Eventi gastro-intestinali con coxib e FANS: risultati dal MEDAL

Data 16 dicembre 2007
Categoria gastroenterologia

In un'analisi secondaria del programma MEDAL Etoricoxib rispetto a diclofenac si associa ad una riduzione significativa degli eventi gastro-intestinali non complicati, ma non di quelli complicati.

Nello studio MEDAL erano stati trattati con etoricoxib o diclofenac, in media per 18 mesi, circa 35.000 pazienti con patologia artrosica o con artrite reumatoide. Il trial come end-point primario gli eventi trombotici, che risultarono simili tra i due farmaci.
E' stata pubblicata una ri-analisi di end-point secondari dello studio che guarda agli eventi clinici a carico del tratto digestivo superiore, che risultano complessivamente meno frequenti con etoricoxib rispetto a diclofenac (HR 0,69; IC 0,57-0,83). Tuttavia la riduzione era evidente per gli eventi non complicati (HR 0,57; IC95% 0,45-0,74), principalmente per una riduzione delle ulcere non complicate e delle emorragie, ma non per gli eventi complicati, che comprendevano anche perforazioni ed ostruzioni (0,91; 0,67-1,24).
Inibitori di pompa protonica e aspirina a basse dosi vennero usati in circa un terzo dei pazienti in entrambi i bracci e ciò non avrebbero alterato i risultati globali dell'analisi.

Fonte:

Laine L et al for the MEDAL Steering Commitee. Assessment of upper gastrointestinal safety of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison.
Lancet 2007 Feb 10; 369:465-473

Commento di Renato Rossi

Ci siamo già ampiamente occupati dello studio MEDAL . La post-hoc analysis che è stata pubblicata era pre-specificata nel protocollo dello studio, ma andrebbe considerata comunque con prudenza in quanto gli eventi gastro-intestinali erano un end-point secondario e, come già spiegato in altre occasioni, la significatività statistica potrebbe essere del tutto casuale perchè il potere statistico dello studio è stato "tutto consumato" per determinare l'outcome primario .
Insomma, si dovrebbe considerare questi risultati come "possibili" e disegnare uno studio ad hoc per confermarli.
In effetti un editorialista, commentando lo studio, sottolinea la necessità di usare cautela nell'interpretare analisi a posteriori di end-point secondari e cita un dato interessante: per evitare un evento gastrointestinale non complicato bisogna trattare con il coxib 259 pazienti.

Commento di Luca Puccetti

I risultati gastrointestinali erano un outcome secondario del Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) program, un'analisi sui dati, considerati insieme, di 3 RCT disegnati per valutare il rischio cardiovascolare tra pazienti trattati con etoricoxib o diclofenac. Ci siamo già occupati dello studio in una precedente pillola (1) cui rimandiamo per gli approfondimenti, qui giova ricordare che per quanto concerne l'end point primario, ossia il rischio cardiovascolare trombotico, etoricoxib e diclofenac non hanno dimostrato differenze significative. Questo studio si occupa invece degli eventi gastrointestinali, che erano un obiettivo prespecificato, ma secondario del programma MEDAL.
Secondo la definizione degli autori gli eventi gastrointestinali non complicati (NCUGIE) comprendevano: sanguinamenti non complicati o piccole ulcere che generalmente non richiedevano ospedalizzazione. Gli eventi gastrointestinali seri (CUGIE) includevano la perforazione, l'ostruzione e sanguinamenti profusi in fase attiva e ben documentati.
Il programma MEDAL include 34701 pazienti con osteoartrosi (72%) od artrite reumatoide (28%). Il protocollo dello studio, per simulare quanto avviene nella pratica clinica, prevedeva la somministrazione di PPI (che sono stati somministrati ad un terzo dei pazienti a scopo di gastroprotezione) e di basse dossi di aspirina , che è stata assunta da circa un terzo dei pazienti a scopo cardioprotettivo.
Gli eventi avversi gastrointestinali, considerati globalmente, sono stati significativamente più rari con etoricoxib (60 - 90 mg die) che con diclofenac (150 mg die), con un hazard ratio (HR) di 0.69 (95% CI 0.57-0.83; P=0.0001).
La differenza è principalmente dovuta ad una riduzione degli NCUGIE osservati nel gruppo etoricoxib rispetto a quello diclofenac (HR 0.57, 0.45-0.74; P<0.0001). Il tasso di ulcere non complicate, ad esempio, è stato di 0.35 (CI 0.28-0.43) per 100 pazienti-anni con etoricoxib versus 0.63 (0.54-0.74) per 100 pazienti-anni con diclofenac.
I tassi degli CUGIE (HR 0.91, 0.67-1.24; P=0.561) sono invece risultati simili tra i due gruppi. I PPI sono stati usati per almeno il 75% della durata dello studio da 13862 (40%) pazienti e basse dosi di aspirina da 11418 (33%) pazienti tuttavia non ci sono state differerenze significative tra etoricoxib e diclofenac in questi pazienti per quanto attiene al

rischio gastrointestinale. I drop-outs per sintomi dispeptici sono stati meno fequenti con etoricoxib che con diclofenac : 1.25 per 100 pazienti-anni versus 1.69 per 100 pazienti-anni (HR 0.75 CI 0.65--0.87 P= 0.0001) e tale diminuzione è stata osservata anche nei pazienti trattati contemporaneamente con PPI.
Gli Autori richiamano l'attenzione sul fatto che il tasso di NCUGIE osservato nel programma MEDAL è più basso di circa il 60% rispetto a quello osservato in altri studi simili di lunga durata, ma ciò, sempre secondo gli Autori, non spiega l'assenza di differenze in termini di CUGIE tra i due gruppi.
In un editoriale (3) di commento allo studio Joost Drenth e Freek Verheug della Radboud University di Nijmegen, The Netherlands, esprimono scetticismo circa la possibilità di valutare end points secondari in uno studio che era stato disegnato per un end point primario cardiovascolare in quanto l'allocazione è stata fatta in base a questo rischio e non a quello gastroenterico. Viene sottolineato il paradosso che i CUGIE non si riducono, come già emerso in altri studi sui coxib, come il CLASS (4), e questo potrebbe essere dovuto al fatto che si tratta di eventi rari che la pur ampia dimensione del campione potrebbe non avere la potenza di evidenziare. La scelta degli end points da considerare è stata sottolineata anche dall'AIFA nel commento alla nota 66 della penultima revisione delle note che richiama l'attenzione sui risultati di una revisione sistematica di 9 studi clinici (durata > 12 settimane) che hanno paragonato il celecoxib con i FANS non selettivi (5). I pazienti trattati con celecoxib hanno mostrato una minore incidenza di interruzioni del trattamento dovute a sintomi gastrointestinali rispetto a quelli trattati con FANS tradizionali (6,2% vs 23%) ed una minore incidenza di ulcere gastro-duodenali rilevate routinariamente all'endoscopia, eseguita alla fine delle 12 settimane di trattamento, che risultava del 6,2% dei pazienti trattati con celecoxib, del 12,0% nei pazienti trattati con celecoxib + aspirina, del 25,0% nei pazienti trattati con FANS tradizionali e del 26,0% nei pazienti trattati con FANS tradizionali più aspirina. L'incidenza delle gravi complicanze (emorragia, perforazione, ostruzione) era, invece, analoga tra i pazienti trattati con celecoxib (2,7%) e quelli che utilizzavano ibuprofen o diclofenac (5,0%). Sempre secondo gli editorialisti in base ai risultati della valutazione gastroenterica dei risultati del MEDAL un NNT di 259 pazienti trattati con etoricoxib per prevenire un NCUGIE, pur essendo statisticamente significativa, potrebbe essere non molto rilevante dal punto di vista clinico.
A nostro avviso la domanda cruciale è se una terapia con etoricoxib rispetto ad una con diclofenac + PPI sia più sicura e vantaggiosa. Dal punto di vista degli eventi trombotici il MEDAL ha dimostrato che non sussistono differenze di rilievo, anche se occorre considerare un maggior numero di eventi avversi quali scompenso ed edemi osservati nel gruppo etoricoxib, mentre in quello diclofenac sono stati più frequenti gli eventi avversi epatici (1). Dal punto di vista gastrointestinale questo studio non è stato disegnato per dare risposte esaustive infatti la selezione dei pazienti è stata effettuata in base ai criteri cardiovascolari e non gastroenterici. Nella realtà di tutti i giorni il medico probabilmente darebbe un coxib oppure un FANS non selettivo più PPI ai pazienti a rischio gastroenterico; invece in questo studio, che era in doppio cieco, i dati si riferiscono a pazienti ad alto rischio gastroenterico trattati con etoricoxib e PPI oppure con diclofenac e PPI. A parte i possibili problemi di allocation bias, la mancata differenza in termini di CUGIE nei pazienti dei due bracci che non assumevano PPI può essere dovuta al fatto che si trattava di casi a basso rischio in cui la probabilità di avere un evento serio è molto bassa e pertanto la pur ampia numerosità del campione potrebbe non essere stata sufficiente ad evidenziare differenze, tanto più che a questo effetto si è verosimilmente associata l'azione gastrolesiva dell'ASA che può aver annullato le eventuali differenze (5). Nei casi invece ad alto rischio la gastroprotezione effettuata in entrambi i gruppi di trattamento potrrebbe aver annullato le eventuali differenze, anche se proprio per il diclofenac questo effetto potrebbe essere minore che con altri FANS non selettivi (6). Inoltre il tipo di arruolamento e l'analisi dei dati potrebbero non aver tenuto conto di importanti fattori di confusione come, ad esempio la condizione riguardo all'infezione da Helicobacter pylori, che specie nei pazienti naive, potenzia la tossicità gastroenterica dei FANS (7), o la contemporanea assunzione di inibitori della ricaptazione della serotonina (8).
Ma esiste un altro punto di vista che non è quello del medico e nemmeno quello della collettività: è quello del paziente. Vedendola con i suoi occhi etoricoxib, assunto nelle condizioni sperimentali sopra ricordate, ha provocato più raramente sintomi dispeptici tali da determinare l'interruzione del trattamento, ed ha provocato meno NCUGIE che, pur se non mettono a repentaglio la vita, sono pur sempre eventi molto "fastidiosi" e che impegnano risorse umane e monetarie. Tuttavia lo stesso paziente ha dovuto più spesso interrompere il trattamemento con etoricoxib per edemi o scompenso, mentre ha dovuto più frequentemente interromperlo per problemi epatici se assumeva diclofenac.
Un'ultima interessante notazione riguarda il numero molto inferiore di NCUGIE rilevato nello studio rispetto a quanto atteso che conferma i dati dello studio spagnolo di Lanas e coll. i quali hanno segnalato che la frequenza degli eventi avversi da FANS è probabilmente in declino (9).

Referenze

1. http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=2888
2. http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=2638
3) Lancet 2007; 369: 439-440
4) JAMA 2000;284:1247-1255
5) BMJ 2002;325:619
6) http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=2141
7) Aliment. Pharmacol Ther 2005; 21: 1411-1418
8) BMJ 1999;319:1106-1109
9) Am J Gastroenterol 2005;100:1685