

Nota 66, Farmaci Antinfiammatori

Commento di **Stefano Giovannoni**

Responsabile Nazionale Area reumatologica, SIMG

Classe A, limitatamente alle seguenti indicazioni: artropatie su base connettivitica; osteoartrosi in fase algica o infiammatoria; dolore neoplastico lieve o moderato; dolore neoplastico severo, in associazione con gli oppiacei; attacco acuto di gotta.

Farmaci antinfiammatori (FANS) non selettivi: Aceclofenac; Acetametacina; Acido mefenamico; Acido niflumico; Acido tiaprofenico; Amtolmetina guacile; Cinnoxiam; Diclofenac; Diclofenac + Misoprostolo; Fentiazac; Flurbiprofene; Furprofene; Ibuprofene; Ibuprofene + arginina; Indometacina; Ketoprofene; Meloxicam; Nabumetone; Naprossene; Nimesulide; Nimesulide beta-ciclodestrina; Oxaprozina; Piroxicam; Piroxicam beta-ciclodestrina; Proglumetacina; Sulindac; Tenoxicam.

Farmaci antinfiammatori inibitori selettivi della ciclossigenasi2 (COX2): osteoartrosi in fase algica: Rofecoxib; osteoartrosi in fase algica, artrite reumatoide: Celecoxib.

Motivazioni e criteri applicativi

In dosi singole, i FANS hanno attività analgesica paragonabile a quella del paracetamolo. In dosi adeguate e per somministrazioni ripetute hanno effetto analgesico protratto e attività antinfiammatoria, proprietà che li rendono particolarmente efficaci per il dolore continuo associato a flogosi.

I FANS sono gravati da una incidenza di effetti gastrointestinali sfavorevoli (ulcera peptica e sue complicanze; emorragie). Il rischio di ospedalizzazione per una complicanza grave e potenzialmente fatale è stimato fra l'1 e il 2% per anno. Questa incidenza aumenta nei soggetti a rischio, come specificato nella nota 1. Per questo motivo uno dei FANS in nota associa come gastroprotettore il misoprostolo e, pertanto, va riservato ai pazienti a rischio. I FANS possono inoltre ridurre l'efficacia degli antipertensivi e dei diuretici, e – in soggetti predisposti e in associazione con altri farmaci nefrolesivi – determinare o aggravare insufficienza renale.

Celecoxib e rofecoxib sono inibitori selettivi della ciclossigenasi2 (COX2) e lasciano immodificata l'attività della ciclossigenasi1 (COX1), mentre i FANS non selettivi inibiscono COX1 e COX2. All'inibizione della COX1 è attribuita la genesi dei danni gastrointestinali da FANS, che in ipotesi non

dovrebbero verificarsi usando gli inibitori selettivi della COX2. Su queste premesse, numerosi trial hanno confrontato l'incidenza di danni gastroduodenali da inibitori della COX2 e rispettivamente da FANS non selettivi. Tralasciando gli studi che valutavano le erosioni endoscopiche, di incerto significato clinico, limitiamo l'analisi agli studi che esaminavano l'incidenza di ulcere sintomatiche o complicanze, cioè emorragie, perforazioni e stenosi. Sono disponibili due meta-analisi. La prima, che include 8 trial di fase 2 e 3 di un inibitore della COX2 vs FANS non selettivi, ha dimostrato una riduzione di eventi di circa un terzo (1,3% rispetto a 1,8%).

Non è chiaro però quale fosse la riduzione delle complicanze rispetto a quella delle ulcere sintomatiche. La seconda meta-analisi che include quattordici trial dimostra una riduzione significativa delle complicanze dell'ulcera nei pazienti trattati con inibitori selettivi della COX2 rispetto a FANS tradizionali.

Rimane poco definito il vantaggio degli inibitori della COX2 sulle complicanze gastrointestinali maggiori, nei pazienti in trattamento associato con piccole dosi di aspirina. Nei trial pubblicati, gli inibitori della COX2 hanno mostrato una buona tollerabilità extradigestiva. È tuttavia ben noto che la sensibilità dei trial nel rilevare gli eventi avversi dei farmaci è limitata; segnalazioni di effetti avversi in singoli soggetti cominciano ad essere pubblicati. Sarà pertanto necessario rivalutare il profilo di sicurezza degli inibitori della COX2 quando l'esperienza post-marketing sarà più ampia. Questi aspetti di sicurezza e la limitata evidenza dei vantaggi terapeutici maggiori (quelli sulle complicanze) spiegano il tono generalmente cauto dei commenti pubblicati in letteratura. Intanto, è appropriato usare cautela nell'impiego di questi farmaci, soprattutto in soggetti per qualunque ragione suscettibili di effetti sfavorevoli a carico del rene e dell'apparato cardiovascolare.

Commenti

Le indicazioni sono rimaste invariate, rimanendo escluse patologie che trovano nei FANS la prima indicazione terapeutica come le flogosi dei tessuti molli, in particolare le periartriti, le tendiniti, le tenovaginiti di così frequente riscontro nella pratica della medicina generale.

Interessante l'inserimento in questa nota dell'associazione diclofenac-misoprostolo (ex nota 1-bis), che nei criteri applicativi viene consigliata per "pazienti a rischio": per pazienti a rischio si intendono quelli indicati nella nota 1, oppure nella precedente nota 1-bis, oppure si lascia libertà al medico prescrittore? La suddivisione fra FANS non selettivi e inibitori selettivi delle COX2 appare un poco artificiosa: se viene data fede alle due meta-analisi prese in considerazione

(riduzione di un terzo di ulcere sintomatiche o complicanze con l'uso dei FANS selettivi) o si consiglia l'uso soltanto dei COX2 selettivi (paradossalmente retrocedendo in fascia C tutti i non selettivi) o si limita l'uso dei selettivi nei soli soggetti a rischio (tipo ex nota 1-bis).

Il paziente che "subisce" un'ulcera da FANS non selettivo può rivendicare al medico una malpractice,

per non aver usato un COX2 selettivo ?

In effetti, le complicanze ulcerose nei pazienti senza fattori di rischio sono basse (1-2% dei pazienti trattati l'anno), aumentano di 4-5 volte nei pazienti ad alto rischio (ultrasessantacinquenni, pregressa ulcera o sanguinamenti, concomitante uso di cortisonici o anticoagulanti).

Se teniamo presente questo, l'uso dei COX2 selettivi, da un punto di vista di costo/beneficio, può essere giustificato nei soli pazienti ad alto rischio e la nota l'avrebbe dovuto supportare con una indicazione precisa.

Da segnalare, inoltre, la limitazione di prescrivibilità riportata nella scheda tecnica dei COX2 selettivi, che vede registrato il rofecoxib solo per la terapia sintomatica dell'osteoartrosi e il celecoxib per la terapia dell'osteoartrosi e dell'artrite reumatoide. Non possono essere prescritti per le altre indicazioni riportate nella nota.

Viene ricordato che i COX2 selettivi hanno mostrato buona tollerabilità extradigestiva, ma viene anche precisata la scarsa sensibilità dei trial nel rilevare eventi avversi da farmaci – che cominciano ad essere pubblicati – per cui si mette in guardia sul loro profilo di sicurezza, in considerazione anche della equivalenza antiinfiammatoria con i non selettivi (100-150 mg di diclofenac). Si invita quindi alla cautela nel somministrare i COX2 selettivi a pazienti con problemi renali e cardiovascolari.

Quanto così esplicitamente riferito, doveva essere la motivazione per rimandare l'inserimento dei COX2 selettivi nella nota 66, fino a quando dati validati di letteratura ne potessero garantire un profilo di sicurezza accettabile. Ancora una volta, però, la precisazione riportata in nota scarica sul medico prescrittore ogni responsabilità dell'evento avverso, con l'aggravante del “ti avevo messo in guardia...”.

È consigliabile quindi evitarne l'uso negli ipertesi, in tutti i cardiopatici, nei nefropatici, negli anziani (...ma non erano poi quelli ad alto rischio per complicanze ulcerose...?).

