Complicanze gastro-intestinali coi coxib

Data 10 febbraio 2008
Categoria gastroenterologia

I coxib sono più sicuri dei FANS non selettivi dal punto di vista gastrointestinale?

In un primo studio caso-controllo sono stati paragonati 1.561 pazienti con complicanze a carico del tratto gastro-intestinale superiore (perforazioni o emorragia non da varici) e 10.000 controlli, paragonabili per età e sesso. Dopo aggiustamento per vari fattori confondenti è risultato che il rischio relativo di complicanze gastro-intestinali (GI) superiori era significativamente più elevato sia in chi usava FANS tradizionali (RR 3,7) che coxib (RR 2,6). L'uso contemporaneo di aspirina eliminava il vantaggio a favore dei coxib rispetto ai FANS non selettivi. Anche se le informazioni erano limitate l'uso di etoricoxib risultò associato ad un rischio maggiore rispetto a molti dei FANS tradizionali.
Nel secondo studio sono state analizzate le complicanze gastro-intestinali del trial APPROVe, disegnato per dimostrare l'efficacia preventiva di rofecoxib nello sviluppo dei polipi del colon e sospeso per l'aumento del rischio cardiovascolare evidenziato nel braccio in trattamento attivo. L'incidenza di eventi del tratto gastro-intestinale superiore (ulcera sintomatica, perforazione, ostruzione o sanguinamento) risultò significativamente più elevata nel gruppo che assumeva rofecoxib rispetto al placebo (0,9% all'anno vs 0,2% all'anno).

Fonte:

1. Garcia Rodriguez LA and Barreales Tolosa L. Risk of upper gastrointestinal complications among users of traditional NSAIDs and COXIBs in the general population. Gastroenterology 2007 Feb; 132:498-506.
2. Lanas A et al. Peptic ulcer and bleeding events associated with rofecoxib in a 3-year colorectal adenoma chemoprevention trial. Gastroenterology 2007 Feb; 132:490-7.

Commento di Renato Rossi

Questi due studi aggiungono ulteriore materiale al corpus di conoscenze circa la tossicità gastro-intestinale dei coxib. Il primo studio mostra che gli eventi GI erano inferiori coi coxib che coi FANS tradizionali ma che tale vantaggio viene annullato dalla contemporanea assunzione di aspirina, un dato che era già stato messo in evidenza da studi precedenti. Trattandosi di uno studio caso-controllo i risultati vanno interpretati con prudenza in quanto non si può escludere un bias di selezione, anche se gli autori hanno cercato di correggere i vari fattori di confondimento. In altre parole potrebbe essere che i medici abbiano usato i coxib nei soggetti più a rischio il che crea un' evidente disparità rispetto alla popolazione trattata coi FANS tradizionali. Il secondo studio dice poco in quanto il coxib era paragonato col placebo e nessuno ha mai preteso di affermare che i coxib sono completamente innocui sul versante gastrointestinale.
In ogni caso rimane aperta la questione: la tossicità GI dei coxib è veramente minore di quella dei FANS tradizionali o si tratta di differenze poco rilevanti dal punto di vista clinico?
La risposta alla domanda richiede un'analisi articolata. Per iniziare si può partire dall'esame dei due studi che sono stati una pietra miliare nel confrontare i coxib con i FANS non selettivi, lo studio VIGOR e lo studio CLASS.
Nello studio VIGOR rofecoxib (50 mg/die) è stato confrontato con naproxene (500 mgx2/die) in oltre 8000 pazienti con artrite reumatoide, seguiti per una media di 9 mesi. La percentuale di ulcere sintomatiche fu dell'1,0% nel gruppo rofecoxib e del 2,1% nel gruppo naproxene (RR 0,5; IC95% 0,3-0,7) e quelle complicate rispettivamente dello 0,4% vs 0,9% (RR 0,4; IC95% 0,2-0,8). Purtroppo nel gruppo rofecoxib si ebbe anche un aumento degli infarti: 0,4% vs 0,1% (RR 4,0; IC95% 1,3-12); tale rischio trombotico portò in seguito al ritiro dal commercio del farmaco.
Nello studio CLASS celecoxib (400 mgx2/die) venne paragonato a ibuprofen (800 mgx3/die) e diclofenac (75 mgx2/die) in quasi 8000 pazienti con artrosi o artrite reumatoide per un periodo medio di 4,2 mesi. La percentuale delle ulcere sintomatiche fu di 0,5% nel gruppo celecoxib e di 0,7% nel gruppo FANS non selettivo (RR 0,65; IC95% 0,4-1,2) mentre quella delle ulcere complicate fu rispettivamente dello 0,3% vs 0,6% (RR 0,6; IC95% 0,3-1,2). La significatività statistica veniva raggiunta mettendo insieme i due end-point in un outcome combinato. L'incidenza di infarto non differiva tra i gruppi. Lo studio fu ampiamente criticato perchè i dati pubblicati su JAMA erano riferiti a 6 mesi mentre il trial doveva durare 12-15 mesi e se si esaminavano i risultati dello studio completo, disponibili sul sito della FDA, gli eventi gastrointestinali non differivano tra celecoxib e FANS non selettivi .
Tuttavia una revisione sistematica di 9 RCT per un totale di oltre 15.000 pazienti evidenziava che celecoxib è efficace come gli altri FANS non selettivi sui sintomi dell'artrosi e dell'artrite reumatoide ma con una tollerabilità gastrointestinale migliore.
Un ulteriore tassello alla questione viene portato dallo studio SUCCESS-1 in cui vennero arruolati 13.274 pazienti affetti da osteoartrosi da almeno 6 mesi, età media 62 anni, randomizzati a celecoxib 100 mgx2/die, celecoxib 200 mgx2/die, diclofenac 50 mgx2/die oppure naproxene 500 mgx2/die, per 12 settimane . Il trial era in doppio cieco, valutava due diversi outcomes (l'efficacia sul dolore artrosico e la comparsa di eventi gastro-intestinali gravi) e l'analisi venne condotta secondo l'intenzione a trattare. Entrambi i dosaggi del coxib si rivelarono efficaci come i FANS non selettivi nel

controllare il dolore, tuttavia le complicanze da ulcera furono significativamente più frequenti con diclofenac e naproxene (0,8/100 pazienti anno vs 0,1/100 pazienti anno; p = 0,008). Le complicanze da ulcera furono ridotte nel gruppo celecoxib anche nei pazienti che contemporaneamente assumevano aspirina, ma in questo caso la differenza non era statisticamente significativa. Gli eventi tromboembolici cardiovascolari furono infrequenti e non si riscontrarono differenze tra i vari gruppi, anche se lo studio non aveva in realtà il potere statistico per svelare qualche diversità.
Evidenze meno robuste derivano da studi non randomizzati.
Uno studio osservazionale canadese su soggetti > 66 anni suggerisce che il rischio di emorragia gastrointestinale è maggiore con i FANS non selettivi che con i coxib, almeno nel breve termine.
In uno studio di popolazione eseguito in Ontario su 1,3 milioni di soggetti (età > 66 anni) si documentava che ad un incremento delle prescrizioni di FANS del 41%, interamente dovuto ad un aumentato uso di coxib, corrispondeva un aumento dei ricoveri per emorragie GI superiori del 10%, lasciando intendere che, se anche questi farmaci sono in qualche modo più sicuri sul tratto gastrico, un loro uso estensivo comporta comunque delle ripercussioni negative.
In un report successivo gli stessi autori hanno esaminato i dati di circa 1,4 milioni di soggetti (età > 66 anni) in British Columbia e in Ontario nel periodo gennaio 1996-novembre 2002 evidenziando che nel primo stato si verificò un aumento del 25% delle prescrizioni dei FANS negli anziani rispetto al 51% nel secondo stato ove si osservò contemporaneamente un aumento del 16% dei ricoveri per emorargia GI superiore contro nessun aumento in British Columbia.
In uno studio caso-controllo successivo 9.407 "casi" (soggetti >= 25 anni che avevano ricevuto una diagnosi di ulcera peptica o ematemesi) furono paragonati a 88.867 controlli . L'uso corrente di coxib e di FANS non selettivi risultava associato ad un aumento del rischio di eventi avversi gastrointestinali, anche dopo aggiustamento per vari fattori di confondimento. Per il naproxene il rischio era 2,12 (IC95% 1,73-2,58), per il diclofenac era di 1,96 (1,78-2,15), per il rofecoxib di 1,56 (1,30-1,87). Solo per il celecoxib risultò un aumento del rischio statisticamente non significativo: 1,11 (0,87-1,41).
In uno studio caso-controllo spagnolo sono stati confrontati 2777 pazienti ricoverati per emorragia gastrointestinale superiore con 5532 controlli. Il rischio di emorragia per chi aveva usato un FANS non selettivo era di 5,3 (4,5-6,2) e andava dal 3,1 (2,3-4,2) dell'aceclofenac al 14,5 (5,2-39,9) del ketorolac. Il rofecoxib era associato ad un aumento più moderato del rischio (RR 2,1; 1,1-4,0) mentre non lo era l'uso di celecoxib, paracetamolo, e il concomitante uso di inibitori di pompa protonica + FANS non selettivi. L'aspirina al dosaggio di 100 mg/die comportava un aumento del rischio un po' superiore a quello del rofecoxib (RR 2,7; 2,0-3,6), e, dato abbastanza sorprendente, simile a quello di ticlopidina/clopidogrel (RR 2,8; 1,9-4,2). Quando i coxib venivano usati in associazione all'aspirina il minor rischio rispetto ai FANS non selettivi tendeva a scomparire.
Ci sono infine da riferire i risultati dello studio MEDAL in cui erano stati trattati con etoricoxib o diclofenac, in media per 18 mesi, circa 35.000 pazienti con patologia artrosica o con artrite reumatoide. Il trial aveva come end-point primario gli eventi trombotici, che risultarono simili tra i due farmaci.
Successivamente venne pubblicata una ri-analisi di end-point secondari dello studio che guardava agli eventi clinici a carico del tratto digestivo superiore, che risultarono meno frequenti con etoricoxib rispetto a diclofenac (HR 0,69; IC 0,57-0,83). Tuttavia la riduzione era evidente per gli eventi non complicati (HR 0,57; IC95% 0,45-0,74), ma non per gli eventi complicati, che comprendevano anche perforazioni ed ostruzioni (0,91; 0,67-1,24). Inibitori di pompa protonica e aspirina a basse dosi vennero usati in circa un terzo dei pazienti in entrambi i bracci e non alteravano i risultati globali dell'analisi. Un editoriale, commentando lo studio, sottolineava la necessità di usare cautela nell'interpretare analisi a posteriori di end-point secondari e citava un dato interessante: per evitare un evento gastrointestinale non complicato bisogna trattare con il coxib un numero altissimo di pazienti, ben 259!
In conclusione che dire?
Una revisione della letteratura afferma che probabilmente anche i coxib (insieme ad altre strategie come l'uso di PPI o misoprostol associati a FANS non selettivi) riducono il rischio di gravi eventi gastro-intestinali ma la qualità dei lavori presi in esame non è senza ombre. Insomma gli studi sono in parte contrastanti anche se i dati, almeno per ora, stanno più a favore che contro una maggior tollerabilità gastrica in senso lato dei coxib rispetto ai FANS non selettivi. Tuttavia neppure i coxib sono esenti da tossicità GI per cui il loro impiego in pazienti a rischio va attentamente valutato. Ma allora sorge spontanea una domanda: in questi casi è preferibile usare un coxib oppure un FANS tradizionale associato ad un inibitore di pompa? E' probabile che i due approcci siano di efficacia simile , ma forse ancora insufficienti in soggetti che devono necessariamente assumere antinfiammatori ma sono a rischio gastrico molto elevato. E' opportuno in questi casi associare un coxib ad un PPI? Se lo chiedeva un editorialista , ma per il momento non ci sono risposte certe.

Referenze

1. Bombardier C et al. for the VIGOR Study Group. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 2000; 343:1520-8.
2. Silverstein FE et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib versus nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. The CLASS study: a randomized controlled trial. JAMA. 2000; 284:1247-1255.
3. Okie S. Washington Post. 2001, 5 Aug
4. Hooper L et al. The effectiveness of five strategies for the prevention of gastrointestinal toxicity induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs : systematic review. BMJ 2004; 329:948-952.
5. 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
6. Sing G et al. Celecoxib Versus Naproxen and Diclofenac in Osteoarthritis Patients: SUCCESS-I Study
Am J Med. 2006 March;119:255-266
7. Mamdani M et al. Gastrointestinal bleeding after the introduction of COX 2 inhibitors: ecological study. BMJ 2004 Jun 12;328:1415-1416

8. Mamdani M et al. Changes in rates of upper gastrointestinal hemorrhage after the introduction of cyclooxygenase-2 inhibitors in British Columbia and Ontario. CMAJ 2006 Dec 5; 175: 1535-1538
9. Mamdani M et al Observational study of upper gastrointestinal haemorrhage in elderly patients given selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs
BMJ 2002 Sep 21;325:624-627
10. Deeks JJ et al. Efficacy, tolerability, and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review of randomised controlled trials
BMJ 2002 Sept 21;325:619-623
11. Lanas A et al. on behalf of the Investigators of the Asociación Española de Gastroenterología (AEG)
Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations
Gut 2006 Dec; 55: 1731-1738.
12. Laine L et al for the MEDAL Steering Commitee. Assessment of upper gastrointestinal safety of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison.
Lancet 2007 Feb 10; 369:465-473
13. Chan FK, et al. Celecoxib versus diclofenac plus omeprazole in high-risk arthritis patients: results of a randomized double-blind trial. Gastroenterology October 2004;127:1038-43.
14. Lai KC, et al. Celecoxib compared with lansoprazole and naproxen to prevent gastrointestinal ulcer complications. Am J Med November 2005;118:1271-8.
15. Cryer B. COX-2–specific inhibitor or proton pump inhibitor plus traditional NSAID: Is either approach sufficient for patients at highest risk of NSAID-induced ulcers? Gastroenterology 2004 Oct; 127:1256-1258