Rischio cardiovascolare da farmaci antinfiammatori non steroidei

Data 29 gennaio 2012
Categoria cardiovascolare

Il naprossene non aumenta il rischio cardiovascolare dei pazienti ed il suo profilo è simile al celecoxib e leggermente migliore dell'ibuprofene. D'altra parte, il diclofenac ha uno dei rischi cardiovascolari maggiori.

Trial clinici randomizzati hanno dimostrato che i farmaci anti-infiammatori non-steroidei (FANS) determinano un aumentato rischio cardiovascolare se utilizzati ad alte dosi o in setting atipici. Questo studio stima il rischio comparativo di ciascun FANS alle dosi comunemente utilizzate nella pratica medica quotidiana.

Scopo di questo studio è stato quello di fare una revisione sistematica di studi osservazionali sul rischio cardiovascolare da FANS che includono popolazione generale non-trattata come controllo. In particolare, lo studio riporta la stima del rischio relativo (RR) di ciascun FANS a diversi dosaggi in popolazioni a basso e ad alto rischio cardiovascolare. Inoltre, lo studio compara il rischio di ciascun FANS con quello degli altri, generando rapporti di RR.

Lo studio ha preso in considerazione 30 studi non randomizzati controllati, che includevano 184946 eventi cardiovascolari e 21 studi di coorte che descrivevano gli effetti dei FANS su 2,7 milioni di persone. Non ha preso in considerazione gli studi controllati con placebo che includono molti meno pazienti e che sono già oggetto di diverse meta-analisi. Gli studi analizzati sono stati pubblicati tra il 1985 e il 30 novembre del 2010 e riguardavano sia i FANS tradizionali che i farmaci COX2 selettivi (Coxib). Nel subset di studi che riportavano dati rilevanti, sono stati considerati i diversi dosaggi e valutate diversamente la popolazione a basso rischio cardiovascolare e quella ad alto rischio. Il rischio più frequentemente riportato era per l'infarto del miocardio, e in parecchi studi sono state riportate le morti correlate a disturbi coronarici/cardiaci o una combinazione di entrambi i parametri. Meno pubblicazioni riportano eventi cerebrovascolari con particolare riferimento allo stroke. La maggior parte degli studi considerava come variabili di aggiustamento nel calcolo del rischio: età, sesso, fattori di rischio vascolare, co-morbidità e altri medicinali somministrati. Al contrario, la maggior parte degli studi non prendeva in considerazione per aggiustare il calcolo del rischio, l'utilizzo di FANS e di aspirina non prescritte dal medico, il fumo, il consumo d'alcol e il BMI (body mass index). Gli autori di questa pubblicazione, per effettuare l'analisi del rischio non hanno utilizzato i dati grezzi degli studio ma le elaborazioni riportate dagli studi originali.
Questa revisione è l'aggiornamento di una pubblicata nel 2006 che includeva meno della metà degli studi considerati in questa review (McGettigan P, Henry D (2006) Cardiovascular risk and inhibition of cylcooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and non-selective inhibitors of cyclooxygenase-2. JAMA 296: 1633–1644).
Per quanto riguarda naprossene, ibuprofene, celecoxib, rofecoxib e diclofenac sono stati considerati, rispettivamente 41, 38, 35, 34 e 29 studi; per l'indometacina 14, e per piroxicam, meloxicam, etodolac, eterocoxib e valdecoxib sono stati considerati tra 4 e 8 studi. Di seguito vengono riportati: il RR di ciascun FANS (RR) per eventi cardiovascolari, l'intervallo di confidenza al 95% (95% CI) e l'eterogeneità dei risultati ottenuti dai diversi studi espressa dalla p (più la p è piccola più l'eterogeneità dei risultati degli studi è elevata). Naprossene, 1,09 (1,02-1,16) p<0,0001; ibuprofene, 1,18 (1,11-1,25) p<0,0001; celecoxib, 1,17 (1,08-1,27) p<0,0001; rofecoxib, 1,45 (1,33-1,59) p<0,0001; diclofenac, 1,40 (1,27-1,55) p<0,0001; l'indometacina, 1,30 (1,19-1,41) p=0,1; piroxicam, 1,08 (0,91-1,30) p=0,3; meloxicam, 1,20 (1,07-1,33) p=0,7; etodolac, 1,55 (1,28-1,87) p=0,01; eterocoxib, 2,05 (1,45-2,88) p=0,9; valdecoxib 1,05 (0,81-1,36) p=0,004.
Per i farmaci più studiati (naprossene, ibuprofene, celecoxib, rofecoxib e diclofenac), è stato valutato anche il RR a diverse dosi e per pazienti a basso ed alto rischio cardiovascolare. Per tutti i farmaci analizzati (ad eccezione del naprossene) è stato rilevato un aumento significativo del rischio all'aumentare della dose. In particolare, per il diclofenac e il rofecoxib ad alte dosi è stato rilevato un rischio più che raddoppiato. A basse dosi l'ibuprofene non ha un aumentato rischio cardiovascolare (1,05; CI 0,96-1,15), presente invece per il diclofenac (1,22; CI 1,12-1,33). I pazienti con un evento ischemico vascolare in anamnesi sono stati considerati ad alto rischio cardiovascolare. L'analisi non ha rilevato differenze statisticamente significative relativamente all'aumento del rischio tra pazienti ad alto rischio e quelli a basso rischio in nessuno dei farmaci analizzati.
In 12 studi sono stati analizzati eventi cardiovascolari in utilizzatori recenti di FANS (meno di 30 giorni). In 9 di questi studi è stato dimostrato che c'è un aumento del rischio cardiovascolare anche dopo poche settimane di utilizzo e in 3 di questi studi il rischio cardiovascolare aumenta anche dopo solo 14 giorni di trattamento.
Dalle diverse comparazioni dirette tra i rischi relativi di alcuni FANS si può concludere che il naprossene ha un vantaggio piccolo ma statisticamente significativo rispetto all'ibuprofene. Al contrario, naprossene e celecoxib non hanno un rischio cardiovascolare diverso. Il diclofenac ha un rischio cardiovascolare superiore a ibuprofene, naprossene e celecoxib, e simile a quello del rofecoxib.
In estrema sintesi lo studio dimostra che: rofecoxib e diclofenac sono i farmaci a più alto rischio cardiovascolare, mentre il naprossene ha un profilo di sicurezza leggermente superiore all'ibuprofene. Questa superiorità non è stata mai descritta dagli altri studi, con l'unica eccezione di una recente meta analisi sull'aumentato rischio di stroke da parte dell'ibuprofene. Gli autori concludono che nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare il naprossene è il farmaco di prima scelta anche per l'apparente mancata correlazione tra rischio e dose.

Il dato sul valdecoxib (no aumentato rischio) è discrepante con gli altri dati disponibili, ma gli autori non sanno dare una spiegazione. In questa meta-analisi è individuato per la prima volta il rischio cardiovascolare di piroxicam, etodolac, indometacina e meloxicam.
I limiti di questo studio sono numerosi. Innanzitutto, molte delle differenze nel RR tra i diversi FANS sono piccole e possono essere spiegate dalla mancata correzione per fattori di rischio non considerati per il calcolo del rischio. D'altra parte, l'analisi della sensibilità nei test di comparazione tra due FANS dimostra una certa robustezza dei dati, tranne quella tra ibuprofene e diclofenac. Un altro limite importante riguarda gli studi utilizzati per questa meta-analisi che derivano informazioni da database amministrativi o elettronici. Queste fonti non sono state pensate per svolgere ricerche e sono mancanti informazioni critiche, quali, ad esempio, l'uso di aspirina o di FANS non prescritti dal medico. Inoltre, informazioni su abitudini o condizioni che modulano il rischio cardiovascolare sono limitate. Tra queste, ad esempio, mancano informazioni relative all'abitudine al fumo e alla durata di questa abitudine. Difficilmente sono disponibili dati di laboratorio sui pazienti. Ovviamente le metaanalisi di studi randomizzati dovrebbero fornire dati più solidi, ma la numerosità dei campioni di questi studi è troppo bassa per permettere di studiare eventi relativamente rari. Una rassicurazione sull'affidabilità delle metaanalisi su dati osservazionali viene da uno studio che ha dimostrato una concordanza sulla stima del rischio tra questi studi e quelli effettuati su studi randomizzati.
Nonostante i limiti sopra discussi, gli autori ritengono che le conclusioni raggiunte dal loro studio siano così robuste da essere utilizzate in clinica e nelle decisioni di politica sanitaria. Naprossene e basse dosi di ibuprofene hanno il rischio cardiovascolare meno elevato. Questo vantaggio deve essere valutato insieme all'aumentato rischio gastro-intestinale e, relativamente al solo ibuprofene, alla assenza di antagonismo rispetto agli effetti dell'aspirina a basse dosi. In questo studio il celecoxib ha un profilo di rischio simile al naprossene ma diverse considerazioni portano gli autori a non consigliarlo in pazienti ad alto rischio cardiovascolare. Infine, il diclofenac risulta avere un profilo rischioso anche a basse dosi e questo dovrebbe suggerire provvedimenti restrittivi rispetto all'autoprescrizione.

[b]Conclusioni[/b]

Il naprossene non aumenta il rischio cardiovascolare dei pazienti ed il suo profilo è simile al celecoxib e leggermente migliore dell'ibuprofene. D'altra parte, il diclofenac ha uno dei rischi cardiovascolari maggiori.

L'editoriale di accompagnamento sostiene che lo studio analizza il rischio cardiovascolare di un numero ampio di FANS, anche relativamente a FANS il cui rischio non era mai stato analizzato. Altro merito dello studio è quello di avere valutato il rischio in funzione dei diversi dosaggi di FANS nella popolazione generale. Le conclusioni degli autori dello studio correlano con quelle derivanti dall'analisi degli studi randomizzati e dimostrano che per alcuni FANS (come diclofenac e rofecoxib) non esiste un dosaggio sicuro per ciò che riguarda il rischio cardiovascolare.

** Rofecoxib è stato ritirato dal commercio nel settembre 2004. Valdecoxib è stato ritirato dal commercio nell'aprile 2005.*

A cura del Prof. Giuseppe Nocentini

Riferimentibibliografici

1) P McGettigan and D Henry (2011) Cardiovascular Risk with Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: Systematic Review of Population-Based Controlled Observational Studies. PLoS Med 8(9): e1001098. doi:10.1371/journal.pmed.1001098.

2) The PLoS Medicine Editors (2011) Why Drug Safety Should Not Take a Back Seat to Efficacy. PLoS Med 8(9): e1001097.doi:10.1371/journal.pmed.1001097.

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