

Gli aghi per penna

Insulina e altri anti-iperglicemici iniettivi

Daniela Bruttomesso, Antonio C. Bossi, Angelo De Pascale, Gabriella Gruden, Davide Lauro, Frida Leonetti, Edoardo Mannucci, Roberto Miccoli, Annalisa Natalicchio, Gianluca Perseghin, Francesco Purrello, Ferdinando Carlo Sasso, Giorgio Sesti

INTRODUZIONE

Gli aghi per penna sono considerati dispositivi medici a bassa tecnologia, sebbene siano uno strumento terapeutico prescritto con criteri clinici e di appropriatezza da personale esperto. Il requisito minimo per l'immissione in commercio e la messa in servizio, nel territorio italiano, di tali dispositivi è la marcatura CE (Appendice 1).

Le caratteristiche tecniche e le prestazioni rispondono invece agli standard di riferimento ISO 11608-2.

La compliance alla ISO 11608-2 attesta il rispetto da parte del fabbricante di parametri e requisiti tecnici di base che nulla hanno a che vedere con la valutazione dell'impatto clinico del prodotto sul paziente.

Il Ministero della salute procede all'attività di controllo tramite azioni di sorveglianza sui dispositivi medici presenti sul mercato disponendo, eventualmente il ritiro dei prodotti per i quali emergessero dei rischi dall'impiego su ampia scala e a lungo termine.

Mentre la normativa nazionale mira a garantire la sicurezza e la qualità delle prestazioni dei dispositivi più complessi, per gli aghi per penna, proprio perchè considerati dispositivi a bassa tecnologia e/o basso rischio per la salute e/o non utilizzati direttamente dagli operatori sanitari, non vengono attuati controlli sistematici.

Le aziende che attualmente commercializzano sul mercato italiano questo tipo di presidio medico sono numerose (>30), molte delle quali apparse negli ultimi 3 anni, proprio a causa dell'allargamento del mercato internazionale (Appendice 2).

Un segnale della scarsa attenzione che viene riservata a questi presidi è dimostrato dalle numerose gare d'appalto effettuate nell'ultimo decennio, il cui comune denominatore è la scarsità degli elementi tecnici indicati nei vari capitolati, che sarebbero invece utili per differenziare i vari prodotti al fine di compiere una scelta consapevole a beneficio degli utilizzatori finali. Le caratteristiche tecniche degli aghi, proprio per l'impatto clinico che esercitano sul paziente, dovrebbero tenere in considerazione ulteriori parametri, come la geometria della punta, la forza di penetrazione necessaria e, non ultimo, il flusso del farmaco attraverso l'ago. Tali elementi inoltre dovrebbero essere sempre supportati da evidenze e studi clinici.

Tutto ciò premesso, si ritiene che non sia sufficiente che un ago per penna sia nel mercato e abbia la marcatura CE, al contrario è auspicabile garantire a tutti i pazienti con diabete un dispositivo medico che abbia le migliori caratteristiche tecniche supportate da adeguati studi clinici.

La somministrazione dell'insulina costituisce una fase importante della terapia del diabete. In particolare, sia la tecnica di iniezione sia la scelta dell'ago più idoneo al paziente sono il primo passo per il raggiungimento dell'obiettivo clinico a partire da una buona adesione alla terapia insulinica. Sono stati fatti eccezionali progressi nella produzione di insuline sempre più efficaci, ma è importante ricordare che il farmaco più innovativo può non risultare efficace se viene somministrato nel modo scorretto o con un dispositivo, in questo caso l'ago, non idoneo.

In questo documento verranno discusse le caratteristiche tecniche che dovrebbero essere tenute in considerazione nella "scelta dell'ago più adeguato" per il paziente", con un cenno anche ai sistemi di protezione degli aghi. Tali caratteristiche verranno esplicitate in tabelle esemplificative e suddivise in requisiti "minimi" e "migliorativi", considerando i primi come caratteristiche intrinseche, essenziali e imprescindibili, per una appropriata funzionalità del dispositivo. I requisiti migliorativi sono invece da considerarsi quali attributi aggiuntivi che le diverse aziende sul mercato possono adottare o non

adottare per rendere il loro prodotto qualitativamente superiore rispetto ai requisiti minimi richiesti. L'accertamento della presenza dei requisiti migliorativi è demandata agli operatori interessati ed è verificabile solo attraverso apposita documentazione rilasciata dalle aziende produttrici, in quanto trattasi di caratteristiche tecniche proprie dei processi produttivi di ogni singola azienda e pertanto confidenziali e/o coperte da segreto industriale. I requisiti minimi e migliorativi di questi dispositivi ed i relativi metodi di verifica sono stati raggruppate in Appendice 3.

REQUISITI DI QUALITA' DEGLI AGHI PER INSULINA

La qualità di un ago per insulina si giudica sulla base dei seguenti elementi: caratteristiche tecniche, beneficio e comfort percepiti dal paziente, beneficio clinico, sostenibilità economica, offerta di strumenti educazionali.

CARATTERISTICHE TECNICHE

Dal punto di vista tecnico si valutano le seguenti caratteristiche:

- sterilità
- sicurezza d'uso
- dimensioni cannula e punta.

Sterilità¹

La *sterilizzazione* della maggior parte dei presidi e dei dispositivi per iniezione viene effettuata con metodiche chimiche, basate sull'uso di sostanze gassose. Lo sterilizzante chimica più diffuso è l'ossido di etilene (ETO). La sterilizzazione con ETO comporta un certo rischio di tossicità legato alla permanenza di residui del gas o di suoi derivati (cloridrina etilenica-glicole etilenico) nei materiali trattati.

La sterilizzazione dei dispositivi medici con metodologia fisica, quali i raggi γ , non comporta rischi di permanenza di residui sui materiali trattati. Questa è una caratteristica importante in particolare per dispositivi come gli aghi per penna da insulina, che vengono utilizzati numerose volte al giorno e per tutta la vita dai pazienti insulino-trattati.

Il *sigillo protettivo* di un dispositivo monouso come l'ago per penna da insulina ha la funzione di garantirne la sterilità fino al momento del suo utilizzo (oltre che proteggere l'ago). È per questo che è importante la robustezza e l'impermeabilità del materiale di cui è costituito, a garanzia della sterilità (minor permeabilità del sigillo verso agenti esterni).

Sterilità		
	Requisito MINIMO	Requisito MIGLIORATIVO
Sterilità	■	
Sterilizzazione fisica a raggi γ		■
Sigillo di garanzia resistente (ad es. Realizzato con carta/copolimeri)		■

Sicurezza d'uso²

Per valutare la sicurezza d'uso un ago deve possedere le seguenti caratteristiche: certificazione di conformità ai requisiti ISO 11608-2, certificazioni di compatibilità penna-ago (rilasciata dalle aziende produttrici di aghi e di penne), presenza di copriago interno, presenza di copriago esterno.

L'ago deve essere conforme ai requisiti di sicurezza ISO 11608-2 dimostrata da apposita certificazione.

Attualmente la *certificazione ISO 11608-2* non ha caratteristiche di obbligatorietà per l'immissione sul mercato (per i presidi medici è sufficiente la marcatura CE). Per garantire la qualità dei dispositivi a tutela della salute del paziente, tale certificazione deve essere considerata requisito minimo e vincolante dagli organismi legislativi e amministrativi. Come riportato nei requisiti ISO 11608-2, la complessità del sistema ago-iniettore a penna rende necessario assicurare la compatibilità funzionale dell'intero sistema, in particolare se ago e penna sono prodotti da aziende diverse. Non è sufficiente l'etichettatura dell'ago come "ISO 11608-2 Type A" per garantire la compatibilità ago-penna. La ISO 11608-2 suggerisce per questo di testare la compatibilità del sistema. Requisito essenziale per garantire la compatibilità ago-penna è la disponibilità di *certificati di compatibilità* dell'ago, basati su prove tecniche da parte delle stesse aziende produttrici di aghi e dalle aziende produttrici di penne da insulina o altri farmaci iniettabili.

A garanzia della sicurezza di utilizzo dell'ago, deve essere presente un *copriago interno*, che ha la funzione di proteggere l'ago ed evitare punture accidentali. È preferibile che tale copriago interno sia colorato, non trasparente, per facilitarne l'identificazione prima e la rimozione successivamente, per agevolare anche i pazienti anziani o ipovedenti.

Requisito di qualità è la presenza di un *copriago esterno*, che ha la funzione di proteggere il dispositivo ed evitare punture accidentali durante la manovra di avvistamento all'iniettore-penna, facilitare la manovra stessa, e garantire la sterilità del dispositivo (vedi sezione «sicurezza»).

È inoltre un requisito migliorativo la presenza di un cilindro di verifica della funzionalità della penna, a garanzia della corretta somministrazione di insulina.

Sicurezza d'uso		
	Requisito MINIMO	Requisito MIGLIORATIVO
Certificazione ISO 11608-2	■	
Certificato di compatibilità ago-penna rilasciato dal produttore di aghi	■	
Certificato di compatibilità ago-penna rilasciato dal produttore di aghi basato su test di laboratorio		■
Certificato di compatibilità ago-penna rilasciato dal produttore di penne		■
Presenza di copriago interno	■	
Presenza di copriago interno colorato non trasparente		■
Presenza di copriago esterno	■	

Presenza di copriago esterno con cilindro di verifica		■
---	--	---

CARATTERISTICHE FISICHE DI CANNULA E PUNTA

Sia la cannula dell'ago che la punta devono possedere alcune caratteristiche fisiche che possono rendere più efficace e accettabile il loro impiego.

La scelta della *lunghezza dell'ago* da iniezione è cruciale per garantire un assorbimento ottimale dell'insulina³⁻⁷. Per un assorbimento ottimale l'insulina deve essere iniettata nel tessuto sottocutaneo e non nel derma o nel muscolo, per cui la scelta della lunghezza dell'ago è cruciale. Gli standard di cura AMD-SID, il documento di consenso AMD- OSDI-SID e le raccomandazioni internazionali del 2016 definiscono l'ago 4mmx32G quello di scelta per il paziente, in quanto garantisce l'assorbimento ottimale dell'insulina, causa minore ansia, dolore e disagio e comporta una migliore accettazione e aderenza alla terapia. La disponibilità della gamma di aghi di diversa lunghezza non dovrebbe essere considerato un elemento di maggior qualità. Elemento di qualità, come già detto, è la disponibilità all'interno della gamma di prodotti offerti, la presenza del 4mmx32G.

L'iniezione di insulina praticate con un *ago corto e sottile* (es 4mmx32G), dotato di opportuna affilatura, causa minore dolore e disagio ed è preferita dai pazienti, perchè si associa ad un significativo aumento del comfort dell'iniezione, che risulta essere più semplice e meno dolorosa. In questo modo viene garantita una migliore accettazione e aderenza alla terapia. Anche il diametro (G) e l'affilatura dell'ago sono fattori importanti per l'accettazione e il gradimento⁸⁻¹⁰. Elemento di qualità è la disponibilità di studi relativi alla geometria dichiarata.

Anche la *forza di penetrazione* è importante per il confort dell'iniezione, al fine di minimizzare il dolore. Elemento di qualità è la disponibilità di evidenze e/o certificati che dimostrano una più bassa forza di penetrazione^{8,10}.

Requisito di qualità è la *certificazione CE* e la disponibilità di test di verifica circa la compliance alle norme ISO dichiarate².

In base alla ISO 11608-2, la *tolleranza* della lunghezza nominale della cannula dell'ago, riportata sulla confezione del prodotto è di $\pm 1,25$ mm. Questo parametro di riferimento è stato determinato nella prima edizione degli standard ISO, ovvero quando la lunghezza degli aghi disponibili era di 12,7 mm. Con la disponibilità di aghi sempre più corti, il suddetto parametro di tolleranza risulta essere non più applicabile perchè potenzialmente rischioso: un ago dichiarato lungo 4mm potrebbe infatti essere messo in commercio con una lunghezza reale di 2,75mm o di 5,25 mm (quest'ultima lunghezza non compatibile con una corretta iniezione sottocutanea di insulina che eviti il rischio di iniezione intramuscolare)³⁻⁷. Requisito di qualità è la disponibilità di un certificato di produzione secondo standard più elevati, ovvero con tolleranza della lunghezza più stringente rispetto a quanto richiesto dalla ISO, in modo da garantire che la lunghezza effettiva sia il più possibile vicina alla lunghezza nominale dichiarata.

Caratteristiche Fisiche di cannula e punta		
	Requisito MINIMO	Requisito MIGLIORATIVO

Disponibilità di aghi corti (4mm x 32G)	■	
Triplice affilatura	■	
Affilatura con geometria innovativa e ottimizzata della punta		■
Presenza di studi sulla geometria dichiarata		■
Studi attestanti la forza di penetrazione		■
Certificazioni attestanti la forza di penetrazione		■
Certificazione della tolleranza per la lunghezza nominale dichiarata/richiesta	■	■

BENEFICIO PERCEPITO DAL PAZIENTE

Alcune caratteristiche costruttive dell'ago possono comportare un maggiore comfort per il paziente durante l'iniezione^{6,9}

L'*affilatura* dell'ago è un importante elemento per favorire l'accettazione e il gradimento da parte dei pazienti in quanto aumenta il comfort dell'iniezione^{6,8-10}. Elemento di qualità è la geometria della punta innovativa e ottimizzata (vedi sezione «caratteristiche ago e punta»).

La *lubrificazione* della cannula è una caratteristica tecnica importante, anche se ad oggi non sono disponibili evidenze che permettano di classificare il grado di lubrificazione.

La quantità di lubrificante sulla cannula deve essere tale da garantire un'agevole penetrazione dell'ago nella cute, così come l'estrazione atraumatica a fine iniezione. La lubrificazione incide infatti direttamente sul comfort dell'iniezione. Tale caratteristica si riflette sui seguenti parametri:

- Forza di penetrazione: la massima forza necessaria per la punta di un ago lubrificato per penetrare la pelle (maggiore è la forza, maggiore è il dolore percepito)
- Forza di inserimento: la forza di attrito che l'ago incontra durante la fase di «scorrimento» dell'ago nella cute per raggiungere il punto di iniezione (maggiore è la forza, maggiore sarà il trauma tissutale, maggiore sarà il dolore percepito)
- Forza di estrazione: la forza di attrito che l'ago incontra durante la fase di «scorrimento» dell'ago durante la fuoriuscire dal tessuto (maggiore è la forza, maggiore risulterà il trauma ai tessuti, maggiore sarà il dolore percepito)

Requisito di qualità è la disponibilità di evidenze su forza di penetrazione, forza di inserimento e forza di estrazione^{8,10}

Il *flusso* è un elemento importante per il comfort dell'iniezione e per la corretta dose da somministrare⁶. Per questo motivo il diametro esterno (Gauge, G) e l'affilatura dell'ago sono fattori importanti per l'accettazione e il gradimento da parte dei pazienti⁹. Un altro importante attributo di qualità di un ago per penna è la capacità di erogare una corretta dose di farmaco. È quindi importante considerare come parametro di qualità il cosiddetto «Flow Rate», come evidenziato dagli standard di riferimento ISO 11608-2².

Una caratteristica da considerare è quindi il *diametro interno* dell'ago. Con l'assottigliarsi del diametro esterno dell'ago (indicato dall'aumento del G) si verifica infatti un aumento della resistenza al flusso di insulina nella cannula, con conseguente rallentamento della velocità di iniezione e necessità di applicare

una maggiore forza sul pulsante della penna («Thumb Force») per consentire l'erogazione, con evidente disagio per il paziente e rischio di somministrazione di una dose non corretta⁶.

Per ovviare a questo problema, gli aghi di ultima generazione presentano un diametro interno maggiore, a parità di diametro esterno (G), grazie all'assottigliamento della parete dell'ago stesso.

Gli aghi con tecnologia a pareti sottili sono da preferire e risultano appropriati per tutti i pazienti in quanto garantiscono vantaggi in termini di flusso e di facilità d'uso. Sulla base di queste considerazioni, requisito di qualità è il maggior diametro interno a parità di diametro esterno (G dichiarati). Requisito di qualità è inoltre la disponibilità di certificazioni relative al diametro interno e al flusso.

Rappresenta un requisito di qualità la disponibilità di *evidenze o pubblicazioni* che certifichino la preferenza da parte del paziente di uno specifico ago di un determinato produttore (brand) da parte del paziente. A parità di tecnologia, requisito di qualità la disponibilità di evidenze o pubblicazioni che certifichino la preferenza dello specifico brand da parte del paziente.

Benefici percepiti dal paziente		
	Requisito MINIMO	Requisito MIGLIORATIVO
Affilatura con geometria innovativa e ottimizzata della punta		■
Presenza di studi sulla geometria dichiarata		■
Lubrificazione della cannula	■	
Certificazione sulla Forza di penetrazione dell'ago		■
Certificazione sulla Forza di inserimento dell'ago		■
Certificazione sulla Forza di estrazione dell'ago		■
Certificazione sul Diametro interno		■
Certificazione sul Flusso		■
Studi sulle preferenze del paziente per lo specifico ago		■

BENEFICIO CLINICO

La disponibilità di evidenze scientifiche sul beneficio clinico con lo specifico ago è un importante elemento di qualità del prodotto. È auspicabile che un determinato tipo di ago abbia dimostrato effetti favorevoli su: riduzione dei livelli di HbA1c, riduzione di unità di insulina somministrate, riduzione dei casi di lipodistrofia.

Come riportato negli standard di cura e nelle linee guida, la scelta dell'ago e la corretta tecnica iniettiva sono cruciali per garantire un assorbimento ottimale dell'insulina, per favorire il confort del paziente e l'aderenza alla terapia e per il miglior *outcome* clinico^{3,4,11,12}.

L'impiego di un ago corretto e della giusta tecnica iniettiva si associano, infatti, alla somministrazione di una più appropriata dose di insulina, influenzando così positivamente il grado di riduzione di HbA1c e dei casi di lipodistrofia^{11,12}.

Beneficio clinico		
	Requisito MINIMO	Requisito MIGLIORATIVO
Studi sulla riduzione della dose di insulina con lo specifico ago		■
Studi sulla riduzione dei livelli di HbA1c con lo specifico ago		■
Studi sulla riduzione dei casi di lipodistrofia riscontrati con lo specifico ago		■

SOSTENIBILITA' PER IL SISTEMA SANITARIO

Diversi studi hanno dimostrato che la scelta dell'ago corretto e la giusta tecnica iniettiva determinano una riduzione della dose media di insulina somministrata dai pazienti, oltre che la riduzione dei livelli di HbA1c^{13,14}. Entrambi questi aspetti si traducono in una riduzione dei costi della terapia, nel primo caso come conseguenza diretta della riduzione della dose somministrata, nel secondo caso come conseguenza della riduzione dei rischi di complicanze croniche grazie alla riduzione dei livelli di HbA1c (e conseguente riduzione dei costi di gestione di tali complicanze^{13,14}).

Sostenibilità economica		
	Requisito MINIMO	Requisito MIGLIORATIVO
Studi sui minor costi per il SSN con l'utilizzo dello specifico ago		■

SERVIZI DI TRAINING EDUCAZIONALI

Un altro requisito di qualità di tali dispositivi è rappresentato dalla offerta di servizi educazionali/informativi rivolti al personale sanitario ed ai pazienti.

Come evidenziato negli Standard di Cura AMD-SID e nel documento di consenso nazionale AMD-OSDI-SID, è necessaria un'adeguata azione educativa, anche ripetuta nel tempo, da parte del team curante per tutte le persone con diabete che iniziano la terapia iniettiva. Il team di cura deve essere in grado di insegnare e verificare che i pazienti sappiano eseguire tutte le fasi delle tecniche iniettive, a partire dall'autopalpazione delle sedi di iniezione. Il personale infermieristico deve essere formato sulle corrette tecniche iniettive sia per l'uso della penna sia della siringa.

Tali servizi dovrebbero avvalersi, oltre che dei tradizionali supporti cartacei, delle moderne tecnologie multimediali *web-based*.

Servizi di Training Educazionali		
	Requisito MINIMO	Requisito MIGLIORATIVO

Prodotti associati alla fornitura di servizi di training educazionali di tipo cartaceo		■
Prodotti associati alla fornitura di servizi di training educazionali multimediali web-based.		■
Studi sull'efficacia del servizio offerto		■

IMPIEGO CON PENNE PER FARMACI INIETTIVI NON-INSULINICI

La disponibilità di altri farmaci antiiperglicemici iniettivi non-insulinici come gli agonisti del recettore del GLP-1, comporta sempre l'impiego di specifici sistemi per la somministrazione, cioè le penne ed i relativi aghi. È auspicabile che la compatibilità degli aghi commercializzati per la somministrazione di insulina sia attestata anche per i sistemi di iniezione e per le caratteristiche fisico-chimiche delle soluzioni dei farmaci non insulinici.

Compatibilità per sistemi di iniezione per farmaci non insulinici		
	Requisito MINIMO	Requisito MIGLIORATIVO
Certificazione di compatibilità	■	
Studi sulla compatibilità		■

SISTEMA INTEGRATO DI PROTEZIONE DEGLI AGHI

Per l'utilizzo dell'ago in ambiente protetto (ospedali, case di cura, servizi di assistenza domiciliare, aree di emergenza, ambulatori, ambulanze...) oltre alle caratteristiche affrontate in precedenza, è necessario garantire la sicurezza dell'operatore sanitario dalle punture accidentali (PA) e valutare quindi tecnicamente anche il meccanismo di protezione integrato o meccanismo di sicurezza (MDS). Per tutte le informazioni riguardanti la normativa di riferimento per la prevenzione da ferite da taglio, si rimanda al Dlg 19 febbraio 2014, n. 19 (attuazione della Direttiva 2010/32/EU del Consiglio del 10 maggio 2010) e al Dlg 81/2008 (noto come "Testo Unico sulla salute e sicurezza del lavoro")¹⁴⁻¹⁶.

Tra le diverse modalità di esposizione al sangue, infatti, la puntura accidentale risulta quella più diffusa, ricorrente e pericolosa. Per tali ragioni è importante disporre di dispositivi medici progettati e realizzati in modo da essere, il più possibile, intrinsecamente sicuri. Un dispositivo medico "protetto" ben progettato riduce al minimo il rischio di puntura accidentale perchè incorpora un meccanismo di sicurezza che dovrebbe proteggere sia durante sia dopo l'uso, e anche nella fase di l'eliminazione del dispositivo stesso^{17,18}.

La normativa di riferimento di cui sopra, non ha lo scopo di declinare le caratteristiche di ogni singolo dispositivo medico protetto in commercio. Per tali aspetti si rimanda ai documenti di tipo clinico-operativo, approvati dalle società scientifiche del settore diabetologico.

La prima caratteristica peculiare del dispositivo ago per penna è la presenza di due punte e quindi di due parti taglienti: la punta che penetra nella cute del paziente (punta-paziente) e la punta che penetra il gommino della cartuccia della penna (punta-cartuccia). Poichè la puntura accidentale può potenzialmente succedere anche durante lo smaltimento, il dispositivo protetto dovrebbe garantire la protezione di entrambe le punte: requisito di qualità è dunque la presenza di due distinti meccanismi di sicurezza.

La seconda caratteristica da considerare è strettamente e intrinsecamente connessa all'erogatore penna. L'iniettore a penna è un dispositivo medico personale (*ad personam*) e quindi non può essere ceduto e/o condiviso e/o utilizzato per più pazienti, poichè già dopo il primo utilizzo il farmaco in esso contenuto viene contaminato da materiale biologico del paziente.¹⁹⁻²²

La penna quindi non deve essere considerata come un flacone, che è sterile e lo rimane per tutto il tempo in cui viene utilizzato. Per questo motivo anche l'intervallo di tempo che passa tra l'avvitamento dell'ago sulla penna e l'iniezione è, se pur potenzialmente breve, cruciale: in questo frangente il tagliente dell'ago per penna, cioè la punta paziente che sporge, deve essere il più possibile coperto e protetto, per evitare la puntura accidentale anche prima dell'iniezione. Inoltre, se pur coperto e protetto, deve essere comunque possibile verificare visivamente lo stato di attivazione del MDS, per evitare che l'operatore rimuova l'ago e inavvertitamente incorra in una PA.^{23,24}

Infine, un aspetto non meno importante da considerare è la lunghezza dell'ago (si rimanda al documento "Standard italiani per la cura del diabete mellito 2018" per la tematica in generale). Nello specifico si sottolinea che la manovra della plica cutanea rappresenta, già di per sé, un rischio di PA per l'operatore, pertanto è fondamentale, anche in ambiente protetto, l'utilizzo di aghi corti che non necessitano l'esecuzione della manovra.

Sistema di protezione integrato per uso in ambiente protetto		
	Requisito MINIMO	Requisito MIGLIORATIVO
Meccanismo di sicurezza (MDS) per la punta paziente integrato al dispositivo (e non un accessorio)	■	
Protezione della punta paziente dopo l'avvitamento dell'ago alla penna e prima dell'iniezione	■	
L'attivazione del MDS della punta paziente crea una barriera PERMANENTE e IRREVERSIBILE tra l'operatore e l'ago anche durante e dopo lo smaltimento	■	
L'attivazione del MDS è facilmente verificabile (con un segnale visivo e/o sonoro)	■	
Disponibilità di ago corto la cui lunghezza non richieda la plica cutanea	■	
Supporto di idonei programmi di addestramento all'uso (training formativo a cura dello staff aziendale e/o cartaceo)	■	
Supporto di idonei programmi audio-video di addestramento all'uso		■
Presenza di MDS per la punta cartuccia integrato al dispositivo (e non un accessorio)		■
L'attivazione del MDS della punta cartuccia (se presente) crea una barriera PERMANENTE e IRREVERSIBILE tra l'operatore e l'ago anche durante e dopo lo smaltimento	■	

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

Il raggiungimento ed il mantenimento di un buon controllo glicemico è l'obiettivo della cura del diabete al fine di prevenire le complicanze croniche della malattia stessa. Nonostante i progressi ottenuti nella terapia iniettiva e negli strumenti per la auto-somministrazione dei farmaci, rimangono ancora zone d'ombra che meritano di essere approfondite. Un problema clinico importante correlato all'uso pratico, infatti, è quello degli aghi "stortati" o "piegati" durante il loro (improprio) utilizzo quotidiano (25). Nel documento si è sottolineato l'impegno tecnologico profuso dalle maggiori aziende nel proporre aghi sempre più corti, più sottili, più affilati, con indubbio beneficio per i pazienti (specie per i più piccoli). Il mondo diabetologico, però, si dovrebbe confrontare con il maggior rischio di malfunzionamento correlabile proprio a imprevedibile "stortature" degli aghi (sia dalla parte paziente, sia dalla parte penna). La riduzione dei gauge e della lunghezza degli aghi per penne da insulina (o per altri farmaci iniettabili) stimola certamente la compliance e l'aderenza del paziente alla terapia, ma non deve compromettere la "resistenza" degli stessi aghi finalizzata alla reale possibilità di penetrare la barriera cutanea (da un lato) e sintetica (il polimero della cartuccia del farmaco contenuto nella penna). I medici dovrebbero considerare il rischio che un ago possa piegarsi per una manovra iniettiva imperfetta, causando un potenziale scompenso glicemico: un ago storto non solo non consente l'immissione della giusta quantità di farmaco nel momento dell'iniezione, ma determina anche un aumento della pressione nella cartuccia del "sistema penna". La successiva iniezione, quindi, potrebbe erogare un volume terapeutico diverso da quello desiderato. Le aziende produttrici di aghi dovrebbero prendere in considerazione questa possibilità di "piegature anomale" sviluppando test pre- e post-marketing finalizzati alla verifica "real world" sull'utilizzo degli aghi non solo da parte di tecnici o sanitari (già esperti nella gestione dei sistemi iniettabili), ma anche da parte di pazienti o persone (care-giver) che potrebbero trovarsi nella necessità di somministrare terapie sottocute.

REFERENZE BIBLIOGRAFICHE

1. Bedini R, Filippini P, Ioppolo P et al. Valutazione meccanica e ultrastrutturale di materiali per confezionamento di dispositivi medici, prima e dopo processi di sterilizzazione. Istituto Superiore di Sanità, RAPPORTI ISTISAN 12/11, 2012.
2. Needle-based injection systems for medical use — Requirements and test methods — Part 2: Needles; ISO 11608-2 Second edition 2012-04-01
3. Standard italiani per la cura del diabete mellito 2016; www.standarditaliani.it; Associazione Medici Diabetologi (AMD) e Società Italiana di Diabetologia (SID), Tavolo di lavoro AMD-OSDI-SID 20 giugno 2016
4. Gentile S, Armentano V, Cucco L et al. Gruppo intersocietario AMD-OSDI. Documento di Consenso su Gestione e Utilizzo dei Sistemi Iniettabili dell'insulina in Ospedale. 16 maggio 2017; disponibile in <http://aemmedi.it/amd-osdi-terapia-iniettiva/>
5. Gentile S, Giancaterini A, Cucco L et al. Raccomandazioni per una corretta tecnica iniettiva e per la prevenzione delle lipodistrofie e del rischio di punture accidentali. *Il Giornale di AMD*, 2015;18:209-217
6. Frid AH, Kreugel G, Grassi G et al. New Insulin Delivery Recommendations. *Mayo Clin Proc.* 2016; 91(9):1231-1255.
7. Gibney MA, Arce CH, Byron KJ, et al. Skin and subcutaneous adipose layer thickness in adults with diabetes at sites used for insulin injections: implications for needle length recommendations. *Curr Med Res Opin.* 2010 ;26(6):1519-1530.

8. Præstmark KA, Jensen ML, Madsen NB, et al. Pen needle design influences ease of insertion, pain, and skin trauma in subjects with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2016; 15;4(1):e000266.
9. Aronson R. The Role of Comfort and Discomfort in Insulin Therapy. *Diabetes Technol Ther* 2012; 14(8):741-747.
10. Hirsch L, Gibney M, Berube J et al. Impact of a Modified Needle Tip Geometry on Penetration Force as well as Acceptability, Preference, and Perceived Pain in Subjects with Diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2012r 1;6(2):328-335.
11. Frid AH, Hirsch LJ, Menchior AR, et al. Worldwide Injection Technique Questionnaire Study: Population Parameters and Injection Practices. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(9):1212-1223.
12. Frid AH, Hirsch LJ, Menchior AR, et al. Worldwide Injection Technique Questionnaire Study: Injecting Complications and the Role of the Professional. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(9):1224-1230.
13. Grassi G, Scuntero P, Trepiccioni R, et al Optimizing insulin injection technique and its effect on blood glucose control. *J Clin Transl Endocrinol*. 2014 23;1(4):145-150.
14. DECRETO LEGISLATIVO 19 febbraio 2014, n. 19 Attuazione della direttiva 2010/32/UE che attua l'accordo quadro, concluso da HOSPEEM e FSESP, in materia di prevenzione delle ferite da taglio o da punta nel settore ospedaliero e sanitario. (14G00031) (GU n.57 del 10-03-2014)
15. Direttiva 2010/32/EU del Consiglio del 10 maggio 2010. Attuazione dell'accordo quadro, concluso da HOSPEEM e FSESP, in materia di prevenzione delle ferite da taglio o da punta nel settore ospedaliero e sanitario (GU UE 1.6.2010, L134/66)
16. DECRETO LEGISLATIVO 9 aprile 2008, n. 81. Attuazione dell'articolo 1 della legge 3 agosto 2007, n. 123, in materia di tutela della salute e della sicurezza nei luoghi di lavoro. (GU Serie Generale n.101 del 30-04-2008 - Suppl. Ordinario n. 108).
17. Gruppo di studio "PHASE". Prevenzione dell'esposizione occupazionale al rischio biologico_Derivante da lesione percutanea accidentale (puntura, ferita, taglio) nel settore ospedaliero e sanitario. Compendio tecnico e raccomandazioni per il recepimento e l'attuazione in Italia della Direttiva 2010/32/UE. Luglio 2012.
18. Gruppo di studio "PHASE". Rischio biologico e punture accidentali negli operatori sanitari._Manuale tecnico-operativo ._Lauri Edizione; Anno Edizione 2003
19. Sonoki K, Yoshinari M, Iwase M et al. Regurgitation of blood into insulin cartridges in the pen-like injectors. *Diabetes Care*. 2001;24(3):603-604.
20. Shikata T, Karasawa T, Abe K, et al Hepatitis B e antigen and infectivity of hepatitis B virus. *J Infect Dis*. 1977;136(4):571-576.
21. Scioli D, Pizzella T, Vollaro L et al. The action of VIRKON No Foam on the hepatitis B virus. *Eur J Epidemiol*. 1997;13(8):879-883.
22. Herdman M, Larck C, Hoppe Schliesser S et al. Biological contamination of insulin pens in a hospital setting. *Am J Health Syst Pharm*. 2013;70(14):1244-1248.
23. Strauss K; WISE Consensus Group. WISE recommendations to ensure the safety of injections in diabetes. *Diabetes Metab*. 2012 Jan;38 Suppl 1:S2-8.
24. Costigliola V, Frid A, Letondeur C et al. Needlestick injuries in European nurses in diabetes. *Diabetes Metab*. 2012;38 Suppl 1:S9-14.
25. Bossi AC, Ansah EO. Bent needles: another problem in glycaemic control. *Diabetes Care*. 2007;31(10), e70. doi: 10.2337/dc08-0932.

APPENDICE 1

Normativa per la commercializzazione

Gli aghi per penna sono considerati dispositivi medici a bassa tecnologia, sebbene siano uno strumento terapeutico prescritti secondo criteri clinici e di appropriatezza da personale esperto.

Secondo la Direttiva 93/42/CEE recepita in Italia con Decreto lgs. 24 febbraio 1997, n. 46

gli aghi per penna da insulina sono dispositivi medici di classe IIa, cioè dispositivi di tipo invasivo chirurgico (perchè destinati a penetrare attraverso la superficie corporea), per utilizzo temporaneo (poichè la durata continua prevista è inferiore a 60 minuti) .

Il requisito minimo per l'immissione in commercio e la messa in servizio, nel territorio italiano, di tali dispositivi è la marcatura CE.

La marcatura CE è un'attestazione di conformità di prodotto sottoscritta obbligatoriamente da parte di chi lo immette in commercio o in servizio. Non è quindi un riconoscimento della qualità del prodotto ma piuttosto un adempimento obbligatorio per legge e si basa generalmente su un'autodichiarazione da parte del fabbricante.

Ai fini della marcatura CE, per i dispositivi di classe IIa, non è previsto l'obbligo dell'esecuzione di studi clinici: ne consegue che in tale settore, la sicurezza e l'efficacia delle prestazioni di certo dispositivo messo in commercio vengono spesso "dimostrate" con i dati forniti dalla letteratura scientifica relativi a studi clinici presentati su prodotti della stessa categoria. L'ente responsabile del rilascio dell'attestazione è tenuto a valutare se i dati clinici presentati dal fabbricante siano adeguati e sufficienti. In caso contrario, la marcatura CE non viene rilasciata e viene raccomandato lo svolgimento di ulteriori indagini verifiche. È ovvio che la possibilità di riferirsi a studi clinici relativi alla stessa tipologia di prodotti, può comportare la messa in commercio di prodotti qualitativamente molto eterogenei tra loro.

La marcatura CE si rifà quindi principalmente alla conformità di requisiti essenziali relativi alla sicurezza e salute dell'utilizzatore del prodotto, mentre la valutazione della qualità prestazione o delle caratteristiche tecniche del prodotto esula dal campo di applicazione della marcatura CE e rientra invece nel compito degli organismi di normazione o Organismi Notificanti) (ISO, International Organization for Standardization) (1).

Per gli aghi per penna, lo Standard di riferimento è l'ISO 11608-2 Second Edition 2012-04-01.

Il compito principale della ISO è favorire in tutto il mondo la normalizzazione e pubblicare le norme tecniche internazionali con lo scopo di "favorire scambi di beni e servizi": ciò significa che la ISO di riferimento 11608-2 Second Edition 2012-04-01 non entra nel merito della valutazione clinica e/o dei benefici per i pazienti.

L'aderenza alla ISO 11608-2 attesta il rispetto da parte del fabbricante di parametri e requisiti tecnici inerenti il processo produttivo. Anche in questo caso però, si tratta di caratteristiche prettamente tecniche di base che nulla hanno a che vedere con la valutazione dell'impatto clinico del prodotto sul paziente.

Il Ministero della salute, come autorità competente, procede all'attività di controllo tramite azioni di sorveglianza sui dispositivi medici presenti sul mercato eventualmente disponendo il ritiro dei prodotti per i quali emergessero dei rischi dall'impiego su ampia scala e a lungo termine.

Appendice 2: **AZIENDE CHE VENDONO AGHI PER PENNA DA INSULINA IN ITALIA (Da IMS HEALTH, febbraio 2018)**

BECTON DICKINSON, BEIPU, BIOSEVEN, BRAUN B; CHEMIL, CLINI-LAB, CODISAN, CONTINUUM HEALTH CARE, CORMAN, DESA PHARMA, DF ITALIA, DIEFFE INTERNATIONAL, DIFAR DISTRIBUTION, EXXE, FARMACZABBAN, FEDERFARMA.CO, FUTURE PHARMA, GIMA, IRIS MEDICAL, MAGI, MIDHEALTHCARE, MEDICAL DI FRANCES, MEDICAL PHARMA, MEDIFARMA, MENARINI, METER, NOVO NORDISK, PENTAFERTE, PIETRASANTA PHARMA, PIKDARE (EX ARTSANA), PROMISEMED MEDICAL, RAYS, ROCHE DIABETES C.I., ROSSLER PHARMA, SVAS BIOSANA, TERUMO IT, YPSOMED.

APPENDICE 3

Sterilità			
	Requisito MINIMO	Requisito MIGLIORATIVO	Metodo di Verifica
Sterilità	■		Scheda Tecnica
Sterilizzazione fisica a raggi γ		■	Scheda Tecnica
Sigillo di garanzia resistente (ad es. Realizzato con carta/copolimeri)		■	Osservazione Diretta
Sicurezza d'uso			
	Requisito MINIMO	Requisito MIGLIORATIVO	Metodo di Verifica
Certificazione ISO 11608-2	■		Scheda Tecnica
Certificato di compatibilità ago-penna rilasciato dal produttore di aghi	■		Certificato
Certificato di compatibilità ago-penna rilasciato dal produttore di aghi basato su test di laboratorio		■	Report dei effettuati
Certificato di compatibilità ago-penna rilasciato dal produttore di penne		■	Certificato
Presenza di copriago interno	■		Scheda tecnica Osservazione Diretta
Presenza di copriago interno colorato non trasparente		■	Scheda tecnica Osservazione Diretta
Presenza di copriago esterno	■		Scheda tecnica Osservazione Diretta
Presenza di copriago esterno con cilindro di verifica		■	Osservazione Diretta
Caratteristiche Fisiche di cannula e punta			
	Requisito MINIMO	Requisito MIGLIORATIVO	Metodo di Verifica
Disponibilità di aghi corti (4mm x 32G)	■		Scheda Tecnica
Tripla affilatura	■		Scheda Tecnica
Affilatura con geometria innovativa e ottimizzata della punta		■	Scheda Tecnica
Presenza di studi sulla geometria dichiarata		■	Studi
Studi attestanti la forza di penetrazione		■	Studi (< forza= > qualità)
Certificazioni attestanti la forza di penetrazione		■	Report dei test effettuati (< forza= > qualità)
Certificazione della tolleranza per la lunghezza nominale dichiarata/richiesta	■	■	Certificato (< tolleranza = > qualità Si suggerisce di esprimerlo in %)

Benefici percepiti dal paziente			
	Requisito MINIMO	Requisito MIGLIORATIVO	Metodo di Verifica
Affilatura con geometria innovativa e ottimizzata della punta		■	Scheda Tecnica
Presenza di studi sulla geometria dichiarata		■	Studi
Lubrificazione della cannula	■		Scheda Tecnica
Certificazione sulla Forza di penetrazione dell'ago		■	Report dei test effettuati
Certificazione sulla Forza di inserimento dell'ago		■	Report dei test effettuati
Certificazione sulla Forza di estrazione dell'ago		■	Report dei test effettuati
Certificazione sul Diametro interno		■	Report dei test effettuati (a parità di Gauge, > interno = > qualità)
Certificazione sul Flusso		■	Report dei test effettuati (a parità di Gauge > flusso = > qualità)
Studi sulle preferenze del paziente per lo specifico ago		■	Studi
Beneficio clinico			
	Requisito MINIMO	Requisito MIGLIORATIVO	Metodo di Verifica
Studi sulla riduzione della dose di insulina con lo specifico ago		■	Studi
Studi sulla riduzione dei livelli di HbA1c con lo specifico ago		■	Studi
Studi sulla riduzione dei casi di lipodistrofia riscontrati con lo specifico ago		■	Studi
Sostenibilità economica			
	Requisito MINIMO	Requisito MIGLIORATIVO	Metodo di Verifica
Studi sui minor costi per il SSN con l'utilizzo dello specifico ago		■	Studi
Servizi di Training Educazionali			
	Requisito MINIMO	Requisito MIGLIORATIVO	Metodo di Verifica
Prodotti associati alla fornitura di servizi di training educazionali di tipo cartaceo		■	Osservazione Diretta
Prodotti associati alla fornitura di servizi di training educazionali multimediali web-based.		■	Piattaforma/Portale (verificare la completezza delle informazioni, > completezza = > qualità)
Studi sull'efficacia del servizio offerto		■	Studi
Compatibilità per sistemi di iniezione per farmaci non insulinici			
	Requisito MINIMO	Requisito MIGLIORATIVO	
Certificazione di compatibilità	■		Report dei tests effettuati
Studi di compatibilità		■	studi

Sistema integrato di protezione per l'uso in ambiente protetto			
	Requisito MINIMO	Requisito MIGLIORATIVO	Metodo di Verifica
Meccanismo di sicurezza (MDS) per la punta paziente integrato al dispositivo (e non un accessorio)	■		Scheda Tecnica Osservazione Diretta
Protezione della punta paziente dopo l'avvitamento dell'ago alla penna e prima dell'iniezione	■		Osservazione Diretta
L'attivazione del MDS della punta paziente crea una barriera PERMANENTE e IRREVERSIBILE tra l'operatore e l'ago anche durante e dopo lo smaltimento	■		Osservazione Diretta e Prova Pratica
L'attivazione del MDS è facilmente verificabile (con un segnale visivo e/o sonoro)	■		Osservazione Diretta Prova Pratica (punteggio massimo per la presenza di entrambi i tipi di segnale; > punteggio al segnale visivo rispetto al sonoro)
Disponibilità di ago corto la cui lunghezza non richieda la plica cutanea	■		Scheda Tecnica Osservazione Diretta
Supporto di idonei programmi di addestramento all'uso (training formativo a cura dello staff aziendale e/o cartaceo)	■		Attenta valutazione della proposta offerta (punteggio massimo per la presenza di entrambi i tipi di supporto; > punteggio al training rispetto al cartaceo)
Supporto di idonei programmi audio-video di addestramento all'uso		■	Osservazione diretta e valutazione attenta del/i video offerto/i
Presenza di MDS per la punta cartuccia integrato al dispositivo (e non un accessorio)		■	Scheda Tecnica
L'attivazione del MDS della punta cartuccia (se presente) crea una barriera PERMANENTE e IRREVERSIBILE tra l'operatore e l'ago anche durante e dopo lo smaltimento	■		Osservazione Diretta e Prova Pratica