



Arricchire e aggiornare il proprio armamentario terapeutico:

Cosa vale/non vale la pena di salvare fra le nuove acquisizioni del 2014.

La Redazione

Tralasciando l'area oncologica, oggetto di un prossimo contributo specifico, ecco alcuni dei risultati più significativi emersi nel corso del 2014 secondo la rivista *La Revue Prescrire*¹.

Cardiologia

Nell'ipertensione arteriosa essenziale un diuretico tiazidico più spesso come prima scelta.

Negli adulti ipertesi senza diabete e senza patologie cardiovascolari né renali, il trattamento antipertensivo va instaurato se la pressione sistolica è superiore a 160 mmHg o la pressione diastolica è compresa fra 90 e 100 mmHg.

I soli antipertensivi che hanno dimostrato di ridurre la mortalità in questi pazienti sono i diuretici tiazidici (o simili) a basse dosi, e gli ACE inibitori. Tra i primi, il clortalidone si è dimostrato il più efficace. L'idroclorotiazide è un'alternativa. In presenza di controindicazioni, soprattutto tra i pazienti a rischio elevato di diabete per sovrappeso o per familiarità, è preferibile un ACE inibitore. Quelli con un maggior numero di studi sono captopril, lisinopril e ramipril.

Ivabradina nei pazienti con coronaropatia: aumento delle complicanze cardiovascolari.

L'ivabradina è un derivato del verapamil in grado di ridurre la frequenza cardiaca attraverso una inibizione selettiva della corrente pacemaker specifica IF che controlla la depolarizzazione spontanea del nodo del seno e regola la frequenza cardiaca. In un ampio studio randomizzato in pazienti con angina instabile, la mortalità per cause cardiovascolari è risultata più elevata fra i pazienti trattati con ivabradina. Gli effetti indesiderati cardiaci e visivi a carico della retina e la mancanza di una efficacia clinica particolare rendono sfavorevole il rapporto beneficio-rischio del farmaco.

Diabetologia-endocrinologia

Diabete di tipo 2: tranne la metformina, nessun ipoglicemizzante ha effetti dimostrati sulla mortalità.

Quando non è possibile utilizzare la metformina, le alternative che sembrano avere il bilancio beneficio-rischio più favorevole sono la glibencamide, che nello studio Ukpds ha dimostrato di ridurre alcune complicazioni, anche se con dati non particolarmente robusti, e l'insulina. Quando HbA1c rimane troppo elevata malgrado un trattamento con metformina in monoterapia, l'opzione che sembra avere il bilancio beneficio-rischio più favorevole è l'aggiunta di una iniezione quotidiana d'insulina umana isofano, con obiettivo di raggiungere valori di HbA1c intorno a 7,5%. Valori un po' più elevati (intorno all'8%) sembrano aumentare leggermente il rischio di comparsa o l'aggravamento della retinopatia diabetica senza aumentare in modo significativo il rischio cardiovascolare. Per ridurre la mortalità e il rischio di problemi cardiovascolari dei pazienti con diabete di tipo 2 è meglio trattare una eventuale ipertensione arteriosa e proporre una statina ai pazienti che hanno il colesterolo LDL elevato.

Diabete di tipo 2: no alle gliptine, né in monoterapia né in associazione.

Fra gli effetti indesiderati di questa classe di farmaci si annoverano soprattutto gravi reazioni d'ipersensibilità, tra cui anafilassi e sindrome di Stevens-Johnson, cefalee, nausea e stitichezza, infezioni, soprattutto urinarie e delle alte vie respiratorie, depressione, ecc. Destano preoccupazione i numerosi segnali di rischio di cancro del pancreas. La vildagliptina espone inoltre a disturbi della conduzione cardiaca, mentre la saxagliptina anche a problemi epatici e probabilmente a fratture ossee e a insufficienza cardiaca. Gli effetti indesiderati a lungo termine delle gliptine non sono del tutto noti, data la loro relativa recente commercializzazione. In assenza di conferme sull'efficacia di questi farmaci nel ridurre il rischio di complicanze del diabete, sarebbe meglio riflettere due volte prima di esporre un paziente asintomatico ad effetti indesiderati gravi soprattutto in considerazione dei modesti effetti ipoglicemizzanti.

Dermatologia

Dimeticone: prima scelta nella pediculosi del capo

È un pediculicida che agisce con un meccanismo d'azione fisico. Non è assorbito dalla pelle, ha pochi effetti indesiderati noti e lo sviluppo di resistenza sembra poco probabile. La sua efficacia è la meglio documentata fra i vari pediculicidi. Va considerato quindi il prodotto di prima scelta.

I pediculicidi derivati dal piretro hanno una efficacia non costante dovuta allo sviluppo di resistenze da parte dei pidocchi, ed effetti indesiderati soprattutto locali: prurito, irritazioni del cuoio capelluto. In caso di applicazioni ripetute la loro tossicità non è nota per cui è preferibile limitare il loro uso. È prudente evitare le formulazioni da nebulizzare perché potrebbero indurre broncospasmo. Le preparazioni che contengono terpeni possono causare convulsioni nei neonati e nei bambini piccoli. Pettinarsi con un pettine a denti fitti è un'opzione di efficacia spesso limitata, da riservarsi soprattutto ai neonati e alle donne in gravidanza.

Ingenolo mebutato nelle cheratosi attiniche: un effetto irritante non giustificato

Nei pazienti affetti da cheratosi attinica non si sa se sia opportuno trattare lesioni di modesta entità non ipercheratosiche. Il gel a base di ingenolo mebutato, un farmaco ad azione citotossica, applicato per un mese alle lesioni attiniche ne determina la scomparsa nel 20% circa dei pazienti ma non è noto che effetti abbia sul rischio di evoluzione cancerosa. Causa frequentemente irritazioni, a volte gravi, della pelle e degli occhi. Non sembra giustificato esporre i pazienti che hanno lesioni di questo tipo agli effetti irritanti del farmaco.

Gastroenterologia

Sofosbuvir nel trattamento dell'epatite C cronica.

Nei pazienti affetti da epatite C nei quali è giustificato un trattamento farmacologico, il sofosbuvir è un antivirale efficace quanto gli inibitori delle proteasi virali, come il boceprevir, ma meno tossico. Il farmaco consente di ridurre la durata del trattamento di diversi mesi, ma permangono molte incertezze sui suoi effetti indesiderati e le sue interazioni. Si tratta perciò di un'opzione ragionevole ma non affrettarsi a trattare anche quando potrebbe essere ragionevole attendere (vedi pag. 156).

Linaclotide nel trattamento dei problemi funzionali intestinali ricorrenti

Nei pazienti che soffrono di problemi funzionali intestinali ricorrenti con prevalente stitichezza, la linaclotide, un derivato di un'enterotossina batterica, si è dimostrato superiore al placebo nell'alleviare la sintomatologia nel 20% circa dei pazienti, ma induce effetti indesiderati gastrointestinali, soprattutto diarree a volte gravi o prolungate. In queste situazioni è meglio scegliere lassativi più collaudati come psyllio o ispagula o un lassativo osmotico.

Neurologia e psichiatria

Derivati della cannabis per la spasticità dei pazienti con sclerosi a placche: utile in alcuni casi.

Nei pazienti affetti da sclerosi a placche con spasticità non sufficientemente alleviata da un trattamento farmacologico classico, l'associazione di delta-9-tetraidrocannabinolo e cannabidiolo, estratti della cannabis commercializzati sotto forma di soluzione per nebulizzazione buccale, induce un miglioramento della spasticità nel 10% circa dei pazienti. Gli effetti indesiderati principali di tipo psichico come disorientamento, depressione, euforia, insonnia sono reversibili alla sospensione del trattamento. Il rischio di abuso aumenta all'aumentare delle dosi somministrate. L'utilizzazione di questo farmaco va discussa con il paziente, informandolo molto bene sul rapporto beneficio-rischio.

Teriflunomide nella sclerosi a placche: un rapporto beneficio-rischio svantaggioso.

Nei pazienti affetti da sclerosi multipla a placche relapsing-remitting, la teriflunomide, un immunosoppressore, non sembra più efficace dell'interferone beta-1a nel ridurre la frequenza degli accessi, mentre gli effetti indesiderati sono rilevanti: epatotossicità, infezioni, ipertensione arteriosa, ecc. La teratogenicità e la lunga emivita d'eliminazione del farmaco complicano la gestione del trattamento. In assenza di alternative, l'interferone beta rimane la prima scelta.

Pediatria

Aumento della sopravvivenza con imatinib

Nei bambini con leucemia linfoblastica acuta Filadelfia positiva, l'aggiunta di imatinib al trattamento chemioterapico sembra produrre un netto aumento della sopravvivenza a 5 anni; il farmaco espone però a effetti indesiderati talvolta gravi e sono poco noti gli effetti a lungo termine.

Zonisamide nell'epilessia parziale: nessun progresso ed effetti indesiderati gravi.

L'aggiunta di zonisamide al trattamento antiepilettico di bambini di età superiore ai 6 anni con crisi epilettiche parziali non apporta alcun vantaggio ed espone a effetti indesiderati metabolici e renali gravi, a volte mortali.

Per completare questa panoramica, ecco invece una selezione (molto soggettiva!) di alcuni principi attivi fra i 71 che, a oggi, La Revue Prescrire ritiene abbiano un rapporto beneficio-rischio decisamente sfavorevole in tutte le situazioni cliniche in cui sono autorizzati e siano quindi proprio... "da scartare"! (per l'elenco completo vedi ref. 2). Alcuni sono farmaci efficaci ma con effetti indesiderati sproporzionati rispetto ai benefici che apportano; altri sono farmaci vecchi con un profilo beneficio-rischio meno favorevole rispetto a nuove molecole, altri ancora sono farmaci nuovi con profilo beneficio-rischio meno favorevole rispetto alle alternative altri infine sono farmaci per i quali non esistono prove di efficacia mentre è documentato il rischio di effetti avversi gravi.

Cardiologia

Aliskiren

Antipertensivo inibitore della renina. Non si è dimostrato efficace nella prevenzione di eventi cardiovascolari. Al contrario, uno studio in pazienti diabetici ha dimostrato che espone ad un aumento delle complicanze cardiovascolari e di insufficienza renale. È più prudente scegliere altri farmaci antipertensivi di provata efficacia quali diuretici o ACE-I.

Fenofibrato e Bezafibrato	Ipocholesterolemizzanti la cui efficacia nella prevenzione di eventi cardiovascolari non è provata. Espongono tuttavia i pazienti a numerosi effetti avversi cutanei, ematologici e renali. Nei pazienti con ipercolesterolemia, l'unico fibrato efficace nel prevenire eventi cardiovascolari è il gemfibrozil, da utilizzare tuttavia con cautela.
Osteoporosi	
Denosumab	Anticorpo monoclonale. Alla dose di 60 mg ha un'efficacia molto modesta nel prevenire le fratture da osteoporosi e non ha efficacia clinica dimostrata nella "perdita di tessuto osseo" associata al tumore alla prostata. Comporta un rischio eccessivo di effetti avversi, tra cui mal di schiena, dolore muscolo-scheletrico e gravi infezioni (compresa endocardite), conseguenti agli effetti immunosoppressivi. Per la "perdita di tessuto osseo" non esiste alcun farmaco soddisfacente.
Stronzio ranelato	A fronte di una modesta efficacia nella prevenzione delle fratture vertebrali ricorrenti, presenta un rischio eccessivo di effetti indesiderati: disturbi neuropsichiatrici, disturbi cardiovascolari (incluse trombosi venosa ed embolia polmonare, infarto al miocardio e morte cardiovascolare), reazioni di ipersensibilità, compresa la sindrome di Lyell e sindromi d'ipersensibilità multi organo (sindrome DRESS).
Gastroenterologia	
Prucalopride	Farmaco correlato ai neurolettici, autorizzato per la stitichezza cronica: ha una modesta efficacia in circa un paziente su sei. Il suo profilo di effetti indesiderati è scarsamente documentato, con particolare riguardo ai disturbi cardiovascolari (palpitazioni, eventi ischemici, possibile prolungamento dell'intervallo QT) e alla teratogenicità. La stitichezza comune non giustifica l'esposizione dei pazienti a questi rischi.
Neurologia	
Donepezil Galantamina Rivastigmina	Inibitori della colinesterasi che hanno una efficacia scarsa e transitoria nei pazienti affetti da malattia di Alzheimer. Possono causare disturbi gastrointestinali (incluso vomito grave), disturbi neuropsichici, problemi cardiaci fra cui sincope, bradicardia e disturbi della conduzione cardiaca.
Memantina	Antagonista del recettore del glutammato NMDA (N-Metil-D-Aspartato), espone a disturbi neuropsichici come allucinazioni, confusione, vertigini, cefalee, convulsioni, comportamenti violenti.
Psichiatria	
Agomelatina	Agonista melatoninergico e in misura minore antagonista dei recettori 5-HT _{2C} della serotonina. La sua efficacia antidepressiva non è dimostrata ma espone al rischio di epatite e pancreatite, a comportamenti aggressivi e suicidari, disturbi cutanei gravi (tra cui delle sindromi di Steven-Johnson).
Duloxetina	Inibitore della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina; induce gli effetti indesiderati tipici degli SSRI ma anche disturbi cardiaci legati alla sua attività noradrenergica come ipertensione arteriosa, tachicardia e disturbi del ritmo. Espone i pazienti anche a epatiti e a reazioni di ipersensibilità con effetti cutanei gravi (tra cui sindrome di Steven-Johnson).
Altri psicotropi	
Asenapina	Negli episodi maniacali associati a disturbo bipolare è molto meno efficace di altri neurolettici e può causare reazioni di ipersensibilità potenzialmente gravi (angioedema, ipotensione, edema della lingua), ipoestesia, che si sommano inutilmente ai comuni effetti avversi dei neurolettici.
Dapoxetina	Inibitore selettivo del riassorbimento neuronale della serotonina (SSRI). A fronte di una efficacia nel trattamento dell'eiaculazione precoce molto modesta, gli effetti indesiderati sono sproporzionatamente gravi: attacchi di aggressività, sindrome serotoninergica e sincope. Un approccio psicocomportamentale è più prudente.

Vareniclina	Espone i pazienti al rischio di depressione, suicidi, eruzioni cutanee gravi (fra cui sindrome di Steven-Johnson) e disturbi cardiaci (tra cui angina e infarto miocardico e fibrillazione atriale).
-------------	--

Bibliografia

1. Enrichir et mettre a jour sa panoplie pour mieux soigner. *La Revue Prescrire* 2015; 35: 31
2. Pour mieux soigner, des médicaments a écarter: bilan 2015. *La Revue Prescrire* 2015; 35: 144



Copyright 2002-2015 Informazioni sui Farmaci
Farmacie Comunal Riunite - P.IVA 00761840354