# FANS: selettività per la ciclossigenasi e rischio di ictus

**Data** 24 marzo 2009
**Categoria** reumatologia

Il trattamento in atto con qualsiasi FANS si associa ad un aumento del rischio di ictus, il rischio appare maggiore con rofecoxib e con il naprossene e si mantiene per 2 settimane dopo la sospensione del FANS.

I trial clinici pubblicati documentano l'associazione tra uso di FANS COX-2 selettivi e incremento del rischio cardiovascolare e della mortalità (Bombardier C et al, VIGOR Study Group. N Engl J Med 2000; 343: 1520-28. Bresalier RS et al. N Engl J Med 2005; 352: 1092-102. Solomon SD et al. N Engl J Med 2005; 352: 1071-80. ADAPT Research Group. PLoS Clin Trials 2006; 1: e33. Lenzer J. BMJ 2005; 330: 440). La maggior parte delle analisi post hoc ha focalizzato, peró, l'attenzione solo su eventi cardiovascolari e/o cerebrovascolari combinati, senza considerare ulteriormente il rischio di ictus. Inoltre, pochi studi osservazionali hanno valutato la correlazione tra uso di FANS e rischio di ictus (Thrift AG et al. BMJ 1999; 318: 759-64. Bak S et al. Stroke 2003; 34: 379-86. Johnsen SP et al. Stroke 2003; 34: 387-91. Andersohn F et al. Stroke 2006; 37: 1725-30). Tra questi studi, uno solo, caso-controllo di tipo nested (Bak S et al. Stroke 2003; 34: 379-86), ha dimostrato l'associazione tra uso corrente di FANS e aumento del rischio di ictus ischemico. Tale rischio é stato rilevato non solo per i FANS selettivi per la COX-2 ma anche per diclofenac (Andersohn F et al. Stroke 2006; 37: 1725-30).
Al fine di confermare se il rischio cardiovascolare è specifico per i COX-2 selettivi o se la capacità di determinare questo effetto sia ascrivibile ad altre proprietà farmacologiche dei FANS, un gruppo di ricerca ha analizzato l'associazione tra incidenza di ictus e uso di FANS all'interno del Rotterdam Study.

Il Rotterdam Study è un ampio studio di coorte basato sulla popolazione sui disturbi correlati all'età. Tra il 1990 e il 1993, tutti gli abitanti di Ommoord, un distretto di Rotterdam, con un'età =55 anni, sono stati invitati a partecipare allo studio. Dei 10275 soggetti eleggibili, 7722 non avevano manifestato eventi di ictus al momento dell'arruolamento. La coorte è stata continuamente monitorata per gli eventi maggiori, inclusi i decessi, utilizzando i dati registrati nel database dello studio dai medici di medicina generale e con aggiornamenti bimestrali provenienti dalle autorità municipali. In tal modo il follow-up per eventi di ictus ottenuto è stato organizzato in un elenco, virtualmente completo. Sono state considerate come altra fonte di dati le prescrizioni registrate dalle farmacie dello stesso distretto, disponibili da gennaio 1991, che riportavano il nome del farmaco, l'International Nonproprietary Name, il codice ATC e il dettaglio della prescrizione (numero di unità, data di spedizione e posologia).

Dallo studio sono stati esclusi i soggetti che erano stati monitorati per meno di 6 mesi. Il follow-up su 7636 soggetti é terminato il 30 settembre 2004, data del ritiro dal mercato del rofecoxib.

I FANS sono stati classificati in base ai dati ricavati in vitro e da studi clinici come: COX-1 selettivi, non selettivi e COX-2 selettivi secondo la loro selettività, a dosaggi terapeutici, per le due isoforme enzimatiche della ciclossigenasi (COX). Gli autori hanno escluso dalla categoria dei COX-1 selettivi i salicilati perchè il loro uso è indicato, a basso dosaggio, nella prevenzione dell'ictus.

I risultati ottenuti sono stati aggiustati per l'uso corrente dei salicilati, come possibile fonte di bias e per altri potenziali fattori di confondimento predefiniti: età, sesso, pressione sistolica, indice di massa corporea, livello di colesterolo totale e fumo di sigaretta. Le covariabili tempo-dipendenti includevano infarto del miocardio, fibrillazione atriale, insufficienza cardiaca, attacco ischemico transitorio, innesto di bypass coronarico, angioplastica percutanea transluminale coronarica, diabete mellito, terapia con antipertensivi, salicilati o antitrombotici. Al momento dell'arruolamento, l'etá media dei partecipanti era 70,2 anni, con una prevalenza di pazienti di sesso femminile (61,3%).

Durante i 70063 anni-persona di follow-up (in media 9,2 anni-persona), 807 soggetti hanno manifestato ictus (460 ictus ischemico, 74 ictus emorragico e 273 non specificato). Di questi individui, 61 erano in trattamento con un FANS al momento dell'evento, mentre 290 non ne avevano mai assunto uno durante il periodo di studio.

I risultati ottenuti hanno dimostrato che il trattamento in atto con qualsiasi FANS é stato associato ad un aumento del rischio di ictus rispetto al non utilizzo.

L'aggiustamento per i fattori di confondimento ha determinato dei valori più elevati nelle stime. La correlazione era più forte se veniva considerato solo l'ictus di tipo ischemico. Anche se non significativo, l'impiego di qualsiasi FANS è stato associato al rischio di ictus emorragico (HR 2,03; 95% CI 0,81-5,11).

Il rischio maggiore di ictus è stato rilevato tra gli utilizzatori di COX-2 selettivi (HR corretto 2,75; 95% CI 1,28-5,95) e di FANS non selettivi (HR 1,72; 1,22-2,44) ma non tra i soggetti che assumevano COX-1 selettivi (HR 1,10; 0,41-2,97). Questi valori sono risultati maggiormente significativi quando é stato considerato l'ictus ischemico da solo: HR 4,54 (2,06-9,98) per i COX-2–selettivi e HR 1,68 (1,05-2,69) per i FANS non selettivi.

Prendendo in esame ogni singolo FANS, i dati hanno evidenziato, tra i FANS non selettivi, un rischio maggiore di ictus con il trattamento con naprossene (HR 2,63; 1,47-4,72), mentre tra i COX-2–selettivi, l'associazione maggiormente

significativa era con rofecoxib (HR 3,38; 1,48-7,74). Per altri FANS (diclofenac, ibuprofene e celecoxib) gli HR, non sono stati statisticamente significativi .

Dopo 14 giorni dall'interruzione del trattamentro farmacologico, il rischio stimato diminuiva.

Gli autori hanno concluso che, sebbene il rischio di ictus sia maggiormente evidente con i FANS COX-2 selettivi, non é limitato a questa categoria terapeutica, in accordo con altre evidenze scientifiche. Infatti, sulla base delle attuali conoscenze sugli effetti sulla COX, anche se ancora incomplete, sarebbe auspicabile realizzare delle ricerche in vivo sulla sua attivitá enzimatica parallelamente a studi osservazionali e di sorveglianza post-marketing per spiegare il potenziale meccanismo fisiopatologico degli eventi cerebrovascolari associati ai FANS.

**Dottoressa Carmen Ferrajolo**

**Riferimento bibliografico**

Haag MDM et al. Cyclooxygenase selectivity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of stroke. Arch Intern Med. 2008;168:1219-24.

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