

LA SPERIMENTAZIONE DI UN FARMACO NON FINISCE MAI

Il caso dei FANS selettivi COX-2

SAFFI ETTORE GIUSTINI
Area Farmaco, SIMG

STORIA

BIF luglio-ottobre 2001, n. 4-5

Tutti i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), siano essi tradizionali o COX-2 inibitori selettivi, possono precipitare un'insufficienza cardiaca (IC) o scompensarla. Tali effetti sono conseguenti ad inibizione della sintesi delle prostaglandine a livello renale, che provoca un aumento delle resistenze vascolari sistemiche, diminuzione della perfusione renale, inibizione o riduzione della secrezione di sodio e di acqua.

Uno studio ha evidenziato che il rischio di ospedalizzazione per IC in pazienti trattati contemporaneamente con FANS e diuretici è doppio rispetto ai trattati con soli diuretici¹. Anche in uno studio caso-controllo, in cui sono state poste a confronto 149 prime ospedalizzazioni per IC rispetto a 272 ricoveri non per IC, è emerso che l'uso di FANS (eccetto acido salicilico a basse dosi) durante la settimana precedente l'ingresso si associava a rischio raddoppiato di ricovero per IC².

Tra i pazienti con anamnesi positiva di IC, che avevano assunto un FANS, il rischio è risultato 10 volte maggiore. È stato calcolato che i FANS sono stati la causa precipitante nel 19% di tutti i ricoveri ospedalieri per IC. Il rischio era proporzionale alle dosi e all'emivita di eliminazione del FANS. Tra i farmaci più noti ed utilizzati, quelli con emivita più prolungata sono piroxicam (50 ore), meloxicam (20 ore), rofecoxib (17 ore) e naprossene (13 ore); ibuprofene e diclofenac presentano un'emivita di circa 2 ore.

In conclusione, si può ricordare che:

- tutti i FANS, tradizionali o COX-2 inibitori selettivi, possono precipitare una IC o scompensarla;
- i FANS aumentano il rischio di ricovero ospedaliero per IC, soprattutto di pazienti con storia di tale patologia;
- tenuto conto di ciò e del fatto che i FANS sono ampiamente utilizzati, specialmente nei pazienti di età avanzata, un aumento anche di modesta entità del rischio relativo di scompenso conseguente al loro impiego può avere implicazioni cliniche e di salute pubblica molto rilevanti;
- i FANS sono molto usati, ma spesso non sono farmaci di prima scelta: ad esempio, le sintomatologie dolorose per le quali trovano largo impiego possono essere ri-

solte con analgesici non antinfiammatori (ad es. paracetamolo) correttamente dosati e somministrati al tempo opportuno;

- in presenza di IC, anche se bene compensata, conviene evitare l'uso di FANS specialmente se il paziente è in trattamento con un diuretico; in ogni caso, conviene evitare l'impiego di FANS con emivita più prolungata.

24 settembre 2003

Il lancio negli USA di Prexige (Lumiracoxib), un nuovo inibitore COX-2, è stato rinviato al 2005. Novartis ha già ottenuto l'approvazione alla commercializzazione in Gran Bretagna. La *Food and Drug Administration* (FDA), prima di dare l'approvazione desidera valutare i dati di sicurezza del farmaco a livello cardiaco e gastrico. Recenti studi hanno evidenziato che con i primi inibitori COX-2, celecoxib (celebrex) e rofecoxib (Vioxx), possono presentarsi effetti indesiderati a livello cardiaco. Uno studio retrospettivo di coorte pubblicato su *The Lancet*³ ha mostrato che i soggetti d'età compresa tra i 50 e gli 84 anni che assumevano rofecoxib avevano una maggiore probabilità di andare incontro ad una cardiopatia rispetto a coloro che non facevano uso del farmaco. Diversi analisti ritenevano che il lancio di Prexige avvenisse nel 2004.

La posizione dell'EMA

A luglio del 2002, le autorità sanitarie francesi⁴ hanno richiesto al Comitato per le Specialità Medicinali dell'EMA, il CPMP, di fornire un giudizio in merito al mantenimento, al cambiamento, alla sospensione o alla revoca dell'immissione in commercio delle sostanze farmacologiche contenenti molecole ad azione anti-COX-2. Fin dai primi mesi della loro commercializzazione, il sistema nazionale di farmacovigilanza francese aveva registrato complicazioni, a volte gravi. Nello stesso tempo, i risultati di grandi trial clinici hanno fatto intravedere che il loro presunto vantaggio sugli altri FANS (riduzione del rischio delle lesioni gastrointestinali) sarebbe meno importante di quello che si supponeva inizialmente.

Molto rapidamente dopo la loro commercializzazione, i COXIB, ai quali si attribuiva il vantaggio di causare meno effetti indesiderati gastrointestinali, hanno raggiunto livelli di prescrizioni elevati che hanno condotto a:

- un tasso di prescrizioni inappropriate (fuori dell'indi-

cazioni d'uso) dell'11% del totale (*Estimation communiquée par les laboratoires MSD-Chibret sur la période novembre 2002 à octobre 2003*);

- un tasso di associazione ⁵ con inibitori di pompa protonica (IPP) elevato, o maggiore rispetto ai FANS “convenzionali”, sebbene non esista nessun dato clinico che confronti l'associazione COXIB + IPP con l'associazione FANS convenzionali + IPP;
- molte segnalazioni di effetti indesiderati, a volte gravi, al punto che il sistema nazionale di farmacovigilanza si interroga sul reale profilo di sicurezza dei COXIB.

La rivalutazione da parte della Commissione della trasparenza ⁶

Su richiesta del Direttore generale della salute e del Direttore della sicurezza sociale, la Commissione della trasparenza ha rivalutato i COXIB nell'insieme delle loro indicazioni. Questa rivalutazione ha tenuto conto dei dati disponibili più recenti e del risultato della rivalutazione del loro rapporto beneficio/rischio a livello europeo. La stessa Commissione aveva già valutato nel 2000 questi farmaci ed aveva giudicato come modesto (livello III) il loro beneficio in termine di tolleranza rispetto ai FANS “classici”. La rivalutazione da parte della stessa Commissione ha portato a deliberare in data 16 giugno 2004 quanto sotto riportato:

- *tossicità gastrointestinale*: i dati disponibili non hanno dimostrato l'esistenza di un significativo e consistente beneficio gastrointestinale dei COX-2 inibitori rispetto ai FANS convenzionali. Inoltre, non è noto se la tossicità gastrointestinale dei COX-2, inibitori associati all'acido acetilsalicilico (ASA), sia inferiore a quella derivante dall'associazione ASA e FANS tradizionali; non c'è, comunque nessuna evidenza che sia maggiore;
- *tossicità cardiovascolare*: nei pazienti a rischio di reazioni tromboemboliche, potrebbe essere influente la differente attività anti-aggregante piastrinica tra i FANS inibitori COX-1 e inibitori COX-2 selettivi.

Esiste un *trend* verso un più alto rischio di infarto del miocardio. Rispetto al rischio cardiovascolare, l'uso dei COX-2 inibitori presenta un leggero svantaggio rispetto ai FANS convenzionali.

30 settembre 2004

L'azienda farmaceutica Merck & Co., Inc (rappresentata in Italia da tre entità legali, Merck Sharp & Dohme, Neopharmed e Istituto Gentili) ha oggi annunciato il ritiro volontario dalla commercializzazione a livello mondiale della specialità medicinale Vioxx® (rofecoxib), prodotto indicato per il trattamento delle artropatie e del dolore acuto.

La decisione dell'azienda, immediatamente operativa, è basata sui dati *ad interim* emersi da uno studio clinico multicentrico, prospettico, randomizzato, condotto vs. placebo, chiamato APPROVe (*Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx*), la cui durata prevista era di 3 anni.

Lo studio clinico, attualmente interrotto, era stato disegnato per valutare l'efficacia del trattamento con Vioxx al dosaggio di 25 mg per la prevenzione delle recidive di polipi coloretali in pazienti con anamnesi positiva per adenomi coloretali. L'arruolamento dei 2.600 pazienti era iniziato nel 2000. Lo studio, dopo 18 mesi di trattamento continuativo, ha cominciato ad evidenziare un aumento del rischio relativo di eventi cardiovascolari accertati non fatali, rappresentati da infarto del miocardio ed ictus nei pazienti che assumevano Vioxx rispetto a quelli trattati con placebo.

In linea con precedenti studi clinici controllati, i risultati dei primi 18 mesi di studio sulla prevenzione delle recidive della poliposi non avevano tra l'altro evidenziato alcun eccesso di rischio per eventi cardiovascolari a carico dei pazienti trattati con Vioxx rispetto al placebo.

Nessuna differenza tra il gruppo trattato con Vioxx e quello con placebo è stata invece osservata con riferimento agli eventi cardiovascolari fatali.

“Abbiamo assunto questa decisione perché riteniamo sia la migliore nell'interesse dei nostri pazienti – ha commentato Raymond V. Gilmartin, Chairman, Presidente e CEO della Merck & Co. Siamo convinti che avremmo potuto continuare a commercializzare il nostro medicinale Vioxx incorporando questi nuovi dati nell'attuale scheda tecnica; poiché, però, esistono alternative terapeutiche disponibili, sulla base degli interrogativi che questi dati possono far emergere, abbiamo concluso che il ritiro volontario fosse la decisione più coscienziosa, etica e responsabile da prendere”.

La Merck & Co. ha immediatamente informato della sua decisione l'autorità regolatoria statunitense (*Food & Drug Administration*) e quelle degli oltre 80 Stati – inclusa l'Italia – nei quali il farmaco è commercializzato. Appropriate comunicazioni e notifiche sono in via di trasmissione a tutti gli altri soggetti potenzialmente interessati.

DATI DI CONSUMO

“Tra le regioni si osserva un'ampia variabilità, sia in termini di spesa lorda pro capite, sia in termini di DDD prescritte ... Gli anti-COX-2 rappresentano da soli il 42,5% della spesa di questa classe e il 27,5% delle quantità prescritte; rispetto al 2001 presentano un aumento della prescrizione del 9,9% ... ⁷ (Tab. I).

I FANS COX-2 selettivi

L'introduzione sul mercato italiano dei farmaci inibitori dell'enzima COX-2 e il dibattito sulla loro tollerabilità gastrointestinale e cardiaca, ci hanno spinto ad una rivisitazione dei dati disponibili su questi farmaci, anche in considerazione del fatto che, fra le classi terapeutiche maggiormente prescritte, quella degli inibitori selettivi della ciclo-ossigenasi 2 ha avuto in questi anni un *trend* di crescita considerevole.

Gran parte dell'informazione dell'industria si è basata essenzialmente sul minor rischio attribuito ai COXIB di ef-

TABELLA I
Categorie di farmaci che hanno fatto registrare i più alti incrementi di spesa (gennaio-luglio 2004/2003).

PRINCIPIO ATTIVO	INCREMENTO DI SPESA	INCIDENZA SU SPESA 2004
Altri ipocolesterolemizzanti ed ipotrigliceridemizzanti (omega3)	52,13%	1,40%
Bisfosfonati (osteoporosi)	34,69%	1,00%
Inibitori della hgm coa reductasi (statine)	34,49%	7,38%
Antiaggreganti piastrinici, esclusa l'eparina	27,35%	0,87%
Inibitori della pompa acida (antiulcera)	25,28%	7,31%
Inibitori enzimatici (terapia endocrina)	24,35%	0,86%
Antagonisti dell'angiotensina II e diuretici (sartani associati)	24,24%	2,87%
COXIB (antinfiammatori)	23,46%	2,17%
Altri antiepilettici	21,19%	1,31%
Adrenergici ed altri farmaci per disturbi ostruttivi vie respiratorie	17,54%	2,51%
Antagonisti dell'angiotensina II, non associati (sartani)	17,06%	3,17%
Betabloccanti, selettivi, non associati (antipertensivi)	16,64%	1,11%
Antagonisti dell'alfa adrenorecettore (ipertrofia prostatica)	12,08%	1,76%
Eparinici (antitrombotici)	11,96%	1,77%
Inibitori selettivi della serotonina-ricaptazione (antidepressivi)	11,37%	2,94%
Altri preparati antianemici	10,58%	1,34%

Dati elaborati con il programma Visualfarma; Fonte FEDERFARMA[®].

fetti avversi gastrointestinali rispetto ai FANS non selettivi. Alcuni anni fa, il *Journal of the American Medical Association* (JAMA) ha pubblicato un'analisi di due studi clinici di ampie dimensioni, lo studio VIGOR e lo studio CLASS.

Lo studio VIGOR⁹, studio in doppio cieco, randomizzato, stratificato, a gruppi paralleli, ha coinvolto 8.076 pazienti ed ha confrontato l'incidenza di danno gastrointestinale del rofecoxib con quella del naprossene, un FANS non selettivo, durante il trattamento nel lungo periodo dei pazienti con artrite reumatoide.

Lo studio CLASS¹⁰ ha arruolato 8.059 pazienti, in modo simile, valutando l'incidenza di tossicità gastrointestinale del celecoxib rispetto all'ibuprofene o al diclofenac. Lo studio VIGOR ha messo in evidenza che il rischio di andare incontro ad un evento cardiovascolare trombotico (infarto miocardico, angina instabile, trombo cardiaco, arresto cardiaco resuscitato, morte improvvisa, ictus ischemico o attacchi ischemici transitori) risultava aumentato nel gruppo trattato con rofecoxib rispetto al gruppo naprossene (rischio relativo: 2,38, 95% CI, 1,39-4,00, p = 0,02).

Nello studio CLASS gli eventi cardiovascolari (infarto miocardico, ictus e morte) sono risultati simili per il celecoxib ed il gruppo trattato con i FANS.

L'incidenza di infarto miocardico annualizzato per gli inibitori COX-2, in questi due studi clinici è risultata significativamente più alta rispetto al gruppo placebo in una recente meta-analisi di 23.407 pazienti (0,52%): 0,74% con rofecoxib (p = 0,04 rispetto al gruppo placebo

della meta-analisi) e 0,80% con celecoxib (p = 0,02 rispetto al gruppo placebo della meta-analisi)¹¹.

Teniamo presente, per dovere di cronaca, che nel giugno del 2002 il *British Medical Journal*¹² ha pubblicato un editoriale riguardante i farmaci antinfiammatori inibitori specifici della COX-2 (celecoxib, Artilog[®], Celebrex[®], Solexa[®]; rofecoxib, Aroflex[®], Coxixil[®], Vioxx[®]), ponendo importanti interrogativi in merito all'interpretazione dei dati e il profilo etico-deontologico dello studio CLASS. Questo ultimo studio¹⁰ concludeva che il celecoxib era associato ad una minore incidenza di complicanze gastrointestinali rispetto ai tradizionali FANS, ma fin dal novembre del 2001 due lettere pubblicate su JAMA segnalavano che altre informazioni più complete, disponibili alla *Food and Drug Administration*, contraddicevano le conclusioni dello studio. L'articolo, che presentava i risultati della sperimentazione "CLASS", in realtà si riferiva all'analisi *combinata* dei risultati dei primi sei mesi di due sperimentazioni separate e di più lunga durata. I protocolli di queste sperimentazioni differivano notevolmente rispetto all'articolo pubblicato riguardo al disegno sperimentale, alla definizione degli esiti, alla durata dell'osservazione clinica longitudinale e al tipo di analisi statistica.

Un'analisi dei dati della sperimentazione secondo la metodologia prevista dal protocollo ha evidenziato in realtà un numero simile di complicanze ulcerose nei gruppi messi a confronto (celecoxib vs. diclofenac e ibuprofene), e nonostante che queste informazioni fossero già disponibili

quando l'articolo venne inviato per la pubblicazione, gli autori non ne fecero riferimento nell'articolo¹³.

In un comunicato, il Ministero della Salute italiano, portando all'attenzione della classe medica questi dati, raccomandava che la prescrizione delle specialità medicinali contenenti gli inibitori delle COX-2 tenesse conto delle indicazioni terapeutiche (trattamento sintomatico dell'osteoartrosi e dell'artrite reumatoide), controindicazioni e avvertenze speciali contenute nelle schede tecniche dei prodotti.

Questi fatti sollevano ancora una volta il problema della corretta presentazione dei risultati delle sperimentazioni cliniche e delle pressioni cui possono essere sottoposti talvolta i ricercatori da parte delle case farmaceutiche¹⁴⁻¹⁶.

Possibili meccanismi di tossicità cardiovascolare

Agli inizi degli anni '90¹⁷⁻¹⁸ sono state identificate due isoforme molecolari dell'enzima ciclo-ossigenasi (COX). I primi studi hanno evidenziato caratteristiche peculiari delle due isoforme, che hanno incoraggiato l'industria farmaceutica a sviluppare inibitori selettivi di COX-2.

L'enzima cicloossigenasi è presente in due isoforme, COX-1 e COX-2, che influiscono sulla sintesi di prostaglandina (PG) H₂, l'intermedio chiave della sintesi delle prostaglandine e dei composti correlati (prostanoidi), compresa la sintesi di trombano (TX) A₂ (agente aggregante e vasoconstrictore), prostaciclina, che inibisce la funzione piastrinica e provoca vasodilatazione (PGI₂) e di PGE₂.

L'isoforma COX-1 è costitutivamente espressa in molte cellule e contribuisce al mantenimento dell'integrità della mucosa gastrica e all'omeostasi del flusso ematico renale. Essa è anche espressa nelle piastrine, dove media la produzione di TXA₂, che è un potente attivatore delle piastrine e del processo di aggregazione.

Al contrario, l'isoforma COX-2 è in gran parte inducibile nei siti di infiammazione e genera le prostaglandine associate al dolore e all'infiammazione; è associata a funzioni protettive sul sistema cardiovascolare, quali l'inibizione della proliferazione cellulare, del rilascio di citochine e di endotelina-1, e dell'espressione delle molecole di adesione. Le diverse caratteristiche degli isoenzimi della cicloossigenasi ha fatto ipotizzare che il danno alla mucosa gastrointestinale da parte degli antinfiammatori FANS fosse da imputare all'inibizione di COX-1, mentre gli effetti analgesici ed antinfiammatori fossero mediati da COX-2¹⁹⁻²⁰.

Uno dei più importanti prodotti dell'isoenzima COX-2, in risposta all'infiammazione, è la prostaciclina (PGI₂). Questo prostanoidi, prodotto a livello dell'endotelio vascolare, esercita diverse funzioni: aumenta il flusso ematico ai tessuti danneggiati, promuove la vasodilatazione, riduce l'adesione dei leucociti, inibisce l'aggregazione piastrinica ed è un agente antilipidemico endogeno. Mentre la sintesi di TXA₂ è principalmente COX-1 dipendente, la sintesi di PGI₂ è fortemente legata alla COX-2, soprattutto in condizioni patologiche quando l'espressione di questa isoforma è molto aumentata.

Poiché gli inibitori selettivi della COX-2 non hanno alcun effetto sulla produzione di TXA₂ ma riducono la sintesi di PGI₂, ne consegue uno sbilanciamento tra l'azione pro-trombotica di TXA₂ e l'azione antitrombotica di PGI₂, che sarebbe in causa nel provocare un aumento degli eventi trombotici cardiovascolari¹¹.

In sintesi, la maggiore selettività di questi farmaci potrebbe rendere conto della loro maggiore capacità di alterare il bilancio omeostatico in favore dell'aggregazione piastrinica e dell'occlusione.

Nell'edizione del 21 ottobre 2004 della rivista NEJM²¹, disponibile on line dal 6 ottobre, è pubblicato un articolo a firma di Garret A. FitzGerald, dove si riaffermano con forza queste considerazioni. A prova delle sue dichiarazioni il cardiologo ricorda i risultati di diversi studi, condotti già nel 1999 e nel 2001.

Sarà importante studiare se l'aumentato rischio cardiovascolare sia o no un "effetto di classe"; attualmente non ci sono prove in letteratura che lo dimostrino, ma il meccanismo descritto potrebbe essere ancora più evidente con le ultime molecole immesse in commercio (etoricoxib e valdecoxib), che vantano una selettività ben maggiore. Pertanto, per motivi precauzionali, data l'esistenza di alternative terapeutiche, dovrebbe essere posta la massima cautela nella prescrizione di questi farmaci²²⁻²⁵.

CONCLUSIONI

Dato il non chiaro profilo di sicurezza cardiovascolare, la non esistenza di un significativo, consistente beneficio gastrointestinale ed il costo, l'uso di COX-2 inibitori è attualmente giustificato solo nei pazienti ad alto rischio di tossicità gastrointestinale e con basso rischio cardiovascolare.

REGOLE PER UN BUON USO DEI FANS

Prima di prescrivere

Bisogna valutare il rischio gastrointestinale ricercando i fattori di rischio ed in particolare precedenti ulcere gastro-intestinali o effetti indesiderati da FANS. In particolare, se si vuole prescrivere un COXIB bisogna valutare il rischio cardiovascolare. L'eventuale aumento del rischio cardiovascolare si manifesterebbe di più nei pazienti che hanno avuto precedentemente problemi cardiaci (infarto del miocardio, accidenti vascolari cerebrali, iniziale insufficienza cardiaca).

Al momento della prescrizione

Bisogna rispettare le indicazioni e la posologia. In particolare, se si vuole prescrivere un COXIB bisogna tener presente che essi sono indicati solo per il sollievo dei sintomi dell'artrosi o della poliartrite reumatoide.

Non trattare per lungo tempo in modo sistematico

Al di fuori delle manifestazioni sintomatiche dell'artrosi o della poliartrite reumatoide, la continuazione del trattamento con FANS, compreso un COXIB, non si giustifica.

Rispettare le controindicazioni

In particolare, non bisogna prescrivere i FANS convenzionali e i COXIB:

- in caso di ulcera peptica evolutiva o di sanguinamento gastrointestinale;
- all'inizio del 6° mese di gravidanza;

In particolare bisogna sapere che il celecoxib è controindicato durante la gravidanza (e nelle donne fertili). In caso di scoperta di una gravidanza durante il trattamento, il celecoxib dovrà essere sospeso.

Prendere in considerazione le precauzioni d'uso

- Non prescrivere due FANS, compreso COXIB o aspirina, a dose superiore di 500 mg/die.
- Prendere in considerazione il rischio di emorragia in caso di associazione con un anticoagulante o ad un antiaggregante piastrinico.
- Nel caso si usi un COXIB non va sospeso il trattamento concomitante con anti-aggreganti piastrinici. I COXIB non inibiscono l'aggregazione piastrinica; dunque non sono sostituti dell'aspirina.
- Non prescrivere un FANS, compreso un COXIB, in soggetti con rischio di insufficienza renale funzionale (eccetto casi eccezionale che richiedono una attenta sorveglianza), in soggetti anziani, ipovolemici, che assumono diuretici o un ACE-inibitore.
- Non associare un FANS, compreso un COXIB, ad una terapia con steroidi (eccetto in alcune malattie sistemiche in fase evolutiva: lupus eritematoso sistemico, angioite necrotizzante, alcuni tipi di poliartrite reumatoide ...).

Durante il trattamento

- Ricerare gli effetti indesiderati, in particolare gastrointestinali. Sebbene le complicazioni gravi (ulcere, perforazioni, emorragie) non si accompagnano sempre a segni premonitori, il verificarsi di epigastralgie o di altri sintomi gastrointestinali impongono la sospensione del trattamento.
- Quando la terapia è con COXIB, bisogna ricercare, nei pazienti che hanno avuto precedenti malattie coronariche, un aggravarsi dello stato clinico.

Bibliografia

- 1 Heerdink ER, Leufkens HG, Herings RM, Ottervanger JP, Stricker BH, Bakker A. NSAIDs associated with increased risk of congestive heart failure in elderly patients taking diuretics. *Arch Intern Med* 1998;158:1108-12.
- 2 Page J, Henry D. Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients: an underrecognized public health problem. *Arch Intern Med* 2000;160:777-84.
- 3 Ray WA, 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;360:1071-3.
- 4 AFSSAPS: <http://afssaps.sante.fr>
- 5 MEDIC' Assurance Maladie, juillet 2003. <http://www.ameli.fr>
- 6 Direzione Generale dei Farmaci e dei Dispositivi Medici - Bollettino d'Informazione sui Farmaci del Ministero della Salute 2004;1: 9-10.

⁷ OsMed. *Usa dei farmaci in Italia. Anno 2002*. Roma: Ministero della Salute 2002.

⁸ *La spesa farmaceutica SSN: dati gennaio-luglio 2004*. www.federfarma.it/cms_published_2/spesa_IT.html

⁹ 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. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:1520-8.

¹⁰ Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, 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.

¹¹ Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA* 2001;286:954-9.

¹² Juni P, Rutjes AW, Dieppe PA. Are selective COX 2 inhibitors superior to traditional non steroidal anti-inflammatory drugs? *BMJ* 2002;324:1287-8.

¹³ Hrachovec JB, Mora M. Reporting of 6-month vs. 12-month data in a clinical trial of celecoxib. *JAMA* 2001;286:2398-400.

¹⁴ Garcia-Rodriguez LA. Variability in risk of gastrointestinal complications with different nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 1998;104:30S-4S.

¹⁵ Laporte JR, Ibanez L, Vidal X, Vendrell L, Leone R. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs. *Drug Safety* 2004;27:411-20.

¹⁶ Gibson L. Spanish drug editor wins case brought by Merck, Sharp & Dohme. *BMJ* 2004;328:307.

¹⁷ Fu JY, Masferrer JL, Seibert K, Raz A, Needleman P. The induction and suppression of prostaglandin H2 synthase (cyclooxygenase) in human monocytes. *J Biol Chem* 1990;265:16737-40.

¹⁸ Kujubu DA, Fletcher BS, Varnum BC, Lim RW, Herschman HR. TIS10, a phorbol ester tumor promoter-inducible mRNA from swiss T3 cells, encodes novel prostaglandin synthase/cyclo-oxygenase homologue. *J Biol Chem* 1991;266:12866-72.

¹⁹ Fitzgerald GA, Patrono C. The Coxib, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med* 2001;345:433-42.

²⁰ Warner TD, Mitchell JA. Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic. *FASEB J* 2004;18:790-804.

²¹ Fitzgerald GA. Coxibs and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2004;351:1709-11.

²² Ott E, Nussmeier NA, Duke PC, Feneck RO, Alston RP, Snabes MC, 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.

²³ Whelton A, Fort JG, Puma JA, Normandin D, Bello AE, Verburg KM. Cyclooxygenase-2-specific inhibitors and cardiorenal function: a randomized, controlled trial of celecoxib and rofecoxib in older hypertensive osteoarthritis patients. *Am J Ther* 2001;8:85-95.

²⁴ Clark DWJ, Layton D, Shakir SAW. Do some inhibitors of COX-2 increase the risk of thromboembolic events?: linking pharmacology with pharmacoepidemiology. *Drug Saf* 2004;27:427-56.

²⁵ Griffin MR, Stein CM, Graham DJ, Daugherty JR, Arbogast PG, Ray WA. High frequency of use of rofecoxib at greater than recommended doses: cause for concern. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2004;13:339-43.

RINGRAZIAMENTI

Si ringraziano per gli utili suggerimenti e la collaborazione David Coletta e Stefano Giovannoni