



LINEE DI INDIRIZZO PER L'APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA DEI FARMACI ANTINFIAMMATORI NON STEROIDEI (FANS)

Premessa

L'appropriatezza prescrittiva è un obiettivo fondamentale di salute pubblica oltre che uno strumento di contenimento e razionalizzazione della spesa farmaceutica. L'AIFA ritiene che tale obiettivo non possa prescindere dalla collaborazione con i Medici, che sono i veri protagonisti, insieme al paziente, delle scelte prescrittive e d'uso dei farmaci.

I FANS e gli inibitori selettivi della Cox-2 sono farmaci antinfiammatori il cui impiego, secondo la letteratura scientifica e le più recenti indicazioni delle Autorità regolatorie, andrebbe limitato al dosaggio minimo efficace e al più breve tempo possibile. Questo a causa degli effetti collaterali a livello cardiovascolare, epatico, renale e gastrointestinale che un loro utilizzo cronico può indurre. Ciò nonostante secondo quanto riportato nell'ultimo rapporto OSMED Gennaio-Settembre 2016, i farmaci del sistema muscolo-scheletrico rappresentano la nona categoria terapeutica a maggior spesa pubblica, pari a quasi 365 milioni di euro (6,0 euro pro capite). Il posizionamento complessivo di questa categoria è prevalentemente giustificato dalla spesa derivante dall'assistenza farmaceutica convenzionata (5,2 euro pro capite), al contrario il contributo dato dall'acquisto di questi medicinali da parte delle strutture sanitarie pubbliche risulta relativamente marginale (0,8 euro pro capite).

La Sardegna è tra le regioni in cui è stata osservata la spesa pro capite più elevata per i farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche (162,6 euro).

La ASSSL Sassari, nell'ambito di una strategia in materia di contenimento e razionalizzazione della spesa farmaceutica in linea anche con le recenti disposizioni regionali promuove l'adozione diffusione e implementazione di "pratiche" finalizzate al miglioramento della qualità prescrittiva.

Il presente documento infatti, ha l'obiettivo di fornire indicazioni per una migliore appropriatezza prescrittiva dei FANS.

Quadro della prescrizione nella Regione Sardegna e nella ASSSL Sassari

Nella regione Sardegna il ricorso a questa categoria di farmaci resta elevato; nel 2014 il livello di consumo è stato di 76,6 confezioni ogni 100 abitanti; il costo per paziente assistibile che è stato di 5,5 euro, risulta di oltre 2 euro più elevato rispetto al valore di riferimento in diverse regioni; quest'ultimo fenomeno è da imputarsi al ricorso agli inibitori selettivi della ciclossigenasi-2 (COX - 2) o COXIB (M01AH) in misura almeno tre volte superiore al riferimento.



Nel 2016 nella ASL di Sassari si registra un consumo pari a 64,6 confezioni ogni 100 abitanti per i FANS (M01A), mentre l'incidenza delle confezioni di COXIB (M01AH) rispetto al totale della classe dei FANS (M01A) è dell'11,2%.

SCOPO

Scopo generale delle presenti linee di indirizzo è di favorire l'appropriatezza prescrittiva dei FANS da parte dei medici prescrittori ospedalieri e territoriali, sia nell'ottica di migliorare i risultati delle terapie farmacologiche (maggiore adesione alle prove scientifiche di efficacia), sia per contribuire alla sostenibilità del sistema sanitario.

OBIETTIVO

L'obiettivo specifico è quello di ridurre il consumo/abitante/anno di FANS e COXIB in linea con l'obiettivo fissato a livello regionale :

Confezioni FANS: <50 confezioni/anno per 100 abitanti

Confezioni COXIB/ confezioni FANS: < 15%

APPLICABILITA'

Le presenti linee di indirizzo si applicano a tutti i medici prescrittori della ASSLSassari dipendenti o convenzionati con il SSR

ABBREVIAZIONI/ACRONIMI/TERMINOLOGIA

AIFA:	Agenzia Italiana del Farmaco
COX-2 o COXIB :	Inibitori selettivi della ciclossigenasi-2
DDD:	Dosi definite die
FANS:	Farmaci antinfiammatori non steroidei
MMG:	Medici di Medicina Generale;
MCA:	Medici di Continuità Assistenziale
PLS:	Pediatri di libera scelta
SSN:	Servizio Sanitario Nazionale
SSR:	Servizio Sanitario Regionale



Approccio al paziente con dolore e modalità prescrittive

“Collegare la scelta del farmaco analgesico all'intensità del dolore secondo le categorie della scala analgesica dell'OMS”

La scelta del farmaco analgesico deve tenere conto del tipo di dolore e delle sue caratteristiche, nonché dell'intensità del sintomo, con la prescrizione di farmaci di intensità progressivamente maggiore con il crescere dell'intensità del dolore. Una buona base di partenza per la scelta di un farmaco analgesico è l'utilizzo della scala analgesica dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), che stratifica in tre gradini i farmaci analgesici sulla base della loro potenza antidolorifica.

Per un primo approccio si possono tenere presenti i seguenti criteri:

Dolore lieve (valutazione del dolore secondo scala visuo-analogica (VAS) da 1-4): è suggerito trattamento con FANS o paracetamolo ± adiuvanti;

Dolore di grado lieve-moderato (VAS 5-6): è suggerito trattamento con oppioidi deboli ± FANS o paracetamolo ± adiuvanti;

Dolore grave o da moderato a grave (VAS 7-10): è suggerito trattamento con oppioidi forti ± FANS o paracetamolo ± adiuvanti



La scala fornisce una strategia per alleviare il dolore mediante l'utilizzo di farmaci con crescente potenza analgesica in base all'intensità del dolore riferita dal paziente, ad essi si possono aggiungere i farmaci adiuvanti che comprendono sostanze che possono migliorare l'analgesia o controllare gli effetti collaterali.



Tipi di Dolore

NOCICETTIVO

Deriva dalla attivazione dei nocicettori a livello delle strutture somatiche o viscerali

Somatico

acuto, continuo, pulsante, gravativo, oppressivo, ben localizzato, accentuato dal movimento..

Viscerale

mal localizzato, crampiforme, urente, profondo, riferito, associato spesso a nausea e sudorazione, non evocato dal movimento.

NEUROPATICO

Dolore prodotto da lesioni o da disfunzioni neuronali. Può essere di origine periferica, centrale o mista.

Sintomi

dolore spontaneo, bruciante, intermittente, lancinante, a fitta, parossistico, come una scossa elettrica, con disestesie o parestesie.

Segni

positivi quali iperalgesia e allodinia o negativi come deficit sensoriali.



Prescrivibilita' a carico del SSN

La prescrizione dei farmaci antinfiammatori non steroidei per **uso orale** a carico del SSN è limitata **alle condizioni patologiche definite dalla nota AIFA 66:**

Limitatamente alle seguenti indicazioni	Limitatamente ai seguenti principi attivi
<ul style="list-style-type: none">- Artropatie su base connettivica;- Osteoartrosi in fase algica o infiammatoria;- Dolore neoplastico;- Attacco acuto di gotta.	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	nimesulide

Per le altre indicazioni autorizzate in scheda tecnica, ma non ricomprese nella nota 66, **i FANS rientrano in Fascia C ovvero sono a carico del cittadino.**

La nota AIFA 66 al paragrafo sicurezza sottolinea il fatto che tutti i FANS sono associati a tossicità gastro-intestinale (GI) grave, con un rischio maggiore negli anziani. Viene riportato che ibuprofene è il farmaco meglio tollerato a livello GI, ketoprofene, indometacina, naprossene e diclofenac hanno un rischio intermedio, mentre piroxicam e ketorolac hanno dimostrato un maggior rischio gastrolesivo.



Tabella I. Classificazione dei FANS in base alla loro probabile gastrolesività

FANS a bassa lesività	Ibuprofene Diclofenac
FANS a media lesività	Sulindac Diflunisal Naproxene
FANS a medio-alta lesività	Indometacina Ketoprofene
FANS ad alta lesività	Piroxicam Ketorolac
FANS a lesività non definita	Nimesulide

Si consiglia pertanto di:

- preferire i FANS associati a un basso rischio di effetti gastrointestinali come l'ibuprofene e ricordare che tutti i FANS sono controindicati nei soggetti con ulcera peptica (compresi gli inibitori selettivi della ciclossigenasi 2)
- iniziare la terapia con la dose più bassa efficace
- impostare una terapia preferibilmente a cicli
- evitare l'uso concomitante di FANS per la possibilità di maggiori effetti collaterali in assenza di aumento dell'efficacia terapeutica
- per il dolore infiammatorio acuto preferire FANS a breve emivita, mentre per quello cronico scegliere un farmaco a più lunga emivita somministrato per lunghi periodi. Inoltre, in questo caso, recenti studi ne hanno dimostrato maggiore efficacia terapeutica in associazione o in alternanza con bassi dosaggi di farmaci steroidei.
- per il dolore da patologia degenerativa preferire l'utilizzo del FANS per brevi periodi di trattamento ed in associazione con terapia antalgica.
- Per dolori localizzati preferire l'uso del FANS in somministrazione topica
- Per pazienti che tendono a cronicizzare partire con associazioni di farmaci

(NB. La combinazione di FANS e acido acetilsalicilico a basso dosaggio aumenta il rischio di effetti gastrointestinali per cui tale associazione deve essere utilizzata solo se è assolutamente necessaria, con attento monitoraggio del paziente)



Coxib

Di seguito il riepilogo delle indicazioni d'uso e del relativo dosaggio dei COX-2.

Etoricoxib - Indicazioni d'uso e dosaggio raccomandato in mono-somministrazione giornaliera:

Osteoartrosi

La dose raccomandata è di 30 mg in monosomministrazione giornaliera. In alcuni pazienti con insufficiente sollievo dai sintomi, un aumento della dose a 60 mg in monosomministrazione giornaliera può aumentare l'efficacia. In assenza di un aumento del beneficio terapeutico, devono essere prese in considerazione altre alternative terapeutiche.

Artrite reumatoide

La dose raccomandata è di 60 mg in monosomministrazione giornaliera. In alcuni pazienti con insufficiente sollievo dai sintomi, un aumento della dose a 90 mg in monosomministrazione giornaliera può aumentare l'efficacia. Una volta che il paziente è clinicamente stabilizzato, può essere appropriata una riduzione della dose a 60 mg in monosomministrazione giornaliera. In assenza di un aumento del beneficio terapeutico, devono essere prese in considerazione altre alternative terapeutiche.

Spondilite anchilosante

La dose raccomandata è di 60 mg in monosomministrazione giornaliera. In alcuni pazienti con insufficiente sollievo dai sintomi, un aumento della dose a 90 mg in monosomministrazione giornaliera può aumentare l'efficacia. Una volta che il paziente è clinicamente stabilizzato, può essere appropriata una riduzione della dose a 60 mg in monosomministrazione giornaliera. In assenza di un aumento del beneficio terapeutico, devono essere prese in considerazione altre alternative terapeutiche.

Artrite gottosa acuta

La dose raccomandata è di 120 mg in monosomministrazione giornaliera. Negli studi clinici sull'artrite gottosa acuta, etoricoxib è stato somministrato per 8 giorni.

Dolore postoperatorio da chirurgia dentale (Fascia C)

La dose raccomandata è di 90 mg in monosomministrazione giornaliera, limitata ad un massimo di 3 giorni.

Dosi superiori a quelle raccomandate per ciascuna indicazione non hanno dimostrato maggiore efficacia o non sono state studiate. Di conseguenza:

La dose per OA non deve superare i 60 mg/die.

La dose per AR e spondilite anchilosante non deve superare i 90 mg/die.

La dose per l'artrite gottosa acuta non deve superare i 120 mg/die, limitati ad un massimo di 8 giorni di trattamento.

La dose per il dolore acuto postoperatorio da chirurgia dentale non deve superare i 90 mg/die, limitati ad un massimo di 3 giorni.



Celecoxib - Indicazioni d'uso e dosaggio raccomandato in mono-somministrazione o in due dosi giornaliere

Osteoartrosi

la dose giornaliera raccomandata è di 200 mg una volta al giorno o in due dosi refratte. In pazienti in cui il sollievo dei sintomi non si è dimostrato sufficiente, una dose da 200 mg due volte al giorno può aumentare l'efficacia. Dopo due settimane di trattamento, in assenza di un maggiore beneficio terapeutico, si devono valutare altre alternative terapeutiche.

Artrite Reumatoide

la dose iniziale giornaliera raccomandata è di 200 mg in due dosi refratte. Se necessario, la dose può essere successivamente incrementata fino a 400 mg due volte al giorno. Dopo due settimane di trattamento, in assenza di un maggiore beneficio terapeutico, si devono valutare altre alternative terapeutiche.

Spondilite anchilosante

la dose giornaliera raccomandata è di 200 mg una volta al giorno o in due dosi refratte. In pazienti in cui il sollievo dei sintomi non si è dimostrato sufficiente, una dose da 400 mg una volta al giorno o in due dosi refratte può aumentare l'efficacia. Dopo due settimane di trattamento, in assenza di un maggiore beneficio terapeutico, si devono valutare altre alternative terapeutiche.

La dose massima giornaliera raccomandata è pari a 400 mg per tutte le indicazioni.



Sicurezza dei Coxib

Al momento della loro immissione in commercio, i COXIB venivano indicati come antinfiammatori privi di rischio gastrointestinale. In realtà la revisione degli studi registrativi (CLASS e VIGOR) ed i successivi studi pubblicati hanno dimostrato che la gastrolesività era solo lievemente diminuita rispetto ai FANS non selettivi, mentre è emerso un aumento del rischio cardiovascolare.

Pertanto i COXIB 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.

Poichè tale rischio può aumentare con il dosaggio e con la durata dell'esposizione, **la durata del trattamento deve essere la più breve possibile e deve essere utilizzato il dosaggio giornaliero minimo efficace**, così come raccomandato dalle diverse agenzie regolatorie quali AIFA, EMA ed FDA. La necessità di trattamento e la risposta alla terapia devono essere rivalutati periodicamente, specialmente nei pazienti con osteoartrosi.

I FANS inibitori della COX-2 **sono controindicati** nei pazienti con:

- insufficienza cardiaca congestizia (NYHA II–IV);
- ipertensione non adeguatamente controllata;
- cardiopatia ischemica, arteropatia periferica e/o vasculopatia cerebrale;
- ulcera peptica in fase attiva o sanguinamento gastrointestinale (GI) in fase attiva;
- che hanno sviluppato broncospasmo, rinite acuta, polipi nasali, edema angioneurotico, orticaria
- reazioni di tipo allergico dopo l'assunzione di acido acetilsalicilico o FANS;
- disfunzione epatica grave (albumina sierica <25 g/l o punteggio di Child–Pugh ≥10);
- clearance stimata della creatinina renale <30 ml/min;
- bambini ed adolescenti al di sotto dei 16 anni;
- infiammazione cronica dell'intestino

La prescrizione deve essere valutata con **attenzione** nei pazienti che abbiano:

- fattori di rischio significativi per eventi cardiovascolari (es.: ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, abitudine al fumo);
- compromissione significativa della funzione renale;
- anamnesi positiva per insufficienza cardiaca/disfunzione ventricolare sinistra;
- ipertensione;
- edema persistente;
- disfunzione epatica;
- pazienti disidratati



Raccomandazioni AIFA

Nimesulide

Come da indicazioni dell'Agencia europea dei medicinali (EMA), il profilo beneficio/rischio di nimesulide non è più favorevole nell'uso cronico del **trattamento sintomatico dell'osteoartrite dolorosa** e, pertanto, l'utilizzo deve essere limitato **esclusivamente** alle condizioni acute quali:

- **trattamento del dolore acuto;**
- **dismenorrea primaria.**

Tale decisione è motivata dal fatto che l'uso sistemico per il trattamento dell'osteoartrite dolorosa, che è una condizione cronica, si configura come trattamento a lungo termine con un conseguente aumento del rischio di danno epatico

Ketorolac:

Come da **indicazioni terapeutiche autorizzate** e contenute in scheda tecnica, è **appropriato l'utilizzo solo per: l'uso a breve termine nel dolore acuto post-operatorio e da colica renale**

Ai medici prescrittori si sottolinea che:

- l'uso del ketorolac trometamina non è indicato per il trattamento del dolore oncologico, in quello cronico o lieve;
- la forma iniettiva del farmaco è indicata soltanto per il trattamento a breve termine (massimo due giorni) del dolore acuto post-operatorio di grado moderato-severo o del dolore da coliche renali; quale complemento ad un analgesico oppiaceo nei casi di chirurgia maggiore o di dolore molto intenso;
- la forma orale è indicata soltanto per il trattamento a breve termine (massimo cinque giorni) del dolore acuto post-operatorio di grado moderato;

Il medico, nel prescrivere un farmaco, deve attenersi alle indicazioni terapeutiche, alle vie e alle modalità di somministrazione previste dall'autorizzazione all'immissione in commercio, in quanto tali modalità sono state valutate nella fase di sperimentazione del medicinale.

L'utilizzo "off label" del farmaco è consentito qualora il medico sulla base delle evidenze documentate in letteratura e in mancanza di alternative terapeutiche migliori, ritenga necessario somministrare un medicinale al di fuori delle indicazioni d'uso autorizzate, ma non è riconosciuto il diritto del paziente all'erogazione dei medicinali a carico del SSN.



INDICATORI

Criterio	Riduzione del consumo di FANS
Periodicità di rilevazione	Semestrale dalla data di approvazione
Indicatore 1	Riduzione del numero di confezioni /anno per 100 abitanti
Indicatore 2	Riduzione del numero di confezioni di COXIB/ confezioni FANS

BIBLIOGRAFIA

- http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/determinazione_nota_66.pdf
- RAS DGR 54/11 del 10.11.2015. Interventi per la razionalizzazione ed il contenimento della spesa farmaceutica
- LEGGE 15 marzo 2010, n.38 Disposizioni per garantire l'accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore. (G.U. Serie Generale n. 65 del 19 marzo 2010)
- AIFA *“Le note AIFA 2006-2007 per l’uso appropriato dei farmaci” e agg.*
- Osservatorio Nazionale sull’impiego dei Medicinali. L’uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale gennaio–settembre 2015. Roma .Agenzia Italiana del Farmaco,2016
- <http://www.ema.europa.eu/ema/>
- Uso appropriato dei PPI (Inibitori di Pompa Protonica) nella prevenzione del rischio di eventi maggiori gastrointestinali correlati all’uso cronico di FANS (Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei) incluso ASA a basso dosaggio in terapia antiaggregante. Commissione appropriatezza prescrittiva Regione Puglia
- <http://www.medicinainretematildea.it/files/principiguidafinalizzatiallarazionalizzazione.pdf>