

I nuovi COXIB: focus on etoricoxib

Etoricoxib, un nuovo inibitore selettivo della ciclo-ossigenasi (COX)-2, è stato approvato in Italia ed in altri Paesi della Comunità Europea per il trattamento dell'osteoartrosi (OA), artrite reumatoide (AR) e dell'artrite gottosa acuta. L'etoricoxib mostra una elevata selettività *in vitro*, infatti ha un COX-1/COX-2 IC₅₀ ratio di 344. La somministrazione di dosi terapeutiche di etoricoxib a soggetti sani non influenza l'attività della COX-1 piastrinica nelle piastrine circolanti e nelle biopsie gastriche. La profonda inibizione dell'attività della COX-2 monocitaria fino a 24 ore dopo la somministrazione di etoricoxib e la lunga emivita del farmaco, ~22 ore, supportano un regime terapeutico di una sola somministrazione al giorno. In studi clinici randomizzati, etoricoxib ha mostrato un'efficacia clinica comparabile ai FANS non selettivi. Comunque in due studi (nell'AR e nel dolore dentale post-operatorio), etoricoxib ha evidenziato un migliore effetto analgesico rispetto ai FANS di confronto. Il megatrial EDGE (Etoricoxib Diclofenac Gastrointestinal Evaluation) randomizzato, in doppio cieco, ha valutato la sicurezza gastrointestinale (GI) di etoricoxib (90 mg/die) a confronto con diclofenac (50 mg tid), in 7.111 pazienti con OA ed ha evidenziato che l'incidenza di effetti avversi GI era ridotta di circa il 50% rispetto al diclofenac. Il trattamento con etoricoxib si è associato ad un maggiore numero di eventi ipertensivi rispetto al gruppo trattato con diclofenac. Lo studio EDGE ha invece mostrato un'incidenza simile di effetti trombotici cardiovascolari.

New COXIBs: focus on etoricoxib

Summary

Etoricoxib, a new selective cyclooxygenase (COX)-2 inhibitor, has been approved in Italy and in some countries of European Community for the treatment of osteoarthritis (OA), rheumatoid arthritis (RA) and acute gouty arthritis. Etoricoxib has an *in vitro* COX-1/COX-2 IC₅₀ ratio of 344. The administration of therapeutic doses of etoricoxib to healthy subjects does not affect COX-1 activity in circulating platelets and gastric biopsies. The profound inhibition of monocyte COX-2 activity at 24 h after administration and a long half-life of the drug, ~22 h, supports a once-daily dosing regimen of etoricoxib. In randomized, well-controlled clinical trials, etoricoxib showed to have a comparable clinical efficacy with traditional NSAIDs. However, two studies (in RA and in postoperative dental pain), etoricoxib showed a superior analgesic efficacy than active comparator NSAIDs. The large-size, randomized, double-blind EDGE study (Etoricoxib Diclofenac Gastrointestinal Evaluation) has compared the GI safety of etoricoxib (90 mg/die) to diclofenac (50 mg tid), in 7.111 patients with OA and has shown a GI risk reduction by 50% in etoricoxib vs diclofenac group. Etoricoxib administration was associated with a major number of hypertension-related adverse effects, than diclofenac. However, the EDGE study showed similar rates of thrombotic cardiovascular event associated with both treatments.

Patrignani P, Capone ML, Sciulli MG, et al. New COXIBs: focus on etoricoxib. *Trends Med* 2005; 5(1):69-84.

© 2004 Pharma Project Group srl

Paola Patrignani, Marta Luciana Capone, Maria Gina Sciulli, Stefania Tacconelli

Dipartimento di Medicina e Centro di Eccellenza sull'Invecchiamento
Università "G. d'Annunzio" - Chieti

Key words:
**COX-2 selectivity
etoricoxib
pharmacology
NSAID**

✉ **Paola Patrignani**

Sezione di Farmacologia, Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento
Università di Chieti "G. d'Annunzio"
Palazzina delle Scuole di Specializzazione
Via dei Vestini, 31 - 66013 Chieti
Tel: 0871-3556775, Fax: 0871-3556718
e-mail: ppatrignani@unich.it

L'aspirina e i farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) sono un gruppo eterogeneo di composti che mostrano gli stessi effetti terapeutici (antipiretici, analgesici ed anti-infiammatori) e collaterali, in particolare, la tossicità gastrointestinale (GI) e renale, che dipendono in gran parte dalla inibizione della biosintesi dei prostanoidei¹⁻³. I prostanoidei (prostaglandina [PG]E₂, PGF_{2α}, PGD₂, prostaciclina [PGI₂]) e trombos-

sano [TX]A₂) svolgono importanti ruoli in molte risposte cellulari e processi fisiopatologici: modulazione della reazione infiammatoria, erosione della cartilagine, citoprotezione GI ed ulcerazione, angiogenesi e cancro, emostasi e trombosi, emodinamica renale, etc²⁻⁵. I prostanoidei sono sintetizzati attraverso tre reazioni enzimatiche coordinate:

- l'idrolisi dell'acido arachidonico (AA) dalla seconda posizio-

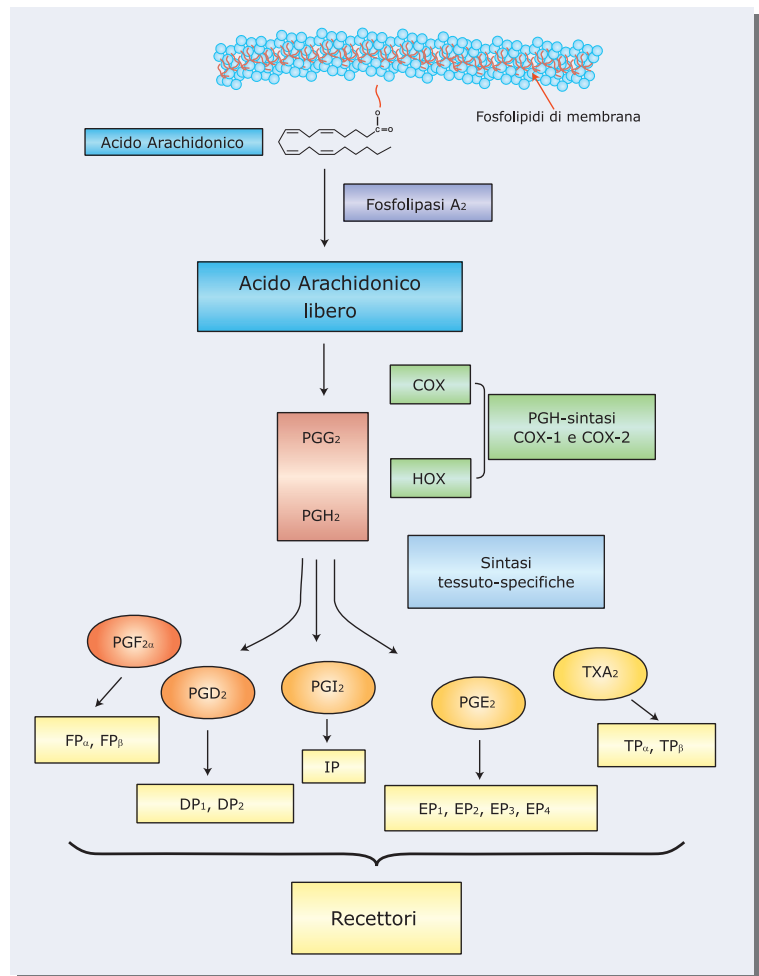
- ne (C2) dei glicerofosfolipidi di membrana da parte di fosfolipasi A₂ ubiquitarie⁵;
- la conversione dell'AA libero a PGG₂ ed in seguito a PGH₂ attraverso l'azione di 2 isoforme della PGH-sintasi (chiamate PGHS-1 e PGHS-2 o COX-1 e COX-2), dotate di attività ciclo-ossigenasica (COX) e perossidasica (HOX)⁵;
 - la conversione di PGH₂ a differenti prostanoidi da parte di sintasi tessuto-specifiche (figura 1)⁵.

L'espressione delle due isoforme è regolata in modo diverso⁵. La COX-1 mostra le caratteristiche di un gene "housekeeping" ed è espressa costitutivamente in tutti i tessuti; interviene soprattutto nella biosintesi immediata dei prostanoidi che si verifica entro qualche minuto dalla stimolazione con mobilizzatori del Ca²⁺.⁶ Diversamente, la COX-2 inducibile in seguito a stimoli pro-infiammatori, interviene nella biosintesi ritardata dei prostanoidi⁶ (figura 2). Comunque, il paradigma semplificato della COX-1 costitutiva e della COX-2 inducibile ha molte eccezioni: la COX-1 può essere regolata durante lo sviluppo e la COX-2 è costitutivamente espressa nel cervello, nei tessuti riproduttivi e nel rene^{2,5}.

Le due isoforme della PGHS sono proteine di membrana con elevata omologia strutturale. Il substrato, l'AA, accede al sito attivo attraverso un canale idrofobico (canale COX) e i FANS bloccano la biosintesi dei prostanoidi poiché occupano il canale idrofobico della COX-1 e della COX-2^{2,5}. Diversamente dalla COX-1, la COX-2 è caratterizzata da una tasca laterale accessibile, estensione del canale idrofobico² (figura 3).

La scoperta della COX-2 ha fornito il razionale per lo sviluppo

Figura 1. Biosintesi dei prostanoidi. L'acido Arachidonico (AA), un acido grasso contenente 4 doppi legami è rilasciato dalla posizione sn2 dei fosfolipidi di membrana per opera delle fosfolipasi ed è metabolizzato a prostanoidi, cioè prostaglandina (PG)E₂, PGF_{2α}, PGD₂, prostaciclina (PGI₂) e trombossano (TX) A₂. I prostanoidi si formano attraverso tre diverse vie enzimatiche: - l'idrolisi dell'AA dai glicerofosfolipidi di membrana da parte di fosfolipasi A₂ ubiquitarie; - la conversione dell'AA libero a PGG₂ ed in seguito a PGH₂ attraverso l'azione di 2 isoforme della PGH-sintasi (chiamate PGHS-1 e PGHS-2 o COX-1 e COX-2) dotate di attività ciclo-ossigenasica (COX) e perossidasica (HOX); - la conversione di PGH₂ a differenti prostanoidi da parte di sintasi tessuto-specifiche. I vari prostanoidi svolgono le loro funzioni biologiche interagendo con specifici recettori che sono localizzati sulle membrane cellulari e sono accoppiati a proteine G.

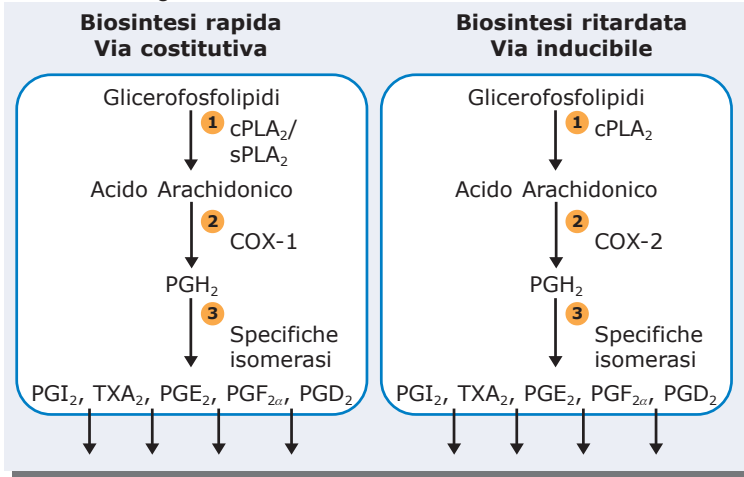


di una nuova classe di FANS, gli inibitori selettivi della COX-2, denominati COXIB, con lo scopo di ridurre la tossicità GI associata ai FANS non selettivi risparmiando l'attività della COX-1¹⁻³.

Rofecoxib e celecoxib sono stati i primi inibitori selettivi della

COX-2 approvati dalla FDA e dalla EMEA per il trattamento dell'artrite reumatoide (AR), dell'osteoartrosi (OA), del dolore acuto associato ad estrazione dentale ed alla dismenorrea. Essi sono derivati diarileterociclici contenenti un gruppo fenilsulfonilico e fenilsulfonamidico, ri-

Figura 2. Biosintesi costitutiva ed inducibile dei prostanoidi. Le due vie di biosintesi dei prostanoidi si differenziano nel coinvolgimento di sistemi enzimatici costitutivamente espressi (nella biosintesi rapida) o inducibili in risposta ad uno stimolo infiammatorio o mitogenico (nella biosintesi ritardata). La via di biosintesi inducibile dei prostanoidi è sensibile ai glucocorticoidi.



spettivamente, che interagisce con la tasca laterale della COX-2 mediante una cinetica lentamente reversibile². Questa interazione rappresenta un determinante per la selettività verso la COX-2; rofecoxib e celecoxib, utilizzando il modello del sangue intero *in vitro*, mostrano una diversa selettività biochimica, valutata come rapporto della concentrazione del farmaco necessaria per inibire l'attività della COX-1 e della COX-2 del 50% (COX-1/COX-2 IC₅₀ ratio), cioè 272 e 30, rispettivamente (figura 4)⁷. Il COX-1/COX-2 IC₅₀ ratio del rofecoxib valutato *in vitro* si traduce in una specifica inibizione

Figura 3. Il sito cicloossigenasico è costituito da un canale idrofobico stretto e lungo, al cui apice, vicino al piano dell'eme, si trova un residuo di tirosina (Tyr) 385. Il canale COX della COX-2 è più largo di quello della COX-1, per la presenza di un singolo aminoacido: alla posizione 523, l'isoleucina nella COX-1 è sostituita da una valina (molecola più piccola per l'assenza di un gruppo metilico). **(B)** La maggior parte dei FANS compete con l'acido arachidonico per il legame con l'Arginina₁₂₀ che è presente sia nella COX-1 che nella COX-2. **(C)** Gli inibitori selettivi della COX-2, celecoxib, rofecoxib e etoricoxib sono diarileterociclici con un gruppo sulfonammide o sulfonile, rispettivamente, che interagisce con il canale della COX-2 formando un complesso che coinvolge il riarrangiamento del canale della COX-2 con variazioni conformazionali. Al contrario, gli inibitori selettivi della COX-2 legano la COX-1 con una interazione debole e a bassa affinità.

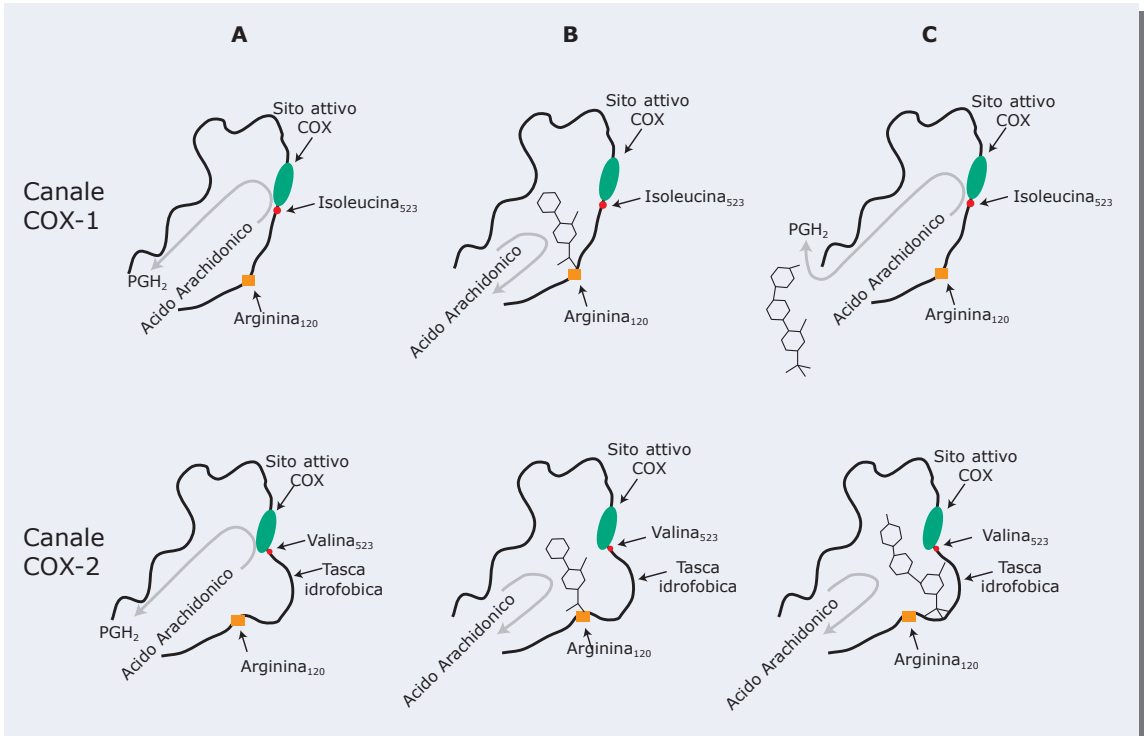
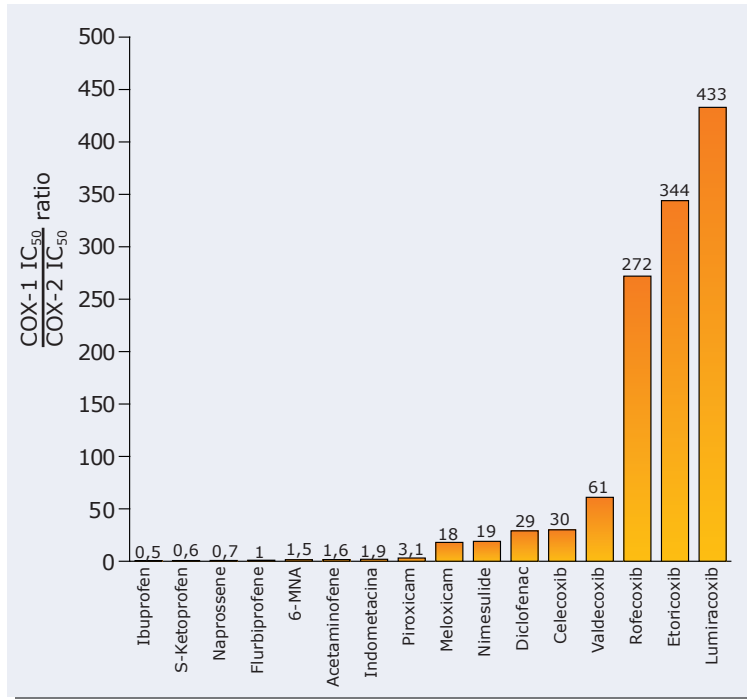


Figura 4. Selettività biochimica degli inibitori della ciclo-ossigenasi nel modello del sangue intero *in vitro*. Il grado relativo di selettività è espresso come COX-1/COX-2 IC₅₀ ratio, dove la IC₅₀ è la concentrazione di farmaco richiesta per inibire l'attività della COX-1 e della COX-2 del 50%. A ratio crescente corrisponde dunque selettività crescente. La maggior parte dei FANS studiati mostra un rapporto COX-1/COX-2 compreso fra 0,5 e 3,0, mentre i COXIB mostrano un rapporto compreso fra 18 e 433.



della COX-2 quando il farmaco è somministrato alle dosi terapeutiche e anche a dosi maggiori^{8,9}. Il "risparmio della COX-1" da parte del rofecoxib si è associato ad una significativa riduzione ($p < 0.001$) nell'incidenza di perforazione GI, emorragia GI o ulcera peptica sintomatica rispetto al naprossene in un grande studio clinico randomizzato, in doppio cieco, condotto per valutare il rischio di eventi seri GI in pazienti con AR¹⁰. Al contrario, l'inibizione della COX-1 da parte di celecoxib alla dose di 800 mg/die², una dose 4-volte più alta della dose massima raccomandata per il trattamento dell'OA, può avere contribuito almeno in parte alla sua incapacità di ridurre in modo significativo l'incidenza di ulce-

re perforanti, ostruzione gastrica o sanguinamento del tratto GI superiore rispetto all'ibuprofene (2.400 mg/die) o al diclofenac (150 mg/die) nel Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study (CLASS)¹¹.

Etoricoxib è un nuovo inibitore della COX-2 dotato di una migliore selettività biochimica rispetto a celecoxib e rofecoxib. La migliore selettività biochimica di etoricoxib potrebbe portare ad una chiara separazione degli effetti COX-2-dipendenti da quelli COX-1-dipendenti. Rimane da stabilire se questa migliore selettività permetterà di utilizzare dosi maggiori per migliorare l'efficacia, essendo il trattamento con questi agenti associato ad effetti collaterali a livello renale dose-dipendenti².

Recentemente etoricoxib è stato approvato in Italia ed in altri Stati della Comunità Europea per il trattamento dell'OA, dell'AR e dell'artrite gottosa acuta. In Messico, Brasile e Perù, etoricoxib è indicato anche per il dolore acuto associato a estrazione dentale e a dismenorrea primaria e per il dolore muscoloscheletrico cronico, incluso il dolore cronico lombare.

Chimica

Etoricoxib, [5-cloro-2-(6-metilpiridin-3-il)-3-(4-metilsulfonil)piridina] è un nuovo derivato dipiridinico¹² che, come rofecoxib, contiene un gruppo 4-metilsulfonilico legato all'anello centrale, condizione essenziale per l'inibizione della COX-2.

Farmacodinamica

La selettività biochimica, spesso espressa come COX-1/COX-2 IC₅₀ ratio, è valutata attraverso il rapporto tra le concentrazioni di farmaco richieste per inibire del 50% l'attività della COX-1 e della COX-2 e si applica a studi *in vitro* condotti durante la fase di screening dei farmaci². Molti saggi sono stati sviluppati per valutare la selettività verso l'attività ciclo-ossigenasi della COX-2 rispetto alla COX-1 da parte di FANS *in vitro*.

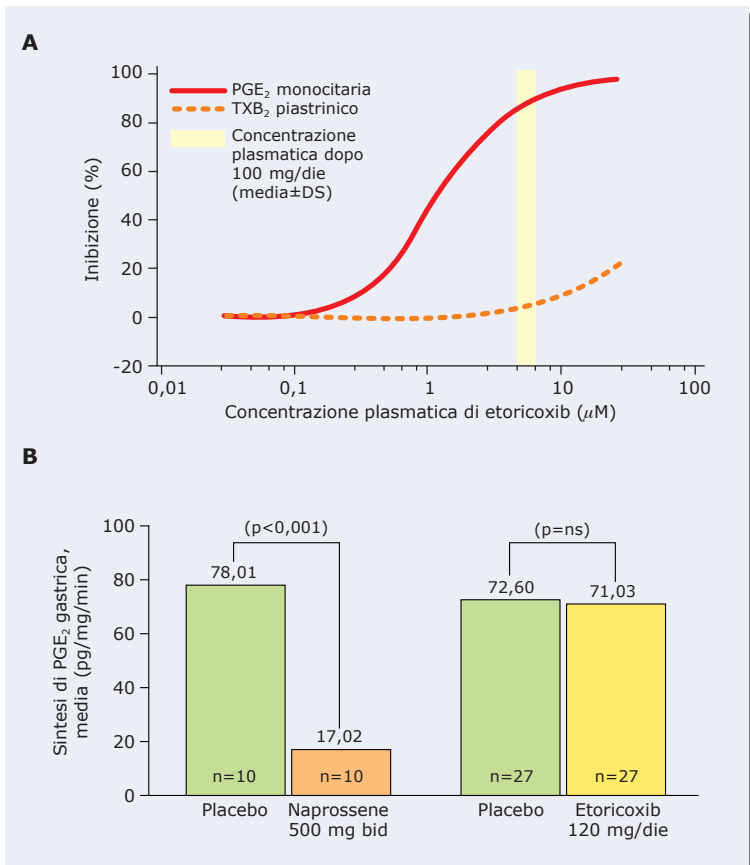
Questi modelli utilizzano sistemi di enzimi purificati derivati da membrane microsomiali di cellule transfettate con isoenzimi murini o umani o colture cellulari che esprimono selettivamente la COX-1 e la COX-2. Il grado di selettività degli inibitori della COX varia a seconda delle condizioni sperimentali dei saggi utilizzati². Per fornire una valutazione fisiologica della selettività verso le due isoforme da parte di inibitori delle COX, è

stato sviluppato un modello di espressione della COX-2 nel sangue intero umano¹³ in risposta all'endotossina batterica (lipopolisaccaride, LPS), un noto induttore della COX-2^{13,14}. La misurazione della produzione di PGE₂ in risposta a LPS addizionato ad aliquote di sangue intero eparinizzato per 24 ore, riflette l'induzione tempo-dipendente della COX-2 nei monociti circolanti^{13,14}. La parallela misurazione della produzione di TXB₂ durante la coagulazione del sangue è utilizzata come indice dell'attività della COX-1 piastrinica¹⁵. Il modello del sangue intero permette la valutazione della selettività verso la COX-1 e la COX-2 *in vitro*, e soprattutto dopo la somministrazione del farmaco (*ex vivo*)^{2,3,8,13}. Utilizzando questo approccio metodologico, è stata valutata la selettività di molti inibitori della COX *in vitro*, e i loro COX-1/COX-2 IC₅₀ ratio sono stati riportati nella figura 4. Gli inibitori non selettivi della COX, che rappresentano la maggior parte dei FANS esaminati, presentano un rapporto di selettività di 0,5-3,0, mentre gli inibitori più selettivi della COX-2 mostrano COX-1/COX-2 IC₅₀ ratio di 18-433. Tuttavia, la selettività biochimica valutata *in vitro* non chiarisce se le concentrazioni circolanti del farmaco, ottenute in seguito alla somministrazione di dosi terapeutiche nell'uomo, siano in grado di inibire la COX-2 lasciando inalterata la COX-1. Per avere queste informazioni, il saggio del sangue intero deve essere effettuato *ex vivo*. Dosi orali di un inibitore della COX produrranno una inibizione dose- e tempo-dipendente della produzione di TXB₂ sierico e di PGE₂-indotta da LPS nel sangue intero. La misurazione dei

livelli terapeutici del farmaco e l'inibizione delle COX dopo somministrazione orale permetterà di costruire curve concentrazione-risposta di inibizione della COX-1 e della COX-2, definendo la selettività COX-1/COX-2 dell'inibitore *ex vivo*, alle concentrazioni plasmatiche raggiunte in seguito alla somministrazione del farmaco alla dose terapeutica ed anche oltre. Nel modello del sangue intero *in vitro*, abbiamo dimostrato recentemente per etoricoxib un COX-1/COX-2 IC₅₀ ratio di 344±48⁷. In particolare, etoricoxib riduce l'attività della COX-1 piastrinica e della COX-2 mo-

nocitaria con valori di IC₅₀ di 162±12 μM (media±ES) e 0,47±0,06 μM, rispettivamente, valori 2,6 e 3,3 volte più alti di quelli del rofecoxib (49±6 μM e 0,18±0,03 μM, rispettivamente, COX-1/COX-2 IC₅₀ ratio: 272±35).⁷ Dallob *et al.*¹⁶ hanno riportato che la somministrazione di singole dosi (5-500 mg) di etoricoxib, a volontari sani, era associata ad una inibizione dose- e tempo-dipendente dell'attività della COX-2 monocitaria *ex vivo* senza influenzare in modo significativo l'attività della COX-1 piastrinica. Un'inibizione massima della COX-2 era presente dopo 1,5 ore dalla somministra-

Figura 5. (A) Curve di inibizione di PGE₂ indotta da LPS e di TXB₂ sierico vs concentrazioni plasmatiche di etoricoxib ottenute dopo la somministrazione di dosi singole di farmaco (5-500 mg) a 16 volontari sani, in uno studio randomizzato, doppio cieco, a confronto con il placebo. (B) Effetti di livelli circolanti di naprossene (500 mg bid per 5 giorni consecutivi) e di etoricoxib (120 mg die per 5 giorni consecutivi) sulla biosintesi di PGE₂ nelle biopsie gastriche.



zione, con un lento recupero. Allo stato stazionario, dosi multiple di etoricoxib (25-150 mg/die) somministrate per 9 giorni, hanno causato una inibizione dose-dipendente della COX-2 monocitaria ma non della COX-1 piastrinica^{16,17}. Quattro ore dopo l'ultima somministrazione di 100 e 150 mg di farmaco, l'attività della COX-2 monocitaria era ridotta dell'82 e del 93% rispettivamente, ed era recuperata lentamente^{16,17}. Una profonda inibizione (60 e 80%, rispettivamente) della attività della COX-2 monocitaria persisteva a 24 ore dopo l'ultima somministrazione. Questi risultati supportano una posologia di una dose singola di etoricoxib al

giorno. Come mostrato nella figura 5A, la relazione tra l'inibizione della biosintesi di PGE₂-indotta da LPS, valutata *ex vivo*, e le concentrazioni plasmatiche di etoricoxib disegna una curva concentrazione-risposta sigmoideale, con un valore di IC₅₀ di circa 1 μM, simile a quello ottenuto *in vitro* nel nostro laboratorio e da Riendeau *et al.*¹², cioè 0,47 e 1,1 μM, rispettivamente. Sono stati anche studiati gli effetti di etoricoxib (120 mg/die) e di naprossene (500 mg bid), somministrati per 5 giorni consecutivi, sulla sintesi di PGE₂, presumibilmente COX-1-dipendente, nelle biopsie gastriche di soggetti sani¹⁷. Come mostrato nella figura 5B, il naprossene,

diversamente da etoricoxib, inibisce in modo significativo la sintesi gastrica di PGE₂. Tutti questi risultati suggeriscono che etoricoxib potrebbe soddisfare i requisiti di una inibizione selettiva della COX-2 a dosi terapeutiche.

Farmacocinetica e metabolismo

Il profilo farmacocinetico di etoricoxib e degli altri coxib è riportato in tabella 1. In seguito alla somministrazione di singole dosi orali (30-240 mg) di farmaco è stato osservato che la cinetica di etoricoxib è lineare; l'area sotto la curva concentrazione-tempo (AUC) e la massima concentrazione osservata

Tabella 1. Caratteristiche farmacocinetiche dei COXIB.

	Celecoxib	Etoricoxib	Valdecoxib	Lumiracoxib
Chimica	Derivato sulfonamidico	Derivato solfonilico	Derivato sulfonamidico	Derivato fenil-acetico
COX-1/COX-2 IC ₅₀ ratio in vitro	30	344	61	433*
Biodisponibilità orale (%)	22-40	100	83	74
Tmax (h)	2-4	1	2,3	2-3
Emivita (h)	11	22	8-11	3-6
Legame plasmatico (%)	97	92	98	>98
Vie principali del metabolismo epatico	Ossidazione dal citocromo P-450 (2C9, 3A4)	Ossidazione dal citocromo P-450 (3A4)	Ossidazione dal citocromo P-450 (2C9, 3A4)	Ossidazione dal citocromo P-450 (2C9)
Escrezione urinaria (%)	29	60	70	54
Dosi terapeutiche				
Osteoartrosi	200	60	10	100-200
Artrite reumatoide	200-400	90	10	n.a.
Artrite gottosa acuta	n.a.	120	n.a.	n.a.
Dolore acuto e dismenorrea primaria	Fino a 400	Fino a 120	Fino a 40	400
Dolore lombare cronico	n.a.	Fino a 90	n.a.	n.a.
Poliposi adenomatosa familiare	800	n.a.	n.a.	n.a.
n.a. = non approvato				

nel plasma (C_{max}) aumentano in modo proporzionale alla dose^{17,18}. Il T_{max} (periodo di tempo necessario per raggiungere la concentrazione massima) è di circa 1 ora. Le caratteristiche farmacocinetiche di etoricoxib allo stato stazionario, raggiunto dopo 7 giorni di somministrazione di farmaco (30-240 mg/die), sono simili a quelle osservate dopo una somministrazione singola. La lunga emivita di etoricoxib, $T_{1/2} \sim 22$ ore, dose-indipendente, supporta la somministrazione di una singola dose giornaliera.

Per studiare il metabolismo di etoricoxib nell'uomo, il farmaco radiomarcato con [¹⁴C] è stato somministrato a 6 volontari, (come una singola dose: 25 mg per via endovenosa e 100 mg per os) in modo cross-over e randomizzato. Il recupero della radioattività nelle urine è pari a circa il 60% dopo somministrazione orale ed a circa il 70% dopo quella endovenosa. Il 20% della radioattività è recuperata nelle feci, in seguito ad entrambe le vie di somministrazioni. Il derivato 6'-carbossilico dell'etoricoxib risulta il principale metabolita, ~80% del ¹⁴C nelle urine. Meno dell'1% della dose è recuperata intatta nelle urine, infatti altri 4 metaboliti sono stati evidenziati: il 1'-N-ossido, il 1'-N-ossido 6'idrossimetil-, il 6'idrossimetil- e l'O-β-D-glucuronide. Nessuno dei metaboliti di etoricoxib influenza l'attività della COX-1 piastrinica; per contro essi inibiscono l'attività della COX-2 monocitaria con una potenza 15-volte minore dell'etoricoxib tal quale¹⁹. Il derivato 6'-carbossilico dell'etoricoxib è prodotto attraverso una 6'metil-idrossilazione catalizzata dal citocromo P450 (CYP450) epatico, seguita da una ossidazione, probabilmente mediata

da enzimi citosolici²⁰. Molte isoforme di CYP450 (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2, CYP2C19) possono essere coinvolte nella catalisi della prima reazione, sebbene il CYP3A4²¹ sembra svolgere la maggior parte dell'attività. Il metabolismo di etoricoxib è quindi differente dagli altri inibitori della COX, come celecoxib, meloxicam, ibuprofene, flurbiprofene ed indometacina, che sono metabolizzati principalmente attraverso il CYP2C9, nonchè da rofecoxib, che è metabolizzato attraverso un sistema di riduzione epatica.

Interazioni con altri farmaci

Sono state studiate le potenziali interazioni di etoricoxib con altri farmaci che potrebbero essere utilizzati contemporaneamente, e che potrebbero avere conseguenze cliniche se la loro farmacocinetica fosse sostanzialmente alterata: la maggior parte dei risultati di tali studi non è stata ancora pubblicata. Etoricoxib non induce cambiamenti nella farmacocinetica plasmatica del prednisone/prednisolone, del chetoconazolo e degli antiacidi.

Al contrario, può influenzare la farmacocinetica di contraccettivi orali, digossina, metotressate e degli anticoagulanti orali: 1) la somministrazione di etoricoxib 120 mg con un contraccettivo orale contenete 35 µg di etinilestradiolo e 0,5-1 mg di noretindrone per 21 giorni, sia contemporaneamente che dopo 12 ore, aumenta l' AUC_{0-24h} di etinilestradiolo del 50-60%, mentre le concentrazioni di noretindrone non aumentano in modo significativo; 2) la somministrazione di etoricoxib 120 mg/die per 10 giorni a volontari sani ha indotto un aumento della concentrazione massima della

digossinemia (~33%), un aumento che non è tuttavia risultato significativo per molti pazienti. Comunque, pazienti con un elevato rischio di tossicità da digossina dovrebbero essere monitorati qualora la digossina e l'etoricoxib siano somministrati contemporaneamente; 3) due studi hanno valutato gli effetti di etoricoxib (60, 90, 120 mg/die per 7 giorni) in pazienti che ricevevano anche singole dosi settimanali di metotressate (7,5-20 mg) per l'AR. La somministrazione di 60 e 90 mg di etoricoxib, la dose approvata per il trattamento dell'AR, non ha mostrato effetti sulla concentrazione plasmatica del metotressate e sulla sua clearance renale, mentre la dose più alta (120 mg/die) ha determinato risultati contrastanti: in uno studio non sono stati osservati effetti, mentre nell'altro aumentava la concentrazione plasmatica di metotressate del 28% e ne riduceva la clearance renale del 13%. Così, un adeguato monitoraggio del metotressate è raccomandato quando le dosi più alte di etoricoxib e metotressate sono somministrate contemporaneamente; 4) nei pazienti in terapia cronica con warfarin la somministrazione cronica di etoricoxib 120 mg/die si associava ad un aumento di circa il 13% del tempo di protrombina (INR). Quindi, i pazienti che ricevono anticoagulanti ed etoricoxib dovrebbero essere monitorati per questo parametro.

Poiché il trattamento con i FANS può aumentare gli effetti nefrotossici della ciclosporina ed i livelli plasmatici del litio, quando i COXIB e questi farmaci vengono co-somministrati bisognerebbe monitorare la funzione renale ed i livelli plasmatici di litio. In modo simile ai FANS non selettivi e ad altri inibitori

selettivi della COX-2, etoricoxib può causare una lieve riduzione degli effetti terapeutici di molti farmaci antiipertensivi, inclusi gli inibitori dell'enzima che converte l'angiotensina (ACE) e la furosemide. Il possibile antagonismo dell'etoricoxib con l'inattivazione irreversibile della COX-1 piastrinica da parte dell'aspirina è stato studiato in uno studio in doppio-cieco, randomizzato a confronto con il placebo¹⁹. Nei soggetti sani, le concentrazioni plasmatiche di etoricoxib allo stato stazionario (120 mg/die per 12 giorni consecutivi) non influenzavano l'effetto inibitorio dell'aspirina (81 mg/die, somministrata durante i primi 6 giorni dello studio) sulla biosintesi *ex vivo* di TXB₂ e sull'aggregazione piastrinica in risposta all'AA (1,6 μM) o al collagene (1 mg/mL).

Efficacia clinica

L'efficacia clinica di etoricoxib è stata valutata in studi clinici randomizzati per le seguenti indicazioni:

- osteoartrosi
- artrite reumatoide
- artrite gottosa acuta
- dolore lombare cronico
- dolore acuto

Nel contesto del dolore acuto, l'efficacia clinica di etoricoxib è stata valutata in pazienti con dolore da estrazione dentale e dismenorrea primaria.

Osteoartrosi

Per selezionare la dose di etoricoxib e valutarne l'efficacia clinica rispetto ad un FANS non selettivo nel trattamento dell'OA del ginocchio, è stato condotto uno studio di dose-finding, randomizzato, in doppio-cieco, a confronto con il placebo in 617 pazienti. Lo studio è stato condotto in due fasi: nella

prima parte dello studio, etoricoxib (5, 10, 30, 60 e 90 mg) o il placebo sono stati somministrati per 6 settimane consecutive²²; nella seconda fase dello studio, i pazienti ricevevano 30, 60, 90 mg/die di etoricoxib o diclofenac (50 mg tid) per 8 settimane. Gli end-point primari erano: il dolore durante la passeggiata, valutata utilizzando l'indice VAS su scala WOMAC (Western Ontario McMaster Universities Osteoarthritis Index) da 100 mm; la valutazione globale di risposta alla terapia data dal paziente con scala Likert (da 0=eccellente a 4=nessun miglioramento); la valutazione globale dello stato del paziente data dall'investigatore.

Dopo 6 settimane tutte le dosi di etoricoxib hanno determinato una migliore efficacia rispetto al placebo su tutti e 3 gli end-point primari (figura 6A). La massima efficacia si è avuta con la dose da 60 mg. Nella seconda fase dello studio, il trattamento con 30, 60 e 90 mg/die di etoricoxib ha determinato un'efficacia simile al diclofenac, efficacia mantenuta fino alla quattordicesima settimana. I risultati di questo studio hanno indicato che 60 mg/die di etoricoxib sono la dose di scelta per il trattamento dell'OA.

L'efficacia clinica di etoricoxib (60 mg/die, n=224) è stata valutata in pazienti con OA del ginocchio e dell'anca in un altro studio randomizzato, in doppio-cieco, a confronto con il placebo (n=56) e con il naprossene (500 mg bid, n=2219), di 12 settimane (figura 6B).

Gli end-point primari consideravano il dolore valutato con la scala WOMAC e con la scala VAS (da 0 a 100, dove 0=nessun miglioramento e 100=massimo miglioramento, valutando il dolore e la capacità di condur-

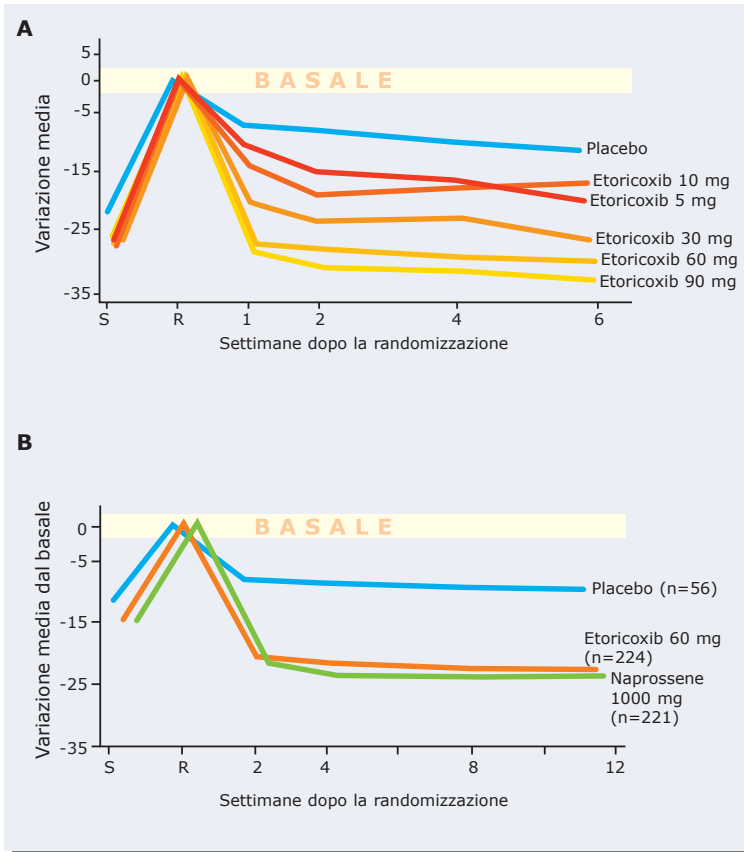
re specifiche attività della vita quotidiana) e la valutazione globale di risposta alla terapia data dal paziente (scala Likert, da 0=eccellente a 4=nessun miglioramento). Gli end-point secondari includevano la valutazione globale di risposta alla terapia data dal paziente e dall'investigatore, la scala WOMAC, la valutazione globale di risposta alla terapia data dall'investigatore (scala Likert, da 0=eccellente a 4=nessun miglioramento), l'utilizzo di acetaminofene e la percentuale di pazienti che non concludevano lo studio per mancanza di efficacia. Dopo 12 settimane, sia etoricoxib (60 mg/die) che naprossene (500 mg bid) dimostravano una maggiore efficacia rispetto al placebo ($p<0.05$), considerando gli end-point primari e secondari. Nessun miglioramento è stato osservato per etoricoxib per quanto riguarda l'utilizzo di acetaminofene (etoricoxib *vs* placebo, $p=0.063$). Per etoricoxib e naprossene, il massimo effetto si è evidenziato dopo 2 settimane di trattamento e si è mantenuto fino alla fine dello studio²³.

Artrite reumatoide

Due studi randomizzati, in doppio cieco, a confronto con il placebo della durata di 12 settimane sono stati condotti per la valutare l'efficacia clinica di etoricoxib 90 mg/die *vs* naprossene 500 mg bid. I due studi erano simili per quanto riguarda i criteri di inclusione dei pazienti ed

Nel trattamento del dolore da osteoartrosi (60 mg uid) o da artrite reumatoide (90 mg uid), etoricoxib ha dimostrato di possedere efficacia pari al naprossene (500 mg bid).

Figura 6. (A) Studio di dose-finding di etoricoxib nell'OA attraverso l'indice WOMAC Pain Subscale (VAS). (S)=screening; (R)=randomizzazione; scala VAS=da 0 a 100-mm; * $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$ per etoricoxib vs placebo. (B). Cambiamento dal basale (R) dell'indice WOMAC Pain Subscale (VAS) in seguito alla somministrazione di etoricoxib (60 mg), naprossene (1000 mg) e placebo per 12 settimane a pazienti con OA; $P<0.001$ vs placebo sia per etoricoxib che per naprossene.



end-point. In uno studio, i pazienti sono stati arruolati in 67 centri clinici di 28 Paesi, inclusi gli USA²⁴, mentre nell'altro, i pazienti sono stati arruolati in 88 centri clinici degli USA²⁵. I criteri di inclusione erano: età >18 anni e diagnosi di AR da almeno 6 mesi prima di entrare nello studio; la classificazione della malattia era in accordo con i criteri stabiliti nel 1987 dall'American College of Rheumatism (ACR)²⁶. I pazienti dovevano presentare risposta nota alla terapia con FANS; i criteri di esclusione erano: storia di angi-

na o insufficienza cardiaca congestizia con sintomi a riposo, storia di infarto miocardico, angioplastica, o bypass coronarico nell'anno precedente lo studio o storia di stroke o attacco ischemico transitorio nei precedenti 2 anni, ipertensione non controllata allo screening, storia di altra artrite infiammatoria; sanguinamento GI.

Gli end-point primari erano la valutazione globale di risposta alla terapia data dal paziente (scala VAS), la valutazione globale dello stato del paziente data dall'investigatore (scala Likert),

numero delle articolazioni dolorose (totale di 68 articolazioni), conta delle articolazioni gonfie (totale di 66 articolazioni). Gli end-point secondari consistevano nella valutazione globale di risposta alla terapia data dal paziente, nel grado di invalidità determinato con il questionario Stanford Health Assessment Questionnaire (HAQ), e nella percentuale di pazienti che non completava lo studio e che incontrava i criteri dell'ACR per una risposta clinica rilevante (miglioramento del 20% nella conta di articolazioni dolorose e gonfie, e miglioramento del 20% in 3 delle 5 misure stabilite dall'ACR).

Nello studio internazionale, 891 pazienti sono stati randomizzati a ricevere placebo (n=357), etoricoxib (n=353) o naprossene (n=181); 687 hanno completato il trattamento di 12 settimane (n=242, 294 e 151, rispettivamente). Per tutti gli end-point primari, etoricoxib e naprossene erano significativamente superiori al placebo (figura 7A). Gli effetti dovuti al trattamento sono apparsi evidenti già dopo 2 settimane e persistevano fino alla fine dello studio. Per gli end-point secondari, sia etoricoxib che naprossene avevano un'efficacia superiore al placebo²⁴.

Nel secondo studio condotto in USA, 816 pazienti sono stati randomizzati a ricevere i seguenti trattamenti: placebo (n=323), etoricoxib (n=323) e naprossene (n=170) per 12 settimane. Hanno completato lo studio 448 pazienti (n=122, 230 e 96, rispettivamente). Per tutti gli end-point primari, etoricoxib è risultato significativamente superiore al placebo ($p<0.01$) e al naprossene ($p<0.05$) (figura 7B). Inoltre, etoricoxib è risultato significativamente superiore a na-

prossene per gli end-point secondari²⁵.

I risultati di questi studi dimostrano che la somministrazione di 90 mg/die di etoricoxib determina un significativo miglioramento clinico rispetto al placebo sia nella mobilità che nell'abilità a svolgere le attività di vita quotidiana oltre che sulla qualità della vita.

Artrite gottosa acuta

L'efficacia clinica di etoricoxib in pazienti con artrite gottosa acuta è stata valutata in uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco²⁷. Etoricoxib 120 mg/die (n=75) ed indometacina 50 mg tid (n=75) sono stati somministrati per 8 giorni a pazienti con artrite gottosa acuta. I pazienti ammessi allo studio erano maggiorenni e presentavano gotta acuta, insorta entro 48 ore, associata a dolore di grado moderato, severo o estremo. Tutti incontravano i criteri diagnostici per l'artrite gottosa definiti dall'Associazione di Reumatologia Americana.

I criteri di esclusione erano i seguenti: 1) gotta acuta poli-articolare coinvolgente più di 4 ar-

ticolarizzazioni; 2) concomitante malattia che avrebbe potuto interferire con la valutazione dell'efficacia del trattamento; 3) controindicazioni all'uso di indometacina; 4) storia di cancro nei precedenti 5 anni; 5) storia di eventi cerebrovascolari, infarto del miocardio o bypass coronarico nel precedente anno.

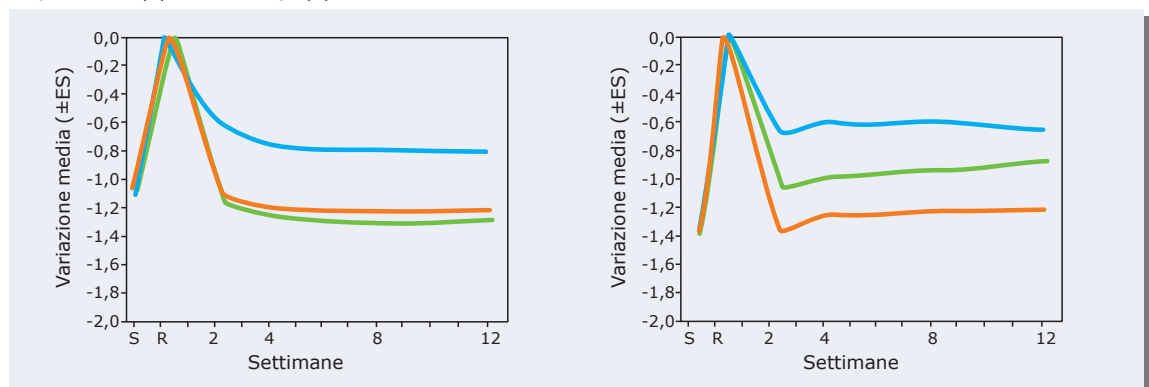
Gli end-point primari includevano la valutazione, da parte del paziente, del dolore nella giuntura studiata (scala di Likert 0→4); gli end-point secondari includevano la valutazione, da parte dell'investigatore, del gonfiore e dell'eritema. I pazienti arruolati nei due bracci dello studio mostravano valori di controllo simili relativi all'end-point primario. Entrambi i gruppi di trattamento hanno evidenziato una riduzione del dolore simile per l'intero periodo dello studio. Etoricoxib ha inoltre agito con efficacia simile all'indometacina su tutti gli end-point secondari. Nonostante l'efficacia clinica dei due farmaci fosse tempo-dipendente, un significativo sollievo dal dolore era evidente già alla prima valutazione, cioè 4 ore dopo la prima dose²⁷.

Dolore acuto

Dolore dentale post-operatorio

Due studi randomizzati, controllati con placebo, sono stati condotti per valutare l'effetto analgesico di etoricoxib nel dolore dentale post-operatorio. Il primo studio ha valutato l'efficacia di etoricoxib 60 mg (n=75), 120 mg (n=76), 180 mg (n=74) e 240 mg (n=76) in confronto a placebo (n=49) e ibuprofene (n=48)²⁸. Il secondo studio ha valutato etoricoxib 120 mg (n=50) verso placebo (n=50), naprossene sodico 550 mg (n=51) o acetaminofene/codeina 600/60mg (n=50)²⁹. L'effetto analgesico globale è stato determinato attraverso il tempo necessario per raggiungere l'effetto analgesico e come durata di tale effetto. Uomini e donne con dolore moderato-severo dopo rimozione di almeno 2 terzi molari hanno ricevuto i diversi trattamenti citati. L'end-point primario era il sollievo totale dal dolore entro le 8 ore (TOPAR8). Per il TOPAR8 e per tutti gli altri end-point di efficacia, i trattamenti attivi sono apparsi signifi-

Figura 7. Variazioni rispetto al basale relative alla valutazione globale da parte dell'investigatore dello stato del paziente (0-4 Scala Likert) dopo somministrazione di etoricoxib, naprossene o placebo per 12 settimane in pazienti con AR arruolati in 28 Paesi, inclusi USA (A) o solo in USA (B). Nello studio internazionale, $p < 0.001$ per etoricoxib (linea arancione) e naprossene (linea verde) vs placebo (linea azzurra); nello studio condotto in USA, $p = 0.001$ per etoricoxib vs naprossene e $p < 0.001$ per etoricoxib e naprossene vs placebo. (S): screening, (R): randomizzazione.



ficativamente più efficaci del placebo ($p < 0.001$). Il primo studio ha dimostrato che la dose più bassa di etoricoxib (120 mg/die) mostrava già il massimo effetto analgesico; dosi maggiori (180 e 240 mg) non evidenziavano effetti analgesici aggiuntivi. Etoricoxib alle dosi di 120, 180 e 240 mg ha determinato un rapido effetto analgesico (24 minuti) che si è mantenuto per più di 24 ore. Un rapido effetto analgesico (30 minuti) è stato anche osservato dopo somministrazione di ibuprofene ed etoricoxib alla dose minore (60 mg/die), ma la durata dell'effetto persisteva solo per 10 e 12 ore, rispettivamente. Etoricoxib (120 mg) ha determinato a 8 ore dalla somministrazione un effetto analgesico superiore al placebo, all'etoricoxib 60 mg e all'ibuprofene.

I risultati del recente studio di Chang hanno mostrato che etoricoxib 120 mg determina un rapido effetto analgesico confrontabile con quello del naprossene e dell'acetaminofene/codeina²⁹. Il massimo sollievo dal dolore persisteva per più di 8 ore dopo la somministrazione di etoricoxib e naprossene. Al contrario, la durata dell'effetto analgesico della combinazione acetaminofene/codeina era di circa 4 ore. In conclusione, il raggiungimento dell'analgesia era rapido per etoricoxib 120 mg e si otteneva 24 minuti dopo la somministrazione. In questo studio si è mantenuto l'effetto analgesico per più di 24 ore, in accordo con un regime terapeutico di una singola dose giornaliera di etoricoxib nel trattamento del dolore acuto²⁹.

Uno studio randomizzato, in doppio cieco, a confronto con il placebo è stato condotto per confrontare gli effetti analgesici di una singola dose di etorico-

xib 120 mg con la singola dose di oxicodone/acetaminofene (10/650 mg) nel trattamento del dolore dentale post-operatorio³⁰. Etoricoxib è risultato superiore alla combinazione oxicodone/acetaminofene, come determinato dal totale sollievo dal dolore nelle prime 6 ore dalla somministrazione, l'end-point primario dello studio ($p < 0.001$), ed anche dalla valutazione globale del paziente a 6 ore ($p < 0.05$). Inoltre, sia l'etoricoxib che l'oxicodone/acetaminofene presentavano un effetto analgesico maggiore del placebo per tutti gli end-point³⁰.

Dismenorrea primaria

Nell'ambito della dismenorrea primaria (moderata-severa), etoricoxib è stato confrontato con naprossene sodico 550 mg in uno studio cross-over, randomizzato, in doppio cieco, a confronto con il placebo; 73 donne, di età compresa tra 19 e 45 anni, sono state randomizzate a ricevere i 3 differenti trattamenti³¹. Lo stesso soggetto ha ricevuto i 3 trattamenti nel corso di tre cicli consecutivi. Settanta donne hanno completato lo studio e 67 hanno ricevuto ogni trattamento. L'end-point primario era il TOPAR8. Il TOPAR8 per etoricoxib e naprossene è apparso significativamente più elevato ($p < 0.001$) che per il placebo. Inoltre, i pazienti nei gruppi trattati con etoricoxib e naprossene sodico hanno beneficiato di un effetto analgesico simile, significativamente maggiore del placebo. Sia i pazienti trattati con etoricoxib (120 mg), sia quelli con naprossene sodico, hanno evidenziato sollievo dal dolore in modo rapido e più duraturo rispetto al placebo.

Dolore lombare cronico

Pallay *et al.*³² hanno confrontato

l'efficacia clinica del trattamento con 2 dosi di etoricoxib, 60 e 90 mg/die, somministrate per 12 settimane, rispetto al placebo in pazienti con dolore lombare cronico, la causa più comune di invalidità nella popolazione con meno di 45 anni di età. I pazienti sono stati arruolati in 48 stati USA ed inclusi in uno studio randomizzato, a gruppi paralleli, a confronto con il placebo, in doppio-cieco. I criteri di inclusione erano: uomini e donne con età compresa tra 18 e 75 anni; dolore lombare cronico nei 3 mesi precedenti lo studio; utilizzo di FANS o acetaminofene come terapia per il dolore lombare cronico.

L'end-point primario era la valutazione dell'intensità del dolore lombare cronico (scala VAS 0-100 mm) nelle prime 4 settimane di trattamento. La somministrazione di etoricoxib 60 e 90 mg/die ha evidenziato un'efficacia clinica superiore al placebo già dopo una settimana di terapia farmacologica, era massima a 4 settimane e persisteva fino alla dodicesima settimana³².

Sicurezza e tollerabilità

Sicurezza gastrointestinale

Negli studi randomizzati condotti per valutare l'efficacia dell'etoricoxib in pazienti con OA, AR, dolore acuto e dolore lombare cronico, il farmaco è risultato ben tollerato. Una analisi combinata di 10 trial clinici in cui sono stati arruolati in totale 3.142 pazienti ha suggerito che etoricoxib, rispetto ai FANS non selettivi, dimezza sia le perforazioni, le ulcere e i sanguinamenti (PUB) non confermati, che i PUB confermati³³. Un'altra analisi combinata ha suggerito che etoricoxib riduce di circa il 40%, rispetto ai FANS non selettivi, il bisogno di agenti gastropro-

tettivi, di co-medieazioni GI ed il numero di sospensioni del trattamento per effetti avversi GI³⁴. L'incidenza di ulcere valutate endoscopicamente e di eventi clinicamente importanti a carico del tratto GI superiore (perforazioni, ulcere e sanguinamento) è stata valutata in pazienti trattati con etoricoxib vs FANS non selettivi. Un'analisi endoscopica del tratto GI superiore è stata condotta in 680 pazienti con OA ai quali erano stati somministrati etoricoxib 120 mg/die, ibuprofene 800 mg tid o placebo per 12 settimane in uno studio randomizzato, a gruppi paralleli, in doppio cieco. L'incidenza cumulativa di ulcere ≥ 3 mm di diametro dopo 12 settimane di trattamento con ibuprofene (17%) è risultata significativamente più elevata ($p < 0.001$) rispetto al gruppo trattato con etoricoxib (8.1%); simili risultati sono stati riportati per le ulcere ≥ 5 mm³³.

Recentemente, sono stati pubblicati in forma di abstract i risultati di uno studio di grandi dimensioni, lo studio EDGE (Etoricoxib Diclofenac Gastrointestinal Evaluation), un trial randomizzato, in doppio cieco, multicentrico, volto a valutare la sicurezza GI di etoricoxib 90 mg/die (una dose 1,5 volte più alta della dose raccomandata nell'OA) a confronto con diclofenac 50 mg tid in 7.111 pazienti con OA del ginocchio, dell'anca, della mano, o della colonna vertebrale. I pazienti sono stati trattati fino a 16,5 mesi (durata media 9 mesi). Era consentito l'uso di basse dosi di aspirina e di agenti gastroprotettori. L'end-point primario dello studio era l'incidenza cumulativa di pazienti che interrompevano il trattamento a causa di effetti avversi GI evidenziati sia clinicamente che tramite test di la-

boratorio. L'incidenza di effetti avversi GI è risultata ridotta di circa il 50% nel gruppo trattato con etoricoxib rispetto a quello trattato con diclofenac (RR: 0,50, intervallo di confidenza al 95%: 0,43-0,58, $p < 0.001$). Sono stati infatti riportati 9,4 eventi per 100 pazienti/anno nel gruppo trattato con etoricoxib e 19,2 eventi per 100 pazienti/anno nel gruppo trattato con diclofenac³⁵. In questo studio è stata valutata anche la sicurezza epatica di etoricoxib e diclofenac. Il trattamento con diclofenac si è associato ad un numero maggiore di pazienti che interrompevano il trattamento farmacologico per tossicità epatica rispetto ad etoricoxib.

E' in corso lo studio EDGE II, uno studio randomizzato, multicentrico, in doppio cieco, a gruppi paralleli per valutare la tollerabilità e l'efficacia di etoricoxib 90 mg/die rispetto a diclofenac 75 mg bid in 4.078 pazienti con AR (a differenza dello studio EDGE I che ha arruolato pazienti con OA). L'end-point primario dello studio è il confronto tra etoricoxib e diclofenac sulla sicurezza GI.

Sicurezza renale

I primi inibitori selettivi della COX-2, rofecoxib e celecoxib, hanno evidenziato un effetto dose-risposta di tossicità renale simile a quello associato ai FANS non selettivi, in particolare edema, aumento della pressione sanguigna, attenuazione degli effetti dei farmaci antiipertensivi e, meno frequentemente, insufficienza renale acuta². Una analisi combinata di otto studi di fase III in pazienti con OA, AR e dolore lombare cronico ha valutato il profilo di sicurezza nefrovascolare di etoricoxib rispetto al placebo o ai FANS non selettivi³⁶. Millequa-

trocentonovantuno pazienti risultavano trattati con placebo, 658 con etoricoxib (60 mg/die), 889 con etoricoxib (90 mg/die), 472 con etoricoxib (120 mg/die), 1.034 con naprossene (1.000 mg/die) e 226 con ibuprofene (2.400 mg/die). L'edema agli arti inferiori riportato dagli investigatori, l'ipertensione ed altri marker di sicurezza nefrovascolare (creatinina nel siero e variazione della pressione sanguigna) sono stati valutati e confrontati tra i diversi gruppi di trattamento. L'incidenza e la sospensione del trattamento a causa dell'edema agli arti inferiori non sono risultati significativamente diversi tra tutte le dosi di etoricoxib e placebo o tra le dosi di etoricoxib ed i FANS di confronto. Al contrario, una significativa differenza è stata osservata tra etoricoxib 90 mg e placebo relativa all'incidenza dell'ipertensione, ma non alla sospensione del trattamento a causa dell'ipertensione. L'incidenza globale di edema agli arti inferiori è risultata di 1,9, 3,2, 1,5, 1,3, 2,3 e 4% nei pazienti trattati con placebo, 60, 90, 120 mg di etoricoxib, naprossene ed ibuprofene, rispettivamente. La sospensione del trattamento a causa di edema agli arti inferiori è risultata frequente in tutti i gruppi trattati. Ipertensione è stata registrata nel 2, 4, 3,4, 4,7, 2,9 e 6,6% dei pazienti trattati con placebo, con 60, 90, 120 mg di etoricoxib, naprossene ed ibuprofene, rispettivamente. Pochi pazienti hanno sospeso il trattamento a causa dell'ipertensione. Non è stato registrato nessun caso di incidenza di insufficienza renale acuta nei vari gruppi di trattamento. Sulla base di questa analisi combinata, il rischio di edema agli arti inferiori e di ipertensione con etoricoxib è apparso simile ai FANS di con-

fronto, senza evidenza di una relazione dose-risposta da parte di etoricoxib sull'incidenza di effetti avversi renali.

Recentemente lo studio EDGE ha valutato, oltre alla sicurezza GI, anche il profilo di sicurezza renale di etoricoxib rispetto a diclofenac³⁵. E' stato infatti valutato il numero di pazienti che hanno interrotto il trattamento farmacologico a causa di edema degli arti inferiori e ad eventi avversi correlati all'ipertensione. Il trattamento con etoricoxib 90 mg/die si è associato ad un maggiore numero di pazienti che hanno interrotto lo studio per eventi avversi correlati all'ipertensione rispetto al gruppo trattato con il diclofenac 50 mg tid (2,3% vs 0,7% rispettivamente, $p < 0.001$).

Effetti cardiovascolari della inibizione della COX-2

La prostaciclina, il principale prodotto della COX nell'endotelio, causa vasodilatazione, inibizione dell'aggregazione piastrinica e della proliferazione delle cellule della muscolatura liscia vascolare *in vitro*. Studi *in vitro* e nell'uomo suggeriscono che la COX-2 è la isoforma della COX maggiormente coinvolta nella biosintesi della prostaciclina^{2,37}. Recenti studi sui topi hanno dimostrato che la prostaciclina è in grado di modulare gli effetti cardiovascolari del TXA₂ *in vivo*, prostanoidi proaggregante e vasocostrittore coinvolto nelle sindromi vascolari occlusive. Infatti, la delezione del recettore della prostaciclina (IP) induce un aumento della proliferazione cellulare e dell'attivazione piastrinica nei topi in seguito alla induzione di una lesione carotidea. Le conseguenze della delezione del recettore IP possono essere completamente annullate dalla con-

comitante delezione del recettore del TXA₂^{2,37}. Diversamente dall'aspirina e dai FANS non selettivi, che inibiscono sia il trombossano che la prostaciclina, i COXIB riducono la formazione *in vivo* della prostaciclina ma lasciano inalterata quella del TXA₂^{2,38}. Comunque la delezione del recettore IP nel topo non mima l'inibizione della prostaciclina nell'uomo che è profonda, ma incompleta, dopo somministrazione di un COXIB. Le conseguenze cardiovascolari dell'inibizione selettiva della COX-2 sono attualmente molto discusse. Una maggiore incidenza di infarto acuto del miocardio associata al trattamento con rofecoxib verso il naprossene, (0,4 verso 0,1%, rispettivamente) è stata evidenziata nello studio VIOXX Gastrointestinal Outcomes Research (VIGOR), un trial condotto su circa 8000 pazienti con AR volto a valutare la sicurezza GI di rofecoxib verso naprossene¹⁰. Il meccanismo coinvolto nell'aumentato rischio cardiovascolare, in seguito al trattamento con inibitori selettivi della COX-2 non è stato ancora definito; è stato tuttavia suggerito che l'inibizione della prostaciclina vascolare e/o l'aumento della pressione sanguigna possano avere giocato un ruolo nell'aumentata incidenza di eventi cardiovascolari. Per contro, un effetto cardioprotettivo del naprossene potrebbe aver contribuito alla divergente incidenza di eventi avversi cardiovascolari nei due bracci dello studio. Infatti, uno studio di farmacologia clinica ha evidenziato che il naprossene, somministrato ad alte dosi 500 mg bid ed in modo continuo, può inibire profondamente ed in modo persistente l'attività della COX-1 piastrinica similmente all'effetto causa-

to dalla somministrazione di basse dosi di aspirina, un farmaco che ha mostrato di ridurre sensibilmente l'incidenza di infarto del miocardio e stroke. Si deve comunque sottolineare che la cardioprotezione causata dal naprossene è inferiore a quella dell'aspirina a causa della reversibilità dell'effetto di inibizione della COX-1 da parte del naprossene³⁹. Rofecoxib è stato recentemente ritirato dalla commercializzazione in seguito ai risultati dello studio Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx (APPROVE) che era stato disegnato per determinare l'incidenza di adenomi colon-rettali in pazienti a rischio di sviluppare cancro del colon trattati cronicamente con rofecoxib (25 mg/die) verso placebo per un periodo di 156 settimane. In questo studio si è evidenziato un aumento significativo di eventi avversi tromboembolici nel gruppo che riceveva rofecoxib rispetto al placebo. L'incidenza di infarto del miocardio e di ictus trombotico iniziava a divergere progressivamente tra i due gruppi dopo 18 mesi di trattamento. Rofecoxib ha indotto in questo studio un aumento della pressione sistolica e diastolica rispetto al placebo. La profonda inibizione della sintesi di prostaciclina da parte di rofecoxib può aver contribuito all'aumento dei valori pressori ed aver predisposto alcuni pazienti ad eventi trombotici. La tossicità cardiovascolare di rofecoxib potrebbe essere comune ad altri inibitori selettivi della COX-2, per cui si sconsiglia il loro uso in pazienti ad alto rischio cardiovascolare. In pazienti a rischio cardiovascolare medio-alto che necessitano di una terapia analgesica per il trattamento di disturbi muscolo-scheletrici, basse dosi di aspirina devono essere co-

somministrate con FANS non-selettivi o COXIB. È stato recentemente dimostrato che la concomitante somministrazione di ibuprofene ma non di rofecoxib, di diclofenac e di paracetamolo, antagonizza l'inibizione irreversibile della COX-1 piastrinica da parte di basse dosi di aspirina, limitando così il suo effetto cardioprotettivo⁴⁰. Uno studio in doppio-cieco, randomizzato, a confronto con il placebo è stato quindi condotto per valutare la potenziale interazione farmacodinamica tra etoricoxib ed aspirina¹⁹. Concentrazioni plasmatiche di etoricoxib, raggiunte dopo la somministrazione di 120 mg/die di farmaco a volontari sani per 12 giorni consecutivi, non hanno influenzato l'effetto inibitorio di basse dosi di aspirina, somministrata durante i primi 6 giorni dello studio sulla biosintesi *ex vivo* di TXB₂ e sull'aggregazione piastrinica in risposta all'AA (1,6 mM) o al collagene (1 µg/ml). La sicurezza cardiovascolare di etoricoxib è stata valutata da Fisher *et al*⁴¹ che hanno eseguito una analisi combinata dei risultati di diversi studi clinici in pazienti con OA, AR o con dolore lombare cronico. L'incidenza di eventi trombotici confermati (per 100 pazienti per anno) è risultata maggiore nei pazienti che usavano etoricoxib (60 mg/die, n=1.707) verso naprossene

(1.000 mg/die, n=1.370), ma era simile al placebo (n=1.674). Recentemente lo studio EDGE, ha valutato la sicurezza cardiovascolare dell'etoricoxib come end-point secondario³⁵. In questo studio, il 37% dei pazienti era considerato ad alto rischio di eventi cardiovascolari ed il 28% faceva uso di basse dosi di aspirina. Il trattamento con etoricoxib (90 mg/die, n=3.593) e diclofenac (50 mg tid, n=3.518) si è associato ad un'incidenza simile di effetti trombotici cardiovascolari. È attualmente in corso un megastudio (EDGE II) per verificare la tollerabilità e l'efficacia di etoricoxib 90 mg/die rispetto a diclofenac 75 mg bid in pazienti con AR. Inoltre, lo studio MEDAL, uno studio randomizzato, multicentrico, doppio cieco, a gruppi paralleli, confronterà la tollerabilità cardiovascolare di etoricoxib 90 mg e diclofenac 75 mg bid in pazienti con OA o AR caratterizzati da un ampio spettro di rischio cardiovascolare basale. L'arruolamento dello studio è stato completato ed è costituito da 23.578 pazienti con più di 50 anni di età. L'end-point primario dello studio è il confronto della tollerabilità cardiovascolare tra etoricoxib e diclofenac. Inoltre, uno degli obiettivi secondari dello studio sarà la conferma della superiorità GI di etoricoxib verso diclofenac. La durata media

dello studio sarà di 18 mesi. I dati di sicurezza cardiovascolare degli studi EDGE I e II e dello studio MEDAL origineranno un pool complessivo di circa 32.000 pazienti che consentirà di ottenere risultati probanti per la sicurezza GI e cardiovascolare.

Conclusioni

Numerosi studi hanno dimostrato la sicurezza GI degli inibitori selettivi della COX-2. Maggiori informazioni sono necessarie sugli effetti cardiovascolari di questi farmaci, comunque in assenza di Linee Guida chiare da parte della FDA, l'uso dei COXIB rimane ancora una scelta razionale in pazienti a basso rischio cardiovascolare con precedenti eventi GI che necessitano di una terapia analgesica. Etoricoxib rappresenta un inibitore selettivo della COX-2 di seconda generazione. In studi clinici randomizzati, etoricoxib è risultato più efficace come analgesico rispetto ai FANS tradizionali e, nello studio EDGE I, non ha mostrato una differenza significativa nell'incidenza di eventi cardiovascolari rispetto a diclofenac. La sicurezza cardiovascolare di questo coxib dovrà essere confermata negli studi EDGE II e MEDAL in pazienti a più alto rischio cardiovascolare. **TiM**

Bibliografia

1. Vane J. Towards a better aspirin. *Nature* 1994; 367:215-216.
2. Fitzgerald GA, Patrono C. The Coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med* 2001; 345:433-442.
3. Patrono P, Patrignani P, Garcia Rodriguez LA. Cyclooxygenase-selective inhibition of prostanoïd formation: transducing biochemical selectivity into clinical read-outs. *J Clin Invest* 2001; 108:7-13.
4. Dubois RN, Abramson SB, Crofford L, et al. Cyclooxygenase in biology and disease. *FASEB J* 1998; 12:1063-1073.
5. Patrono C, Patrignani P. La cascata dell'acido arachidonico. In: UTEF. *Farmacologia generale e molecolare*. Seconda edizione, 510-527.
6. Fitzpatrick FA, Soberman R. Regulated formation of eicosanoids. *J Clin Invest* 2001; 107:1347-1351.
7. Tacconelli S, Capone ML, Sciulli MG, et al. The selectivity of novel COX-2 inhibitors in human whole blood assays of COX-isozyme activity. *Curr Med Res Op* 2002; 18:503-511.
8. Ehrlich EW, Dallob A, De Lepeleire I, et al. Characterization of rofecoxib as a cyclooxygenase-2 isoform inhibitor and demonstration of analgesia in the dental pain

- model. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 65:336-347.
9. **Wight NJ, Gottesdiener K, Garlick NM, et al.** Rofecoxib, a COX-2 inhibitor, does not inhibit human gastric mucosal prostaglandin production. *Gastroenterology* 2001; 120:867-873.
 10. **Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al.** A double-blind comparison of rofecoxib and naproxen on the incidence of clinically important upper gastrointestinal events: the VIGOR trial. *N Engl J Med* 2000; 343:1520-1528.
 11. **Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al.** Gastrointestinal toxicity with celecoxib versus non steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. The CLASS study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 284:1247-1255.
 12. **Riendeau D, Percival MD, Brideau C, et al.** Etoricoxib (MK-0663): preclinical profile and comparison with other agents that selectively inhibit cyclooxygenase-2. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 296:558-566.
 13. **Patrignani P, Panara MR, Greco A, et al.** Biochemical and pharmacological characterization of the cyclooxygenase activity of human blood prostaglandin endoperoxide synthases. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 271:1705-1712.
 14. **Masferrer JL, Reddy ST, Zweifel BS, et al.** In vivo glucocorticoids regulate cyclooxygenase-2 but not cyclooxygenase-1 in peritoneal macrophages. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 270:1340-1344.
 15. **Patrono C, Ciabattini G, Pinca E, et al.** Low dose aspirin and inhibition of thromboxane B2 production in healthy subjects. *Thromb Res* 1980; 17:317-327.
 16. **Dallob A, Hawkey CJ, Greenberg H, et al.** Characterization of etoricoxib, a novel, selective COX-2 inhibitor. *J Clin Pharmacol* 2003; 43:573-585.
 17. **Agrawal NGB, Porras AG, Matthews CZ, et al.** Dose proportionality of oral etoricoxib, a highly selective cyclooxygenase-2 inhibitor, in healthy volunteers. *J Clin Pharm* 2001; 41:1006-1110.
 18. **Agrawal NG, Porras AG, Matthews CZ, et al.** Single- and multiple-dose pharmacokinetics of etoricoxib, a selective inhibitor of cyclooxygenase-2, in man. *J Clin Pharm* 2003; 43:268-276.
 19. **Rodrigues AD, Halpin RA, Geer LA, et al.** Absorption, metabolism, and excretion of etoricoxib, a potent and selective cyclooxygenase-2 inhibitor, in healthy male volunteers. *Drug Metab Dispos* 2003; 31:224-232.
 20. **Chauret N, Yergey JA, Brideau C, et al.** In vitro metabolism consideration, including activity testing of metabolites, in the discovery and selection of the COX-2 inhibitor etoricoxib (MK-0663). *Bioorg Med Chem Lett* 2001; 11:1059-1062.
 21. **Kassahun K, Mcintosh IS, Shou M, et al.** Role of human liver cytochrome P4503a in the metabolism of etoricoxib, a novel cyclooxygenase-2 selective inhibitor. *Drug Met Disp* 2001; 29:813-820.
 22. **Gottesdiener K, Schnitzer T, Fisher C, et al.** Results of a randomized dose-ranging trial of etoricoxib in patients with osteoarthritis. *Rheumatology* 2002; 41:1052-1061.
 23. **Leung AT, Malmstrom K, Gallacher AE, et al.** Efficacy and tolerability profile of etoricoxib in patients with osteoarthritis: a randomized, doubleblind, placebo and active-comparator controlled 12-week efficacy trial. *Curr Med Res Op* 2002; 18:49-58.
 24. **Collantes E, Curtis S, Lee KW, et al.** A multinational randomized, controlled, clinical trial of etoricoxib in the treatment of rheumatoid arthritis. *BMC Fam Pract* 2002; 3:10-20.
 25. **Matsumoto AK, Melian A, Mandel DR, et al.** A randomized, controlled, clinical trial of etoricoxib in the treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002; 29:1623-1630.
 26. **Felson DT, Anderson JJ, Boerss M, et al.** American College of Rheumatology preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38:727-735.
 27. **Schumacher HR, Boice JA, Daikt DI, et al.** Randomised double blind trial of etoricoxib and indomethacin in treatment of acute gouty arthritis. *Biol Med J* 2002; 321:1488-1492.
 28. **Malmstrom K, Sapre A, Coughlin H, et al.** Etoricoxib in acute pain associated with dental surgery: a randomized, double-blind, placebo- and active comparator-controlled dose-ranging study. *Clin Ther* 2004; 25:667-679.
 29. **Chang DJ, Desjardins PJ, King TR, et al.** The analgesic efficacy of etoricoxib compared with oxycodone/acetaminophen in an acute postoperative pain model: a randomized, double-blind clinical trial. *Anesth Analg* 2004; 99:807-815.
 30. **Malmstrom K, Kotey P, Coughlin H, et al.** A randomized, double-blind, parallel-group study comparing the analgesic effect of etoricoxib to placebo, naproxen sodium, and acetaminophen with codeine using the dental impaction pain model. *Clin J Pain* 2004; 20:147-155.
 31. **Malmstrom K, Kotey P, Cichanowitz N, et al.** Analgesic efficacy of etoricoxib in primary dysmenorrhea: results of a randomized, controlled trial. *Gynecol Obstet Invest* 2003; 56:65-69.
 32. **Pallay R, Seger W, Adler J, et al.** Etoricoxib reduced pain and disability and improved quality of life in patients with chronic low back pain: a 3 month, randomized, controlled trial. *Scand J Rheumatol* 2004; 33:257-266.
 33. **Hunt RH, Harper S, Watson DJ, et al.** The gastrointestinal safety of the COX-2 selective inhibitor etoricoxib assessed by both endoscopy and analysis of upper gastrointestinal events. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:1725-1733.
 34. **Hunt RH, Harper S, Callegari P, et al.** Complementary studies of the gastrointestinal safety of the cyclo-oxygenase-2-selective inhibitor etoricoxib. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:201-210.
 35. **Baraf H, Fuentealba C, Greenwald M, et al.** Tolerability and Effectiveness of Etoricoxib Compared to Diclofenac Sodium in Patients with Osteoarthritis: a Ran-

domized Controlled Study (EDGE trial). American College of Rheumatology 2004; 832:212.

36. **Curtis SP, Ng J, Yu Q, et al.** Renal effects of etoricoxib and comparator nonsteroidal anti-inflammatory drugs in controlled clinical trials. *Clin Ther* 2004; 261:70-83.
37. **FitzGerald GA.** COX-2 and beyond: approaches to prostaglandin inhibition in humane disease. *Nature Rev* 2003; 2:879-891.
38. **FitzGerald GA.** Coxibs and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2004; 351:1709-1711.
39. **Capone ML, Tacconelli S, Sciulli MG, et al.** Clinical pharmacology of platelet, monocyte, and vascular cyclooxygenase inhibition by naproxen and low-dose aspirin in healthy subjects. *Circulation* 2004; 109:1468-1471.
40. **Patrono C, Collier B, FitzGerald GA, et al.** Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126:234S-264S.
41. **Fisher C, Curtis S, Resnick H, et al.** Results of a one-year study of etoricoxib in patients with osteoarthritis of the knee or hip. American College of Rheumatology Annual Scientific Meeting, S. Francisco, USA (11-15 November 2001).