

Il farmacologo e il suo ruolo nella ricerca clinica

È esperienza comune nella pratica medica che lo stesso farmaco somministrato alla stessa dose possa essere efficace nella maggioranza dei pazienti, ma scarsamente efficace, inefficace e/o indurre effetti collaterali indesiderati, a volte anche gravi, in alcuni di essi. La variabilità individuale rispetto ad un determinato trattamento farmacologico può essere influenzata da fattori legati alla fisiologia (età, sesso, peso corporeo), alla fisiopatologia del paziente (tra cui funzionalità epatica e renale, presenza di patologie concomitanti), a fattori ambientali (nutrizione, consumo di alcol, fumo, trattamenti farmacologici accessori) oltre che dall'assetto genetico del singolo soggetto. Si stima che la maggior parte dei farmaci sia efficace solo in un range compreso tra il 25% e il 60% dei pazienti. 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, i farmaci antiretrovirali) e si accompagna a un'alta incidenza di reazioni avverse ai farmaci, che negli Stati Uniti raggiungono i 2 milioni di casi all'anno, dei quali circa 100.000 fatali.

Esiti terapeutici diversi sono in parte causati da differenze interindividuali nella farmacocinetica (assorbimento, distribuzione, metabolismo ed eliminazione del farmaco) e/o da differenze interindividuali di tipo farmacodinamico, riscontrabili cioè nelle modalità specifiche con cui il farmaco esercita il suo effetto, per esempio a livello delle interazioni col bersaglio terapeutico primario, sia esso un recettore, un canale ionico o un enzima.

Gli effetti farmacocinetici e farmacodinamici sono mediati da numerose proteine ed enzimi, ciascuno dei quali è il prodotto di uno specifico gene. Molti di questi geni sono polimorfici, presentano cioè in individui diversi variazioni di sequenza che frequentemente sono a carico di singole basi della catena polinucleotidica e sono perciò indicate col termine di polimorfismi a singolo nucleotide o SNP (*single nucleoti-*

de polymorphism). La presenza di SNP in un determinato gene può modificare la struttura, il livello di espressione o la funzionalità della proteina codificata e, qualora la proteina stessa sia implicata nella catena di eventi metabolici legati alla somministrazione di un farmaco, si potranno manifestare effetti sull'efficacia del trattamento terapeutico o sulla eventuale comparsa di reazioni indesiderate.

Un ruolo importante in questa intervariabilità è giocato dagli enzimi responsabili del metabolismo dei farmaci. Molto comuni sono effetti di variabilità legati a mutazioni puntiformi nei citocromi, tipicamente quelli appartenenti alle famiglie CYP3A3-5, CYP2D6, CYP2C19.

Le terapie mediche vengono, nella maggior parte dei casi, ancora oggi impostate sulla scorta di informazioni derivate dagli studi di sviluppo del farmaco, e le dosi e gli intervalli tra le dosi stabiliti in modo statistico.

Gli aggiustamenti posologici sono rari e spesso attuati in modo empirico. Raramente si tiene conto delle variabili individuali e delle differenze genetiche che possono influenzare la risposta, la sicurezza e l'efficacia del farmaco. Similmente non si considerano, per la paucità degli studi di fase I ed I/II al riguardo, parametri specifici di efficacia, sicurezza e biodisponi-



bilità per sottopopolazioni geneticamente caratterizzate di pazienti.

Le considerazioni dianzi esposte suggeriscono che una scienza medica moderna debba integrare l'analisi del quadro clinico con uno studio che combini in un unico disegno progettuale la valutazione del profilo farmacocinetico, l'identificazione del genotipo rilevante per il farmaco stesso e la correlazione di queste informazioni con misure di efficacia e sicurezza dei vari trattamenti nel volontario sano o in specifiche categorie di pazienti, svolte in modo indipendente dalle aziende produttrici di tali farmaci. Infine, rilevante è integrare queste informazioni con una sorveglianza a lungo termine sui farmaci in utilizzo nella popolazione, dopo la loro immissione in commercio. Al momento questo approccio, che si traduce in ultima analisi nel raggiungimento della appropriatezza della terapia, è ancora scarsamente perseguito.

Le competenze del farmacologo clinico

In questo quadro di insieme si inserisce il ruolo specifico del farmacologo clinico, figura professionale dalle competenze estremamente complesse, in quanto deve coniugare in un *unicum* organico le competenze specifiche di farmacocinetica, farmacogenetica e farmacovigilanza con un'ottima comprensione degli aspetti clinici ed eziopatologici. Queste competenze devono potersi estrinsecare *in primis* nella pratica clinica corrente e quindi contribuire al raggiungimento dell'appropriatezza terapeutica per ogni singolo paziente; tuttavia, esse devono estrinsecarsi anche nella ricerca, che deve tendere a comprendere sempre meglio i meccanismi d'azione dei farmaci sia già in utilizzo sia di nuova generazione, comprendere i meccanismi alla base delle reazioni avverse e correlare il tutto in modo sempre più fine con gli aspetti di variabilità genetica della popolazione.

Il farmacologo è dunque al centro di una struttura, l'Unità Operativa di Farmacologia Clinica, che deve avere alcune caratteristiche essenziali per poter rispondere alle esigenze succitate di clinica e di ricerca. L'Unità Operativa deve essere in grado di poter studiare il profilo farmacocinetico completo (assorbimento, distribuzione, metabolismo ed escrezione) ed il monitoraggio terapeutico sia a livello ematico/pla-

smatico, sia intracellulare per più analiti (farmaci, metaboliti, peptidi) contemporaneamente, a tempi ridotti e ad alta sensibilità analitica. Deve essere anche in grado di analizzare i polimorfismi rilevanti per la risposta ai farmaci, e di investigarne di nuovi, per poter studiare le correlazioni tra farmacogenetica e farmacocinetica e quindi definire condizioni di utilizzo dell'approccio farmacogenetico nella pratica clinica, allo scopo di ottimizzare la risposta terapeutica e minimizzare gli effetti avversi. Deve infine avere una struttura di farmacovigilanza capace di monitorare gli eventi avversi e le reazioni avverse ai farmaci all'interno della struttura ospedaliera di appartenenza, ma anche in grado di creare reti di farmacovigilanza sul territorio per poter definire gli eventi associati a farmaci più rilevanti sulla popolazione e implementare linee guida per l'utilizzo dei farmaci stessi. Queste competenze dovrebbero idealmente essere presenti in ogni Unità Operativa. Vi è una quarta attività di competenza del farmacologo clinico, cioè la supervisione degli studi clinici di fase I su volontario sano o su paziente (soprattutto nel caso di farmaci oncologici o antiretrovirali), che deve avvenire in strutture dedicate con letti monitorati e criteri di sicurezza e qualità assoluti.

Le Unità Operative di Farmacologia Clinica

Idealmente, la fase I integra le competenze di farmacocinetica/genetica, biochimica clinica, e permette di sviluppare non solo studi di sicurezza cardiaca, sicurezza e dose massima tollerabile, relazione struttura-attività, interazioni farmacologiche, farmacocinetica e metabolismo su nuovi farmaci, ma anche studi di bioequivalenza/biodisponibilità su farmaci generici e biosimilari. Quest'ultimo aspetto è rilevante per la salute pubblica in quanto nel prossimo futuro l'ingresso di questa tipologia di farmaci sul mercato sarà sempre maggiore. Non è ovviamente pensabile né utile che strutture complesse da gestire come le Unità di Fase I siano presenti capillarmente in tutte le Unità Operative di Farmacologia Clinica. Tuttavia, sarebbe auspicabile che le strutture più grosse, in grado di coordinare o deputate a coordinare gli aspetti di farmacologia clinica di un ampio ter-

ritorio, ne siano dotate in modo da poter svolgere, accanto alla farmacovigilanza, studi su specifici farmaci generici o biosimilari che abbiano rivelato 'problemi' nel loro utilizzo. Idealmente tali strutture dovrebbero essere presenti all'interno di Unità Operative di Farmacologia Clinica pubbliche.

Da quanto suddetto si evince come il ruolo delle Unità di Farmacologia Clinica sia rilevante nella pratica medica. Questo tipo di strutture in Europa e negli USA è diffuso quasi capillarmente, non solo nelle strutture di ricerca clinica, ma anche nei grandi ospedali, dove il Dipartimento del Farmaco è una consuetudine. In Italia, per ragioni storiche e culturali, la figura del farmacologo clinico e dell'Unità Operativa di Farmacologia Clinica è purtroppo ancora marginale. Come intervenire nel panorama nazionale per poterlo adeguare alle esigenze di una moderna pratica clinica? La Società Italiana di Farmacologia si sta adoperando con ogni mezzo in questa direzione, agendo a livello formativo-informativo con seminari, convegni e corsi specifici nei programmi di educazione continua in medicina per medici di medicina generale e pediatri di libera scelta. Essa inoltre lavora a stretto contatto con l'Agenzia Italiana del Farmaco ed ha stabilito commissioni congiunte con Farindustria

per sviluppare temi specifici su innovazione e ricerca, farmacologia clinica, farmaci generici e biosimilari, aspetti legislativo-regolatori. La speranza è che sia vicino il momento in cui anche l'Italia possa tornare fiera di una ricerca farmacologica competitiva come lo era negli anni sessanta del secolo scorso.

Emilio Clementi

Ordinario di Farmacologia, Università di Milano;
Direttore della UO di Farmacologia Clinica dell'Azienda Ospedaliera Luigi Sacco, Milano

BIBLIOGRAFIA

- Eichelbaum M et al, Pharmacogenomics and individualized drug therapy. *Annu Rev Med* 2006; 57: 119-137.
- Hay JW, Evaluation and review of pharmacoeconomic models. *Exp Opin Pharmacother* 2004; 5: 1867-1880.
- Krejsa E et al, Protein therapeutics: new applications for pharmacogenetics. *Nat Rev Drug Discov* 2006; 5: 507-521.
- Lazarou J et al, Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998; 279: 1200-1205.
- Minshull J et al, Predicting enzyme function from protein sequence. *Curr Opin Chem Biol* 2005; 26: 202-209.
- Spear BB et al, Clinical applications of pharmacogenetics. *Trends Mol Med* 2002; 7: 201-204.
- Wilkinson GR, Drug metabolism and variability among patients in drug response. *NEJM* 2005; 352: 2211-2221.



GUGLIELMO FORGESCHI • MATTEO FIORANI

La gestione del rischio clinico

Dalla consapevolezza alla sicurezza

Presentazione di Stefania Rodella

“Questo volumetto dedicato al rischio clinico, essenziale nei contenuti, semplice e chiaro nella presentazione, è per tutti.

Riassume i concetti fondamentali e spiega le basi metodologiche di questa disciplina che si è imposta con forza, negli ultimi dieci anni, all'attenzione del mondo sanitario”.

Dalla Presentazione di Stefania Rodella
dell'Agenzia Regionale di Sanità della Toscana

www.pensiero.it