Rischio cardiovascolare da celecoxib: The Cross Trial Safety Analysis

Data 13 dicembre 2008
Categoria cardiovascolare

Il rischio cardiovascolare da celecoxib dipende dalla dose somministrata e dal rischio di base dei pazienti.

Alcuni studi osservazionali e RCT hanno messo in evidenza un aumento del rischio cardiovascolare in associazione agli inibitori della COX-2 (coxib) (*). Nonostante la maggior parte delle analisi riguardasse l'uso dei coxib a breve termine nell'artrite, le evidenze iniziali di rischio cardiovascolare sono emerse in modo particolare da trial controllati versus placebo che esaminavano il ruolo terapeutico di questa classe farmacologica nel lungo termine in altre patologie. In particolare, lo studio APPROVe (Adenomatous Polyp Prevention On Vioxx), disegnato per studiare gli effetti di rofecoxib nella prevenzione delle recidive della poliposi adenomatosa del colon, nel braccio di trattamento con rofecoxib ha evidenziato un aumento di quasi il doppio del rischio di eventi cardiovascolari maggiori rispetto a placebo (3,5% vs 1,9%). Questi risultati hanno indotto la ditta produttrice, il 30 settembre 2004, a sospendere volontariamente dal mercato mondiale il rofecoxib.

Due studi che riguardavano il ruolo preventivo del celecoxib nelle recidive dei polipi adenomatosi colorettali, entrambi pubblicati sul N Engl J Med nel 2006, hanno suscitato delle perplessità in merito al rischio cardiovascolare di questo farmaco. In un primo studio, denominato APC (Adenoma Prevention with Celecoxib - N Engl J Med 2006; 355: 873-84), è stato dimostrato un aumento statisticamente significativo del rischio cardiovascolare versus placebo a diversi dosaggi del farmaco (RR 2,6; CI 95% 1,1-6,1 per celecoxib a basse dosi ed RR 3,4; 1,5-7,9 per le alte dosi). Nel secondo studio, denominato PreSAP (Prevention of Colorectal Sporadic Adenomatous Polyps - N Engl J Med 2006; 355: 855-95) sono stati rilevati eventi cardiovascolari gravi nel 2,5% del gruppo celecoxib vs l'1,9% del gruppo placebo, ma la differenza non è risultata statisticamente significativa (RR 1,30; 0,65-2,62).
Sebbene fosse stata rilevata un possibile correlazione con la dose o la frequenza delle somministrazioni dei coxib, nessuno studio forniva dati sufficienti per chiarire come il rischio cardiovascolare variasse in funzione del regime terapeutico o del rischio basale del paziente.
Per meglio comprendere il profilo di rischio cardiovascolare di celecoxib, il National Institutes of Health ha effettuato un'analisi combinata (The Cross Trial Safety Analysis) di studi clinici randomizzati in doppio cieco e controllati versus placebo, che valutavano l'impiego a lungo termine del farmaco in patologie diverse dall'artrite con un follow-up pianificato di almeno 3 anni per ogni paziente. L'obiettivo dello studio era determinare il rischio cardiovascolare associato al celecoxib in 3 regimi posologici diversi e valutare la correlazione con il rischio cardiovascolare basale dei singolipazienti.
Nell'analisi sono stati inclusi 4 RCT, i cui dati non pubblicati sono stati richiesti agli sperimentatori, e gli studi APC e PreSAP, i cui risultati sono stati pubblicati nel 2006. È stata effettuata una metanalisi sui dati provenienti dai 6 studi, che ha preso in considerazione prevalentemente le caratteristiche dei pazienti (patient-level meta-analysis).
L'end point primario, di tipo composito, comprendeva mortalità cardiovascolare, infarto del miocardio, stroke, insufficienza cardiaca, eventi tromboembolici. Per ciascuno dei 6 trial, sono state calcolate separatamente le incidenze di ogni misura di esito in termini di Hazard Ratio (HR) insieme agli intervalli di confidenza al 95% (CI 95%) e la frequenza per 1000 anni-persona in base al gruppo di trattamento. Dai dati aggregati, è stato calcolato il rischio in termini di hazard ratio (HR) per tutte le dosi del coxib, aggiustato in funzione del rischio cardiovascolare di base dei pazienti.
I risultati dello studio sono stati valutati mediante analisi intention-to treat, con un follow up per eventi cardiovascolari corrispondente alla durata totale di ciascuno studio, indipendentemente dalla eventuale sospensione della terapia con celecoxib o placebo.
I 7950 partecipanti ai 6 trial sono stati raggruppati in base allo schema di dosaggio del celecoxib, come segue: 1) 400 mg/die ; 2) 200 mg/2 volte/die; 3) 400 mg/2 volte/die. Il rischio cardiovascolare basale è stato suddiviso, in accordo al modello di rischio del Framingham Hearth Study, nelle seguenti 3 categorie: basso – nessun fattore di rischio noto; moderato, se in presenza di uno dei seguenti fattori – età >75 anni, ipertensione o terapia antiipertensiva, iperlipidemia o terapia ipolipemizzante, fumo, uso di aspirina a basso dosaggio; alto, se in presenza di uno dei seguenti fattori – diabete, storia pregressa di patologie cardiovascolari, o presenza di due o più fattori di rischio che rientrano nella definizione di rischio moderato.
I singoli studi inclusi nella metanalisi presentavano un'alta variabilità in termini di caratteristiche basali dei pazienti e durata del follow up.
Su 16070 anni-persona di follow-up, l'HR per l'end point primario relativo alla combinazione di tutte le dosi è risultato di 1,6 (IC 95% 1,1-2,3). Il rischio, che mostrava un trend lineare in funzione della dose del farmaco (p=0,0005), è apparso minore alla dose di 400 mg/die (HR 1,1; IC 95% 0,6-2), intermedio al dosaggio di 200 mg/2 volte/die (HR 1,8; IC 95% 1,1-3,1) e maggiore alla dose di 400 mg/2 volte/die (HR 3,1; IC 95% 1,5-6,1).
Nei pazienti con un rischio cardiovascolare maggiore, già al basale, è stata osservata un'incidenza più elevata di eventi avversi da celecoxib (p=0,034). Anche dopo aggiustamento dei valori in base al rischio cardiovascolare basale, il celecoxib risultava comunque associato ad aumento del rischio cardiovascolare (HR 1,7; IC 95% 1,2-2,4).

La metanalisi del National Institutes of Health ha dimostrato che il rischio cardiovascolare da celecoxib

dipende dalla dose somministrata e dal rischio di base dei pazienti, evidenziando una maggiore incidenza di eventi avversi cardiovascolari in pazienti ad alto rischio e per dosi maggiori di celecoxib suddivise in somministrazioni giornaliere multiple.

Commento

Gli autori illustrano alcune limitazioni della metanalisi, che dovrebbero essere prese in considerazione al fine di interpretare correttamente i risultati:
Le evidenze di rischio cardiovascolare osservate sono attribuibili soltanto ad alti dosaggi di celecoxib, che sono solitamente impiegati in condizioni diverse dall'osteoartrite, come artrite reumatoide (fino a 200 mg/2 volte/die), dolore acuto e dismenorrea (=400 mg/die, 200 mg 2 volte/die) e poliposi adenomatosa familiare (400 mg/2 volte/die).
- I risultati presentati in questo studio non sono pertanto estrapolabili ad altri regimi di dosaggio di celecoxib. Non è possibile valutare se il celecoxib a dosi minori sia associato ad un rischio cardiovascolare inferiore e quanto questo rischio differisca da quello attribuibile agli antinfiammatori non selettivi.
- I trial inclusi nella metanalisi non sono stati disegnati con l'intento di valutare la sicurezza cardiovascolare e quindi i risultati sono stati estrapolati da dati raccolti per altri fini.
- Il metodo di valutazione del rischio cardiovascolare basale dei pazienti è stato piuttosto impreciso, poichè le caratteristiche dei partecipanti a ciascuno studio differivano notevolmente; talvolta, non sono state individuate misure dirette delle patologie vascolari necessarie alla definizione delle categorie di rischio.
- Sebbene i dati suggeriscano un'interazione tra i fattori di rischio basali dei pazienti e la dose di celecoxib, esiste un numero molto basso di eventi nella popolazione a basso rischio, che comporta una ridotta precisione delle stime in questo sottogruppo di pazienti.

Dottoressa Paola Cutroneo

Riferimentobibliografico

Solomon SD et al, Cross Trial Safety Assessment Group. Cardiovascular risk of celecoxib in 6 randomized placebo-controlled trials. Circulation 2008; DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.764530.

(*) In Italia gli inibitori della COX-2 disponibili in commercio sono i seguenti:
- Celecoxib alla dose di 200 mg per via orale, indicato per il trattamento sintomatico dell'osteoartrosi e dell'artrite reumatoide (classe A con nota AIFA 66).
- Etoricoxib, alle dosi di 60, 90 e 120 mg per via orale, indicato per il trattamento sintomatico dell'osteoartrosi, dell'artrite reumatoide e del dolore e dei segni di infiammazione associati all'artrite gottosa acuta (classe A con nota AIFA 66).
- Parecoxib alla dose di 20 mg e 40 mg per via im, indicato per il trattamento a breve termine del dolore postoperatorio (classe C).

L'ultima revisione dell'EMEA (1) sul rapporto beneficio/rischio dei coxib (celecoxib, etoricoxib, e parecoxib) è del 27 giugno 2005, con la quale sono state introdotte nuove controindicazioni e avvertenze:
- i coxib sono controindicati nei pazienti con malattia cardiaca ischemica e/o cerebrovascolare (stroke) ed anche nei soggetti con arteriopatia periferica;
- nei pazienti con fattori di rischio cardiovascolare (ipertensione, iperlilidemia, diabete, abitudine al fumo) i coxib vanno somministrati con cautela;
- data la correlazione tra impiego dei coxib e rischio cardiovascolare, la terapia con coxib deve essere implementata alla minima dose efficace per il più breve periodo di tempo;
- i coxib possono determinare delle rare ma gravi reazioni di ipersensibilità a livello cutaneo, talora fatali, nella maggior parte dei casi entro il primo mese di trattamento; il rischio è maggiore nei pazienti con una storia di reazioniallergiche.

(1) European Medicines Agency concludes action on COX-2 inhibitors. Press release 21 June 2005. www.emea.eu.int.

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [url]http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php/[/url]