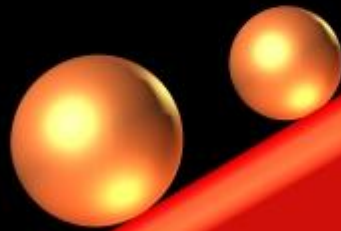


P
R
O
M
E
D

Galileo





Coxib: a che punto siamo?

Luca Puccetti

Siena 20-21 ottobre 2006

**6^a Assemblea Scientifica Nazionale
Associazione Italiana Medici di Famiglia**

I FANS non selettivi ed i COXIB rappresentano la scelta terapeutica più utilizzata nel trattamento del dolore divenendo i farmaci di più largo impiego nel mondo (5%), tuttavia da soli sono implicati nel 25% dei rapporti di farmaco vigilanza.

Effetti collaterali dei FANS

- G-I (prossimale e distale)
- Cardiovascolare
- Renale
- Epatico
- Cutaneo
- Ematico
- Respiratorio

FANS e COXIB

- **Aspetti G-I**
- **Aspetti C-V**
- **Alternative**

FANS e COXIB

- **Aspetti G-I**
- **Aspetti C-V**
- **Alternative**

Lesioni G-I da antinfiammatori non steroidei

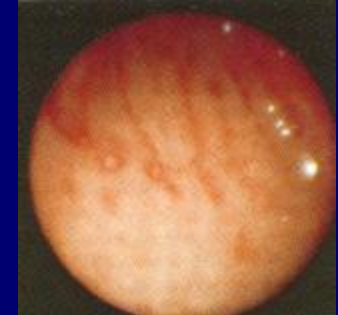
- Prossimali

- Distali

Lesioni sul tratto G-I prossimale da antinfiammatori non steroidici

Gastropatia da FANS: punti chiave

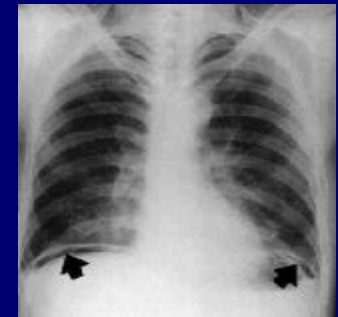
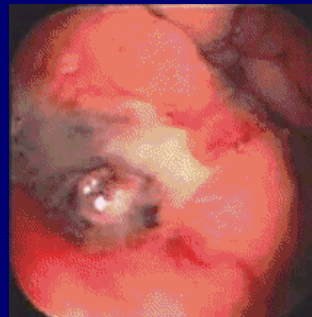
1. Lesioni Acute della Mucosa
70-90% dei pazienti



2. Ulcere Gastroduodenali
Endoscopiche: 30-50%
Sintomatiche: <10%



3. Complicanze:
1-2% dei pazienti



3. Exitus:
0,1-0,2% dei pazienti

Lesioni sul tratto G-I distale da antinfiammatori non steroidici

Aspetti clinici dell' ENTEROPATIA da FANS

- **Diarrea cronica**
- **Dimagrimento**
- **Febbre**
- **Dolori addominali**
- **Ipoalbuminemia**
- **Anemia sideropenica**

NSAID induced Small Bowel Diaphragm Strictures

Clinical Presentation

- ⇨ Intermittent small bowel obstruction
- ⇨ History of anemia and low serum albumin



Complicanze dell' ENTEROPATIA *da* FANS

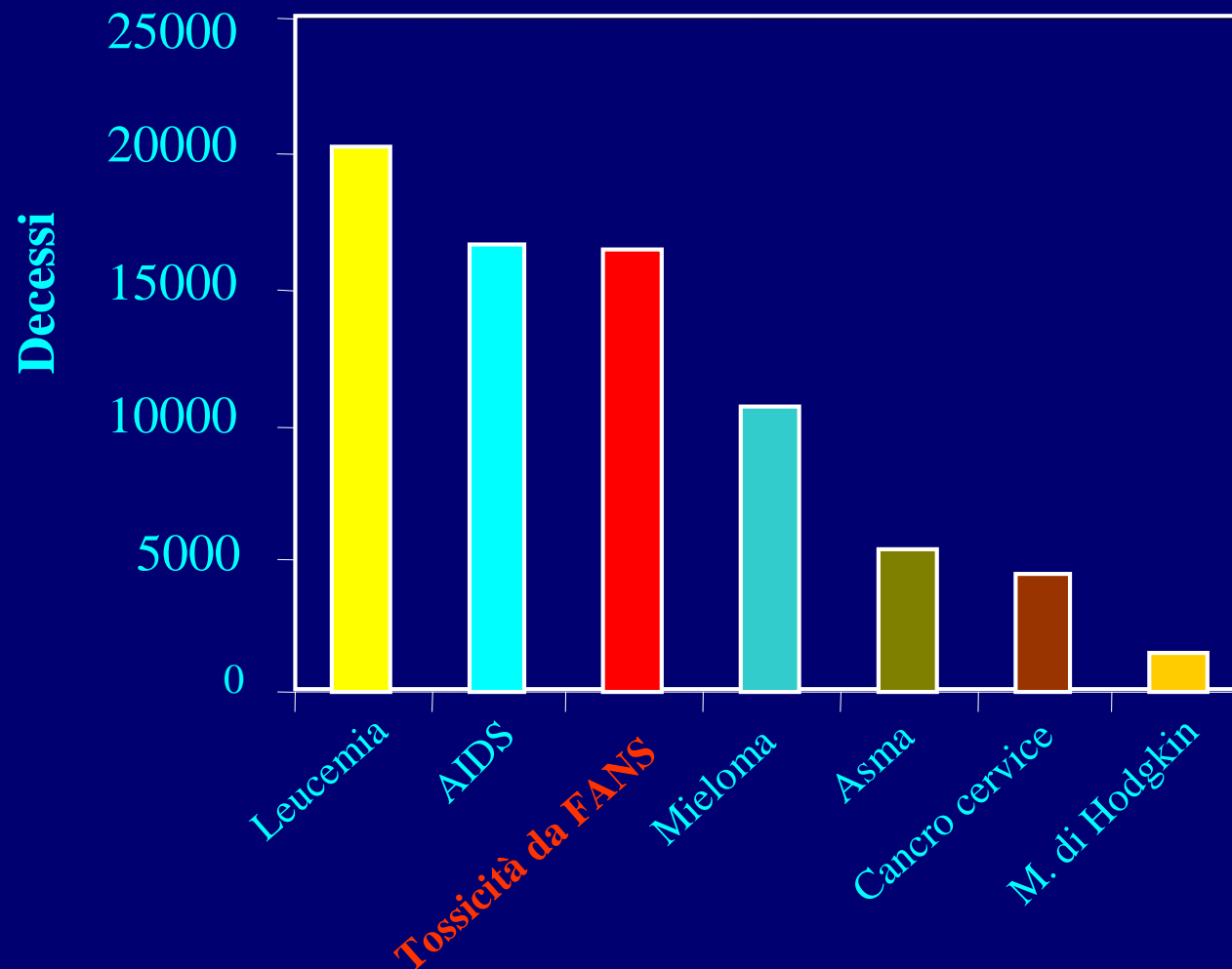
- **Stenosi digiuno-ileali**
- **Sanguinamento**
- **Enteropatia protido-disperdente**
- **Malassorbimento**
- **Perforazione intestinale**
- **Occlusioni**

Ospedalizzazione e mortalità

Ospedalizzazioni e mortalità da FANS non selettivi

- **80% delle morti da ulcera peptica si verificano in consumatori di FANS.**
- **In USA, i FANS provocano 107000 ospedalizzazioni e 16500 morti ogni anno.**

Mortalità negli USA (1997)



Chi sono i soggetti a maggior rischio per eventi avversi sul tratto G-I a seguito di assunzione di antinfiammatori non steroidei ?

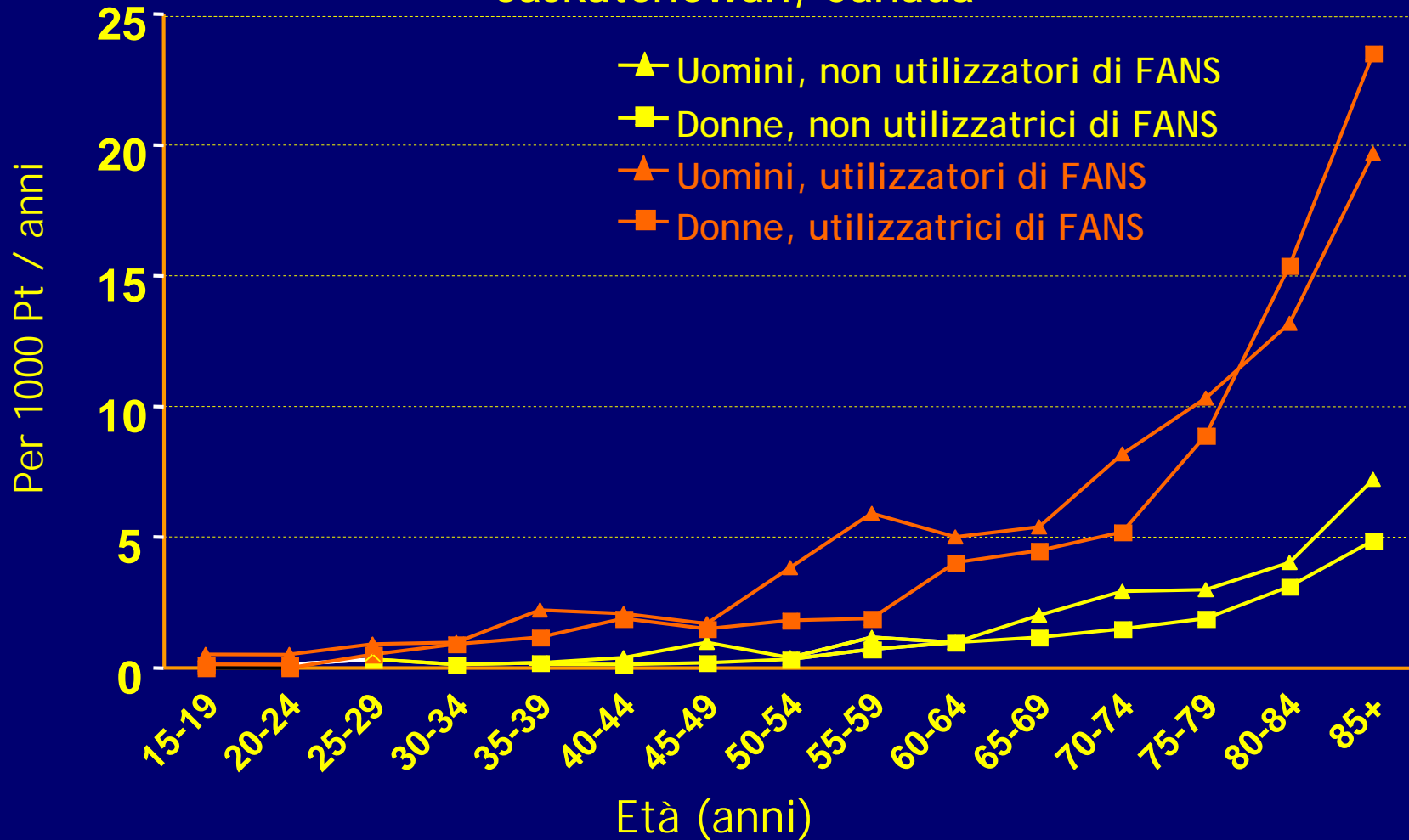
Rischio G-I (SIR)

Rischio morte annuo è 4 volte maggiore in utilizzatori vs non utilizzatori di FANS

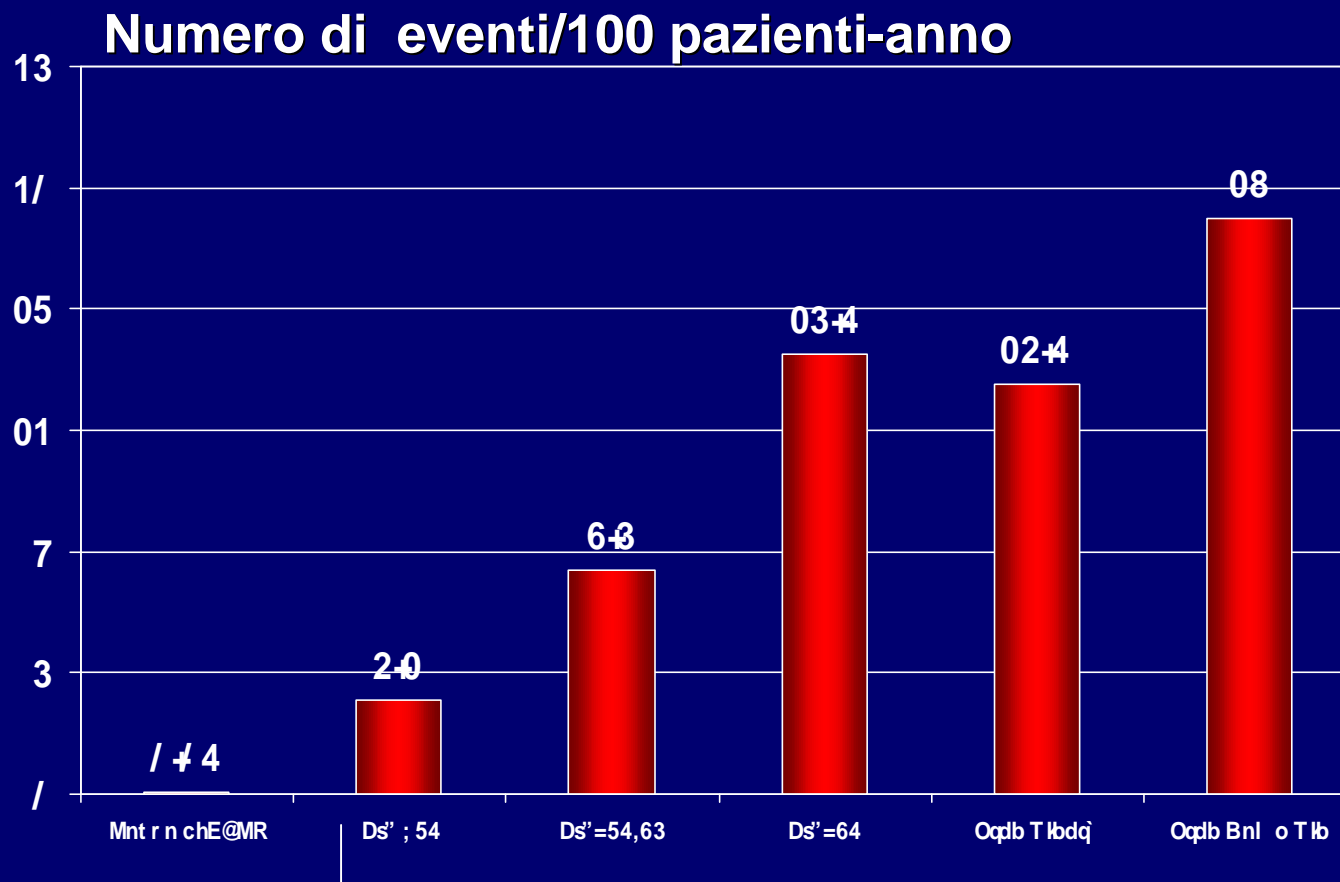
- Età avanzata
- Anamnesi positiva per pregressa ulcera e/o evento G-I
- Dosi elevate
- Uso contemporaneo di più FANS (anche ASA)
- Uso concomitante di corticosteroidi
- Comorbidità
- Disabilità
- Anticoagulanti
- Abitudini voluttuarie (fumo alcool) ?

Incidenza di ospedalizzazioni causate da sanguinamento o perforazioni GI per età

Saskatchewan, Canada

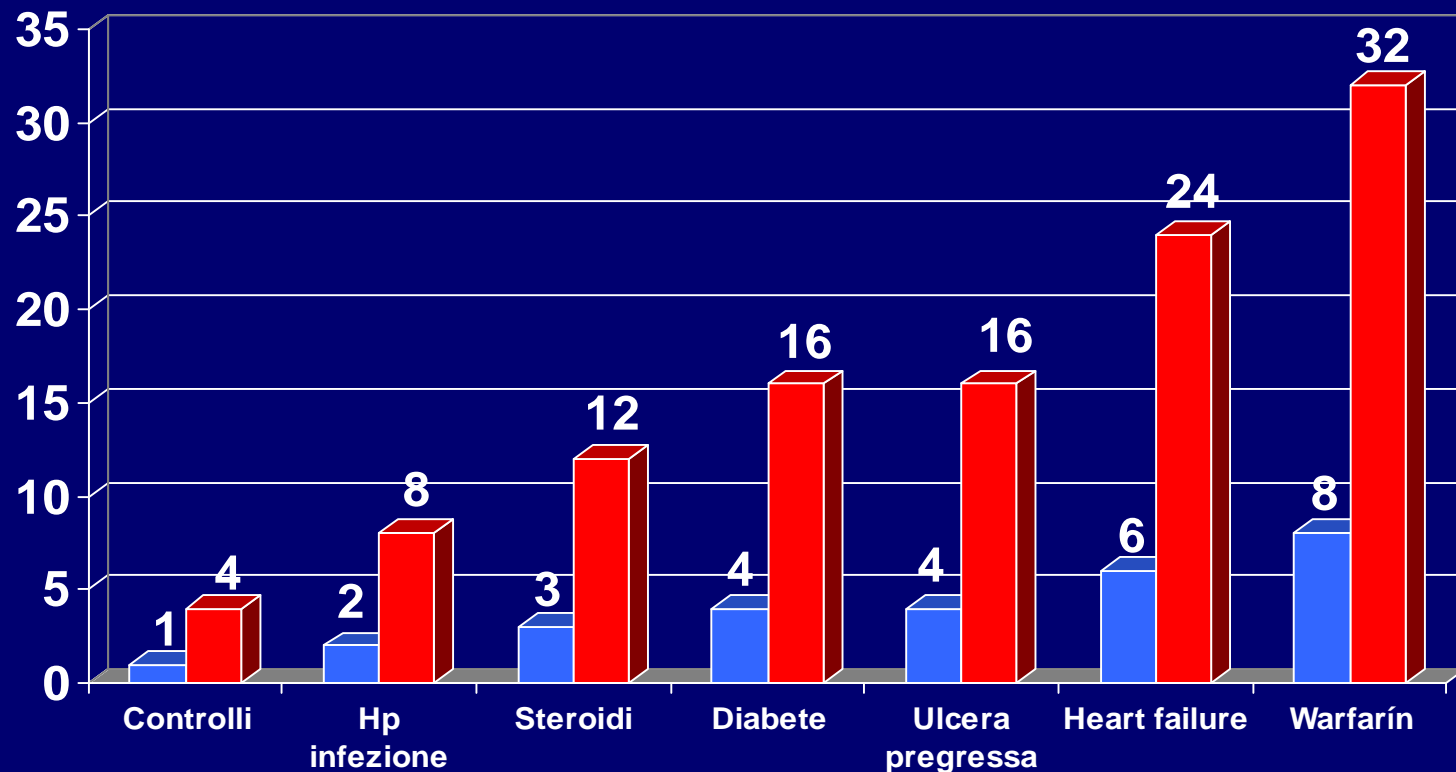


Effetto di differenti Fattori di Rischio in pazienti che assumono FANS



Rischio di complicazioni gastriche con e senza uso di FANS

Odds ratio ■ Con FANS ■ Senza FANS

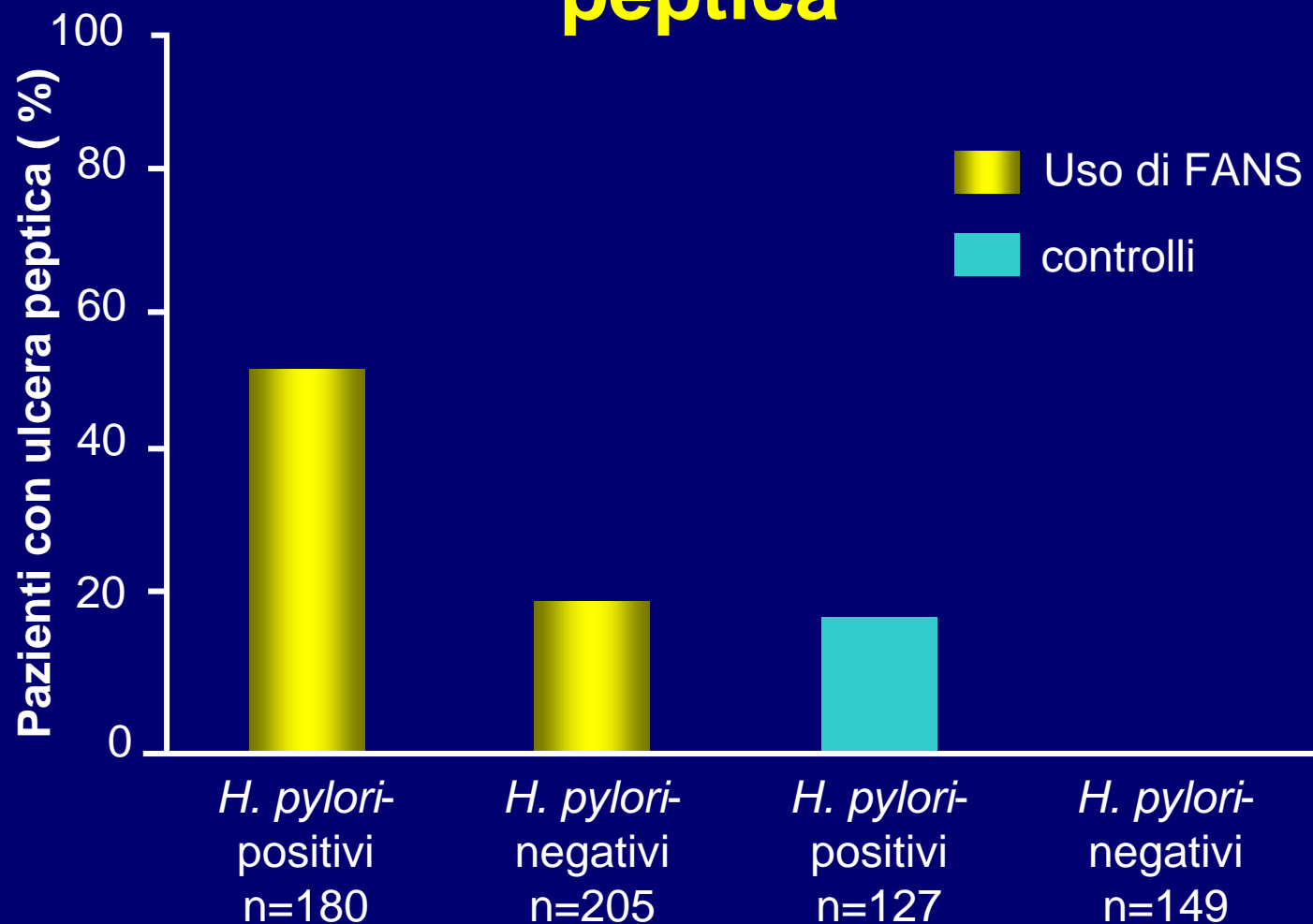


FANS, Coxib e TAO

- Studio caso controllo, annidato su pazienti dell'Ontario di 65 anni o più, in trattamento con anticoagulanti orali.
- Rispetto ai pazienti in TAO senza complicanze GI, i pazienti con emorragia G-I avevano più frequentemente assunto prima dell'ospedalizzazione FANS non selettivi (OR: 1.9; 95% [CI], 1.4-3.7), celecoxib (OR: 1.7; 95% CI, 1.2-3.6), o rofecoxib (OR: 2.4; 95% CI, 1.7-3.6) .
- **Conclusioni: sia i FANS che i coxib, in misura simile, sono associati ad un aumento del rischio di emorragia gastroenterica se somministrati a pazienti anziani in trattamento con anticoagulanti orali .**
- **Associare PPI anche con coxib in tali pazienti ?**

Gastropatia da FANS ed infezione da HP

H. pylori e FANS incrementano in modo sinergico il rischio di ulcera peptica



Ruolo dell'eradicazione di HP nella prevenzione della gastropatia da FANS

Meta-analysis: role of Helicobacter pylori eradication in the prevention of peptic ulcer in NSAID users

M. VERGARA*, M. CATALÁN†, J. P. GISBERT‡ & X. CALVET*

*Unitat de Malalties Digestives, †Fundació Parc Tauli-Biblioteca, Hospital de Sabadell, Institut Universitari Parc Tauli, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona; ‡Servicio de Aparato Digestivo, Hospital de la Princesa, Madrid, Spain

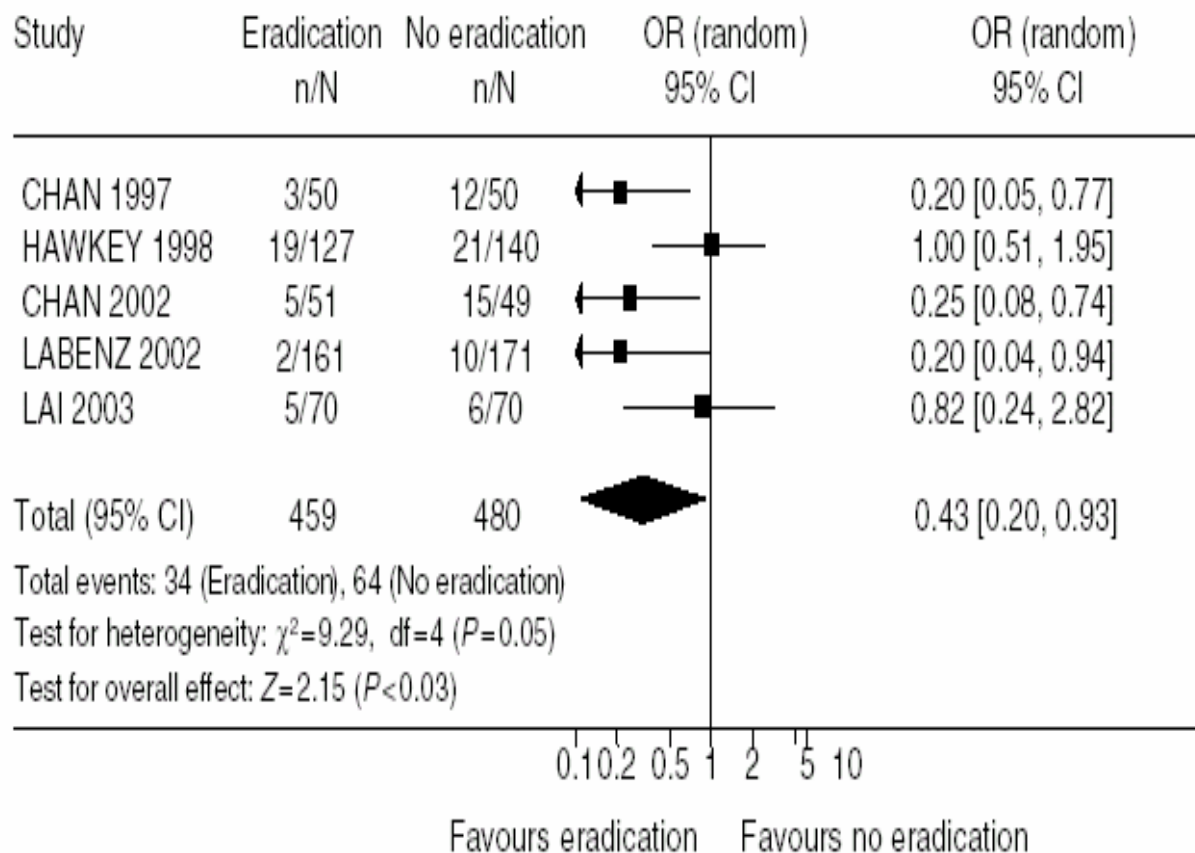
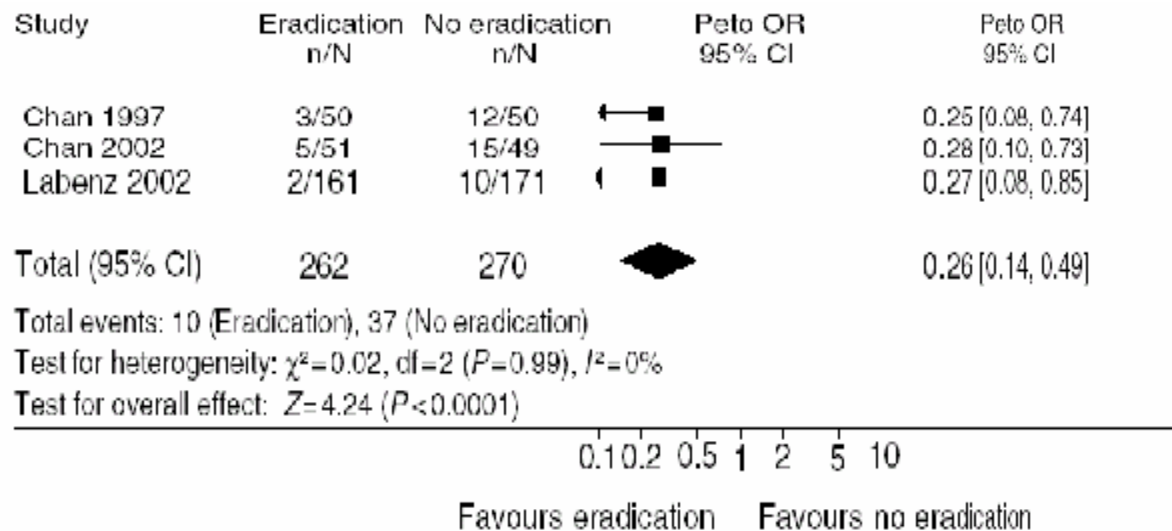


Figure 1. Effect of *Helicobacter pylori* eradication vs. no eradication in the prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug ulcers (n = number of ulcers, N = number of patients included).

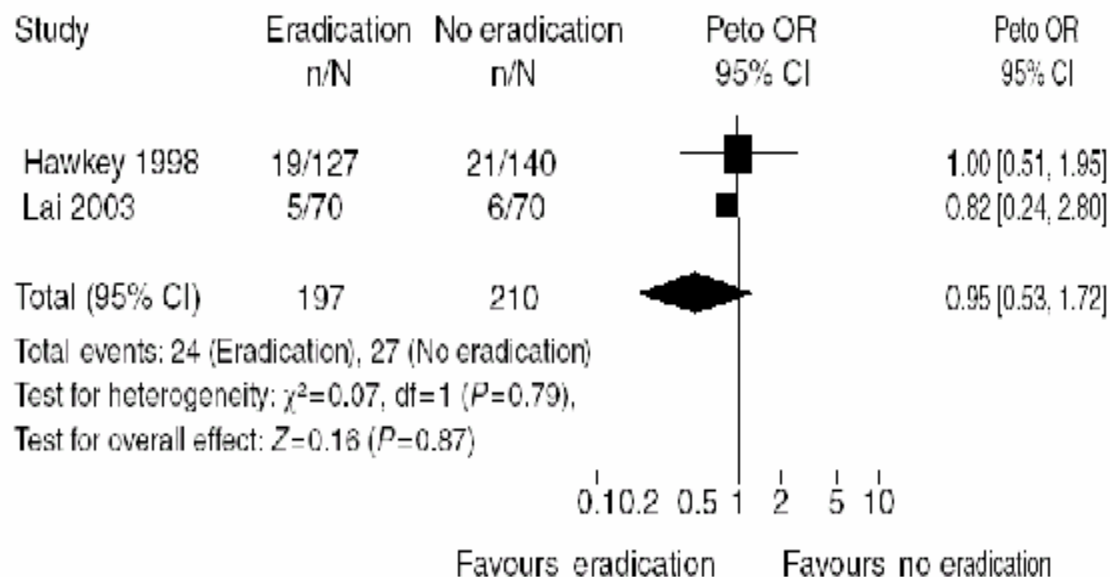
NSAIDS – “NAIVE”

Figure 2. *Helicobacter pylori* eradication vs. no eradication in the prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) ulcers. Sub-analysis in NSAID naive patients (n = number of ulcers, N = number of patients included).



PREVIOUS - NSAIDS

Figure 3. *Helicobacter pylori* eradication vs. no eradication in the prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) ulcers. Sub-analysis in patients with previous NSAID treatment (n = number of ulcers, N = number of patients included).



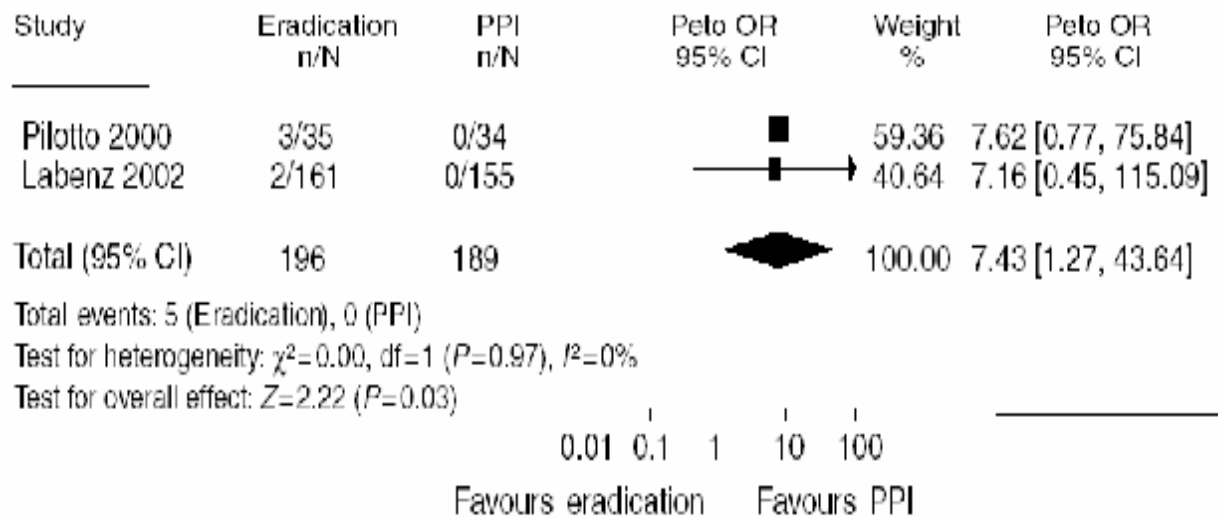


Figure 4. *Helicobacter pylori* eradication vs. PPI maintenance in the prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug ulcers (n = number of ulcers, N = number of patients included).

© 2005 Blackwell Publishing Ltd, *Aliment Pharmacol Ther* 21, 1411-1418

CONCLUSIONI: l'eradicazione dell'infezione da HP riduce l'incidenza di ulcera peptica negli utilizzatori di antinfiammatori ed è specialmente efficace nei pazienti che non hanno assunto in precedenza FANS. Tuttavia l'eradicazione è meno efficace rispetto al trattamento di mantenimento con PPI nella prevenzione dell'ulcera associata all'assunzione di FANS.

Eventi G-I in Spagna

Ricoveri per eventi (superiori ed inferiori) G-I correlati a FANS : 122/100.000 persone anno

- Eventi G-I superiore **6 volte più frequenti** vs inferiori
- Mortalità 5.62% (95% CI = 4.8 6.8)
- Mortalità per eventi prossimali e distali è simile
- Mortalità 15,3/100.000 utilizzatori di FANS/Aspirina
- **UN TERZO DELLE MORTI SONO DOVUTE A BASSE DOSI DI ASPIRINA**
- **La frequenza degli eventi G-I da FANS appare minore di quanto precedente mente riportato**

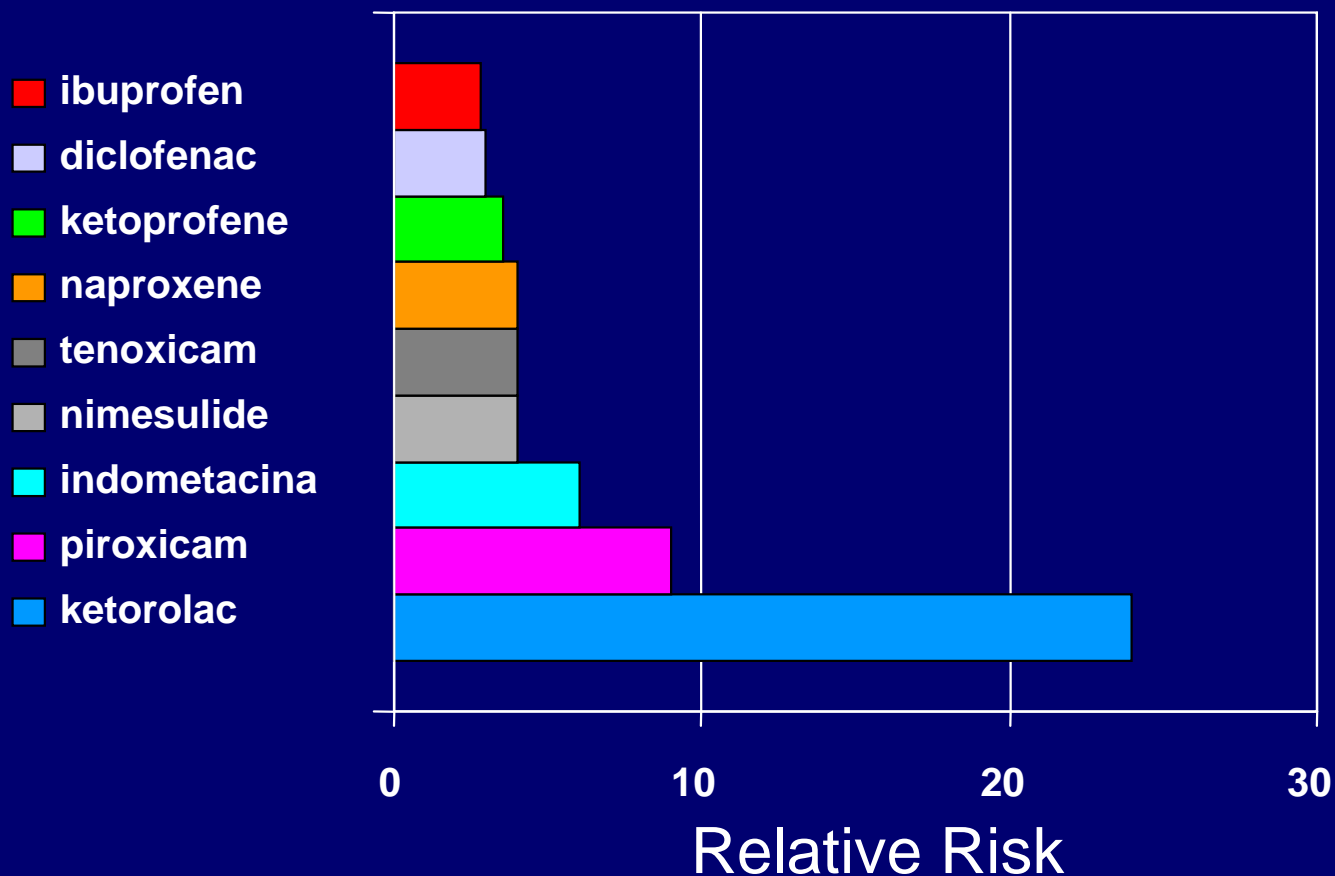
L'ascesa e la diminuzione della mortalità legata ai FANS

“Although G-I NSAID-associated morbidity and mortality continues to be a significant problem the magnitude is declining.

Explanations are more likely related to the use of PPIs and of Coxib”.

Byron Cryer The Am. J Gastroent. 2005: 100:1694-95.

il RR di complicanze G.I. varia a seconda del tipo di FANS



**I coxib sono stati introdotti per cercare
di diminuire gli effetti avversi G-I tipici
dei FANS non Cox - selettivi**

**ma qual'è il profilo di
tollerabilità
gastrointestinale
dei Coxib ?**



STUDIO EDGE I

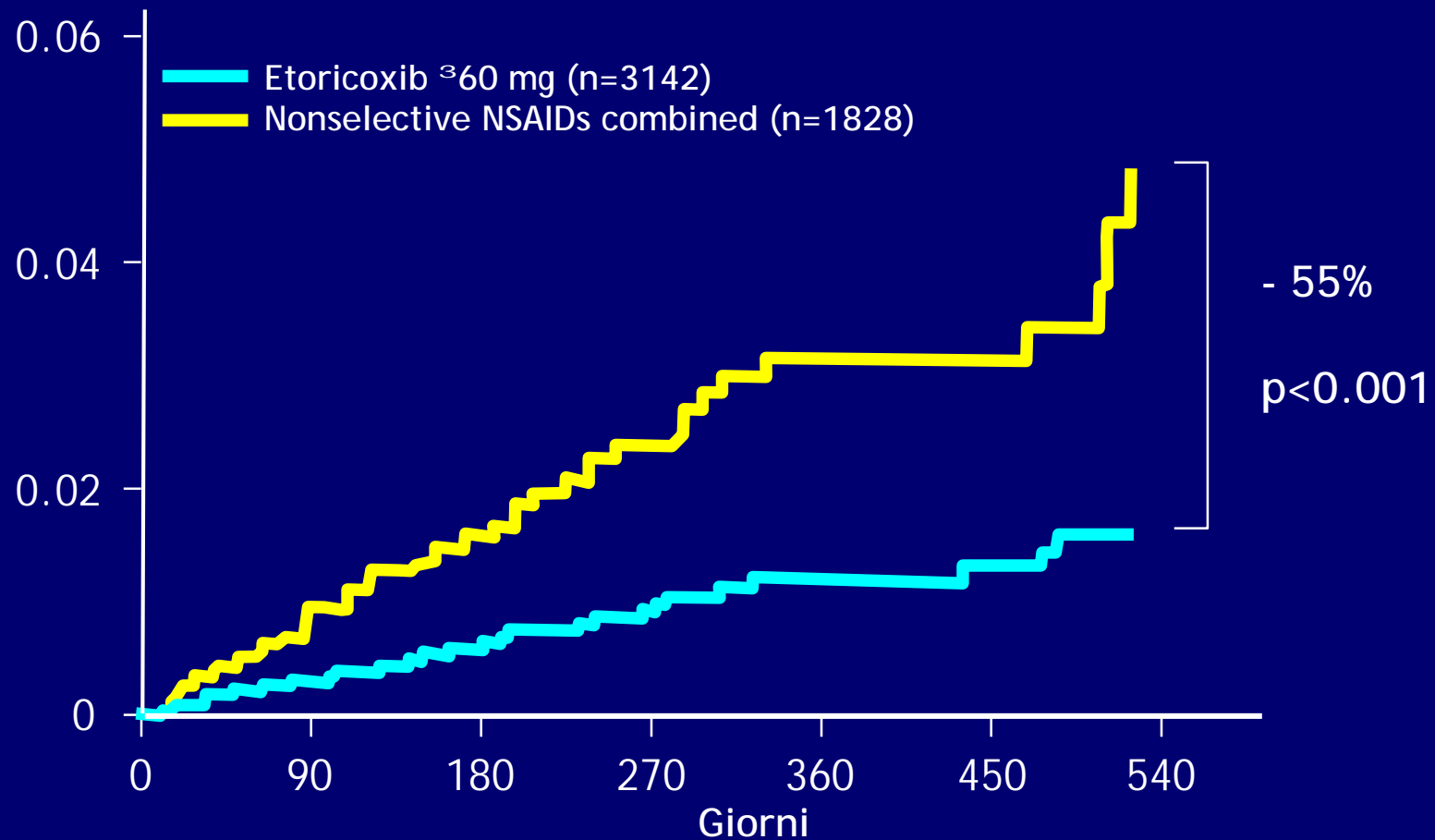
“ETORICOXIB VS DICLOFENAC GASTROINTESINAL TOLERABILITY AND EFFECTIVENESS”

- Ipotesi dello studio: etoricoxib 90 mg/die, rispetto a diclofenac 150 mg/die presenta superiore tollerabilità gastrointestinale, definita come un **minor numero di interruzioni del trattamento a causa di eventi avversi GI clinici e di laboratorio.**
- 7.111 pazienti di età > 50 anni con diagnosi clinica di osteoartrosi.
- Era consentita l'assunzione di ASA a basse dosi e/o gastroprotettori.



Incidenza di PUB * confermate in pazienti che assumono etoricoxib o un FANS non selettivo

* upper GI Perforations, symptomatic gastroduodenal Ulcers, and upper GI Bleeding (PUBs)

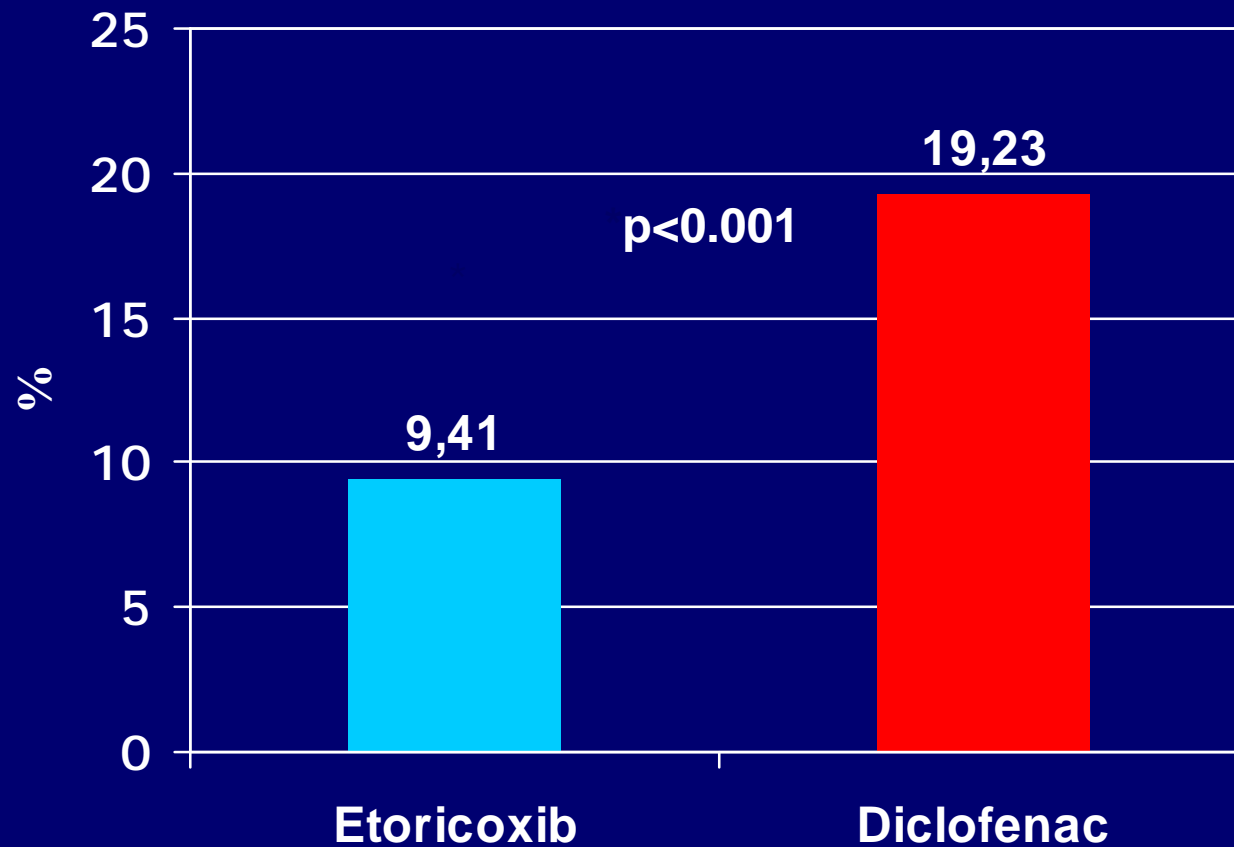


Hunt et al., Am J Gastroenterol 2003; 98: 1725-33

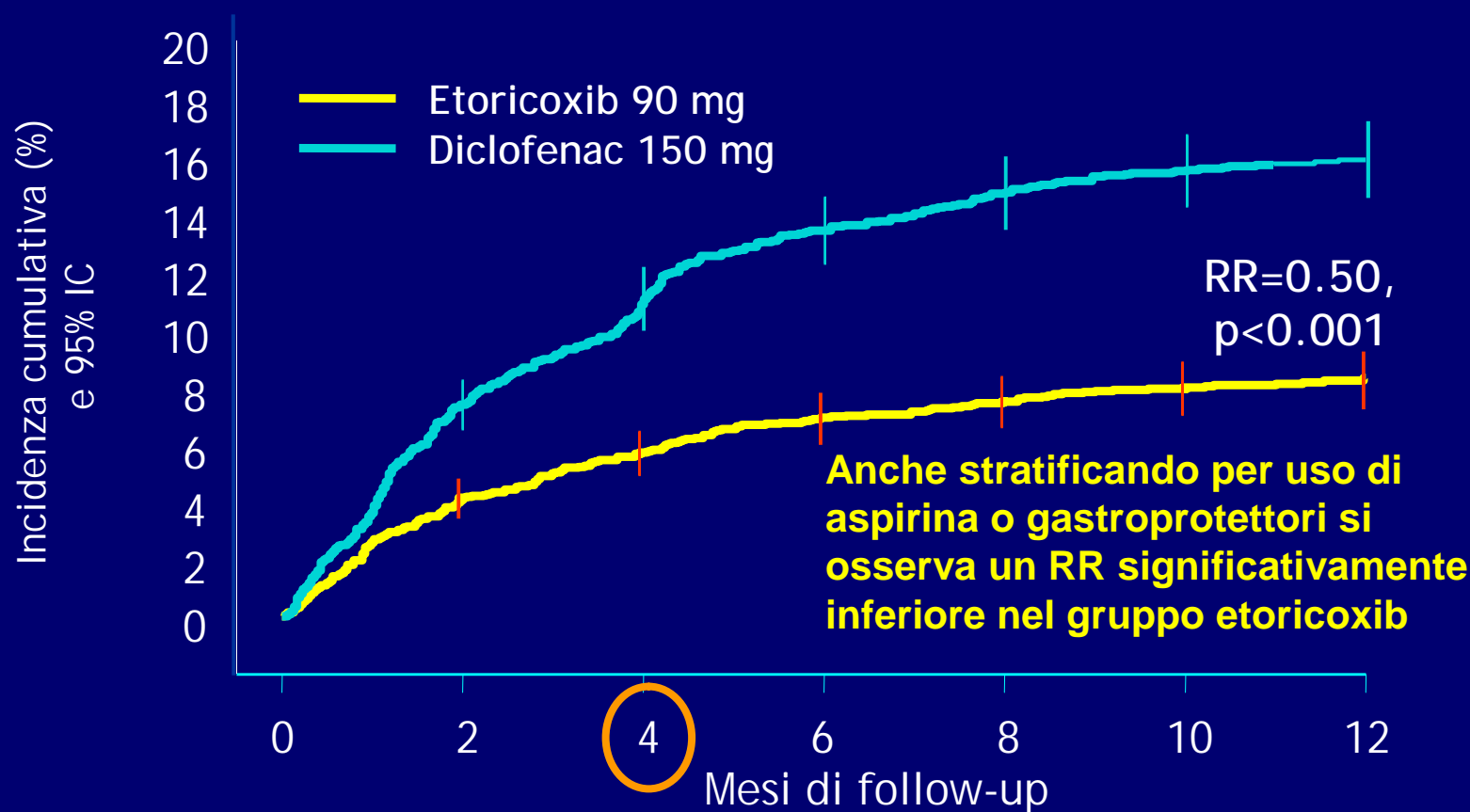
EDGE: interruzioni causate da eventi avversi gastrointestinali (end-point primario)

ARR 9,82% RRR 50%

NNT 10



Incidenza cumulativa di interruzioni dovute ad eventi avversi GI



Pazienti

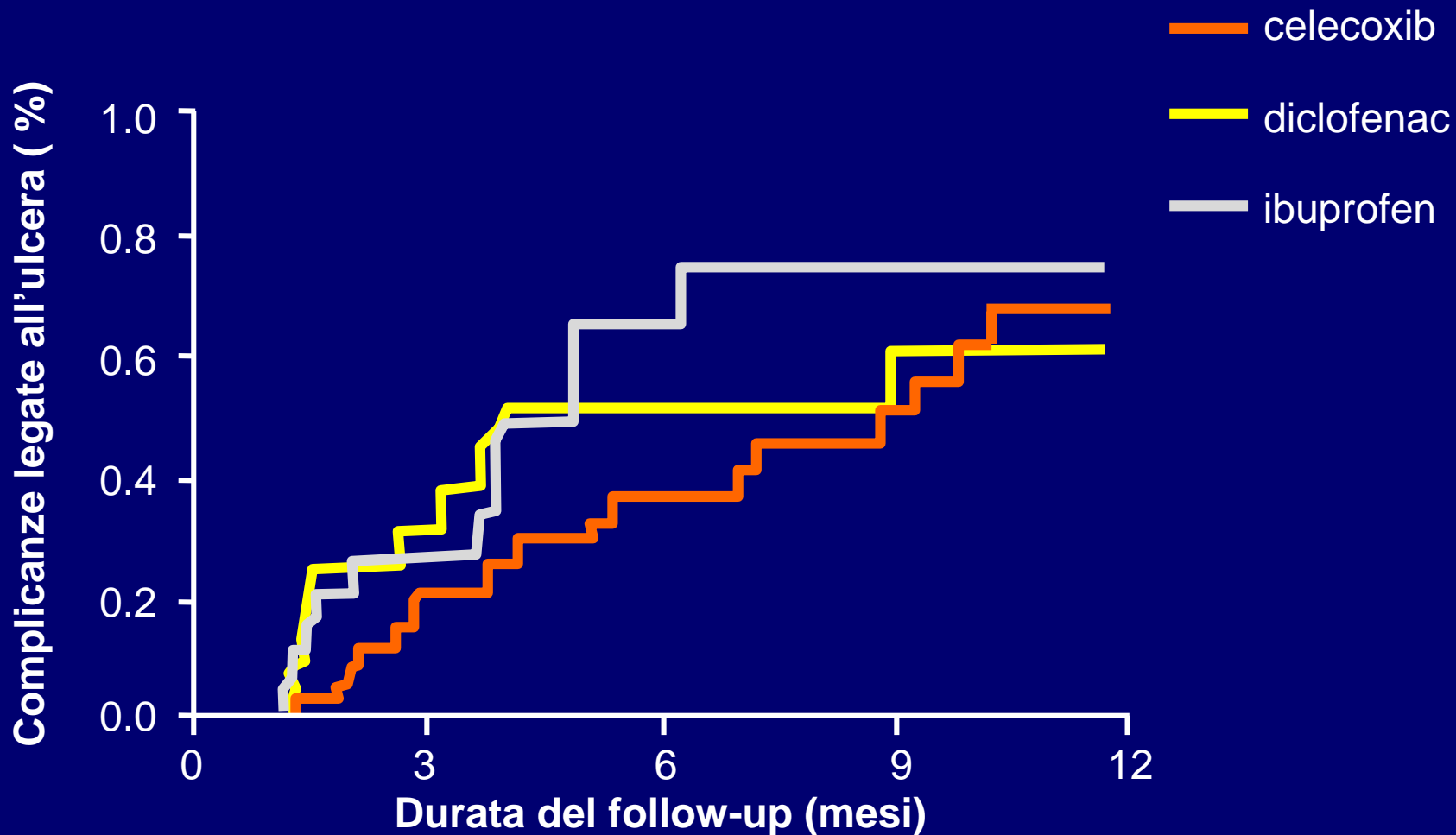
| | | | | | | | |
|-------------------|------|------|------|------|------|------|------|
| Etoricoxib 90 mg | 3593 | 3135 | 2862 | 2616 | 2466 | 2351 | 1120 |
| Diclofenac 150 mg | 3518 | 2991 | 2687 | 2420 | 2246 | 2126 | 991 |

Baraf H et al. Poster presentato al ACR, 2004

SUccessive Celecoxib Efficacy and Safety Study-1 (SUCCESS-1)

- 13 274 pazienti con OA randomizzati ad un trattamento in doppio cieco con celecoxib 100 mg bid, 200 mg bid, diclofenac 50 mg diclofenac bid o naproxen 500 mg bid **per 12 settimane.**
- Rispetto a celecoxib, I FANS hanno presentato un maggior numero di complicazioni dovute alle ulcere G-I (0.8/100 paziente-anni vs 0.1/100 paziente-anni; **odds ratio 7.02**; 95% CI, 1.46 - 33.80; **P =.008**).

No vantaggi di Celecoxib vs FANS in termini di complicazioni G-I prossimali negli studi a lungo termine



Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial

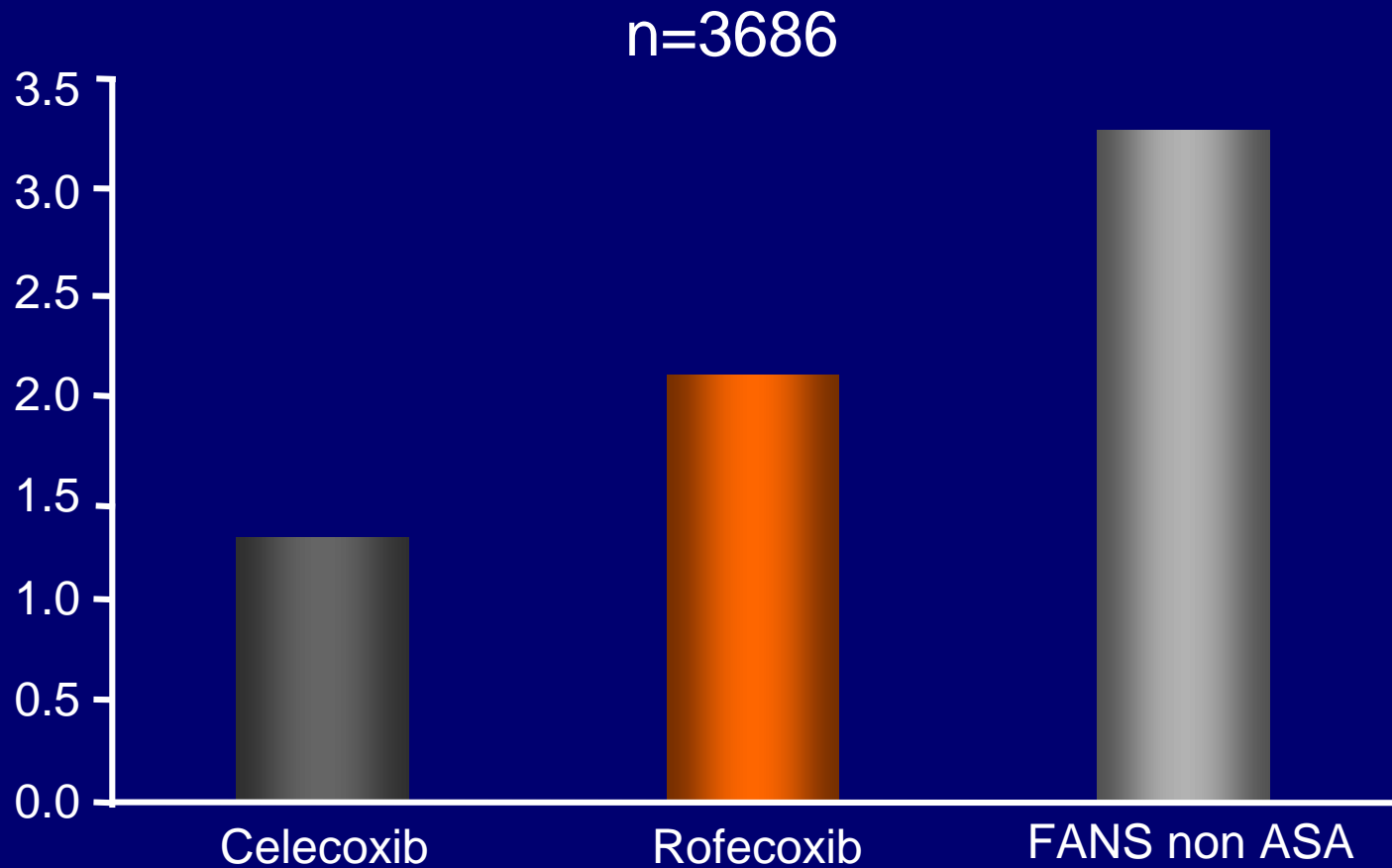
- 18.125 pazienti [>]50 anni con OA
- Randomizzazione a **lumiracoxib** (9156) 400 mg qd, naproxene (4754) 500 mg bid, ibuprofene (4415) 800 mg tid
- Durata 52 settimane
- **Lumiracoxib presenta una riduzione di 3 volte nelle complicanze delle ulcere rispetto ai FANS**

- 1) Schnitzer TJ et al, Lancet 2004; 364: 665-74 –
- 2) Farkouh M, EULAR, Vienna, 2005

Il complesso dei dati depone
per una superiore sicurezza
G-I dei coxib sui FANS non
selettivi, ma cosa accade nei
soggetti ad alto rischio G-I?

I pazienti ad alto rischio per pregressi eventi G-I presentano un rischio di sanguinamento prossimale anche con i Coxib, pur se ridotto rispetto a quello dei FANS non selettivi

Adjusted odds ratio



Prescrizioni nei 30 giorni precedenti il ricovero

Nørgard et al 2004

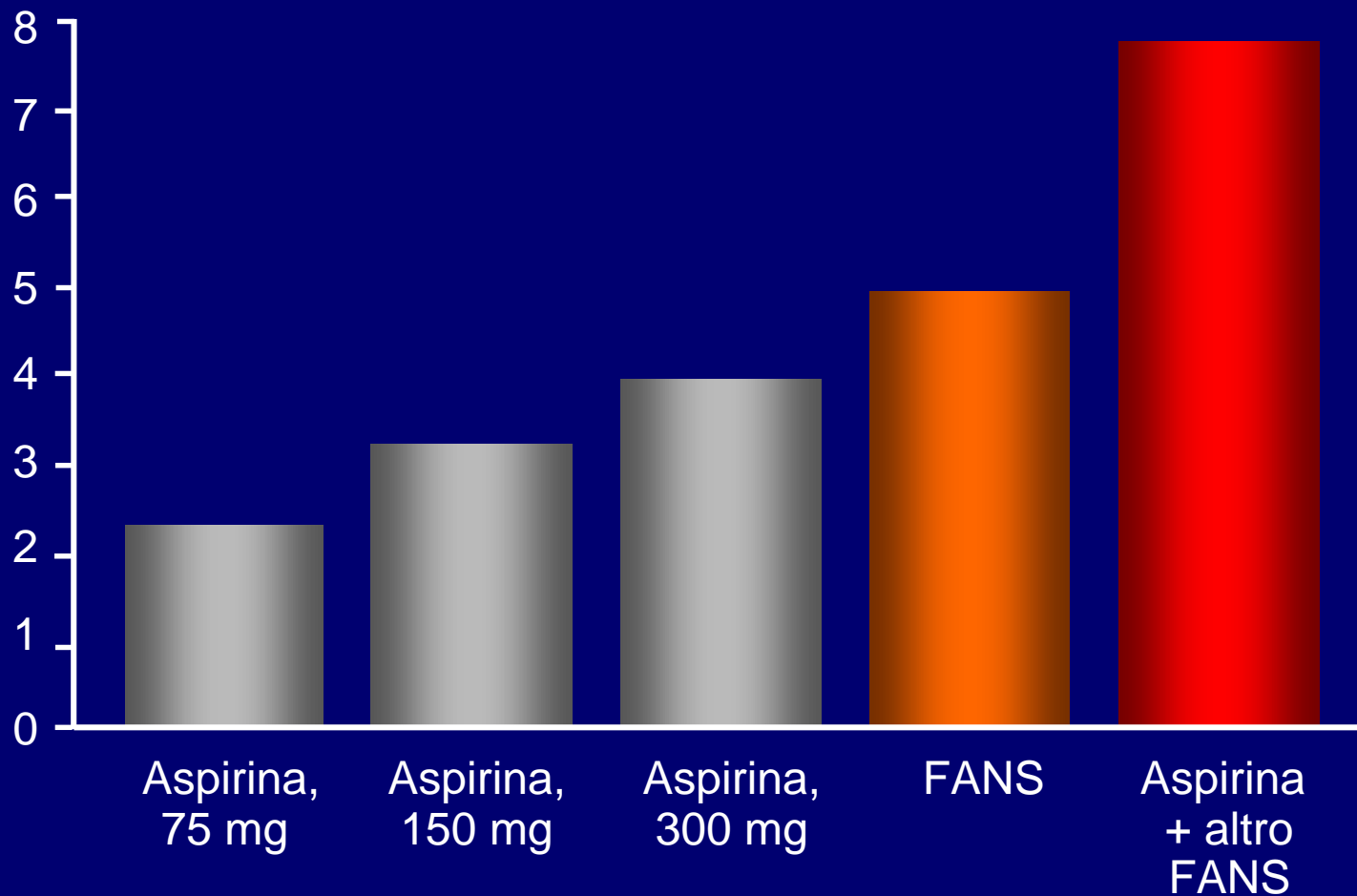
E... che cosa accade con
l'associazione di basse dosi di
aspirina ?

L'analisi delle sostanze rimborsate dal SSN mette in luce che l' ASA, utilizzato come antiaggregante piastrinico, è la sostanza a maggior utilizzo, in termini di dosi, con 29 DDD ogni 1000 abitanti.

Fonte: OSMED 2004

Aspirina, da sola o con altro FANS, incrementa il rischio di complicazioni a carico del tratto GI superiore

Relative risk



Sanguinamento G-I nei pazienti che assumono ASA e FANS

- Studio di coorte nazionale in Danimarca
- 27694 pazienti con ASA 100-150 mg/die

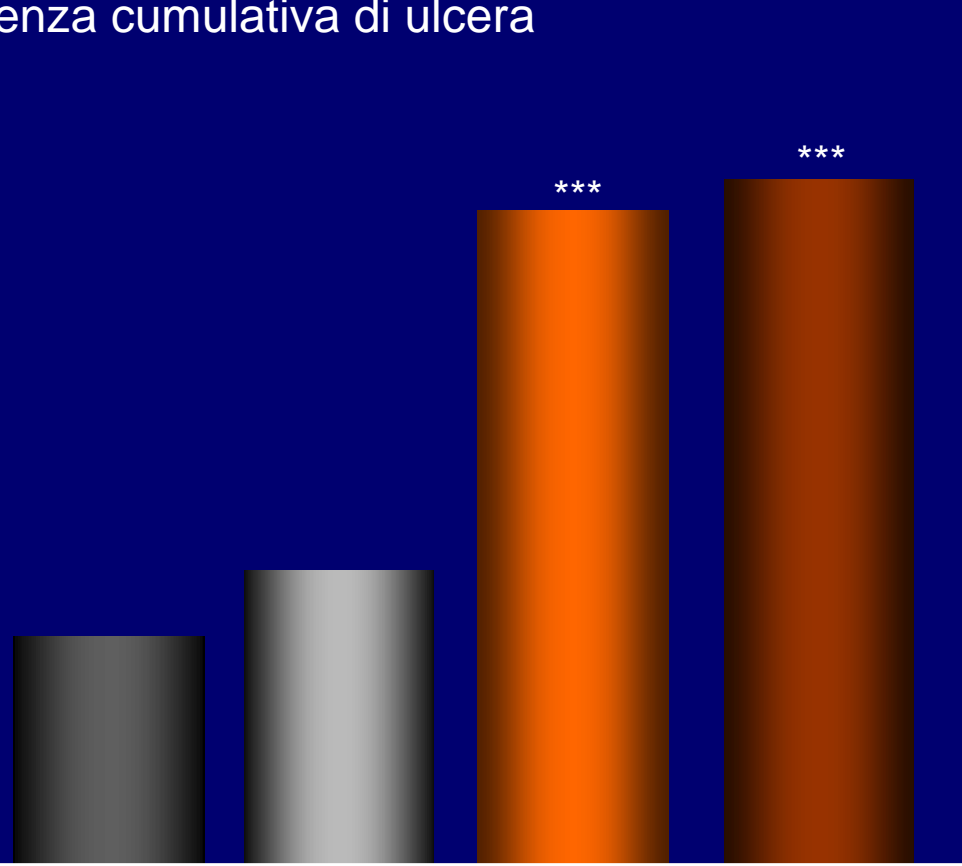
| Treatment Regimen | Increased Incidence of Bleeds Over Population | 95% CI |
|--|---|---------|
| Low-dose ASA | 2.6 | 2.2-2.9 |
| Low-dose ASA + traditional NSAID | 5.6 | 4.4-7.0 |

The risk of GI bleeding is increased when ASA is added to NSAIDs

Rischio di ulcerazione simile tra FANS non selettivi e Coxib con uso concomitante di basse dosi di ASA

Incidenza cumulativa di ulcera (%)

18
16
14
12
10
8
6
4
2
0



- placebo
n=410
- aspirina
n=406
- rofecoxib + aspirina
n=399
- ibuprofene
n=400

*** p<0.001 versus placebo + aspirina



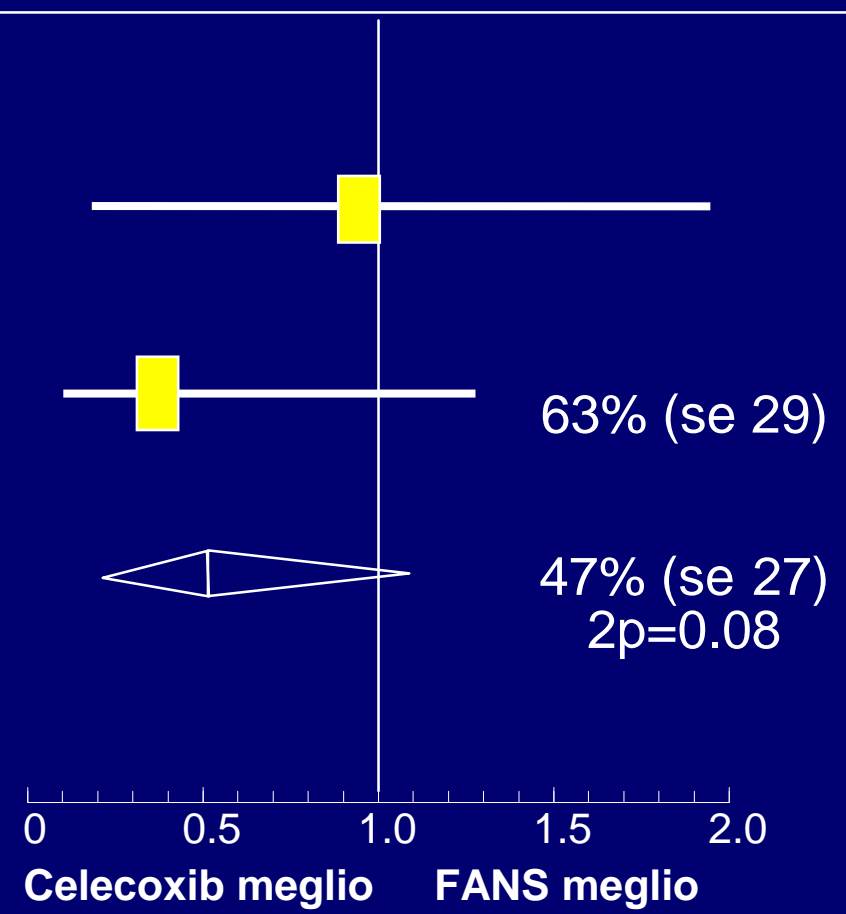
Studio CLASS : Influenza dell'utilizzo concomitante di ASA

Sulle complicanze delle ulcere gastroduodenali

Eventi/Pazienti

| Categoria | Eventi/Pazienti | | Odds ratio | Riduzione |
|--------------------|-------------------|-------------------|----------------|------------------------|
| | Celecoxib | FANS | Celecoxib:FANS | (% & SE) |
| Complicanze ulcere | | | | |
| Aspirina | 6/298 (2.0%) | 6/283 (2.1%) | | |
| non ASA | 5/1143 (0.4%) | 14/1101 (1.3%) | | 63% (se 29) |
| subtotale | 11/1441 (0.8%) | 20/1384 (1.4%) | | 47% (se 27) 2p=0.08 |

| Differenza tra gli effetti dei trattamenti in 2 categorie: $\chi^2=1.6$; 2p>0.1; NS | |
|--|-------------|
| Celecoxib meglio | FANS meglio |



☒ 99% o ◈ 95% intervalli di confidenza

Effetti G-I dei

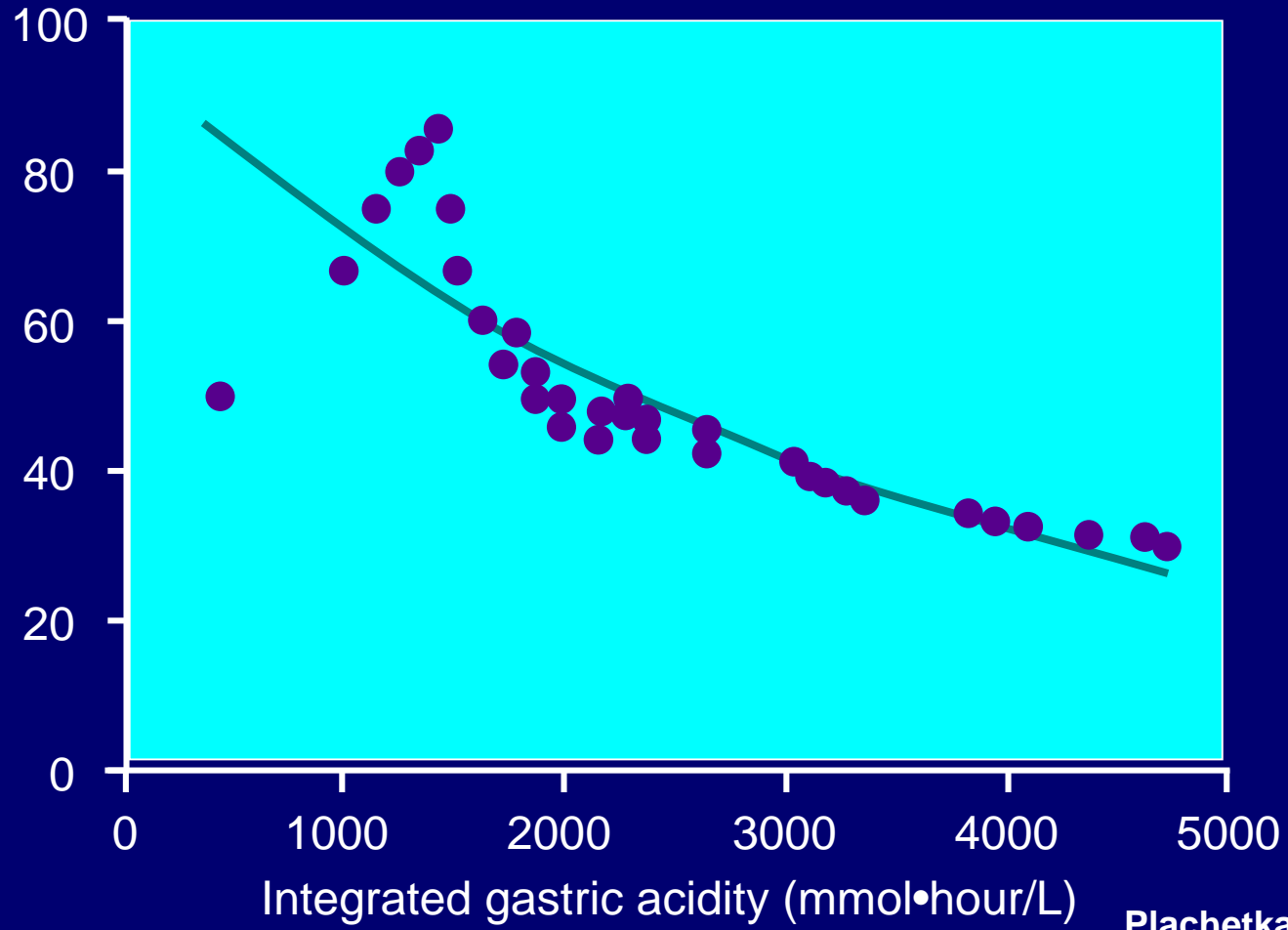
FANS non selettivi + PPI

VS

Coxib

Probability of NSAID-associated gastric damage is related to gastric acidity

Probability of no pathology (%)



Plachetka et al 2003

Celecoxib versus Diclofenac and Omeprazole in Reducing the Risk of Recurrent Ulcer Bleeding in Patients with Arthritis

- **Patients** who used NSAIDs for arthritis and who presented with ulcer bleeding. After their ulcers had healed, patients who were negative for *Helicobacter pylori*
- **Treatments:** 200 mg of celecoxib twice daily plus daily placebo or 75 mg of diclofenac twice daily plus 20 mg of omeprazole daily for six months.
- **Primary end point:** recurrent ulcer bleeding.

Celecoxib versus Diclofenac and Omeprazole in Reducing the Risk of Recurrent Ulcer Bleeding in Patients with Arthritis

Results: 287 patients (144 receiving celecoxib and 143 receiving diclofenac plus omeprazole)

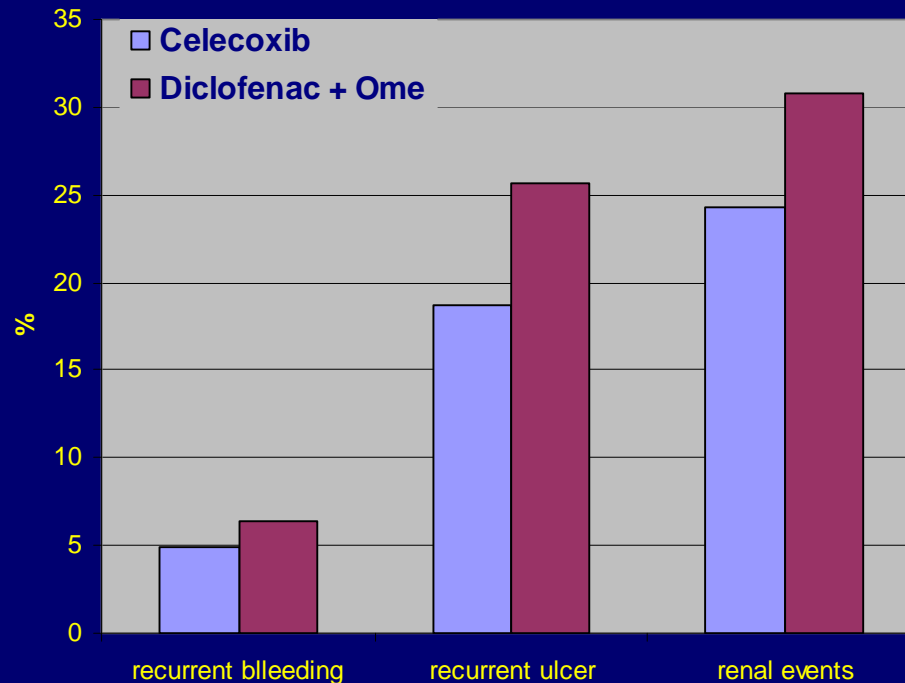
- The probability of **recurrent bleeding** during the six-month period was **4.9 % for celecoxib** and **6.4% diclofenac plus omeprazole** (difference, -1.5 percentage points; 95 percent confidence interval for the difference, -6.8 to 3.8 p: n. s.).

Celecoxib versus Diclofenac and Omeprazole in Reducing the Risk of Recurrent Ulcer Bleeding in Patients with Arthritis

Among 259 patients without events, 222 underwent endoscopy (116 received celecoxib and 106 received diclofenac plus omeprazole). The probability of **recurrent ulcers in 6 months** was **18.7% in the celecoxib** group and **25.6% in the diclofenac plus omeprazole** group (difference, -6.7%; 95% CI: -17.8% to 3.9% P ns).

- **Renal adverse events**, including hypertension, peripheral edema, and renal failure, occurred in **24.3 % of celecoxib** and **30.8 % of diclofenac plus omeprazole**.

Celecoxib versus Diclofenac and Omeprazole in Reducing the Risk of Recurrent Ulcer Bleeding in Patients with Arthritis



Conclusions: Among patients with a recent history of ulcer bleeding, **treatment with celecoxib was as effective as treatment with diclofenac plus omeprazole, with respect to the prevention of recurrent bleeding. Renal toxic effects are common in high-risk patients receiving celecoxib or diclofenac plus omeprazole.**

Lesioni G-I distali

Celecoxib vs naprossene + omeprazolo

Videoendoscopia con microcapsula

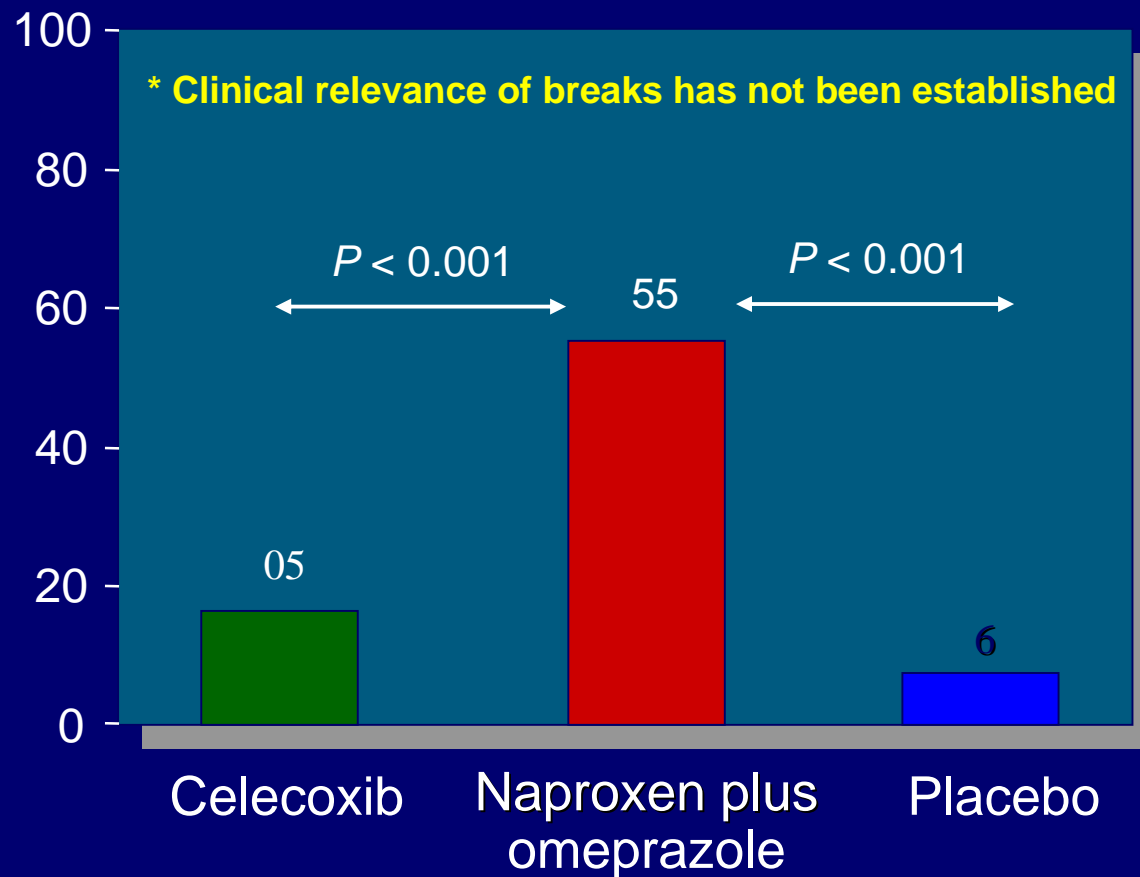
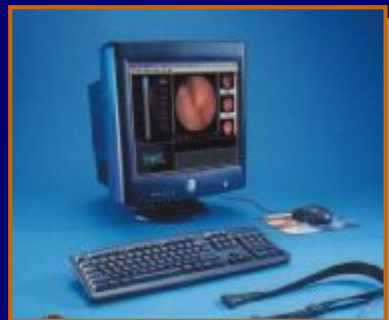
| | Celecoxib | Napr/Ome | Placebo |
|-----------|-----------|-----------------|---------|
| Dose | 200 mg*2 | 500 mg* 2/20 mg | ----- |
| N | 115 | 111 | 113 |
| LESIONI * | 16 % | 55% | 7% |

* La rilevanza clinica delle lesioni non è stata stabilita

Goldstein, Clin Gastroenterol Hepatol 2005;3:133-141

Effect of 2-week Administration of Celecoxib, Naproxen plus Omeprazole or Placebo on SB Mucosa in Healthy Volunteers

Incidence of mucosal breaks (%)



[Goldstein *et al.*, Am J Gastroenterol 2003]

FANS e COXIB

Aspetti G-I

Aspetti C-V

Alternative

“LA QUESTIONE” COXIB

La vicenda coxib ha evidenziato il problema della tossicità C-V degli antinfiammatori, sia COX selettivi che non selettivi.

La **selettività sulle COX** è da considerarsi come un **continuum** piuttosto che come un'azione dicotomica pertanto sia i FANS che i Coxib (tranne forse il naprossene) interferiscono con la COX1 e con la COX2 determinando, sia pure con diverse intensità, uno sbilanciamento della bilancia emostatica in senso procoagulativo.

“LA QUESTIONE” COXIB e C-V

- Per i coxib gli studi retrospettivi od osservazionali sugli effetti CV sono spesso gravati da bias di selezione
- Prima dei coxib non c'erano dati di tollerabilità CV a lungo termine con i FANS non selettivi
- In nessuno studio effettuato con FANS tradizionali o con Coxib (tranne il MEDAL, e il PRECISION) l'end point predefinito era la tossicità CV.

Effetti CV dei FANS non selettivi vs Coxib: studi osservazionali

Dati degli studi osservazionali

- Studio osservazionale caso-controllo annidato sul rischio di infarto miocardico in pazienti che assumono COXIB o FANS tradizionali
- In UK 397 practices, 9218 pazienti con IMA e 86349 controlli omogenei.
- Confronti tra utilizzatori nei 3 mesi precedenti l'IMA vs non utilizzatori di FANS.

Nessun effetto dell'Asa

| | RR aggiustato (95% IC) | p |
|--------------------------------|---------------------------|--------------|
| Celecoxib | 1.21 (96 - 1.54) | 0.11 |
| Rofecoxib | 1.32 (1,09-1,61) | 0.005 |
| Altri COXIB | 1.27 (1,00-1,61) | 0.046 |
| Ibuprofene | 1.24 (1,11-1,39) | <0.001 |
| Diclofenac | 1.55 (1,39-1,72) | <0.001 |
| Naproxene | 1.27 (1,01-1,60) | 0.04 |
| Altri FANS tradizionali | 1.21 (1,02-1,44) | 0.03 |

Dati degli studi osservazionali

- Studio osservazionale caso-controllo sul rischio di infarto miocardio in pazienti che assumono COXIB o FANS tradizionali
- MEDICAID California
- **Aumento rischio IMA per tutti gli antinfiammatori nel complesso del 12%**

| | Adjusted odds ratio | 95% CI | p |
|---------------------|---------------------|-----------|-------------------|
| Indometacina | 1.71 | 1.35-2.17 | <0.0001 |
| Sulindac | 1.41 | 1.01-1.96 | 0.04 |
| Meloxicam | 1.37 | 1.05-1.78 | 0.02 |
| Rofecoxib | 1.32 | 1.22-1.42 | <0.0001 |
| Piroxicam | 1.18 | 0.90-1.54 | 0.22 |
| Altri FANS | 1.18 | 0.94-1.46 | 0.15 |
| Ibuprofene | 1.11 | 1.01-1.22 | 0.02 |
| Celecoxib | 1.09 | 1.02-1.15 | 0.008 |
| Naproxene | 1.08 | 0.95-1.22 | 0.22 |
| Diclofenac | 1.05 | 0.93-1.19 | 0.43 |
| Valdecoxib | 0.99 | 0.72-1.37 | 0.97 |
| Ketoprofen | 0.86 | 0.63-1.18 | 0.35 |
| Nabumetone | 0.83 | 0.60-1.14 | 0.26 |

Dati degli studi osservazionali

- Studio osservazionale caso-controllo annidato sul rischio di infarto miocardico in pazienti che assumono COXIB o FANS tradizionali
- In **Danimarca**, 10280 pazienti con IMA e 102797 controlli omogenei.
- Rischio più elevato nei nuovi utilizzatori

Rischio ospedalizzazione per IMA utilizzatori FANS vs non utilizzatori

| Farmaco | ARR | 95% CI |
|--------------------|-------------|------------------|
| Rofecoxib | 1.80 | 1.47-2.21 |
| Celecoxib | 1.25 | 0.97-1.62 |
| Altri COXIB | 1.45 | 1.09-1.93 |
| Naprossene | 1.50 | 0.99-2.29 |
| Altri FANS | 1.68 | 1.52-1.85 |

Johnsen SP et al. *Arch Intern Med* 2005; 165:978-984.

Dati degli studi osservazionali

Risk of acute myocardial infarction or sudden cardiac death with current use of celecoxib, ibuprofen, naproxen, rofecoxib or other NSAID, or recent use of a nonsteroidal agent.

| NSAID use | Cases | Controls | Adjusted OR (95% CI) |
|-------------------|-------|----------|--------------------------|
| Remote use | 4699 | 19876 | 1.00 |
| Recent use | 1728 | 6339 | 1.14 (1.06 -1.22) |
| Current use | | | |
| Celecoxib | 126 | 497 | 0.86 (0.69 -1.07) |
| Ibuprofen | 674 | 2606 | 1.09 (0.99 -1.21) |
| Naproxen | 369 | 1416 | 1.18 (1.04 -1.35) |
| Rofecoxib < 25 mg | 58 | 190 | 1.29 (0.93 -1.79) |
| Rofecoxib > 25 mg | 10 | 8 | 3.15 (1.14 -8.75) |
| Other NSAIDs | 1864 | 535 | 1.16 (1.04 -1.30) |

**Effetti CV dei FANS non
selettivi vs Coxib:
studi prospettici
randomizzati**



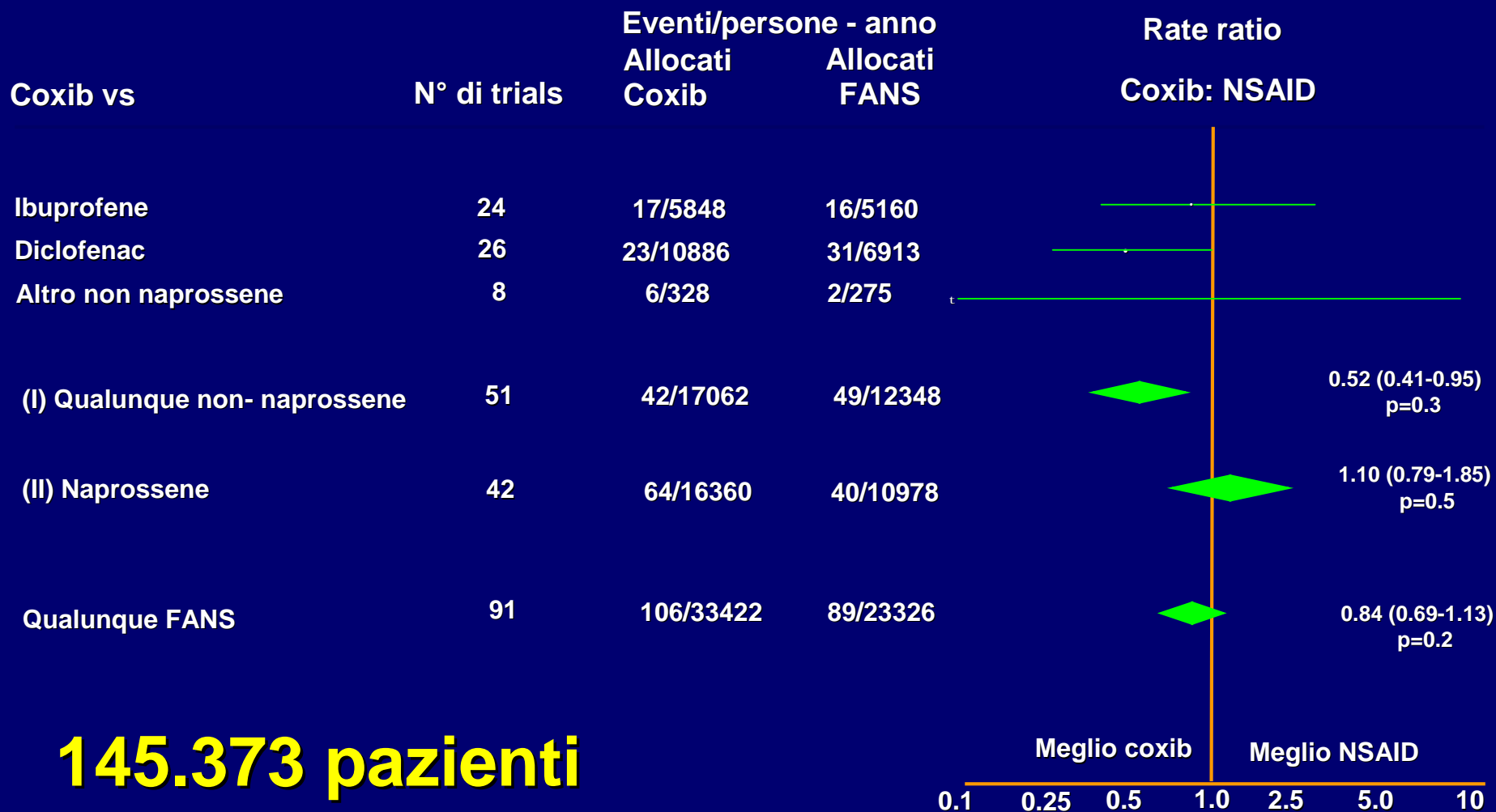
Metanalisi di studi prospettici randomizzati: Coxib vs FANS tradizionali: Eventi Vascolari



145.373 pazienti



Metanalisi di studi prospettici randomizzati: Coxib vs FANS tradizionali: Stroke



145.373 pazienti

Eterogeneità tra (a) e (b): $c^2_4 = 3.6$; $p=0.06$
tra non naprossene FANS: $c^2_4 = 2.1$; $p=0.4$

Kearney P. , Colin Baigent et. al. BMJ 2006;332;1302-1308 BMJ

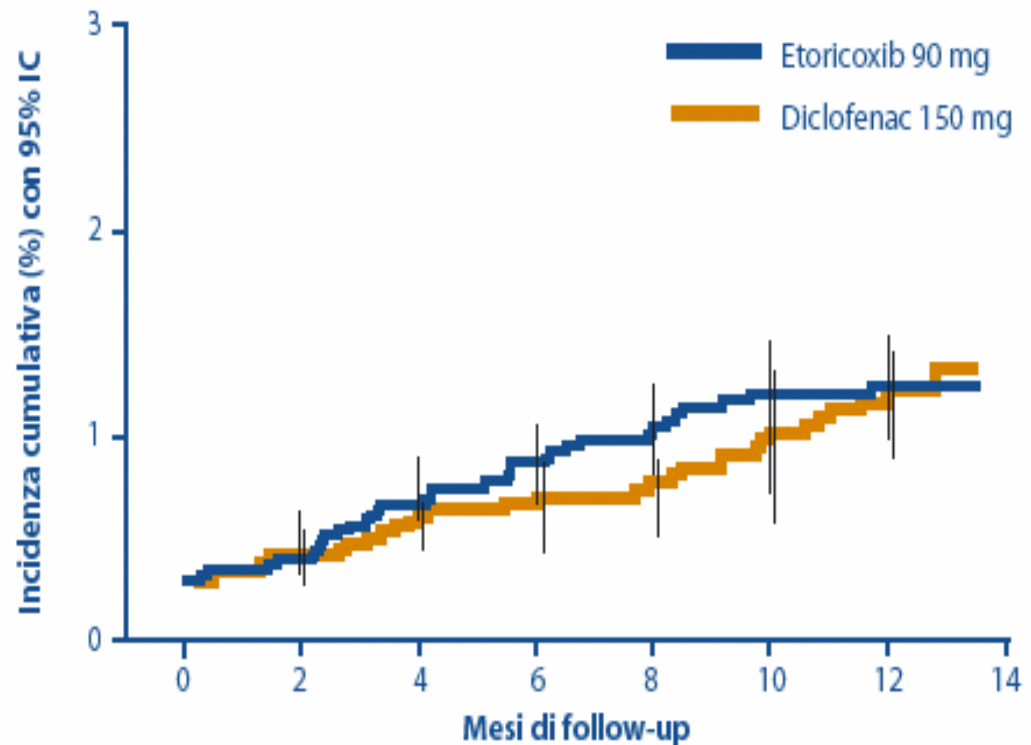
Tossicità CV degli antinfiammatori summa degli studi prospettici controllati

- **L'uso di FANS quali diclofenac e (in minor misura) ibuprofene è associato ad un aumento del rischio relativo di eventi coronarici di entità simile a quella riscontrata con i Coxib, ossia del 40%**
- **Nessun aumento significativo del rischio di ictus**
- **L'uso del naprossene non è risultato associato ad un aumento del rischio coronarico**

LO STUDIO EDGE I

Eventi cardiovascolari

L'incidenza di eventi cardiovascolari trombotici (**end point non predefinito**) è risultata sovrapponibile in entrambi i gruppi di trattamento



| | | | | | | | |
|-------------------|------|------|------|------|------|------|------|
| Etoricoxib 90 mg | 3593 | 3155 | 2866 | 2617 | 2463 | 2347 | 1118 |
| Diclofenac 150 mg | 3518 | 3037 | 2719 | 2424 | 2255 | 2123 | 990 |

*Gli eventi riportati si sono verificati entro 14 giorni dall'interruzione del trattamento.



MEDAL Study

(non inferiority study)



- ⇒ Etoricoxib in OA (60 mg od) or RA (90 mg od) *versus* Diclofenac (75 mg bid)
- ⇒ 23.578 patients with 50 years of age of older
- ⇒ **Primary End-point**
 - ⇒ Serious thrombotic CV events
- ⇒ **Secondary End-points**
 - ⇒ CV safety
 - ⇒ GI Safety
 - ⇒ Global Safety
 - ⇒ Clinical Efficacy

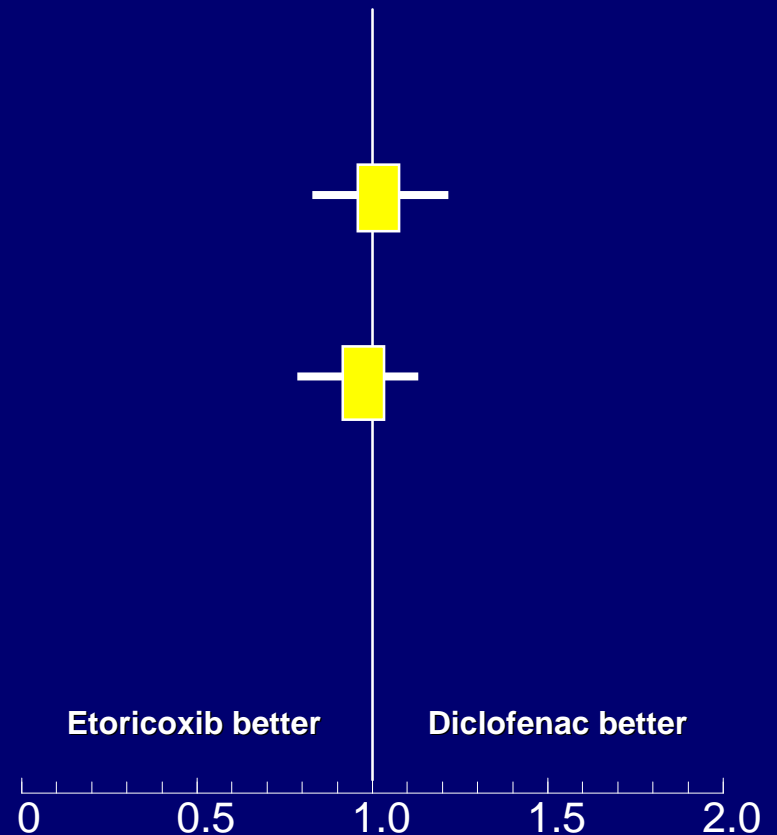


MEDAL Study preliminary results



| | RR (95%IC) |
|--------------------|---------------------|
| Intention-to-treat | 1.05 (0.93-1.19) |
| Per-protocol | 0.95 (0.81-1.11) |

Celecoxib : Diclofenac



Difference between treatment effects: N.S.



Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety vs. Ibuprofen or Naproxen. (PRECISION)

Patients: with OA or RA with coronary heart disease or who have multiple risk factors for heart disease.

All patients will receive a low dose of aspirin if indicated by current guidelines.

Expected Total Enrollment: 20000; duration 18 months

Study start: October 2006

Follow-up: for an average of two years.

Primary Outcomes: The first occurrence of cardiovascular death (including hemorrhagic death), non-fatal myocardial infarction, or non-fatal stroke (APTC composite endpoint).

Secondary Outcomes: The first occurrence of a MACE defined as the composite of cardiovascular death (including hemorrhagic death), non-fatal MI, non-fatal stroke, hospitalization for UA, revascularization or hospitalization for TIA; The occurrence of Clinical Significant Gastrointestinal Events (CSGIEs); Patient's Assessment of Arthritis Pain (VAS)

Antinfiammatori ed Ipertensione

Antinfiammatori ed Ipertensione

Due studi prospettici di coorte [1], il Nurses' Health Study I su 1903 donne di età compresa tra i 51 e i 77 anni e il Nurses' Health Study II su 3220 donne di 34-53 anni, suggeriscono che:

- **l'uso di analgesici e antinfiammatori non steroidei (FANS) è associato ad un aumento del rischio di sviluppare un'ipertensione arteriosa, mentre l'uso dell'aspirina non comporta rischi particolari.**
- **Il rischio relativo di ipertensione per chi assume più di 500 mg di paracetamolo al giorno è di 1,93 (IC95% 1,30-2,88) fra le donne anziane e di 1,99 (1,39-2,85) fra quelle più giovani.**
- **Per i FANS il rischio relativo è rispettivamente di 1,78 (1,21-2,61) e di 1,60 (1,10-2,32).**
- **L'aspirina invece non mostra alcuna associazione positiva con il rischio di sviluppare ipertensione.**

Antinfiammatori ed Ipertensione

Risultati diametralmente opposti arrivano invece dal Physicians' Health Study [2], uno studio prospettico di coorte su 8229 medici di sesso maschile. Dopo un follow-up medio di 5,8 anni

- **Non si notò alcuna associazione positiva tra l'uso di paracetamolo, FANS o aspirina e comparsa di ipertensione.**
- **Il rischio relativo, rispetto a chi non usava analgesici, era di 1,05 (0,89-1,24) per i FANS, di 1,16 (0,92-1,48) per l'aspirina e di 1,08 (0,87-1,34) per il paracetamolo.**

Arch Intern Med. 2005 Sept 12;165:1903-1909.

Coxib ed ipertensione

una meta-analisi sui coxib * ha preso in esame 19 RCT, pubblicati prima del maggio 2004, per un totale di 45.451 partecipanti:

- **i coxib erano associati ad un aumento non significativo rischio di ipertensione (RR 1,61; IC95% 0,91-2,84; P = 0,10)**
- **e così pure i FANS non selettivi (RR 1,25; IC95% 0,87-1,78; P = 0,23);**
- **solo per il rofecoxib l'aumento della pressione sistolica sfiorava, senza raggiungerla, la significatività statistica (RR 1,50; IC95% 1,00-2,26; P = 0,05).**

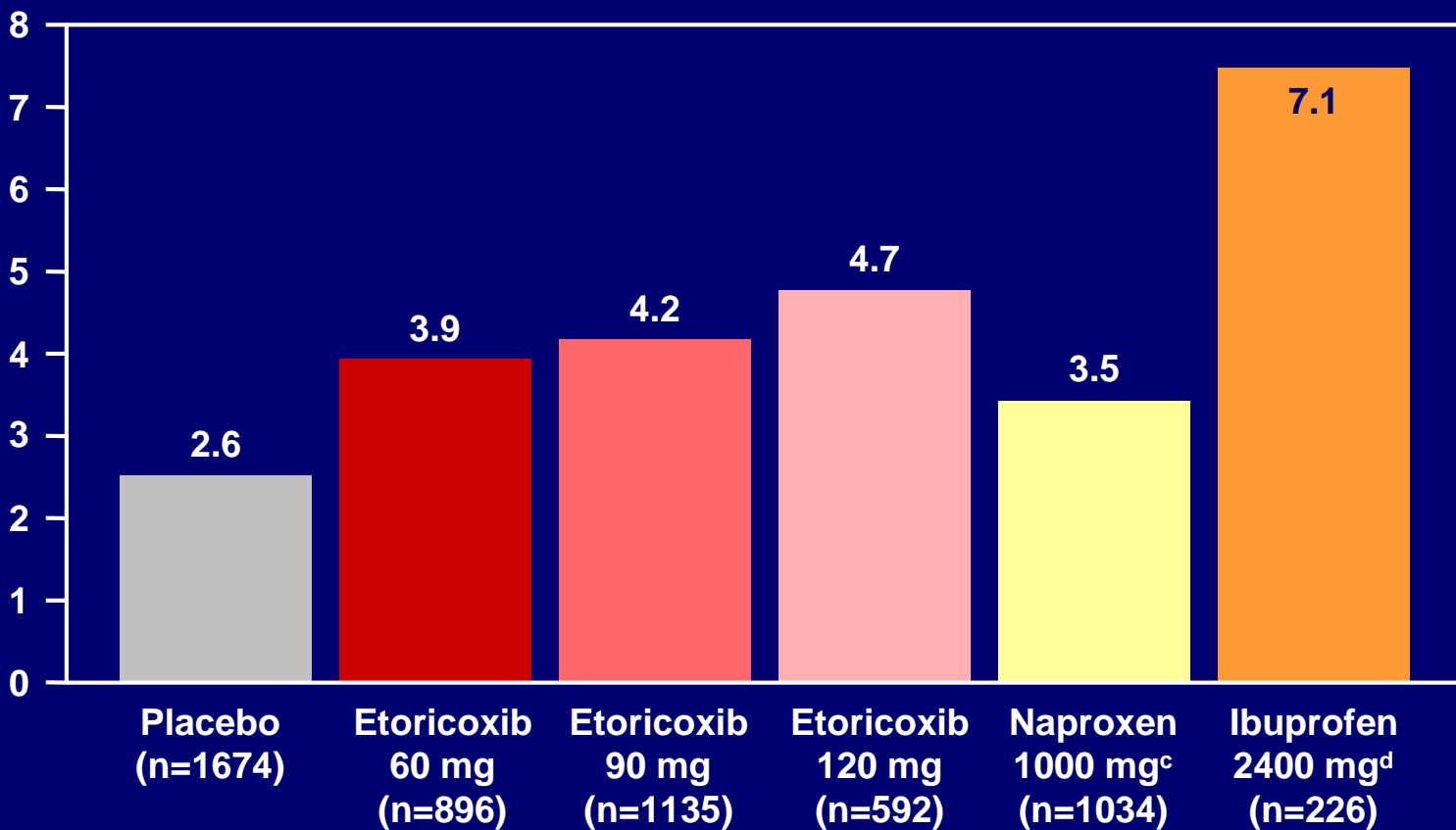


EDGE: sommario dei dati di sicurezza

| Prespecified AEs | Etoricoxib 90 mg (n=3593 paz.), n. / (%) | Diclofenac 150 mg (n=3518 paz.), n. / (%) | p value |
|--|--|---|------------------|
| Interruzione dovuta ad edema | 33 (0.9) | 26 (0.7) | 0.435 |
| Interruzione dovuta ad evento di ipertensione | 81 (2.3) | 23 (0.7) | <0.001 |
| Incidenza di CHF, relativo edema polmonare o danno cardiaco | 14 (0.4) | 6 (0.2) | 0.115 |
| Incidenza di danni epatici | 70 (1.9) | 417 (11.9) | <0.001 |
| Interruzione dovuta a danno epatico | 9 (0.3) | 182 (5.2) | <0.001 |
| Interruzione dovuta a danni di disfunzione renale (clinici o di laboratorio) | 15 (0.4) | 14 (0.4) | >0.999 |



Etoricoxib Development Program Incidence of Hypertension-Related Adverse Experiences^{a,b}



One or more hypertension-related adverse experiences (12 weeks)

^aAs reported by the investigators; ^bCombined analysis of 10 clinical trials in patients with OA, RA, chronic low back pain, and surveillance endoscopy; ^c500 mg twice daily; ^d800 mg three times daily

FANS e CHF

“Consumption of NSAIDs and the Development of Congestive Heart Failure in Elderly Patients is an Underrecognized Public Health Problem”

Uso di FANS (esclusa ASA a basse dosi) in pazienti con scompenso **odds ratio di 10.5** (95% IC, 2.5-44.9) **per primo ricovero per scompenso**, vs 1.6 (95% IC, 0.7-3.7) non utilizzatori di FANS.

Il rischio era positivamente correlato con la dose di FANS assunta nella settimana precedente, e con la lunghezza dell'emivita del FANS assunto. Se la relazione fosse causale il consumo di FANS sarebbe responsabile del 19% di tutti i ricoveri per CHF.



Coxib vs FANS

profilo cardiorenale

Una post hoc analysis del CLASS* indica che dosi sopratherapeutiche di Celecoxib presentano un profilo di sicurezza cardiorenale simile e, per alcuni aspetti migliore, rispetto a dosi terapeutiche di diclofenac ed ibuprofene.

Nello studio 2183 pazienti affetti da AR e 5785 da OA sono stati randomizzati a celecoxib, 400 mg due volte al dì (N=3987); ibuprofene, 800 mg 3 volte al dì (N=1985); o diclofenac, 75 mg due volte al dì (N=1996).

Fonte: Kidney International advance online publication, 30 Agosto 2006;

Coxib vs FANS

profilo cardiorenale

Celecoxib incidenza di edema o ipertensione simile a quella osservata con il diclofenac, ma inferiore a quella di ibuprofene

- Aumenti della sistolica oltre 140 mmHg sono stati significativamente meno frequenti con celecoxib che con diclofenac o ibuprofene.
- Le variazioni della creatinina sono state non dissimili nei 3 gruppi.
- **Nei pazienti con iperazotemia prerenale, un numero significativamente inferiore di casi trattati con celecoxib ha mostrato una riduzione della funzione renale (3.7%), rispetto a quelli osservati con il diclofenac (7.3%; $P < 0.05$) o ibuprofene (7.3%; $P < 0.05$).**

Coxib vs FANS

profilo cardiorenale

METANALISI di 114 RCT coinvolgenti 116094 pazienti.

6394 eventi correlati a disturbi della funzione renale (2670 edemi periferici, 3489 ipertensioni, 235 insufficienze renali)

- **Rispetto ai controlli, rofecoxib è risultato associato ad un aumento dell'indice composito renale (RR, 1.53; 95% CI, 1.33-1.76);**
- **il rischio di eventi avversi renali era correlato con la dose e con la durata del trattamento antinfiammatorio (P 0.05).**

Fonte: JAMA 12 Settembre 2006

Coxib vs FANS

profilo cardiorenale

- Rofecoxib è risultato associato ad un aumento del rischio di edema periferico (RR, 1.43; 95% CI, 1.23-1.66), ipertensione (RR, 1.55; 95% CI, 1.29-1.85), ed insufficienza renale (RR, 2.31; 95% CI, 1.05-5.07).
- Rispetto ai controlli celecoxib invece è risultato associato con una diminuzione del rischio di insufficienza renale (RR, 0.61; 95% CI, 0.40-0.94) ed ipertensione (RR, 0.83; 95% CI, 0.71-0.97) .
- Altri FANS non erano associati a variazioni significative del rischio rispetto ai controlli.

FANS e COXIB

Aspetti G-I

Aspetti C-V

Alternative



Ipertensione in utilizzatori abituali di paracetamolo o FANS vs non utilizzatori

Nurses study I (infermiere 51-77 anni n =1903)

| | ARR | 95% IC |
|----------------------|-------------|------------------|
| Paracetamolo: | 1,93 | 1,30-2,88 |
| FANS | 1,78 | 1,21-2,61 |

Hypertension 2005; 46:500-507

Physicians' Health Study (maschi n =8229)

| | ARR | 95% IC |
|----------------------|-------------|------------------|
| Paracetamolo: | 1,08 | 0,87-1,34 |
| FANS | 1,05 | 0,89-1,24 |

Arch Intern Med. 2005;165:1903-1909

Paracetamolo e Rene

- **Donne che assumono per lungo tempo il Paracetamolo, possono andare incontro a danni renali anche se le dosi sono relativamente basse.**
- **I Ricercatori del Brigham and Women Hospital di Boston hanno infatti trovato che le donne che assumono tra le 3 e le 17 compresse di Paracetamolo alla settimana hanno un rischio di danni renali del 64% maggiore rispetto alle donne che non ne fanno uso o lo usano solo raramente.**
- **Non sono invece stati riscontrati effetti indesiderati a livello renale tra le donne che hanno fatto impiego per lungo periodo di Aspirina o Ibuprofene.**

Paracetamolo e rene: uso alte dosi

Nurses' Health Study n= 1697 donne; follow-up = 11 aa

End point: declino funzione renale di almeno 30 mL/min per 1.73 m²

| | ARR | 95% IC |
|---------------------------|------|-----------|
| > 3 gr/die vs ≤100 mg/die | 2,04 | 1,28-3,24 |

Paracetamolo ed epatotossicità

- I rischi di eventi avversi cardiovascolari segnalati in associazione al consumo di FANS, sia selettivi che non selettivi, ha aumentato l'uso del paracetamolo.
- Il paracetamolo è un farmaco da banco anche in formulazioni che contengono fino ad un grammo di principio attivo.
- L'abuso mediante automedicazioni con formulazioni contenenti una tale quantità di principio attivo non è infrequente.
- Ogni anno si verificano casi di epatotossicità dovuti non solo ad overdose intenzionale od accidentale, ma anche a dosi terapeutiche (fino ad un massimo di 4 g /die).

Paracetamolo e asma/BPCO

Implicato il deficit di glutatione indotto dal paracetamolo?

| | ARR | 95% IC |
|---------------------|-------------|------------------|
| settimanale: | 1,79 | 1,21-2,65 |
| giornaliero | 2,38 | 1,22-4,64 |

Thorax 2000; 55:266-270

Physicians' Health Study (maschi n =8229)

| | ARR | 95% IC |
|--------------|-------------|------------------|
| ASMA: | 1,20 | 1,12-1,28 |
| BPCO | 1,16 | 1,09-1,24 |

Am J Respir Crit Care Med 2005; 171: 966-971

Antinfiammatori: Analisi del Rischio Globale

Overlap in molti pazienti tra rischio C-V / renale e G-I

La decisione terapeutica si fonda sulla valutazione **clinica** del profilo di rischio del **singolo** paziente **nello specifico contesto**.

Ossia il buon vecchio metodo della **pratica clinica** che usa **anche** le evidenze della EBM.