto l'outcome primario, dimostrando una ORR e una attività antitumorale significativamente migliore rispetto al crEL-paclitaxel (31% miglioramento) ed è risultata ben tollerata. La risposta globale alla malattia è coerente con i risultati di uno studio di fase III in pazienti con NSCLC avanzato, trattati con nab-paclitaxel + carboplatino. I pazienti con istologia a cellule squamose hanno risposto considerevolmente bene al trattamento con nab-paclitaxel, con un miglioramento del 68% rispetto al braccio di pazienti con crEL-paclitaxel; questo risulta essere il tasso più alto segnalato in uno studio di fase III su questa tipologia di pazienti. Questo è particolarmente rilevante, perché per i pazienti con istologia squamosa sono quanto mai necessarie nuove opzioni terapeutiche, In generale, la sopravvivenza in questo studio era confrontabile con i risultati precedenti, ottenuti da studi in pazienti con NSCLC avanzato [32-35]. Nella popolazione di soggetti valutati secondo il principio della intention-to-treat (ITT), nabpaclitaxel è risultato essere non inferiore a crEL-paclitaxel, con un miglioramento di circa 10% per PFS e OS, in favore del braccio trattato con nab-paclitaxel. Il regime di nab-paclitaxel ha causato meno casi di neuropatia grave, neutropenia, mialgia e artralgia rispetto ai pazienti trattati con crEL-paclitaxel. L'aumento di rischio di trombocitopenia e anemia con regimi comprendenti nab-paclitaxel è stato ritenuto facilmente e gestibile. In sintesi, in pazienti con NSCLC, il nab-paclitaxel in trattamento di prima linea mostra un profilo di rischio-beneficio favorevole.

In un momento storico nel quale vengono investite ingenti risorse per identificare terapie sempre più innovative e possibilmente sempre più fondate sulla "individualizzazione" e basate sul meccanismo di azione mirato ai "bersagli molecolari", cioè *targeted*, il caso del *nab*-paclitaxel ha dimostrato come, attraverso tecniche di nanotecnologia, si possano modificare caratteristiche farmacocinetiche e di tossicità di un farmaco citotossico tradizionale, migliorandone anche il rilascio del principio attivo nella zona del tumore.

Bibliografia

[1] Wani MC, Taylor HL, Wall ME, et al. Plant antitumor agents. The isolation and structure of taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from Taxus brevifolia. J Am Chem Soc 1971; 93:2325-27.

- [2] Tije AJ, Verweij J, Loos WJ, Sparreboom A. Pharmacological effects of formulation vehicles: implications for cancer chemotherapy. Clin Pharmacokinet 2003; 42:665-85.
- [3] Gradishar WJ. Albumin-bound paclitaxel: a next-generation taxane. Expert Opin Pharmacother 2006; 7:1041-53.
- [4] Curry S, Mandelkow H, Brick P, Franks N. Crystal structure of human serum albumin complexed with fatty acid reveals an asymmetric distribution of binding sites. Nat Struct Biol 1998; 5:827-35.
- [5] Herve F, Urien S, Albengres E, et al. Drug binding in plasma. A summary of recent trends in the study of drug and hormone binding. Clin Pharmacokinet 1994; 26:44-58.
- [6] Henderson C, Bhatia V. Nab-paclitaxel for breast cancer: a new formulation with an improved safety profile and grater efficacy. Expert Rev Anticancer Ther 2007; 7:919-43.
- [7] Bharadwaj R,Yu H. The spindle checkpoint, aneuploidy, and cancer. Oncogene 2004; 23:2016-27.
- [8] Brito DA, Yang Z, Rieder CL. Microtubules do not promote mitotic slippage when the spindle assembly checkpoint cannot be satisfied. The Journal of Cell Biology 2008; 182:623-29.
- [9] Desai N, Trieu V, Yao Z, et al. Increased antitumor activity, intratumor paclitaxel concentrations, and endothelial cell transport of cremophor-free, albumin-bound paclitaxel, ABI-007, compared with cremophor-based paclitaxel. Clin Cancer Res 2006; 12:1317-24.
- [10] Ibrahim NK, Desai N, Legha S, et al. Phase I and pharmacokinetic study of ABI-007, a Cremophor-free, protein-stabilized, nanoparticle formulation of paclitaxel. Clin Cancer Res 2002; 8:1038-44.
- [11] Desai N, Trieu V, Damascelli B, Soon-Shiong P. SPARC expression correlates with tumor response to albumin-bound paclitaxel in head and neck cancer patients. Transl Oncol 2009; 2:59-64-
- [12] Sparreboom A, Scripture CD, Trieu V et al. Comparative preclinical and clinical pharmacokinetics of a cremophor-free, nanoparticle albumin-bound paclitaxel (ABI-0079) and paclitaxel formulated in Cremophor (Taxol). Clin Cancer Res 2005;11: 4136-43.
- [13] Cancer facts and figures. American Cancer Society 2012. Disponibili al sito: www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveilance/documents/document/acspc-031941.pdf Ultimo accesso: 20/1/2015.
- [14] Surveillance, epidemiology and end results. SEER stat fact sheets: breast. National Cancer Institute 2012. Disponibile al sito: www.seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html. Ultimo accesso: 20/1/2015.
- [15] O'Shaughnessy J. Extending survival with chemotherapy in metastatic breast cancer. Oncologist 2005; 10 (Suppl 3):20-29.
- [16] Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N et al. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. J Clin Oncol 2005; 23:7794-803.
- [17] Conory T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. N Engl J Med 2011; 364:1817-25.
- [18] Von Hoff DD, Thomas E, Arena FP, et al. Randomized phase III study of weekly *nab*-paclitaxel plus gemcitabine vs. gemcitabine alone in patients with metastatic adenocarcinoma of the pancreas (MPACT). J Clin Oncol 2012; 30:(suppl 34): abstract LBA148.
- [19] Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased Survival in Pancreatic Cancer with *nab*-Paclitaxel plus Gemcitabine. N Engl J Med 2013; 369:1691-703.
- [20] Socinski MA, Bondarenko I, Karaseva NA, et al. Weekly *nab-*Paclitaxel in Combination With Carboplatin Versus Solvent-Based Paclitaxel Plus Carboplatin as First-Line Therapy in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Final Results of a Phase III Trial. J Clin Oncol 2012; 17:2055-62.
- [21] Desai NP, Trieu V, Hwang LY, et al. Improved effectiveness of nanoparticle albumin-bound (nab) paclitaxel versus polysorbate-based docetaxel in multiple xenografts as a function of HER2 and SPARC status. Anti-cancer Drugs 2008; 19:899-909.
- [22] Seidman A, Berry D, Cirrincione C, et al. CALGB 9840: phase III study of weekly (W) paclitaxel (P) via 1-hour (h) infusion versus standard (S) 3h infusion every third week in the treatment of metastatic breast cancer (MBC), with trastuzumab (T) for HER2 positive MBC and randomized for T in HER2 normal MBC. Proc Am Soc Clin Oncol 2004; 23: abstract A512.
- [23] Chirgwin J, Chua SL. Management of breast cancer with nanoparticle albumin-bound (nab) paclitaxel combination regimens: A clinical review. The Breast 2011; 20:394-406.
- [24] Seidman AD, Conlin AK, Bach A, et al. Randomized phase II trial of weekly vs. every 2 weeks vs. every 3 weeks nanoparticle albumin-bound paclitaxel with bevacizumab as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer. Clin Breast Cancer 2013; 13:239-46.
- [25] Danso MA, Blum JL, Robert NJ, et al. Phase II trial of weekly *nab*-paclitaxel in combination with bevacizumab as first-line treatment in metastatic breast cancer. Chicago, USA: 44th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, 2008: abstract 1075.
- [26] Gradishar WJ, Krasnojon D, Cheporov S, et al. Significantly longer progression-free survival with nabpaclitaxel compared with docetaxel as first-line therapy for metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2009; 27:3611-9.
- [27] Gradishar WJ, Krasnojon D, Cheporov S, et al. Phase II Trial of *Nab*-Paclitaxel Compared With Docetaxel as First-Line Chemotherapy in Patients With Metastatic Breast Cancer: Final Analysis of Overall Survival. Clinical Breast Cancer 2012; 12:313-21.
- [28] Watkins G, Douglas-Jones A, Bryce R, et al. Increased levels of SPARC (osteonectin) in human breast cancer tissues and its association with clinical outcomes. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 2005; 72:267-72.
- [29] O'Shaughnessy J, Gradishar WJ, Bhar P, Iglesias J. *Nab*-paclitaxel for first-line treatment of patients with metastatic breast cancer and poor prognostic factors: a retrospective analysis. Breast Cancer Res Treat 2013; 138:829-37.
- [30] Safran H, Dipetrillo T, Iannitti D, et al. Gemcitabine, paclitaxel, and radiation for locally advanced pancreatic cancer: a phase I trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 54:137-41.
- [31] Gourgou-Bourgade S, Bascoul-Mollevi C, Desseigne F, et al. Impact of FOLFIRINOX compared with gemcitabine on quality of life in patients with metastatic pancreatic cancer: results from the PRODIGE 4/ACCORD 11 randomized trial. J Clin Oncol 2012; 31:23-9.
- [32] Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2002; 346:92-98.
- [33] Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2008; 26:3543-51.
- [34] Kelly K, Crowley J, Bunn PA Jr, et al. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non–small-cell lung cancer: A Southwest Oncology Group trial. J Clin Oncol 2001; 19:3210 18.
- [35] Scagliotti G, Novello S, von Pawel J, et al: Phase III study of carboplatin and paclitaxel alone or with sorafenib in advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2010; 28:1835-1842.
- [36] Blum JL, Savin MA, Edelman G, et al. Phase II study of weekly albumin-bound paclitaxel for patients with metastatic breast cancer heavily

- pretreated with taxanes. Clinical Breast Cancer 2007; 7:850-6.
- [37] Ibrahim NK, Samuels B, Page R, et al. Multicenter phase II trial of ABI-007, an albumin-bound paclitaxel, in women with metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2005; 23:6019-26.
- [38] Mirtsching B, Cosgriff T, Harker G, et al. A phase II study of weekly nanoparticle albumin-bound paclitaxel with or without trastuzumab in metastatic breast cancer. Clin Breast Cancer 2011; 11:121-8.
- [39] Link JS, Waisman JR, Nguyen B, Jacobs Cl. Bevacizumab and albumin-bound paclitaxel treatment in metastatic breast cancer. Clin Breast Cancer 2007; 7:779-83.
- [40] Conlin AK, Seidman AD, Bach A, et al. Phase II trial of weekly nanoparticle albumin-bound paclitaxel with carboplatin and trastuzumab as first-line therapy for women with HER2-overexpressing metastatic breast cancer. Clin Breast Cancer 2010; 10:281-7.
- [41] Schwartzberg LS, Arena FP, Mintzer DM, et al. Phase II Multicenter Trial of Albumin-Bound Paclitaxel and Capecitabine in First-Line Treatment of Patients With Metastatic Breast Cancer. Clinical Breast Cancer 2012; 12:87-93.
- [42] Roy V, LaPlant BR, Gross GG, et al. North Central Cancer Treatment Group. Phase II trial of weekly nab (nanoparticle albumin-bound)-paclitaxel (nab-paclitaxel, Abraxane) in combination with gemcitabine in patients with metastatic breast cancer (N0531). Ann Oncol 2009; 20:449-53.
- [43] Lobo C, Lopes G, Baez O, et al. Final results of a phase II study of *nab*-paclitaxel, bevacizumab, and gemcitabine as first-line therapy for patients with HER2-negative metastatic breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2010; 123:427-35.
- [44] Hamilton E, Kimmick G, Hopkins J, et al. Paclitaxel/Bevacizumab/Carboplatin Chemotherapy in First-Line Triple Negative Metastatic Breast Cancer. Clinical Breast Cancer 2013, Clinical Breast Cancer, ISSN 1526-8209. Visibile online al sito: http://dx.doi.org/10.1016/j.clbc.2013.08.003 ultimo accesso: 29/09/2014.
- [45] Yardley DA, Hart L, Bosserman L, et al. Phase II study evaluating lapatinib in combination with *nab*-paclitaxel in HER2-overexpressing metastatic breast cancer patients who have received no more than one prior chemotherapeutic regimen. Breast Cancer Res Treat 2013; 137:457-64.



Master in FARMACOVIGILANZA

anno accademico 2012-2013

IL RUOLO DEL FARMACISTA NELLA SEGNALAZIONE DELLE REAZIONI AVVERSE DA FARMACI DA PARTE DEL CITTADINO: PROGETTO INTERREGIONALE

The role of the pharmacist in patient reporting of adverse drug reactions: the Italian interregional project

Maria Luisa Pellegrino^{1,2}, Valeria Desiderio¹, Nadia Mores¹, Rita Salotti¹, Lorella Lombardozzi¹, Roberto Raschetti¹, Bruno Caffari¹, Felice Musicco¹, Alessandra Mingarelli², Lara Magro³, Riccardo Lora³, Anna Coggiola Pittoni³, Roberto Leone³

¹Lazio Commissione Regionale di Farmacovigilanza - Direzione Area Politica del Farmaco, Roma

²Latina Dipartimento del Farmaco – Azienda Sanitaria Locale di Latina, Latina

³Veneto Centro Regionale di Farmacovigilanza – U.S.O. Farmacologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, Verona

Keywords

Pharmacovigilance ADRs Patient reporting Spontaneous reporting system Under-reporting

Abstract

Background Adverse drug reaction (ADR) reporting by citizens is now a well established practice in many countries around the world. The Directive 2010/84/EU implemented by AIFA (July 2012) and the positive experience of the pilot project in Veneto (2010) prompted the launch of an inter-regional project, promoted by the Veneto Region with the participation of several regions including Lazio Region. This project was approved by AIFA and aimed at community pharmacists to support ADR reporting by citizens.

Methods The study duration was 3 months (phase interviews with citizens). Each pharmacist, using a special monitoring form, interviewed approximately 20 people per week chosen at random among users aged ≥18 years who had taken at least one drug in the last month. Recorded information included sex, age, and whether or not an adverse reaction was observed. If so, official reporting cards for patients who had an ADR were filled. If patients refused to do so, the reasons were recorded. The citizens sent the ADR reporting form using one of several options including postal mail, fax, e-mail or directly returning the form to the pharmacist, preferred choice. Results The number of participating pharmacies was 388. Pharmacists who initially participated numbered 831 in total, 615 of which completed the project (74%). Overall, 115,055 patients were interviewed, of whom 58% were female and 69% were under 65 years old. Out of 115,055 interviewed

patients, about 10% reported an ADR (12,185). Of 48,166 interviewed men, 4,369 (about 9%) reported an ADR, while of 66,889 interviewed women, 7,816 (about 11%) reported an ADR. Finally, the completed and returned report forms numbered 3,944. About 60% of the ADR reports were suitable for data input in the national network of pharmacovigilance database. This suggests that the majority of patients would comply with such a pharmacovigilance scheme with pharmacist support. *Conclusions* The large number of ADRs reported in the study indicates that the project has filled a need in monitoring drug safety. The project has helped to promote the role of pharmacists in ADR reporting by citizens and helped to achieve a concrete foundation for a possible future launching of similar pharmacovigilance projects. In fact, the community pharmacist is the first health professional to whom drug safety issues are addressed and their role as promoter of pharmacovigilance activity could be the driving force for ADR reporting.

Corrispondenza: Maria Luisa Pellegrino. E-mail mlpellegrino@yahoo.it

Introduzione

Dall'organizzazione mondiale della sanità (WHO) la farmacovigilanza (FV) è definita come la scienza e le attività riguardanti l'identificazione, la valutazione, la comprensione e la prevenzione degli eventi avversi o di qualunque altro problema relativo all'uso dei farmaci [1]. Dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) è definita come il complesso di attività finalizzate a valutare in maniera continuativa tutte le informazioni relative alla sicurezza dei farmaci e ad assicurare, per tutti i medicinali in commercio, un rapporto rischio/beneficio favorevole per la popolazione [2].

La FV valuta il profilo di sicurezza dei farmaci dopo l'immissione in commercio e durante il loro impiego nella pratica medica quotidiana. In questo contesto, la segnalazione della sospetta reazione avversa da farmaco (ADR) si pone come strumento di verifica continua dei dati di sicurezza relativi ai farmaci e di monitoraggio del loro impiego razionale e sicuro.

L'analisi delle segnalazioni, sulla base della loro gravità e probabilità di correlazione causa/effetto, permette di riconoscere i rischi correlati alla malattia iatrogena, costituendo, per tutti gli operatori sanitari, uno stimolo culturale prezioso all'uso corretto ed attento dei farmaci.

Le informazioni sulla sicurezza di qualsiasi prodotto medicinale non sono mai esaustive al momento dell'autorizzazione all'immissione in commercio: l'esposizione dei pazienti al medicinale negli studi clinici è infatti numericamente limitata, coinvolgendo solo soggetti qualitativamente selezionati.

Le ADR possono dar luogo tempestivamente a segnali di allarme che, una volta approfonditi con accuratezza dagli organi competenti (Centri Regionali di Farmacovigilanza - AIFA - EMA), sono in grado di fornire nuove informazioni, utili per affrontare la terapia in modo più sicuro o per porre in atto tutte le misure necessarie a garantire la sicurezza del paziente (*warning letter*, modifiche scheda tecnica, ritiro dal commercio, ecc). Pertanto, lo scopo principale della segnalazione spontanea di una ADR non è solo monitorare il farmaco sotto l'aspetto della sicurezza d'uso in terapia, ma anche "imparare" e "condividere" tutte le informazioni raccolte in modo che altri possano evitare, prima che si verifichi nuovamente, l'evento avverso sperimentato già da qualcuno.

Proprio con l'obiettivo di accrescere le informazioni disponibili, in termini di qualità e quantità, e di promuovere un uso sicuro dei farmaci, l'AIFA sostiene programmi di FV attiva e studi clinici finalizzati alla caratterizzazione del profilo di sicurezza dei farmaci nella pratica medica reale.

I dati sulla sicurezza dei farmaci derivano da fonti diverse: segnalazioni spontanee di ADR da parte di operatori sanitari (medici, farmacisti, infermieri etc.) e cittadini, rapporti presentati dalle case farmaceutiche, studi clinici, letteratura scientifica. In Italia, le segnalazioni spontanee di sospette ADR sono inviate al Responsabile di Farmacovigilanza locale (RLF) che provvede all'inserimento nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF). Il valore aggiunto della RNF si concretizza nel collegamento operativo con la rete europea, il database "Eudravigilance", che raccoglie i dati relativi alle ADR segnalate a livello di ogni nazione europea [3].

La scarsa propensione dei medici italiani a segnalare le ADR, raccolte ed osservate tra i loro pazienti, ha diverse ragioni: la percezione di un'eccessiva burocratizzazione del sistema, la mancanza di un'adeguata formazione-informazione in materia, la mancanza di feed-back in merito ai segnali generati (spesso i medici non sanno e si interrogano sul destino delle loro segnalazioni: se sono state ricevute, esaminate, valutate interessanti o no, se ci sono state altre segnalazioni dello stesso tipo, ecc.), la carenza di personale sanitario nelle strutture/ospedali, la difficile o poco efficace organizzazione del lavoro. Non è da sottovalutare il timore dei medici di segnalare un evento avverso grave, che temono possa essere fonte di ritorsioni medico-legali. A volte, più semplicemente, il medico a causa dell'importante carico di lavoro dimentica di fare la segnalazione, anche perché non è certo della rilevanza del suo contributo.

L'efficienza dei sistemi di segnalazione spontanea si fonda sui presupposti che: un evento avverso che si verifica in un paziente in trattamento con uno o più farmaci possa essere riconosciuto come tale, possa essere sospettata l'esistenza di un rapporto causale tra insorgenza dell'evento e assunzione di un farmaco, l'evento venga

segnalato [4]. È ben noto che la mancata segnalazione rappresenta il limite principale dei sistemi di segnalazioni spontanee di reazioni avverse. Sebbene il grado di sottosegnalazione vari ampiamente a seconda delle stime, è certo che il numero di ADR segnalate costituiscono una piccola percentuale del numero totale di reazioni avverse che si verificano. William Inman, il fondatore del sistema inglese di segnalazione spontanea, già nel 1986 aveva identificato alcune motivazioni personali potenzialmente implicate nella decisione di non segnalare un'ADR e definì quelle motivazioni come i "sette peccati mortali" dei medici [5]. Sebbene ricerche successive ne abbiano talora messo in dubbio l'effettiva rilevanza, la loro descrizione ha tuttavia avuto l'indubbio merito di porre l'attenzione sull'atteggiamento dei medici nei confronti dei sistemi di segnalazione come fattore fondamentale nel determinare l'efficienza degli stessi sistemi. È stato in tal modo fornito l'impulso per la realizzazione di indagini di opinione condotte presso i medici, con l'obiettivo di identificare le ragioni della sottosegnalazione e le possibili contromisure da adottare. I risultati ottenuti in genere indicano come principali fattori implicati nella sottosegnalazione problemi quali la mancanza del modulo di segnalazione, la mancanza di un centro di riferimento cui indirizzare le segnalazioni, la mancanza di informazioni su come segnalare, la mancanza di tempo per segnalare.

Sebbene questi fattori rappresentino l'espressione di opinioni soggettive e sia pertanto difficile quantificarne l'effettivo peso nel determinare fenomeni di sottosegnalazione, tuttavia essi ben si prestano ad essere oggetto di interventi mirati per la promozione della segnalazione, essendo in massima parte dipendenti dalle modalità organizzative ed operative dei sistemi di Farmacovigilanza.

Nel nostro paese, la causa più importante di under-reporting è certamente una mancanza di carattere "culturale". Sebbene sia comunemente condivisa l'opinione che medico e farmacista abbiano un ruolo fondamentale nell'avviare il percorso della FV, è anche vero che il curriculum formativo offerto dalle Università spesso non fornisce tra le materie insegnate gli strumenti per la trattazione e la discussione dei principi e delle questioni attinenti alla FV.

L'attuale sistema di FV europeo è complesso e vi è una potenziale possibilità di generare confusione per mancanza di ruoli e responsabilità ben definite. Inoltre, oggi con l'introduzione di medicinali nuovi che utilizzano processi produttivi innovativi e che possono essere autorizzati anche con procedure accelerate e con la globalizzazione del mercato farmaceutico, i medicinali spesso entrano in commercio simultaneamente in più Paesi e in brevissimo tempo un gran numero di pazienti vengono esposti a potenziali rischi. La nostra società sta cambiando e con essa anche le aspettative dei cittadini. È necessario assicurare che il sistema di FV sia robusto e trasparente, abbiamo quindi bisogno di un coinvolgimento maggiore di tutte le categorie coinvolte nella FV, compresi i professionisti sanitari e i cittadini/pazienti.

La nuova normativa è il risultato di alcune proposte di legge in materia di FV che la Commissione Europea (CE) ha presentato nel dicembre 2008, allo scopo di rafforzare e razionalizzare l'attuale sistema per il monitoraggio della sicurezza dei medicinali all'interno del mercato europeo. In seguito all'approvazione da parte del Consiglio e del Parlamento europeo, la nuova normativa sulla farmacovigilanza è stata pubblicata il 31 dicembre 2010 nella Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea (UE). La maggior parte delle disposizioni sono entrate in vigore nei 18 mesi successivi alla pubblicazione (2 luglio 2012 per il Regolamento EU 1235/2010 e 21 luglio 2012 per la Direttiva 2010/84/EU) [6]. Il nuovo regolamento e la nuova direttiva definiscono chiaramente i ruoli e le responsabilità per tutte le parti coinvolte nel sistema di FV all'interno dell'UE (Stati membri, titolari di autorizzazione all'immissione in commercio e Agenzia europea per i medicinali), migliorano le procedure decisionali e tendono ad un utilizzo più efficiente delle risorse, gestiscono il rischio in modo proattivo e proporzionale, evitano inutili oneri amministrativi e creano un legame sempre più forte tra valutazioni di sicurezza e azioni regolatorie. Si punta ad un coinvolgimento maggiore delle parti interessate nella FV, anche attraverso la segnalazione diretta del paziente, rafforzando comunicazione e trasparenza in materia di sicurezza dei medicinali, garantendo altresì la raccolta di dati di alta qualità. La necessità di implementare la nuova normativa è dettata da alcune evidenze: si stima che il 5% di tutti i ricoveri ospedalieri siano causati da ADR, le quali sono la 5ª causa di morte in ospedale. Si stimano 197.000 morti ogni anno nell'UE causati da ADR, e il costo per la società nell'UE è pari a 79 miliardi di euro [7].

La segnalazione delle ADR da parte dei cittadini è ormai una realtà consolidata in diversi paesi del mondo. Negli USA, ad esempio, oltre il 45% delle segnalazioni di ADR provengono dai cittadini, percentuali più basse ma altrettanto significative si hanno in Canada (32%) e in Danimarca (20%). Il contributo dei cittadini alla farmacovigilanza è rilevante anche in Australia e Nuova Zelanda così come in diversi paesi europei, quali Regno Unito, Olanda, Svezia e più recentemente Norvegia [8].

La letteratura internazionale indica che i cittadini segnalano reazioni avverse che i professionisti non riportano, che in alcuni contesti segnalano di più e più velocemente e che la qualità delle schede di segnalazione provenienti dai cittadini è simile a quella dei medici [9-13]. Un recente studio ha evidenziato come le segnalazioni di ADR dei cittadini contribuiscono alla stessa identificazione dei segnali di allarme che rappresenta il principale obiettivo della FV [14]. Ascoltare i cittadini arricchisce la FV: sono i cittadini a sperimentare in prima linea gli effetti indesiderati dei farmaci ed è quindi importante che venga loro concessa la possibilità di segnalarli direttamente alle autorità sanitarie. Questo concetto è stato (15 dicembre 2010) recepito dal Parlamento europeo che, nella nuova legislazione in tema di farmacovigilanza, ha indicato i pazienti come soggetti da coinvolgere direttamente nella segnalazione delle ADR.

In Italia la possibilità per i pazienti di segnalare una ADR è stata introdotta per la prima volta con il DM dell'aprile 1991, e l'attuale scheda di segnalazione per i cittadini risale a quella data. Con il decreto del 12/12/2003, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 36 del 13/02/2004, è stata adottata la nuova scheda di segnalazione, unica per farmaci e vaccini per operatori sanitari e riproposta quella per cittadini risalente al 1991. Con la nuova legislazione sono state presentate le nuove schede di reazione avversa per operatori sanitari e cittadini in formato elettronico. In Italia, le schede sono disponibili nel sito dell'AIFA (http://www.agenziafarmaco.gov.it/), possono essere compilate online ma, attualmente, devono comunque essere stampate e inviate via fax oppure direttamente per e-mail al responsabile di farmacovigilanza della struttura di appartenenza.

La segnalazione dei cittadini, anche se prevista, non è mai stata favorita e non ci sono state iniziative significative per promuoverla. Pertanto non sorprende che dal 2001 al 2009 nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) siano state inserite solo 251 segnalazioni di ADR provenienti dai cittadini.

Nel 2010, è stato condotto uno studio pilota per verificare la possibilità di utilizzare le farmacie aperte al pubblico come luogo per la promozione, attraverso i farmacisti, e la raccolta delle segnalazioni di ADR dei cittadini. Il progetto, promosso e coordinato dal Servizio di Farmacologia dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona con la collaborazione della Federfarma Veneto e dell'Ufficio Farmacovigilanza dell'Al-FA, ha coinvolto 211 farmacisti operanti in 118 farmacie pubbliche e private della regione Veneto [15]. I risultati sono stati estremamente positivi e nei 4 mesi di studio sono state raccolte oltre 2000 segnalazioni di ADR di cittadini, quasi dieci volte quelle ottenute in Italia in otto anni [16]. Lo studio indica che, vista l'ampia diffusione territoriale delle farmacie e lo stretto rapporto tra il farmacista e il cittadino, il farmacista potrebbe diventare fondamentale nel promuovere e facilitare la segnalazione diretta delle ADR da parte dei pazienti.

Obiettivi

Il presente studio si proponeva di promuovere in diverse regioni italiane la segnalazione di ADR da parte dei cittadini/pazienti; validare la nuova scheda per i cittadini predisposta dall'AIFA; valutare il ruolo dei farmacisti e delle farmacie come luogo di promozione e raccolta delle segnalazione dei cittadini.

Nello specifico gli obiettivi sono stati:

1. Promuovere la segnalazione delle ADR da parte dei cittadini in diverse regioni italiane come contributo alle iniziative dell'AIFA a livello nazionale e in applicazione della Direttiva Europea.

- 2. Valutare la capacità dei cittadini di individuare e segnalare sospette reazioni avverse da farmaci.
- 3. Valutare la qualità delle segnalazioni a confronto con quelle degli operatori sanitari.
- 4. Valutare le difficoltà dei cittadini nella compilazione della scheda.
- Valutare il ruolo dei farmacisti come stimolo alla segnalazione da parte dei cittadini
- 6. Implementare la comunicazione tra farmacista e cittadino sulla gestione complessiva del farmaco a partire dalla FV.

Metodi

Le seguenti strutture sono state coinvolte nel progetto: Centri Regionali di Farmacovigilanza (CRFV), Farmacie aperte al pubblico (pubbliche e private) e Farmacie Ospedaliere con distribuzione diretta.

Ciascuno dei Centri Regionali partecipanti ha presentato alla Commissione Regionale ECM il protocollo, sotto forma di progetto di formazione sul campo per farmacisti, per l'accreditamento. Ottenuto il pre-accreditamento sono stati coinvolti gli Ordini dei farmacisti e/o le Federfarma regionali per favorire l'adesione al progetto dei farmacisti e delle farmacie.

Sulla base dei risultati ottenuti nello studio pilota condotto nel Veneto, per la validazione del nuovo modulo di segnalazione sarebbe stato sufficiente valutare 1067 schede (IC 95% del 3%). Per raggiungere questo obiettivo sarebbe stato sufficiente la partecipazione al progetto di 120 farmacisti per una durata di tre mesi di studio. Tuttavia, considerando che uno degli obiettivi primari del progetto è la promozione tra i cittadini e farmacisti della farmacovigilanza, si è cercato di ottenere il maggior numero possibile di adesioni al progetto.

Partecipanti

Nell'ambito della regione Lazio, i farmacisti partecipanti hanno compilato due questionari all'inizio e alla fine del progetto che sono stati valutati per verificare come la conduzione dello studio ha influenzato la relazione tra farmacisti e cittadini.

Ogni farmacista partecipante ha intervistato almeno 15 cittadini alla settimana, circa 4-5 cittadini al giorno (per un totale di tre mesi di indagine per circa 200 cittadini coinvolti); il tempo previsto per l'intervista era di circa 3-5 minuti complessivi, e la scelta dei cittadini ha rispettato i seguenti criteri:

- età superiore/uguale ai 18 anni;
- assunzione di almeno 1 farmaco nell'ultimo mese;
- selezione casuale di almeno 3 cittadini al giorno distribuiti nelle due parti della giornata, ad esempio 1 alla mattina e 2 al pomeriggio o viceversa.

Ciascuno dei cittadini selezionati è stato brevemente intervistato, utilizzando un'apposita scheda di monitoraggio, con la raccolta delle seguenti informazioni iniziali:

- sesso;
- età:
- eventi avversi a seguito di assunzione dei farmaci.

Nel caso di risposta affermativa alla domanda su eventuali problemi insorti a seguito dell'assunzione di farmaci, l'intervista è stata proseguita raccogliendo le seguenti ulteriori notizie:

- descrizione evento/i avverso/i;
- farmaco/i ritenuti responsabili.

Questi dati sono stati inseriti direttamente dai farmacisti (con cadenza da loro stabilita, ma non oltre un mese dopo la fine dei tre mesi di indagine) attraverso un sistema informatico di raccolta dati via Web in un database appositamente predisposto (www.segnalaunfarmaco.it).

Ai cittadini che hanno riferito eventi avversi è stata consegnata la nuova scheda di segnalazione (nuova scheda predisposta dall'AIFA), sono state fornite brevi spiegazioni sugli scopi della segnalazione e su come compilare e riconsegnare la scheda. In caso di rifiuto nella compilazione sono stati anche registrati i motivi.

I cittadini potevano inviare la scheda per posta o fax al CRFV/ASL di riferimento, compilarla su web o consegnarla in farmacia (scelta prevalente anche in base all'esperien-

za precedente). Le schede raccolte in farmacia sono state periodicamente inviate al Centro Regionale di Farmacovigilanza della regione di appartenenza che si è occupata, in accordo con i responsabili locali di farmacovigilanza, del loro inserimento nella RNFV.

Durata del progetto

Complessivamente lo studio ha avuto la durata di 1 anno secondo la seguente articolazione:

- 1) Accreditamento ECM del progetto, circa 3 mesi;
- 2) Reclutamento dei farmacisti, circa 1 mese;
- 3) Formazione dei farmacisti, circa 1 mese;
- 4) Conduzione dello studio, circa 3 mesi:
- 5) Inserimento dati e analisi dei risultati, circa 4 mesi.

Metodologia di estrazione dei dati

I dati sono poi stati estrapolati successivamente dalla piattaforma appositamente predisposta Segnalaunfarmaco (www.segnalaunfarmaco.it) che contiene le schede di monitoraggio, le schede di ADR non inseribili nella RNF e tutti i codici delle schede inserite nella RNF e VigiSegn, un applicativo web a disposizione dei CRFV come strumento di analisi delle schede inserite nella rete RNF.

Centri partecipanti al progetto

Regione proponente Veneto.

Regioni aderenti: Basilicata, Calabria, Campania, Friuli Venezia Giulia, Lazio, Puglia (Bari e Barletta).

Valutazione degli esiti

Il raggiungimento degli obiettivi sopra riportati è stato valutato secondo i seguenti indicatori di esito:

- 1) numero di schede di segnalazione di ADR raccolte in farmacia in rapporto al numero di schede consegnate ai cittadini;
- 2) numero di schede di segnalazione di ADR consegnate dai pazienti alle farmacie in rapporto a quelle compilate correttamente;
- 3) percentuale delle schede di ADR raccolte inseribili nella RNF;
- 4) confronto tra le percentuali delle schede gravi segnalate dai cittadini e quelle segnalate dagli operatori sanitari;
- 5) confronto tra le percentuali delle ADR non note segnalate dai cittadini e quelle segnalate dagli operatori sanitari;
- 6) confronto tra la tipologia delle ADR e i farmaci segnalati dai cittadini e quelli segnalati dagli operatori sanitari;
- questionario di soddisfazione del lavoro svolto compilato dai farmacisti partecipanti nell'ambito della regione Lazio (il questionario di gradimento è stato somministrato sola nella Regione Lazio);
- 8) numero di schede rispetto a quelle raccolte nelle farmacie della regione Veneto che hanno partecipato al precedente studio pilota.

Risultati attesi

Sulla base della precedente esperienza condotta nella regione Veneto ci si attende il coinvolgimento di un notevole numero di farmacisti italiani e conseguentemente di un consistente numero di cittadini; questo dovrebbe pertanto consentire di raggiungere l'obiettivo generale del progetto, cioè la diffusione della cultura della farmacovigilanza anche tra i cittadini.

Altro risultato atteso è quello di un sostanziale gradimento da parte dei farmacisti del ruolo di promotori della farmacovigilanza tra i cittadini, ruolo che rafforza la loro figura professionale come operatori della salute e che consente una maggiore comunicazione/relazione che non può non tradursi in un maggiore controllo/consapevolezza sulle terapie farmacologiche.

Risultati

Il numero di farmacie partecipanti è stato 388; i farmacisti inizialmente partecipanti sono stati in totale 831, di questi 615 hanno portato a termine al progetto (74%) (**Tabella 1**).

Il numero di cittadini intervistati in totale è stato di 115.055, di cui 12.185 (circa il 10%) ha riferito una ADR. La **Tabella 2** descrive il numero di cittadini intervistati e quelli che hanno avuto una ADR, divisi per regione.

Le prevalenti caratteristiche anagrafiche dei cittadini che riferiscono problemi con i farmaci, in rapporto al genere ed all'età sono illustrati nella **Tabella 3**. Delle 115.055 persone intervistate, il 58% è di sesso femminile e l'età anagrafica sembrerebbe essere un fattore determinante, circa il 70% ha meno di 65 anni. Di 48.166 uomini intervistati, 4369 (circa il 9%) ha riportato ADR, mentre di 66.889 donne intervistate, 7816 (circa 11%) ha riferito ADR.

Del numero totale di cittadini con ADR, 1326 (13%) si sono rifiutati di ricevere la scheda. I motivi sono stati principalmente: dimenticanza del nome del farmaco, ADR già segnalata al medico, privacy, mancanza di tempo da dedicare alla compilazione, reazione nota.

Infine, le schede compilate e riconsegnate sono state 3944 (dati aggiornati ad ottobre 2013). Il tasso di segnalazione in relazione al genere ed all'età come dato globale è illustrato nella **Tabella 4**. Dai dati riportati si evidenzia una adesione alla segnalazione tra i cittadini con ADR indipendente dall'età anagrafica (32,48% <64 anni vs 32,1% ≥65 anni) mentre le donne hanno mostrato una maggiore propensione alla compilazione della scheda rispetto agli uomini (33,38% D vs 29,11% U).

Tabella 1 Numero di farmacisti e farmacie partecipanti allo studio.

Regione	N. farmacie partecipanti	N. farmacisti inizialmente aderenti al progetto	N. (%) farmacisti che hanno portato a termine il progetto
Basilicata	13	20	19 (95,0%)
Calabria	25	70	38 (54,3%)
Campania	64	119	99 (83,1%)
Friuli V.G.	65	192	119 (62,0%)
Lazio	42	105	68 (64,8%)
Puglia Bari	61	100	99 (99,0%)
Puglia Barletta	39	45	45 (100%)
Veneto	79	180	128 (71,1%)
TOTALE	388	831	615 (74,0%)

Tabella 2 Numero di cittadini intervistati.

Regione	N. Intervistati	N. medio intervistati/ farmacista	N. intervistati con ADR (%)
Basilicata	4857	255,6	214 (4,4%)
Calabria	6220	163,7	1305 (21%)
Campania	18677	188,6	2033 (11%)
Friuli V.G.	21010	176,5	2074 (10%)
Lazio	10875	159,9	1865 (17,1%)
Puglia Bari	13051	131,8	1132 (9%)
Puglia Barletta	11094	246,5	516 (4,6%)
Veneto	29271	228,7	3046 (10,4%)
TOTALE	115.055	187,1	12.185 (10,6%)

Tabella 3 Numero di cittadini con ADR in rapporto in rapporto al genere e all'età.

				_	
	Donne	Uomini	18-64 anni	≥ 65 anni	Totale
N. intervistati (%)	66.889 (58,13%)	48.166 (41,87 %)	79.817 (69,37%)	35.238 (30,63%)	115.055
N. intervistati con ADR (%)	7816 (64,14%)	4369 (35,86%)	8287 (68.00%)	3.898 (32,00%)	12.185
N. intervistati con ADR/totale (IC 95%)	11,7% (11,4-11,9)	9,1% (8,8-9,3)	10,4% (10,2-10,6)	11,1% (10,7-11,4)	10,6% (10,4-10,8)

Tabella 4 Tasso di segnalazione in relazione al genere e all'età - dati globali.

	Donne	Uomini	Totale	<64 anni	≥65 anni	Totale
Cittadini con ADR	7816	4369	12.185	8287	3898	12.185
Schede inviate	2609	1272	3944*	2691	1251	3944**
% (IC 95%)	33,4%	29,1%	32,4%	32,5%	32,1%	32,4%
	(32, 3-34, 4)	(27.8-30.5)	(31,5-33,2)	(31.5-33.5)	(30,6-33,6)	(31,5-33,2)

*di cui per 63 schede il dato non era disponibile. **di cui per 2 schede il dato non era disponibile.

Sul totale di 3944 schede pervenute, la percentuale di schede inseribili è risultata 2314, pari al 58,7%; le schede non inseribili sono state 1630, il 41,3% (**Figura 1**). Sebbene ci sia stata ampia adesione al progetto da parte dei farmacisti, è necessaria comunque una maggiore incidenza nella formazione del cittadino alla segnalazione. I motivi del non inserimento sono stati attribuiti per la maggior parte alla mancanza di date della terapia (80%) e di insorgenza dell'ADR (70%), o dall'assenza dei dati del segnalatore (20%); nella **Figura 1** vengono illustrate nel dettaglio le motivazioni.

La differenza sostanziale che si può evidenziare nella tipologia di segnalazioni effettuate dai cittadini in confronto a quelle effettuate dagli operatori sanitari (soprattutto medici ospedalieri) è in riferimento alla gravità; infatti, sul totale di schede, il 93,6% corrisponde ad ADR non gravi e solo il 6,4% corrisponde a reazioni gravi. La suddivisione delle schede gravi per tipologia evidenzia che sul totale di ADR gravi la più alta percentuale, circa 81,2%, ha procurato o prolungato l'ospedalizzazione, l'8,3% ha

Figura 1
Percentuale schede inseribili
nella RNF e motivi
del non inserimento.

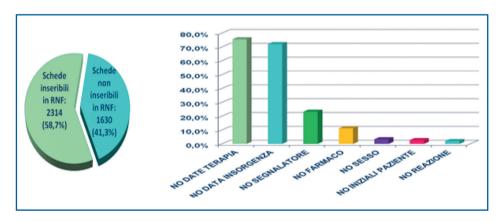
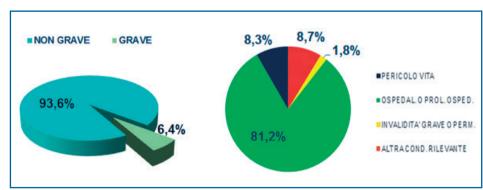


Figura 2
Percentuale schede gravi
e suddivisione per tipologia



messo in pericolo di vita, l'8,7% ha procurato altra condizione rilevante e l'1,8 invalidità grave o permanente (**Figura 2**).

Il confronto tra schede gravi da parte dei cittadini in RNF (progetto + extra progetto) e quelle degli operatori sanitari negli 8 centri regionali coinvolti è evidenziato in **Figura** 3. È evidente dal grafico come importante possa essere il contributo del cittadino per mole di segnalazione: risulta essere preceduto solo dallo specialista ospedaliero, invece ci si aspetterebbe un coinvolgimento maggiore dai medici di base.

Dal confronto sui farmaci ATC 1° livello più segnalati dai cittadini e dagli operatori sanitari negli 8 centri regionali emerge che gli operatori sanitari segnalano in preva-

Figura 3
Confronto di gravità tra
schede cittadini in RNF
(2394*, progetto+ extra
progetto 7008) e schede
operatori sanitari negli 8
centri regionali coinvolti
(1 ottobre 2012- 31 luglio
2013).

*di cui 115 extra-progetto nelle Regioni coinvolte. Mancano 35 schede inserite in RNF con fonte diversa.

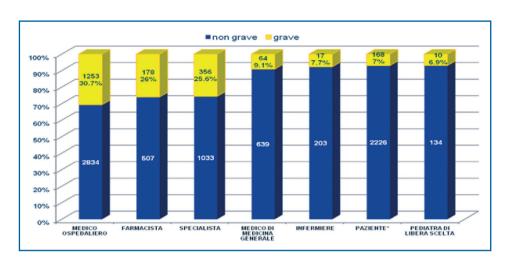
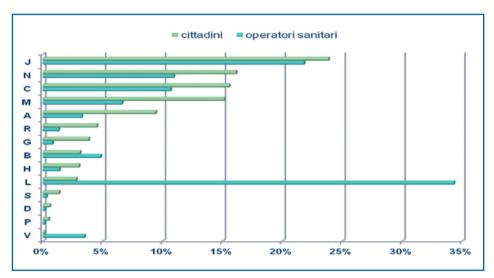
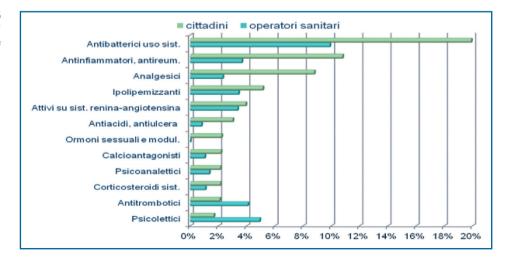


Figura 4
Confronto di farmaci ATC 1°
livello più segnalati tra schede
cittadini e operatori sanitari in
RNF negli 8 centri regionali
coinvolti (1 ottobre 2012- 31
luglio 2013).



lenza farmaci appartenenti principalmente agli ATC L e J, mentre i cittadini segnalano maggiormente farmaci appartenenti rispettivamente all'ATC J, N, C, M (**Figura 4**). I farmaci ATC 2° livello più segnalati dai cittadini a confronto con gli operatori sanitari negli 8 centri regionali sono stati gli antibatterici per uso sistemico e gli antinfiammatori ed antireumatici; i più segnalati dagli operatori sono invece gli antineoplastici (**Figura 5**).

Figura 5 Confronto di farmaci ATC 2° livello più segnalati tra schede cittadini e operatori sanitari in RNF negli 8 centri regionali coinvolti (1 ottobre 2012- 31 luglio 2013).



A conferma, dal confronto tra i primi 10 farmaci più segnalati dai cittadini (progetto + extraprogetto) con quelli degli operatori sanitari nella RNF (**Tabella 5**) è chiaro che le segnalazioni effettuate dagli operatori sanitari sono, prevalentemente, a carico di medicinali antitumorali, mentre quelle effettuate dai cittadini sono invece a carico di antibiotici, cardiovascolari, FANS.

Tabella 5 Confronto tra i primi 10 farmaci più segnalati dai cittadini (progetto + extraprogetto) vs quelli degli operatori sanitari nella RNF negli otto centri (1 ottobre 2012- 31 luglio 2013).

	_		•
Cittadini	N.	Operatori sanitari	N.
Amoxi+Clavulanico	146	Fluorouracile	304
Ketoprofene	108	Oxaliplatino	246
Amoxicillina	71	Amoxi+Clavulanico	206
Claritromicina	61	Cetuximab	190
Acido Acetilsalicilico	60	Docetaxel	179
Ibuprofene	57	Bevacizumab	175
Atorvastatina	48	Paclitaxel	173
Diclofenac	47	Gemcitabina	172
Paracetamolo	44	Irinotecan	155
Simvastatina	43	Vaccino MPRV	151

Figura 6
Confronto tra le ADR più
segnalate dai cittadini
(progetto + extra progetto),
suddivise per SOC MedDRA,
vs gli operatori sanitari negli
8 centri (1 ottobre 2012- 31
luglio 2013).

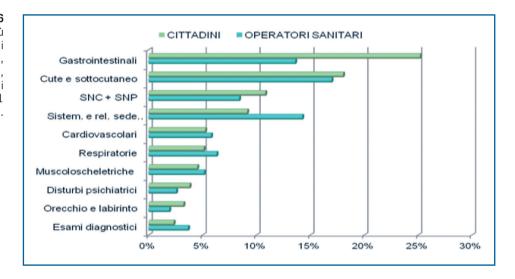


Tabella 6 Valutazione del progetto da parte dei farmacisti.

5 - completamente d'accordo

- variationio dei probetto da parte dei raminacioni	
Domanda	Punteggio mediano
1. la segnalazione delle reazioni avverse è un procedimento eccessivamente burocratico	2
2. non ho abbastanza tempo per segnalare le reazioni avverse ai farmaci	2
3. la segnalazione dovrebbe essere un compito esclusivo del medico	2
4. i farmacisti hanno un ruolo importante nella segnalazione delle reazioni avverse	5
5. le segnalazioni di reazioni avverse dal cittadino possono dare un contributo importante	5
6. non ho abbastanza tempo per promuovere la segnalazione da parte dei cittadini	2
7. le attività di questo progetto sono state per me troppo impegnative	2
8. il progetto ha contribuito a sensibilizzare i cittadini nei riguardi della segnalazione di ADR	4
9. questo progetto ha contribuito a promuovere il ruolo del farmacista	5
10. questo progetto ha contribuito alla mia crescita professionale	4
11. in futuro, parteciperei volentieri ad altre iniziative come questa	4
12. progetti come questo danno un contributo importante al sistema di farmacovigilanza	4
legenda	
1 - completamente in disaccordo	
2 - in disaccordo	
3 - neutro	
4 - d'accordo	

Le ADR più segnalate dai cittadini (progetto + extra progetto), suddivise per SOC MedDRA, a confronto con gli operatori sanitari, sono quelle a carico dell'apparato gastrointestinale seguite da quelle a carico di cute e sottocute. Le ADR più segnalate dai medici, nell'ordine, su 7230 ADR totali: patologie della cute e del tessuto sottocutaneo (1828), patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione (1535), patologie gastrointestinali (1465) (**Figura 6**).

Per quanto riguarda la valutazione del progetto da parte dei farmacisti della regione Lazio, dalla compilazione dei relativi questionari è emerso come ci sia stata la percezione di avere un ruolo importante nella segnalazione delle reazioni avverse e che tale attività non dovrebbe essere un compito esclusivo del medico; iniziative di questo tipo sono gradite ed è auspicabile che vengano ripetute (**Tabella 6**).

Discussione

Il progetto ha contribuito a promuovere il ruolo di primo operatore sanitario del farmacista, la sua crescita professionale e la sua concreta adesione a possibili e futuri analoghi progetti di Farmacovigilanza.

Il farmacista delle farmacie aperte al pubblico è sul territorio il primo operatore sanitario a cui si rivolgono i cittadini/pazienti, stimola la segnalazione di ADR anche da prodotti da banco, SOP e farmaci di fascia C senza ricetta, da integratori alimentari e da terapie non convenzionali. Il paziente, soprattutto se aiutato dal farmacista, segnala con facilità sospette reazioni avverse, descrive le reazioni avverse in modo codificabile nella maggior parte dei casi, ricorda, se stimolato, anche reazioni avverse verificatesi in passato e che hanno lasciato "un segno" nella storia medica personale. Il modello formativo farmacista-cittadino/paziente è risultato molto efficace, i cittadini segnalano fornendo informazioni di qualità, la nuova scheda di segnalazione delle sospette ADR per i cittadini è risultata di relativamente facile compilazione. Inoltre, considerato il numero dei farmacisti partecipanti e la modalità di invio della scheda, si può attribuire al farmacista un ruolo importante nella stimolazione della segnalazione delle ADR da farmaci da parte dei cittadini/pazienti, per la fidelizzazione che si crea tra paziente e farmacista

La volontà espressa dai farmacisti a future collaborazioni potrebbe creare un sistema permanente nel tempo. Sarebbe auspicabile l'istituzione di una rete di farmacie territoriali che operino costantemente nel campo della farmacovigilanza per l'alto potenziale che potrebbero rappresentare anche in termini di informazione sulla sicurezza delle terapie. L'azione di sensibilizzazione alla segnalazione di una ADR, promossa dal farmacista nei confronti del cittadino/paziente, crea consapevolezza dell'importanza di riconoscere gli effetti indesiderati di un medicinale e un circolo virtuoso che potrebbe coinvolgere indirettamente il medico e quindi portare ad un aumento della segnalazione.

L'opera di formazione culturale della segnalazione al cittadino/paziente, primo utilizzatore della terapia, instaura nel cittadino una maggiore responsabilità nell'uso del farmaco ed anche una maggiore attenzione nel riconoscere eventuali reazioni avverse e quindi riferirle al proprio medico o farmacista, creando un interscambio e uno stimolo reciproco (tra paziente e medico/farmacista) che potrebbe implementare la sensibilità alla segnalazione.

Coinvolgere i cittadini/pazienti nella segnalazione delle ADR, oltre a essere una dimostrazione di grande rispetto per chi fa esperienza diretta degli effetti dei farmaci, arricchisce la farmacovigilanza e consente di raccogliere informazioni complementari rispetto a quelle fornite dal personale sanitario.

In **Tabella 7** sono evidenziate le considerazioni finali riguardo gli obiettivi raggiunti.

Tabella 7 Considerazioni finali riguardo gli obiettivi raggiunti.

Tabella 7 Considerazioni ililan riguardo gli obiettivi raggianti.				
Obiettivi studio	Considerazioni finali			
Capacità cittadini di segnalare ADR	L'elevato numero di intervistati e di schede di ADR raccolte indica che il progetto ha colto un bisogno reale			
Confronto segnalazione cittadini/op. sanitari	Esistono delle differenze nella tipologia della segnalazione, in termini di gravità, farmaci e reazioni, dovuti a diversi ambiti di utilizzo, che non indicano una minore qualità, ma un diverso punto di vista. L'apporto del cittadino può pertanto arricchire il sistema della segnalazione			
Difficoltà nella compilazione della scheda	Il fatto che meno del 60% delle schede risultino inseribili nella RNF potrebbe indicare che per la maggioranza dei cittadini non vi siano particolari difficoltà nella compilazione			
Comunicazione farmacista e cittadino	Come per lo studio pilota sulla base del numero dei farmacisti partecipanti e sulla base della modalità di invio della scheda si può attribuire al farmacista un ruolo importante nella stimolazione delle ADR da farmaci da parte del cittadini			

Bibliografia

- [1] http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/pharmvigi/en/
- [2] http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/glossary/term/1454
- [3] L'attività dei responsabili di farmacovigilanza delle strutture sanitarie nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza. BIF. 2009; 3:128-131.
- [4] Lucas LM, Colley CA. Recognizing and reporting adverse drug reactions. Western Journal of Medicine. 1992; 156:172-5.
- [5] Inman WHW, Weber JCP. The United Kingdom. In: Monitoring for Drug Safety. Inman WHW (Ed.). MTP Press, Lancaster, 1986; 13-47.
- [6] REGULATION (EU) No 1235/2010 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2010_1235/reg_2010_1235_en.pdf
- [7] The EU pharmacovigilance system. http://ec.europa.eu/health/human-use/pharmacovigilance/indexen.htm
- [8] Direct patient reporting of adverse drug reactions A fifteen-country survey & literature review Health Action International (HAI) Europe, May 2010. Paper Series Reference 01-2010/05.
- [9] Blenkinsopp A, et al. Patient reporting of suspected adverse drug reactions: a review of published literature and international experience. Br J Clin Pharmacol 2007; 63(2):148-56
- [10] de Langen J, et al. Adverse drug reaction reporting by patients in the Netherlands: three years of experience. Drug Saf 2008; 31:515-24.
- [11] van Hunsel F, et al. Comparing patients' and healthcare professionals' ADR reports after media attention: the broadcast of a Dutch television programme about the benefits and risks of statins as an example. Br J Clin Pharmacol 2009; 67:558-64.
- [12] McLernon DJ, et al. Adverse drug reaction reporting in the UK: a retrospective observational comparison of yellow card reports submitted by patients and healthcare professionals. Drug Saf 2010; 33:775-88.
- [13] van Hunsel F, et al. Motives for reporting adverse drug reactions by patient-reporters in the Netherlands. Eur J Clin Pharmacol 2010; 66:1143-50
- [14] van Hunsel F, et al. The proportion of patient reports of suspected ADRs to signal detection in the Netherlands: case-control study. Pharmaco-epidemiol Drug Saf. 2010 Dec 28. [Epub ahead of print].
- [15] Effect of Pharmacist Involvement on Patient Reporting of Adverse Drug Reactions: First Italian Study Leone R. et al., Drug Saf DOI 10.1007/s40264-013-0028-8.
- [16] Risultati presentati al XIX Seminario Nazionale "La valutazione dell'uso e della sicurezza dei farmaci: esperienze in Italia" Istituto Superiore di Sanità, Roma 2010. http://www.iss.it/binary/publ/cont/10_C7.pdf.