

Le note in aggiornamento: 1 e 66

Le note AIFA sono uno strumento regolatorio, frutto di un percorso di valutazione critica della Commissione Tecnico Scientifica (CTS), volto a conciliare l'appropriatezza prescrittiva con le migliori prove di efficacia presenti in letteratura. Il loro contenuto può quindi modificarsi nel tempo in relazione all'aggiornamento continuo delle evidenze scientifiche. In tale ottica, tra le novità introdotte con la pubblicazione delle note AIFA 2007, vi è la revisione periodica delle singole note.

Le recenti acquisizioni relative al profilo beneficio-rischio dei farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) hanno reso necessario un aggiornamento delle evidenze di efficacia e sicurezza che sono alla base dei criteri di stesura delle note 1 e 66.

In breve si riportano le principali novità introdotte con gli aggiornamenti delle suddette note (G.U. n. 45 del 22-02-07), che sostituiscono le precedenti versioni.

Nota 1. La nota è rimasta pressoché invariata. In relazione all'aggiornamento della nota 66, è stata rimossa la limitazione alla rimborsabilità dei COXIB in associazione agli inibitori di pompa (PPI). In ogni caso, la CTS sottolinea nelle "Particolari avvertenze" della nota che l'efficacia dei PPI nel ridurre il danno gastrico da COXIB è al momento documentata da un solo RCT di modeste dimensioni.

Nota 66. È stata integralmente rivista nelle tre parti che la costituiscono: Background, Evidenze disponibili, Particolari avvertenze.

Alla luce delle nuove evidenze di efficacia e sicurezza, la CTS dell'Agenzia Italiana del Farmaco ha concluso che tutti i FANS selettivi e non della ciclossigenasi 2 possono essere accomunati in un'unica categoria.

Le condizioni cliniche che limitano la prescrizione a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) dei farmaci compresi in nota restano invariate. La scelta di prescrivere un farmaco rispetto ad un altro va condotta considerandone il singolo profilo di rischio, poiché le differenze principali tra i diversi FANS sono imputabili all'incidenza e al tipo di effetti indesiderati e non solo quindi alla selettività di azione verso i due tipi di ciclossigenasi.

La nuova versione della nota dedica ampio spazio

alla valutazione della sicurezza. Le recenti acquisizioni sulla potenziale tossicità cardiovascolare degli inibitori selettivi della ciclossigenasi 2 (COXIB) ne incoraggiano l'impiego in alternativa ai FANS non selettivi solo dopo un'attenta valutazione del rischio cardiovascolare e solo se vi è un'indicazione specifica.

Il rischio di eventi trombotici va invece attentamente considerato per l'impiego prolungato dei FANS non selettivi.

La CTS, tenendo conto delle indicazioni dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) e della Food and Drug Administration (FDA), raccomanda in generale di impiegare i FANS selettivi e non, alla dose minima efficace e per il più breve tempo possibile e, nel caso di trattamenti a lungo termine, di valutarne periodicamente la necessità d'impiego.

Infine, nelle "Particolari avvertenze", si ribadisce cautela nell'impiego dei FANS in pazienti particolarmente a rischio, quali anziani, donne in gravidanza, e pazienti affetti da patologie renali; rispetto alla precedente versione della nota si richiama l'attenzione sul rischio di epatotossicità maggiore della nimesulide rispetto agli altri FANS e sui maggiori rischi cardiovascolari, ormai accertati, degli inibitori selettivi della ciclossigenasi 2 (COXIB) e del diclofenac.

Si riportano, qui di seguito, le note pubblicate.

Nota 1

Gastroprotettori

misoprostolo
esomeprazolo
lansoprazolo
omeprazolo
pantoprazolo
rabeprazolo
misoprostolo + diclofenac*

La prescrizione a carico del SSN è limitata:

alla prevenzione delle complicanze gravi del tratto gastrointestinale superiore:

- in trattamento cronico con farmaci antiinfiammatori non steroidei;
- in terapia antiaggregante con ASA a basse dosi;

purché sussista una delle seguenti condizioni di rischio:

- storia di pregresse emorragie digestive o di ulcera peptica non guarita con terapia eradicante;
- concomitante terapia con anticoagulanti o cortisonici;
- età avanzata.

* La prescrizione dell'associazione misoprostolo + diclofenac è rimborsata alle condizioni previste dalla nota 66.

Background

È noto come il trattamento cronico con i FANS possa determinare un aumentato rischio di ulcera peptica e delle sue complicanze gravi (emorragia, perforazione, ostruzione). Il rischio di ospedalizzazione per una complicanza grave è stimato fra l'1 e il 2% per anno, ed aumenta fino a 4-5 volte nelle categorie a rischio specificate nella nota limitativa.

Sulla base di studi clinici randomizzati e osservazionali anche l'uso di anticoagulanti e l'età avanzata (65-75 anni) sono risultati essere condizioni predisponenti al rischio di complicanze gravi del tratto gastrointestinale superiore. Pertanto tali condizioni devono essere considerate fattori suggestivi di popolazioni a maggior rischio ma non raccomandazioni tassative per trattare, ad esempio, tutti gli anziani o tutti coloro che assumono anticoagulanti.

Data la rilevanza clinica della tossicità gastroduodenale indotta dai FANS, numerosi sono stati inoltre gli studi che hanno valutato l'efficacia di una "gastroprotezione" utilizzando accanto agli inibitori di pompa anche gli analoghi delle prostaglandine (misoprostolo) e gli anti secretivi (H2 antagonisti).

Evidenze disponibili**Misoprostolo**

Risulta ancora oggi l'unico farmaco per il quale esistono dati convincenti che ne dimostrano l'efficacia nel ridurre l'incidenza delle complicanze gravi (emorragie, perforazioni e ostruzione pilorica) della gastropatia da FANS. Lo studio (MUCOSA) di grandi dimensioni (8853 pazienti) ha infatti documentato una riduzione del 40% di dette complicanze rispetto al placebo. Una metanalisi di 24 studi, che ha valutato l'efficacia del misoprostolo non in base alla riduzione delle complicanze ma solo in base alla riduzione dell'incidenza di ulcere gastriche o duodenali diagnosticate endoscopicamente, ha confermato detta efficacia: (NNT = 8) per prevenire un'ulcera gastrica e (NNT = 30) per prevenire un'ulcera duodenale.

Il misoprostolo somministrato alla dose di 800 µg ha però una tollerabilità scarsa (dispepsia, dolore addominale, diarrea) e nello studio MUCOSA i pazienti che sospendevano il trattamento per disturbi gastrointestinali erano più numerosi fra quelli trattati con misoprostolo più FANS (27,4%) che fra quelli trattati con FANS più placebo (20,1% p<0,001).

Inibitori della pompa protonica

Numerosi studi hanno dimostrato che, nei soggetti trattati con FANS, dosi standard di inibitori della pompa protonica riducono significativamente l'incidenza di ulcere gastriche e duodenali diagnosticate all'endoscopia rispetto al placebo. Due di essi meritano particolare attenzione. Nel primo, l'omeprazolo è stato confrontato con ranitidina e, nel secondo, con misoprostolo in due trial con uguale disegno sperimentale. In tutti e due gli studi (ASTRONAUT e OMNIUM) venivano valutati soggetti che, a seguito della terapia con FANS, presentavano una ulcera peptica o almeno 10 erosioni gastriche o duodenali. Ciascuno dei due trial esaminava due fasi: a) la guarigione delle lesioni da FANS già presenti; e b) la prevenzione della ricomparsa delle lesioni durante ritrattamento con i FANS. In entrambe le fasi la terapia con omeprazolo si è dimostrata più efficace del farmaco di confronto (rispettivamente, ranitidina e misoprostolo) sia nel guarire le ulcere sia nel prevenire le recidive.

Detti risultati vanno però valutati con prudenza in quanto entrambi gli studi presentano limiti metodologici rilevanti quali:

- 1 la dimostrazione di maggiore efficacia è basata su parametri surrogati, infatti gli studi hanno utilizzato come “end-point” terapeutico la riduzione del numero di ulcere endoscopiche e dei sintomi dispeptici e non delle complicanze gravi che sono il parametro clinico più rilevante cui mira la profilassi farmacologica: non è cioè la stessa cosa prevenire un’ulcera visibile alla endoscopia routinaria in uno studio clinico e prevenire una complicanza grave (emorragia, perforazione, ostruzione);
- 2 le dosi utilizzate con i farmaci di riferimento (400 µg/d per il misoprostolo e 300 mg/d per la ranitidina) sono probabilmente inadeguate;
- 3 infine, è mancata soprattutto un’attenta considerazione alla presenza o meno nei pazienti trattati di una infezione da *Helicobacter pylori*. Lo stato di portatore o meno di una tale infezione può, infatti, avere grande rilevanza. Una recente metanalisi condotta su 16 studi dimostra, infatti, in modo convincente come sia l’infezione da *H. pylori* sia l’impiego di FANS tradizionali possano aumentare il rischio di causare un’ulcera peptica o un sanguinamento gastrico in modo indipendente, avendo un effetto sinergico nell’aggravare il rischio di ulcera peptica e sanguinamento quando entrambi i fattori di rischio sono presenti nello stesso paziente. La superiore efficacia dell’inibitore di pompa rispetto a misoprostolo e a dosi usuali di H2 bloccanti nel prevenire le ulcere da FANS potrebbe cioè essere in parte solo apparente e dovuta a una diversa distribuzione dei pazienti con infezione nella popolazione studiata.

Particolari avvertenze

L’importanza dell’infezione da *H. pylori* nella strategia di prevenzione del sanguinamento gastrico causato dai FANS tradizionali e dall’ASA a basso dosaggio è dimostrato da uno studio recente che ha rilevato come nei pazienti con infezione da *H. pylori* e una storia di sanguinamento gastrico, l’eradicazione dell’infezione da *H. pylori* risulta equivalente all’omeprazolo nel prevenire una recidiva del sanguinamento gastrico nei pazienti che assumono ASA a basse dosi (probabilità di recidiva del sanguinamento a sei mesi 1,9% con eradicazione e 0,9% con omeprazolo). Mentre nei pazienti che assumono naprossene al posto dell’ASA a basse dosi l’inibitore di pompa risulta più efficace della sem-

plice eradicazione (probabilità di recidiva del sanguinamento a 6 mesi 18,8% con l’eradicazione e 4,4% con omeprazolo).

Nei pazienti con storia di sanguinamento gastrico e che devono continuare una profilassi secondaria con ASA a basse dosi l’eradicazione dell’infezione probabilmente si pone perciò come strategia profilattica più conveniente della somministrazione di un inibitore di pompa. Non è chiaro se l’eradicazione vada comunque eseguita in tutti i pazienti infetti che fanno uso cronico di FANS tradizionali.

Una metanalisi recente ha dimostrato che il rischio emorragico da ASA impiegato come antiaggregante è assai basso (una emorragia ogni 117 pazienti trattati con 50-162 mg/die di ASA per una durata media di 28 mesi). Pertanto, una gastroprotezione farmacologica generalizzata non è giustificata. I trial considerati nella metanalisi escludevano però i pazienti ad alto rischio emorragico. In mancanza di dati relativi a questi pazienti, se si estrapola ad essi l’aumento di emorragie o ulcere da FANS nei soggetti a rischio (4-5 volte quello di base), la gastroprotezione nei soggetti a rischio emorragico trattati “long-term” con ASA potrebbe essere giustificata specie in presenza dei fattori di rischio più rilevanti (emorragia pregressa e pazienti in trattamento con anticoagulanti e cortisonici). Nei pazienti con infezione da *H. pylori* risulta indicata l’eradicazione. Non è invece appropriato l’uso di preparazioni “gastroprotette” o tamponate di ASA, che hanno un rischio emorragico non differente da quello dell’ASA standard.

Gli H2-inibitori non sono stati inclusi tra i farmaci indicati per la prevenzione e il trattamento del danno gastrointestinale da FANS perché in dosi standard non riducono significativamente l’incidenza delle ulcere gastriche, che sono le più frequenti fra quelle da FANS anche se hanno efficacia pressoché uguale a quella del misoprostolo sulle ulcere duodenali. Una revisione non sistematica del danno gastrointestinale da FANS non raccomanda gli H2-inibitori per la prevenzione dei danni gastrointestinali da FANS; li ammette per la terapia delle ulcere previa sospensione dei FANS, ma non se si seguitano i FANS. I dati clinici citati non possono essere applicati ai COXIB.

Va segnalato come in uno studio in pazienti con storia di sanguinamento gastrico recente, il trattamento per sei mesi con omeprazolo più diclofenac si sia dimostrato egualmente efficace rispetto al celecoxib nel prevenire la ricorrenza del sanguinamento gastrico.

Al momento vi sono dati preliminari derivati da un solo RCT di modeste dimensioni che documenta l’efficacia di un inibitore di pompa nel ridurre il danno gastrico da COXIB.

Bibliografia

- Chan FKL, et al. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. *N Engl J Med* 2002; 347: 2104-10.
- Chan FKL, et al. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with *Helicobacter pylori* infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. *N Engl J Med* 2001; 344: 967-73.
- Cullen D, et al. Primary gastroduodenal prophylaxis with Omeprazole for Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug users. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 135-40.
- Daneshmend TK, et al. Abolition by omeprazole of aspirin-induced gastric mucosal injury in man. *Gut* 1990; 31: 514-7.
- Derry S, et al. Risk of gastrointestinal hemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. *BMJ* 2000; 321: 1183-7.
- Ekstrom P, et al. Prevention of peptic ulcer and dyspeptic symptoms with Omeprazole in patients receiving Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug continuous therapy. A nordic multicentre study. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 753-8.
- Feldman M. Peptic ulcer disease. In: Dale DC, Federman DD, eds. *Scientific American Medicine, Section 4, Gastroenterology II*, 2000: 2-3.
- Graham DY, et al. Ulcer prevention in long-term users of Nonsteroidal Antinflammatory Drugs. *Arch Intern Med* 2002; 162: 169-75.
- Graham DY. Critical effect of *Helicobacter pylori* infection on the effectiveness of omeprazole for prevention of gastric or duodenal ulcers among chronic NSAID users. *Helicobacter* 2002; 7: 1-8.
- Graham DY. NSAIDS, *Helicobacter pylori* and Pandora Box. *N Engl J Med* 2002; 347: 2162-4.
- Hawkey CJ, et al. Omeprazole compared with Misoprostol for ulcers associated either with Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *N Engl J Med* 1998; 338: 727-34.
- Jia-Qing, et al. Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet* 2002; 359: 14-22.
- Kelly YP, et al. Risk of aspirin-associated major upper gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered products. *Lancet* 1996; 384: 1413-6.
- Koch M, et al. Prevention of Nonsteroidal Anti-inflammatory drugs-induced gastrointestinal mucosal injury. A meta-analysis of randomised controlled clinical trial. *Arch Intern Med* 1996; 156: 2321-32.
- Lanza FL. A guideline for the treatment and prevention of NSAID-induced ulcers. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 2037-46.
- Silverstein, et al. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving Nonsteroidal Anti-inflammatory drugs. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1995; 123: 241-9.
- Wolfe MM, et al. Gastrointestinal toxicity of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs. *N Engl J Med* 1999; 340: 1888-99.
- Yeomans ND, et al. A comparison of Omeprazole with Ranitidine for ulcers associated with Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *N Engl J Med* 1998; 338: 719-26.
- Chan FKL, et al. Combination of a cyclooxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double-blind, randomised trial. *Lancet* 2007; 369: 1621-6.

A proposito di...

Prescrivibilità dei farmaci contenenti exenatide e sitagliptin

La prescrizione dei farmaci contenenti exenatide (G.U. n° 24/08) e sitagliptin (G.U. n° 25/08) è vincolata alla diagnosi e alla redazione di un Piano Terapeutico (PT) da parte di una struttura diabetologica ospedaliera o territoriale.

Al fine di garantire un uso appropriato e sicuro dei medicinali, la diagnosi e la prima prescrizione devono essere effettuate esclusivamente presso queste strutture, mentre le successive prescrizioni potranno anche essere effettuate dal medico di medicina generale, ma sempre attenendosi a quanto previsto dal PT.

Le schede informatiche di follow-up devono essere

compilate per ciascun paziente arruolato, a 4-8-12 mesi, dalle strutture diabetologiche ospedaliere o territoriali del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) o convenzionate con il SSN, secondo le modalità indicate sul sito: <http://monitoraggio-farmaci.agenziafarmaco.it/>

Viene assicurata, in tal modo, la conduzione di un monitoraggio d'uso per verificare nella normale pratica clinica il profilo di efficacia, di tollerabilità e di sicurezza di questi medicinali, secondo quanto previsto dalla Commissione Tecnica Scientifica (CTS) dell'AIFA riguardo i farmaci innovativi. •

Nota 66

FANS non selettivi***COXIB****

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

artropatie su base connettivica
osteoartrosi in fase algica o infiammatoria
dolore neoplastico
attacco acuto di gotta

* Aceclofenac; acetametacina; acido mefenamico; acido tiaprofenico; amtolmetina; cinnoxamicam; dexibuprofene; diclofenac; diclofenac + misoprostolo; fentiazac; flurbiprofene; furprofene; ibuprofene; indometacina; ketoprofene; lornoxicam; meloxicam; nabumetone; naprossene; nimesulide; oxaprozina; piroxicam; proglumetacina; sulindac; tenoxicam;

**celecoxib; etoricoxib.

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 3 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). Per la grande maggioranza dei vecchi FANS non esistono studi appropriati sulla tossicità cardiovascolare, in mancanza di studi specifici però, non è possibile escluderla.

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 in-

farto miocardico e ictus). Il diclofenac e l'eterocoxib 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 EMA 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.

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 (vedi RCP dei due prodotti).

La combinazione di FANS e acido acetilsalicilico a basso dosaggio aumenta il rischio di effetti gastrointestinali.

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 potrebbe 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 la dose minima possibile e controllare la funzionalità renale. Vari FANS possono avere un effetto epatotossico. La 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.

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'eterocoxib. 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. **bif**

Bibliografia

1. Juni P, et al. Risk of cardiovascular events and rofecoxib; cumulative meta-analysis. *Lancet* 2004; 364: 2021-9.
2. Kearney PM, et al. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of artherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2006; 332: 1302-8.
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.296.13.jrv60015).
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.jrv60015).
6. Scheiman JM, Fendrick AM. Summing the risk of NSAID therapy. *Lancet* 2007; 369: 1580-1.



> **Bifad** è un progetto di formazione a distanza a cadenza settimanale basato sui principi del problem-solving. Direttore scientifico è Nicola Montanaro, direttore del Dipartimento di Farmacologia dell'Università di Bologna. Il comitato scientifico è composto da Marco Bobbio, Stefano Cagliano, Pier Luigi Lopalco, Pierpaolo Mastroiacovo, Nicola Magrini, Luigi Pagliaro e Alberto Tozzi.

> **I casi** sono preparati secondo una metodologia condivisa, basata sulla valutazione della letteratura selezionata da revisioni sistematiche o, in assenza, di sperimentazioni controllate randomizzate condotte secondo criteri metodologicamente corretti.

> **I contenuti** dei casi, redatti anche da autori esterni al Comitato ma da questo incaricati, sono sottoposti a revisione critica che ne valuta la qualità, la completezza e la plausibilità dello scenario clinico o assistenziale descritto, secondo una checklist predefinita.

All'avvio della fase ordinaria del Programma Nazionale di **ECM** per la formazione a distanza, i percorsi garantiranno crediti formativi.



<http://aifa.progettoecce.it>