

9. FARMACI ANTI INFIAMMATORI NON STEROIDEI

*Giuseppe Roberto, Claudia Bartolini e Rosa Gini - ARS Toscana, a nome del gruppo I-GrADE**

**I-GrADE (Italian Group for Appropriate Drug prescription in the Elderly)*

Alessandro Mugelli, Alessandra Bettiol, Niccolò Lombardi, Ersilia Lucenteforte, Alfredo Vannacci (Università di Firenze), Alessandro Chinellato (ULSS 9 Treviso), Cristiana Vitale, Stefano Bonassi, Massimo Fini (Istituto San Raffaele), Roberto Bernabei, Graziano Onder, Davide Liborio Vetrano (Università Cattolica), Claudia Bartolini, Rosa Gini, Francesco Lapi, Giuseppe Roberto (ARS Toscana), Marina Davoli, Nera Agabiti, Silvia Cascini, Ursula Kirchmayer, Chiara Sorge (ASL Roma 1), Giovanni Corrao, Federico Rea (Università Milano-Bicocca), Achille Patrizio Caputi, Francesco Giorgianni, Michele Tari, Gianluca Trifirò (Università Messina)

DOMANDA

Gli anziani con malattia cerebro-cardiovascolare utilizzano gli antiinfiammatori più sicuri?

CONTESTO DELLA DOMANDA

I farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) sono medicinali largamente utilizzati nel trattamento sintomatico delle affezioni dolorose di natura muscolo-scheletrica e di diverse condizioni cliniche comuni in cui la loro azione antipiretica, analgesica e antiinfiammatoria trova applicazione (Schmidt M, 2016).

In Italia sono in commercio oltre 20 diversi principi attivi appartenenti a questa classe farmacologica (Banca dati Farmadati – ultimo aggiornamento 6/11/2017), i quali vengono comunemente distinti in “FANS tradizionali” e “coxib”, questi ultimi di più recente commercializzazione. I farmaci contenenti queste molecole sono acquistabili con o senza ricetta medica a seconda dello specifico principio attivo, formulazione e indicazione d’uso.

Sebbene le diverse molecole di FANS posseggano un’efficacia tra loro sovrapponibile, esse possono differire per profilo di sicurezza. Per quanto riguarda i potenziali effetti avversi di tipo cardiovascolare, tutti i FANS, esclusa l’aspirina, possono avere un effetto ipertensivo e protrombotico, sebbene ciascuno di essi in diversa misura. Per questo motivo, i FANS sono controindicati in pazienti con insufficienza cardiaca grave e, a seconda dello specifico principio attivo, devono essere evitati o utilizzati con cautela negli anziani e in coloro a elevato rischio cerebro-cardiovascolare.

Tuttavia, gli anziani rappresentano una popolazione speciale in cui sia le affezioni dolorose di natura muscolo-scheletrica (es. artrosi), per cui l’utilizzo dei FANS può essere necessario, sia la malattia cardiovascolare, per cui, invece, questi farmaci dovrebbero essere evitati, si presentano spesso in maniera concomitante. Pertanto, l’utilizzo appropriato di FANS in questi pazienti diviene particolarmente importante per prevenire l’insorgenza di eventi cardiovascolari gravi, e potenzialmente fatali, che possono essere indotti dall’utilizzo scorretto di questi farmaci.

Le attuali raccomandazioni per il trattamento delle affezioni dolorose di natura muscolo-scheletrica in pazienti a elevato rischio cardiovascolare (Schmidt M, 2016) raccomandano l'utilizzo di FANS alla più bassa dose efficace e per la minore durata possibile soltanto dopo fallimento di altre terapie farmacologiche considerate più sicure (e.g. paracetamolo). Tra tutti i principi attivi disponibili, il naprossene viene considerato la prima scelta di trattamento in questa popolazione. L'utilizzo di coxib o diclofenac, invece, è fortemente sconsigliato. Infatti, sulla base di evidenze oramai consolidate, l'esposizione a queste molecole è associato ad un maggior rischio d'insorgenza di eventi cardiovascolari maggiori come infarto del miocardio o ictus.

L'obiettivo del presente studio è stato quello di descrivere l'utilizzo dei FANS rimborsati per il trattamento di condizioni muscolo-scheletriche nei pazienti anziani con malattia cerebro-cardiovascolare da cinque diverse aree geografiche italiane.

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

Sono stati analizzati i dati registrati tra il 2008 e il 2012 nelle banche dati amministrative di tre regioni e due Aziende Sanitarie Locali (ASL), ovvero: Caserta (Sud), Lazio e Toscana (Centro), Lombardia e Treviso (Nord). Tali banche dati contengono le informazioni riguardanti le prestazioni sanitarie (e.g. farmaci rimborsati, ospedalizzazioni) dispensate a carico del SSN a tutti i soggetti registrati presso un medico di medicina generale all'interno della regione o ASL di pertinenza.

Sono stati selezionati tutti i soggetti con una diagnosi ospedaliera di evento cerebro-cardiovascolare (i.e. ictus, aritmia cardiaca, cardiomiopatia ischemica, insufficienza cardiaca) registrata tra gennaio 2008 e dicembre 2011 (entrata nella coorte), almeno 65 anni di età e nessuna diagnosi di tumore precedente. I pazienti sono stati seguiti fino ad un anno dall'entrata nella coorte oppure fino all'occorrenza di uno qualsiasi dei seguenti eventi: morte, uscita dalla banca dati, ricovero per cause cerebro-cardiovascolare o tumore. Durante il periodo di osservazione disponibile per ciascun paziente nella coorte, quindi, sono state e descritte le modalità di utilizzo dei FANS. In particolare, avendo escluso i pazienti oncologici e considerando l'età media della coorte insieme ai criteri di rimborsabilità dei FANS (AIFA, Nota 66), è stato possibile assumere che le dispensazioni osservate fossero fondamentalmente utilizzate per il trattamento di patologie di natura muscolo scheletrica.

Innanzitutto, è stata osservata la prevalenza d'uso nella coorte di studio, ovvero la percentuale di pazienti con ≥ 1 dispensazione di un qualsiasi FANS durante l'anno successivo alla data di ospedalizzazione con diagnosi di malattia cerebro-cardiovascolare. I risultati ottenuti dall'applicazione di questo indicatore di farmacoutilizzazione (Tabella 1) hanno mostrato come circa un terzo dei pazienti riceveva almeno una prescrizione di FANS durante il periodo di *follow-up*. Nelle diverse aree geografiche considerate la prevalenza d'uso variava tra il 48% di Caserta e il 21% di Treviso. Per quanto riguarda

i singoli principi attivi, i valori più elevati di prevalenza d'uso sono stati osservati per nimesulide (11,5%) e diclofenac (8,5%), con il 4,8% dei pazienti che riceveva almeno una prescrizione di un coxib (i.e. etoricoxib o celecoxib) e solo lo 0,8% che utilizzava naprossene. La prevalenza d'uso di FANS per anno di entrata nello studio passava dal 34% nel 2008 al 27% nel 2011 nella coorte totale, con un trend di riduzione analogo in tutte le aree geografiche, eccetto il Lazio.

Successivamente, è stata descritta la quantità giornaliera media di FANS dispensata per utilizzatore.

Tabella 1 - Prevalenza d'uso di FANS durante l'anno successivo alla data di ospedalizzazione con diagnosi di malattia cerebro-cardiovascolare (entrata nella coorte)

	Caserta	Lazio ^o	Toscana	Lombardia	Treviso	Totale
Pazienti, N	19,610	84,351	265,221	130,644	12,163	511,989
Prevalenza d'uso (grezza), %	47,8	41,8	29,7	22,8	20,8	32,6
Prevalenza d'uso (standardizzata per sesso ed età), %	46,6	41,7	30,2	22,7	21,1	32,5
Prevalenza d'uso (standardizzata per sesso ed età) per anno di entrata nella coorte, %						
2008	48,7	41,7	31,6	24,4	22,6	33,8
2009	48,1	41,9	30,6	23,0	21,6	33,0
2010	44,7	41,2	29,7	22,2	20,6	31,7
2011	42,5		28,1	19,8	18,2	27,1
Prevalenza d'uso (grezza) per principio attivo, % ¹						
Nimesulide	20,0	17,9	10,0	6,4	3,1	11,5
Diclofenac	13,4	9,7	10,1	5,1	4,0	8,5
Ketoprofene	16,8	10,8	3,9	3,6	3,2	7,7
Ibuprofene	4,8	5,8	5,8	4,9	6,2	5,5
Coxib ²	7,3	7,1	3,1	2,8	3,7	4,8
Ketorolac	6,5	4,4	2,3	1,4	1,9	3,3
Piroxicam	3,7	2,3	1,7	1,7	1,3	2,2
Acetoclofenac	2,6	1,8	1,0	1,2	1,2	1,6
Meloxicam	2,0	1,3	1,0	0,6	0,5	1,1
Dexibuprofene	2,0	0,7	0,4	0,3	0,5	0,8
Naprossene	1,3	1,1	0,6	0,6	0,3	0,8

^o La disponibilità dei dati del Lazio terminava il 31 giugno 2010.

I principi attivi con prevalenza d'uso inferiore a quella osservata per il naprossene non sono riportati.

² Nella categoria coxib sono inclusi il celecoxib e l'etoricoxib.

durante il periodo di osservazione. Quest'ultima, misurata attraverso la *Defined Daily Dose* (DDD - www.whocc.no/atc_ddd_index/) associata a ciascun principio attivo (i.e. dose di mantenimento giornaliera media del farmaco nell'adulto per l'indicazione principale), è risultata variare da 30 DDD/1000 utilizzatori/die a Treviso a 67

DDD/1000 utilizzatori die nel Lazio (Tabella 2). Nella coorte totale, invece, il consumo più elevato per principio attivo è stato osservato per Nimesulide e coxib, con 10 e 9 DDD/1000 utilizzatori/die rispettivamente, seguiti dal diclofenac, con 7 DDD/1000 utilizzatori/die. Valori molto inferiori sono stati osservati per il naprossene (1 DDD/1000 utilizzatori/die). Questo indicatore mostrava un trend di aumento tra il 2008 e il 2011 in tutte le aree geografiche, passando da 45 a 75 DDD/1000 utilizzatori /die nella coorte totale di studio.

I risultati riportati nelle tabelle 1 e 2 hanno messo in evidenza un'ampia variabilità nelle diverse aree geografiche considerate per quanto riguarda sia la prevalenza d'uso sia la quantità media giornaliera di FANS dispensata per utilizzatore. In particolare, i valori di questi due indicatori aumentavano di oltre due volte passando dalle aree geografiche del Nord a quelle del Sud.

Tabella 2 - Consumo medio giornaliero* di FANS tra gli utilizzatori prevalenti durante l'anno successivo alla data di ospedalizzazione con diagnosi di malattia cerebro-cardiovascolare (entrata nella coorte)

	Caserta	Lazio °	Toscana	Lombardia	Treviso	Totale
Utilizzatori prevalenti, N	9,365	35,268	38,900	60,513	2,534	146,580
DDD/1000 utilizzatori/die (grezzo)	47,7	67,1	37,3	39,9	29,9	55,5
DDD/1000 utilizzatori/die (standardizzato per sesso ed età)	47,5	67,1	37,2	39,8	29,9	55,4
DDD/1000 utilizzatori/die (standardizzato per sesso ed età) per anno di entrata nella coorte						
2008	47,5	63,6	35,0	39,0	39,6	44,9
2009	52,0	80,0	39,7	42,2	35,0	49,8
2010	58,7	117,6	47,3	53,7	38,6	63,2
2011	97,1	-	75,2	83	42,5	74,5
DDD/1000 utilizzatori/die (grezzo), per principio attivo						
Nimesulide	12,3	18,7	9,8	8,1	2,6	10,3
Coxib ²	7,3	13,2	4,7	6,9	7,6	9,2
Diclofenac	6,7	8,2	7,8	6,5	4,9	6,8
Ketoprofene	9,6	10,2	2,9	3,9	3,2	6,0
Ibuprofene	2,3	4,8	5,0	5,6	5,3	4,6
Piroxicam	1,8	2,3	1,4	1,8	1,1	1,7
Aceclofenac	1,6	1,8	0,9	1,7	1,4	1,5
Meloxicam	1,6	1,8	1,3	1,3	0,9	1,4
Naprossene	1,2	1,9	0,9	1,5	0,6	1,2

*Per misurare il consumo di FANS è stata utilizzata come unità di misura la Defined Daily Dose (DDD) associata a ciascun principio attivo. La DDD corrisponde alla dose di mantenimento giornaliera media di un farmaco utilizzato per la sua indicazione principale nell'adulto.

° La disponibilità dei dati del Lazio terminava il 31 giugno 2010.

I principi attivi con prevalenza d'uso inferiore a quella osservata per il naprossene non sono riportati.

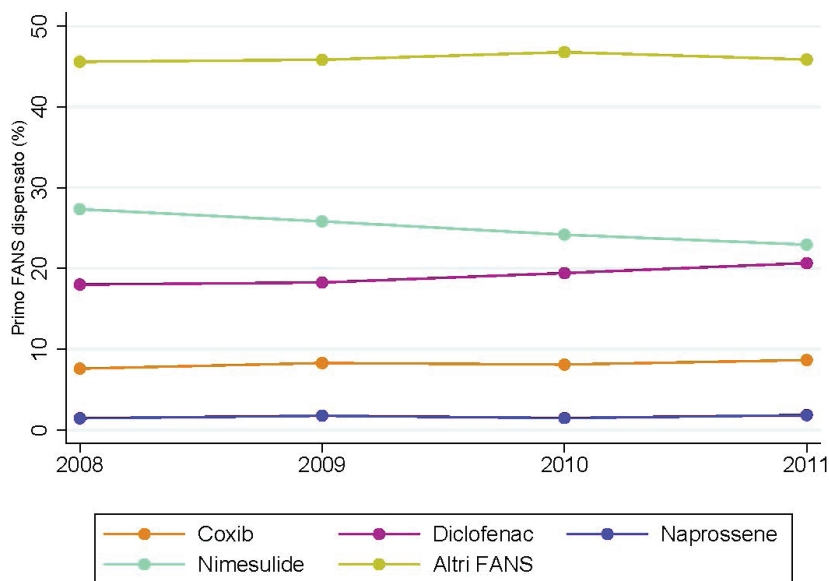
² Nella categoria coxib sono inclusi il celecoxib e l'etoricoxib.

Dal punto di vista epidemiologico, tale variabilità nell'utilizzo di FANS non appare essere giustificata dalla diversa frequenza delle le affezioni dolorose di natura muscolo scheletrica nelle popolazioni di origine (e.g. prevalenza artrite/artrosi: Lombardia 13,6; Campania 18) (Annuario statistico Italiano, 2013) considerando che queste rappresentano le indicazioni principali per cui i FANS sono generalmente rimborsati in Italia (AIFA, Nota 66), e in particolare nella coorte di studio. Anche se tale variabilità potrebbe essere in parte riconducibile al maggior ricorso all'acquisto privato di FANS nelle regioni del Nord (OsMed, 2015), le marcate differenze osservate tra le aree geografiche oggetto della presente analisi potrebbero indicare un possibile sovrautilizzo di FANS, e quindi una maggiore tendenza a un utilizzo inappropriato, nelle aree del Centro-Sud d'Italia rispetto a quelle del Nord.

In generale, la riduzione della prevalenza d'uso nella popolazione totale di studio e il concomitante aumento del consumo medio tra gli utilizzatori suggeriscono una progressiva riduzione delle prescrizioni occasionali durante il periodo di studio (e.g. pazienti con una sola dispensazione durante il *follow-up*). Questa tendenza potrebbe essere riconducibile ad un comportamento prescrittivo sempre più scrupoloso nel tempo, particolarmente in quei casi in cui l'utilizzo di FANS poteva essere evitato.

In netta controtendenza rispetto alle attuali raccomandazioni (Schmidt M, 2016), diclofenac e coxib sono risultati essere tra i principi attivi maggiormente prescritti (Tabelle 1 e 2). Tra tutti i FANS disponibili, infatti, questi due principi attivi sono considerati i meno sicuri dal punto di vista cerebro-cardiovascolare. Al contrario, il naprossene, che dovrebbe rappresentare la prima scelta di trattamento per i pazienti ad elevato rischio cerebro-cardiovascolare, era di gran lunga sottoutilizzato nella coorte di studio. Nimesulide, è stato di gran lunga il FANS più utilizzato, nonostante durante il periodo di studio sia stato oggetto di diversi interventi regolatori per la riduzione del rischio di epatotossicità ad esso associato, che ne hanno limitato le indicazioni d'uso e le modalità di dispensazione. Inoltre, le evidenze sulla sicurezza cardiovascolare di questa molecola non possano essere considerate conclusive.

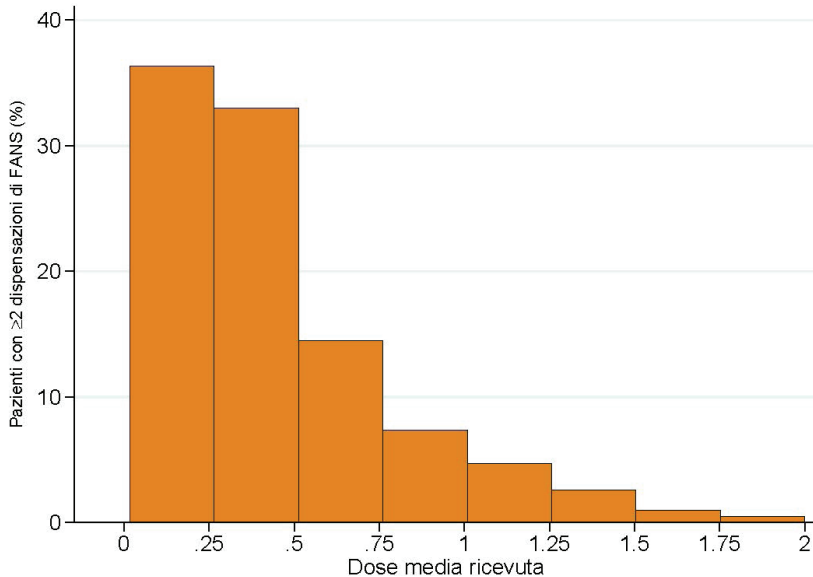
Circa l'utilizzo degli specifici principi attivi, una tendenza analoga è stata osservata anche tra i nuovi utilizzatori. Selezionando i pazienti che nei due anni precedenti all'entrata nella coorte non avevano ricevuto alcun FANS (Figura 1) è stato possibile osservare come già dalla prima prescrizione dispensata circa un terzo di essi riceveva un farmaco contenente diclofenac o un coxib.

Figura 1 - Percentuale di nuovi utilizzatori di FANS* per principio attivo e anno di entrata nella coorte

* Pazienti senza alcuna dispensazione di FANS nei due anni precedenti l'entrata nella coorte.

Non avendo a disposizione la dose giornaliera effettivamente prescritta tra le informazioni registrate nella fonte di dati utilizzata, è stata calcolata la dose giornaliera ricevuta da ciascun paziente tra la prima e l'ultima dispensazione di FANS osservata durante il *follow-up* (Figura 2). Circa il 10% dei pazienti con almeno due dispensazioni di FANS era trattato con una dose media giornaliera superiore all'unità (i.e. oltre una DDD per giorno di trattamento), ovvero con alte dosi di farmaco. Questa modalità di utilizzo è fortemente sconsigliata in quanto può potenzialmente associarsi ad un maggior rischio trombotico FANS (Schmidt M, 2016).

Figura 2 - Distribuzione della dose media ricevuta tra i pazienti con almeno due dispensazioni di FANS nel periodo di osservazione



Dose Media Ricevuta = [DDD totali tra prima e ultima dispensazione]/[giorni di osservazione totali tra prima e ultima dispensazione]).

Infine, attraverso il calcolo del rischio attribuibile ([Tabella 3](#) - vedi Appendice per i dettagli metodologici), è stato approssimativamente stimato il numero di eventi cerebro-cardiovascolari maggiori rispettivamente associati all'utilizzo inappropriato di diclofenac e coxib nella popolazione totale di studio. Quest'ultima analisi ha messo in evidenza come un numero compreso tra 40 e 124 eventi cerebro-cardiovascolari maggiori poteva essere prevenuto evitando l'utilizzo di coxib, mentre nel caso del diclofenac tale numero variava tra i 47 e i 197 eventi. Sebbene l'incremento di rischio cerebro-cardiovascolare associato ai FANS non sia particolarmente elevato (Schmidt M, 2016), l'utilizzo diffuso di questi farmaci nella coorte di studio ha reso il numero di eventi potenzialmente attribuibili certamente non trascurabili. Da questo punto di vista, inoltre, è verosimile pensare che il reale numero di casi attribuibili all'utilizzo di questi farmaci sia addirittura superiore a quanto riportato sopra, data la verosimile sottostima sia dell'esposizione sia degli eventi realmente insorti nella popolazione di studio. Ciò dimostra che l'appropriatezza d'uso dei FANS oltre ad essere fondamentale per la sicurezza del paziente, rappresenta anche un reale problema di sanità pubblica.

Tabella 3 - Rischio attribuibile* e numero di eventi cerebro-cardiovascolari maggiori¹ attribuibili rispettivamente all'esposizione ai coxib o al diclofenac

	Rischio attribuibile ² (95% CI) %	Eventi prevenibili (95% CI range) N
Coxib	0.4 (0.2 - 0.5)	84 (40 - 124)
Diclofenac	0.6 (0.2 - 0.8)	128 (47 - 194)

* Il rischio attribuibile esprime la proporzione di casi di malattia attribuibili all'esposizione d'interesse.

¹ Sono stati considerati gli eventi osservati durante l'anno successivo all'entrata nella coorte.

² I casi osservati erano considerati esposti se la durata dell'ultima dispensazione della molecola d'interesse terminava entro i 30 giorni precedenti la data dell'evento.

RISPOSTA

Il presente studio ha evidenziato come i pazienti anziani con malattia cerebro-cardiovascolare trattati con FANS tra il 2008 e il 2012 hanno utilizzato di gran lunga più frequentemente gli antiinfiammatori considerati meno sicuri, ovvero i coxib o il diclofenac. Il numero non trascurabile di eventi cerebro-cardiovascolari maggiori potenzialmente attribuibili all'uso inappropriato di coxib e diclofenac nella popolazione di studio dimostra che l'appropriatezza d'uso dei FANS, oltre ad essere un aspetto fondamentale per la sicurezza del paziente, rappresenta anche un reale problema di sanità pubblica.

Il presente studio ha permesso di generare delle evidenze utili per la pianificazione d'interventi di sensibilizzazione all'uso appropriato dei FANS che dovranno essere rivolti ai medici prescrittori, farmacisti e pazienti. Il monitoraggio continuo delle modalità di utilizzo di questi farmaci sarà fondamentale per valutare l'esito di tali interventi.

Referenze

(Schmidt M, 2016) Schmidt M, Lamberts M, Olsen AM et al. Cardiovascular safety of non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs: review and position paper by the working group for Cardiovascular Pharmacotherapy of the European Society of Cardiology. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother 2016 April;2(2):108-18.

(Annuario statistico Italiano, 2013) Istituto Nazionale di Statistica, Annuario statistico Italiano 2013. www.istat.it/it/archivio/107568.

(AIFA, Nota 66) Agenzia Italiana del Farmaco - Nota 66 - www.agenziafarmaco.gov.it/content/nota-66

(OsMed, 2015) Rapporto OsMed 2015 - L'uso dei farmaci in Italia www.aifa.gov.it/sites/default/files/Rapporto_OsMed_2015_AIFA-acc.pdf

(EMA, 2012) - European Medicine Agency. Assessment report for Nimesulide containing medicinal products for systemic use. 20 January 2012 - http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Nimesulide_31/WC500125574.pdf.

APPENDICE

Per il calcolo del rischio attribuibile (RA) (Rockhill, 98) è stata utilizzata la seguente formula:

$$RA = (\text{proporzione dei casi esposti}) \times (\text{proporzione di casi esposti attribuibile al farmaco})$$

Un caso è stato considerato esposto se la durata dell'ultima dispensazione d'interesse terminava nei 30 giorni precedenti la data dell'evento.

Per calcolare la proporzione di casi esposti attribuibile al farmaco (PE) è stata utilizzata la seguente formula (Rockhill, 98):

$$PE = (RR - 1) / (RR)$$

in cui RR corrisponde alla stima meta-analitica di rischio relativa riportata da Bahala e collaboratori (EMA, 2013; Bhala, 2013) per l'associazione tra eventi cerebrovascolari maggiori e utilizzo di coxib versus placebo (RR=1.37; IC95%: 1.14-1.66) e diclofenac versus placebo (RR=1.41; IC95%: 1.12-1.78) rispettivamente. Gli intervalli di confidenza per le stime di rischio attribuibile ottenute sono state calcolate con il metodo della sostituzione (Daly, 1998).

(Rockhill, 98) Rockhill B, Newman B, Weinberg C. Use and misuse of population attributable fractions. *Am J Public Health* 1998;88:15-9.

(EMA, 2013) EMA - European Medicine Agency. New safety advice for diclofenac. 27/11/2013. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Diclofenac-containing_medicines/human_referral_prac_000009.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f.

(Bhala, 2013) Bhala N, Emberson J, Merhi A, Abramson S, Arber N, Baron JA, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013;382:769-79.

(Daly, 1998) Daly LE. Confidence limits made easy: interval estimation using a substitution method. *Am J Epidemiol* 1998;147:783-90.