

GIORNALE ITALIANO DI



# TOSSICOLOGIA

Organo ufficiale della Società Italiana di Tossicologia - SITOX

Anno I n. 1  
Novembre 2022





## SOCIETÀ ITALIANA DI TOSSICOLOGIA

Riconosciuta con DPR 16/05/1972, n. 376  
Iscritta nel Registro delle Persone  
Giuridiche della Prefettura di Milano n. 351  
pag. 606 vol. II

### SEDE LEGALE E OPERATIVA

Via Giovanni Pascoli, 3 - 20129 Milano  
02.29520311

segreteria@sitox.org  
www.sitox.org

### CONSIGLIO DIRETTIVO

PRESIDENTE  
Corrado L. Galli

PRESIDENTE ELETTO  
Orazio Cantoni

PAST PRESIDENT  
Patrizia Hrelia

SEGRETARIO  
Francesca Maffei

CONSIGLIERI  
Guido Mannaioni  
Angelo Moretto,  
Michele Navarra  
Emanuela Testai  
Sarah Vecchio  
Barbara Viviani

### GIORNALE ITALIANO DI TOSSICOLOGIA

DIRETTORE RESPONSABILE  
Sarah Vecchio

#### COMITATO DI REDAZIONE

|                   |  |
|-------------------|--|
| Salvatore Bianco  | <i>Dispositivi Medici</i>  |
| Frida Bushati     | <i>Comunicazione</i>   |
| Orazio Cantoni    | <i>Tossicologia Cellulare,<br/>Tossicologia Sperimentale</i>                                   |
| Claudio Colosio   | <i>Tossicologia Occupazionale</i>  |
| Emanuela Corsini  | <i>Interferenti Endocrini,<br/>Tossicologia Cellulare</i>                                      |
| Ivano Eberini     | <i>New Approach Methodology</i>  |
| Corrado L. Galli  | <i>Tossicologia Sperimentale,<br/>Emergenze Tossicologiche</i>                                 |
| Costanza Rovida   | <i>Tossicologia Regolatoria</i>  |
| Marinella Trovato | <i>Sicurezza alimentare</i>  |
| Sarah Vecchio     | <i>Farmaco-Tossicologia Clinica,<br/>Medicina delle Dipendenze,<br/>Tossicologia di Genere</i> |

#### SEGRETERIA DI REDAZIONE

Ida Ceserani  
M. Elena Scamoni

Pubblicazione iscritta nel  
Registro della Stampa,  
Tribunale di Milano, N. 332 del 31.05.97

#### IMPAGINAZIONE E STAMPA

RBS Graphic Productions S.r.l. - Torino

## Sommario

- 
- p. 1 **Partiamo dalle proposte**  
*Sarah Vecchio*
- 
- p. 2 **Proposte della Società Italiana di Farmacologia (SIF) e dalla Società Italiana di Tossicologia (SITOX) in relazione alla bozza di aggiornamento del Decreto Ministeriale 2 aprile 2015 n. 70 (Regolamento recante definizione degli standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi relativi all'assistenza ospedaliera)**  
*Guido Mannaioni, Sarah Vecchio, Carlo A. Locatelli, Giorgio Racagni*
- 
- p. 16 **Prodotti fitosanitari: è tempo che anche l'Italia si doti di una adeguata struttura dedicata alla loro valutazione e gestione**  
*Corrado L. Galli, Marina Marinovich, Angelo Moretto*
- 
- p. 21 **Tossicologo e clinico nello sviluppo dei dispositivi medici: una collaborazione indispensabile alla luce del Regolamento 2017/745**  
*Salvatore Bianco*
- 
- p. 26 **Valutazione della potenza relativa delle nitrosammine**  
*Frida Bushati*

È possibile inviare contributi per la pubblicazione sul Giornale Italiano di Tossicologia. I contributi potranno essere inviati direttamente alla Segreteria di Redazione del giornale (SITOX, segreteria@sitox.org) o ai referenti delle aree tematiche.

Il Comitato Editoriale si riserva di valutare tempi e modi per la pubblicazione dei contributi.

## Partiamo dalle proposte

*Sarah Vecchio*

Cari soci e cari lettori, inizia con questo numero la storia del Giornale Italiano di Tossicologia (GIT) che, come è stato per SITOX Informa, rappresenterà l'organo ufficiale di stampa della Società Italiana di Tossicologia e che si pone come canale di comunicazione e di informazione tra SITOX e tutti coloro che, soci e non, sono interessati alla disciplina della Tossicologia.

Vogliamo iniziare questa storia con le proposte che SITOX ha recentemente avanzato su due tematiche rilevanti quali gli standard dell'assistenza ospedaliera e i prodotti fitosanitari. Nel mese di maggio alcuni rappresentanti di SITOX e SIF sono stati convocati e ascoltati in un'audizione promossa dal Ministero della Salute per contribuire alle proposte di aggiornamento del Decreto Ministeriale 2 aprile 2015, n. 70 (Regolamento recante definizione degli standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi relativi all'assistenza ospedaliera). Il processo di consultazioni con le Società Scientifiche ha avuto, come obiettivi principali, l'adeguamento della rete ospedaliera a quella esigenza di elasticità che la pandemia ha evidenziato con chiarezza, il potenziamento di alcune attività che la pandemia ha evidenziato come carenti e una maggiore chiarezza sulla declinazione delle reti cliniche. Così come le altre Società Scientifiche che hanno preso parte al processo di

revisione, pubblichiamo integralmente i documenti che SITOX ha prodotto e discusso in sede di audizione con la Direzione Generale della Programmazione Sanitaria, elaborati da Guido Mannaioni (Direttivo SITOX), Carlo Locatelli (Past President SITOX) e Giorgio Racagni (Presidente SIF), oltre che dalla sottoscritta, riguardanti il ruolo del farmaco-tossicologo clinico all'interno del Sistema Sanitario Nazionale. Allo stesso modo seguono le proposte di SITOX relative ai prodotti fitosanitari e alla necessità di una adeguata struttura dedicata alla loro valutazione e gestione, presentate a diversi livelli del Ministero della Salute e dell'Agricoltura.

Sarebbe auspicabile e interessante anche avere un riscontro e un confronto da parte di coloro che fossero interessati ad esprimere la propria opinione in merito a quanto proposto finora da SITOX per le due tematiche, anche in forma di lettera da condividere sul GIT. La storia del GIT vorremmo infatti che fosse un qualcosa di comune e condiviso con tutti i soci e i lettori, e per questo rinnoviamo l'invito a inviare contributi sui temi inerenti i diversi aspetti della Tossicologia e nella forma più opportuna (articoli scientifici, lettere, commenti etc), con lo scopo di far conoscere il proprio lavoro e condividere esperienze.

In bocca al lupo al GIT e buona lettura a tutti voi.

# Proposte della Società Italiana di Farmacologia (SIF) e dalla Società Italiana di Tossicologia (SITOX) in relazione alla bozza di aggiornamento del Decreto Ministeriale 2 aprile 2015 n. 70

(Regolamento recante definizione degli standard qualitativi, strutturali,  
tecnologici e quantitativi relativi all'assistenza ospedaliera)

*Guido Mannaioni\**, *Sarah Vecchio\**, *Carlo A. Locatelli\*\**, *Giorgio Racagni\*\*\**

*\*Membri del Consiglio Direttivo SITOX*

*\*\*Past President SITOX*

*\*\*Presidente SIF*

## Documento 1

### Premessa

Il presente documento intende fornire i rilievi condivisi dalla Società Italiana di Farmacologia (SIF) e dalla Società Italiana di Tossicologia (SITOX) in relazione alla bozza di aggiornamento del Decreto Ministeriale 2 aprile 2015 n. 70 (*Regolamento recante definizione degli standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi relativi all'assistenza ospedaliera*).

### Rilievi

1. **Aree omogenee:** nell'elenco delle aree omogenee e delle discipline ad esse afferenti (paragrafo 3.1), si fa riferimento a "42-Tossicologia" e "55-Farmacologia Clinica", le quali vengono ricomprese all'interno della cosiddetta "Area dei servizi". Si rileva la necessità di inserire

anche la Farmacologia Clinica nella *Tabella dei bacini di utenza* insieme alla Tossicologia. Inoltre, si ritiene che l'inserimento della Tossicologia nell'Area dei servizi sia improprio e che sarebbe più appropriato inserirla in "Area Medica", in quanto si tratta di una attività del SSN di diagnosi e cura specialistica.

a) *Proposta per la Farmacologia Clinica:* inserire "55-Farmacologia Clinica" nella *Tabella dei bacini di utenza* in "Area servizi" (poiché attualmente assente) e comprendente attività come Farmacogenetica, laboratorio di Farmacologia, Comitato Etico e *Clinical Trial Unit*.

b) *Proposta per la Tossicologia:* spostare "42-Tossicologia" in "Area medica" per i seguenti motivi principali:

i. Si tratta di attività di diagnosi e trattamento specialistico di pazienti

- (letti, ambulatori, Centri Antiveneni-CAV, disponibilità e impiego di antidoti rari) effettuate da medici specialisti Farmaco-Tossicologi Clinici (in base all'Accordo Stato-Regioni del 28 febbraio 2008);
- ii. Le strutture di Tossicologia/CAV sono definite come Unità Operative Complesse per 17 funzioni e attività dall'Accordo Stato-Regioni 28 febbraio 2008;
  - iii. Le strutture di Tossicologia/CAV svolgono un'attività medico-specialistica essenziale e unica nel SSN e SSR ad elevata specializzazione farmacologica e tossicologica non riconducibili ad altre strutture operative dei SSN/SSR, come raccomandato anche dalle linee guida WHO/OMS 2021 [1];
  - iv. Vi è la necessità di inserimento delle Unità Operative di Tossicologia/CAV come unità cliniche nel SSN/SSR ai fini del corretto accreditamento.
- 2. Posti letto:** con riferimento alla Tossicologia, la *Tabella dei bacini di utenza* considera un bacino di 4-6 milioni di abitanti, senza prevedere posti letto per intossicazioni acute e croniche nei DEA di I e II livello e/o in Unità Operative ad essi collegate. Altresì, si evidenzia la necessità di inserimento della Farmacologia clinica nella Tabella dei bacini di utenza con relativo numero di abitanti.
- a) *Proposta per la Tossicologia* (anche con riferimento ai LEA 2017):
- i. Le intossicazioni sono una delle patologie più frequenti nel sistema dell'urgenza (stando ai dati del sistema informativo per il monitoraggio dell'assistenza in Emergenza-Urgenza EMUR del Ministero della Salute). Le più semplici vengono trattate in loco con il supporto specialistico dei CAV, le più complesse necessitano certamente di un ricovero ospedaliero con cure specialistiche dedicate (diagnosi e trattamento di patologie complesse, gestione della terapia antidotale, diagnostica specifica, anche analitica, e delle acuzie nei disturbi da uso di sostanze). Il funzionamento di tali U.O. è quindi correlato alla presenza di specialisti e di operatività specifiche presso i CAV (attività/disponibilità sovraregionale)
  - ii. Le funzioni specifiche per alcune emergenze necessitano di servizi accreditati e di reti ("Elenco delle reti") rispondenti alle esigenze richieste dalle Amministrazioni dello Stato.
  - iii. Il bacino d'utenza per l'attività di Tossicologia/CAV può essere aumentato a 6-10 milioni, purché le U.O. siano adeguatamente strutturate per riuscire a far fronte alle relative esigenze.
  - iv. Gli accessi tossicologici al pronto soccorso si dividono in due grandi categorie: i) accessi droga o alcol correlati (cfr. per queste patologie i dati epidemiologici espressi all'Allegato F relativo all'inserimento di una rete clinica delle dipendenze) e ii) accessi correlati a intossicazioni da farmaci/xenobiotici non classificabili come disturbo da uso di sostanze: questi ultimi sono valutabili in più di 450.000 accessi/anno non seguiti da ricovero (osservazione

temporanea e osservazione breve), dato coerente anche con i dati dei flussi EMUR che indicano che la patologia “intossicazione” rientra fra i 25 problemi principali che sono motivo di accesso al servizio d’urgenza-emergenza (flussi EMUR, Decreto Ministero del lavoro, della salute e delle politiche sociali, 17 dicembre 2008, tabella E).

È utile sottolineare che i dati estrapolati dalle SDO e dai DRG per intossicazioni acute (non collegate ad uso di sostanze) e avvelenamenti sono dati di difficile calcolo stante la molteplicità dei danni d’organo con cui spesso vengono accorpati. Nonostante queste difficoltà, in uno studio prospettico pubblicato nel 2006 [2], è risultato che mediamente 10 accessi al Pronto Soccorso ogni 1000 accessi sono costituiti da intossicazioni acute (IA), equivalenti a livello nazionale a circa 240.000 accessi all’anno [2] (Allegato A). Inoltre, da dati del Ministero Salute [3] risultano:

- 3.740 casi di Autolesione o tentativo di suicidio (spesso con farmaci o sostanze chimiche che rientrano nella categoria delle intossicazioni acute);
- 195.149 casi classificati come “Altro tipo di incidente o intossicazione”;
- Circa 7.500 casi di DRG per avvelenamenti ed effetti tossici dei farmaci in pazienti acuti in regime ordinario a cui corrispondono circa 40.000 giorni di degenza ospedaliera.

Inoltre, come si evince dalla tabella contenuta nell’Allegato B [4], l’attività dei Centri Antiveneni

riconosciuti sul territorio nazionale dal Ministero della Salute fornisce numeri importanti della gestione di casi tossicologici su tutto il territorio che provengono sia da privati cittadini che da strutture di Pronto Soccorso. Istituire, quindi, presso i CAV in base al bacino di utenza e al volume delle chiamate, posti letto dedicati alla gestione dei pazienti affetti da intossicazione acuta è una proposta in linea con le reali necessità cliniche che si riscontrano giornalmente in qualsiasi Pronto Soccorso italiano come già riportato dal documento Agenas (Allegato C).

b) Proposta per la Farmacologia Clinica: si evidenzia la necessità di strutture *Clinical Trial Unit* per bacini di utenza a responsabilità di specialista Farmaco-Tossicologo con letti dedicati funzionali/tecnici a carico delle aziende farmaceutiche pagati in convenzione. La *Clinical Trial Unit* dovrebbe costituire una unità di servizio a disposizione di tutte le strutture di una azienda ospedaliera in grado di fornire istituzionalmente le necessarie *facilities* centralizzate, organizzare e monitorare tutti i percorsi richiesti per lo svolgimento delle sperimentazioni cliniche di fase I, in accordo a quanto stabilito dalla Determina AIFA 809/2015, e anche quelle di fase II e III. La tabella contenuta nell’Allegato D riporta i dati delle sperimentazioni cliniche autorizzate nel quinquennio 2015-2019 in funzione del promotore profit (Aziende Farmaceutiche) e no-profit (Azienda Ospedaliera, Università, Associazioni Scientifiche, IRCSS, Fondazioni, Case di cura private). Sul totale di 3.234 sperimentazioni

autorizzate, 2.413 (74,6%) sono state presentate da un promotore profit e le restanti 821 (25,4%) da un promotore no-profit. Il 62% degli studi clinici sono randomizzati/controllati. Il Farmacologo clinico svolge un ruolo fondamentale in questi studi, in quanto l'obiettivo di una sperimentazione clinica è di accertarsi della sicurezza di un trattamento che si desidera testare e dimostrare l'efficacia terapeutica per una indicazione precisa, attraverso i dati della farmacocinetica e della farmacodinamica. Queste determinazioni, associate a quelle di farmacogenetica, hanno l'obiettivo di determinare un *range* di dosi attive del farmaco sperimentale, evitando la somministrazione di dosaggi insufficienti o troppo elevati (vedi tabella TDM riportata nell'Allegato E). Nel triennio 2019-2021 sono state effettuate le seguenti determinazioni: 2019: 90.748; 2020: 82.025; 2021: 97.624. Queste determinazioni sono state effettuate nel 2019 e nel 2020 in 11 centri e nel 2021 in 13. A fronte di tali dati, si ritiene necessario ampliare il numero di unità di farmacologia e tossicologia clinica. L'attività di "scientific advice", che il Farmacologo e Tossicologo clinico può fornire è ormai consolidato a livello internazionale con risultati di indubbia efficacia per garantire ai pazienti un accesso terapeutico appropriato.

### 3. Rete clinica per le dipendenze:

l'attuale organizzazione del sistema di cura per le dipendenze, strutturata nei Servizi per le Dipendenze (SerD) territoriali e carente di una rete clinico-assistenziale formale che garantisca la continuità ospedale-territorio, limita gli operatori nell'applicazione

degli specifici Livelli Essenziali di Assistenza, quali gli interventi relativi alla prevenzione, diagnosi precoce e trattamento delle patologie correlate all'uso di sostanze (art. 28, c. 1, lett. h), DPCM LEA 2017) e la consulenza specialistica e collaborazione con i reparti ospedalieri e gli altri servizi distrettuali territoriali, semiresidenziali e residenziali (art. 28, c. 1, lett p), DPCM LEA 2017), finalizzati a interventi di diagnosi precoce, protocolli di Dimissione Protetta, appropriata continuità assistenziale tramite specifici Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali, riduzione degli accessi impropri al sistema dell'emergenza-urgenza e ai reparti di degenza.

L'attuale organizzazione territoriale dei Servizi per le Dipendenze, in assenza di percorsi terapeutico-assistenziali di continuità tra ospedale e territorio, si traduce nella presa in carico esclusivamente di soggetti con una gravità e una consapevolezza tali di malattia da portarli a richiedere l'assistenza dei servizi, impendendo di fatto un'applicazione efficace di interventi di diagnosi precoce (rivolti ai pazienti che accedono al sistema ospedaliero per problematiche droga e alcol-correlate), come invece richiesto anche dal PNP 2020-2025. Inoltre la collaborazione in rete tra servizi ospedalieri e territoriali è lasciata ad iniziative personali e volontaristiche degli operatori coinvolti nelle diverse Aziende Sanitarie Locali, e paga innegabilmente il prezzo dello stigma che coinvolge pazienti, operatori e Servizi per la cura delle Dipendenze. Tutto ciò contribuisce al mantenimento di un gap importante tra numero di soggetti portatori della patologia e

numero di utenti effettivamente presi in carico dai SerD.

Per approfondimenti relativi ai dati nazionali e al razionale tecnico-scientifico di interesse per la proposta "Rete clinica per le dipendenze" si rimanda al Documento 3.

- Proposta per la Tossicologia: si auspica pertanto:
  - i. l'inserimento al punto 8.1.1 "Elenco delle reti" di una "Rete clinica delle dipendenze". Tale rete integrerebbe le attività di ospedale e territorio, permettendo la continuità assistenziale in fase post-acuta dei soggetti con Disturbo da Uso di Sostanze (DUS) legali e illegali e dipendenze comportamentali, la progettazione di Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali condivisi e di Protocolli di Dimissione Protetta, nonché la diagnosi precoce e la presa in carico da parte dei Servizi territoriali competenti (SerD), in conformità a quanto previsto dai Livelli Essenziali di Assistenza (art. 28 DPCM 12 gennaio 2017 recante "Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502", art. 28) e dal PNP 2020-2025;
  - ii. l'inserimento nel paragrafo sottostante l'elenco delle reti al punto 8.1.1 della seguente frase: *"Nell'ambito dell'attuazione della rete clinica per le dipendenze, le Regioni considerano la necessità di definire percorsi condivisi tra pronto soccorso, reparti di degenza e servizi per le Dipendenze (SerD) finalizzati alla progettazione di*

*protocolli di Dimissione Protetta e di Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali e all'implementazione degli interventi di diagnosi precoce rivolti ai pazienti che accedono al sistema ospedaliero per patologie acute droga- e alcol-correlate. Tale progettazione avviene in recepimento di quanto previsto dal DPCM 12 gennaio 2017 recante "Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502" pubblicato nella G.U. n. 65 del 18 marzo 2017 e dal "Piano Nazionale della Prevenzione 2020-2025" approvato nella Conferenza Stato Regioni del 6 agosto 2020".*

4. **Personale:** più in generale, si riscontra una carenza di personale che impedisce di far fronte in maniera adeguata alle esigenze dello specialista in Farmacologia e Tossicologia Clinica.

a) *Proposta per la Tossicologia:*

- i. le necessità minime per il mantenimento operativo dei CAV e della tossicologia clinica sono state proposte, valutate e approvate in un progetto AGENAS nel 2004 (allegato);
- ii. I CAV svolgono attività nel sistema dell'urgenza, e come tutti i servizi d'urgenza sono in crisi per carenze di personale e per i sacrifici richiesti.

b) *Proposta per la Farmacologia Clinica:* necessità di personale medico e non medico per le *Clinical Trial Unit*, unità di farmacologia clinica farmacogenetica e laboratorio di farmacologia e tossicologia.



Infine, si auspica che il Ministero della Salute si faccia portavoce della necessità di formazione in Medicina delle Dipendenze e in Tossicologia acuta nel percorso di studi della Laurea in Medicina e Chirurgia con un corso dedicato e che vengano implementate le borse di studio della Scuola di Specializzazione in Farmacologia e Tossicologia Clinica per medici e istituite borse di studio per i non medici (attualmente non disponibili).

### Note

1. *Guidelines for establishing a poison centre*, <https://bit.ly/3wSSOLp>.
2. *Botti et al., Acute intoxications and poisonings in Italian Emergency Rooms, Ann Ist Super Sanita. 2006;42(3):287-97.*
3. *Rapporto annuale sull'attività di ricovero ospedaliero, Dati SDO 2019* <https://bit.ly/3a1iKNu>
4. *Locatelli in "History of Modern Clinical Toxicology".* <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-822218-8.00033-8>, 451-463, 2021.

## Documento 2

### Il Farmacologo-Tossicologo Clinico

Il Farmacologo-Tossicologo Clinico è una figura professionale definita sin dal 1970 dall'Organizzazione Mondiale della Sanità e attualmente presente in oltre venti Stati membri dell'Unione europea. Le competenze attribuite a tale specialista riguardano tutti gli aspetti relativi alla farmacologia e alla tossicologia: clinici, traslazionali, metodologici e regolatori.

In Italia il titolo di Farmacologo-Tossicologo Clinico può essere conseguito sia da laureati in Medicina e Chirurgia, sia da laureati, non medici, in Farmacia, Chimica e Tecnologie Farmaceutiche, Scienze Biologiche, Biotecnologie, Chimica, abilitati all'esercizio della rispettiva professione, dopo aver frequentato con profitto la relativa Scuola di Specializzazione e aver ottenuto un diploma di specializzazione in Farmacologia e Tossicologia Clinica.

La rilevanza nel Sistema Sanitario Nazionale del Farmacologo-Tossicologo Clinico è dimostrata dalla molteplicità di competenze che tale professionista è in grado di offrire, tra cui:

- monitoraggio terapeutico dei farmaci (*Therapeutic Drug Monitoring, TDM*);
- analisi farmacogenetiche per la prevenzione delle tossicità e le terapie personalizzate;
- consulenza sulle interazioni tra farmaci, individuate con TDM e analisi farmacogenetiche, in pazienti sottoposti a terapie

multifarmacologiche;

- riconciliazione terapeutica, sulla base della valutazione rischi/benefici, finalizzata al miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva, in particolare in gravidanza, nei pazienti pediatrici, nei grandi anziani e in condizioni di comorbidità;
- partecipazione a gruppi multidisciplinari (ad es. *Molecular Tumor Boards*, *Antimicrobial stewardship*) per l'ottimizzazione e la personalizzazione delle terapie farmacologiche;
- valutazione, diagnosi e gestione della patologia iatrogena;
- partecipazione alle sperimentazioni cliniche di fase I, II, III e partecipazione ai Comitati Etici o agli organismi locali e/o regionali, nazionali di valutazione dei farmaci;
- gestione delle complicanze acute farmaco-tossicologiche che possono svilupparsi in regime di ricovero ospedaliero in pazienti con Disturbo da Uso di Sostanze (DUS);
- gestione della somministrazione e dell'approvvigionamento degli antidoti;
- attività di consulenza farmaco-tossicologica perinatale e in allattamento.

Alla luce delle competenze illustrate, il Farmacologo-Tossicologo Clinico troverebbe collocazione all'interno dell'organico delle seguenti realtà:

- Unità Operative di Farmacologia Clinica negli IRCCS e nelle Aziende Ospedaliere e Sanitarie Locali;
- Strutture della medicina territoriale

(Ospedali/Case di Comunità);

- Centri Antiveleno (CAV) per la gestione di intossicazioni o avvelenamenti;
- Centri di ricerca per studi clinici di fase I, II, III, IV;
- Servizi per le Dipendenze Patologiche (SerD);
- Centri dedicati alla organizzazione e conduzione di studi clinici (*Clinical Trial Office*);
- Agenzie regolatorie che si occupano della politica del farmaco (AIFA, EMA, ISS, Regioni);
- Aziende farmaceutiche.

Tuttavia, allo stato attuale, tale professionista trova scarsa rappresentanza all'interno dei contesti citati.

### **Le possibili collaborazioni con altri professionisti**

L'abilitazione alla professione medica, che caratterizza il Farmacologo-Tossicologo Clinico medico, potrebbe consentire a tale figura professionale di contribuire alla gestione delle terapie farmacologiche, comprese la variazione di dosaggio o la sospensione/sostituzione del farmaco, in sinergia con i clinici e i Farmacisti Ospedalieri.

Inoltre, la figura del Farmacologo-Tossicologo Clinico medico potrebbe inserirsi nelle fasi di transizione di cura dall'ospedale al territorio per garantire un uso razionale ed appropriato dei medicinali, con particolare riferimento alla riconciliazione delle terapie e al *deprescribing*. Potrebbero così instaurarsi collaborazioni virtuose con i

Medici di Medicina Generale e Farmacisti territoriali, a beneficio dei pazienti e di una maggiore sostenibilità del SSN.

### **Auspici e proposte**

La Farmacologia e Tossicologia Clinica trova oggi collocazione quasi esclusivamente all'interno delle Aziende Ospedaliere Universitarie e dei Servizi per le Dipendenze. Ne consegue una presenza molto limitata delle Unità Operative di Farmacologia e Tossicologia Clinica e di Farmacologi - Tossicologi Clinici all'interno delle Aziende Ospedaliere e Sanitarie, nonostante l'utilità e l'importanza dei servizi da essi svolti, sia nell'ambito dell'assistenza sanitaria, sia nel campo della diagnostica del farmaco.

Il Ministero dell'Università e della Ricerca finanzia borse di studio per gli specializzandi medici in Farmacologia e Tossicologia clinica, al fine di formare professionisti in grado di svolgere le attività del Farmacologo-Tossicologo Clinico medico. Tuttavia, tali figure non trovano sbocchi professionali a causa della mancata programmazione di tale ruolo nell'organico del SSN, rispetto ad altre specializzazioni che hanno, invece, prospettive occupazionali.

La Società Italiana di Farmacologia (SIF) e la Società Italiana di Tossicologia (SITOX) ritengono che il bagaglio culturale e professionale dei farmacologi-tossicologi clinici, in particolare medici, non debba essere tralasciato e, pertanto, auspicano una valorizzazione di tale figura professionale in ambito ospedaliero e territoriale.

In particolare, la SIF e la SITOX ritengono che le Unità Operative di Farmacologia clinica, le Unità operative di Tossicologia

Medica e i Centri Antiveneni in grado di rispondere alle funzioni di assistenza sanitaria, formazione e ricerca, possano trovare spazio all'interno degli IRCCS, delle Aziende Ospedaliere di Rilievo Nazionale e di Alta Specializzazione e delle Aziende Sanitarie Locali, per le peculiarità clinico-assistenziali e per le attività specialistiche di elezione di area sia medica che chirurgica che caratterizzano tali strutture.

Inoltre i Servizi per le Dipendenze, strutture territoriali all'interno dei quali operano i farmacologi-tossicologi clinici, devono poter sfruttare l'esistenza di reti ospedale-territorio strutturate, necessarie per dimissioni protette, attività di aggancio precoce e diagnosi precoce del DUS e delle patologie correlate.

### Documento 3

#### Proposte relative all'inserimento di una Rete clinica delle Dipendenze nell'aggiornamento del Decreto Ministeriale 2 aprile 2015 n. 70 (paragrafo 8.1.1 "Elenco delle reti")

##### Premessa

La Società Italiana di Farmacologia (SIF) e la Società Italiana di Tossicologia (SITOX) sostengono la necessità di prevedere una Rete clinica delle Dipendenze che garantisca a) l'appropriatezza delle cure e la continuità assistenziale ospedale-territorio in fase post acuta; b) la realizzazione di interventi di diagnosi precoce per i pazienti con Disturbo da Uso di Sostanze (DUS) legali e illegali e dipendenze comportamentali che accedono all'assistenza sanitaria ospedaliera. Tale proposta è mutuata dal ruolo che i farmaco-tossicologi clinici rivestono quali specialisti operanti all'interno dei Servizi per le Dipendenze (SerD) sul territorio nazionale.

##### Attuale sistema di cura delle dipendenze

L'*addiction* o dipendenza è definita come "**patologia medica cronica curabile** che coinvolge complesse interazioni tra i circuiti cerebrali, la genetica, l'ambiente e le esperienze di vita di un individuo. Le persone affette da dipendenza usano sostanze o si impegnano in comportamenti che diventano compulsivi e spesso continuano nonostante le conseguenze dannose. Gli sforzi in termini di prevenzione e gli approcci di trattamento per la dipendenza hanno generalmente lo stesso successo di

quelli per altre malattie croniche" [*ASAM - American Society of Addiction Medicine*].

Tuttavia l'attuale sistema di cura dell'*addiction* si differenzia in modo sostanziale da quello delle altre patologie croniche per:

- a) la sostanziale mancanza di un livello assistenziale sanitario di base non specialistico;
- b) l'impossibilità di accedere alle terapie farmacologiche indicate per il trattamento della patologia tramite i comuni canali di approvvigionamento;
- c) l'impossibilità della scelta dello specialista di riferimento. Il paziente affetto da DUS, infatti, trova risposte ai suoi bisogni di salute presso servizi specialistici (SerD) a cui accede direttamente, senza una preliminare valutazione da parte del Medico di Medicina Generale o del Pediatra di Libera Scelta (in caso di minori), che possano poi gestire le indicazioni date dallo specialista. Inoltre, il paziente è impossibilitato a scegliere il SerD presso cui farsi prendere in carico, dovendosi attenere al Servizio competente per la propria sede di residenza, e non può accedere alle farmacie territoriali per l'approvvigionamento dei farmaci prescritti. Se questo è particolarmente vero per *addiction* quali il Disturbo da Uso di Oppiacei (DUO), la carenza di una formazione comune di base a tutti i laureati medici nel campo della medicina delle dipendenze e lo stigma che ancora accompagna tale patologia permettono di estendere queste considerazioni anche a dipendenze quali quella da alcol, cocaina, cannabis, gioco d'azzardo etc.

Il sistema di cura per le dipendenze ne risulta quindi confinato ad un

sistema specialistico territoriale “chiuso”, con la conseguente difficoltà da parte del paziente ad accedere in modo appropriato agli altri livelli dell’assistenza sanitaria in caso di necessità. D’altro canto tale condizione limita gli sforzi in termini di prevenzione, aggancio e diagnosi precoce, essendo il sistema organizzato per accogliere pazienti che, già portatori e consapevoli della patologia e delle criticità correlate, richiedono una presa in carico ai Servizi.

### **Epidemiologia delle dipendenze, accessi al Pronto Soccorso, ricoveri e dimissioni**

I dati della “Relazione al Parlamento sullo stato delle tossicodipendenze in Italia - Anno 2021” indicano che nel corso del 2020 i SerD hanno assistito complessivamente **125.428 soggetti con dipendenza da sostanze illegali** (escludendo quindi alcol, tabacco e gioco patologico), dei quali l’88% risultava già in carico dagli anni precedenti, mentre il 12% è rappresentato da nuovi utenti. Tale dato sottostima in maniera importante il reale *burden* dei soggetti che abusano o sono dipendenti da sostanze, considerando che in Italia solo il 30% dei soggetti consumatori di oppiacei ad alto rischio è in carico ai Servizi e riceve un trattamento [European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (2021), *Balancing access to opioid substitution treatment with preventing the diversion of opioid substitution medications in Europe: challenges and implications, Technical report, Publications Office of the European Union, Luxembourg*].

Allo stesso modo, nel 2020 l’Istituto Superiore di Sanità (Osservatorio

Nazionale Alcol) ha stimato un totale di oltre **8.600.000 consumatori di alcol a rischio**. L’analisi per classi di età mostra che la fascia di popolazione più a rischio per entrambi i generi è quella dei 16-17enni, seguita dagli anziani ultra sessantacinquenni. Pertanto, circa 800.000 minorenni e 2.600.000 ultra sessantacinquenni sono individui da considerare a rischio per patologie e problematiche alcol-correlate. A fronte di tali dati, la “Relazione del Ministro della Salute al Parlamento sugli interventi realizzati ai sensi della legge 30 marzo 2001, n. 125 *Legge quadro in materia di alcol e problemi alcol correlati - Anno 2021*” mostra che nel 2020 sono stati presi in carico presso i SerD o gruppi di lavoro 64.527 soggetti, di cui il 22,9% è rappresentato da nuovi utenti, mentre la quota restante da soggetti già in carico dagli anni precedenti o rientrati nel corso dell’anno dopo aver sospeso un trattamento precedente.

Emerge quindi un importante *gap* tra il numero di soggetti portatori di una problematica di abuso/dipendenza e quello degli utenti presi in carico dai Servizi, che si traduce nella necessità di sviluppare e implementare azioni di aggancio e diagnosi precoci, previste anche dal recente Piano Nazionale della Prevenzione 2020-2025 e dal DPCM 12 gennaio 2017 “Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all’articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502”. Uno dei *setting* privilegiati individuati per questo tipo di attività è quello ospedaliero.

Il Rapporto SIND tossicodipendenze 2019, l’ultimo disponibile, a cura del Ministero della Salute (Direzione generale della digitalizzazione, del

sistema informativo sanitario e della statistica - Ufficio II; Direzione generale della prevenzione sanitaria - Ufficio VI) riporta che il numero complessivo di **accessi al Pronto Soccorso per i gruppi diagnostici correlati all'uso di droghe** ammonta a 8.004, che rappresentano lo 0.04% del numero totale di accessi al pronto soccorso a livello nazionale. Il numero di accessi in Pronto Soccorso per problemi correlati all'uso di droghe che esitano in ricovero (n=1.217 rispetto ad un totale di 8.004 accessi) rappresenta il 15.2% del totale degli accessi in Pronto Soccorso di cui il 38.7% sono accolti nel reparto di psichiatria, il 22.4% in medicina generale e il 14.3% in terapia intensiva. La Relazione al Parlamento sullo stato delle tossicodipendenze in Italia 2021 indica che nel 2019, ultima annualità disponibile, le **dimissioni ospedaliere con diagnosi principale droga-correlata** sono state 7.329, pari a 0.9 ogni 1.000 ricoveri avvenuti in Italia nell'anno e a un tasso standardizzato di ospedalizzazione droga-correlata di 12.5 ricoveri ogni 100.000 residenti (a partire dal 2014 i tassi di ospedalizzazione sono progressivamente aumentati). A questi numeri vanno aggiunti gli accessi e i ricoveri per patologie correlate all'uso di sostanze (es. epatopatie HCV correlate) e i casi non diagnosticati (es. consumo di Nuove Sostanze Psicoattive). La Relazione del Ministro della Salute al Parlamento sugli interventi realizzati ai sensi della legge 30 marzo 2001 n. 125 "Legge quadro in materia di alcol e problemi alcol correlati" - Anno 2021 indica che nel 2020 si sono verificati complessivamente **29.362 accessi in Pronto Soccorso caratterizzati da**

**una diagnosi principale o secondaria attribuibile all'alcol**. Di questi, il 73% con diagnosi totalmente attribuibili all'alcol esita a domicilio, mentre il 12% degli accessi viene ricoverato.

I dati ricavati dalle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO) nel 2020 rilevano complessivamente **43.445 dimissioni ospedaliere, caratterizzate dall'aver indicata almeno una patologia attribuibile all'alcol**, o come diagnosi principale di dimissione, o come una delle diagnosi secondarie, che coesistono al momento del ricovero e che influenzano il trattamento terapeutico somministrato. La distribuzione per categorie diagnostiche delle diagnosi rilevate mostra la netta prevalenza delle patologie epatiche croniche, come steatosi, epatite e cirrosi (58,2% delle dimissioni); seguono le sindromi da dipendenza da alcol, come intossicazione acuta (ubriachezza acuta in corso di alcolismo) e alcolismo cronico e dipsomania (19,6%). I ricoveri per abuso di alcol, effetti postumi all'eccessiva assunzione più o meno occasionale di alcol, *hangover*, ebbrezza ed ubriachezza, si collocano al terzo posto (16,3%). Tuttavia a causa della pandemia da Coronavirus (Sars-CoV-2), nel 2020 si è avuta una drastica riduzione del numero complessivo dei ricoveri ospedalieri, di circa il 20% rispetto all'anno precedente.

### **Necessità di una continuità assistenziale ospedale-territorio**

Da notare che la Legge n. 125 del 30 Marzo 2001 "Legge quadro in materia di alcol e di problemi alcol-correlati"

all'art. 10 recita "Il trattamento dei soggetti con problemi e patologie alcol-correlati è svolto nelle apposite unità operative collocate presso le aziende ospedaliere e le strutture sanitarie pubbliche e private appositamente accreditate, ai sensi dell'articolo 8-bis del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502, introdotto dall'articolo 8 del decreto legislativo 19 giugno 1999, n. 229, nonché presso le aziende ospedaliero-universitarie di cui al decreto legislativo 21 dicembre 1999, n. 517.". Tra le maggiori inadempienze nell'applicazione della predetta Legge Quadro resta ancora oggi l'assenza di norme che regolino l'identificazione, l'organizzazione e la funzione dei Servizi per l'Alcolologia. Ciò ha comportato una notevole frammentazione della risposta alle problematiche alcol correlate a livello nazionale e regionale: negli ultimi anni la tendenza delle Regioni è stata prevalentemente quella di collocare i Servizi di Alcolologia all'interno dei Dipartimenti per le Dipendenze, che in alcune realtà regionali sono collocati nei Dipartimenti di Salute Mentale, mentre in pochi altri casi si trovano collocati in Strutture Ospedaliere o Universitarie. Ad oggi non esistono Percorsi Diagnostico Terapeutico Assistenziali definiti e condivisi che consentano la realizzazione di Protocolli di Dimissione Protetta e indirizzino i soggetti dimessi dal pronto soccorso o da reparti ospedalieri per patologie droga-correlate o alcol-correlate ad una diagnosi precoce e alla valutazione e presa in carico da parte dei Servizi territoriali competenti, con un conseguente incremento anche del numero di accessi ripetuti degli stessi soggetti al sistema ospedaliero.

I Livelli Essenziali di Assistenza (DPCM 12 gennaio 2017, Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502) all'art. 28 "Assistenza sociosanitaria alle persone con dipendenze patologiche" prevedono la progettazione di "interventi relativi alla prevenzione, diagnosi precoce e trattamento delle patologie correlate all'uso di sostanze" e la "consulenza specialistica e collaborazione con i reparti ospedalieri e gli altri servizi distrettuali territoriali, semiresidenziali e residenziali", attività che attualmente non possono giovare di indicazioni formali e condivise.

L'attuale *screening* nazionale gratuito per l'eliminazione del virus HCV, promosso dal Ministero della Salute e rivolto a tutta la popolazione nata negli anni tra il 1969 e il 1989, ai soggetti seguiti dai SerD e ai detenuti in carcere sta rappresentando un ottimo esempio di fattibilità ed efficacia della collaborazione tra rete ospedaliera e servizi territoriali per le dipendenze nella gestione ad esempio delle patologie correlate alla dipendenza [Vecchio S, Somaini L et al. *HCV-viral load fingerstick assay to simplify screening and linkage to care of people who use drugs attending Italian addiction treatment centers. EASL - The International Liver Congress 2022, London 22-26 June 2022*].

La necessità di una rete clinico-assistenziale per le dipendenze finalizzata all'appropriatezza di cura e alla continuità assistenziale dei soggetti con *addiction* viene sottolineata anche nella bozza del nuovo Piano di Azione Nazionale Dipendenze (PAND) 2022-

2025, con una struttura messa a punto sulla base delle indicazioni generali inserite nel Piano d'Azione Europeo 2021-2025.

Opportune integrazioni al Decreto Ministeriale 70 (Regolamento recante definizione degli standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi relativi all'assistenza ospedaliera) possono contribuire a creare la base per la programmazione e l'organizzazione di un sistema di cura integrato che miri a garantire a tutti i cittadini affetti da dipendenza l'accessibilità e la continuità di prevenzione, cura e riabilitazione tra ospedale e territorio quali soggetti riceventi prestazioni di elevata qualità.

### **Identificazione di un percorso formativo mirato**

L'assistenza alle persone con dipendenza da sostanze legali o illegali e comportamentali è garantita su tutto il territorio nazionale dai Livelli Essenziali dell'Assistenza socio-sanitaria (LEA) ed è assicurata da un sistema integrato di servizi. Questo sistema, che si occupa di prevenzione, diagnosi, trattamento, riduzione del rischio e del danno, reinserimento/riabilitazione, coinvolge numerosi attori su diversi livelli: il Sistema Sanitario Nazionale attraverso i Servizi per le Dipendenze (SerD) delle Aziende Sanitarie Locali, gli enti del Terzo Settore e il mondo del volontariato e dell'associazionismo. Da tempo i Servizi per le Dipendenze non risultano più dedicati al trattamento esclusivo (o quasi) di pazienti con Disturbo da Uso di Sostanze e soprattutto da dipendenza da eroina. A questi servizi infatti, si rivolgono persone affette da disturbi correlati sia al consumo di sostanze psicoattive

(eroina, cocaina, cannabis, Nuove Sostanze Psicoattive o NPS, alcol, tabacco e psicofarmaci), ma anche affette da altre forme di dipendenze e/o problematicità comportamentali che vanno da gioco d'azzardo, uso compulsivo di internet, *social network*, *gaming*, shopping compulsivo, *sex-addiction* etc. Inoltre, dal punto di vista trattamentale, l'auspicato inserimento nei prontuari dei Servizi di nuove formulazioni farmacologiche (film, *long-acting*, impianti, compresse) per le molecole attualmente indicate per il Disturbo da Uso di Oppiacei (metadone, levometadone e buprenorfina), richiederà la conoscenza delle stesse e delle corrette modalità prescrittive da parte di tutti gli operatori, al fine di assicurare il miglior trattamento possibile per un dato paziente in quella data fase di malattia.

Nonostante la presa in carico e la cura dei soggetti affetti dalle diverse forme di dipendenza richieda conoscenze mediche specialistiche da integrare con modalità multidisciplinari all'interno dei Servizi, ad oggi il sistema formativo universitario italiano non prevede un percorso di studi specifico e mirato, e questo è ipotizzabile contribuisca allo stigma dei Servizi e alla difficoltà di comunicazione con gli specialisti operanti negli altri settori della medicina ospedaliera e territoriale, in assenza di un sistema di conoscenze di base condiviso.

Inoltre, allo stato attuale, anche la formazione specialistica nell'ambito della Medicina delle Dipendenze risulta essere disomogenea e lasciata alla discrezionalità delle singole Scuole di Specializzazione, trattandosi di una disciplina trasversale a diversi ambiti



clinici (in particolare Farmacologia e Tossicologia clinica e Psichiatria). La situazione descritta rappresenta uno dei fattori che sta portando i Servizi per le Dipendenze a vivere un importante momento di carenza negli organici, nonostante rappresentino uno stimolante sbocco professionale e all'interno dei quali, oltre alla attività clinica, gli specialisti possono esprimere le loro potenzialità/interessi in ambito di ricerca clinica applicata a tale settore, unitamente alla possibilità di progressione in termini di carriera professionale nel Sistema Sanitario Nazionale. Solo in Regione Piemonte nei prossimi cinque anni è previsto che il 35% dei medici attualmente in servizio terminerà l'attività per raggiungimento dell'età pensionabile, situazione che è attualmente impensabile riuscire a sanare a breve termine.

Recentemente SITOX e SIF si sono fatte promotrici di un corso denominato "L'Addiction dalle neuroscienze alla pratica clinica" rivolto agli specializzandi delle Scuole di Specializzazione in Farmacologia e Tossicologia clinica, inteso come primo passo per colmare un'esigenza formativa e stimolare lo studio di disciplina complessa ma dotata di un'identità propria, a partire dal Disturbo da Uso di Oppioidi (DUO). Si auspica che il Ministero della Salute possa farsi portavoce della necessità che la **formazione in Medicina delle Dipendenze** venga formalizzata all'interno del percorso di studi della Laurea in Medicina e Chirurgia con un corso dedicato, in modo che tutti i laureati medici abbiano una base di conoscenze comune. Successivamente, all'interno dei percorsi di studio specialistici delle

diverse Scuole di Specializzazione previste dalle procedure concorsuali bandite per i Servizi per le Dipendenze, l'insegnamento della disciplina associato allo svolgimento di tirocini obbligatori all'interno dei Servizi per le Dipendenze del SSN potrebbe rappresentare la modalità di acquisizione di specifiche competenze da parte dei medici che andranno a lavorare nei SerD.

# Prodotti fitosanitari: è tempo che anche l'Italia si doti di una adeguata struttura dedicata alla loro valutazione e gestione

*Corrado L. Galli\*, Marina Marinovich\*\*, Angelo Moretto\*\*\**

*\*Presidente SITOX*

*\*\*Università degli Studi di Milano*

*\*\*\*Università degli Studi di Padova*

## Premesse

La normativa vigente in materia di Prodotti Fitosanitari è contenuta nel Regolamento (CE)1107/2009 e, pertanto, le modalità di autorizzazione dei prodotti fitosanitari sono disciplinate a livello comunitario.

Il Regolamento (CE) n. 1107/2009 all'art. 75 prevede che: "Ciascuno Stato membro dovrà designare un'Autorità nazionale di coordinamento incaricata di coordinare e assicurare tutti i contatti necessari con i richiedenti, gli altri Stati membri, la Commissione e l'Autorità". In Italia il ruolo di coordinamento è svolto dal Ministero della Salute, Ufficio 7 della Direzione Generale per l'Igiene e la Sicurezza degli Alimenti e della Nutrizione.

Altri Stati membri della zona sud come la Grecia, la Spagna e la Francia si sono dotate di strutture per adempiere agli

obblighi comunitari. Altri Stati membri, come ad esempio Malta, hanno fatto accordi con alcuni Istituti italiani.

L'art. 74 prevede che gli Stati membri possono richiedere il pagamento di tasse o diritti per recuperare i costi connessi con l'attività da essi svolta in applicazione del presente regolamento. A tal fine, le aziende che intendono registrare sostanze attive e/o prodotti fitosanitari in Italia, come per altro in tutte le altre nazioni europee, sono tenute al versamento delle somme previste dal D.M. 28 settembre 2012 attualmente in revisione.

## STATUS ATTUALE

### Copertura economica

Allo stato attuale l'attività di valutazione del rischio viene demandata, tramite convenzioni annuali, dalla Direzione Generale per l'Igiene e la Sicurezza

degli Alimenti e della Nutrizione, Ufficio 7 del Ministero della Salute, ad istituti valutatori (Università, Istituti e Enti di ricerca nazionali) e loro esperti selezionati attraverso un sistema di bandi di gara.

Come previsto dal DM 28/9/2012 le tariffe introitate vengono versate dalle imprese e introdotte nel bilancio di stato e solo successivamente messe a disposizione del Ministero della Salute attraverso una procedura di riassegnazione che si basa sulla media delle risorse usate dal Ministero negli anni precedenti, che non tiene in alcuna considerazione l'effettivo numero di domande che dovrebbero essere "processate" nel corso dell'anno. Parte di tali tariffe vengono utilizzate per la stipula di convenzioni, con Istituti pubblici, per la valutazione dei dossier di sostanze e prodotti fitosanitari. Tali riassegnazioni, di durata strettamente annuale, peraltro sono concentrate nell'ultimo trimestre di ogni anno, rendendo critica la possibilità di stipulare le convenzioni entro il 31 dicembre dell'anno di riferimento.

Tale procedura rende particolarmente farraginoso il processo con evidenti impatti sia sulla efficacia, sia sulla tempistica attraverso cui vengono evase le pratiche di autorizzazione.

### Organizzazione del lavoro

A ciò, va aggiunto che l'Ufficio 7, dotato di soli due funzionari chimici con contratto a tempo indeterminato, deve assicurare i contatti con e tra gli Istituti, i contatti con gli Stati membri, i contatti con le aziende, adeguare le normative, trasferire le nuove linee guida agli Istituti, ecc. A titolo di esempio, la Germania e il Regno Unito

sono dotate di strutture centralizzate (BfR, CRD/HSE) che seguono le valutazioni del rischio, coadiuvano l'Amministrazione competente (il Ministero dell'Agricoltura) nelle riunioni UE, coordinano le attività di messa a punto delle linee guida, partecipano ed organizzano riunioni a livello comunitario.

L'Italia riesce a partecipare - con grande difficoltà - a causa della concomitanza di diversi eventi, della cronica e strutturale mancanza di personale e, spesso, della mancanza di fondi solo alle riunioni della sezione fitosanitaria del Comitato Permanente sulle Piante, Animali Alimenti e Mangimi dove si votano gli atti normativi del settore proposti dalla Commissione UE. Tra l'altro in tali riunioni sono discussi circa 200 documenti a riunione e l'Italia è l'unico dei Paesi maggiori dell'UE che partecipa con un solo delegato laddove Germania, Francia, Regno Unito e Spagna partecipano con almeno due delegati.

### Considerazioni

Per consentire all'Italia di:

- rispettare gli obblighi comunitari che, con l'uscita del Regno Unito dall'Unione, presumibilmente vedranno un aumentato carico di lavoro e responsabilità per l'Italia;
- partecipare fattivamente al processo comunitario di valutazione delle sostanze attive e dei prodotti fitosanitari;
- partecipare alle molteplici riunioni e comitati di coordinamento sul settore sia a livello comunitario che internazionale;

- avere ruolo leader nell'elaborazione delle pertinenti linee guida di carattere tecnico-scientifico, relativi alla sicurezza dei consumatori e degli operatori, alla tutela dell'ambiente e alla difesa delle peculiarità, diversità e standard della produzione agroalimentare nazionale;
- mettere a punto e convalidare metodi analitici per il controllo dei prodotti fitosanitari, volto a prevenire la diffusione e l'uso di prodotti contraffatti;
- mettere a punto e convalidare metodi analitici per la determinazione di residui di sostanze attive nei prodotti fitosanitari nelle matrici ambientali ai fini di:
  - migliorare la gestione, il controllo e il monitoraggio dei prodotti fitosanitari;
  - valutare i dossier di prodotti fitosanitari;
  - valutare i dossier sulle sostanze attive contenuti nei prodotti fitosanitari;
  - monitorare e controllare;
  - attuare pienamente il Piano d'Azione Nazionale previsto dalla direttiva 2009/128/CE sull'uso sostenibile dei pesticidi;

nell'interesse collettivo della sicurezza dei consumatori e degli operatori, della tutela dell'ambiente e della difesa delle peculiarità, della diversità e degli standard della produzione agroalimentare nazionale.

### Proposta

Al fine di semplificare il sistema attuale

sopra riportato, si propone di prevedere la possibilità per il Ministero della Salute di ricevere direttamente gli introiti delle tariffe versate dalle imprese al fine di una gestione più rispondente alle esigenze del comparto agroalimentare, comprimendo notevolmente i tempi di riassegnazione. Ciò implicherebbe un adeguamento dell'Organico dell'Ufficio Ministeriale che, già attualmente, appare decisamente sottodimensionato rispetto alla mole di lavoro che si trova a dover espletare.

Laddove tale procedura fosse incompatibile con l'assetto istituzionale, si propone di istituire una struttura dedicata (Struttura operativa) che risponda al Ministero della Salute (*Competent Authority*) per adempiere agli obblighi comunitari, al fine di consentire una ancora più efficace valutazione dei prodotti Fitosanitari. La finalità di questo nuovo modello sarebbe quello di dare le necessarie garanzie che l'immissione in commercio di Prodotti Fitosanitari sia conforme ai tempi definiti dai Regolamenti Comunitari dando così al pubblico le necessarie garanzie di sicurezza dell'impiego di questi prodotti sia per il consumatore che per l'ambiente, dando al comparto produttivo coinvolto informazioni trasparenti circa le strategie produttive e di mercato.

Occorrerebbe una norma, governativa o parlamentare, che:

- individui una Agenzia che svolga la funzione di *Competent Authority* che ponga in essere le necessarie attività di coordinamento per l'attuazione del Regolamento (CE) 1107/2009 e lo confermi, tramite il Dipartimento delle Politiche

Comunitarie, alla Commissione UE;

- stabilisca che a tal fine il MEF acconsenta ad aprire un apposito capitolo di bilancio su cui far confluire automaticamente a tale Agenzia gli introiti di cui all'art. 75;
- stabilisca che, avvalendosi dei finanziamenti così determinati, si possa effettuare reclutamento e formazione di nuovi valutatori.

La proposta di Struttura Operativa sarebbe la seguente:

venga istituita una *Competent Authority* dedicata esclusivamente al coordinamento con le istituzioni Europee riguardanti espressamente le attività di valutazione delle sostanze attive e/o dei dossier sui formulati che l'Italia valuterà come RMS.

Questa *Competent Authority* si occuperà inoltre di coordinare le attività di valutazione, sia delle sostanze attive che dei formulati.

Inoltre assicurerà:

- la puntuale e competente valutazione delle sostanze attive e dei prodotti fitosanitari
- la messa a punto di:
  - linee guida per la valutazione dei rischi derivanti dall'uso di prodotti fitosanitari per l'uomo gli animali e l'ambiente;
  - linee guida e protocolli sperimentali per l'attuazione di programmi di ricerca e monitoraggio degli effetti dei prodotti fitosanitari sull'uomo, gli animali e l'ambiente;
- metodi analitici per:
  - il controllo dei prodotti fitosanitari, volto a prevenire

la diffusione e l'uso di prodotti contraffatti;

- la determinazione di residui di sostanze attive nei prodotti fitosanitari nelle matrici alimentari e nei tessuti e fluidi animali, ai fini di monitoraggio e controllo;
- per la determinazione di residui di sostanze attive nei prodotti fitosanitari nelle matrici ambientali ai fini di monitoraggio.
- la formazione di una nuova generazione di esperti;
- la presenza di esperti italiani ai vari tavoli di discussione a livello europeo su tematiche riguardanti i prodotti utilizzati in agricoltura;
- un supporto, anche attraverso la partecipazione di propri esperti alle varie riunioni, alle attività di gruppi di lavoro e comitati a livello internazionale.

La struttura della *Competent Authority* sarà composta da un Direttore che farà da Coordinatore e da riferimento (*Focal Point*) con gli altri Stati membri, con la Commissione europea e con gli eventuali istituti valutatori. Questa figura dovrà avere pluriennale esperienza acquisita in materia. Sotto la sua direzione dovrà essere previsto un numero congruo di personale al fine di coordinare la valutazione delle sostanze attive e tenere i rapporti con l'UE (altri MS e Commissione), valutare Nuovi dossier e di ri-registrazioni comunitarie (art. 43 Reg. 1107), fissazione di LMR comunitari in attuazione del Regolamento 396/2005, la messa a punto e l'adozione di linee guida

comunitarie ed internazionale per la valutazione delle sostanze attive e dei prodotti fitosanitari, la partecipazione alle riunioni in ambito internazionale.

### Vantaggi del nuovo sistema di valutazione

Tal eriorganizzazione non introdurrebbe ulteriori costi per lo Stato in quanto finanziata interamente attraverso il sistema delle tariffe e degli oneri fissi. A tale riguardo si fa presente che gli introiti finanziari sono considerevoli e costanti (secondo la commissione europea la valutazione della sicurezza è una priorità ed un processo senza un termine temporale). Inoltre, il sistema offrirebbe una serie di vantaggi:

1. la formazione di un nucleo di persone laureate competenti (per la struttura stessa o per l'industria italiana), che svolgono un ruolo propositivo per l'Italia in EU, garantirebbe una più omogenea attività di valutazione e garantirebbe una memoria storica;
2. una più puntuale attenzione alle questioni di sicurezza di consumatori e dell'ambiente;
3. un migliore risposta alle aspettative delle aziende che concorrono a formare il sistema Italia;
4. un ridotto ricorso da parte delle stesse all'attivazione della procedura di "autorizzazione di emergenza" prevista dall'art. 53 del regolamento (CE) 1107/2009;
5. un maggior prestigio dell'Italia in ambito comunitario e maggior sostegno alle proposte avanzate dall'Italia;
6. un ridotto rischio di incorrere in procedure di infrazione per

inadempienza degli obblighi comunitari, che comporterebbero ulteriore quanto inutile aggravio per lo Stato;

7. una maggiore confidenza da parte delle aziende estere a effettuare in Italia domande di autorizzazione con conseguente incremento degli introiti pubblici.

Permetterebbe inoltre sia all'Amministrazione che agli istituti di acquisire, con contratti di lavoro in linea con la tradizione italiana di rispetto e tutela dei diritti dei lavoratori, personale con specifica formazione scientifica, nonché di personale informatico, amministrativo e legale per seguire le molteplici attività comunitarie che comprendono anche la necessità di partecipare a un numero sempre crescente di riunioni, comitati e workshop a livello comunitario e partecipare e - cosa auspicabile - promuovere la messa a punto di documenti tecnici e procedure che consentano una migliore armonizzazione delle attività di valutazione di prodotti fitosanitari.

È da sottolineare che attualmente altri stati membri utilizzano le strutture nazionali per valutare i dossier che le aziende sottopongono loro. Il loro scopo non è solo quello di garantire la presenza di un nucleo di operatori stabili nel tempo, ma creare un nucleo di memoria storica che assicuri una gestione efficiente e rafforzi le capacità organizzative e produttive nazionali e non ultimo consolidare la visibilità dell'Italia sui temi della sicurezza alimentare.

# Tossicologo e clinico nello sviluppo dei dispositivi medici: una collaborazione indispensabile alla luce del Regolamento 2017/745

Salvatore Bianco

Akros Bioscience S.r.l. Pomezia (RM)

L'entrata in pieno effetto del Regolamento 2017/745 (Regolamento), che governa lo sviluppo e la certificazione di conformità dei Dispositivi Medici (DM), sta mostrando i suoi effetti e dimostrando la profondità della rivoluzione rappresentata da questa norma, rivoluzione la cui entità, a parte le dichiarazioni teoriche, non era stata completamente percepita da molti Fabbricanti.

Quanto sopra è stato sottolineato nei molteplici incontri sul tema, così come si è discusso, anche nell'ultimo Congresso SITOX, del ruolo di grande importanza assunto dal Tossicologo alla luce delle richieste del Regolamento, prevalentemente (ma non solo) per i DM che ricadono sotto le Regole 14 e 21 del Regolamento (Tabella 1).

In questo articolo vorrei però concentrarmi su come, nella valutazione di un DM, il ruolo del

Tossicologo e quello del Clinico (anzi più correttamente del Team Clinico in quanto di solito è un gruppo di persone che lavorano alla CLEV) debbano essere sempre più coordinati. Per fare questo, tratterò della collaborazione tra queste figure in processi cruciali dello sviluppo di un DM nella Valutazione Clinica (CLEV) nell'Analisi del Rischio (AR) e quindi nel *Follow Up* Clinico Post-Commercializzazione (PMCF).

## Valutazione Clinica

L'importanza che il legislatore ha dato alla CLEV può essere facilmente colta anche solo considerando che il termine "*clinical evaluation*" ricorre 138 volte nelle 175 pagine del documento. Regolata dagli Articoli 61 e dall'Allegato XIV del Regolamento e da ben tre Specifiche Comuni del *Medical Device Coordination Group* (MDCG) [1], la CLEV è più che una valutazione

dei dati clinici, essa va assumendo il ruolo di documento centrale e in qualche modo riassuntivo dell'insieme delle conoscenze sul dispositivo. Il Regolamento stabilisce infatti chiaramente che la CLEV deve definire il livello di evidenza in considerazione delle caratteristiche del dispositivo [2]. Di conseguenza, già nella fase di pianificazione della Valutazione Clinica (*Clinical Evaluation Plan*, CEP), il fabbricante deve considerare tutte le caratteristiche e tutti i dati, inclusi i dati preclinici, che dovranno guidare la CLEV. Questo è richiesto esplicitamente nella Parte A dell'Allegato XIV del Regolamento che richiede che, nel mettere a punto la valutazione clinica, si tenga esplicitamente conto di dati preclinici del dispositivo [3].

Se quanto richiesto dalla normativa può apparire intuitivo e di immediato buon senso, il discorso si fa più complesso quando si tratta di mettere in pratica nel lavoro di ogni giorno le richieste del Regolamento, nella pianificazione prima, e nella conduzione poi di una valutazione di un DM sia esso composto o meno di sostanze.

Partiamo da cosa si richiede nella pianificazione della CLEV di un dispositivo. L'Allegato XIV parte A del Regolamento, tra i vari requisiti, richiede che, nella stesura del piano di valutazione clinica, il Fabbricante ricerchi in letteratura scientifica tutti i dati disponibili, considerando tutte le caratteristiche del dispositivo. La ricerca di dati di letteratura scientifica deve essere condotta secondo principi metodologici accettati a livello internazionale che possiamo, per semplicità, assimilare agli standard PICO [4].

Tabella 1: Regole 14 e 21 secondo il Regolamento UE 2017/745.

#### Regole 14 e 21

Regola 14. Tutti I dispositivi contenenti come parte integrante una sostanza che, se utilizzata separatamente, può essere considerata un medicinale ai sensi dell'articolo 1, punto 2, della direttiva 2001/83/CEE, compreso un medicinale derivato dal sangue o dal plasma umani, ai sensi dell'articolo 1, punto 10, di detta direttiva, e che ha un'azione accessoria a quella dei dispositivi, rientrano nella classe III.

Regola 21. I dispositivi costituiti da sostanze o da combinazioni di sostanze destinate a essere introdotte nel corpo umano attraverso un orifizio del corpo o a essere applicate sulla pelle e che sono assorbite dal corpo umano o in esso localmente disperse rientrano: — nella classe III se essi, o i loro prodotti di metabolismo, sono assorbiti a livello sistemico dal corpo umano al fine di conseguire la loro destinazione d'uso, — nella classe III se conseguono la loro destinazione d'uso nello stomaco o nel tratto gastrointestinale inferiore ed essi, o i loro prodotti di metabolismo, sono assorbiti a livello sistemico dal corpo umano, — nella classe IIa se sono applicati sulla pelle o se sono applicati nella cavità nasale o in quella orale fino alla faringe e conseguono la loro destinazione d'uso su dette cavità, e — nella classe IIb in tutti gli altri casi.

Questo vuol dire che, nella ricerca di dati di letteratura scientifica, le evidenze precliniche, i possibili rischi, i possibili eventi avversi devono essere inseriti nelle stringhe di ricerca previste



dal protocollo di ricerca bibliografica. In questa fase il ruolo del Tossicologo è di grande importanza; è il Tossicologo che dovrebbe evidenziare i temi di attenzione e collaborare alla stesura delle stringhe di ricerca bibliografica per la raccolta di evidenze non solo di prestazione, ma soprattutto di sicurezza del dispositivo. Questo non solo per quanto riguarda il componente principale (responsabile dell'azione del dispositivo), ma, se necessario (e anche in questo caso è il Tossicologo che segnala la necessità), anche per quanto riguarda i componenti secondari quali conservanti, addensanti ecc. del dispositivo o le impurezze più rilevanti. Questo naturalmente è importante al massimo grado quando parliamo di dispositivi che contengono sostanze farmacologicamente attive (Regola 14). Il Tossicologo ed il Team Clinico dovrebbero collaborare per intercettare nella letteratura scientifica clinica (studi, *case report*, metanalisi, *review*) quei segnali di rischio emersi nelle valutazioni precliniche e valutare la coerenza del dato recuperato. A titolo di esempio molto semplice possiamo portare il caso di un dato di letteratura scientifica relativo a danni dell'epitelio corneale in pazienti che usano sostituti lacrimali contenenti sostanze di origine naturale. La collaborazione con il Tossicologo e l'allineamento del dato clinico ai riscontri della valutazione preclinica possono orientare nella valutazione del rapporto di causalità dell'incidente o con il contenuto del DM (la sostanza applicata) o con la confezione/modalità d'uso (conformazione del dosatore tale da entrare in contatto con la cornea e generare un danno corneale). Aspetti più complessi sono

gli usi nelle popolazioni pediatriche o geriatriche, dove il dato preclinico ed il dato clinico devono essere messi a confronto per una valutazione corretta della posologia del DM.

Una ulteriore importante area di collaborazione, non sempre adeguatamente considerata, consiste nella valutazione del peso delle evidenze (*appraisal*). La valutazione delle evidenze raccolte deve essere effettuata con metodologie validate e oggettive, deve considerare la pertinenza, la qualità metodologica e il livello di contributo che la singola evidenza ritrovata [5] porta alla valutazione. Il Clinico deve avere le competenze mediche e metodologiche per valutare tali evidenze; tuttavia, quando le valutazioni precliniche evidenziano un potenziale rischio o l'opportunità di un approfondimento sui dati di sicurezza, il Tossicologo dovrebbe valutare insieme al Clinico i dati di sicurezza emersi dalla letteratura, e risolvere eventuali discrepanze con quanto emerge dalla valutazione tossicologica o dal *Biological Evaluation Report* (BER).

Su questi presupposti, sebbene non sia un esplicito requisito del Regolamento, è evidente che il Tossicologo ed il Clinico dovrebbero collaborare nella fase della stesura delle considerazioni sul rischio/beneficio del DM, nonché nell'individuare le aree di attenzione da esplorare o nella pianificazione di Indagini Cliniche sul DM o nella definizione di punti di particolare criticità da tenere sotto controllo nella fase di dispositivo-vigilanza.

Ci sono almeno altre due fasi chiave del processo di valutazione della conformità di un DM nelle quali la collaborazione

tra Tossicologo e Clinico assume una importanza critica: l'Analisi del Rischio ed il *Follow Up* Clinico Post Market.

### Analisi del Rischio (AR)

Parte integrante della valutazione di conformità di un DM, regolata dalla norma ISO 14971: 2019 e dal relativo manuale tecnico ISO/TR 24971:2020, l'AR affronta in maniera sistematica e completa tutti gli aspetti relativi ai possibili rischi che possono insorgere con l'uso del DM. A ciascun rischio è assegnato un indice di rischio (R) valutato in termini semiquantitativi secondo una stima a due o tre fattori, relativi alla probabilità di occorrenza del rischio (P1), alla severità del danno (S), alla probabilità di occorrenza del danno (P2). La Figura 1 di seguito riporta la semplice moltiplicazione per la definizione dell'indice di rischio.

$$R = P_1 \times S \times P_2$$

Figura 1: Metodo semiquantitativo a tre fattori per la determinazione dell'Indice di Rischio (R).

A seconda delle scale numeriche utilizzate per definire i vari termini dell'equazione, si definiscono i livelli di rischio considerati accettabili e quelli dove vanno intraprese azioni correttive. I rischi sono organizzati in diversi gruppi (meccanici, biologici, chimici, di biocompatibilità, di uso, di informazione dei pazienti ecc.). Di particolare interesse per quanto riguarda il ruolo del Tossicologo i rischi appartenenti al gruppo dei rischi chimici, tra i quali l'interazione/incompatibilità tra i componenti e con il contenitore, o lo sviluppo di prodotti di degradazione, o quelli del gruppo dei rischi relativi alla biocompatibilità come inadeguata

scelta, esecuzione e valutazione degli studi di biocompatibilità. Ancora, i rischi appartenenti ai gruppi relativi al corretto uso del DM, delle istruzioni per l'uso e il gruppo di rischi correlati alle insufficienti avvertenze, quali i rischi legati al superdosaggio, agli effetti collaterali, alle informazioni relative alle popolazioni anziana e pediatrica. In tutti questi aspetti, è opportuno che il Team di valutazione del rischio si rapporti al Tossicologo, per assicurare l'allineamento dell'identificazione dei rischi con quelli individuati nel BER e nella valutazione tossicologica, e per contribuire alla valutazione della severità del danno. In quest'ottica il Tossicologo ed il Clinico collaborano alla definizione della entità del rischio e delle opportune misure di mitigazione dello stesso.

### Il Piano di *Follow Up* Clinico Post Market

L'ultima fase che esaminerò in questo breve articolo riguarda il Piano di *Follow Up* Clinico Post Market. Descritto nella Parte B dell'Allegato XIV del Regolamento, il PMCF ha lo scopo di seguire nel tempo le prestazioni e, soprattutto, la sicurezza d'uso del DM nelle comuni condizioni d'uso. La Tabella 2 espone la definizione e la finalità del PMCF secondo quanto riportato dal Regolamento.

Il PMCF, come si evince dalla definizione esposta nella Tabella, è un processo eminentemente clinico; tuttavia poiché è mirato alla descrizione degli aspetti di sicurezza, anche in questo caso il Tossicologo ha un ruolo nell'evidenziare gli aspetti da tenere in considerazione, non solo nel collaborare alla definizione degli EA

che devono essere ricercati in modo proattivo con maggiore attenzione, ma anche nell'interpretazione di quegli Eventi Avversi che possono essere occorsi nella pratica clinica e la cui interpretazione è controversa.

### PMCF

Per PMCF si intende un processo continuo che aggiorna la valutazione clinica di cui all'articolo 61 e al presente allegato, parte A, ed è trattato nel piano di sorveglianza post-commercializzazione del fabbricante. Nel realizzare il PMCF, il fabbricante raccoglie e valuta in modo proattivo i dati clinici relativi all'uso negli o sugli esseri umani di un dispositivo che reca la marcatura CE ed è immesso sul mercato o messo in servizio nei limiti della destinazione d'uso indicata nel procedimento di valutazione della conformità pertinente, allo scopo di confermare la sicurezza e le prestazioni per tutta la vita prevista del dispositivo, di assicurare l'immutata accettabilità dei rischi identificati e di rilevare rischi emergenti sulla base di elementi fattuali.

Tabella 2: Definizione e scopi del PMCF secondo quanto riportato dalla Parte B dell'Allegato XIV del Regolamento UE 2017/745.

### Conclusioni

L'introduzione del Regolamento UE 2017/745 ha notevolmente valorizzato la figura del Tossicologo nella fase di valutazione preclinica di un DM. Questa valorizzazione, a mio avviso, va estesa ad una collaborazione con il Clinico nelle varie fasi dello sviluppo e del processo di certificazione e valutazione di conformità di un DM. Sicuramente

nei DM sottoposti alle Regole 14 e 21 come descritte nella Tabella 1, ma anche per tutti gli altri dispositivi. Questa collaborazione è a mio parere della massimale rilevanza nel corso del processo di valutazione clinica, nel processo di Analisi del Rischio ed in quello di *Follow Up* Clinico Post Market. Vorrei inoltre sottolineare che ormai la valutazione di conformità di un DM è un processo così complesso che richiede un team con competenze multidisciplinari, per cui non solo è importante la disponibilità di una competenza così specifica come quella del tossicologo, ma anche la messa a punto di procedure e buone pratiche di collaborazione tra le varie professionalità coinvolte.

### Note

1. MDCG 2020 10/1; MDCG 2020-6; MDCG 2020-5
2. MDR Art 61 "...Il fabbricante precisa e motiva il livello di evidenze cliniche necessario a dimostrare il rispetto dei pertinenti requisiti generali di sicurezza e prestazione. Tale livello di evidenze cliniche dev'essere appropriato in considerazione delle caratteristiche del dispositivo e della sua destinazione d'uso..."
3. MDR Allegato XIV Parte A punto 4. "...Le evidenze cliniche, insieme ai dati non clinici risultanti da metodi di test non clinici e altri documenti pertinenti, permettono al fabbricante di dimostrare la conformità ai requisiti generali di sicurezza e prestazione e rientrano nella documentazione tecnica del dispositivo in questione..."
4. Eriksen MB, Frandsen TF. The impact of patient, intervention, comparison, outcome (PICO) as a search strategy tool on literature search quality: a systematic review. *J Med Libr Assoc.* 2018 Oct;106(4):420-431. doi: 10.5195/jmla.2018.345. Epub 2018 Oct 1. PMID: 30271283; PMCID: PMC6148624.
5. Vedi la sezione 9 della Specifica Comune MEDDEV 2.7/1 R4 del 2018, sebbene sviluppata nell'ambito della Direttiva precedente al Regolamento è tuttavia un riferimento importante nell'appraisal dei dati di letteratura scientifica. Informazioni più dettagliate sono fornite dall'Appendice D del Documento GHF SG5 N2R8:2007 della Global Harmonization Task Force, Study Group 5, una organizzazione volontaria di rappresentanti di vari stakeholder. Sebbene non più attiva come organizzazione i documenti prodotti sono usati ancora sia da Fabbricanti che da Organismi Notificati.

# Valutazione della potenza relativa delle nitrosammine

*Frida Bushati*

*ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda*

Le *N*-nitrosammine, comunemente chiamate nitrosammine, sono composti a cui siamo esposti quotidianamente attraverso diverse fonti. Dal punto di vista chimico, le nitrosammine sono composti organici caratterizzati dalla presenza del gruppo N=O legato all'atomo di azoto di un'ammina generalmente secondaria o terziaria.

Gli esseri umani sono esposti alle nitrosammine da fonti ambientali, nonché dalla sintesi endogena. Le nitrosammine e/o i loro precursori possono essere presenti in diversi prodotti di consumo come il fumo di tabacco, le carni lavorate, le verdure, le bevande alcoliche, i cosmetici e i medicinali. Le nitrosammine possono anche formarsi nel tratto gastrointestinale superiore se il cibo contiene precursori della nitrosammina, come nitrati o nitriti. Nell'ambiente fortemente acido dello stomaco, i nitriti

aggiunti al cibo o presenti in natura (o quelli che derivano dalla conversione dei nitrati) possono essere convertiti in acido nitroso ( $\text{HNO}_2$ ), che a sua volta è in grado di dissociarsi e legarsi alle ammine (presenti in alimenti ricchi di proteine) dando origine alle nitrosammine.

Recentemente, la presenza di impurità di nitrosammine in alcuni medicinali è stato motivo di particolare preoccupazione. Questo ha portato a un richiamo di numerosi prodotti e ad una revisione dell'UE, che stabiliva nuovi rigorosi requisiti di produzione per questi medicinali.

L'attenzione verso queste sostanze è dovuta al fatto che alcune nitrosammine sono cancerogene. La loro cancerogenicità è stata descritta per la prima volta nel 1956, quando John Barnes and Peter Magee, due scienziati inglesi, dimostrarono che una di queste

sostanze, la dimetilnitrosammina (NDMA), provocava tumori del fegato nei ratti.

Della cancerogenicità delle nitrosammine si è discusso anche al 16° Congresso Internazionale di Tossicologia, tenutosi a Maastricht dal 18 al 21 settembre 2022, attraverso il poster “*Integrated Hazard Assessment of the Carcinogenic Potency of N-Nitroso Compounds*”. Il poster presentava i risultati di un progetto di tesi di laurea in SAXBI sulla valutazione della potenza cancerogena di 5 nitrosammine in relazione alle due nitrosammine più studiate, dietilnitrosammina (NDEA) e dimetilnitrosammina (NDMA). Quest’ultime vengono prese come punto di riferimento dalle Agenzie regolatorie per stabilire il livello massimo di assunzione tollerabile per diverse impurità di nitrosammine, alcune delle quali con differenze importanti di potenza cancerogena. In quest’ottica, in base a quanto indicato dall’ICH M7 (R1) si è provato a calcolare il limite di assunzione tollerabile delle nitrosammine in esame.

Inoltre, valutando la potenza relativa e analizzando i dati di mutagenicità e cancerogenicità, assieme alla valutazione *in silico* della similarità, si è cercato di valutare quanto NDMA e NDEA possano effettivamente essere un valido termine di riferimento per la maggior parte delle nitrosammine.

Dopo una prima ricerca e analisi dei dati di mutagenicità e cancerogenicità di decine di nitrosammine in PubChem, PubMed, CPDB e nelle pubblicazioni ivi contenute sono stati selezionati cinque composti: difenilnitrosammina (NDPhA), 2,2,2-trifluorodietilnitrosoammina

(3F-NDEA), dietanolnitrosoammina (NDELA), nitrosoefedrina (NEP) e nitrosoazetidina (NAZ). Naturalmente le molecole sono state selezionate considerando la robustezza degli studi in merito. In quanto alla potenza cancerogena invece, i TD50 sono stati presi dal *Carcinogenic Potency Database* (CPDB) e anche in questo caso tutti derivanti da studi robusti.

Per quanto riguarda l’approccio *in silico*, è stato fatto un tentativo con Toxtree-v3.1.0.1851. Come previsto, a causa del gruppo nitroso presente in tutte le nitrosammine, si sono verificati *structural alerts* per *Salmonella thyphimurium mutagenicity* e *Micronucleus chromosomal aberrations*. Sempre in riferimento all’approccio *in silico*, è stato effettuato un confronto di ciascuna delle cinque molecole con NDMA e NDEA calcolando la *Pairwise Similarity* basata sul coefficiente di Tanimoto utilizzando il software ChemTunes.ToxGPS. Il coefficiente di Tanimoto varia da 0 a 1, dove 1 ha la similarità maggiore.

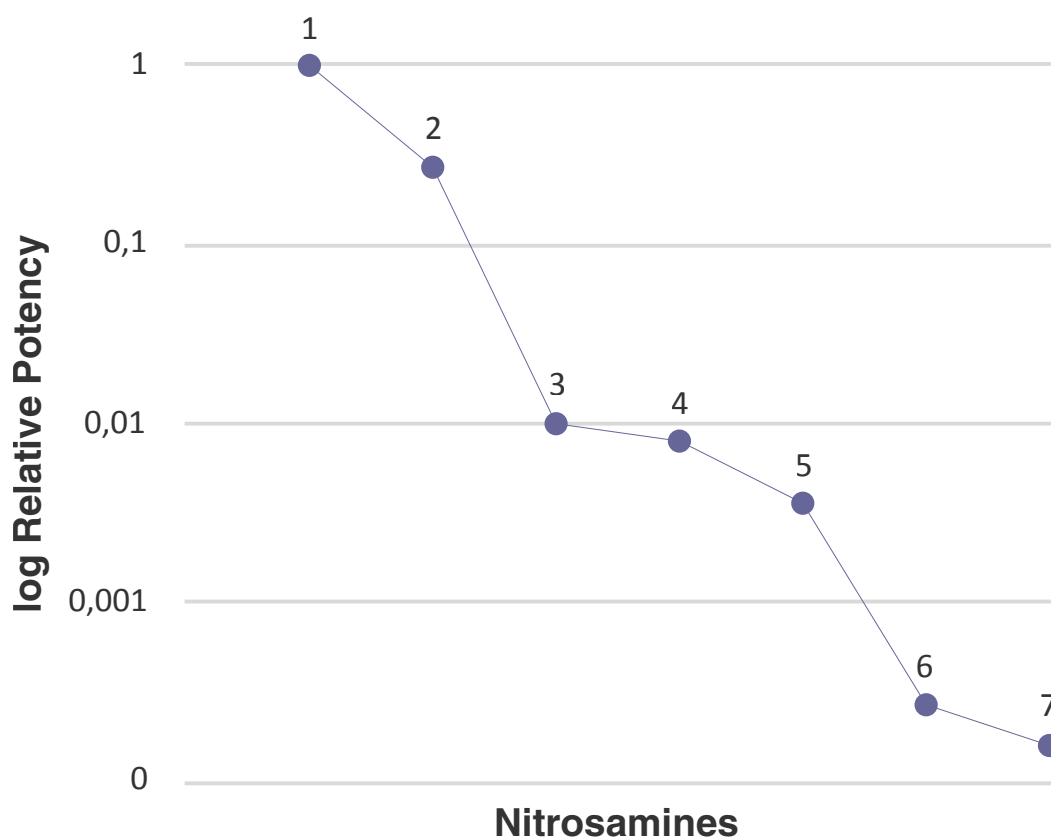
Il passo successivo del lavoro è stato l’analisi dei dati raccolti. Le nitrosammine sono composti che per esercitare i loro effetti mutageni e cancerogeni richiedono attivazione metabolica. Soprattutto per le nitrosammine altamente mutagene e cancerogene questo avviene via alfa idrossilazione con formazione degli ioni diazonio che successivamente reagiscono con il DNA dei tessuti bersaglio. Durante l’analisi dei dati sono stati studiati i meccanismi di attivazione metabolica per la mutagenicità di ciascuna nitrosammina e le caratteristiche strutturali che influenzano la potenza. Esistono diverse caratteristiche che possono

determinare la potenza cancerogena tra cui, il grado di sostituzione del carbonio alfa, presenza di gruppi elettron-attrattori o gruppi  $\beta$ -idrossile, la solubilità del composto, le dimensioni e la forma, ma anche la lunghezza della catena.

Per valutare la potenza relativa delle nitrosammine sono stati utilizzati i TD50 raccolti. Sappiamo che minore è il TD50, maggiore è la potenza cancerogena. Assegnando 1, come grado di potenza cancerogena alla più potente (NDEA), è stato stabilito il grado relativo (potenza) di tutte le nitrosammine considerate: NDEA > NDMA > 3F-NDEA > NDELA > NAZ > NEP > NDPhA.

Si nota che la potenza relativa delle nitrosammine si estende su quattro ordini di grandezza. In tal senso, per quelle nitrosammine con sufficienti

robusti dati di cancerogenicità è possibile calcolare l'assunzione tollerabile secondo l'approccio raccomandato da ICH M7 (R1) che consiste nell'utilizzare il TD50, come punto di partenza. Ad esempio, per NDELA, che ha un TD50 di 3,17 mg per chilogrammo per peso corporeo al giorno, facendo un'estrapolazione lineare, risulta che la dose giornaliera totale per l'uomo è di 3,2 microgrammi al giorno. Questa risulta essere molte volte superiore alla dose raccomandata per NDEA e NDMA, spesso utilizzate per definire i limiti di altre nitrosammine. In conclusione, considerando l'analisi dei dati di mutagenicità, cancerogenicità e potenza cancerogena, è abbastanza ragionevole dedurre che NDEA e NDMA potrebbero non essere un valido termine di riferimento per la maggior parte delle N nitrosammine.





# 21° Congresso Nazionale

Società Italiana di Tossicologia

## Pericolo, rischio e rapporto rischio-beneficio

[www.sitox.org](http://www.sitox.org)

**BOLOGNA**  
20-22 Febbraio 2023

### Prossimi eventi

*23 maggio 2023 - 26 maggio 2023, Palma (Mallorca, Spain)*

---

**43rd International Congress of the EAPCCT**

*17 e 19 gennaio 2023, webinar*

---

**L'Addiction dalle neuroscienze alla pratica clinica.  
Conoscere il Disturbo da Uso di Alcol (DUA)**

Corso di Medicina delle Dipendenze per gli Specializzandi  
delle Scuole di Farmacologia e Tossicologia Clinica

## Immagine di copertina

Dea Igea, figlia di Asclepio e di Lampeggia, venerata come dea della salute. Veniva raffigurata ora sotto l'aspetto di una giovane donna prosperosa nell'atto di dissetare un serpente, ora seduta con la mano sinistra appoggiata a un'asta, mentre con l'altra mano porge una patera a un serpente che, lambendola, si innalza da un'ara posta davanti a lei.

Il culto era associato a quello del padre e di Panacea, sua sorellastra. Oltre che dea della salute (o del risanamento in generale), era la divinità di ogni cosa pulita. A differenza del padre, direttamente e unicamente associato alla cura delle malattie, Igea veniva invece associata alla prevenzione dalle malattie e al mantenimento dello stato di salute.

La presenza del serpente è dovuta al fatto che gli antichi attribuivano al rettile intelligenza e sentimenti particolari: suscitava grande impressione per la vita misteriosa e sotterranea, per la capacità di secernere veleni mortali, per la grande velocità, nonché per l'abilità nell'ipnotizzare le prede. Il serpente è comunque legato da sempre al mondo della farmacologia: il suo veleno, in minime dosi, rappresentava spesso l'unico rimedio contro moltissime malattie.

I frammenti in cui è scomposta l'immagine rappresentano uno specchio che riflette le diverse sfaccettature della nostra disciplina (ambientale, clinica, preclinica etc).



Siamo lieti di informarvi che SITOX è operativa anche sui principali canali social: Facebook e Twitter

Potete seguire le nostre attività su questi canali:

Facebook: <https://www.facebook.com/societa.tossicologia.sitox/>

Twitter: <http://twitter.com/sitoxita>

Vi chiediamo di sostenere le attività di comunicazione di SITOX, mettendo mi piace alla pagina Facebook, seguendo il profilo Twitter e ricondividendo i post che ritenete interessanti per i vostri contatti, in modo da ottenere maggior visibilità per le attività di comunicazione della Società.

Il Giornale Italiano di Tossicologia è scaricabile online.

Visita il nostro sito [www.sitox.org](http://www.sitox.org)