

RO

RASSEGNA ODONTOIATRICA

7
GIUGNO 2010

FARMACOLOGIA

PRESCRIVERE CORRETTAMENTE I FANS: L'ESEMPIO NIMESULIDE

Gli antinfiammatori non steroidei (FANS) sono tra i farmaci più frequentemente utilizzati in medicina in generale e in odontoiatria in particolare.

Non a caso, il loro numero è progressivamente cresciuto, così da costituire una delle categorie terapeutiche più ricche di alternative: oggi, il medico può scegliere tra oltre 20 principi attivi.

Ma quali sono, quindi, i criteri da seguire per orientarsi nella scelta del FANS da impiegare nella pratica?

Una via può essere quella di cercare di dare una risposta a una serie di domande da porsi nel momento della prescrizione (1).

1. Quale azione del FANS è necessaria?

Poiché l'impiego di un farmaco comporta sempre un margine di rischio, la scelta del FANS deve essere mirata per sfruttarne al meglio l'azione prevalentemente antinfiammatoria o analgesica della molecola, in funzione della reale necessità del paziente.

2. Quale FANS scegliere?

Tra i principali criteri da seguire nella scelta, il più importante consiste in un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio. È noto che i principali effetti indesiderati dei FANS sono a carico del tratto gastrointestinale e renale, e sono il "rovescio della medaglia" del loro meccanismo d'azione. Per questo, sono considerati effetti di classe: effetti prevedibili con tutti i FANS. Ma, a fronte di questa prevedibilità, il tipo di paziente a cui è destinata la prescrizione può modificare in modo sostanziale il profilo di sicurezza.

3. Quali fattori di rischio per effetti indesiderati presenta il paziente?

Proprio per le due forme di tossicità da

FANS più frequenti e clinicamente rilevanti, quella gastrointestinale (ulcera complicata da emorragia, perforazione e ostruzione pilorica) e quella renale (insufficienza renale funzionale), si conoscono i fattori in grado di influenzarne la frequenza e la gravità (Tabella). Il non tenerne conto costituisce uno degli errori più frequenti nella pratica quotidiana.

4. È sufficiente conoscere i fattori di rischio per ridurre la probabilità di effetti collaterali?

La costituzione genetica del paziente spesso non aiuta e, soprattutto, non si conosce fino al momento in cui si manifesta un evento avverso! Parliamo soprattutto della variabilità genetica nel metabolismo epatico dei farmaci: l'attività di due isoenzimi del sistema enzimatico del citocromo P450, che ha un ruolo centrale nel metabolismo dei farmaci, il CYP2C19 ed il CYP2D6, è soggetta a polimorfismo genetico. In particolare, il polimorfismo del CYP2D6 è quello con le implicazioni cliniche più importanti: la sua attività è distribuita bimodalmente nella popolazione,

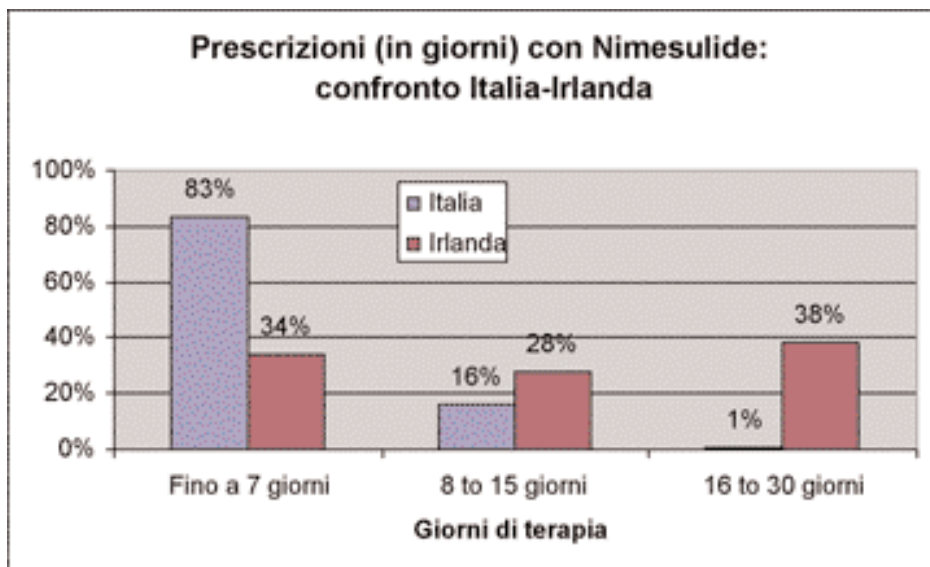
con 2 fenotipi, i rapidi e i lenti metabolizzatori (3). I lenti metabolizzatori costituiscono il 3-10% della popolazione e non posseggono l'enzima a livello epatico, per cui hanno una ridotta capacità metabolica per numerosi farmaci, tra i quali farmaci cardiovascolari (antiaritmici e beta-bloccanti) e psicofarmaci (antidepressivi e antipsicotici).

Ma cosa comporta tutto ciò?

Che i lenti metabolizzatori sono più frequentemente esposti a effetti indesiderati anche quando sono trattati con le dosi standard. Ne sono un esempio gli effetti collaterali dose-dipendenti degli antidepressivi triciclici e dei neurolettici (4-6). La stessa situazione riguarda un altro enzima epatico, la N-acetiltransferasi 2 (NAT2) (7). In base alla capacità di acetilazione, vi sono soggetti acetilatori rapidi o lenti. Un esempio di conseguenze? Gli acetilatori lenti sono più suscettibili a neuropatia periferica da isoniazide (8), ma l'epatotossicità da isoniazide è più frequente negli acetilatori rapidi (9).

Complicanze GI da FANS e fattori di rischio (2)

Rischio	Rischio relativo	IC al 95%
Totali	2,74	2,54 - 2,97
Età (> 60 anni)	5,52	4,63 - 6,60
Precedenti eventi GI	4,76	4,05 - 5,59
Alto dosaggio	10,1	4,6 - 22,0
Uso concomitante di steroidi	4,4	2,0 - 9,7
Uso concomitante di anticoagulanti	12,7	6,3 - 25



5. Quali precauzioni per ridurre il rischio?

L'approccio preventivo più efficace è semplicemente quello di attenersi alle modalità di somministrazione, in termini di posologia e di durata, approvate e raccomandate nel Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto. Non a caso, il dosaggio elevato è il fattore con uno dei rischi relativi più alto per complicanze gastrointestinali (Tabella). Un esempio recente in tal senso viene dalla nimesulide, che è il FANS più usato in Italia, con il consumo annuale medio (2004-2006) di oltre 360 milioni di giorni-terapia, fra Aulin e il generico **nimesulide** (10). Come tutti i FANS, anche nimesulide può provocare l'insorgenza di fenomeni di epatotossicità, anche gravi, e ciò si verifica soprattutto quando la posologia e la durata della prescrizione non rispettano quelle autorizzate e raccomandate nel Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto: una dose massima di 200 mg al giorno. E per il più breve tempo possibile, come per tutti gli altri FANS (11). Una recente indagine svolta in sette paesi della Comunità Europea (12) su un campione rappresentativo della popolazione dei medici di medicina generale ha evidenziato realtà prescrittive di nimesulide molto differenti: in Irlanda, ad esempio il 38% delle prescrizioni si riferisce a un periodo di tempo compreso fra i 16 e i 30 giorni (Figura) e i do-

saggi sono superiori alla dose massima giornaliera raccomandata nel 2% dei casi. Non a caso, l'Irlanda è anche il paese dove si sono registrati casi di epatotossicità. In Italia, dove, nel 99% dei casi, la durata delle prescrizioni è compresa fra 1 e 15 giorni, con un valore mediano di circa 7 giorni nel 80% dei casi, l'incidenza è nettamente inferiore.

Il medico italiano risulta, quindi, più aderente dei colleghi europei alle modalità di prescrizione corretta di nimesulide. Proprio per standardizzare la modalità prescrittiva di nimesulide massima l'autorità europea in ambito sanitario, l'EMA, ha definito in 15 giorni il tempo massimo di terapia continuativa (13). Anche l'AIFA, in Italia, ha sostenuto l'iniziativa dell'EMA, introducendo la ricetta non ripetibile e limitandola a una confezione da 30 dosi, pari, infatti, a 15 giorni di trattamento. Questi provvedimenti indicano la necessità generale di conoscere e di applicare nella pratica clinica quotidiana le corrette modalità d'impiego: l'esempio di nimesulide in Italia indica che l'appropriatezza prescrittiva ottimale in termini di indicazione terapeutica (trattamento del dolore acuto) e di posologia e durata del trattamento, non superando mai la dose di 200 mg al giorno per una durata media compresa tra 1 e 15 giorni ha salvaguardato il profilo di sicurezza del far-

maco e ha permesso di mantenerne il beneficio nell'ampio uso terapeutico. Continuiamo su questa strada.

BIBLIOGRAFIA

1. *Bollettino di Informazioni sui Farmaci*. 2001, n. 2-3.
2. Lanza FL. A guideline for the treatment and prevention of NSAIDs-induced ulcers. *Am J gastroenterol* 1998; 93:2037.
3. Eichelbaum M, Gross AS. The genetic polymorphism of debrisoquine/sparteine metabolism: clinical aspects. *46: 377-394*, 1990.
4. Bertilsson L, Mellstrom B, Sjoqvist F, Martensson B, Asberg M. Slow hydroxylation of nortriptyline and concomitant poor debrisoquine hydroxylation: clinical implications. *Lancet i: 560-561*, 1981.
5. Spina E, Gitto C, Avenoso A, Campo GM, Caputi AP. Relationship between plasma desipramine levels, CYP2D6 phenotype and clinical response to desipramine: a prospective study. *Eur J Clin Pharmacol* 51: 395-398, 1997.
6. Spina E, Ancione M, Di Rosa AE, Meduri M, Caputi AP. Polymorphic debrisoquine oxidation and acute neuroleptic-induced adverse effects. *Eur J Clin Pharmacol* 42: 467-470, 1992.
7. Evans DAP. N-Acetyltransferase. *Pharmacol Ther* 42: 157-234, 1989.
8. Devadatta S, Gangadharan PRJ, Andrews RH, Fox W, Ramakrishnan CV, Selkon JB, Vela S. Peripheral neuritis due to isoniazid. *Bull WHO* 23: 587-598, 1960.
9. Grant DM, Houghes NC, Janezie SA. Human acetyltransferase polymorphisms. *Mutat Res* 376: 61-70, 1997.
10. AIFA, Nimesulide ed epatotossicità. BIF, 2007. XIV (3).
11. EMA, General recommendation about NSAIDs. 2005.
12. CEGEDIM-Abacam, The use of Nimesulide in Italy. 2007.
13. EMA. Press Release post Hearing. 2007 [cited; Available from: www.emea.europa.eu/pdfs/general/direct/pr/43260407en.pdf

Fonte: **Odontoiatria Oggi** 1 - 2008



FARMINDUSTRIA

ASSOCIAZIONE INDUSTRIE FARMACEUTICHE

Fondata nel maggio del 1978, Farmindustria - Associazione delle imprese del farmaco - aderente a Confindustria, conta più di 200 Aziende associate, tra le imprese operanti in Italia, sia nazionali sia a capitale estero. Con 69.500 dipendenti altamente qualificati, il settore gioca un ruolo di primo piano nello scenario farmaceutico internazionale. Il fatturato complessivo supera i 22 miliardi di euro, con una quota di esportazioni (in crescita del 200% dal 1996 ad oggi) che costituisce il 53% della produzione totale.

Con 6.230 ricercatori e investimenti pari a 1.200 milioni di euro, l'Italia rafforza l'impegno nella ricerca farmaceutica, come dimostra la pipeline di oltre 200 prodotti biotecnologici in fase di sviluppo, anche grazie alla collaborazione tra centri di eccellenza pubblici e privati.

Le imprese aderenti a Farmindustria, per assicurare la massima correttezza dei comportamenti, si sono date un Codice deontologico - ad oggi fra i più rigorosi in Europa - per regolamentare i rapporti tra industrie e tra queste e il mondo scientifico e sanitario.

Farmindustria - che aderisce in ambito internazionale alla Federazione Europea (EFPIA) e a quella mondiale (FIIM-IFPMA) - persegue la realizzazione di un contesto normativo stabile e di una politica del farmaco che riconosca all'industria farmaceutica nel Paese un ruolo vitale per la crescita dell'Economia della Conoscenza, consolidandone la presenza e gli investimenti in Ricerca e produzione.

Far conoscere meglio il valore della Ricerca e delle imprese del farmaco è uno degli impegni di Farmindustria, che ha avviato a tal fine una comunicazione ad hoc, con iniziative nelle scuole, sulla stampa e con il sito www.farmaci-e-vita.it.

Direzione Tecnico Scientifica
Maurizio Agostini

Area Ricerca
Giuseppe Caruso

Area Gruppi Specifici e Spesa Farmaceutica
Maria Grazia Chimenti

Direzione Comunicazione, Stampa e Studi
Agostino Carloni

Ufficio Stampa
Antonio Morelli

Area Centro Studi
Carlo Riccini

Direzione Legale, Fiscale e Rapporti con le Associazioni
Francesco Mazza

Area Relazioni Internazionali
Antonella Moroni

Area Organizzazione e Amministrazione
Rosalina Blandino

Area Relazioni Istituzionali e Associazioni dei Pazienti
Nadia Ruozzi

Area Relazioni Regionali
Rita Pelaia

Area Relazioni Industriali
Giovanni Fregonese

Fonte: www.farmindustria.it