Tossicità cardiovascolare: Coxib e FANS

Data 15 ottobre 2004
Categoria reumatologia

Recentemente la Merck ha ritirato in tutto il mondo il rofecoxib per tossicità cardiovascolare (CV) emersa dopo 18 mesi in uno studio sulla prevenzione dei polipi del colon (APPROVe). Una ricerca su medline dimostra che non sono stati pubblicati studi idonei a rilevare la tossicità CV a lungo termine dei principali FANS.

In generale la sicurezza CV di un FANS può essere correttamente valutata solo mediante uno studio clinico prospettico.
Per quanto riguarda i FANS principali (diclofenac, ibuprofene, nimesulide, naprossene) facendo una ricerca su PubMed ed utilizzando le chiavi "nome chimico del FANS", "placebo" e ponendo come limite al tipo di pubblicazione "clinical trial" e' stato possibile trovare i seguenti risultati, in riferimento alla durata:

Diclofenac: la massima durata di uno studio in doppio cieco verso placebo è di 12 settimane; per gli studi controllati con farmaco attivo si deve necessariamente riferirsi agli studi con Etoricoxib (per l'OA, 190 settimane)

http://http://rheumatology.oupjournals.org/cgi/content/full/41/9/1052

(per l'AR, 174 settimane)

http://http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12180720

Ibuprofene: la massima durata di uno studio in doppio cieco verso placebo è di 12 settimane; per gli studi controllati con farmaco attivo, i dati arrivano a 52 settimane, anche se esistono dati in aperto >3 anni vs etodolac.
Nimesulide: la massima durata di uno studio in doppio cieco verso placebo è 4 settimane; per gli studi controllati con farmaco attivo, i dati arrivano a 52 settimane (vs. ibuprofene), anche se esistono dati in aperto >1 anno.
Naproxene: la massima durata di uno studio in doppio cieco verso placebo è 12 settimane; per gli studi controllati con farmaco attivo
Tralascio per brevità altri FANS meno diffusi.
Tuttavia esiste il problema delle dimensioni del campione. La probabilità di rilevare una differenza statisticamente significativa tra due gruppi di trattamento è condizionata infatti dalla numerosità del campione.
In nessuno studio effettuato con FANS tradizionali la numerosità era sufficiente per evidenziare tale differenza sugli eventi avversi CV considerando i tassi estremamente ridotti di incidenza di tali eventi.
Facciamo un esempio riferendoci ai risultati proprio dello studio APPROVe. I casi di infarto o ictus sono stati del 3,5 nel gruppo rofecoxib e del 1,9 % nel gruppo placebo. Se si dovesse progettare uno studio per rilevare con una probabilità del 95% ed una potenza dell'80% (parametri comunemente usati) se un dato farmaco fosse più o meno tossico sul sistema CV del placebo dovremmo arruolare, per ogni gruppo, circa 60.000 pazienti e senza considerare i drop outs!
Pertanto, erroneamente negli studi pubblicati sui FANS fino ad oggi è stato riportato che non vi era differenza tra il FANS oggetto di studio ed il suo confronto attivo o placebo. Nessuno degli studi aveva infatti una numerosità del campione sufficiente a rilevare una differenza.
Per rispondere alle domande recentemente sollevate sul NEJM dal Dott. Garret A. FitzGerald, del Dipartimento di Farmacologia dell'Università di Pennsylvania, Merck sta conducendo lo studio MEDAL il quale sarebbe stato appositamente disegnato e dimensionato per valutare la tollerabilità CV di etoricoxib rispetto a quella del diclofenac (durata presuntiva 18 mesi; 23.500 pazienti). Le risposte su una possibile tossicità di classe potrebbero derivare proprio da questo studio il cui arruolamento dovrebbe essere concluso. Paradossalmente uno studio di tale numerosità potrebbe non essere sufficiente a rilevare una differenza tra i due farmaci! Se infatti volessimo rilevare la stessa differenza di 1,5 punti percentuali assoluti di tossicità CV tra i due gruppi con il campione arruolato la probabilità di rilevarla sarebbe solo del 50% con una eguale potenza.

LucaPuccetti