

IL RUOLO DELLA FARMACOLOGIA CLINICA IN OSPEDALE

Clinical pharmacology in the hospital setting

Dario Cattaneo, Felicia Stefania Falvella, Sonia Radice, Emilio Clementi

Unità Operativa di Farmacologia Clinica, Azienda Ospedaliera L. Sacco, Università degli Studi di Milano, Italia

Keywords

Drug therapy appropriateness
Pharmacogenetics
Pharmacovigilance
Therapeutic drug monitoring

Abstract

This opinion article describes the role of a Clinical Pharmacology Unit in a hospital setting, drawing from the experience of the Clinical Pharmacology Units operating within the Italian National Health System. The article describes the core competences, including Therapeutic Drug Monitoring, pharmacogenetics and pharmacovigilance, and indicates how these competences should be integrated to provide the clinician with advice on drug therapy. Finally, the article describes how the Clinical Pharmacology Unit may interact in a synergic way with the hospital Pharmacy and Risk Management Units.

Introduzione

La farmacologia clinica può offrire un servizio di personalizzazione della terapia farmacologica per singolo paziente, in modo che la posologia (dose e frequenza di somministrazione) sia definita in modo razionale, tenendo conto di tutte le variabili esistenti: non si tratta di cambiare la terapia già in essere ma di adeguarla, se necessario, alle caratteristiche del paziente.

Il corretto approccio al problema farmaco, inteso come agente terapeutico efficace, somministrabile al paziente alla dose ottimale ed economicamente efficiente e sostenibile, sta diventando una domanda sempre più attuale.

La variabilità interindividuale nella risposta ai farmaci è un aspetto comune in molte terapie. Lo stesso farmaco somministrato alla stessa dose può essere efficace nella maggioranza dei pazienti, ma scarsamente efficace o inefficace in altri. La variabilità individuale rispetto ad un determinato trattamento farmacologico può essere influenzata da diversi fattori: fisiologia (età, sesso, peso corporeo) e fisiopatologia del paziente (funzionalità epatica e renale, presenza di patologie concomitanti), interazione con altri farmaci, influenza di fattori ambientali (nutrizione, consumo di alcool, fumo) ed assetto genetico dell'individuo [1]. Si stima infatti che la maggior parte dei farmaci siano efficaci solo in un range che varia dal 25 al 70% dei pazienti [2]. Questo si osserva con tutte le classi di farmaci di maggiore rilevanza inclusi gli ACE-inibitori, i beta-antagonisti, gli inibitori della ricaptazione della serotonina, le statine e i farmaci antiretrovirali [1]. I fallimenti terapeutici da mancata risposta al farmaco risultano essere un vero problema: per alcune categorie di pazienti, tra cui soggetti affetti da patologie neurologiche e psichiatriche, oncologiche, metaboliche e cardiologiche, i fallimenti terapeutici superano il 30-40% [3]. Il problema non è solo l'efficacia del farmaco: negli ultimi anni in USA si è osservato un progressivo e preoccupante incremento di reazioni avverse ai farmaci (ADR) con un aumento 4 volte più rapido di quello del numero totale di prescrizioni [3]; la Rete Nazionale di Farmacovigilanza dell'AIFA registra in Italia ogni anno circa 20.000 ADR.

L'aumento dell'età media della popolazione complica ulteriormente i problemi conseguenti alla terapia farmacologica. L'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'eliminazione del farmaco nel paziente anziano sono molto diversi da quelli del giovane adulto e si modificano significativamente con il progredire dell'età. Il paziente anziano poi è spesso in politerapia per via di co-morbidità ed è noto che una terapia con 7 o più farmaci predispone a problemi di efficacia ed aumenta significativamente il numero di ADR [4].

Corrispondenza: Emilio Clementi, Unità Operativa di Farmacologia Clinica, Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche, Azienda Ospedaliera L. Sacco, Università di Milano, Via G.B. Grassi, 74 - 20157 Milano (Italy), E-mail: emilio.clementi@unimi.it

Un ultimo aspetto importante del problema farmaco, rilevante certamente per il SSN nel suo complesso, ma anche per ogni singolo ospedale, è l'aspetto economico dovuto all'incremento continuo del consumo di farmaci da parte della popolazione. In Italia, negli ultimi anni, è stato stimato un aumento del 60%, con una spesa complessiva che supera i 25 miliardi di euro [5].

Lo scenario sopra delineato indica dunque come la gestione delle terapie mediche sia sempre più complessa: un non corretto *management* del farmaco può aumentare non solo i rischi terapeutici, ma anche gravare significativamente in termini di costi diretti e indiretti (per ADR) sulle strutture ospedaliere e sul SSN in generale.

L'appropriatezza e l'aderenza terapeutiche coniugate con un ragionevole approccio di farmacoeconomia rappresentano quindi già oggi un tema centrale: in questo quadro il farmacologo clinico ospedaliero svolge un ruolo essenziale come figura professionale utile per fornire un supporto ai clinici nell'impostare in modo razionale la terapia farmacologica e la valutazione clinica dell'effetto dei farmaci [6], massimizzando così l'efficacia terapeutica e minimizzando le reazioni avverse. Questo può avere delle ricadute positive anche sugli aspetti economici e di sostenibilità per il SSN. Ottimizzare le terapie significa infatti ottimizzare l'utilizzo di una risorsa che impatta sul sistema sanitario anche in termini economici.

Gli strumenti mediante i quali una farmacologia clinica in ospedale può fornire un contributo ai clinici sono rappresentati da competenze specifiche di farmacocinetica, farmacogenetica e farmacovigilanza. Tali competenze di ambito richiedono il coinvolgimento di professionisti, caratterizzati da diverse expertise, quali medici, farmacisti, chimici e biologi in grado di collaborare attivamente al fine di definire la terapia più appropriata e meno costosa. I vantaggi di una farmacologia clinica ospedaliera sono stati ben compresi in molti Paesi e il ruolo del farmacologo clinico è rilevante in Europa, basti pensare alle Unità Operative di farmacologia clinica presenti nei maggiori ospedali francesi, inglesi, tedeschi e spagnoli, che servono bacini di utenza territoriali di 1-2 milioni di persone. In Italia, purtroppo, la situazione della farmacologia clinica in ospedale è molto debole, essendo rappresentata solo da una ventina di Unità Operative che in alcuni casi sono di piccole dimensioni e con competenze a volte limitate ad alcune branche del sapere farmacologico.

Attività della farmacologia clinica in ospedale

Analizzare il profilo farmacologico nel singolo paziente

Al paziente si forniscono analisi relative a tutti gli aspetti connessi con la vita del farmaco una volta somministrato nell'organismo, la concentrazione che esso raggiunge, i tempi di permanenza e la sua eliminazione, e le sue eventuali interazioni con altri farmaci co-somministrati al paziente. Inoltre possono essere effettuate analisi di marcatori farmacogenetici predittivi della risposta farmacologica in termini di efficacia e/o tossicità.

Il farmacologo clinico ha a disposizione due strumenti analitici, il monitoraggio terapeutico del farmaco (TDM) e le analisi farmacogenetiche dei polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) più rilevanti sull'attività del farmaco. Questi due approcci sono spesso combinati: un monitoraggio terapeutico può suggerire la necessità di un approfondimento farmacogenetico o, viceversa, l'analisi farmacogenetica può indicare la necessità di un TDM soprattutto in condizioni di politerapia (interazioni farmaco-farmaco). Questo sottolinea ancora di più la necessità di una interazione e di un linguaggio comune tra professionisti con diverse specificità ma con l'obiettivo comune di capire il problema farmaco in rapporto al paziente.

Il monitoraggio terapeutico del farmaco (TDM, acronimo inglese di *Therapeutic Drug Monitoring*) è uno strumento utilizzato da anni nella pratica clinica quotidiana per l'ottimizzazione della terapia con farmaci ad indice terapeutico ristretto [7, 8]. Vi sono tuttavia particolari condizioni fisio-patologiche (come la presenza di insufficienza renale e/o epatica, la contemporanea assunzione di più farmaci, l'età, la gravidanza ecc.) che possono richiedere l'applicazione del TDM anche per farmaci con indice terapeutico ampio. Il TDM consiste essenzialmente nella determinazione delle concentrazioni di farmaco in una matrice biologica facilmente accessibile e nell'eventuale variazione della posologia sulla base di tali risultanze. Il presupposto fondamentale dell'applicazione clinica del TDM è rappresentato dall'utilità dell'informazione ottenibile dal dosaggio plasmatico di un dato medicamento. La concentrazione plasmatica del farmaco dovrà essere infatti correlabile all'efficacia e/o alla tossicità dello stesso, in modo da fornire al clinico suggerimenti pratici in merito alle eventuali ed opportune variazioni di dosaggio. Un secondo requisito per l'applicazione clinica del TDM è rappresentato dalla presenza di una limitata variabilità intra-individuale delle concentrazioni pla-

smatiche del farmaco. Questo giustifica il fatto che, al raggiungimento dello *steady state*, la singola determinazione delle concentrazioni plasmatiche sia utilizzabile come espressione del livello di esposizione al farmaco del paziente, e possa essere quindi utilizzata per adottare gli opportuni aggiustamenti posologici tali da mantenere i livelli plasmatici entro limiti ottimali di concentrazione.

Ad oggi per diversi farmaci è riconosciuto il valore di una analisi in TDM per l'ottimizzazione della posologia. Tra questi vi sono: immunosoppressori (ciclosporina, tacrolimus, micofenolato, sirolimus, everolimus), antiepilettici (acido valproico, carbamazepina, fenobarbitale, fenitoina, primidone, levetiracetam, etosuccinimide, topiramato, oxcarbazepina, lamotrigina), antipsicotici (litio, quetiapina, olanzapina, aripiprazolo, aloperidolo, clozapina, paliperidone, risperidone, flufenazina, ziprasidone), antidepressivi (fluoxetina, sertralina, paroxetina, citalopram, clomipramina), antibiotici (vancomicina, gentamicina, amikacina, teicoplanina, linezolid, rifampicina), antivirali (atazanavir, lopinavir, darunavir, efavirenz, tenofovir, nevirapina, ribavirina), antifungini (voriconazolo, posaconazolo) ed antitumorali (fluoropirimidine, metotressato, imatinib, derivati del platino). L'utilizzo del TDM per questi farmaci nella pratica clinica quotidiana porta ai seguenti benefici:

- ottimizzare la risposta terapeutica di ogni paziente;
- limitare la comparsa di tossicità legata al trattamento farmacologico;
- controllare il rischio di interazioni poli-farmacologiche;
- evitare un accumulo di farmaco nel paziente con insufficienza d'organo (fegato, reni);
- stabilire la dose ottimale di farmaco nel paziente "atipico" (bambino, anziano, gestante ecc.).

Un esempio pratico: uno studio pilota condotto all'interno dell'AO L. Sacco ha dimostrato che il TDM aumenta l'aderenza terapeutica e riduce significativamente i tempi di degenza in ospedale. Questo è da attribuirsi ad una terapia ottimale, con aumentata "compliance" da parte del paziente, che si traduce complessivamente in un maggiore beneficio per il paziente accompagnato da risparmio di spesa.

La farmacogenetica è una disciplina che valuta le variazioni nella sequenza del DNA, capaci di modificare la quantità o la funzione di proteine coinvolte nel metabolismo, nel trasporto cellulare del farmaco o nel *pathway* farmacodinamico. Tali variazioni sono germinali, interessano più dell'1% della popolazione e sono caratterizzate dalla sostituzione di un singolo nucleotide o da delezioni/inserzioni di una o più basi. La rivoluzione tecnologica degli ultimi anni ha determinato una riduzione dei tempi di analisi e dei costi per la genotipizzazione dei marcatori genetici. Al fine di personalizzare la terapia è necessario selezionare e genotipizzare, nei singoli individui, i principali polimorfismi funzionali capaci di modificare il metabolismo dei farmaci (CYP3A4/5, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, DPYD, TPMT, UGT1A1 e altri) o il trasporto cellulare dei farmaci sia per quanto riguarda l'assorbimento che l'eliminazione [9].

Test farmacogenetici in relazione all'impiego terapeutico di alcuni farmaci sono stati approvati da EMA e FDA. Ad oggi, in Italia, l'unico test farmacogenetico obbligatorio, predittivo di reazione di ipersensibilità da abacavir, è il test per l'identificazione dell'allele HLA-B*5701 [10]; tale test deve essere fatto prima della prescrizione del farmaco. Vi sono tuttavia diversi altri farmaci per i quali l'analisi farmacogenetica è raccomandabile come utile strumento di supporto al clinico per prevenire/diagnosticare l'alterata risposta al farmaco. Tra questi, quelli rilevanti riguardano:

- altri antiretrovirali (tenofovir, efavirenz, nevirapina, atazanavir, ribavirina);
- antifungini (voriconazolo);
- chemioterapici (fluoropirimidine, irinotecano, derivati del platino);
- immunosoppressori (azatioprina, metotressato);
- antiestrogeni (tamoxifene, Inibitori aromatasi);
- farmaci attivi sul sistema nervoso centrale (antidepressivi, antipsicotici, antiepilettici, oppioidi);
- farmaci cardiovascolari (anticoagulanti orali, antiaggreganti, statine);
- farmaci antigottosi (allopurinolo).

L'utilizzo della farmacogenetica per questi farmaci nella pratica clinica quotidiana porta ai seguenti benefici:

- la prevenzione di tossicità farmaco-relate attraverso una analisi pre-somministrazione;
- la diagnosi di tossicità farmaco-relate attraverso una analisi post-trattamento.

Le analisi farmacologiche sono dunque uno strumento per la diagnosi e la predicibilità di un successo terapeutico. Purtroppo in Italia la diffusione dei test farmacocinetici e farmacogenetici nella pratica clinica è ancora limitata, con ripercussioni importanti in tema di salute pubblica in quanto:

- l'uso non ottimale del farmaco contribuisce in parte al progressivo aumento della spesa farmaceutica (la mancata applicazione del test farmacogenetico limita all'empirismo la scelta terapeutica e aumenta i fallimenti che richiedono nuove terapie e nuove prescrizioni a carico del SSN);
- l'uso non ottimale del farmaco è una delle concause responsabili del progressivo aumento delle ADR osservate negli ultimi anni con ripercussioni sulla salute del paziente e con un aumento dei costi per il SSN per la terapia e la gestione delle reazioni stesse.

È da sottolineare che per molti farmaci non sono appropriati né il TDM né il test farmacogenetico. Questo non significa che non siano farmaci su cui la consulenza del farmacologo sia inutile; anzi, è proprio in questi casi che il ruolo di supporto del farmacologo al clinico è importante, soprattutto in presenza di interazioni farmacologiche e scelta di posologie ottimali.

Mantenere una appropriata farmacovigilanza all'interno della azienda ospedaliera

Come discusso nella introduzione, il farmaco può essere causa di malattia. Il Ministero della Salute italiano ha riconosciuto come un problema serio l'ampia diffusione delle patologie da farmaco in ambito ospedaliero già nel 2007, attraverso un documento del Consiglio Superiore della Sanità, Sezione V, intitolato: "Raccomandazioni per la prevenzione della morte, coma o grave danno derivati da errori in terapia farmacologica". Certamente i programmi nazionali di farmacovigilanza, sostenuti da AIFA e attivi in molte regioni, hanno cominciato ad ovviare al problema, come riconosciuto dal Ministro della Salute nella sua relazione dell'agosto 2013 al Senato della Repubblica. Pilastro di un sistema di farmacovigilanza centrale efficace sono proprio le farmacovigilanze attive in ogni singola struttura, sia essa territoriale o ospedaliera, senza il cui feedback ed operatività il sistema centrale non può ricevere informazioni. La farmacovigilanza può poi svolgere un ruolo centrale per gli obiettivi strategici interni al singolo ospedale. Un lavoro di concerto con la farmacia ospedaliera è di fondamentale importanza per svariati aspetti tra cui il controllo del profilo rischio/beneficio dei farmaci in uso nell'azienda ospedaliera. La collaborazione con la Unità ospedaliera che si occupa del *risk management* può portare ad evidenziare inapproprietezze prescrittive che si traducono in un costo ed in una assenza di reale beneficio per il paziente. Evidenziare i costi diretti ed indiretti che si associano agli interventi terapeutici è una base necessaria ad ogni intervento razionale sulle scelte che un ospedale deve effettuare per coniugare efficacia terapeutica e risparmio di risorse.

Accompagnare il paziente dimesso dall'ospedale

La revisione del sistema delle cure, anche in ottica di risparmio di risorse, prevede che l'ospedale si occupi degli aspetti di terapia intensiva e di pazienti critici mentre la gestione del paziente cronico e delle cure di bassa intensità sia di competenza della medicina territoriale. Questa nuova organizzazione se attuata pienamente comporterà la necessità di garantire una adeguata continuità assistenziale tra ospedale e territorio anche nella gestione delle terapie farmacologiche. Ad oggi questa continuità è solo in embrione e sembra concentrarsi nel primo anno successivo alla dimissione del paziente dall'ospedale [11].

Certamente la farmacologia clinica ospedaliera può contribuire fattivamente a risolvere questo problema e favorire la corretta continuità terapeutica adottando in collaborazione con i clinici metodi di monitoraggio periodico dell'appropriatezza terapeutica, della "compliance" del paziente e del profilo rischio-beneficio. In quest'ottica sarà anche importante implementare la "riconciliazione terapeutica", cioè quel processo che permette di giungere alla formulazione di una prescrizione farmacologica corretta per quei

pazienti, affetti da co-morbidità o con quadri complicati, che si ritrovano prescrizioni effettuate da specialisti diversi fra loro, a volte con sovrapposizioni di farmaci di una stessa classe/attività. La farmacologia clinica potrà contribuire alla scelta dei farmaci corretti evitando duplicazioni o associazioni a rischio di interazioni potenzialmente gravi.

Conclusione

La farmacologia clinica in ambiente ospedaliero deve essere caratterizzata da un team multidisciplinare con capacità di gestire il problema della terapia farmacologica, in termini di efficacia, ridotta tossicità e sostenibilità economica per la struttura ospedaliera, “accompagnando” i pazienti anche dopo il loro ricovero. Essa opera utilizzando l'expertise del farmacologo, che comprende non solo gli esami strumentali (TDM e farmacogenetica), ma anche la conoscenza profonda del farmaco.

In aziende ospedaliere universitarie o istituti di ricovero e cura a carattere scientifico, la farmacologia clinica può avere anche funzioni importanti di supporto alla ricerca clinica, certamente attraverso il tradizionale ruolo del farmacologo clinico nei Comitati di Etica ma anche fornendo supporto agli sperimentatori indipendenti per studi clinici in ambito farmacologico.

Bibliografia

- [1]. Eichelbaum M, Ingelman-Sundberg M, Evans WE. Pharmacogenomics and individualized drug therapy. *Annu Rev Med* 2006; 57: 119-37.
- [2]. Spear BB, Heath-Chiozzi M, Huff J. Clinical application of pharmacogenetics. *Trends Mol Med* 2001; 7: 201-6.
- [3]. Moore TJ, Cohen MR, Furberg CD. Serious adverse drug events reported to the Food and Drug Administration, 1998-2005. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1752-9.
- [4]. Morandi A, Bellelli G, Vasilevskis EE, et al. Predictors of rehospitalization among elderly patients admitted to a rehabilitation hospital: the role of polypharmacy, functional status, and length of stay. *J Am Med Dir Assoc* 2013; 14: 761-7.
- [5]. Rapporto OsMed 2013. Disponibile al sito <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/rapporti-osmed-luso-dei-farmaci-italia> Ultimo accesso il 13 marzo 2014.
- [6]. Orme M, Sjoqvist F, Birkett D, et al. Clinical Pharmacology in Research, Teaching and Health Care. *Basic ClinPharmacolToxicol* 2010; 107: 531-59.
- [7]. Gross AS. Best practice in therapeutic drug monitoring. *Br J ClinPharmacol* 2001; 52 (Suppl. 1): 5S-10S.
- [8]. Llorente Fernández E, Parés L, Ajuria I, Bandres F, et al. State of the art in therapeutic drug monitoring. *ClinChem Lab Med* 2010; 48: 437-46.
- [9]. McCarthy JJ, McLeod HL, Ginsburg GS. Genomic medicine: a decade of successes, challenges, and opportunities. *SciTransl Med* 2013; 5: 189sr4.
- [10]. Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med*. 2008; 358: 568-579.
- [11]. Temporelli PL, Filippi, A. La continuità assistenziale e terapeutica. *Rivista Soc It Med. Gen.* 2010; 4: 35-40.