

## Nota 66

La prescrizione dei farmaci antinfiammatori non steroidei a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni patologiche:

### Classe A:

limitatamente alle seguenti indicazioni	Limitatamente ai seguenti principi attivi
<ul style="list-style-type: none"><li>- Artropatie su base connettivica;</li><li>- Osteoartrosi in fase algica o infiammatoria;</li><li>- Dolore neo plastico;</li><li>- Attacco acuto di gotta.</li></ul>	aceclofenac; acemetacina; acido mefenamico; acido tiaprofenico; amtolmetina guacile; celecoxib; cinnoxicam; dexibuprofene; diclofenac; diclofenac + misoprostolo; etoricoxib; fentiazac; flurbiprofene; furprofene; ibuprofene; indometacina; ketoprofene; Lornoxicam; meloxicam; nabumetone; naprossene; oxaprozina; piroxicam; proglumetacina; sulindac; tenoxicam.
-Trattamento di breve durata del dolore acuto nell'ambito delle patologie sopra descritte	<b>nimesulide</b>

### Background

Nel recente passato la letteratura scientifica si è spesso occupata della sicurezza dei Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei (FANS) selettivi e non della ciclossigenasi 2. Ritiri dal mercato, limitazioni d'uso e ridefinizione in generale del profilo beneficio/rischio hanno riguardato molte delle molecole appartenenti a questa categoria. Al momento attuale i FANS possono essere sostanzialmente accomunati ad un'unica categoria, con differenze presenti soprattutto rispetto al singolo profilo di rischio e al tipo di effetti collaterali possibili.

### Evidenze disponibili

#### **Efficacia**

Le differenze nell'attività antinfiammatoria dei vari FANS sono modeste, ma vi possono essere considerevoli diversità nella risposta individuale del paziente. Secondo il *British National Formulary* il 60% circa dei pazienti è sensibile a ogni tipo di FANS; dei restanti, alcuni che non rispondono a un farmaco possono trovare giovamento con un altro.

Un effetto analgesico si ottiene in genere in una settimana, mentre per un effetto antinfiammatorio completo (anche dal punto di vista clinico) servono spesso anche tre settimane. Se trascorso questo tempo non vi sono risultati, è bene tentare con un altro farmaco.

#### **Sicurezza**

La differenza principale tra i diversi FANS risiede nell'incidenza e nel tipo di effetti indesiderati. Prima di intraprendere la terapia il medico dovrebbe valutare i benefici ed i possibili effetti

collaterali. La differenza di attività dei vari FANS riflette la selettività nell'inibizione dei diversi tipi di ciclossigenasi; l'inibizione selettiva della ciclossigenasi 2 può migliorare la tollerabilità gastrica, ma molti altri fattori influiscono sulla tollerabilità gastrointestinale e questi, e altri effetti indesiderati, dovrebbero essere valutati nella scelta di un dato FANS. Al momento della loro immissione in commercio, i COXIB venivano indicati come antinfiammatori privi di rischio gastrointestinale. In realtà, la revisione degli studi di registrazione (come il CLASS e il VIGOR) e nuovi studi pubblicati hanno dimostrato che la gastrolesività era solo lievemente diminuita rispetto ai FANS non selettivi, ed è emerso un aumento di rischio cardiovascolare. Va sottolineato che, al momento attuale, esistono dati importanti di sicurezza per i COXIB e per i FANS che sono stati usati come comparatori in studi molto importanti (diclofenac, ibuprofene, naprossene). Studi sia randomizzati sia osservazionali, nonché numerose metanalisi, o revisioni sistematiche, hanno nel tempo confermato la potenziale tossicità cardiovascolare dei COXIB. Ciò ha significato per alcuni di essi il ritiro dal commercio (*rofecoxib*, *valdecoxib*) o la revisione del profilo di rischio (*lumiracoxib*, poi ritirato per epatotossicità) insieme all'interruzione di importanti studi clinici in corso (*celecoxib*).

Alla luce dei recenti dubbi sul profilo di sicurezza cardiovascolare, gli inibitori selettivi della ciclossigenasi 2 dovrebbero essere preferiti ai FANS non selettivi solo se vi è un'indicazione specifica (per esempio in caso di rischio molto elevato di ulcera, perforazione o sanguinamento gastrointestinale) e comunque soltanto dopo un'attenta valutazione del rischio cardiovascolare. A dosi elevate e nel trattamento a lungo termine, i FANS non selettivi potrebbero comportare un lieve aumento del rischio di eventi trombotici (come infarto miocardico e ictus). Il diclofenac e l'etoricoxib aumentano il rischio trombotico, mentre il naprossene è associato a un rischio inferiore. Dosi elevate di ibuprofene (2,4 g al giorno) possono determinare un lieve aumento di rischi trombotici, mentre dosi basse del farmaco (1,2 g al giorno o meno) non aumentano il rischio di infarto miocardico. Le diverse raccomandazioni emanate a tal proposito dalle agenzie regolatorie quali EMEA e FDA, possono sinteticamente riassumersi nella raccomandazione generale di utilizzare i FANS o gli inibitori selettivi della ciclossigenasi 2 nel trattamento sintomatico, alla dose minima efficace e per il periodo più breve possibile; si raccomanda inoltre, nel caso di trattamento a lungo termine, di considerarne periodicamente la necessità. Recenti studi suggeriscono che l'uso dei FANS (soprattutto ad alte dosi e nel trattamento a lungo termine) può essere associato a un piccolo aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi. Uno studio evidenzia che anche l'uso a breve termine (meno di una settimana) dei FANS può essere associato a un aumentato rischio di morte e di infarto miocardico (IM) ricorrente in pazienti con pregresso IM. Un altro studio suggerisce che l'uso dei FANS può essere associato a un aumentato rischio di fibrillazione atriale o di flutter atriale.

Tutti i FANS sono associati a tossicità gastrointestinale grave; il rischio maggiore è per gli anziani. Studi recenti condotti su 7 FANS per via orale, per valutarne la sicurezza, hanno dimostrato notevoli differenze nel rischio di insorgenza di gravi **effetti indesiderati** a livello del tratto gastrointestinale alto. L'azapropazone è il farmaco gravato dai rischi maggiori (ritirato dal commercio) e l'ibuprofene il meglio tollerato; ketoprofene, indometacina, naprossene e diclofenac hanno un rischio intermedio. Piroxicam e ketorolac hanno dimostrato un maggior rischio gastrolesivo, per cui l'EMA ne ha limitato l'uso (v. RCP dei due prodotti).

Il Committee on Safety of Medicines britannico consiglia pertanto di preferire i FANS associati a un basso rischio di effetti gastrointestinali come l'ibuprofene, di iniziare la terapia con la dose più bassa efficace, di non utilizzare più di un FANS alla volta e ricordare che tutti i FANS sono controindicati nei soggetti con ulcera peptica (compresi gli inibitori selettivi della ciclossigenasi 2). La combinazione di FANS e acido acetilsalicilico a basso dosaggio aumenta il rischio di effetti gastrointestinali; tale associazione deve essere utilizzata solo se è assolutamente necessaria e il paziente monitorato. Dati preliminari farebbero ipotizzare una riduzione dell'effetto antiaggregante dell'ASA a basso dosaggio con alcuni FANS (ibuprofene e diclofenac), ma i tempi di somministrazione sono critici. Questa azione di inibizione non parrebbe essere esercitata dal naprossene.

### **Particolari avvertenze**

I FANS devono essere utilizzati con cautela negli anziani (rischi di gravi effetti indesiderati anche mortali), nelle patologie allergiche (sono controindicati nei soggetti con anamnesi positiva per allergia ad aspirina o a un altro FANS inclusi coloro in cui un episodio di asma, angioedema, orticaria o rinite sia stato scatenato dall'assunzione di aspirina o di un altro FANS), durante la gravidanza, l'allattamento e nei difetti della coagulazione. L'impiego a lungo termine di alcuni FANS è associato a una riduzione della fertilità femminile, reversibile con la sospensione del trattamento. Nei soggetti con insufficienza renale, i FANS devono essere utilizzati con cautela, in quanto possono peggiorare la funzionalità renale; è necessario

somministrare le dosi minima possibile e controllare la funzionalità renale. Vari FANS possono avere un effetto epatotossico. In particolare nimesulide ha un rischio epatotossico maggiore degli altri FANS ed è controindicata nei pazienti epatopatici, in quelli con una storia di abuso di alcool e negli assuntori di altri farmaci epatotossici. Nimesulide è stata recentemente riesaminata dall'EMA dopo pubblicazioni riguardanti casi di insufficienza epatica fulminante. Il *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)* ha riesaminato i dati provenienti da segnalazioni spontanee, studi epidemiologici, analisi aggregate e metanalisi. Il CHMP ha concluso che i benefici delle formulazioni sistemiche di nimesulide sono ancora superiori ai rischi, purché l'uso sia circoscritto alle condizioni in acuto e che nimesulide per uso sistemico non sia più impiegato nel trattamento dell'osteoartrosi dolorosa che, essendo una condizione cronica, accresce il rischio che sia assunto a lungo termine, con un conseguente aumento del rischio di danno epatico. Il parere del CHMP, a seguito della conclusione della procedura di Referral ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE, è stato recepito in toto dalla Commissione europea (CE), la cui decisione è stata pubblicata nella gazzetta ufficiale europea nel gennaio 2012. In sintesi **nimesulide va prescritta esclusivamente per il trattamento di seconda linea** ed è indicata soltanto nel **trattamento del dolore acuto**.

Tutti i FANS sono controindicati nello scompenso cardiaco grave. Gli inibitori selettivi della ciclossigenasi 2 sono controindicati nella cardiopatia ischemica, nelle patologie cerebrovascolari, nelle patologie arteriose periferiche e nello scompenso cardiaco moderato e grave. Gli inibitori selettivi della ciclossigenasi 2 devono essere usati con cautela nei pazienti con storia di insufficienza cardiaca, disfunzioni del ventricolo sinistro o ipertensione, così come in caso di edema per cause diverse e quando vi sono fattori di rischio cardiovascolare. In alcuni studi il diclofenac ha mostrato un rischio cardiovascolare simile all'etoricoxib. Il Committee on Safety of Medicines britannico avverte che i FANS non devono essere somministrati a soggetti con ulcera peptica attiva o pregressa e che gli inibitori selettivi della ciclossigenasi 2 sono controindicati in caso di ulcera peptica attiva. Secondo la stessa fonte ogni peggioramento di asma può essere attribuito all'assunzione di un FANS. Anche se è preferibile astenersi dalla prescrizione di FANS in soggetti con un'ulcera gastrointestinale o un sanguinamento in atto o pregresso, e sospenderli nel caso in cui si verificano queste condizioni, non si deve trascurare il fatto che molti pazienti affetti da gravi malattie reumatologiche (come l'artrite reumatoide) possano trarre beneficio dall'uso dei FANS per il controllo della sintomatologia dolorosa.

## Bibliografia

1. Juni P, et al. Risk of cardiovascular events and rofecoxib; cumulative meta-analysis. *Lancet* 2004; 364:2021-2029.
2. Kearney PM, et al. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2006; 332:1302-1308.
3. Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, British Medical Association. British National Formulary 53 British Medical Journal and Royal Pharmaceutical Society Publishing 2007.
4. Zhang JJ, et al. Adverse effects of cyclooxygenase 2 inhibitors on renal and arrhythmia events: a class-wide meta-analysis. *JAMA* 2006;296:(doi: 10.1001/jama.206.13.jrv 60015).
5. McGettigan P, Henry D, Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase-2. *JAMA* 2006; 296:(doi 10.1001/Jama.296.13.jrv 60015).
6. Scheiman JM, Fendrick AM. Summing the risk of NSAID therapy. *Lancet*. 2007 May 12;369:1580-1.
7. Marnett U. The COXIB experience: a look in the rearview mirror. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2009, 49: 265-90.
8. Layton D, et al. Prescriber adoption of newly approved selective COX-2 inhibitors. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008; 17: 1168-74.
9. Juby AG, et al. Utility of published guidelines or the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the elderly. *Clin Rheumatol* 2008; 27: 1191-4
10. Abraham NS, et al. National mortality following upper gastrointestinal or cardiovascular events in older veterans with recent nonsteroidal anti-inflammatory drug use. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 97-106.
11. Abraham NS, et al. Effectiveness of national provider prescription of PPI gastroprotection among elderly NSAID users. *Am Gastroenterol* 2008; 103:323-32.

12. Layton D, et al. Evaluation of risk profiles for gastrointestinal and cardiovascular adverse effects in nonselective NSAID and COX-2 inhibitor users: a cohort study using pharmacy dispensing data in The Netherlands. *Drug Saf* 2008; 31: 143-58.
13. Frampton JE, et al. Celecoxib: a review of its use in the management of arthritis and acute pain. *Drugs* 2007; 67:2433-72.
14. Licata A, Calvaruso V, Cappello M, Craxì A, Almasio PL. Clinical course and outcomes of drug-induced liver injury: nimesulide as the first implicated medication. *Dig Liver Dis*. 2010 Feb;42(2):143-8. Epub 2009 Jul 21.
15. Schjerning Olsen AM et al\_ Duration of Treatment With Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Impact on Risk of Death and Recurrent Myocardial Infarction in Patients With Prior Myocardial Infarction. A Nationwide Cohort Study. *Circulation Journal of the American Heart Association* 2011
16. Schmidt M et al. Non-steroidal antinflammatory drug use and risk of atrial fibrillation or flutter: population based case-control study. *BMJ* 2011;343:d3450
17. Tsuruoka N, Iwakiri R, Hara M, Shirahama N, Sakata Y, Miyahara K, Eguchi V, Shimoda R, Ogata S, Tsunada S, Sakata H, Fujimoto K NSAIDs are a significant risk factor for colonic diverticular hemorrhage in elder patients: evaluation by a case-control study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011.
18. European Medicines Agency concludes review of systemic nimesulide-containing medicines. available at: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/public\\_health\\_alerts/2011/06/human\\_pharmaceutical\\_details\\_000030.jsp&mid=WCOB01ac058001d126](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/public_health_alerts/2011/06/human_pharmaceutical_details_000030.jsp&mid=WCOB01ac058001d126)