Coxib: il giorno del giudizio

Data 17 febbraio 2005
Categoria reumatologia

Pubblicati sul NEJM tre studi sui coxib mentre una commissione di esperti su mandato FDA valuterà il profilo della classe e del naprossene. L'AIFA recepisce le indicazione EMEA e stabilisce importanti restrizioni all'uso dei Coxib.

Il New England Journal of Medicine pubblica anticipatamente i risultati di tre studi sui coxib. Il primo è lo studio APPROVe (Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx trial) che ha portato al ritiro del rofecoxib dal mercato nel settembre 2004. In questo lavoro multicentrico in doppio cieco sono stati arruolati 2.586 pazienti con storia di adenomi del colon-retto, randomizzati a ricevere rofecoxib 25 mg/die o placebo per tre anni. Durante un' analisi ad interim dei dati effettuata da un comitato esterno si evidenziò che si erano verificati eventi trombotici in 46 pazienti del gruppo rofecoxib e 26 nel gruppo placebo (1,50 eventi per 100 pazienti/anno vs 0,78 eventi per 100 pazienti/anno; RR 1,92; 95%CI 1,19-3,11; P = 0,008). L'aumento del rischio cardiovascolare diventava evidente dopo 18 mesi di trattamento, soprattutto a causa di un aumento degli infarti miocardici e delle ischemie cerebrali. Nel secondo studio, detto APC (Adenoma Prevention with Celecoxib), sono stati arruolati 2.035 pazienti con una storia di neoplasia colorettale, randomizzati a placebo, celecoxib 200 mgx2/die e celecoxib 400 mgx2/die. Il follow-up fu di 2,8-3,1 anni. L'end point composto (morte cardiovascolare, infarto miocardico, stroke, scompenso cardiaco) si verificò nell'1% del gruppo placebo, nel 2,3% del gruppo celecoxib 200 mgx2 e nel 3,4% del gruppo celecoxib 400 mgx2. Gli autori di questo studio notano che il trial in realtà non aveva abbastanza potenza statistica per valutare il rischio cardiovascolare per cui questi dati dovrebbero essere interpretati con cautela. In ogni caso venne deciso di interrompere anticipatamente lo studio. Il terzo studio si proponeva di valutare l'efficacia e la sicurezza di duecoxib (valdecoxib e parecoxib) nel trattamento del dolore post-operatorio in 1.671 pazienti sottoposti a by-pass coronarico. Al follow-up dopo 30 giorni i gruppi trattati con coxib avevano un rischio di eventi cardiovascolari (inclusi infarto miocardico, arresto cardiaco, stroke ed embolia polmonare) del 2,0% rispetto allo 0,5% del gruppo trattato con placebo.

Fonte: NEJM 2005, Published online Feb 15.

Commento di Renato Rossi
Mentre in questi giorni la FDA ha dato mandato ad un comitato di esperti di valutare tutti i dati sulla sicurezza dei coxib e del naprossene (il responso è previsto a breve), la pubblicazione anticipata di questi tre studi da parte del New England (i cui risultati peraltro erano già stati resi noti) porta ulteriori elementi a favore dell'ipotesi che sia l'intera classe dei coxib ad avere un effetto pro-trombotico. Pur essendo vero che l'eccesso di rischio cardiovascolare sembra legato ad un uso prolungato di questi farmaci, i risultati dello studio dopo by-pass coronarico mostrano un preoccupante aumento degli eventi anche per terapie di breve durata. Ci si chiede quindi da una parte se non siano da rivedere le regole che permettono l'immissione nel mercato di principi farmacologici nuovi. Dall'altra va considerato che esistono già molti farmaci usati da anni (aspirina, paracetamolo, FANS non selettivi) il cui profilo di rischio dovrebbe essere più conosciuto. Uso il condizionale in quanto recenti dati sul naproxene (di cui si è riferito in una pillola di qualche settimana fa) pongono la questione se veramente sia nota l'effettiva sicurezza dei FANS intesi come classe.
Trarre una conclusione per ora non è facile. In attesa del giudizo finale degli esperti si può raccomandare cautela nell'uso non solo dei coxib ma dei FANS in generale rispettando le controindicazioni e avendo l'avvertenza di usarli a dosi basse e per periodi brevi, specialmente negli anziani con patologie cardiovascolari e/o con riduzione della funzionalità renale e ricordando che buoni risultati nel controllo del dolore spesso si ottengono con il paracetamolo (associato o meno alla codeina).

Aggiornamento del 18/02/05

l'Aifa ha recepito le decisini EMEA ed ha iprescritto modifiche alle schede tecniche e ai foglietti illustrativi di tutti i Cox 2 autorizzati ed ha definito Note informative che le Aziende farmaceutiche coinvolte provvederanno ad inviare a tutti i medici italiani.

l'AIFA ha introdotto le seguenti controindicazioni
- per tutti i coxib nei pazienti con malattia cardiaca o stroke
- per etoricoxib anche nei pazienti con ipertensione arteriosa non controllata;
e ha rivolto avvertenze ai medici
- affinché esercitino particolare attenzione nella prescrizione di coxib in pazienti con fattori di rischio cardiovascolare (ipertensione, iperlipidemia, diabete e fumo di sigaretta) ed in pazienti affetti da vasculopatia periferica;
- affinché prescrivano ai malati la più bassa dose efficace di farmaco e per il minor tempo possibile.
Queste misure cautelative sono temporanee e legate al completamento del lavoro di revisione sull'intera classe dei Cox-2 la cui conclusione è prevista nel mese di aprile del 2005.

fonte: Doctornews 2005, Numero 163