Difficile fare informazione indipendente

Data 29 maggio 2006
Autore admin

Sono stato a un Convegno un sabato mattina , una sessantina di MMG presenti,
“La Terapia del Dolore tra Pazienti, MMG e Specialisti “ promosso da FIMMG , AsMeG e sponsorizzato da una Azienda Farmaceutica.
Una introduzione con il Punto di vista dei pazienti , relatore un paziente stesso, seguita da :
1) Dolore osteoarticolare acuto 2) Dolore osteoarticolare cronico con le relazioni a confronto del MMG e dello Specialista Reumatologo e Ortopedico “Sintesi di un Consenso”

3)Dolore neuropatico 4) Dolore oncologico con le relazioni a confronto del MMG e dello Specialista Neurologo,Algologo e Palliativista. “Sintesi di un Consenso”

Diciamo che la Sintesi di un consenso veniva raggiunta sui punti 3) e 4) nel senso di una uniformita’ palese e concordata.

Sui punti 1) e 2) cioè sul dolore osteoarticolare il MMG si limitava a esprimere le Linee Guida Terapeutiche : in prima battuta Paracetamolo e di seguito Ibuprofene
Il Reumatologo trattava l’argomento FANS: FANS classici e Inibitori Selettivi COX2(COXIB).

Su tale argomento:
• la mancanza di un vero contradditorio tra MMG e Reumatologo
• la posizione dello specialista Reumatologo, palesemente favorevole ai COXIB, subita in rispettoso silenzio dalla platea dei MMG

Non mi hanno certo convinto si trattasse di formazione indipendente su tale tema.In sintesi queste sono le argomentazioni del Reumatologo (supportate da bellissime diapositive su trials e metanalisi più o meno recenti che scorrevano rapidissimamente): i FANS sia classici sia Coxib hanno un elevato rischio cardiovascolare e tale rischio, anche se provato da trials clinici solo per i coxib, è altrettanto vero per i Fans tradizionali (ci sono fortissimi dati osservazionali che lo evidenziano e di questo dobbiamo tener conto, non essendo oggi eticamente proponibili studi di conferma) QUINDI FANS CLASSICI E COXIB UGUALI (muoia Sansone con tutti i Filistei!!) Sono TUTTI Farmaci assai pericolosi: primo obiettivo comune evitarne la vendita negli Store come in USA; Obbligo di ricetta medica e su questo possiamo essere d’accordo.
Quindi IL CONSIGLIO DELLO SPECIALISTA E’ PRESCRIVERE I COXIB esclusi i pz ad alto Rischio Cardiovascolare e Tromboembolico, tenendo in conto la provata Tolleranza Gastroduodenale dei coxib (???)
Chiaro e pilotato il messaggio che doveva passare e che non mi trovava assolutamente d’accordo.

Un mese prima mi aveva colpito un Practice pointer (BMJ 27,05,06)”Understanding the NSAID related risk of vascular events “ in cui un gruppo di Autori Olandesi egregiamente evidenziavano il maggior pericolo cardiovascolare dei COXIB, integrando i dati contradditori dei trials clinici con i passaggi chimico-enzimatici della farmacologia. In estrema sintesi : la crescente preoccupazione per l’aumento del rischio di eventi trombotici con i NSAIDs in generale ma soprattutto per i COX 2 inibitori ha una semplice spiegazione.
L’enzima chiave è la ciclo-ossigenasi-2 su cui agiscono selettivamente i COXIB.
Enzimi chiave sono la Cox 1 e la Cox 2 nella sintesi delle prostaglandine tramite l’acido arachidonico. La COX 1 è presente nei tessuti mantenendo l’integrita’ della mucosa gastrica ,la funzione renale e l’aggregazione piastrinica . La COX 2 è indosabile nella maggior parte dei tessuti e si manifesta durante l’infiammazione o i traumi.
Da questo nasce l’IPOTESI COX 2, dato che gli effetti avversi dei NSAIDs, in particolare gastrointestinali, sono attribuibili alla inibizione della COX 1; la selettiva inibizione della COX 2 è stata la famosa chimera ricercata e ottenuta per portare a farmaci piu’ sicuri sotto il profilo gastrointestinale. Le Compagnie Farmaceutiche hanno sviluppato, testato e lanciato sul mercato vari COX 2 inibitori, ma questa è storia che conosciamo.
Tuttavia l’ IPOTESI COX 2 porta con sè un inaspettato DARK SIDE(lato oscuro):
tramite il legame covalente con la ciclo-ossigenasi 2, i COXIB impediscono la formazione in maniera irreversibile e duratura di Prostaciclina a livello della parete vasale. La prostaciclina è un naturale inibitore delle piastrine ed ha azione vasodilatante . Cio’ si somma alla mancata inibizione della aggregazione piastrinica da parte dei COXIB (che non hanno azione sulla COX 1) e cosi si amplifica la trombogenesi e la vasocostrizione.

SUMMARY POINTS
• significativo aumento del rischio CV con NSAID in studi osservazionali , ma specialmente in pz che assumevano i COXIB

• due COXIB sono stati gia’ ritirati dal mercato : Rofecoxib(Viox) Merk, Valdecoxib(Bextra)Pfizer

• COXIB impediscono la sintesi di Prostaciclina ma mancano di effetto antiaggregante spostando l’omeostasi a favore della trombogenesi e incrementano il rischio di eventi Cardio Vascolari (difficile non ipotizzare un EFFETTO CLASSE!)

Tutto questo poteva essere messo meglio in evidenza per un contradditorio con i partecipanti .

Inoltre lo specialista Reumatologo, dopo la sua Relazione ex cathedra, si è dileguato: doveva tenere un'altra relazione in altro Convegno per Medici con punti ECM!

Fabio Angiari MMGCommento di Renato Rossi

Dopo il ritiro dal commercio del rofecoxib si è sviluppata una vera e propria "saga" che ha visto salire sul banco degli imputati, di volta in volta accusati di aumentare il rischio di eventi cardiovascolari, dapprima l'intera classe dei coxib e in seguito anche i FANS non selettivi (escluso forse il naproxene) e financo il paracetamolo. La questione si è fatta sempre più complessa, con dati in parte tra loro contraddittori, tanto che la rivista inglese Bandolier in un editoriale arrivava ad affermare: "Alzi la mano chi ha le idee chiare".
A me sembra che si possa semplificare il tutto come segue:
1) le prove a carico dei coxib di un effetto protrombotico derivano essenzialmente da studi randomizzati e controllati, sono quindi prove "forti"
2) le prove a carico dei FANS non selettivi sono meno "forti" in quanto derivano essenzialmente da studi di tipo osservazionale (alcuni dei quali citati in bibliografia, 1,2,3,4); non abbiamo infatti, per questi farmaci, RCT di lunga durata e che abbiamo specificamente valutato l'impatto sul rischio cardiovascolare, trattandosi di farmaci datati; sono disponibili solo studi contro placebo di durata limitata e con casistica poco numerosa, che si limitavano ad accertare soprattutto l'efficacia antidolorifica.
Se questo è attualmente lo stato dell'arte e in attesa che studi in corso portino ad una maggiore chiarezza, dal punto di vista pratico come comportarsi?
Quando si deve valutare il profilo di efficacia e di sicurezza dei farmaci bisogna prendere in considerazione tutte le facce della mediaglia. In questo senso la terapia va personalizzata valutando essenzialmente il rischio cardiovascolare del paziente ma anche quello gastrointestinale.
Si possono così idealmente immaginare quattro evenienze:

A) paziente senza rischio cardiovascolare e/o gastrointestinale
In questo caso, dato che non esistono prove di letteratura che un FANS o un coxib è più efficace nel controllare il sintomo dolore rispetto ad un altro, i criteri di scelta dovranno essere il costo e la risposta del paziente perchè è noto che questa è estremamente individuale e variabile.

B) paziente a rischio di effetti gastrointestinali
In questo caso si dovrebbero privilegiare in prima istanza gli analgesici (per esempio il paracetamolo associato eventualmente alla codeina e usato a dosaggi adeguati, ma sempre nei limiti riportati nelle rispettive schede tecniche); in caso di non risposta la scelta può cadere su un FANS tradizionale associato ad una gastroprotezione oppure su un coxib. Non sappiamo per ora quale delle due sia la scelta preferibile in quanto mancano studi di paragone diretti. Si tenga conto che l'associazione con aspirina a basse dosi praticamente annulla i benefici gastrointestinali dei coxib, che l'associazione FANS + PPI riduce il rischio di complicanze a carico del tratto digestivo superiore ma non di quello inferiore mentre i coxib possono ridurre tali complicanze lungo tutto il tubo digestivo, infine che alcuni hanno messo in dubbio la reale superiorità dei coxib rispetto ai FANS nel ridurre le complicanze gastro-intestinali gravi [5,6].

C) paziente a rischio cardiovascolare
In questo caso l'uso di FANS e coxib andrebbe fortemente scoraggiato. Facile a dirsi, meno ad essere messo in pratica, in quanto spesso è proprio questa tipologia di soggetti (anziani, ipertesi, vasculopatici) che richiedono la prescrizione di un antifiammatorio/antidolorifico. Si può ovviare al problema ricorrendo ad un oppioide, da usare nei periodi di particolare acuzie della sintomatologia dolorosa, alle dosi più basse utili a controllare il sintomo. Se invece si ritiene di usare un antinfiammatorio penso che la scelta possa privilegiare un FANS non selettivo, non perchè questo sia privo di rischi, semplicemente perchè a carico di questa classe le prove di colpevolezza sono meno schiaccianti (anche se forse solo per mancanza di studi adeguati).
Comunque il FANS va usato alle dosi più basse possibili e per periodi limitati, ricorrendo in alternativa anche a trattamenti non farmacologici (per esempio di tipo fisioterapico) oppure ai FANS topici o alla capsaicina topica, tutte opzioni che talora possono risultare di una qualche efficacia.

D) paziente ad aumentato rischio cardiovascolare e gastrointestinale
Si tratta, come si capisce chiaramente, di un soggetto particolarmente difficile da gestire, in cui la terapia antinfiammatoria dovrebbe essere l'eccezione e non la regola. Se si dovesse rendere effettivamente necessaria, a mio avviso, si può ricorrere ad un FANS non selettivo associato a gastroprotezione con PPI, le dosi devono essere le più basse efficaci a controllare il sintomo, il paziente va seguito attentamente, la durata del trattamento deve essere costantemente rivalutata in modo da sospendere il farmaco appena possibile.Bibliografia:
1.Singh G, Mithal A, Triadafilopoulos G. Both selective COX-2 inhibitors and non-selective NSAIDs increase the risk of acute myocardial infarction in patients with arthritis: Selectivity is with the patient, not the drug class. EULAR 2005; June 8-11, 2005; Vienna, Austria. OP0091.
2. Jonhsen SP et al. Risk of Hospitalization for Myocardial Infarction Among Users of Rofecoxib, Celecoxib, and Other NSAIDs . A Population-Based Case-Control Study. Arch Intern Med. 2005 May 9; 165:978-984.
3.Hippisley-Cox J et al. Risk of myocardial infarction in patients taking cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based nested case-control analysis. BMJ 2005 Jun 9; 330: 1366
4.Hudson M et al. Differences in outcomes of patients with congestive heart failure prescribed celecoxib, rofecoxib, or non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based study. BMJ 2005 Jun 11; 330:1370
5. Okie S. Washington Post 2001. 5 Aug: A11
6. Hippisley-Cox J et al. Risk of adverse gastrointestinal outcomes in patients taking cyclo-oxygenase-2 inhibitors or

conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based nested case-control analysis. BMJ 2005 Dec 3; 331:1310-1316