Bilancio tra gravi eventi cardiovascolari e gastrointestinali dei vari antinfiammatori

Data 03 marzo 2010
Categoria reumatologia

Rispetto ad un impiego pregresso, l'uso corrente sia di inibitori della COX-2 che di FANS tradizionali era associato ad un aumento del rischio di ospedalizzazione per IMA, eventi CV e GI.

Con il diffondersi dell'utilizzo dei farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), l'incidenza delle complicanze gastrointestinali (GI), come il sanguinamento da ulcera peptica, è in aumento nonostante l'incremento dell'uso di farmaci gastroprottettivi.
Pochi studi hanno tentato di bilanciare gli effetti cardiovascolari (CV) e quelli gastrointestinali (GI) degli inibitori della COX-2 e dei FANS tradizionali in una singola popolazione (Rahme E, Nedjar H. Rheumatology 2007;46:435–8. Schneeweiss S et al. Arthritis Rheum 2006;54:3390–8).

L'obiettivo dello studio era testare l'ipotesi che l'uso corrente, rispetto ad un impiego pregresso, di inibitori della COX-2 e di FANS possa essere associato ad un aumento del rischio di ospedalizzazione per infarto miocardico acuto (IMA), per eventi CV e GI, insieme ad una variazione dell'entità del rischio tra i singoli inibitori della COX-2 e i FANS.

Si tratta di uno studio caso-controllo di tipo nested all'interno di una coorte storica. I dati sono stati ottenuti dal PHARMO Record Linkage System, che include i record della dispensazione dei farmaci da parte delle farmacie territoriali e all'atto delle dimissioni ospedaliere di oltre 2 milioni di pazienti dei Paesi Bassi.
La popolazione inclusa nella coorte comprendeva gli utilizzatori di FANS (ibuprofene, diclofenac, naproxene o altri) e di inibitori della COX-2 (celecoxib, rofecoxib, valdecoxib o etoricoxib) nel periodo 1 gennaio 2001-31 dicembre 2004.
Gli utilizzatori di FANS tradizionali sono stati inclusi nella coorte se erano presenti nel database PHARMO da ≥1 anno precedente la prima dispensazione dell'antinfiammatorio (data di ingresso nella coorte) e se non erano stati ospedalizzati per cancro o uso di antineoplastici, insufficienza renale o epatica, grave malattia respiratoria, trapianto d'organo o infezione da HIV/AIDS.

I soggetti sono stati seguiti dalla data di ingresso nella coorte fino alla comparsa del primo evento (ricovero in ospedale per IMA, eventi CV o GI), decesso, per l'assenza nel database o per la fine del periodo di studio.
A ciascun soggetto che incontrava i criteri di inclusione è stata assegnata una data random compresa tra il 1 gennaio 2001 e il 31 dicembre 2004. La data dell'outcome in studio (per i casi) o la data random (per i controlli) è stata denominata "data evento".
I casi e i controlli sono stati appaiati secondo un rapporto di 1:4 per età e per "data evento", con una differenza massima di 30 giorni tra la "data evento" (per i casi) e la data random (per i controlli). L'appaiamento dei casi e dei controlli è stato effettuato separatamente per ciascuno degli outcome, ossia la prima ospedalizzazione per IMA, per eventi CV e GI.
Ciascun outcome è stato analizzato separatamente nel caso i cui i pazienti avessero presentato più di un outcome.

I soggetti sono stati definiti come utilizzatori correnti, pregressi e recenti. Per i primi, la durata della prescrizione dei COX-2 inibitori o dei FANS tradizionali era la più vicina o precedeva o si sovrapponeva alla "data evento"; per gli utilizzatori pregressi, la somministrazione del farmaco era stata sospesa 60 giorni prima di tale data; per gli utilizzatori recenti, la prescrizione dei COX-2 inibitori o dei FANS tradizionali si concludeva entro 1 e 60 giorni prima della data evento.

Per gli eventi di IMA e CV, il rischio CV basale è stato definito mediante uno score di rischio CV basato sulle prescrizioni di farmaci CV nell'anno precedente la data evento.

Un totale di 485.059 soggetti hanno contribuito a 1.053.183 anni-persona di osservazione per lo studio di coorte. Sono stati prescritti i seguenti farmaci: ibuprofene (n=203.232), diclofenac (n=261.184), celecoxib (n=20.064), rofecoxib (n=56.009) e altri FANS (n=110.045).

Durante il follow-up, 2196 casi hanno avuto una prima ospedalizzazione per IMA (2.09/1000 anni-persona), 5500 casi per un evento CV (5.22/1000) e 1793 casi per un evento GI (1.70/1000).
Tra i casi di ricovero per IMA e per eventi GI rispetto ai controlli, i soggetti era prevalentemente di sesso maschile, presentavano un numero maggiore di comorbidità e facevano spesso uso di farmaci CV, soprattutto ASA a basse ed alte dosi, gastroprotettori ed altri farmaci, compresi i FANS tradizionali e gli inibitori della COX-2.

Uso corrente vs pregresso di FANS tradizionali e inibitori della COX-2 e rischio di IMA, eventi CV e GI

Tra gli utilizzatori correnti di inibitori della COX-2 combinati, il rischio di IMA era aumentato di 1,7 volte rispetto all'uso pregresso (OR 1,73; IC 95% 1,37-2,19); il valore corrispondente per i FANS tradizionali era di 1,24 (1,23 a 1,61).
Rispetto all'uso pregresso, l'impiego corrente di celecoxib, rofecoxib, ibuprofene e diclofenac ha mostrato un aumento statisticamente significativo del rischio di IMA. Tale rischio appariva incrementato anche in relazione al sesso maschile, alla presenza di diabete, all'aumento dello score per il rischio CV e all'uso di gastroprotettori.

Il rischio di eventi CV con l'uso corrente di celecoxib, rofecoxib, diclofenac e altri FANS tradizionali, rispetto al pregresso, era statisticamente incrementato. Anche in questo caso il sesso maschile, l'aumento dello score di rischio CV e la presenza di diabete erano correlati in modo statisticamente significativo all'aumento del rischio di ospedalizzazione per cause CV.

Il rischio GI era significativamente aumentato con l'uso corrente di rofecoxib (OR 1,99, 95% CI 1,51 a 2,63), naprossene (OR 4,44, IC 95%: 3,36 a 5,86), ibuprofene (OR 1,90, 95% CI 1,40 a 2,58), diclofenac (OR 4,77, 95% CI 3,94 a 5,76) e altri FANS tradizionali (OR 2,59, 95% CI 2,08 a 3,21), ma non per il celecoxib (O 1,36, 95% CI 0,70 a 2,66) o altri inibitori della COX-2. L'aumento del rischio GI era correlato in modo statisticamente significativo alla presenza di diabete e all'assunzione concomitante di paracetamolo, glucocorticoidi, SSRI, ASA e altri anticoagulanti.

FANS tradizionali vs celecoxib: rischio di ospedalizzazione per IMA, eventi CV e GI

Rispetto all'utilizzo corrente di celecoxib, l'impiego pregresso di qualunque FANS è stato associato ad una riduzione statisticamente significativa di IMA e di eventi CV ma non GI.
Tra gli utilizzatori recenti, è stata osservata una diminuzione significativa del rischio solo per la prima ospedalizzazione per IMA ma non per gli eventi CV (significatività borderline) né per quelli GI. Rispetto all'uso corrente di celecoxib, il rischio di IMA ma non quello di eventi CV è risultato significativamente ridotto con naprossene (OR 0,48, 95% CI 0,26-0,87). Non è stata rilevata alcuna differenza significativa tra il rischio di IMA e di eventi CV tra l'uso corrente di celecoxib e quello di rofecoxib, altri inibitori della COX-2, ibuprofene o diclofenac.
L'uso corrente di naprossene e di diclofenac è stato fortemente associato al rischio di eventi GI (OR 3,26, 95% CI 1,59 - 6,70 e OR 3,50, 95% CI 1,76 - 6,98, rispettivamente).

Lo studio ha mostrato che, rispetto ad un impiego pregresso, l'uso corrente sia di inibitori della COX-2 che di FANS tradizionali era associato ad un aumento del rischio di ospedalizzazione per IMA, eventi CV e GI.

Per quanto riguarda gli eventi CV e l'IMA, non state osservate differenze tra uso corrente e pregresso di naprossene, ibuprofene, diclofenac, rofecoxib e celecoxib, senza sostanziali differenze tra le singole molecole.

Tuttavia, per quanto riguarda gli eventi GI, il rischio era significativamente maggiore con naprossene e diclofenac rispetto ad altri FANS tradizionali o inibitori della COX-2.

Questi dati avvalorano la tesi di una possibile relazione dose-risposta tra rofecoxib, celecoxib e diclofenac.

Tra i limiti dello studio gli autori sottolineano la mancanza di dati relativi ai farmaci OTC se non quando la dispensazione avveniva in una farmacia pubblica; la prescrizione dei COX-2 inibitori e dei farmaci gastroprotettori per gli individui con aumentato rischio GI e CV, come gli anziani; l'assenza di informazioni sul fumo, sull'ipercolesterolemia e sull'ipertensione.

Conflitto di interesse

Lo studio è stato finanziato da Pfizer. Lo sponsor ha partecipato all'interpretazione dei dati e alla stesura del lavoro, ma non del disegno dello studio, della raccolta, dell'analisi dei dati o nella decisione di pubblicare un articolo.

Dottoressa Paola D'Incau

Riferimento bibliografico

van der Linden MW et al. The balance between severe cardiovascular and gastrointestinal events among users of selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs. Ann Rheum Dis 2009; 68: 668–73.

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