

NOTA n.66

La prescrizione dei fans non selettivi a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni patologiche:

- artropatie su base connettivtica;
- osteoartrosi in fase algica o infiammatoria;
- dolore neoplastico;
- attacco acuto di gotta.

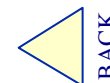
La prescrizione dei COXIB (fans inibitori selettivi della ciclo-ossigenasi 2) a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni:

- trattamento dei sintomi algici e infiammatori in pazienti affetti da osteoartrosi o artrite reumatoide ad alto rischio per complicanze gravi del tratto gastrointestinale superiore (emorragie, perforazioni, ostruzione pilorica) ove trattati cronicamente con FANS non selettivi (vedi anche nota 1).

L'associazione dei COXIB con gli inibitori di pompa o con misoprostolo non è rimborsato dal SSN (vedi anche nota 1).

 [MOLECOLE](#)

 [COMMENTO](#)



NOTA n.66

Principi attivi:

FANS non selettivi:

- Aceclofenac
- Acetametacina
- Acido mefenamico
- Acido tiaprofenico
- Amtolmetina
- Cinnoxicam
- Dexibuprofene
- Diclofenac
- Diclofenac + misoprostolo
- Fentiazac
- Flurbiprofene
- Furprofene
- Ibuprofene
- Indometacina
- Ketoprofene

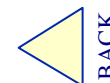
- Lornoxicam
- Meloxicam
- Nabumetone
- Naprossene
- Nimesulide
- Oxaprozina
- Piroxicam
- Proglumetacina
- Sulindac
- Tenoxicam

COXIB:

- Celecoxib
- Etoricoxib
- Valdecoxib

 [NOTA](#)

 [COMMENTO](#)



Motivazioni e criteri applicativi


FANS

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 (1). 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.

COXIB (1)

Due sono gli studi clinici fondamentali che hanno esaminato comparativamente efficacia e tollerabilità dei due COXIB oggi disponibili: lo studio CLASS (2), che ha comparato il celecoxib con ibuprofen e diclofenac, e lo studio VIGOR (3), che ha comparato rofecoxib con naprossene. Ambedue i COXIB, secondo il parere dei ricercatori, hanno dimostrato una efficacia analoga e una minore tossicità gastrointestinale rispetto ai FANS non selettivi prescelti. Purtroppo entrambi gli studi presentano problemi di interpretazione che mettono in discussione questa conclusione. Lo studio CLASS è stato criticato per il modo con il quale è stato condotto ed ha analizzato i dati. Non solo, ma l'obiettivo dello studio, che era quello di dimostrare per il celecoxib una minore gastrolesività rispetto ai FANS tradizionali, è di fatto fallito, essendo l'incidenza di ulcere complicate (l'*end-point* principale dello studio) analoga per i due trattamenti. Nello studio VIGOR, invece, pur dimostrando il rofecoxib una minore incidenza di effetti indesiderati gastro-duodenali (l'*end-point* primario combinato era costituito dalla incidenza complessiva di ulcere complicate e ulcere sintomatiche) rispetto al naprossene, si riscontrava un inaspettato ma significativo aumento di eventi trombotici cardiovascolari gravi nei pazienti trattati con rofecoxib.

 [NOTA](#) [MOLECOLE](#) [BACK](#)

I risultati degli studi CLASS e VIGOR hanno stimolato l'esecuzione di numerosi altri studi volti a chiarire il rapporto beneficio/rischio dei COX-2. In particolare su due aspetti fondamentali: la reale minore gastrolesività e la possibile maggiore tossicità cardiovascolare rispetto ai FANS tradizionali.

La selettività per la COX-2, infatti, potrebbe essere un'arma a doppio taglio. Potrebbe da un lato garantire una riduzione del rischio di tossicità gastrointestinale, ma di converso essere anche responsabile di un incremento della frequenza di fenomeni tromboembolici e/o della mortalità totale, vista la più alta prevalenza degli eventi cardiovascolari rispetto a quelli gastrointestinali gravi (4).

Per quanto attiene la dimostrazione di una minore gastrolesività da parte dei COX-2 inibitori selettivi, vanno considerati due studi recenti.


Il primo (5) è una revisione sistematica di 9 studi clinici (durata > 12 settimane) che hanno paragonato il celecoxib con i FANS non selettivi. I pazienti trattati con celecoxib hanno mostrato una minore incidenza di interruzioni del trattamento dovute a sintomi gastrointestinali rispetto a quelli trattati con FANS tradizionali (6,2% vs 23%), ma tale vantaggio non veniva confermato se si consideravano tutte le cause di interruzione del trattamento. Ancora, i pazienti trattati con celecoxib presentavano una minore incidenza di ulcere gastro-duodenali rilevate routinariamente all'endoscopia eseguita alla fine delle 12 settimane di trattamento. Detta incidenza risultava essere del 6,2% dei pazienti trattati con celecoxib, del 12,0% nei pazienti trattati con celecoxib + aspirina, del 25,0% nei pazienti trattati con FANS tradizionali e del 26,0% nei pazienti trattati con FANS tradizionali più aspirina. L'incidenza delle gravi complicanze (emorragia, perforazione, ostruzione) era, invece, analoga tra i pazienti trattati con celecoxib (2,7%) e quelli che utilizzavano ibuprofen o diclofenac (5,0%) dimostrando così come la scelta dell'*end-point* terapeutico sia fondamentale per valutare correttamente comparativamente questi farmaci.

Il secondo (6) è uno studio osservazionale sulle emorragie gastrointestinali occorse in oltre 40.000 pazienti anziani trattati con FANS non selettivi o selettivi e 100.000 controlli. Rispetto ai controlli non utilizzatori di FANS, lo studio dimostra un aumentato rischio di emorragie gastrintestinali nei pazienti trattati con FANS non selettivi (RR 4,0), diclofenac + misoprostolo (RR 3,0) e rofecoxib (RR 1,9) ma non con celecoxib (RR 1,0).

I risultati di questi due studi sembrano confermare il dato che i COX-2 inibitori selettivi presentano una minore gastrolesività rispetto ai FANS tradizionali, ma anche che tale migliore tollerabilità è dimostrata solo quando si considerano *end-point* combinati (ulcere endoscopiche e sintomatiche).

 NOTA

 MOLECOLE

 **BACK**

 **Segue**

Azygos Srl
Via Carlo Tenca 7
20124 Milano
email info@azygos.it

Mancano dati certi su una minore incidenza di ulcere complicate (emorragia, perforazione, ostruzione), il parametro di valutazione più rilevante. Inoltre, non è chiaro se questa migliore tollerabilità possa essere mantenuta nei pazienti in trattamento con ASA, evenienza necessaria e frequente nella fascia di pazienti ai quali viene prescritto un FANS. Quello che è certo è che la selettività per la COX-2 non è una garanzia di una minore gastrolesività. In uno studio recente su pazienti che avevano presentato un sanguinamento gastrico da FANS la ricorrenza di un episodio emorragico si è verificata nel 4,9% di pazienti trattati con celecoxib e nel 6,4% di quelli trattati con diclofenac + omeprazolo, una differenza statisticamente non significativa (7).


Per quanto attiene al possibile rischio di un incremento di eventi trombotici vascolari nei pazienti in trattamento con COXIB, in particolare con il rofecoxib, i dati disponibili sono ancora incompleti e controversi (8-11).

L'incremento degli eventi avversi cardiovascolari riscontrati nello studio VIGOR può essere casuale o attribuibile ad un effetto cardio-protettivo del naprossene o ad un effetto protrombotico vero e proprio del rofecoxib. Quest'ultimo meccanismo potrebbe risultare plausibile, in quanto i COX-2 inibitori selettivi agiscono inibendo la sintesi delle prostaciline nella parete vascolare ma non quella del trombossano a livello piastrinico, causando così uno slittamento della bilancia emostatica verso uno stato protrombotico.

Va infine tenuto presente come i COXIB possano incrementare la pressione arteriosa sistemica e quindi aumentare nel lungo termine il rischio cardiovascolare.

Non vi sono differenze sostanziali nel profilo di sicurezza tra FANS non selettivi e COX-2 inibitori selettivi in merito alla potenziale nefrotossicità e agli altri eventi avversi.

A fronte di queste ancora numerose incertezze, il profilo della sicurezza a lungo termine dei COX-2 inibitori selettivi appare ancora poco chiaro. Risulta prudente perciò riservarne l'impiego al trattamento di pazienti che sono ad "alto rischio" per effetti avversi gravi gastrointestinali e che non sono a rischio cardiovascolare elevato. Questo in attesa che studi di grandi dimensioni randomizzati di confronto tra i vari farmaci, aventi come *end-point* terapeutici significativi l'incidenza delle ulcere complicate e degli eventi trombotici gravi cardiovascolari possano chiarire il reale rapporto rischio/beneficio di questi farmaci, che rimane a tutt'oggi ancora incerto (12).

 [NOTA](#) [MOLECOLE](#) [BACK](#) Segue

NOTA n.66


Il 30 settembre 2004 la Merck Sharp & Dohme ha ritirato dal commercio in tutto il mondo il rofecoxib. Tale decisione è stata assunta a seguito dell'interruzione prematura di uno studio clinico randomizzato sull'efficacia da parte del rofecoxib nella prevenzione delle poliposi benigne del colon (studio APPROVe). Lo studio è stato interrotto a seguito del riscontro, nei pazienti trattati con rofecoxib, di un aumento dell'incidenza (per un fattore di 3,9) di gravi effetti indesiderati di natura tromboembolica (ictus e IMA) rispetto ai pazienti trattati con placebo.

Alla luce di quanto sopra esposto appare chiaro come i dubbi avanzati sul profilo di sicurezza cardiovascolare del rofecoxib (e degli altri COXIB) appaiano tutt'altro che infondati e richiedano un riesame complessivo del rapporto beneficio/rischio di tutti i COXIB.

Rimane ancora aperta la questione se il rischio di complicanze cardiovascolari sia un effetto di classe correlato al meccanismo d'azione di questa categoria di farmaci.

 [NOTA](#)

 [MOLECOLE](#)


 [BACK](#)

 Segue

Bibliografia

1. Lanza FL. A guideline for the treatment and prevention of NSAID-induced ulcers. *Am J Gastroenterology* 1998;93:2037-46.
2. Silverstein FE, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis : the CLASS study : a randomized controlled trial. Celecoxib Longterm Arthritis Safety Study. *JAMA* 2000;284:1247-1255.
3. Bombardier C, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:1520-1528.
4. Wright JM. The double-edged sword of COX-2 selective NSAID_s. *CMAJ* 2002;167:1131-1137.
5. Deeks JJ, et al. Efficacy, tolerability, and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis : systematic review of randomized controlled trials. *BMJ* 2002;325:619-623.
6. Mamdani M, et al. Observational study of upper gastrointestinal hemorrhage in elderly patients given selective cyclooxygenase-2 inhibitors or conventional nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 2002;325:624-629.
7. 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;347:2104-2110.
8. Ray WA et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease : an observational cohort study. *Lancet* 2002;350:118-23.
9. Solomon DH, Glynn RJ, Levin R, Avorn J. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2002;162:1099-104.
10. Watson DJ et al. Lower risk of thromboembolic cardiovascular events with naproxen among patients with rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med* 2002;162:1105-10.
11. Rahme E, et al. Association between naproxen use and protection against acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2002;162:1111-5.
12. Del Favero A. What is safe prescribing and use of selective COX-2 inhibitors? Comparison with non-selective NSAID_s. In Side Effects of Drugs-Annual 26-Chapter 9. JJ Aronson ed. Elsevier Science B.V.


[NOTA](#)

[MOLECOLE](#)

[BACK](#)