

Scuola di Medicina Omeosinergetica ed Epigenetica Relazionale

Ferrara, 14 febbraio 2026

Paracetamolo e FANS nella ‘terapia’ delle infezioni respiratorie: un errore riproposto per decenni



Dichiarazione



Già Direttore del **Servizio Educazione all'Appropriatezza e Medicina basata sulle Prove** di una grande Azienda Sanitaria pubblica italiana.

Da **pensionato** lavoro **a titolo gratuito**, non ho conflitti d'interessi da dichiarare.

Presiedo la Fondazione **Allineare Sanità e Salute**, che si regge sul lavoro volontario e gratuito di Consiglio Direttivo, Comitato scientifico e autori delle pubblicazioni; e che non presenta conflitto, ma **allineamento** con gli interessi del SSN e della Salute della comunità dei cittadini. Ma verificate!

Alberto Donzelli – Presidente Consiglio direttivo
e Coordinatore Comitato scientifico della Fondazione
www.fondazioneallinearesanitaesalute.org

Sono coordinatore della CMSi, che chiede dal 2021 un confronto scientifico/istituzionale



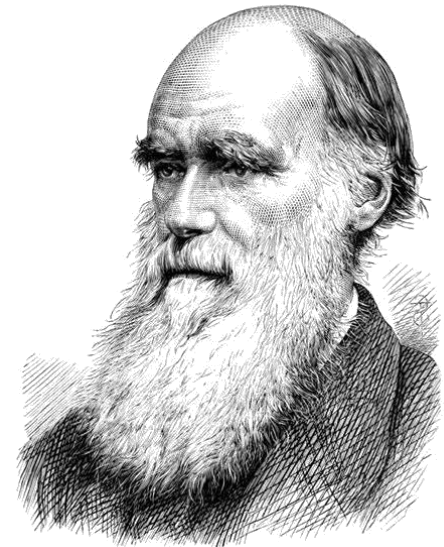
Alberto Donzelli, coordinatore Commissione
Medico-Scientifica indipendente (CMSi)



Temi della presentazione

- Ruolo della febbre nelle infezioni nella storia evolutiva (Slide 3)
- Conferme sperimentali del ruolo della febbre nelle infezioni (da S. 5)
- Perché **no al paracetamolo**: fisiopatologia e logica, epidemiologia, clinica (S. 9)
- Perché l'uso universale di paracetamolo, nonostante tutto? (da S. 24)
- Condizioni regolatorie e giuridiche per prescrivere farmaci (e per poterlo fare *off label*) (da S. 34)
- Quali criteri per selezionare possibili alternative terapeutiche? (S. 46)
- Perché **no** FANS nei primi giorni delle infezioni? *Razionale* e studi preclinici (da S. 47)
- Prove da RCT clinici, rischi sottostimati; una possibile eccezione (da S. 54)
- Studi retrospettivi Ist. Mario Negri: cos'hanno *dimostrato* nella COVID-19? (da S. 59)

considerare che un meccanismo preservato nella storia evolutiva già a partire da insetti, pesci ossei, anfibi, rettili, uccelli e mammiferi deve avere un ruolo cruciale per la sopravvivenza¹.



Uncertainty Medley

Summing up the transmission riddles

[Tom Jefferson](#)



[Carl Heneghan](#)



16-2-23

«After decades spent looking at the blasted respiratory viruses, **we can count the established facts on the fingers of one hand**....



Molecular studies have suggested that **one of the factors impeding the reproduction of infection is the host body temperature.**

RNA is fragile, and even a few degrees of change could impair the ability to replicate.

Presumably, **that is one of the reasons why we develop fevers, which activate our immune system** (or are a consequence of activation) and **mess up** (rovinano) **fragile RNA bonds.**»

← ... ma non l'unica!

DOI: <https://doi.org/10.7554/eLife.83644>

Fever integrates antimicrobial defences, inflammation control, and tissue repair in a cold-blooded vertebrate

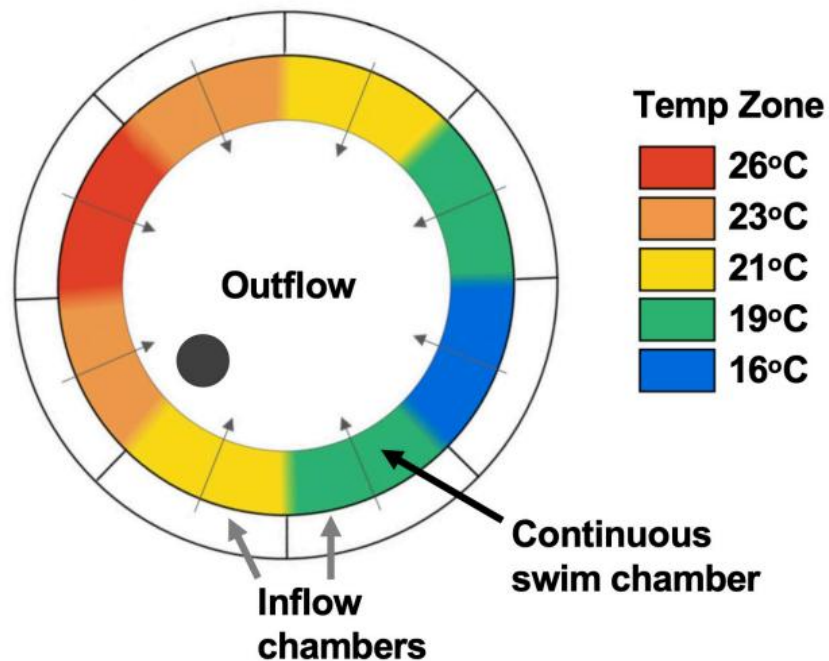
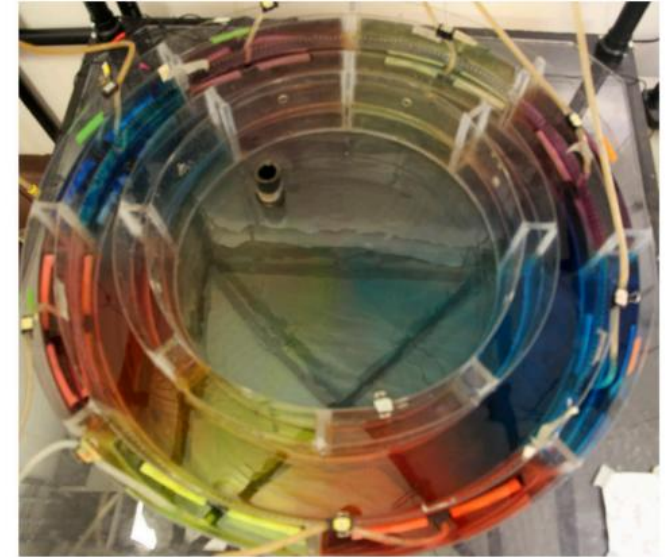
Farah Haddad^{1†}, Amro M Soliman^{1†}, Michael E Wong¹, Emilie H Albers¹, Shawna L Semple¹, Débora Torrealba¹, Ryan D Heimroth², Asif Nashiry¹, Keith B Tierney¹, Daniel R Barreda^{1*}

¹University of Alberta, Edmonton, Canada; ²Emory University, Atlanta, United States

Ectotherms (fish, amphibians, reptiles, invertebrates) and endotherms (mammals, birds) induce fever upon infection, and both exhibit a strong behavioural component (**Terrien et al., 2011; Garami et al., 2018**). Ectotherms, however, rely on behaviour to induce fever in the absence of the metabolic toolkit

Boltaña et al., 2013). In all, the conservation of fever across phylogeny spans 550 million years of metazoan evolution (**Kluger, 1979**). The net result is a survival advantage (**Evans et al., 2015; Earn et al., 2014**) which, based on the long-standing natural selection of the fever response, appears to heavily out-weight the reported metabolic costs (**Kluger, 1979; Muchlinski, 1985**), increased potential for predation (**Otti et al., 2012**), and decrease in reproductive success (**Graham et al., 2017**).

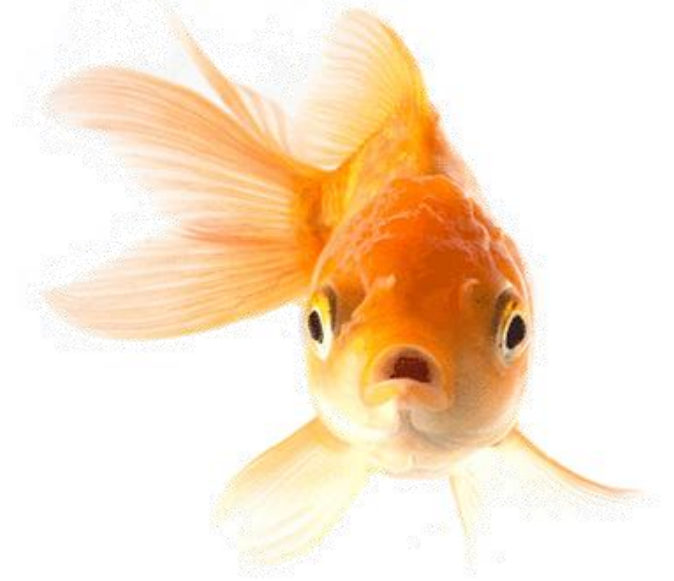
Ma benefici della **febbre naturale** sono riprodotti solo in parte da un'ipertermia meccanica

A**B**

Nell'anello interno i pesci erano liberi di scegliere la temperatura preferita in modo indipendente da altre variabili (luce, profondità dell'acqua, correnti...), secondo un gradiente di 10°C, stabile per 14 giorni di valutazione continua (nell'anello esterno invece altri pesci erano tenuti a temperature fisse).

NB: per questi pesci la temperatura ambientale tollerata è più ampia (1,3-34,5°C) di quella attesa in una risposta febbrile.

Nei primi 8 giorni i pesci infettati (con *Aeromonas veronii*) **hanno scelto sempre una temperatura maggiore di 2-3°C** rispetto ai pesci non infettati di controllo.



I pesci tenuti a 26°C sono guariti in metà tempo rispetto a quelli i tenuti a 16°C, benché il patogeno scelto (*Aeromonas veronii*) cresca meglio ad alte temperature! Dunque la febbre ha altri benefici oltre a ostacolare la crescita dei germi.

Inoltre la febbre ha accelerato la guarigione delle lesioni.

E la febbre non è stata solo più efficace nell'attivare le difese, compresa l'infiammazione, ma anche in grado di regolare l'infiammazione e di risolverla prima!

Sembrano tutti buoni motivi per **non usare paracetamolo**, ma neanche FANS, nei primi giorni (salvo - allo stato delle conoscenze – indometacina dalla 3a giornata, forse perché ha anche azione antivirale, utile nelle fasi iniziali.../ e con possibili eccezioni nel *timing* per soggetti con stato infiammatorio di base già assai elevato...)

Ruolo della febbre

Replicative capacity of SARS-CoV-2 omicron variants BA.5 and BQ.1.1 at elevated temperatures

This is an Open Access article under the CC BY-NC-ND 4.0 license.

*Yukiko Muramoto, Senye Takahashi, Peter J Halfmann, Shimpei Gotoh, *Takeshi Noda, *Yoshihiro Kawaoka*



Lancet Microbe 2023

Published Online

April 24, 2023

[https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(23\)00100-3](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(23)00100-3)

Hanno paragonato la capacità replicativa di tre nuove sottovarianti Omicron: B.1.617.2, BA.5 e BQ.1.1 durante la febbre usando **cellule epiteliali umane degli alveoli polmonari**, infettate con un'alta dose infettante e incubate a 37°C (normale temperatura del corpo umano) e a 40°C (temperatura durante malattia febbrile).

Ogni giorno si sono prelevati campioni di cellule per la titolazione virale.

A 37° C le tre varianti hanno avuto crescite simili, raggiungendo **picchi elevatissimi**.

Dopo **due giorni a 40°C** i **titoli di B.1.617.2 erano 10 volte inferiori** che **a 37°C**
i **titoli di BA.5 erano 1000** “ “ “ “
e **BQ.1.1 è stata del tutto incapace di replicarsi**.

La **febbre** è uno dei sintomi più comuni anche con Omicron, e può avere un ruolo **importante nel limitare la gravità della COVID-19**.

RACCOMANDAZIONI E DECISIONI AIFA SUI FARMACI COVID-19

FARMACI SINTOMATICI

Terapia sintomatica	Paracetamolo o FANS possono essere utilizzati in caso di febbre o dolori articolari o muscolari (a meno che non esista chiara controindicazione all'uso). <u>Altri farmaci sintomatici potranno essere utilizzati su giudizio clinico.</u>
---------------------	--

**Farmaci contro Covid-19 nelle prime fasi:
quali sarebbe meglio evitare?**

20 novembre 2021

2° Seminario scientifico del Ciclo

**“Proposte strategiche e operative di contrasto
alla pandemia da Covid-19”**

**Perché no al
paracetamolo**
<https://youtu.be/MH6M-PKUF-o>

IM-ORIGINAL

To clarify the safety profile of paracetamol for home-care patients with COVID-19: a real-world cohort study, with nested case-control analysis, in primary care

COI
Francesco Lapi¹ · Ettore Marconi¹ · Ignazio Grattagliano² · Alessandro Rossi² · Diego Fornasari³ · Alberto Magni² · Pierangelo Lora Aprile² · Claudio Cricelli²

Received: 3 June 2022 / Accepted: 11 July 2022

© The Author(s), under exclusive licence to Società Italiana di Medicina Interna (SIMI) 2022

Conflitti di
interessi (COI)?



Dott. Adriano
Cattaneo,
Gruppo NoGrazie

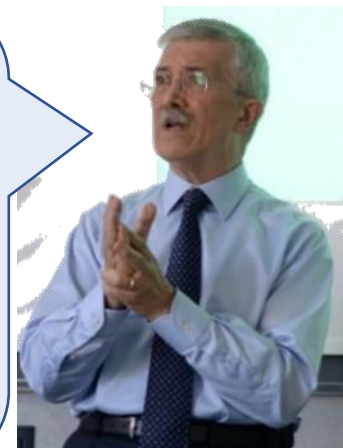
Conclusions Our findings provide reassuring evidence on the use and safety profile of paracetamol to treat early symptoms of COVID-19 as in other respiratory infections.

Conflict of interest FL and EM provided consultancies in protocol preparation for epidemiological studies and data analyses for Angelini, Pfizer, and GSK. AR, IG, AM, PLA, and CC provided clinical consultancies for Angelini, Pfizer, and GSK. DF has no conflict of interest to disclose.

Internal and Emergency Medicine

Table 1 Paracetamol use and risk of COVID-19-related hospitalization/death

Anche volendo prendere per buoni i risultati di uno studio di bassa validità come questo, usare **paracetamolo è sempre peggio che non usarlo: peggio in tendenza fino a 7 giorni, in modo significativo dopo!**



Dott. A. Donzelli

	Cases <i>N</i> = 2756	Controls <i>N</i> = 27,560	OR (95% CI) crude	OR (95% CI) adjusted*
<u>Paracetamol non-use</u>	2547 (92.42%)	26,031 (94.45%)	Ref	Ref
Paracetamol use after COVID-19 diagnosis (days)				
<u>Early use: 0–3</u>	98 (3.56%)	890 (3.23%)	1.14 (0.92—1.41)	1.15 (0.92—1.43)
<u>Mid-term use: 4–7</u>	8 (0.29%)	59 (0.21%)	1.39 (0.66—2.91)	1.29 (0.61—2.73)
<u>Late use: > 7</u>	103 (3.74%)	580 (2.1%)	1.84 (1.48—2.28)	1.75 (1.40—2.18)

OR odds ratio, CI confidence interval

*for HS-CoVid (vulnerability index), use of NSAIDs, heparin, steroids

Paracetamolo per sintomi febbrili?

Publisher	International Society for Influenza and Other Respiratory Virus Diseases. 2016
Citation	The 9th International Scientific Conference of Options for the Control of Influenza (Options-9), Chicago, IL., 24-28 August 2016. In Conference Program, 2016, p. 71, abstract no. O-95 <i>How to Cite?</i>

Conference Paper: Preliminary findings from a randomized controlled trial of the effect of fever suppression by antipyretics on medically attended influenza virus infections

con antipiretico quasi 2 gg. in più di diffusione del virus influenzale



Prof. Benjamin John Cowling,
Epidemiologo
e Statistico
Medico, HKU

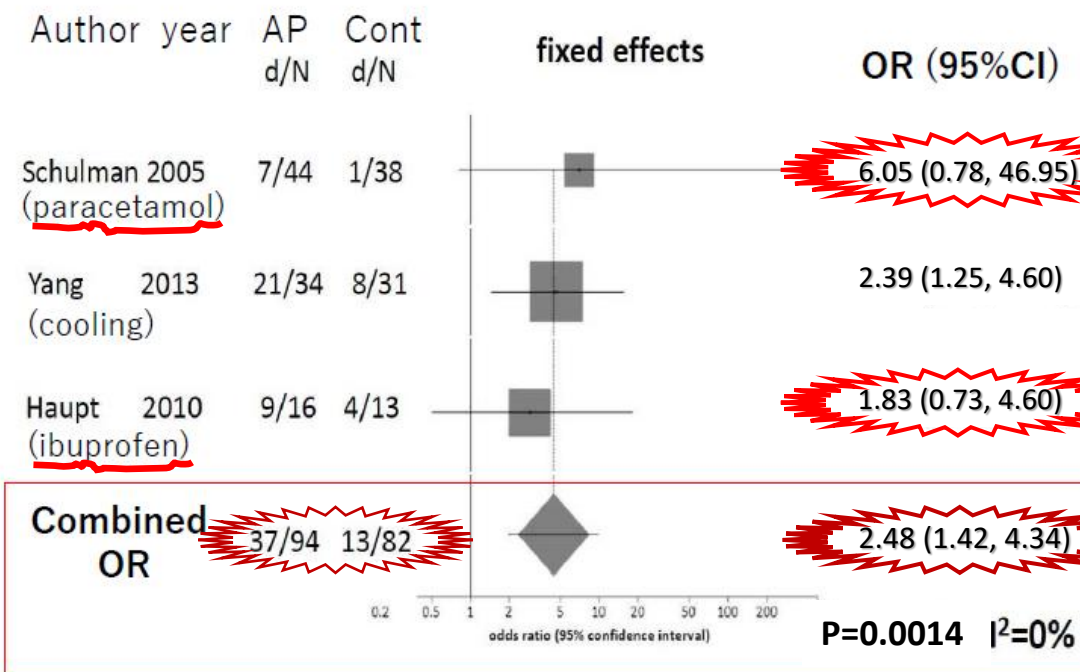
.... up. Seventy-eight participants were PCR-positive for influenza on their day 1 swab sample including 40 and 38 participants randomized into the treatment and placebo group respectively. The mean duration of viral shedding in the treatment group was 7.8 days compared to 6.1 days in the placebo group (p=0.02). No significant difference was detected between the groups in the time to clinical illness resolution. Recruitment is currently ongoing to achieve our target sample size of 150 patients in each group. **CONCLUSION:** Our preliminary findings indicate that antipyretic treatment of medically-attended influenza virus infection could prolong the duration of virus shedding, while not reducing the duration of illness. Findings from this study will have important contribution to evidence-based clinical management of medically-attended influenza, and public health strategies to control transmission in the community.

Description Oral Abstract Session - Clinical Science: no. O-95

Persistent Identifier <http://hdl.handle.net/10722/233614>

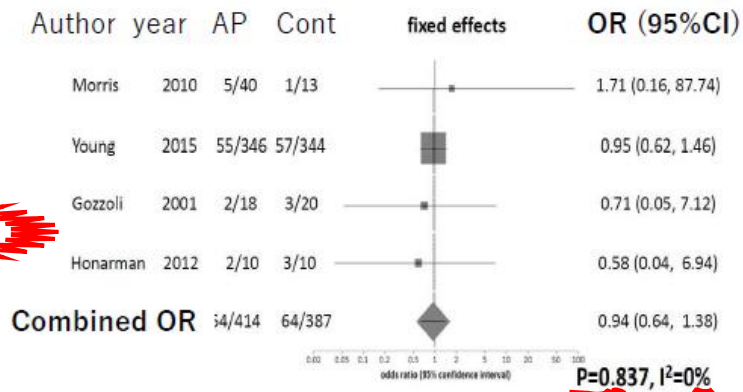
Certo che la febbre, se adeguata, fa la differenza, basta saper leggere gli studi!

Subject and baseline bias : OK,
body temperature difference $\geq 1^{\circ}\text{C}$

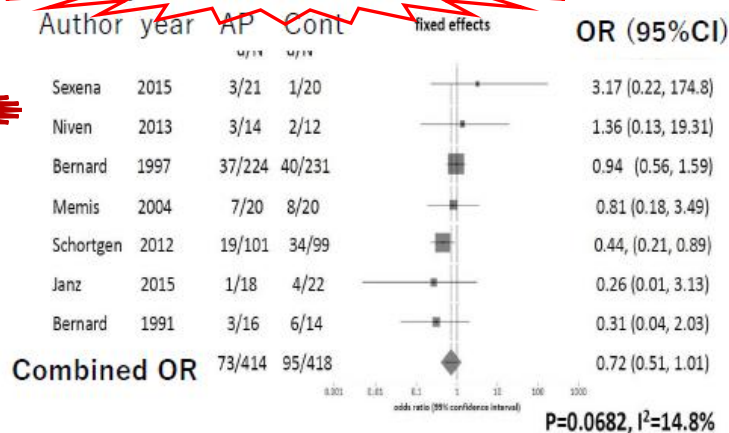


AP: antipyretic intervention Cont.: control
d: death, N: number of subjects

Subject and baseline bias : OK,
body temperature difference $< 1^{\circ}\text{C}$



Inappropriate Subject
and/or biased baseline



Anche combinare solo i RCT con **paracetamolo** e **ibuprofene** dà **aumento di mortalità statisticamente significativo** rispetto ai gruppi di controllo (**RR 2,65**; da **1,12** a **6,29**)



OPEN ACCESS

EXTENDED REPORT

Paracetamol: not as safe as we thought?

A systematic literature review of observational studies

Emmert Roberts,¹ Vanessa Delgado Nunes,² Sara Buckner,² Susan Latchem,² Margaret Constanti,² Paul Miller,² Michael Doherty,³ Weiya Zhang,³ Fraser Birrell,⁴ Mark Porcheret,⁵ Krycia Dziedzic,⁶ Ian Bernstein,^{7,8} Elspeth Wise,⁹ Philip G Conaghan¹⁰

Handling editor: Tore K Kvien

► Additional material is published online only. To view please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206914>).

For numbered affiliations see end of article.

Correspondence to Professor Philip G Conaghan, Leeds Institute of Rheumatic and Musculoskeletal Medicine, Chapel Allerton Hospital, Leeds LS7 4SA, UK; p.conaghan@leeds.ac.uk

Received 31 October 2014
Revised 4 December 2014
Accepted 13 January 2015

ABSTRACT

Objectives We conducted a systematic literature review to assess the adverse event (AE) profile of paracetamol.

Methods We searched Medline and Embase from database inception to 1 May 2013. We screened for observational studies in English, which reported mortality, cardiovascular, gastrointestinal (GI) or renal AEs in the general adult population at standard analgesic doses of paracetamol. Study quality was assessed using Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation. Pooled or adjusted summary statistics were presented for each outcome.

Results Of 1888 studies retrieved, 8 met inclusion criteria, and all were cohort studies. Comparing paracetamol use versus no use, of two studies reporting mortality one showed a dose-response and reported an increased relative rate of mortality from 0.95 (0.92 to 0.98) to 1.63 (1.58 to 1.68). Of four studies reporting cardiovascular AEs, all showed a dose-response with one reporting an increased risk ratio of all cardiovascular AEs from 1.19 (0.81 to 1.75) to 1.68 (1.10 to 2.57). One study reporting GI AEs reported a dose-response with increased relative rate of GI AEs or bleeds from 1.11 (1.04 to 1.18) to 1.49 (1.34 to 1.66). Of four studies reporting renal AEs, three reported a dose-response with one reporting an increasing OR of $\geq 30\%$ decrease in estimated glomerular filtration rate from 1.40 (0.79 to 2.48) to 2.19 (1.4 to 3.43).

Discussion Given the observational nature of the data, channelling bias may have had an important impact. However, the dose-response seen for most endpoints suggests a considerable degree of paracetamol toxicity especially at the upper end of standard analgesic doses.

commonly used analgesics such as non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) or opiates.

The analgesic benefit of paracetamol has recently been called into question in the management of one chronic painful condition, osteoarthritis (OA).⁴ Clinicians and patients need up-to-date evidence of benefits and harms to make evidence-based decisions on pharmacological prescription, and a recent estimate of the true risks of paracetamol at standard analgesic doses has not been available. We therefore conducted a systematic review of studies investigating the association between paracetamol and major adverse events (AEs) in the general adult population to provide a clinically informative toxicity profile.

METHODS

Data sources and study selection

We followed recommendations made by the Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology and the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) groups.^{5 6}

We searched Medline and Embase for English-language studies published from database inception to 7 May 2013. The full search strategy was limited to only identify observational studies and can be found in the online supplementary material. All relevant references were checked for additional citations. Randomised controlled trial (RCT)-level evidence was not considered a meaningful way of capturing AE data because of the short-term follow-up of RCT trial participants as well as strict eligibility for trial entry, meaning that the general population would not be represented. If cohort-level evidence was found for an AE outcome, case-



Effetto-dose per:

Mortalità: nulla a basse dosi, **alte dosi +63%**

Eventi avversi:

cardiovascolari: +19% n.s
basse dosi, **alte dosi +68%**

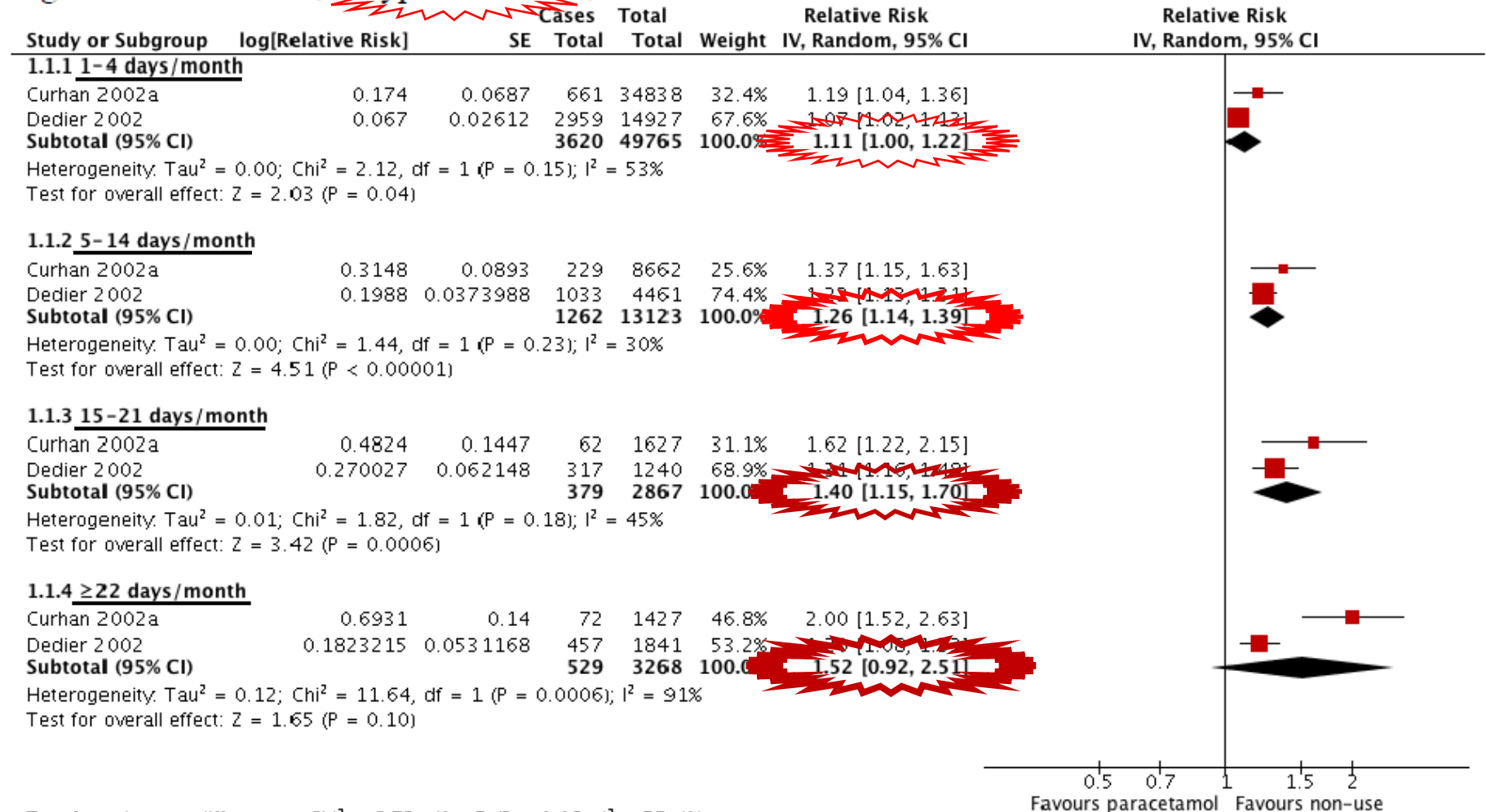
gastrointestinali (inclusi sanguinamenti): basse dosi +11%, **alte dosi +49%**

renali (peggioramento filtrazione $\geq 30\%$): basse dosi +40% n.s., **alte dosi +119%**

Online Supplementary Material



Figure S1: Incidence of Hypertension



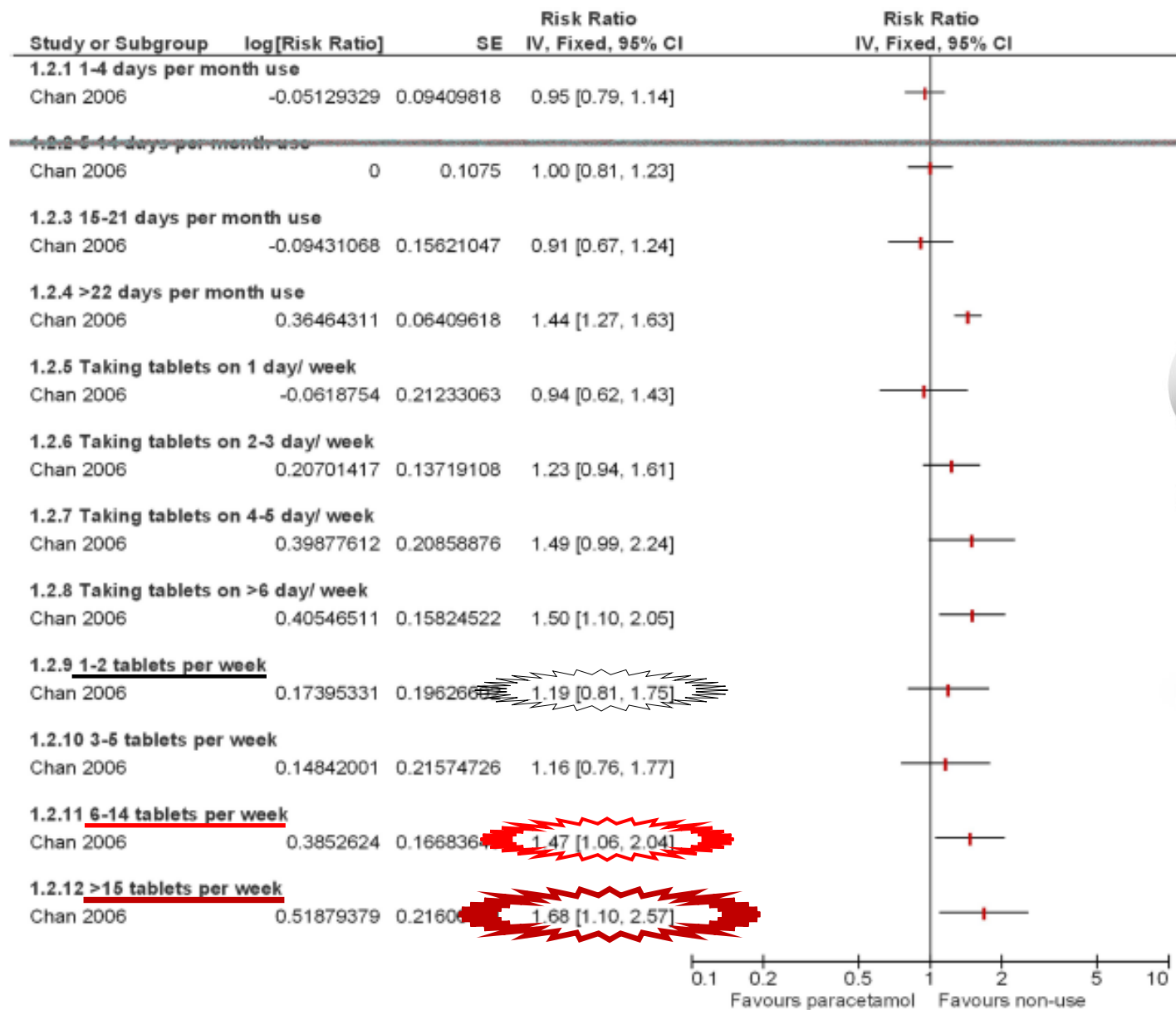


Figure 3 Cardiovascular adverse events (AEs). The risk ratio of cardiovascular AEs (confirmed or probable non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke, fatal coronary heart disease or fatal stroke) in patients taking paracetamol versus patients not taking paracetamol. The online supplementary material provides the references for the included studies.

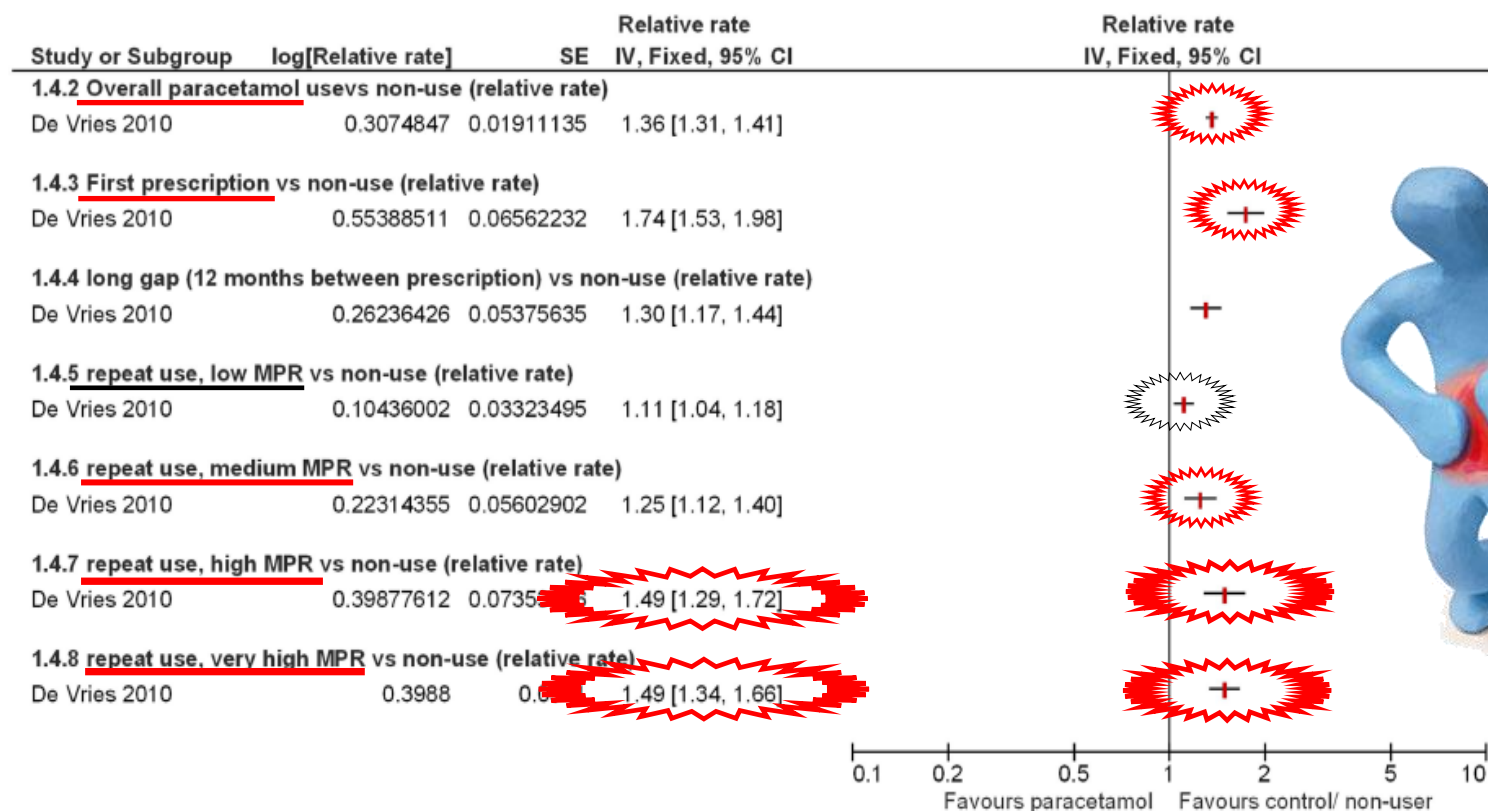


Figure 4 Gastrointestinal adverse events (GI AEs). The relative rate of upper GI AEs (gastroduodenal ulcers and complications such as upper GI haemorrhages) in patients taking paracetamol versus patients not taking paracetamol. The online supplementary material provides the references for the included studies.



A randomised controlled trial of ibuprofen, paracetamol or a combination tablet of ibuprofen/paracetamol in community-derived people with knee pain

Michael Doherty,¹ Chris Hawkey,² Michael Goulder,³ Iain Gibb,⁴ Nicola Hill,⁵ Sue Aspley,⁶ Sandie Reader⁷

See Editorial, pg 1521

¹Arthritis Research UK Pain Centre, Academic Rheumatology, Nottingham City Hospital, UK

²Nottingham Digestive Diseases Centre and Biomedical Research Unit, Queens Medical Centre, Nottingham, UK

³Worldwide Clinical Trials, Nottingham, UK

⁴Creativeclinical, Nottingham, UK

⁵Hill PharmaConsulting Ltd, Utttoxeter, UK

⁶Reckitt Benckiser Healthcare

ABSTRACT

Objectives To compare the efficacy and safety of single versus combination non-prescription oral analgesics in community-derived people aged 40 years and older with chronic knee pain.

Methods A randomised, double-blind, four-arm, parallel-group, active controlled trial investigating short-term (day 10) and long-term (week 13) benefits and side-effects of four regimens, each taken three times a day: ibuprofen (400 mg); paracetamol (1000 mg); one fixed-dose combination tablet (ibuprofen 200 mg/paracetamol 500 mg); two fixed-dose combination tablets (ibuprofen 400 mg/paracetamol 1000 mg).

Results There were 892 participants (mean age

are superior to paracetamol at improving pain and functional status in osteoarthritis.^{14 15} The addition of a second analgesic is recommended when pain is insufficiently controlled by paracetamol,^{10–13} but there are few studies, and few data, on combination analgesic therapy for knee pain/osteoarthritis.^{11 12}

The combination of analgesics with different modes of action has the potential to offer enhanced pain relief with reduced dosage and consequently improved tolerability.¹⁶ Ibuprofen and paracetamol are considered to differ in their modes of action and are therefore candidates to be used in combination analgesia. Ibuprofen is a NSAID that inhibits cyclooxygenase enzymes.¹⁷ The mode of action

Conclusions Ibuprofen/paracetamol combination analgesia, at non-prescription doses, confers modest short-term benefits for knee pain/osteoarthritis. However, in this population, paracetamol 3 g/day may cause similar degrees of blood loss as ibuprofen 1200 mg/day, and the combination of the two appears to be additive.



Abnormal Liver Function Tests in Patients With COVID-19: Relevance and Potential Pathogenesis

[Anna Bertolini¹](#), [et al](#)



A review of the literature shows that **46% of admitted COVID-19 patients had elevated AST and 35% had elevated ALT** levels on admission, mostly below 5 times the upper reference limit and are associated with severe disease and increased inflammatory markers.

AST and ALT elevations are **more frequent in US patients compared to Chinese** patients.

There is **no direct evidence of SARS-CoV-2 hepatic infection**.

The presence of **pre-existing liver disease** has **not been comprehensively assessed** in most studies, **but is unlikely to account for all abnormalities**.

Drug-induced liver injury should be taken into consideration, especially after the use of acetaminophen, lopinavir/ritonavir and remdesivir, potentially hepatotoxic.

Paracetamolo. Allarme overdose. Fatali dosi anche se di poco superiori al dovuto

L'ingestione, ripetuta nel tempo, di una quantità del farmaco anche solo leggermente aumentata rispetto a quelle consigliate, può portare a effetti tossici fatali. L'avvertimento arriva da uno studio pubblicato sul British Journal of Clinical Pharmacology.



23 NOV - Siamo abituati ad usarlo quando non ci sentiamo molto bene, come analgesico o antipiretico, ma un nuovo studio dell'Università di Edimburgo dimostra come il paracetamolo potrebbe essere pericoloso per la nostra salute. Preso nelle giuste dosi e quando necessario il farmaco è del tutto sicuro, ma la ricerca scozzese mette in evidenza che assumerne delle dosi un po' aumentate per un lungo periodo di tempo può causare overdose. Lo [studio](#) è stato pubblicato sul *British Journal of Clinical Pharmacology*.

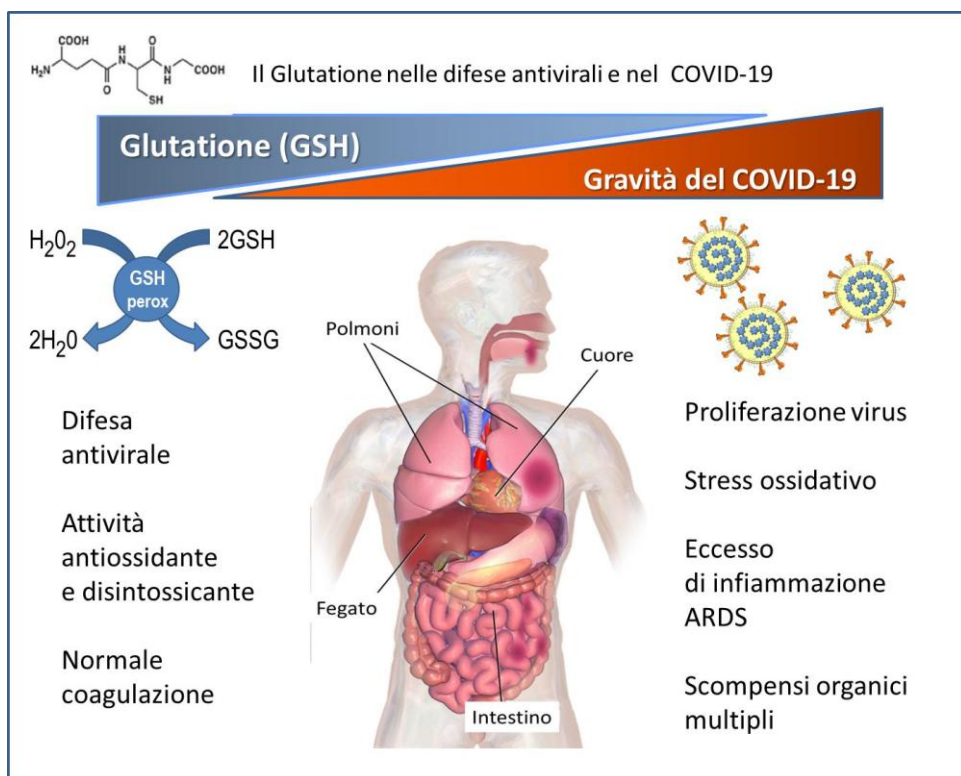
In particolare, l'overdose da paracetamolo ottenuta in questo modo sarebbe anche particolarmente difficile da riconoscere e dunque ancor più pericolosa. I pazienti infatti non riconoscono i sintomi dell'abuso e spesso non pensano che il malessere possa derivare proprio da quello. "Il rischio cresce nel tempo, non come per chi assume una dose massiccia tutta in una volta, magari per tentare il suicidio. Ma a un certo punto può arrivare ad essere fatale", ha spiegato Kenneth Simpson, docente dell'Università di Edimburgo che ha condotto lo studio.

Laura Berardi 23 novembre 2011

Paracetamol-Induced Glutathione Consumption: Is There a Link With Severe COVID-19 Illness?

Piero Sestili^{1*} and Carmela Fimognari²

¹ Department of Biomolecular Sciences (DISB), Università degli Studi di Urbino Carlo Bo, Urbino, Italy, ² Dipartimento di Scienze per la Qualità della Vita, Università degli Studi di Bologna, Rimini, Italy



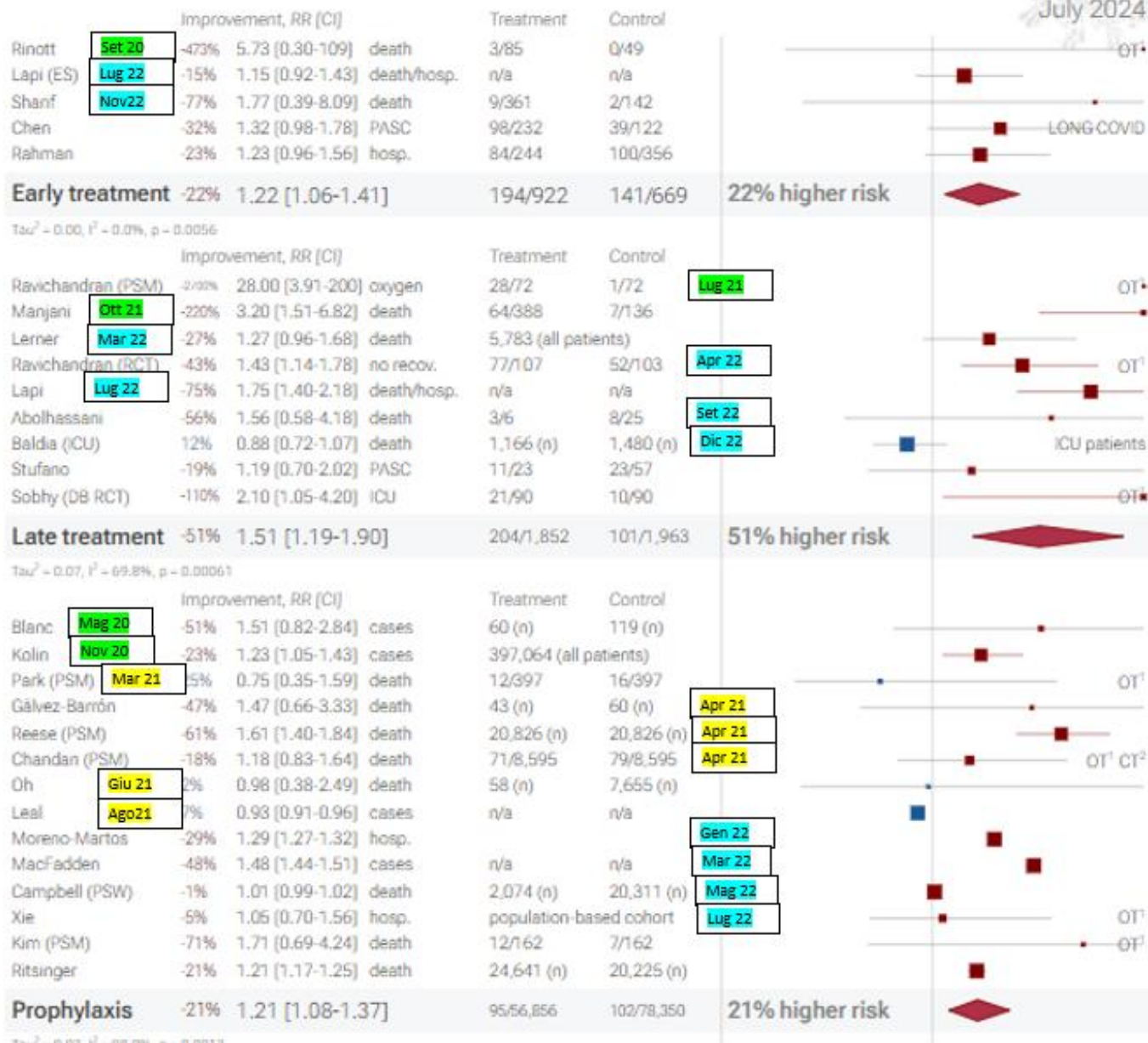
Il glutathione (GSH) si può ossidare per eliminare molecole ossidanti e tossiche, farmaci e perossidi degli acidi grassi, che si formano nelle malattie infettive e per il metabolismo dell'ossigeno nei mitocondri.

Un eccesso di **paracetamolo** può consumare il glutathione e **svuotare le difese antiossidanti delle cellule**.

27 acetaminophen COVID-19 studies

c19early.org

July 2024



La cronologia degli studi clinici su *paracetamolo* (in USA *acetaminofene*) verso gruppi di controllo, indicizzati su PubMed, mostra che già nel 2020 (date in verde) e nel 2021 (in giallo), quando il MinSal ha inviato la 1^a e 2^a Circolare su 'cure domiciliari e paracetamolo' (30-11-'20 e 26-4'21, la 3^a è di febbraio 2022) *paracetamolo* aveva già perso molti confronti.

Figure 14 - Random effects meta-analysis for studies about acetaminophen in COVID-19 [151-177].



Siamo grati al nostro Medico di famiglia che ci ha spiegato l'importanza di **rispettare la febbre**. Questa **è la regola**, lasciando alla sua competenza e autonomia di indicare eventuali (o parziali) eccezioni

REVIEW ARTICLE

Acetaminophen/paracetamol: A history of errors, failures and false decisions

K. Brune¹, B. Renner¹, G. Tiegs²

¹ Institute of Experimental and Clinical Pharmacology and Toxicology, University of Erlangen-Nürnberg, Germany

² Institute of Experimental Immunology and Hepatology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Germany

Correspondence

Kay Brune

E-mail:

brune@pharmakologie.uni-erlangen.de

Funding sources

None.

Conflicts of interests

None declared.

Accepted for publication

22 September 2014

doi:10.1002/ejp.621

Abstract

Acetaminophen/paracetamol is the most widely used analgesic in the world. At the same time, it is probably one of the most dangerous compounds in common use, causing numerous deaths in all industrialized countries due to acute liver failure (ALF). Publications of the last 130 years found in the usual databases were analyzed. Personal contacts existed to renowned researchers having contributed to the medical use of paracetamol and its precursors as H.U. Zollinger, S. Moeschlin, U. Dubach, J. Axelrod and others. Further information is found in earlier reviews by Eichengrün, Rodnan and Benedek, Sneader, Brune; comp. references. The history of the discovery of paracetamol starts with an error (active against worms), continues with a false assumption (paracetamol is safer than phenacetin), describes the first side-effect 'epidemy' (phenacetin nephropathy, drug-induced interstitial nephritis) and ends with the discovery of second-generation problems due to the unavoidable production of a highly toxic metabolite of paracetamol *N*-acetyl-*p*-benzoquinone imine (NAPQI) that may cause not only ALF and kidney damage but also impaired development of the fetus and the newborn child. It appears timely to reassess the risk/benefit ratio of this compound.

**Come mai questa storia
pare non ci stia insegnando?! ٭**



60 anni di messaggi fuorvianti!

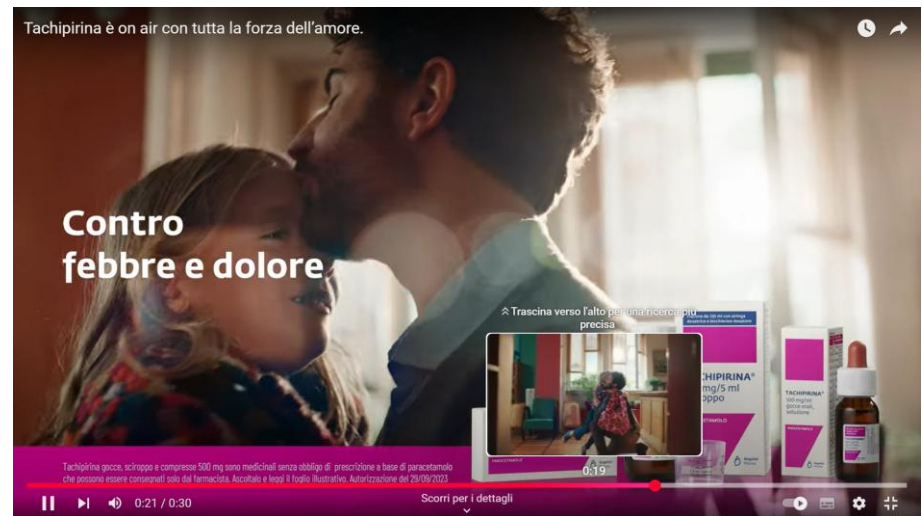
Per fortuna la maggior parte delle infezioni respiratorie è lieve

Non si guarisce **grazie** all'antipiretico,

Si guarisce **nonostante** l'antipiretico!

Ma intanto **si diffondono più infezioni...**

e si consumano più antipiretici...!



**Antipiretico contro
INFLUENZA e RAFFREDDORE**



E L'INFLUENZA NON TI INFLUENZA

EFFERALGAN
INFLUENZA E RAFFREDDORE 500mg + 4mg
COMPRESSE RIVESTITE CON FILM

Paracetamolo 500 mg/Clorfenamina 4 mg

UPSA

16 compresse rivestite con film

EL'INFLUENZA NON TI INFLUENZA

Alla maggior parte della gente si è lasciato credere che questi prodotti siano *una cura*, che fa passare le sindromi influenzali...!

Non qualcosa che solo riduce i sintomi e **può rendere più contagiosi...**



Figura 2.6.22a FANS e antipiretici, andamento temporale 2017-2024 del consumo e del costo medio DDD (calcolo su popolazione maschile >18 anni)

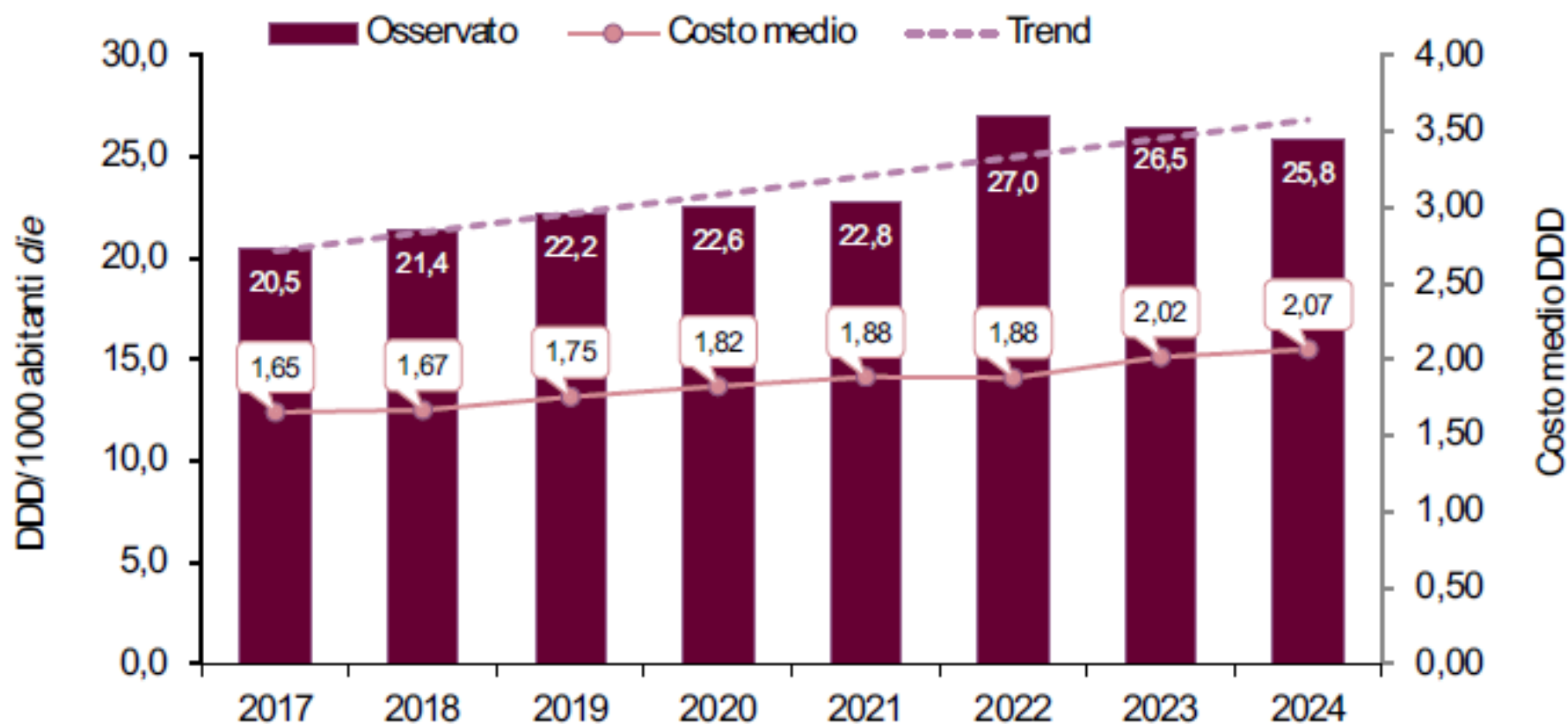
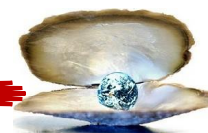


Tabella 1.9.13 Confronto internazionale dei primi 20 principi attivi in Italia: rango per spesa territoriale 2024

Principio Attivo	Italia	Austria	Belgio	Germania	Francia	Polonia	Portogallo	Spagna	Svezia	Gran Bretagna	Europa
paracetamolo	1	161	5	219	6	39	13	8	13	23	12
ibuprofene	2	35	28		80	5	9	11	49	100	10
pantoprazolo	3	44	33	53	92	8	26	50	111		18
diclofenac	4	60	7	71	108	32	27	31	374	299	26
colecalfiferolo	5	130	50	91	82	10	51	53	167	54	28
atorvastatina	6	77	29	118	44	18	8	2	75	1	8
amoxicillina/acido clavulanico	7	86	93	99	90	46	23	68	425	297	33
bisoprololo	8	61	12	211	124	93	11	21			59
ketoprofene	9	92	84	229	52	12	29	8	185	80	40
esomeprazolo	10	1315	474	2015	219	36	386	602	565	569	170
flurbiprofene	11	31	1	15	17	3	10	1	2	5	2
alprazolam	12	146	119	332	43	112	19	16	99	138	48
ezetimibe/rosuvastatina	13	539	59	1163	86	210	63	152	548	981	210
omeprazolo	14	153	71	208	195	99	31	71	120	191	99
beclometasone/formoterolo	15	168	306	343	462	138	60	337	440	850	181
tadalafil	16	117	133	123	117	71	84	111	133	46	72
omega 3	17	1174	96	634	1108	85	126	90		622	247
lansoprazolo	18	126	114	117	167	56	45	45	43	18	47
mesalazina	19	395	35	218	125	43	40	19	52	15	39
acetilcisteina	20	319	26	148	61	1760	47	42	284	59	76



25 antipiretici/antinfiammatori o decongestionanti nei 50 OTC più venduti

10-2-2026

1. **Tachipirina** (paracetamolo)- 30 compresse, 500 mg
2. Rinazina spray nasale (nafazolina vasocostritt.)
4. Vicks Sinex aloe (ossimetazolina vasocostritt.)
5. **Tachipirina** Sciroppo 120 ml
6. **Tachipirina** - 20 compresse, 500 mg
7. **Brufen** (ibuprofene) analgesico – compresse 400 mg
10. **Okitask** (ketoprofene) granulato 20 bustine, 40 mg
13. **Okitask** (ketoprofene) granulato 10 bustine, 40 mg
14. **Voltaren** (diclofenac) emugel 2%, gel 100 g
15. **Froben** (flurbiprofene) gola spray
- 16.- **Okitask** (ketoprofene) - granulato 10 bustine
18. **Voltaren** (diclofenac) Emugel 2%, tubo 60 g
22. **Okitask** (ketoprofene) - granulato 30 bustine, 40 mg
29. **Flectorgo** (diclofenac) cps molli 25 mg
30. **Nurofen** (ibuprofene) influenza e raffreddore cpr rivestite
34. **Moment** (ibuprofene) – compresse rivestite 200 mg
40. **Nurofen** (ibuprofene) febbre e dolore, sospensione orale
42. **Nurofen** (ibuprofene) compresse rivestite, 400 mg
46. **Aspirina** – cpr con Vit. C – compresse 400 mg
47. **Benactiv** (flurbiprofene) gola – pastiglie gusto arancia
48. **Tachipirina** (paracetamolo) **orosolubile**, 500 mg
49. **Voltadvance** (diclofenac) compresse 25 mg
50. **Momentact** (ibuprofene) cps molli 400 mg.

Oltretutto **tutti di marca**, invece
di generici-equivalenti



SIMG
SOCIETÀ ITALIANA DI MEDICINA
DI MEDICINA GENERALE
E DELLE SUE SPECIALITÀ

42° CONGRESSO NAZIONALE SIMG



Crescita,
Innovazione, Futuro:
la formazione
ti aspetta!

PROGRAMMA SCIENTIFICO

SESSIONI VIRTUALI
dal 22 novembre 2025
al 15 dicembre 2025

SESSIONI IBRIDE
27 - 29 novembre 2025
Firenze, Fortezza da Basso

https://www.simg.it/wp-content/uploads/2025/09/20251114_PROGRAMMA_42_SIMG.pdf

produttore di Tachipirina

CON LA SPONSORIZZAZIONE NON CONDIZIONANTE DI



A. MENARINI INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE SRL, ABIOTEN PHARMA SPA, ABOCA SPA - SOCIETÀ AGRICOLA, ACCURATE SRL, ALFASIGMA SPA, A.M.I.C.I. ETS, ANGELINI PHARMA SPA, APIC, APMARR APS ETS, ASTRAZENECA SPA, BANCA MEDIOLANUM PRIVATE BANKING, BAYER SPA, BOEHRINGER INGELHEIM ITALIA SPA, BRUNO FARMACEUTICI SPA, CGM ITALIA SRL, CHIESI ITALIA SPA, CO.GE.DI INTERNATIONAL SPA, COMUNITÀ INCONTRO ETS, DAVINCI HEALTHCARE SRL, DOC, DOCPLANNER ITALY SRL, DOCTOLIB SRL, DOCTORAPP SRL, DOME FARMACEUTICI SPA, DR SCHÄR SPA, EG SPA, ELI LILLY ITALIA SPA, EMTESSYS SRL, ESAOTE SPA, FONDAZIONE E.N.P.A.M., FONDAZIONE TELETHON ETS, GALENO SOCIETÀ MUTUA COOPERATIVA, GE MEDICAL SYSTEMS ITALIA SPA, GENOMEDICS SRL, GLAXOSMITHKLINE SPA, HALEON ITALY SRL, I.A.C.E.R. SRL, IBSA FARMACEUTICI ITALIA SRL, IDORSIA FARMACEUTICALS ITALY SRL, ISTITUTO LUSO FARMACO D'ITALIA SPA, L'OREAL, LABORATORIO FARMACEUTICO C.T. SRL, LABORATORI GUIDOTTI SPA, MALESCI ISTITUTO FARMACOBIOLOGICO SPA, MEDATEC INFORMATICA SRL, MEDICASA ITALIA SPA, MEDICI SENZA FRONTIERE ONLUS, MEP EDIZIONI - MEDICO E PAZIENTE SRL, MERCK SERONO SPA, MILLENNIUM SPA, MODERNA ITALY SRL, MSD ITALIA SRL, MULTIOSSIGEN SPA, NOVARTIS FARMA SPA, NOVO NORDISK SPA, OMRON HEALTHCARE, ORGANON ITALIA SRL, PFIZER SRL, PICCIN NUOVA LIBRERIA SPA, RECKITT BENCKISER HEALTHCARE (ITALIA) SPA, SALUTEMIA, SANDOZ SPA, SANIFIKA, SAVIO PHARMA ITALIA SRL, SEQUIRUS SRL, S&R FARMACEUTICI SPA, SERVIER ITALIA SPA, SOLGAR ITALIA MULTINUTRIENT SPA, STRENA MEDICAL SRL SB, SYNLAB ITALIA SRL, TEVA ITALIA SRL, VIATRIS ITALIA SRL, ZAMBON ITALIA SRL

P R O G R A M M A

Centro Congressi
VOI - Tanka Village
Villasimius (CA)

SCELTA FIDUCIARIA
PROSSIMITÀ
DOMICILIARITÀ

MEDICINA
GENERALE
CONVENZIONATA,
DIRITTO DELL'INDIVIDUO.



RESIDENZIALE E VIDEOCONFERENZA
4 OTTOBRE 2021 / 9 OTTOBRE 2021

FAD ASINCRONE
12 OTTOBRE 2021 / 15 NOVEMBRE 2021



SI RINGRAZIA



<https://www.fimp.pro/eventi/eventi-in-presenza/prossimi-eventi/xix-congresso-nazionale-scientifico-fimp>



XIX Congresso Nazionale Scientifico

Il Pediatra di Famiglia a tutela della salute dell'adulto di domani

Dalle disuguaglianze all'inverno demografico, dall'ambiente alle dipendenze

UNAHOTELS T Hotel Cagliari
25/28 settembre 2025



SI RINGRAZIA PER IL CONTRIBUTO:



REGIONE AUTONOMA
DE SARDEGNA
REGIONE AUTONOMA
DELLA SARDEGNA

CON IL CONTRIBUTO NON CONDIZIONANTE DI:



sanofi

sanofi



E DI:



<https://sip.it/2024/11/19/parte-il-progetto-formativo-scuola-superiore-di-pediatria-sip-2025/>



[Home](#) [Chi Siamo](#) [Diventa Socio](#) [Contatti](#) [Richiesta patrocini](#) [Link Utili](#)

[Home](#) » [Formazione e aggiornamento](#) » Parte il Progetto Formativo-Scuola Superiore di Pediatria SIP 2025

Parte il Progetto Formativo-Scuola Superiore di Pediatria SIP 2025

Primo appuntamento il 31 gennaio-1° febbraio con il corso monotematico "Bambino viaggiatore".

Ai nastri di partenza il Progetto Formativo-Scuola Superiore di Pediatria SIP 2025, che si svolgerà da gennaio a novembre 2025 offrendo ai Soci SIP, e in particolar modo ai giovani pediatri, l'opportunità di accedere a un programma educativo indipendente e aggiornato che consente anche di maturare un cospicuo numero di crediti formativi.

"Avviato per la prima volta nel 2022 il progetto formativo- Scuola Superiore di Pediatria ha consentito sino ad ora a 657 giovani pediatri di partecipare a un percorso formativo di alto valore, non solo per i contenuti, ma anche per le occasioni di scambio e confronto professionale" afferma la Presidente SIP Annamaria Staiano.

con il contributo non condizionante di



IN PROGRAMMA

- Dal 1998 il **Consiglio Nazionale per la Salute e Ricerca Medica dell'[Australia](#)** ha designato prove di 'livello I' quelle 'ottenute da una revisione sistematica di tutti gli **studi controllati randomizzati (RCT)** rilevanti'; e di 'livello II' se 'ottenute da **almeno un RCT** progettato correttamente'.^[74]

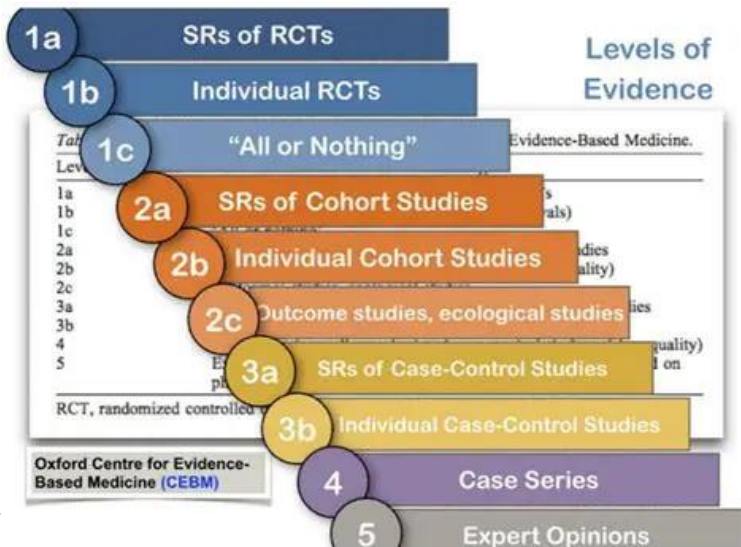


- Dal 2001, nel formulare raccomandazioni sulle linee guida di pratica clinica, la **Task Force dei servizi preventivi degli Stati Uniti** ha considerato sia la progettazione di uno studio che la sua validità interna come indicatori di qualità. Ha riconosciuto 'prove da **almeno un RCT correttamente randomizzato**' con buona validità interna (cioè: valutazione di 'I-buono') come la **prova di massima qualità** disponibile.^[75]



- Il **gruppo di lavoro GRADE** (di riferimento per valutare l'affidabilità delle prove scientifiche) ha concluso nel 2008 che '**RCT senza limitazioni importanti** sono prove di alta qualità'.^[76]

Il metodo
GRADE



- Per questioni riguardanti "Terapia / Prevenzione / / Eziologia / Danni", il **Centro di Oxford per l'evidence-based medicine** del 2011 ha definito le prove di 'Livello 1°' come una **revisione sistematica di RCT coerenti** tra loro, e le prove di 'Livello 1b' come un **RCT singolo**, con **intervallo di confidenza** stretto.^[77]

1. Che cosa stabiliscono le Agenzie regolatorie per autorizzare un trattamento

a) Food and Drug Administration (FDA) USA → **Almeno 1 RCT**

→ L'agenzia ha tradizionalmente richiesto almeno 2 studi clinici randomizzati in doppio cieco con esito positivo. Nel 1997, però, il Congresso ha modificato la legge per consentire alla FDA di approvare farmaci in base a un solo RCT, se associato a prove di conferma. Pertanto, l'approvazione della FDA continua a richiedere almeno 1 studio clinico randomizzato.

→ La FDA ha sempre sostenuto che studi osservazionali e casi clinici sono utili per formulare ipotesi di ricerca, ma non hanno il rigore necessario per decisioni di approvazione normativa.

b) European Medicines Agency (EMA) Europa → **RCT**

EMA September 1998

Pag. 10 - 2.3 → Le tecniche di progettazione più importanti per evitare errori sistematici negli studi clinici sono il mascheramento (cecità) e la randomizzazione, che dovrebbero essere caratteristiche normali della maggior parte degli studi clinici controllati destinati a essere inclusi in una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio.

Pagina 12.

→ In combinazione con il mascheramento, la randomizzazione aiuta a evitare possibili errori sistematici nella selezione e nell'assegnazione dei soggetti derivanti dalla prevedibilità delle assegnazioni dei trattamenti.

EMA December 2022 → RCT

Pag. 7 → Una buona pianificazione e implementazione di uno studio clinico derivano anche dall'attenzione agli elementi di progettazione degli studi clinici, come da Sezione 5, quali:

- utilizzo di approcci per ridurre al minimo gli errori sistematici, come **randomizzazione, cecità o mascheramento**, e/o controllo dei fattori confondenti;
- utilizzo di approcci per ridurre al minimo gli errori sistematici, come **randomizzazione, cecità o mascheramento**, e/o controllo dei fattori confondenti;

Pag. 15 → Gli studi interventistici, e in particolare gli studi randomizzati, svolgono un ruolo centrale nello sviluppo di farmaci, poiché possono controllare meglio gli errori sistematici.

Anche gli **studi senza randomizzazione** (siano essi interventistici od osservazionali) possono svolgere un **ruolo in certi contesti in cui la randomizzazione non è fattibile**.

LINK: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e9-statistical-principles-clinical-trials-scientific-guideline>

Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) → come EMA

Per essere commercializzato in Italia, un medicinale deve aver ottenuto il rilascio dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) dall'AIFA o dalla Commissione Europea, a seguito di valutazione scientifica dei requisiti di qualità, sicurezza ed efficacia del medicinale.

I dati e **gli studi presentati a supporto della domanda di AIC devono essere conformi agli orientamenti e linee guida definiti a livello europeo.**

2. Che cosa stabilisce la giurisprudenza italiana per poter autorizzare un trattamento farmacologico

Pubblicato il 09/02/2022

N. 00946/2022 REG.PROV.COLL.

N. 00411/2022 REG.RIC.



R E P U B B L I C A I T A L I A N A

IN NOME DEL POPOLO ITALIANO

Il Consiglio di Stato

in sede giurisdizionale (Sezione Terza)

ha pronunciato la presente

SENTENZA

13. Dal complesso di tali ragioni non può che discendere, pertanto, l'inammissibilità del ricorso proposto dagli odierni appellati contro le **Linee guida, che non hanno una portata cogente per i loro destinatari, poiché essi, quali medici di medicina generale, possono nell'esercizio della propria competenza professionale prescrivere farmaci ulteriori e diversi da quelli raccomandati in esse**, purché – e la precisazione è fondamentale – tale prescrizione si fondi su evidenze scientifiche attendibili che assicurino la sicurezza e l'efficacia del farmaco.

14.4. Qui basti ricordare, in estrema sintesi, come **l'approccio ormai dominante della scienza medica a partire dagli anni '90 del secolo scorso nella scelta della terapia più adatta sia quello dell'evidenza scientifica, la c.d. l'evidence-based medicine (EBM)**, alle cui fondamentali acquisizioni può qui farsi solo qualche breve cenno.

14.5. La scelta della cura avviene, secondo tale metodologia, sulla base delle migliori prove di efficacia clinica e, in particolare, di **studi clinici a carattere sperimentale, randomizzati e controllati (RCT – controlled randomized trial), che costituiscono il c.d. gold standard della ricerca medica.**

14.6. La **medicina basata sulle prove, secondo la definizione dei suoi fondatori, è «l'integrazione delle migliori prove di efficacia clinica con l'esperienza e l'abilità del medico e i valori del paziente».**

L'**evidence based medicine** (**EB**) propone di integrare:

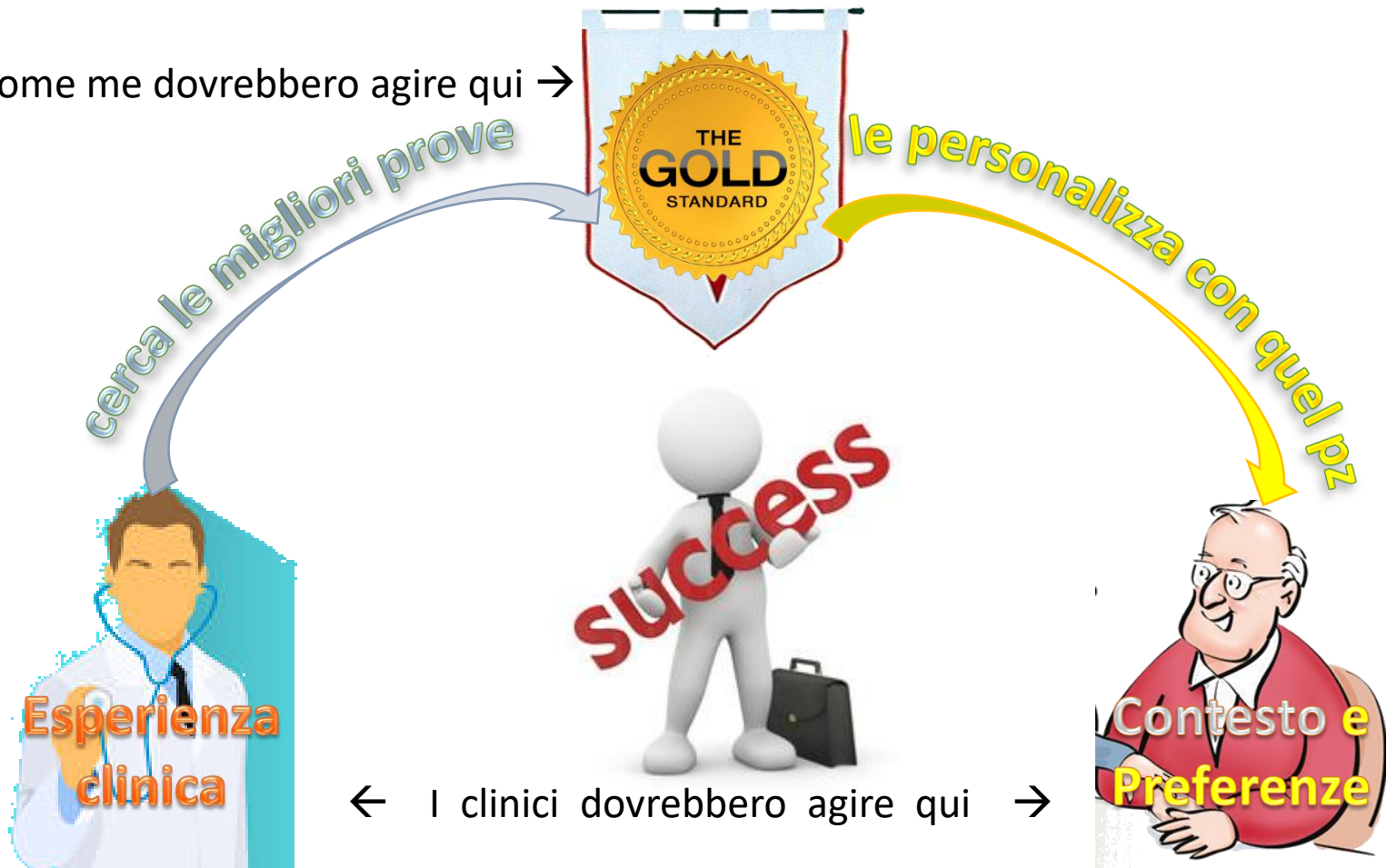
- le **migliori prove scientifiche** (da revisioni sistematiche delle ricerche più valide)
- con l'**esperienza clinica individuale** del medico
- e con il **contesto**, e con **caratteristiche individuali** e **preferenze dell'assistito**.



L' **evidence based medicine** (**EB**) propone di integrare:

- le **migliori prove scientifiche** (da revisioni sistematiche delle ricerche più valide)
- con l' **esperienza clinica individuale** del medico
- e con il **contesto**, e con **caratteristiche individuali** e **preferenze dell'assistito**.

Quelli come me dovrebbero agire qui →



14.8. Lo stesso art. 2 del d.l. l. n. 23 del 1998, conv. con mod. in l. n. 94 del 1998, sopra richiamato, **consente al medico l'utilizzo di farmaci *off label* qualora il medico stesso ritenga, in base a dati documentabili, che il paziente non possa essere utilmente trattato con medicinali per i quali sia già approvata quella indicazione terapeutica o quella via o modalità di somministrazione e «purché tale impiego sia noto e conforme a lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale».**

14.9. E d'altro canto nemmeno va trascurata l'ulteriore disposizione, prevista dall'art. 2, comma 348, della l. n. 244 del 2007 (legge finanziaria 2008) – v., sul punto, Corte cost., 12 gennaio 2011, n. 8 – secondo **cui l'indicazione terapeutica *off-label* del farmaco da parte del medico curante non è possibile «qualora per tale indicazione non siano disponibili almeno dati favorevoli di sperimentazione clinica di fase seconda».**

‘Almeno 1 RCT di fase II’ è una pretesa elevata? No, è il minimo!

Gli **studi clinici controllati randomizzati (RCT)** sono un tipo di studio sperimentale utilizzato per valutare l'efficacia di un trattamento in una popolazione specifica.

- **Fase 1:** Si stabilisce la **dose tollerata** e gli **effetti tossici** di un nuovo farmaco su animali.
- **Fase 2:** Si **verifica l'efficacia** del trattamento su un gruppo maggiore di pazienti, con un numero inferiore a 100.
- **Fase 3:** Si **confronta il nuovo farmaco con un trattamento esistente o un intervento ritenuto efficace.**

Gli RCT sono considerati il **gold standard** per la valutazione clinica, poiché minimizzano i bias e garantiscono la cecità tra i gruppi di trattamento.

15.1. Ora non vi è dubbio che il singolo medico, nel prescrivere un farmaco, possa discostarsi dalle Linee guida, senza incorrere in responsabilità (anzitutto penale, come si è visto sopra, rammentando gli orientamenti della Cassazione in materia), **purché esistano solide o, quantomeno, rassicuranti prove scientifiche di sicurezza ed efficacia del farmaco prescritto, sulla base dei dati scientifici, pur ancora parziali o incompleti, ai quali possa ricondurre razionalmente il proprio convincimento prescrittivo rispetto alla singolarità del caso clinico.**

15.2. La prescrizione del farmaco anche nell'attuale emergenza epidemiologica, e tanto più nell'ovvia assenza di prassi consolidate da anni per la solo recente insorgenza della malattia, deve fondarsi su un serio approccio scientifico e **non può affidarsi a improvvisazioni** del momento, **a intuizioni casuali** o, **peggio, a una aneddotica insuscettibile di verifica e controllo da parte della comunità scientifica** e, dunque, a valutazioni **foriere di rischi mai valutati prima rispetto all'esistenza di un solo ipotizzato, o auspicato, beneficio.**

15.3. Non si vuol negare che l'esperienza clinica dei singoli medici a livello territoriale sia preziosa e fondamentale per la ricerca scientifica nella lotta contro il Sars-CoV- 2, anzi, ma proprio per questo i risultati e i dati di questa esperienza non possono essere sottratti ad un rigoroso approccio scientifico che consenta, anche in condizioni di emergenza epidemiologica, di valutare comunque la sicurezza e l'efficacia del farmaco, non affidabile certo individualmente e solamente al buon senso o addirittura al caso.

15.6. Come questo Consiglio di Stato ha pure chiarito, **la libertà della scienza non vuol dire anarchia del sapere applicato dal medico al paziente** (Cons. St., sez. III, 20 ottobre 2021, n. 7045) e il fondamentale incontro, di cui si è detto, tra l'autonomia professionale del medico e l'autodeterminazione terapeutica del paziente, nell'individuazione della cura adatta, **non può schiudere la strada a un pericoloso, e incontrollabile, relativismo terapeutico, ove è cura tutto ciò che il singolo medico o il singolo paziente o entrambi, di comune accordo e, dunque, sulla base di un consenso disinformato, credono sia tale, sulla base di supposizioni o credenze non verificabili alla stregua di criteri oggettivi e, dunque, non falsificabili da nessuno e, in ultima analisi, insindacabili.**

ad esempio paracetamolo o FANS in caso di febbre o dolori articolari o muscolari») – raccomandano indifferentemente i due farmaci, riferendosi per lo più genericamente ad antipiretici antiinfiammatori, lasciando al medico l'opportunità di scegliere sulla base della valutazione dei singoli casi.

22.3. La descrizione delle esperienze dei singoli medici, tuttavia, ove non esitata nella conduzione di studi clinici idonei, non può rappresentare il presupposto scientifico su cui basare scelte di tipo regolatorio e raccomandazioni per la pratica clinica poiché **solo gli studi clinici randomizzati e controllati consentono di ottenere informazioni attendibili in merito all'efficacia e alla sicurezza dei farmaci.**

in primo grado dagli odierni appellati, comunque infondato anche nel merito, non ravvisandosi nella circolare, qui contestata, alcun profilo di manifesta irragionevolezza o erroneità, per tutte le ragioni esposte, **ferma rimanendo l'autonomia prescrittiva dei singoli medici di medicina generale**, nei termini che si sono sopra precisati.

Criteri di massima di selezione di prodotti e principi attivi:



Oltre a una decina di principi attivi rispondono a tutti i requisiti, ma oggi abbiamo tempo solo di analizzare i FANS, e di capire perché **non** li rispettano

estratto da:

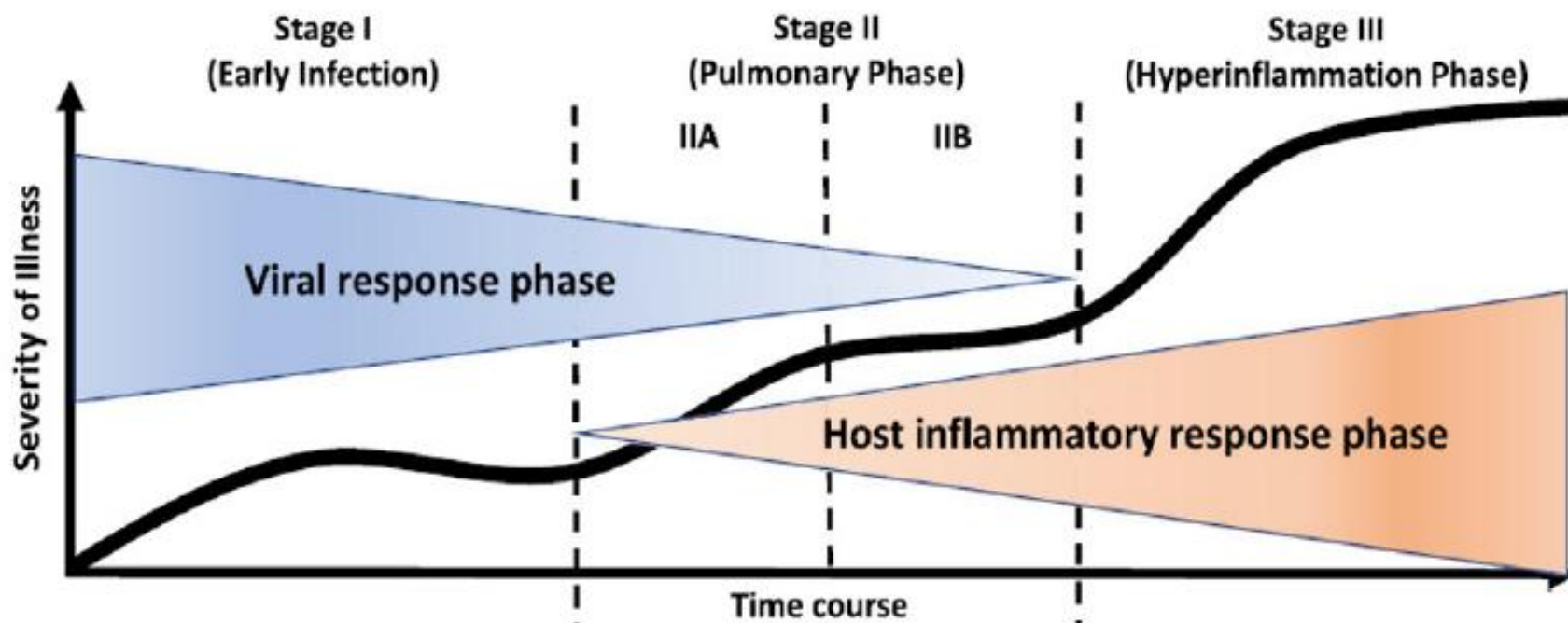


Uso delle eparine nei pazienti adulti con COVID-19

Ultima versione: 24/11/2020

AIFA dunque riconosce che nella 1° fase l'obiettivo è contenere la crescita virale, e febbre e infiammazione sono difese evolutive a ciò preposte!

Mentre le scelte terapeutiche della prima fase e della seconda fase iniziale (IIA) dovrebbero mirare al contenimento della crescita virale, nella seconda fase avanzata (IIB) e nella terza fase della malattia l'obiettivo dovrebbe essere il contenimento dell'iperinfiammazione e delle sue conseguenze.



?

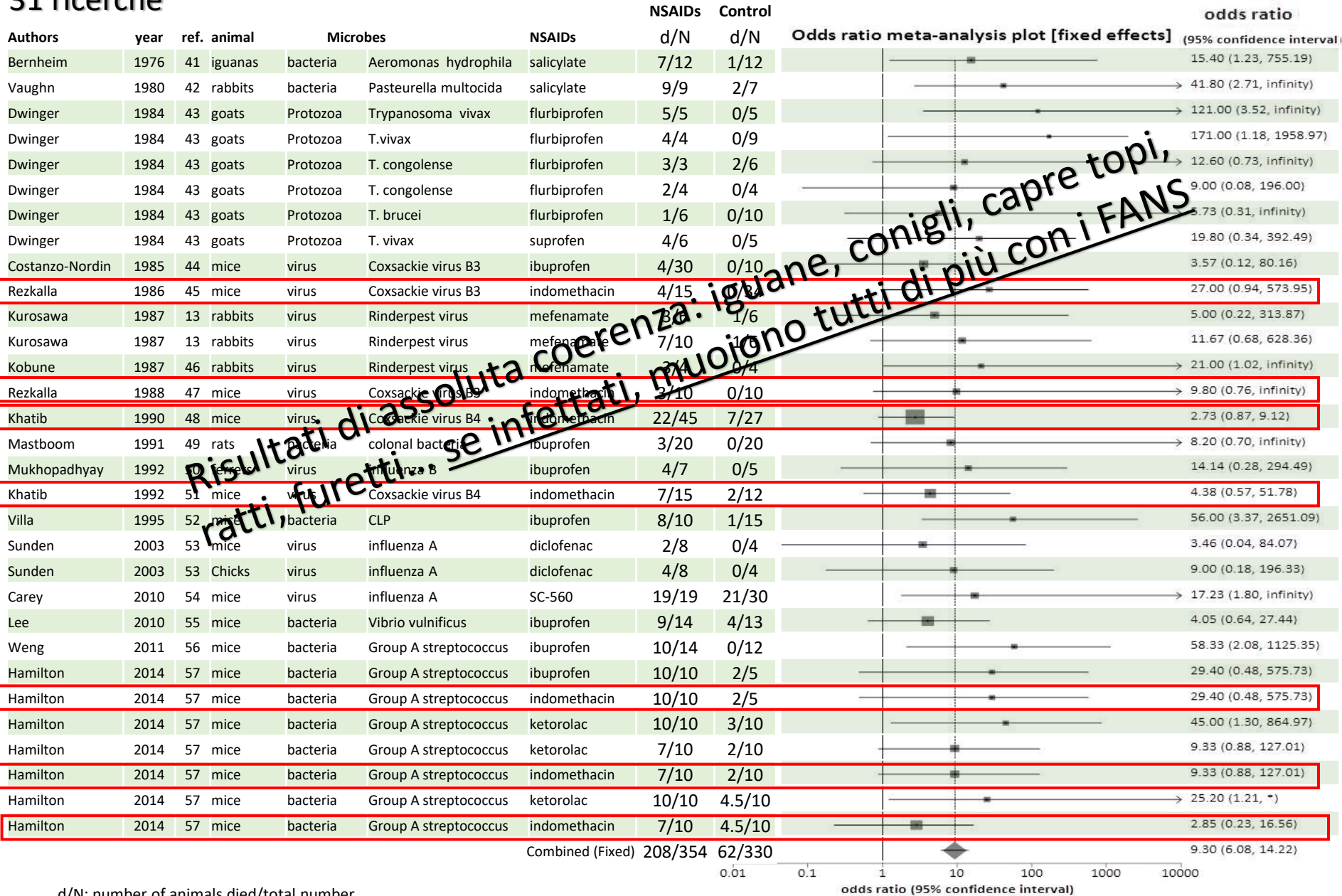
Il medico lo vede
sudato, sofferente,
ma **scambia l'effetto
per una patologia...**





Figure 1: Effects of NSAIDs on mortality of infected animals

31 ricerche



d/N: number of animals died/total number

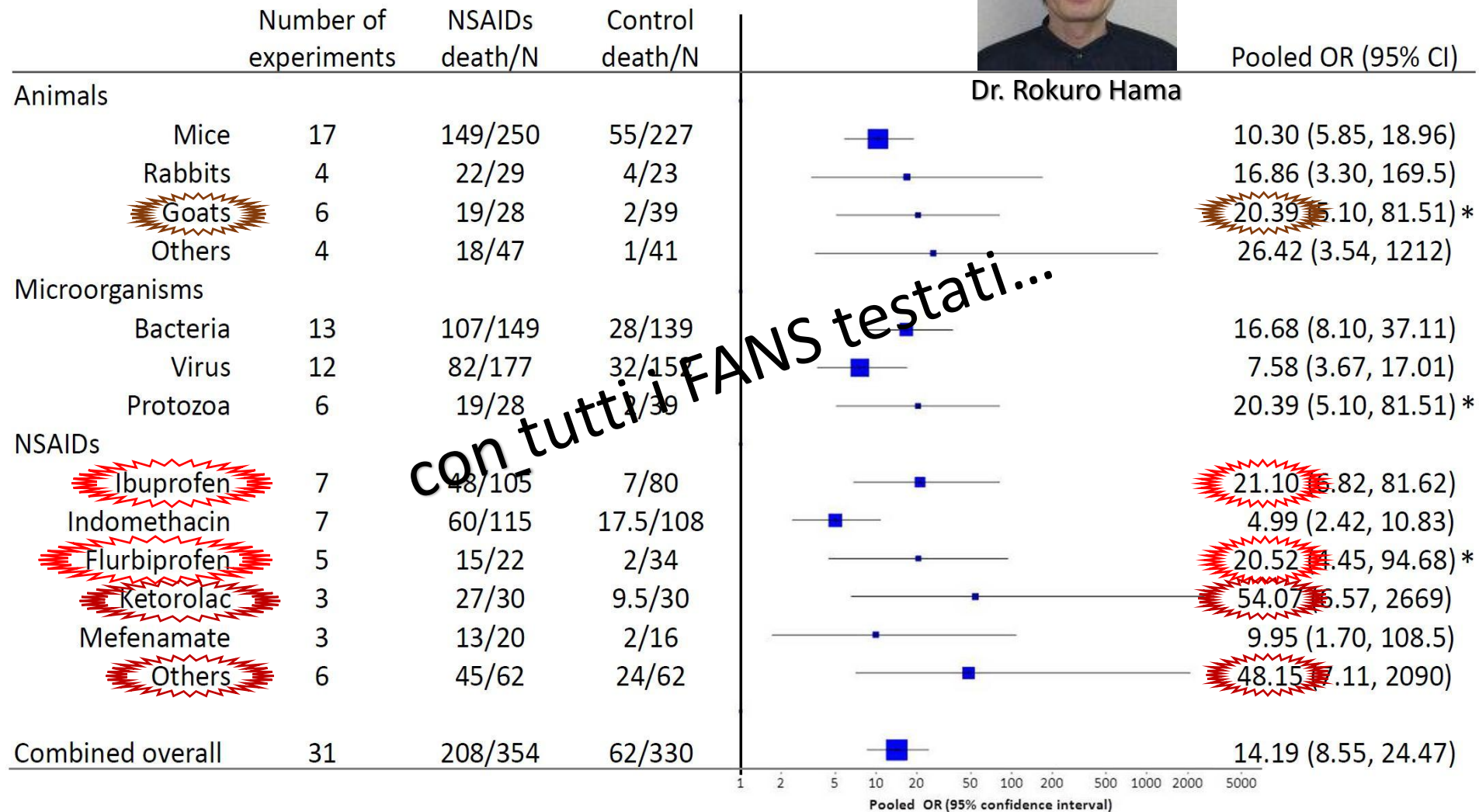
CLP: coecal ligation and puncture

Combined OR by fixed effects, conditional maximum likelihood =14.19, 95%CI: 8.55, 24.47, p<0.0001, I₂=0%

Figure 2: Any NSAIDs increase mortality of any animals infected with any microorganisms



Dr. Rokuro Hama



Convinzione diffusa: «COVID-19 è molto diversa dalle normali malattie virali respiratorie [*ndr: non è così vero**, salvo per la maggior gravità delle prime varianti, grazie a probabili manipolazioni in Biolab...] perché il suo aggravamento è dovuto a una sindrome di eccessiva infiammazione e coagulazione [*ndr: anche questa proprietà non è così esclusiva della COVID-19, v. slide seguente*], per cui i farmaci più indicati sarebbero anti-infiammatori e non solo analgesici o antipiretici»

Questa affermazione, però, **non** è supportata da chiare prove nei primi giorni di infezione (salvo ad oggi per indometacina), e può esporre non solo ai rischi dei FANS, in media ancor maggiori di quelli di paracetamolo, e possibili anche per brevi tempi di utilizzo,

ma potrebbe persino contrastare le difese iniziali dell'organismo, che hanno consentito per 3 milioni di anni alla specie umana di sopravvivere a tante infezioni (pur senza antibiotici né FANS...).

Il loro impiego può trovare un razionale (da confermare con RCT clinici), ma **non** nei primi giorni, salvo forse in soggetti con stato infiammatorio di base già molto disregolato.

* I sintomi **tipici** di COVID-19....

febbre, tosse, dispnea, brividi, tremore, dolori muscolari, cefalea, mal di gola, perdita acuta di olfatto o gusto...

.... sono comuni a quasi tutte le sindromi influenzali!



Risks of major arterial and venous thrombotic diseases after hospitalisation for influenza, pneumonia, and COVID-19: A population-wide cohort in 2.6 million people in Wales

In a population-wide cohort of linked Welsh health data of adults, we calculated the incidence of arterial and venous thrombosis after hospitalisation for COVID-19 (2020-2021)... We then repeated this analysis for hospitalisation for pneumonia or influenza in a separate cohort (2016-2019).



Results: For the first arterial thrombosis, the aHRs were **3.80** (95 % CI: 2.50-5.77) between days 1-7, **5.24** (4.21-6.51) between weeks 2-4, **2.12** (1.72-2.60) between weeks 5-16, and **1.60** (1.38-1.86) between weeks 17-75 after hospitalisation for **COVID-19**. The corresponding aHRs after hospitalisation for **pneumonia/influenza** were: **5.42** (4.35-6.75), **3.87** (3.32-4.49), **1.96** (1.74-2.21), and **1.41** (1.30-1.53).

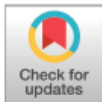
For first venous thrombosis, aHRs were **7.47** (3.56-15.7) between days 1-7, **22.6** (17.5-29.1) between weeks 2-4, **6.58** (4.98-8.68) between weeks 5-16, and **2.25** (1.67-3.02) between weeks 17-75 after hospitalisation for **COVID-19**. The corresponding aHRs after hospitalisation for **pneumonia/influenza** were: **15.1** (10.3-22.0), **11.8** (9.23-15.1), **5.80** (4.75-7.08), and **1.89** (1.57-2.29).

Conclusions: Both hospitalisation for COVID-19 and pneumonia/influenza increase the risk of arterial and venous thrombosis.

Un editoriale sul BMJ⁶² ha sostenuto invece

BMJ 2020;368:m1185 doi: 10.1136/bmj.m1185 (Published 27 March 2020)

Page 1 of 2



EDITORIALS

Non-steroidal anti-inflammatory drugs and covid-19

Extra risk is plausible on current balance of evidence

Paul Little *professor of primary care research*

University of Southampton, Southampton, UK

(del 2013 e 2016), nel contesto delle cure primarie.

(NB: RCT o *studi clinici randomizzati controllati* sono

le ricerche con il massimo di validità, il gold standard per l'efficacia delle cure).

Il primo aveva randomizzato quasi 900 pazienti con infezioni respiratorie al consiglio di assumere paracetamolo, ibuprofene o entrambi.⁶³

Si sono documentate riconsultazioni con **sintomi nuovi o non risolti** nel 12% del gruppo paracetamolo, nel **20% di quello ibuprofene** (RR aggiustato: **+67%**)

Il gruppo ibuprofene ha avuto 11 complicazioni: meningite, polmonite, tonsillite, 3 sinusiti, 3 otiti medie e progressione o non risoluzione di altre due.

che l'insieme delle prove rende plausibile un rischio aggiuntivo, di ibuprofene e dei FANS, richiamando **due ampi RCT pragmatici**

BMJ Open Primary care randomised controlled trial of a tailored interactive website for the self-management of respiratory infections (Internet Doctor)



Paul Little,¹ Beth Stuart,¹ Panayiota Andreou,¹ Lisa McDermott,¹ Judith Joseph,² Mark Mullee,³ Mike Moore,¹ Sue Broomfield,¹ Tammy Thomas,¹ Lucy Yardley²

Little P, et al. *BMJ Open* 2016;**6**:e009769.

Un secondo RCT su >3.000 pazienti nelle cure primarie ha indirizzato metà a un sito web con consigli sull'autogestione di infezioni respiratorie, e l'uso di FANS. ⁶⁴

Nell'analisi multivariata, **quelli con infezioni respiratorie e accesso al sito hanno avuto malattie più lunghe** dei controlli senza accesso, con **più giorni di malattia (+ 0,52) con sintomi abbastanza gravi o peggio**.

Escludendo le pagine web che consigliavano ibuprofene, l'effetto era attenuato (ma anche con paracetamolo andavano in tendenza peggio)



I due RCT supportano il fatto che i **FANS nelle infezioni respiratorie possano prolungare la malattia o dare complicazioni**. L'autore conclude che "l'uso regolare di FANS non dovrebbe *probabilmente* essere raccomandato come prima linea per i sintomi della COVID-19". ⁶²



RESEARCH

Ibuprofen, paracetamol, and steam for patients with respiratory tract infections in primary care: pragmatic randomised factorial trial

OPEN ACCESS

Paul Little *general practitioner and professor of primary care research*, Michael Moore *general*

Il paracetamolo *non* migliora il decorso di comuni infezioni respiratorie: nell'ampio RCT,⁶⁴ il gruppo randomizzato al sito che consigliava paracetamolo/ibuprofene ha avuto **esiti peggiori**,

che sono risultati **solo attenuati** (non rovesciati!) in chi è stato indirizzato al **paracetamolo**:

durata di **malattia +0,22 giorni** (n.s.), **con sintomi abbastanza gravi o peggio +0,36 giorni** (significatività borderline), benché il confronto fosse con un gruppo con cure correnti, dove pure avranno usato paracetamolo, anche se in modo meno sistematico.

Interventi: in attesa di più forti prove di diverso segno, quelle esistenti e il modello immunologico descritto¹ suggeriscono di **rispettare la febbre all'inizio di una COVID-19**, a maggior ragione perché **l'usatissimo paracetamolo sembra meno sicuro di quanto si pensi.**^{71,72}

Ibuprofen, paracetamol, and steam for patients with respiratory tract infections in primary care: pragmatic randomised factorial trial

 OPEN ACCESS

Paul Little *general practitioner and professor of primary care research*, Michael Moore *general practitioner and reader in primary care*, Joanne Kelly *senior trial manager*, Ian Williamson *general*

Results Neither advice on dosing nor on steam inhalation was significantly associated with changes in outcomes.

Consiglio suffumigi:
5' x 3 al giorno

Ma sono **tornati a visita per sintomi nuovi o non risolti o complicazioni**:

- **12%** di chi ha ricevuto il consiglio di **paracetamolo**,
- **20%** di chi ha ricevuto consiglio di **ibuprofene** (**RR** corretto vs paracetamolo **1,67**, 1,12-2,38),
- ma **nes-su-no di chi ha fatto suffumigi** (anche se dai diari il 2% ha dichiarato lieve eritema per il vapore caldo)





Heated, humidified air for the common cold (Review)

Singh M, Singh M, Jaiswal N, Chauhan A

Singh M, Singh M, Jaiswal N, Chauhan A.

Heated, humidified air for the common cold.

Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 8. Art. No.: CD001728.

DOI: [10.1002/14651858.CD001728.pub6](https://doi.org/10.1002/14651858.CD001728.pub6).

6 RCT da 5 pubblicazioni per 387 partecipanti. Per miglioramento sintomi, l'analisi a effetti fissi ha dato **OR 0,30** (0,16-0,56), a effetti random **OR 0,22** (0,03-1,95).

Nessuno studio ha mostrato peggioramento dei sintomi clinici, ma la loro risoluzione non ha raggiunto la significatività statistica (**OR 0,58**; 0,28-1,18).

Uno studio sulla **diffusione virale** nei lavaggi nasali non trovato differenze significative a favore del trattamento (ma in tendenza sì: **OR 0,47**; 0,28-1,18).

Effetti avversi minori: un po' di fastidio.

A SIMPLE, HOME-THERAPY ALGORITHM TO PREVENT
HOSPITALIZATION FOR COVID-19 PATIENTS:
A RETROSPECTIVE OBSERVATIONAL MATCHED-COHORT STUDY

Brief title:
COVID-19 home therapy

COVER

Antinfiammatori a dose piena,
senza perder tempo...?!?

FREDY SUTER MD¹, ELENA CONSOLARO MD², STEFANIA PEDRONI MD², CHIARA MORONI MD²,
ELENA PASTÒ MD², MARIA VITTORIA PAGANINI MD², GRAZIA PRAVETTONI MD³,
UMBERTO CANTARELLI MD⁴, NADIA RUBIS RES NURSE⁵, NORBERTO PERICO* MD⁵,
ANNALISA PERNA MSc⁵, TOBIA PERACCHI STATSciD⁵, PIERO RUGGENENTI* MD^{1,5},
GIUSEPPE REMUZZI*MD⁵,

90 pz con Covid-19 lieve hanno accettato trattamento domiciliare secondo un algoritmo
(*nimesulide* 200 mg, o *celecoxib* 400 mg, o *ASA* 1000 mg x max 12 giorni + *IPP*.
desametazone x febbre o dolori muscolari persistenti o lieve aumento indici infiammatori,
o tosse o desaturazione <94-92% // ev. anticoagulanti o antibiotici (*azitromicina*))

90 pz controllo retrospettivo, con vigile attesa e paracetamolo.

Obiettivo primario: risoluzione dei sintomi maggiori (ipotesi: 5 gg. meno in gruppo controllo)

Risultati: significativo aumento tempo di risoluzione sintomi maggiori (18 vs 14 gg.), però tra i
10 obiettivi secondari, solo 2 pz sono stati ricoverati, vs 13 nel **controllo** (**ma aveva 37%
di dispnea alla baseline**, vs **solo 20% nel gruppo sperimentale**).

Correggendo per confronti multipli, la differenza in ricoveri non è più significativa).

Alberto Donzelli

Full-dose NSAIDs at the first sign of respiratory infection?

In their Review article in *The Lancet Infectious Diseases*, Norberto Perico and colleagues¹ recommend administration of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) at the first sign of respiratory infection, without waiting for a confirmation of COVID-19. This recommendation contradicts both the ritual assertion that inflammation initially plays a defensive role against infections, and the results of two large randomised controlled trials showing an unfavourable and unsafe role of ibuprofen in managing respiratory infections.²



Published Online
September 14, 2022
[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00612-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00612-0)
For monkeypox case count see
<https://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/response/2022/world-map.html>

Piero Ruggenti, Norberto Perico,
*Giuseppe Remuzzi

Authors' reply

We appreciate the comments on our Review article¹ from Alberto Donzelli. We agree that inflammation plays an initial and defensive role in fighting infection. The question is how you define "initial". When symptoms manifest, inflammation might already be there, possibly for a few days. Our objective is to inhibit the hyperinflammation that invariably follows and is responsible for functional impairment in the lung and other organs.

Donzelli refers to a randomised controlled trial showing that the use of ibuprofen is unsafe and has unfavourable outcomes in respiratory infections; however, the study in question was published in 2016, well before the COVID-19 pandemic, and was designed to assess the effectiveness of an internet-delivered intervention.⁶¹

The authors acknowledge the more convincing data available for indometacin, the only NSAID to be successfully tested in a randomised controlled trial (against paracetamol),³ with in-vitro antiviral effects against several viruses and SARS-CoV-2,¹ and outperforming a matched group of celecoxib users in a real-world dataset.⁴ Nevertheless,

their recommended NSAIDs for early COVID-19 symptoms in adults include nimesulide, celecoxib (which has not been successfully tested in randomised controlled trials), ibuprofen (with unfavourable results in randomised controlled trials for respiratory infections),² and aspirin (for which an ineffective randomised controlled trial is cited,¹ which was associated with safety problems, as well as other uncited null randomised controlled trials), rather than indometacin.

With regard to indometacin, Donzelli refers to a randomised controlled trial involving patients admitted to hospital, a different setting from ours; moreover, at the time when our studies were designed, this information was simply not available.

Concerning nimesulide and celecoxib, which are recommended in the absence of any successful randomised controlled trials, it is important to bear in mind that we need data in order to create the theoretical basis for a randomised controlled trial, and this is exactly what we have done with our two previous studies.^{2,3}

Re: Question

Da: Krishnakumar R <rkkumar@iitm.ac.in>**Inviato:** giovedì 29 luglio 2021 19:49**A:** Donzelli Alberto <ADonzelli@ats-milano.it>**Oggetto:** Re: Question

People had symptoms for two days and come to the hospital. They are subjected to RT PCR. Then if they give the consent, they are taken for the study and randomised. The therapy starts at that time.

There is so much fear that people immediately come to the hospital at the onset of symptoms

We only hope this drug is accepted for treatment.

May I know your opinion.

Regards

R. Krishna Kumar

Institute Professor

Perry L Blackshear Chair (2016 - 2021)

Indian Institute of Technology Madras

India

From: Donzelli Alberto <ADonzelli@ats-milano.it>**Sent:** Thursday, July 29, 2021 11:12:17 PM**To:** Krishnakumar R**Subject:** R: Question

Thank you!

If I understand correctly, in the first two days of symptoms suggestive of Covid-19 (quite mild) people was hospitalized, randomized and started to take either paracetamol or indomethacin, together with about other six standard therapies (Table 2).

Or: the patients started to take systematically either paracetamol or indomethacin in about two days from the hospital admission, having they first spent some days at home?

I apologize for asking this clarification

Alberto Donzelli, MD

Dunque anche con indometacina non erano casi severi (oggi sarebbero stati domiciliari), e indometacina si è data nel 3° g. di sintomi



Contents lists available at ScienceDirect

EClinicalMedicine

journal homepage: <https://www.journals.elsevier.com/eclinicalmedicine>

Research Paper

A simple, home-therapy algorithm to prevent hospitalisation for COVID-19 patients: A retrospective observational matched-cohort study

Fredy Suter^a, Elena Consolaro^b, Stefania Pedroni^b, Chiara Moroni^b, Elena Pastò^b, Maria Vittoria Paganini^b, Grazia Pravettoni^c, Umberto Cantarelli^d, Nadia Rubis^e, Norberto Perico^{e,1,*}, Annalisa Perna^e, Tobia Peracchi^e, Piero Ruggerenti^{a,e,1}, Giuseppe Remuzzi^{e,1}

^a Azienda Socio-Sanitaria Territoriale (ASST) Papa Giovanni XXIII, Bergamo, Italy

^b ATS Insubria, Varese, Italy

^c Ospedale Circolo di Busto Arsizio, Varese, Italy

^d ASL Teramo, Teramo, Italy

^e Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Bergamo, Italy

COVER

Lo stesso primo studio retrospettivo del Prof. Remuzzi (COVER) lo conferma di fatto, avendo mostrato **nella media** dei 90 partecipanti **con FANS** dati ai primi sintomi **non** la riduzione della **durata dei sintomi maggiori** (dagli autori posta come

obiettivo primario), ma un loro **aumento significativo di 4 giorni** rispetto al gruppo di controllo dei 90 che hanno usato soprattutto paracetamolo: “**Primary outcome was time to resolution of major symptoms...**

The median [IQR] time to resolution of major symptoms was 18 [14-23] days in the ‘recommended schedule’ cohort and 14 [7-30] days in the matched ‘control’ cohort (p = 0.033).”).

Demographic and early symptoms associated with COVID-19 illness in the two treatment cohorts. ...il gruppo di controllo partiva peggio...

	Overall (n = 180)	Recommended treatment cohort (n = 90)	Control cohort (n = 90)	SMD (95% CI)	P value
...		↓	↓		
Dispnea	51 (28,33%)	18 (20%)	33 (37%)	-0,167 (-0,296; -0,037)	0,020
...					
Diarrea	40 (22,22%)	13 (14%)	27 (30%)	-0,156 (-0,275; -0,036)	0,019



Research Paper

A simple, home-therapy algorithm to prevent hospitalisation for COVID-19 patients: A retrospective observational matched-cohort study

Fredy Suter^a, Elena Consolaro^b, Stefania Pedroni^b, Chiara Moroni^b, Elena Pastò^b, Maria Vittoria Paganini^b, Grazia Pravettoni^c, Umberto Cantarelli^d, Nadia Rubis^e, Norberto Perico^{e,1,*}, Annalisa Perna^e, Tobia Peracchi^e, Piero Ruggerenti^{a,e,1}, Giuseppe Remuzzi^{e,1}

COVER

age-, sex-, and comorbidities-matched patients who received other therapeutic regimens. Primary outcome was time to resolution of major symptoms. Secondary outcomes included prevention of hospitalisation. Analyses were by intention-to-treat. The median [IQR] time to resolution of major symptoms was 18 [14–23] days in the 'recommended schedule' cohort and 14 [7–30] days in the matched 'control' cohort ($p = 0.033$). Other symptoms persisted in a lower percentage of patients in the 'recommended' than in the 'control' cohort.

Il trattamento con FANS ha allungato in modo significativo la durata dei sintomi maggiori, soprattutto negli anziani

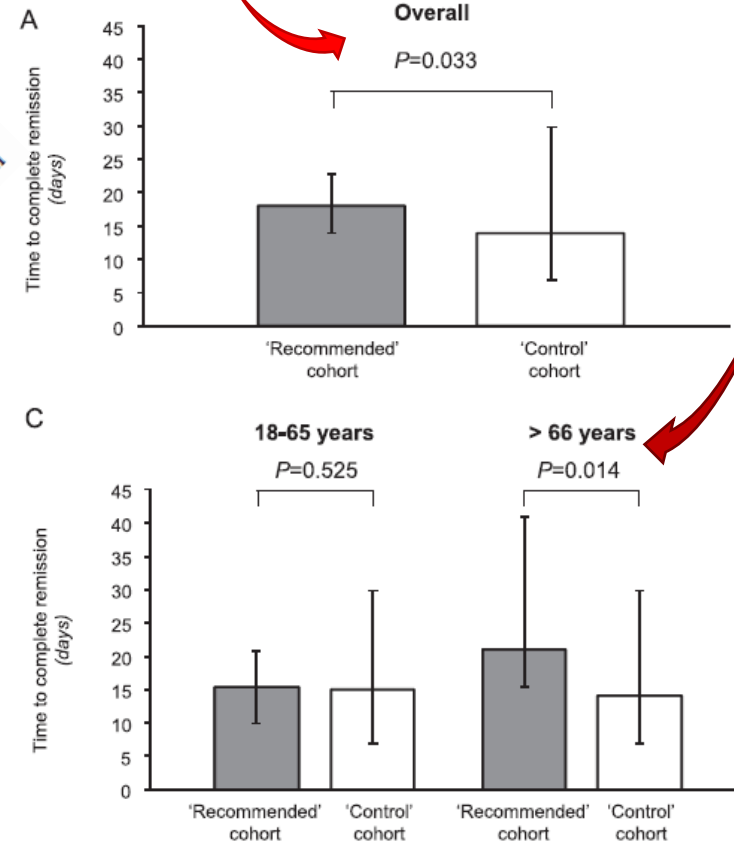


Fig. 1. Time to complete remission. Time to complete remission in the two treatment cohorts (primary outcome, Panel A), in the two treatment cohorts according to sex (Panel B), and in the two treatment cohorts according to age range (Panel C). Data are median and interquartile range. Grey histograms, 'recommended treatment' cohort; white histograms, 'control' cohort. Between-group differences were assessed by Mann–Whitney test.

Salvato in questo PC



A Home-Treatment Algorithm Based on Anti-inflammatory Drugs to Prevent Hospitalization of Patients With Early COVID-19: A Matched-Cohort Study (COVER 2)

OPEN ACCESS

Edited by:

Longxiang Su,
Peking Union Medical College
Hospital (CAMS), China

Elena Consolaro¹, Fredy Suter², Nadia Rubis^{3*}, Stefania Pedroni¹, Chiara Moroni¹,
Elena Pastò¹, Maria Vittoria Paganini¹, Grazia Pravettoni⁴, Umberto Cantarelli⁵,
Norberto Perico^{3†}, Annalisa Perna³, Tobia Peracchi³, Piero Ruggerenti^{2,3†} and
Giuseppe Remuzzi^{3†}

cohort) the onset of COVID-19 symptoms occurred **between late February and July 2020**, and in the other 5 participants between September 2020 and January 2021... treated at home by their family physicians with drug regimens that were not necessarily guided by those proposed in the recommendation algorithm.

The cohorts were **comparable** in age-, sex-, and comorbidities-matched (**?!).**

Ma l'angoscia dei pz nel 1° semestre 2020 era ben maggiore vs quella di pz nel 2021!

The rate of resolution of **major symptoms was numerically**—but not significantly—**higher in the “recommended”** than in the “control” cohort (**97.2** vs. 93.5%).

One (0.9%) patient in the “recommended” cohort and 12 (11.1%) in the ‘control’ cohort were admitted to hospital ($P = 0.0136$). Only 9.8 patients needed to be treated with the recommended algorithm to prevent one hospitalization.

Eight family doctors reported treating 108 consenting patients with early COVID-19 symptoms at home **between January 2021 and May 2021**, according to the proposed recommended algorithm.

In 103 of 108 matched (**?!)** subjects identified in the ORIGIN dataset (“**control**”

TABLE 1 | Demographics and early symptoms associated with COVID-19 illness in the two treatment cohorts.

	Overall (n = 216)	Recommended treatment cohort (n = 108)	Control cohort (n = 108)	P-value
....				
Comorbidities, n (%)				
Cardiovascular disease	19 (8.80)	8 (7.41)	11 (10.18)	0.652
Hypertension	51 (23.61)	23 (21.30)	28 (25.93)	0.522
Diabetes mellitus	5 (1.85)	1 (0.93)	4 (3.70)	0.369
Overweight/obesity*	33 (15.28)	11 (10.18)	22 (20.37)	0.057
Chronic kidney disease	1 (0.46)	1 (0.93)	0 (0)	1.000
Early symptoms, n (%)				
Fever	154 (71.30)	76 (70.37)	78 (72.22)	0.880
Myalgia	110 (50.92)	52 (48.15)	58 (53.70)	0.496
Arthralgia	37 (17.13)	33 (30.55)	4 (3.70)	0.001
Tiredness/exhaustion	157 (72.68)	74 (68.52)	83 (76.85)	0.222
Dyspnea	62 (28.70)	28 (25.93)	34 (31.48)	0.452
Chest pain	32 (14.81)	14 (12.96)	18 (16.67)	0.566
Headache	87 (40.28)	46 (42.59)	41 (37.96)	0.579
Lack of appetite	64 (29.63)	26 (24.07)	38 (35.18)	0.101
Cough	117 (54.17)	65 (60.18)	52 (48.15)	0.101
Sore throat	57 (26.39)	35 (32.41)	22 (20.37)	0.063
....				
Anosmia	88 (40.74)	37 (34.26)	51 (47.22)	0.071
Ageusia	102 (47.22)	42 (38.89)	60 (55.55)	0.020

Come se già non bastasse, anche COVER 2 aveva gruppi sbilanciati, e il gruppo di controllo partiva peggio, con:

un po' più di malati cardiovascolari
di ipertesi
di diabetici
il **doppio di obesi**

signif. < artralgia (altri virosi banali?)
ma un po' più di stanchezza grave
un po' più di dispnea

un po' < tosse (gli altri virosi banali?)
un po' < mal di gola (« « « « ?)

ma nettamente **più anosmia**
e **significativamente più ageusia**

Home as the new frontier for the treatment of COVID-19: the case for anti-inflammatory agents

Norberto Perico*, Monica Cortinovis*, Fredy Suter*, Giuseppe Remuzzi

Lancet Infect Dis 2022, Aug 25

Questa raccomanda FANS ai primi sintomi di infezioni respiratorie, prima di confermare COVID-19. Ciò contraddice la diffusa affermazione che l'infiammazione è all'inizio utile contro le infezioni, e **due grandi RCT** (*Little, BMJ 2013 e BMJ Open 2016*) che dimostrano che **ibuprofene ha fatto anche peggio di paracetamolo nelle infezioni respiratorie**.

Gli autori confermano dati più convincenti su **indometacina**, l'**unico FANS con un RCT di successo contro COVID-19**, effetti **antivirali in vitro**, e **che ha battuto celecoxib in un confronto osservazionale** nel mondo reale (v. in seguito).

Sorprendentemente, però, raccomandano altri FANS ai primi sintomi respiratori negli adulti: **nimesulide** (che ha solo *ipotesi* sul meccanismo d'azione), **celecoxib** (pure), **ibuprofene** (con RCT contrari, forse non noti agli autori), **aspirina** (di cui citano un [grande] RCT su ricoverati, senza efficacia e con eccesso significativo di sanguinamenti, e non citano altri due RCT nulli, uno a domicilio, pure **con eccessi di sanguinamenti**),

ma dimenticano indometacina...

Ibuprofen for COVID-19: real-time meta-analysis of 13 studies

@CovidAnalysis, February 2026, Version 11



PDF

All
Studies

All
Treatments

Feedback

Abstract

Meta-analysis using the most serious outcome reported shows 0% [-9-9%] lower risk, without reaching statistical significance.

4 studies from 4 independent teams in 4 countries show significant benefit.

Concerns have been raised over potential harm with the use of ibuprofen for COVID-19¹ due to the suppression of beneficial immune and inflammatory responses during early infection, ACE2 upregulation, and delaying further care. There is limited clinical data currently, especially with regard to acute usage at onset of infection, however current results suggest harm with early treatment and benefit with late treatment.

No treatment is 100% effective. Protocols combine safe and effective options with individual risk/benefit analysis and monitoring. Other treatments are more effective. All data and sources to reproduce this analysis are in the appendix.

Serious Outcome Risk



Control



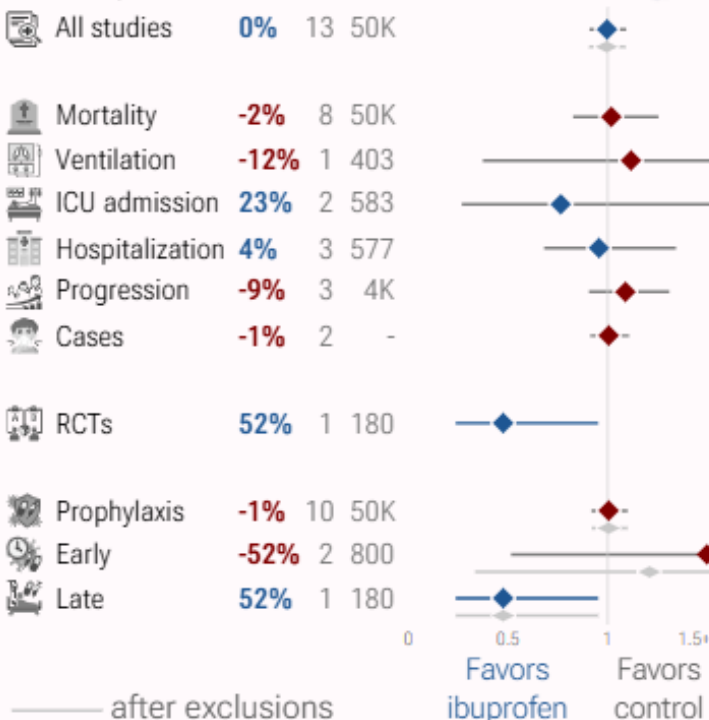
Ibuprofen

Ibuprofen for COVID-19

Improvement, Studies, Patients			
All studies	0%	13	50K
Mortality	-2%	8	50K
Ventilation	-12%	1	403
ICU admission	23%	2	583
Hospitalization	4%	3	577
Progression	-9%	3	4K
Cases	-1%	2	-
RCTs			
Prophylaxis	-1%	10	50K
Early	-52%	2	800
Late	52%	1	180

c19early.org
February 2026

Relative Risk



6 aspirin COVID-19 RCT mortality results

c19early.org
January 2026



Fig. 17. Random effects meta-analysis for RCT mortality results.

I risultati per aspirina non sono molto favorevoli, come invece poteva far pensare il suo *razionale* fisiopatologico, anche se non è stata ben esplorata in fase precoce.

Tuttavia il razionale fisiopatologico non dev'essere sopravvalutato, anche dopo le sorprese del grande RCT ASPREE...



ESC

European Society
of CardiologyEuropean Heart Journal (2025) 46, 4410–4422
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf514>

CLINICAL RESEARCH

Clinical trials

Aspirin, cardiovascular events, and major bleeding in older adults: extended follow-up of the ASPREE trial

Rory Wolfe ^{1,*}, Jonathan C. Broder ¹, Zhen Zhou ¹, Anne M. Murray ^{2,3},

Research question

Older adults,
no CVD event history

Aspirin for 5 years



Risks



Benefits

Another 5 years afterwards



Risks



Benefits

Effetti tot. a lungo
termine (10 aa.)**Mortalità totale 1,14 (1,01-1,29)****1,02 (0,93-1,13)****1,06 (0,99-1,14)**

Results

Adults >70 y in Australia,
>65 y in US

N = 19 114; median 4.7 y

ASPREE trial

MACE 11% decreased
Bleeding 38% increased

N = 15 668; median 4.3 y

New extended follow-up

MACE 17% increased
Bleeding 8% increased

N = 19 114; median 8.3 y

MACE 4% increased
Bleeding 24% increased

Effects of aspirin on cardiovascular events and major haemorrhage in ASPREE extended follow-up. CVD, cardiovascular disease; MACE, major adverse cardiovascular events; ASPREE, ASpirin in Reducing Events in the Elderly.

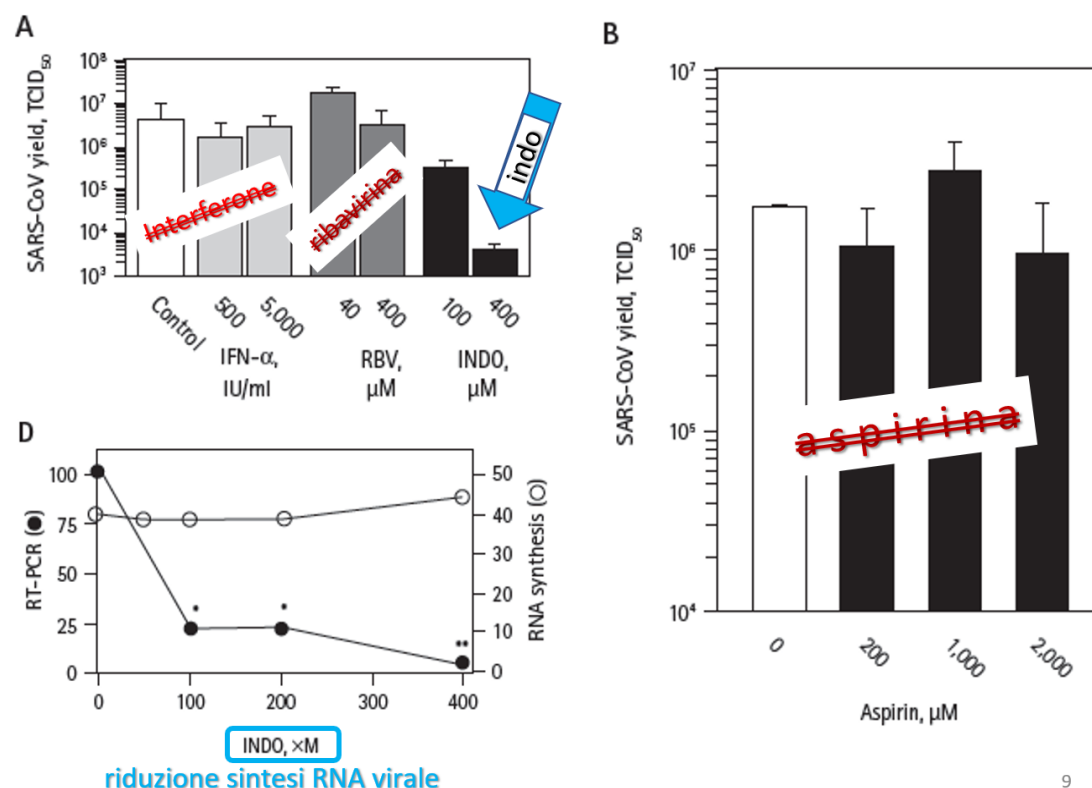
Allo stato delle conoscenze, e fino a prove migliori, **va sostenuta l'efficacia di un particolare FANS, indometacina**, risultato benefico in 3^a giornata in un RCT open label contro paracetamolo (Ravi-chandran R et al. *Sci Rep*. 2022 Apr 19;12(1):6413. doi: 10.1038/s41598-022-10370-1. che, **grazie alla provata attività antivirale**, anche contro la SARS, pare ragionevole iniziare già ai primi sintomi.

Mentre non andrebbe sostenuta l'efficacia di **altri** antinfiammatori, in particolare a partire dall'esordio dei sintomi.

Indomethacin has a potent antiviral activity against SARS coronavirus

Carla Amici¹, Antonino Di Caro², Alessandra Ciucci¹, Lucia Chiappa¹, Concetta Castilletti², Vito Martella³, Nicola Decaro³, Canio Buonavoglia³, Maria R Capobianchi² and M Gabriella Santoro^{1*}

Figure 5. INDO inhibits SARS-CoV RNA expression



	When to use	Dosage	Time of exposure
NSAIDs			
Relatively selective COX-2 inhibitors			
<u>Nimesulide</u>	At the onset of symptoms (fever, cough, sore throat, headache)	100 mg orally twice a day	For 3–4 days, if symptoms persist, continue for a maximum of 12 days
<u>Celecoxib</u>	At the onset of symptoms (fever, cough, sore throat, headache)	Initial oral dose of 400 mg followed by a second dose of 200 mg on the first day, in the following days, 200 mg/day up to a maximum of 400 mg/day	For 3–4 days, if symptoms persist, continue for a maximum of 12 days
Other NSAIDs			
<u>Ibuprofen</u>	At the onset of symptoms (fever, cough, sore throat, headache)	400 mg orally twice a day	For 3–4 days
<u>Aspirin</u>	At the onset of symptoms (fever) or with laboratory signs of hepatotoxicity associated with nimesulide or contraindications to celecoxib	500 mg orally twice a day	For 3–4 days, if symptoms persist, continue for a maximum of 8 days
Corticosteroids*			
Dexamethasone	Should fever persist after 8–10 days of NSAID treatment, or when oxygen saturation <94–92% occurs	8 mg orally for 3 days, then tapered to 4 mg for a further 3 days, and then to 2 mg for 3 days	Duration of treatment depends on the clinical evolution of the disease
The recommended drugs can be used unless contraindicated according to summary of product characteristics. * At the start of corticosteroid treatment, NSAIDs should be discontinued. NSAID=non-steroidal anti-inflammatory drug.			

E indometacina?!

Questa proposta è quanto meno prematura e **non** rispecchia lo stato delle conoscenze

Table 2: Recommendations for anti-inflammatory agents for early COVID-19 symptoms in adults

BMJ Open NSAID prescribing and adverse outcomes in common infections: population-based cohort study



Beth Stuart ,^{1,2} Roderick Venekamp ,³ Hilda Hounkpatin ,² Sam Wilding,⁴ Michael Moore ,² Paul Little ,² Martin C Gulliford ⁵

Un ampio studio di coorte, sulla popolazione dell'UK Clinical Practice Res. Datalink GOLD, ha seguito per un anno (1° aprile 2018 - 31 marzo 2019) 143.000 pazienti con infezioni respiratorie (RTI, più frequenti) o del tratto urinario (UTI), in 87 studi di medicina generale.

Ha trovato **aumento di ricoveri ospedalieri o decessi** per **prescrizioni acute di FANS (RR 2,73, IC 95% 2,10-3,56)** e **prescrizioni ripetute di FANS (6,47, 4,46-9,39)** nei pazienti con RTI.

E aumento di ricoveri o decessi per **prescrizioni acute di FANS per UTI (RR 3,03; 1,92-4,76).**

Tenendo conto delle caratteristiche della popolazione, per **ogni punto % di aumento della prescrizione di FANS, le % di ricoveri ospedalieri/decessi** entro 30 giorni sono **aumentate di 0,32 punti %** (da 0,16 a 0,47).

Lo studio, osservazionale di coorte, è soggetto a possibili fattori confondenti e precede l'era COVID-19, ma dovrebbe consigliare **estrema cautela nell'uso di FANS in comuni infezioni respiratorie** (anche da SARS-CoV-2), con plausibile eccezione per uso precoce di **indometacina**.

Table 2 Unadjusted and adjusted rate ratios for the association of adverse outcome, repeat consultation and hospital admission/death within 30 days with NSAID prescribing exposure

	<u>Repeat consultation within 30 days</u>		<u>Hospital admission or death within 30 days</u>	
	Unadjusted rate ratio (95% CI)	Adjusted rate ratio* (95% CI)	Unadjusted rate ratio (95% CI)	Adjusted rate ratio* (95% CI)
RTI only				
No NSAID	REF	REF	REF	REF
Acute NSAID	1.03 (0.92 to 1.16)	0.99 (0.80 to 1.22)	1.38 (1.12 to 1.71)	2.73 (2.10 to 3.56)
Repeated NSAID	1.40 (0.94 to 2.09)	1.61 (1.09 to 2.41)	8.56 (5.98 to 12.27)	6.47 (4.46 to 9.39)
UTI only				
No NSAID	REF		REF	REF
Acute NSAID	0.95 (0.36 to 2.53)	1.12 (0.42 to 3.00)	2.26 (1.92 to 2.69)	3.03 (1.92 to 4.76)
Repeated NSAID	NA	NA	NA	NA

Table 3 Unadjusted and adjusted rate ratios for the association of repeat consultation and hospital admission/death within 30 days with NSAID and antibiotic prescribing exposure for RTI patients

	<u>Repeat consultation within 30 days</u>		<u>Hospital admission or death within 30 days</u>	
	Unadjusted rate ratio (95% CI)	Adjusted rate ratio* (95% CI)	Unadjusted rate ratio (95% CI)	Adjusted rate ratio* (95% CI)
RTI only				
No prescription	REF	REF	REF	REF
NSAID only	1.15 (0.99 to 1.34)	1.04 (0.81 to 1.33)	2.07 (1.64 to 2.61)	3.19 (2.42 to 4.23)
Antibiotic only	0.91 (0.90 to 0.93)	1.03 (1.01 to 1.06)	0.77 (0.74 to 0.80)	0.89 (0.95 to 0.93)
NSAID+antibiotic	1.17 (0.98 to 1.40)	1.21 (0.91 to 1.62)	1.80 (1.34 to 2.41)	3.63 (2.59 to 5.09)

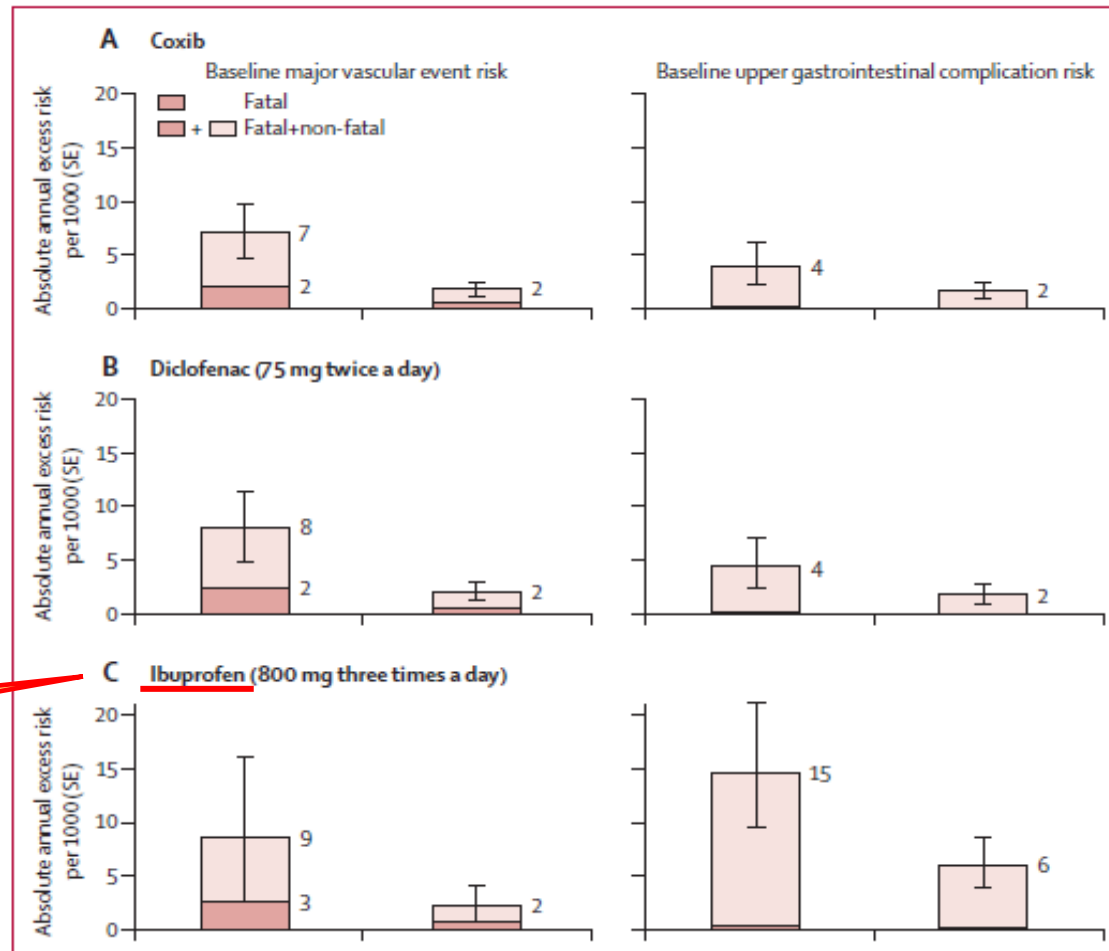
*Adjusted for age, sex, individual level Index of Multiple Deprivation, ethnicity, influenza vaccination status, Elixhauser index.
NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug; RTI, respiratory tract infection; UTI, urinary tract infection.

**Un po' di FANS
male non fa...
O no?**

Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials

Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration*

lancet. Vol 382 August 31, 2013



**0,5% morti/anno
+1,5 complic. GI**

Figure 5: Annual absolute effects per 1000 of coxibs and tNSAIDs at different baseline risks of major vascular events and upper gastrointestinal complications

For each category of drug (coxib, diclofenac, ibuprofen, and naproxen), the predicted annual absolute risks of major

Duration of Treatment With Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Impact on Risk of Death and Recurrent Myocardial Infarction in Patients With Prior Myocardial Infarction

A Nationwide Cohort Study

Anne-Marie Schjerning Olsen, MB; Emil L. Fosbøl, MD, PhD; Jesper Lindhardsen, MD; Fredrik Folke, MD, PhD; Mette Charlot, MD; Christian Selmer, MD; Morten Lamberts, MD; Jonas Bjerring Olesen, MD; Lars Køber, MD, DMSc; Peter R. Hansen, MD, PhD, DMSc; Christian Torp-Pedersen, MD, DMSc; Gunnar H. Gislason, MD, PhD



Background—Despite the fact that nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are contraindicated among patients with established cardiovascular disease, many receive NSAID treatment for a short period of time. However, little is known about the association between NSAID treatment duration and risk of cardiovascular disease. We therefore studied the duration of NSAID treatment and cardiovascular risk in a nationwide cohort of patients with prior myocardial infarction (MI).

Methods and Results—Patients ≥ 30 years of age who were admitted with first-time MI during 1997 to 2006 and their subsequent NSAID use were identified by individual-level linkage of nationwide registries of hospitalization and drug dispensing from pharmacies in Denmark. Risk of death and recurrent MI according to duration of NSAID treatment was analyzed by multivariable time-stratified Cox proportional-hazard models and by incidence rates per 1000 person-years. Of the 83 677 patients included, 42.3% received NSAIDs during follow-up. There were 35 257 deaths/recurrent MIs. Overall, NSAID treatment was significantly associated with an increased risk of death/recurrent MI (hazard ratio, 1.45; 95% confidence interval, 1.29 to 1.62) at the beginning of the treatment, and the risk persisted throughout the treatment course (hazard ratio, 1.55; 95% confidence interval, 1.46 to 1.64 after 90 days). Analyses of individual NSAIDs showed that the traditional NSAID diclofenac was associated with the highest risk (hazard ratio, 3.26; 95% confidence interval, 2.57 to 3.86 for death/MI at day 1 to 7 of treatment).

Conclusions—Even short-term treatment with most NSAIDs was associated with increased risk of death and recurrent MI in patients with prior MI. Neither short- nor long-term treatment with NSAIDs is advised in this population, and any NSAID use should be limited from a cardiovascular safety point of view. (*Circulation*. 2011;123:2226-2235.)

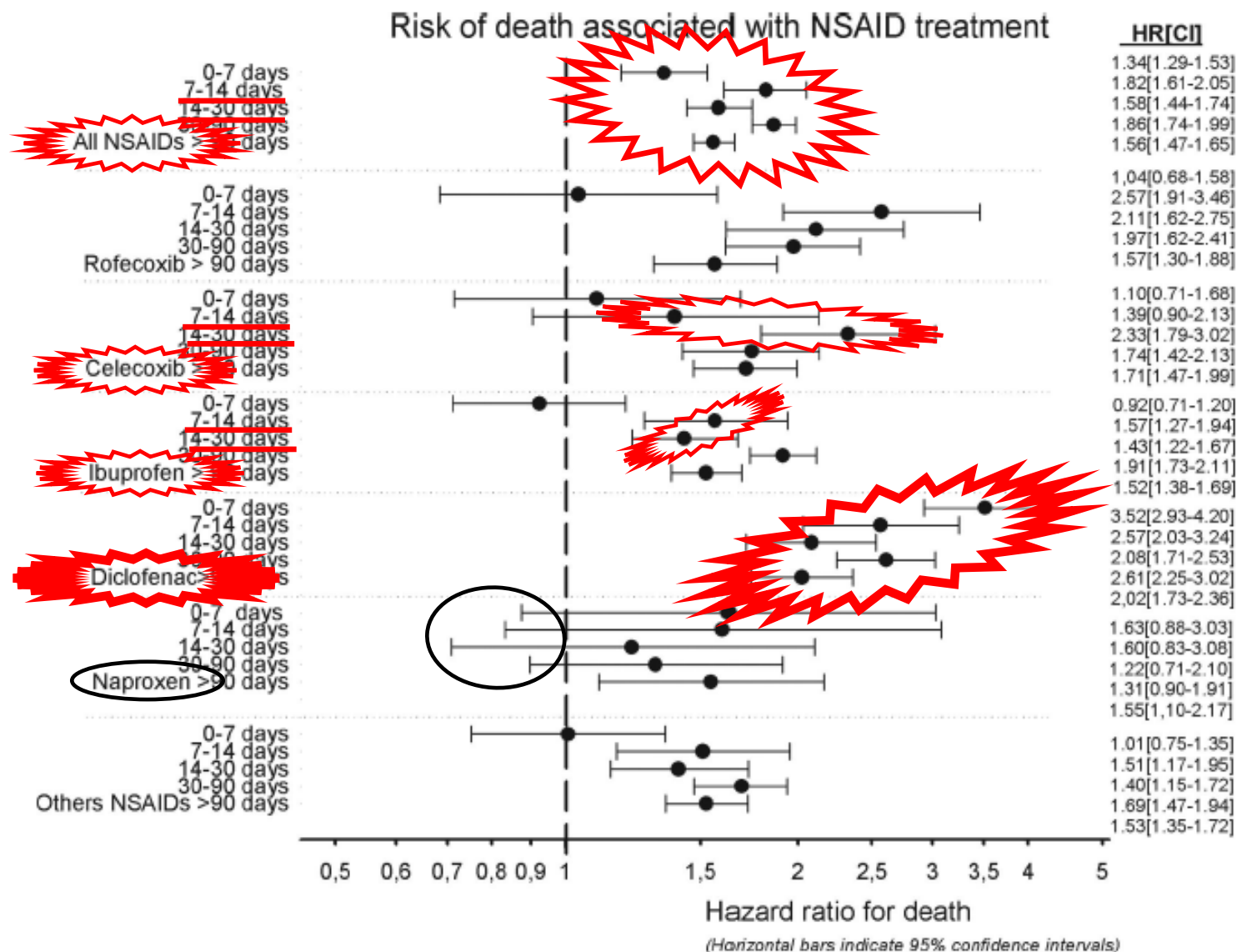
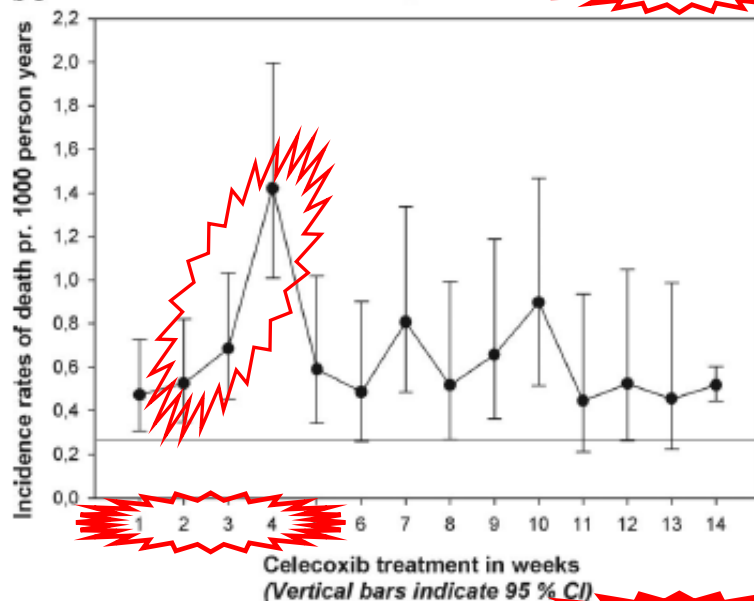
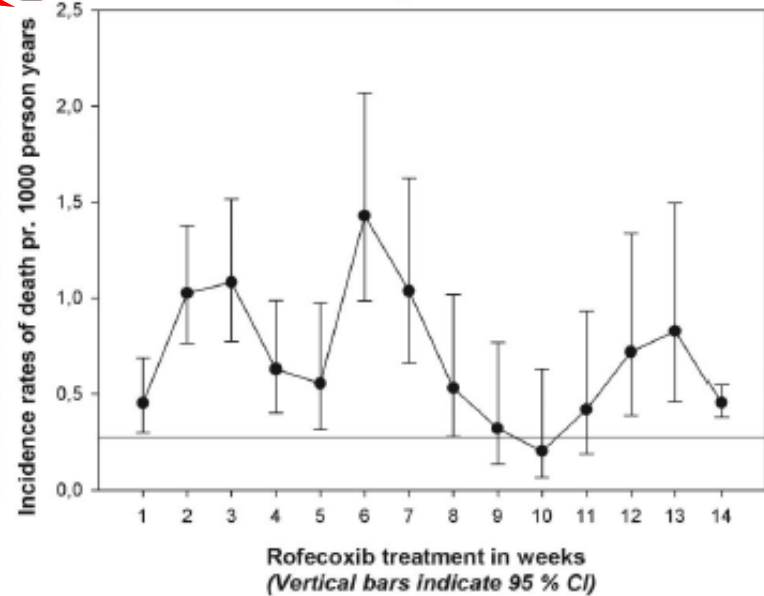


Figure 3. Time-dependent Cox proportional hazard analysis of risk of death according to duration of nonsteroidal antiinflammatory drug (NSAID) treatment in patients with prior myocardial infarction. HR indicates hazard ratio; CI, confidence interval.

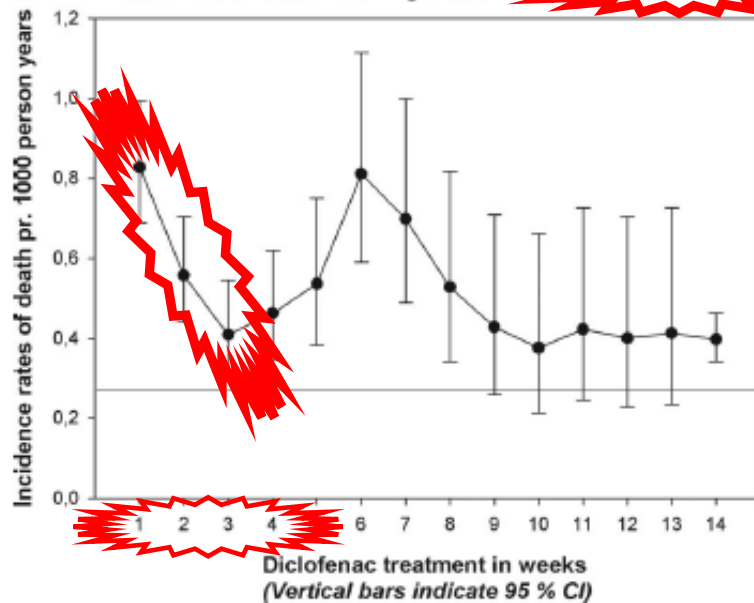
A Incidence of death during treatment with Celecoxib



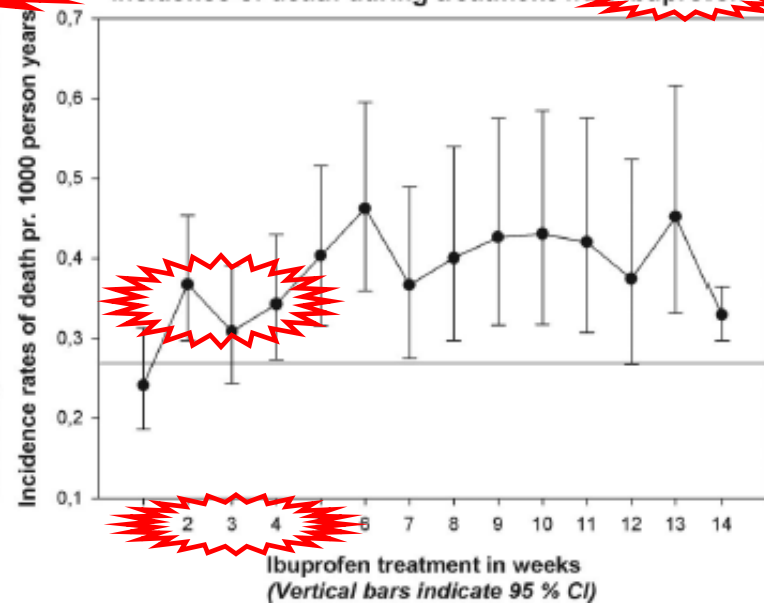
B Incidence of death during treatment with Rofecoxib



C Incidence of death during treatment with Diclofenac



D Incidence of death during treatment with Ibuprofen





Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs) Systemic Use: The Risk of Renal Failure

Albert Bensman*

Service de Néphrologie Pédiatrique, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris, France

ACUTE RENAL FAILURE AND HYPOPERFUSION

... reported in this study that renal impairment was more frequent in children who received ibuprofen. Ibuprofen exposure remained an independent risk factor for AKI after adjusting for the degree of dehydration. This magnitude of dehydration was the second independent risk factor of AKI after ibuprofen exposure.

TUBULOINTERSTITIAL NEPHRITIS (TIN)

Medications rather than infection are now the leading cause of acute TIN in children (7). NSAIDs are able to cause acute TIN

Dal punto di vista **nefrologico** i **FANS** non sono benigni, e **possono essere dannosi**

In conclusione, salvo indometacina per la sua azione antivirale, allo stato delle conoscenze **l'uso precoce di FANS non pare indicato come cura della COVID-19 (come di altre infezioni respiratorie)** per motivi:

- **logico-fisiopatologici** (l'infiammazione è mezzo naturale di difesa dalle infezioni)
- **regolatori** (manca RCT a favore in fase precoce e su pazienti domiciliari; lo stesso vale per generiche infezioni respiratorie → in queste, RCT contro!)
- **giuridici** (manca RCT favorevole che consenta prescrizione *off label*)
- **preclinici** (aumento di mortalità in varie specie di animali da esperimento)
- **clinici** (per analogia con altre infezioni respiratorie)



Insomma:

- **meglio paracetamolo, o**
- **FANS subito a tutti, a piene dosi?**

(nuova puntata della serie...)

