

# Terapia antinfiammatoria e rischio cardiovascolare: cosa fare?

## *Antinflammatory therapy and cardiovascular risk: a consensus view*

D. Gatti<sup>1</sup>, S. Adami<sup>2</sup>, B. Canesi<sup>2</sup>, MA. Cimmino<sup>2</sup>, O. Della Casa<sup>2</sup>, M. Del Tacca<sup>2</sup>,  
C. Klersy<sup>3</sup>, G. Leardini<sup>2</sup>, P. Patrignani<sup>4</sup>, L. Punzi<sup>2</sup>, S. Bombardieri<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Cattedra di Reumatologia, Università di Verona; <sup>2</sup>Centro Studi SIR;

<sup>3</sup>Dipartimento di Biometria ed Epidemiologia Clinica, IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia;

<sup>4</sup>Cattedra di Farmacologia, Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento, Università "G. d'Annunzio" di Chieti

### EVENTI CARDIO-VASCOLARI E COXIB

**F**in dalla loro scoperta, circa 40 anni fa, i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) hanno rappresentato una delle classi di farmaci più utilizzate. Grazie a loro è radicalmente migliorata la capacità di controllare flogosi e dolore sia acuti che cronici.

L'efficacia di questi farmaci, specialmente quando assunti cronicamente, si è sempre scontrata con un basso profilo di sicurezza specie a carico dell'apparato gastrointestinale superiore. Si stima che circa l'1% degli utilizzatori di FANS sviluppino lesioni gastro-duodenali importanti (sanguinamento e perforazione) per le quali si deve ricorrere a cure ospedaliere. Malgrado la bassa percentuale di rischio, la vasta diffusione d'uso degli antinfiammatori rende la gastropatia da FANS una causa molto frequente di ospedalizzazione e morte negli USA (1).

Allo scopo di ridurre la tossicità gastrointestinale dei FANS sono stati sviluppati gli inibitori selettivi della ciclo-ossigenasi (COX)-2 (coxib) - che non inibiscono l'attività della isoforma COX-1 coinvolta nella biosintesi di prostanoidei citoprotettivi per la mucosa gastrica e del trombossano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) pro-aggregante le piastrine. Il migliore

profilo di sicurezza gastrointestinale dei coxib potrebbe consentire un loro uso prolungato così portando ad un più facile controllo di molte malattie soprattutto reumatiche.

Tuttavia nel corso dello sviluppo clinico di questi farmaci è inaspettatamente emerso un incremento significativo del rischio cardiovascolare (CV). I primi dubbi su un possibile effetto protrombotico sia del celecoxib (2) che del rofecoxib (3) erano già stati espressi nel 1999. Tuttavia i primi dati clinici relativi ad un potenziale aumento del rischio CV sono emersi dallo studio VIGOR (VIOXX and Gastrointestinal Outcomes Research) (4) che confrontava la tollerabilità gastrointestinale di rofecoxib (50 mg/die) rispetto al naprossene (1000 mg/die) in pazienti affetti da artrite reumatoide. Lo studio ha dimostrato la maggior tollerabilità gastrica del rofecoxib, ma anche un rischio 4 volte superiore di infarto del miocardio nei pazienti trattati con rofecoxib. Questa differenza evidenza fu attribuita (4) ad un potenziale effetto "protettivo" del naprossene piuttosto che ad un effetto specifico del coxib. In effetti studi di farmacologia clinica avevano evidenziato che il naprossene, un FANS non selettivo con una lunga emivita plasmatica, inibisce l'enzima COX-1 piastrinico in modo comparabile all'aspirina (acido acetil salicilico, ASA) - anche se solo in alcuni soggetti per la sua interazione reversibile con la COX-1 (5) anche se solo in particolari categorie di pazienti (5-8). Veniva inoltre sottolineato che la maggior parte degli eventi avversi cardiaci si era verificata in una popolazione ad elevato rischio, mentre tra i soggetti a basso rischio CV la differenza tra placebo e rofecoxib non

*Indirizzo per la corrispondenza:*

Dott. Davide Gatti  
Riabilitazione Reumatologica  
Università di Verona  
Ospedale Valeggio sul Mincio  
37067 Verona  
E-mail: davide.gatti@univr.it

era significativa. Poiché nello studio VIGOR non era consentita l'assunzione di dosi anti-aggreganti di aspirina, la conclusione implicita era che il problema avrebbe potuto essere facilmente risolto nella pratica clinica incoraggiando i pazienti cui veniva prescritto rofecoxib e con elevato rischio CV a non sospendere la terapia con aspirina. Il problema si è riproposto in maniera eclatante nello studio APPROVe (Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx) (9) condotto su pazienti con storia di adenomi del colon. Il trial è stato infatti precocemente interrotto quando è emerso che rofecoxib raddoppiava, rispetto al placebo, il rischio di eventi CV maggiori (RR= 1,92; i.c.: 1,19-3,11). In questo caso i risultati non lasciavano adito a dubbi interpretativi e la loro comunicazione al pubblico nel settembre 2004 coincise con l'annuncio da parte della Merck Sharpe & Dhome del ritiro dal commercio di VIOXX.

Dopo la comunicazione dei risultati dello studio APPROVe si sono resi disponibili una serie di altri dati provenienti da studi randomizzati e controllati o da studi epidemiologici (riassunti brevemente nelle tabelle I e II) che hanno fatto intuire che il ridotto profilo di sicurezza CV può riguardare anche altri inibitori della COX-2.

Uno studio analogo ad APPROVe, svolto su pazienti affetti da adenomatosi del colon, è stato condotto anche con il celecoxib (200 o 400 mg 2 volte al giorno). Il confronto con la popolazione che aveva assunto placebo ha evidenziato di nuovo un aumento del rischio CV di quasi 3 volte (RR 2,8, i.c. 1,3-6,3) (10).

Un aumento rilevante del rischio CV rispetto al placebo è stato documentato anche con l'uso del valdecoxib (e del suo profarmaco parecoxib) in pazienti sottoposti ad intervento di by-pass coronarico (11). Alcuni studi non evidenziano un aumento significativo del rischio CV (Tabb. I, II), ma ciò può semplicemente riflettere una potenza statistica inadeguata (popolazione a basso rischio, basso numero globale di eventi).

I dati disponibili consentono di formulare le seguenti ipotesi interpretative:

Anche se in proporzioni diverse, nessun coxib sembra essere esente da un aumento del rischio CV. L'effetto è verosimilmente dose dipendente. Dalla meta-analisi di Wayne (12) il rischio CV associato all'uso del rofecoxib era significativo solo con dosaggi superiori a 25 mg. Tuttavia nello studio APPROVe l'effetto negativo sul rischio CV è risultato evidente alla dose di 25 mg/die.

Non è chiaro se il rischio CV sia legato al tempo

di esposizione al farmaco. Un effetto immediato dovrebbe accompagnarsi ad una precoce divergenza delle curve di incidenza cumulativa di eventi CV. Nello studio APPROVe le due curve di incidenza degli eventi CV sembrano separarsi solo dopo 18 mesi e la differenza tra rofecoxib e placebo diviene significativa al 36° mese di follow-up. Tuttavia, nello studio VIGOR le due curve divergevano già dopo 6 settimane e una differenza significativa è risultata evidente dopo 6 mesi di follow-up. Una precoce divergenza delle curve di rischio sembra inoltre emergere anche dallo studio APC con celecoxib (10).

L'assunzione di dosi refratte nella giornata, piuttosto che dosi singole giornaliere sembra associarsi ad un rischio più elevato. Ad esempio, l'aumento del rischio CV negli studi sulla poliposi colica con celecoxib emergeva quando il farmaco veniva assunto in due dosi giornaliere (200 mg x 2 volte) (Studio APC) (10) ma non quando il farmaco veniva somministrato in un'unica dose (400 mg) (13). Il rischio assoluto di eventi CV in corso di terapia con coxib è tendenzialmente più elevato nei pazienti ad alto rischio (basso Number Needed to Harm). Rimane invece da chiarire se il Rischio Relativo (RR) è diverso in funzione delle condizioni di base. Molte analisi di "interazione" statistica hanno fornito risultati contraddittori anche per il basso numero di "eventi" nella popolazione a basso rischio. Questa informazione rimane di importanza clinica critica per poter identificare i pazienti nei quali i benefici potrebbero superare i rischi.

### **Plausibilità biologica**

Si riconoscono vari meccanismi che potrebbero essere alla base dell'aumentato rischio CV in corso di terapia con coxib. I principali sono:

Effetto ipertensivo. L'effetto ipertensivo è un problema che riguarda sia i coxib che i FANS convenzionali (14, 15). Diversi sono i meccanismi chiamati in causa nella genesi dell'effetto ipertensivo dei FANS: inibizione delle prostaglandine vasodilatatrici, ritenzione renale di sodio e liquidi, alterazione dell'attività endoteliale (16). Secondo alcuni autori, questo effetto sembra prevalentemente legato alla inibizione della produzione di prostaglandine da parte della COX-2 renale (17). Non è mai stato chiarito se esista una proporzionalità tra effetto "ipertensivo" ed attività antinfiammatoria-antidolorifica. È importante tuttavia notare che anche l'uso di analgesici come il paracetamolo si accompagna ad un aumento del rischio ipertensivo sovrapponibile a quello dei FANS (16,

**Tabella I** - Eventi cardiovascolari osservati nel corso di studi clinici a lungo termine con FANS e COXIB. (in grassetto il RR quando è aumentato in maniera statisticamente significativa).

TRIAL (ref. N.)	Patologia	Follow-up mesi	% IN ASA	No paz. in coxib	COXIB Dose (mg/die)	COXIB Eventi	COXIB Incidenza n/100pz/a	No. Paz. in controllo	Controllo Dose (mg/die)	Controllo Eventi	Controllo Incidenza	RR (95% CI)
VIGOR (4)	A.R.	9	0	4047	Rofecoxib 50	45	1,67	4029	Naprox.500 x 2	19	0,70	<b>2,38 (1,4 - 4,0)</b>
APPROVe (9)	poliposi colon	30	16	1287	Rofecoxib 25	46	1,50	1299	Placebo	26	0,78	<b>1,92 (1,2 - 3,1)</b>
CLASS (37)	Attrosi A.R.	9	22	3987	Celecoxib 400 x 2	34	1,50	1985 1996	Ibuprof.800 x 3 Diclofen. 75 x 2	20	1,80 1,40	0,83 1,07
APC (10)	poliposi colon	≥ 33	30	685 671	Celecoxib 200 x 2 Celecoxib 400 x 2	16 23	0,78 1,14	679	Placebo	7	0,34	2,3 (0,9 - 5,5) <b>3,4 (1,4 - 2,8)</b>
PreSAP (38)	poliposi colon	≥ 33	16	933	Celecoxib 400	20	0,72	628	Placebo	12	0,64	1,1 (0,6 - 2,3)
AD 97-02-001 (39)	Alzheimer	12	NA	285	Celecoxib 200 x 2	11	NA	140	Placebo	3	NA	1,80
CABG I (40)	post Cardio-Chirurg	1,5	100	311	Parecoxib/valdecoxib 20 x 2	24	NA	151	Placebo	4	NA	2,91
CABG II (11)	post Cardio-Chirurg	1,3	100	555 556	Parecoxib/valdecoxib 20 x 2	11 6	NA NA	560	Placebo	3	NA	2,0 (0,5 - 8,1) <b>3,7 (1,0 - 13,5)</b>
TARGET (30)	Attrosi	12	22 25	4376 4741	Lumiracoxib 400 Lumiracoxib 400	19 40	0,59 1,10	4397 4730	Ibuprof. 800 x 3 Naprox. 500 x 2	23 27	0,74 0,76	0,76 (0,4 - 1,4) 1,46 (0,9 - 2,4)
EDGE (32)	Attrosi	12	28	3593	Etoricoxib 90	NA	1,30	3518	Diclofen. 50 x 3	NA	1,24	1,02 (0,6 - 1,6)
ADAPT (41, 42)	Alzheimer	?	?	1200	CElecoxib 200x2	?	?	1200	Naproxene 220x2	?	?	<b>Significativo aumento eventi CV in naproxene</b>

**Tabella II** - Studi osservazionali sugli antinfiammatori: Rischio Relativo di eventi cardiovascolari. (in grassetto il RR quando è aumentato in maniera statisticamente significativa).

Referenza Bibliografica	Fonte Dati	Farmaco N°	Farmaco Dose (mg/die)	Farmaco Eventi	Controllo N°	Controllo Dose (mg/die)	Controllo Eventi	RR (95% CI)
Ray 2002 (43)	Medicaid	20245	Rofecoxib ≤25	55	202916	Non users	3085	1,01 (0,77 – 1,33)
		3887	Rofecoxib >25	13				1,70 (0,98 – 2,95)
		22337	Celecoxib	74				0,96 (0,76 – 1,21)
Mamdani 2003 (44)	Ontario	12156	Rofecoxib	58	100000	Non users	418	1,0 (0,8 – 1,4)
		15271	Celecoxib	75				0,9 (0,7 – 1,2)
Solomon 2004 (45)	Medicare	876	Rofecoxib ≤25	202	49044	Non users	9793	1,21 (1,01 – 1,44)
		65	Rofecoxib >25	23				1,70 (1,07 – 2,71)
		1767	Celecoxib ≤200	341				0,92 (0,83 – 1,03)
		373	Celecoxib >200	74				0,94 (0,74 – 1,19)
Graham 2005 (46)	HMO	246	Rofecoxib ≤25	58	23378	Uso progressivo	4658	1,23 (0,89 – 1,71)
		18	Rofecoxib >25	10				3,0 (1,09 – 8,31)
		617	Celecoxib	126				0,84 (0,67 – 1,04)
Kimmel 2005 (47)	Community	105	Rofecoxib	27	5845	Non users	1354	1,16 (0,70 – 1,93)
		105	Celecoxib	18				0,43 (0,23 – 0,79)
Shaya 2005 (48)	Medicaid	497	Rofecoxib	NA	5245	Altri FANS	NA	0,99 (0,76 – 1,30)
		507	Celecoxib	NA				1,19 (0,93 – 1,51)
Hippisley-Cox 2005 (35)	QRESEARCH	93	Celecoxib	NA	634	Non users	NA	1,21* (0,96 – 1,54)
		151	Rofecoxib	NA				1,32* (1,09 – 1,61)
		101	Altri coxib	NA				1,27* (1,00 – 1,61)
		460	Ibuprofene	NA				1,24* (1,11 – 1,39)
		542	Diclofenac	NA				1,55* (1,39 – 1,72)
		96	Naprossene	NA				1,27* (1,01 – 1,60)
		181	Altri FANS	NA				1,21* (1,02 – 1,44)

\* Corretto per altri fattori clinici

18) probabilmente perché anche questi farmaci, se somministrati a dosaggio elevato, influenzano la biosintesi di prostanoidei in modo simile ai FANS (19).

Modificazioni ossidative dei lipidi. Alcuni studi sperimentali suggeriscono un effetto pro-ossidativo di alcuni coxib (20), che sembra indipendente dal loro effetto sulla COX-2 ma che si manifesta a dosi superiori a quelle terapeutiche.

Sbilanciamento tra fattori pro e antitrombotici. Questa ipotesi patogenetica è quella attualmente di gran lunga più accreditata. La prostaciclina, prodotta dall'endotelio dei vasi principalmente attraverso l'attività della COX-2, ha un importante effetto vasodilatatore ed anti-aggregante le piastrine. Gli inibitori selettivi della COX-2 che inibiscono la sintesi vascolare di prostaciclina COX-2-dipendente non alterando la sintesi di TXA2 – il maggior prodotto dell'attività della COX-1 piastrinica – potrebbero indurre un'aterosclerosi accelerata ed uno stato protrombotico. A questo riguardo è utile fare alcune importanti considerazioni:

Teoricamente i FANS non selettivi, agendo su entrambe le ciclo-ossigenasi, potrebbero indurre un blocco della produzione di prostaciclina vasodilatatrice maggiore rispetto ai coxib. Va tuttavia segnalato che i risultati degli studi condotti da McAdams (2) e da Catella-Lawson (3) in soggetti sani hanno evidenziato che celecoxib e rofecoxib causano una inibizione in vivo della biosintesi sistemica di prostaciclina simile ai FANS non selettivi. Infatti, la COX-2, espressa in modo costitutivo a livello dell'endotelio in seguito a shear-stress fisiologico, rappresenta la isoforma dominante per la sintesi di questo prostanoide cardioprotettivo anche in condizioni fisiologiche.

I FANS sono un gruppo eterogeneo di farmaci, dal punto di vista chimico, farmacodinamico (selettività verso le due COX in vitro) e farmacocinetico. La selettività verso le COX è una variabile continua e alcuni farmaci classificati fra i FANS tradizionali (meloxicam, nimesulide, diclofenac) mostrano un grado di selettività verso la COX-2 di poco inferiore al celecoxib.

L'effetto antiaggregante dei FANS (mediato dalla COX-1) pur essendo farmacologicamente dimostrabile non sembra essere clinicamente rilevante. Infatti l'azione dell'aspirina porta ad una inibizione irreversibile e persistente della COX-1 piastrinica che è completa già a basse dosi, quali 75-100 mg/die (21, 22, 23). L'inibizione assicurata dai FANS sulla COX-1 piastrinica e quindi sulla produzione di TXA2 è invece parziale e del tutto tran-

sitoria (24). Infatti, in uno studio di coorte su circa 165000 donne in menopausa l'uso prolungato di FANS non ha prodotto alcuna protezione dai rischi di infarto (25).

I FANS, quali l'ibuprofen ed il naprossene ma non il diclofenac o il paracetamolo, interferiscono con l'azione cardioprotettiva dell'aspirina. Essi competono per il legame allo stesso canale ciclo-ossigenasico sulle piastrine impedendo, così, l'inibizione irreversibile della COX-1 piastrinica da parte dell'aspirina (6, 25-29). Per questo motivo, qualora sia necessaria un effetto antiaggregante piastrinico, la terapia con aspirina rimane necessaria anche in soggetti già in trattamento con FANS. Questa interferenza con l'azione dell'aspirina non avviene con i coxib ed il diclofenac per la loro debole interazione con la COX-1 piastrinica (6).

## EVENTI CARDIO-VASCOLARI E FANS

La plausibilità biologica dell'associazione tra coxib e rischio CV potrebbe essere legata alla attività di blocco della COX-2 e quindi potenzialmente condivisa anche dai FANS tradizionali.

Va a questo proposito ricordato che i FANS sono stati registrati sulla base di trials clinici della durata di poche settimane, un tempo insufficiente a far emergere un eventuale aumento del rischio CV. Inoltre la loro elevata gastro-tossicità ne ha sempre limitato l'uso continuativo. Al momento non esistono quindi studi a lungo termine controllati in doppio cieco contro placebo con FANS tradizionali. Recentemente sono stati tuttavia condotti studi di lunga durata (ed altri sono attualmente in corso) per confrontare i FANS tradizionali con i nuovi coxib. Questi studi sono stati avviati per documentare i vantaggi gastro-duodenali dei nuovi farmaci ma stanno assumendo importanza maggiore per cercare di chiarire il problema del rischio CV. Lo studio TARGET (Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial) (30) ha coinvolto oltre 18.000 pazienti con osteo-artrosi trattati continuativamente per almeno 1 anno con lumiracoxib (400 mg/die: pari a 2 volte la dose indicata nell'artrosi) in confronto a naprossene (500 mg x 2/die) e ibuprofene (800 mg/x 3/die) ed ha dimostrato la prevista maggiore tollerabilità gastrica del coxib. Lo studio era stato disegnato per dimostrare il migliore profilo di tollerabilità gastroduodenale del lumiracoxib e non per raggiungere il potere statistico necessario per confrontare il rischio CV a 12 mesi. Ciò nonostante

dall'analisi relativa agli eventi cardiovascolari (31) non è emersa nessuna differenza tra i tre farmaci in termini sia di rischio CV assoluto che di rischio di morte cardiaca o infarto del miocardio. Va sottolineato come nello studio TARGET siano stati inclusi anche 2207 pazienti considerati ad elevato rischio CV o perché già incorsi in eventi cardiovascolari o per la presenza di fattori di rischio (ipertensione, dislipidemia, diabete). Anche considerando questo particolare sottogruppo non emergono differenze né riguardo agli eventi cardiovascolari (14 eventi pari al 1,23% nel gruppo con lumiracoxib vs 13 eventi pari al 1,22% nel gruppo con FANS) né riguardo l'incidenza di infarti del miocardio (7 pari al 0,61% nel gruppo con lumiracoxib vs 6 eventi pari al 0,56% nel gruppo con FANS). Comunque alcuni limiti di questo studio, in particolare il non possedere un sufficiente "potere statistico" per evidenziare una differenza di incidenza di eventi cardiovascolari, non hanno permesso di chiarire se la somministrazione di lumiracoxib porti ad un aumento del rischio trombotico rispetto ai FANS. Così, il farmaco non è stato ancora approvato dall'FDA e l'EMA ha posto le stesse limitazioni e precauzioni degli altri coxib.

Lo studio EDGE (32), presentato al congresso ACR 2004, ha coinvolto 7111 pazienti affetti da osteoartrosi di entrambi i sessi con età superiore a 50 anni trattati per 1 anno con etoricoxib 90 mg/die o diclofenac 50 mg x3/die. Il 37% circa dei soggetti inclusi erano considerati ad elevato rischio CV o perché già incorsi in uno stroke (da oltre 1 anno) o in un infarto del miocardio (da oltre 6 mesi) o perché presentavano almeno 2 fattori di rischio (fumo, diabete, ipertensione, dislipidemia, familiarità). I risultati hanno confermato il miglior profilo di tollerabilità gastrica dell'etoricoxib. Minore è risultato invece l'impatto sul rischio ipertensivo del diclofenac (incidenza di sospensione dovuta all'ipertensione pari allo 0,7% con il FANS contro il 2,3% dell'etoricoxib;  $p < 0,001$ ) mentre il diclofenac è risultato più epatotossico (incidenza di sospensione pari al 5,2% contro il 0,3% dell'etoricoxib;  $p < 0,001$ ). In generale la percentuale di sospensione dovuta a un qualsiasi evento avverso è risultato significativamente inferiore nel coxib (13,4% contro 26,3%). Per quanto riguarda gli eventi cardiovascolari l'incidenza è risultata sovrapponibile con i 2 trattamenti. L'analisi è stata eseguita considerando anche i 28 giorni successivi alla sospensione del trattamento e non ha evidenziato alcuna differenza significativa in particolare né per quanto ri-

guarda l'incidenza di infarti (0,65% pazienti/anno vs 0,51% rispettivamente nel gruppo con etoricoxib e diclofenac) che per quella degli stroke (0,17% pazienti/anno vs 0,26% rispettivamente nel gruppo con etoricoxib e diclofenac). Comunque, si deve considerare che il FANS di confronto dello studio EDGE il diclofenac è caratterizzato da una selettività verso la COX-2 simile ad un coxib quale il celecoxib (33) così questo studio potrebbe essere considerato un confronto intra-classe.

Entrambi questi vasti studi (TARGET e EDGE) (31, 32) non hanno evidenziato un rischio CV per i coxib superiore a quello dei FANS tradizionali. Rimangono ovviamente aperte due ipotesi interpretative: o i due coxibs studiati (lumiracoxib ed etoricoxib) sono esenti da rischio CV o il profilo di sicurezza CV dei coxib e dei FANS è compromesso in maniera sovrapponibile.

Questa seconda ipotesi sembra trovare sostegno nel recente annuncio che in un trial sulla prevenzione dell'Alzheimer nei pazienti che assumevano naproxene 220 mg x 2/die (ma non i quelli che invece assumevano celcoxib 200 mg x 2/die) è stato registrato un incremento degli eventi cardiovascolari rispetto al gruppo con placebo (34). Questi dati hanno condotto alla prematura interruzione dello studio.

Interessanti in quest'ottica sono i risultati di un recente studio retrospettivo caso-controllo (35) che si è basato sul QRESEARCH database inglese e che ha confrontato 9218 casi di infarto (verificatisi tra il 2000 ed il 2004) con un gruppo di controllo di 86349 soggetti. Lo studio ha evidenziato un aumento significativo (rispetto ai soggetti non trattati) del rischio di infarto del miocardio non solo a seguito dell'uso di rofecoxib (RR 1,69 C.I. 1,09-1,61) ma anche di altri FANS tradizionali quali ad esempio il diclofenac (RR 1,55 C.I. 1,39-1,72), l'ibuprofene (RR 1,24 C.I. 1,11-1,39) ed il naprossene (RR 1,27 C.I. 1,01-1,60). Infine, in un recente studio retrospettivo caso-controllo finalizzato a confermare il ruolo protettivo dei FANS sul rischio di tumore del cavo orale, è emerso che la terapia con FANS (ma non con paracetamolo) si associa ad un rischio CV doppio (RR 2,06 : 1,34-3,18) (36). Questo aumento del rischio CV viene ad annullare l'effetto positivo sulla sopravvivenza legato alla protezione assicurata dai FANS sul rischio di neoplasia. Appare quindi legittimo riconsiderare il profilo di sicurezza CV non solo dei coxib ma anche di tutti i FANS, come peraltro recepito dal "black box" imposto sul foglietto illustrativo di questi farmaci dalla FDA. Si deve però considerare che diversamen-

te dai coxib mancano informazioni sull'impatto CV dei FANS somministrati a lungo termine in studi clinici randomizzati.

## CONCLUSIONI

I risultati dello studio APPROVe hanno demarcato una chiara svolta nella richiesta di dati di sicurezza dei coxib e di eventuali nuovi FANS. Oggi si tende a non ritenere più conclusivo un singolo studio di "safety" da cui non emerga un aumento del rischio CV. Sono comprensibilmente richiesti studi la cui potenza statistica sia preliminarmente stimata per questo obiettivo. I dati oggi disponibili indicano che la terapia con coxib e quasi certamente anche con FANS si associa ad un incremento significativo del rischio di eventi CV. Le dimensioni di questo rischio sono poco note. Rimangono da chiarire i seguenti punti:

Esiste una dose soglia entro la quale il rischio è trascurabile?

1. I FANS e coxib hanno un rischio differente a parità di attività antinfiammatoria?
2. Il RR è costante al variare delle condizioni basali di rischio?
3. Esiste una predisposizione genetica o metabolica che condiziona il RR?

Se riteniamo che la medicina attuale non possa fare a meno dei farmaci inibitori della COX, sia selettivi che non selettivi, è indispensabile dare una risposta a tutti questi interrogativi. Si dovrà, in ultima analisi, verificare se dovremmo utilizzare questi farmaci solo come "extrema ratio" o se sia possibile procedere secondo una stima individuale del rischio (case-finding). A questo scopo è necessario accumulare una notevole quantità di dati che consentano di stimare l'entità del rischio/tempo individuale (ad esempio: rischio dopo un mese di terapia continuativa) per ogni farmaco, dose e durata della terapia.

È francamente illusorio sperare che queste informazioni possano derivare da studi clinici randomizzati (sia pubblici che privati), peraltro improponibili dal punto di vista etico. L'unica via percorribile è quindi uno studio di farmaco-vigilanza attiva, condotto su scala nazionale e su un numero molto elevato di anni-paziente.

### Ringraziamenti

Ringraziamo la collaborazione della Dott.ssa Marta L. Capone per la realizzazione di questo lavoro.

## BIBLIOGRAFIA

1. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1999; 340: 1888-99.
2. McAdam BF, Catella-Lawson F, Mardini IA, Kapoor S, Lawson JA, Fitzgerald GA. Systemic biosynthesis of prostacyclin by cyclooxygenase (COX)-2: the human pharmacology of a selective inhibitor of COX-2. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 272-7.
3. Catella-Lawson F, McAdam B, Morrison BW, Kapoor S, Kujubu D, Antes L, et al. Effects of specific inhibition of cyclooxygenase-2 on sodium balance, hemodynamics and vasoactive eicosanoids. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 289: 735-41.
4. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *New Engl J Med* 2000; 343: 1520-8.
5. Capone ML, Tacconelli S, Sciulli MG, Grana M, Ricciotti E, Minuz P, et al. Clinical pharmacology of platelet monocyte and vascular cyclooxygenase inhibition by naproxen and low-dose aspirin in healthy subjects. *Circulation* 2004; 109: 1468-71.
6. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ, DeMarco S, Tournier B, et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Eng J Med* 2001; 345: 1809-17.
7. Rahme E, Pilote L, LeLorier J. Association between naproxen use and protection against acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1111-5.
8. Watson DJ, Rhodes T, Cai B, Guess HA. Lower risk of thromboembolic cardiovascular events with naproxen among patients with rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1105-10.
9. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K, et al. and the Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx (APPROVe) Trial Investigators: Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005; 352: 1092-102.
10. Solomon SD, McMurray JV, Pfeffer MA, Wittes J, Fowler R, Finn P, et al. and the Adenoma Prevention on Celecoxib (APC) Study Investigators: Cardiovascular events associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med* 2005; 352:1071-80.
11. Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT, Langford RM, Hoefft A, Parlow JL, et al; Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. *N Engl J Med* 2005; 352: 1081-91.
12. Wayne AR, Stein CM, Daugherty JR, Hall K, Arbogast PG, Griffin MR. COX-2 selective non steroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease. *Lancet* 2002; 360: 1071-73.
13. FDA statement ://www.fda.gov/bbs/topics/news/2004/NEW01144.html
14. Gurwitz JH, Avorn J, Bohn RL, Glynn RJ, Monane M, Mogun H. Initiation of antihypertensive treatment du-

- ring nonsteroidal antiinflammatory drug therapy. *JAMA* 1994; 272: 781-6.
15. Pope JL, Anderson JJ, Felson DT. A meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. *Arch Intern Med* 1993; 153: 477-84.
  16. Forman JP, Stampfer MJ, Curhan GC. Non-narcotic analgesic dose and risk of incident hypertension in US women. *Hypertension* 2005; 46: 500-7.
  17. FitzGerald GA, Patrono C. The coxib selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *New Engl J Med* 2001; 345: 433-42.
  18. Curhan GC, Willett WC, Rosner B, Stampfer MJ. Frequency of analgesic use and risk of hypertension in younger women. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2204-08.
  19. Sciuilli MG, Seta F, Tacconelli S, Capone ML, Ricciotti E, Pistrutto G, et al. Effects of acetaminophen on constitutive and inducible prostanoid biosynthesis in human blood cells. *Br J Pharmacol* 2003; 138: 634-41.
  20. Walter MF, Jacob RF, Day CA, Dahlborg R, Weng Y, Mason RP. Sulfone COX-2 inhibitors increase susceptibility of human LDL and plasma to oxidative modification: comparison to sulphonamide COX-2 inhibitors and NSAIDs. *Atherosclerosis* 2004; 177: 235-43.
  21. Funk CD, Funk LB, Kennedy ME, Pong AS, Fitzgerald GA. Human platelet/erythrocyte cell prostaglandin G/H synthase: cDNA cloning, expression and gene chromosomal assignment. *FASEB J* 1991; 5: 2304-12.
  22. Patrignani P, Filabozzi P, Patrono C. Selective cumulative inhibition of platelet thromboxane production by low-dose aspirin in healthy subjects. *J Clin Invest* 1982; 69: 1366-72.
  23. Patrono C, Collier B, Fitzgerald GA, Hirsh J, Roth G. Platelet-active drugs: the relationship among dose, effectiveness and side effects. *Chest* 2004; 126: 234S-264S.
  24. Pedersen AK, FitzGerald GA. Cyclooxygenase inhibition platelet function and metabolite formation during chronic sulfapyrazone dosing. *Clin Pharmacol Ther* 1985; 35: 209-21.
  25. Garcia Rodriguez LA, Varas C, Patrono C. Differential effects of aspirin and non aspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the primary prevention of myocardial infarction in postmenopausal women. *Epidemiology* 2000; 11: 382-7.
  26. Rao GH, Johnson GG, Reddy KR, White JG. Ibuprofen protects platelet cyclooxygenase from irreversible inhibition by aspirin. *Arteriosclerosis* 1983; 3: 383-8.
  27. MacDonald TM, Wei L. Effect of ibuprofen on cardioprotective effect of aspirin. *Lancet* 2003; 361: 573-4.
  28. Hudson M, Baron M, Rahme E, Pilote L. Ibuprofen may abrogate the benefits of aspirin when used for secondary prevention of myocardial infarction. *J Rheumatol* 2005; 32: 1589-93.
  29. Capone ML, Sciuilli MG, Tacconelli S, Grana M, Ricciotti E, Renda G, et al. Pharmacodynamic interaction of naproxen with low-dose aspirin in healthy subjects. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1295-301.
  30. Schnitzer TJ, Burmester GR, Mysler E, Hochberg MC, Doherty M, Ehsam E, et al. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET) reduction in ulcer complications: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 363: 665-74.
  31. Farkouh ME, Kirshner H, Harrington RA, Ruland S, Verheugt FW, Schnitzer TJ, et al. TARGET Study Group. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), cardiovascular outcomes: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 675-84.
  32. Baraf HSB, Fuentealba C, Greenwald M, Brzezicki J, O'Brien K, et al. Tolerability and effectiveness of etoricoxib compared to diclofenac sodium in patients with osteoarthritis: a randomized controlled study (EDGE trial). *Arthritis and Rheumatism* 2004; 50 (Suppl): 346-47.
  33. Capone ML, Tacconelli S, Patrignani P. Clinical Pharmacology of etoricoxib. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2005; 1: 269-82.
  34. FDA statement ://www.fda.gov/bbs/topics/news/2004/NEW01148.html.
  35. Hippisley-Cox J, Coupland C. Risk of myocardial infarction in patients taking cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based nested case-control analysis. *BMJ* 2005; 330: 1366-77.
  36. Sudbo J, Lee JJ, Lippman S M, Mork J, Sagen S, Flatner N, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of oral cancer: a nested case-control study. *Lancet* 2005; 366: 1359-66.
  37. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. *Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study*. *Jama* 2000; 284: 1247-55.
  38. Pfizer Inc News Release. Pfizer statement on new information regarding cardiovascular safety of Celebrex [17 December]. [Press release] 2004 [accessed 21 November 2005]; Available from: [http://www.pfizer.com/pfizer/are/investors\\_releases/2004pr/mn\\_2004\\_1217.jsp](http://www.pfizer.com/pfizer/are/investors_releases/2004pr/mn_2004_1217.jsp)
  39. Pfizer. A double-blind randomized placebo-controlled comparative study of celecoxib (SC-58635) for the inhibition of progression of Alzheimer's disease, protocol IQ5-97-02-001. 2000 [accessed 21 November 2005]; Available from: [http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study\\_76\\_0.pdf](http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_76_0.pdf).
  40. Ott E, Nussmeier NA, Duke PC, Feneck RO, Alston RP, et al. Efficacy and safety of the cyclooxygenase 2 inhibitors parecoxib and valdecoxib in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125: 1481-92.
  41. US Department of Health and Human Services. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs suspended in large Alzheimer's disease prevention trial. *NIH News* 2004 [accessed 21 November 2005]; Available from: <http://www.nih.gov/news/pr/dec2004/od-20.htm>.
  42. Pfizer Inc News Release. Pfizer says new NIH study results are consistent with large body of evidence supporting cardiovascular safety of Celebrex [21 December]. 2004 [accessed 21 November 2005]; Available from: [http://www.pfizer.com/pfizer/are/news\\_relea](http://www.pfizer.com/pfizer/are/news_relea)



- ses/2004pr/mn\_2004\_1221.jsp.
43. Ray WA, Stein CM, Daugherty JR, Hall K, Arbogast PG, Griffin MR. COX-2 selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease. *Lancet* 2002; 360: 1071-3.
  44. Mamdani M, Rochon P, Juurlink DN, Anderson GM, Kopp A, Naglie G, et al. Effect of selective cyclooxygenase 2 inhibitors and naproxen on short-term risk of acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2003; 163: 481-6.
  45. Solomon DH, Schneeweiss S, Glynn RJ, Kiyota Y, Levin R, Mogun H, et al. Relationship between selective COX-2 inhibitors and acute myocardial infarction. *Circulation* 2004; 109: 2068-73.
  46. Graham DJ, Campen D, Hui R, Spence M, Cheetham C, Levy G, et al. Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclooxygenase 2 selective and nonselective non-steroidal anti-inflammatory drugs: nested casecontrol. study. *Lancet* 2005; 365: 475-81
  47. Kimmel SE, Berlin JA, Reilly M, Jaskowiak J, Kishel L, Chittams J, et al. Patients exposed to rofecoxib and celecoxib have different odds of nonfatal myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2005; 142:157-64.
  48. Shaya FT, Blume SW, Blanchette CM, Weir MR, Mullins CD. Selective cyclooxygenase-2 inhibition and cardiovascular effects. *Arch Intern Med* 2005; 165: 181-6.