



## Effetti avversi cardiovascolari e renali degli antinfiammatori

**Data** 13 settembre 2006  
**Categoria** reumatologia

2 diverse analisi, l'una revisione sistematica di studi retrospettivi, l'altra metanalisi di studi prospettici, confermano l'aumento del rischio cardiovascolare e renale solo con rofecoxib, mentre non ci sono prove di un effetto classe dei coxib rispetto ai FANS non selettivi, tra cui il diclofenac presenta maggiori rischi cardiovascolari.

Due recenti lavori riaccendono l'attenzione sui coxib e sulla tollerabilità cardiovascolare e renale delle varie classi di antiinfiammatori.

Il primo è una revisione sistematica di studi retrospettivi caso controllo o di coorte che contenessero dati circa gli eventi cardiovascolari osservati in studi su pazienti che avevano ricevuto coxib o FANS. Tra i 7086 studi ne sono stati considerati 17 caso-controllo e 6 di coorte. Tredici studi riportavano dati sui coxib, 23 sui FANS, e 13 su entrambi le classi di farmaci.

Un'aumento del rischio di eventi cardiovascolari dose-correlato è risultato evidente con rofecoxib, (con dosi inferiori o uguali a 25 mg/die RR 1.33 (95% CI, 1.00-1.79) e 2.19 (95% CI, 1.64-2.91) con dosi superiori a 25 mg/die. Il rischio è risultato evidente fin dal primo mese di trattamento. Il Celecoxib non è risultato associato con un aumento di eventi trombotici, (RR 1.06 (95% CI, 0.91-1.23). Tra i FANS non selettivi il diclofenac è risultato associato con il rischio maggiore (RR 1.40 95% CI, 1.16-1.70). Gli altri FANS presentano un rischio non significativo vs controlli: naprossene RR 0.97 (95% CI, 0.87-1.07); piroxicam, RR 1.06 (95% CI, 0.70-1.59); e ibuprofene, RR 1.07 (95% CI, 0.97-1.18).

Nell'altro lavoro sono stati studiati gli effetti renali e aritmici dei coxib e dei FANS. In questo studio sono stati considerati, a differenza del primo, 114 RCT coinvolgenti 116094 pazienti. Sono stati riportati 6394 eventi correlati a disturbi della funzione renale (2670 edemi periferici, 3489 ipertensioni, 235 insufficienze renali) e 286 eventi aritmici. Rispetto ai controlli, rofecoxib è stato associato ad un aumentato rischio di aritmia (RR 2.90; 95% CI 1.07-7.88) e 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). Rofecoxib è stato 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 di rischio rispetto ai controlli.

### Fonti:

1) Cardiovascular Risk and Inhibition of Cyclooxygenase: A Systematic Review of the Observational Studies of Selective and Nonselective Inhibitors of Cyclooxygenase 2. Patricia McGettigan; David Henry. JAMA published 12 September 2006, 10.1001/jama.296.13.jrv60011

2) Adverse Effects of Cyclooxygenase 2 Inhibitors on Renal and Arrhythmia Events: Meta-analysis of Randomized Trials. Jingjing Zhang; Eric L. Ding; Yiqing Song. JAMA published 12 September 2006, 10.1001/jama.296.13.jrv60015

### Commento di Luca Puccetti

Queste due analisi riaccendono l'attenzione sui coxib. La prima è una revisione sistematica di studi retrospettivi e quindi prona al rischio di un errore sistematico di arruolamento di casi più a rischio nel gruppo coxib per l'overlap tra le caratteristiche clinico-epidemiologiche (età, sesso, comorbidità) dei soggetti con rischio GI e CV. Pertanto i risultati di questa revisione devono essere considerati con molta prudenza. Il primo dato che viene evidenziato è che il rofecoxib, già alla dose di 25 mg, è associato ad un incremento rispetto ai controlli del rischio cardiovascolare. Tale incremento è apparente già fin dal primo mese di trattamento ed è dose-correlato. Questo dato non conferma l'ipotesi, sostenuta dalla ditta produttrice in base ai risultati dello studio APPROVe, che portò all'autoritiro del farmaco, che l'aumento del rischio diventerebbe evidente solo dopo 18 mesi di trattamento. Poiché la maggior parte dei pazienti non ha effettuato cicli di terapia così lunghi, qualora l'aumento del rischio con rofecoxib fosse evidente solo dopo 18 mesi di trattamento la posizione giudiziaria dell'azienda produttrice ne trarrebbe beneficio. Inoltre, in base ai risultati della revisione sistematica recensita, celecoxib non presenterebbe un profilo significativamente diverso rispetto ai controlli, al pari di altri FANS non selettivi incluso il naprossene, che pertanto non avrebbe quell'effetto protettivo, ipotizzato da alcuni per spiegare i risultati del VIGOR. Il diclofenac invece sarebbe associato ad un rischio cv significativamente più elevato rispetto ai controlli. Il secondo studio che è una metanalisi di RCT, conferma alcuni risultati già evidenziati da studi precedenti. In particolare si conferma l'aumento del rischio renale ed aritmico connesso all'uso del rofecoxib mentre il celecoxib si associa ad una diminuzione del rischio di edema ed ipertensione rispetto ai controlli. Questo dato era già stato evidenziato da una post hoc analisi dello studio CLASS in cui il Celecoxib ha presentato un'incidenza di edema o ipertensione simile a quella osservata con il diclofenac, ma significativamente inferiore a quella riscontrata nel gruppo ibuprofene rispetto al quale meno pazienti trattati con celecoxib avevano iniziato ad assumere nuovi antipertensivi. Aumenti della sistolica oltre 140 mmHg sono risultati 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 prenrale, 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) e ibuprofene (7.3%; P<0.05). In un editoriale di fuoco a commento dei due studi recensiti, David J. Graham, dipendente FDA che ha scritto l'editoriale esprimendo posizioni personali che non riflettono la posizione della stessa FDA, arriva a chiedersi quale vantaggio possano offrire i



coxib in confronto all'associazione naprossene più PPI. Se infatti l'associazione naprossene e PPI presentasse un profilo cardiovascolare più favorevole ed una tollerabilità gastroenterica simile a fronte di un costo addirittura inferiore rispetto ad un coxib a quale scopo usare i COX selettivi?

A sostegno delle sue tesi Graham cita un primo lavoro in cui celecoxib 200 mg è stato confrontato in uno studio di non inferiorità con naprossene 750 mg/die + lansoprazolo 30 mg/die nella prevenzione della recidiva dell'ulcera peptica in pazienti reumatici ad alto rischio GI. La differenza è in termini assoluti di 2,6 punti percentuali a favore del celecoxib. Lo studio ha una casistica poco numerosa, tarata per saggiare l'ipotesi della non inferiorità. Per dirla con lo stesso Dott. Graham, questo tipo di studio è assai poco adatto a rilevare differenze in termini di sicurezza tra due trattamenti. Se il disegno sperimentale avesse mirato a trovare differenze e non solo a dimostrare la non inferiorità, supponendo che la differenza si fosse mantenuta nello stesso ordine di grandezza, le dimensioni maggiori del campione avrebbero potuto rendere significativa la differenza osservata a favore del celecoxib. Il secondo studio, che il Dott. Graham cita a sostegno della sua tesi, è un RCT disegnato per dimostrare l'efficacia dell'omeprazolo nella prevenzione della gastropatia da antinfiammatori e dunque i dati usati sono il risultato di analisi secondarie su sottogruppi di pazienti e come sappiamo questi risultati devono essere presi con molta cautela potendo essere considerati, al più, delle ipotesi di lavoro da confermare con studi disegnati specificamente allo scopo. Inoltre i due studi citati considerano solo alcuni eventi GI e solo a carico del tratto g-i prossimale e dunque non prendono in considerazione gli eventi g-i distali che rappresentano circa un sesto di tutti gli eventi avversi da FANS.

#### Referenze:

- 1) COX-2 Inhibitors, Other NSAIDs, and Cardiovascular Risk: The Seduction of Common Sense. David J. Graham. JAMA published 12 September 2006, 10.1001/jama.296.13.jed60058
- 2) Am J Med. 2005;118:1271-1278.
- 3) Am J Gastroenterol. 2006;101:701-710.
- 4) Merck and Company Inc. Merck provides preliminary analyses of the completed MEDAL program for Arcoxia (etoricoxib) . [http://www.merck.com/newsroom/press\\_releases/research\\_and\\_development/2006\\_0823.html](http://www.merck.com/newsroom/press_releases/research_and_development/2006_0823.html).
- 5) BMJ. 2006;332:1302-1308
- 6) Kidney International advance online publication, 30 Agosto 2006; doi:10.1038/sj.ki.5001766