

**XVIII CONVEGNO NAZIONALE DEGLI UFFICIALI MEDICI
E DEL PERSONALE SANITARIO DELLA CROCE ROSSA
ITALIANA**

**VERONA, 22 – 25 SETTEMBRE 2016
PALAZZO della GRAN GUARDIA**

**Le nuove frontiere della
terapia con
FANS**

**Seconda Università degli Studi di Napoli
Dipartimento di Medicina Sperimentale - Sezione di Farmacologia "L. Donatelli"**

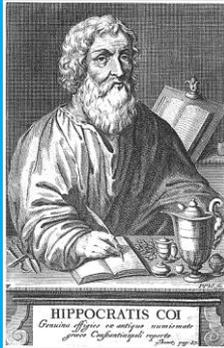


Verona, 23 settembre 2015

Francesco Rossi

I FARMACI ANTINFIAMMATORI NON STEROIDEI: UNA LUNGA STORIA

Ippocrate suggeriva alle donne di combattere le doglie con l'utilizzo di un infuso di foglie di "Salix Alba Vulgaris" (contenente acido salicilico)



Identificata la prima evidenza patologica del danno gastrico indotto da aspirina

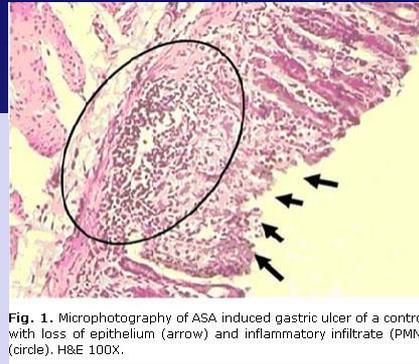


Fig. 1. Microphotography of ASA induced gastric ulcer of a control, with loss of epithelium (arrow) and inflammatory infiltrate (PMN), (circle). H&E 100X.

Al via gli studi sugli effetti dell'aspirina nei giorni successivi all'evento CV (1980) e in pazienti con cancro del colon-retto (1991).

Vengono scoperti i COXIB; nel 1998 il primo COXIB viene approvato (celecoxib). Nel 2004, a causa del rischio di eventi CV, il rofecoxib viene ritirato

460-377 a.C.

1897

1938

1950-1970

1980-1991

1992-1998-2004

Un giovane chimico della Bayer, Felix Hoffmann, combinando l'acido salicilico con l'acido acetico sintetizza chimicamente l'acido acetilsalicilico in forma pura e chimicamente stabile



Nuovi FANS non selettivi vengono identificati negli anni 50 e sviluppati a partire dal 1970

December 1998	celecoxib (Celebrex) approved
May 1999	rofecoxib (Vioxx) approved
November 2001	valdecoxib (Bextra) approved
April 2002	CV risk warning added to rofecoxib
September 2004	rofecoxib withdrawn from market
December 2004	CV risk in CABG patients added to valdecoxib
December 2004	CV risk warning added to celecoxib
April 2005	valdecoxib (Bextra) withdrawn from market

Ad oltre 100 anni dalla sintesi dell'aspirina, i **FANS** rientrano tra le **classi di farmaci maggiormente prescritte nei paesi occidentali**, così **come in Italia** che, come riportato nella relazione al Parlamento sulle cure palliative del giugno 2013 si posiziona tra i primi paesi al mondo per **impiego, spesso inappropriato e troppo frequente** di FANS, con una spesa di quasi 4 volte superiore a quella degli oppiacei.

Farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS), (DDD/1000 ab die) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2007-2015

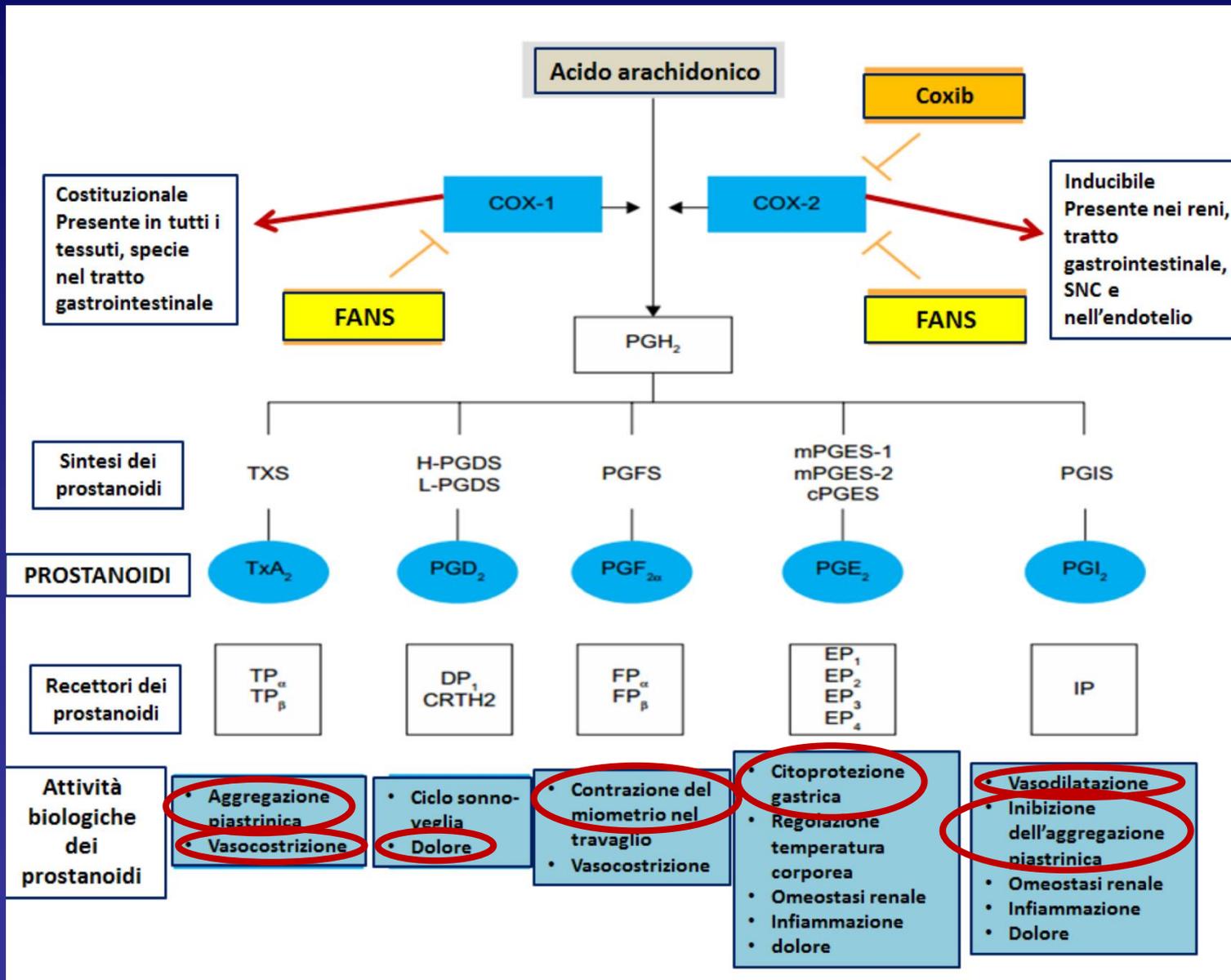
Sottogruppi e sostanze	2007	2008	2009	2010	2011*	2012	2013	2014	2015	Δ % 15-14
Altri fans per via sistemica	21,7	22,0	21,8	20,9	20,5	18,5	18,0	17,3	16,1	-7,0
Anti-cox2	4,1	4,4	4,1	4,4	4,6	4,6	4,9	4,7	4,4	-6,6
Ketorolac	0,3	0,3	0,3	0,3	0,8	0,7	0,7	0,7	0,6	-14,7
FANS	26,1	26,7	26,2	25,7	25,8	23,9	23,6	22,8	21,1	-7,1
etoricoxib	2,6	2,7	2,7	3,1	3,3	3,4	3,7	3,8	3,5	-6,2
diclofenac	4,1	4,4	4,4	4,7	4,5	4,3	4,3	4,2	4,0	-5,1
ketoprofene	3,2	3,7	4,1	4,3	4,4	4,3	4,4	4,3	3,9	-7,6
celecoxib	1,5	1,6	1,5	1,3	1,4	1,3	1,2	1,0	0,9	-8,1
nimesulide	6,0	5,8	5,6	4,7	4,8	3,6	3,1	2,9	2,6	-10,4
ibuprofene	1,4	1,9	2,0	2,0	2,3	2,3	2,2	2,2	2,2	-3,2
aceclofenac	1,0	1,1	1,0	1,0	0,9	0,9	0,8	0,8	0,6	-15,6
ketorolac	0,3	0,3	0,3	0,3	0,8	0,7	0,7	0,7	0,6	-14,7
pirossicam	1,1	0,8	0,7	0,7	0,8	0,8	0,7	0,7	0,6	-11,2
naprossene	1,0	1,0	1,0	0,9	0,9	0,8	0,8	0,8	0,8	-7,1

* Interruzione di serie storica

FANS: classificazione chimica

Derivati salicilici	acido salicilico, acido acetilsalicilico , acetilsalicilato di lisina, salicilammide, diflunisal, benorilato
Derivati paraminofenolici	paracetamolo
Derivati indolici e indenici dell'acido acetico	indometacina, oxametacina, proglumetacina, sulindac, etodolac
Derivati arilpropionici	ibuprofene , naprossene, ketoprofene , flurbiprofene, perprofene, indoprofene, acido tiaprofenico, flunoxaprofene
Derivati arilantranilici	acido mefenamico, acido meclofenamico, acido flufenamico
Derivati eteroaciclici	tolmetina, nimesulide , ketorolac, diclofenac
Derivati pirazolonici	aminofenazone, ossifenbutazone, sulfinpirazone, fenilbutazone, noramidopiridina, benzidamina
Derivati oxicamici	piroxicam, tenoxicam, cinnoxicam, isoxicam
Alcanoni	nabumetone
COXIB	celecoxib , etoricoxib, parecoxib.

Effetti mediati dalla COX-1 e COX-2



Bersaglio dei FANS è la PGH (prostaglandina sintasi)

Si riconoscono due isoenzimi

a) *PGH sintasi 1 (Cox 1)*

Espressa da tutte le cellule tramite un gene costitutivo responsabile della sintesi delle PG

mantenimento delle
seguenti funzioni
omeostatiche:

- integrità della mucosa gastrica
- regolazione aggregazione piastrine
- flusso sanguigno renale

b) *PGH sintasi 2 (Cox 2)*

Codificata da un gene a rapidissima induzione e finemente regolato

indotto da:

- interleukina-1
- fattore di necrosi tumorale α (TNF α)
- lipopolisaccaride (LPS o endotossina batterica)

Caratteristica distintiva della PGH è la ridotta espressione in risposta ai corticosteroidi

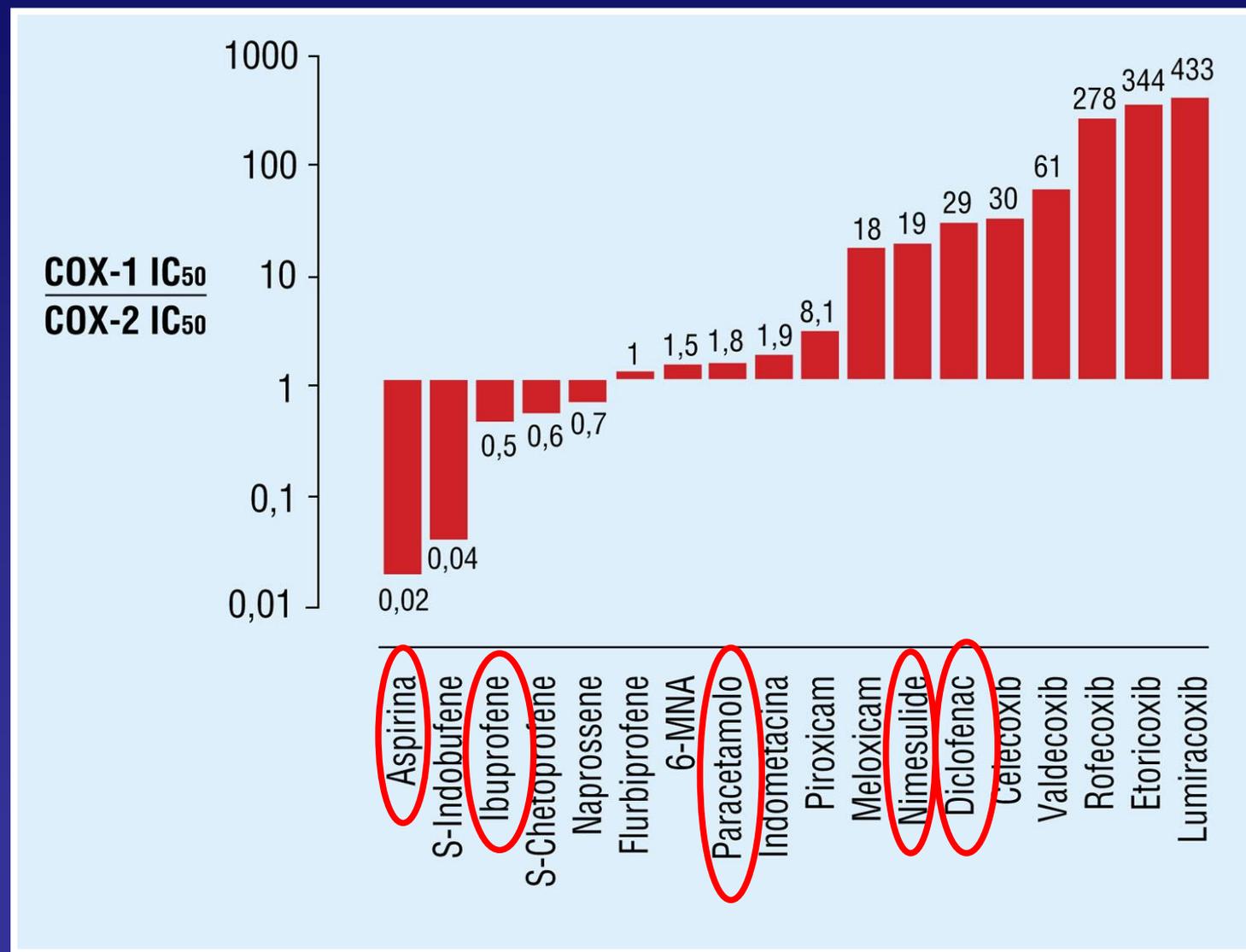
✓ L'inibizione dei FANS sulla PGH 1 è responsabile della tossicità

- gastrointestinale
- Renale

✓ L'inibizione sulla PGH 2 produce i seguenti effetti vantaggiosi

- antiinfiammatorio
- analgesico
- antipiretico

Selettività biochimica verso la COX-1 piastrinica e la COX-2 monocitaria di inibitori delle COX valutata in vitro utilizzando il modello del sangue intero

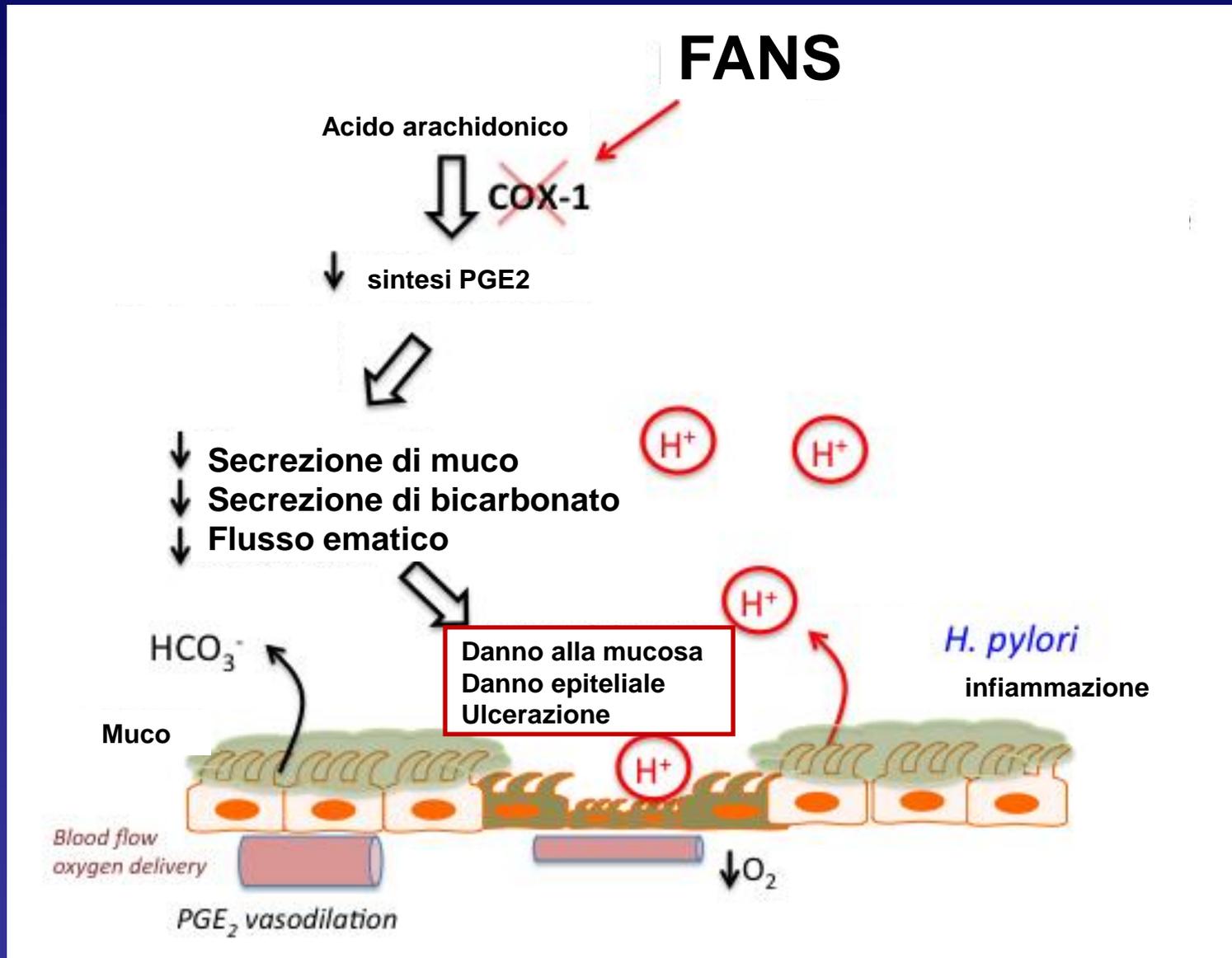


FANS: tollerabilità

L'assunzione di tali farmaci può comportare frequentemente la comparsa di reazioni avverse di natura:

- ✓ **gastrointestinale** (danno alla mucosa, danno epiteliale, emorragie, ulcerazione);
- ✓ **cardiovascolare** (ipertensione, infarto miocardico, ictus cerebrale e insufficienza cardiaca);
- ✓ **renale** (insufficienza renale acuta o cronica, necrosi papillare, nefropatia interstiziale acuta, iperpotassiemia, ritenzione di sodio e acqua);
- ✓ **epatica** (i salicilati aumentano, in modo dose-dipendente, i valori delle transaminasi plasmatiche e possono provocare epatomegalia, nausea, anoressia e ittero. Particolarmente tossico a livello epatico è il paracetamolo, quando assunto ad alte dosi);
- ✓ **a carico del sistema nervoso centrale** (indometacina, etodolac, ketorolac e piroxicam possono provocare cefalea, vertigini, sonnolenza, confusione mentale, insonnia, nervosismo, anoressia, allucinazioni, parestesie, alterazioni della vista e ipoacusie);
- ✓ **reazioni di ipersensibilità.**

FANS e tossicità gastrointestinale



Risk of gastrointestinal complications associated to NSAIDs, low-dose aspirin and their combinations: Results of a pharmacovigilance reporting system



Concetta Rafaniello^{a,*}, Carmen Ferrajolo^a, Maria Giuseppa Sullo^a, Maurizio Sessa^a, Liberata Sportiello^a, Antonio Balzano^b, Francesco Manguso^c, Maria Luisa Aiezza^d, Francesco Rossi^a, Carmelo Scarpignato^e, Annalisa Capuano^a

Utilizzando il metodo *case/non-case* per le segnalazioni di sospetta ADR riportate nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (**Regione Campania, periodo 2007-2011**), è stato caratterizzato il **profilo di sicurezza gastrointestinale dei FANS e dell'aspirina a basse dosi in mono-terapia e in associazione**.

Distribution of different GI events among GI cases.

GI events	N (%)
Gastrointestinal bleeding	349 (42.3)
Upper GI bleeding	307 (88)
Lower GI bleeding	42 (12)
Gastric ulceration	163 (19.8)
Duodenal ulceration	151 (18.3)
Gastritis (and/or no erosive)	109 (13.2)
Duodenitis (and/or no erosive)	43 (5.2)
Oesophagitis (and/or no erosive)	10 (1.2)
All events ^a	825 (100)

^a The total number of events exceed the total number of GI cases (N = 374), because a single report might include more than one events.

Delle 2.804 segnalazioni pervenute, **374** erano riferite a ADR gastrointestinale. Nello specifico, **il sanguinamento gastrointestinale è risultata l'ADR più frequentemente riportata**.

Il maggior numero di eventi gastrointestinali è stato riportato per **aspirina a basse dosi** (numero di casi = **107**, 39,6%), seguito dall'**uso combinato di aspirina e FANS** (**92**, 34,1%), dall'**uso combinato di 2 o più FANS** (**82**, 30,4%) e, infine, da **qualsiasi FANS in monoterapia** (**73**, 27%).

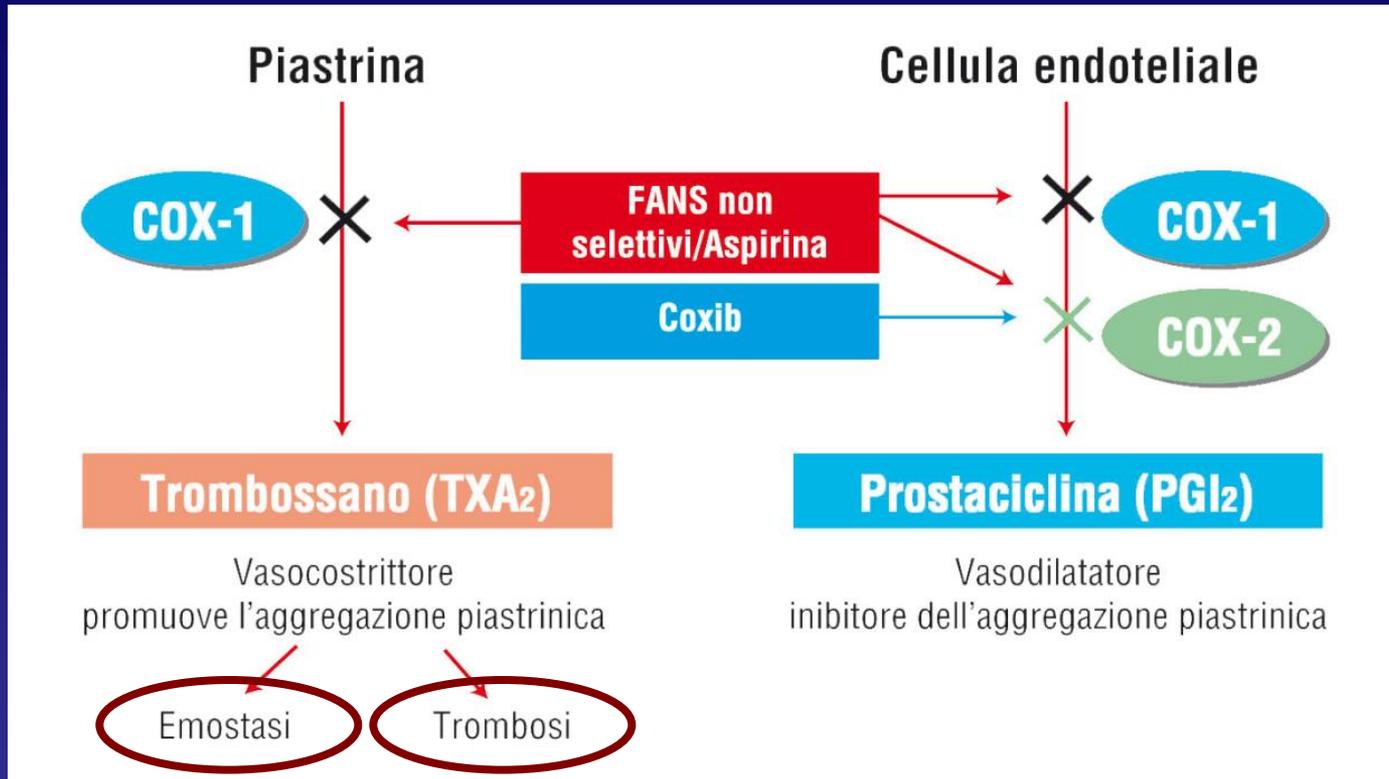
RORs of GI event reports related to NSAIDs and LDA compared to all other ADR reports.

	GI cases 374 (%)	Non-GI cases 2430 (%)	ROR (95%CI)	Adj ^a ROR (95%CI)
LDA ^b	107 (39.6)	141 (5.8)	79.0 (47.6–131.2)	28.7 (16.5–49.9)
LDA ^b /NSAIDs	92 (34.1)	10 (0.4)	958.2 (436.0–2105.5)	343.6 (148.1–797.4)
NSAIDs combination (2 or more)	82 (30.4)	18 (0.7)	474.5 (241.8–930.9)	510.1 (237.4–1096.0)
Any NSAID	73 (27.0)	178 (7.3)	42.7 (25.4–71.7)	46.3 (26.2–81.7)
Other medications	20 (7.4)	2083 (85.7)	ref	

^a Adjusted RORs for age, and concomitant use of antineoplastics and cardiovascular agents.

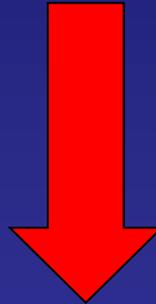
^b Low-dose-aspirin.

FANS e tossicità cardiovascolare



Il **rischio cardiovascolare** associato alla terapia con FANS dipende principalmente dall'**inibizione della biosintesi di PGI₂ prodotta dall'attività della COX-2** espressa in modo costitutivo nelle cellule endoteliali dei vasi. La **PGI₂** ha infatti un **ruolo protettivo per il sistema vascolare**, promuovendo la vasodilatazione, e inibendo l'aggregazione e l'adesione delle piastrine mediata dalla biosintesi di TXA₂ attraverso l'attività della COX-1. Così, **la PGI₂ endoteliale contrasta l'azione del TXA₂ piastrinico e di molti altri stimoli pro-aggreganti e di vasocostrizione.**

Il profilo di sicurezza dei FANS non incide solo sulla qualità della vita del paziente trattato ma anche sull'aderenza alla terapia stessa



Come migliorare l'aderenza alla terapia

- programmi di auto-monitoraggio e auto-gestione dei medicinali;
- regimi semplificati di dosaggio;
- coinvolgimento diretto dei farmacisti nella gestione dei farmaci;
- uso di formulazioni farmaceutiche più gradite al paziente, in grado di migliorare la *compliance* ma anche l'efficacia reale del trattamento stesso o *effectiveness* nonché la tollerabilità;
- *therapeutic drug monitoring* (TDM).

**Nuove formulazioni di FANS
attualmente disponibili per l'uso in
clinica umana, con l'obiettivo di
migliorare la biodisponibilità, la *safety* e
l'aderenza dei FANS**

- **In nanoformulazioni**
- **In associazione a ciclodestrine**

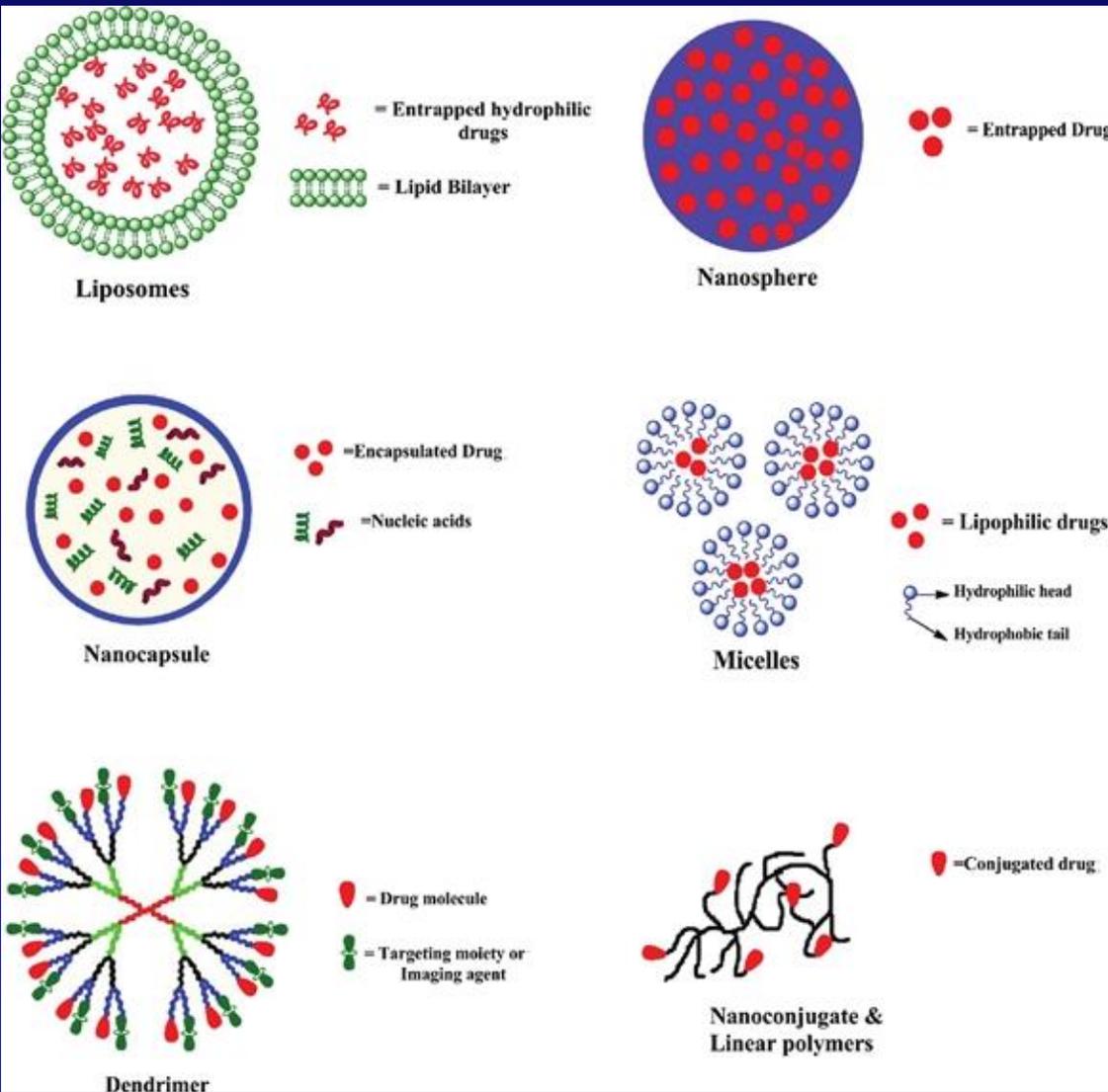
FANS in nano-formulazioni

Sono sviluppate in nanoparticelle (liposomi, nanosfere, nanocapsule, micelle, dendrimeri e nanoconiugati e polimeri lineari), strutture polimeriche colloidali di dimensioni pari a 10-1000 nm. A seconda della tipologia di nanoformulazione, il composto attivo viene adsorbito sulla superficie, intrappolato o disciolto nella matrice.

SYMPOSIUM - OCULAR THERAPEUTICS OF THE FUTURE 2013

Lo sviluppo di FANS in nanoparticelle può aumentare la biodisponibilità del farmaco lasciando comunque inalterata la struttura chimica dello stesso.

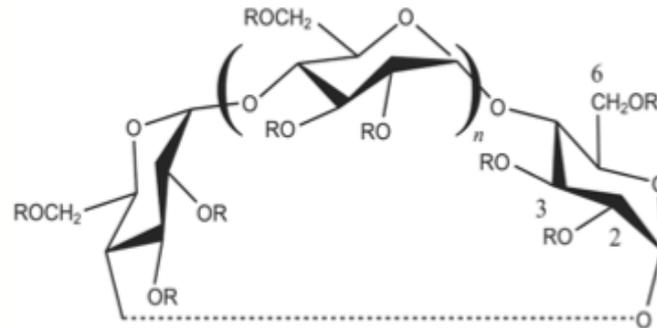
Kumar, J Nanomed Nanotechnol 2016



Esempi di FANS già presenti in formulazioni di nanoparticelle, indicati per il trattamento del dolore, sono il diclofenac e l'indometacina.

Ciclodestrine,
enhancer di solubilità
INNOVAZIONE FARMACEUTICA

Le **ciclodestrine**, descritte per la prima volta nel 1891, sono **oligosaccaridi ciclici**, caratterizzati da una **porzione esterna idrofila e una cavità centrale lipofila**. Ciascuna ciclodestrina è caratterizzata dalla presenza di uno specifico gruppo funzionale; fra queste, **le più utilizzate sono le α - , β - e γ -ciclodestrine**.



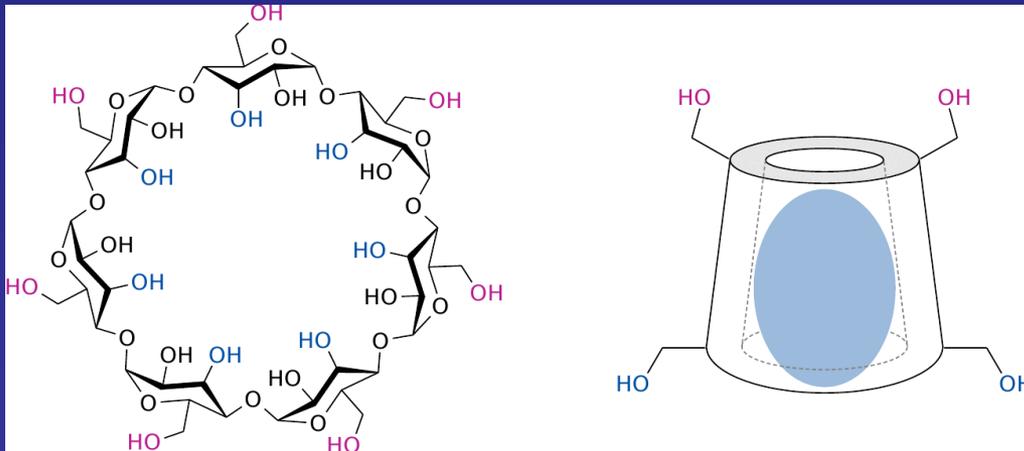
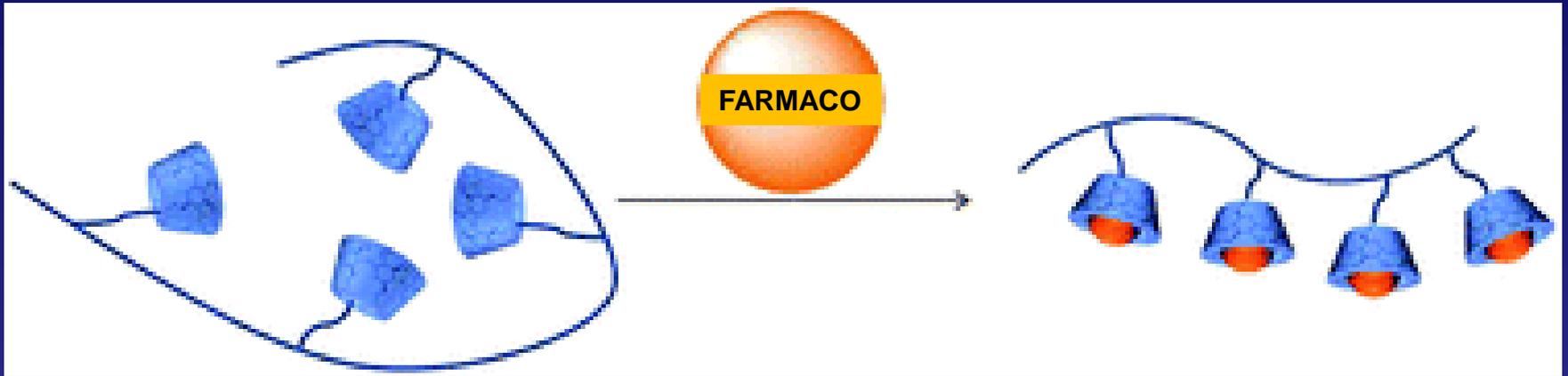
Cyclodextrin	Abbreviation	R	n
α -cyclodextrin	α -CD	H	4
β -cyclodextrin	β -CD	H	5
γ -cyclodextrin	γ -CD	H	6
Carboxymethyl- β -cyclodextrin	CM- β -CD	CH ₂ CO ₂ H or H	5
Carboxymethyl-ethyl- β -cyclodextrin	CME- β -CD	CH ₂ CO ₂ H, CH ₂ CH ₃ or H	5
Diethyl- β -cyclodextrin	DE- β -CD	CH ₂ CH ₃ or H	5
Dimethyl- β -cyclodextrin	DM- β -CD	CH ₃ or H	5
Glucosyl- β -cyclodextrin	G ₁ - β -CD	Glucosyl or H	5
Hydroxybutenyl- β -cyclodextrin	HBU- β -CD	CH ₂ CH(CHCH ₂)OH or H	5
Hydroxyethyl- β -cyclodextrin	HE- β -CD	CH ₂ CH ₂ H or H	5
Hydroxypropyl- β -cyclodextrin	HP- β -CD	CH ₂ CHOHCH ₃ or H	5
Hydroxypropyl- γ -cyclodextrin	HP- γ -CD	CH ₂ CHOHCH ₃ or H	6
Maltosyl- β -cyclodextrin	G ₂ - β -CD	Maltosyl or H	5
Methyl- β -cyclodextrin	M- β -CD	CH ₃ or H	5
Random methyl- β -cyclodextrin	RM- β -CD	CH ₃ or H	5
Sulfobutylether- β -cyclodextrin	SBE- β -CD	(CH ₂) ₄ SO ₃ Na or H	5

Ciclodestrine: utilizzazione in campo farmaceutico

Le ciclodestrine sono utilizzate in ambito farmaceutico essendo in grado di formare complessi di inclusione con farmaci idrofobici, determinandone un **aumento della solubilità in acqua**.

La formazione di tali complessi consente di ottenere formulazioni di facile assorbimento.

La tipica struttura della **ciclodestrina** consente di **inglobare al suo interno il farmaco idrofobico/liposolubile**, rappresentando in tal modo un efficiente sistema di trasporto dei farmaci.



In soluzione acquosa, le ciclodestrine assumono una conformazione tale da formare una **cavità centrale idrofobica**, al cui interno vengono inglobati i farmaci.

Nel 1976 è stata utilizzata per la prima volta la β -ciclodestrina in una preparazione farmaceutica.

All'anno 2014, risultavano autorizzate nel mondo diverse specialità medicinali contenenti ciclodestrine e destinate per somministrazioni orali, parenterali, nasali, polmonari e cutanee.

Principio attivo	Ciclodestrina	Via di somministrazione	Specialità medicinale
aceclofenac	β -CD	Orale	Acerap [®] , Flexidol [®]
alprostadil	α -CD	Intracavernosa	Edex [®] , Caverject [®] , Impulse [®]
amiodarone	SBE- β -CD	Endovenosa	Nexterone [®]
aripiprazolo	SBE- β -CD	Intramuscolare	Abilify [®]
carfilzomib	SBE- β -CD	Endovenosa	Kyprolis [®]
cetirizina	β -CD	Orale	Zyrtec [®]
colecalfiferolo	β -CD	Orale	Natures Aid Vitamin D3 [®]
clorefenaramina maleato + paracetamolo	β -CD	Orale	Cold Remedy Soothing [®]
desloratadina	β -CD	Orale	Generic Desloratadina [®]
diclofenac	HB β CD	Sottocutanea	Akis [®]
etilenestradiolo/ drospirenone	β -CD	Orale	Yaz [®] , Safyral [®] , Beyaz [®]
fenofibrato	β -CD	Orale	Generic Fenofibrate [®]
flunarazina	β -CD	Orale	Fluner [®]
itraconazolo	HB β CD	Endovenosa	Sporanox [®]
levotiroxina sodica	HB β CD	Orale	Leventa [®]
maropitant	SBE- β -CD	Sottocutanea	Cerenia [®]
metronidazolo	β -CD	Topica	Metrogel [®]
nicotina	β -CD	Orale	Nicorette [®]
nimesulide	β -CD	Orale	Abinim-B [®] , Nizer [®]
octinoxato/avobenzone	HB β CD	Topica	Bleve Bvibrant [®]
piroxicam	β -CD	Orale	Feldex [®] , Pyrodex [®]
pramipexolo	β -CD	Orale	Generic Pramipexole [®]
risperidone	HB β CD	Orale	Generic Risperidone [®]
telavancina	HB β CD	Endovenosa	Vibativ [®]
voriconazolo	SBE- β -CD	Endovenosa	Vfend [®]
ziprasidone mesilato	SBE- β -CD	Intramuscolare	Geodon [®]

Effetti delle ciclodestrine sull'assorbimento, trasporto ed efficacia dei farmaci

Le **ciclodestrine** presentano molteplici effetti a livello dei differenti distretti corporei. In particolare, esse:

- **aumentano la permeabilità transendoteliale di farmaci idrofobici**, il trasporto e gli effetti nel sistema nervoso centrale di estradiolo, testosterone e desametasone (nella cavia);
- **prolungano gli effetti antinocicettivi dei peptidi oppioidi ciclici**, morfina, lofentanil, alfentanil e sulfentanil;
- **migliorano l'attività dei FANS (diclofenac)**;
- **aumentano il trasporto intestinale** di molecole di dimensioni superiori e l'assorbimento e la biodisponibilità di farmaci idrofobi, oligopeptidi e peptidi e ridurre gli effetti irritanti su cavo orale, gola e faringe;
- a livello polmonare, le **ciclodestrine riducono i cattivi odori, sapori e l'irritazione locale associati ai farmaci** somministrati per tale via. Infine, sono in grado di influenzare la solubilità e il grado di permeazione dei farmaci attraverso la cute;
- **mostrano un'azione protettiva contro agenti potenzialmente dannosi**, quali temperatura, pH e luce, determinano un **incremento della shelf-life** del prodotto con cui sono complessate.

Effetti delle ciclodestrine sulla sicurezza dei farmaci

I dati della letteratura scientifica confermano che le ciclodestrine riducono la tossicità di numerosi farmaci; in particolare:

- 
- l'associazione HP β CD/flurbiprofene o diclofenac presenta, in vitro, una riduzione della tossicità gastroduodenale;
 - l'associazione β -ciclodestrina e acido difenilacetico o fluorouracile si associa a riduzione dell'incidenza di lesioni gastriche e flebite;
 - l'associazione HP β CD o β -ciclodestrina e ketorolac, meloxicam o naprossene, somministrata per via orale, si associa a riduzione del rischio di ulcere e danno gastrico;
 - il piroxicam- β -ciclodestrina presenta una più rapida insorgenza di azione, dopo somministrazione orale, e una migliore tollerabilità gastrointestinale.

Recentemente è stata **autorizzata una nuova formulazione di diclofenac**, somministrabile per via sottocutanea e disponibile nei dosaggi di 50 e 75 mg/ml e nel **nuovo dosaggio di 25 mg/ml** in un volume acquoso ridotto del 66% rispetto alla soluzione intramuscolare (1 ml invece di 3 ml). Tale specialità medicinale vede **l'associazione del diclofenac all'enhancer di solubilità HP β CD**, che ne determina un aumento della solubilità da 138 μ g/ml a 1030 μ g/ml*.

STUDI CLINICI CHE HANNO CONFRONTATO LA NUOVA FORMULAZIONE DI DICLOFENAC CON ALTRE GIA' COMMERCIALIZZATE

Autori/Anno	Obiettivo dello studio	Risultati
Dietrich T/ 2014	Efficacia e sicurezza della nuova formulazione di diclofenac HPβCD vs placebo	<ul style="list-style-type: none"> Differenza dell'intensità del dolore (PID) maggiore in tutti i pazienti trattati con diclofenac rispetto al placebo; in particolare, i dosaggi di diclofenac da 25 e 50 mg hanno determinato significativamente il maggior sollievo dal dolore.
Zeitlinger M e coll./2012	Caratteristiche farmacocinetiche, efficacia e sicurezza: confronto tra diclofenac HPβCD 75 mg/3 ml vs diclofenac complessato con glicol polietilenico – PEG - e alcool benzilico.	<ul style="list-style-type: none"> Basandosi sui parametri di Cmax e AUC, gli autori hanno concluso che la nuova formulazione per uso sottocutaneo e intramuscolare di diclofenac HPβCD 75 mg/ml può essere considerata bioequivalente a diclofenac complessato con PEG e alcool benzilico. Il dolore post-operatorio medio è rapidamente diminuito senza nessuna differenza significativa tra i gruppi). Anche per quanto concerne la tollerabilità, non sono state riscontrate differenze statisticamente significative, fatta eccezione per l'evento "gonfiore persistente" comparso con maggior frequenza nel gruppo trattato con diclofenac HPβCD.
Mermelstein F e coll./2013		
Mazzotti A / 2015		
Leeson RM/ 2007	Sicurezza ed efficacia: diclofenac HPβCD vs reference test.	<ul style="list-style-type: none"> Diclofenac HPβCD è risultato superiore al placebo e al reference test. Dopo 15 minuti dalla somministrazione dei farmaci, l'intensità del dolore si è ridotta del 30% nel 52% dei pazienti trattati con diclofenac HPβCD e nel 21% dei pazienti trattati con reference test. L'incidenza di eventi avversi è risultata simile, fatta eccezione per l'evento avverso "flebite", più frequente nel gruppo trattato con reference test.
Chiarello E/ 2015		
Christensen K/2011	Sicurezza ed efficacia: diclofenac HPβCD vs ketorolac trometamina	<ul style="list-style-type: none"> Il diclofenac ha presentato, rispetto al ketorolac e placebo, una più rapida insorgenza di azione. Il diclofenac HPβCD e il ketorolac hanno determinato allo stesso modo una significativa riduzione dell'intensità del dolore rispetto al placebo ($p < 0,05$); entrambi i farmaci hanno significativamente ridotto la necessità di ricorrere al trattamento con analgesici oppioidi.
Gan TJ/ 2012		
Daniel S/ 2013		

Conclusioni degli studi clinici che hanno valutato la comparabilità della nuova formulazione di diclofenac

- Dai dati ottenuti dalla letteratura scientifica emerge che **la nuova formulazione di diclofenac può essere considerata sovrapponibile**, per efficacia e sicurezza, **alle specialità contenenti diclofenac** già presenti in commercio nonché a farmaci appartenenti alla stessa classe del diclofenac, quale ketorolac trometamina.
- Il **nuovo dosaggio** approvato **da 25 mg rispecchia** in pieno le **raccomandazioni emanate** nella revisione *Assessment report for Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) and cardiovascular risk* **da EMA**, che ha definito la **tossicità cardiovascolare da diclofenac e da altri FANS dose-correlata**, raccomandando, dunque, **una riduzione dei dosaggi di tali farmaci**.

USI CLINICI DEI FANS

I FANS presentano **effetti antinfiammatori, analgesici e antipiretici**. Unica eccezione è il paracetamolo*, che è utilizzato come **analgesico** e **antipiretico**, ma non come **antinfiammatorio**.

Al di là di questi effetti, comuni a tutti i FANS, vi sono poi per ciascuno di essi delle indicazioni terapeutiche ben precise

FANS	INDICAZIONI TERAPEUTICHE
Derivati salicilici	<ul style="list-style-type: none"> • Reumatismo articolare acuto • Sindromi influenzali e stati febbrili
indometacina e fenilbutazone	<ul style="list-style-type: none"> • Attacco acuto di gotta
sulfinpirazone	<ul style="list-style-type: none"> • Forme croniche di gotta
sulindac, fenilbutazone, naprossene, piroxicam, celecoxib	<ul style="list-style-type: none"> • Reumatismi non articolari • Spondiloartrite anchilosante
diclofenac	<ul style="list-style-type: none"> • Artrite psoriasica
COXIB	<ul style="list-style-type: none"> • Osteoartrosi • Artrite reumatoide • Spondilite anchilosante
paracetamolo, aspirina e alcuni FANS	<ul style="list-style-type: none"> • Dolore oncologico**
aspirina	<ul style="list-style-type: none"> • Prevenzione secondaria • Prevenzione primaria*** nei pazienti ad elevato rischio di un primo evento cardiovascolare maggiore (rischio a 10 anni > 20%, in base alle carte del rischio del Progetto Cuore dell'Istituto Superiore di Sanità). • Doppia antiaggregazione piastrinica nelle sindromi coronariche acute e nei pazienti sottoposti a procedura di rivascolarizzazione coronarica percutanea

* Contrariamente ai FANS il cui ATC è M, il paracetamolo è inserito in ATC N.

** in accordo alla scala di valutazione del dolore proposta dall'OMS nel 1996, il paracetamolo, l'aspirina e i FANS in generale rientrano tra i farmaci per il trattamento del dolore lieve, moderato o grave, da soli o in associazione a oppiacei.

*** l'aspirina è indicata nella prevenzione primaria in USA, ma non in tutti i paesi dell'Unione Europea.

Aspirina nella doppia antiaggregazione piastrinica

La terapia antiaggregante migliora la sopravvivenza dei pazienti con malattia cardiovascolare clinicamente evidente.

Sebbene l'aspirina rappresenti il farmaco di scelta, globalmente la protezione con antiaggreganti piastrinici in pazienti ad alto rischio di malattia cardiovascolare rimane insoddisfacente. Dal punto di vista fisiopatologico l'aspirina inibisce una sola via di attivazione piastrinica, quella della *ciclossigenasi*, mentre la bassa *compliance* e gli eventi avversi ne limitano l'efficacia e l'assunzione.

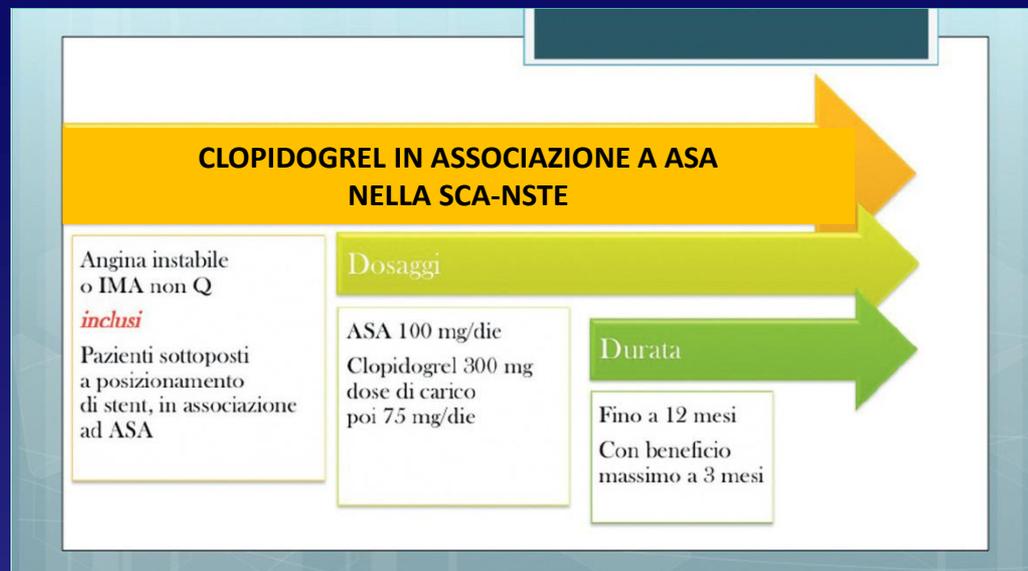


Da qui deriva il razionale dell'**aggiunta all'aspirina di un secondo farmaco antiaggregante che può produrre benefici aggiuntivi in alcune condizioni cliniche.**

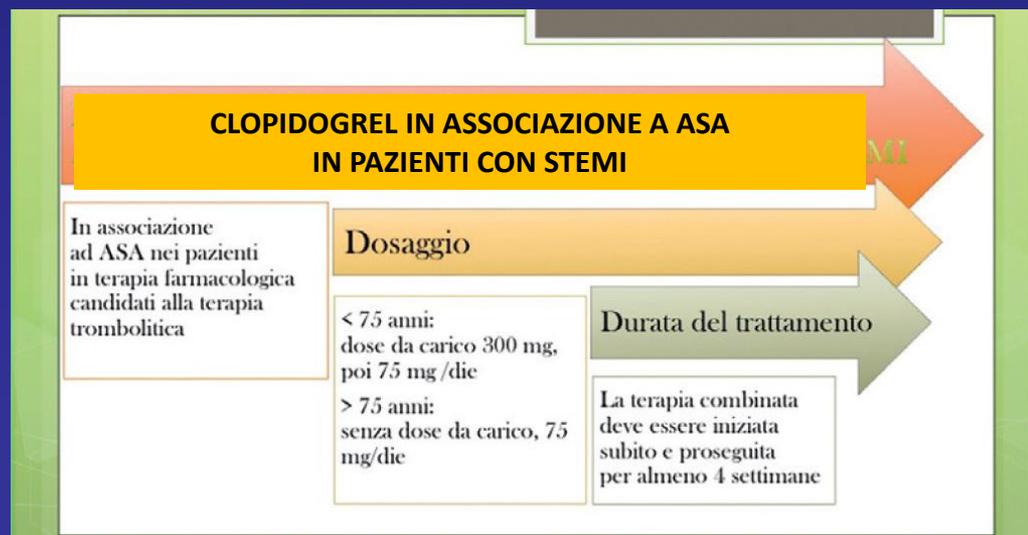
Principali studi clinici che hanno valutato i benefici a breve e lungo termine della doppia antiaggregazione piastrinica

	Studio clinico	Popolazione di pazienti trattata con clopidogrel + aspirina	Risultati
PAZIENTI CON SINDROMI CORONARICHE ACUTE	CURE	12.562 pazienti	Un effetto positivo è stato dimostrato per il gruppo clopidogrel+aspirina , principalmente dovuto alla riduzione del rischio di IMA non fatale . Sanguinamento maggiore e minore si è verificato più spesso nel gruppo clopidogrel+aspirina rispetto alla sola aspirina
	COMMIT	45.852 pazienti	La doppia antiaggregazione riduce mortalità e morbilità
	CLARITY-TIMI	3.491 pazienti	Riduzione altamente significativa, pari al 41% , del rischio di avere l'arteria responsabile dell'infarto occlusa a 84 ore , ma senza effetto apparente nella percentuale di risoluzione del tratto ST elevato (come surrogato di riperfusione) a 180 minuti dall'inizio del trattamento
PAZIENTI SOTTOPOSTI A PROCEDURA DI RIVASCOLARIZZAZIONE CORONARICA PERCUTANEA	PCI-CURE	2658 pazienti	Riduzione del 31% , altamente significativa, nella mortalità cardiovascolare e nell'infarto miocardico con il pretrattamento con clopidogrel e la terapia a lungo termine dopo angioplastica
	CREDO	2.116 pazienti	Riduzione del 26.9% nel rischio relativo dell' end-point combinato morte, infarto miocardico ed ictus ischemico .

Terapia combinata clopidogrel + aspirina nei pazienti con SCA-NSTE (pazienti con angina instabile o infarto miocardico acuto, IMA non Q), inclusi i pazienti sottoposti a posizionamento di stent. Nella SCA-NSTE il dosaggio indicato è di 100 mg per ASA e 300 mg come dose da carico, poi 75 mg al giorno per clopidogrel

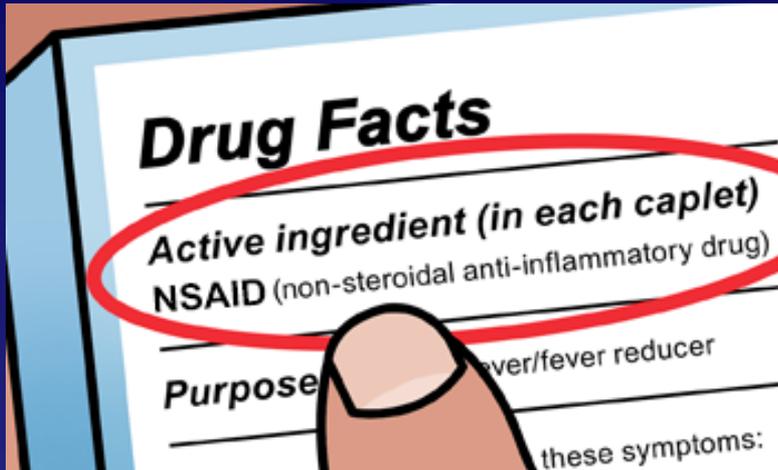


Nello STEMI (IMA con sopraslivellamento del tratto ST) è indicata l'associazione di **ASA con clopidogrel**, differenziando il dosaggio di quest'ultimo farmaco in base all'età: nei **pazienti < 75 anni** si inizia con dose da carico di **300 mg seguita da 75 mg al giorno**; nei **pazienti > 75 anni** si inizia senza dose da carico, direttamente con **75 mg al giorno**



FANS

Le nuove frontiere



FANS

***Hanno più di
cent'anni e non
smettono di stupire***

***Il ruolo dell'aspirina nella
prevenzione primaria in pazienti con rischio CV
moderato
e dei FANS in oncologia
e
nel morbo di Alzheimer***

Aspirina nella prevenzione cardiovascolare primaria

- In pazienti senza precedenti clinici di malattie cardiovascolari (**prevenzione primaria**), soprattutto quelli con rischio CV moderato, **l'indicazione all'uso dei farmaci antitrombotici è ancora poco chiara**;
- **l'aspirina** produce **una riduzione statisticamente significativa nel rischio di un primo infarto miocardico**, ma **aumenta il rischio di sanguinamento** sia gastrointestinale che cerebrale;
- **attualmente l'aspirina a basse dosi (100 mg) è indicata per la prevenzione degli eventi cardiovascolari in pazienti ad elevato rischio**, ovvero soggetti a rischio elevato di un primo evento cardiovascolare maggiore (**rischio a 10 anni > 20%** in base alle carte di rischio del Progetto Cuore dell'Istituto Superiore di Sanità).

Nella prevenzione primaria, l'aspirina è stata studiata in 9 RCT comprendenti oltre 100.000 pazienti

I primi 6 RCT comprendevano **sogetti senza diabete ed a rischio CV basso, moderato e alto.**

Trial	Anno	N. partecipanti	Maschi (%)	Età media (anni)	Dose di aspirina	Durata follow-up (anni) ^a	Endpoint primario	NNT per prevenire un evento CV maggiore	NNH per causare un sanguinamento maggiore	NNH per causare un sanguinamento GI maggiore
BDT ¹²	1988	5139	100	63.6	500 o 300 mg/die	6.0	IM, ictus o morte CV	3266	1260	3163
PHS ¹⁵	1989	22 071	100	53.8	325 mg a giorni alterni	5.02	IM, ictus o morte CV	875	2760	Dato mancante
HOT ¹⁷	1998	18 790	53	61.5	75 mg/die	3.8	Eventi CV maggiori	956	650	894
TPT ¹⁶	1998	5085	100	57.5	75 mg/die	6.4	Eventi coronarici maggiori	501	2335	4094
PPP ¹⁴	2001	4495	42	64.4	100 mg/die	3.6	IM, ictus o morte CV	451	442	663
WHS ¹³	2005	39 876	0	54.6	100 mg a giorni alterni	10.1	IM, ictus o morte CV	4495	4372	5587

Una meta-analisi di questi primi 6 RCT ha dimostrato che, in un periodo di 10 anni, la **terapia con aspirina è associata a 6 infarti in meno/1000 soggetti a basso rischio** (con un rischio del 5% di eventi CV maggiori a 10 anni), **19 e 31 infarti in meno in soggetti a rischio moderato** (rischio > 10-20%) **o alto** (rischio >20%). **L'aspirina non sembra invece ridurre l'ictus.** Per la **mortalità**, infine, veniva evidenziato un **piccolo effetto protettivo**, con **0- 6 morti in meno per 1000 soggetti trattati a 10 anni**, in tutte le classi di rischio. Il dato negativo è rappresentato dall'**aumento del rischio di sanguinamento** osservato.

Gli altri 3 RCT comprendevano **soggetti** che, sebbene asintomatici, erano **a rischio maggiore per la presenza in storia clinica** di altri fattori di rischio per malattia cardiovascolare come **preesistente diabete, vasculopatia periferica, o entrambi**.

Trial	Anno	N. partecipanti	Maschi (%)	Età media (anni)	Dose di aspirina	Durata follow-up (anni) ^a	Endpoint primario	NNT per prevenire un evento CV maggiore	NNH per causare un sanguinamento maggiore	NNH per causare un sanguinamento GI maggiore
POPADAD ²⁰	2008	1276	44	60.3	100 mg/die	6.7	IM, ictus, morte CV o amputazione	1425	-1069	-1425
JPAD ¹⁸	2008	2539	55	64.5	81 o 100 mg/die	4.37	Qualsiasi evento aterotrombotico	325	547	1379
AAA ¹⁹	2010	3350	28	61.6	100 mg/die	8.2	Evento coronarico fatale o non fatale, ictus o rivascolarizzazione	-2747	981	13 735

Non sono state osservate differenze statisticamente significative tra aspirina e placebo per la mortalità totale e per quella vascolare, l'infarto e l'ictus in pazienti con vasculopatia periferica asintomatica.

Aspirin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Colorectal Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement

Population	Adults aged 50 to 59 y with a $\geq 10\%$ 10-y CVD risk	Adults aged 60 to 69 y with a $\geq 10\%$ 10-y CVD risk	Adults younger than 50 y	Adults aged 70 y or older
Recommendation	Initiate low-dose aspirin use. Grade: B	The decision to initiate low-dose aspirin use is an individual one. Grade: C	No recommendation. Grade: I (insufficient evidence)	No recommendation. Grade: I (insufficient evidence)
Risk Assessment	<p>Primary risk factors for CVD are older age, male sex, race/ethnicity, abnormal lipid levels, high blood pressure, diabetes, and smoking. Risk factors for GI bleeding with aspirin use include higher aspirin dose and longer duration of use, history of GI ulcers or upper GI pain, bleeding disorders, renal failure, severe liver disease, and thrombocytopenia.</p> <p>The USPSTF used a calculator derived from the ACC/AHA pooled cohort equations to predict 10-y risk for first atherosclerotic CVD event.</p>			
Preventive Medication	<p>Aspirin's anticlotting effect is useful for primary and secondary CVD prevention because it potentially decreases the accumulation of blood clots that form as a result of reduced blood flow at atherosclerotic plaques, thereby reducing hypoxic damage to heart and brain tissue. The mechanisms for inhibition of adenoma or colorectal cancer development are not yet well-understood but may result from aspirin's anti-inflammatory properties.</p>			
Treatment and Dosage	<p>A reasonable approach consistent with the evidence is to prescribe 81 mg/d (the most commonly prescribed dose in the United States), and assess CVD and bleeding risk factors starting at age 50 y and periodically thereafter, as well as when CVD and bleeding risk factors are first detected or change.</p>			
Balance of Benefits and Harms	The benefits of aspirin use outweigh the increased risk for bleeding by a moderate amount.	The benefits of aspirin use outweigh the increased risk for bleeding by a small amount.	The evidence on aspirin use is insufficient and the balance of benefits and harms cannot be determined.	The evidence on aspirin use is insufficient and the balance of benefits and harms cannot be determined.
Other Relevant USPSTF Recommendations	<p>The USPSTF has made recommendations on smoking cessation and promoting a healthful diet and physical activity, as well as screening for carotid artery stenosis, coronary heart disease, high blood pressure, lipid disorders, obesity, diabetes, peripheral artery disease, and colorectal cancer. These recommendations are available on the USPSTF Web site (www.uspreventiveservicestaskforce.org).</p>			

La *United States Preventive Services Task Force (USPSTF)* ha raccomandato l'uso di aspirina a basse dosi per la prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari e del cancro del colon-retto in adulti di età compresa tra i 50 anni e i 59 anni che abbiano un rischio CV del 10% a 10 anni, che non presentino un aumento del rischio di sanguinamento, che abbiano un'aspettativa di vita di almeno 10 anni, e che siano disposti a prendere basse dosi di aspirina una volta al giorno per almeno 10 anni.

Aspirin Therapy in Primary Cardiovascular Disease Prevention

A Position Paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis

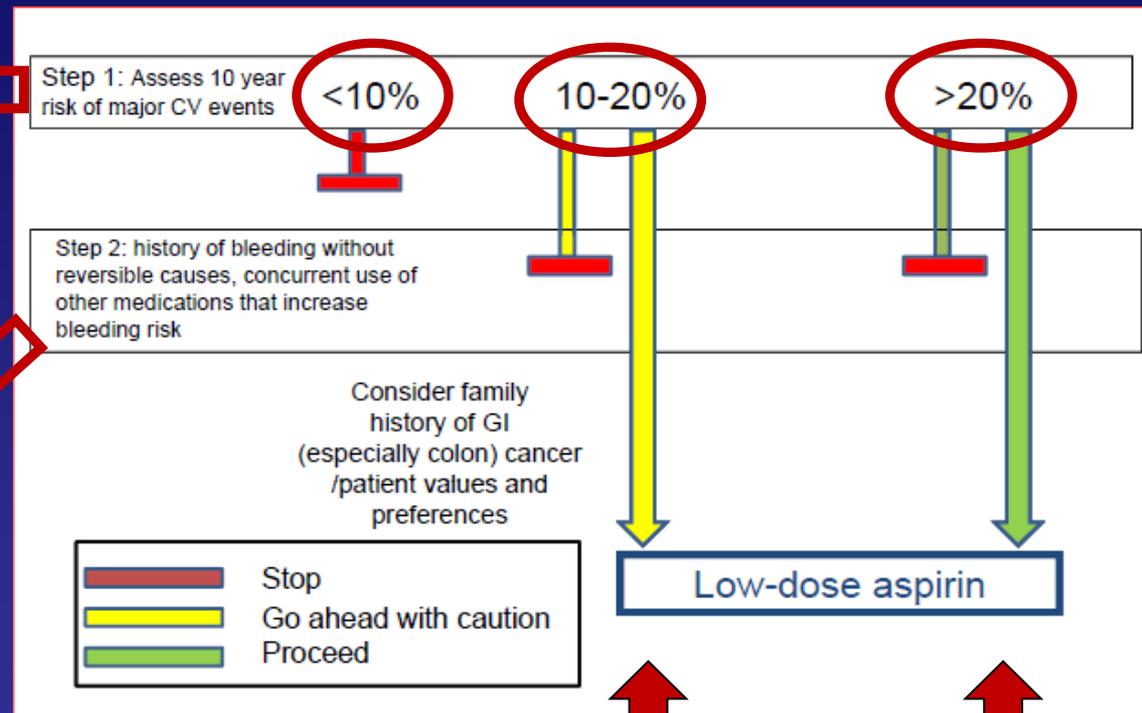
Position Paper ESC 2014

PRIMO STEP

Valutazione del rischio di eventi CV maggiori (decesso, infarto miocardico, ictus) a 10 anni. **Pazienti con rischio CV >20%** sono **eleggibili per la terapia**, pazienti con **rischio pari a 10-20%** sono **potenzialmente eleggibili**, pazienti con rischio <10% sono non eleggibili.

SECONDO STEP

Valutazione del rischio emorragico nei **pazienti eleggibili** e **potenzialmente eleggibili**. In assenza di rischi emorragici, **i pazienti con rischio CV >20% saranno trattati con ASA a basse dosi**, i pazienti con rischio pari a 10-20% saranno valutati caso per caso.



OK con ASA a basse dosi se non presente alcun rischio emorragico (valutazione caso per caso dei singoli pazienti)

OK con ASA a basse dosi se non presente alcun rischio emorragico

8. Cardiovascular Disease and Risk Management

Diabetes Care 2016;39(Suppl. 1):S60–S71 | DOI: 10.2337/dc16-S011

ANTIPLATELET AGENTS

Recommendations

- Consider aspirin therapy (75–162 mg/day) as a primary prevention strategy in those with type 1 or type 2 diabetes who are at increased cardiovascular risk (10-year risk >10%). This includes most men or women with diabetes aged ≥ 50 years who have at least one additional major risk factor (family history of premature atherosclerotic cardiovascular disease, hypertension, smoking, dyslipidemia, or albuminuria) and are not at increased risk of bleeding. **C**
- Aspirin should not be recommended for atherosclerotic cardiovascular

- disease prevention for adults with diabetes at low atherosclerotic cardiovascular disease risk (10-year atherosclerotic cardiovascular disease risk <5%), such as in men or women with diabetes aged <50 years with no major additional atherosclerotic cardiovascular disease risk factors, as the potential adverse effects from bleeding likely offset the potential benefits. **C**
- In patients with diabetes <50 years of age with multiple other risk factors (e.g., 10-year risk 5–10%), clinical judgment is required. **E**
 - Use aspirin therapy (75–162 mg/day) as a secondary prevention strategy in those with diabetes and a history of atherosclerotic cardiovascular disease. **A**
 - For patients with atherosclerotic cardiovascular disease and documented aspirin allergy, clopidogrel (75 mg/day) should be used. **B**
 - Dual antiplatelet therapy is reasonable for up to a year after an acute coronary syndrome. **B**

Posizione dell'American Diabetes Association (ADA) 2016

Secondo l'ADA 2016 è indicato trattare con antiaggreganti il paziente con diabete:

- in prevenzione secondaria;
- **in prevenzione primaria in pazienti con rischio CV a 10 anni > 10%, inclusi i pazienti con diabete di età > 50 anni che presentino almeno uno dei seguenti fattori di rischio: familiarità per patologia aterosclerotica, ipertensione, fumo, dislipidemia o albuminuria) e non a rischio di sanguinamento.**

Nei soggetti a rischio CV basso (<5%) **non è raccomandata la prevenzione primaria con aspirina.**

Aspirina vs placebo nella prevenzione primaria in pazienti a basso-moderato rischio CV e con diabete

Gli studi clinici in corso

Study	Regimen(s)	Treatment duration	N	Eligibility	Primary endpoint	Estimated total of all cancers		End date
						≤5 years	>5 years	
*ACCEPT-D	A100 vs open control; simvastatin for all	5 y	5170	Diabetes, no CVD	CV death, non-fatal stroke, nonfatal MI, other CV hospitalisation	~300	-	2015
**ARRIVE	A100 enteric coated vs P	5y	12,000	10-20% estimated 10y risk of CHD	MI, stroke, CV death, unstable angina, TIA	~800	-	2016
***ASCEND	A100 vs P (ω3FA vs P)	7.5 y	15,000	Diabetes, no CVD	MI, stroke or TIA, or CV death	~900	~500 in trial, then registry)	2018

*È ancora attualmente in corso in Italia il trial randomizzato, controllato, a singolo cieco ACCEPT-D (Aspirin and Simvastatin Combination for Cardiovascular Events Prevention Trial in Diabetes).

** ARRIVE (Aspirin to Reduce Risk of Initial Vascular Events) è uno studio internazionale. In Italia partecipano allo studio, coordinato dal Consorzio Mario Negri Sud, 30 strutture specialistiche (afferenti all'AMD e al FADOI) e 30 medici di famiglia (afferenti alla SIMG).

***ASCEND (A Study of Cardiovascular Events in Diabetes) è uno studio internazionale.

IL RUOLO DELL'ASPIRINA NELLA PREVENZIONE PRIMARIA

CONCLUSIONI

- Dai risultati dei 9 RCT presentati nel lavoro Volpe M *et al* (GIC 2014) emerge che l'aspirina produce una riduzione nel rischio di un primo infarto miocardico, ma si associa ad elevato rischio di sanguinamenti;
- Per quanto concerne la prevenzione primaria in soggetti a rischio CV moderato ed elevato, le posizioni emanate dalle Società Scientifiche statunitense (USPSTF) ed europea (ESC), così come quella emanata da SIMG, FADOI e AMD sono in parte discordanti; mentre in Europa la prevenzione primaria è indicata nei pazienti ad elevato rischio CV e ipotizzata per il paziente a rischio CV moderato (10-20%), in USA è indicata anche quando il rischio CV è pari al 10%;
- La prevenzione primaria sembrerebbe ancora più importante nel paziente con diabete, ma anche qui i dati sono discordanti; mentre gli Standard Italiani sottolineano che gli studi ad oggi disponibili hanno mostrato che la terapia con aspirina si associa ad un rischio aumentato di sanguinamenti, la ADA raccomanda la prevenzione primaria in pazienti diabetici con rischio CV a 10 anni > 10%.

Aspirina e FANS in oncologia

L'attività inibitoria dei FANS sullo sviluppo e sulla crescita del cancro del colon-retto è stata per la prima volta discussa nel 1970 quando Bennett, Del Tacca e Jaffe riportarono che la concentrazione della PGE2 era maggiore nel tessuto di tumore del colon-retto umano rispetto a quella riscontrata in una normale mucosa.

Gut 1975;16:409.

Prostaglandins 1974;6: 453-61.

Nello sviluppo e crescita tumorale sono coinvolti due pathway strettamente correlati al meccanismo di azione dei FANS

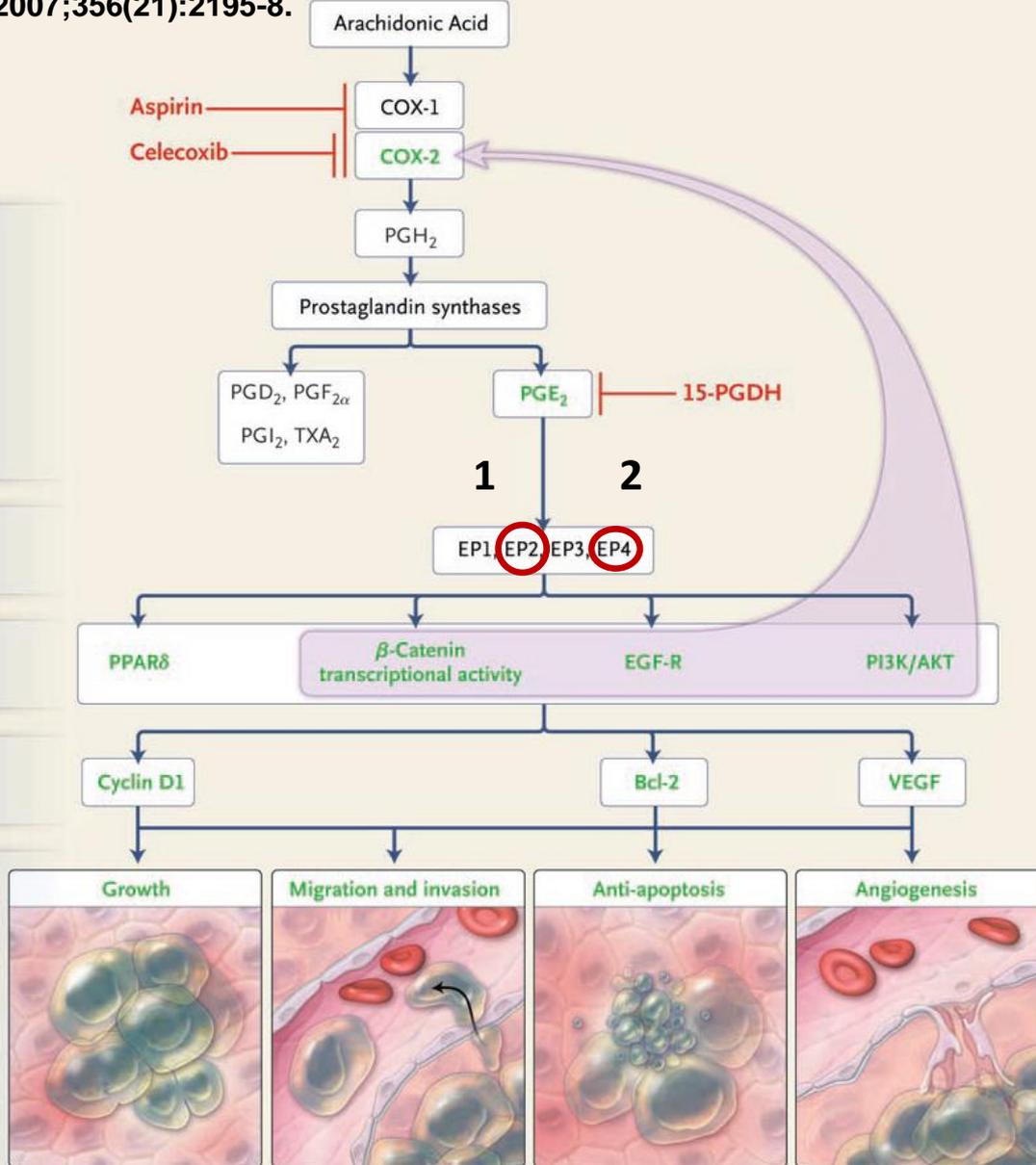


**Funzioni mediate dalla
COX-2**

**Funzioni mediate dalle
piastrine attivate**

Attività biologiche derivanti dalla COX 2

N Engl J Med. 2007;356(21):2195-8.



Le scritte in **VERDE** identificano i **pathway** la cui **attività è aumentata nel cancro al colon**.

Le scritte in **ROSSO** identificano i **pathway** che si oppongono allo **sviluppo del cancro al colon**.

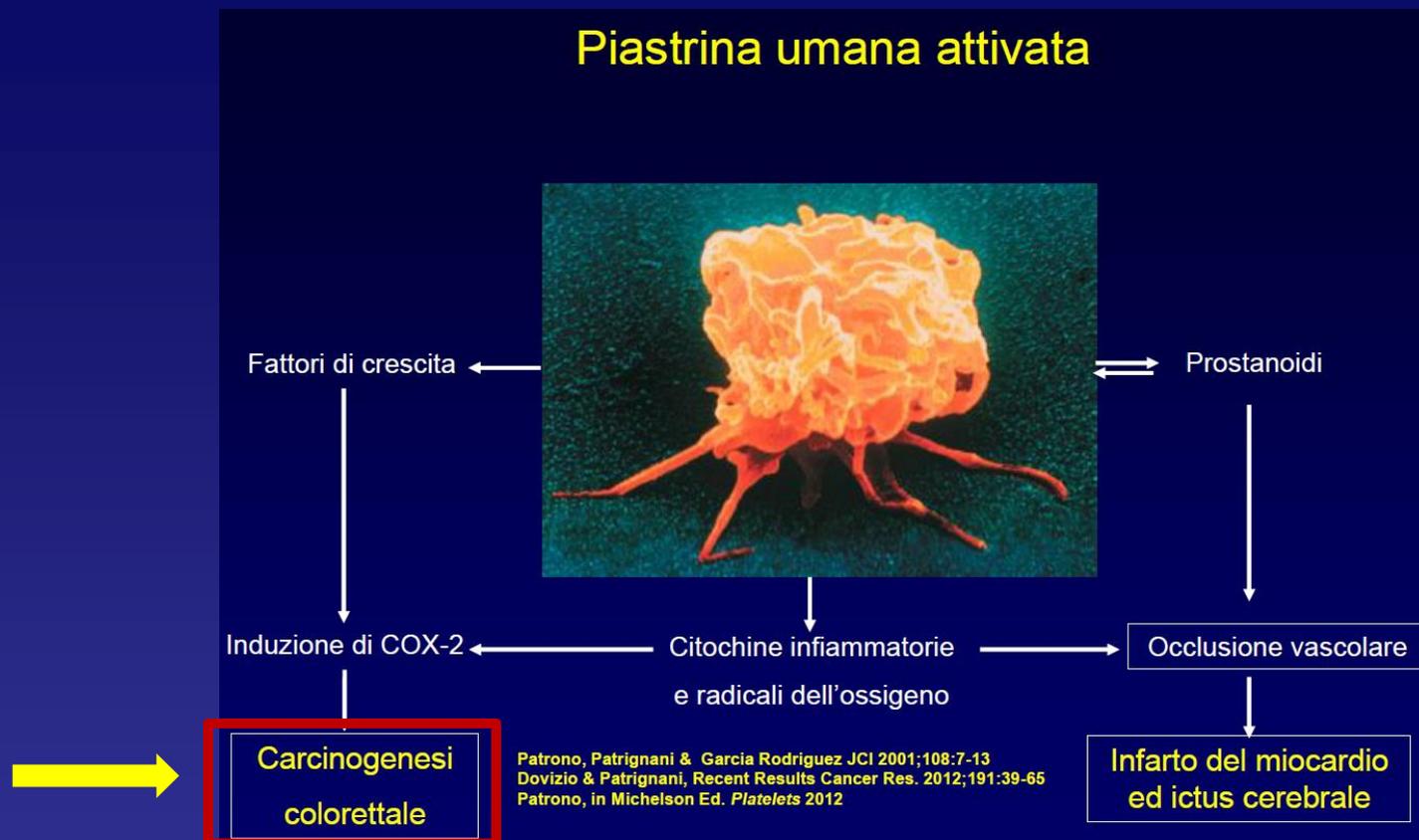
1. Il legame di PGE₂ a EP2 induce **upregulation** dell'attività trascrizionale della **β-catenina**, dell'attività chinasi del fosfatidilinositolo-3-chinasi (**PI3K**) e degli oncogeni **AKT-chinasi**.

2. Il legame di PGE₂ a EP4 comporta la **fosforilazione** dell'**EGFR**, con **attivazione** del **PI3K**, **AKT** e della cascata della **MAP chinasi**. Infine, la **PI3K** è responsabile dell'aumento dell'attività trascrizionale del recettore **PPARδ**.

L'attivazione e il rilascio di tali sostanze comporta la facilitazione dei processi di:

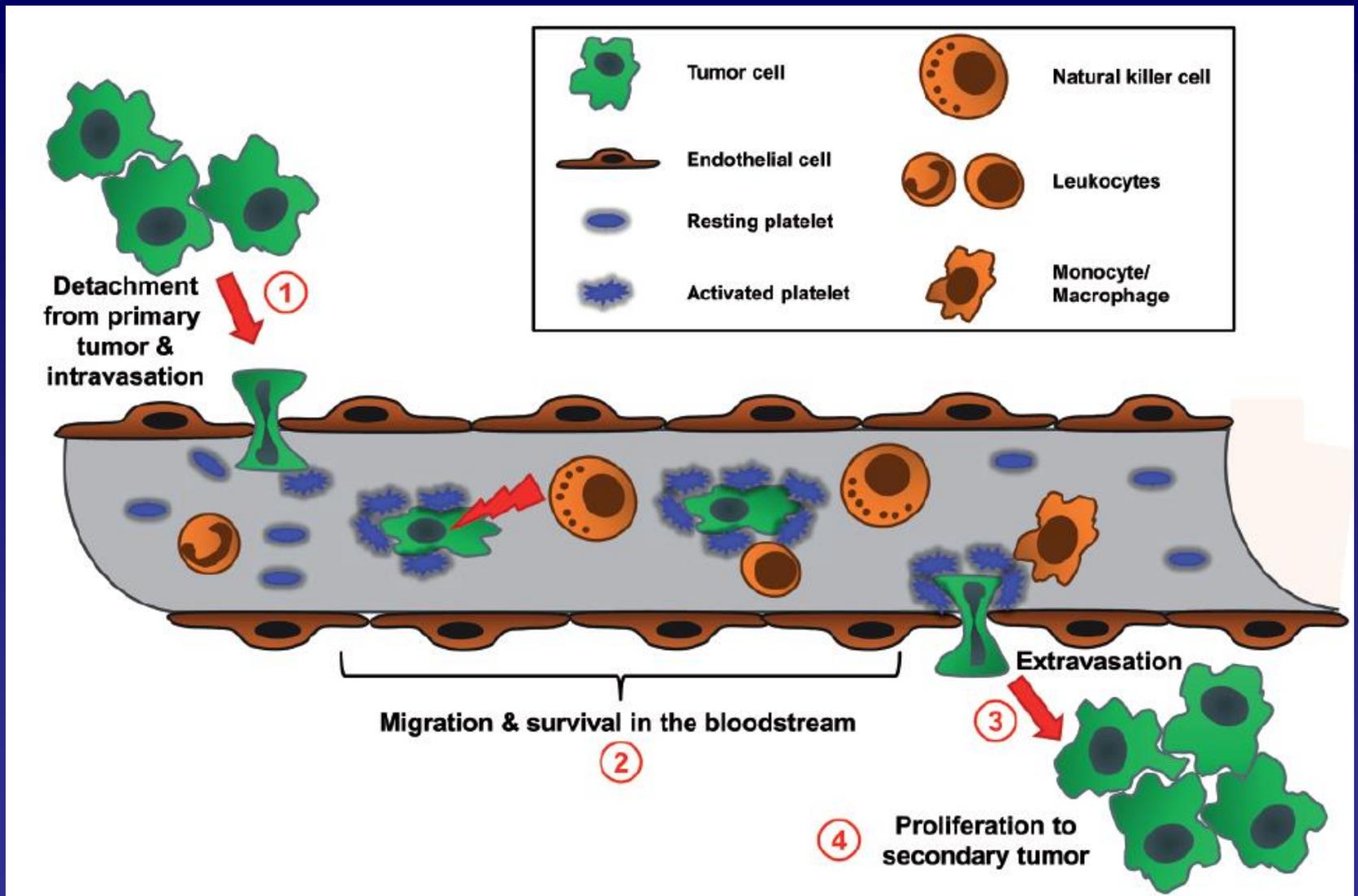
- **crescita e invasione delle cellule tumorali;**
- **effetto anti-apoptotico;**
- **Effetto pro-angiogenico.**

Il ruolo delle piastrine attivate

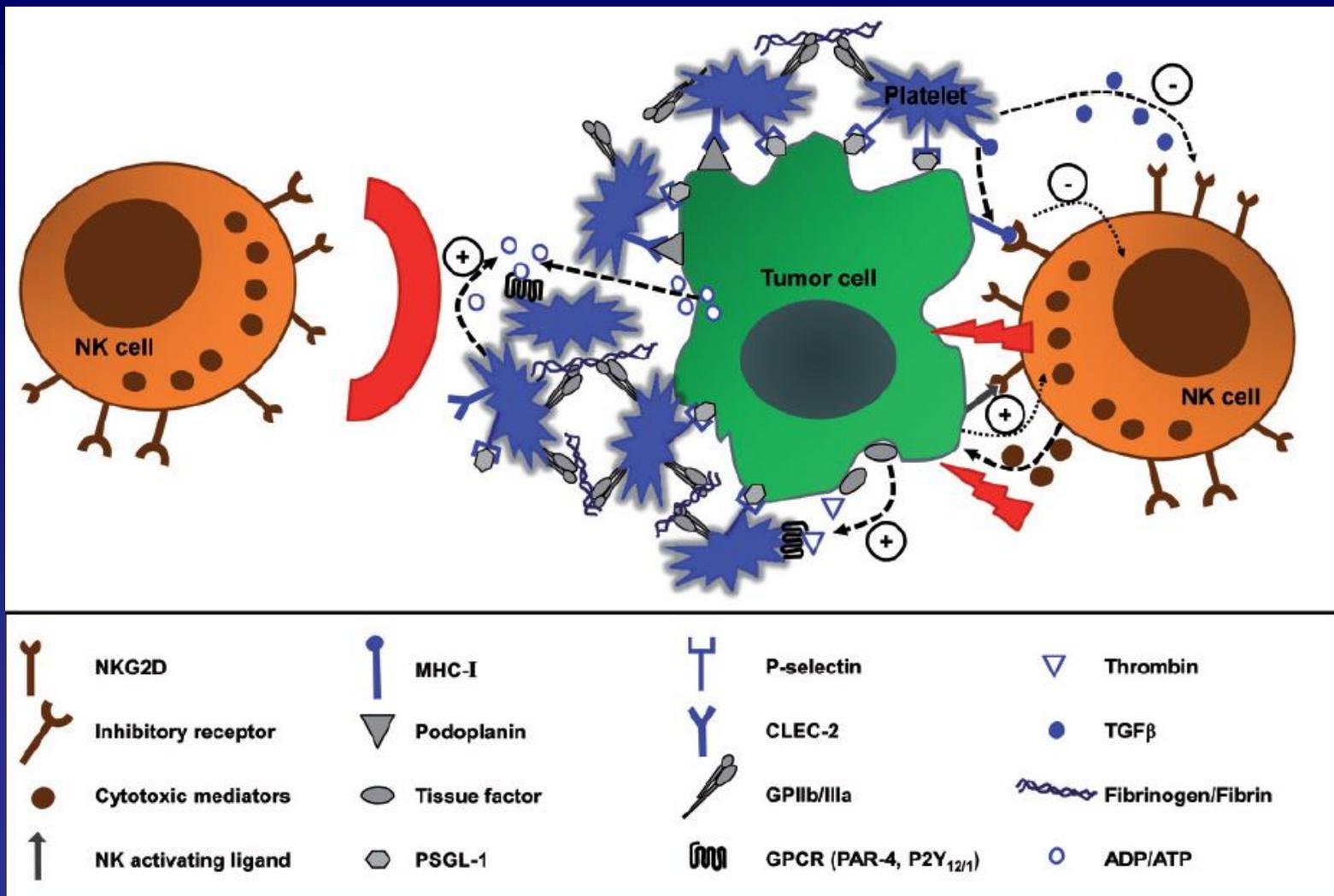


Le **piastrine**, piccoli frammenti cellulari anucleati, **dopo contatto sostenuto con i loro recettori vengono attivate**. Ciò comporta **un rapido rimodellamento**, un **cambiamento morfologico della piastrina**, la **secrezione di proteine di adesione** (come il fattore di von Willebrand e fibrinogeno), e la **produzione di trombossano A2** (TXA2). Le piastrine rilasciano, inoltre, fattori angiogenici, come l'angiogenina e il VEGF, fattori antiangiogenici, come l'angiostatina, fattori di crescita e vescicole, inclusi esosomi ricchi di in microRNAs.

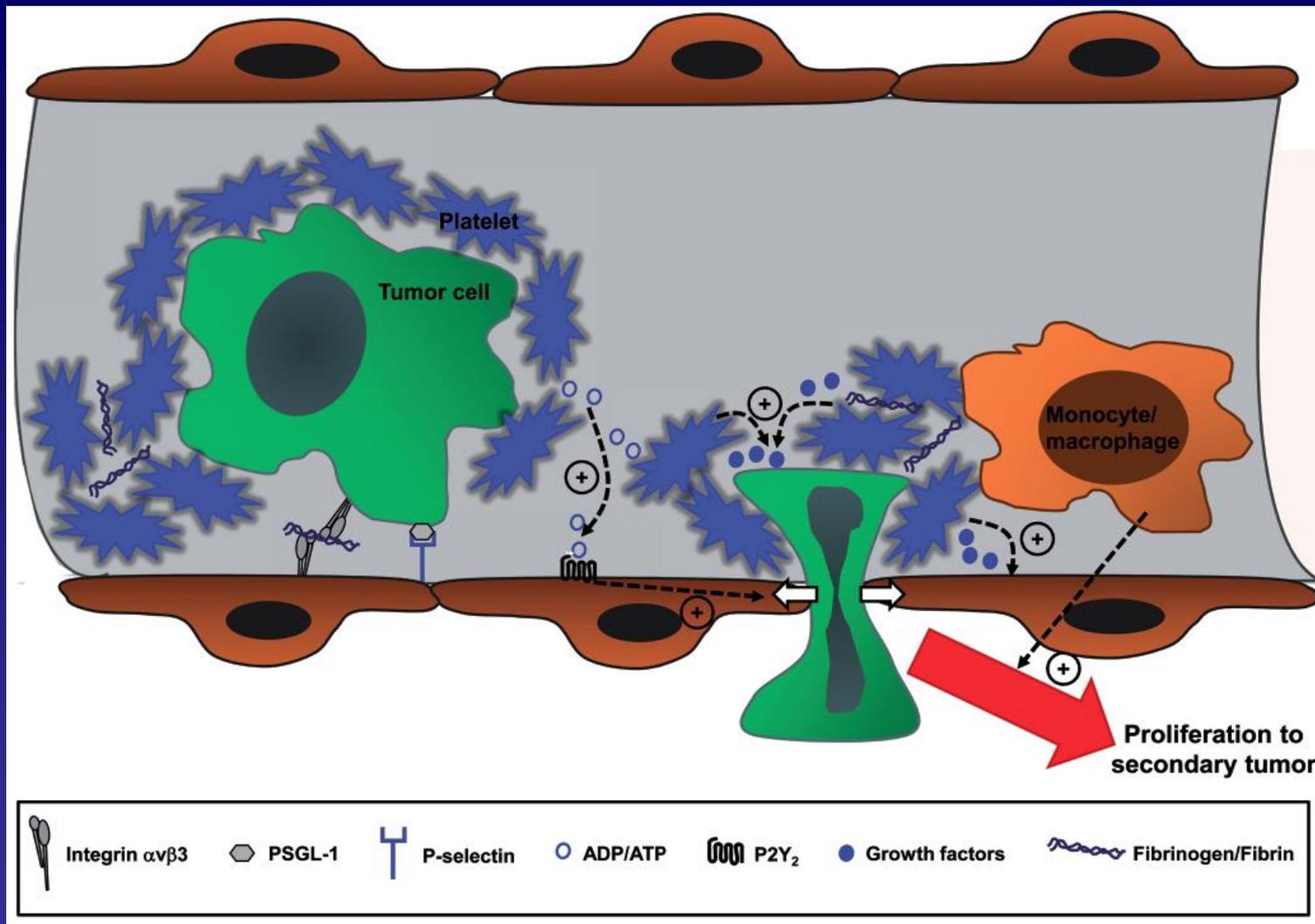
Tali mediatori attivano a loro volta numerosi *pathway* associati a cambiamenti fenotipici del compartimento cellulare dell'ambiente stromale.



Nel corso del processo metastatico, **le cellule tumorali si spostano prevalentemente tramite il flusso sanguigno. Solo lo 0,1% di tali cellule sopravvivono**; la maggior parte infatti **viene distrutta dalle cellule Natural Killer (NK)** che possiedono la più efficace attività antitumorale



Nel sangue, **le cellule tumorali possono attivare le piastrine tramite diretto contatto e formare con esse aggregati** (tumor cell-induced platelet aggregation – TCIPA). In tal modo, le piastrine rivestono la superficie della cellule tumorali, proteggendole dall'azione delle cellule NK.



Le **piastrine** non solo proteggono la cellula tumorale dall'azione delle cellule NK, ma **facilitano il processo di colonizzazione (metastasi) di un secondo organo tramite il rilascio di sostanze come EGF e VEGF e l'attivazione del pathway del NFKB** che promuove le modifiche epitelio-mesenchimali e l'invasione delle cellule tumorali.

Alla luce dei meccanismi di azione citati, è possibile
comprendere il ruolo dei FANS
e dell'aspirina, per i suoi effetti antiaggreganti,
nella prevenzione delle neoplasie

Aspirina nella prevenzione del cancro del colon-retto

I dati clinici

- **Effetti benefici a dosaggi giornalieri di aspirina < 75 mg** in una popolazione di oltre 6.000 pazienti (studi clinici SALT e TPT)
- **Effetti chemiopreventivi con bassi dosaggi di aspirina** (Rothwell et al.)
- **Chemioprevenzione riscontrata con la somministrazione di aspirina a giorni alterni al dosaggio di 100 mg in donne sane** (Cook et al., Ann Intern Med 2013)
- **Chemioprevenzione riscontrata con somministrazioni di aspirina in formulazione a rilascio controllato al dosaggio di 75 mg** (Fitzgerald et al, studio clinico TPT)
- Dati provenienti da studi osservazionali, studi clinici randomizzati, metanalisi e individual patient data (IPD) suggeriscono che **l'uso regolare di aspirina presenta effetti protettivi contro l'insorgenza di cancro del colon-retto (CRC)**.

Oltre alle evidenze relative all'efficacia dell'aspirina nel cancro del colon-retto, più recenti evidenze suggeriscono un ruolo dei FANS nel:

- *Cancro al pancreas*
- *Cancro alla prostata*
 - *Cancro al seno*
- *Sviluppo di metastasi*

Aspirina e FANS nella prevenzione del cancro

Studio/Referenza	FANS/neoplasia	Outcome	Risultati
meta-analisi di studi osservazionali (258.000 pazienti)/ Sci Rep. 2015	aspirina/ cancro al pancreas	Correlazione tra il consumo di aspirina e l'incidenza del rischio di cancro pancreatico e il tasso di mortalità associato ad esso	Riduzione del rischio di cancro pancreatico con moderata eterogeneità tra gli studi (P= 0,001; I2= 74,2%). La media di OR è stata pari a 0,75 per gli studi caso-controllo e 0,83 per gli studi di coorte. L'aspirina non è risultata associata a riduzione del rischio di mortalità (OR= 0.94; 95% CI= 0.73 - 1.22)
Studio clinico retrospettivo (13.453 pazienti)/ Int J Cancer 2016	aspirina/ cancro alla prostata	Effetti di basse dosi di aspirina sulla riduzione dell'incidenza di cancro alla prostata tramite i dati riportati nel Health Search IMS Health Longitudinal Patient Database (HSD)	Riduzione del rischio di cancro alla prostata del 19% in pazienti che assumono aspirina < 2 volte/settimana e del 40% in pazienti che assumono aspirina > 2 volte/settimana
Studio caso-controllo, basato su registro danese (36,500 casi e 177,992 controlli)/ Cancer Causes control 2016	aspirina e FANS/ cancro alla prostata	Associazione tra l'uso di aspirina a basse dosi o altri FANS e il rischio di cancro alla prostata	Riduzione del rischio di cancro alla prostata del 11% per uso di aspirina per un periodo ≥ 5 anni e del 14% per uso di aspirina per un periodo ≥ 10 anni L'uso di FANS diversi dall'aspirina è stato associato ad un lieve aumento del rischio di cancro alla prostata
Studio caso controllo (1.736 casi e 1.895 controlli)/ BMC Cancer 2016	FANS/ cancro al seno	Associazione tra l'assunzione di FANS e rischio di cancro al seno	Riduzione del 24% del rischio di cancro al seno con tutti i FANS ma non con aspirina. L'effetto protettivo è stato verificato in particolare per i derivati dell' acido acetico , dell' acido propionico e per i COXIB
Revisione sistematica e meta-analisi di 5 RCT e 42 studi osservazionali/ Plos One 2016	aspirina/ metastasi	Effetti dell'aspirina sullo sviluppo di metastasi e sulla mortalità associata al cancro del colon-retto, al seno e alla prostata.	L'aspirina sembra ridurre lo sviluppo di metastasi

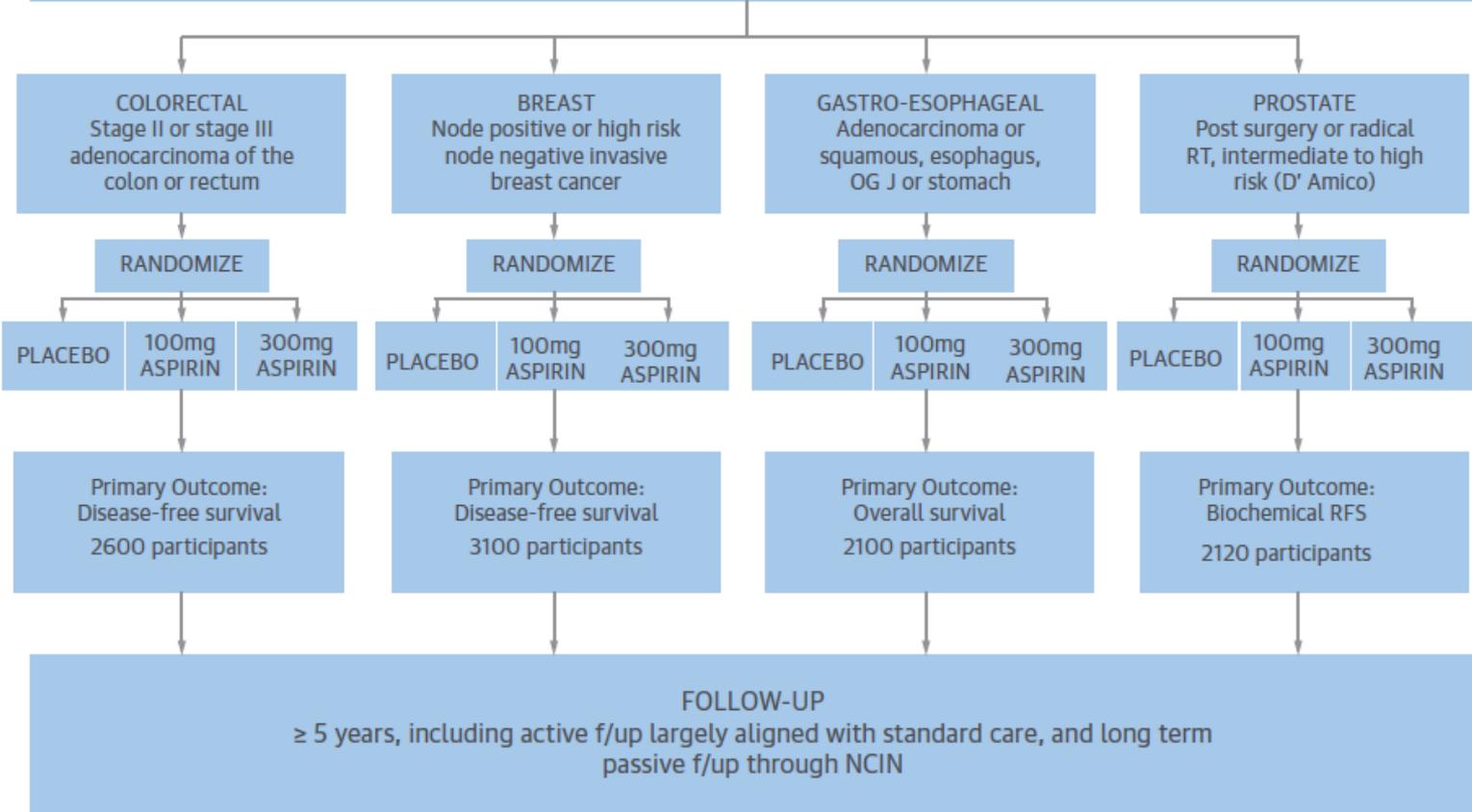
Aspirina nella prevenzione del cancro

Studi clinici in corso

Study	Regimen(s)	Treatment duration	N	Eligibility	Primary endpoint	Estimated total of all cancers		End date
						≤5 years	>5 years	
AspECT	A300 vs P	8 y	2500	Barrett's oesophagus	Death/adenocarcinoma or high-grade metaplasia	~120	~100	2017
seAFOod	A300 vs P (EPA vs P)	1 y	904	Multiple adenomas at BCSP	≥1 adenoma at 1 year screen	<10	-	NA
ASCOLT	A200 vs P	3y	2660	Dukes C or high-risk Dukes B cancer	3 year disease-free survival	900	-	NA
ADD-Aspirin	A100 vs A300 vs P	5y	~9,920	CRC, breast, gastro-oesophageal, prostate ca	Disease-free survival (death for gastro-oesophageal)	3400	>1000	2025

Abbreviations: BCSP = Bowel Cancer Screening Programme; CRC = colorectal cancer

ADD-ASPIRIN TRIAL: 4 PARALLEL PHASE III TRIALS
 Participants underwent primary treatment with curative intent for an early stage common solid tumour
 RUN IN PERIOD - 8 weeks Aspirin 100mg daily



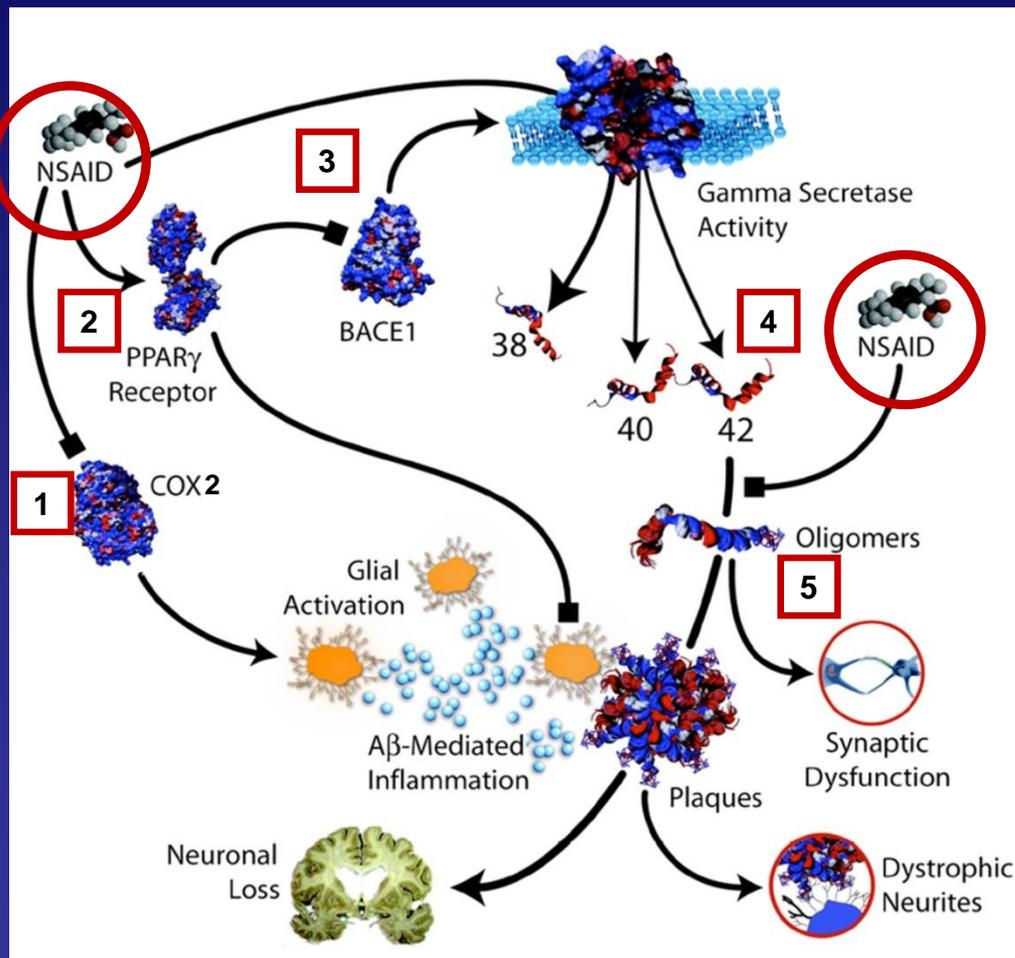
Lo **studio clinico randomizzato Add-Aspirin** è attualmente condotto in UK e India. Arruolerà circa **10.000 pazienti** al fine di determinare se la **regolare terapia con aspirina, dopo trattamento per una neoplasia allo stato iniziale** (colon/retto, seno, stomaco/esofago, prostata) **può prevenire la recidiva e il decesso.**

IL RUOLO DEI FANS IN ONCOLOGIA

CONCLUSIONI

- Importante è il ruolo svolto dalla COX-2 e dalle piastrine nel favorire la crescita e l'invasione delle cellule tumorali;
- Numerose le evidenze cliniche che confermano l'efficacia dell'aspirina a basse dosi (75-100 mg) nella prevenzione del cancro del colon retto;
- Le più recenti evidenze cliniche suggeriscono che l'aspirina e i FANS possiedono effetti chemiopreventivi anche in altre forme di neoplasia (cancro al pancreas, alla prostata, al seno);
- Occorrerà attendere i risultati degli studi clinici in corso (ASPECT, ADD Aspirin Trial) al fine di chiarire meglio il ruolo dei FANS nella chemioprevenzione.

Potenziati meccanismi protettivi dei FANS nel morbo di Alzheimer



Nel corso degli ultimi anni sono stati proposti numerosi meccanismi di azione che motiverebbero un eventuale ruolo dei FANS nel morbo di Alzheimer:

1. l'inibizione della COX-2 sembra correlata ad **effetti benefici sulla memoria** in modelli transgenici di Alzheimer.

2. La stimolazione del recettore γ della proliferazione perossisomale (PPAR γ , recettore nucleare che controlla l'espressione di geni pro-infiammatori), condurrebbe ad **inibizione della risposta infiammatoria**.

3. La riduzione dell'espressione di BACE1 (β -secretasi che converte la APP in A β) condurrebbe a **riduzione della secrezione di A β** .

4. Riduzione della produzione dell'isoforma A β 42.

5. Inibizione della formazione di oligomeri di A β

FANS e morbo di Alzheimer

DATI PRECLINICI CONTRASTANTI ad oggi disponibili

- L'uso cronico di FANS riduce il rischio di sviluppare morbo di Alzheimer secondo un meccanismo di azione sconosciuto
Thomas T Neuroreport. 2001 Oct 29;12(15):3263-7.
- I risultati di recenti studi preclinici sembrano suggerire che gli acidi flufenamico e mefenamico siano in grado di inibire il rilascio di IL-1 β dall'inflammasoma in macrofagi derivanti da cellule immortalizzate di midollo osseo di topo
Daniels MJ. Nat Commun. 2016 Aug 11;7:12504.
- Un recente studi preclinico ha mostrato che l'aspirina a basse dosi non presenta effetti sul metabolismo cerebrale della β -amiloide né peggiora le complicanze emorragiche in modelli di angiopatia amiloide cerebrale
Hattori Y. J Alzheimers Dis. 2016 Apr 12;52(3):1037-45.
- In modelli animali di morbo di Alzheimer, l'ibuprofene sembra proteggere i neuroni dal danno indotto dall'accumulo dell'isoforma 42 della β -amiloide e, al contempo, prevenire l'insorgenza di perdita precoce della memoria
Nature Reviews Neurology | Published online 3 Jun 2016
- La somministrazione di etoricoxib in modelli di morbo di Alzheimer ha determinato recupero del deficit di memoria, della neurodegenerazione e neuroinfiammazione ippocampale
Sil S. J Neuroimmunol. 2016 Feb 15;291:115-24.

CONCLUSIONI (I)

- A oltre 100 anni dalla loro scoperta, i **FANS** sono ancora **tra i farmaci più utilizzati**;
- I problemi di sicurezza connessi all'uso dei FANS ha condotto allo **sviluppo di nuove formulazioni farmaceutiche**, molte delle quali si servono di sostanze in grado di aumentare la biodisponibilità del farmaco consentendone una **riduzione del dosaggio** e dunque degli **eventi avversi** (come le nanoformulazioni e la ciclodestrina);
- Le nuove formulazioni di FANS rappresentano senz'altro un'**innovazione** in quanto forniscono vantaggi quali la facilità di somministrazione, la rapidità d'azione, consentendo inoltre di mantenere inalterata l'efficacia antidolorifica anche in presenza di una riduzione del dosaggio del principio attivo;
- **Il *place in therapy* dell'aspirina nella prevenzione primaria è ancora controverso**, sebbene le recenti linee guida americane, europee e il position italiano suggeriscano, seppur con differenze, di considerarla in pazienti con rischio CV moderato e nessun rischio emorragico;
- **Il ruolo dell'aspirina nella prevenzione primaria in pazienti con diabete sembrerebbe ancora più importante**, soprattutto in considerazione degli aumentati fattori di rischio cardiovascolari; in questo caso, gli Standard Italiani sostengono che l'aspirina è probabilmente in grado di ridurre il rischio di eventi CV ma al momento i dati a disposizione ne precludono la stima precisa;

CONCLUSIONI (II)

- Alla luce del ruolo della COX-2 e dalle piastrine attivate nella crescita e nei processi di invasione delle cellule tumorali, altrettanto importante è **il ruolo che i FANS rivestono nella prevenzione delle neoplasie**. Ad oggi risultati provenienti da studi clinici randomizzati e osservazionali sembrano mostrare che **l'aspirina è in grado di ridurre il rischio di cancro del colon-retto**;
- i risultati di recenti studi osservazionali mostrano che **l'aspirina sarebbe in grado di ridurre il rischio di cancro al pancreas, ma non la mortalità ad esso associata, e il rischio di cancro alla prostata**. I FANS, invece, sembrano **non possedere un effetto protettivo nei confronti del cancro alla prostata** ma si associano a **riduzione del rischio di cancro al seno**. L'aspirina, infine, presenta **effetti benefici nella prevenzione del processo metastatico**;
- i **FANS** sembrano infine esercitare importanti effetti anche **nelle patologie neurodegenerative**. Per quanto concerne il morbo di Alzheimer i risultati degli studi preclinici ad oggi disponibili forniscono **dati contrastanti**; mentre l'aspirina a basse dosi sembra non presentare effetti sul metabolismo cerebrale della β -amiloide, in modelli animali di morbo di Alzheimer l'ibuprofene sembra proteggere i neuroni dal danno indotto dall'accumulo dell'isoforma 42 della β -amiloide.