

# Quaderni

della 

Periodico della Società Italiana di Farmacologia - fondata nel 1939 - ANNO IV n. 18 - Giugno 2009

Riconosciuto con D.M. del MURST del 02/01/1996 - Iscritta Prefettura di Milano n. 467 pag. 722 vol. 2°

## Oggi

Flavia Franconi

È sempre difficile cercare di presentare il giornale ai suoi lettori, ma questa volta è ancora più difficile del solito per i numerosi temi toccati, tutti di altissimo livello, ma ciononostante devo rispettare la tradizione; pertanto, inizio con l'articolo del Dr. Cavazza e della Dr.ssa Giuliani che ringrazio molto, perché hanno portato alla nostra attenzione la "complessità". La complessità e la flessibilità dei sistemi biologici è notevole ed ha sorpreso i ricercatori e gli scienziati.

L'epistemologia della complessità nasce dalla constatazione che il pensiero di Galilei e Descartes, che inaugura l'epoca moderna disegnano una teoria dell'oggetto fondata sul paradigma riduzionista, non rispecchia almeno totalmente la realtà della vita. Dall'altra parte, alla luce delle attuali conoscenze, come afferma Bohr, "la spiegazione unica non ha più fondamento e quindi ragione d'essere". Prendere atto della complessità non è un atteggiamento rinunciatario, ma un decisivo passo avanti che porta ad un nuovo pensiero che considera il principio di complementarità della natura di cui parla Prigogine.

Si prosegue poi con uno scritto di Formigoni, Presidente della Regione Lombardia, che sottolinea come la ricerca sia necessaria per

crescere. Questa affermazione è stata fatta all'inaugurazione del Centro di Farmacologia dell'Ospedale Sacco. Si affronta poi un argomento di grande rilevanza dal punto di vista della salute pubblica, quello dell'automedicazione attraverso un forum coordinato dal Prof. Fantozzi.

Forum che affronta la problematica dal punto di vista dell'industria (Dr. Daniotti) e del consumatore (Dott.ssa Miracapillo) per arrivare al ruolo del farmacista (Dr. Mandelli) ed alle problematiche della sicurezza (Dr.ssa Rosa e Prof. Fantozzi). Tanti sono i punti che suscitano interesse che sono nell'impossibilità di enumerarli. Segue una storia speciale, "La ricerca farmacologica in Italia negli anni 30-40", scritta dal Prof. Pepeu; che dire se non chiedergli un altro articolo con la storia dei decenni successivi.

Ciò nella ferma convinzione di fare un piacere a tutti, ma soprattutto ai giovani lettori che così possono trovare le loro radici. Infine, un tema di grande interesse ed attualità: gli adiuvanti per i vaccini terapeutici e preventivi scritto dal Prof. Scaglione in maniera dettagliata e precisa.

Ed ora per salutarvi ed augurarvi una buona lettura, invitandovi ad intervenire sui temi discussi, permettetemi di citare una frase

di Prigogine: "Una caratteristica comune delle strutture sociali e biologiche è che esse si verificano in sistemi aperti e che la loro organizzazione dipende vitalmente dallo scambio di materia ed energia".

<b>Oggi</b> (F. Franconi)	1
<b>Network Pharmacology: la frontiera della farmacologia</b> (C. Cavazza, A. Giuliani)	2
<b>Presentazione dell'Unità di Farmacologia dell'Ospedale Sacco</b> (R. Formigoni)	4
<b>FORUM AUTO-MEDICAZIONE</b> (coordinatore R. Fantozzi)	6
<b>I farmaci senza obbligo di ricetta</b> (S. Daniotti)	6
<b>Consumatori ed automedicazione</b> (R. Miracapillo)	8
<b>Il ruolo del farmacista</b> (A. Mandelli)	11
<b>L'automedicazione: luci ed ombre</b> (A. C. Rosa, R. Fantozzi)	13
<b>La ricerca farmacologica italiana dal 1930 al 1940</b> (G. Pepeu)	16
<b>Gli adiuvanti dei vaccini: dal singolo agente alle formulazioni</b> (F. Scaglione)	22

# Network Pharmacology: la frontiera della farmacologia

Claudio Cavazza\*, Alessandro Giuliani\*\*

\*Presidente Sigma-Tau S.p.A., \*\*Dip. Ambiente e connessa Prevenzione Primaria, Istituto Superiore di Sanità

Nella farmacologia degli ultimi trent'anni la strategia volta ad individuare il bersaglio molecolare specifico, alla base dei protocolli dell'Evidence Based Medicine, ha prodotto risultati importanti, anche e forse soprattutto con riferimento al monitoraggio delle politiche sanitarie dei paesi più avanzati, ed ha smesso di funzionare con l'apparente paradosso di una crescita esponenziale delle conoscenze di base in biologia che si rispecchia in un crollo verticale del numero di nuovi farmaci immessi sul mercato.

La crisi è ben descritta in un articolo di tre anni fa (Overington *et al.*, 2006), dove gli autori stimano che il 76% dei farmaci sviluppati negli ultimi venti anni si riferisce a recettori scoperti più di trenta anni prima, mentre solo il 6% può a buon diritto dirsi figlio di scoperte più recenti e di ciò che rimane non può essere immaginata alcuna ipotesi plausibile riguardo al meccanismo d'azione. Tutti i farmaci attualmente sul mercato poi – continua la review – hanno come bersagli molecolari circa 130 molecole proteiche (recettori), appartenenti a 5 famiglie principali, un numero molto esiguo se confrontato con le circa 16.000 famiglie proteiche riconosciute dalla genomica come potenziali bersagli farmacologici.

Questo enorme numero di recettori potenziali, anche se “raggiungibile” a livello molecolare da piccole molecole organiche o peptidi che in maniera molto efficiente riescono ad interagire efficacemente nei preparati puri, non riesce ad essere tradotto in alcun effetto clinico rilevante. In altre parole è come se

la ricerca chimica riuscisse a preparare dei composti che si legano al recettore desiderato, ma questo legame rimanesse senza alcuna conseguenza a livello sistemico.

Al contrario, in questi medesimi ultimi decenni la stampa generalista, che di necessità registra i fenomeni dell'innovazione tecnologica con il conseguente ritardo che la verifica delle procedure e dei risultati richiede, ha concentrato la sua attenzione su un'idea della ricerca farmacologica basata invece su “bersagli molecolari” sempre più mirati e specifici. Questa idea è stata ulteriormente rafforzata dal progetto genoma umano che prometteva l'immediata “messa a disposizione” di un numero incredibilmente alto di nuovi recettori e bersagli molecolari su cui concentrare la ricerca per ottenere farmaci più potenti e selettivi e, cosa ancora più rilevante, affrontare patologie per cui ancora non esistevano strategie terapeutiche efficienti. Il concetto di “druggable genome” (letteralmente genoma trasformabile in farmaci) prendeva piede a metà degli anni ottanta contemporaneamente alla messa a punto di strategie ad alto parallelismo (high-throughput) che permettevano per la prima volta di provare contemporaneamente librerie molto vaste di composti su un ventaglio molto ampio di bersagli molecolari. La tecnologia era sicuramente nuova (ad esempio la tecnica dei microarray per misurare in contemporanea il livello di trascrizione di migliaia di geni sullo stesso campione), ma la visione scientifica complessiva era estremamente vecchia e probabilmente aveva già esaurito

i suoi frutti.

Del resto, per circa un secolo il paradigma dominante in farmacologia era stato quello della ricerca del determinante molecolare di una data malattia o, comunque, del punto debole attraverso il quale contrastare un malfunzionamento dell'organismo. Il farmaco, interferendo selettivamente con questo determinante, avrebbe curato la malattia tenendo contemporaneamente al minimo gli effetti collaterali.

La metafora era quella di considerare l'organismo vivente alla stregua di una pulsantiera molto ricca di comandi, come la consolle di comando di un jet, in cui ogni pulsante metteva in moto una catena lineare di eventi, un meccanismo che progressivamente amplificava lo stimolo iniziale dal livello molecolare al livello organistico e quindi clinicamente rilevante. Milioni di molecole sono state provate negli anni nei laboratori di tutto il mondo su preparati minimali spesso composti da raccolte il più possibile pure del recettore corrispondente al supposto “elemento critico”, accettando come meritevoli di ulteriori ricerche solo le molecole che si legavano selettivamente al recettore d'interesse e scartando i derivati che mostravano spettri d'azione meno specifici ma più ampi. Era come cercare di colpire il “pulsante giusto” evitando di disturbare i pulsanti limitrofi; la tecnologie ad alto parallelismo sembravano ideali per seguire questo programma di ricerca consentendo di controllare il raggiungimento della massima specificità d'azione.

Lo sviluppo delle tecnologie high-throughput ha però coinciso con il declino della produttività della ricerca: è come se armi potentissime fossero messe a disposizione di un esercito che non sapeva più che farsene perché il nemico era altrove: come approntare delle corazzate per attaccare la Svizzera.

È questo il punto al quale siamo oggi arrivati. Ed è questo il momento di una svolta, di un cambio di prospettiva e di passo che possa ridare slancio alla ricerca bio-medica e farmacologica in particolare, nonché consistenza ad un ventaglio di prodotti realmente innovativi e in grado di migliorare quella qualità della vita che molte popolazioni si sono oramai abituate, e per fortuna, ad attendersi di progressivamente maggiore durata.

I recenti sviluppi della biologia dei sistemi, la Systems Biology di cui molto si comincia a parlare, ci permettono di comprendere cosa probabilmente sia andato storto e perché i bersagli molecolari “singoli” utilmente modificabili dai farmaci siano relativamente pochi e probabilmente già esperiti.

Si entra qui in un campo necessariamente tecnico e di pertinenza non solo dei ricercatori di professione, ed in particolare di statistici ed ingegneri, ma vale la pena ricordare che alla base della concezione farmacologica classica c'è l'idea che una perturbazione applicata ad un elemento critico riverberi sull'intero sistema, amplificata da una catena di eventi successivi: che dall'iniziale legame del farmaco con il ricettore si arrivi ad un effetto a livello dell'intero organismo e quindi clinicamente rilevante. Questo schema di amplificazione viene denominato a volte “cascata enzimatica” e si rappresenta come una concatenazione lineare di eventi in cui lo stimolo iniziale applicato ad un punto critico si estende a tutto il sistema attraverso una via di segnalazione privilegiata (il cui corrispettivo materiale è di volta in volta una modificazione chimica come la fosforilazione con conse-

guente attivazione proteica, l'interazione fra diverse proteine...).

Se invece si prova a rendere più complesso (e realistico) il sistema studiato – così come la ricerca più recente ci invita a considerare – si deve utilizzare una vera “rete biologica di interazione” con circuiti di retroazione (feedback) ed altri stabilizzatori. Il risultato in questo caso è un complesso equilibrio reciproco fra i nodi che provoca una dinamica non banale del sistema nel suo complesso. In particolare ciò che si nota come effetto macroscopico e che di fatto, a fronte della modificazione di un elemento specifico della rete, a livello dell'intero sistema di regolazione “non accade nulla”, non vi è insomma traccia di comportamenti in fase con l'ingresso del farmaco. In altre parole la rete è “robusta” rispetto alle perturbazioni, si tratta di un sistema “autonomo”, cioè che si dà da solo le sue leggi. Una rete del genere, proprio perché capace di un comportamento autonomo, è impermeabile all'azione farmacologica classica che prende di mira un elemento singolo. Questo genere di reti “stabili” rappresenta i modelli regolativi di gran lunga più frequenti in biologia, laddove le catene lineari sono una esigua minoranza.

Questa relativa impermeabilità alle perturbazioni è la causa prima della robustezza dei sistemi biologici che ne rende possibile la vita in un ambiente variabile che però rende inefficaci gran parte dei nostri interventi su specifici recettori che si trovano inseriti in reti di questo genere.

Alcuni gruppi di ricerca (segnatamente quello di Peter Csermely, in Ungheria) hanno immaginato allora un diverso tipo di farmaco per cercare di modificare il funzionamento di quest'ultimo tipo di sistema (vale la pena ripeterlo: il tipo più frequente), una farmacologia “di rete” (network pharmacology appunto) in cui, invece di agire modificando in maniera massiccia un nodo cruciale del sistema, si provo-

chi una modificazione dei pesi dei legami che mettono in relazione gli elementi: ciò corrisponde all'idea di cercare qualcosa che invece di interagire con molta efficacia con un solo nodo si leghi debolmente a molti nodi differenti (Csermely *et al.*, 2005), esattamente ciò che veniva scartato nel paradigma precedente. Gli autori riportano gli effetti di alcuni farmaci che a posteriori si sono rivelati “multi target drugs” e fornisce delle indicazioni per andarli a cercare in maniera consapevole utilizzando la biologia dei sistemi. Questa strategia è ancora agli inizi, anche se ha provocato un enorme interesse nel mondo scientifico (si veda ad esempio Hopkins, 2008). In altre parole se vogliamo sperare di costruire nuovi farmaci, avendo ormai praticamente esaurito il repertorio dei bersagli per cui valeva il principio classico dell'amplificazione del segnale dal livello molecolare al livello organismico attraverso catene lineari, dobbiamo completamente rivoluzionare cosa intendiamo per azione farmacologica e necessariamente aprirci ad un primo periodo di “empiria programmatica” in cui ci troveremo ad accettare “farmaci sporchi” o “miscelate” con azioni multiformi e difficilmente riconducibili a meccanismi noti. Di fatto quello che sta accadendo in farmacologia non è sostanzialmente differente dalla generale esperienza umana di come mai in uno scenario complesso (proviamo a sostituire le nostre proteine con qualsiasi elemento tra quelli che interagiscono, ad esempio, negli scenari di mercato a livello macro economico, o nell'interazione tra specie animali o vegetali in un ecosistema) l'effetto delle nostre azioni (il farmaco, ma anche le politiche economiche o qualsiasi altra scelta di intervento attivo) non sia più prevedibile in termini riduzionisti, in termini cioè di semplice estrapolazione di quello che succede a livello microscopico sul livello globale, come se il livello microscopico racchiudesse in nuce l'informazione rilevante, l'essenza del sistema globale. Questo è quello

che alcuni pensatori hanno chiamato la “sfida della complessità”, ma che forse, molto più semplicemente, potremmo indicare come “fare i conti con la realtà”: ciò che la troppo spesso vituperata “scienza appli-

cata” è costretta a fare giorno per giorno.

## BIBLIOGRAFIA

1. Overington J. P. *et al.* (2006) *Nature Rev*

*Drug Discovery* 5: 993.

2. Csermely P. *et al.* (2005) *Trends Pharmacol Sci* 26: 178.

3. Hopkins A. L. (2008) *Nature Chem Biol* 4, 682.

# Presentazione dell'Unità di Farmacologia dell'Ospedale Sacco

*Roberto Formigoni*

*Presidente Regione Lombardia*

## Saluti

Desidero anzitutto salutare tutti voi. Saluto il Direttore Generale Corradini, il Direttore Sanitario Bravi, il Direttore Brait, il Professor Clementi, il Preside della Facoltà di Medicina Ferrario, il Presidente di Farindustria Dompé, il Presidente della Società Italiana di Farmacologia Caputi e tutti voi qui presenti.

Entro in quest'Aula Magna universitaria con un sentimento di sincera gratitudine: la facoltà di Medicina di Milano è – secondo la più recente valutazione sulla produzione scientifica condotta in Italia (CIVR, Comitato di Indirizzo per la Valutazione della Ricerca) – al primo posto nazionale in area medica e con i suoi 31 corsi di laurea e le sue 56 scuole di specializzazione post-laurea prepara migliaia di giovani ad affrontare la professione. Per una Regione come la nostra, che ha fatto della formazione una leva strategica delle sue politiche, il lavoro svolto da questa Università è davvero prezioso e per questo colgo l'occasione per ringraziare tutti i docenti.

## Buon compleanno Sacco, padre della scienza medica

Questa giornata è davvero speciale: oggi, infatti, presentiamo l'Unità di Farmacologia Clinica del Sacco convenzionata con l'Università di Milano. E lo facciamo in una ricorrenza speciale, e cioè nell'anniver-

sario di nascita di Luigi Sacco: 240 anni fa, infatti, nasceva a Varese colui che nel nord Italia contribuì a diffondere il vaccino antivaioloso, la cui applicazione – allora – incontrò molte resistenze. Sacco non si scoraggiò e operando per il bene comune indirizzò la sua celebre Memoria sul vaccino ai Governi – così scriveva – «che amano la prosperità delle loro nazioni».

Ho voluto citare questo volume perché in esso è sottolineato il fortissimo legame tra le politiche sanitarie e la promozione della salute dei popoli: all'inizio del XIX secolo Sacco si rivolgeva alle istituzioni pubbliche affinché favorissero il benessere sociale. Chiunque abbia responsabilità di Governo ha il dovere di garantire il diritto alla salute e proprio in quest'ottica in Lombardia ci siamo mossi, dando vita a un sistema efficiente a cui ogni anno si rivolgono 9 milioni di persone, molte delle quali giungono da altre regioni e anche dall'estero, dichiarandosi soddisfatte delle prestazioni ricevute (85,9%).

## Crescere con la ricerca: il progetto di RL al Sacco

Percorrendo il viale che, dall'ingresso di questa Azienda Ospedaliera porta all'Università, l'occhio è attratto dalla struttura a padiglioni e, in particolare, dai tanti terrazzi impiegati un tempo per la “cura del sole” degli ammalati di tubercolosi.

Da allora – erano gli anni Trenta – l'ospedale Luigi Sacco non ha mai smesso di mantenere fede alla sua vocazione di centro di riferimento per le malattie infettive, sviluppando altresì ulteriori competenze in ambiti come l'oculistica, la gastroenterologia, la reumatologia e la chirurgia robotica: proprio un mese fa ha “preso servizio” il robot chirurgo “da Vinci” (per l'urologia, chirurgia generale, ginecologia e otorino) che Regione Lombardia ha finanziato (1,6 ML) dopo un percorso di sperimentazione iniziato nel 2004.

È in questo contesto d'eccellenza che Regione Lombardia ha voluto investire 2 ML di euro per creare questa nuova struttura di Farmacologia Clinica. Siamo consapevoli, infatti, che l'innovazione rappresenta la chiave del successo: vale anche e soprattutto in momenti di difficoltà come quelli attuali, in cui è necessario continuare a investire in ricerca e sviluppo consolidando così la forza del nostro sistema.

## Il nostro obiettivo: la medicina personalizzata

Ciò che vogliamo promuovere al Sacco è un salto culturale che – mettendo a sistema quell'“intelligenza collettiva” presente in Lombardia – faccia progredire la scienza medica. Questo nuovo Centro di Farmacologia ha tutte le carte in regola per segnare il passo in un

ambito delicato come quello della somministrazione dei medicinali: al suo interno, infatti, sono presenti diverse professionalità specializzate in molteplici discipline (1 farmacista, 1 chimico, 4 biologi, 1 chimico farmaceutico, 1 biotecnologo, 1 medico) che possono contare sull'utilizzo di strumentazioni high-tech. Dal loro lavoro la Regione Lombardia si attende nuovi e importanti sviluppi nella direzione della personalizzazione della medicina.

Il lavoro di questo Centro è davvero strategico perché i risultati che saranno raggiunti favoriranno la medicina delle terapie farmacologiche personalizzate: i progressi della farmacogenetica, della farmacodinamica, della farmacovigilanza ci permetteranno di personalizzare sempre di più le terapie, riducendo il rischio di reazioni non desiderate ai medicinali che, nel mondo, rappresenta ancora la quarta causa di morte.

Il raggio delle conoscenze nel settore della ricerca genetica e molecolare si allunga e proprio la cosiddetta "farmacogenomica" ci mette nelle condizioni di migliorare l'appropriatezza dei farmaci, arrivando a definire nuovi farmaci sempre più mirati e, per così dire, sempre più intelligenti. Ciò che immaginiamo è che in futuro i cittadini possano disporre di una "tessera magnetica" con le proprie peculiarità genetiche, una specie di "bancomat della salute" necessario per prescrivere la terapia farmacologica. Tutto ciò diventa sempre più urgente anche alla luce della attuazione del federalismo fiscale: la spesa sanitaria rappresenterà il vero banco di prova della gestione efficiente delle risorse e disporre di "farmaci ad personam" ci permetterà di ridurre il costo globale delle patologie, dal momento che l'utilizzo appropriato dei farmaci può ridurre l'ospedalizzazione. Non si tratta di fantascienza ma, al contrario, di un obiettivo perseguibile nell'ottica di offrire risposte puntuali ai bisogni di cura,

compresi i malati rari su cui la Giunta regionale si è particolarmente impegnata prevedendo dal 2001 la gratuità dei farmaci registrati sul territorio nazionale (classe A e C).

### **Più collaborazione per rafforzare la competitività**

La nascita di questa Unità di Farmacologia rappresenta una concreta opportunità anche per rilanciare la nostra competitività a partire dalle eccellenze e dalle peculiarità del nostro territorio. Come ci ha ricordato il presidente Dompé, la Lombardia è la prima regione chimico-farmacologica e biotech in Italia, con più di 100 imprese del farmaco e il 58,5% delle sperimentazioni cliniche rispetto al totale nazionale (3.164 dal 2000 al 30 giugno 2008).

La Lombardia, nel 2008, ha investito in questo comparto 2,5 MLD di euro, di cui quasi 700 ML destinati all'acquisto di farmaci innovativi ad alto costo in ambito ospedaliero (farmaci oncologici, farmaci per le malattie rare, farmaci per pazienti HIV). Già dal 2006 la Lombardia ha previsto – prima regione in Italia – il rimborso delle terapie oncologiche innovative. Inoltre, proprio in questi giorni, stiamo provvedendo ad aggiornare l'elenco dei farmaci oncologici, introducendo da maggio l'ultimo farmaco scoperto destinato al trattamento del carcinoma colon rettile metastatico (prodotto e distribuito da Dompé).

La sfida che ci attende è quella di integrare i principi della competizione con quelli della collaborazione proficua: la Lombardia potrà trarre grandi benefici mettendo a sistema le sue competenze. Proprio in quest'ottica la nuova Unità di Farmacologia rappresenta un banco di prova interessante: i suoi laboratori altamente specializzati e la presenza di posti letto per la sperimentazione di nuovi farmaci costituiscono una risorsa preziosa che, messa in rete, potrà tracciare nuove strade. A questa Unità Clinica potranno far riferimento start-up e

spin-off lombarde in ambito biomedico, usufruendo – a costi sostenibili – di servizi che permetteranno la verifica dell'efficacia e della sicurezza di nuove molecole, aumentando così la capacità di attrarre capitale e finanziamenti dell'industria farmaceutica. La stessa industria farmaceutica potrà usufruire di servizi prioritari come l'analisi della tollerabilità e della sicurezza di farmaci specifici.

### **Centro farmacologico volano della cittadella**

Il futuro che ho tratteggiato inizia oggi. Ed è un futuro che vedrà la Lombardia e l'area ospedaliera del Sacco offrire nuovi servizi sanitari all'avanguardia. Entro l'estate del 2010 sarà pronta la nuova palazzina che ospiterà il Centro di Farmacologia Clinica: saranno 4 piani di ricerca condotta ai massimi livelli e dotati di strumentazioni innovative. E sarà, inoltre, anche un primo passo verso quella collaborazione sempre più proficua tra le nostre strutture sanitarie che Regione Lombardia sta promuovendo a due passi dalla Fiera di Rho-Però. Proprio questa mattina abbiamo firmato l'accordo di programma della "Cittadella della salute e della ricerca pubblica" con un investimento di oltre 520 ML di euro (228 ML a carico di RL). In quest'area abbiamo progettato la realizzazione di una nuova struttura pubblica di eccellenza di rilievo internazionale che ospiterà la ricerca e la formazione in ambiti strategici come l'oncologia, le neuroscienze, l'infettivologia e le tecnologie biomedicali. Entro breve daremo vita – assieme al Sacco, all'Istituto dei Tumori e al Besta – a un consorzio che realizzerà quest'opera da 520 milioni di euro. Lo vogliamo fare entro l'Expo 2015 per presentare la "Cittadella" a tutto il mondo: la sanità, infatti, non conosce confini e la presenza in Lombardia nel 2015 di un pubblico così vasto potrà stimolare la collaborazione internazionale con altri istituti di ricerca.

## Conclusioni

Preparando queste note conclusive, mi sono venute in mente le belle parole del filosofo Socrate laddove dice metaforicamente che «una vita senza ricerca non è degna di essere vissuta». Ebbene, credo che l'esperienza di questo centro di ricerca farmacologica sia davvero un'occasione di promozione della

salute dell'uomo e di approfondimento della mappa dei saperi. La salute è realmente una risorsa preziosa: promuoviamola tutti assieme.

E facciamolo nel solco e nel segno di un maestro come Emilio Trabucchi che, nel 1947, fondò a Milano il primo moderno istituto italiano di farmacologia. A Trabucchi rimase

un solo cruccio: non aver potuto unire la farmacologia di base con il suo sviluppo clinico. Con oggi possiamo dire di aver portato a compimento questo grande progetto, donando alla Lombardia un'Unità moderna, pronta a vincere le sfide del futuro.

# FORUM AUTOMEDICAZIONE

*Coordinato da Roberto Fantozzi*

*Dip. di Anatomia, Farmacologia e Medicina Legale, Università di Torino*

## I farmaci senza obbligo di ricetta

*Sergio Daniotti*

*Presidente ANIFA*

Il primo aspetto sul quale porre l'accento per quanto concerne i farmaci di automedicazione è che non sono meno importanti dei farmaci da prescrizione, concezione ad oggi alquanto diffusa.

Con la Circolare n. 13 del 16 ottobre 1997, il Ministero della Sanità ha stabilito, apprendendoli dalla regolamentazione europea, i criteri che devono essere rispettati affinché ad un farmaco venga riconosciuto il regime di dispensazione senza obbligo di ricetta medica, ovvero:

- I si deve trattare di principi attivi, o loro associazioni, di cui sono già state approfondite efficacia e sicurezza
- II il componente o i componenti devono essere di impiego medico ben noto e largamente utilizzati in terapia
- III è necessario un periodo minimo di 5 anni di effettiva commercializzazione in almeno un Paese dell'Unione Europea.

Ciò significa che un medicinale può diventare "senza" ricetta solo se prima è stato, e per lungo tempo, "con" obbligo di ricetta. Questo pro-

cesso di passaggio, comunemente chiamato switch, è un fattore critico per affrontare in modo corretto l'evoluzione e lo sviluppo dell'offerta terapeutica a disposizione dei cittadini-pazienti.

A seguito di questo *switch* quindi, il prodotto non perde la sua qualificazione di farmaco, viene infatti sottoposto alle medesime regole degli altri dispensabili al pubblico per quanto attiene la produzione, l'immissione in commercio, le modifiche dell'autorizzazione e la farmacovigilanza.

Il secondo aspetto qualificante i farmaci senza ricetta è che si rivolgono alle cosiddette piccole patologie quali malesseri stagionali, dolori episodici e gastralgie, in altre parole l'80% dei disturbi di salute che comunemente affliggono la popolazione. Disturbi che si riconoscono con facilità, che si devono risolvere in breve tempo (altrimenti è necessario rivolgersi al medico), ma che comunque sono in grado di compromettere lo svolgimento delle normali attività quotidiane.

Se si considerano questi aspetti, il

farmaco senza ricetta risulta una risorsa terapeutica reale ed efficace per il trattamento di numerosi e diffusi problemi di salute e, per questo, è da considerarsi a pieno titolo all'interno dell'offerta farmaceutica.

### **Profilo sociale del farmaco di automedicazione**

Un'indagine GFK Eurisko del 2008 ha fotografato il profilo sociale dei comportamenti attinenti l'automedicazione, intendendo con questo termine la propensione dei cittadini ad assumere un ruolo attivo e responsabile nelle decisioni relative la propria salute.

L'automedicazione si configura oggi, in Italia, come un fenomeno in forte evoluzione. Negli ultimi dieci anni si è registrato un consistente mutamento di approccio alla salute: da un atteggiamento sostanzialmente passivo si è passati ad uno più impegnato ed attivo. Una consistente fetta della popolazione (circa 5 milioni di individui, quasi il 10% degli italiani adulti) ha abbandonato un modello culturale improntato alla delega al medico, per passare ad

un modello più positivo e proattivo sia in termini preventivi che curativi, basato sulla ricerca, sul raggiungimento e sul mantenimento del proprio benessere. Non più quindi una concezione della salute di tipo elementare e povero (salute = assenza di malattia), bensì una concezione più ricca e articolata, ovvero il risultato armonico ed equilibrato di condizioni psico-fisiche (benessere corpo-mente).

Il trend degli ultimi anni ha reso l'automedicazione un'esperienza sempre più diffusa fra gli italiani ed ha favorito l'utilizzo di farmaci di automedicazione da parte del 75% circa dei cittadini (ovvero, in valore assoluto, circa 35 milioni di soggetti) nei 12 mesi precedenti la ricerca, di cui un significativo 50% (ossia 22.5 milioni di soggetti) nell'ultimo mese (maggio 2008). I responsabili dell'acquisto fanno parte di quella categoria che anticipa, e quindi tendenzialmente traina, i cambiamenti. Si tratta di soggetti tra i 18 e i 44 anni, di istruzione medio-elevata e di professionalità superiore, per i quali, il ricorso ai farmaci senza obbligo di ricetta tende a configurarsi come una pratica appropriata ed oculata in quanto coinvolge, nella maggior parte dei casi, figure esperte. Chi sceglie un farmaco senza ricetta per la prima volta, nel 40% dei casi lo fa su suggerimento del medico, nel 18% su consiglio del farmacista.

Insomma, dal punto di vista comportamentale il ricorso ai farmaci senza obbligo di ricetta è vissuto con una maggiore percezione dell'efficacia e della sicurezza del prodotto, da aggiungere alla positiva valutazione degli aspetti di servizio, quali comodità, facilità d'uso e adeguatezza delle informazioni contenute nel foglietto illustrativo.

In conclusione, l'automedicazione rappresenta un fenomeno diffuso nella popolazione italiana in linea con il mutamento di approccio alla salute determinatosi nell'ultimo decennio.

### **Il mercato e le sue caratteristiche**

Con una media attorno ai 330 milioni di confezioni all'anno, i farma-

ci senza ricetta rappresentano circa il 20% del totale del mercato farmaceutico nazionale. In altre parole, all'incirca un farmaco su cinque normalmente usato/acquistato in Italia è senza obbligo di ricetta. Un dato importante, che attesta l'ampia diffusione di questi farmaci indicati per disturbi comuni, lievi e transitori:

Malesseri stagionali: tosse, raffreddore, sintomi influenzali, febbre;

Dolori: mal di testa, strappi e dolori muscolari, infiammazioni, dolori mestruali;

Sintomi gastrointestinali: episodi di stitichezza o diarrea, digestione lenta, bruciore di stomaco.

L'andamento del mercato, ormai da anni pressoché stabile, risulta strettamente legato alle patologie stagionali. Infatti, se si considera il periodo 2005-2008, si nota chiaramente una sostanziale stabilità (+0,5% in quattro anni) con una forte caduta nel 2006 (-3,8%), dovuta ad una bassa morbilità invernale, ed un recupero nel 2007 che ha riportato il mercato ai consueti valori a seguito di una "normale" influenza invernale.

Sebbene per questa classe di farmaci sia consentita la pubblicità al cittadino/paziente, è del tutto evidente che si tratta di un mercato per il quale non valgono le regole dei prodotti di largo consumo: stimolo/creazione esterna del bisogno, acquisti d'impulso, emotività e status-symbol.

Inoltre, questo è il settore farmaceutico nel quale, dal 2006, si è realizzata la più ampia liberalizzazione (i) di canale, aprendo la vendita anche in esercizi diversi dalla farmacia; (ii) dei prezzi, ora liberamente determinati da ogni singolo responsabile della vendita al pubblico.

La concorrenza tra le imprese avviene, quindi, sostanzialmente all'interno del sistema, attraverso due principali linee di azione. La prima è rappresentata dalla ricerca di nuovi medicinali per l'automedicazione attraverso lo "switch", ossia la procedura con la quale un medicinale – nel rispetto dei criteri tecnici e scientifici riportati nell'introduzione

– passa dal regime di obbligo di ricetta a quello di automedicazione (senza ricetta); la seconda è costituita dal continuo sviluppo dei medicinali in commercio attraverso nuove formulazioni, forme farmaceutiche e confezioni.

Si tratta, quindi, di un settore innovativo, in grado di attrarre investimenti e coinvolgere professionalità elevate, che, peraltro, dal punto di vista industriale, vede la produzione di oltre i due terzi delle confezioni sul territorio nazionale.

### **I farmaci di automedicazione e la sanità pubblica**

La gestione della spesa farmaceutica è da sempre un elemento critico della sanità pubblica. Le misure di governo si sono sempre concentrate essenzialmente sull'offerta di farmaci - in particolare sulle misure di contenimento dei prezzi – mentre quasi nulla è stato fatto in termini di qualificazione della domanda. Infatti, se da un lato le azioni sull'offerta possono generare un impatto positivo sulla spesa di breve termine (come dimostrato dalla continua reiterazione delle misure), dall'altro, interventi di ristrutturazione e riqualificazione della domanda costituiscono misure utili per un governo duraturo della spesa, anche in termini di migliore appropriatezza prescrittiva.

I farmaci di automedicazione rientrano in questo secondo genere di interventi e possono svolgere un ruolo importante nella razionalizzazione della domanda complessiva di farmaci.

Uno studio condotto dall'Osservatorio Farmaci del CERGAS Bocconi (2007-2008) ha messo in luce i possibili margini di risparmio di spesa pubblica che potrebbero essere generati grazie al contributo dei farmaci senza obbligo di ricetta. Lo studio esamina due scenari di possibile intervento: le potenzialità di shift e le potenzialità di switch.

#### Le potenzialità di shift.

Il primo scenario è rappresentato dal metodo delle categorie terapeutiche, dove, per le patologie minori, è stata valutata la potenzialità di

spostamento (*shift*) di farmaci da medicinali prescritti a medicinali senza obbligo di prescrizione. Spesso infatti si fa ricorso a medicinali prescritti/rimborsati anche quando sarebbe possibile utilizzare farmaci senza ricetta. I risultati ottenuti dal CERGAS mostrano come, a seconda dei diversi approcci, il risparmio annuale del SSN sarebbe stato nel 2007 tra 120 e 190 milioni di euro.

Il secondo scenario è rappresentato dal metodo denominato “delle regioni” dove, partendo dalla constatazione delle evidenti differenze regionali di utilizzo dei farmaci senza ricetta, si è ipotizzato un sostanziale allineamento alla media nazionale delle regioni a consumi di automedicazione più bassi (con conseguente riduzione del consumo di prodotti con obbligo di prescrizione). In questo caso, il CERGAS ha stimato un possibile risparmio di spesa farmaceutica a carico del SSN tra i 220 e i 250 milioni di euro all’anno.

#### *Le potenzialità di switch.*

In questo caso è stata condotta

una comparazione tra i farmaci classificati senza ricetta in Italia e quanto disponibile alle stesse condizioni negli altri Paesi dell’Unione Europea. In seguito si è valutato l’impatto sulla spesa farmaceutica pubblica prodotto da un allineamento dell’Italia agli altri Paesi di riferimento, evincendo, dai dati del CERGAS, che in caso di *switch* di farmaci rimborsati (Classe A) si potrebbe generare un risparmio teorico di spesa pubblica pari a circa 500 milioni di euro all’anno. Nel caso di *switch* di medicinali sotto ricetta ma non rimborsati (Classe C), invece, non ci sarebbe risparmio di spesa pubblica ma di spesa privata, dovuto al costo inferiore dei farmaci senza ricetta. In sintesi, il primo scenario di *shift* evidenzia in modo chiaro l’esistenza di spazi importanti di razionalizzazione dell’appropriatezza prescrittiva e dell’uso dei farmaci.

Si tratta di percorsi culturali di medio/lungo termine, in grado di contribuire in modo strutturale e duraturo al contenimento della spe-

sa farmaceutica pubblica. Il secondo scenario è meno impattante sulla spesa pubblica, ma molto significativo poiché evidenzia importanti aree di sviluppo dell’automedicazione.

#### **Conclusioni**

I medicinali senza obbligo di ricetta rappresentano realmente una risorsa in grado di contribuire all’ottimizzazione della spesa farmaceutica pubblica e di dare risposte sicure ed efficaci alla crescente propensione/richiesta dei cittadini per una maggiore responsabilità e autonomia nelle scelte riguardanti la salute.

È altresì un comparto a grande vocazione di investimenti e sviluppo, con una forte e significativa presenza industriale nel nostro Paese. Esistono aree di intervento – *shift* e *switch* – in grado di dare impulso a questo settore che, non solo non pesa sulla farmaceutica pubblica, ma chiede e propone azioni a costo zero per lo Stato.

# Consumatori e automedicazione

*Rossella Miracapillo*

*Osservatorio Farmaci & Salute Movimento Consumatori*

È nato prima il farmaco di automedicazione o il farmaco con obbligo di ricetta? È chiaro che è nato prima il farmaco di automedicazione. Erbe, impiastri, rimedi della medicina popolare non richiedevano alcuna ricetta, se non il consiglio del santone o del mago del villaggio.

Ma anche ai primi del 900 non esisteva differenza sostanziale, né formalismi particolari intorno ai farmaci. Un formulario dei medicinali nuovi del 1908 conteneva indifferentemente ricette per i medici e dunque per i farmacisti e pubblicità di farmaci di automedicazione dai nomi oggi sconosciuti: Pansitine Bouty, alimento razionale e completo per i fanciulli composto

da cacao, farina, zucchero, glicerofosfato di calcio, vaniglia. Un esempio “simpatico” è stato il Talidomide, anch’esso considerato un farmaco di automedicazione, prodotto e commercializzato a fine anni cinquanta, inizio anni sessanta, da una azienda che fino a poco tempo prima aveva prodotto detersivi. Dal 1956 in poi nacquero nel mondo circa 20.000 bambini malformati a causa dell’assunzione di tale farmaco in gravidanza. Solo 10.000 di loro riuscirono a sopravvivere. All’inizio del 1961 vennero segnalati i primi casi di effetti collaterali ai quali la ditta reagì imponendo il farmaco solo dietro ricetta medica. Nel 1962 furono vietate le vendite in Italia di tali prodotti, con

notevole ritardo rispetto ad altri Paesi europei.

Ma ovviamente il progresso procede per errori successivi. Le norme si rincorrono e si modificano nel tempo per stabilire criteri sempre più stringenti per assicurare crescente sicurezza per gli utenti. La prima norma di classificazione è la Circolare Ministero Sanità n. 115/1975 che acclara un primo elenco di prodotti da banco, individuati sulla base dei seguenti criteri e recita quanto segue:

*Anzitutto deve essere tenuto presente che i prodotti farmaceutici da banco possono definirsi come specialità medicinali destinate alla medicazione di disturbi minori che incidono transitoriamente sullo*

stato ottimale di salute e che sono facilmente identificabili e risolvibili per comune esperienza dal paziente stesso; essi in via di principio vanno identificati nell'arco delle specialità medicinali esenti dall'obbligo di vendita con ricetta medica. In tale settore i prodotti da banco sono individuabili in funzione delle seguenti caratteristiche:

- 1) Composizione: deve trattarsi di principi attivi già largamente impiegati in terapia con esclusione, quindi, dei farmaci nuovi per almeno cinque anni dalla loro immissione in commercio. Lo stesso vale per le associazioni medicamentose che dovranno essere state largamente sperimentate, con esclusione quindi di quelle di nuova introduzione in terapia.
- 2) Indicazioni terapeutiche: dovranno riguardare entità morbose o disturbi per i quali la valutazione dei sintomi può in genere essere effettuata dallo stesso paziente. Deve cioè trattarsi, in pratica, del tipico rimedio sintomatico per disturbi passeggeri o di lieve entità.
- 3) Via di somministrazione: sono escluse la via parenterale e quella aerosol.
- 4) Posologia: la posologia deve essere mantenuta nei limiti di sicurezza per unità posologica e per confezione a seconda del tipo di specialità.
- 5) Confezioni: debbono essere di volume ridotto e tali da consentire terapie di breve durata, pratiche e non pericolose specialmente per i bambini.
- 6) Rimborsabilità: i prodotti da banco non sono rimborsabili dagli Enti Mutualistici e pertanto non possono essere compresi nel Prontuario Terapeutico.
- 7) Marchio: non sono ammessi tra i prodotti farmaceutici da banco specialità il cui marchio sia comune a specialità appartenenti ad altri gruppi, quali farmaci soggetti a prescrizione medica ripetibile e non ripetibile, o a farmaci inclusi nel Prontuario Terapeutico mutualistico. Nel portare quanto sopra a conoscenza delle

ditte farmaceutiche operanti nel territorio di loro competenza, si pregano le SS.LL. di comunicare alle ditte medesime che potranno presentare a questo Ministero, Direzione Generale del Servizio Farmaceutico, domanda in carta legale per chiedere il riconoscimento della qualifica di prodotto da banco per proprie specialità medicinali eventualmente in possesso di caratteristiche corrispondenti a quelle desumibili dai sopraindicati criteri di massima.

Il testo della circolare citata è stato però superato ampiamente dal decreto legge di recepimento delle normative europee in materia di farmaci, il DL n. 219, 24 aprile 2006 in attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE.

In realtà anche nelle norme europee non esistono indicazioni esplicite rispetto al concetto di farmaci di automedicazione, individuato in questo caso con una negazione: “sono farmaci di automedicazione, tutti quelli che ‘non’ rispondono ai criteri che impongono l’obbligo della ricetta medica”.

In ogni caso si fa riferimento alla definizione classica di farmaco di automedicazione, che corrisponde a questi criteri:

Composizione: debbono contenere principi attivi e relativi dosaggi ben conosciuti – di largo e consolidato utilizzo in terapia – di comprovata efficacia e di cui siano ben noti i profili di sicurezza. Come tali devono ovviamente sottostare a tutte le regole nazionali ed europee che regolamentano il settore farmaceutico, ovvero sicurezza di impiego per l’uso a cui è destinato, la qualità e gli standard produttivi.

Obiettivo terapeutico: devono essere destinati al trattamento di sintomi/patologie semplici, riconoscibili per comune esperienza, non gravi e tendenzialmente risolvibili in poco tempo.

Si tratta di farmaci per cui è consentita la comunicazione diretta al pubblico, purchè vengano rispettati i limiti e le condizioni previsti dalle relative norme (contenuti obbligatori e contenuti vietati).

La norma europea però non prevede indicazioni circa i canali di distribuzione. Viene lasciata totale libertà nel definire in quali luoghi possano essere venduti. Anche sul regime del prezzo, la norma europea non dà indicazioni. In realtà ogni paese regola a sé; sta di fatto che essendo prodotti non rimborsabili dallo stato, si lasciano ricadere in un regime di libertà da parte delle aziende.

In Italia la norma di recepimento delle direttive europee è il decreto Legislativo 24 Aprile 2006 n. 219, modificato poi in parte dal decreto legislativo 29 Dicembre 2007 n. 274. Tali decreti legislativi sostituiscono tutte le normative precedenti in materia del farmaco ove da esso non esplicitamente richiamate. Tuttavia tali decreti non introducono cambiamenti per il settore dei farmaci di automedicazione.

In tale decreto il farmaco di automedicazione è individuato in modo coerente con la normativa europea, come farmaco, che non richiede la ricetta medica. Prevede però quanto previsto già precedentemente e cioè che vengano individuati con un apposito bollino di riconoscimento. La ormai famosa “faccetta che ride”. Da questo punto di vista, rispetto agli altri paesi europei, la comunicazione al consumatore risulta di gran lunga facilitata. Tale marchio, infatti, non lascia dubbi sulla identificazione “visiva” del farmaco di automedicazione.

Un altro elemento normativo recente riguarda la classificazione dei farmaci di automedicazione, inseriti solo nel 2005 nella classe “C-Bis”; la classe C è invece quella dei farmaci a carico del cittadino, ma con obbligo di ricetta medica.

Tale classificazione in realtà sembra avere più peso per l’industria che ritiene forse di avere ottenuto maggior dignità per tale classe di farmaci. Per il consumatore la que-

stione rimane del tutto irrilevante.

Il Decreto 219/2006 detta norme anche in materia di pubblicità per i farmaci di automedicazione, anche queste in sintonia con i dettami europei. I farmaci di automedicazione possono pertanto essere pubblicizzati dopo approvazione da parte del Ministero della Salute, che si avvale per la valutazione del contenuto dei messaggi di una apposita commissione di esperti. Per i tempi di rilascio è possibile avvalersi anche del silenzio assenso, pertanto decorsi 45 giorni dal momento della richiesta di autorizzazione, nel caso in cui la commissione non esprima alcun parere, il messaggio pubblicitario si ritiene approvato.

### Prezzi

La questione del prezzo dei farmaci di automedicazione è stato oggetto di lunghe battaglie, sostenute da un poderoso battage dei media, sfociato alla fine nella finanziaria 2007 art 1 comma 801-804 con cui si è completamente ridefinito il sistema di determinazione e applicazione dei prezzi.

Dal 1 Gennaio 2008, dopo un anno di transizione in cui i prezzi non potevano essere superiori a quelli in vigore al 31 Dicembre 2006, il prezzo di tutta questa classe di farmaci è lasciato alla libera determinazione di ciascun responsabile della loro dispensazione al pubblico. Le aziende produttrici hanno l'unico obbligo di comunicare all'AIFA e al Ministero della Salute il prezzo massimo "ex factory" con il quale ciascun medicinale è posto in vendita, abolendo di fatto il prezzo indicato sulla confezione. Questo ha disorientato completamente i consumatori. Nell'anno cosiddetto di transizione, infatti, un decreto precedente aveva determinato la possibilità di poter effettuare un massimo di 25% di sconto sul prezzo, al pubblico. Tale situazione risultava molto gradita agli utenti, perché per la prima volta si verificavano situazioni di concorrenza tra un punto vendita e l'altro.

C'è infatti da ricordare che il 2007 è stato l'anno delle liberalizzazioni

di Bersani che ha consentito per la prima volta nella storia italiana di consentire la vendita dei farmaci di automedicazione, in posti diversi dalla tradizionale farmacia, ovvero nei corner della salute presso la grande distribuzione o presso le parafarmacie con la presenza obbligatoria di un farmacista.

La novità del 2008, ovvero l'abolizione del prezzo sulle confezioni, ha disorientato completamente i consumatori, in quanto per l'acquisto dell'aspirina o dell'enterogermina non avevano più un punto certo (il prezzo stampigliato sulla confezione) per valutare l'effettiva concorrenza tra un punto vendita e l'altro. E così il garante dei Prezzi ha sentito l'obbligo di istituire un tavolo presso il Ministero dello Sviluppo Economico per verificare le anomalie del settore e individuare soluzioni condivise dai vari componenti della filiera. La soluzione individuata è stata la cosiddetta Operazione Trasparenza. Il Garante dei prezzi Antonio Liroso, ha convocato nel corso del 2008 a uno stesso tavolo il Consiglio Nazionale dei Consumatori e Utenti, la Federfarma, Assofarm, Anpi-Parafarmacie, Ancc-Coop, Federchimica-Anifa e Farindustria. La soluzione che conciliasse i bisogni di informazione trasparenza da parte dei consumatori da una parte, le norme in materia di prezzi e le difficoltà a gestire il prezzo del singolo prodotto dall'altra, specie da parte di farmacisti e parafarmacisti, doveva comunque tener conto che il listino dei prodotti da banco comprende oltre 1.500 voci.

Si è verificato, con i dati forniti dal Ministero della Salute, che il 45% del mercato era in realtà coperto "solo" da circa 60 referenze (tra cui alcune molto simili, solo in formulazione differente come per es. Aspirina in compresse e Aspirina compresse effervescenti). A quel punto si è convenuto che circa 20 referenze scelte tra quelle indicate dal Ministero della Salute come le più vendute, e scelte in modo da tener conto dei fabbisogni stagionali, potevano soddisfare il bisogno di informazione degli utenti.

Il *Protocollo d'intesa sulla trasparenza dei prezzi dei farmaci da banco* nasce dunque a Settembre 2008 dall'iniziativa del Garante per la sorveglianza dei prezzi Antonio Liroso, il quale, a sua volta, si fa interprete delle segnalazioni dei numerosi consumatori che hanno manifestato disagio per l'impossibilità di verificare i prezzi (l'obbligo per i produttori di indicarlo sulle confezioni è stato eliminato con la Finanziaria 2008) e, di conseguenza, gli sconti eventualmente proposti dai punti vendita.

Tale protocollo siglato tra le parti con l'utilizzo della *moral suasion* prevede in sostanza che:

1. I punti vendita devono rendere noti con listini o modalità analoghe i prezzi fissati per tutti i farmaci non soggetti a prescrizione medica. I listini devono essere agevolmente consultabili, eventualmente anche con mezzi informatici.
2. Se i farmaci sono esposti al pubblico, appositi cartellini posti sugli scaffali ne devono indicare il prezzo (a meno che non sia già riportato sulla confezione).
3. I punti vendita che aderiscono all'iniziativa devono esporre un cartello informativo ben visibile con il prezzo di vendita di 15 confezioni di farmaci, selezionate nell'elenco dei cinquanta prodotti più commercializzati, fornito dal Ministero della Salute e aggiornato ogni sei mesi. Oltre queste, ogni titolare ha la facoltà di inserire altre cinque confezioni a sua scelta, individuate fra quelle più vendute o su cui viene proposta un'offerta particolarmente vantaggiosa.

Il protocollo è stato sottoscritto dal Ministero per lo Sviluppo Economico e del Welfare, dal Garante per la sorveglianza dei prezzi, dal Cncu, Federfarma, Assofarm, Anpi-Parafarmacie, Ancc-Coop, Federchimica-Anifa e Farindustria.

### Rapporto tra utente e farmaco

Ma che rapporto ha il consumatore con il farmaco di automedicazione

ne? Ha davvero consapevolezza di cosa sia davvero un farmaco di automedicazione, come si utilizzi, e quali siano i suoi limiti di utilizzo?

La risposta la troviamo in due sondaggi effettuati in momenti diversi. Movimento Consumatori ha effettuato numerosi sondaggi tra i propri soci, su campioni rappresentativi della popolazione italiana. All'indomani dell'annuncio della possibilità di portare i farmaci di automedicazione, fino ad allora rimasti per tradizione esclusivamente in farmacia, abbiamo in sostanza chiesto se gli italiani apprezzavano l'idea di trovare il farmaco al supermercato. Il 67% approvava l'idea con una serie di motivazioni, la prima delle quali era la maggior disponibilità di tempo di apertura e la comodità di poter acquistare farmaci (di automedicazione) in punti vendita diversi dalla farmacia.

La seconda domanda era però quella di indicare il farmaco che più degli altri avrebbe acquistato. La risposta, a sorpresa (ma forse neanche tanto) è stata l'Aulin. Eravamo nel 2006 e in effetti quello pareva il farmaco più usato dalle famiglie italiane. Ovviamente la nimesulide, che subito dopo ha visto le norme di prescrizione sempre più stringenti, che ha evidenziato una serie di possibili rischi, tutti la consideravano un farmaco di automedicazione per la sua efficacia, il basso costo ed evidentemente la "compli-

cità" dei farmacisti che non opponevano alcuna resistenza alla vendita del farmaco senza ricetta medica, violando in modo smaccato la legge.

Facendo una analisi severa del fenomeno, si deve evidenziare che per l'utente è farmaco di automedicazione qualunque farmaco possa acquistare in assenza di ricetta medica. Pertanto va sottolineato con forza la complicità di molti farmacisti nella "devianza culturale" degli utenti. Quindi per il comune cittadino è automedicazione anche l'antibiotico, l'ansiolitico, l'antinfiammatorio. Specialmente se costano poco e il farmacista non chiede mai, o quasi mai, la ricetta medica.

La legge 405 del 2001, in virtù della consapevolezza che per il consumatore non fosse facile individuare in modo chiaro e inequivocabile i farmaci di automedicazione rispetto a quelli con obbligo di ricetta medica, ha istituito un bollino di riconoscimento per i farmaci non soggetti a ricetta.

Comunque il riconoscimento di questo marchio non è entrato in modo consapevole nell'immaginario collettivo, anche se in una ricerca Eurisko proprio di questi giorni, alla maggior parte dei consumatori intervistati, il pittogramma sembra particolarmente familiare, perché di fatto è ben visibile su tutte le confezioni di automedicazione.

Anifa, associazione che rappre-

senta tutte le aziende di automedicazione, ha proprio in questi giorni lanciato una campagna di valorizzazione del marchio.

È chiaro che ogni processo che contribuisca ad elevare il livello di informazione consapevolezza è bene accetto. Per tornare al ragionamento precedente relativo alla confusione che spesso regna nella testa della gente comune a tal proposito, acquisire consapevolezza che SOLO i farmaci individuabili con quel marchio specifico possono essere usati senza l'aiuto del medico, anche se per brevi periodi.

Rimane comunque scoperta una parte di informazione che dovrebbe accompagnare il farmaco di automedicazione e cioè che essendo sostanze chimiche maneggevoli, comunque se usati in modo improprio, in modo eccessivo, o combinati tra di loro, possono provocare danni.

A questo punto va citato, infine il secondo sondaggio condotto dal Movimento Consumatori a proposito dell'armadietto dei medicinali. Si scopre che è sempre troppo pieno di farmaci avanzati da precedenti terapie (molto probabilmente perché non sono state seguite in modo corretto le indicazioni di posologia e durata dei trattamenti), e comunque più di farmaci con obbligo di ricetta medica che di farmaci di automedicazione.

## Il ruolo del farmacista

*Andrea Mandelli*

*Presidente Federazione Ordini dei Farmacisti Italiani*

Una delle attività in cui più si rivela centrale la professionalità del farmacista è l'assistenza al cittadino nell'attuazione dell'automedicazione responsabile.

Del resto, nell'automedicazione si concentrano diversi aspetti importanti. Questa pratica può svolgere una funzione importantissima non soltanto per il cittadino stesso, che risolve così rapidamente di-

sturbi autolimitanti, ma comunque a volte molto fastidiosi, ma anche per evitare un sovratattamento di condizioni che non richiedono l'intervento del medico o, tantomeno, l'accesso a strutture territoriali ad altro deputate, come il pronto soccorso e la guardia medica.

Tuttavia, queste potenzialità dell'automedicazione possono espli-

carsi appieno soltanto se si crea un corretto rapporto tra il cittadino e il farmaco, in termini di aspettative, di cautele nell'impiego, di comprensione dei limiti dell'automedicazione stessa.

E proprio a garanzia del corretto uso dei farmaci il legislatore, in tutti i paesi europei, ha stabilito di affidare esclusivamente al farmacista la dispensazione del farmaco,

nella convinzione che la figura del professionista, dello specialista del farmaco, sia idonea a superare il principale ostacolo al buon uso dei medicinali, e cioè l'asimmetria informativa (il paziente, anche quando deve scegliere da sé, non sa che cosa scegliere). In tempi recenti, la situazione è stata resa più complessa dal progressivo aumento dell'informazione sui temi della salute, dapprima in forma di giornali e periodici e successivamente nelle forme più pervasive rese possibili da Internet. La maggiore disponibilità di informazioni non sarebbe di per sé un aspetto negativo, se non fosse che in Italia, come segnalato da tempo anche dagli stessi operatori dell'informazione, si traduce in un "fai da te della salute" con tutte le conseguenze del caso.

Ulteriore elemento di complessità è stato il passaggio del farmaco da bene strumentale di cui si può avere un bisogno a oggetto di desiderio. Di qui un grande mutamento delle aspettative del cittadino e, di conseguenza, dei riferimenti in base ai quali valutare il raggiungimento dell'obiettivo che ci si poneva con l'assunzione del medicinale e il grado di soddisfazione ottenuto.

Questo cambiamento nasce dal mutare dei concetti di malattia e salute (che non è più soltanto l'assenza della malattia) e quindi riguarda tutta la pratica medica, ma trova un'espressione più forte nel farmaco, che si può acquistare, che si assume volontariamente e che ha all'apparenza una bassa invasività.

Nel caso dei farmaci di automedicazione, poi, si crea spesso la convinzione che il farmaco abbia esclusivamente effetti positivi e non possa rappresentare un pericolo.

Probabilmente a causa della contiguità con i beni di consumo del mass market, sia nella promozione pubblicitaria – *gli advertorial* a stampa e gli spot televisivi conten-

dono lo spazio a quelli di detersivi e abbigliamento – sia al momento della distribuzione, con la presenza nei drugstore e nei supermercati, che è una situazione nuova in Italia ma di lunga data nel mondo anglosassone.

Fin qui, senza nessuna pretesa di completezza, alcuni tratti salienti degli elementi in gioco nel momento in cui si instaura una comunicazione tra cittadino e farmacista.

È evidente dunque che oggi il discorso sul farmaco si complica, e se non è mai esistito un modello di relazione paternalistica tra farmacista e paziente, sul modello di quella che era dominante tra medico e paziente, è chiaro che il farmacista, se vuole continuare a svolgere la sua funzione di specialista del farmaco al servizio del cittadino, deve tenere presente il nuovo sistema di aspettative che si è creato, e imparare a partire proprio dal valore culturale del farmaco per presentare realisticamente il medicinale e, di conseguenza, la necessità di un approccio razionale.

A completamento di una sia pur rapida rassegna del quadro nel quale si viene a esercitare la funzione di informazione-educazione all'uso del farmaco, va citata una circostanza che riguarda il medico. Come denunciato a suo tempo anche dalla Società Italiana di Medicina Generale, una volta che un farmaco ha ottenuto lo *switch* a prodotto da automedicazione, le aziende cessano di fare informazione presso il medico, con il risultato che spesso diviene difficile per il curante tenere traccia di tutti i farmaci assunti dai suoi assistiti, anche quando questi ultimi riferiscono puntualmente al loro medico di fiducia a proposito di eventuali automedicazioni.

In definitiva, il farmacista si trova a dover svolgere la sua attività avendo di fronte un paziente sollecitato a prendere nelle sue mani il processo di cura, ma che il più del-

le volte può contare su informazioni limitate, viziate dal fatto che ormai del farmaco si tende a considerare soltanto gli aspetti positivi (efficacia, praticità), oscurando quelli negativi (controindicazioni, effetti collaterali, interazioni).

Innanzitutto, dunque, il farmacista deve cercare di cogliere qual è la reale necessità del cittadino, di quale disturbo soffre, ma anche se ha una visione corretta dei risultati che può ottenere dall'automedicazione.

Accanto a queste informazioni, è cruciale ottenere, soprattutto per gli anziani ma non soltanto, un quadro il più accurato possibile degli altri farmaci assunti, si tratti di prescrizioni del medico o di altri prodotti da banco.

Questa raccolta di informazioni non è un compito semplice e richiede al farmacista una certa fase di apprendimento sul campo.

È fondamentale, per esempio, che il farmacista mantenga un atteggiamento empatico in questo momento del rapporto con il cittadino, ma è necessario che questa ricognizione sia improntata a un criterio sistematico, per esempio ponendo domande aperte, con quesiti di ordine generale per poi restringere via via il campo. Non è un caso che in alcuni paesi siano stati anche realizzati supporti informatici per la conduzione di queste interviste e che modelli strutturati di intervista siano stati adottati in diversi servizi sanitari, come quello indiano.

Molto spesso la circostanza vale anche per i farmaci su prescrizione, ma sicuramente nel caso del farmaco da automedicazione è al farmacista che spetta fornire al cittadino tutte le indicazioni pratiche sul farmaco: forma farmaceutica, posologia, modalità di assunzione, comportamento da tenere nel caso si dimentichi di assumere il farmaco o, al contrario, che cosa fare se si assume una dose in più. Sono tutti aspetti che vengono correttamente affidati al farmacista e che,

quindi, devono costituire la partenza dell'esposizione del farmacista una volta individuato con il paziente di che cosa ha bisogno.

Le caratteristiche dell'esposizione del farmacista, poi, non devono mai prescindere dal livello delle conoscenze del suo interlocutore. Individuare il tono esatto non è semplice e richiede una conoscenza del paziente approfondita; si possono però tenere presenti alcune regole generali.

Per cominciare, va considerato che tutti gli individui hanno un limite alla capacità di elaborazione delle informazioni, ragion per cui si deve cercare di esporre concetti chiari e circoscritti, puntando prima di tutto a ciò che si deve conoscere per impiegare correttamente il farmaco e allargando poi a considerazioni di ordine più generale (sul disturbo, sull'eventuale follow up, eccetera).

Dal punto di vista della finalità generale dell'opera del farmacista, proprio in forza della maggiore disponibilità di informazioni di valore molto alterno, è necessario sottolineare come oggi si richieda un'accentuazione dei limiti del farmaco e dei rischi che inevitabilmente comporta.

Gli studi di popolazione mostrano da anni che i pazienti tendono

ad associare farmaci in modo irrazionale, a volte associando molecole a interazione potenzialmente pericolosa, altre sommando le assunzioni dello stesso principio attivo a causa di differenti nomi commerciali. Il capitolo delle interazioni, peraltro, non si esaurisce all'interno dei medicinali.

L'aumento costante del ricorso a prodotti erboristici e a integratori alimentari ripropone l'aspetto delle interazioni in una dimensione nuova, anche se alcune situazioni chiamano in causa abitudini alimentari diffusissime nel nostro paese, che vanno considerate nell'informazione rivolta al paziente: dal consumo di caffè a quello di alcolici.

Un altro aspetto che sta assumendo una notevole importanza è l'uso off-label dei farmaci da automedicazione: il caso più macroscopico è il ricorso ai lassativi per il controllo o la riduzione del peso, o l'impiego di antidolorifici nella speranza, per esempio, di meglio svolgere l'attività fisica ricreativa, per citarne soltanto due.

Un altro obiettivo importante è far sì che il ruolo del farmaco non oscuri l'attenzione allo stile di vita, che è cruciale in molte malattie croniche, ma ha una certa importanza anche nell'insorgere di di-

sturbi passeggeri: chi può negare il ruolo dell'abitudine a pasti abbondanti o scorretti dal punto di vista nutrizionale nel successivo ricorso ad antiacidi e procinetici? Chi può sottovalutare l'effetto della sedentarietà sull'insorgere della stipsi?

Infine, nell'informazione sull'automedicazione consapevole non può mancare il concetto di feedback, che è alla base dell'opera di farmacovigilanza: il paziente deve avere chiaro che qualsiasi evento indesiderato concomitante con l'assunzione del farmaco deve essere segnalato al medico o al farmacista e che questo contribuisce ad accrescere la sicurezza del farmaco per tutti.

La conclusione è che ancora oggi, malgrado il diffondersi dell'informazione sul farmaco, c'è una forte necessità di una guida nel ricorso all'automedicazione. Una guida che deve tenere presente come siano mutate le aspettative del cittadino nei confronti del farmaco, che spesso sono divenute irrealistiche e controproducenti, e come sia divenuto in generale più complesso il suo rapporto con la salute. Spetta anche al farmacista, che si trova di fronte il cittadino, saper riportare ad un dimensione corretta e razionale l'uso dei medicinali.

# L'automedicazione: luci ed ombre

*Arianna Carolina Rosa e Roberto Fantozzi*

*Dip. di Anatomia, Farmacologia e Medicina Legale, Università degli Studi di Torino*

Il DL 24 aprile 2006 n. 219 Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE (GU n. 142 del 21 giugno 2006 - Suppl Ord n. 153), riportata (Titolo VI, art. 87-98) la classificazione dei medicinali ai fini della fornitura; tra questi, i medicinali non soggetti a prescrizione medica comprendono "medicinali da banco o di

automedicazione" e "restanti medicinali non soggetti a prescrizione medica". Questi ultimi sono comunemente indicati come SOP (Senza Obbligo di Prescrizione) e si distinguono dai medicinali da banco (Over The Counter - OTC) o di automedicazione poiché non ne è consentita la pubblicità. L'art. 96 recita che i medicinali non soggetti a prescrizione: "sono quelli che non rispondono ai criteri di cui agli articoli da 88 a 94", i quali si riferiscono

a medicinali soggetti tutti a prescrizione medica o utilizzabili "esclusivamente in ambiente ospedaliero o in strutture ad esso assimilabili". La definizione in-negativo consente di posizionare gli OTC secondo criteri contrapposti a quelli dei medicinali soggetti a prescrizione medica. La notorietà dell'efficacia, il profilo di sicurezza riconosciuto, l'uso terapeutico limitato a patologie minori ed essenzialmente di tipo sintomatico e di breve durata, la via di som-

ministrazione non parenterale, rendono non necessaria la prescrizione medica e, in teoria, neppure il controllo del medico durante il periodo di assunzione del medicinale.

Questo profilo dell'OTC, che è quello condiviso a livello internazionale, in particolare l'uso a scopo sintomatico e per brevi periodi di tempo, ha contribuito a rendere molto vivace il dibattito sull'uso preventivo e continuativo delle statine per automedicazione, uso permesso in Gran Bretagna e negato negli USA. In Italia la distribuzione al pubblico degli OTC è consentita non solo nel-

le farmacie, ma anche in altri esercizi commerciali purché "effettuata nell'ambito di un apposito reparto, alla presenza e con l'assistenza personale e diretta al cliente di uno o più farmacisti" (Legge 248/2006 art. 5). Secondo l'art. 96 del DL 24 aprile 2006 n. 219, il ruolo del farmacista consiste anche nel "dare consigli al cliente". Lo stretto rapporto professionale tra farmacista e cliente, come previsto dalla legislazione per l'automedicazione, implica un ruolo rilevante dello stesso farmacista nella farmacovigilanza degli OTC, per la quale sono validi i criteri generali

riportati nel Titolo IX, La Farmacovigilanza, del DL 24 aprile 2006 n. 219.

In Italia le specialità medicinali in commercio al maggio 2009 sono 14.487, di cui circa il 7% (1.006) sono OTC (www.codifa.it). La Tabella 1 riporta la distribuzione di tutte le specialità medicinali secondo il primo livello di classificazione ATC: la distribuzione degli OTC nelle varie classi è diseguale, con la maggiore presenza di medicinali per l'automedicazione nelle classi R-Sistema Respiratorio e D-Dermatologici (circa il 22% ognuno) ed una totale assenza

Classificazione ATC – I livello	Specialità OTC (n)	Specialità totali (n)	OTC/totale (%)
<b>A - Apparato gastrointestinale e metabolismo</b>	284	1632	17,40
<b>B - Sangue ed organi emopoietici</b>	1	2591	0,04
<b>C - Sistema cardiovascolare</b>	24	1534	1,56
<b>D - Dermatologici</b>	212	1004	21,12
<b>G - Sistema genitourinario ed ormoni sessuali</b>	13	496	2,62
<b>H - Preparati ormonali sistemici, escl. ormoni sessuali e insuline</b>	0	193	0,00
<b>J - Antinfettivi generali per uso sistemico</b>	0	1588	0,00
<b>L - Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori</b>	0	436	0,00
<b>M - Sistema muscoloscheletrico</b>	93	783	11,88
<b>N - Sistema nervoso</b>	104	2179	4,77
<b>P - Farmaci antiparassitari, insetticidi e repellenti</b>	1	56	1,79
<b>R - Sistema respiratorio</b>	199	895	22,23
<b>S - Organi di senso</b>	73	425	17,18
<b>V - Vari</b>	2	675	0,30
<b>TOTALE</b>	<b>1006</b>	<b>14487</b>	<b>6,94</b>

\*Situazione aggiornata al Maggio 2009

nelle classi H-Preparati Ormonali Sistemici, esclusi Ormoni Sessuali e Insuline, J-Antinfettivi Generali per Uso Sistemico ed L-Farmaci Antineoplastici ed Immunomodulatori. Le specialità OTC possono contenere un solo principio attivo (ad es., cimetidina: classe A-Apparato Gastrointestinale e Metabolismo; ibuprofene: classe M-Sistema Muscolo-Scheletrico; paracetamolo: classe N-Sistema Nervoso), due o più principi attivi (ad es., destrometorfano bromidrato+paracetamolo: classe R-Sistema Respiratorio; antazolina solfato+nafazolina solfato: classe S-Organi di Senso; famotidina+magnesio idrossido+calcio carbonato: classe A-Apparato Gastrointestinale e Metabolismo), principi attivi di origine vegetale da soli o in associazione (ad es., valeriana: classe N-Sistema Nervoso; senna+rabarbaro+carciofo+boldo: classe A-Apparato Gastrointestinale e Metabolismo; senna+liquirizia+menta+car-

vi: classe A-Apparato Gastrointestinale e Metabolismo; efedrina+euca-liptolo+essenza di niaouli: classe R-Sistema Respiratorio). Il mercato europeo dell'automedicazione presenta notevoli elementi di eterogeneità normativa e distributiva che rendono non facili le analisi comparative. È caratteristica della legislazione italiana la suddivisione dei medicinali senza obbligo di prescrizione in OTC e SOP, entrambi non rimborsabili e con i soli OTC oggetto di pubblicità. Questa disomogeneità trova corretta espressione nella duplice analisi farmacoeconomica che è riportata nel Rapporto 2008 dell'Osservatorio sull'Automedicazione in Italia. Usando come parametro la dizione generica "farmaci senza obbligo di prescrizione" si afferma che il mercato europeo nel 2007 supera i 24 miliardi di euro, circa il 15% dell'intero mercato farmaceutico. Germania e Francia gui-

dano la classifica con una quota complessiva di circa il 50%; la Gran Bretagna è al terzo posto; l'Italia al quarto con vendite pari a circa 2 miliardi ed un mercato che è meno della metà di quello dei Paesi che la precedono in classifica. Quando è stato utilizzato come parametro di valutazione il mercato degli OTC secondo la dizione legislativa italiana, il mercato dei medicinali di automedicazione nel 2007 ha superato i 16 miliardi. Germania e Gran Bretagna hanno una quota cumulativa di circa il 48%; l'Italia occupa ancora il quarto posto, dopo la Francia, con una spesa di circa 1,5 miliardi di euro e una quota del 9,6%. Nel 2007 in Italia i farmaci che possono essere acquistati senza obbligo della ricetta medica rappresentano circa l'11% del mercato farmaceutico (poco più di 2 miliardi di euro), con un aumento di quasi il 5% rispetto all'anno precedente (Rapporto 2008

dell'Osservatorio sull'Automedicazione in Italia). L'analisi per volumi conferma questo incremento. Nello stesso anno i 18.886 punti di vendita dei medicinali senza prescrizione (farmacie, parafarmacie, corner della grande distribuzione) hanno realizzato vendite per più di 2 milioni di euro dei quali il 30% circa per i SOP e il restante per gli OTC, con un incremento rispetto al 2006 del 4,3% per gli OTC e del 5,7% per i SOP. Gli OTC, con vendite per 241 milioni di confezioni, rappresentano il 72,5% delle vendite per medicinali senza prescrizione, mentre per i SOP risultano vendute 91 milioni di unità che corrispondono al restante 27,5%. Sempre dallo stesso Rapporto emerge che tra i medicinali senza obbligo di prescrizione (OTC e SOP) i medicinali per il trattamento delle malattie da raffreddamento rappresentano la quota di mercato più rilevante, seguono i medicinali per l'apparato-gastrointestinale, quelli con attività analgesica e quelli dermatologici.

Il ruolo del paziente nell'automedicazione è ampiamente sottolineato nella letteratura scientifica in termini di autonomia e responsabilità (Tinetti, 2008; Rolita & Freedman, 2008). Si ritiene che il paziente sia capace di autodiagnosi, di scelta corretta del medicinale, di monitorare l'efficacia del trattamento e di rilevare l'eventuale insorgenza di effetti collaterali. Secondo il Rapporto 2008 dell'Osservatorio sull'Automedicazione in Italia, il pubblico ha una percezione sostanzialmente positiva dell'automedicazione per l'efficacia e la facile reperibilità. I canali informativi che vengono seguiti per la scelta sono diversificati e comprendono figure istituzionali come il medico ed il farmacista (il primo prevalente sul secondo), mezzi di comunicazione di massa (televisione soprattutto, giornali e riviste, radio, internet più diffuso tra soggetti giovani ed istruiti), il passa parola tra amici e conoscenti. È da sottolineare come nella quotidianità acquisti un ruolo centrale per la consulenza il medico, figura professionale non compresa nello schema legislativo dell'automedica-

zione. Questa visione ottimistica si confronta però con diffuse preoccupazioni relative ad errori di diagnosi, a dosaggi impropri, al crearsi di una situazione di polypharmacy nella quale l'uso concomitante di OTC e medicinali soggetti a prescrizione medica comporta un elevato rischio di interazioni farmacologiche e di reazioni avverse, anche perché molti OTC sono combinazioni di più principi attivi. Autori americani sottolineano come la disponibilità crescente di OTC eserciti una forte pressione sul paziente con una conseguente difficoltà di scelta (Rolita & Freedman, 2008). Roumie & Griffin (2004) sottolineano che molti pazienti, soprattutto anziani con osteoartrosi o altre patologie muscolo-scheletriche, eccedono nel dosaggio e nella durata d'uso degli OTC analgici con un notevole aumento del rischio di effetti collaterali. Nel loro campione di popolazione, circa il 30% dei pazienti assume OTC a dosi più elevate di quelle raccomandate nella convinzione che questo possa aumentare l'efficacia del medicinale. La maggior parte dei pazienti non è in grado di identificare il principio attivo contenuto nell'OTC analgico acquistato; solo il 20% dei consumatori dichiara di controllare il nome del principio attivo sulla confezione. Nel 2005, Alexander *et al.* riportano che in circa un terzo del campione di consumatori esaminato è dimostrabile almeno un parametro di "cattivo uso" degli OTC. Il 22% ha assunto l'OTC a dosi più alte di quelle indicate, il 17% ha consumato un OTC per un periodo di tempo più lungo di quello previsto e l'11% per un'indicazione diversa. Il 68% degli esaminati afferma di leggere sempre le istruzioni e le avvertenze allegate all'OTC, mentre il 20% lo fa solo la maggior parte delle volte e il 12% quasi mai o mai.

Il rischio di polypharmacy è molto elevato nell'anziano. Rolita & Freedman (2008) ricordano che spesso gli anziani assumono più farmaci al giorno (gli autori riportano un range di 6-9), e come questo avvenga in presenza di alterazioni farmacocinetiche e/o farmacodinami-

che riconducibili ad una funzionalità epatica e/o renale compromessa, a fenomeni di malassorbimento intestinale, ad un aumento del grasso corporeo, ad una riduzione della massa magra, ad una alterata reattività recettoriale, ad un aumento delle comorbidità. Nell'insieme, questi fattori favoriscono la comparsa di interazioni farmacologiche e di reazioni avverse. Gli autori riportano dati secondo i quali le reazioni avverse ai farmaci sono fino a 7 volte più frequenti in individui di età compresa tra i 70 e i 79 anni, rispetto a quelli di età 20- 29 anni. Gli anziani non sono al sicuro anche quando utilizzano il dosaggio raccomandato dell'OTC, in quanto le modificazioni degli organi emuntori e/o una patologia concomitante possono facilmente precipitare il raggiungimento di livelli tossici del dosaggio. Questo implica che nell'anziano soprattutto, ma non solo, la scelta dell'OTC debba essere un procedimento attento ed informato. Nell'anziano le più comuni ragioni per le quali si assumono OTC sono: febbre, raffreddore, mal di gola, tosse, diarrea, stitichezza, cattiva digestione, mal di testa, dolori articolari e muscolari (Rolita & Freedman, 2008).

La facile reperibilità degli OTC, la non prescrizione, il costo relativamente basso e la convinzione da parte del consumatore di trovarsi di fronte a medicinali sicuri, o comunque a basso rischio, sono fattori importanti nel determinare il cosiddetto pharming (Levine, 2007).

Questo comportamento patologico riguarda soprattutto gli adolescenti che ricercano, abusandone, in prevalenza OTC per la tosse ed il raffreddore, OTC antistaminici ed OTC contenenti efedrina o caffeina (Williams *et al.*, 2006). Gli autori definiscono l'abuso di OTC come l'uso intenzionale di medicinali commercialmente disponibili per sperimentarne gli effetti psicoattivi invece degli effetti specificamente previsti.

L'abuso di OTC configura non solo la ricerca di effetti altri da quelli autorizzati, ma anche il loro uso a dosaggi più elevati di quelli raccoman-

dati. L'abuso di destrometorfano esemplifica questa situazione. Secondo Levine (2007), l'abuso di questo tradizionale antitosse è aumentato di circa 10 volte negli anni 1999-2004; nello stesso periodo di tempo, tra gli adolescenti americani di 9-17 anni di età l'aumento è stato di 15 volte. Le informazioni sugli OTC e sui loro effetti acquisite tramite internet possono aver svolto un ruolo nella comparsa e nello sviluppo del fenomeno. La dose-dipendenza degli effetti del destrometorfano è stata delineata a partire da un dosaggio terapeutico di 15-30 mg per arrivare a 100-200 mg (ipereccitabilità), 200-400 mg (allucinazioni, disartria, deficit della memoria), 300-600 mg (stato di out-of-the-body con alterazioni sensoriali e ni-stagmo) ed infine 600-1500 mg (dissociazione). Questi effetti dipendono non solo dalle proprietà farmacodinamiche come l'antagonismo NMDA, ma anche dalla variabilità interindividuale nel metabolismo del destrometorfano e dal peso corporeo del singolo soggetto.

I rischi dell'uso degli OTC nella popolazione pediatrica sono sottolineati dalla vicenda dei decongestionanti nasali ad attività simpaticomimetica intrinseca, che ha interessato, a partire dal 2007, le Agenzie Regolatorie. L'AIFA, a causa di un rapporto beneficio/rischio sfavorevole nei bambini, ha disposto, con una Nota Informativa Importante, il di-

vieto d'uso dei decongestionanti nasali a base di simpaticomimetici per uso sistemico nei bambini al di sotto dei 12 anni di età (GU n. 156 del 7 luglio 2007) e nel Maggio 2009 ha introdotto per quattro specialità medicinali contenenti fenilefrina+paracetamolo+acido ascorbico, pseudoefedrina+triprolidina, pseudoefedrina+triprolidina+destrometorfano e pseudoefedrina+triprolidina +paracetamolo l'esplicita controindicazione d'uso in questa fascia d'età.

Un caso particolare di rischio degli OTC è quello riportato da Tseng *et al.* (2006) e riguarda OTC contenenti efedrina. L'assunzione di 25 mg di efedrina per os determina, entro le 8 ore successive, una concentrazione urinaria superiore ai limiti prescritti dalla World Anti-Doping Agency. Pertanto, chi pratica attività sportiva e confida in una presunta innocuità dell'OTC deve essere adeguatamente informato (farmacista, medico...) di questo rischio.

In conclusione, gli OTC rispondono positivamente ad una fascia di esigenze terapeutiche dei consumatori per le quali è accettabile il rischio/beneficio dell'automedicazione. Nell'automedicazione il paziente svolge un ruolo centrale, ma l'uso degli OTC non può essere disgiunto da una attività di educazione sanitaria, la quale deve sottolineare il ruolo sintomatico e temporalmente limitato di questi medicinali, deve sti-

molare l'attenzione del paziente verso la mancanza di effetti positivi e/o la comparsa di effetti avversi, con particolare attenzione alle fasce di età più a rischio, pediatrica ed anziana. In un precedente articolo su Quaderni della SIF (Caputi & Fantozzi, 2006) era stato ampiamente sottolineato il ruolo consulenziale del farmacista. Quella conclusione è ancora valida e deve essere ulteriormente rafforzata nella pratica quotidiana. Tuttavia, come dimostrano i risultati del Rapporto 2008 sull'Automedicazione in Italia, il ruolo del medico è significativo.

## BIBLIOGRAFIA

1. Alexander G. C. *et al.* J Am Pharm Assoc 2005; 45: 363-70.
2. Caputi A. P. & Fantozzi R. Quaderni della SIF 2006; 6: 5-7.
3. Levine D. A. Curr Opin Pediatr 2007; 19: 270-74.
4. Rapporto 2008 dell'Osservatorio sull'Automedicazione in Italia, disponibile al sito [www.anifa.federchimica.it](http://www.anifa.federchimica.it)
5. Rolita L. & Freedman M. J Gerontol Nurs 2008; 34: 8-17.
6. Roumie C. L. & Griffin M. R. Drugs Aging 2004; 21: 485-98.
7. Tinetti M. E. New Engl J Med 2008; 358: 2728-32.
8. Tseng Y. L. *et al.* Foren Sci Int 2006; 157: 149-55.
9. [www.aifa.it](http://www.aifa.it)
10. [www.codifa.it](http://www.codifa.it)

# La ricerca farmacologica italiana dal 1930 al 1940

Giancarlo Pepeu

Professore Emerito

Dipartimento di Farmacologia Universitaria di Firenze

Questo articolo è scritto soprattutto per i giovani che lavorano nei laboratori di farmacologia. Essi incontrano difficoltà nella carriera e nel reperire finanziamenti, ma hanno laboratori moderni, pubblicano

su riviste internazionali, sono abituati ad andare all'estero, all'uso dell'inglese, ad accedere alla bibliografia attraverso un computer sul proprio tavolo, a verificare subito quanto un collega pubblica e quan-

to è citato. Tuttavia PubMed, la banca dati della U.S. National Library of Medicine e del National Institutes of Health, che viene comunemente consultata, comincia con i lavori degli anni 50 e riporta i riassunti dei

lavori solo da circa il 1980 in poi. Pertanto può sembrare che non vi sia stata ricerca prima di quegli anni e in generale solo pochi hanno la curiosità di sapere cosa è stato fatto in passato e come si sono formate le nostre conoscenze. La farmacologia, come tutte le discipline, ha radici profonde e una lunga storia scientifica e accademica e dal passato si possono ottenere informazioni utili e una visione culturale più ampia. Questo articolo si propone di descrivere le ricerche condotte dai farmacologi italiani nell'Università e nell'industria farmaceutica nel decennio dal 1930 al 1940. Ho scelto questo periodo di tempo perché nel 1932 fu fondato l'Archivio Italiano di Scienze Farmacologiche dal Prof. Adriano Valenti, Direttore dell'Istituto di Farmacologia all'Università di Milano e nel Dicembre 1940, a guerra già iniziata, fu tenuto a Firenze il "Primo Convegno della Società Italiana di Farmacologia" nata nel Dicembre del 1939. L'Archivio aveva lo scopo di "riunire nello stesso periodico tutto il frutto del nostro lavoro... per dare... più precisa ed evidente l'impressione che la nostra produzione farmacologica nulla più ha da invidiare, per qualità e quantità, a quella pur notevole ed importante di altre Nazioni", come lo stesso Valenti scrisse nella Presentazione del primo numero. Tuttavia la produzione scientifica dei farmacologi italiani non era iniziata con l'Archivio, ma essa era stata vivace e abbondante anche nei decenni precedenti. Il mio progetto originale era di arrivare fino al 1968, anno di svolta della SIF, con il primo joint meeting con la British Pharmacological Society, ma mi sono reso conto che per scrivere un articolo leggibile e di dimensioni adatte ai Quaderni dovevo limitarmi ad un periodo più breve. Se esso susciterà interesse ne scriverò il seguito.

La mia rassegna copre i dieci anni che iniziano con la crisi economica del 1929 seguita da alcuni anni di vivace sviluppo economico e industriale del Paese, pur nel clima "autarchico", anche sul piano culturale, imposto dal Fascismo a causa della guerra d'Africa e delle "sanzioni" in-

ternazionali, e si concludono con l'inizio della Seconda Guerra Mondiale. Non è una rivista completa dei lavori pubblicati in quel periodo, ma vuole solo dare un'idea degli argomenti di ricerca, dei metodi usati e del clima culturale di quel periodo.

Per avere un quadro della ricerca farmacologica italiana, oltre ad aver consultato l'Archivio Italiano di Scienze Farmacologiche, a partire dal primo numero, ho esaminato i volumi del Naunyn-Schmiedeberg Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie (Arch f experimen Path u Pharmakol), degli Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie (Arch int Pharmacodyn) e del Journal Pharmacology and Therapeutics (JPET) dello stesso periodo, per cercare i lavori pubblicati dai farmacologi italiani e confrontarne argomenti e qualità. Il British Journal of Pharmacology non esisteva ancora essendo nato solo nel 1946. I farmacologi italiani pubblicavano anche su giornali di altre discipline quali Minerva Medica, il Bollettino dell'Istituto Sieroterapico Milanese, il Giornale di Fisiologia, ma non li ho consultati ritenendo che fosse sufficiente l'esame dei giornali di farmacologia per identificare le linee di ricerca prevalenti e valutare la qualità dei lavori. Non ho consultato neppure il Bollettino della Società Italiana di Scienze Biologiche sul quale i farmacologi, compreso l'autore di questo articolo quando era giovane, pubblicavano abitualmente comunicazioni presentate alle riunioni che venivano tenute dalle sezioni della Società presenti in tutte le sedi Universitarie. Trattandosi di comunicazioni, nella maggior parte dei casi i risultati più importanti erano successivamente pubblicati "in extenso" su altri giornali. Lo stile dei lavori di quegli anni sia sull'Archivio che sui giornali stranieri aveva un carattere molto diverso da quello cui siamo abituati adesso. Innanzi tutto i lavori erano opera di un solo autore, al massimo due, spesso non vi era un paragrafo dedicato ai Materiali e Metodi, ma essi erano descritti, spesso in modo sommario, assieme agli esperimenti. Questi

erano riportati, con molti dettagli, uno per uno e ciò rendeva i lavori piuttosto lunghi; infine mancava l'analisi statistica che non era ancora stata sviluppata.

Descrivere la ricerca farmacologica di un decennio in poche pagine, limitando il numero delle citazioni, non è stato un compito facile. Ho cercato di identificare i temi di ricerca più caratteristici e ho fatto riferimento soprattutto ai farmacologi di maggior rilievo che hanno dato origine a scuole attive ancora oggi. Avendo iniziato la mia carriera accademica nel 1954, ho avuto modo, da giovane assistente e professore, di conoscer personalmente diversi di loro. I laboratori nei quali ho lavorato negli anni 50 erano ancora molto simili a quelli degli anni 30, anche negli USA e in Gran Bretagna: i neri cilindri affumicati dei chimografi ne erano il simbolo.

Il primo volume dell'Archivio Italiano contiene 23 lavori, comprese due rassegne bibliografiche, una sulla digitale e una sulla farmacologia e tossicologia del cromo. Alcuni lavori sono di carattere analitico: dosaggio dell'ossido di carbonio nel sangue, estrazione e dosaggio della morfina dai tessuti, separazione e purificazione di farmaci mediante ultrafiltrazione, studio del potere adsorbente dei carboni vegetali. Difficile valutare l'originalità di queste ricerche perché i riferimenti bibliografici sono imprecisi, anche perché le norme editoriali non erano rigide. La farmacognosia è rappresentata da ricerche su una varietà di ricino coltivata in Sardegna e sul chenopodio e vengono studiate azioni farmacologiche di alcuni farmaci allora in uso quali l'Atophan, derivato chinolinico prescritto nella gotta ma anche "nelle malattie articolari, nelle mialgie e nelle nevralgie", i preparati arsenicali, la cinchonidina, un alcaloide secondario della corteccia di china, meno attivo della chinina, e l'Ergosterina irradiata. "Medicamenta", un diffuso dizionario dei farmaci pubblicato nello stesso anno, definisce l'Ergosterina "sostanza dotata di potente azione antirachitica considerata da alcuni la vitamina D". Gli animali usati per

le ricerche sperimentali erano ratti, conigli, cavie e cani e i lavori erano scritti in maniera discorsiva, con molti dettagli sperimentali. Fra gli autori che lasceranno una traccia nella farmacologia italiana troviamo, nel primo volume dell'Archivio, lavori di Aiazzi Mancini, ordinario a Siena, sulla muscolatura liscia intestinale, di Di Mattei, assistente a Pavia, sull'assorbimento e la distribuzione di un sale d'oro (aurotiosolfato di sodio: sanicrisina) e di Niccolini, aiuto a Firenze, su alcune sostanze odorose nell'ambito delle ricerche sui meccanismi "fisio-farmacologici" dell'olfatto, cui dedicherà buona parte della sua vita e che saranno oggetto di un'estesa relazione al Congresso della SIF del 1954 (Niccolini, 1954). Il volume include anche un lavoro su "Dati statistici clinico-tossicologici raccolti in Firenze nel triennio 1929-31" pubblicati da Guidi nell'ambito di una serie di pubblicazioni iniziate nel 1921 e proseguite fino al 1981 (Masini *et al.*, 1981). Il numero totale dei casi ricoverati fu 114 di cui 84 per suicidio. A questo proposito, l'autore scrive nella discussione che *"il 10 Ottobre 1928 S. E. Mussolini ordinava col suo imperativo categorico ai Direttori dei giornali politici di non pubblicare i fatti di cronaca nera... ed era ovvio che fra questi dovevano porsi in prima linea i casi di avvelenamento per suicidio. Da allora ad oggi la nostra statistica ha presentato una sensibile diminuzione..."*, frase indicativa del clima politico e culturale dell'epoca.

Nell'anno in cui usciva il primo volume dell'Archivio Italiano, usciva il volume 44 degli Arch Int Pharmacodyn. Gli Archives, la cui pubblicazione è stata interrotta nel 1996 per lasciare posto all'European Journal of Pharmacology, pubblicavano lavori in francese, tedesco, inglese e italiano. Dei 30 lavori del volume 44 ben 14 provenivano da Istituti di Fisiologia o Farmacologia italiani ed erano scritti in italiano. Nel comitato editoriale degli Archives erano presenti 9 farmacologi italiani, fra i quali Aiazzi Mancini, Di Mattei, Benedicenti, Coronedi, assieme ai maggiori farmacologi stra-

nieri dell'epoca, fra i quali O. Loewi, T. Sollman, H. H. Dale, J. J. Abel, a riprova che i farmacologi italiani erano inseriti nell'ambiente internazionale. Purtroppo essi pubblicavano lavori scritti prevalentemente in italiano, rendendo così difficile la diffusione dei loro risultati. Ciò era dovuto in parte a scarsa conoscenza delle lingue straniere, pochissimi ricercatori andavano all'estero, ma anche ad una sopravvalutazione dell'importanza dell'italiano come lingua scientifica, retaggio dei secoli precedenti. Fra gli argomenti dei lavori italiani pubblicati nel vol. 44, troviamo una estesa ricerca di Risi (1933) sulle azioni della tirosina sul cuore, la circolazione, la glicemia, i muscoli e l'occhio. Le figure delle registrazioni chimografiche sono molto accurate, sorprende l'assenza di bibliografia e fa sorridere la frase "è ammesso inoltre... che, secondo il concetto moderno, l'adrenalina si origina appunto dalla tirosina". Ricordo che le tappe della biosintesi della adrenalina furono proposte indipendentemente da Blascko e da Holtz, nel 1939 (vedi Burn, 1968). Gli altri argomenti dei lavori italiani sugli Archives sono simili, per argomenti e qualità, a quelli dell'Archivio Italiano e vanno dallo studio dell'azione antirachitica di derivati idrosolubili della Vit D (Beccari, 1933), valutata nel ratto mediante esami radiologici, a una serie di lavori sul molibdeno (Agnoli, 1933), sul tallio (Testoni, 1933) e su diversi composti di oro (Orestano, 1933).

L'interesse per la farmacologia, tossicologia e farmacocinetica dei metalli era una caratteristica della farmacologia italiana di quel periodo e sembra legato all'uso dei sali d'oro nel trattamento della tubercolosi e delle patologie articolari, e ad un'ipotetica attività antibatterica del molibdeno. Italiani erano quasi tutti i lavori di farmacognosia. Nello stesso volume vi sono lavori di Heymans (premio Nobel per la fisiologia nel 1938) e coll. (1933) sulla bradicardia da digitale, di von Euler (1933), premio Nobel nel 1970, sull'effetto del blu di metilene sulla respirazione tissutale in vitro, di Lambrechts sull'anestesia da cloralosio,

per citare alcuni esempi. I lavori degli autori stranieri sono corredati da bibliografie più ampie, mentre le tecniche usate, il numero di animali, la descrizione particolareggiata dei risultati, l'assenza di analisi statistiche sono comuni ai lavori italiani e stranieri. Si tratta in genere di lavori puramente descrittivi in quanto i metodi e le conoscenze dell'epoca non permettevano interpretazioni meccanicistiche. Gli organi isolati "in vitro" erano largamente usati: cuore di gatto, coniglio, cavia, intestino di cavia, mentre il cuore di rana o di rospo era preparato "in vitro" o "in situ". La pressione era registrata mediante un manometro a mercurio collegato all'arteria carotide o femorale in conigli, gatti o cani, anestetizzati con uretano o cloralosio. Una pennina, posta sul menisco del mercurio, registrava le variazioni sul tamburo affumicato di un chimografo. Il respiro era registrato dalla trachea con un "tamburello di Marey". Questi metodi sono stati in uso nei laboratori di farmacologia fino verso il 1960, sostituiti gradualmente dai trasduttori mecano-elettrici ed i registratori elettronici. Va tuttavia segnalato che già nel volume 44 degli Archives vi è un lavoro (Wolffe e Munch, 1933), uscito dai laboratori Merck Sharp & Dohme a Filadelfia, nel quale sono descritti gli effetti di un estratto tissulare chiamato "Desympatone" sull'elettrocardiogramma di cavia. Non sono riportate informazioni tecniche e i tracciati mostrano una forte presenza di corrente alternata. Pochi anni dopo i lavori con registrazioni elettrocardiografiche diventano comuni. Se le indagini funzionali erano abbastanza complesse, le indagini biochimiche erano limitate alla misura della glicemia, del glicogeno nei tessuti e allo studio della eliminazione urinaria delle sostanze somministrate.

Non tutti i farmacologi italiani scrivevano solo in italiano. Mascherpa pubblicò in tedesco due lavori (Mascherpa und Callegari, 1932, Mascherpa, 1933) nei quali studiava, in conigli trattati con cobalto, la distribuzione di "cobalto proteine" nel siero e nel fegato e

quella del cobalto nei polmoni con la tecnica della pressione “frazionata” applicata su frammenti di organo. I risultati ottenuti con questa tecnica, soppiantata dalla centrifugazione frazionata, e che non sembra essere mai stata né utilizzata né citata da altri, furono raccolti in una relazione presentata al Congresso della SIF del 1954 (Mascherpa, 1954). La tecnica si basava sull’ipotesi che pressioni crescenti rompesero strutture cellulari diverse, nelle quali si erano distribuiti i farmaci, e li facessero fuoriuscire in frazioni diverse dei liquidi tissutali. Nell’Istituto di Farmacologia dell’Università di Genova, Agnoli (1933a, 1933b) pubblicò nel 1932 due lavori sul JPET, il quarto e quinto di una serie di ricerche sugli ormoni ipofisari la cui natura era allora ancora sconosciuta. Nel primo dimostrò che estratti ipofisari, preparati con tecniche diverse, non erano in grado di prevenire lo scorbuto in cavie tenute a dieta carente di vitamina C, escludendo così “*any identity or substitution of function between hormones of the anterior lobe of the hypophysis and vitamin C*”. Una possibilità che oggi ci sembra assurda ma che evidentemente in quell’epoca giustificava indagini accettate da un’importante rivista internazionale. Nel secondo lavoro, Agnoli studiò l’influenza degli ormoni ipofisari sulla germinazione dei semi di lupino servendosi di un metodo di fitofarmacologia allora piuttosto usato. Fra i diversi estratti ipofisari studiati, solo un estratto lipidico si dimostrò capace di stimolare la crescita.

Il secondo volume dell’Arch It Sci Farmacol presenta una serie di 6 lavori pubblicati da allievi del Prof. Italo Simon, nei quali viene ricercata la dose minima letale “lontana” di diversi sali di sodio, dal cloruro al tartrato, somministrati per via endovenosa nel coniglio. Lontana perché è la dose che determina la morte dopo diversi giorni e sembra dipendere dalla concentrazione della soluzione iniettata e dalla velocità di iniezione. Questo tipo di ricerca non si ritrova nei giornali stranieri della stessa epoca ed è difficile com-

prendere al giorno d’oggi la sua importanza e utilità.

Il volume contiene un lavoro di Beccari (1933) sull’“Azione degli antipodi ottici dell’adrenalina sulla eccitabilità del vago cardiaco” che dimostra l’attenzione dell’autore allo studio del sistema neurovegetativo (SNV), che in quegli anni era un argomento di grande attualità e il tentativo di elaborare i risultati ottenuti in termini matematici, dando prova di un interesse per la matematica che ha caratterizzato tutta la sua opera. Il lavoro dimostra anche come fosse ancora confusa la comprensione della fisiologia e farmacologia del SNV prima che l’esistenza di recettori specifici venisse comunemente accettata. Montanari Reggiani (1933), aiuto di Patologia Chirurgica a Modena, pubblica il primo lavoro di chemioterapia tumorale apparso sull’Archivio: “L’azione del nitrato di torio sui tumori sperimentali”. L’impiego dell’arsenico a piccole dosi come “ricostituente”, molto diffuso in quegli anni, è la ragione di uno studio di Adami (1933) “Sul meccanismo di azione dell’arsenico inorganico somministrato a piccole dosi”. Infine Niccolini studia l’azione ipertermizzante di soluzioni oleose di solfo iniettate sottocute in cani, conigli, cavie, piccioni e in 8 pazienti “cortesemente” messi a disposizione dalla Clinica Neuropatologica di Firenze. Niccolini era uomo mite e profondamente religioso e mai avrebbe fatto cosa ritenuta illecita. Ciò dà un’idea dei principi che guidavano la sperimentazione sull’uomo in quegli anni.

Anche il vol. 45, 1933 degli Arch Int Pharmacodyn su 31 lavori ne contiene ben 13 di farmacologi italiani, sempre scritti in italiano. Simon (1933) prosegue lo studio degli effetti farmacologici e tossicologici di composti dell’arsenico con ben tre lavori, Niccolini studia l’azione dello solfo sul metabolismo glucidico. Fra i lavori più originali ve ne è uno di Barelli, direttore del laboratorio di Anatomia patologica dell’Ospedale Trivulzio di Milano che studia l’induzione della febbre, mediante iniezione di naftilamina e dinitronaftolo, su 9 ricci, 7 ghirri, 3

scoiattoli e 2 marmotte ibernanti, concludendo che “si sono dimostrati di febbriticare durante il letargo”. La fonte degli animali e le condizioni di stabulazione non sono descritte e le dosi usate per indurre la febbre spesso causavano la morte degli animali. La febbre sembra essere un argomento di grande interesse in quel periodo ed è stata oggetto anche di un esteso lavoro di Giaja e Dimitrijevic (1933), dell’Università di Belgrado, eseguito su ratti. In esso le ricerche di Barelli sono citate, ma esso è più complesso perché oltre alla misura della temperatura è studiato anche il consumo di ossigeno.

Per ragioni di spazio non è possibile proseguire nell’esame dettagliato del contenuto dei volumi successivi dal 4 al 9 dell’Archivio. In genere i lavori hanno un orientamento applicativo e sono spesso dettati da problemi terapeutici. Un esempio è dato dallo studio dei farmaci stimolanti del SNC e convulsivanti, allora usati per trattare la depressione respiratoria indotta da barbiturici o da morfina e chiamati analettici respiratori. A questo argomento sono dedicati numerosi lavori (Moretti e Giuffrè, 1935; Giordano, 1936; Scremin e Amici, 1936; Caizzone e Rignano, 1940). L’uso della picrotossina per antagonizzare la depressione respiratoria e il coma da intossicazione da barbiturici era stato appena introdotto in clinica (Bleckwenn *et al.*, 1937) sulla base dell’antagonismo funzionale, osservato sperimentalmente, fra questi farmaci di cui allora non si conosceva il sito d’azione sul recettore GABA<sub>A</sub>. La terapia con picrotossina e cardiazolo per via endovenosa nel coma barbiturico è stata usata con successo fino verso il 1960. In una paziente che aveva assunto più di 10 g di luminal, Beani e Pepeu (1956) somministrarono ben 15 g di cardiazolo e 600 mg di picrotossina endovena in 48 ore per ottenerne il risveglio. La critica che la stimolazione del consumo di ossigeno è dannosa per i neuroni, soprattutto in soggetti con depressione respiratoria, lo sviluppo delle tecniche per l’eliminazione forzata dei barbiturici e di respirazione assistita portarono a conside-

rare l'uso degli analettici un errore e al loro abbandono. Passando a terapie meno importanti, un argomento cui sono stati dedicati numerosi lavori in quel periodo sono le acque minerali. In essi venivano studiate le attività delle acque minerali sul cuore isolato, sulla diuresi, sull'eliminazione di metaboliti, sulla secrezione biliare, sui movimenti delle ciglia esofagee delle rane. Non è chiaro se questi lavori, la cui modesta qualità mi esime dalle citazioni, fossero dovuti ad un interesse scientifico per le cure termali, allora molto in uso, o fossero commissionati dalle stazioni termali o dai produttori di acque minerali. Frequenti erano anche i lavori dedicati allo studio delle proprietà farmacologiche di principi attivi estratti da piante o di prodotti di piante, ad esempio carboni vegetali, l'*Artemisia alba*, estratti di Belladonna, il ricino. L'industria farmaceutica era presente sia con lavori prodotti nei propri laboratori che con nuovi prodotti oggetto di ricerche commissionate a Istituti di Farmacologia Universitari. Fra i primi citeremo quelli di Cuboni (1936) dell'Istituto Sieroterapico Milanese (ISM), in quegli anni una delle principali industrie farmaceutiche italiane, sull'azione broncocostrittiva della carbammilcolina e sui metodi di dosaggio degli estratti di corteccia surrenale per valutare l'efficacia dell'Endocorticalina ISM, un estratto di corteccia surrenale. Fra i nuovi farmaci troviamo il Pavemal Recordati, (una "combinazione" di luminal e papaverina), e il Chinofenato di piperazina Lepetit, studiati da Aiazzi Mancini (1936) e dai suoi collaboratori, nell'ambito di una serie di ricerche condotte sulla farmacologia della muscolatura liscia, l'Endospermina ISM (estratto testicolare) dosato sui girini, il Carbantren della Ciba, un analogo dell'enterovioformio (Untersteiner e Garbarino, 1938). La psicofarmacologia compare per la prima volta in una "rivista sintetica" di Giordano (1936). L'autore, pur non avendo esperienza sperimentale in questo campo, riporta con chiarezza studi sull'uomo e sull'animale, comprese le classi-

che ricerche di Macht, il primo ricercatore ad aver usato un labirinto per lo studio degli psicofarmaci e a usare la parola psicofarmacologia (Macht and Bloom, 1920). Gli psicofarmaci di cui si parla sono etanolo, barbiturici, caffeina, alcaloidi dell'oppio, nicotina e cocaina. L'interesse per l'Africa, suscitato dalla recente conquista dell'Etiopia, emerge da uno studio di Cuboni (1937) sulle "Proprietà farmacologiche dell'uabaio, veleno delle frecce dell'Abissinia". L'autore dimostrò che il campione di veleno, sequestrato ad un nomade dell'Oltregiuba, era molto tossico in tutte le specie animali nelle quali era stato iniettato e aveva le proprietà farmacologiche e chimiche di un glucoside cardioattivo, presumibilmente g-strofantina ouabaina. Il lavoro fu anche causa di una tipica polemica accademica. In una breve nota nello stesso volume dell'Archivio, Piccinini, Direttore dell'Istituto di Farmacologia di Napoli, lamentò che il "giovane autore" avesse dimenticato di citare uno studio condotto da una sua allieva su un veleno delle frecce dei Somali pubblicato sugli "Atti della Società dei Naturalisti e Matematici di Modena", rivista che evidentemente il povero Cuboni non consultava.

Nel Volume 7, Mascherpa (1938) racconta "Dieci giorni di ricerche farmacologiche sull'Etna". Sono descritti gli esperimenti condotti nell'Osservatorio Etneo a 2941 m e sul bordo del cratere dell'Etna per verificare gli effetti dell'altezza sull'azione anestetica del cloroformio e la tossicità dei fumi del cratere su un cane, alcuni conigli e 70 coccinelle (*Coccinella septempunctata*), raccolte sul posto. Fa sorridere oggi l'enfasi con la quale il lavoro è scritto, più adatta ad una spedizione sull'Himalaya che sull'Etna, e i risultati ottenuti sembrano abbastanza ovvii. L'anestesia si instaura a concentrazioni di farmaco molto più basse e più rapidamente sull'Etna che a Catania, gli animali messi nel cratere sono rapidamente uccisi dai gas delle fumarole. Tuttavia, altri risultati di queste ricerche sono stati pubblicati anche sul Archiv f experimen Path u Pharakol (Mascherpa

1938). Infine, a dimostrazione dei diversi interessi culturali esistenti nella farmacologia italiana dell'epoca, nello stesso volume vi è un lavoro di Donatelli (1938), allora Aiuto a Firenze, su una sostanza che avrà un futuro importante. Il lavoro dal titolo "L'azione dell'acqua pesante (ossido di deuterio) su alcuni organi e apparati della vita vegetativa" contiene anche un'estesa rassegna della letteratura e conclude che "la D<sub>2</sub>O deve essere considerata come più tossica rispetto la H<sub>2</sub>O".

Nel Vol. 8 compare una breve nota di Valenti, Direttore della rivista, "Per ricordare la storica data del 29 Settembre 1938 - XVI". In essa si esalta la capacità politica e diplomatica di Mussolini che nel famoso e discusso incontro di Monaco, avvenuto in quella data, "ha salvato il destino stesso della civiltà in Europa". In realtà lo scoppio della Seconda Guerra Mondiale fu solo ritardato di un anno e questo scritto, inserito in un giornale scientifico, ben documenta l'atmosfera politica dell'epoca e il culto della personalità che la caratterizzava, ma dimostra anche l'ansia che aveva pervaso tutti in quell'anno e l'illusione di aver evitato la guerra.

Un anno dopo, nel volume 9, l'inizio della Seconda Guerra Mondiale il 1 Settembre 1939 non fu menzionato e nemmeno lo fu l'entrata in guerra dell'Italia avvenuta il 10 Giugno 1940. Non erano date da celebrare e il clima politico stava già cambiando. È invece riportata la prima riunione, tenutasi a Roma il 31 Marzo 1940, della neonata Società Italiana di Farmacologia. L'assemblea non elesse il Presidente e il Vice-Presidente, ma propose delle terne di candidati al Ministro in quanto "la nomina è devoluta all'Eccellenza il Ministro dell'Educazione Nazionale".

Fu eletto solo il Segretario nella persona del Prof. Pietro Di Mattei. Il volume 9 contiene diversi lavori interessanti. Donatelli e Abbate (1940) pubblicarono un accurato studio sulle azioni farmacologiche di alcuni derivati dell'acido barbiturico, usati come narcotici, fra i quali farmaci di largo uso in quegli anni

quali l'Evipan, il Narconumal, il Pernocton e altri. Furono confrontate la tossicità, le caratteristiche della narcosi da essi indotta, le azioni cardiovascolari. Dispiace che un lavoro così accurato non sia stato pubblicato in una lingua che ne avrebbe permesso una meritata larga diffusione come Donatelli aveva già fatto pubblicando su JPET un lavoro sulla etilstricnina (Aiazzi Mancini e Donatelli, 1937).

Sempre nel volume 9, vi è un lavoro di Chistoni e Beccari (1940) sulla fenilisopropilamina, più nota con il nome di benzedrina o simpamina, "sostanza adrenalinosimile dotata di tossicità praticamente trascurabile".

A parte questa incauta affermazione, basata sul rapporto fra attività e tossicità acuta, lo studio dell'azione eccitante, in particolare sul respiro, è accurato e contiene l'osservazione che il farmaco induce nel cane un continuo movimento rotatorio, per lo più antiorario, la cui descrizione ricorda il comportamento stereotipo descritto molti anni dopo da Randrup e Munkvad (1967) e i movimenti rotatori indotti dalle anfetamine in animali con lesioni unilaterali del caudato (Christie e Crow, 1971). Dal 1937 in poi il numero dei lavori di autori italiani sulle riviste straniere diminuisce nettamente, conseguenza dell'isolamento nel quale era tenuto il paese.

Concludo con gli Atti del I Congresso della Società Italiana di Farmacologia tenuto a Firenze nel Dicembre 1940, pubblicati come supplemento dell'Archivio. La guerra era iniziata da 6 mesi ma era ancora lontana e non causava troppe limitazioni alla vita quotidiana, tanto da permettere di tenere un congresso. In esso furono presentate due relazioni e 46 comunicazioni, che sono un po' la sintesi degli interessi scientifici della Società da me descritti in questo articolo. Al congresso partecipò anche Giuseppe Moruzzi, allora assistente in Fisiologia a Bologna, con uno studio sugli effetti soprasspinali della stricnina. Si stacca nettamente dal panorama piuttosto modesto delle comunicazioni, la relazione tenuta da Vittorio

Erspamer su "Attuali aspetti farmacologici delle sostanze attive tessutali". Nel testo di 48 pagine con 336 voci bibliografiche riportate in esteso vi è una tabella che elenca le 21 sostanze attive note allora. Fra esse troviamo, oltre a istamina, acetilcolina e adrenalina, la sostanza P, la prostaglandina, la renina, l'angiotensina, l'adenosina e l'enteramina che sarebbe poi risultata essere la 5-idrossitriptamina. Diverse delle 21 sostanze sono scomparse perché erano artefatti. La relazione è di grande modernità e rivela una profonda conoscenza dell'argomento e della ricerca internazionale. Le ricerche sull'enteramina, descritte nella relazione, erano state oggetto di 6 lavori apparsi sull' Arch f exp Pathol u Pharmacol.

Erspamer, che allora aveva solo 31 anni e di cui ricorre quest'anno il centenario della nascita, dimostrava con questa rassegna la sua non comune capacità di ricercatore e uno stile internazionale di scrittura e nella bibliografia che risalta chiaramente dal confronto con l'altra relazione tenuta al congresso da Italo Simon sulla farmacologia del mercurio e piombo.

Le conclusioni che si possono trarre dall'analisi della produzione scientifica dei farmacologi italiani nel decennio 1930-1940 è che essi formavano un piccolo gruppo di docenti e ricercatori alcuni dei quali erano molto attivi, come numero di pubblicazioni, e avevano molti interessi. Ad essi si può rimproverare di avere per lo più affrontato problemi contingenti, di carattere applicativo e non meccanismi fisiologici e biochimici di base, come in quegli anni facevano alcuni dei loro colleghi britannici e tedeschi. Inoltre mancavano dell'appoggio e stimolo di un'industria farmaceutica nazionale la cui ricerca, allora non protetta da brevetto, era limitata e non offriva stimoli e opportunità. Pertanto, il livello generale dei lavori appare modesto anche se talvolta pubblicavano su riviste internazionali, a dimostrazione della validità di alcune delle linee di ricerca e dei metodi sperimentali usati.

Dal 1940 al 1945 la guerra devastò

l'Italia bloccando ogni attività di ricerca ed è solo agli inizi degli anni 50 che essa riprese. Nel nuovo clima politico, sociale ed economico iniziarono quei rapporti con l'ambiente scientifico internazionale che hanno permesso l'attuale sviluppo della Farmacologia Italiana.

## BIBLIOGRAFIA

1. Adami E. Sul meccanismo di azione dell'arsenico inorganico somministrato a piccole dosi. Arch Ital Sci Farmacol. 2, 363-407 1933.
2. Agnoli R. Primi esperimenti farmacologici sopra il molibdeno. Arch Int Pharmacodyn 44, 235- 258, 1932 -33.
3. Agnoli R. T. Studies of hypophysis hormones. IV Relation between hypophysis hormones and vitamine C. JPET 54, 47-62, 1933.
4. Agnoli R. T. Studies on hypophysis hormones V. Influence of pituitary hormones on the germination of seeds of lupinus albus L. JPET 54, 55-62, 1933.
5. Aiazzi Mancini M. Contributo alla farmacologia della muscolatura liscia: la Luminal-papaverina. Arch Ital Sci Farmacol. 5, 5-12, 1936.
6. Aiazzi Mancini M., Donatelli L. The action of strychnine and ethylstrychnine on normal and disturbed respiratory function. JPET 59, 304-316, 1937.
7. Barelli L. Ricerche sperimentali sulla febbre di animali ibernanti. Arch int Pharmacodyn 45, 172-188, 1933.
8. Beani L. e Pepeu G. Osservazioni in margine a un caso di grave intossicazione da Luminal. Gior Clin Med 37, 1-7, 1956.
9. Beccari E. Azione e importanza terapeutica dei derivati solubili in acqua della vitamina D. Arch Int Pharmacodyn 44, 164-172, 1932-33.
10. Beccari E. Azione degli antipodi ottici dell'adrenalina sulla eccitabilità del vago cardiaco. Arch. Ital Sci Farmacol. 2, 339-362, 1933.
11. Bleckwenn W. J., Masten M. G., Tatum A. L. A clinical study of the picrotoxin-barbiturate antagonism. JPET 60, 99, 1937.
12. Burn J. H. The autonomic nervous system Blackwell, Oxford, 1968.
13. Chistoni A., Beccari E. Ricerche farmacologiche sulla fenilisopropilamina. Nota III Azione eccitante sul sistema nervoso centrale ed in particolare sul respiro. Arch Ital Sci Farmacol. 9, 1-40, 1940.
14. Christie J. E., Crow T. J. Turning behaviour as an index of the action of amphetamine and ephedrine on central dopa-

- mine-containing neurones. *Br J Pharmacol.* 43, 658-667, 1971.
15. Cuboni E. Broncodilatazione, bronco costrizione e pressione endopleurica nel coniglio. Azione bronco costrittrice del cloruro di carbammicolina. *Arch Ital Sci Farmacol.* 5, 36-46, 1936.
  16. Cuboni E. Proprietà farmacologiche dell'uabaio, veleno delle frecce dell'Abissinia. *Arch Ital Sci Farmacol.* 6, 93-121, 1937.
  17. Donatelli L. L'azione dell'acqua pesante (ossido di deuterio) su alcuni organi e apparati della vita vegetativa. *Arch Ital Sci Farmacol.* 7, 201-228, 1938.
  18. Donatelli L. Abbate R. Ricerche farmacologiche comparative su alcuni derivati dell'acido barbiturico, usati come narcotici. *Arch Ital Sci Farmacol.* 9, 185-230, 1940.
  19. Giaja J., Dimitrijevic N. Étude de la thermoregulation dans la fièvre. *Arch Int Pharmacodyn.* 45, 342-360, 1933.
  20. Giordano G. B.. Azione della teofillina, caffeina, e dei lipoidi sulla iperglicemia da morfina e sul morfinismo. *Arch Ital Sci Farmacol.* 4 343-357, 1935.
  21. Giordano G. B. Problemi e metodi della psicofarmacologia. *Arch Ital Sci Farmacol.* 5, 53-69, 1936.
  22. Guidi G. Dati statistici clinico-tossicologici raccolti in Firenze nel triennio 1929-31. *Arch Ital Sci Farmacol.* 1, 81-96, 1932.
  23. Heymans C., Bouckaert J. J., Reghiers P. Sur le mécanisme reflexe de la bradicardie provoquée par le digitaliques. *Arch Int Pharmacodyn.* 44, 31-39, 1932-33.
  24. Lambrechts A. Modifications sanguignes et fonctionnement rénal au cours de la narcose au chloralose chez le chien. *Arch Int Pharmacodyn.* 44, 189-234, 1932-33.
  25. Macht D. I., Bloom W. A pharmacological analysis of cocain effect on the behaviour of rats in the circular maze. *Arch Int Pharmacodyn.* 25, 37-380, 1920.
  26. Mascherpa P. Ueber die Affinität zwischen den Lungenproteinen und der Lunge. *Archiv f experimen Path u Pharmacol.* 171, 119-124, 1933.
  27. Mascherpa P. Dieci giorni di ricerche farmacologiche sull'Etna. *Arch Ital Sci Farmacol.* 7, 1-28, 1938.
  28. Mascherpa P. Aspetti della farmacologia tessutale e cellulare. *Arch Ital Sci Farmacol.* 19, 174-218, 1954.
  29. Mascherpa P. Pharmakologische Studien auf den Ätna. Die Wirkung des Diuretins auf die Diurese um Höhenklima. *Archiv f experimen Path u Pharmacol.* 171, 119-124, 1933.
  30. Mascherpa P., Callegari L. Serum -und Hepato-Kobaltproteine und deren Verteilung im Organismus. Besteht eine Affinität zwischen Organproteinen und dem diese Proteine liefernden Organ selbst? *Archiv f experimen Path u Pharmacol* 190, 376-385, 1938.
  31. Masini E., Fantozzi R., Blandina P., Ledda F., Moroni F., Mannaioni P. Epidemiological survey of intoxications in Florence in the last ten years. *Clin Toxicol.* 18, 1157-62, 1981.
  32. Medicamenta IV Edizione, Cooperativa Farmaceutica Milano, 1933.
  33. Montanari Reggiani R. L'azione del nitrato di Torio sui tumori sperimentali. *Arch Ital Sci Farmacol.* 2, 201-213, 1933.
  34. Moretti P., Giuffrè D. Contributo sperimentale allo studio del trattamento degli avvelenamenti da barbiturici (luminal sodico) con la stricnina. *Arch Ital Sci Farmacol.* 4, 445-473, 1935.
  35. Niccolini P. L'azione ipertermizzante di soluzioni oleose di solfo. *Arch Ital Sci Farmacol.* 2, 65-97, 1933.
  36. Niccolini P. Ulteriori indagini sull'azione del solfo sul ricambio idrocarbonato e sul meccanismo della medesima. *Arch int Pharmacodyn.* 45, 54-88, 1933.
  37. Niccolini P. Lo stimolo olfattorio e la sua recezione. *Arch Ital Sci Farmacol.* 19, 8-172, 1954.
  38. Orestano G. Azione farmacologica del tiosolfato di oro e di sodio. *Arch int Pharmacodyn.* 44, 259-277, 1932-33.
  39. Randrup A., Munkvad I. Stereotyped activities produced by amphetamine in several animal species and man. *Psychopharmacol* 1, 300-310, 1967.
  40. Risi A. Prime ricerche sperimentali sull'azione biologica della tirosina. *Arch Int Pharmacodyn.* 44, 131-155, 1932-33.
  41. Scremin L., Amici F. Ricerche sulla sede d'azione della picrotossina. *Arch Ital Sci Farmacol.* 5, 307-333, 1936.
  42. Simon I. L'importanza farmacologica della determinazione della dose minima letale lontana per via endovenosa. *Arch Ital Sci Farmacol.* 2, 425-427, 1933.
  43. Simon I. Studi comparativi fra il dimetilarsinato di sodio e il metilarsinato bisodico. IV Azione sui globuli rossi e confronto con l'anidride arseniosa *Arch Int Pharmacodyn.* 45, 374-396, 1933.
  44. Testoni P. Il tallio V Comportamento del tallio nell'organismo. *Arch Int Pharmacodyn.* 44, 328-351, 1932-33.
  45. Untersteiner L., Garbarino, G. Ricerche farmacologiche sul Carbantren e sulla bismuto-iodio-cloro-ossichinolina *Arch Ital Sci Farmacol.* 8, 59-71, 1938.
  46. Von Euler U. S. Influence du dinitro-?-naphthol sodique et du bleu de méthylène sur la consommation d'oxygène in vitro du muscle de divers animaux. *Arch int Pharmacodyn.* 44, 464-479, 1932-33.
  47. Wolffe J. B. Munch J. C. IV. The effect of Norit on the heart blocking constituent of tissue extract N° 568 ("Desympatone"). *Arch int Pharmacodyn.* 44, 386-393, 1932-33.

# Gli adiuvanti dei vaccini: dal singolo agente alle formulazioni

*Francesco Scaglione*

*Dip. di Farmacologia, Chemioterapia e Tossicologia Medica, Università di Milano*

Gli adiuvanti dei vaccini sono molecole o complessi macromolecolari che aggiunti all'antigene del vaccino sono capaci di aumentarne la potenza e la durata della risposta im-

munitaria.

## **Cenni storici**

Le prime osservazioni che alcune sostanze possono influenzare posi-

tivamente la risposta immune sono descritte da William Coley che nel 1893 riporta che prodotti batterici potevano essere usati nel cancro per migliorare la "reazio-

**Tabella 1 - Adjuvanti immunostimolanti**

Immunostimolante	Bersaglio	Risposta immune
lipopeptide Batterico, lipoproteine acido lipoteicoico, lipoglicano micobatterio, zymosan, porine	TLR-2, 1/2, 2/6	Th1, antibody (Ab), NK cell
RNA Virale doppia elica	TLR-3	NK cell
Lipopolisaccaride, Lipide A, monophosphoryl lipid A (MPL1), AGPs	TLR-4	Th1, Ab
Flagellina	TLR-5	Th1, CTL, Ab
RNA Virale singola elica imidazochinoline	TLR-7/8	Th1, CTL
DNA batterico, CpG DNA, emozoina	TLR-9	Th1, CTL, Ab, NK cell
Batteri Uropatogeni, profillina protozoarica	TLR-11	Th1
Saponine (Quil-A, QS-21, Tomatina, ISCOM, ISCOMATRIX™)	processo Antigene	Th1, CTL and Ab; memoria a lungo termine
Citokine, GM-CSF, IL-2, IFN-g, Fit-3.	recettori Citokine	Th1, Ab
Tossine batteriche (CT, LT), ADP	Fattori ribosilanti	Ab

ne” dell’organismo [1].

Nel 1916 compare la prima segnalazione di una attività adjuvante, quando Le Moignie e Pinoy [2] riportano che emulsioni di olio di vaselina erano capaci di aumentare la risposta immunitaria nel topo verso un ceppo inattivato di *Salmonella typhimurium*. Tra il 1924 e il 1926, G. Ramon [3, 4] riporta che l’infiammazione locale causata da componenti batterici correla con un aumento del titolo anticorpale. È questo autore che conia il termine “adjuvante” per descrivere composti capaci di aumentare la risposta anticorpale contro un antigene. Finalmente nel 1926 Glenny *et al.* caratterizzano il primo vero adjuvante; essi riportano che l’idrossido di alluminio è capace di aumentare la risposta immunitaria al tossoide tetanico e difterico nella cavia e nei cavalli [5]. Nel 1937 si ritorna alle emulsioni di acqua e oli con la nascita dell’adjuvante di Freund che per la sua scarsa tollerabilità ha avuto un’ampia diffusione soprattutto in ricerca [6].

#### Meccanismi di stimolazione immunitaria

Gli adjuvanti esercitano i loro effetti attraverso diversi meccanismi collegati alla loro struttura. Un mec-

canismo è, ad esempio, il deposito di antigene che le emulsioni a base di sali di alluminio determinano nel sito di iniezione; da questo gli antigeni sono rilasciati lentamente, effettuando una stimolazione continua delle cellule che presentano l’antigene [APCs, come macrofagi e, in particolare, APCs professionali come le Cellule dendritiche (DCs)].

Altri adjuvanti invece legano specifici recettori determinando una vera e propria amplificazione della risposta immune. Ad esempio alcuni adjuvanti legano i recettori denominati Toll-Like (TLRs), amplificando non solo la risposta B-mediata, ma anche la risposta T-mediata.

I recenti progressi nella conoscenza dell’immunità innata hanno cominciato a far luce sui meccanismi molecolari e cellulari attraverso i quali gli adjuvanti agiscono [7]. Alcune cellule del sistema immunitario riconoscono elementi del patogeno denominati “pathogen associated molecular patterns” (PAMPs) per mezzo di recettori definiti “pathogen-recognition receptors” (PRRs), che comprendono i recettori Toll-like (TLRs) [8], i recettori C-type lectin-like [9], i recettori citosolici nucleotide-oligomerization-domain-like [10] e recettori inducibili gene-based-I-like dell’acido re-

tinico [11, 12].

A questi recettori, come detto prima, si legano componenti microbici (compresi i costituenti della parete cellulare, quali lipoproteine, proteine, lipopolisaccaridi, DNA e RNA di batteri, virus, protozoi e funghi), in grado di attivare i diversi tipi di risposte immunitarie [13, 14]. Questi PAMPs, in particolare quelli che legano i TLRs, sono l’elemento base di molti degli adjuvanti in uso o in studio [15]. Oltre a questi, sono in studio, come adjuvanti, anche citochine, tossine batteriche e glicolipidi capaci di modulare la risposta immunitaria (tabella 1). Altra modalità per aumentare l’azione degli adjuvanti è stata quella di utilizzare formulazioni di più composti per combinarne meccanismi atti a valorizzare l’azione immunologica [16]. Tali meccanismi comprendono la formulazione di depositi di antigene di lunga durata, una migliore presentazione degli antigeni del vaccino alle cellule dendritiche (DC), l’induzione di Linfociti T CD8+ citotossici (CTL) e/o linfociti CD4+ T-helper (Th1 o Th2) [18].

Gli adjuvanti possono essere classificati in base all’origine, alle proprietà fisico-chimiche o al meccanismo d’azione.

Nei moderni vaccini se ne possono

distinguere due classi:

**Immunostimolanti:** sostanze capaci di aumentare le risposte del sistema immunitario agli antigeni. Gli esempi includono: ligandi TLR, citochine, saponine ed esotossine batteriche che stimolano risposte immunitarie (Tabella 1).

**Veicoli:** sostanze che presentano gli antigeni del vaccino in maniera ottimale al sistema immunitario. Il veicolo talora può supportare gli immunostimolanti descritti al punto precedente. Esempi comprendono: i sali minerali, le emulsioni, i liposomi, virosomi (nanoparticelle di proteine virali), microsfele polimeriche biodegradabili ed i cosiddetti complessi immuni come ISCOM, ISCOMATRIX™.

### **Aiuvanti approvati per l'uso clinico**

#### **Sali di alluminio**

Sono gel non cristallini di idrossido e fosfato di alluminio e sono gli adiuvanti più comunemente utilizzati, poiché sono capaci di indirizzare un risposta cellulare di tipo II, migliorando la risposta anticorpale. Per molti anni, i sali di alluminio sono stati l'unico adiuvante approvato per l'uso nell'uomo.

In particolare, si ritrovano nei vaccini difterite-tetano-pertosse, difterite-tetano (DT), DT combinato con l'epatite B (HBV), *Haemophilus influenzae* B, virus-inattivato della poliomielite, l'epatite A (HAV), *Streptococcus pneumoniae*, meningococco e Papilloma virus umano quadrivalente (HPV) [19]. La formulazione di questi sali è ottenuta attraverso l'adsorbimento degli antigeni su particelle di alluminio cariche elettricamente. I diversi sali o le loro combinazioni sono scelte opportunamente a seconda dell'antigene, per mantenere al massimo l'immunogenicità dell'antigene e per ottenere il massimo effetto adiuvante [20].

Nonostante quest'uso consolidato, non è ancora del tutto chiaro il meccanismo preciso attraverso il quale essi aumentano la risposta anticorpale dell'antigene con cui è complesso. L'ipotesi iniziale è che il complesso sali di alluminio-antigene funziona da deposito, l'antigene viene rilasciato lentamente e determina

una sorta di stimolazione continua delle cellule APC.

L'importanza dell'effetto "deposito" indotta da sali di alluminio è stata però messa in dubbio [21]; infatti l'escissione chirurgica dell'alluminio dal sito di iniezione dopo qualche giorno dall'iniezione non modifica sostanzialmente la risposta del sistema immunitario. Analoghe conclusioni sono state tratte più recentemente sulla base delle osservazioni che la combinazione di proteine con sali di alluminio, senza l'adsorbimento, aumenta comunque la risposta umorale [22], suggerendo che l'adsorbimento e quindi l'effetto di deposito possa non essere critico per l'induzione della risposta immunitaria.

Non è ancora noto se gli antigeni associati al sale di alluminio vengono meglio presentati alle APC o se migrano liberamente verso i linfonodi: i risultati ottenuti in modelli sui topi suggeriscono che i sali di alluminio ottimizzano la funzione APC. Gli antigeni, infatti, inducono una risposta immunitaria con una polarizzazione Th2, attraverso l'induzione alla produzione di interleuchina (IL)-4 da parte di cellule mieloidi [23].

Non vi è invece alcuna prova evidente fino ad oggi che gli adiuvanti a base di sali di alluminio siano in grado di indurre una risposta cellulare T-mediata.

Riassumendo, i meccanismi d'azione più probanti, oggi ipotizzati per questi particolari adiuvanti, rimangono:

- formazione di deposito agevolante il continuo rilascio dell'antigene;
- formazione di particolato favorente la fagocitosi dell'antigene da parte delle cellule che presentano l'antigene (APC), come DC, macrofagi;
- induzione di infiammazione con conseguente richiamo e attivazione dei macrofagi, aumento di espressione del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC) classe II e presentazione dell'antigene [3].

Sebbene la modalità di azione dei sali di alluminio non sia stata ancora completamente stabilita, riman-

gono gli adiuvanti più sperimentati e usati.

### **Emulsione olio-in acqua**

Un esempio di questo tipo di adiuvante è l'MF59®, sviluppato nei laboratori di ricerca Novartis. È un'emulsione di squalene in acqua in forma di nano particelle di diametro <250 nm usato in Europa come adiuvanti di vaccini antinfluenzali. MF59 è stato testato anche con antigeni di *Herpes simplex* virus (HSV) [24], HBV [25] and HIV [26].

Il profilo di sicurezza di tale adiuvante è risultato accettabile e, impiegato con diversi antigeni, è stato capace di generare una elevata produzione anticorpale con un miglior bilanciamento della risposta IgG1. MF59, a differenza dei sali d'alluminio, induce anche l'attivazione di IgG2a [27].

Si ritiene anche che MF59 possa agire come deposito dell'antigene, oltre che indurre una diretta produzione di citochine e chemochine dai monociti macrofagi e granulociti [28, 29].

Infine MF59, analogamente ai sali di alluminio, non induce un aumento della risposta TH1 nei linfociti CD4+, anche se, vista la sua capacità di aumentare gli anticorpi inibitori funzionali dell'emoagglutinazione e la risposta CD8+ nelle cellule T, potrebbe avere un buon interesse in un vaccino contro la pandemia influenzale [28, 30].

Sempre nell'ambito dell'infezione influenzale, i laboratori GSK hanno sviluppato un altro adiuvante a base di emulsione olio-in acqua al 10%, denominato AS03, che è stato approvato per l'uso nell'unico vaccino pre-pandemico attualmente registrato nel mondo (Prepandrix™). AS03 è basato su emulsione olio-in acqua associata a squalene e a DL- $\alpha$ -tocoferolo. Esso ha dimostrato indurre elevati titoli anticorpali e attivazione della risposta cellulare T e B. Gli studi registrativi hanno evidenziato come l'uso dell'AS03 rispetto ai controlli senza adiuvante riduce la quantità di antigene utilizzata a 3,5  $\mu$ g (incrementando così la disponibilità di vaccino) ed elicitava una risposta anticorpale idonea a soddisfare i

criteri per la registrazione EMEA e FDA. Tale risposta si è dimostrata cross-reattiva nei confronti di ceppi virali aviari H5N1 con drifts antigenico [31] ed in grado di conferire protezione dall'infezione da H5N1 nel modello del furetto sottoposto a challenge con ceppi mutati (rispetto a quelli contenuti nel vaccino stesso) [32].

### **Subunità B della tossina colerica**

È un adiuvante usato per aumentare la risposta immune mucosale nei vaccini somministrabili per via orale. La struttura ottenuta con tecnica ricombinante riproduce la frazione B, non tossica, della tossina colerica.

Questo particolare adiuvante, una volta incorporato in formulazioni di vaccini cellulari anticolerici, è capace di legare i recettori GM1 delle cellule intestinali, inducendo una buona attivazione IGA con buona protezione verso l'infezione, di durata, tuttavia, piuttosto breve [33, 34].

### **Monophosphoryl lipide A (MPL)**

MPL è un derivato purificato, atossico, del lipopolisaccaride (LPS) del ceppo R595 di *Salmonella minnesota*. I lipopolisaccaridi sono un gruppo di grandi molecole complesse, strutturalmente correlate, che si trovano esclusivamente nella membrana esterna dei batteri Gram-. Il lipide A in particolare è la porzione lipidica dei LPS ed è responsabile delle proprietà biologiche di tali sostanze. La forte azione adiuvante di LPS è nota da molto tempo: Johnson *et al.* [35] hanno segnalato un'efficacia anticorpale di 30 volte più alta iniettando in conigli tossoide difterico con o senza LPS. L'elevata tossicità osservata in questi modelli animali, tuttavia, ha escluso il suo impiego nella formulazione di un vaccino. Successivamente, verso la fine degli anni '80, dall'LPS è stato estratto e purificato l'MPL [36], che presenta essenzialmente le stesse proprietà immunostimolanti rispetto alla molecola madre, ma senza le sue tossicità. MPL è stato utilizzato in molti studi clinici, condotti con vaccini sia profilattici che terapeutici per varie malattie, tra cui malattie

infettive, cancro e allergie. I vaccini adiuvati con MPL hanno dimostrato promettente efficacia e un buon profilo di sicurezza.

#### Meccanismo d'azione

L'MPL lega il recettore TLR4, determinando l'attivazione dell'immunità innata. Questo processo permette la maturazione delle DC in potenti APC che migrano nei linfonodi dove stimolano linfociti T e B "naive", attivando la risposta immunitaria cosiddetta adattiva (di memoria). Il legame specifico di MPL al TLR4 con la sua conseguente attivazione è stata ampiamente dimostrata [37, 38]. La co-somministrazione di MPL con un antigene, determina, pertanto, l'amplificazione della risposta immunitaria mirata verso l'antigene con il quale è co-somministrato.

### **L'importanza della formulazione degli adiuvanti**

La ricerca scientifica e tecnologica sviluppata intorno ai vaccini ha messo in evidenza che una risposta immune efficace e duratura dipende non solo dalla scelta appropriata dell'antigene e dell'adiuvante, ma anche da una appropriata formulazione. I criteri per stabilire la formulazione includono la natura dell'antigene, il tipo di risposta che si vuole ottenere e la modalità di somministrazione. Il tipo di formulazione inoltre può ridurre gli effetti avversi ed aumentare la stabilità del vaccino.

L'importanza della formulazione è emersa soprattutto negli ultimi anni a seguito dell'introduzione degli ultimi adiuvanti, un esempio importante in questo senso è dato dall'MPL. Questo adiuvante, essendo infatti insolubile, tende a formare un particolato che ne riduce la biodisponibilità. Diverse tipologie di formulazioni, sviluppate prevalentemente nei laboratori di ricerca GSK, hanno mostrato non solo un aumento della biodisponibilità, ma anche risposte immuni di diversa tipologia ed entità. L'AS04 è un ottimo esempio di come una formulazione complessa di due adiuvanti combinati sia più vantaggiosa dei suoi componenti valutati separatamente. L'AS04 è preci-

samente una combinazione di MPL e sali di alluminio e risulta più solubile del solo MPL, determinando una risposta immunitaria più efficace e duratura.

Lo stesso MPL presenta risposte diverse a seconda della soluzione impiegata: in soluzioni acquose aumenta la risposta anticorpale, mentre in soluzioni oleose stimola anche la risposta T-mediata [39, 40].

L'importanza della formulazione nel guidare il tipo di risposta è evidenziato in altre esperienze riguardanti gli adiuvanti AS01B e AS02 sviluppati da GSK. L'AS02 è la combinazione di una emulsione di olio-in acqua con QS21 e MPL, QS21 è una sostanza immunostimolante estratta dalla corteccia di un albero che cresce in Sud America, la *Quilaja saponaria* Molina. QS21 agendo sulla fase di presentazione dell'antigene è risultata in grado di stimolare sia la risposta umorale che cellulare. L'AS02 è stato utilizzato con successo in alcuni candidati come vaccino contro patogeni altamente complessi come il *Plasmodium falciparum* della malaria dove è necessaria una forte risposta T-cellulare per assicurare la protezione [41]. Recenti studi, dove l'AS02 è stato associato all'antigene RTS,S (che ha come target la proteina del circumsporozoita), hanno evidenziato una efficacia a 6 mesi nei confronti dell'infezione da *P. falciparum* pari al 65,2% [42]. Lo sviluppo del Vaccino Candidato da GSK per la malaria prosegue comunque con l'associazione dell'AS01B, dove l'emulsione di olio-in acqua è sostituita da liposomi (sempre in aggiunta a MPL e QS21). L'AS01B ha dimostrato una superiorità rispetto all'AS02 riguardo sia le GMT che l'immunità cellulare [41] e ha consentito l'ottenimento di dati molto incoraggianti negli studi nei bambini da 5 a 17 mesi [43].

Un altro esempio lo troviamo nell'adiuvante, ancora in studio, denominato Quil-A, formato da una formulazione di una saponina con colesterolo. Le saponine sono detergenti naturali che, se iniettate in forma libera, possono causare grave emolisi e apoptosi, a causa della loro capacità ad abbassare la tensione superficiale

ziale e interagire con il colesterolo di membrana [44]. La formulazione della saponina derivata dalla *Quilaja saponaria*-21 addizionata al colesterolo (Quil-A) riduce la sua attività litica e rafforza il suo effetto adiuvante, probabilmente perché ne viene migliorata la biodisponibilità o per una migliore interazione con le cellule dendritiche.

Le diverse formulazioni possono anche avere una specificità nell'attivazione della immunogenicità del vaccino. Per esempio, le piccole proteine monomeriche solubili (come la glicoproteina 120 del capsido dell'HIV) tendono ad essere scarsamente immunogeniche rispetto alle proteine multimeriche che formano particelle similvirale (VLP) (ad esempio l'antigene di superficie dell'epatite B [HBsAg]) [45]. Per migliorare l'immunogenicità di proteine monomeriche sono state approntate formulazioni che le rendono multimeriche (ad esempio incorporazione in virosomi). In questo caso, quello che sembra essere importante è la dimensione delle particelle stesse (20-100 nm) e il modo in cui esse interagiscono ed attivano le DCs [46].

Purtroppo, oggi la formulazione di vaccini si scontra con le limitate conoscenze tecniche. La ricerca è, tuttavia, florida in questo campo ed importanti risultati vengono ottenuti proprio in fase di sviluppo di nuovi vaccini ed adiuvanti. Un buon esempio è lo sviluppo del vaccino antimalarico. Quando l'antigene malarico RTS,S viene formulato con alluminio più MPL1 (AS04) oppure in una emulsione olio-in acqua non è protettivo verso il *P. falciparum*. Al contrario, quando lo stesso antigene viene formulato con l'adiuvante AS02, che è una emulsione olio-in acqua contenente MPL1, l'antigene esercita realmente effetto protettivo [47]. Come si vede il processo di formulazione rappresenta una tappa fondamentale nello sviluppo di nuovi vaccini.

A titolo di esempio, dell'importanza rivestita dalla formulazione nello sviluppo di un vaccino efficace si riporta successivamente il processo di sviluppo ed applicazione della for-

mulazione adiuvante AS04.

#### **AS04**

LAS04 è il risultato di ricerche atte a trovare formulazioni di adiuvanti capaci di determinare una risposta immunitaria efficace in termini quali/quantitativi, ma anche di lunga durata nel tempo, attraverso l'attivazione di una memoria specifica per gli antigeni con cui era associato. AS04 è un sistema di adiuvanti che sfrutta l'attività "carrier" dei sali di alluminio e la combina con l'attività immunostimolante esercitata dall'MPL. Il processo di formulazione di AS04 presenta delle caratteristiche molto innovative rispetto alle classiche formulazioni di vaccini, combinate con un adiuvante monocomponente. MPL viene inizialmente adsorbito sui sali di alluminio e poi formulato con l'antigene. Questa particolare tecnica produttiva rende il complesso antigene-adiuvante più solubile ed evita il problema della formazione di complessi proteici eterogenei, precedentemente riscontrato con il metodo classico della co-precipitazione tra antigene e adiuvante [48].

#### *Sicurezza Preclinica*

Nonostante la sicurezza dei due componenti sali di alluminio e MPL fosse già stata testata separatamente, il sistema adiuvante AS04 è stato ulteriormente indagato, dal punto di vista della tollerabilità, sia da solo che combinato con antigeni, osservando procedure di sviluppo preclinico analoghe a quelle usate per i farmaci. La tossicità acuta a medio e lungo termine è stata studiata in fase preclinica, consentendo di dimostrare che non si sono osservati effetti cardiovascolari, epatici, respiratori, genotossici o sulla fertilità o la riproduzione, in nessuna specie animale utilizzata, neppure impiegando dosaggi 30 volte superiori a quelli utilizzati nell'uomo. Gli unici effetti "tossici" osservati, per ripetute somministrazioni, erano legati all'effetto farmacodinamico immunostimolante, che induceva aumento di volume della milza e leucocitosi.

#### *Sicurezza Clinica*

AS04 è stato ampiamente utilizzato nell'uomo per la formulazione di vaccini preventivi contenenti antige-

ni di varia natura. I più comuni sintomi, riportati dopo la somministrazione di vaccini adiuvati con AS04, sono state reazioni nel sito di iniezione quali dolore, arrossamento e gonfiore, risultate però paragonabili a quelle osservate con altri vaccini adiuvati con sali di alluminio. Sintomi generali, comuni a tutte le vaccinazioni, come affaticamento, cefalea, malessere, sono stati effetti sistemici più frequentemente osservati.

Tali sintomi erano di solito di lieve e moderata intensità e si sono risolti entro due o tre giorni dopo la vaccinazione, in modo spontaneo senza ricorrere a trattamenti.

Ad oggi disponendo di un campione di oltre 15.000 soggetti che hanno ricevuto più di 40.000 dosi di AS04 combinato con l'antigene di interesse, si può concludere che la reattogenicità e il profilo di sicurezza di vaccini con AS04 è soddisfacente e clinicamente accettabile e che il profilo di sicurezza, a fronte di una migliore efficacia protettiva, di questi nuovi vaccini non è differente rispetto a quello di vaccini adiuvanti con sali di alluminio [49].

#### **Esempi di vaccini adiuvati con AS04**

Rispetto ai vaccini adiuvati con alluminio da solo, AS04 non solo migliora la risposta immunitaria umorale, ma anche induce un migliore equilibrio a favore della risposta immunitaria Th1 dimostrata molto bene negli animali. Fino ad oggi, l'adiuvante AS04 è stata valutata in vari vaccini per la protezione contro l'epatite B, il virus respiratorio sinciziale, l'*Herpes simplex*, il Papilloma virus umano ed l'Epstein-Barr virus. Per brevità ed a titolo di esempio si riportano alcuni dati sul vaccino anti-epatite ed anti-papilloma.

#### **Vaccino anti-epatite B**

L'introduzione della vaccinazione anti-epatite B ha contribuito a risolvere un problema molto rilevante di sanità pubblica. La vaccinazione adiuvata in modo classico determina una buona risposta immunitaria, insoddisfacente, però, in alcune popolazioni, come i dializzati, dove la

produzione anticorpale è lenta e quantitativamente scarsa. Altri fattori possono determinare una risposta immune inadeguata, come l'età avanzata, il sesso maschile, il fumo e l'obesità.

In diversi studi clinici il vaccino contro l'epatite B adiuvato con AS04 (Fendrix) ha dimostrato di indurre un più elevato titolo anticorpale con una maggiore persistenza rispetto al vaccino adiuvato con l'alluminio da solo (Engerix-B). In questi studi, i soggetti vaccinati sono risultati sieroprotetti dopo due dosi (entro 90 giorni), mentre quelli che ricevevano il vaccino standard (adiuvato con l'alluminio) necessitavano di tre dosi e 210 giorni di tempo per raggiungere lo stesso livello di protezione [50]. In un ulteriore studio in pazienti dializzati il vaccino adiuvato con AS04 ha determinato una risposta anticorpale più alta, più rapida e più duratura rispetto al vaccino adiuvato con alluminio da solo.

### Vaccino anti Papilloma virus

Lo sviluppo dei vaccini anti HPV ha rappresentato una delle scoperte più importanti degli ultimi anni. È la prima volta che un vaccino "esce" dal campo della prevenzione delle infezioni ed entra nella prevenzione del cancro.

Come è noto il cancro cervicale è una delle maggiori cause di morte nelle donne ed i ceppi oncogeni di HPV sono la causa principale di questo tumore.

La scoperta che anticorpi contro la proteina L1 del capsido virale sono protettivi dell'infezione ha stimolato una intensa ricerca che ha portato alla sintesi di DNA ricombinate di proteine L1 che si autoassemblano in VLP, morfologicamente molto simili ai virioni. Queste particelle VLP sono utilizzate come antigeni e inducono anticorpi protettivi verso l'infezione. Sono ad oggi disponibili due vaccini anti HPV, uno adiuvato con sali di alluminio ed uno adiuvato con AS04.

In uno studio comparativo è stato dimostrato che la formulazione vaccinale contenente VLP per HPV 16/18 più l'adiuvante AS04 induce risposte anticorpali di 2.9/3.6 volte

più elevate in termini di anticorpi epitopo-specifico V5/J4, rispetto alla formulazione VLP L1 adiuvata esclusivamente con sali d'alluminio [51].

L'adiuvante AS04 induce inoltre anticorpi che si caratterizzano per una maggiore durata dell'immunizzazione. In particolare, con questa formulazione si osserva una persistenza di elevati titoli anticorpali neutralizzanti nella quasi totalità della popolazione, a distanza di 6,4 anni dalla prima dose, mentre con la formulazione adiuvata con sale di alluminio il 40% delle donne vaccinate risulta, a distanza di 5 anni, sieronegativa per l'HPV 18 [52], con livelli di anticorpi anti-HPV 18 che si approssimano ai livelli indotti dall'infezione naturale, già dopo 18 mesi [53].

L'innovazione formulativa con AS04 induce altri aspetti molto interessanti, che si ritrovano solo marginalmente nella formulazione adiuvata in modo classico con alluminio. Il primo infatti è capace di indurre una risposta anticorpale più ampia, allargata verso altri ceppi virali oncogeni HPV, diversi dai ceppi 16/18 e non inclusi nel vaccino.

I vaccini anti HPV hanno mostrato, durante il loro impiego, di indurre anticorpi protettivi verso ceppi oncogeni differenti da quelli verso cui il vaccino è specificamente indirizzato (HPV16/18), come ad es. HPV 45, 31, 33 o 52. Questo non desta meraviglia perché tali ceppi sono in qualche misura geneticamente correlati ai ceppi 16 e 18. Si rimarca come, tra tali ceppi oncogeni, HPV 45 e HPV 31 sono responsabili di oltre il 10% di tumori della cervice, tra i più invasivi.

Il vaccino AS04-adiuvato ha dimostrato, negli studi, di indurre, dopo 1 mese dal termine della schedula vaccinale, una sieroconversione completa per HPV 45 e 31, con picco dei titoli anticorpali 7-13 volte più elevato rispetto a quello indotto dall'infezione naturale. Questo risultato, analizzato ricorrendo ad una regressione di Cox, consente di dimostrare una significatività statistica verso il placebo ( $p=0,001$ ), sia per HPV 45 che per HPV 31 [54], considerati come singolo ceppo. Il vaccino adiu-

vato con alluminio invece mostra cross protezione significativa solo verso il ceppo 31 e non verso il ceppo 45 [55].

Il risultato può essere riferito al differente adiuvante presente nei due vaccini; infatti il vaccino adiuvato con AS04 ha dimostrato di indurre una maggiore e più duratura produzione anticorpale rispetto al vaccino adiuvato con alluminio, proprio verso il ceppo 18, filogeneticamente correlato al ceppo 45.

### Conclusioni

Anche se gli adiuvanti a base solo di alluminio rimangono di grande utilizzo, l'esplosione di conoscenze, degli ultimi decenni, sui meccanismi della risposta immunitaria hanno aperto la strada per l'elaborazione di adiuvanti di grandissimo interesse. L'introduzione dei nuovi adiuvanti e di nuove formulazioni permetterà di introdurre vaccini non solo efficaci in popolazioni comunemente "non responders", ma anche vaccini profilattici in malattie infettive come l'AIDS, l'epatite C e la malaria e vaccini terapeutici in malattie come il cancro. A distanza di più di 100 anni dall'inizio delle vaccinazioni di massa è iniziata una nuova era nell'uso dei vaccini.

### BIBLIOGRAFIA

1. Coley, W. B. *Postgraduate* 8, 278-286, 1893.
2. Le Moignic, P. *Comptes Rendus de la Société de Biologie*. 79, 201-203, 1916.
3. Ramon, G. *Ann. Inst. Pasteur* 38: 1-10, 1924.
4. Ramon, G. *Ann Inst Pasteur* 40: 1-10, 1926.
5. Glenny, A. T., Pope, C., Waddington, H. & Wallace, U. J. *Pathol. Bacteriol.* 29, 28-45, 1926.
6. Freund, J., Cascals, J. & Hosmer, E. P. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 37, 509-513, 1937.
7. Parkin, J. and Cohen, B. (2001) *Lancet* 357, 1777-1789.
8. Sela, M. *et al.* (2002) *Drug Discov. Today* 7, 664-673.
9. Cox, J. C. and Coulter, A. R. (1997) *Vaccine* 15, 248-256.
10. Press, J. B. *et al.* (2000). *Stud. Nat. Prod. Chem.* 24, 131-174.
11. Aderem, A. and Ulevitch, J. (2000) *Nature* 406, 782-787.
12. Akira, S. *et al.* (2001). *Nat. Immunol.* 2, 675-680.

13. Harris, N. and Ronchese, F. (1999) *Immunol. Cell Biol.* 77, 304–311.
14. Frauwirth, K. A. and Thompson, C. B. (2002) *J. Clin. Invest.* 109, 295–299.
15. Macy, D. W. (1997). *Semin. Vet. Med. Surg.* 12, 206–212.
16. Saththaporn, S. and Eremin, O. (2001). *J. R. Coll. Surg. Edinb.* 46, 9–20.
17. Pabst, R. and Rothkotter, H. J. (1997). *Behring Inst. Mitt.* 98, 56–62.
18. Zamze, S. *et al.* (2002). *J. Biol. Chem.* 277, 41613–41623.
19. Clements, C. J. and Griffiths, E. (2002) *Vaccine* 20, S24–S33.
20. Ulanova, M. *et al.* (2001) *Infect. Immun.* 69, 1151–1159.
21. Holt, L. B. (1950). *Developments in Diphtheria Prophylaxis*, Heinemann, London, UK.
22. Iyer, S., HogenEsch, H., a Hem, S. L. (2003). *Vaccine* 21, 1219–1223.
23. Jordan, M. B., Mills, D. M., Kappler, J. *et al.* (2004) *Science* 304, 1808–1810.
24. Straus, S. E. *et al.* (1997). *J. Infect. Dis.* 176, 1129–1134.
25. Heineman, T.C. *et al.* (1999). *Vaccine* 17, 2769–2778.
26. McFarland, E. J. *et al.* (2001) *J. Infect. Dis.* 184, 1331–1335.
27. Ott, G. *et al.* (1995) *MF59. Pharm. Biotechnol* 6, 277–296.
28. Podda, A., Del Giudice, G. (2003) *Expert Rev. Vaccines* 2, 197–203.
29. Seubert, A. *et al.* (2008) *J. Immunol.* 180, 5402–5412.
30. Radošević, K. *et al.* (2008) *Vaccine* 26, 3640–3646.
31. Leroux-Roels I. *et al.* (2008) *PLOS ONE* | 3 | 2 | e 1665.
32. Barras *et al.* *PLoS ONE.* (2008) 2; 3(1): e1401.
33. Ryan, E. T. Calderwood, S. B. (2000) *Cholera vaccines. Clin. Infect. Dis.* 31, 561–565.
34. Hill, D. R. *et al.* (2006). *Lancet Infect. Dis.* 6, 361–373.
35. Johnson, A. G., Gaines, S., and Landy, M. (1956). *J. Exp. Med.* 103, 246.
36. Myers, K. R., Truchot, A. T., Word, J *et al.* (1990). In Nowotny, A., Spitzer, J. J., and Ziegler, E. J. (Eds) *Cellular and Molecular Aspects of Endotoxin Reactions.* Elsevier Science, New York, pp. 145–156.
37. Martin, M., Michalek, S. M., and Katz, J. (2003). *Infect. Immun.* 71, 2498–2507.
38. Hirschfeld, M., Ma, Y., Weis, J. H., Vogel, S. N., and Weis, J. J. (2000). *J. Immunol.* 165, 618–622.
39. Bojang, K. A. *et al.* (2005) *Vaccine* 23, 4148–4157.
40. Pichyangkul, S. *et al.* (2004) *Vaccine* 22, 3831–3840.
41. Garçon N. *et al.* ( 2007) *Drugs Expert Rev Vaccines* 6, 523–539.
42. Abdulla S. *et al.* (2008) *N. Engl. J. Med.* 359; 2533–44.
43. Bejon P *et al.* (2008) *N. Engl. J. Med.* 359; 2521–2532.
44. Chwalek, M. *et al.* (2006) *Biochim. Biophys. Acta* 1760, 1418–1427.
45. Scheerlinck, J. P., Greenwood, D. L. (2008) *Drug Discov. Today* 13, 882–887.
46. Peek, L. J. *et al.* (2008) *Adv. Drug Deliv. Rev.* 60, 915–928.
47. Stoute, J. A. *et al.* (1997) *N. Engl. J. Med.* 336, 86–91.
48. Garçon *et al.* *Exper Rev Vaccines* 6 (5) 2007.
49. Jacques, P., Moens, G., Desombere, I. *et al.* (2002). *Vaccine* 20, 3644–3649.
50. Boland, G., Beran, J., Lievens, M. *et al.* (2004) *Vaccine* 23, 316–320.
51. Giannini S. L., Hanon E., Moris P. H., Van Mechelen M., Morel S., Dessy F., Fourneau M. A., Colau B., Suzich J., Losonksy G., Martin M. T., Dubin G., Wetendorf M. A. *Vaccine* 2006; 24(33-34): 5937-5949.

**SOCIETÀ ITALIANA  
DI FARMACOLOGIA**

Viale Abruzzi, 32 - 20131 Milano

e-mail: [franconi@uniss.it](mailto:franconi@uniss.it)

e-mail: [sifcese@comm2000.it](mailto:sifcese@comm2000.it)

Internet site: <http://farmacologia-SIF.unito.it>

**CONSIGLIO DIRETTIVO**

**Presidente:**

Achille Patrizio Caputi

**Presidente-eletto:**

Carlo Riccardi

**Segretario:**

Pier Luigi Canonico

**Past President:**

Giovanni Biggio

**Consiglieri:**

Elisabetta Cerbai, Alessandra Concas, Diana Conte Camerino, Filippo Drago, Giorgio Racagni, Marco Scatigna

**Quaderni della SIF**

**Comitato di Redazione:** Giovanni Biggio, Sandra Brunelleschi, Pierluigi Canonico, Ida Ceserani, Diana Conte Camerino, Carlo Riccardi, Francesco Rossi

**Direttore Responsabile:** Flavia Franconi

Pubblicazione iscritta nel Registro Stampa Tribunale di Milano in

data 11 marzo 2005 - N° 528

La rivista è pubblicata con grant educazionale di:

**ratiofarm**