

Decisioni Cliniche e Prove di Efficacia

Riccione, 5-6 aprile 2002

Workshop Clinici Interattivi

Vecchi FANS e nuovi Coxib.
Il naufragar ci è dolce in questo mare

Angelo Corvetta

Silvio Guidi

Giovanni Pomponio

Scenario Clinico (1)

- La signora Carla è una pensionata di 60 anni - ex operaia proveniente da Torino - in sovrappeso, con una storia di ipertensione lieve-moderata in terapia con diuretici ed ACE-inibitori e di dolori lombari ricorrenti per i quali utilizza 1 volta alla settimana circa una supposta di diclofenac.
- Nel maggio del 1995, episodio di TIA vertebro-basilare in seguito al quale inizia trattamento con ASA 325 mg/die.
- Un doppler TSA rileva una stenosi inferiore al 50% nella carotide di dx.

Scenario Clinico (2)

- Nel febbraio del 1996 a causa di progressiva anemizzazione esegue una gastroscopia che dimostra erosioni multiple della mucosa antrale.
- La paziente inizia trattamento con omeprazolo 20 mg/die x 2 per un mese, quindi ridotto a 20 mg/die.
- L'aspirina, inizialmente sospesa, viene poi ri-prescritta ad un dosaggio inferiore (160 mg/die),
- Viene mantenuto, altresì, il trattamento con omeprazolo (20 mg/die)



CLINICAL QUESTIONS

?

1. Vecchi FANS e nuovi Coxib. Il naufragar ci è dolce in questo mare

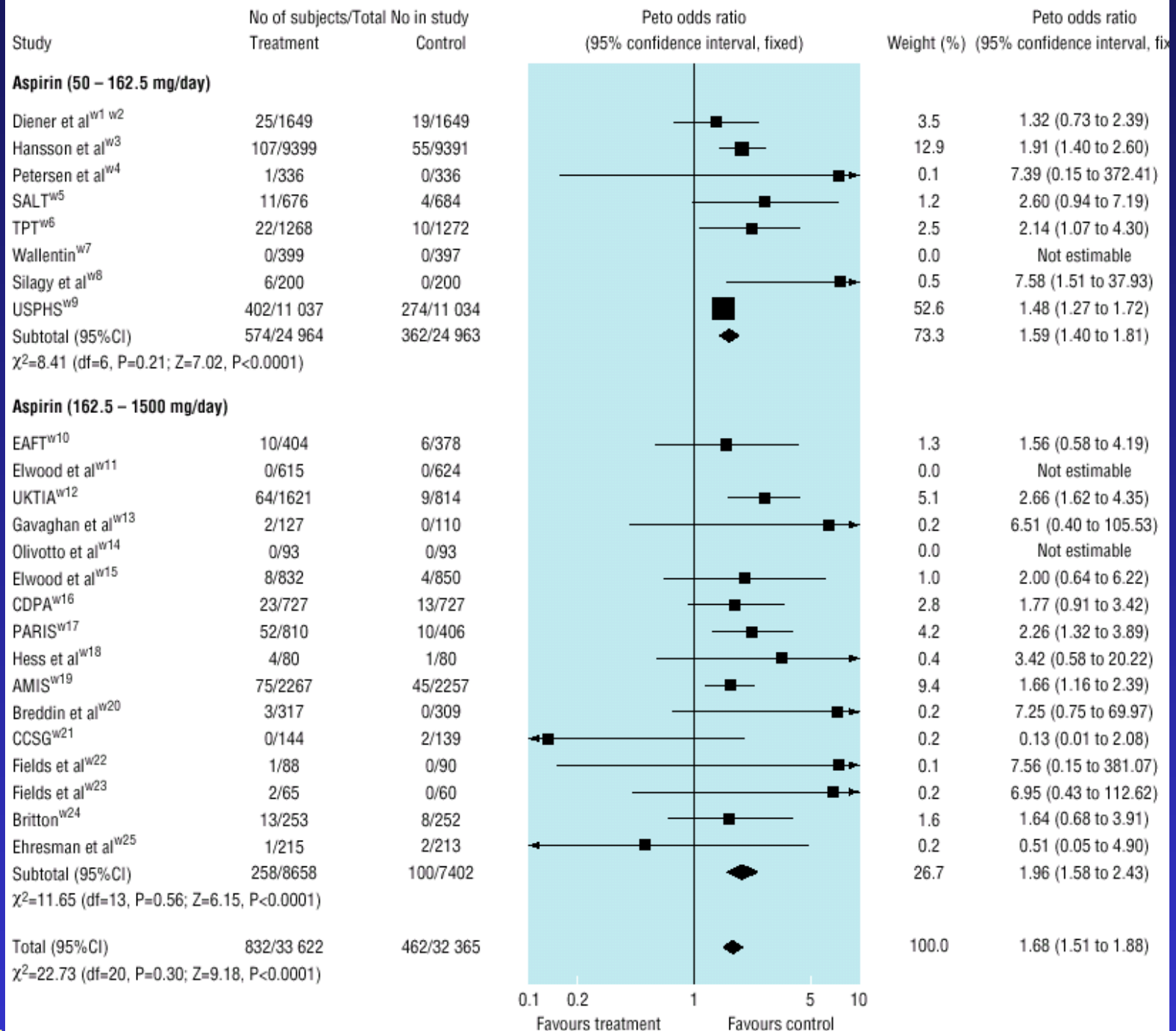
1A. In una paziente in trattamento cronico con ASA, ritieni giustificata la profilassi secondaria con omeprazolo?

1. Sì
2. No

Derry S, Loke YK

Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis

BMJ 2000;321:1183-7



Derry S, et al.
BMJ 2000

Number Needed to Harm

ASA 50-162.5 mg/die NNH= 118 (92-164)

ASA 162.5-1.500 /mg/die NNH= 61 (48-84)

Derry S, et al. BMJ 2000

Lanas AI

**Current approaches to reducing
gastrointestinal toxicity
of low-dose aspirin**

Am J Med 2001;110(1A):70S-73S

- Non esistono evidenze dirette che, in assenza di storia di sanguinamento, la profilassi farmacologica riduca il rischio di lesioni gastrointestinali da ASA a dosaggio antiaggregante.
- Tuttavia, è ragionevole presumere che nei pazienti a rischio elevato, siano efficaci gli stessi farmaci utilizzati nella profilassi della gastropatia da FANS

Lanas AI. Am J Med 2001

Nota 1

Classe A limitatamente alla seguente indicazione:

Prevenzione delle emorragie del tratto gastrointestinale superiore nei soggetti a rischio in trattamento cronico con FANS non selettivi.

Si considerano soggetti a rischio:

- gli ultrasessantacinquenni;
- i pazienti con storia documentata di ulcera peptica, non guarita con terapia eradicante, o con storia di pregresse emorragie digestive;
- i pazienti in concomitante terapia con anticoagulanti o con cortisonici.



CLINICAL QUESTIONS

?

1. Vecchi FANS e nuovi Coxib. Il naufragar ci è dolce in questo mare

1B. La Nota1 non prevede il rimborso del farmaco (omeprazolo) alla signora Carla.

Ritieni che sia opportuna una sua revisione in proposito?

1. Sì
2. No



AGGIORNAMENTI

Alcuni quesiti sulle note 1 e 48

In un incontro recentemente organizzato da specialisti gastroenterologi sono stati posti alcuni quesiti a componenti CUF riguardanti la nota 1 e la nota 48; domande e risposte sono di seguito riportate.

Per comodità dei lettori, le due note, in vigore alla data di pubblicazione del presente Bollettino (Decreto 22 dicembre 2000), si trovano alla fine dell'articolo.

Si ricorda inoltre che la CUF sta procedendo ad una revisione delle note tenendo conto anche delle osservazioni qui riportate.

Domanda 5

- Nei pazienti a rischio sono stati inclusi quelli in concomitante terapia con anticoagulanti o corticosteroidi; perchè non includere pazienti in concomitante terapia con ASA?

Risposta

- La prossima revisione della nota 1 terrà conto delle nuove conoscenze emerse e includerà anche i pazienti in trattamento con ASA.

Scenario Clinico (3)

- Nel settembre del 1998, per il persistere del “mal di schiena” esegue una rx del rachide lombo-sacrale

Generalizzata riduzione di ampiezza degli spazi intervertebrali con accentuazione della fisiologica lordosi, artrosi interapofisaria non significative protrusioni discali nè compressioni radicolari.

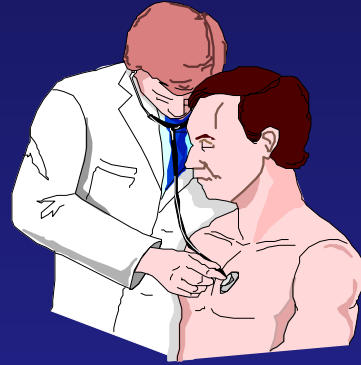
- Le indagini vengono “completate” da una TAC che non aggiunge ulteriori informazioni.

Scenario Clinico (4)

- Nell'ottobre 2001 giunge alla mia osservazione lamentando, da circa due mesi, parestesie dolorose alle mani, prevalentemente di notte, rigidità mattutina con impossibilità a "chiudere" le mani per almeno un ora.
- Esami ematochimici: VES 65 mm, ReumaTest positivo, ANA screening positivo punteggiato, elettromiografia non significativa.
- Rx mani: rizoartrosi in particolare a sn

Scenario Clinico (5)

- A questo punto decido di inviare la signora Carla dal reumatologo che diagnostica una “verosimile artrite reumatoide”
- Terapia consigliata:
 - metotrexate 7.5 mg/settimana
 - celecoxib 200 mg x 2 per 1 mese
- Rimane immutato il trattamento con ASA (160 mg/die) e omeprazolo 20 mg/die



CLINICAL QUESTIONS

?

1. Vecchi FANS e nuovi Coxib. Il naufragar ci è dolce in questo mare

1C. Cosa avresti prescritto alla signora Carla, considerato il rischio di lesioni gastrointestinali

1. Un inibitore delle Cox-II
2. Un inibitore delle Cox-II + un gastroprotettore
3. Un FANS tradizionale + un gastroprotettore
4. Non avrei prescritto alcun anti-infiammatorio

Inibitori delle Cox-II

- Promettente efficacia clinica - sovrapponibile a quella dei FANS tradizionali - e profilo di gastrolesività inferiore
- I trials randomizzati controllati (RCTs) iniziali hanno confrontato questi farmaci con FANS ad elevato profilo di tossicità gastrointestinale e/o hanno valutato solo end-point surrogati (riduzione di ulcere endoscopiche).
- Successivamente due grandi RCTs (CLASS e VIGOR) hanno valutato end-point significativi (ulcere sintomatiche, stenosi e sanguinamenti):

Studio CLASS

- Condotta su pazienti con artrite reumatoide ed osteoartrosi
- Celecoxib confrontato con ibuprofene e diclofenac (due tra i FANS meno gastrolesivi)
- L'incidenza di perforazione, ostruzione, sanguinamento per celecoxib e FANS non tradizionali è stata, rispettivamente dello 0,76% e del 1,45%, con un trend a favore del celecoxib che non ha raggiunto la significatività statistica.
- Tale trend si annullava nei pazienti trattati con celecoxib e aspirina a dosi antiaggreganti.
- Infine, l'elaborazione dei dati CLASS a 1 anno mette in discussione i presunti vantaggi del celecoxib in termini di gastrolesività

Studio VIGOR

- Ha arruolato esclusivamente pazienti con artrite reumatoide e posto a confronto rofecoxib con naprossene, dimostrando, a favore del primo, una minore incidenza di complicazioni gastrointestinali gravi, statisticamente significativa
- La scelta del farmaco di controllo può essere discutibile, essendo naprossene più gastrolesivo di ibuprofene/diclofenac.
- La riduzione del rischio assoluto tra le percentuali di incidenza per anno di perforazione, ostruzione e sanguinamento, è di modesta entità (0,8%), da cui deriva che bisogna trattare 125 pazienti/anno per evitare una complicanza.

Rostom A, Wells G, Tugwell P, et al

Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers

*In: The Cochrane Library, 1, 2002
Oxford: Update Software.*

Misoprostolo

- Riduce significativamente il rischio di ulcere endoscopiche: il dosaggio di 800 microgr/die è superiore a quello di 400 microgr/die per la prevenzione dell'ulcera gastrica, mentre non esiste relazione dose-risposta per la prevenzione dell'ulcera duodenale;
- Provoca diarrea a qualunque dosaggio, ma in misura significativamente maggiore a 800 microgr/die rispetto a 400 microgr/die

H2-antagonisti

- A dosi standard sono efficaci nella riduzione dell'ulcera duodenale, ma non di quella gastrica;
- Raddoppiando il dosaggio (ad esempio, ranitidina 600 mg o equivalenti), riescono a prevenire anche l'ulcera gastrica.

Inibitori della pompa protonica

- Riducono il rischio sia di ulcera gastrica che duodenale;
- Sono meglio tollerati del misoprostolo

1. Vecchi FANS e nuovi Coxib. Il naufragar ci è dolce in questo mare

1D. Nei pazienti in trattamento con basse dosi di ASA, l'uso dei Cox2 inibitori riduce il rischio di lesioni gastrointestinali?

1. Sì
2. No

Boers M

**NSAIDs and selective COX-2 inhibitors:
competition between gastroprotection
and cardioprotection**

Lancet 2001;357:1222-3

Competition between gastroprotection and cardioprotection

- Negli studi CLASS e VIGOR l'analisi per sottogruppi ha rivelato un fenomeno che può essere definito “comorbidity da competizione” (*competing comorbidity*)

Studio CLASS

- Nei pazienti (20% del totale) trattati con dosi profilattiche di aspirina, l'incidenza di eventi gravi (perforazione, emorragie) fu all'incirca uguale nei pazienti trattati con celecoxib e, rispettivamente con FANS non selettivi.
- Questo indicherebbe che l'aspirina a basse dosi cancella il beneficio dell'inibizione selettiva della COX-2.
- Nei pazienti che non assumevano non aspirina, la riduzione del rischio relativo degli stessi eventi era infatti significativamente più bassa con celecoxib.
- L'incidenza di eventi cardiovascolari ischemici era uguale nei pazienti trattati con celecoxib (fra i quali quelli a rischio erano protetti dall'aspirina) e in quelli trattati con FANS non selettivi.

Studio VIGOR

- I pazienti a eventuale rischio cardiovascolare ischemico non erano protetti con antiaggreganti
- La riduzione di rischio di eventi gastrointestinali gravi era significativamente ridotta dal rofecoxib
- L'incidenza di eventi cardiovascolari ischemici era più elevata nei pazienti trattati con rofecoxib che in quelli trattati con naprossene (0,4% vs 0,1%), indicando, verosimilmente, che questi ultimi ricevevano una protezione dall'azione antiaggregante del naprossene, FANS non selettivo, assente in quelli trattati con rofecoxib, selettivo per COX-2.

Nota 66

Classe A limitatamente alla seguenti indicazioni

Farmaci antinfiammatori inibitori selettivi della (COX2)

- Osteoartrosi in fase algica
 - rofecoxib
- Osteoartrosi in fase algica, artrite reumatoide
 - celecoxib

1. Vecchi FANS e nuovi Coxib. Il naufragar ci è dolce in questo mare

1E. Ritieni che la nota CUF 66, relativamente alle indicazioni per gli inibitori delle Cox-2 sia sufficientemente chiara ed esaustiva?

1. Sì
2. No

National Institute for Clinical Excellence

**Guidance on the use of Cox II
selective inhibitors for osteoarthritis
and rheumatoid arthritis**

Technology Appraisal Guidance - No 27. NICE, July 2001.

1. Cox II selective inhibitors are not recommended for routine use in patients with rheumatoid arthritis (RA) or osteoarthritis (OA).
2. They should be used, in preference to standard NSAIDs, when clearly indicated as part of the management of RA or OA only in patients who may be at 'high risk' of developing serious gastrointestinal adverse effects.

3. Patients at 'high risk' of developing serious gastrointestinal adverse events include:
 - previous clinical history of gastroduodenal ulcer, gastrointestinal bleeding or gastroduodenal perforation.
 - 65 years of age and over
 - concomitant medications known to increase the likelihood of upper gastrointestinal adverse events
 - serious co-morbidity
 - prolonged use of maximum recommended doses of NSAIDs

4. There is no evidence to justify the simultaneous prescription of gastroprotective agents with Cox II selective inhibitors as a means of further reducing potential gastrointestinal adverse events.

*Technology Appraisal Guidance
No 27. NICE, July 2001.*

5. In all patients with cardiovascular disease, there remains uncertainty over the use of Cox II selective inhibitors and they should not therefore be prescribed routinely in preference to standard NSAIDs where these are indicated in this group of patients.

6. In patients who are taking low dose aspirin, the benefit of using Cox II selective agents (to decrease gastrointestinal toxicity) is reduced. Prescribing Cox II selective agents preferentially over standard NSAIDs in this situation is therefore not justified on current evidence.

*Arcispedale Santa Maria Nuova, AUSL Reggio Emilia, **GIMBE***

La profilassi del danno gastrointestinale da farmaci

Appropriatezza e Gestione del Rischio

Dicembre 2001

5. Uso appropriato degli inibitori delle COX-II

- Le indicazioni sono limitate al trattamento dei pazienti con artrite reumatoide (celecoxib) o con artrosi in fase algica (rofecoxib, celecoxib)

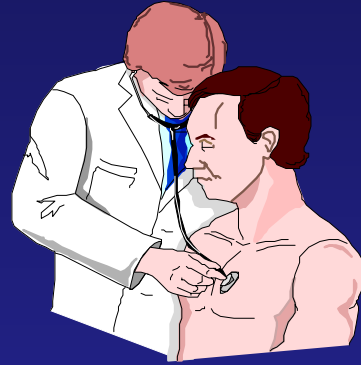
- In questi pazienti, comunque, non è raccomandato l'uso routinario degli inibitori delle COX-II, che possono costituire un'alternativa ai FANS tradizionali solo nei pazienti a rischio elevato di lesioni gastrointestinali (vedi).

5. Uso appropriato degli inibitori delle COX-II

- Gli inibitori della COX-II, nei pazienti a rischio cardiovascolare ischemico dovrebbero essere utilizzati con cautela perché:
 - non è ancora ben definito se presentano un'azione pro-trombotica;
 - non presentano vantaggi in termini di minore gastrolesività, se prescritti insieme ad ASA a dosi antiaggreganti;
 - non offrono, rispetto ai FANS tradizionali, attività antiaggregante.
- La co-prescrizione di farmaci gastroprotettori ed inibitori delle COX-II non è supportata da alcuna evidenza.

Scenario Clinico (6)

- Subito dopo le festività natalizie rivedo la signora Carla molto preoccupata, perché ha letto su Panorama che “con i coxib si può morire d’infarto”



CLINICAL QUESTIONS

?

1. Vecchi FANS e nuovi Coxib. Il naufragar ci è dolce in questo mare

1F. In pazienti con malattie reumatiche croniche, il trattamento con inibitori delle Cox II, aumenta il rischio di eventi ischemici?

1. Sì
2. No
3. Non so

Mukherjee D et al.

**Risk of cardiovascular events
associated with selective
COX-2 inhibitors**

JAMA 2001;286:954-9

Table 1. Trials of Cyclooxygenase Inhibitors*

Study, y	No.	Treatment Groups		
VIGOR, ¹⁸ 2000	8076	Rofecoxib 50 mg/d (n = 4047)	Naproxen 1000 mg/d (n = 4029)	NA
CLASS, ¹⁹ 2000	7968	Celecoxib 800 mg/d (n = 3987)	Ibuprofen 2400 mg/d (n = 1996)	Diclofenac 150 mg/d (n = 1985)
Study 085, ²⁰ 2001	1042	Rofecoxib 12.5 mg/d (n = 424)	Nabumetone 1000 mg/d (n = 410)	Placebo (n = 208)
Study 090, ²⁰ 2001	978	Rofecoxib 12.5 mg/d (n = 390)	Nabumetone 1000 mg/d (n = 392)	Placebo (n = 196)

*VIGOR indicates Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research; CLASS, Celecoxib Arthritis Safety Study; and NA, not applicable.

Mukherjee D et al. JAMA 2001

- **Studio VIGOR** (8.076 pazienti con artrite reumatoide trattati per 9 mesi)
 - esclusi i pazienti candidati a ricevere ASA
 - maggiore incidenza di episodi trombotici cardiovascolari con rofecoxib che con naprossene: RR 2,38 (1,39-4,00)
- **Studio CLASS** (8.059 pazienti con artrosi o artrite reumatoide trattati con celecoxib, diclofenac o ibuprofene per 6 mesi)
 - permesso l'impiego di ASA
 - Non differenze significative relativamente all'incidenza di eventi cardiovascolari tra celecoxib, diclofenac o ibuprofene
- **Studi clinici 085 e 090** (rispettivamente 1.042 e 978 pazienti con artrosi del ginocchio, sottoposti a trattamento con rofecoxib, nabumetone o placebo).
 - permesso l'impiego di ASA
 - non differenze significative di eventi cardiovascolari tra rofecoxib, nabumetone e placebo

Konstam MA et al.

**Cardiovascular thrombotic
events in controlled,
clinical trials of rofecoxib**

Circulation 2001;104:2280-8.

- Meta-analisi di 19 studi (da fase II a fase IV) di rofecoxib verso placebo o verso un FANS (5).
- Il rischio di un evento cardiovascolare trombotico (morte di origine cardiovascolare o sconosciuta, ictus o infarto del miocardio) era simile nei pazienti trattati con rofecoxib, placebo, diclofenac, nabumetone e ibuprofene.
- Tuttavia:
 - episodi cardiovascolari trombotici significativamente minori con naprossene che con rofecoxib.
 - limiti metodologici della meta-analisi

- Alla luce dei dati disponibili, non è ancora chiaro se gli inibitori selettivi della COX-2 presentino o meno azione protrombotica.
- Al presente, finché non saranno disponibili ulteriori dati, se si rende necessario un trattamento prolungato con un farmaco antinfiammatorio, sembra prudente non utilizzare un inibitore selettivo della COX-2 in pazienti ad alto rischio di eventi cardiovascolari.

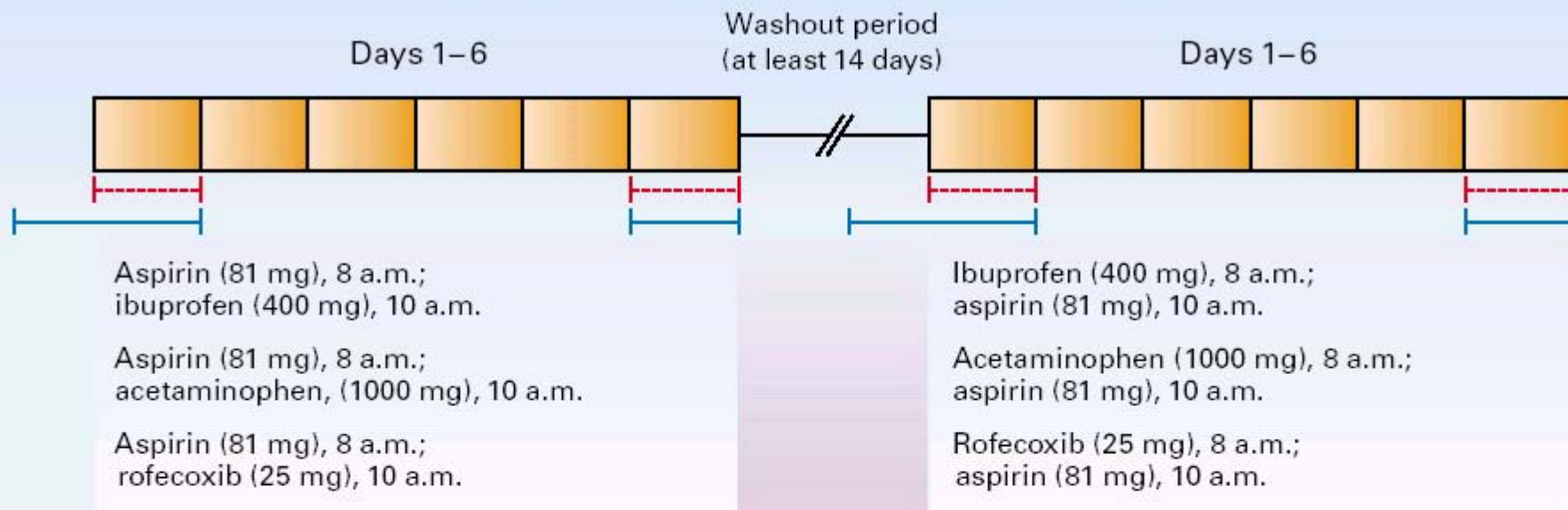
*Ministero della Salute
Bollettino d'Informazione sui Farmaci.
Lug-Ott 2001, pag 171*

Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, et al.

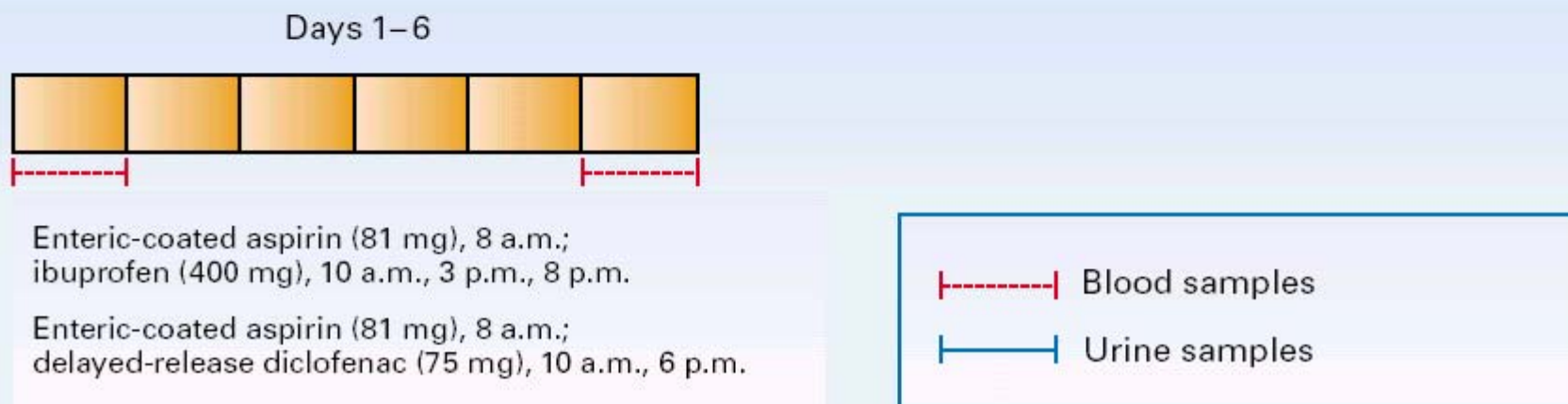
Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin

N Engl J Med. 2001;345:1809-17

Crossover Study with Single Daily Doses



Parallel-Group Study with Multiple Daily Doses



- The concomitant administration of ibuprofen but not rofecoxib, acetaminophen, or diclofenac antagonizes the irreversible platelet inhibition induced by aspirin.
- Treatment with ibuprofen in patients with increased cardiovascular risk may limit the cardioprotective effects of aspirin.

Ray WA, Stein CM, Hall K, et al.

**Non-steroidal anti-inflammatory drugs and
risk of serious coronary heart disease.
An observational cohort study.**

Lancet 2002;359:118-23