Una network metanalisi sulla sicurezza cardiovascolare dei farmaci-antinfiammatori-non-steroide

Data 30 giugno 2011
Categoria cardiovascolare

Tutti i FANS sembrano gravati da tossicità cardiovascolare

I farmaci-antinfiammatori-non-steroidei (NSAIDs) sono stati la pietra miliare della gestione del dolore in pazienti con osteoartrite ed altre condizioni dolorose. Negli USA è stato stimato che il 5% di tutte le visite ad un medico è correlato alla prescrizione di un farmaco-antinfiammatorio-non-steroideo e questi farmaci rappresentano i farmaci più comunemente usati. Nel 2004 vi fu il ritiro dal commercio del rofecoxib, un inibitore selettivo della ciclo-ossigenasi-2 (COX 2), dopo i risultati di un trial randomizzato controllato che aveva mostrato un aumentato rischio di eventi cardiovascolari associato a questo farmaco. Questo risultato è stato confermato da altri trials e da una metanalisi cumulativa. Successivamente si è molto dibattuto circa la safety cardiovascolare degli inibitori della ciclo-ossigenasi-2 ed anche di quella degli altri farmaci-antinfiammatori-non-steroidei. Più recentemente, la FDA ha deciso contro la immissione in commercio del farmaco etoricoxib per il suo inadeguato profilo rischio-beneficio. (In Europa, invece, è stato commercializzato ricevendo successivamente un avviso circa la controindicazione d'uso nei pazienti con ipertensione). Sulla base di queste premesse, poiché in letteratura non esistevano metanalisi che confrontassero tutta l'evidenza disponibile derivante dai trials clinic randomizzati, gli autori del presente lavoro hanno operato questa network metanalisi, con l'obiettivo di analizzare tutta l'evidenza disponibile sulla sicurezza cardiovascolare dei farmaci antinfiammatori non steroidei.
Hanno ricercato i dati su databases bibliografici, risultati derivati da consensus conference, studi registrati, sito della Food and Drug Administration, liste di riferimento di articoli rilevanti, e reports che citavano articoli rilevanti attraverso il Science Citation Index (aggiornato al Luglio 2009). I produttori di celecoxib e di lumiracoxib hanno fornito dati aggiuntivi.

Sono stati selezionati tutti i trials controllati randomizzati su ampia scala che paragonassero alcuni farmaci-antiinfiammatori-non-steroidei con altri farmaci-antinfiammatori-non-steroidei, paracetamolo o placebo. . Per essere inclusi, i trials dovevano avere almeno due bracci con almeno 100 pazienti anno di follow-up. Sono stati esclusi trials con pazienti affetti da cancro. Due ricercatori hanno valutato indipendentemente la eleggibilità.
L'outcome primario era l'infarto miocardico fatale e non-fatale. Outcome secondari comprendevano lo stroke emorragico o ischemico, fatale e non-fatale, la morte per cause cardiovascolari, definita come ogni morte dovuta a cause cardiovascolari (per esempio, infarto miocardico, scompenso cardiaco, aritmia fatale, embolia polmonare e stroke) e la morte per cause non note; la morte per ogni causa; e l'outcome composito Antiplatelet Trialists' Collaboration di infarto miocardico non-fatale, stroke non-fatale, o morte cardiovascolare. Due ricercatori hanno indipendentemente estratto i dati.

Sono stati inclusi 31 trials su 116 che avevano valutato 7 diversi tipi di farmaci (naprossene, ibuprofene, diclofenac, celecoxib, etoricoxib, rofecoxib, lumiracoxib) antinfiammatori; il celecoxib è stato studiato di più (15 trials) e paragonato con cinque differenti interventi. L'ibuprofene è stato valutato di meno (due trials) e paragonato con due differenti interventi, mantre l'etoricoxib è stato valutato in tre trials ma paragonato con un solo intervento. Etoricoxib e diclofenac avevano il più ampio numero di pazienti anno di follow-up (26.025 e 27.819 , rispettivamente), mentre l'ibuprofene aveva il più basso numero di pazienti anno di follow-up (4832 complessivamente). In totale, 116.429 pazienti con 117.218 pazienti anno di follow-up sono stati raccolti nell'analisi dell'outcome primario. La qualità metodologica dei trials inclusi era in genere alta.

Risultati

Infarto miocardico
Ventinove trials con complessivi 554 eventi hanno contribuito alla analisi dell'infarto miocardico. Per tre delle preparazioni (naprossene, diclofenac ed etoricoxib) mancava evidenza per un aumento del rischio di infarto miocardico rispetto a placebo. Tutti gli altri farmaci sembravano essere associati ad un aumentato rischio rispetto a placebo. Le rate ratios stimate erano maggiori di 1.3 per ibuprofene (1.61, 95% I.C. da 0.50 a 5.77), celecoxib (1.35, da 0.71 a 2.72), rofecoxib (2.12, da 1.26 a 3.56), e lumiracoxib (2.00, da 0.71 a 6.21).

Stroke
Ventisei trials con complessivi 377 eventi hanno contribuito all'analisi dello stroke. Tutti i farmaci sembravano essere associati ad un aumento del rischio rispetto a placebo. Le rate ratios stimate erano maggiori di 1.3 per naprossene (1.76, da 0.91 a 3.33), ibuprofene (3.36, da 1.00 a 11.60), diclofenac (2.86, da 1.09 a 8.36), etoricoxib (2.67, da 0.82 a 8.72), e lumiracoxib (2.81, da 1.05 a 7.48).

Morte Cardiovascolare
Ventisei trials con complessivi 312 eventi hanno contribuito alla analisi della morte cardiovascolare, che consisteva nel 46% di tutte le morti. Tutti i farmaci eccetto il naprossene hanno mostrato qualche evidenza per un aumentato rischio di morte cardiovascolare rispetto a placebo. Le rate ratios stimate per morte cardiovascolare erano maggiori di 1.3 per

ibuprofene (2.39, da 0.69 a 8.64), diclofenac (3.98, da 1.48 a 12.70), celecoxib (2.07, da 0.98 a 4.55), etoricoxib (4.07, da 1.23 a 15.70), rofecoxib (1.58, da 0.88 a 2.84), e lumiracoxib (1.89, da 0.64 a 7.09).

Morte da tutte le cause
Ventotto trials con complessivi 676 eventi hanno contribuito all'analisi sulla mortalità complessiva. Tutti i farmaci sono stati associate ad un aumentato rischio di morte-da-tutte-le-cause rispetto a placebo. Le rate ratios stimate sono state maggiori di 1.3 per ibuprofene (1.77, da 0.73 a 4.30), diclofenac (2.31, da 1.00 a 4.95), celecoxib (1.50, da 0.96 a 2.54), etoricoxib (2.29, da 0.94 a 5.71), rofecoxib (1.56, da 1.04 a 2.23), e lumiracoxib (1.75, da 0.78 a 4.17).

Outcome composito Antiplatelet Trialists' Collaboration
Tredici trials con complessivi 1091 eventi hanno contribuito all'analisi dell'outcome composito della Antiplatelet Trialists' Collaboration. Tutti i farmaci sembravano essere associati a rischio aumentato di outcome composito di infarto miocardico non-fatale, stroke non-fatale, o morte cardiovascolare rispetto a placebo. Le rate ratios stimate erano maggiori di 1.3 per ibuprofene (2.26, da 1.11 a 4.89), diclofenac (1.60, da 0.85 a 2.99), celecoxib (1.43, da 0.94 a 2.16), etoricoxib (1.53, da 0.74 a 3.17), rofecoxib (1.44, da 1.00 a 1.99), e lumiracoxib (2.04, da 1.13 a 4.24).

Riassumendo, quindi, i risultati: rispetto a placebo, il rofecoxib era associato al più alto rischio di infarto miocardico (rate ratio 2.12, 95% I.C. da 1.26 a 3.56), seguito dal lumiracoxib (2.00, da 0.71 a 6.21). L'ibuprofene era associato al più alto rischio di stroke (3.36, da 1.00 a 11.6), seguito dal diclofenac (2.86, da 1.09 a 8.36). Etoricoxib (4.07, da 1.23 a 15.7) e diclofenac (3.98, da 1.48 a 12.7) erano associati al più alto rischio di morte cardiovascolare.

[b]Naprossene[/b]
Infarto miocardico 0,82 (0,37-1,67)
Ictus 1,76 (0,91-3,33)
Morte cardiovascolare 0,98 (0,41-2,37)

[b]Ibuprofene[/b]
Infarto miocardico 1,61 (0,50-5,77)
Ictus 3,36 (1,00-11,60)
Morte cardiovascolare 2,39 (0,69-8,64)

[b]Diclofenac[/b]
Infarto miocardico 0,82 (0,29-2,20)
Ictus 2,86 (1,09-8,36)
Morte cardiovascolare 3,98 (1,48-12,70)

[b]Celecoxib[/b]
Infarto miocardico 1,35 (0,71-2,72)
Ictus 1,12 (da 0,60 a 2,06)
Morte cardiovascolare 2,07 (0,98-4,55)

[b]Etoricoxib[/b]
Infarto miocardico 0,75 (0,23-2,39)
Ictus 2,67 (0,82-8,72)
Morte cardiovascolare 4,07 (1,23-15,70)

[b]Rofecoxib[/b]
Infarto miocardico 2,12 (1,26-3,56)
Ictus 1,07 (0,60-1,82)
Morte cardiovascolare 1,58 (0,88-2,84)

[b]Lumiracoxib[/b]
Infarto miocardico 2,00 (0,71-6,21)
Ictus 2,81 (1,05-7,48)
Morte cardiovascolare 1,89 (0,64-7,09)

Limitazioni ammesse dagli autori
Non si sono potuti prendere in considerazione tutti i farmaci-antinfiammatori-non-steroidei in questa analisi per la mancanza di ampi trials per la maggior parte dei vecchi farmaci ed anche per alcuni più recenti, quali meloxicam e valdecoxib.

Si sono ottenuti dalle ditte produttrici dati aggiuntivi non pubblicati su trials riguardanti celecoxib e lumiracoxib, mentre la Merck, ditta produttrice di rofecoxib ed etoricoxib, non ha fornito dati non pubblicati.
La qualità dell'analisi è limitata dalla qualità dei dati sottostanti. Sebbene la qualità metodologica complessiva dei trials inclusi sia in genere soddisfacente, la qualità dei reporting era spesso subottimale e si sono trovate discrepanze nel numero riportato di eventi tra diverse fonti di informazione per i trials maggiori che comprendevano l'ADVANTAGE (Assessment of Differences between Vioxx and Naproxen To Ascertain Gastrointestinal Tolerability and Effectiveness), il VIGOR (Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research), e l' APPROVe (Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx). Alcuni trials mancavano di aggiudicazioni indipendenti di eventi, per cui non si possono escludere bias in questa direzione.
Uno degli studi ha esplorato gli effetti del dosaggio e del regime in una pooled analisi di sei trials randomizzati vs placebo di celecoxib ed ha trovato che dosaggi più bassi e regime di monosomministrazione che evitavano continue interferenze del farmaco con il metabolismo delle prostaglandine erano associati rischi relativi più bassi per l'esito composito cardiovascolare rispetto a dosaggi più alti o a regimi di duplice somministrazione giornaliera. Non si è potuto valutare questo aspetto complessivamente per la complessità del network e il basso numero di pazienti trattati con basssi dosaggi.
Per determinare la robustezza dei risultati sono state utilizzate alcune analisi di sensitività, ma sfortunatamente, per il basso numero di eventi complessivi le stime derivanti da queste analisi sono imprecise e non conducono a conclusioni definitive, soprattutto riguardo a pazienti affetti da condizioni muscolo-scheletriche.

Paragoni con altri studi
Lo studio attuale conferma precedenti conclusioni delle agenzie regolatorie, basate soprattutto su dati osservazionali, che i farmaci-antinfiammatori-non-steroidei sono associati ad un aumentato rischio di effetti avversi cardiovascolari.
Non si sono trovate relazioni tra la specificità degli inibitori della ciclo-ossigenasi-2 ed eventi cardiovascolari. I risultati contrastano con precedenti affermazioni che la aumentata selettività degli inibitori della ciclo-ossigenasi-2 è associata ad aumentato rischio cardiovascolare. Si sono ipotizzati alcuni meccanismi, ma sembrano più valide le ipotesi che uno squilibrio tra prostacicline e trombossano A2 porti ad un aumentato rischio di eventi trombotici. Tuttavia, la mancanza di una chiara associazione tra specificità degli inibitori della ciclo-ossigenasi-2 e rischio cardiovascolare implica che si debbano prendere in considerazione altri meccanismi. Molteplici effetti contribuiscono probabilmente all'aumentato rischio di eventi cardiovascolari, compresi effetti differenti sulla sintesi di prostacicline e di trombossano A2, sulla funzione endoteliale e sulla produzione di ossido nitrico, sulla pressione arteriosa, sulla ritenzione idrica ed altri effetti renali. Inoltre, differenze di farmacocinetica possono contribuire al profilo di tossicità, farmaci con una lunga emivita, prescritti una volta al giorno (quali il rofecoxib) e farmaci con una breve emivita prescritti è più di una volta al giorno (quali il diclofenac) possono avere maggiori probabilità di interferire continuativamente sul sistema ciclo-ossigenasi rispetto a farmaci con una più breve emivita prescritti una volta al giorno (quali il celecoxib).

Implicazioni e conclusioni
La osservazione che il rischio cardiovascolare non sia chiaramente associato alla specificità degli inibitori della ciclo-ossigenasi-2 implica che non si può fare predizione di rischio cardiovascolare su tale specificità. Pertanto si dovrebbe riconsiderare l'uso di altri farmaci-antinfiammatori-non-steroidei non coperti da questa analisi, quali diclofenac o ibuprofene. In generale, il naprossene sembra essere l'analgesico più sicuro per pazienti con osteoartrite in termini cardiovascolari , ma questo vantaggio deve essere pesato rispetto alla tossicità gastrointestinale e necessita di una concomitante prescrizione di un inibitore di pompa protonica in molti pazienti. Alla luce dei risultati, il celecoxib 400 mg, prescritto una volta al giorno, sembra essere un'opzione alternativa. Altre alternative includono il paracetamolo e gli oppioidi. Rispetto a placebo, tuttavia, il paracetamolo dà una piccolo riduzione del dolore e può associarsi ad una epatotossicità clinicamente rilevante, anche ai dosaggi raccomandati per il dolore muscolo scheletrico. L'effetto analgesico degli oppioidi è talvolta più pronunciato, ma suoerato dall'ampio rischio di eventi avversi. In conclusione, le opzioni per il trattamento del dolore muscolo scheletrico sono limitate ed è necessario prendere in considerazione il rischio cardovascolare quando si prescrive un farmaco-antinfiammatorio-non-steroideo.

Conflitti di interesse
Questo studio è stato promosso dalla Swiss National Science Foundation.
I ricercatori non hanno dichiarato rilevanti conflitti di interessi.
L'editorialista Dr. Wayne Ray ha ricevuto fondi dalla Pfizer. Lavora come esperto per lo State of Texas in una controversia contro la Merck. E come esperto in una compagnia di assicurazioni. .

Fonte:

Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis
Sven Trelle, Stephan Reichenbach, Simon Wandel,
BMJ2011;342:c7086

Commento di Patrizia Iaccarino

Continua il dibattito sulla safety cardiovascolare dei FANS. Stavolta, a parte confermare la complessiva tossicità CV di tutti i FANS, e salvare in parte il naprossene associato a PPI, il punto più saliente del lavoro pare essere proprio la

disconferma della tanto a lungo discussa specificità negativa dei COX 2, disconferma che va valutata anche alla luce delle notevoli limitazioni ammesse dagli stessi autori, e del piccolo conflitto di interesse dell'editorialista.
Rimane immutato il monito per i medici di medicina generale (monito che andrebbe esteso agli specialisti dal "facile uso senza valutazione di rischio" e ai farmacisti dall'"anticipo facile" – molto rappresentati almeno nella mia Regione, la Campania!) di valutare sempre, prima di prescrivere un FANS, il rischio cardiovascolare del paziente, bilanciandolo con quello gastrointestinale e con la sensibilità individuale al farmaco.
Una particolare attenzione agli eventi avversi degli ultimi COX 2, soprattutto di quelli non commercializzati in USA.

Sullo stesso argomento sono state pubblicate numerose altre pillole a cui rimandiamo:

http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=1451
http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=1455
http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=1459
http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=1457
http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=1461
http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=1493
http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=1554
http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=1556
http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=1598
http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=1625
http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=1637
http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=1684
http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=1742
http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=1790
http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=1793
http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=1806
http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=1899
http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=1997
http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=2103
http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=2156
http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=2141
http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=2376
http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=2384
http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=2333
http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=2392
http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=2508
http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=2708
http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=2720
http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=2825
http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=2888
http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=2901
http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=2947
http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=3121
http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=3167
http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=3170