

FOCUS

farmacovigilanza



► M A G G I O 2 0 1 4 ◀

Farmaci e stupefacenti online: un rischio reale

Giovanni Serpelloni¹ e Claudia Rimondo²

¹ Dipartimento Politiche Antidroga,
Presidenza del Consiglio dei Ministri
² Sistema Nazionale di Allerta Precoce,
Dipartimento Politiche Antidroga

Le nuove sostanze psicoattive (NSP) e la commercializzazione in Internet

In questi ultimi anni le Nazioni Unite e l'Unione Europea hanno più volte segnalato la comparsa, sul mercato illecito delle sostanze stupefacenti, di nuove sostanze psicoattive (NSP) di origine prettamente sintetica, con caratteristiche farmacologiche e tossicologiche particolarmente pericolose. Si tratta soprattutto di cannabinoidi e catinoni sintetici, piperazine, triptamine, fenetilammine, benzofurani, eccetera, molecole dall'elevata tossicità, responsabili di oltre 70 intossicazioni nel nostro Paese e di decine di decessi in Europa e negli Stati Uniti. In Italia, sono oltre 300 le nuove sostanze psicoattive registrate dal 2009 e il loro numero risulta in continua e rapida crescita.¹ Il mercato delle nuove sostanze psicoattive va di pari passo con quello dei farmaci contraffatti o di vendita illegale, resi disponibili a prezzi ridotti, senza l'obbligo di presentare alcuna prescrizione medica.

In questo scenario Internet fornisce una grande quantità di informazioni su farmaci e sostanze psicoattive, anche se purtroppo si tratta spesso di informazioni imprecise, inaffidabili e fuorvianti.² Esso rende disponibile l'accesso a tali prodotti a un numero infinito di clienti, dislocati ovunque, non richiede particolari investimenti da parte dei fornitori, garantisce l'anonimato degli acquirenti, è disponibile 24 ore su 24.³ Secondo l'Osservatorio Europeo sulle Droghe e le Tossicodipendenze, i siti online che commercializzano sostanze stupefacenti in Europa sono quadruplicati dal 2010 al 2012, passando da 170 a 693 in soli 2 anni.⁴ L'offerta di farmaci online è un fenomeno che invade quo-

tidianamente le email di milioni di cittadini, attraverso una pubblicità pressante e ingannevole, con offerte di medicinali per la cura di molte malattie e disturbi (obesità, calvizie, prestazioni sessuali e sportive, eccetera).

I siti presso cui è possibile acquistare direttamente farmaci senza prescrizione medica sono definiti "farmacie online". I clienti italiani hanno tuttora una limitata attitudine agli acquisti in rete, rispetto ad altri Paesi europei (la normativa nazionale non consente la vendita di farmaci attraverso la rete), ma si stima che gli italiani che hanno fatto ricorso alle farmacie online estere siano diverse centinaia di migliaia.

Le modalità di compravendita

Le nuove sostanze psicoattive e i farmaci possono venire acquistati utilizzando carte di credito tradizionali o prepagate; i prodotti vengono spediti direttamente a casa, attraverso i normali corrieri postali, in confezioni del tutto anonime. Molto spesso, all'interno delle confezioni vengono inseriti gadget, che consistono in piccoli quantitativi di sostanze che servono a creare curiosità nel consumatore e a fidelizzarlo.

Le organizzazioni offrono le nuove sostanze psicoattive o i farmaci attraverso i cosiddetti siti "vetrina", che pubblicizzano le sostanze con fantasiosi nomi commerciali, accompagnati da confezioni policrome e particolarmente attraenti, oppure siti che vendono nuove sostanze psicoattive come prodotti per la ricerca chimica. Le nuove sostanze psicoattive e i farmaci vengono commercializzati anche attraverso siti di annunci commerciali, dove è possibile postare messaggi di vendita o acquisto di prodotti generalmente innocui (macchine, attrezzi per giardinaggio, eccetera). In questo caso, le sostanze vengono proposte in sezioni del sito normalmente dedicate alla vendita di prodotti generici e quindi mascherate tra essi.

Un problema di sanità pubblica

La disponibilità su Internet di sostanze psicoattive, legali e illegali, e di farmaci venduti senza prescrizione medica rap-

>> segue a pagina 8

Sommario

- 2 Continua l'aumento delle segnalazioni spontanee
- 4 I fatti della querelle tra bevacizumab e ranibizumab
- 6 Sicurezza degli antiematici nei bambini
- 7 Tre casi di angina allergica

WWW.FARMACOVIGILANZA.EU

il sito per rimanere aggiornati
sulla sicurezza dei farmaci

L'insostenibile successo della segnalazione spontanea

Anche quest'anno l'AIFA pubblicherà un resoconto con i dati della segnalazione spontanea del 2013 all'interno del rapporto OsMed, che verrà presentato durante l'estate. In attesa di questo rapporto dettagliato analizziamo come ogni anno anche su *Focus Farmacovigilanza* la situazione.

Pur escludendo quelle di letteratura (che sono quasi 3.000) le segnalazioni inserite nella Rete nazionale di farmacovigilanza nel corso del 2013 sono state 41.000, equivalenti a un tasso di 685 segnalazioni per milione di abitanti. L'incremento rispetto al 2012 è stato consistente (+41%), molto elevato per i farmaci (+47%) e appena accennato per i vaccini (+0,2%). Ancora una volta sono molti gli aspetti positivi della situazione. Abbiamo già ricordato in passato il peso che hanno i progetti di farmacovigilanza attiva finanziati dall'AIFA. Nel triennio 2010-2012 sono stati finanziati 139 progetti regionali e 8 progetti interregionali in 19 Regioni (per il dettaglio http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Rapporto_farmacovigilanza_attiva.pdf). Nel 2013 con l'Accordo Stato-regioni 2010-2011 è iniziata l'assegnazione dei nuovi fondi, con una sensibile riduzione della disponibilità.

La tabella 1 riassume la situazione delle segnalazioni. L'incremento delle segnalazioni è comune a quasi tutte le regioni, soprattutto nella parte relativa ai farmaci. Lombardia e Toscana si confermano ai primi posti sia come numero di segnalazioni sia come tasso, che supera le 1.300 segnalazioni per milione di abitanti. Da sottolineare è il forte incremento nel Veneto.

Più articolata è invece la situazione dei vaccini. Il consistente calo di segnalazioni in Lombardia e Toscana, legato al termine di un progetto attivo sul vaccino HPV, è compensato da un incremento in molte altre regioni.

Tra i primi al mondo

Complessivamente il tasso di segnalazione in Italia nel 2013 è di 685 segnalazioni per milione di abitanti, valore che colloca l'Italia tra i primi Paesi nel mondo. Secondo i dati del Centro del-

Tabella 1 - Andamento delle segnalazioni in Italia (anno 2013)

Regione	N. segnalazioni	Tasso per milione	Differenza con il 2012		
			Totale	Farmaci	Vaccini
Abruzzo	143	109,0	-56%	-58%	-22%
Basilicata	288	499,8	55%	58%	0%
Calabria	1.151	587,8	149%	152%	89%
Campania	4.190	726,2	128%	132%	20%
Emilia-Romagna	3.128	714,6	58%	67%	15%
Friuli Venezia-Giulia	618	505,8	70%	77%	34%
Lazio	1.644	295,8	79%	78%	86%
Liguria	385	246,0	90%	45%	950%
Lombardia	13.451	1.373,3	16%	24%	-55%
Marche	464	300,3	18%	15%	45%
Molise	35	111,7	40%	67%	-100%
Pr. Aut. di Bolzano	105	206,0	-12%	-26%	23%
Pr. Aut. di Trento	115	216,9	-31%	-36%	-20%
Piemonte	3.915	895,1	86%	85%	108%
Puglia	1.051	259,5	-20%	-14%	-49%
Sardegna	369	224,9	87%	109%	-8%
Sicilia	1.444	288,8	81%	82%	76%
Toscana	4.817	1.304,4	8%	16%	-34%
Umbria	145	163,6	12%	19%	-31%
Valle d'Aosta	27	211,2	23%	29%	0%
Veneto	3.388	694,0	141%	149%	123%

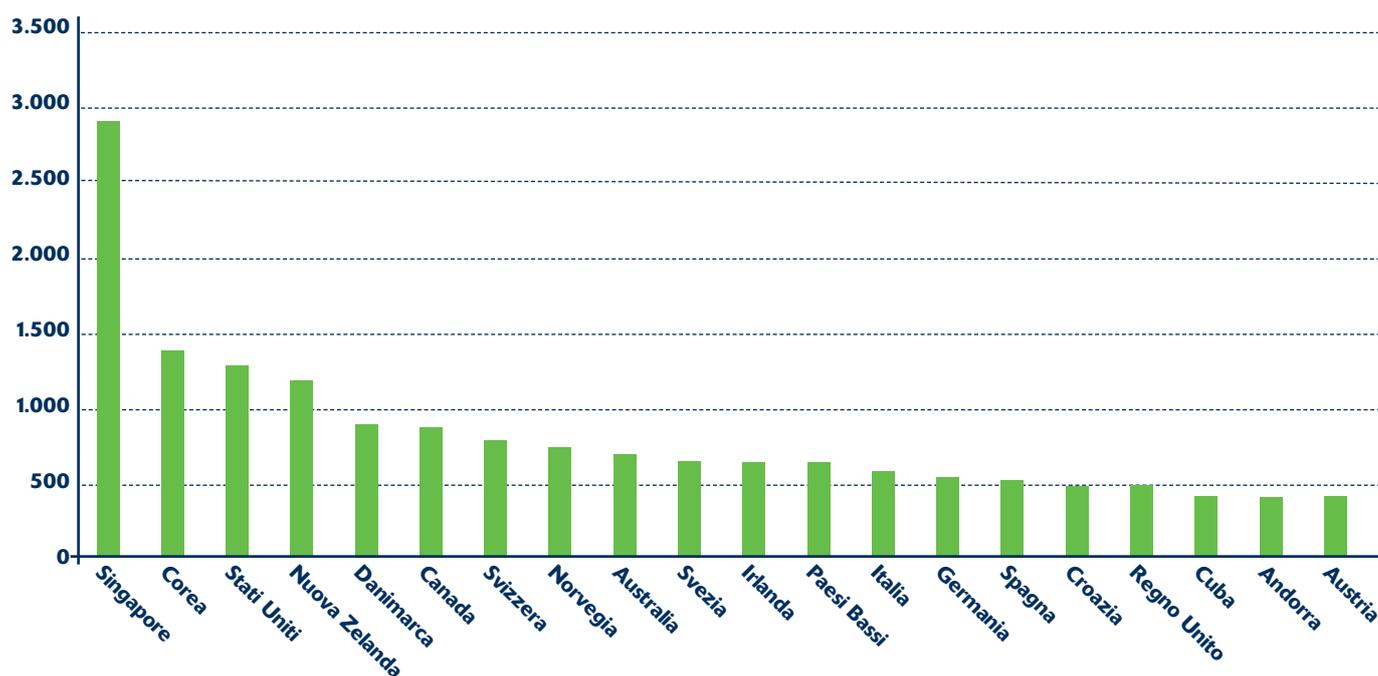
l'OMS di Uppsala, valutando il periodo marzo 2009-marzo 2014 l'Italia è al tredicesimo posto come tasso di segnalazione (Figura 1).

Oltre la metà delle segnalazioni provengono da medici ospedalieri, ma sono in incremento le segnalazioni da parte di quasi tutte le figure professionali. Complessivamente gli operatori sanitari che hanno inviato almeno una segnalazione nel 2013 sono stati quasi 11.000. Tra questi sono in aumento i medici di medicina generale. Le loro segnalazioni sono il 7% del totale ma sono in aumento del 25% rispetto al 2012, con un incremento del 35% nel numero di segnalatori. Le segnalazioni dirette da parte dei cittadini sono circa l'8% del totale. Molte di queste schede sono legate al progetto che ha coinvolto le farmacie territoriali e di cui abbiamo già parlato nell'articolo sulla segnalazione spontanea lo scorso anno.

La tabella 2 mostra i 20 farmaci più segnalati negli ultimi 3 anni (escluden-

do i vaccini). La lista include essenzialmente anticoagulanti, antiaggreganti, antibiotici, FANS e antitumorali. Va sottolineato nel 2013 il calo di segnalazioni da lenalidomide e docetaxel e l'incremento delle segnalazioni da ibuprofene, ketoprofene, levofloxacina e paclitaxel.

La situazione della segnalazione spontanea in Italia è quindi molto positiva. L'alto numero di segnalazioni consente una analisi efficace dei segnali, condotta periodicamente dall'AIFA insieme ai centri regionali di farmacovigilanza sia sui dati nazionali sia su quelli di Eudravigilance (per i farmaci per i quali l'Italia è Reference Member State a livello europeo). I segnali più interessanti vengono pubblicati sul sito dell'AIFA. Nel corso del primo semestre 2013 sono stati commentati le raddomiolisi da allopurinolo, l'uso *off label* del keto-rolac e il rigetto di trapianto di rene per interazione tra macrogol e ciclosporina. Già da qualche anno ci domandiamo

Figura 1. Numero di report nel database dell'OMS per milione di abitanti e per anno tra marzo 2009 e marzo 2014

 tratta da <http://www.who-umc.org/graphics/28089.pdf>

fino a quando potrà continuare questa crescita impetuosa. Nei primi 4 mesi del 2014 il numero delle schede è in ulteriore incremento del 9% rispetto allo

stesso periodo del 2013, nonostante il calo nei fondi della farmacovigilanza accennato in precedenza. Il vero problema ormai è la sostenibilità del sistema

nella gestione di un numero così alto di segnalazioni. Tutte le segnalazioni in Italia, anche quando vengono inviate come allegato di posta elettronica, sono inserite manualmente nella Rete nazionale di farmacovigilanza codificando le informazioni relative a farmaci, reazioni e patologie.

Il carico di lavoro dei responsabili di farmacovigilanza delle ASL che, oltre al lavoro dell'inserimento, prevede la risposta alle richieste delle aziende farmaceutiche e le attività di formazione/informazione per i segnalatori, ha ormai raggiunto in molte strutture livelli di lavoro non più sostenibili, considerando anche che la farmacovigilanza per questi operatori è solo uno dei loro compiti. Anche i centri regionali di farmacovigilanza, direttamente coinvolti in molte attività descritte nelle Linee guida e nelle procedure operative standard dell'AIFA, sono in difficoltà, principalmente per la carenza di personale strutturato. La digitalizzazione dell'invio delle segnalazioni, presente in molti Paesi ma non ancora attiva in Italia, è ormai una necessità e l'AIFA sta lavorando su questo punto.

Sarebbe anche importante organizzare meglio compiti e ruoli di responsabili locali e centri regionali, cercando di ottimizzare il lavoro ed evitando inutili ridondanze.

Tabella 2 - I 20 farmaci più segnalati negli ultimi 3 anni (vaccini esclusi)

Farmaco	2011	Rango 2011	2012	Rango 2012	2013	Rango 2013	Totale
Warfarin	663	2	1.347	1	2.165	1	4.178
Amoxicillina/ Acido clavulanico	750	1	1.070	2	2.125	2	3.948
Acido acetilsalicilico	576	3	933	3	1.404	3	2.919
Amoxicillina	420	5	585	4	790	5	1.804
Ketoprofene	392	6	553	6	840	4	1.797
Oxaliplatino	305	7	544	7	645	8	1.508
Ibuprofene	262	9	382	9	653	6	1.315
Lenalidomide	421	4	582	5	263	36	1.275
Levofloxacina	233	14	374	10	650	7	1.281
Paracetamolo	252	11	350	13	556	9	1.182
Ceftriaxone	262	9	338	14	504	11	1.127
Paclitaxel	186	23	290	18	526	10	1.043
Iomeprolo	241	12	283	20	470	13	1.026
Docetaxel	274	8	292	16	414	17	1.004
Diclofenac	226	15	292	16	451	15	1.000
Fluorouracile	201	18	275	21	484	12	999
Clopidogrel	184	25	304	15	452	14	980
Bevacizumab	235	13	366	12	285	30	911
Claritromicina	192	20	251	22	429	16	914
Ciprofloxacina	205	17	239	23	397	19	881



La storia della multa da 180 milioni di euro sanzionata dall'antitrust a Roche e Novartis

I fatti e le riflessioni su una vicenda, legata alla farmacovigilanza, che ha raggiunto gli onori della cronaca

I fatti

Il 27 febbraio 2014, come noto dai giornali e dai telegiornali, l'Antitrust ha sanzionato Roche e Novartis con una multa complessiva pari a circa 180 milioni di euro. La motivazione è che le due multinazionali si sarebbero accordate illecitamente per ostacolare la diffusione di un farmaco molto più economico, il bevacizumab (Avastin®), a vantaggio di uno molto più costoso, il ranibizumab (Lucentis®), determinando così un aggravio di spesa complessivo per il solo 2013 pari a oltre 540 milioni di euro. Come già approfondito nel numero di settembre 2012 di *Focus*, il bevacizumab è stato approvato nel 2005 come terapia sistemica anticancro, mentre il ranibizumab è stato autorizzato nel 2007 per la degenerazione maculare correlata all'età senile (DMLE). Tuttavia, ancor prima che gli studi clinici relativi all'uso di ranibizumab venissero completati, in letteratura si erano diffuse prove di efficacia a favore del bevacizumab. Per questo, a maggio 2007, il bevacizumab è stato inserito dall'AIFA nell'elenco dei farmaci erogabili a totale carico del SSN (legge 648/96) per il trattamento della degenerazione maculare correlata all'età senile. Poco tempo dopo, nonostante l'approvazione del ranibizumab per la degenerazione maculare correlata all'età senile e le contestuali restrizioni sull'uso dei farmaci *off label* introdotte dalla legge finanziaria del 2007 (in base alla quale diventava possibile somministrare *off label* un farmaco solo in presenza di studi clinici almeno di fase 2), il bevacizumab è diventato il farmaco più usato in ambito oftalmico. Nel marzo 2009, a seguito dell'autorizzazione del ranibizumab, il bevacizu-

mab è stato mantenuto nell'elenco della 648/96 per il trattamento di tutte le maculopatie essudative non correlate all'età, per il glaucoma neovascolare e per la degenerazione maculare correlata all'età senile solo per i pazienti già in trattamento col farmaco. In seguito al pronunciamento del TAR del Lazio, intervenuto su ricorso della Pfizer, azienda titolare del pegaptanib (anch'esso indicato nella degenerazione maculare correlata all'età senile), il bevacizumab è stato rimosso dall'elenco dei farmaci della 648/96 per i casi di degenerazione maculare correlata all'età senile già in trattamento. Nel dicembre 2012 la Commissione tecnico-scientifica dell'AIFA ha rimosso il bevacizumab dalla 648, per la presenza di un altro farmaco approvato per le stesse indicazioni e con l'affermazione che esso era meno sicuro.

Secondo l'Antitrust alla base di tutte queste vicende vi sono motivazioni economiche, favorite dall'interconnessione tra Roche e Novartis: entrambi i farmaci, infatti, sono stati sviluppati dalla Genentech, azienda controllata dalla Roche (titolare di bevacizumab) che ottiene royalties dalla Novartis (titolare di ranibizumab). Quest'ultima, a sua volta, è titolare per oltre il 30% della Roche. Aumentare le vendite di ranibizumab a scapito di bevacizumab è stato quindi interesse di entrambe le aziende. In questa situazione la Giunta regionale dell'Emilia-Romagna (RER), già nell'ottobre 2009, aveva adottato una delibera per il mantenimento dell'utilizzo *off label* del bevacizumab nel proprio SSR data la notevole differenza in termini di costi per il servizio sanitario in caso di passaggio a un uso esclusivo di ranibizumab (senza vantaggi per il paziente). Un analogo provvedimento è stato preso anche dalla Regione Veneto. La Novartis si è opposta alla delibera della RER, ma il TAR, condividendo la posizione della RER sull'illegittimità della normativa vigente sull'uso *off label*, ha rinviato il giudizio alla Corte Costituzionale che a breve si dovrà esprimere al riguardo.

Nel frattempo il governo ha emanato un decreto legge, attualmente in discussione nei due rami del Parlamento, che prevede la possibilità di favorire e promuovere l'uso *off label* di un farmaco per una indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata al momento della sua commercializzazione. Nel testo si spiega che, anche in presenza di una valida alternativa terapeutica nell'ambito dei farmaci autorizzati, è possibile inserire nella lista 648 (*off label*) i farmaci che possono essere utilizzati per una indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata purché tale indicazione sia nota e conforme a ricerche condotte nell'ambito della comunità medico-scientifica nazionale e internazionale, secondo parametri di economicità e appropriatezza. L'inserimento può avvenire solo previa valutazione dell'AIFA, con conseguente erogazione a carico del Servizio sanitario nazionale. In caso di inserimento di un medicinale *off label* nella lista 648, l'AIFA dovrà attivare idonei strumenti di monitoraggio a tutela della sicurezza dei pazienti e assumere tempestivamente le necessarie determinazioni.

Recentemente sono stati diffusi i dati preliminari su una revisione sistematica commissionata dal Servizio sanitario regionale dell'Emilia-Romagna al Centro Cochrane Italiano, condotta con la metodologia Cochrane. I dati sono preliminari e non sono stati ancora pubblicati e suggeriscono che non ci sono prove che il Lucentis® sia più sicuro dell'Avastin® se si considerano tutte le informazioni disponibili da studi clinici controllati e randomizzati. E' stata appena pubblicata la sintesi di questa revisione fatta dal Centro Cochrane italiano (<http://www.cochrane.it>).

Il 15 aprile 2014 il Consiglio Superiore di Sanità ha espresso il parere che i due farmaci "non presentano differenze statisticamente significative dal punto di vista dell'efficacia e della sicurezza nella terapia delle degenerazioni maculari senili".

Infine il 9-10 giugno scorsi la Commis-



sione tecnico scientifica (CTS) dell'AI-FA si è espressa a favore dell'inserimento del bevacizumab nell'elenco dei farmaci erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale ai sensi della legge 648/96 per il trattamento della degenerazione maculare legata all'età. La CTS ha accolto la richiesta per l'utilizzo del farmaco nell'indicazione non registrata, individuando all'unanimità una serie di condizioni indispensabili a tutela della salute dei pazienti:

- il confezionamento in monodose del bevacizumab per l'uso intravitreale dovrà essere effettuato, per garantirne la sterilità, esclusivamente dalle farmacie ospedaliere in possesso dei requisiti necessari;
- la somministrazione di bevacizumab per uso intravitreale dovrà essere riservata a centri oculistici ad alta specializzazione presso ospedali pubblici individuati dalle regioni;
- la somministrazione del farmaco potrà avvenire solo previa sottoscrizione da parte del paziente del consenso informato, che contenga le motivazioni scientifiche accompagnate da adeguate informazioni sull'esistenza di alternative terapeutiche approvate, seppure a un costo più elevato a carico del SSN;
- l'attivazione di un Registro di moni-

toraggio a cui sia allegata la scheda di segnalazione delle reazioni avverse. Il ricorso di Roche al TAR del Lazio rispetto a quanto definito dall'Antitrust sarà discusso il 5 novembre 2014.

Il commento

Alla redazione di *Focus* interessa sottolineare alcuni aspetti chiave di questa triste vicenda. Il primo è che la supposta minore sicurezza del bevacizumab, soprattutto sulle reazioni cardiovascolari, non è stata condivisa dall'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA).

Come si può leggere nella motivazione della sentenza dell'Autorità garante della Concorrenza a pagina 83: "Il comitato scientifico di EMA, più in dettaglio, ha espressamente considerato nel suo *Avastin Report* che 'non ci sono evidenze che bevacizumab sia sistematicamente più insicuro di ranibizumab e viceversa' e, nel *Lucentis Report*, che i dati analizzati 'erano insufficienti a giustificare un'avvertenza differente che dia l'impressione che Lucentis sia più sicuro rispetto ad altri trattamenti anti-VEGF sotto il profilo degli eventi avversi sistemici'". E' comunque difficile spiegare perché queste decisioni di EMA debbano essere conosciute solo dalle Agenzie regolatorie e (a meno di casi eccezionali come la sentenza dell'Antitrust) non siano a

disposizione della comunità scientifica. Va anche ricordato che nell'aprile 2013 l'Organizzazione mondiale della sanità ha inserito il bevacizumab nella WHO EM list quale (unico) farmaco antiangiogenico destinato al trattamento di patologie della vista.

Il secondo problema, non meno importante, riguarda gli effetti che l'eliminazione del bevacizumab dalla lista 648 ha determinato nell'accessibilità dei pazienti alle cure. La scomparsa di un farmaco con la stessa efficacia e sicurezza (il bevacizumab), ma molto meno costoso del ranibizumab, non ha solo appesantito i già traballanti bilanci della sanità delle regioni, ma per effetto dei tetti di spesa di ospedali e case di cura e dei controlli sulla spesa farmaceutica potrebbe aver determinato il mancato accesso alle cure di molti pazienti che o non le hanno avute o le hanno ricevute in ritardo. Alla redazione di *Focus* sembra di poter affermare che i comportamenti collusivi tra aziende farmaceutiche, come quelli che sarebbero stati ravvisati dall'Antitrust in questo caso, e l'interpretazione dei regolamenti e degli studi in senso univoco e parziale non possano portare a una tristissima pagina nella storia della attività regolatoria. E' nostra opinione che ormai solo profonde e radicali modifiche possano ridare fiducia ai cittadini.

E' online il primo corso del programma di formazione a distanza FaViFAD dedicato a farmaci e anziano (ID evento 95124, 5 crediti ECM) aperto a tutti gli operatori sanitari

Argomenti del corso:

- la fragilità dell'anziano
- i problemi della politerapia
- i problemi delle polipatologie
- la prescrizione inappropriata di farmaci nell'anziano
- le interazioni tra farmaci nell'anziano
- le reazioni avverse nell'anziano
- i criteri di Beers
- i criteri STARTT e STOP



www.saepe.it



Rubrica Farmaci e bambini

a cura di **Michele Gangemi** ed **Enrico Valletta**

Pediatria di famiglia, Verona; UO di Pediatria, Ospedale GB Morgagni-L. Pierantoni, Forlì

Antiemetici e gastroenterite

Il vomito è un sintomo comune in corso di gastroenterite acuta. Interessa circa il 75% dei bambini con infezione da rotavirus, interferisce con la reidratazione orale e determina spesso la necessità di un accesso venoso e di ricovero con incremento dei costi diretti e indiretti per la comunità e la famiglia.

L'uso di farmaci antiemetici non è incoraggiato dalle linee guida internazionali, anche se l'American Academy of Pediatrics¹ e l'ESPGHAN² ammettono che potrebbe consentire una più agevole gestione della disidratazione lieve-media in corso di gastroenterite acuta. Se la letteratura è ancora prudente nel promuovere l'uso degli antiemetici, l'esperienza dice che nei Pronto soccorso e nei reparti di pediatria l'utilizzo è assai frequente. Negli Stati Uniti e in Europa il 2-23% dei bambini con gastroenterite acuta è trattato con antiemetici. Li usano, infatti, il 61% dei medici negli Stati Uniti³ e il 79% dei pediatri in Italia⁴. Nel 30% dei casi è un utilizzo *off label* per indicazione clinica o per età.⁵ Le principali classi farmacologiche impiegate sono: antagonisti della dopamina (fenotiazine, domperidone, metoclopramide), antagonisti della serotonina o della 5-idrossitriptamina (ondansetron, granisetron, tropisetron), anticolinergici, antistaminici, benzodiazepine e corticosteroidi (desametasone), per via orale, endovenosa o rettale. In Italia, la metoclopramide, il domperidone e l'ondansetron sono i più utilizzati in pediatria e su questi ci soffermeremo brevemente.

Metoclopramide

Mancano evidenze che la metoclopramide per via endovenosa sia efficace nel trattamento del vomito in corso di gastroenterite acuta.^{6,7} Oltre a questo, la metoclopramide è gravata da importanti reazioni avverse neurologiche (sintomi extrapiramidali e discinesia tardiva irreversibile) e cardiovascolari che ne consigliano un uso prudente in caso di prolungamento dell'intervallo QT, squilibrio elettrolitico e bradicardia. Una recente nota EMA-AIFA (22/01/2014) ne vieta l'uso nei bambini di età inferiore a un anno e ne consente l'utilizzo nella fascia 1-18 anni esclusivamente nel trattamento di nausea e vomito postoperatori (per via endovenosa) o in corso di chemioterapia (*per os* o per via endovenosa). La dose suggerita è 0,1-0,15 mg/kg da ripetere al massimo tre volte al giorno (dose massima: 0,5 mg/kg/die).

Domperidone

Sono scarse le evidenze di efficacia anche per il domperidone che, tuttavia, è l'antiemetico più utilizzato in Italia (anche a livello di pediatria ambulatoriale), Francia e Spagna.⁴ Un recente studio giapponese segnala che la somministrazione di domperidone in aggiunta alla reidratazione orale non riduce il vomito nelle fasi precoci della gastroenterite acuta.⁸ A seguito di numerosi casi di reazioni avverse (per lo più neurologiche) in bambini esposti a sovradosaggio o a uso inappropriato per l'età, l'AIFA (nota 11/09/2007) ha invitato a un uso prudente del domperidone nei bambini con vomito e a un'attenta valutazione dei rischi/benefici. Rischi che includono anche aritmie ventricolari e morte cardiaca improvvisa da prolungamento del QTc (nota AIFA 14/11/2011). Nel 2013, l'EMA (EMA/140423/2013) ha segnalato che a seguito di ulteriori eventi cardiaci avversi, l'Agenzia belga ha sconsigliato l'uso di domperidone nei pazienti con prolungamento del QT o con altri problemi cardiaci sottostanti.

Ondansetron

Migliori prospettive di utilizzo sembrano esserci per l'ondansetron – indicato nell'emesi in corso di chemioterapia – che, negli anni recenti, è stato oggetto di ripetuti studi nei quali l'evidenza della sua efficacia in corso di gastroenterite acuta emerge in maniera piuttosto convincente.^{6,7,9,10} Se confrontato con placebo, l'ondansetron riduce il vomito (rischio relativo 0,45), il ricorso alla reidratazione per via endovenosa (rischio relativo 0,41) e la necessità di ricovero in ospedale (rischio relativo 0,52), a fronte di un occasionale incremento degli episodi di diarrea.¹¹ Le dosi consigliate *per os* sono 2 mg, 4 mg e 8 mg rispettivamente per bambini di 8-15 kg, 16-30 kg e >30 kg di peso, ovvero 0,1-0,15 mg/kg (dose massima 8 mg).^{12,13} Si è stimato che negli Stati Uniti l'impiego di ondansetron potrebbe far risparmiare ogni anno circa 30.000 accessi venosi e 7.000 ospedalizzazioni per un totale di oltre 120 milioni di dollari.¹⁴ Tra i possibili effetti avversi di rilievo, merita di essere segnalato il rischio di prolungamento dell'intervallo QT e di aritmie tipo *torsades de pointes* a seguito della somministrazione endovenosa in adulti di una singola dose da 32 mg (dose massima per via endovenosa consigliata: 16 mg).¹⁵ Per indagare ulteriormente l'efficacia dell'ondansetron nella gastroenterite acuta (utilizzo oggi *off label*), si è recentemente conclusa in Italia una sperimentazione multicentrica randomizzata controllata rispetto al domperidone, i cui risultati sono attesi entro la fine del 2014.¹⁶

Conclusioni

L'approccio al vomito con antiemetici in corso di gastroenterite acuta appare ragionevole e potenzialmente vantaggioso sia per il bambino sia per l'organizzazione assistenziale. Tra i farmaci comunemente impiegati, l'ondansetron sembra possedere il migliore profilo di efficacia e tollerabilità e le evidenze che si stanno accumulando potrebbero sancirne, a breve, l'indicazione in questo senso.

Enrico Valletta¹ e Michele Gangemi²

¹ UO di Pediatria, Ospedale GB Morgagni-L. Pierantoni, Forlì

² Pediatria di famiglia, Verona

Bibliografia

1. MMWR 2003;52:1-16.
2. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2008;46:619-21. **CDI** ■■■
3. Clin Pediatr 2002;41:641-52. **CDI** □□□
4. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2006;43:402-4.
5. Eur J Pediatr 2013;172:361-7.
6. BMC Publ Health 2013;13:59.
7. BMJ Open 2012;2:e000622.
8. Asia Pac J Public Health 2012;PMID:22234829.
9. Cochrane Database Syst Rev 2011;9:CD005506.
10. Aliment Pharmacol Ther 2007;25:393-400. **CDI** □□□
11. Arch Pediatr Adolesc Med 2008;162:858-65. **CDI** □□□
12. N Engl J Med 2006;354:1698-705. **CDI** □□□
13. Curr Opin Pediatr 2009;21:294-8.
14. PloS Med 2010;DOI:10.1371/journal.pmed.1000350.
15. www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm3101190.htm
16. BMC Pediatrics 2011;11:15. **CDI** □□□



Le tre storie di Carmelo, Alessandro e Valentino

Per motivi di privacy i *case report* sono scritti in modo da non rendere identificabile il paziente

Carmelo, 57 anni, si presenta in Pronto soccorso con dolore toracico, nausea, eritema e prurito diffusi. La sintomatologia è comparsa circa 15 minuti dopo l'assunzione di una compressa di amoxicillina/acido clavulanico 1 g per odontalgia.

All'esame obiettivo il medico rileva una ipotensione (pressione arteriosa 75/50 mmHg) con frequenza cardiaca e SatO₂ nei limiti. Un elettrocardiogramma mostra segni indicativi di sindrome coronarica con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI) a sede inferiore e durante il monitoraggio elettrocardiografico viene documentato anche un periodo di ritmo giunzionale.

In Pronto soccorso il paziente è immediatamente trattato con corticosteroidi e antistaminici per via endovenosa. Circa 30 minuti dopo Carmelo viene ricoverato nell'Unità di terapia intensiva coronarica (UTIC). I marcatori miocardio-specifici mostrano un picco di troponina I di 3,78 ng/ml. Tre giorni dopo Carmelo viene dimesso con la diagnosi di "verosimile vasospasmo coronarico in sede inferiore in corso di reazione anafilattica ad antibiotico".

Alessandro, 58 anni, arriva in Pronto soccorso in seguito a un episodio di dispnea, oppressione toracica e rash cutaneo comparsi dopo l'assunzione di una compressa di amoxicillina/acido clavulanico 1 g, per profilassi in un'estrazione dentaria. I parametri vitali rilevati sono: pressione arteriosa 120/70 mmHg, frequenza cardiaca 62 battiti/min, SatO₂ 97%. All'esame obiettivo il paziente è vigile ed eupnoico. All'ascoltazione del torace si rileva un murmure vescicolare ridotto, con broncospasmo diffuso. Un elettrocardiogramma mostra segni di sopraslivellamento del tratto ST a sede laterale. Dopo circa 20 minuti Alessandro viene ricoverato in UTIC dove rimane stabile e asintomatico. Due giorni dopo il paziente è dimesso con la diagnosi di "sopraslivellamento del tratto transitorio in corso di reazione allergica ad amoxicillina/acido clavulanico con shock anafilattico".

Valentino, 64 anni, viene portato in Pronto soccorso in seguito alla comparsa di un dolore retrosternale oppressivo irradiato all'arto superiore sinistro associato a sudorazione algida profusa e astenia. L'episodio è regredito rapidamente dopo la somministrazione da parte del 118 di isosorbide dinitrato sublinguale. Qualche giorno prima del ricovero Valentino era stato sottoposto a un intervento odontoiatrico per il quale era in trattamento con amoxicillina 1 g. Il paziente riferisce di aver assunto complessivamente 5 compresse di antibiotico. I parametri vitali sono: pressione arteriosa 100/75 mmHg, frequenza cardiaca 73 battiti/min, SatO₂ 98%. Durante la degenza il paziente rimane clinicamente ed emodinamicamente stabile. Gli esami ematochimici evidenziano un picco di troponina I di 0,14 ng/ml, per cui viene eseguito un carico di clopidogrel. In UTIC una coronarografia mostra la coronaria destra dominante degenerata ed ectasica con flusso rallentato. Viene eseguita rivascolarizzazione con angioplastica e stent medicati. Una settimana dopo Valentino viene dimesso con la diagnosi di "sindrome coronarica acuta con angina instabile in malattia degenerativa ectasica diffusa di tre rami coronarici".

Una sindrome nota in letteratura, ma sottovalutata e sottodiagnosticata

L'angina allergica o sindrome di Kounis è descritta come la comparsa di un'ischemia miocardica acuta in corso di una reazione d'ipersensibilità di tipo immediato, solitamente di stampo anafilattico. Tale entità clinica è stata identificata per la prima volta nel 1991 da Kounis e Zavras, che la definirono come un'angina pectoris allergica con un potenziale evolutivo verso l'infarto miocardico allergico.¹ La responsabilità delle manifestazioni cardiologiche di tipo ischemico è da imputarsi ai numerosi mediatori dell'anafilassi, soprattutto amine vasoattive rilasciate massivamente dai mastociti cardiaci durante l'episodio allergico acuto e in grado di determinare un intenso vasospasmo coronarico.² La sindrome di Kounis è stata descritta anche in corso di reazione anafilattica da puntura di imenottero^{3,4} e da allergia alimentare⁵, ma più frequentemente è secondaria a farmaci quali antibiotici betalattamici⁶ e farmaci antinfiammatori non steroidei^{7,8}. Nel caso specifico dell'amoxicillina/acido clavulanico, tale reazione avversa non è riportata in scheda tecnica. La sindrome di Kounis è una emergenza clinica potenzialmente letale, il cui trattamento richiede una terapia d'urgenza di tipo intensivo. Purtroppo non sempre viene riconosciuta. Sono pertanto fondamentali il riconoscimento precoce e la

corretta diagnosi della patologia da parte del medico. Nonostante il crescente interesse riguardo a tale sindrome da parte della comunità scientifica, la maggior parte delle prove in letteratura è ancora costituita da *case report* e *case series*⁹⁻¹⁰ e quindi la reale entità del fenomeno è pressoché sconosciuta.

**Niccolò Lombardi^{1,2}, Alessandra Pugi^{1,2},
Valentina Maggini^{1,2}, Maria Carmela Lenti^{1,2},
Alessandro Mugelli^{1,2}, Enrica Cecchi^{2,3} e Alfredo Vannacci^{1,2}**

¹ Dipartimento di Neuroscienze, Psicologia, Area del Farmaco e Salute del Bambino, Sezione di Farmacologia e Tossicologia, Università di Firenze

² Centro di Farmacovigilanza, Regione Toscana, Firenze

³ Dipartimento di Emergenza, Ospedale di Prato

Bibliografia

1. Br J Clin Pract 1991;45:121-8. **CDI NS**
2. Ital J Allergy Clin Immunol 2007;17:135-42.
3. Int J Cardiol 2009;135:e30-3. **CDI NS**
4. Int J Cardiol 2007;114:252-5. **CDI NS**
5. Int J Clin Pract 2003;57:622-4.
6. Inflamm Allergy Drug Targets 2009;8:11-6.
7. Am J Crit Care 2009;18:386-7. **CDI □□□**
8. Allergy 1992;47:576-8. **CDI NS**
9. J Investig Allergol Clin Immunol 2010;20:162-5.
10. Int J Cardiol 2013;168:5054-5.



>> segue da pagina 1

presenta un grave problema dal punto di vista sanitario perché tali sostanze espongono i consumatori a un alto rischio di sviluppare tossicità e, nel peggiore dei casi, anche morte. Alcune di queste sostanze possiedono una documentata capacità di indurre dipendenza nei consumatori⁵ e, in caso di intossicazione, la mancanza di informazioni precise relative ai reali principi attivi contenuti nei prodotti acquistati online rende difficile per il personale sanitario formulare una diagnosi precisa e, quindi, provvedere a un soccorso immediato del paziente. Non esiste una garanzia sulla qualità e la sicurezza dei prodotti acquistati⁶ né sulla loro composizione. Basti ricordare che alcuni studi hanno evidenziato come spesso i prodotti recapitati all'acquirente contengano principi attivi anche molto diversi rispetto a quelli dichiarati online.⁷

Internet è un ambiente nel quale è difficile eseguire controlli sistematici e azioni di indagine da parte delle forze dell'ordine. I siti, infatti, sono generati e gestiti da una moltitudine di "agenti", molto spesso singole persone o nuove organizzazioni diverse dalle tradizionali organizzazioni criminali dedite al traffico e allo spaccio. Peraltro, questi siti, una volta individuati e posti sotto controllo o chiusi per azione della Polizia giudiziaria, rinascono spesso dopo pochi giorni, con altre sembianze, su altri server. Ciò ha comportato lo sviluppo di una nuova forma di trafficanti e spacciatori in grado di organizzare facilmente e rapidamente nuovi mercati attraverso il web, incontrollati e incontrollabili.

Il monitoraggio web del Sistema Nazionale di Allerta Precoce

Il Dipartimento Politiche Antidroga della Presidenza del Consiglio dei Ministri, attraverso il suo Sistema Nazionale di Allerta Precoce, svolge il monitoraggio della rete web per individuare i siti che commercializzano sostanze stupefacenti e segnalarli alle forze dell'ordine al fine di ridurre i canali di approvvigionamento di questi prodotti. Tra luglio 2011 e novembre 2013 sono state individuate complessivamente 47 differenti tipologie di sostanze vendute illegalmente, tra cui sostanze psicoattive e farmaci. Complessivamente sono state segnalate alle forze dell'ordine 514 pagine web che hanno avuto come esito la rimozione dell'annuncio di offerta del prodotto nel 69,6% dei casi, l'oscuramento della pagina web nel 22,4% dei casi, e la completa chiusura del sito nell'1,6% dei casi.⁸

Attraverso il monitoraggio del web è possibile capire in quale direzione si muove la domanda di nuove droghe tra i consumatori, quali sono i loro "gusti" e le loro preferenze e, di conseguenza, permette di individuare come si potrà muovere il mercato nel prossimo futuro. Ciò è utile per attivare precocemente azioni di prevenzione e per meglio indirizzare i controlli delle forze dell'ordine necessari per impedire la circolazione di queste droghe sul territorio.

Il risultato ottenuto è sicuramente importante, ma deve far comunque mantenere alta la guardia soprattutto nei confronti dei più giovani. Per questo il Dipartimento ha anche predisposto uno specifico software che sarà messo gratuitamente a disposizione dei genitori per essere applicato a computer, smartphone, tablet, e impedire così l'accesso ai siti che vendono sostanze stupefacenti e farmaci da parte dei figli minorenni proteggendo la loro salute, ferma restando la necessità di promuovere sempre più approcci educativi per responsabilizzare le giovani generazioni nei confronti della pericolosità dell'uso di qualsiasi tipo di droga e dell'abuso di farmaci.

Bibliografia

1. Dipartimento Politiche Antidroga - PCM, New Drugs: Update e Piano di Azione Nazionale per la prevenzione della diffusione delle nuove sostanze psicoattive (NSP) e dell'offerta in Internet, 2013.
2. Pediatrics 2002;109:e96. **CDI NS**
3. Psychiatric Services 2006;57:24-6. **CDI □□□**
4. EMCDDA-Europol 2013. EU drug markets report.
5. Toxicol Letters 2010;196:16.
6. Am J Law Med 2009;35:125-84.
7. Drug Testing Analysis 2011;3:576-81.
8. Sistema Nazionale di Allerta Precoce, Report di attività 2013.

FOCUS farmacovigilanza indica i conflitti d'interesse (CDI) delle principali fonti di letteratura segnalate secondo questa legenda:

- CDI □□□** assenza di conflitti d'interesse dichiarati
CDI ■□□ presenza di lievi conflitti d'interesse dichiarati
CDI ■■■□ presenza di conflitti d'interesse dichiarati e/o fondi da aziende farmaceutiche
CDI ■■■■ presenza di importanti conflitti d'interesse (per esempio firmatari dell'articolo dipendenti di aziende farmaceutiche)
CDI NS non specificati

Focus Farmacovigilanza Anno XX - n. 82, maggio 2014
Periodico bimestrale Reg. Tribunale di Verona n. 1841 del 24/07/2009

Direttore responsabile: Giampaolo Velo
Coordinatore scientifico: Mauro Venegoni
Coordinatore editoriale: Pietro Dri

Centri promotori e finanziatori dell'iniziativa:
Centro FV Emilia-Romagna, Centro FV Lombardia, Centro FV Veneto

Centri che aderiscono all'iniziativa:
Centro FV Campania, Centro FV Sardegna, Centro FV Toscana

Comitato di redazione
coordinatore: L. Magro³
C. Biagi¹, A. Conforti³, R. Leone³, O. Leoni², U. Moretti³, D. Motola¹,
AL. Rivolta², E. Buccellato¹, R. Satolli⁶, S. Scotto², M. Tuccori⁵, A. Vannacci⁴
¹ Centro FV Emilia-Romagna, ² Centro FV Lombardia, ³ Centro FV Veneto,
⁴ Università di Firenze, ⁵ Università di Pisa, ⁶ Zadig

Editore: Zadig, via Ampère 59, 20131 Milano
tel: 02 7526131; fax: 02 76113040; e-mail: segreteria@zadig.it
Sito internet: www.farmacovigilanza.eu
Segreteria di redazione: C. Acquani (Zadig)
Grafica: Giovanna Smiriglia

Redazione
c/o Unità semplice organizzativa di Farmacologia, Reference Centre for Education and Communication within the WHO International Programme for Drug Monitoring, AOUI di Verona, Policlinico "G.B. Rossi", p.le L.A. Scurio 10, 37134 Verona
tel: 045 8027147 - 045 8124904; fax: 045 8027452 - 045 8124876
e-mail: focus.farmacovigilanza@ateneo.univr.it

La riproduzione dei contenuti di *FOCUS farmacovigilanza* è consentita previa citazione della fonte e rispetto dell'integrità dei dati.