

cacia della riduzione della pressione arteriosa di pochi millimetri non riguarda il singolo medico che, affidandosi ai principi della medicina basata sull'evidenza, deve indirizzare le sue scelte su quei trattamenti che riducono sul lungo periodo la mortalità e gli eventi clinicamente rilevanti nella vita del proprio paziente. In altre parole, rifacendosi ai risultati dello studio ALLHAT, è meglio che un medico prescriva clortalidone invece che doxazosin in un paziente che ha un rischio di evolvere verso un quadro di scompenso cardiaco: si aspetterà così di ridurre la pressione arteriosa dello stesso livello e di dimezzare il rischio che quel paziente vada incontro a un episodio di scompenso.

Bibliografia

1. Brown MJ et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000;**356**:366-72.
2. Hansson L et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and β -blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000;**356**:359-365.
3. Rose G, Day S. The population mean predicts the number of deviant individuals. *BMJ* 1990;**301**:1031-4.
4. MacMahon S, Neal B. Differences between blood-pressure-lowering drugs. *Lancet* 2000;**356**:352-3.
5. ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *JAMA*. 2000;**283**:1967-75.
6. World Health Organization-International Society of Hypertension Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Protocol for prospective collaborative overviews of major randomized trials of blood pressure-lowering treatments. *J Hypertens* 1998;**16**:127-37.
7. Messerli FH. Implications of discontinuation of doxazosin arm of ALLHAT. Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. *Lancet* 2000;**355**:863-4.
8. Hansson L. First-line antihypertensive therapy. *Lancet* 2000;**356**:508-9.
9. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on death from cardiovascular causes, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *N Engl J Med* 2000;**342**:145-53.
10. Hansson L et al. for the HOT Study Group. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension. Principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998;**351**:1755-62.
11. Messerli FH et al. Are β -blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? A systematic review. *JAMA* 1998;**279**:1903-7.
12. MRC Working Party: Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *BMJ* 1992;**304**:405-12.
13. Grossman E et al. High blood pressure and diabetes mellitus—are all antihypertensive drugs created equal? *Arch Intern Med* (in press).
14. Grossman E et al. Hypertension Optimal Treatment (HOT) trial. *Lancet* 1988;**352**:572.

Una nuova classe di farmaci: gli inibitori selettivi della COX-2 o coxib

Le azioni clinicamente utili dei Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei (FANS) sono correlate all'inibizione di un enzima, ciclossigenasi-2 (COX-2), mentre gli effetti avversi dipendono dalla inibizione di un secondo enzima, ciclossigenasi-1 (COX-1).

Per gli inibitori selettivi della COX-2, detti anche coxib, si rivendica un'efficacia pari a quella dei FANS, in quanto bloccano l'attività della COX-2 e la sintesi di mediatori di infiammazione e dolore, e una tossicità decisamente inferiore perché non inibiscono la COX-1 e la produzione di sostanze gastroprotettive.

Sembra tutto semplice, e forse può anche esserlo, ma – come una volta disse Oscar Wilde – la pura e semplice verità raramente è pura, mai semplice.

Spesso annunciati da giornali e televisione come "superaspirine", i coxib – celecoxib e rofecoxib – sono i primi due farmaci componenti di una nuova classe di antinfiammatori non steroidei, denominati inibitori selettivi della COX-2. Questi prodotti, autorizzati di recente al commercio negli Stati Uniti, Canada e Paesi Europei, sono sottoposti ad una massiccia attività promozionale, con il pericolo di creare nei pazienti, ma anche tra i medici, molta confusione e l'impressione/illusione di avere a disposizione una terapia non tossica, efficace e risolutiva di infiammazione e dolore. D'altro canto, è da tenere presente che il mercato dei FANS è altissimo, in Italia si aggira intorno ai 1.000 miliardi/anno, tant'è vero che altre aziende si stanno adoperando per guadagnare tempo, al fine di immettere sul mercato i loro inibitori selettivi della COX-2.

1. Efficacia e tossicità dei FANS

I FANS sono prodotti largamente ed universalmente utilizzati per le loro proprietà analgesiche, antipiretiche ed antinfiammatorie. Sono farmaci generalmente sicuri e ben tollerati, anche se possono provocare effetti indesiderati, in particolare a livello di stomaco e duodeno. I più frequenti sono rappresentati da dispepsia, lesioni gastriche più o meno rilevanti e, specialmente in gruppi di pazienti a rischio (v. Tabella 1) e per trattamenti prolungati, complicazioni gastrointestinali anche gravi (erosioni, ulcere, sanguinamento). Pur essendo la pericolosità generale dei FANS di per sé piuttosto contenuta, va tenuta in debita considerazione soprattutto in rapporto all'elevato numero di persone esposte al trattamento con tali farmaci. In molti pazienti, in cui si manifestano compli-

cazioni anche gravi al tratto gastrointestinale, segni e sintomi possono spesso mancare.

2. Le ciclossigenasi (COX)

I FANS agiscono bloccando l'attività delle ciclossigenasi (COX) responsabili della sintesi di prostaglandine (1). Le COX sono enzimi che catalizzano la conversione dell'acido arachidonico a prostaglandine biologicamente attive e trombociti, sostanze dotate di numerose funzioni biologiche: citoprotezione del tratto gastrointestinale, funzionalità piastrinica, omeostasi renale, funzionalità uterina, impianto dell'embrione e travaglio del parto, regolazione del ciclo sonno-veglia e della temperatura corporea, e altre.

Nei siti in cui insorge uno stato infiammatorio, le COX danno origine a prostaglandine responsabili dell'effetto flogogeno; il blocco della loro biosintesi da parte dei FANS determina scomparsa o riduzione di tale evento indesiderato. L'inibizione della produzione di prostaglandine al di fuori dei siti infiammatori può essere clinicamente utile, ad esempio, per prevenire eventi cardiovascolari indesiderati; a tal fine, l'acido acetilsalicilico è prescritto come antiaggregante piastrinico. L'inibizione può, tuttavia, dimostrarsi nociva quando la ridotta sintesi di prostaglandine provoca un deterioramento della normale funzionalità della mucosa gastrointestinale, con formazione di lesioni più o meno gravi, o di quella renale.

Tabella 1. Fattori di rischio di ulcere gastrointestinali da FANS

Fattori di rischio certi

- Età avanzata (il rischio aumenta con l'età)
- Storia di ulcera
- Uso contemporaneo di corticosteroidi
- Uso di FANS ad alti dosaggi o di più FANS contemporaneamente
- Uso concomitante di anticoagulanti orali
- Gravi patologie sistemiche

Fattori di rischio possibili

- Infezione concomitante da *Helicobacter pylori*
- Fumo
- Consumo di alcool

da *N Engl J Med* 1999;**340**:1888-99, modificata (56)

3. COX-1 e COX-2: l'ipotesi COX

Agli inizi degli anni '90 si scoprì che le COX esistono in due isoforme (2-5): ciclossigenasi-1 (COX-1) e ciclossigenasi-2 (COX-2). Le due forme sono presenti in quantità variabili nei vari distretti dell'organismo, ove svolgono funzioni biologiche distinte.

La COX-1, prevalentemente presente in forma costitutiva, è evidenziabile in quasi tutti i tessuti e, in particolare, a livello di piastrine, cellule endoteliali, tratto gastrointestinale e tessuto renale. I livelli di COX-1 possono essere aumentati di 2-4 volte da stimoli infiammatori, ma sono assai poco influenzati dai glucocorticoidi.

La COX-2 non è di norma evidenziabile nell'organismo in condizioni basali, essendo in prevalenza espressa per induzione nel corso di processi flogistici. Tuttavia, pur se per concentrazioni molto basse, essa è costitutivamente espressa nel rene, cervello, ossa, testicoli, ovaio, cellule dell'epitelio tracheale e piccolo intestino. Le sue concentrazioni possono aumentare di 10-20

volte sotto stimoli infiammatori di vario tipo (citochine, endotossine, fattori di crescita, ecc.), particolarmente in macrofagi, monociti, sinoviociti, condrociti, fibroblasti, osteoblasti e cellule endoteliali. La COX-2 è responsabile della biosintesi di prostaglandine flogogene. I glucocorticoidi inibiscono la sintesi di mRNA codificante per la COX-2 o ne alterano la stabilità.

Queste osservazioni hanno portato alla formulazione della "ipotesi COX", e cioè a prefigurare che:

- il ruolo della COX-1 è fundamentalmente finalizzato alla regolazione di funzioni omeostatiche dell'organismo, quali il mantenimento dell'integrità della mucosa gastrica, della funzionalità piastrinica e del flusso del sangue nel rene;
- il ruolo della COX-2, rapidamente indotta e strettamente regolata, è di intervenire in processi infiammatori o in altri tipi di danno tissutale.

La tappa successiva alla scoperta delle due COX, di cui una prevalentemente espressa a livello di processi infiammatori, è stata quella di ipotizzare che all'inibizione della COX-2 siano da attribuire gli effetti analge-

sico, antipiretico ed antinfiammatorio dei FANS, mentre all'inibizione della COX-1 è legata la loro tossicità organo-specifica (gastrica, renale, ecc.). A partire da ciò, e tenendo conto del potenziale mercato, lo sforzo della ricerca è stato finalizzato alla sintesi di farmaci in grado di inibire selettivamente la COX-2, senza quindi esercitare alcuna influenza sulla COX-1. A 100 anni dalla nascita dell'acido acetilsalicilico (1899), primo prodotto di sintesi usato nel trattamento delle malattie reumatiche, sono resi disponibili i primi due inibitori selettivi delle COX-2, celecoxib e rofecoxib. Questi farmaci sono in effetti, perlomeno in vitro, altamente selettivi per la COX-2.

4. Limiti dell'ipotesi COX

In sintesi, l'ipotesi COX si regge fondamentalmente su due principi:

- le COX-2 sono indotte prevalentemente per stimolazione nelle aree sede di flogosi e catalizzano la sintesi di prostaglandine che mediano dolore, tumefazione e alterazione di funzione;
- le prostaglandine che contribuiscono a funzioni omeostatiche in organi quali il tratto gastrointestinale e il rene sono solo derivate dalla COX-1.

Secondo questa teoria, la tossicità dei FANS è da correlare alla mancanza di selettività nell'inibizione di COX-1 e COX-2. In altri termini, a dosi che riducono o bloccano la produzione di prostaglandine flogogene, i FANS sopprimono anche la sintesi di prostaglandine derivate dalla COX-1, ad azione protettiva.

È indubbio che questa ipotesi sia suggestiva ed attraente anche se, alla luce di nuove conoscenze e considerazioni su COX e COX-inibitori nell'uomo e negli animali (il ruolo di COX-1 e COX-2 varia tra specie animali, ma gli studi eseguiti su di essi suggeriscono il loro possibile ruolo nell'uomo), appare riduttiva peccando di eccessiva semplificazione. Oltre ad essere mediatori dell'infiammazione, le COX-2 svolgono funzioni fisiologiche in vari tessuti e organi, e le COX-1 contribuiscono a processi infiammatori: ciò è stato evidenziato mano a mano che procedevano gli studi su questa materia nell'uomo e negli animali ed erano sviluppati e sperimentati gli inibitori selettivi della COX-2. Tutto ciò è di seguito sinteticamente riportato.

4.1. COX-2 in processi di riparazione tissutale

COX-2 e infezione da Helicobacter pylori. La gastrite attiva da *Helicobacter pylori* determina induzione della COX-2 nello stomaco; dopo trattamento dell'infezione, i livelli di COX-2 si riducono (6). L'inibizione della COX-2 determina, in tali circostanze, la mancata produzione di prostaglandine protettive della mucosa gastrica.

COX-2 e ulcera. La COX-2 è indotta per insulto gastrico e si ritrova nel tessuto marginale di ulcera. In studi su animali è stato osservato che gli inibitori della COX-2 possono rallentare la guarigione delle erosioni della mucosa gastrica e dell'ulcera (7). Non sono disponibili attualmente dati ottenuti da studi sull'uomo, ed è probabile che questo quesito sia chiarito nei prossimi due anni (8). La rilevanza clinica di questo problema è

determinata dalla probabilità di un elevato impiego futuro di coxib in lesioni ulcerative misconosciute.

COX-2 e ulcera in sottogruppi di pazienti. I pazienti che presentano erosioni gastriche, così come quelli con storia di malattia ulcerosa, hanno maggiori probabilità di sviluppare ulcera, probabilmente per riattivazione della lesione nel sito cicatriziale. In entrambe queste condizioni di flogosi cronica, una quota di prostaglandine protettive deriva dall'attività della COX-2 (9,10). È necessario che siano acquisiti dati in merito alla sicurezza degli inibitori della COX-2 anche in pazienti con queste condizioni.

COX-2 e infiammazione intestinale. L'intestino può dar luogo a risposte infiammatorie ed esprimere COX-2. La maggior parte delle prostaglandine prodotte dalla mucosa del colon in modelli animali di colite è di derivazione COX-2. Il trattamento giornaliero con un inibitore selettivo della COX-2, a dosi non inibenti la COX-1, determina esacerbazione della colite, con perforazione intestinale per trattamento di una settimana e morte del 100% degli animali (11). Il quesito che si pone riguarda allora la sicurezza degli inibitori della COX-2 quando sono impiegati in soggetti con malattie croniche dell'intestino.

Per quanto le COX-1 sembrano responsabili della citoprotezione della mucosa gastroduodenale normale, ulteriori studi clinici sono necessari per chiarire quale ruolo le COX-2 possano avere nel processo riparativo di una mucosa gastrointestinale danneggiata (12).

COX-2 ed effetti cardiovascolari. L'espressione della COX-2 aumenta nelle cellule endoteliali e nei miociti del miocardio infartuato. Concentrazioni di COX-2 sono altresì evidenziabili nei miociti di tessuto fibrotico miocardico associato a dilatazione cardiomiopatica (13). Un punto di vista emergente è che l'induzione della COX-2 in cellule endoteliali, con conseguente produzione di PGI₂, possa rappresentare un importante meccanismo compensatorio di difesa in presenza di danno vascolare ed esercitare anche un'azione cardioprotettiva (14). La terapia con FANS non selettivi blocca la produzione di PGI₂ ma riduce nel contempo la produzione di trombossano A₂ e l'attivazione piastrinica. Con i COX-2 selettivi si avrebbero invece solo gli effetti negativi legati al blocco, a livello endoteliale, della produzione di PGI₂ (12). Di recente, sono stati segnalati 4 casi di trombosi in pazienti con vasculiti secondarie trattati con celecoxib (15). Queste recenti osservazioni dovrebbero indurre alla cautela nell'uso di inibitori selettivi della COX-2 non solo nelle vasculiti flogistiche, ma anche in corso di malattie cardiovascolari.

4.2. COX-2, neoplasie maligne, angiogenesi

Esistono solide documentazioni a sostegno di un ruolo importante delle prostaglandine nella progressione del cancro del colon. Modelli animali di carcinogenesi del colon indicano una significativa inibizione determinata dal trattamento con FANS (16). Il rischio di cancro colorettale si riduce del 40-50% in soggetti che assumono aspirina o FANS regolarmente, e i FANS determinano regressione di adenomi preesistenti in pazienti con poliposi adenomatosa familiare (16). Alcuni meccanismi sono stati chiamati in causa a spiegazione di questo effetto. Un'espressione massiccia di COX-2 in cellule epiteliali intestinali di ratto si tradurrebbe in resistenza all'apoptosi e ad alcuni altri cambiamenti fenotipici che potrebbero portare ad alterare la crescita regolare e a morte cellulare (17). Oltre a ciò, è stato ipotizzato che una iper-espressione di COX-2 possa promuovere la produzione di fattori angiogenici (18). Non viene escluso un ruolo della COX-1 nella carcinogenesi del colon, anche se possono esistere altri meccanismi diversi dalla inibizione COX attraverso i quali i FANS sono chemoprotettivi nei confronti di neoplasie (16). Numerosi studi sull'animale e nell'uomo hanno dimostrato un aumento, anche rilevante, di COX-2 in cellule tumorali di altri tessuti: livelli elevati di prostaglandine prodotte da tale isoenzima sono stati evidenziati in cellule tumorali di cistifellea, pancreas, polmone, cute e di altri tessuti. Di recente, celecoxib è stato approvato negli Stati Uniti nella poliposi adenomatosa familiare.

4.3. COX-2 nella mediazione di processi fisiologici

Anche se inizialmente descritte come sostanze che mediano la produzione di prostaglandine patologiche, è dimostrato che le COX-2 catalizzano pure la formazione di prostanoidi coinvolti in importanti funzioni fisiologiche (12).

COX-2 e ovulazione – parto. Un ruolo fisiologico della COX-2 è dimostrato a livello di ovaie e di utero. L'induzione ormonale ciclica di COX-2 riveste un ruolo rilevante nel processo ovulatorio; l'inibizione di questa isoforma previene l'ovulazione. La COX-2 uterina è indotta alla fine della gravidanza e si dimostra fondamentale per l'inizio del travaglio (19-22). È probabile che gli inibitori selettivi della COX-2 condividano gli stessi effetti dei FANS tradizionali su ovulazione e parto (23).

COX-2 e tessuto osseo. Si sa da tempo che le prostaglandine sono potenti regolatori del metabolismo osseo. Forze meccaniche, ormoni, citochine e fattori di crescita aumentano la produzione di prostanoidi nel tessuto scheletrico. È stato recentemente appurato che ciò si correla, in larga misura, ad un'attività regolatoria mediata dalla COX-2 (24), quantunque la COX-1 sia altrettanto presente in questi tessuti e i relativi ruoli delle due isoforme debbano ancora essere completamente chiariti (25). In letteratura esistono numerosi studi che evidenziano che le prostacicline, sia di derivazione COX-1 che COX-2, influenzano le attività di osteoblasti ed osteoclasti. L'induzione di COX-2 è importante per la formazione del tessuto osseo lamellare (26). Gli effetti clinici degli inibitori selettivi della COX-2 sul metabolismo osseo restano comunque largamente sconosciuti e meritano ulteriori indagini cliniche.

COX-2 e pancreas. A livello delle isole pancreatiche COX-2 è la forma enzimatica prevalente, e ciò sia in condizioni basali che, come prevedibile, dopo induzione per stimolazione. Resta tuttavia da chiarire quale sia il ruolo di tale isoforma in questo sito (27).

COX-2 e polmone. Le prostaglandine partecipano a molti processi fisiologici a livello polmonare: regolazione del tono vascolare polmonare, della permeabilità endoteliale capillare e dell'epitelio alveolare, omeostasi del surfattante, controllo della secrezione e del trasporto di muco bronchiale (28). La COX-2 è espressa in condizioni basali in macrofagi e mast-cell in prossimità dell'epitelio bronchiale e in cellule del tessuto muscolare arterioso (28). Gli studi sperimentali disponibili consigliano cautela nell'uso di inibitori specifici della COX-2 nelle condizioni caratterizzate da aumentato rischio di fibrosi polmonare.

COX-2 e tessuto cerebrale. L'espressione di COX-2 è regolata nel processo di sviluppo del cervello del ratto, con presenza nel soggetto adulto principalmente localizzata in neuroni del sistema limbico e della corteccia (29). La COX-2 è espressa per *up-regulation* in risposta a convulsioni indotte sperimentalmente, così come nella normale attività neuronale. Viene ipotizzato che la COX-2 possa svolgere un ruolo anche nello sviluppo della malattia di Alzheimer.

COX-2 e funzionalità renale. Il ruolo critico delle prostaglandine nella fisiologia del rene è dimostrata dal fatto che in pazienti trattati con FANS si osservano alterazioni della funzionalità renale. La COX-2 è espressa in forma costitutiva nel rene normale, particolarmente nella macula densa, un sito che svolge una funzione importante nelle interazioni che regolano la liberazione di renina, il riassorbimento prossimale e il volume dei liquidi (30). In ratti sottoposti a restrizione di sodio aumenta la COX-2 localizzata nella *macula densa*. Studi clinici hanno evidenziato un eccesso di edemi in caso di somministrazione di COX-2 inibitori ad alte dosi (31). Uno studio recente in pazienti anziani ha dimostrato che gli inibitori della COX-2 presentano effetti sulla funzionalità renale simili a quelli noti dei FANS tradizionali (32). La distruzione di COX-1 evidenzia nel topo anomalie riproduttive e difetti nello sviluppo dei reni (33).

COX-2 ed equilibrio emostatico/trombotico. Le prostaglandine regolano la funzionalità piastrinica e delle cellule endoteliali e, in tal modo, modulano l'equilibrio emostatico/trombotico. È stato dimostrato che la COX-2 è inducibile nel tessuto vascolare (34) e che gli inibitori selettivi di tale enzima riducono in modo sostanziale la biosintesi di prostaciclina nell'intero organismo (35). Tutto ciò

ha sollevato la preoccupazione che gli inibitori delle COX-2, che non interferiscono con la funzione piastrinica, possano avere un effetto protrombotico con conseguente maggiore incidenza di eventi cardiovascolari. COX-2 è inoltre ampiamente espressa in lesioni aterosclerotiche (36).

4.4. COX-1 e infiammazione

Fondamentale alla costruzione dell'ipotesi COX è che solo le COX-2 siano responsabili della produzione di prostaglandine che mediano dolore, tumefazione e alterazione di funzione nei siti dell'infiammazione. Se anche le COX-1 contribuissero significativamente alla produzione di prostaglandine in tali siti, il blocco selettivo delle COX-2 non potrebbe determinare effetti antinfiammatori pari a quelli raggiungibili con gli inibitori COX non selettivi (37). Esiste una serie di dati che suggeriscono un ruolo importante nel processo infiammatorio di sostanze mediate da COX-1:

- le COX-1 sono espresse nei siti infiammatori: ciò è stato evidenziato a livello articolare in pazienti con artrite reumatoide o artrosi, e in particolare nell'epitelio sinoviale (38);
- è dimostrato che le COX-1 sono la fonte principale di prostaglandine nella borsite dell'uomo (39);
- in alcuni modelli animali l'efficacia antinfiammatoria è stata solo osservata con dosi di inibitori selettivi della COX-2 simili a quelle necessarie per inibire la COX-1 (37);
- ulteriori dimostrazioni del ruolo di prostaglandine di derivazione COX-1 nel processo infiammatorio derivano da studi sul topo mancante del gene codificante per la COX-2.

4.5. COX-1, COX-2, COX-3?

È stato osservato in alcuni modelli animali che la COX-2 è indotta durante la risoluzione di una risposta infiammatoria e che la sua inibizione determina la persistenza di flogosi per mancata biosintesi di una serie di prostaglandine antinfiammatorie (40,41). A partire da ciò, è nata l'ipotesi che esista una terza isoforma di COX, ciclossigenasi-3 (COX-3), ipotesi che, se confermata, potrebbe avere una notevole ripercussione sulle modalità di impiego di FANS tradizionali e di FANS inibitori selettivi della COX-2 in rapporto al target terapeutico (40).

4.6. L'ipotesi COX: può ancora reggere?

Da quanto in precedenza riportato, appare evidente che le COX-2 svolgono nell'organismo un ruolo più ampio e complesso della semplice mediazione/modulazione di dolore e infiammazione, intervenendo in numerosi ed importanti processi, sia in condizioni di salute che di malattia. La distinzione dei ruoli biologici di COX-1 e COX-2 non è pertanto così netta come l'ipotesi COX inizialmente teorizzava. In particolare, esistono circostanze in cui prostaglandine di derivazione COX-2 svolgono un ruolo determinante nel mantenimento dell'integrità della mucosa gastrointestinale, specialmente quando essa è ulcerosa o infiammata e, viceversa, esistono condizioni in cui prostaglandine di derivazione COX-1 contribuiscono a generare uno stato infiammatorio. I risultati di studi clinici evidenziano inoltre per gli inibitori selettivi di COX-2 potenziali nuovi target terapeutici.

In definitiva, sebbene la scoperta delle due isoforme di COX e lo sviluppo degli inibitori selettivi della COX-2 rappresentino un nuovo settore di interesse farmacologico e clinico, è necessaria maggior chiarezza su tanti interrogativi emersi, il che sarà possibile attra-

verso ulteriori studi e, soprattutto, con l'impiego attento degli inibitori della COX-2 nella pratica clinica reale.

5. Coxib: gli studi clinici di efficacia e di sicurezza

Celecoxib e rofecoxib sono i primi due farmaci con attività inibitoria selettiva sulla COX-2. Anche alcuni FANS tradizionali vantano un'azione in prevalenza espletata nei confronti della COX-2, e ciò almeno alle dosi terapeutiche più basse. Nimesulide, meloxicam, etodolac e nabumetone sembrano presentare queste caratteristiche e sono considerati FANS con preferenziale attività dose-dipendente di inibizione della COX-2. Efficacia e sicurezza di celecoxib e rofecoxib sono state valutate mediante studi clinici correttamente condotti.

5.1. Efficacia di rofecoxib

L'indicazione ufficiale del rofecoxib, autorizzata dall'autorità regolatoria europea (EMA) e, di conseguenza, dal Ministero della Sanità italiano è: **"Sollevio sintomatico nel trattamento dell'artrosi"** (42).

Studi di efficacia di fase II hanno stabilito, per pazienti con artrosi, *range* di dosaggi di rofecoxib da 12,5 a 25 mg al giorno (43).

In uno studio comparativo, randomizzato, in doppio cieco, della durata di un anno, 784 soggetti con artrosi dell'anca o del ginocchio sono stati sottoposti a trattamento con 12,5 o 25 mg di rofecoxib una volta al giorno, oppure 50 mg di diclofenac tre volte al giorno (44). Gli end point principali dello studio erano il dolore alla deambulazione su una superficie piana, la risposta alla terapia secondo il paziente e la valutazione dello stato di malattia da parte del medico (evoluzione del punteggio secondo la sotto-scala dolore WOMAC tra l'inizio e la fine del trattamento). Ai due dosaggi utilizzati, rofecoxib ha dimostrato un'efficacia clinicamente comparabile a quella di diclofenac.

In un altro studio di sei settimane su 809 pazienti con artrosi di anca o ginocchio, rofecoxib 12,5 o 25 mg una volta al giorno è stato confrontato con ibuprofene, 800 mg tre volte al giorno, o con placebo (45). In base agli end point prefissati, uguali a quelli citati nello studio precedente (44), il trattamento con rofecoxib ad entrambi i dosaggi ha dimostrato un'efficacia clinica paragonabile a quella dell'ibuprofene. I due trattamenti attivi sono apparsi significativamente superiori al placebo.

Un'analisi combinata di otto studi clinici randomizzati, in doppio cieco, di fase IIb/III, ha valutato efficacia e tossicità di rofecoxib nel trattamento dell'artrosi, in confronto a trattamenti comunemente utilizzati per questa patologia, su 5.435 pazienti complessivi (età media 63 anni, 72,9% donne) (46). La conclusione di questa meta-analisi è che, nel trattamento dell'artrosi, rofecoxib appare più efficace del

placebo ed ha efficacia equivalente a quella di ibuprofene, diclofenac e nabumetone nel ridurre segni e sintomi della malattia.

Fino ad ora non sono disponibili studi clinici che abbiano confrontato rofecoxib con paracetamolo o con altri FANS a dosi antalgiche (di solito più basse di quelle utilizzate negli studi sopra citati).

5.2. Efficacia di celecoxib

L'indicazione ufficiale del celecoxib, autorizzata dall'autorità regolatoria europea (EMA) e, di conseguenza, dal Ministero della Sanità italiano è: **"Trattamento sintomatico dell'artrosi o dell'artrite reumatoide"** (47).

Studi di fase II hanno stabilito, nell'artrosi, *range* di dosaggi di celecoxib da 100 a 400 mg al giorno, e da 200 a 800 mg al giorno nell'artrite reumatoide (48).

Uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, della durata di 12 settimane, condotto su 1.003 pazienti con artrosi del ginocchio, ha valutato l'efficacia di celecoxib, alle dosi di 50, 100, 200 mg due volte al giorno, confrontandola con naprossene, 500 mg due volte al giorno, o con placebo (49). I trattamenti con celecoxib o naprossene si sono dimostrati di efficacia simile, significativamente superiori al placebo; l'efficacia di celecoxib, al dosaggio di 50 mg due volte al giorno, è apparsa di livello minimo.

In un altro studio in doppio cieco, della durata di 12 settimane, 1.149 pazienti con artrite reumatoide sono stati randomizzati a trattamento con celecoxib, 100, 200 o 400 mg due volte al giorno, o con naprossene, 500 mg due volte al giorno, o con placebo (50). Celecoxib ai tre dosaggi utilizzati e naprossene si sono dimostrati più efficaci del placebo nel ridurre i sintomi della malattia. La massima attività antinfiammatoria ed analgesica è stata raggiunta entro due settimane dall'inizio della terapia, mantenendosi per tutta la durata dello studio.

Un terzo studio comparativo, randomizzato e in doppio cieco, ha valutato l'efficacia di celecoxib, 200 mg due volte al giorno, rispetto a diclofenac a lenta cessione, 75 mg due volte al giorno, in 655 pazienti con artrite reumatoide (51). I due farmaci sono apparsi egualmente efficaci.

5.3. Sicurezza e tollerabilità di rofecoxib

I seguenti effetti indesiderati correlati al farmaco sono stati riportati o negli studi clinici (con un'incidenza maggiore rispetto al placebo nei pazienti trattati con 12,5 o 25 mg di rofecoxib per un periodo sino a sei mesi), o nell'esperienza post-marketing (42):

- *frequenti* (incidenza >1/100 - <1/10): edema/ritenzione di liquidi, ipertensione, dolore addominale, pirosi gastrica, disturbi epigastrici, diarrea, nausea, dispepsia, cefalea, capogiro, prurito;

- *non frequenti* (incidenza $>1/1.000$ - $<1/100$): distensione addominale, stipsi, ulcera orale, vomito, sintomi digestivi connessi alla presenza di gas, reflusso acido, dolore toracico, astenia/faticabilità, tinnito, insonnia, sonnolenza, vertigini, crampi muscolari, depressione, ridotta acuità mentale, dispnea, incremento ponderale, rash, dermatite atopica;
- *rari* (incidenza $< 1/10.000$): reazioni di ipersensibilità, inclusi angioedema e orticaria.

Sono inoltre segnalati i seguenti eventi indesiderati di laboratorio (42):

- *frequenti* (incidenza $>1/100$ - $<1/10$): incremento di transaminasi (GPT e GOT), riduzione dell'ematocrito;
- *non frequenti* (incidenza $>1/1.000$ - $<1/100$): incremento di azoto ureico, creatinina sierica, fosfatasi alcalina, riduzione di emoglobina, eritrociti e leucociti, proteinuria.

I seguenti effetti indesiderati gravi sono stati riportati in associazione con l'uso di FANS e non possono essere esclusi per il rofecoxib (42):

- nefrotossicità, inclusa la nefrite interstiziale, sindrome nefrosica e insufficienza renale;
- epatotossicità, compresa l'insufficienza epatica e l'epatite;
- tossicità gastrointestinale, che comprende perforazione, ulcera e sanguinamento;
- tossicità correlata al sovraccarico di volume, compresi lo scompenso cardiaco e l'insufficienza ventricolare sinistra;
- effetti indesiderati a carico di cute e mucose e gravi

reazioni cutanee;

- reazioni allergiche, anche gravi, comprese reazioni anafilattiche/anafilattoidi.

Di seguito sono riportati in modo dettagliato i risultati di studi clinici e di una meta-analisi finalizzati alla valutazione di sicurezza e tollerabilità di rofecoxib.

In uno studio comparativo, randomizzato, in doppio cieco, della durata di un anno, 784 soggetti con artrosi dell'anca o del ginocchio sono stati sottoposti a trattamento con 12,5 o 25 mg di rofecoxib una volta al giorno, oppure 50 mg di diclofenac tre volte al giorno (44). In Tabella 2 è riportata l'incidenza di eventi indesiderati segnalati e di interruzione del trattamento nei tre gruppi.

I principali risultati emersi sono i seguenti:

- la percentuale di eventi avversi di qualsiasi tipo e di eventi correlati al farmaco è simile nei tre gruppi di trattamento;
- le differenze nell'incidenza di reazioni avverse a livello gastrointestinale – le più frequenti: nausea, diarrea e bruciore – non sono statisticamente significative;
- le interruzioni del trattamento per eventi avversi sono percentualmente simili nei tre gruppi e sono principalmente dovute a problemi gastrointestinali o cardiaci;
- non sono stati osservati episodi di sanguinamento gastrointestinale;
- è stata segnalata ulcera gastrica o duodenale sintomatica in due pazienti del gruppo trattato con rofecoxib 12,5 mg/die, in due pazienti del gruppo rofecoxib 25 mg/die e in tre pazienti trattati con diclofenac 150 mg/die;

Tabella 2. Eventi avversi in 784 pazienti con artrosi trattati per un anno con rofecoxib 12,5 mg/die (n=259), rofecoxib 25 mg/die (n=257) e diclofenac 150 mg/die (n=268). I valori sono espressi in percentuali di pazienti

	Rofecoxib 12,5 mg/die	Rofecoxib 25 mg/die	Diclofenac 150 mg/die
Eventi clinici avversi di qualsiasi tipo	86,9	84,0	86,2
Eventi clinici avversi di qualsiasi tipo correlati al farmaco*	30,9	30,4	32,5
Eventi avversi più frequenti			
- Infezioni vie respiratorie	23,9	25,7	17,9
- Sinusite	8,9	7,4	7,1
Eventi avversi gastrointestinali più frequenti			
- Nausea	6,2	7,4	9,7
- Diarrea	6,9	12,2	10,4
- Bruciore	5,4	5,1	3,0
Eventi avversi di qualsiasi tipo osservati in indagini di laboratorio	14,4	18,4	27,4
Interruzione del trattamento per eventi avversi			
- Diarrea	0,4	0,8	0,4
- Dispepsia	0,4	0,8	0,0
- Fastidio epigastrico	0,8	0,0	0,7
- Infarto del miocardio	0,4	0,4	0,7

* Determinati dal ricercatore come possibili, probabili o certi

da *Arthritis Rheum* 2000;43:978-87, modificato (44)

- l'incidenza di edema agli arti inferiori è risultata simile nei tre gruppi di trattamento: 3,9%, 1,9% e 3,4% rispettivamente nei gruppi rofecoxib 12,5 mg, rofecoxib 25 mg, e diclofenac 150 mg al giorno.

In definitiva, questo studio (44) ha dimostrato che rofecoxib e diclofenac presentano un profilo di efficacia (v. 5.1) e di sicurezza praticamente sovrapponibili.

In un altro studio di sei settimane su 809 pazienti con artrosi di anca o ginocchio, rofecoxib, 12,5 o 25 mg una volta al giorno, è stato confrontato con ibuprofene, 800 mg tre volte al giorno, o con placebo (45). In Tabella 3 sono riportati gli eventi indesiderati segnalati e l'interruzione del trattamento nei tre gruppi di pazienti.

Tabella 3. Eventi avversi in 809 pazienti con artrosi (anca - ginocchio) trattati per sei settimane con rofecoxib 12,5 mg/die (n=244), rofecoxib 25 mg/die (n=242), ibuprofene 2.400 mg/die (n=249), placebo (n=74). I valori sono espressi in percentuali di pazienti

	Rofecoxib 12,5 mg/die	Rofecoxib 25 mg/die	Ibuprofene 2.400 mg/die	Placebo
Eventi clinici avversi di qualsiasi tipo	50,8	53,3	51,8	41,9
Eventi clinici avversi di qualsiasi tipo correlati al farmaco	27,5	31,0	30,5	10,8
Eventi avversi più frequenti				
- Fastidio epigastrico	5,7	5,8	8,0	0,0
- Diarrea	4,5	5,0	5,2	4,1
- Nausea	2,9	6,6	3,6	1,4
Eventi avversi di qualsiasi tipo osservati in indagini di laboratorio	10,7	7,6	13,4	4,1
Interruzione del trattamento per eventi avversi	4,1	3,7	8,4	1,4

da *Arch Intern Med* 2000;**160**:1781-7, modificato (45)

In base ai dati riportati in Tabella 3, si osserva che:

- nei quattro gruppi di trattamento la percentuale di eventi avversi di qualsiasi tipo non differisce;
- gli eventi avversi di qualsiasi tipo correlati al farmaco sono sempre più frequenti nei trattamenti attivi rispetto al placebo;
- l'incidenza di eventi avversi che hanno determinato interruzione dello studio è maggiore nel gruppo ibuprofene.

È da segnalare che la variazione media del peso corporeo e della pressione del sangue è risultata simile in tutti i gruppi di trattamento.

In definitiva, l'elemento più rilevante che si osserva anche in questo studio (45) è che la percentuale di incidenza di eventi avversi di qualsiasi tipo e di eventi correlati al farmaco è simile nei tre gruppi di trattamento attivo.

Come è stato già riportato nel paragrafo 5.1, nel 1999 è stata pubblicata una meta-analisi di otto studi clinici finalizzata a valutare, oltre l'efficacia del trattamento, l'incidenza di eventi avversi a carico del tratto gastrointestinale superiore in 5.435 pazienti con artrosi, trattati con placebo, rofecoxib o FANS comparatori (ibuprofene, diclofenac, nabumetone) alla dose quotidiana massimale (46). I principali risultati emersi sono i seguenti:

- la percentuale di pazienti che hanno interrotto il trattamento nei 12 mesi presi in esame per un qualunque

evento clinico avverso è risultata pari al 9,4% nel gruppo trattato con rofecoxib e al 10,7% tra i trattati con FANS di confronto;

- la percentuale di pazienti che hanno sospeso il trattamento per un evento avverso gastrointestinale di qualsiasi tipo è stata, complessivamente, del 3,5% nei pazienti trattati rofecoxib e del 4,8% nei pazienti trattati con FANS di confronto;

- dopo un anno, l'incidenza cumulativa di complicazioni gastrointestinali maggiori (perforazione del tratto gastrointestinale superiore o ulcera sintomatica o ematemesi) è stata dell'1,3% nei pazienti trattati con rofecoxib e dell'1,8% in quelli trattati con FANS di confronto ($p = 0,046$). Il rischio relativo con rofecoxib vs un altro FANS è dunque pari a 0,51, ma l'intervallo di confidenza al 95% va da 0,26 a 1, il che significa che la differenza così espressa è ai limiti della significatività statistica;

- l'incidenza cumulativa a sei mesi di eventi avversi gastrointestinali di tipo dispeptico è risultata pari al 23,5% nei pazienti trattati con rofecoxib e del 25,5% in quelli trattati con FANS di confronto.

Due studi clinici randomizzati e in doppio cieco sono stati finalizzati a valutare l'incidenza di ulcere gastroduodenali (≥ 3 mm), da evidenziare all'endoscopia, rispettivamente in 742 e 775 pazienti trattati con rofecoxib (25 o 50 mg al giorno per sei mesi), o ibuprofene (2.400 mg al giorno per sei mesi), o placebo per tre

mesi (52,53). I risultati di questi studi sono riportati in Tabella 4. Appare evidente che, a tre mesi, il trattamento con rofecoxib, sia al dosaggio di 25 che di 50 mg al giorno, è comparabile al placebo per quanto riguarda l'incidenza di ulcere gastroduodenali ≥ 3 mm; a sei mesi si osserva una minore incidenza di tale evento,

statisticamente significativa, nei pazienti trattati con rofecoxib rispetto a quelli sottoposti a terapia con ibuprofene. I risultati di questi due studi sono peraltro difficili da interpretare, in quanto non è stata dimostrata alcuna correlazione tra lesioni endoscopiche e sintomi dispeptici (54).

Tabella 4. Incidenza cumulativa di ulcere evidenziate all'endoscopia in pazienti trattati con rofecoxib, ibuprofene e placebo

Autore (rif. biblio.)	Rofecoxib 25 mg/die	Rofecoxib 50 mg/die	Ibuprofene 2.400 mg/die	Placebo
Laine L (52)				
12 settimane *	4,1%	7,3%	27,7%	9,9%
24 settimane	6,0%	14,7%	45,8%	**
Hawkey C (53)				
12 settimane *	5,3%	8,8%	29,2%	5,1%
24 settimane *	9,9%	12,4%	46,8%	non applicabile

* End point principale
**Trattamento interrotto alla 16^a settimana in base al disegno dello studio

5.4. Sicurezza e tollerabilità di celecoxib

Gli effetti indesiderati derivanti dall'esperienza successiva alla commercializzazione di celecoxib in più di 5,3 milioni di pazienti trattati con il farmaco, ivi incluse le segnalazioni relative ad eventi molto rari ed isolati, senza alcun nesso di causalità, sono i seguenti (47):

- *frequenti* (incidenza $>1/100$ - $<1/10$): edema/ritenzione di liquidi, dolore addominale, diarrea, dispepsia (difficoltà digestive), flatulenza, capogiri, insonnia, faringite, rinite, sinusite, infezioni del tratto respiratorio superiore, rash (eruzioni);
- *non frequenti* (incidenza $>1/1.000$ - $<1/100$): anemia, ipertensione, palpitazioni, stipsi, eruttazione, gastrite, stomatite, vomito, visione offuscata, ipertonìa, parestesia, ansia, depressione, tosse, dispnea, orticaria, crampi degli arti inferiori, ronzii, spossatezza, infezioni del tratto urinario;
- *rari* (incidenza $<1/10.000$): leucopenia, trombocitopenia, ulcerazioni duodenali, gastriche ed esofagee, disfagia, perforazione intestinale, esofagite, melena, atassia, alopecia, fotosensibilità, alterazione del gusto.

Sono inoltre segnalati i seguenti eventi indesiderati di laboratorio:

- *non frequenti*: (incidenza $>1/1.000$ - $<1/100$): incremento di GPT e di GOT, aumento di creatininemia, azotemia, potassiemia (47).

I dati provenienti dall'esperienza successiva alla commercializzazione comprendono anche cefalea, nausea, artralgia e le seguenti segnalazioni di eventi molto rari ($<1/10.000$): reazioni allergiche gravi,

shock anafilattico, angioedema; pancitopenia; insufficienza cardiaca, infarto del miocardio; emorragia gastrointestinale, epatite; vasculite, miosite; stato confusionale; insufficienza renale acuta; broncospasmo; processi esfoliativi della cute, tra cui sindrome di Stevens-Johnson, epidermolisi necrotica, eritema multiforme (47).

Di seguito sono riportati in modo dettagliato i risultati di alcuni studi clinici su celecoxib per la parte concernente sicurezza e tollerabilità.

Come è stato riportato nel paragrafo 5.2, uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, della durata di 12 settimane, condotto su 1.003 pazienti con artrosi del ginocchio, ha valutato anche sicurezza e tollerabilità di celecoxib, alle dosi di 50, 100, 200 mg due volte al giorno, confrontandola con naprossene, 500 mg due volte al giorno, o con placebo (49).

Le percentuali di incidenza di eventi avversi sono riportate in Tabella 5.

I principali risultati di questo studio (49) dimostrano che:

- celecoxib appare sicuro e ben tollerato a tutti i dosaggi testati;
- l'incidenza di eventi avversi a livello epatico, renale, piastrinico e cutaneo nei tre gruppi celecoxib e nel gruppo naprossene è bassa e simile a quella osservata nel gruppo placebo;
- l'incidenza di eventi avversi sintomatici a livello gastrointestinale nei pazienti trattati con celecoxib è equiparabile a quella osservata nel gruppo trattato con naprossene, ed entrambe sono simili a quella del gruppo placebo.

Tabella 5. Incidenza di eventi avversi in 1.003 pazienti con artrosi del ginocchio trattati per 12 settimane con celecoxib 50 mg/bid (n=203), 100 mg/bid (n=197), 200 mg mg/bid (n=202), naprossene 500 mg/bid (n=198) e placebo (n=203). Tutti i numeri esprimono percentuali di pazienti

	Celecoxib 50 mg/bid	Celecoxib 100 mg/bid	Celecoxib 200 mg/bid	Naprossene 500 mg/bid	Placebo
Eventi clinici avversi di qualsiasi tipo	69	69	65	63	59
Interruzioni dovute a eventi avversi di qualsiasi tipo	9	16	10	8	8
Eventi avversi più frequenti					
- Cefalea	19	18	15	14	22
- Infezioni alle vie aeree superiori	11	13	13	17	11
- Dispepsia	11	10	10	12	8
- Diarrea	6	5	7	6	5
- Dolore addominale	4	4	7	6	4
Eventi avversi tratto gastrointestinale					
- totale (%)	28	27	24	32	22
- che hanno causato interruzione (%)	1	3	3	5	1
Eventi avversi renali					
- Edema periferico (%)	2	2	4	2	1
- Ipertensione (%)	<1	1	<1	0	<1

bid=due volte al giorno

da *Mayo Clin Proc* 1999;**74**:1095-105, modificato (49)

In un altro studio in doppio cieco, della durata di 12 settimane, 1.149 pazienti con artrite reumatoide sono stati randomizzati a trattamento con celecoxib, 100, 200 o 400 mg due volte al giorno, o con naprossene, 500 mg due volte al giorno, o con placebo (50). L'incidenza di eventi indesiderati osservata in questa indagine è riportata in Tabella 6.

I risultati di questo studio (50) evidenziano che:

- celecoxib appare ben tollerato a tutti i dosaggi testati;
- gli eventi avversi con la più alta percentuale di incidenza sia per celecoxib che per naprossene sono cefalea, infezione alle vie aeree superiori, dispepsia, diarrea e dolore addominale;

- l'incidenza complessiva di eventi avversi sintomatici a livello gastrointestinale (dispepsia, diarrea, dolore addominale, nausea e flatulenza) nei pazienti trattati con celecoxib (28% per 100 mg; 25% per 200 mg e 26% per 400 mg) è equiparabile a quella osservata nel gruppo trattato con naprossene (31%);
- l'incidenza di edemi periferici e di ipertensione è risultata bassa (0%-2%) e simile in tutti i gruppi di trattamento;
- nel corso dello studio è stato osservato un evento clinicamente significativo al tratto gastrointestinale (ulcera) in una donna di 80 anni trattata con naprossene.

Tabella 6. Incidenza di eventi avversi in 1.149 pazienti con artrite reumatoide trattati per 12 settimane con celecoxib 100 mg/bid (n=240), 200 mg/bid (n=235), 400 mg mg/bid (n=218), naprossene 500 mg/bid (n=225) e placebo (n=231). Tutti i dati sono presentati come percentuali di pazienti

	Celecoxib 100 mg/bid	Celecoxib 200 mg/bid	Celecoxib 400 mg/bid	Naprossene 500 mg/bid	Placebo
Eventi clinici avversi più comuni					
- Cefalea	16	18	14	16	23
- Infezioni alle vie aeree superiori	10	9	10	11	9
- Dispepsia	10	9	10	12	7
- Diarrea	5	6	7	4	3
- Dolore addominale	4	4	5	7	3
Eventi avversi tratto gastrointestinale					
- totale	28	25	26	31	19
- che hanno causato interruzione	1	3	3	5	1
Eventi avversi renali					
- Edema periferico	1	2	2	2	0
- Ipertensione	0	<1	<1	<1	<1
Totale eventi avversi	68	63	62	65	55
Totale eventi avversi che hanno causato interruzione	5	7	6	5	5

bid=due volte al giorno

da *JAMA* 1999;**282**:1921-8, modificato (50)

Questo stesso studio (50) ha inoltre valutato l'incidenza di ulcera gastroduodenale in pazienti che hanno completato lo studio di 12 settimane e si sono sottoposti ad esame endoscopico. Ulcera è stata osservata in:

4 pazienti su 99 del gruppo placebo:	4% (IC 95%: 0,1% ÷ 7,9%)
9 pazienti su 148 del gruppo celecoxib 100 mg/bid:	6% (IC 95%: 2,2% ÷ 10%)
6 pazienti su 145 del gruppo celecoxib 200 mg/bid:	4% (IC 95%: 2,2% ÷ 10%)
8 pazienti su 130 del gruppo celecoxib 400 mg/bid:	6% (IC 95%: 2,1% ÷ 10,4%)
36 pazienti su 137 del gruppo naprossene 500 mg/bid:	26% (IC 95%: 18,9% ÷ 33,7%)

All'indagine endoscopica appare pertanto evidente che l'incidenza di ulcera gastroduodenale non differisce tra gruppo placebo e gruppi di pazienti trattati con le tre diverse posologie di celecoxib e non esiste nei tre gruppi celecoxib una correlazione dose-risposta. L'incidenza di malattia ulcerosa nel gruppo di pazienti trattati con naprossene risulta invece significativamente più elevata di quella osservata in ciascuno degli altri gruppi di trattamento ($p < 0,001$).

I risultati di questo studio (50), peraltro ben condotto, sono stati per alcuni versi successivamente criticati (56). È stato innanzitutto rappresentato che un nuovo farmaco dovrebbe essere confrontato con il più efficace e meno tossico già esistente e che, rispetto al naprossene, esistono FANS meno gastrolesivi come ibuprofene e nabumetone. Viene inoltre sottolineato che, nel gruppo naprossene, si inizia il trattamento con 500 mg due volte al giorno, che è il massimo dosaggio iniziale raccomandato; ciò deve destare particolare preoccupazione, in quanto circa il 40% dei pazienti del gruppo sottoposto a questo FANS ha più di 60 anni e, pertanto, presenta un rischio di gastropatia da FANS tre volte maggiore. Oltre a ciò, viene rimarcato che una larga quota di pazienti trattati con naprossene ha risposto positivamente dopo 2-4 settimane, per cui era opportuna una riduzione del dosaggio giornaliero, il che probabilmente avrebbe determinato una minore incidenza di ulcere gastriche (56).

Uno studio randomizzato e in doppio cieco, oltre a confrontare l'efficacia di celecoxib, 200 mg due volte al giorno, rispetto a diclofenac a lenta cessione, 75 mg

due volte al giorno, in 655 pazienti con artrite reumatoide (v. par. 5.2), ne ha valutato il grado di sicurezza e la tollerabilità (51). Per quanto riguarda la tollerabilità (Tabella 7), eventi avversi a livello gastrointestinale, per la maggior parte lievi-moderati, sono stati segnalati da 159 pazienti in trattamento con diclofenac (48%) e da 118 in trattamento con celecoxib (36%). Il dolore addominale è risultato significativamente minore nel gruppo celecoxib rispetto al gruppo diclofenac, mentre l'incidenza degli altri eventi gastrointestinali non è risultata significativamente più elevata nel gruppo diclofenac rispetto ai pazienti trattati con celecoxib.

Questo studio ha inoltre evidenziato:

- 5 eventi avversi gastrointestinali seri in pazienti trattati con diclofenac (un'erosione gastrica multipla, un'ulcera gastrica, due gastriti, una stenosi intestinale) che hanno richiesto il ricovero in ospedale;
- 64 sospensioni del trattamento nel gruppo diclofenac (19%) e 34 nel gruppo celecoxib (10%) a causa di un evento avverso ($p < 0,001$);
- 51 sospensioni del trattamento nel gruppo diclofenac (16%) e 18 nel gruppo celecoxib (6%) per eventi avversi di tipo gastrointestinale ($p < 0,001$);
- 239 pazienti del gruppo diclofenac (73%) e 222 del gruppo celecoxib (68%) che hanno segnalato uno o più eventi avversi;
- 11 casi di edema periferico nel gruppo celecoxib (3%) e 5 nel gruppo diclofenac (2%);
- 4 casi di ipertensione nel gruppo celecoxib (1%) e 5 nel gruppo diclofenac (2%).

Tabella 7. Incidenza di eventi avversi in 655 pazienti con artrite reumatoide trattati per 24 settimane con celecoxib 200 mg/bid e diclofenac 75 mg/bid

	Celecoxib (n=326)	Diclofenac (n=329)
Diarrea	39 (12%)	46 (14%)
Dolore addominale	36 (11%)*	68 (21%)
Dispesia	32 (10%)	42 (13%)
Cefalea	30 (9%)	19 (6%)
Infezione alle vie aeree superiori	19 (6%)	30 (9%)
Nausea	15 (5%)	27 (8%)
Fatica	11 (3%)	16 (5%)
Vomito	6 (2%)	17 (5%)

* $p < 0,05$

bid = due volte al giorno

da *Lancet* 1999;354:2106-11, modificato (51)

Per quanto concerne la sicurezza (Tabella 8), un maggior numero di ulcere gastroduodenali è stato identificato all'esame endoscopico in pazienti in trattamento con diclofenac (15%) rispetto ai

pazienti in trattamento con celecoxib (4%). Un quadro simile è stato osservato relativamente ad altre lesioni gastroenterostinali meno gravi, quali l'erosione (51).

Tabella 8. Incidenza di ulcere gastroenterostinali in 430 pazienti con artrite reumatoide sottoposti a esame endoscopico trattati con celecoxib 200 mg/bid e diclofenac 75 mg/bid

	Celecoxib (n=212)	Diclofenac (n=218)	p
Pazienti con ulcera gastroduodenale	8 (4%)	33 (15%)	< 0,001
Pazienti con erosione, ulcera, o entrambe			
- Gastrica	38 (18%)	74 (34%)	< 0,001
- Duodenale	11 (5%)	23 (11%)	< 0,009

bid = due volte al giorno

Il sistema di farmacovigilanza australiano, riconosciuto come uno dei più efficienti nel mondo, ha di recente pubblicato un rapporto su reazioni avverse correlate all'impiego di celecoxib, il primo degli inibitori della COX-2 registrati in Australia. Da quando è entrato in commercio nell'ottobre 1999, e fino ad aprile 2000, la

farmacovigilanza di quel paese ha ricevuto 919 segnalazioni di reazioni avverse sospette da celecoxib (57).

La Figura 1 mostra il profilo di 869 segnalazioni di reazioni avverse inviate alla farmacovigilanza australiana in cui celecoxib è il solo farmaco sospettato di esserne la causa.

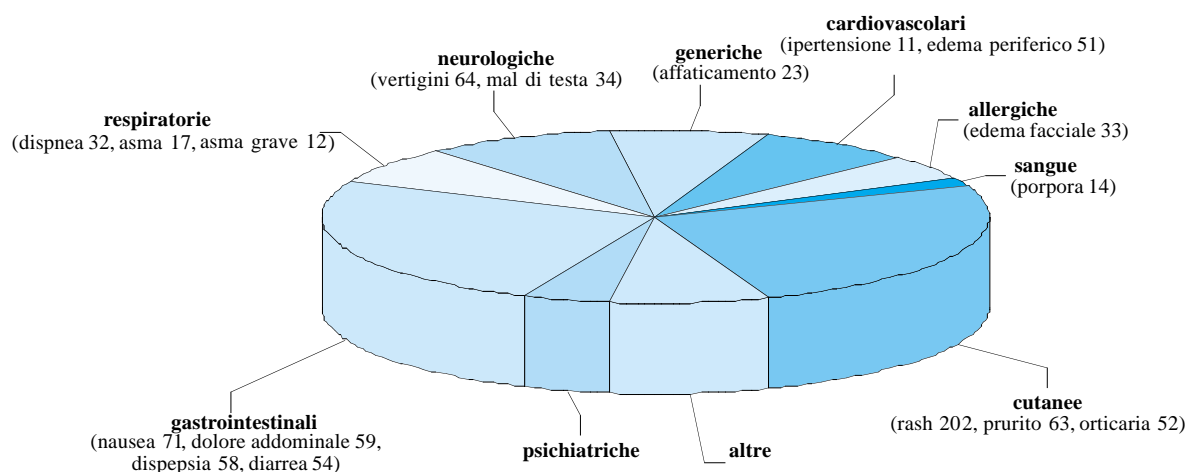


Figura 1. Profilo delle reazioni avverse del celecoxib

La Figura 1 mostra la proporzione di eventi avversi suddivisi nelle varie categorie: all'interno di esse, sono riportati quelli più comuni. Da *Australian Adverse Reactions Bulletin* 2000;19:6 (57).

Come si può osservare, le reazioni avverse più comuni sono quelle gastroenterostinali lievi (nausea, dolore addominale, dispepsia, diarrea), mentre relativamente poche sono le segnalazioni di eventi indesiderati gravi a livello gastroenterostinale superiore e inferiore (rispettivamente 31 e 28 segnalazioni). In

corso di terapia con celecoxib alcuni pazienti hanno presentato ulcera o sanguinamento. Sono pervenute inoltre nove relazioni di insufficienza renale acuta o di peggioramento di un'insufficienza renale cronica. Altri tipi di reazioni avverse sembrano essere di particolare rilievo nel trattamento con celecoxib.

- Esiste un'alta incidenza di rash/orticaria anche se le segnalazioni di eventi gravi, quali la sindrome di Stevens-Johnson (una segnalazione) o di eritema multiforme (2 segnalazioni), sono poche.

- Circa il 5% delle segnalazioni si riferisce ad altre forme di reazioni di ipersensibilità, compresi edema del volto o della lingua, angioedema (7 segnalazioni) e reazione anafilattoide (3 segnalazioni); segnalati anche casi di asma o di aggravamento di asma (57).
- È spesso segnalato edema periferico; 11 segnalazioni descrivono vari gradi di ipertensione (57).
- Vertigini e cefalea sono effetti indesiderati comunemente riportati.
- Celecoxib talora aumenta il Rapporto Normalizzato Internazionale (INR) in pazienti in trattamento con warfarin (7 segnalazioni).

Fatta eccezione per il tratto gastrointestinale, il profilo degli eventi avversi del celecoxib appare simile a quello dei FANS tradizionali (57).

Current problems in Pharmacovigilance è il bollettino ufficiale della UK Medicines Control Agency (MCA), organismo del Ministero della Sanità inglese competente in materia di farmaci. Nel mese di settembre, questo bollettino ha (tra l'altro) informato i medici sulle segnalazioni di eventi indesiderati pervenute alla MCA durante il primo anno di commercializzazione del rofecoxib in Inghilterra, da giugno 1999 a fine maggio 2000 (58). Rofecoxib è il primo COX-2 inibitore selettivo lanciato in Inghilterra, mentre celecoxib è entrato in commercio solo di recente.

È stato stimato che, durante tale periodo, sono state spedite 557.100 prescrizioni. All'agenzia sono pervenute 1.120 segnalazioni di reazioni avverse in cui è sospettata una correlazione con l'impiego di rofecoxib. Gli effetti indesiderati sono stati così suddivisi:

- *Gastrointestinali*. Corrispondono a circa la metà delle segnalazioni (554) e per l'84% sono rappresentate da nausea, dispepsia, diarrea e dolore addominale. Vi sono state 68 segnalazioni (12%) di complicazioni gastrointestinali maggiori: perforazione del tratto gastrointestinale superiore, ulcera, ematemesi. 44 pazienti con tali manifestazioni sono migliorati, 5 hanno avuto esito letale. Oltre i due terzi (69%) dei pazienti con complicazioni gastrointestinali maggiori avevano oltre 65 anni di età.
- *Cardiovascolari*. Sono pervenute 177 segnalazioni, di cui 101 hanno riferito edema, 31 ipertensione, 19 palpitazione. Segnalati 15 casi di insufficienza cardiaca o di aggravamento di insufficienza cardiaca (con tre esiti letali). Sono pervenute infine 9 segnalazioni di infarto del miocardio (tre fatali). Nella maggioranza dei casi i pazienti presentavano fattori di rischio di malattia cardiovascolare.
- *Psichiatrici*. Sono state riportate: depressione (28 segnalazioni), confusione (14), allucinazioni (11). La maggior parte dei pazienti è migliorata dopo l'interruzione del farmaco.
- *Altri*. Sono state riportate reazioni avverse osservate con altri FANS: angioedema (35 segnalazioni), broncospasmo o esacerbazioni di asma (25), insufficienza renale (16), funzione epatica anormale (12), rash, compresa una segnalazione di sindrome di Stevens Johnson e 2 di eritema multiforme.

5.5 Inibitori selettivi della COX-2 e funzionalità renale

Di recente sono stati pubblicati i risultati di uno studio comparativo (32) finalizzato a valutare l'effetto dell'inibizione della COX-2 sulla funzionalità renale in soggetti anziani (età compresa tra 60 e 80 anni) sottoposti a dieta a basso contenuto di sale. Sono stati previsti tre gruppi di pazienti trattati rispettivamente con rofecoxib, indometacina, placebo. In confronto a placebo, singole dosi di rofecoxib (250 mg) e indometacina (75 mg) hanno ridotto la quota di filtrazione glomerulare rispettivamente di 0,23 mL/s ($p < 0,001$) e 0,18 mL/s ($p = 0,003$). Dopo trattamento con dosi multiple di rofecoxib, 12,5 mg/die o 25 mg/die, e di indometacina 50 mg tre volte al giorno, si sono osservate invece riduzioni del tasso di filtrazione glomerulare rispettivamente di 0,14 mL/s ($p = 0,019$), 0,13 mL/s ($p = 0,029$) e 0,10 mL/s ($p = 0,086$). Meno pronunciate sono apparse le variazioni della *clearance* della creatinina e dei valori sierici ed urinari di sodio e potassio. Tutto ciò dimostra che le COX-2 svolgono un ruolo importante a livello renale e che gli effetti della loro inibizione selettiva da parte dei coxib si mostrano simili a quelli che si osservano con i FANS non selettivi (32). In definitiva, i COX-2 inibitori possono ridurre il flusso ematico renale, provocare ritenzione idrica e causare insufficienza renale, specie negli anziani. Una ridotta funzionalità renale o un ridotto volume intravascolare effettivo dovuti a terapia diuretica, cirrosi o scompenso cardiaco congestizio, aumentano il rischio di tossicità renale da COX-2 inibitori (o da FANS tradizionali).

5.6 Inibitori selettivi della COX-2 e altri problemi relativi alla sicurezza d'impiego

Prima di prescrivere un inibitore selettivo della COX-2 è molto importante documentarsi attentamente su "Controindicazioni", "Precauzioni", "Interazioni", "Avvertenze", riportate nella scheda tecnica specifica di rofecoxib e celecoxib.

6. Classificazione SSN

Le specialità medicinali a base di celecoxib (Artilog, Artrid, Celebrex, Solexa) e rofecoxib (Arofex, Vioxx) sono state classificate in fascia A con nota CUF 66 nelle seguenti confezioni:

Celecoxib:

20 capsule da 200 mg e 40 capsule da 100 mg;

L. 53.300, entrambe le confezioni.

Rofecoxib:

14 compresse da 12,5 mg e 14 compresse da 25 mg;

L. 44.800, entrambe le confezioni; 150 ml sospensione orale 12,5 mg/5ml e 150 ml sospensione orale 25 mg/5ml: L. 96.000, entrambe le confezioni.

Conclusioni

a) Le conclusioni degli studi clinici

Sugli inibitori selettivi della COX-2 sono già apparsi in letteratura alcune revisioni (23,59,60) e molti editoriali (61-65), a dimostrazione dell'attenzione e dell'interesse farmacologico e clinico che questa nuova classe di farmaci sta sollevando. Già i titoli di alcuni di essi:

- Gli inibitori della ciclossigenasi-2 apportano benefici simili a quelli dei farmaci antinfiammatori non steroidei tradizionali con minore tossicità gastrointestinale? (59);
- Inibitori dell'enzima ciclossigenasi-2: il loro ruolo in terapia (60);
- FANS scarsamente attivi sulla COX-1: l'entusiasmo è giustificato? (61);
- Inibitori selettivi della ciclossigenasi-2: l'acqua si sta facendo torbida? (62);
- Inibitori selettivi della ciclossigenasi-2: panacea o fuoco di paglia? (64);
- Inibitori della COX-2: - pallottole magiche o semplicemente mortali? (64).
- Moderare l'entusiasmo per gli inibitori della COX-2 (65);

sottolineano, da un lato, l'avanzamento che gli inibitori della COX-2 possono rappresentare per la medicina, dall'altro, i molti dubbi e i tanti quesiti relativi al loro ruolo nella pratica clinica reale. Com'è stato riportato in precedenza, le domande traggono origine dalla complessità e complementarietà delle azioni biologiche delle due isoforme enzimatiche e dalla poca chiarezza tuttora esistente su molta di tale materia.

Anche se i dati finora disponibili sull'efficacia degli inibitori selettivi della COX-2 sono ancora piuttosto limitati, i maggiori quesiti che pongono non riguardano questo particolare aspetto farmacologico-clinico. Il dato di fatto sinora appurato è che essi, al massimo, sono efficaci quanto i FANS tradizionali.

Se i coxib apportano benefici clinici, questi dovrebbero consistere in un più favorevole profilo di tossicità e tollerabilità. Sotto

questo aspetto, al momento si possono formulare le considerazioni di seguito riportate, derivate dagli studi clinici sin qui eseguiti:

- FANS tradizionali e FANS inibitori selettivi della COX-2 determinano un'incidenza di eventi avversi sintomatici a livello gastrointestinale (dispepsia, diarrea, dolore addominale, nausea, ecc.) praticamente simile: se qualche vantaggio si osserva a favore dei coxib esso è clinicamente modesto, statisticamente poco o per nulla significativo.
- L'incidenza di ulcera sintomatica o di altre complicazioni gastrointestinali maggiori non mostra, in generale, differenze di rilievo tra gruppi di pazienti sottoposti a FANS tradizionali e pazienti sottoposti a inibitori selettivi della COX-2.
- Il numero percentuale di pazienti sottoposti a FANS tradizionali o ad inibitori selettivi di COX-2 che interrompono il trattamento per eventi avversi di qualsiasi tipo, o per un evento avverso gastrointestinale, risulta sostanzialmente simile nei due gruppi.
- Il maggior beneficio osservato nei pazienti trattati con rofecoxib o celecoxib è una riduzione significativa di piccole ulcere superficiali, documentate all'endoscopia, osservate di frequente nello stomaco e duodeno di pazienti sottoposti a FANS tradizionali; tali lesioni di solito sono asintomatiche.
- Il principale quesito che allora si pone è se le lesioni gastriche di piccole dimensioni, endoscopicamente documentate, prodotte dai FANS in percentuale significativamente maggiore dei coxib (circa il 25% in più), abbiano rilevanza sul piano clinico, vale a dire possano provocare ulteriori complicanze più gravi (emorragie e perforazioni gastrointestinali).
- A questa domanda potranno rispondere ulteriori studi clinici e, soprattutto, un attento utilizzo dei coxib nella pratica generale. Oltre a confermare o meno la loro minore tossicità a livello gastrointestinale rispetto ai

FANS tradizionali, si dovrà anche meglio documentare il grado di sicurezza e tollerabilità a carico di altri tessuti, organi e apparati.

- È da tenere ben presente, infatti, che restano molti dubbi ed interrogativi circa la sicurezza degli inibitori selettivi della COX-2 nell'insufficienza renale, nella malattia infiammatoria intestinale, nelle fasi di cicatrizzazione di lesioni gastrointestinali, nella malattia vascolare e in numerosi altri processi organici, sia in condizioni di salute che di malattia.

b) Quando utilizzare gli inibitori selettivi della COX-2

Come tutti i nuovi prodotti, anche gli inibitori selettivi della COX-2, al loro apparire, hanno suscitato molto interesse ed entusiasmo, spesso provocati da parti interessate. Tuttavia, il profilo reale di efficacia e sicurezza di tali farmaci potrà essere chiarito solo in seguito a un loro impiego su vaste popolazioni, dopo un sufficiente periodo di tempo. Fintantoché non avranno dimostrato di essere mezzi sicuri e vantaggiosi per ottenere effetti antinfiammatori ed analgesici efficaci, riducendo nel contempo gli eventi avversi gastrointestinali senza provocare effetti dannosi a carico di altri tessuti od organi, è necessario che l'entusiasmo iniziale verso tali prodotti venga prudentemente temperato (61). Il problema clinico chiave è se la riduzione delle complicazioni ulcerose è sufficientemente grande da rendere opportuna la prescrizione di un coxib al posto di un FANS non selettivo: la decisione dipende soprattutto dal rischio che i singoli individui presentano di sviluppare una patologia ulcerosa in seguito ad assunzione di un FANS tradizionale (61).

Il problema del costo degli inibitori della COX-2 appare particolarmente rilevante e non può essere sottaciuto, specie in un tempo di risorse limitate in sanità. Bisogna tenere presente che il costo medio giornaliero di una terapia con

FANS tradizionali supera di poco le 1.000 lire (valore ponderato), che con gli inibitori selettivi della COX-2 passa a oltre 3.000 lire, e che il mercato attuale complessivo dei FANS tradizionali si aggira intorno ai 1.000 miliardi. Tra l'altro, al momento, resta tutta da dimostrare una sostanziale riduzione dell'uso di gastroprotettori o di farmaci inibitori di pompa o anti-H₂, molto spesso somministrati insieme ai FANS tradizionali.

Tenuto presente tutto ciò, si suggeriscono le valutazioni di seguito riportate prima di decidere la prescrizione di un inibitore della COX-2.

- In pazienti con artrite reumatoide e senza fattori di rischio di gravi disturbi gastrici da FANS (v. Tabella 1), la probabilità di sviluppare una complicazione ulcerosa con l'assunzione di tali farmaci è solo dello 0,4% (66); ipotizzando, ad esempio, che gli inibitori della COX-2 evitino l'insorgenza di tale evento nel 50% circa di pazienti che assumono FANS tradizionali (riducendo il rischio allo 0,2%), dovrebbero essere trattati 500 pazienti a basso rischio per prevenire una sola complicanza ulcerosa grave (61).
- I pazienti ad alto rischio di ulcera peptica (v. Tabella 1), ad esempio quelli con 75 o più anni di età e storia pregressa di ulcera e sanguinamento, presentano un'incidenza di eventi avversi gastrointestinali gravi del 5% se sottoposti a FANS tradizionali (66): in questo caso, ipotizzando ancora che un inibitore selettivo della COX-2 riduca del 50% il rischio (portandolo al 2,5%), dovranno essere trattati 40 pazienti con tale farmaco per prevenire una complicazione ulcerosa (61).
- Il trattamento dell'artrosi è sintomatico, mira alla riduzione del

dolore e al mantenimento della funzionalità delle articolazioni e utilizza, in prima battuta, tecniche fisiche (kinesiterapia, calore, riduzione del peso, ecc.). Quando si ritiene necessario un trattamento farmacoterapico per via sistemica, il farmaco di scelta resta il paracetamolo: a dosi corrette, vale a dire fino a 4 grammi al giorno nell'adulto suddivisi nel corso della giornata, i benefici che apporta superano nettamente i rischi. Se l'effetto antalgico è insufficiente, si possono utilizzare FANS tipo acido acetilsalicilico o ibuprofene a bassi dosaggi o un'associazione paracetamolo + codeina, per via orale. È giustificato il ricorso ad antalgici del gruppo dei FANS a dosi elevate, per via orale e per brevi periodi, solo in caso di insuccesso del paracetamolo o dei FANS a basso dosaggio. Un uso improprio degli inibitori della COX-2 è anti-economico e non basato su dimostrazioni attendibili, non essendo stati condotti studi di raffronto diretto con antidolorifici puri.

- In corso di artrosi, la terapia antinfiammatoria è utile solo nelle rare fasi flogistiche della malattia. Durante queste fasi la terapia con FANS andrà fatta a dosi adeguate e per un tempo appropriato (di solito per non meno di 10-15 gg) a ridurre la flogosi.
- Quando l'obiettivo della terapia è la risoluzione di una condizione infiammatoria, va valutata la patologia specifica che ne è all'origine decidendo il trattamento più opportuno caso per caso. Ad esempio, in pazienti con una malattia infiammatoria cronica quale l'artrite reumatoi-

de, è opportuno considerare i possibili benefici ottenibili con i farmaci antireumatici a lenta azione (sali d'oro per via intramuscolare, penicillamina, sulfasalazina, metotrexate, ecc.). I FANS, che forniscono una parziale remissione dei sintomi, non devono essere preferiti a questi prodotti e ad una corretta economia articolare.

- In pazienti ad alto rischio di gastropatie, un inibitore selettivo della COX-2 rappresenta un'utile alternativa ad una terapia combinata FANS tradizionale e farmaco gastroprotettivo. In pazienti a basso rischio è invece difficile giustificare l'impiego di un farmaco tre volte più costoso di un altro egualmente efficace, specialmente per terapie di breve periodo.
- L'impiego generalizzato degli inibitori della COX-2 in sostituzione dei FANS tradizionali non ha senso e non è giustificato fino a che non saranno chiariti i tanti dubbi che tuttora persistono, specie sul versante della sicurezza d'impiego. Al presente, restano ancora da dimostrare i vantaggi che dovrebbe determinare il loro uso, soprattutto se prolungato nel tempo, in termini di efficacia/costo per riduzione di morbidità, ospedalizzazione e mortalità correlate ad ulcera (59).
- I pazienti ad alto rischio di gravi complicazioni gastrointestinali (ad esempio, quelli con storia di ulcera o di sanguinamento), e che sono obbligati ad assumere un FANS, probabilmente rappresentano il gruppo che trarrà il maggior vantaggio, in termini di efficacia/costo, dall'impiego di un inibitore della COX-2.

*Al momento della consegna per la pubblicazione di questo numero del Bollettino d'Informazione sui Farmaci, al Comitato di Redazione è giunta comunicazione della presentazione, nel corso del Congresso Annuale Europeo di Reumatologia (Nizza, giugno 2000), di due studi sui coxib: **VIGOR** (Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research) e **CLASS** (Celecoxib Long-Term Arthritis Safety Study). Una valutazione di tali studi sarà presentata in un prossimo numero del Bollettino.*

1. Vane JR. Inhibition of prostaglandins synthesis as a mechanism of action of aspirin-like drugs. *Nature* 1971;**231**:232-5.
2. Masferrer JL et al. Selective regulation of cellular cyclooxygenase by dexamethasone and endotoxin in mice. *J Clin Invest* 1990;**86**:1375-9.
3. Sano H et al. In vivo cyclooxygenase expression in synovial tissues of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis and rats with adjuvant and streptococcal cell wall arthritis. *J Clin Invest* 1992;**89**:97-108.
4. Xie W et al. Expression of a mitogen-responsive gene encoding prostaglandin synthase is regulated by mRNA splicing. *Proc Natl Acad Sci-USA* 1991;**88**:2692-6.
5. Kujubu DA et al. TIS10, a phorbol ester tumor promoter-inducible mRNA from Swiss 3T3 cells, encodes a novel prostaglandin synthase/cyclooxygenase homologue. *J Biol Chem* 1991;**266**:12866-72.
6. McCarthy CJ et al. Cyclooxygenase-2 expression in gastric antral mucosa before and after eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 1999;**94**:1218-23.
7. Mizuno H et al. Induction of cyclooxygenase-2 in gastric mucosal lesions and its inhibition by the specific antagonist delays healing in mice. *Gastroenterology* 1997;**112**:387-97.
8. Jackson LM. COX-2 selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs: do they really offer any advantages? *Drugs* 2000;**59**:1207-16.
9. Schmassmann A et al. Effects of inhibition of prostaglandin endoperoxide synthase-2 in chronic gastro-intestinal ulcer models in rats. *Br J Pharmacol* 1998;**123**:795-804.
10. Hawkey CJ et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-induced Ulcer Management (OMNIUM) Study Group. *N Engl J Med* 1998;**338**:727-34.
11. Reuter BK et al. Exacerbation of inflammation-associated colonic injury in rat through inhibition of cyclooxygenase-2. *J Clin Invest* 1996;**98**:2076-85.
12. Crofford LJ et al. Basic biology and clinical application of specific cyclooxygenase-2 inhibitors. *Arthritis Rheum* 2000;**43**:4-13.
13. Wong SCY et al. Induction of cyclooxygenase-2 and activation of nuclear factor-kB in myocardium of patients with congestive heart failure. *Circulation* 1998;**98**:100-3.
14. Wu KK. Cyclooxygenase-2 induction in congestive heart failure: friend or foe? *Circulation* 1998;**98**:95-6.
15. Crofford LJ et al. Thrombosis in patients with connective tissue diseases treated with specific cyclooxygenase 2 inhibitors. A report of four cases. *Arthritis Rheum* 2000;**43**:1891-6.
16. DuBois RN et al. Cyclooxygenase in biology and disease. *FASEB J* 1998;**12**:1063-73.
17. Tsujii M et al. Alterations in cellular adhesion and apoptosis in epithelial cells overexpressing prostaglandin endoperoxide synthase 2. *Cell* 1995;**83**:493-501.
18. Tsujii M et al. Cyclooxygenase regulated angiogenesis induced by colon cancer cells. *Cell* 1998;**93**:705-16.
19. Lim H et al. Multiple female reproductive failures in cyclooxygenase 2-deficient mice. *Cell* 1997;**91**:197-208.
20. Sirois J et al. The late induction of prostaglandin G/H synthase in equine preovulatory follicles supports its role as a determinant of the ovulatory process. *Endocrinology* 1997;**138**:4427-34.
21. Richards JS. Sounding the alarm: does induction of the prostaglandin endoperoxide synthase-2 control the mammalian ovulatory clock? *Endocrinology* 1997;**138**:4047-8.
22. Chakraborty I et al. Developmental expression of the cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 genes in the peri-implantation mouse uterus and their differential regulation by the blastocyst and ovarian steroids. *J Mol Endocrinol* 1996;**16**:107-22.
23. Hawkey CJ. COX-2 inhibitors. *Lancet* 1999;**353**:307-14.
24. Kawaguchi H et al. The role of prostaglandins in the regulation of bone metabolism. *Clin Orthop* 1995;**313**:36-46.
25. Pilbeam CC et al. Differential effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on constitutive and inducible prostaglandin G/H synthase in cultured bone cells. *J Bone Miner Res* 1997;**12**:1198-203.
26. Forwood MR. Inducible cyclooxygenase (COX-2) mediates the induction of bone formation by mechanical loading in vivo. *J Bone Miner Res* 1996;**11**:1688-93.
27. Sorli CH et al. Basal expression of the cyclooxygenase-2 and nuclear factor-interleukin 6 are dominant and coordinately regulated by interleukin 1 in the pancreatic islet. *Proc Natl Acad Sci-USA* 1998;**95**:1788-93.
28. Ermert et al. Cyclooxygenase isoenzyme localization and mRNA expression in rat lungs *Am J Respir Cell Mol Biol* 1998;**18**:479-88.
29. Yagamata K et al. Expression of a mitogen-inducible cyclooxygenase in brain neurons: regulation by synaptic activity and glucocorticoids. *Neuron* 1993;**11**:371-86.
30. Harris RC et al. Cyclooxygenase-2 is associated with the macula densa of rat kidney and increases with salt restriction. *J Clin Invest* 1994;**94**:2504-10.
31. Ehrich EW et al. Effect of specific COX-2 inhibition in osteoarthritis of the knee: a 6-week double-blind, placebo-controlled, pilot study of rofecoxib. *J Rheumatol* 1999;**26**:2438-47.
32. Swann SK et al. Effect of cyclooxygenase-2 inhibition on renal function in elderly persons receiving a low-salt diet. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000;**133**:1-9.
33. Dinchuk JE et al. Renal abnormalities and an altered inflammatory response in mice lacking cyclooxygenase II. *Nature* 1995;**378**:406-9.
34. Bishop-Bailey D et al. Induction of cyclooxygenase-2 in human saphenous vein and internal mammary artery. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;**17**:1644-8.
35. McAdams BF et al. Systematic biosynthesis of prostacyclin by cyclooxygenase (COX)-2: the human pharmacology of selective inhibitor of COX-2. *Proc Natl Acad Sci-USA* 1999;**96**:272-7.
36. Baker CS et al. Cyclooxygenase-2 is widely expressed in atherosclerotic lesions affecting native and transplanted human coronary arteries and co-localizes with inducible nitric oxide synthase and nitrotyrosine particularly in macrophage. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;**19**:646-55.
37. Wallace JL. Distribution and expression of cyclooxygenase (COX) isoenzymes, their physiological roles, and the categorization of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). *Am J Med* 1999;**107**:11S-16S.
38. Siegle I et al. Expression of cyclooxygenase 1 and cyclooxygenase 2 in human synovial tissue: differential elevation of cyclooxygenase 2 in inflammatory joint diseases. *Arthritis Rheum* 1998;**41**:122-9.
39. Gretzer B et al. Effects of diclofenac and L-745337, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, on prostaglandin E2 formation in tissue from human colonic mucosa and chronic bursitis. *Gastroenterology* 1998;**114**:A139 (Abstr.).

40. Gilroy DW et al. Differential effects of inhibitors of cyclooxygenase (cyclooxygenase 1 and cyclooxygenase 2) in acute inflammation. *Eur J Pharmacol* 1998;**355**:211-7.
41. Willoughby DA et al. COX-1, COX-2, and COX-3 and the future treatment of chronic inflammatory disease. *Lancet* 2000;**355**:646-8.
42. Decreto AIC/UAC n. 455 del 19/06/2000. *Supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale* n. 153 del 03/07/2000; v. anche scheda tecnica delle specialità in oggetto.
43. Ehrlich EW et al. Effect of specific COX-2 inhibition in osteoarthritis of the knee: a 6 week double blind, placebo controlled pilot study of rofecoxib. Rofecoxib Osteoarthritis Pilot Study Group. *J Rheumatol* 1999;**26**:2438-47.
44. Cannon GW et al. Rofecoxib, a specific inhibitor of cyclooxygenase 2, with clinical efficacy comparable with that of diclofenac sodium: results of a one-year, randomized, clinical trial in patients with osteoarthritis of the knee and hip. *Arthritis & Rheumatism* 2000;**43**:978-87.
45. Day R et al. A Randomized trial of the efficacy and tolerability of the COX-2 inhibitor rofecoxib vs ibuprofen in patients with osteoarthritis. *Arch Intern Med* 2000;**160**:1781-7.
46. Langman MJ et al. Adverse upper gastrointestinal effects of rofecoxib compared with NSAIDs. *JAMA* 1999;**282**:1929-33.
47. Decreto AIC/UAC n. 409 del 04/08/2000. *Supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale* n. 209 del 07/09/2000.
48. Simon LS et al. Preliminary study of the safety and efficacy of SC-58635, a novel cyclooxygenase 2 inhibitor: efficacy and safety in two placebo-controlled trials in osteoarthritis and rheumatoid arthritis, and studies of gastrointestinal and platelet effects. *Arthritis Rheum* 1998;**41**:1591-602.
49. Bensen WG et al. Treatment of osteoarthritis with celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor: a randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc* 1999;**74**:1095-105.
50. Simon LS et al. Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;**282**:1921-8.
51. Emery P et al. Celecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis: randomised double-blind comparison. *Lancet* 1999;**354**:2106-11.
52. Laine L et al. A randomized trial comparing the effect of rofecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, with that of ibuprofen on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis. Rofecoxib Osteoarthritis Endoscopy Study Group. *Gastroenterology* 1999;**117**:776-83.
53. Hawkey C et al. Comparison of the effect of rofecoxib (a cyclooxygenase 2 inhibitor), ibuprofen, and placebo on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The Rofecoxib Osteoarthritis Endoscopy Multinational Study Group. *Arthritis Rheum* 2000;**43**:370-7.
54. Rofecoxib – Un antalgique AINS décevant. *La Revue Prescrire* 2000;**208**:483-8.
55. Wolfe MM et al. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1999;**340**:1888-99.
56. Fernandez H et al. Cyclooxygenase 2 selective agents and upper gastrointestinal disease. *JAMA* 2000;**283**:1961 [letter].
57. Celecoxib: early Australian reporting experience. *Australian Adverse Reactions Bulletin* 2000;**19**:6.
58. Rofecoxib (Vioxx). *Current Problems in Pharmacovigilance* 2000; **26**:13.
59. Feldman M et al. Do cyclooxygenase-2 inhibitors provide benefits similar to those of traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs, with less gastrointestinal toxicity? *Ann Intern Med* 2000;**132**:134-43.
60. Noble SL et al. Cyclooxygenase-2 enzyme inhibitors: place in therapy. *Am Fam Physician* 2000;**61**:3669-76.
61. Peterson WL et al. COX-1-sparing NSAIDs: is the enthusiasm justified? *JAMA* 1999;**282**:1961-3.
62. Wallace JL. Selective COX-2 inhibitors: is the water becoming muddy? *Trends Pharmacol Sc* 1999;**20**:4.
63. Beejay U et al. Cyclooxygenase 2 selective inhibitors: panacea or flash in the pan? *Gastroenterology* 1999;**117**:1002-5.
64. COX-2 inhibitors – Magic bullets or merely mortal? *Harvard Health Letter* 2000;**25**:4.
65. Nuovo J. Tempering the enthusiasm for COX-2 inhibitors. *Am Fam Physician* 2000;**61**:3560-3.
66. Silverstein FE et al. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1995;**123**:241-9.