



Hubungan antara selektivitas AINS dengan risiko *stroke*

Pada uji klinik-uji klinik sebelumnya, telah diperlihatkan adanya hubungan antara obat antiinflamasi non steroid (AINS) *COX-2 selective* dengan peningkatan risiko kejadian tromboembolik. Namun, informasi profil keamanan AINS penghambat *COX-2* (coxib) dan non-coxib terhadap kejadian serebrovaskular masih sangat terbatas.

1. Studi hubungan antara selektivitas AINS dengan risiko *stroke* bertujuan untuk mengetahui hubungan antara penggunaan AINS dengan risiko *stroke* pada *prospective, population-based Rotterdam Study*. Studi ini melibatkan 7636 orang yang tidak menderita *stroke* pada saat baseline (1991-1993) dan difollow-up terhadap insidens *stroke* hingga September 2004. Semua data mengenai obat-obatan yang digunakan para partisipan berasal dari catatan farmasi.

Dengan menggunakan *Cox regression models*, para peneliti menghitung *crude and adjusted hazard ratios* (HRs) of *stroke for time-dependent current use of AINSs and individual AINSs* dibandingkan dengan yang tidak pernah menggunakan AINS sama sekali.

Berdasarkan selektivitas terhadap *COX*, AINS digolongkan menjadi : *COX-1 selective, nonselective, dan COX-2 selective*.

Pada awal studi usia rata-rata para partisipan adalah 70,2 tahun, 61,3% wanita.

Selama 70.063 *person-years of follow-up* (rata-rata, 9,2 tahun), 807 orang menderita *stroke* (460 *stroke* iskemik, 74 *stroke* hemoragik, dan 273 *stroke* yang tidak terspesifikasi).

Pengguna AINS *nonselective* (HR 1,72; 95% *confidence interval* [CI] 1,22-2,44) dan *COX-2 selective* (HR 2,75; 95% CI 1,28-5,95) mempunyai risiko terkena *stroke* yang lebih besar, namun tidak demikian halnya pada pengguna AINS *COX-1 selective* (HR 1,10; 95% CI 0,41-2,97).

Hazard ratios (95% CIs) terhadap *stroke* iskemik adalah 1,68 (1,05-2,69) untuk penggunaan AINS *nonselective* dan 4,54 (2,06-9,98) untuk AINS *COX-2 selective*.

Pada *individual AINSs*, penggunaan AINS *nonselective* naproxen (HR 2,63; 95% CI 1,47-4,72) dan AINS *COX-2 selective* rofecoxib (HR 3,38; 95% CI, 1,48-7,74) berhubungan dengan risiko terkena *stroke* yang lebih besar.

Hazard ratios (95% CIs) untuk diklofenak (1,60 [1,00-2,57]), ibuprofen (1,47 [0,73-3,00]), dan celecoxib (3,79 [0,52-27,6]) lebih besar daripada 1,00 namun secara statistik tidak bermakna.

Kesimpulan: studi ini ialah pada populasi umum, risiko terkena *stroke* lebih besar pada penggunaan AINS *nonselective* dan *COX-2 selective*. Risiko *stroke* tidak hanya terbatas pada penggunaan AINS *COX-2 selective*.

2. Studi hubungan antara AINS non-aspirin dan penghambat *COX-2* dengan risiko *stroke* bertujuan untuk menentukan apakah AINS tertentu, termasuk di dalamnya golongan coxib mempunyai hubungan dengan risiko *stroke*. Merupakan *retrospective cohort study* pada anggota *Tennessee Medicaid* yang berusia 50-84 tahun. Studi ini berlangsung dari 1 Januari 1999 hingga 31 Desember 2004.

Melibatkan anggota Medicaid yang tidak pernah menderita *stroke* dan penyakit serius lainnya pada saat sebelum studi ini dilakukan.

Dilakukan studi terhadap 7 macam AINS yang paling sering digunakan, yaitu : celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, ibuprofen, naproxen, diclofenac, dan indomethacin. Kelompok kontrol pada studi ini terdiri dari orang-orang yang tidak pernah menggunakan AINS.

Karena pengguna baru AINS kurang rentan terhadap bias, maka para peneliti juga melakukan analisis yang serupa terhadap pengguna baru AINS. Parameter yang dinilai adalah perawatan di rumah sakit terhadap insiden kejadian serebrovaskular, seperti : *stroke* iskemik, perdarahan intraserebral, dan perdarahan sub-araknoid.

Studi ini melibatkan 336.906 orang, dengan 989.826 *person-years of follow-up*, dan 4354 perawatan di rumah sakit akibat *stroke*.

Terdapat 4,51 kejadian *stroke* per 1000 *person years* pada kelompok kontrol, 5,15 kejadian *stroke* per 1000 *person years* (*adjusted HR* 1,28; 95% CI 1,06-1,53) pada pengguna rofecoxib, dan 5,95 kejadian *stroke* per 1000 *person years* (*adjusted HR* 1,41; 95% CI 1,04-1,91) pada pengguna valdecoxib.

Pengguna baru rofecoxib dan valdecoxib memiliki 6,06 (*adjusted HR* 1,46 95% CI 1,08-1,98) dan 6,19 (*adjusted HR* 1,39; 95% CI 0,74-2,59) kejadian *stroke* per 1000 *person years* secara berturut-turut.



AINS lainnya tidak meningkatkan risiko insiden *stroke* secara bermakna.

Kesimpulan :

Dari hasil studi ini dapat disimpulkan bahwa terdapat peningkatan risiko *stroke* dengan penggunaan 2 AINS golongan coxib, yaitu rofecoxib dan valdecoxib, dimana kedua AINS tersebut juga mempunyai hubungan dengan peningkatan risiko kardiovaskular.

3. Studi hubungan antara AINS COX-2 selective dengan risiko *stroke* iskemik bertujuan untuk mengetahui hubungan antara penghambat COX-2 dengan risiko terkena *stroke* iskemik.

Studi ini merupakan *nested case-control study*, yang melibatkan 469.674 pasien yang terdaftar pada *UK General Practice Research Database (GPRD)*, yang setidaknya pernah mendapatkan 1 macam AINS antara 1 Juni 2000-31 Oktober 2004. Terdapat 3094 kasus *stroke* iskemik yang berhasil diidentifikasi. Kelompok kontrol terdiri dari 11.859 orang.

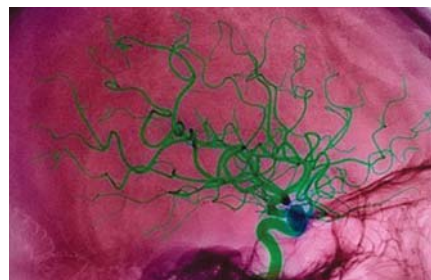
Odds ratios (ORs) terhadap hubungan antara *stroke* iskemik dengan penggunaan AINS COX-2 selective dihitung dengan menggunakan *conditional logistic regression*.

Hasilnya : Pengguna rofecoxib (OR = 1,71; 95% CI 1,33-2,18), dan etoricoxib (OR = 2,38; 95% CI 1,10-5,13) berhubungan dengan peningkatan risiko *stroke* iskemik secara bermakna, namun tidak demikian halnya dengan celecoxib (OR = 1,07; 95% CI 0,79-1,44).

Bagi pengguna rofecoxib dan etoricoxib, ORs cenderung meningkat dengan dosis harian yang lebih tinggi dan waktu pemakaian yang lebih panjang dan ORs juga meningkat pada pasien tanpa faktor risiko *stroke*.

Kesimpulan :

- AINS COX-2 selective berbeda potensialitasnya dalam menyebabkan kejadian serebrovaskular iskemik.
- Peningkatan risiko *stroke* iskemik dapat dipengaruhi oleh penggunaan obat-obatan penghambat COX-2 tertentu. (VKS)



Referensi :

1. Haag M. D. et al. Cyclooxygenase Selectivity of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Risk of Stroke. In : *Archives of Internal Medicine*. 2008; 168(11):1219-1224. Available from : <http://archinte.ama-assn.org/cgi/content/short/168/11/1219>
2. Roumie C. L. et al. Nonaspirin NSAIDs, Cyclooxygenase 2 Inhibitors, and the Risk for Stroke. In : *Stroke*. 2008; 39 : 2037. Available from : <http://stroke.ahajournals.org/cgi/content/abstract/STROKEAHA.107.508549v1>
3. Andersohn F. et al. Cyclooxygenase-2 Selective Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and the Risk of Ischemic Stroke : A Nested Case-Control Study. In : *Stroke*. 2006; 37 : 1-6. Available from : <http://stroke.ahajournals.org/cgi/content/abstract/01.STR.0000226642.55207.94v1?ck=nck>

