Etoricoxib e diclofenac presentano lo stesso rischio trombotico: studio MEDAL

Data 14 novembre 2006
Categoria reumatologia

Il tasso di eventi trombotici nei pazienti con artrosi ed artrite trattati per lunghi periodi con etoricoxib o diclofenac non è dissimile.

Il programma MEDAL è stato specificamente progettato per stimare il rischio cardiovascolare di etoricoxib in confronto ad un antinfiammatorio tradizionale come il Diclofenac. Sono stati assemblati in base ad un disegno prespecificato 3 RCT in cui pazienti affetti da osteoartrite od artrite reumatoide sono stati randomizzati ad etoricoxib (60 mg o 90 mg die) o diclofenac (150 mg die). L'ipotesi primaria era che etoricoxib non fosse peggiore del diclofenac, in base al limite superiore del range che doveva essere inferiore a 1.30 nei livelli di confidenza al 95% del rischio, valutato nell'analisi per protocollo.
E' stata inoltre effettuata un' analisi Intention-to-treat per valutare la coerenza dei risultati. Sono stati arruolati 34701 pazienti (24913 con osteoartrosi e 9787 con artrite reumatoide). La durata media del trattamento è stata di 18 mesi (SD 11.8). Hanno sviluppato eventi trombotici 320 pazienti nel gruppo etoricoxib e 323 in quello diclofenac e questo corrisponde ad ad un tasso di eventi rispettivamente di 1.24 e 1.30 per 100 paziente-anni e ad un hazard ratio di 0.95 (95% CI 0.81–1.11) per etoricoxib rispetto a diclofenac. I tassi degli eventi a carico del tratto gastrointestinale superiore (perforazione, sanguinamento, ostruzione, ulcera) erano significativamente minori con etoricoxib che con diclofenac (0.67 vs 0.97 per 100 paziente-anni; hazard ratio 0.69 (0.57–0.83), ma i tassi degli eventi gastrointestinali superiori complicati sono stati simili tra etoricoxib (0.30) e diclofenac (0.32). I drop outs per edema ed ipertensione sono stati significativamente più fequenti nei pazienti trattati con etoricoxib 90 mg/die, mente quelli trattati con diclofenac hanno più spesso interrotto lo studio per intolleranza epatica e gastrointestinale.
Gli Autori concludono che il tasso di eventi trombotici nei pazienti con artrosi ed artrite trattati per lunghi periodi con etoricoxib o diclofenac non è dissimile.

Fonte:
Lancet 2006; 368: 1771-1781. http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69666-9

Commento di Luca Puccetti

Lo studio dimostra che etoricoxib e diclofenac presentano un tasso di eventi trombotici simili in pazienti artritici o artrosici trattati a lungo. Altri dati interessanti sono che questo risultato è indipendente dall'uso di aspirina che nello studio era permessa. I risultati confermano inoltre che etoricoxib, alla dose di 90 mg, ma non di 60 mg, induce un numero significativamente maggiore di drop-outs per ipertensione (1,9% vs 0,8%) ed edema (2.5% vs 1.1%) nei pazienti artrosici, come già evidenziatosi negli studi EDGE. Per converso, rispetto a diclofenac, etoricoxib risulta associato ad un numero inferiore di drop-outs per eventi avversi a carico del tratto gastrointestinale superiore, anche se i tassi degli eventi gastrointestinali superiori complicati sono risultati simili nei due gruppi. Quest'ultimo dato non deve essere considerato troppo riduttivamente in quanto anche gli eventi gastrointestinali non complicati sono causa di rilevante morbilità e di costi, sia diretti che indiretti. Una valutazione più completa sui dati di safety gastrointestinali sarà possibile quando verranno resi noti i consumi dei farmaci gastroprotettori, quali PPI e misoprostol, che erano raccomandati nei pazienti a rischio g-i. Un numero significativamente maggiore di pazienti in trattamento con diclofenac ha interrotto la terapia per eventi avversi epatici (4,1% vs 0,4%) ed anche questo risultato conferma quanto emerso dagli studi EDGE. Punti deboli dello studio sono la mancanza di un gruppo placebo, ma questo sarebbe stato scorretto per motivi etici e la mancanza di un confronto con un farmaco considerato più sicuro a livello cardiovascolare come il naprossene. Il diclofenac è stato usato a dosi piene ed è stato scelto in quanto è uno tra gli antinfiammatori non steroidei tra i più prescritti al mondo e perché, a differenza ad esempio dell'ibuprofene e del naprossene, non interferisce con l'attività antiaggregante dell'aspirina, il cui uso era permesso nello studio. Un ulteriore problema risiede nel fatto che Il trial è stato realizzato unendo i risultati di 3 studi, l'Edge I e l'Edge II, rispettivamente realizzati su 7111 pazienti affetti da artrosi e da 4086 pazienti affetti da artrite reumatoide, ed il Medal propriamente detto. L'Edge I e II avevano come end point predefinito non la tollerabilità cardiovascolare, bensì quella gastrointestinale. Il Medal propriamente detto ha arruolato 23504 pazienti (76% OA e 24% RA). Mentre l'arruolamento nell'Edge I e II era predeterminato, nel Medal propriamente detto è stato guidato dal'insorgenza degli eventi cardiovascolari ed è stato interrotto allorquando gli eventi cardiovasolari hanno raggiunto i 490 nel Medal propriamente e i 635 nel programma Medal combinato (EDGE I + EDGE II + MEDAL). Alcuni hanno sollevato problemi etici circa l'arruolamento in un trial della durata fino 18 mesi di pazienti artrosici sottoposti ad una classe di farmaci che ha dato prova di indurre eventi avversi a livello cardiovascolare. A questo proposito occorre dire che in paesi diversi dall'Italia non è pratica infrequente trattare a lungo con dosi elevate pazienti con osteoartrosi anche perchè la facilità di accesso e la convenienza dei farmaci da banco spingono comunque ad un consumo elevato di antinfiammatori ed analgesici. Le perplessità in merito all'eticità di arruolare in uno studio così lungo pazienti che sarebbero stati esposti a trattamenti in odore di tossicità occorre contestualizzare lo studio. Esso è stato concepito dopo il Vigor e prima dei risultati dell'APPROVe dunque quando ancora non erano verosimilmente disponibili quei dati che hanno portato al ritiro del Rofecoxib e pertanto i Comitati Etici non hanno al momento ritenuto che esistessero fondati motivi per non approvare il programma Medal. Altri commentatori hanno prospettato che il

Diclofenac sia un comparatore "facile" in quanto nella metanalisi di Kearney e Coll. (6) esso si è dimostrato associato ad un aumento significativo del rischio di eventi cardiovascolari trombotici rispetto a placebo (OR 1.63 (95% IC 1.12 - 2.37). Ma anche per questa osservazione vale la considerazione già fatta circa il timeline della progettazione del Medal che è stata fatta prima della disponibilità dei dati di tossicità cardiovascolari del diclofenac che rimane comunque uno dei farmaci più prescritti a livello mondiale e che non interferisce con l'azione dll'ASA.
Per spiegare i risultati alcuni commentatori si sono arrampicati a formulare ipotesi basate sulla selettività di inibizione delle Cox tra etoricoxib e diclofenac. Alcuni hanno sostenuto che diclofenac ed etoricoxib presentano un tasso di inibizione della COX2 simile, mentre il diclofenac, pur inibendo la COX1 più di etoricoxib non raggiunge una percentuale tale da controbilanciare l'effetto protrombotico indotto dalla inibizione della COX2. Data la variabilità dei risultati degli studi in vitro ed in vivo sulla selettività dell'inibizione delle COX, una riflessione più solida e lungimirante dovrebbe indurre invece a ridimensionare il ruolo del meccanismo trombossano-prostaciclina come chiave primaria per spiegare i risultati degli studi comparativi sul rischio cardiovascolare tra coxib e FANS tradizionali. Il numero di eventi trombotici in eccesso rispetto al non utilizzo di antinfiammatori è risultato di 4 per 1000 pazienti trattati per un anno, assai simile a quello stimato da un recente documento del CHMP dell'EMEA che aveva stimato un numero di eventi cardiovascolari in eccesso pari a 3 per 1000 pazienti trattati per un anno. Questo studio conferma che la scelta di effettuare una terapia antinfiammatoria, pur necessaria in molti casi, non è una decisione terapeutica banale. La scelta deve dunque basarsi su un'anamnesi accurata, su una valutazione attenta della comorbidità e delle reali necessità di controllo dei sintomi che rendono necessaria un'analisi del rischio globale del singolo paziente: il buon vecchio metodo della pratica clinica che usa anche i dati della medicina basata sulle evidenze applicandoli al contesto specifico.

Commento di Renato Rossi

Questo studio porta un ulteriore contributo alla controversa questione se siano più trombotici i coxib o i FANS tradizionali. Lo studio MEDAL è il primo che ha paragonato direttamente un coxib con un FANS non selettivo con lo scopo primario di valutare il rischio trombotico, ma in realtà già studi precedenti avevano suggerito che tale rischio non è molto diverso tra le due classi di farmaci e che forse solo il naproxene è gravato da una minore tossicità cardiovascolare . Anche il paracetamolo non sembra esente da rischi cardiovascolari, soprattutto quando usato a dosi elevate e nelle donne fumatrici .
Lo studio MEDAL è stato presentato, contemporaneamente alla pubblicazione anticipata nel Lancet, al meeting dell'American Heart Association (Chicago, novembre 2006) ed è stato criticato sia da alcuni esperti presenti che dall'editoriale di accompagnamento. I critici fanno notare che il diclofenac possiede una certa selettività per la ciclossigenasi 2 e già una metanalisi pubblicata dal JAMA aveva evidenziato una maggior frequenza di eventi cardiovascolari con tale farmaco: sarebbe stato preferibile scegliere come comparator un FANS come l'ibuprofen o, meglio ancora, il naproxene. Gli autori del MEDAL ribattono però che la meta-analisi del JAMA comprende solo studi osservazionali mentre sarebbe preferibile basarsi su RCT prima di concludere che il diclofenac ha un profilo di rischio trombotico più elevato degli altri FANS tradizionali. E' anche vero però che pure nella metanalisi del BMJ , questa di RCT, l'uso di diclofenac era associato ad un aumento del rischio cardiovascolare rispetto al placebo del 63%.
Al di là comunque di spiegazioni fisiopatologiche e metodologiche più o meno complesse il concetto fondamentale che deve rimanere nella mente del medico è che i farmaci antinfiammatori, a qualsiasi classe appartengano, possiedono una attività pro-trombotica che li rende di uso particolarmente delicato nei pazienti con (oppure a rischio di) patologie cardiovascolari. Purtroppo problematiche cardiovascolari sono comuni negli anziani, che sono anche i pazienti che più necessitano di questi farmaci, assunti cronicamente per malattie reumatiche, generalmente di tipo degenerativo. Dal punto di vista pratico come ci si dovrebbe quindi comportare?
Regola generale è di usare questi farmaci solo se effettivamente necessario, per il più breve tempo possibile e alla dose più bassa utile a controllare il dolore. Inoltre, se li si usa in pazienti cardiopatici o con fattori di rischio cardiovascolare multipli o negli anziani (in cui l'equilibrio cardio-vascolare è spesso precario), sarebbe buona norma rivalutare periodicamente la necessità della terapia e tentare di ricorrere anche a trattamenti alternativi. Se si deve usare un antinfiammatorio, al momento attuale il farmaco da preferire nei soggetti a rischio cardiovascolare sembrerebbe il naproxene. Purtroppo sappiamo che l'efficacia dei vari FANS e coxib varia molto da paziente a paziente e se i trials ci dicono che sono tutti sostanzialmente efficaci così non è per il singolo malato, che può riferire di rispondere meglio ad uno piuttosto che ad un altro. Il FANS da usare quindi è frequentemente "deciso" più dal malato che dal medico.
Il paziente artrosico è quello che più spesso, nella pratica, richiede una terapia antinfiammatoria. Purtroppo di artrosi non si guarisce, ma vi sono trattamenti alternativi che possono affiancarsi e talora sostituirsi ai FANS per uso sistemico : di volta in volta possono risultare utili i FANS e la capsaicina usati per via topica, la condroitina e la glucosamina, l'agopuntura, la fisioterapia (esercizi, TENS). Anche un uso oculato delle iniezioni intra-articolari di steroidi potrebbe essere una alternativa, per esempio nella gonartrosi. Da non trascurare poi recenti evidenze a favore della diacereina .
Nell'artrite reumatoide oltre ai FANS usati a scopo sintomatico, sono utili gli steroidi, il cui uso precoce a basse dosi, accanto alla terapia di fondo, è stato attualmente rivalutato .
In conclusione: i FANS sono farmaci importanti ma, com'è ovvio, non sono esenti da effetti collaterali anche gravi, per cui sono da usarsi con cautela nei pazienti particolarmente fragili dal punto di vista cardiovascolare (senza dimenticare che nel bilancio rischi/benefici deve essere considerato anche il profilo renale e gastrointestinale del soggetto). Soprattutto, non dovrebbero essere la sola risposta per il malato reumatico.

Bibliografia
1) Meta-analysis of randomised trials. BMJ 2006; 332: 1302–08. European Medicines Agency. CHMP review on non-selective non-steroidal anti-in. ammatory drugs (NSAIDs). Oct 18, 2006: http://www.emea.eu.int/ http://htms/human/opiniongen/nsaids06.htm (accessed Nov 2, 2006).
2) Capone ML, Sciulli MG, Tacconelli S, et al. Pharmacodynamic interaction of naproxen with low-dose aspirin in healthy

subjects. J Am Coll Cardiol 2005;
3) Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. N Engl J Med 2001; 345: 1809–17.
4) Matsumoto AK, Melian A, Mandel DR, et al. A randomized, controlled, clinical trial of etoricoxib in the treatment of rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2002; 29: 1623–30.
5) Leung AT, Malmstrom K, Gallacher AE, et al. Efficacy and tolerability pro. le of etoricoxib in patients with osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo and active-comparator controlled 12-week efficacy trail. Curr Med Res Opin 2002; 18: 49–58.
6. Kearney P M et al. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. BMJ 2006 Jun 3 ; 332:1302-1308
7. Eur Heart J 2006;27:1635-1636,1657-1663.
8. Singh G et al. Both selective COX-2 inhibitors and non-selective NSAIDs increase the risk of acute myocardial infarction in patients with arthritis: Selectivity is with the patient, not the drug class. EULAR 2005; June 8-11, 2005; Vienna, Austria. OP0091.
9. Jonhsen SP et al. Risk of Hospitalization for Myocardial Infarction Among Users of Rofecoxib, Celecoxib, and Other NSAIDs . A Population-Based Case-Control Study . Arch Intern Med. 2005 May 9; 165:978-984.
10. Circulation. 2006;113:1578-1587
11.Rintelen B et al. A Meta-analysis of Controlled Clinical Studies With Diacerein in the Treatment of Osteoarthritis. Arch Intern Med. 2006 Sept 25;166:1899-1906.
12. Fidelix TSA et al. Diacerein for osteoarthritis. http://www.cochrane.org/reviews/en/ab005117.html. Accesso del 27 settembre2006.
13. Jordan KM et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteorathritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies including Therapeutic Trials. Ann Reum Dis 2003; 62:1145
14. Arthritis & Rheumatism 2005; 52:3381-3390
15. McGettigan P et al. Cardiovascular Risk and Inhibition of Cyclooxygenase. A Systematic Review of the Observational Studies of Selective and Nonselective Inhibitors of Cyclooxygenase 2. JAMA 2006 Oct 4;296:1633-1644