

ALCUNI ANTIBIOTICI TOPICI PER L'ACNE

Farmaco*	Alcune formulazioni ¹	Dosaggio abituale	Quantità nella confezione	Costo (euro) ²
Clindamicina (medicinale equivalente)	1% gel	Due volte al dì	30 g	15,30
	(<i>Dalacin T</i> -Pfizer Italia)	1% gel (emulsione, soluzione)	30 g	17,10
	(<i>Zindaclin</i> -DIFA Cooper)	1% gel	30 g	19,00
Clindamicina-benzoile perossido (<i>Duac</i> -GlaxoSmithKline SpA)	1%+5% gel	Una volta al dì	25 g	27,50
Eritromicina (medicinale equivalente)	3% crema (soluzione)	Una due volte al dì	30 g	13,20
	(<i>Eritromicina</i> IDI-IDI Farmaceutici)	3% gel	30 g	13,20
	(<i>Eryacne</i> -Galderma Italia)	4% gel	30 g	21,90
Eritromicina-zinco acetato diidrato (<i>Zineryt-GR</i> Farma Srl)	4%-1,2% soluzione	Due volte al dì	30 ml	18,80
Acido azelaico	(<i>Skinoren</i> -Intendis)	Due volte al dì	30 g	15,30
	(<i>Finacea</i> -Intendis)	Due volte al dì	30 g	15,80
Meclociclina (<i>Mecloderm</i> CUT SCH)	2% schiuma	Una due volte al dì	30 g	18,96

* Possono essere disponibili altri medicinali contenenti gli stessi principi attivi.

1. Altre formulazioni disponibili sono messe tra parentesi.

2. Costo al pubblico della confezione alla quantità indicata in tabella.

mento di mantenimento. Molti dermatologi li usano oggi come trattamento di prima linea. Tutti i retinoidi topici normalizzano la cheratinizzazione e mostrano effetti antinfiammatori. Non è evidente la maggiore efficacia relativa di un agente rispetto a un altro. Le associazioni retinoide/antibiotico sono più efficaci del singolo componente da solo (1, 3), anche se l'applicazione simultanea di tretinoina e benzoilperossido può causare l'ossidazione della tretinoina con conseguente perdita della sua efficacia.

Gli effetti collaterali tipicamente correlati ai retinoidi topici, quali secchezza della cute, desquamazione, fotoirritabilità, eritema, ustioni e prurito, variano a seconda della concentrazione e della frequenza di applicazione. Il gel a base di tazarotene può essere più irritante del gel a base di adapalene. I retinoidi sono teratogeni, e sebbene siano piccole le quantità di farmaco assorbite per via sistemica, la tretinoina e l'adapalene sono classificati in categoria C (il rischio non può essere escluso) per l'uso in gravidanza. Il tazarotene è classificato in categoria X ed è controindicato in caso di gravidanza.

TERAPIA SISTEMICA – Antibiotici orali – Le tetracicline, come doxiciclina, minociclina ed eritromicina, vengono prescritte in genere per i casi di acne infiammatoria, da moderata a severa, che non hanno risposto ai farmaci

topici. Dato che gli antibiotici devono essere assunti per mesi, è possibile lo sviluppo di ceppi resistenti. L'associazione trimetoprim/sulfametoxazolo può essere considerata per i pazienti che non tollerano o non rispondono agli antibiotici orali.

Le tetracicline, oltre alla loro attività antibatterica, possono avere effetti antinfiammatori. Negli Stati Uniti è disponibile una formulazione di minociclina a rilascio prolungato per il trattamento dell'acne da assumere una volta al dì; rimane da stabilire se tale formulazione possa causare vertigini con minore probabilità rispetto alla minociclina standard (4, 5). L'uso a lungo termine di minociclina per il trattamento dell'acne è stato associato a casi di lupus farmaco-indotto. L'uso delle tetracicline è controindicato in gravidanza.

Isotretinoina – Il retinoide orale isotretinoina è il farmaco più efficace disponibile per la terapia dell'acne nodulo-cistica. Tale farmaco inibisce la colonizzazione di *P. acnes* riducendo la produzione di sebo, oltre ad avere effetti cheratolitici e antinfiammatori. L'isotretinoina può eliminare completamente le lesioni nodulo-cistiche di grado severo, in molti casi portando a una remissione che può perdurare per anni dopo l'interruzione del trattamento. Negli Stati Uniti è stato recentemente approvato un nuovo prodotto a base di isotretinoina, denominato *Absorica*, il quale, diver-

ALCUNI ANTIBIOTICI ORALI PER L'ACNE

Farmaco*	Dosaggio abituale	Effetti collaterali	Costo (euro) ¹
Doxiciclina (Bassado-Pfizer)	100 mg bid ²	Fotosensibilità, disturbi gastrointestinali, candidosi vaginale	23,76
Minociclina (Minocin-Teofarma)	50-100 mg bid	Vertigini, decolorazione della cute, disturbi gastrointestinali, candidosi vaginale	29,14
Eritromicina ³ (Eritrocina-1X2 Pharma)	500 mg bid	Disturbi gastrointestinali, interazioni farmacologiche	24,25
(Lauroomicina-New Research)	500 mg bid	Disturbi gastrointestinali, interazioni farmacologiche	24,50
Trimetoprim/sulfametoxazolo ³ (Bactrim-Roche SpA)	160/800 mg bid	Soppressione midollare, rash	13,95

* Possono essere disponibili altri medicinali contenenti gli stessi principi attivi.

1. Costo al pubblico di un trattamento di 30 giorni al dosaggio più basso indicato in tabella.

2. Negli Stati Uniti è indicato un dosaggio variabile tra 20 e 100 mg bid.

3. Non approvato dalla FDA per l'acne.

samente dalle altre formulazioni da assumersi a stomaco pieno, può essere ingerito con o senza cibo (6).

Tra gli effetti collaterali mucocutanei si annoverano casi di cheilite, epistassi, secchezza della cute, alopecia, eczema, fragilità cutanea e fotosensibilità. Possono insorgere depressione, pensieri suicidari, mialgia, ipertrigliceridemia, epatite, pancreatite, e *pseudotumor cerebri*. L'isotretinoina è un potente teratogeno per l'uomo e la sua prescrizione è regolata dal programma iPLEDGE, un programma computerizzato per la gestione del rischio in caso di gravidanza (www.ipledgeprogram.com), il cui scopo è prevenire l'esposizione del feto al farmaco.

Contraccettivi orali – Nelle donne l'acne è spesso trattata con i contraccettivi orali. Gli estrogeni riducono la formazione degli androgeni di origine ovarica e surrenale, e sopprimono la secrezione sebacea (7, 8).

Spironolattone – Lo spironolattone (*Aldactone*-Sanofi-Aventis, e altri), che è un antiandrogeno antagonista del recettore dell'aldosterone, viene usato *off-label* nel trattamento dell'acne nelle donne. Tale farmaco si è dimostrato utile in alcune pazienti con una malattia resistente (9). Possono insorgere iperpotassiemia e irregolarità mestruali. Per l'uso in gravidanza è classificato in categoria C (il rischio non può essere escluso).

FOTOTERAPIA – Per un trattamento a breve termine dell'acne possono essere efficaci la luce blu, i laser a infrarossi, la terapia fotodinamica e altre terapie basate sulla luce, ma non sono del tutto chiare né la loro efficacia a lungo termine né la loro efficacia relativa rispetto ai farmaci convenzionali (10).

SCelta DEI FARMACI – In prima linea, per il trattamento dell'acne vengono spesso usati l'acido salicilico e il benzoinperossido topici, entrambi disponibili come preparati

da banco senza prescrizione. Per l'acne da lieve a moderata il benzoinperossido viene di solito associato a un antibiotico topico. Attualmente trova frequente uso, come prima linea di trattamento per tutti i pazienti con acne, un retinoide topico. Le associazioni di retinoidi e antibiotici topici sono più efficaci dei singoli componenti usati separatamente, specie nei pazienti con lesioni pustolari. Gli antibiotici orali vengono in genere prescritti per i casi di acne, da moderata a grave, che non rispondono ai farmaci usati per via topica. Il farmaco più efficace per la terapia dell'acne infiammatoria è l'isotretinoina, che può eliminare le forme di acne nodulare più gravi e resistenti, pur avendo molti effetti avversi.

ROSACEA

Questa comune eruzione facciale di natura infiammatoria cronica a eziologia sconosciuta si caratterizza per il presentarsi di segni quali eritema, teleangectasia e produzione ricorrente e progressiva di gruppi di papule e pustole acneiformi, di solito nella parte centrale del volto. In alcuni pazienti si sviluppano noduli cistici, granulomi e ipertrofia tissutale, che possono portare alla formazione di un rinofima (naso bulboso). Sono comuni blefariti e congiuntiviti, mentre rari sono i casi di cheratite e cicatrizzazione corneale. La rosacea è più diffusa nelle donne, mentre il rinofima compare con maggiore frequenza negli uomini.

TERAPIA TOPICA – Prima di riscontrare i primi miglioramenti con i farmaci topici possono essere necessarie 4-6 settimane di terapia. Il metronidazolo (*Rosiced*-Pierre Fabre Italia, e altri) e l'acido azelaico (*Finacea*-Intendis) sono gli **antimicrobici** topici standard per il trattamento delle papule e delle pustole della rosacea. Tali farmaci

ALCUNI RETINOIDI PER L'ACNE

Farmaco*	Alcune formulazioni	Quantità in ogni confezione	Dosaggio abituale	Costo (euro) ¹
Topici				
Adapalene (<i>Differin</i> -Galderma Italia)	0,1% gel	30 g	Una volta/die al momento di coricarsi	26,40
Tazarotene ² (<i>Zorac</i> -Pierre Fabre I.)	0,05% gel	15 g	Una volta/die alla sera	9,11
	0,1% gel	15 g		11,45
Tretinoina (medicinale equivalente) (<i>Airol</i> -Pierre Fabre I.)	0,05% crema	20 g	Una volta/die al momento di coricarsi	13,32
	0,05% crema	20 g		19,90
Associazioni precostituite retinoide/antibatterico				
Adapalene-benzoil perossido (<i>Epiduo</i> -Galderma Italia)	0,1-2,5% gel	30 g	Una volta/die	32,30
Orali				
Acitretina (<i>Neotigason</i> -Roche)	cps 10 mg	30 cps	0,5-1 mg/Kg/die in 2 dosi separate per 15-20 settimane	23,28
	cps 25 mg	20 cps		32,73
Isotretinoina (medicinale equivalente) (<i>Aisoskin</i> -Fidia Farmaceutici)	cps 10 mg	30 cps	0,5-1 mg/Kg/die in 2 dosi separate per 15-20 settimane	15,73
	cps 20 mg	30 cps		
	cps 10 mg	30 cps		
	cps 20 mg	30 cps		

* Possono essere disponibili altre specialità contenenti gli stessi principi attivi.

1. Costo al pubblico di una confezione.

2. In Italia viene indicato solo per il trattamento della psoriasi.

sembrano avere pari efficacia, ma pochi sono gli studi clinici comparativi ben controllati pubblicati. Sono stati usati anche benzoilperossido, eritromicina, clindamicina, sulfacetamide/zolfo e permetrina 5% (*Scabianil*-Sofar, e altri; usato per il trattamento dell'acaro *Demodex*, che è stato implicato nella patogenesi della rosacea). Nel trattamento della rosacea vengono anche talvolta usati i retinoidi topici usati nella terapia dell'acne. Negli Stati Uniti una formulazione sperimentale in gel al 0,5% dell'alfa₂-agonista brimonidina tartrato, disponibile come preparato oftalmico per il trattamento del glaucoma, è risultata efficace nel trattamento dell'eritema da moderato a grave della rosacea in uno studio randomizzato controllato veicolato (11).

TERAPIA SISTEMICA – Antibiotici orali – La terapia antibiotica sistemica tende ad essere efficace nel trattamento delle papule, delle pustole, dell'eritema e dell'infiammazione oculare, ma non della teleangectasia, del rinofima o degli arrossamenti quasi sempre presenti nella rosacea. Un trattamento efficace richiede spesso un ciclo prolungato (mesi o a volte anni) di un antibiotico orale, come la doxiciclina (*Bassado*-Pfizer Italia, e altri). In genere, la dose dell'antibiotico può essere ridotta quando le papule e le pustole mostrano un miglioramento. La doxiciclina a basse dosi (40 mg) in monosomministrazione giornaliera

si è dimostrata efficace e sicura nel trattamento della rosacea; tuttavia tale farmaco è costoso (12). Il metronidazolo orale (*Flagyl*-Zambon Italia, e altri; disponibile anche come medicinale equivalente), pur essendo anch'esso efficace contro la rosacea, presenta qualche effetto collaterale spiacevole, come la sensazione di gusto metallico in bocca.

Isotretinoina – I pazienti con una rosacea gravemente infiammata o i soggetti nei quali è marcata una componente nodulo-cistica, possono essere trattati (*off-label*) con basse dosi di isotretinoina (0,1-0,5 mg/kg/die) per sei-otto mesi. Come per l'acne, è necessario che nelle donne in età fertile venga effettuato un attento monitoraggio (vedi p...). Dopo circa 2 mesi di terapia si verificano riduzioni significative dell'eritema, delle papule e delle teleangectasie; non sono stati descritti altri trattamenti farmacologici capaci di attenuare la teleangectasia.

FOTOTERAPIA – Studi clinici di piccole dimensioni hanno messo in evidenza che le terapie a base di luce e di raggi laser sono efficaci nel ridurre la gravità delle teleangectasie e dell'eritema nei pazienti affetti da rosacea. Non sono disponibili, tuttavia, studi clinici di lungo termine (13). Tra gli effetti collaterali osservati vi sono porpora e iperpigmentazione.

ALCUNI CORTICOSTEROIDI TOPICI

Farmaco*	Formulazione	Costo (euro) ¹
Molto attivi		
Betametasone dipropionato (medicinale equivalente) (Diprosone-MSD Italia)	0,05% unguento	10,90 13,90
Clobetasolo propionato (medicinale equivalente) (Clobesol-GlaxoSmithKline)	0,05% crema, unguento	3,51 4,38
Attivi		
Betametasone dipropionato (medicinale equivalente) (Betamesol-Proge Farm)	0,05% crema	9,00 9,00
Desossimetasone (Flubason-Sanofi-Aventis)	0,25% emulsione	5,60 ²
Fluocinonide (Topsyn-Teofarma)	0,05% lozione 0,05% gel 0,05% pomata	4,34 7,03 7,06
Alcinonide (Halciderm-Teofarma)	0,1% crema	4,44
Mometasone furoato (Altosone-Essex Italia)	0,1% crema, unguento, sol. cut.	9,90
Moderatamente attivi		
Aldometasone (Legederm-Essex Italia)	0,1% crema, unguento, sol. cut.	4,65 ³
Betametasone valerato (Ecoval-Glaxo SmithKline)	0,1% crema 0,05% sol. cut. 0,1% emuls. cut. 0,1% unguento	4,49 8,20 4,44 4,49
Clobetasone butirrato (Eumovate-GlaxoSmithKline)	0,05% crema	3,93
Desametasone sodio fosfato (Soldesam-Farmacologico Mil.)	0,2% unguento	4,39
Desametasone valerato (Dermadex-Teofarma)	0,1% crema	2,22
Desonide (Sterades-Galderna Italia)	0,05% soluzione	11,40
Fluocortin (Vasplit-Intendis)	0,75% crema	5,12
Idrocortisone butirrato (Locoidon-Astellas Pharma)	0,1% crema, unguento, emulsione, soluzione	4,40 ⁴
Deboli		
Idrocortisone (Dermocortal-SIT)	0,5% crema	8,00 ⁵
Idrocortisone (Scalpicin-Combe Italia)	0,5% soluzione	10,00

* Possono essere disponibili altre specialità contenenti gli stessi principi attivi.

1. Costo al pubblico di una confezione da 30 mg. Quando due o più formulazioni dello stesso prodotto hanno il medesimo prezzo, viene riportato un unico prezzo. Per i farmaci OTC il prezzo è a discrezione del farmacista.
2. Disponibile in una confezione di 15 bustine da 2 g.
3. Costo di una confezione da 20 g.
4. Costo di crema, unguento e soluzione. L'emulsione costa 10,50 €.
5. Costo di una confezione da 20 g.

SCelta DEI FARMACI – Gli antimicrobici topici, come il metronidazolo e l'acido azelaico, vengono di norma impiegati come trattamento di prima linea della rosacea, talvolta in associazione agli antimicrobici orali, che possono indurre una risposta più rapida. I retinoidi topici vengono usati nei pazienti che non rispondono agli antimicrobici topici. L'isotretinoina è generalmente riservata ai pazienti con una grave forma infiammatoria nodulocistica della malattia.

PSORIASI

Questa comune patologia cronica, caratterizzata dalla comparsa di placche eritematose ricoperte da scaglie argentee, si manifesta in molte forme cliniche, compresa l'artrite (14).

TERAPIA TOPICA – Corticosteroidi – I corticosteroidi topici sono i farmaci più impiegati nel trattamento della psoriasi da lieve a moderata. Tali farmaci sono elencati

ALCUNI FARMACI SISTEMICI PER LA PSORIASI

Farmaco	Dosaggio abituale	Costo (euro)
Metotrexato (<i>Methotrexate</i> -Pfizer)	7,5-25 mg/set in una singola dose	0,60 ¹
Ciclosporina (<i>Sandimmun</i> -Novartis Farma)	2,5-4 mg/kg/die PO in 2 dosi separate	47,45 ²
Farmaci biologici		
Adalimumab (<i>Humira</i> -Abbott)	80 mg SC per una volta, poi 40 mg SC q2sett	1675,37 ³
Etanercept (<i>Enbrel</i> -Wyeth-Lederle)	50 mg SC 2 volte/sett x 12 sett, poi 1 volta/sett	1600,07 ⁴
Infliximab (<i>Remicade</i> -Schering-Plough)	5 mg/kg EV set 0, 2, 6, poi q8sett	3400,08 ⁵
Golimumab (<i>Simponi</i> -Schering-Plough)	50 mg SC una volta/mese	1723,33 ⁶
Ustekinumab (<i>Stelara</i> -Janssen-Cilag)	45 mg SC sett 0 e 4, poi q12sett ⁷	4691,91 ⁸

1. Costo di una settimana di trattamento al dosaggio più basso indicato in tabella.
2. Costo di una settimana di trattamento per un paziente di 60 kg utilizzando la confezione da 25 mg. Per un paziente di 80 kg il costo è di 57,39 €.
3. Costo di 2 penne da 40 mg.
4. Costo di 4 penne da 50 mg. Farmaco ospedaliero esitabile.
5. Costo di 4 fiale da 100 mg. Farmaco ospedaliero esitabile.
6. Costo di una penna da 50 mg. Farmaco ospedaliero esitabile.
7. Dose per pazienti che pesano meno di 100 kg; per i pazienti che pesano più di 100 kg la dose è di 90 mg.
8. Costo di una siringa da 45 mg. Farmaco ospedaliero esitabile.

nella tabella a p. 27 secondo la rispettiva potenza. Gli unguenti sono generalmente i farmaci più efficaci. Le schiume e gli spray possono essere applicati su vaste zone, ma la loro base alcolica spesso presente può determinare una sensazione di bruciore nei pazienti con cute sensibile.

Si è osservato che i corticosteroidi topici ad attività molto elevata, come l'unguento allo 0,05% a base di clobetasolo propionato, inducono soppressione surrenalica quando applicati su vaste superfici cutanee; tuttavia il riscontro di un'insufficienza surrenalica che abbia qualche importanza clinica è raro. Quando questi agenti vengono usati per lunghi periodi di tempo, quando vengono applicati in quantità eccessiva, o quando vengono trattate aree sensibili ai corticosteroidi, come il viso e le regioni intertriginose, possono verificarsi effetti collaterali cutanei locali, quali atrofia del derma e dell'epidermide, teleangectasie e strie irreversibili.

Calcipotriolo – Il calcipotriolo (*Daivonex*-Formenti, e altri; disponibile anche come medicinale equivalente) è un analogo della vitamina D₃ (15) e ha circa la stessa efficacia di un corticosteroide di media potenza nel trattamento topico delle placche psoriasiche. Il calcipotriolo inibisce la proliferazione epidermica e stimola il differenziamento cellulare. È di norma ben tollerato, ma possono insorgere bruciore e prurito della pelle. Sono stati anche descritti casi di ipercalcemia.

Calcitriolo – Il calcitriolo (*Silkis*-Galderma Italia) è un altro analogo della vitamina D₃ (16) ed è indicato negli adulti per il trattamento topico delle placche psoriasiche di natura lieve-moderata. Negli studi clinici tale farmaco è risultato moderatamente efficace. Possono insorgere fastidi cutanei, prurito ed eritema, ma tali effetti sono generalmente lievi.

Tazarotene – Il tazarotene (*Zorac*-Pierre Fabre Italia), un retinoide acetilenico, è risultato efficace nel trattamento della psoriasi e, in alcuni pazienti, l'effetto terapeutico può persistere per mesi dopo l'interruzione del trattamento. Eritema, bruciore, prurito e desquamazione sono stati osservati dopo l'uso del tazarotene. L'uso della formulazione in crema sembra essere meglio tollerato, ma la desquamazione è più frequente. Nonostante l'assorbimento sistemico sia minimo, tale farmaco è controindicato in gravidanza.

Calcipotriolo/betametasona dipropionato – L'associazione di questi due farmaci (*Token*-Intendis, e altri) è più efficace del trattamento con i singoli agenti ed è indicata per il trattamento delle placche psoriasiche. L'applicazione una volta/die dell'associazione sembra essere ben tollerata (17).

FOTOTERAPIA – La fototerapia UVB viene usata quando la malattia è molto estesa o non responsiva agli agenti topici. La fototerapia UVB a banda stretta è più efficace della UVB a banda larga. Anche gli psoraleni, orali o topici, associati a radiazioni UVA (PUVA) sono efficaci contro la psoriasi, ma aumentano il rischio di cancro della pelle. Il laser a eccimeri è risultato sicuro ed efficace nelle forme localizzate della malattia ed è approvato dalla FDA per questa indicazione (18).

TERAPIA SISTEMICA – **Metotrexato** – Basse dosi (7,5-25 mg/settimana) di metotrexato risultano efficaci in molti pazienti affetti da psoriasi. Tale farmaco è indicato per il controllo della psoriasi grave, refrattaria ai trattamenti topici e alla fototerapia; viene prescritto anche nei pazienti con artrite psoriasica e in quelli con lesioni deturpanti.

Il più comune effetto collaterale grave del metotrexato è l'epatotossicità. Il farmaco è teratogeno ed è controindicato in