Coxib, FANS e rischio cardiovascolare: una storia infinita?

Data 10 giugno 2006
Categoria cardiovascolare

Rispetto al placebo coxib e dosi elevate di diclofenac ed ibuprofen, aumentano in eguale misura il rischio di infarto, non quello di ictus in base ad una metanalisi di RCT

Questa meta-analisi di RCT pubblicati tra il 1966 e l'aprile 2005 si proponeva di determinare gli effetti dei coxib e dei FANS non selettivi sul rischio cardiovascolare. Gli studi prevedevano di paragonare coxib vs placebo o verso FANS non selettivi, dovevano durare almeno 4 settimane e riportare informazioni sugli eventi cardiovascolari (infarto miocardico, stroke o morte da cause vascolari). Rispetto al placebo i coxib erano associati ad un aumento del rischio di eventi cardiovascolari gravi del 42% (1,2% all'anno vs 0,9% all'anno; RR 1,42; IC95% 1,13-1,78; P = 0,003). Non si notarono differenze sostanziali tra i vari coxib. L'aumento del rischio vascolare era dovuto essenzialmente all'aumento dell'infarto miocardico (0,% all'anno vs 0,3% all'anno; Rr 1,86; IC95% 1,33-2,59; P = 0,0003) mentre piccole erano le differenze per quanto riguarda gli altri outcomes vascolari.
Per quanto riguarda il confronto con i FANS non selettivi l'incidenza di eventi cardiovascolari gravi era simile (1% all'anno con i coxib vs 0,9% all'anno con in FANS non selettivi; RR 1,16; IC95% 0,97-1,38; P = 0,1). Tuttavia rispetto al naproxene i coxib mostravano un aumento del rischio (RR 1,57; IC95% 1,21-2,03) mentre non c'era difefrenza statisticamente significativa tra coxib e altri FANS diversi dal naproxene (RR 0,88; IC95% 0,69-1,12). Rispetto al placebo il naproxene riduce lievemente il rischio in modo statisticamente non significativo (RR 0,92; IC95% 0,67-1,26), lo aumentava sfiorando la significatività l'ibuprofen (RR 1,51; 0,96-2,37) mentre per il diclofenac l'aumento era statisticamente significativo (RR 1,63; IC95% 1,12-2,37).
Gli autori concludono che sia coxib che dosi elevate di diclofenac e ibuprofen sono associati ad un aumento del rischio cardiovascolare mentre questo non si verifica per dosi elevate di naproxene.

Fonte:BMJ 2006 Jun 3 ; 332:1302-1308

Commento di Renato Rossi

Dopo il ritiro dal commercio del rofecoxib "Pillole" si è occupata più volte della vicenda coxib - FANS e rischio cardiovascolare. In effetti si è sviluppata una vera e propria "saga" che ha visto salire sul banco degli imputati, di volta in volta accusati di aumentare il rischio di eventi cardiovascolari, dapprima l'intera classe dei coxib e in seguito anche i FANS non selettivi e financo il paracetamolo . La questione si è fatta sempre più complessa, con dati in parte tra loro contraddittori , tanto che la rivista inglese Bandolier in un editoriale arrivava ad affermare: "Alzi la mano chi ha le idee chiare". Questa meta-analisi metterà fine alla storia infinita? Probabilmente no. Infatti contemporaneamente viene pubblicato uno studio osservazionale su oltre 100.000 pazienti di Medicare, di cui almeno il 75% aveva cominciato ad usare rofecoxib o altri FANS fin dal 1999 . Il rimanente 25% fungeva da controllo.L'uso di rofecoxib era associato ad un aumento del rischio di infarto miocardico e stroke ischemico del 15%; tale rischio iniziava precocemente (entro 60 giorni dall'inizio del farmaco), persisteva per i tre anni del follow-up ed era simile sia in soggetti ad alto che a basso rischio cardiovascolare. Il naproxene al contrario era associato ad una riduzione del rischio del 25% mentre per gli altri coxib o FANS non c'era alcuna riduzione o alcun aumento del rischio. Bisogna sottolineare che si tratta di uno studio osservazionale e non randomizzato, quindi questi risultati vanno presi con cautela. In realtà sembra ormai ragionevolmente accertato che sia coxib che FANS aumentano, chi più chi meno, il rischio cardiovascolare e soprattutto il rischio di infarto miocardico. L'unico che sembra salvarsi appare il naproxene, per il quale comunque si era ipotizzata una qualche azione antitrombotica già a partire dallo studio VIGOR per giustificare il numero più elevato di infarti notato nel gruppo randomizzato a rofecoxib. Tuttavia gli stessi autori della meta-analisi recensita in questa pillola ammettono che probabilmente le differenze tra i vari farmaci sono piccole per cui sarebbero necessari ancora altri trials per identificare quale sia l'antinfiammatorio da preferire. Ulteriori risposte potranno venire dallo studio PRECISION su oltre 20.000 pazienti, in cui celecoxib viene confrontato con due FANS non selettivi (ibuprofen e naproxene). Se questo è attualmente lo stato dell'arte, e in attesa di altri dati, dal punto di vista pratico come comportarsi?
Quando si deve valutare il profilo di efficacia e di sicurezza dei farmaci bisogna prendere in considerazione tutte le facce della mediaglia. In questo senso la terapia va personalizzata valutando non solo il rischio cardiovascolare del paziente ma anche quello gastrointestinale. Si possono così idealmente immaginare quattro evenienze:

A) paziente senza rischio cardiovascolare e/o gastrointestinale
In questo caso, dato che non esistono prove di letteratura che un FANS o un coxib è più efficace nel controllare il sintomo dolore rispetto ad un altro, i criteri di scelta dovranno essere il costo e la risposta del paziente perchè è noto che questa è estremamente individuale e variabile.

B) paziente a rischio di effetti gastrointestinali
In questo caso si dovrebbero privilegiare in prima istanza gli analgesici (per esempio il paracetamolo associato eventualmente alla codeina e usato a dosaggi adeguati ma sempre nel rispetto di quanto previsto dalla scheda tecnica); in caso di non risposta la scelta può cadere su un FANS tradizionale associato ad una gastroprotezione oppure su un coxib. Non sappiamo per ora quale delle due sia la scelta preferibile in quanto mancano studi di paragone diretti. La FDA consiglia come prima scelta un FANS non selettivo associato ad un PPI . In realtà il misoprostol ha dimostarzioni di

efficacia forse maggiori dei PPI ma può essere poco tollerato soprattutto per la comparsa di diarrea.
Si tenga conto che l'associazione con aspirina a basse dosi praticamente annulla i benefici gastrointestinali dei coxib, che l'associazione FANS + PPI riduce il rischio di complicanze a carico del tratto digestivo superiore ma non di quello inferiore mentre i coxib possono ridurre tali complicanze lungo tutto il tubo digestivo, infine che alcuni hanno messo in dubbio la reale superiorità dei coxib rispetto ai FANS nel ridurre le complicanze gastro-intestinali gravi .

C) paziente a rischio cardiovascolare
In questo caso l'uso di FANS e coxib andrebbe fortemente scoraggiato. Facile a dirsi, meno ad essere messo in pratica, in quanto spesso è proprio questa tipologia di soggetti (anziani, ipertesi, vasculopatici) che richiedono la prescrizione di un antifiammatorio/antidolorifico. Si può ovviare al problema con paracetamolo + codeina (che però non sempre funzionano) oppure ricorrere ad un oppioide, da usare nei periodi di particolare acuzie della sintomatologia dolorosa, alle dosi più basse utili a controllare il sintomo. Il timore di produrre tossicodipendenza è probabilmente ingiustificato mentre è possibile che si sviluppi una tolleranza che costringerebbe ad aumentare le dosi.
Se invece si ritiene di usare un antinfiammatorio il farmaco di prima scelta in questi pazienti dovrebbe essere il naproxene che sembra quello meno pericoloso dal punto di vista cardiovascolare, da usare comunque alle dosi più basse possibili e per periodi limitati, ricorrendo in alternativa anche a trattamenti non farmacologici (per esempio fisioterapia, esericzio, massaggi, agopuntura, bendaggio del ginocchio nella gonartrosi) oppure ai FANS topici o alla capsaicina topica, tutte opzioni che nel singolo paziente talora possono risultare di una qualche efficacia. In alcuni casi anche l'uso prolungato di glucosamina e condroitinsolfato può risultare utile nel dolore artrosico.

D) paziente ad aumentato rischio cardiovascolare e gastrointestinale
Si tratta, come si capisce chiaramente, di un soggetto particolarmente difficile da gestire, in cui la terapia antinfiammatoria dovrebbe essere l'eccezione e non la regola. Se si dovesse rendere effettivamente necessaria si può ricorrere, in prima istanza, al naproxene associato a gastroprotezione con PPI, le dosi devono essere le più basse efficaci a controllare il sintomo, il paziente va seguito attentamente, la durata del trattamento deve essere costantemente rivalutata in modo da sospendere il farmaco appena possibile.
Altri antinfiammatori possono essere usati se il naproxene non fosse tollerato o fosse inefficace, con le avvertenze d'uso giàrichiamate.

AGGIORNAMENTO 3 AGOSTO 2006
Continua la pubblicazione di studi sul rischio cardiovascolare dei FANS. Ora è la volta di uno studio caso-controllo finlandese su 33.309 infartuati paragonati a 138.949 controlli.
Lo studio suggerisce che l'aumento del rischio di infarto si ha con tutti i FANS, di qualsiasi classe (odds ratio 1,4, variabile da 1,3 a 1,5 a seconda del farmaco). L'aumento del rischio è evidente soprattutto negli anziani > 75 anni.
Eur Heart J 2006;27:1635-1636,1657-1663.

Bibliografia:
1. EULAR 2005; June 8-11, 2005; Vienna, Austria. OP0091.
2. Arch Intern Med. 2005 May 9; 165:978-984.
3. BMJ 2005 Jun 9; 330: 1366
4. BMJ 2005 Jun 11; 330:1370
5. Okie S. Washington Post 2001. 5 Aug: A11
6. BMJ 2005 Dec 3; 331:1310-1316
7. CMAJ 2006 may 23; 174: 1581-1582
8. Arthritis Rheum 2006;54:1378-1389.
9. American College of Cardiology 2006 Scientific Sessions; March 11-14, 2006; Atlanta, GA
10. Beasley R et al. R Soc Med 2006; 99:132-40.

Commento di Alessandro Battaggia

La metanalisi di Patricia M. Kearney non mi convince molto. Gli autori riportano in modo aggregato nelle due tabelle i risultati di 48 calcoli metanalitici (24 per i confronti COX2i vs Placebo e 24 per i confronti 'head to head') senza consentire al lettore di ripercorrere le tappe dell' analisi. Al sito web cui rimandano per i dettagli di metodo non vengono riportati gli eventi registrati nei singoli bracci dei singoli 138 RCT. L' analisi formale della eterogeneità riscontrata entro ciascuno dei 48 pool (ossia per ciascuna delle 48 analisi) non viene riportata e ciò non consente di stabilire se la tecnica di pooling adottata dagli autori sia o non sia corretta. Per esempio : i risultati 'significativi' riscontrati attraverso l'adozione di un modello 'fixed effect' nei calcoli metanalitici che si riferiscono a pool di trial caratterizzati da alti livelli di eterogeneità (esempio: nel confronto COX2i vs tutti NSAIDs per l' outcome 'vascular events') potrebbe teoricamente non essere confermata adottando un modello di pooling basato sul 'random effect', tecnica più adatta in presenza di alti livelli di eterogeneità e che di solito produce risultati di efficacia con intervalli di confidenza più ampi.
Ciò non possiamo però verificarlo perchè gli autori non riportano il numero di eventi registrato nei bracci dei singoli trial sottoposti a revisione e non consentono quindi di rifare tutti i calcoli adottando i due diversi modelli 'fixed' e 'random'.
Inoltre non sono d' accordo con gli autori quando affermano che 'alte dosi di ibuprofen e di diclofenac comportano un aumentato rischio di eventi cardiovascolari': questo è vero per il diclofenac confrontato con placebo (RR = 1.63 IC

1.12-2.37) ma non per l' ibuprofen. Per quest' ultimo farmaco il confronto con placebo (RR = 1.51 IC 0.96-2.37) ha dimostrato nella stima puntuale un rischio relativo rilevante (151%) ma l' ampiezza del range degli intervalli di confidenza non permette di escludere che quanto rilevato sia dovuto solo al caso.
Per una analisi completa del lavoro rimando al sito EQM
http://www.evidenzaqualitametodo.it/files/METANALISI_COX2_PER_IL_SITO.pdf