Celecoxib per gli adenomi del colon

Data 04 settembre 2006
Categoria gastroenterologia

Celecoxib riduce il rischio di recidiva degli adenomi del colon ma restano le preoccupazioni per un aumento del rischio di insorgenza di eventi cardiovascolari.

Due studi che riguardano il ruolo preventivo del celecoxib nella recidiva dei polipi adenomatosi colorettali sono stati recentemente pubblicati sul NEJM.
Un primo studio , denominato APC (Adenoma Prevention with Celecoxib), si riprometteva di determinare se il celecoxib è in grado di prevenire lo sviluppo degli adenomi sporadici del colon. A tal fine sono stati reclutati 2.035 pazienti a cui erano stati rimossi degli adenomi del colon, successivamente randomizzati in tre gruppi: placebo (n=679), celecoxib 200 mgx2/die (n=685) e celecoxib 400 mgx2/die (n=671). La randomizzazione fu effettuata stratificando per l'uso di aspirina. I soggetti arruolati sono stati sottoposti a colonscopia ad uno e 3 anni dalla randomizzazione. L'outcome dello studio era la comparsa di nuovi adenomi colorettali nei 3 gruppi. Una colonscopia fu effettuata a 1 e a 3 anni dalla randomizzazione. Tale esame venne eseguito nell'89,5% dei casi al primo anno e nel 75,7% dei casi al terzo anno. L'incidenza cumulativa di sviluppo di uno o più adenomi a 3 anni fu del 60,7% nel gruppo placebo, del 43,2% nel gruppo celecoxib 200 mgx2/die (RR 0,67; IC95% 0,59-0,77; p < 0,001) e del 37,5% nel gruppo celecoxib 400 mgx2/die (RR 0,55; IC95% 0,48-0,64; p < 0,001). Eventi avversi gravi si verificarono nel 18,8% del gruppo placebo, nel 20,4% del gruppo celecoxib 200 mgx2/die (RR 1,1; IC95% 0,9-1,3; p = 0,5) e nel 23% del gruppo celecoxib 400 mgx2/die (RR 1,2; IC95% 1,0-1,5; p = 0,06). Per quanto riguarda gli eventi cardiovascolari, rispetto al placebo il celecoxib era associato ad un aumento statisticamente significativo del rischio: RR 2,6 (IC95% 1,1-6,1) per le basse dosi ed RR 3,4 (IC95% 1,5-7,9) per le alte dosi. Gli autori concludono che sebbene il celecoxib riduca il rischio di recidiva degli adenomi del colon non può essere raccomandato di routine a causa del potenziale aumento degli eventi cardiovascolari.
Nel secondo studio , denominato PreSAP (Prevention of Colorectal Sporadic Adenomatous Polyps) sono stati reclutati 1561 pazienti a cui erano stati rimossi uno o più polipi del colon, randomizzati a celecoxib 400 mg una volta al giorno (n=933) o placebo (n=628). Anche in questo caso fu eseguita una colonscopia ad 1 e a 3 anni dall'inizio e l'arruolamento fu effettuato stratificando per l'uso di aspirina. L'outcome principale era la rilevazione di adenomi mediante colonscopia ad uno e 3 anni dalla randomizzazione. Le colonscopie furono effettuate nell'88.7 percento dei pazienti ad un anno e nel 79.2 percento a 3 anni. Dei 557 soggetti del gruppo placebo e degli 840 del gruppo celecoxib inclusi nell'analisi di efficacia, 264 e 270, rispettivamente, presentarono un adenoma ad uno e/o 3 anni. Il rischio cumulativo di recidiva di uno o più adenomi del colon a 3 anni fu del 33,6% nel gruppo trattato e del 49,3% nel gruppo controllo (RR 0,64; IC95% 0,56-0,75; p < 0,001). Eventi cardiovascolari gravi avvennero nel 2,5% del gruppo celecoxib e nell'1,9% del gruppo placebo (RR 1,30; IC95% 0,65-2,62).

Fonti:
1. Bertagnolli M et al for the APC Study Investigators. Celecoxib for the Prevention of Sporadic Colorectal Adenomas. N Engl J Med 2006 Aug 31, 355:873-884
2. Arber N et al. for the PreSAP Trial Investigators. Celecoxib for the Prevention of Colorectal Adenomatous Polyps. N Engl J Med 2006 Aug 31; 355.885-895

Commento di Renato Rossi

Presi insieme i risultati di questi due studi mostrano che il celecoxib è efficace nel ridurre il rischio di recidiva in soggetti con precedenti adenomi sporadici del colon: con 400 mg/die del farmaco si ottiene una riduzione dell'incidenza di nuovi adenomi di circa il 33-36% mentre dosi doppie riducono il rischio del 45%. Rimane la preoccupazione circa l'aumento degli eventi cardiovascolari, che ha raggiunto la significatività statistica nello studio APC con entrambi i dosaggi del farmaco, ma non nello studio PreSAP.
I due studi non hanno dimostrato che il celecoxib riduce la mortalità da cancro del colon, nè erano stati disegnati per questo: anche se è possibile ipotizzare un tale beneficio (considerando che gli adenomi sono i precursori della neoplasia) bisogna tener conto che in chi ha avuto la rimozione di uno o più adenomi viene consigliato un follow-up endoscopico (generalmente ogni 3-5 anni) per cui l'eventuale utilità della chemioprevenzione sulla mortalità da cancro del colon potrebbe non esserci o essere molto modesta.
Anche l'aspirina a basse dosi ha dimostrato di ridurre il rischio di sviluppo di adenomi del colon, sia in pazienti con precedenti adenomi che in quelli con precedente cancro del colon . Due editorialisti, paragonando ipoteticamente i due farmaci, concludono che il confronto finirebbe con il favorire l'aspirina grazie ad una riduzione degli eventi cardiovascolari . In ogni caso tutti sembrano concordi nel ritenere che non vi sia attualmente un ruolo per il celecoxib nella prevenzione secondaria degli adenomi sporadici del colon. Per quanto riguarda l'uso dell'aspirina essa non è ancora approvata per la chemioprevenzione degli adenomi nè per i pazienti operati di cancro del colon e nel conto dei rischi/benefici si devono considerare gli eventi avversi come ulcere ed emorragie intestinali. Insomma, per il momento non abbiamo un farmaco che possiamo impiegare di routine per la prevenzione degli adenomi del colon.

Commento di Luca Puccetti

Questi 2 studi hanno contribuito a suscitare la querelle sui rischi legati all'utilizzo dei coxib evidenziandone i rischi sull'apparato cardiovascolare. L'allarme provocato dai risultati ad interim di questi studi, unitamente a quelli di altri, ha offuscato l'interesse per i risultati degli studi medesimi sull'efficacia in prevenzione secondaria degli adenomi colorettali. Entrambi gli studi dimostrano che celecoxib, alla dose di 400 mg/die, è efficace, rispetto al placebo, nel ridurre l'insorgenza a 3 anni di nuovi polipi in soggetti cui era stato rimosso almeno un precedente polipo colonrettale. Inoltre il primo studio dimostra che esiste una relazione dose-risposta tra celecoxib e riduzione delle recidive di poliposi e questo rende ancora più improbabile che l'effetto sia casuale. Questi risultati sono importanti specialmente per lo sviluppo di nuove molecole che possano coniugare la stessa efficacia del celecoxib sulla riduzione delle recidive di poliposi, ma senza essere gravate da rischi cardiovascolari. Tra i due trials emerge una differenza sostanziale per quanto concerne l'incidenza di eventi cardiovascolari. Nel primo trial anche i pazienti trattati con la dose di 400 mg/die di celecoxib hanno presentato un'incidenza significativamente più elevata di eventi cardiovascolari rispetto al gruppo placebo e quelli trattati con 400 mg/due volte al dì hanno presentato un rischio ancor più elevato. Dunque i risultati di questo trial dimostrano che per il celecoxib esiste una relazione dose-risposta anche per quanto concerne il rischio di eventi cardiovascolari e non solo per la riduzione delle recidive dei polipi. E' da osservare che l'incidenza delle recidive della poliposi è stata diversa tra i due gruppi placebo dei due studi considerati (rispettivamente 60,7 % e 49,3%), ma ancora più diversa è stata l'incidenza degli eventi avversi che è stata molto bassa nel secondo studio con un risk ratio sul placebo quasi dimezzato rispetto a quanto rilevato nel primo. Questo si traduce in NNT (number needed to treat) e NNH (number needed to harm) sostanzialmente diversi tra i due studi, indicando che probabilmente esistevano differenze profonde tra le due popolazioni arruolate. Dallo studio di queste differenze sarà possibile capire meglio che ruolo possa esserci per l'impiego clinico del celecoxib nella prevenzione delle recidive della poliposi colonrettale e se sia possibile identificare i soggetti che non presentino un rischio elevato di sviluppare gravi reazioni avverse cardiovascolari e che dunque potrebbero giovarsi di un trattamento preventivo con celecoxib senza incorrere in seri rischi per eventi avversi.

vedi anche il commento tecnico di Alessandro Battaggia: http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=2701

Bibliografia

1. Baron JA et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas. N Engl J Med 2003 Mar 6;348:891-899
2 Sandler RS et al. A Randomized Trial of Aspirin to Prevent Colorectal Adenomas in Patients with Previous Colorectal Cancer. N Engl J Med 2003 Mar 6; 348: 883-890
3. Psaty BM and Potter JD. Risks and Benefits of Celecoxib to Prevent Recurrent Adenomas. N Engl J Med 2006 Aug 31;355:950-952