

Migliorare la sicurezza dei pazienti e ridurre gli sprechi: la lista dei farmaci da evitare

Antonino Cartabellotta^{1*}, Corrado Iacono²

¹Presidente Fondazione GIMBE, ²Dipartimento Farmaceutico AUSL di Bologna

La rivista indipendente *Prescrire* (box 1) e l'edizione in lingua inglese *Prescrire International* hanno pubblicato nel 2013 la lista dei farmaci da evitare, con l'obiettivo di supportare le decisioni dei professionisti sanitari e le scelte dei pazienti¹. Considerato l'interesse suscitato dalla lista nella comunità scientifica internazionale, testimonianza del valore che professionisti sanitari e pazienti assegnano all'informazione indipendente sui farmaci, la lista è stata aggiornata nel febbraio 2014².

Per definire il profilo rischio-beneficio di un farmaco *Prescrire* segue una metodologia rigorosa che prevede la revisione sistematica della letteratura, l'identificazione di end-point rilevanti per i pazienti, la definizione della gerarchia delle evidenze, il confronto con i trattamenti standard e l'analisi degli effetti avversi sia già noti che potenziali (box 2). La revisione del 2014, relativa a farmaci analizzati da *Prescrire* nel periodo 2010-2013, ha identificato 68 molecole dal profilo rischio-beneficio sfavorevole in tutte le indicazioni autorizzate. Se per la maggior parte dei farmaci sono disponibili altre molecole con profilo rischio-beneficio più favorevole, in alcuni casi non esistono alternative soddisfacenti. In ogni caso, anche nelle gravi patologie, non è giustificato in assenza di prove di efficacia esporre i pazienti a rischi severi. In assenza di trattamenti efficaci nel migliorare la prognosi della malattia, l'opzione migliore è sempre rappresentata dalla terapia di supporto personalizzata. Alcuni farmaci possono essere utilizzati nell'ambito di sperimentazioni cliniche, dove i pazienti arruolati sono adeguatamente informati sull'incertezza di rischi e benefici.

La Fondazione GIMBE, tenendo conto del prontuario farmaceutico nazionale, ha tradotto in lingua italiana la lista dei farmaci per offrire a medici, pazienti e decisori uno strumento basato sulle evidenze finalizzato a proteggere la salute dei pazienti e ad evitare gli sprechi.

I destinatari della lista sono innanzitutto medici e farmacisti, ma anche le autorità regolatorie dovrebbero tenerla in considerazione, perché allo stato attuale delle conoscenze il profilo rischio-beneficio dei farmaci inclusi è sfavorevole in tutte le indicazioni approvate. Di conseguenza, per un'adeguata tutela dei pazienti, bisogna valutare l'opportunità di ritirarli dal mercato o di limitarne le indicazioni autorizzate. A tal proposito va segnalato che dei 68 farmaci inclusi nella lista originale² 11 non sono mai stati autorizzati in Italia e 3 (nicorandil, mequitazina, floctafenina) sono già stati ritirati.

Box 1. *Prescrire*

Prescrire è una rivista d'informazione indipendente sui farmaci, membro dell'*International Society of Drug Bulletins* e pubblicata dall'*Association Mieux Prescrire* il cui obiettivo è di "lavorare in assoluta indipendenza per favorire la qualità dell'assistenza sanitaria, innanzitutto nell'interesse dei pazienti". L'obiettivo principale di queste riviste è fornire a professionisti sanitari e pazienti informazioni chiare, indipendenti, affidabili, aggiornate e scevre da conflitti di interesse e pressioni commerciali. Infatti, *Prescrire* e *Prescrire International* sono riviste indipendenti finanziate esclusivamente dagli abbonamenti e nessuna azienda, società, ente governativo o autorità sanitaria può esercitare influenze finanziarie sui contenuti degli articoli. Le riviste garantiscono la qualità delle informazioni grazie a una redazione multiprofessionale e multidisciplinare senza conflitti di interesse, a una vasta rete di revisori (specialisti, metodologi e professionisti rappresentanti dei lettori) e a numerose verifiche di qualità condotte su tutti gli articoli in ogni fase del processo editoriale³.

I 54 farmaci dal profilo rischio-beneficio sfavorevole inclusi nella lista possono essere:

- farmaci con effetti avversi eccessivi rispetto ai benefici;
- vecchi farmaci con profilo rischio-beneficio meno favorevole rispetto a nuove molecole;
- nuovi farmaci con profilo rischio-beneficio meno favorevole rispetto alle alternative;
- farmaci per i quali non esistono prove di efficacia, ma è documentato il rischio di gravi effetti avversi.

Citazione. Cartabellotta A, Iacono C. Migliorare la sicurezza dei pazienti e ridurre gli sprechi: la lista dei farmaci da evitare. *Evidence* 2014;6(9): e1000089.

Pubblicato 29 settembre 2014

Copyright. 2014 Cartabellotta. Questo è un articolo open-access, distribuito con licenza *Creative Commons Attribution*, che ne consente l'utilizzo, la distribuzione e la riproduzione su qualsiasi supporto esclusivamente per fini non commerciali, a condizione di riportare sempre autore e citazione originale.

Fonti di finanziamento. Nessuna.

Conflitti di interesse. AC è il Presidente del GIMBE, organizzazione no-profit che svolge attività di formazione e ricerca sugli argomenti trattati nell'articolo.

Provenienza. Tradotto e adattato da: Towards better patient care: drugs to avoid in 2014. *Prescrire Int* 2014;23:161-5.

* E-mail: nino.cartabellotta@gimbe.org

Box 2. *Prescrivere*: una metodologia rigorosa e indipendente

Confronto con i trattamenti standard. Il profilo rischio-beneficio di un farmaco può essere modificato da nuove evidenze relative alla sua efficacia/sicurezza e la scelta delle opzioni terapeutiche evolve in relazione all'immissione di nuove molecole sul mercato. Tuttavia, la valutazione empirica del profilo rischio-beneficio di un farmaco, basata sull'esperienza personale, è soggetta a bias rilevanti. Infatti, può essere difficile collegare uno specifico outcome a un particolare farmaco, poiché devono essere presi in considerazione altri fattori, inclusa la storia naturale della malattia, l'effetto placebo e altri trattamenti non riferiti dal paziente o una modifica degli stili di vita o della dieta. Analogamente, un medico certo del miglioramento di alcuni pazienti non può sapere quanti altri sono stati danneggiati dallo stesso farmaco. Per tali ragioni, le valutazioni di *Prescrivere* sono basate su una revisione sistematica della letteratura condotta con una metodologia standardizzata: viene definita una gerarchia delle prove di efficacia in relazione alla loro qualità, in particolare facendo riferimento a trial controllati randomizzati in doppio cieco a basso rischio di bias che confrontano con un trattamento standard e valutano end-point di provata rilevanza clinica per i pazienti.

Analisi scrupolosa degli effetti avversi. È necessario tenere conto delle incertezze relative agli effetti avversi dei farmaci, spesso meno documentati rispetto alle prove di efficacia. Il profilo degli effetti avversi di un farmaco è analizzato tenendo conto dei dati della ricerca clinica, della relativa classe farmacologica e dei risultati degli studi su animali. Nel caso di farmaci di recente immissione sul mercato il margine di incertezza è molto ampio perché effetti avversi rari ma severi possono emergere dopo molti anni di utilizzo.

Malattie severe senza trattamenti efficaci. Nelle malattie gravi senza alcuna opzione terapeutica efficace alcuni pazienti optano per il non intervento, mentre la maggior parte è disponibile a provare qualsiasi farmaco possa offrire loro una speranza e/o arrecare sollievo temporaneo, nonostante il rischio di gravi eventi avversi. Quando la prognosi a breve termine è infausta, come ultima spiaggia alcuni medici provano farmaci senza spesso informare il paziente oppure fornendo, consapevolmente o meno, informazioni incomplete. In questi casi i pazienti non devono mai essere trattati come cavie, ma essere inclusi in un protocollo di ricerca clinica, dopo essere stati informati di tutti i potenziali rischi e dei benefici incerti. La pubblicazione dei risultati di questi trial è cruciale. I pazienti devono inoltre essere consapevoli che sono liberi di rifiutare la partecipazione al trial clinico e che i trattamenti estremi hanno un profilo rischi/benefici poco conosciuto; se accettano di partecipare devono comunque avere la certezza di ricevere cure di alta qualità. I trattamenti di supporto e quelli sintomatici sono elementi chiave della cura del paziente, anche se non hanno lo scopo di curare la malattia o di rallentarne la progressione.

I farmaci vengono riportati per aree terapeutiche utilizzando il loro nome farmacologico. Per ciascuna molecola sono descritte le principali motivazioni per cui il profilo rischio-beneficio è considerato sfavorevole. Inoltre, vengono segnalate le eventuali opzioni terapeutiche alternative ed esplicitate le situazioni in cui non esiste alcun trattamento efficace.

1. Oncologia

• **Catumaxomab.** Nei pazienti con ascite neoplastica maligna provoca effetti collaterali severi in oltre il 75% dei casi; inoltre aumenta il rischio di ospedalizzazione e, verosimilmente, di morte⁴. È più prudente drenare le asciti sintomatiche a intervalli guidati dalla sintomatologia del paziente.

• **Panitumumab.** Nei pazienti con carcinoma metastatico del colon-retto non ha alcun impatto sulla sopravvivenza; circa il 90% dei pazienti ha sperimentato effetti avversi, tra cui lesioni cutanee severe che a volte evolvono in infezioni fatali, disordini gastrointestinali e oculari, polmonite interstiziale e reazioni di ipersensibilità. È sconsigliabile aggiungere il panitumumab a regimi chemioterapici ben sperimentati, come quelli a base di fluorouracile, in monoterapia o in combinazione con altri citotossici⁵.

• **Trabectedina.** Nel tumore ovarico e nei sarcomi dei tessuti molli non ha mostrato una reale efficacia nei trial

comparativi e presenta elevata frequenza e gravità di effetti avversi gastrointestinali, ematologici, epatici e muscolari⁶⁻⁸. È sconsigliabile aggiungerlo alla chemioterapia a base di platino per il tumore ovarico. Nei pazienti con sarcomi dei tessuti molli, se la chemioterapia è inefficace meglio optare per un'adeguata terapia di supporto.

• **Vandetanib.** Nei pazienti con carcinoma midollare della tiroide metastatico o inoperabile non ha alcun impatto sulla sopravvivenza. Inoltre, a causa del numero elevato di pazienti persi al follow-up, i trial controllati vs placebo non hanno dimostrato nemmeno un aumento della sopravvivenza libera da progressione. Effetti avversi severi (diarrea, polmonite, ipertensione) si verificano in circa un terzo dei pazienti; inoltre aumenta il rischio di polmonite interstiziale, torsione di punta e morte improvvisa⁹. In questi pazienti è preferibile una terapia di supporto personalizzata.

• **Vinflunina.** Farmaco dall'efficacia dubbia nei pazienti con carcinoma vescicale in stadio avanzato e metastatico. Un trial clinico a rischio elevato di bias ha mostrato, rispetto alle cure palliative, un aumento della sopravvivenza di un paio di mesi. Tuttavia, il farmaco ha un rischio elevato di effetti avversi ematologici (tra cui anemia aplastica), gravi infezioni e disturbi cardiovascolari (torsione di punta, infarto del miocardio, cardiopatia ischemica), a volte con esiti fatali¹⁰. Se la chemioterapia a base di pla-

tino è inefficace è preferibile optare per una terapia di supporto personalizzata.

2. Cardiologia

- **Aliskiren.** Inibitore diretto della renina che, nell'ipertensione, non si è dimostrato efficace nella prevenzione di eventi cardiovascolari¹¹. Al contrario, un trial in pazienti diabetici ha mostrato un'associazione con un eccesso di eventi cardiovascolari e insufficienza renale^{12,13}. È più prudente scegliere altri farmaci antiipertensivi di provata efficacia quali diuretici o ACE-inibitori.

- **Fenofibrato, bezafibrato.** Ipocolesterolemizzanti senza provata efficacia nella prevenzione di eventi cardiovascolari e associati a numerosi effetti avversi cutanei, ematologici e renali¹⁴. Nei pazienti con ipercolesterolemia, l'unico fibrato efficace nel prevenire eventi cardiovascolari è il gemfibrozil, da utilizzare con cautela¹⁵.

- **Ivabradina.** Derivato del verapamil in grado di ridurre la frequenza cardiaca attraverso una inibizione selettiva della corrente pacemaker specifica If. Nei pazienti con angina o insufficienza cardiaca non è di efficacia provata¹⁶⁻¹⁸ e può causare disturbi visivi, bradicardia potenzialmente severa e altre aritmie cardiache. Nell'angina meglio optare per i beta-bloccanti o i calcio-antagonisti amlodipina e verapamil. Nello scompenso cardiaco evitare di aggiungere un altro farmaco ad un regime ottimizzato di trattamento, oppure utilizzare un beta-bloccante di provata efficacia nel ridurre la mortalità.

- **Trimetazidina.** Farmaco con proprietà incerte, impiegato nell'angina nonostante la sua modesta efficacia sintomatica, dimostrata principalmente nel corso di test da stress. Può causare sindromi parkinsoniane, allucinazioni e trombocitopenia¹⁹⁻²¹. Nei pazienti con angina è molto più prudente scegliere alcuni beta-bloccanti o calcio-antagonisti quali amlodipina e verapamil.

3. Dermatologia e allergologia

- **Tacrolimus unguento.** Immunosoppressore usato nell'eczema atopico che aumenta il rischio di neoplasie cutanee e linfoma²²⁻²⁴. La sua efficacia è analoga agli steroidi per uso topico che dovrebbero essere preferiti per trattare le esacerbazioni.

- **Prometazina.** Utilizzato per via parenterale nel trattamento severo dell'orticaria: può causare trombosi, necrosi cutanea e gangrena a seguito di stravasamento o iniezione accidentale in un'arteria²⁵. Molto più prudente utilizzare la desclorfeniramina per via parenterale, apparentemente scevra di questi effetti avversi²⁶.

4. Diabete, obesità

- **Linagliptin, saxagliptin, sitagliptin e vildagliptin.** L'efficacia degli inibitori della dipeptidil peptidasi 4 (gliptine) non è ancora provata sulle complicanze del diabe-

te (eventi cardiovascolari, insufficienza renale, disturbi neurologici, etc.), sia da soli sia in combinazione con la metformina. I benefici delle gliptine includono la ridotta incidenza di episodi ipoglicemici e l'assenza di incremento ponderale; tuttavia questi farmaci presentano numerosi eventi avversi quali gravi reazioni di ipersensibilità (anafilassi, sindrome di Stevens-Johnson), infezioni (vie urinarie, alte vie respiratorie), neoplasie, pancreatiti²⁷⁻²⁹. Oggi questi farmaci dovrebbero essere ragionevolmente utilizzati come seconda scelta nel trattamento del diabete, in attesa che i trial in corso su end-point clinicamente rilevanti, oltre che nuove evidenze sulla loro sicurezza, ne chiariscano definitivamente il profilo rischio-beneficio.

- **Orlistat.** Nei pazienti obesi determina una modesta e transitoria efficacia nella perdita di peso (circa 3.5 kg rispetto al placebo a 12 e 24 mesi), ma non esistono prove di efficacia a lungo termine. Sono molto frequenti disturbi gastrointestinali, insieme a disturbi epatici, iperosaluria e fratture ossee negli adolescenti. Orlistat altera l'assorbimento di molti nutrienti (vitamine liposolubili A, D, E, K) e può ridurre l'efficacia di alcuni farmaci (ormoni tiroidei, alcuni antiepilettici, contraccettivi orali in caso di grave diarrea)³⁰⁻³². Considerato che non esistono farmaci in grado di indurre perdita di peso permanente, è preferibile utilizzare altri approcci di provata efficacia (dieta, attività fisica, terapia cognitivo-comportamentale).

5. Malattie osteoarticolari

5.1. Analgesici

Numerosi analgesici e antinfiammatori dovrebbero essere evitati, specialmente se sono disponibili alternative con un miglior profilo rischio-beneficio. Il paracetamolo è l'analgesico di prima scelta: è efficace sul dolore moderato e presenta rischi minimi di eventi avversi quando non si supera la dose massima raccomandata. In alternativa, alcuni farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), come ibuprofene e naprossene, utilizzati alla dose minima efficace e per il più breve periodo possibile.

- **Celecoxib, etoricoxib e parecoxib.** Gli inibitori della Cox-2 (coxib) hanno una efficacia analoga rispetto ai FANS tradizionali, ma determinano un eccesso di eventi cardiovascolari (infarto al miocardio, trombosi) e reazioni cutanee³³⁻³⁵.

- **Ketoprofene gel.** Rispetto ad altri FANS per uso topico di pari efficacia, presenta un rischio maggiore di reazioni di fotosensibilizzazione, quali eczema e rash bolloso^{36,37}.

- **Piroxicam.** Rispetto a FANS più sicuri non è più efficace e presenta un rischio maggiore di disturbi gastrointestinali e cutanei (inclusa la sindrome di Lyell)³⁸.

5.2. Osteoporosi

Molti farmaci autorizzati per l'osteoporosi dovrebbero essere evitati, per la loro modesta efficacia e i potenziali effetti avversi severi. Quando i trattamenti non farma-

cologici e i supplementi di calcio e vitamina D sono inadeguati, preferire l'acido alendronico o il raloxifene che hanno un profilo rischio-beneficio più favorevole.

- **Denosumab.** Anticorpo monoclonale con efficacia molto modesta nel prevenire le fratture da osteoporosi; mancano inoltre prove del suo impatto nella "perdita ossea" 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^{39,40}. Non esiste alcun farmaco soddisfacente per la "perdita ossea".

- **Stronzio ranelato.** Ha una modesta efficacia nella prevenzione delle fratture vertebrali ricorrenti e presenta molteplici effetti avversi: disturbi neuropsichiatrici, disordini cardiovascolari (incluse trombosi venose ed embolia polmonare, infarto al miocardio e morte cardiovascolare), reazioni di ipersensibilità, compresa la sindrome di Lyell e la sindrome DRESS (*Drug REaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*)⁴¹⁻⁴⁴.

5.3. Osteoartrite

I farmaci autorizzati per il trattamento a lungo termine dell'osteoartrite dovrebbero essere evitati perché hanno rilevanti effetti avversi, ma nessuna prova di efficacia oltre all'effetto placebo. Il paracetamolo è il trattamento di prima scelta più prudente per il dolore, a condizione che i pazienti non superino la dose raccomandata. Un FANS adeguatamente selezionato e attentamente monitorato rappresenta, a volte, un'opzione accettabile.

- **Diacereina.** Causa disturbi gastrointestinali (tra cui emorragie gastrointestinali e melanosi del colon), angioedema ed epatite⁴⁵.

- **Glucosamina.** Provoca reazioni allergiche (angioedema, nefrite interstiziale acuta) ed epatite⁴⁶ e aumenta il rischio emorragico dei dicumarolici⁴⁷.

5.4. Miorilassanti

- La **tiocolchicoside** causa diarrea, mal di stomaco e possibili convulsioni⁴⁸. I pazienti con semplice dolore muscolare non devono essere esposti a questi effetti avversi: meglio usare un analgesico efficace come il paracetamolo, a dosaggio adeguato.

- **Chinina.** Raramente utilizzata per trattare i crampi/spasmi muscolari, può avere effetti avversi potenzialmente letali tra cui reazioni anafilattiche, disturbi ematologici (come trombocitopenia, anemia emolitica, agranulocitosi e pancitopenia) e aritmie cardiache, effetti avversi sproporzionati se comparati alla sua limitata efficacia⁴⁹. Per i crampi/spasmi muscolari non esistono farmaci con un favorevole profilo rischio-beneficio, ma lo stretching può risultare efficace. Nei pazienti con distorsioni dolorose o tendiniti il paracetamolo e l'ibuprofene per uso topico hanno un miglior profilo rischio-beneficio, in associa-

zione a trattamenti non farmacologici (riposo, ghiaccio).

6. Gastroenterologia

- **Domperidone, droperidolo.** Neurolettici indicati nei pazienti con reflusso gastroesofageo, nausea e vomito che possono causare aritmie ventricolari e morte improvvisa^{50,51}. Nella malattia da reflusso gastroesofageo altri farmaci (antiacidi, omeprazolo) hanno un miglior profilo rischio-beneficio. Se è indicato un neurolettico antiemetico, preferire la metoclopramide, al dosaggio più basso e per il minor tempo possibile.

- **Procalopride.** Farmaco chimicamente correlato ai neurolettici autorizzato per la costipazione cronica: ha una modesta efficacia in circa un paziente su sei. Il suo profilo degli effetti avversi è scarsamente documentato, con particolare riguardo ai disturbi cardiovascolari (palpitazioni, eventi di ischemia cardiovascolare, possibile prolungamento dell'intervallo QT) e alla teratogenicità⁵². La costipazione comune non giustifica l'esposizione dei pazienti a questi rischi: quando gli accorgimenti dietetici sono inefficaci, lassativi formanti massa, osmotici o, molto raramente, altri lassativi (lubrificanti, stimolanti o preparazioni rettali), utilizzati con attenzione e pazienza, sono opzioni più sicure rispetto al procalopride.

7. Ginecologia-Endocrinologia

- **Tibolone.** Ormone steroideo di sintesi usato per la terapia sostitutiva post-menopausale. Ha proprietà androgene, estrogena e progestinica e aumenta il rischio di disturbi cardiovascolari, oltre che di varie neoplasie (mammella, ovaio, etc.)⁵³⁻⁵⁵. Se, nonostante i rischi, la donna sceglie la terapia ormonale sostitutiva, l'opzione più ragionevole è una combinazione estroprogestinica al dosaggio più basso e per il minor tempo possibile.

8. Antibiotici

- **Moxifloxacina.** Non è più efficace rispetto agli altri fluorochinoloni, ma può causare sindrome di Lyell ed epatite fulminante ed è stata correlata ad aumento del rischio di disturbi cardiaci⁵⁶⁻⁵⁸. Inoltre, la formulazione endovenosa presenta maggiori effetti avversi di quella orale⁵⁹. Molto più prudente scegliere un altro fluorochinolone (ciprofloxacina, ofloxacina).

- **Telitromicina.** Non ha vantaggi rispetto ad altri macrolidi, ma comporta un aumentato rischio di prolungamento del tratto QT, epatite, disturbi visivi e perdita di coscienza⁶⁰⁻⁶³. Se indicato, molto più prudente scegliere un altro macrolide.

9. Neurologia

9.1. Malattia di Alzheimer

I farmaci oggi disponibili hanno un'efficacia minima e transitoria: nessuno di loro è efficace nel rallentare la progressione verso la dipendenza. Tutti causano nume-

rosi effetti avversi, alcuni potenzialmente fatali^{64,65} e rischiose interazioni con altri farmaci⁶⁶. È preferibile concentrarsi sulla riorganizzazione della vita quotidiana del paziente, mantenendolo in attività e fornendo supporto e aiuto per familiari e caregiver.

- **Donepezil, galantamina, rivastigmina.** Tre inibitori della colinesterasi che possono causare disturbi gastrointestinali (incluso vomito severo), disordini neuropsichiatrici, sincope, bradicardia e disturbi della conduzione cardiaca^{67,68}.

- **Memantina.** Antagonista del recettore del glutammato NMDA (N-Metil-D-Aspartato), può causare disturbi neuropsichiatrici come allucinazioni, confusione, vertigini, cefalea, convulsioni, comportamenti violenti⁶⁹.

9.2. Altri farmaci neurologici

- **Flunarizina.** Neurolettico utilizzato per prevenire gli attacchi di emicrania; la sua efficacia è modesta (previene un attacco circa ogni due mesi), ma può causare disturbi extrapiramidali, cardiaci e incremento ponderale⁷⁰. È più prudente utilizzare un altro farmaco come il propanololo.

- **Tolcapone.** Farmaco antiparkinsoniano che può causare danni epatici potenzialmente fatali⁷¹. Quando altre opzioni di trattamento sono state esaurite, molto più prudente utilizzare l'entacapone.

10. Apparato respiratorio

- Decongestionanti vasocostrittori orali e nasali (**efedrina, nafazolina, ossimetazolina, pseudoefedrina, tuaminoeptano**) possono causare gravi disturbi cardiovascolari (crisi ipertensive, stroke, aritmie) anche mortali, un rischio inaccettabile per farmaci utilizzati per lievi disturbi autolimitanti, quali il raffreddore comune^{72,73}.

- **Omalizumab.** Anticorpo monoclonale utilizzato nei pazienti asmatici che può causare infezioni, anafilassi, malattia da siero e tromboembolismo arterioso cardiaco e cerebrale⁷⁴⁻⁷⁸. Steroidi inalatori ad alte dosi o per via orale hanno un miglior profilo rischio-beneficio.

- **Pirfenidone.** Nei pazienti con fibrosi polmonare idiopatica non riduce la progressione della patologia, nè migliora la qualità della vita. Può avere gravi effetti avversi, quali disturbi cardiaci (aritmie, coronaropatie) e cutanei⁷⁹. In assenza di alternative, meglio concentrarsi sulla gestione dei sintomi.

11. Psichiatria

11.1. Antidepressivi

Alcuni farmaci autorizzati per la depressione inducono gravi effetti collaterali ma non sono più efficaci di altre molecole. In generale, gli antidepressivi hanno una efficacia modesta e spesso richiedono tempo per svolgere l'azione. Meglio preferire un antidepressivo ben noto con un profilo di effetti avversi adeguatamente documentato.

- **Agomelatina.** Farmaco di efficacia non provata che

può causare epatiti e pancreatiti, tentativi di suicidio, aggressioni fisiche e gravi disturbi cutanei, inclusa la sindrome di Stevens-Johnson^{80,81}.

- **Duloxetina cloridrato.** Inibitore del reuptake della serotonina – *serotonin-specific reuptake inhibitor* (SSRI) – e della noradrenalina. Oltre agli effetti avversi tipici degli SSRI aumenta il rischio di disturbi cardiaci (ipertensione arteriosa, tachicardia, aritmie, etc.) per la sua attività noradrenergica. Può anche causare epatiti e gravi reazioni di ipersensibilità cutanea come la sindrome di Stevens-Johnson⁸²⁻⁸⁵.

- **Venlafaxina.** Antidepressivo non tricyclic inibitore delle monoamminoossidasi (MAOI) con attività serotoninergica e noradrenergica. Oltre agli effetti avversi degli SSRI, causa disturbi cardiaci (ipertensione arteriosa, tachicardia, aritmie, prolungamento dell'intervallo QT) per la sua attività noradrenergica⁸⁶.

11.2. Altri farmaci psicotropi

- **Asenapina.** Negli episodi maniacali associati a disturbo bipolare è meno efficace di altri neurolettici e può causare reazioni di ipersensibilità potenzialmente severi (angioedema, ipotensione, edema della lingua), ipoestesia, oltre ai comuni effetti avversi nei neurolettici⁸⁷.

- **Dapoxetina.** SSRI utilizzato nel trattamento della eiaculazione precoce: i suoi effetti avversi sono sproporzionati rispetto alla modesta efficacia e includono sfoghi aggressivi, sindrome serotoninergica e sincope⁸⁸; molto più prudente scegliere approcci psicologici e comportamentali.

11.3. Disassuefazione al fumo

Se è necessario un farmaco per favorire la disassuefazione al fumo, la scelta più prudente è rappresentata dalla nicotina perchè gli altri farmaci autorizzati non sono più efficaci e hanno numerosi effetti avversi.

- **Bupropione.** Anfetamina che può causare disturbi neuropsichiatrici (aggressività, depressione, idee suicidarie), reazioni allergiche potenzialmente gravi (angioedema e sindrome di Stevens-Johnson), dipendenza e difetti congeniti al cuore se utilizzato in gravidanza^{89,90}.

- **Vareniclina.** Può causare depressione, suicidio, gravi rash cutanei (tra cui sindrome di Stevens-Johnson) e disturbi cardiaci (angina, infarto del miocardio, fibrillazione atriale)⁹¹⁻⁹³.

BIBLIOGRAFIA

1. Towards better patient care: drugs to avoid. *Prescrire Int* 2013;22: 108-111.
2. Towards better patient care: drugs to avoid in 2014. *Prescrire Int* 2014;23:161-5.
3. About Prescrire. How we work. Disponibile a: <http://english.prescrire.org/en/82/170/0/0/About.aspx>. Ultimo accesso 29 settembre 2014
4. Catumaxomab: malignant ascites: unjustified marketing au-

- thorisation. *Prescrire Int* 2010;19:207-9
5. Panitumumab adjunctive therapy. No place in either first- or second-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Prescrire Int* 2013;22:120
 6. Trabectedin: new drug. Soft-tissue sarcomas: too many adverse effects. *Prescrire Int* 2009;18:161
 7. Trabectedin and ovarian cancer (continued). *Prescrire Int* 2011;20:249-250
 8. Trabectedin and ovarian cancer: statistical trickery. *Prescrire Int* 2011;20:93.
 9. Vandetanib: too dangerous in medullary thyroid cancer. *Prescrire Int* 2012;21:233.
 10. Vinflunine. *Prescrire Int* 2011;20:11-3
 11. Aliskiren: new drug. Arterial hypertension: no evidence of clinical efficacy. *Prescrire Int* 2008;17:47-50.
 12. Aliskiren + hydrochlorothiazide. *Prescrire Int* 2010;19:64
 13. Aliskiren: negative trial data. *Prescrire Int* 2012;21:176.
 14. Fenofibrate: altered renal function. *Prescrire Int* 2011;20:154-5.
 15. Cholesterol-lowering drugs. Some drugs with demonstrated efficacy but different benefits in primary and secondary prevention. *Prescrire Int* 1999;8:116-20.
 16. Ivabradine: new drug. Best avoided in stable angina. *Prescrire Int*. 2007 Apr;16(88):53-6.
 17. Massé JF. Stable angina: role of ivabradine unchanged between 2006 and 2010. *Prescrire Int* 2010;19:264.
 18. Heart failure: ivabradine is no better than optimised beta-blocker therapy. *Prescrire Int* 2011;20:189-90.
 19. Reversible Parkinsonism linked to trimetazidine (continued). *Prescrire Int* 2006;15:136.
 20. Trimetazidine: abnormal movements and hallucinations. Should be withdrawn from the market. *Prescrire Int* 2009;18:69.
 21. Trimetazidine: new French pharmacovigilance data. *Prescrire Int* 2010;19:74.
 22. Topical tacrolimus and cancer (continued). Do not use. *Prescrire Int* 2009;18:122.
 23. Topical tacrolimus and pimecrolimus: cancer, infections. *Prescrire Int* 2010;19:257.
 24. Topical tacrolimus: cancers. *Prescrire Int* 2012;21:239 .
 25. Injectable promethazine: gangrene. *Prescrire Int* 2010;19:216-7.
 26. "Dexchlorpheniramin". In: "Martindale The Complete Drug Reference" The Pharmaceutical Press, London. Disponibile a: www.medicinescomplete.com. Ultimo accesso 29 settembre 2014.
 27. Exenatide and sitagliptin: pancreatitis and pancreatic cancer. Harms on the rise. *Prescrire Int*. 2011;20:267.
 28. Linagliptin. Avoid gliptins! *Prescrire Int* 2013;22:36-7
 29. Vildagliptin monotherapy. To be avoided, like other DPP-4 inhibitors. *Prescrire Int* 2013;22:121.
 30. Orlistat: hepatitis and oxalate nephropathy. *Prescrire Int* 2012;21:71.
 31. Orlistat without a prescription. The SPC now contains more situations where patients are advised to consult a doctor. *Prescrire Int* 2010;19:250.
 32. Orlistat without a prescription: drug interactions, pancreatitis and kidney disorders. *Prescrire Int* 2010;19:125.
 33. Parecoxib and fatal skin reactions: when will this drug be withdrawn from the European Union market? *Prescrire Int* 2010;19:203.
 34. Etoricoxib: a French review of adverse effects. *Prescrire Int* 2014;23:45.
 35. Celecoxib: still around, unfortunately. *Prescrire Int* 2008;17:59.
 36. Ketoprofen gel: severe photosensitisation. *Prescrire Int* 2010;19:216.
 37. Ketoprofen gels. *Prescrire Int* 2011;20:10.
 38. Piroxicam: restriction of indications: labelling change. Only half-measures. *Prescrire Int* 2008;17:193.
 39. Denosumab. Limited efficacy in fracture prevention, too many adverse effects. *Prescrire Int* 2011;20:145-8.
 40. Denosumab and bone metastases. No better than a bisphosphonate. *Prescrire Int* 2012;21:204-6.
 41. Strontium ranelate: too many adverse effects. *Prescrire Int* 2011;20:154.
 42. Strontium ranelate: too many adverse effects. *Prescrire Int* 2012;21:72.
 43. Strontium ranelate for osteoporosis in men. More dangerous than beneficial. *Prescrire Int* 2013;22:150.
 44. Strontium: myocardial infarction. *Prescrire Int* 2013;22:244.
 45. Chondroïtine, diacéréine, insaponifiables d'avocat et de soja. *Rev Prescrire* 2010;30:502-3.
 46. Glucosamine allergy. *Prescrire Int* 2006;15:139.
 47. Glucosamine plus vitamin K antagonists: bleeding. One more reason to avoid using glucosamine. *Prescrire Int* 2009;18:68.
 48. Thiocolchicoside: convulsions? *Rev Prescrire* 2009;29:833.
 49. Quinine and cramp: uncertainty efficacy, major risks. *Prescrire Int* 2000;9:154-7.
 50. Domperidone: ventricular arrhythmia and sudden death (continued). *Prescrire Int*. 2012 Jul;21(129):183.
 51. Domperidone and cardiac disorders: avoid this neuroleptic. *Prescrire Int*. 2013 Dec;22(144):297.
 52. Prucalopride. In chronic constipation: poorly documented risks. *Prescrire Int* 2011;20():117-20.
 53. Tibolone: cancers of the breast and endometrium. *Prescrire Int* 2006;15:107.
 54. Tibolone and stroke. *Prescrire Int* 2006;15:107
 55. Tibolone and breast cancer. *Prescrire Int* 2010;19:281.
 56. Moxifloxacin: new preparation. A me-too with more cardiac risks. *Prescrire Int* 2002;11:168-9.
 57. Moxifloxacin: new indication. Do not use in gynaecological infections or other conditions. *Prescrire Int* 2009;18:207.
 58. Moxifloxacin: new indication. Inadequate restriction of indications in ENT and respiratory infections. *Prescrire Int* 2009;18:206.
 59. Intravenous moxifloxacin. Even more harmful than the oral form. *Prescrire Int* 2011;20:151.
 60. Telithromycin: severe hepatitis. *Prescrire Int* 2006;15:139.
 61. Telithromycin: QT prolongation. *Prescrire Int* 2007;16:71.
 62. Telithromycin: visual disorders, myasthenia. Case fatalities: this macrolide has a negative risk-benefit balance; its use not justified. *Prescrire Int* 2008;17:66.
 63. Telithromycin: visual disorders. *Prescrire Int* 2010;19:71.
 64. Rivastigmine patches: fatal overdoses. *Prescrire Int* 2011;20:127.
 65. Anti-Alzheimer drugs: life-threatening adverse effects. *Prescrire Int* 2007;16:16.
 66. Drugs for Alzheimer's disease: best avoided. No therapeutic

- advantage. *Prescrire Int* 2012;21:150.
67. Donepezil: syncope. Various cardiac disorders. *Prescrire Int* 2008;17:113
68. Bradycardia due to cholinesterase inhibitors: identify adverse effects and take them into account. *Prescrire Int* 2011;20:95.
69. Memantine: heart failure: harmful drug. *Prescrire Int* 2009;18:167.
70. Pharmacological prevention of migraine: to be considered case by case. *Prescrire Int* 2006;15:184-8.
71. Tolcapone: new drug. In Parkinson's disease: unacceptable risk of severe hepatitis. *Prescrire Int* 2006;15:54-7.
72. Vasoconstrictor: neurological and cardiovascular adverse effects. *Prescrire Int* 2003;12:21.
73. Vasoconstrictive decongestants: the authorities' dithering leaves patients in danger. *Prescrire Int* 2013;22:72.
74. Omalizumab 75 mg. Whatever the dosage, the drug should be avoided in severe persistent asthma. *Prescrire Int* 2011;20:262
75. Omalizumab: anaphylactic shock: sometimes occurs more than one hour after the injection. *Prescrire Int* 2008;17:22.
76. Omalizumab: cardiac adverse effects. *Prescrire Int* 2010;19:75.
77. Omalizumab in children: a negative risk-benefit balance in severe persistent asthma. *Prescrire Int* 2011;20:92
78. Omalizumab: a second look in severe persistent asthma: new adverse effects. *Prescrire Int* 2011;20:90-2.
79. Pirfenidone. First, do no harm. *Prescrire Int* 2013;22:117-9.
80. Agomelatine: new drug. Adverse effects and no proven efficacy. *Prescrire Int* 2009;18:241-5.
81. Agomelatine: a review of adverse effects. *Prescrire Int* 2013;22:70-1.
82. Duloxetine: new indication. Depression and diabetic neuropathy: too many adverse effects. *Prescrire Int* 2006;15:168-72.
83. Duloxetine: new indication. In generalised anxiety too? No thanks! No tangible efficacy but numerous and sometimes severe adverse effects. *Prescrire Int* 2009;18:53.
84. Duloxetine. Also avoid its use in recurrent depression. *Prescrire Int* 2010;19:280.
85. Duloxetine: withdrawal syndromes. *Prescrire Int* 2013;22:243.
86. Venlafaxine and cardiac effects. *Prescrire Int* 2005;14:145.
87. Asenapine: a less effective, yet, more dangerous neuroleptic! *Prescrire Int* 2012;21:229-32
88. Dapoxetine. Premature ejaculation: not worth the risk. *Prescrire Int* 2010;19:12-4.
89. Bupropion: congenital heart defects (continued). *Prescrire Int*. 2012 Apr;21(126):97.
90. Varenicline and bupropion: suicide. *Prescrire Int* 2012;21:240.
91. Varenicline: aggression and homicidal ideation. *Prescrire Int*. 2012 Feb;21(124):42-3.
92. Varenicline: depression and suicide. Nicotine is a safer option. *Prescrire Int* 2008 Jun;17:113
93. Varenicline: myocardial infarction: nicotine replacement is a better option. *Prescrire Int* 2008;17:23.