Celecoxib: guerra di metanalisi

Data 29 marzo 2006
Categoria reumatologia

Una nuova metanalisi scagionerebbe il celecoxib dall'accusa di incrementare il rischio di eventi cardiovascolari.

Una metanalisi su 41000 pazienti, presentata all' American College of Cardiology 2006 Scientific Sessions, non dimostra un aumento del rischio cardiovascoalre con l'uso del celecoxib e nessun effetto correlato con la dose. La metanalisi ha considerato 3 end points primari: IMA non fatale, ictus e morte cardiovascolare. Sono stati inseriti studi su pazienti con artrite, Alzheimer o back pain in cui clecoxib era stato comparato con placebo o con altri FANS. Il RR del celecoxib vs placebo è risultato del 1,26 (95%IC 0,57, 2,80) e vs FANS del 0,86 (95%IC 0,59, 1,26) in entrambi i casi non significativo. Gli Autori concludono che il celecoxib non presenta un rischio cardiovascolare significativamente diverso da quello di altri FANS e questi risultati non sono mutati anche dopo aver corretto per alcuni fattori confondenti, quali uso di aspirina, dose di celecoxib, patologia atritica, presenza di fattori di rischio cardiovascolare.

Fonte: White WB, Borer JS, Gorelick PB, et al. Cardiovascular events in clinical trials involving over 41,000 patients evaluating the cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib. American College of Cardiology 2006 Scientific Sessions; March 11-14, 2006; Atlanta, GA.
Successivamente pubblicata su Am J Cardiol 2007 Jan 1; 99:91-98.

Commento di Luca Puccetti

Si tratta di una vera e propria guerra di metanalisi quella ingaggiata da William White (University of Connecticut School of Medicine, Farmington, CT) e dalla Pfizer, che ha promosso la metanalisi riportata in questa pillola e Richard Beasley (Medical Research Institute of New Zealand, Wellington) che aveva pubblicato una metanalisi di 6 studi in cui si evidenziava che la patente di minor cardiotossicità attribuita da FDA a celecoxib in confronto ad altri coxib era infondata (1). Pfizer aveva criticato la metanalisi di Beasley in quanto avrebbe scelto di includere studi secondo un criterio non corretto portando ad escludere studi che non sarebbero stati "in linea" con la tesi che si sarebbe voluto sostenere. Un'accusa grave quella di aver scelto apposta dei criteri per far emergere dati in una certa direzione. Ma Beasley respinge con fermezza queste accuse ed anzi rilancia accusando la metanalisi di White di aver incluso studi che non rispondono ai criteri necessari. Solo studi in doppio cieco randomizzati, della durata di sei settimane e con dati sugli eventi tromboembolici possono essere inseriti in una metanalisi e pertanto, secondo Beasley, inserire studi che non presentino tali caratteristiche può alterare i risultati della metanalisi. In particolare la metanalisi di White viene criticata da Beasly per non aver incluso lo studio di Solomon sugli adenomi del colon (2). White risponde che la metanalisi di Beasly è piccola nel senso che include pochi pazienti e che la loro analisi non ha incluso lo studio di Solomon et. al in quanto terminato dopo il 2004, anno assunto per il cut-off temporale degli studi da inserire nella metanalisi. Forse alcune risposte potranno venire dai risultati del Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety vs Ibuprofen or Naproxen (PRECISION), uno studio su 20000 pazienti che dovrebbe dare risposte tra 3 anni.

Referenze
1) R Soc Med 2006; 99:132-40
2) N Engl J Med 2005; 352:1071-1080

Commento di Renato Rossi

La vicenda offre lo spunto per allargare il discorso ad una visione più generale: la contraddittorietà degli studi e delle conoscenze mediche. Non è la prima volta che la comunità scientifica si trova a confrontarsi con dati contrastanti e con esperti che si "fanno la guerra" a suon di numeri e di tabelle. Tanto per citare alcuni esempi basterà ricordare la famosa meta-analisi danese che negava l'utilità dello screening mammografico, subito seguita da feroci polemiche e combattuta con altri studi che andavano in senso opposto. Oppure due meta-analisi sui farmaci antipertensivi, una che evidenziava la superiorità dei tiazidici sugli altri farmaci per alcuni end-point e l'altra che equiparava in efficacia tutti gli antipertensivi.
Il problema principale è che quando un autore decide di effettuare una meta-analisi è libero di scegliere i criteri di inclusione e di esclusione degli studi che intende esaminare, il che può in un certo senso pilotare i risultati finali verso una conclusione piuttosto che un'altra. Il caso del celecoxib discusso in questa pillola è emblematico: entrambi gli autori si scambiano accuse roventi di aver scelto criteri di inclusione ad hoc per dimostrare una tesi già costruita in partenza e cioè che il celecoxib non è più tossico dal punto di vista cardiovascolare degli altri FANS o del placebo, oppure vicerversa che lo è. Di fronte a queste sempre più frequenti "baruffe tra comari", come le potrebbe chiamare qualche scrittore o commediografo, i medici pratici (che ovviamente non possono avere le conoscenze teoriche per addentrasi nei meandri delle tecniche meta-analitiche perchè di norma fanno un altro lavoro) si interrogano confusi: chi ha ragione, chi ha torto? A chi dobbiamo credere? Esistono conflitti di interesse che possono aver influenzato in qualche modo una conclusione o un'altra? A costo di sfiorare il nichilismo si potrebbe rispondere che la verità, la ragione e il torto non esistono, o meglio che ogni tesi partecipa di un pò di bianco e un pò di nero. Insomma sarà utile prendere atto che la verità, in medicina come in molte altre cose della vita, ha diverse facce e che la meta-analisi perfetta non esiste e non esisterà per molto ancora. Anzi sempre più spesso in futuro si andrà verso una relativizzazione delle conoscenze con studi che saranno interpretati diversamente dai vari esperti oppure che verranno contraddetti da studi successivi,

secondo il criterio popperiano della falsificabilità della conoscenza, che si delinea quindi come un processo continuo di ricerca e messa in discussione delle conclusioni precedenti. Una sana cultura del dubbio, in accordo con Cartesio, permette di guardare con un certo distacco alle alterne vicende qui accennate, in attesa che ricerche future possano portare maggiore chiarezza o confondere ancor più le acque.