

APPROCCI INTERDISCIPLINARI IN REUMATOLOGIA

2ª edizione

MANIFESTAZIONI CARDIOVASCOLARI
E METABOLICHE IN REUMATOLOGIA



Torino – 04 aprile 2014

***“SESSIONE III - Rischio
cardiovascolare e terapie
reumatologiche: **FANS**”***

Luigi Di Matteo

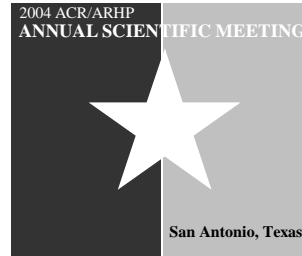
Presidente Collegio Reumatologi Ospedalieri Italiani (CROI)

Capo Dipartimento della Medicina Generale e delle Specialità Mediche

Direttore U.O.C. di Reumatologia – Pescara

Sede Scuola di Specializzazione in Reumatologia - Università “G. d’Annunzio”
Chieti/Pescara

2004



APPROVe

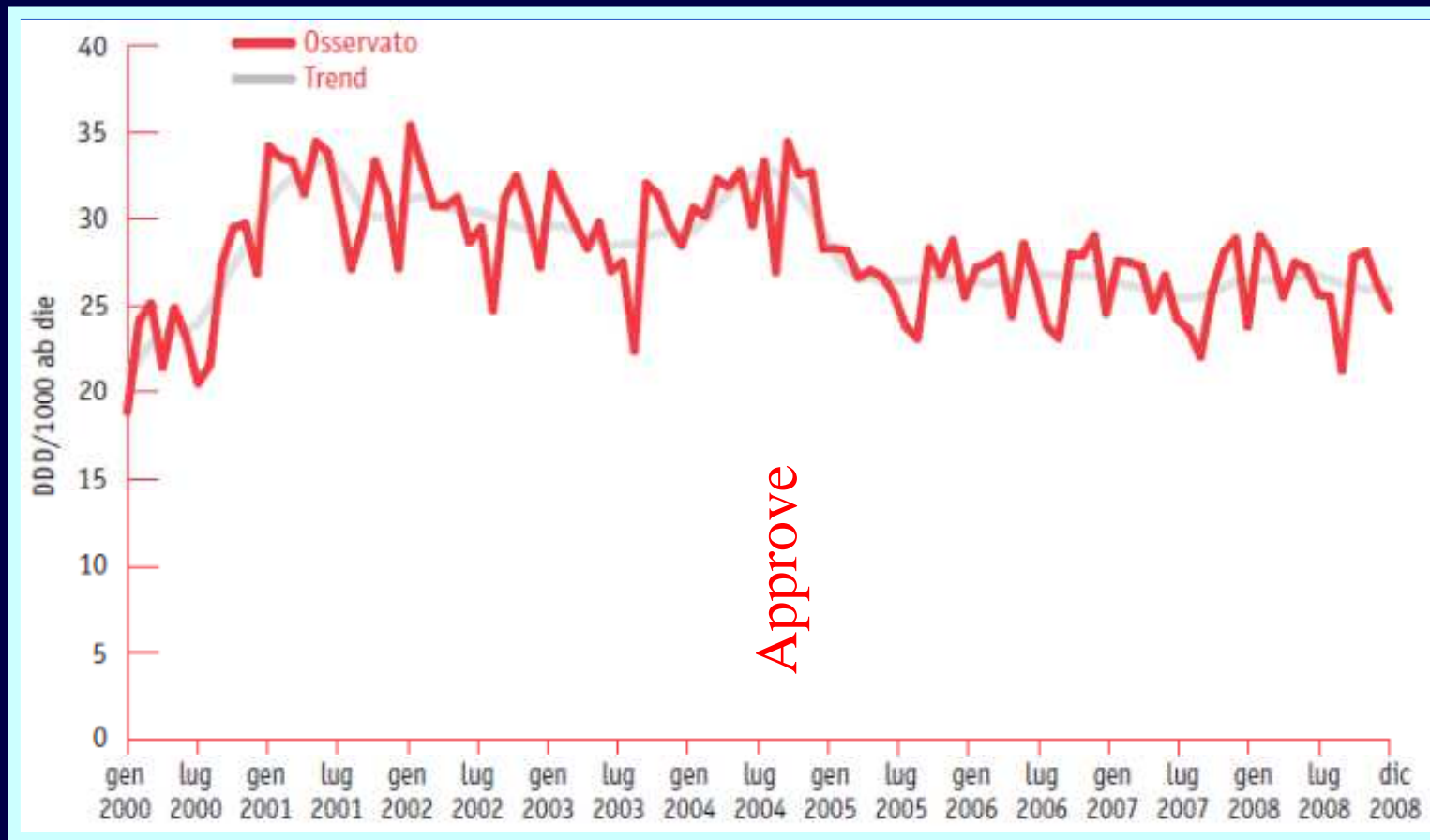
..... Based on preliminary analyses, there were 25 confirmed CV events in 3315 patient years on placebo (0,75 events per 100 pt-yrs) and 45 confirmed CV events in 3041 patient years on rofecoxib (1,48 events per 100 pt-yrs). The relative risk of a confirmed CV event was 1,96 (95% CI 1,20, 3,19; p=0.007). The relative risk for an APTC endpoint (Antiplatelet Trialists' Collaboration) was 2,25 (95% CI 1,24, 4,08; p=0.008). The results primarily reflect imbalances in myocardial infarctions and ischemic cerebrovascular events. Although these results reflect an increased relative risk over the entire study period, the results for the first 18 months did not show an increased relative risk of confirmed CV events. The increased relative risk was observed beginning after 18 months of treatment. No difference in overall mortality was observed between treatment groups.

Based on the increased relative risk for CV events, the ESMB notified Merck of their recommendation that drug therapy be discontinued. Merck followed this ESMB recommendation. Colonoscopy data remain blinded.

Andamento dei consumi di FANS

2000-2008

Consumi stabili dopo espansione delle prescrizioni e successivo ridimensionamento del “fenomeno coxib”



Il punto di vista del Reumatologo

1) FANS tradizionali e Coxib: sono così diversi?

(ovvero ha ancora senso per il clinico una loro distinzione in funzione della cox-2 selettività?)

Inhibition of COX-1/COX-2*

	COX-1 Inhibition	COX-2 Inhibition	COX-2 Selectivity
Etoricoxib	116 ± 18 (12)	1.1 ± 0.1 (26)	106.0
Rofecoxib	18.8 ± 0.9 (211)	0.53 ± 0.02 (614)	35.0
Valdecoxib	26.1 ± 4.3 (11)	0.87 ± 0.11 (14)	30.0
Celecoxib	6.7 ± 0.9 (13)	0.87 ± 0.18 (18)	7.6
Diclofenac	0.15 ± 0.04 (10)	0.05 ± 0.01 (16)	3.0
Meloxicam	1.4 ± 0.4 (6)	0.70 ± 0.28 (5)	2.0

Values are means (μM) \pm standard error (SE). N values are in parentheses. Inhibitors are ranked by order of selectivity for COX-2.

The statements and opinions contained in the articles of *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* are solely those of the individual authors and contributors and not of the American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics. The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics disclaims responsibility for any injury to persons or property resulting from any ideas or products referred to in the articles.

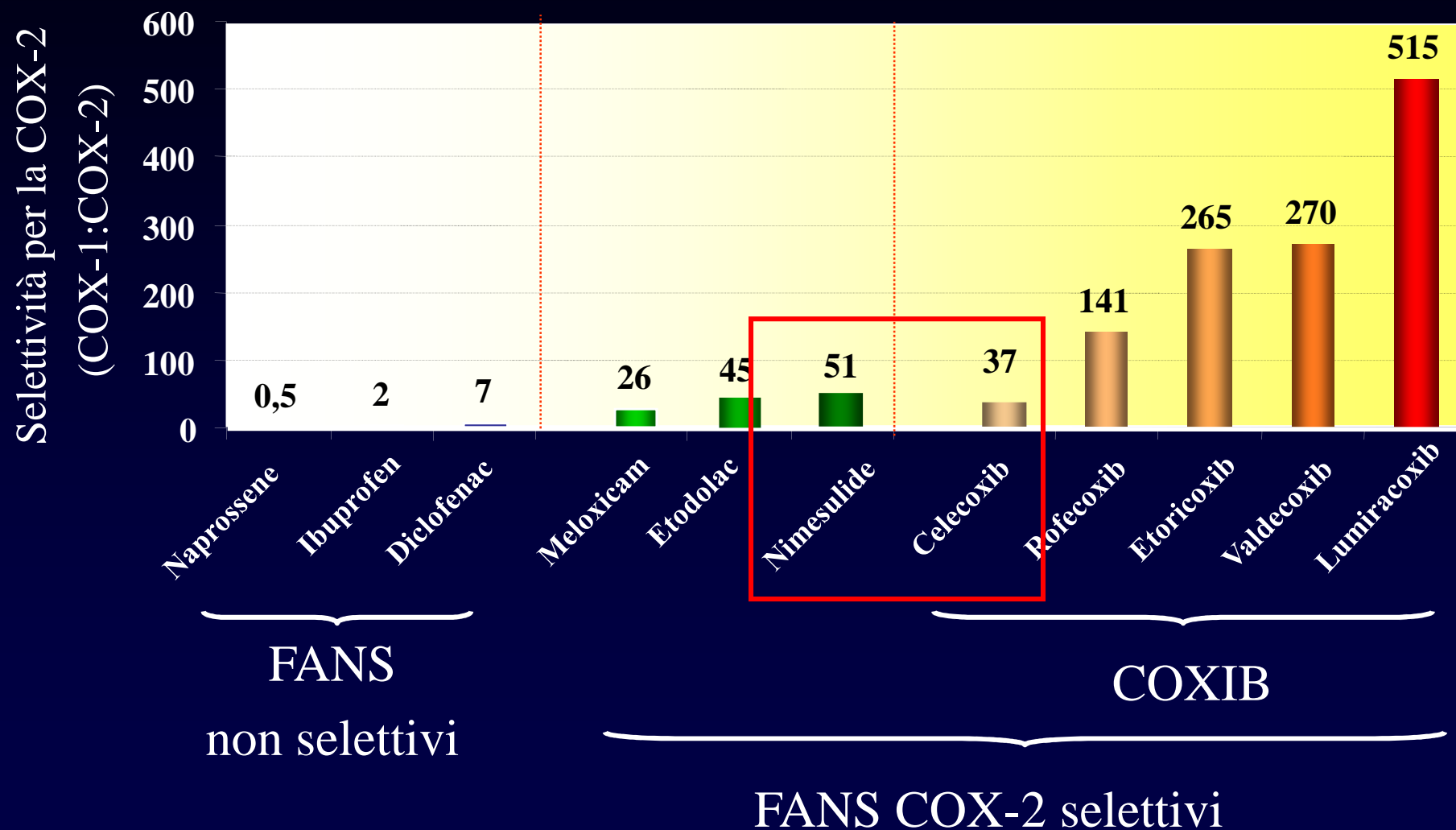
*In human whole-blood *in vitro* assays

Adapted from Riendeau D et al *J Pharmacol Exp Ther* 2001;266:558–566.



Lyell Syndrome da Valdecoxib

Rapporto di selettività COX-1/COX-2

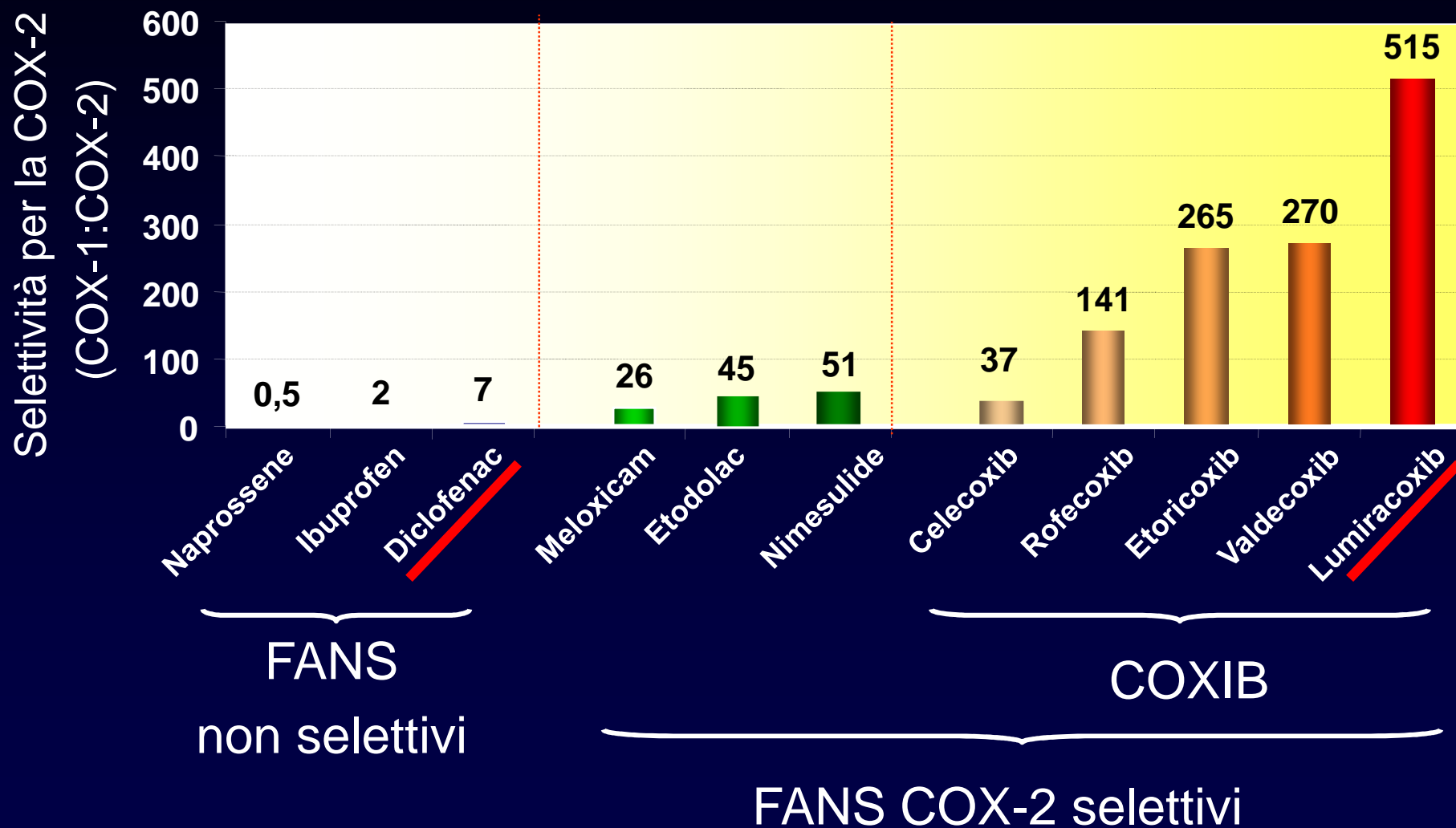


.....e la Cox-2 selettività?

La Cox-2 selettività è una proprietà dei FANS diversamente espressa nei modelli sperimentali, non trasferibile “tout court” nell’uomo.

Ai livelli terapeutici nell’uomo la Cox-2 selettività rimane tale per i coxib ma scompare per i FANS tradizionali (anche se in vitro preferenzialmente Cox-2 specifici).

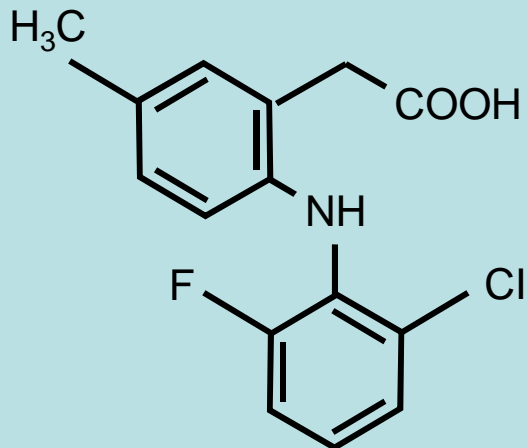
Rapporto di selettività COX-1/COX-2



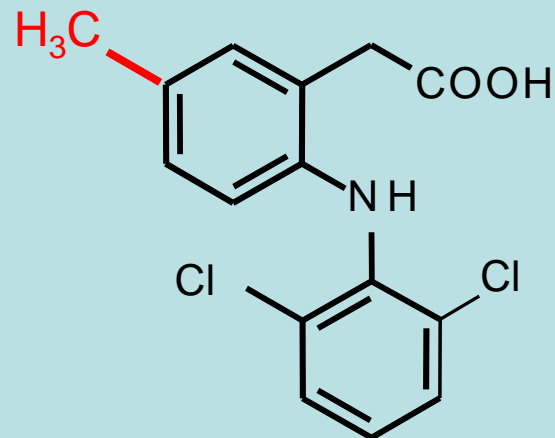
Lumiracoxib and diclofenac: similarities in chemical structures

Lumiracoxib and diclofenac are both weakly acidic

Lumiracoxib



Diclofenac = “Coxib”



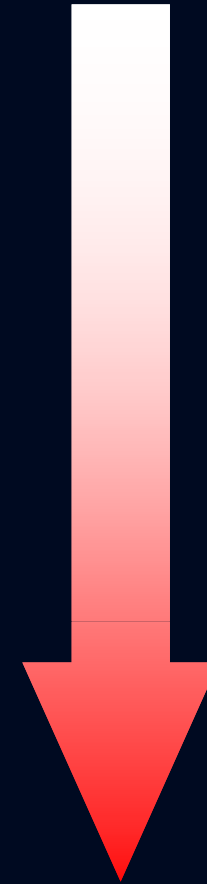
Lumiracoxib pharmacokinetics and disposition

Lumiracoxib **Diclofenac**

• pK_a ← Ulcerogenicità	4.7*	(4.15)
• Plasma protein binding	>98%	(>99)
• Bioavailability	74%	(50%)
• Volume of distribution (Vss)	9 L	(11.9 L)
• T max	2 h	(1 h)
• Terminal half-life	3–6 h	(2h)

*il pK_a è il valore di pH al quale una sostanza è in forma ionizzata al 50%. Farmaci debolmente basici, con un pK_a relativamente alto, sono in gran parte in forma ionizzata nell'ambiente acido dello stomaco, e sono assorbiti a questo livello solo in minima parte. Per contro i farmaci debolmente acidi, al pH dello stomaco sono per lo più in forma non ionizzata, molto più liposolubile, e quindi facilmente assorbiti dalla mucosa gastrica.

Compound	pKa
Celecoxib	11.1
Rofecoxib	7
Valdecoxib	9.7
Etoricoxib	4.5
Lumiracoxib	4.3



Ulcerogenicità

il pKa è il valore di pH al quale una sostanza è in forma ionizzata al 50%. Farmaci **debolmente basici**, con un pKa relativamente alto, sono in gran parte in forma ionizzata nell'ambiente acido dello stomaco, e **sono assorbiti a questo livello solo in minima parte**. Per contro i farmaci **debolmente acidi**, al pH dello stomaco sono per lo più in forma non ionizzata, molto più liposolubile, e quindi **facilmente assorbiti dalla mucosa gastrica**.

Il punto di vista del Reumatologo

- 1) FANS tradizionali e Coxib: sono così diversi? *(ovvero ha ancora senso una loro distinzione in funzione della cox-2 selettività?)*
- 2) FANS tradizionale e Coxib: trattamenti short term o long term e rischio CV *(ovvero come conciliare le raccomandazioni delle autorità regolatorie con la pratica clinica e le linee guida delle società scientifiche?)*

2003



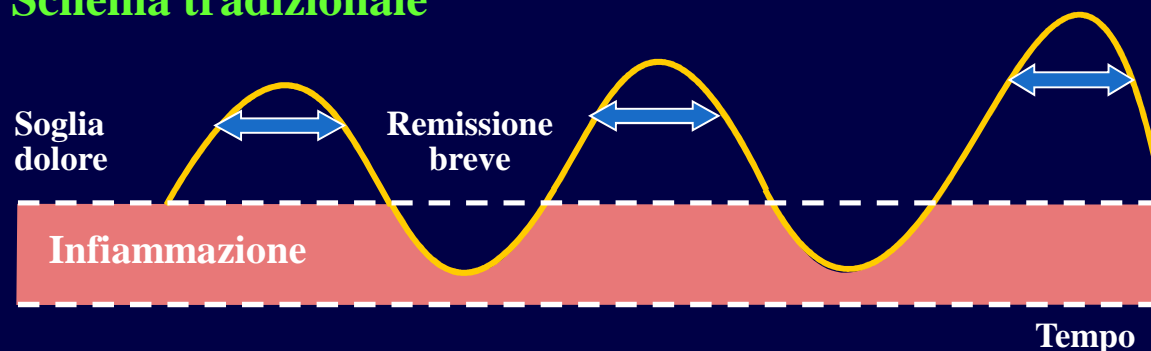
La Consensus Conference “italiana” sui Coxib

Effetti clinici di trattamenti di durata diversa con farmaci anti-infiammatori

Obiettivo terapeutico:

- diminuzione del dolore

Schema tradizionale



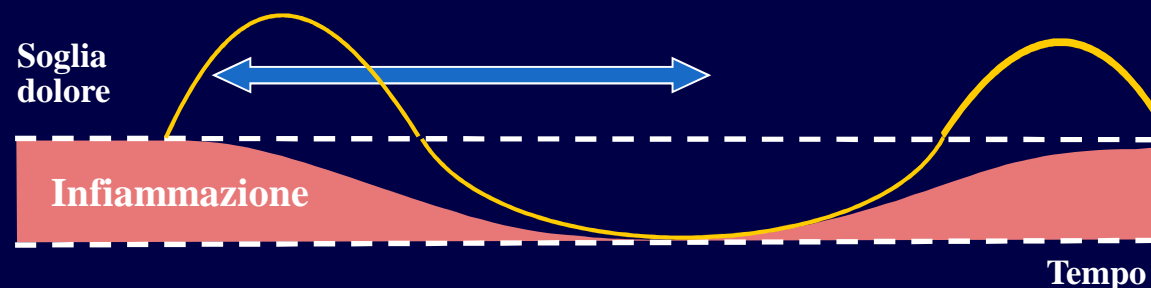
Obiettivo terapeutico:

- diminuzione del dolore
- riduzione dell'infiammazione

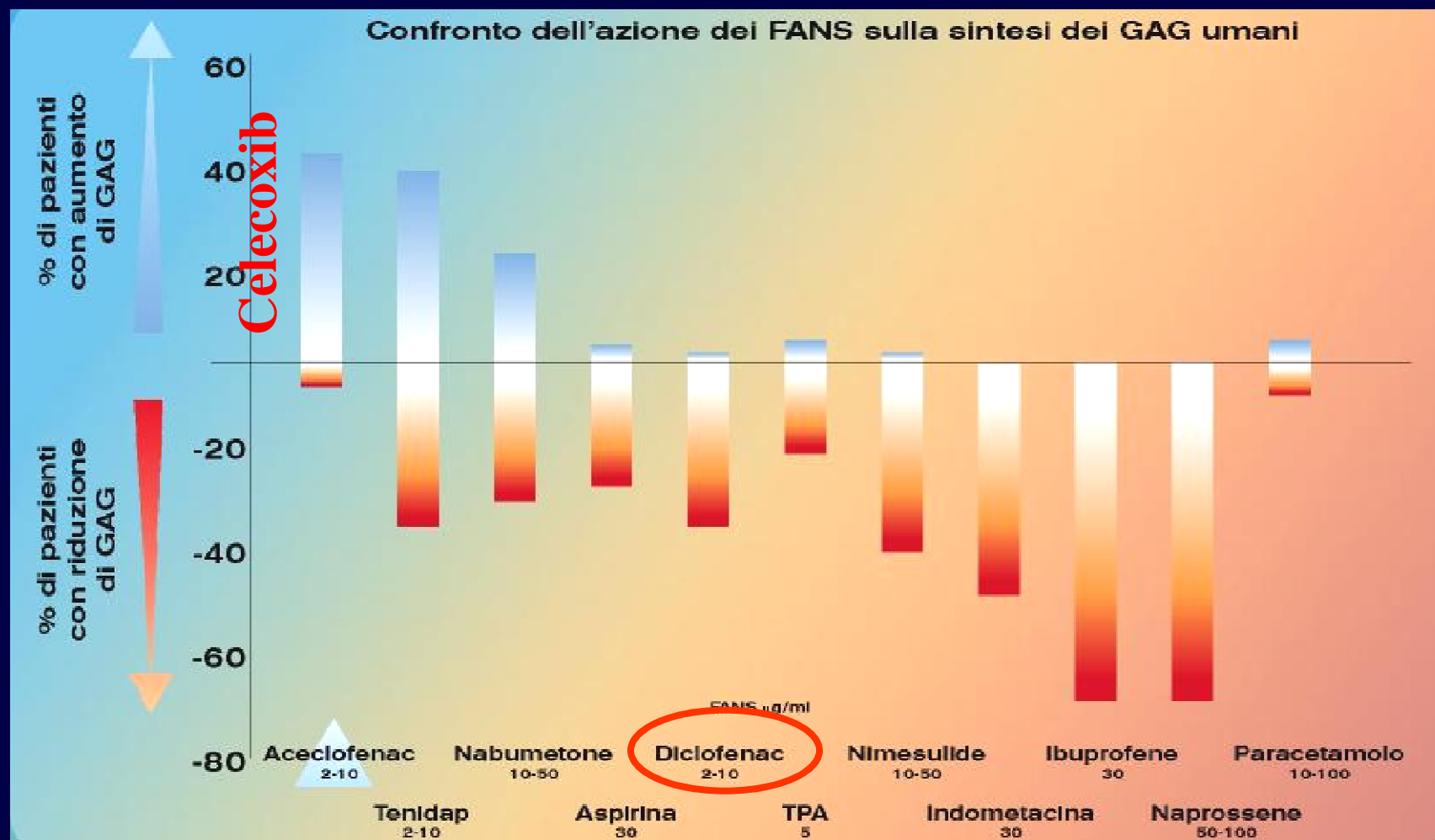


- riduzione del N°/severità delle riacutizzazioni
- rallentamento della progressione del danno

Nuovo schema terapeutico



Condroprotezione

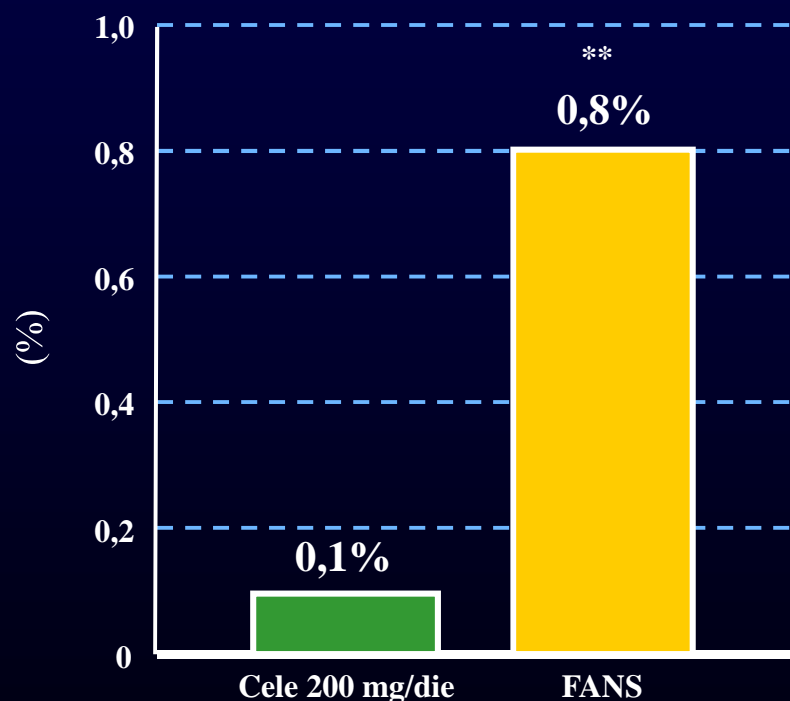


Celecoxib vs FANS tradizionali

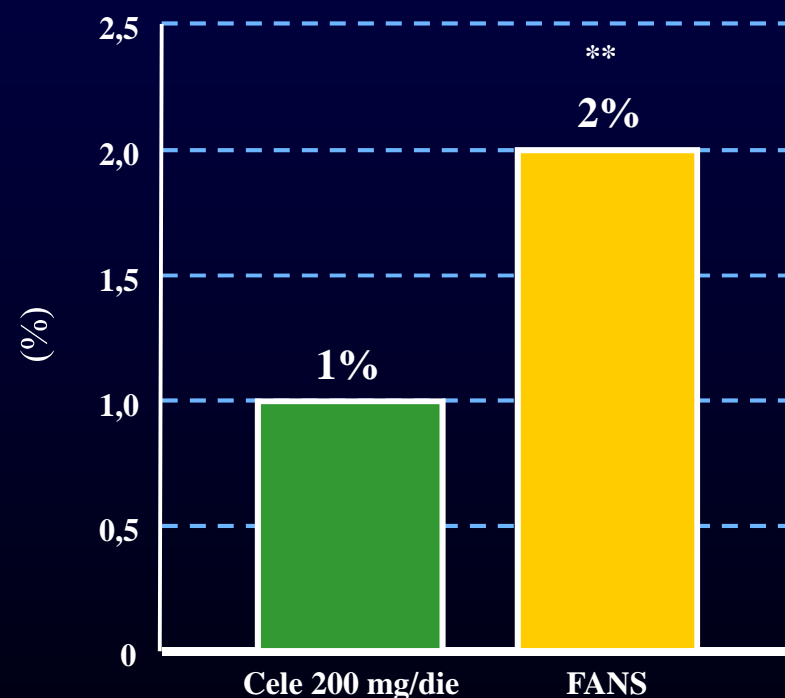
Pazienti con gravi eventi GI/ulcere sintomatiche*

Studio SUCCESS-1 su 13.274 pz.

Gravi
complicanze GI



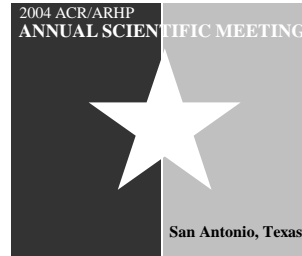
Gravi complicanze GI
+ ulcere sintomatiche



* Tasso annualizzato ** p<0,005

FANS = diclofenac (100 mg/die); naprossene (1000 mg/die)

2004



APPROVe

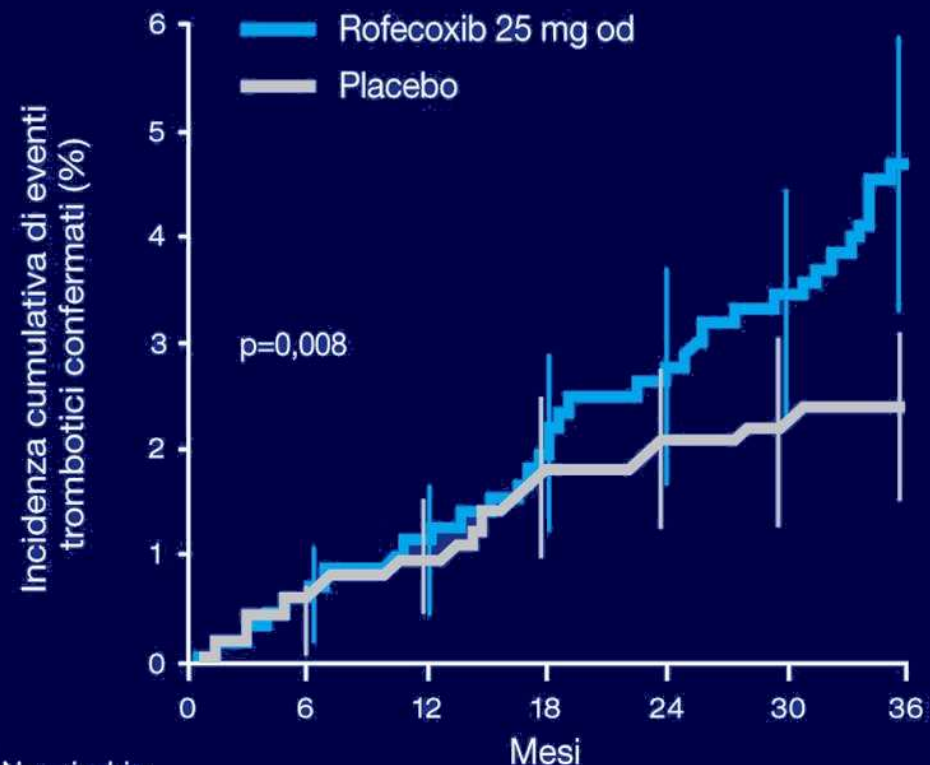
..... Based on preliminary analyses, there were 25 confirmed CV events in 3315 patient years on placebo (0,75 events per 100 pt-yrs) and 45 confirmed CV events in 3041 patient years on rofecoxib (1,48 events per 100 pt-yrs). The relative risk of a confirmed CV event was 1,96 (95% CI 1,20, 3,19; p=0.007). The relative risk for an APTC endpoint (Antiplatelet Trialists' Collaboration) was 2,25 (95% CI 1,24, 4,08; p=0.008). The results primarily reflect imbalances in myocardial infarctions and ischemic cerebrovascular events. Although these results reflect an increased relative risk over the entire study period, the results for the first 18 months did not show an increased relative risk of confirmed CV events. The increased relative risk was observed beginning after 18 months of treatment. No difference in overall mortality was observed between treatment groups.

Based on the increased relative risk for CV events, the ESMB notified Merck of their recommendation that drug therapy be discontinued. Merck followed this ESMB recommendation. Colonoscopy data remain blinded.

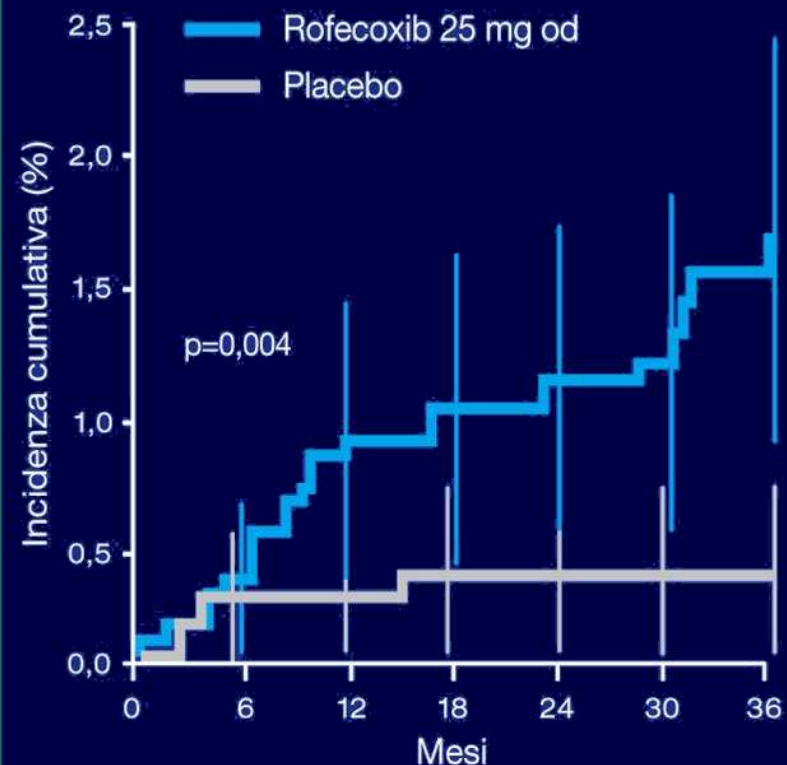
Studio randomizzato controllato

Studio APPROVe: eventi avversi tromboembolici

IM fatale e non fatale, angina instabile, morte improvvisa per cause cardiache, ictus ischemico fatale e non, attacco ischemico transitorio, arteriopatia obliterante periferica ed embolia polmonare



Insufficienza cardiaca congestizia, edema polmonare, insufficienza cardiaca



Le linee verticali rappresentano l'intervallo di confidenza al 95%.

Riprodotta con permesso da Bresalier RS et al. for the Adenomatous Polyp PRevention on Vioxx (APPROVe) Trial Investigators. *N Engl J Med.* 2005;352:1092-1102.

2003



La Consensus Conference “italiana” sui Coxib

COMUNICATO STAMPA EMEA del 27 giugno 2005
**L'AGENZIA EUROPEA DEL FARMACO CONCLUDE L'AZIONE
REGOLATORIA SUI COX 2 INIBITORI**

.....A conclusione di questa rivalutazione il CHMP raccomanda di inserire nelle informazioni che accompagnano questa specialità medicinali (Riassunto delle Caratteristiche del

Prodotto e Foglio Illustrativo) le seguenti Controindicazioni e Precauzioni d'Uso:

- Nel paragrafo Controindicazioni deve essere riportato che i Cox 2 inibitori non devono essere somministrati ai pazienti affetti da malattia cardiaca ischemica e/o da malattie cerebrovascolari (stroke) né a pazienti con malattia arteriosa periferica.
- Il paragrafo Avvertenze deve essere rinforzato per ricordare ai medici di usare la massima cautela nella prescrizione dei Cox 2 inibitori a pazienti con fattori di rischio per malattie cardiache quali ipertensione, iperlipidemia (alti livelli di colesterolo) diabete e abitudine al fumo.
- A causa della associazione tra rischio cardiovascolare ed esposizione ai Cox 2 inibitori, i medici sono invitati a somministrare la più bassa dose efficace e per la durata di trattamento più breve possibile.
- Ulteriori avvertenze o rafforzamento di quelle già presenti, per i medici e per i pazienti, si riferiscono alla possibile occorrenza di reazioni di ipersensibilità e di rare, ma gravi e talvolta fatali, reazioni cutanee.....

COMUNICATO STAMPA EMEA del 27 giugno 2005
**L'AGENZIA EUROPEA DEL FARMACO CONCLUDE L'AZIONE
REGOLATORIA SUI COX 2 INIBITORI**

- A causa della associazione tra rischio cardiovascolare ed esposizione ai Cox 2 inibitori, i medici sono invitati a somministrare la più bassa dose efficace e per la durata di trattamento più breve possibile.

Comunicato Stampa EMEA su FANS

Il Comitato per i prodotti medicinali per uso umano (CHMP) dell'EMA ha valutato i dati disponibili, comprendenti studi clinici ed epidemiologici, sulla sicurezza cardiovascolare dei farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) non selettivi. La revisione della sicurezza d'uso dei FANS non selettivi è stata intrapresa a seguito di una richiesta effettuata dalla Commissione Europea nel mese di giugno 2005.

A seguito dell'analisi di evidenze disponibili sul rischio trombotico (in particolare infarto miocardico e ictus) e in attesa che si completi l'esame di altri aspetti inerenti la sicurezza, il CHMP al momento non raccomanda alcun cambiamento delle informazioni per i pazienti e i medici prescrittori.

In questa fase, il CHMP desidera richiamare l'attenzione sui seguenti punti:

I FANS non selettivi sono medicinali efficaci, ampiamente utilizzati nel trattamento dell'artrite e di altre condizioni dolorose.

La prescrizione deve basarsi sul profilo di sicurezza complessivo dei FANS non selettivi (ad esempio, i possibili problemi gastrointestinali) come riportato nelle informazioni del prodotto, e sulla presenza di fattori di rischio individuali.

In ogni caso, tutti i pazienti devono assumere la più bassa dose efficace di FANS non selettivi per il tempo più breve necessario a controllare la sintomatologia.

Il CHMP sta riesaminando i dati disponibili su sicurezza gastrointestinale e gravi reazioni cutanee da FANS non selettivi; prevede di poter esprimere entro settembre 2005 un proprio parere complessivo sui differenti aspetti della sicurezza d'uso valutati nel corso di questo processo di revisione.

NOTE:

I FANS non selettivi coinvolti in questo processo di revisione sono: Diclofenac, Etodolac, Ibuprofene, Indometacina, Ketoprofene, Meloxicam, Nabumetone, Naprossene e Nimesulide.

Una precedente analisi aveva identificato un aumento del rischio di reazioni avverse cardiovascolari trombotiche, quali infarto miocardico ed ictus, con gli inibitori selettivi della COX-2 (ad esempio, Celecoxib, Etoricoxib, Lumiracoxib e Parecoxib); ciò aveva portato a rivedere le raccomandazioni relative alle modalità di prescrizione. Rimane immutato quanto adottato a giugno 2005 per gli inibitori selettivi della COX-2.

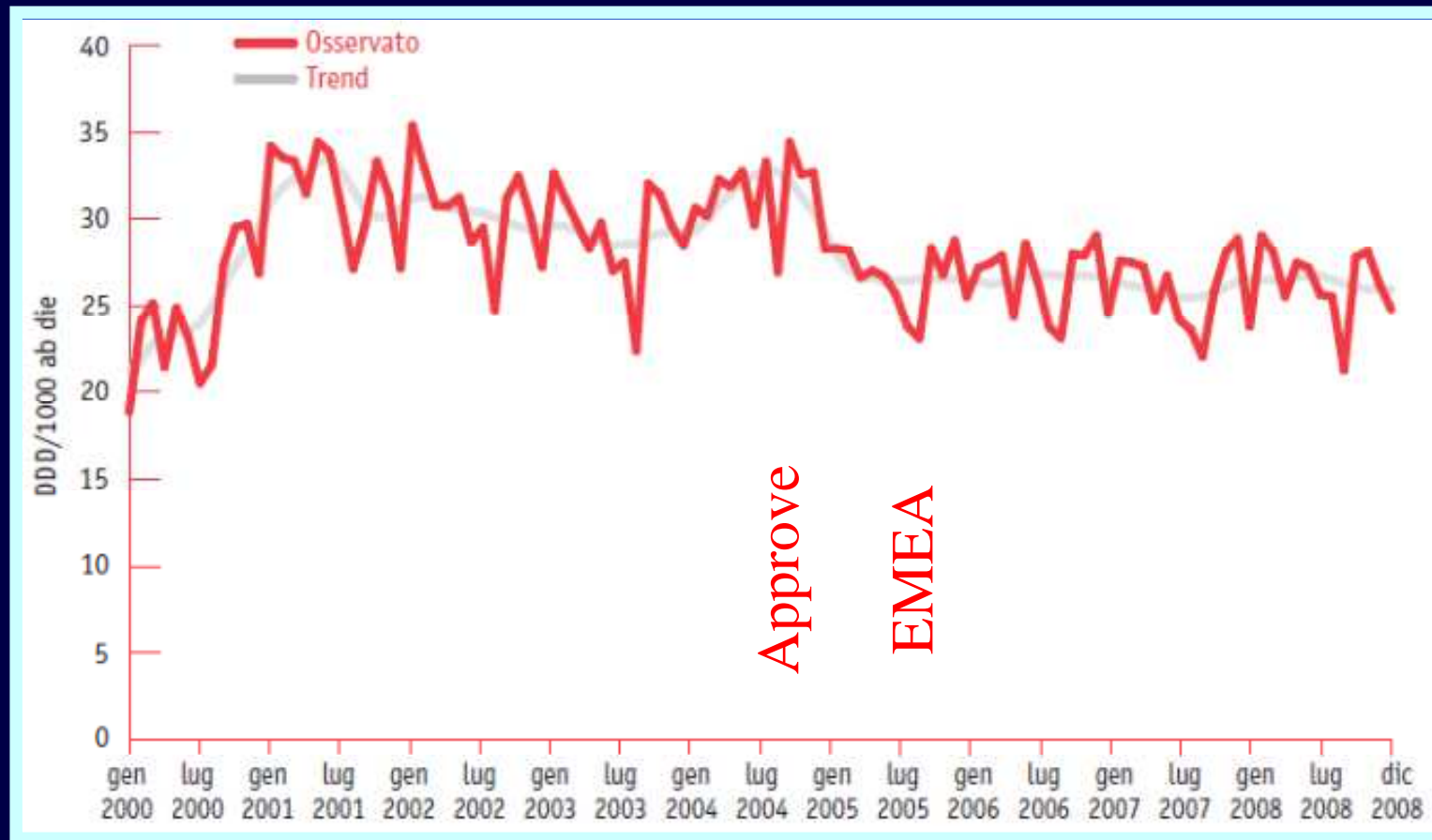
giugno 2005

In ogni caso, tutti i pazienti devono assumere la più bassa dose efficace di FANS non selettivi per il tempo più breve necessario a controllare la sintomatologia.

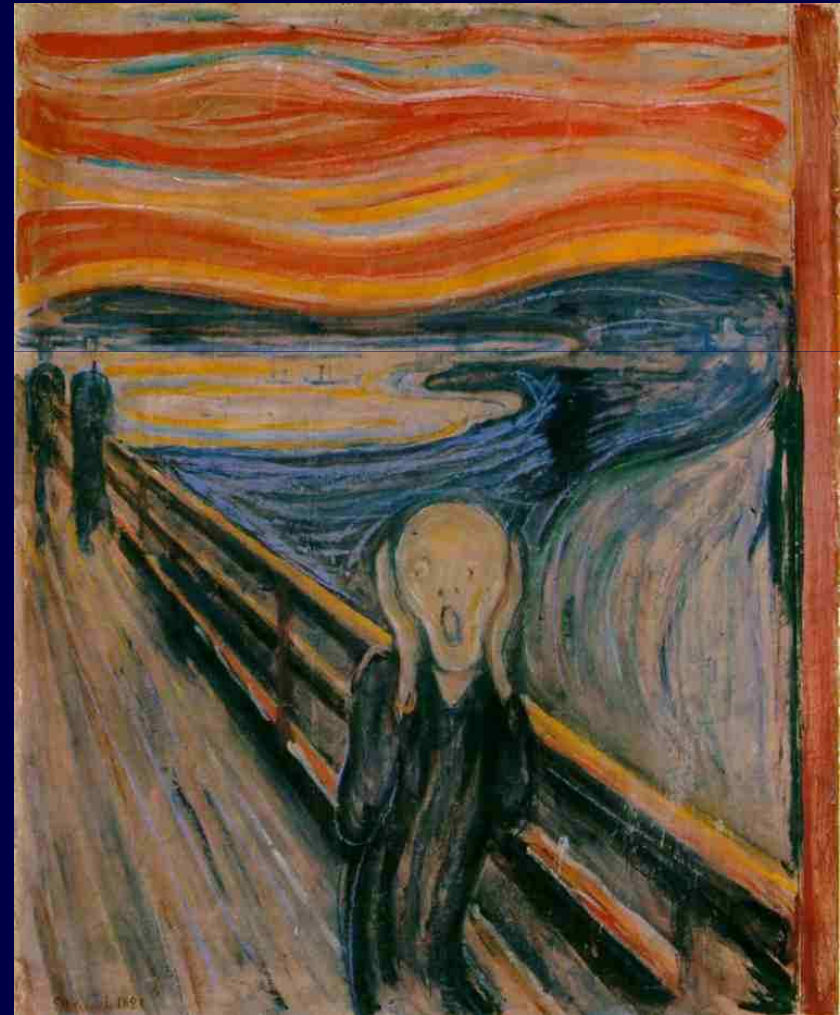
Andamento dei consumi di FANS

2000-2008

Consumi stabili dopo espansione delle prescrizioni e successivo ridimensionamento del “fenomeno coxib”



Osteoartrosi: modello di malattia “infiammatoria-degenerativa” con dolore cronico



2003 EULAR RECOMMENDATIONS FOR KNEE OA

1. The optimal management of knee OA requires a combination of non-pharmacological and pharmacological treatment modalities
2. The treatment of knee OA should be tailored according to:
 - (a) Knee risk factors (obesity, adverse mechanical factors, physical activity)
 - (b) General risk factors (age, comorbidity, polypharmacy)
 - (c) Level of pain intensity and disability
 - (d) Sign of inflammation—for example, effusion
 - (e) Location and degree of structural damage
3. Non-pharmacological treatment of knee OA should include regular education, exercise, appliances (sticks, insoles, knee bracing), and weight reduction
4. Paracetamol is the oral analgesic to try first and, if successful, the preferred long term oral analgesic
5. Topical applications (NSAID, capsaicin) have clinical efficacy and are safe
6. NSAIDs should be considered in patients unresponsive to paracetamol. In patients with an increased gastrointestinal risk, non-selective NSAIDs and effective gastroprotective agents, or selective COX 2 inhibitors should be used
7. Opioid analgesics, with or without paracetamol, are useful alternatives in patients in whom NSAIDs, including COX 2 selective inhibitors, are contraindicated, ineffective, and/or poorly tolerated
8. SYSADOA (glucosamine sulphate, chondroitin sulphate, ASU, diacerein, hyaluronic acid) have symptomatic effects and may modify structure
9. Intra-articular injection of long acting corticosteroid is indicated for flare of knee pain, especially if accompanied by effusion
10. Joint replacement has to be considered in patients with radiographic evidence of knee OA who have refractory pain and disability

PRATICA CLINICA: TRATTAMENTO IN ASSENZA DI FATTORI DI RISCHIO

Paracetamolo fino a 3 gr/die

Raccomandazioni dell'EULAR⁽¹⁾ 2000

- Perché il paracetamolo d'elezione e a lungo termine*?
- **Feedback**
 - già raccomandato come farmaco elettivo in lavori di consenso anteriori (2,3)
- **Efficacia: 4 g al giorno di paracetamolo hanno la stessa efficacia di 2400 mg di ibuprofene al giorno**
 - studi controllati randomizzati versus placebo e versus ibuprofene
- **Tollerabilità**
 - sicurezza d'impiego di questo trattamento a lungo termine, che giustifica la precocità e la perennità della sua indicazione

* Se efficace

(1) EULAR recommendations for the management of knee osteoarthritis : report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2000. 59 (12) : 936-944.

(2) Hochberg MC et coll. Guidelines for the medical management of osteoarthritis. Part II. Osteoarthritis of the knee. American college of Rheumatology. *Arthritis Rheum* 1995. 38 : 1541-1546.

(3) Scott DL. Guidelines for the diagnosis, investigation and management of osteoarthritis of the hip and knee. Report of a Joint Working Group of the British Society for Rheumatology and the Research Unit of the Royal College of Physicians. *J R Coll Physicians Lond* 1993. 27 : 391-396.

Raccomandazioni: American Geriatric Society e American Kidney Foundation 2002

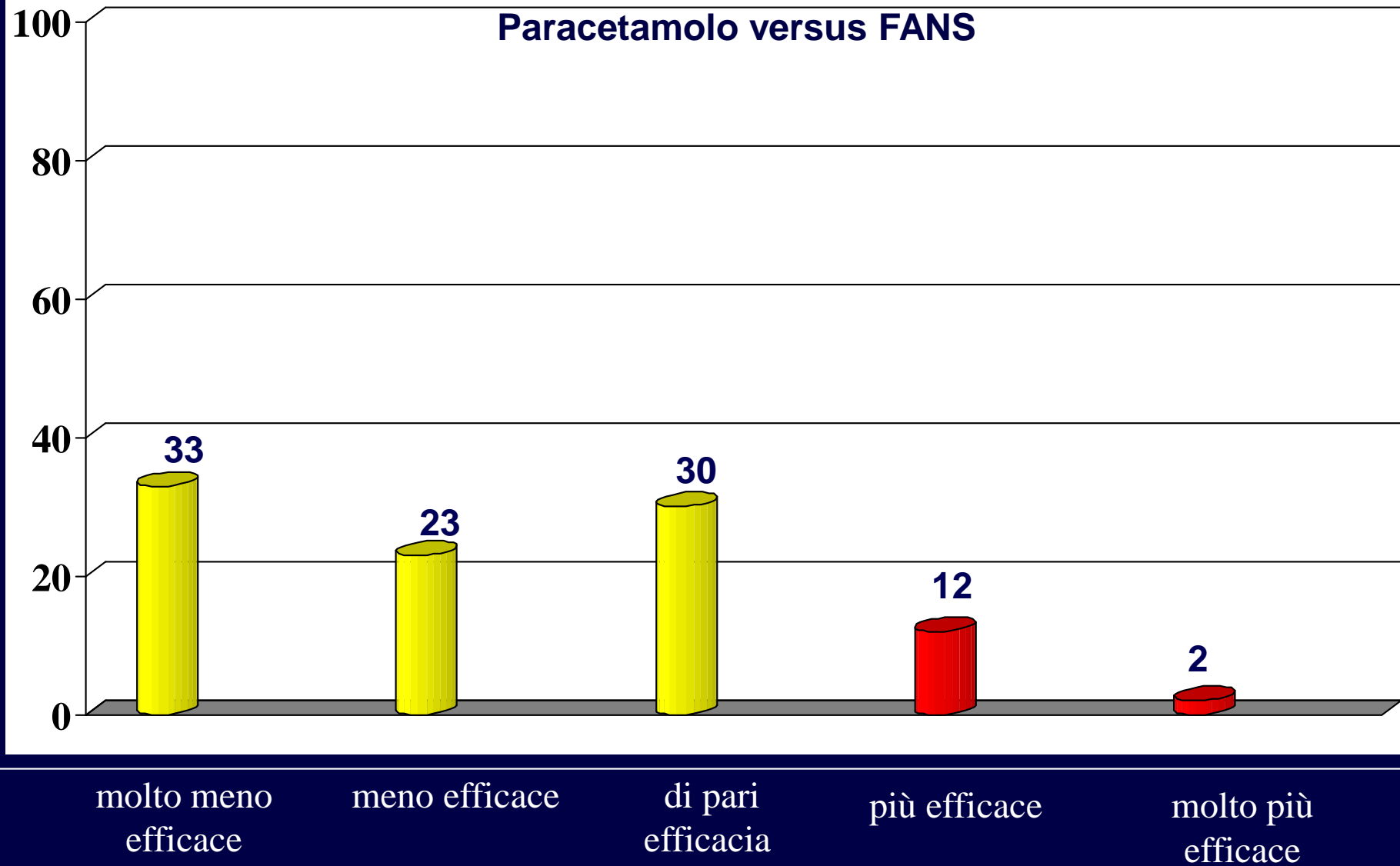
Artrosi in geriatria e in caso d'insufficienza renale:

- **Raccomandazioni dell' American Geriatric Society (2002) (1)**
- **Dolori muscolo-scheletrici moderati o gravi dell'**anziano**:**
 - **PARACETAMOLO d'elezione fino a 4 g/giorno**
 - Nozione di assunzione «around-the-clock»:
sistematica/regolare/orientata?
- **Raccomandazioni dell' American Kidney Foundation (1996) (2)**
- **«Il paracetamolo è l'antalgico d'elezione da utilizzare puntualmente nei pazienti con **patologia renale** di fondo»**

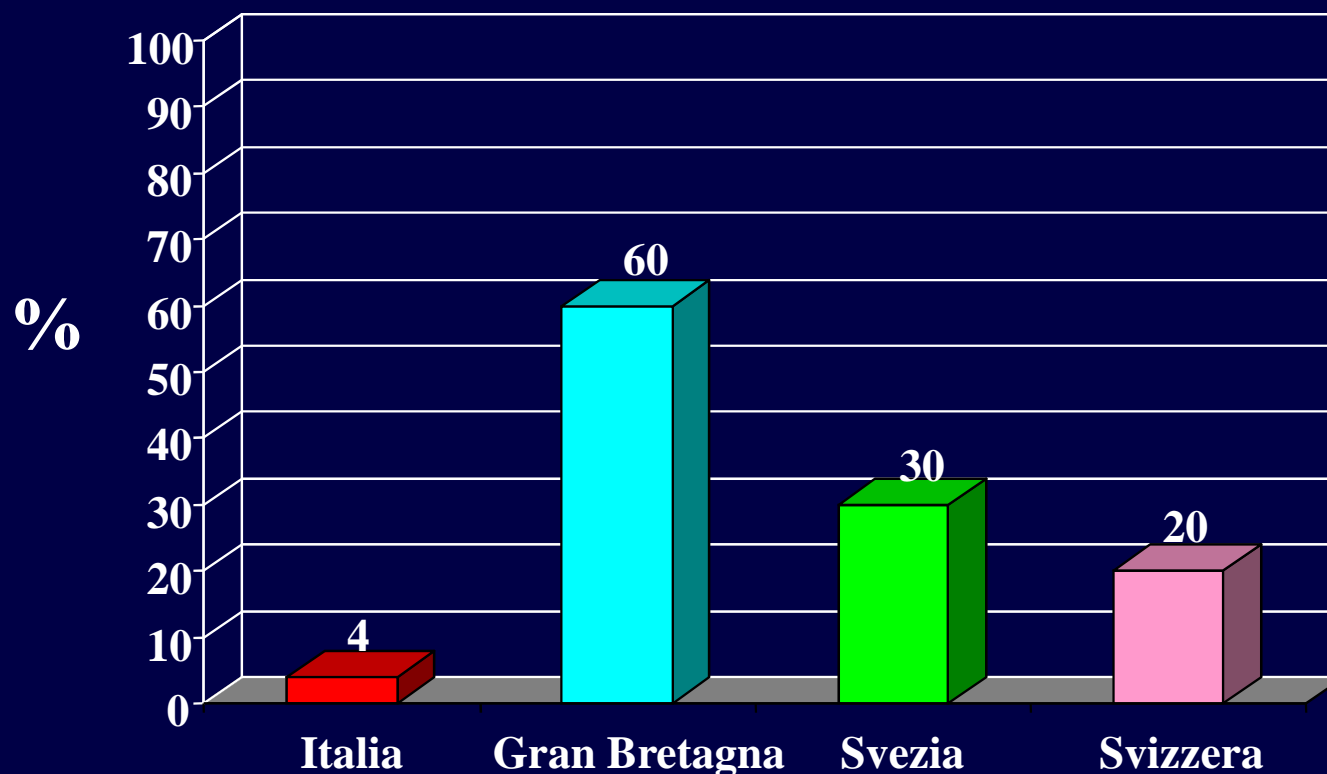
(1) AGS panel on persistent pain in older persons. *The management of Persistent Pain in Older Persons*. JAGS 2002, 50 : S205-S224.

(2) Henrich WL et coll. Analgesics and the kidney : summary and recommendations to the Scientific Advisory Board of the National Kidney Foundation from an Ad Hoc Committee of the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 1996, 27 : 162-165.

Studi di “preferenza”. Giudizio del pz. sulla terapia dell’artrosi

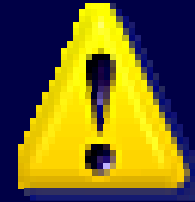


Analgesici prescritti come prima scelta dai MMG nelle affezioni muscoloscheletriche.



Quindi, tenendo conto che il paracetamolo è l'**analgesico di riferimento** e quello più frequentemente adoperato come farmaco di prima scelta, se ne può dedurre che nel nostro Paese questa raccomandazione dell'EULAR per la gonartrosi sia completamente disattesa.

Warning su paracetamolo



- Incremento di BPCO ed asma bronchiale¹;
- Ipertensione arteriosa²;
- Interferenza con warfarin³;

1) McKeever TM et al., 2005 2) Forman JP et al., 2005 3) Hylek EM et al., 1998

- Rischio gastrointestinale – perforazione - sopra i 3 gr. ¹;
- Ogni anno negli USA 56.000 accessi in P.S. e 458 decessi per insufficienza epatica acuta da sovradosaggio².

1) Garcia Rodriguez LA et al., 2001 2) Lee WM, 2004

PRATICA CLINICA: TRATTAMENTO IN ASSENZA DI FATTORI DI RISCHIO

Intensità del dolore
Lieve-moderato

Paracetamolo fino a 3 gr/die



In caso di risposta
insufficiente

Short term/flare

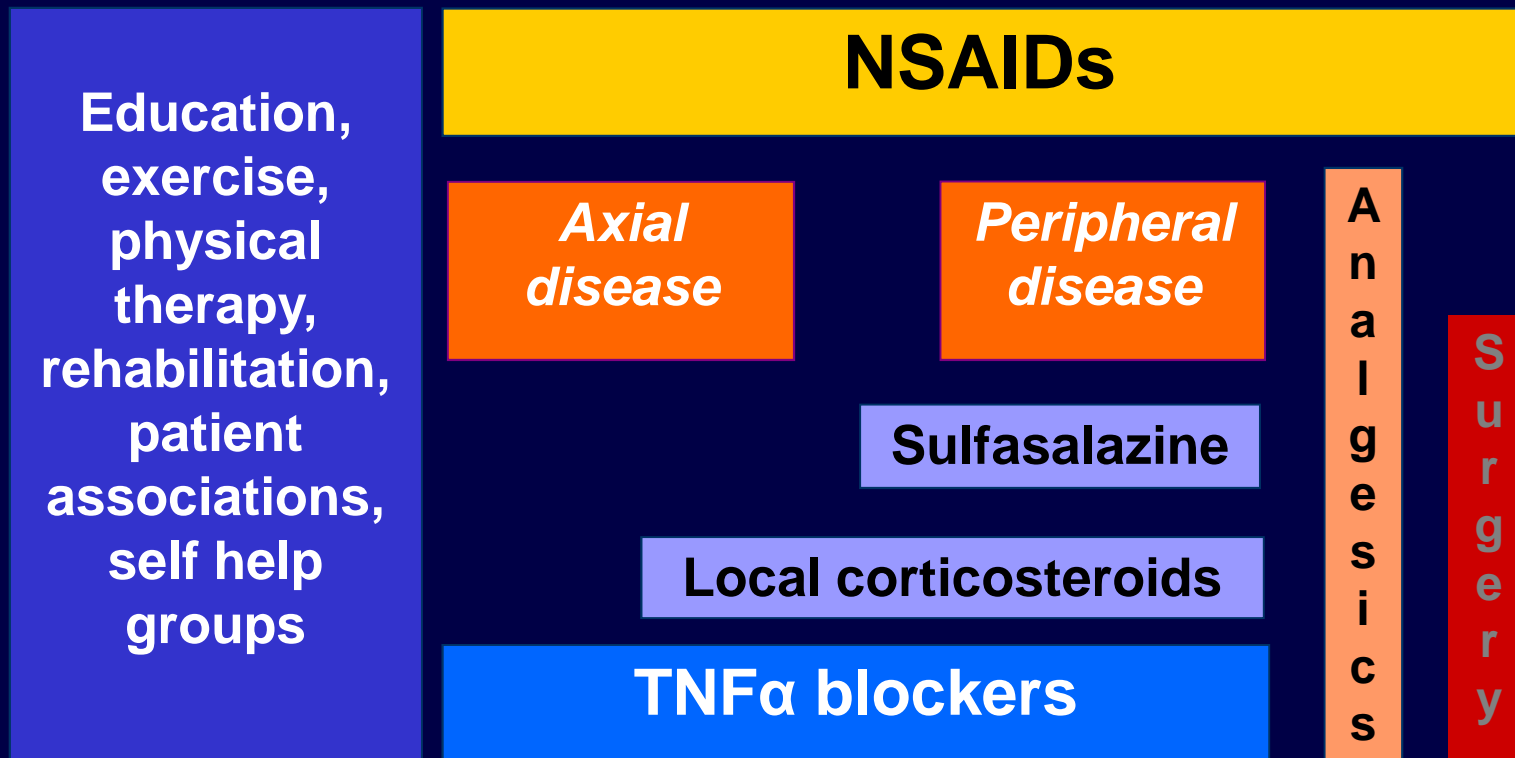
➤ FANS (cicli brevi)

Intensità del dolore
Moderato-severo



Flowchart

ASAS/EULAR recommendations for the management of AS



Update delle raccomandazioni ASAS sull'uso degli inibitori del TNF nella S.A.

van der Heijde D. et al. 2009

CRITERI ASAS

In pazienti con dolore alla schiena da almeno 3 mesi ed età di insorgenza minore di 45 anni

<p>Sacro-ileiti alla diagnostica per immagini* + almeno una caratteristica delle Spondiloartriti#</p>	Oppure	<p>HLA-B27 + almeno altre 2 caratteristiche delle Spondiloartriti#</p>
---	--------	--

Caratteristiche delle Spondiloartriti


- Dolore infiammatorio alla schiena
- Artrite
- Entesite (tallone)
- Uveite
- Dattilite
- Psoriasi
- Morbo di Crohn/Colite ulcerosa
- Buona risposta ai FANS
- Anamnesi familiare per Spondiloartriti
- HLA-B27
- Elevati livelli di PCR

* Sacro-ileiti alla diagnostica per immagini

- Infiammazione attiva (acuta) alla risonanza magnetica fortemente suggestiva di sacro-ileite associata a Spondiloartriti
- Sacro-ileite definita radiograficamente secondo i criteri modificati di NY

n = 649 pazienti con dolore alla schiena;
Sensibilità: 82,9%, Specificità: 84,4%
Solo immagine: Sensibilità: 66,2%, Specificità: 97,3%

Rudwaleit M et al. Ann Rheum Dis 2009; 68: 777-83

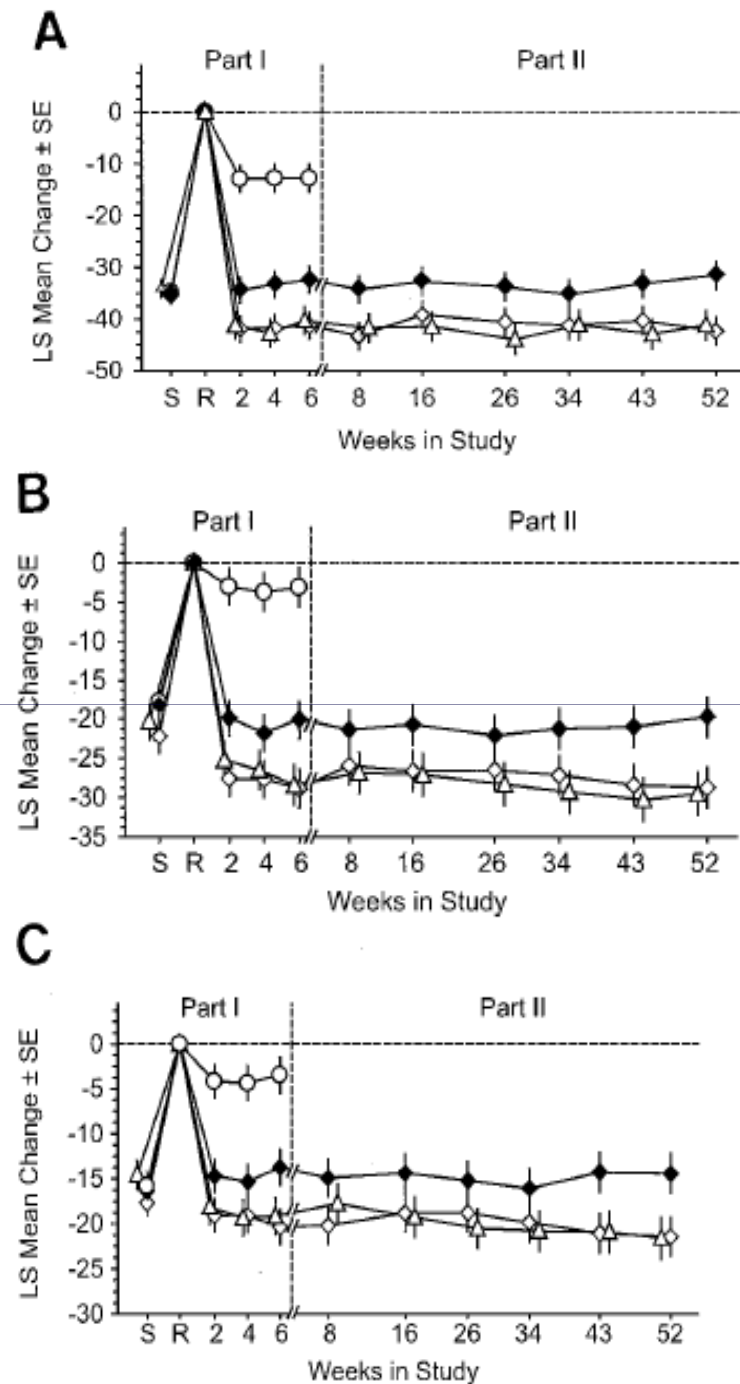


Fallimento del trattamento: tutti i pazienti dovrebbero aver ricevuto un adeguato trattamento terapeutico con almeno 2 FANS per 4 settimane al massimo dosaggio raccomandato se non controindicato.

Evaluation of the Efficacy of Etoricoxib in Ankylosing Spondylitis

Results of a Fifty-Two-Week, Randomized, Controlled Study

Désirée van der Heijde,¹ Herbert S. B. Baraf,² Cesar Ramos-Remus,³ Andrei Calin,⁴
Arthur L. Weaver,⁵ Michael Schiff,⁶ Margaret James,⁷ Jan E. Markind,⁷ Alise S. Reicin,⁷
Agustin Melian,⁷ and Maxime Dougados⁸



Alla fine delle 52 settimane entrambi i gruppi trattati con etoricoxib dimostrano un miglioramento di tutti e tre i parametri primari di end-points significativamente maggiore rispetto al gruppo trattato con naprossene.

Nello studio si è registrato un'incidenza simile di eventi avversi seri caratterizzati da **edema** (2.2%, 2.4%, e 2.6%, rispettivamente nel gruppo trattato con 90 mg e 120 mg di etoricoxib, e 1.000 mg di naprossene) e un'incidenza simile anche di eventi avversi seri caratterizzati da **ipertensione** (7.6%, 7.2%, e 6.4%, rispettivamente).

Etoricoxib approvato nella spondilite anchilosante

Il farmaco antiinfiammatorio etoricoxib, disponibile in quattro marchi (Arcoxia, Tauxib, Algix, Eximef), ha ottenuto anche In Italia l'estensione dell'indicazione nel trattamento sintomatico della spondilite anchilosante. La posologia approvata per questa indicazione è di 90 mg una volta al giorno. Il regime di rimborsabilità è quello dei FANS e il farmaco è soggetto alla **nota 66**.

L'estensione delle indicazioni di etoricoxib al trattamento della spondilite anchilosante è basata sui risultati di uno studio clinico, randomizzato, controllato con placebo e comparatore attivo, suddiviso in due parti, della durata complessiva di 52 settimane, in cui etoricoxib, ai dosaggi di 90 e 120 mg in monosomministrazione giornaliera, è stato confrontato con naprossene 1000 mg (500 mg due volte al giorno), il massimo dosaggio raccomandato per l'uso nel lungo termine.

In questo studio etoricoxib ha mostrato di fornire miglioramenti significativi sul dolore a livello della colonna vertebrale, sull'infiammazione, sulla rigidità e sulla funzionalità. Il beneficio clinico della terapia è stato osservato già al secondo giorno di terapia ed è stato mantenuto per l'intero corso del periodo di trattamento di 52 settimane.

Etoricoxib ha mostrato di essere più efficace del naprossene ($p < 0,05$) in tutti gli end point di efficacia valutati. Inoltre, il farmaco ha generalmente mostrato un buon profilo di sicurezza e tollerabilità. Poiché non sono state evidenziate differenze significative in termini di efficacia tra i due dosaggi in studio, per il trattamento della spondilite anchilosante è stato scelto il dosaggio di 90 mg in monosomministrazione giornaliera.

In Italia, il farmaco è indicato, oltre che per la spondilite anchilosante, per il trattamento sintomatico dell'osteoartrosi (30 mg), dell'artrite reumatoide (90 mg) e del dolore e dei segni di infiammazione associati all'artrite gottosa acuta (120 mg).

Van der Heijde D et al, "Evaluation of the Efficacy of Etoricoxib in Ankylosing Spondylitis", Arthritis&Rheumatism, 52(4):1205-15; 2005.

Marzo 2010



NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE CONCORDATA CON LE AUTORITÀ REGOLATORIE EUROPEE E L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA) riguardante i presidi a base di etoricoxib compresse rivestite 60-90-120 mg

NUOVE IMPORTANTI INFORMAZIONI DI SICUREZZA SUL RISCHIO CARDIOVASCOLARE

Il Comitato per i Prodotti Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell'Agenzia Europea dei Farmaci (EMA), in collaborazione con le autorità regolatorie nazionali, inclusa l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), ha pubblicato nuove informazioni sulla sicurezza cardiovascolare di tutti i medicinali autorizzati a base di inibitori della COX-2, a seguito della valutazione dei dati sulla sicurezza cardiovascolare per questi prodotti.

L'evidenza disponibile suggerisce che la classe dei farmaci inibitori selettivi della COX-2 possa essere associata ad un rischio di eventi trombotici (soprattutto infarto del miocardio e ictus), rispetto a placebo e ad alcuni FANS. Lo scopo di questa nuova comunicazione è quello di informare circa la necessità di limitare l'utilizzo di tali farmaci nei pazienti con rischio più elevato di tali eventi.

Riassunto delle informazioni prescrittive e nuove comunicazioni per le specialità medicinali contenenti etoricoxib Etoricoxib è indicato per il trattamento sintomatico dell'artrosi (OA), dell'artrite reumatoide (AR) e del dolore e dei segni di infiammazione associati all'artrite gottosa acuta.

Nell'artrosi, la dose raccomandata è di 60 mg in monosomministrazione giornaliera e non deve essere superata.

Nell'artrite reumatoide la dose raccomandata è di 90 mg in monosomministrazione giornaliera e non deve essere superata.

Nell'artrite gottosa acuta la dose raccomandata è di 120 mg in monosomministrazione giornaliera e non deve essere superata. Etoricoxib 120 mg deve essere usato solo durante la fase acuta della sintomatologia, limitato ad un massimo di 8 giorni di trattamento.

La necessità di trattamento e la risposta alla terapia devono essere rivalutate periodicamente, specialmente nei pazienti con artrosi. La decisione di prescrivere un inibitore selettivo della COX-2 deve essere basata su una valutazione dei rischi globali del singolo paziente.

Cardiopatía ischemica o malattia cerebrovascolare accertate e insufficienza cardiaca congestizia (NYHA II-IV)* costituiscono ora controindicazione per tutti gli inibitori selettivi della COX-2, incluso etoricoxib. I pazienti con queste condizioni che assumono etoricoxib devono essere trasferiti a trattamenti alternativi.

Poiché il rischio cardiovascolare può aumentare con la durata del trattamento e con le alte dosi, deve essere usato il più basso dosaggio efficace e per il periodo più breve necessario.

Per pazienti con importanti fattori di rischio per eventi cardiovascolari (ad es. ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, abitudine al fumo) o per pazienti affetti da arteriopatie periferiche, deve essere effettuata la valutazione dei rischi prima di prescrivere un inibitore selettivo della COX-2.

Allo stesso modo, deve essere fatta una attenta valutazione di questi fattori di rischio nei pazienti in trattamento con basse dosi di aspirina per la prevenzione (primaria) di eventi cardiovascolari, poiché non è stato stabilito un chiaro vantaggio sulla sicurezza gastrointestinale quando gli inibitori della COX-2 sono associati al trattamento con aspirina.

Etoricoxib può essere associato con effetti più frequenti e gravi sulla pressione sanguigna rispetto ad altri inibitori della COX-2 e FANS, in particolare con l'impiego di alti dosaggi. Pertanto un attento monitoraggio della pressione sanguigna viene indicato in tutti i pazienti in trattamento con etoricoxib.

Il trattamento con etoricoxib non deve essere iniziato in pazienti con ipertensione non controllata.

* Precedentemente le controindicazioni riguardavano pazienti affetti da insufficienza cardiaca congestizia (NYHA III-IV).

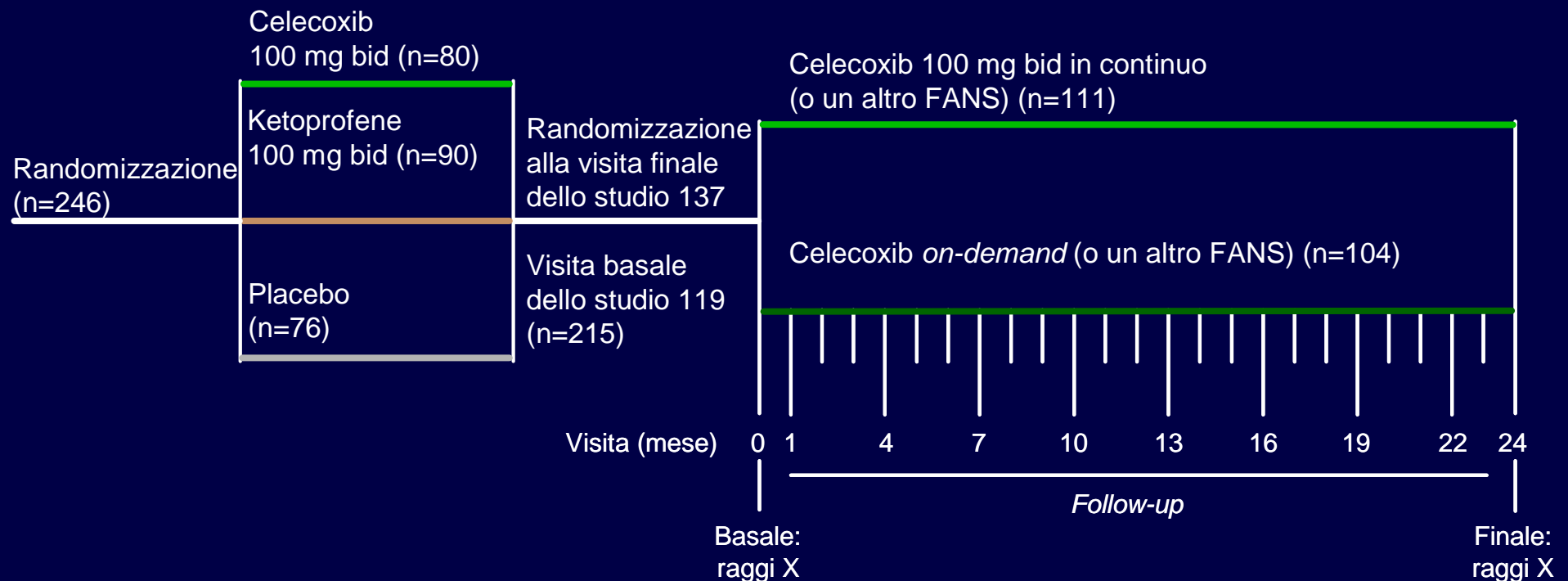
Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto ed il Foglietto Illustrativo sono stati pertanto aggiornati con l'introduzione di queste nuove informazioni. La revisione del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto è allegata a questa lettera.

Fonte: http://www.agenziafarmaco.it./wscs_render_attachment_by_id/tipo_filed5a4.pdf

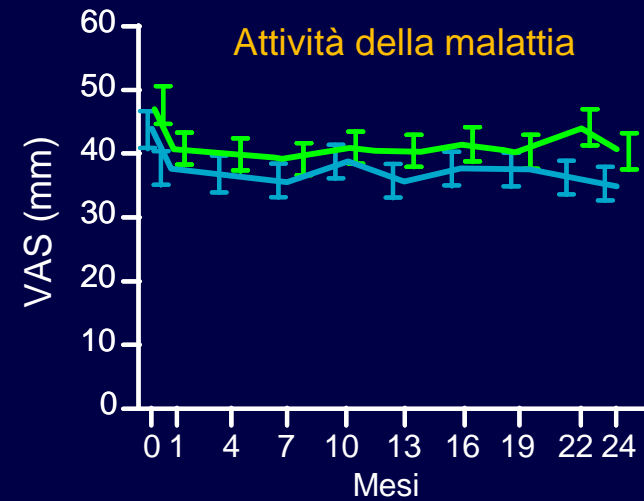
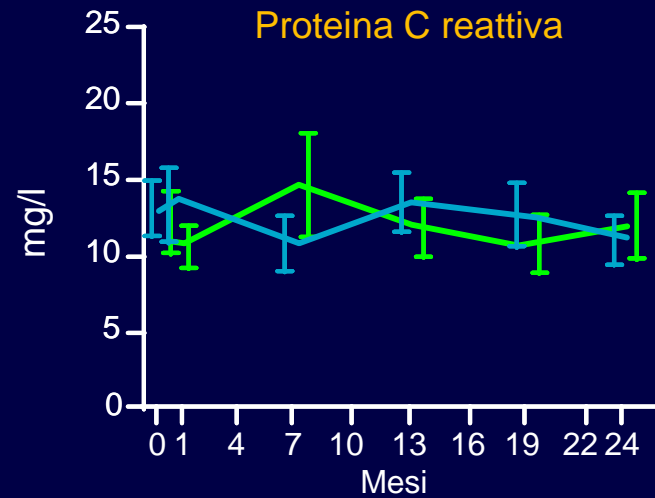
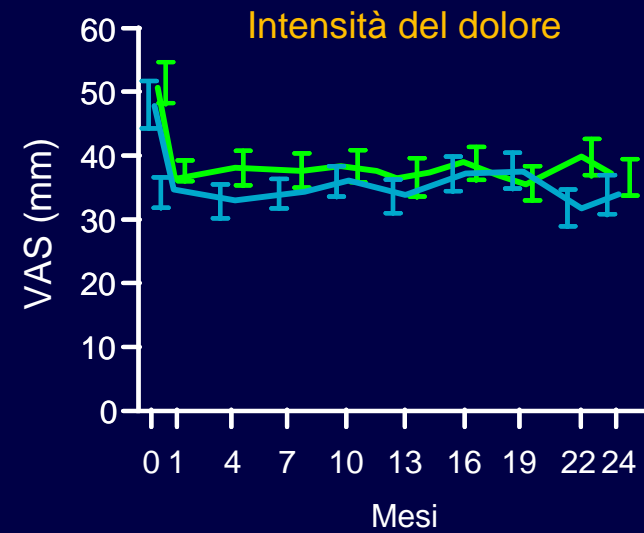
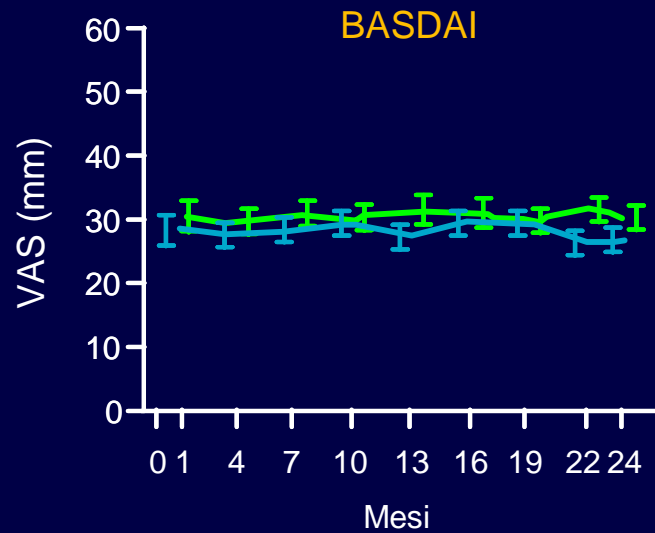
Studio di estensione: flusso di pazienti e valutazioni

Trattamento in doppio cieco
(studio 137, 6 settimane)

Trattamento in aperto
(studio 119, 2 anni)



Studio di estensione: attività della malattia



Le barre rappresentano le medie \pm DS

Riprodotta da Wanders A et al. *Arthritis Rheum.* 2005;52:1756-1765

— trattamento continuo
— trattamento on-demand

Studio di estensione: eventi avversi

- Eventi avversi più comuni: GI e infezioni dell'apparato respiratorio
- Eventi avversi più frequenti nel gruppo in trattamento continuo vs gruppo *on-demand*:
 - ipertensione: 10 (9,0%) e 3 (2,9%) pazienti
 - dolore addominale: 12 (10,8%) e 6 (5,8%) pazienti
 - diarrea: 21 (18,9%) e 13 (12,6%) pazienti
 - dispepsia: 46 (41,4%) e 39 (37,9%) pazienti
- Sintomi depressivi: 15 (13,5%) pazienti nel gruppo in trattamento continuo vs 4 (3,9%) pazienti nel gruppo *on-demand* ($p=0,03$)
- Frequenza di eventi avversi gravi: 19,8% nel gruppo in trattamento continuo vs 15,5% nel gruppo *on-demand*

Studio di estensione: eventi avversi

- Eventi avversi più comuni: GI e infezioni dell'apparato respiratorio
- Eventi avversi più frequenti nel gruppo in trattamento continuo vs gruppo *on-demand*:
 - **ipertensione**: 10 (9,0%) e 3 (2,9%) pazienti
 - dolore addominale: 12 (10,8%) e 6 (5,8%) pazienti
 - diarrea: 21 (18,9%) e 13 (12,6%) pazienti
 - dispepsia: 46 (41,4%) e 39 (37,9%) pazienti
- Sintomi depressivi: 15 (13,5%) pazienti nel gruppo in trattamento continuo vs 4 (3,9%) pazienti nel gruppo *on-demand* ($p=0,03$)
- **Frequenza di eventi avversi gravi: 19,8% nel gruppo in trattamento continuo vs 15,5% nel gruppo *on-demand***

m-SASSS

Modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score,
a composite index characterizing radiologic changes
in the spine of patients with ankylosing spondylitis



Ankylosing Spondylitis
International Federation

Name: _____

Date: _____

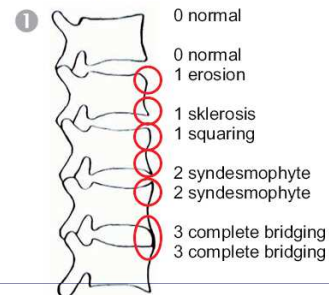
In lateral X-rays of the cervical and lumbar spine the anterior corners of the 24 sites from the lower border of the 2nd cervical vertebra to the upper border of the 1st thoracic vertebra and from the lower border of the 12th thoracic vertebra to the upper border of the sacrum are assessed according to the examples of ❶ and ❷.

Mark assessments in the corresponding fields of ❸.

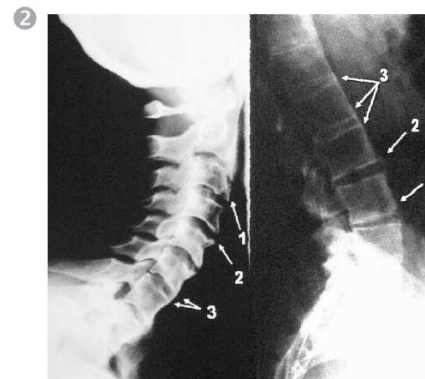
Count marks in each column and enter counts at ❹. Sum of the four counts must be 24.

Enter the 1-fold, 2-fold, or 3-fold of sum values, respectively, at ❺.

The resulting total sum is the m-SASSS.



Source: Creemers M C, Franssen M J, van 't Hof M A,
Gribnau F W, van de Putte L B, van Riel P L
Ann Rheum Dis 2005;64:127–129



Source: Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, Brandt J,
Sieper J, Braun J
Ann Rheum Dis 2005;64:1462–1466

❸

0 1 2 3

C2				
C3				
C4				
C5				
C6				
C7				
T1				

T12				
L1				
L2				
L3				
L4				
L5				
S				

❹

 x 0 =	0
 x 1 =	
 x 2 =	
 x 3 =	

Check:
sum must
be 24

❺

total = m-SASSS =

Ankylosing Spondylitis International Federation

World-wide network of societies of patients suffering from ankylosing spondylitis or related diseases

www.spondylitis-international.org

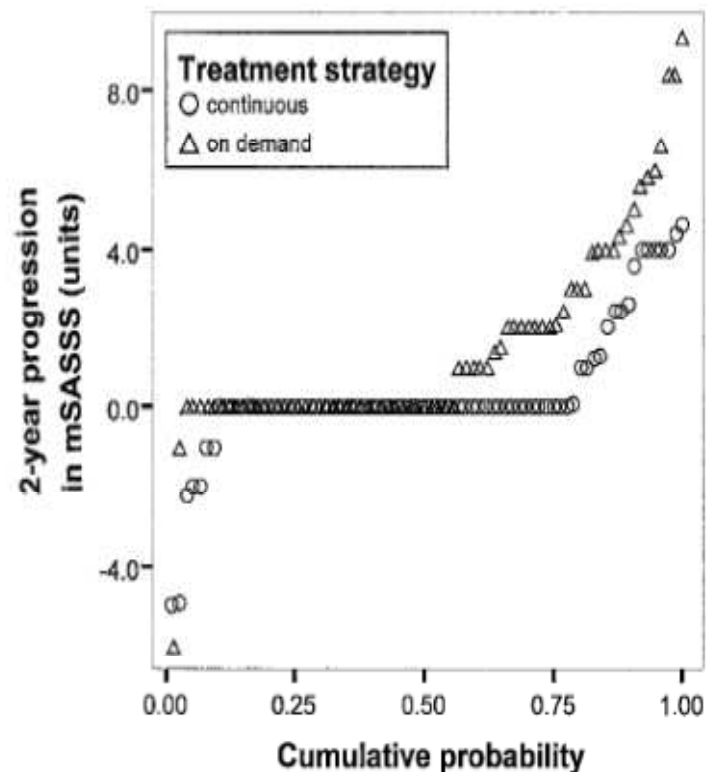
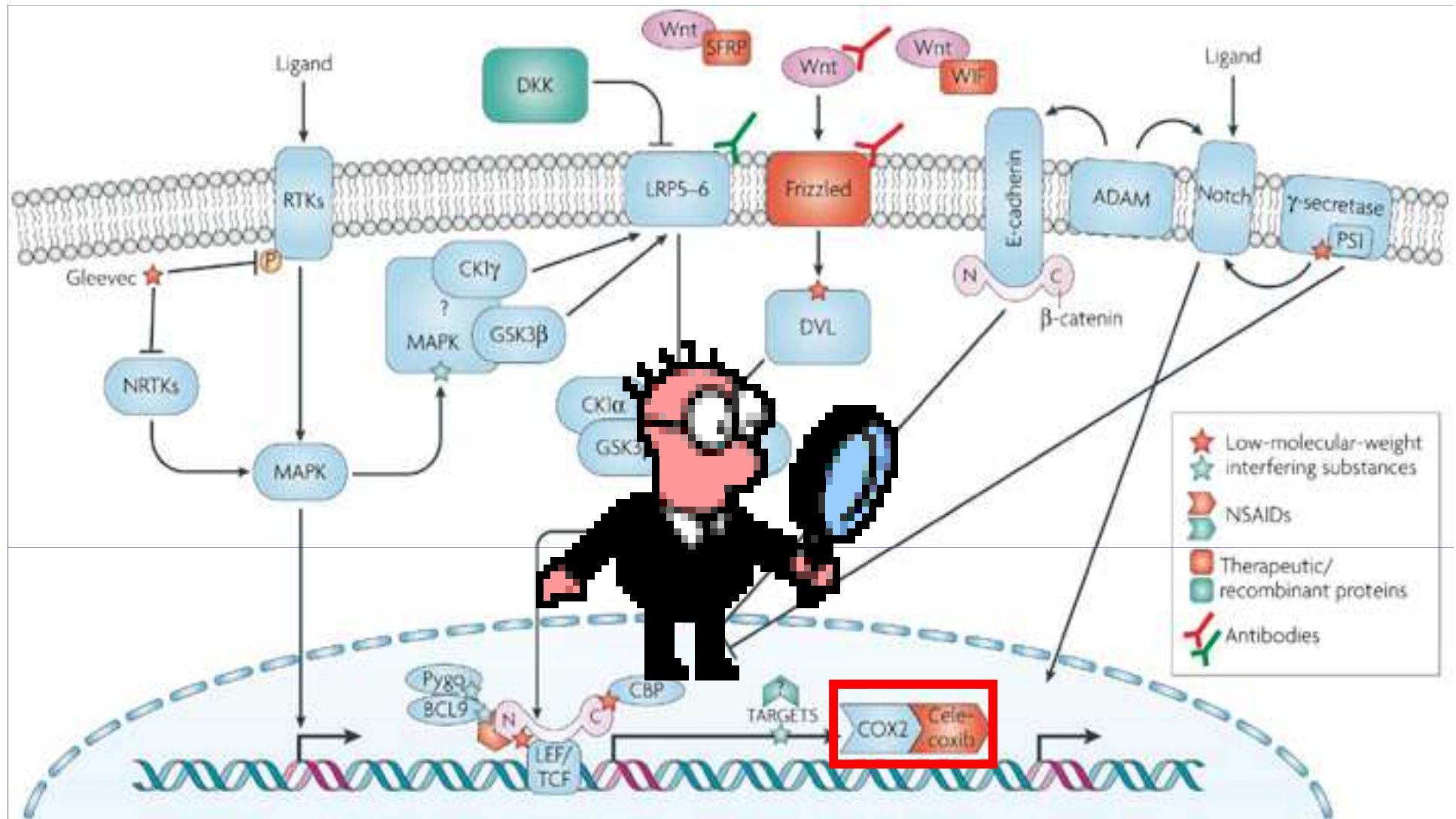


Figure 2. Probability plot of modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score (mSASSS) progression over 24 months.

Il grafico probabilistico della progressione radiografica a due anni, basato sul mSASSS, indica una progressione nel 45% dei pazienti del gruppo con trattamento al bisogno e del 22% dei pazienti con terapia continuativa.

La progressione radiografica media dopo 2 anni valutata con il mSASSS era di $0,4 \pm 1,7$ unità nel gruppo in trattamento continuo e di $1,5 \pm 2,5$ unità nel gruppo con trattamento su richiesta. ($p=0,002$)



Nature Reviews | Cancer

Wnt signalling and its impact on development and cancer

Alexandra Klaus & Walter Birchmeier

Nature Reviews Cancer 8, 387-398 (May 2008)



Il punto di vista del reumatologo

- 1) FANS tradizionali e Coxib: sono così diversi? *(ovvero ha ancora senso una loro distinzione in funzione della cox-2 selettività?)*
- 2) FANS tradizionale e Coxib: trattamenti short term o long term e rischio CV *(ovvero come conciliare le raccomandazioni delle autorità regolatorie con la pratica clinica e le linee guida delle società scientifiche?)*
- 3) Pazienti con rischio vascolare e FANS sono sempre incompatibili?
(ovvero i FANS possono essere utilizzati in regime di sicurezza in un ampia fascia di pazienti reumatici?)

Rischio atero-trombotico

Riguarda più le femmine in post-menopausa

Gli estrogeni inducono la sintesi della Cox-2 di derivazione endoteliale, da cui deriva la sintesi di PGI_2 ; pertanto la loro carenza in post-menopausa si somma all'effetto inibitorio dei FANS Cox-2 inibitori e Coxib su Cox-2 > PGI_2 ;

L'effetto atero-trombotico degli inibitori della Cox-2 è maggiore nella donna in post-menopausa rispetto alle donne in pre-menopausa.

Nelle donne in età pre-menopausale il rischio diretto è inferiore.

Rischio atero-trombotico

Riguarda più le femmine in post-menopausa

Gli estrogeni inducono la sintesi della Cox-2 di derivazione endoteliale, da cui deriva la sintesi di PGI_2 ; pertanto la loro carenza in post-menopausa si somma all'effetto inibitorio dei FANS Cox-2 inibitori e Coxib su Cox-2 > PGI_2 ;

L'effetto atero-trombotico degli inibitori della Cox-2 è maggiore nella donna in post-menopausa rispetto alle donne in pre-menopausa.

Nelle donne in età pre-menopausale il rischio diretto è inferiore.

Rischio atero-trombotico

Il rischio atero-trombotico è uguale in tutte le fasi della malattia aterosclerotica?

Il rischio atero-trombotico da FANS e Coxib non è uguale in tutte le fasi della malattia aterosclerotica.

Ross R – N Engl J Med – 1999; 340: 115-26

FitzGerald GA – AM J Cardiol – 2002; 89: 26-32D

Chenevard R et al. – Circulation – 2003; 107:405-9

Rischio atero-trombotico

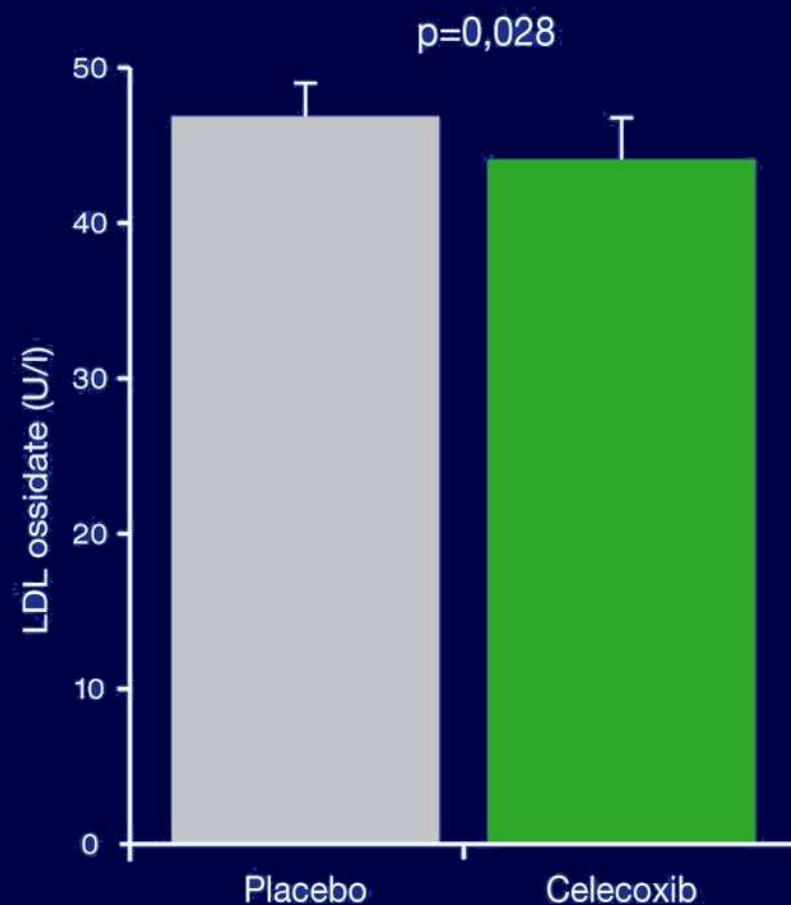
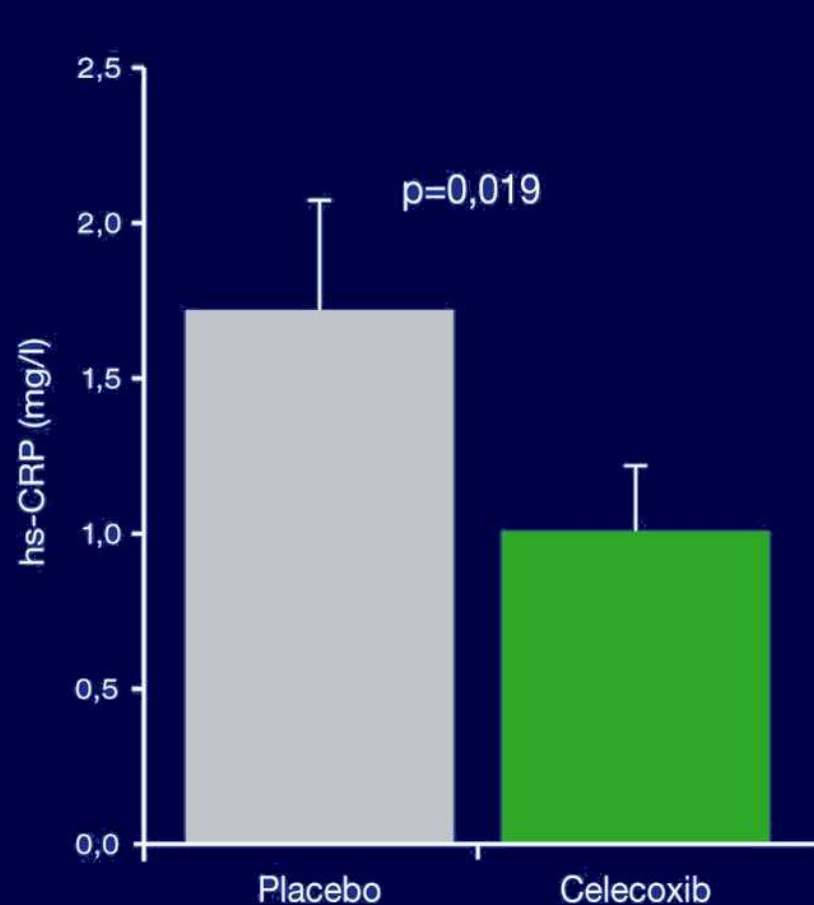
Gli inibitori selettivi della Cox-2 riducono i processi ateroprotettivi PGI₂ dipendenti quali l'inibizione dell'aggregazione piastrinica e la vasodilatazione, ma diminuiscono la proliferazione e l'attività contrattile delle cellule muscolari lisce, la attività di AKI/GSK, di VEGF, di PDGF e incrementano la caspasi 3 con l'apoptosi delle fibrocellule.

Egan KM et al.- Science 2004; 306:1954-7

FitzGerald GA – N Engl J Med – 2004; 351:1709-11

Yang HJ, Circulation 2004; 110:301-309

Effetti di Celecoxib sull'infiammazione cronica di basso grado e sullo stress ossidativo in pazienti con CAD



n=13

hs-CRP=proteina C reattiva ad alta sensibilità.

Riprodotta con permesso da Chenevard R et al. *Circulation*. 2003;107:405-409.

“Different COX-independent effects of the COX-2 inhibitors etoricoxib and lumiracoxib”

Ellen Niederberger et al.

Biochemical and Biophysical Research Communication 342 (2006) 940-948

.....in conclusione, entrambi i farmaci ed in particolare **etoricoxib** mostrano un'attività antinfiammatoria indipendente dall'inibizione enzimatica della COX-2. La documentata inibizione di **NF-kB** e **iNOS** potrebbe rivelarsi utile dal punto di vista clinico, non soltanto nell'ambito delle malattie infiammatorie classiche, ma anche per tutte quelle patologie costruite su un modello fisiopatologico di tipo immunoflogistico e in special modo per **l'aterosclerosi ormai considerata a tutti gli effetti una malattia infiammatoria cronica dell'endotelio**.....si che per i coxib, farmaci considerati una minaccia per l'apparato cardiovascolare, si intravede un **ruolo protettivo** nei confronti del rischio aterotrombotico.

“Different COX-independent effects of the COX-2 inhibitors etoricoxib and lumiracoxib”

Ellen Niederberger et al.

Biochemical and Biophysical Research Communication 342 (2006) 940-948

.....in conclusione, entrambi i farmaci ed in particolare **etoricoxib** mostrano un'attività antinfiammatoria indipendente dall'inibizione enzimatica della COX-2. La documentata inibizione di **NF-kB** e **iNOS** potrebbe rivelarsi utile dal punto di vista clinico, non soltanto nell'ambito delle malattie infiammatorie classiche, ma anche per tutte quelle patologie costruite su un modello fisiopatologico di tipo immunoflogistico e in special modo per **l'aterosclerosi ormai considerata a tutti gli effetti una malattia infiammatoria cronica dell'endotelio**.....si che per i coxib, farmaci considerati una minaccia per l'apparato cardiovascolare, si intravede un **ruolo protettivo** nei confronti del rischio aterotrombotico.

I FANS tradizionali ed i Coxib sono compatibili nelle fasi iniziali dell'aterosclerosi.

.....è solo un' **IPOTESI**



Non-steroidal anti-inflammatory drug use does not appear to be associated with increased cardiovascular mortality in patients with inflammatory polyarthritis: results from a primary care based inception cohort of patients

N J Goodson, A M Brookhart, D P M Symmons, A J Silman and D H Solomon

Ann Rheum Dis 2009;68;367-372; originally published online 13 Apr 2008;
doi:10.1136/ard.2007.076760

Table 1 Baseline variables by baseline NSAID use among patients with IP

	Not baseline NSAID user n = 310, n (%) or median (IQR)	Baseline NSAID user n = 613, n (%) or median (IQR)	p Value
Demographics and social history:			
Age	55 (41 to 69)	55 (42 to 66)	0.62
Female	207 (66.8)	392 (64.0)	0.39
Lower social class >3b*	140 (47.5)	283(48.1)	0.85
Ever smoker	200 (64.5)	428 (69.8)	0.10
Current smoker	88 (28.4)	165 (26.9)	0.64
Comorbid drug use:			
1–2 Comorbid conditions	115 (37.1)	211 (34.4)	0.41
≥3 Comorbid conditions	13 (4.1)	25(4.1)	0.38
1 CVD drug	33 (10.6)	56 (9.1)	0.41
≥2 CVD drugs	27 (8.7)	44 (7.2)	0.36
Aspirin	17 (2.8)	14 (4.5)	0.19
Antihypertensive medication	46 (14.8)	92 (15.0)	0.94
Heart failure medication	53 (17.1)	91 (14.9)	0.61
IHD medication	40 (12.9)	72 (11.8)	0.85
Diabetes medication	9 (2.9)	21 (3.4)	0.67
Inflammatory disease variables:			
Disease duration >6 months	163(52.6)	305 (49.8)	0.42
Morning stiffness ≥60 min	104 (33.5)	257 (41.9)	0.01
Swollen joint count	5 (2 to 11)	8 (3 to 14)	<0.01
Tender joint count	6 (2 to 14)	9 (3 to 19)	<0.01
CRP ≥5 mg/litre	133 (42.9)	350 (57.1)	<0.01
Rheumatoid factor positive	72 (23.2)	209 (34.1)	<0.01
RA (by ACR criteria)	128 (41.3)	324 (52.9)	<0.01
Rheumatoid nodules	17 (5.5)	58 (9.5)	0.04
HAQ	0.5 (0.125 to 1.25)	0.875 (0.375 to 1.5)	<0.01
DMARDs	44(14.2)	110(17.9)	0.14
Methotrexate	2 (0.7)	12 (2.0)	0.21
Hydroxychloroquine	2 (0.65)	5 (0.82)	0.78
Steroids	37 (11.9)	37 (6.04)	<0.01

*Social class only available for 880 patients.

ACR, American College of Rheumatology; CRP, C-reactive protein; CVD, cardiovascular disease; DMARD, disease-modifying antirheumatic drug; HAQ, Health Assessment Questionnaire; IHD, ischaemic heart disease; IQR, interquartile range; IP, inflammatory polyarthritis; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug; RA, rheumatoid arthritis.

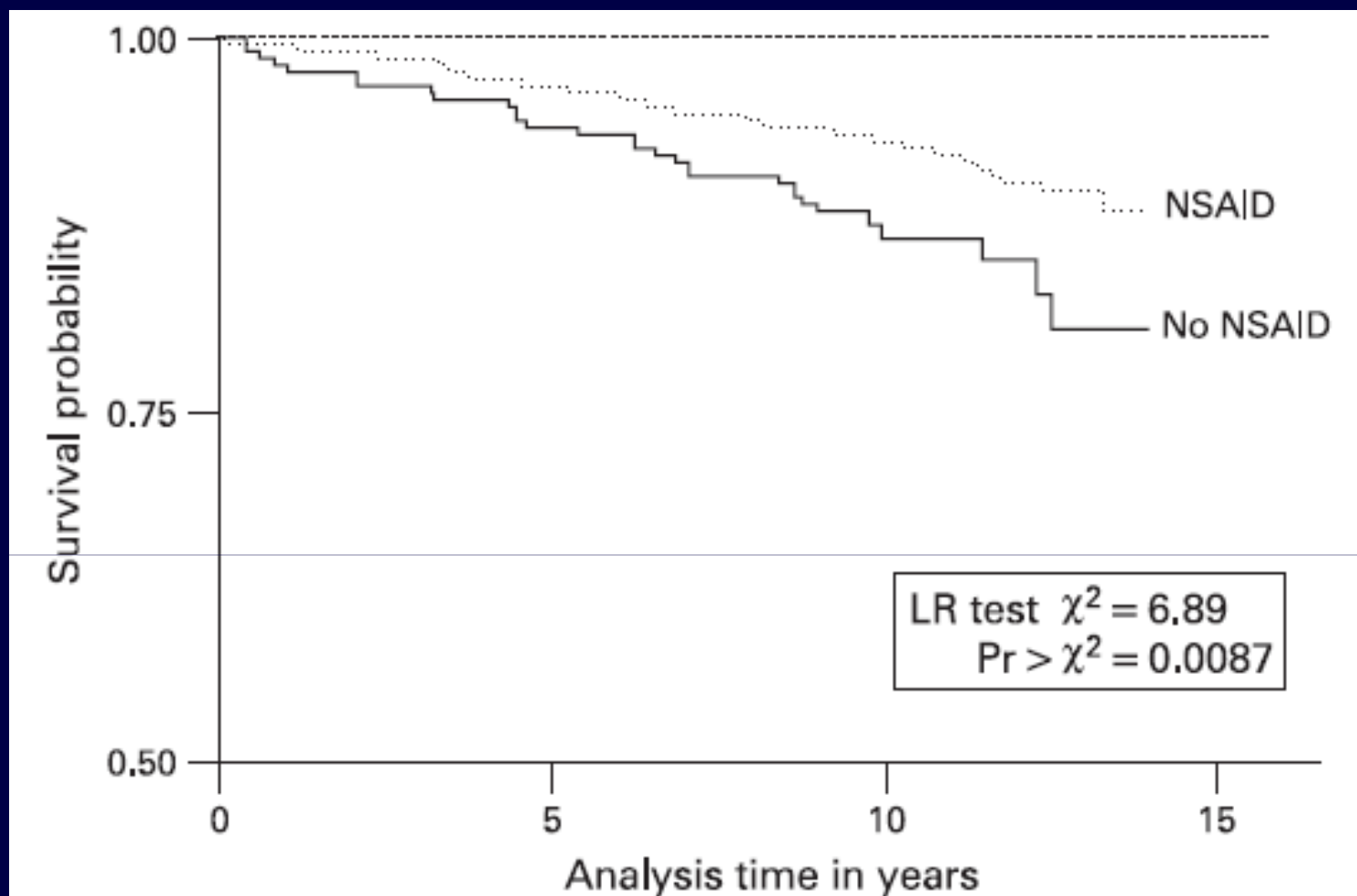


Figure 1 Cardiovascular mortality: Kaplan-Meier survival estimates, by ever use of non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID).



ELSEVIER

THE AMERICAN
JOURNAL *of*
MEDICINE®

REVIEW



AJM Theme Issue: Cardiology

Meta-Analysis: Cardiovascular Events Associated with Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs

Shelley R. Salpeter, MD,^{a,b} Peter Gregor, MD,^b Thomas M. Ormiston, MD,^b Richard Whitlock, MD,^c
Parminder Raina, PhD,^{c,d} Lehana Thabane, PhD,^{d,e} Eric J. Topol, MD^f

^aStanford University School of Medicine, Stanford, Calif; ^bSanta Clara Valley Medical Center, San Jose, Calif; ^cMcMaster Evidence-based Practice Centre, McMaster University, Hamilton, Ont, Canada; ^dDepartment of Clinical Epidemiology and Biostatistics, McMaster University, Hamilton, Ont, Canada; ^eCentre for Evaluation of Medicines, Saint Joseph's Healthcare, Hamilton, Ont, Canada; ^fDepartment of Genetics, Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio.

ABSTRACT

PURPOSE: We performed a meta-analysis of randomized controlled trials to assess the effect of nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) on cardiovascular events in trials of joint disease and Alzheimer's disease.

METHODS: We performed comprehensive searches of MEDLINE, EMBASE, CINAHL and Cochrane databases from 1966 to July 2005, and references of identified articles and reviews. We included randomized placebo-controlled trials of at least 6 weeks duration that evaluated nonselective NSAIDs in trials of joint disease or Alzheimer's disease, and reported at least one cardiovascular event or death. The outcome measured was the composite of death, myocardial infarction or cerebrovascular accident, with the pooled results reported as odds ratios (OR). Subgroup analyses evaluated the difference between trials of joint disease and Alzheimer's disease, and for naproxen and non-naproxen NSAIDs.

RESULTS: Pooled data from 13 trials with 7718 participants showed that nonselective NSAIDs had no significant effect on cardiovascular events (OR 1.3; 95% confidence interval [CI], 0.8 to 2.1). No significant effect was seen for joint disease trials (OR 0.6; 95% CI, 0.2 to 1.7) or Alzheimer disease trials (OR 1.6; 95% CI, 0.9 to 2.7). There was no significant difference in results for naproxen and non-naproxen NSAIDs.

CONCLUSION: Nonselective NSAIDs have no significant effect on cardiovascular events or death in trials of joint disease and Alzheimer disease, but a small adverse effect could not be excluded. An indication for risk was present in trials of Alzheimer's disease but not in joint disease trials. There was no significant adverse or cardioprotective effect of naproxen. © 2006 Elsevier Inc. All rights reserved.

KEYWORDS: Non-steroidal anti-inflammatory agents; Cyclooxygenase-2 inhibitors; Cardiovascular disease; Meta-analysis

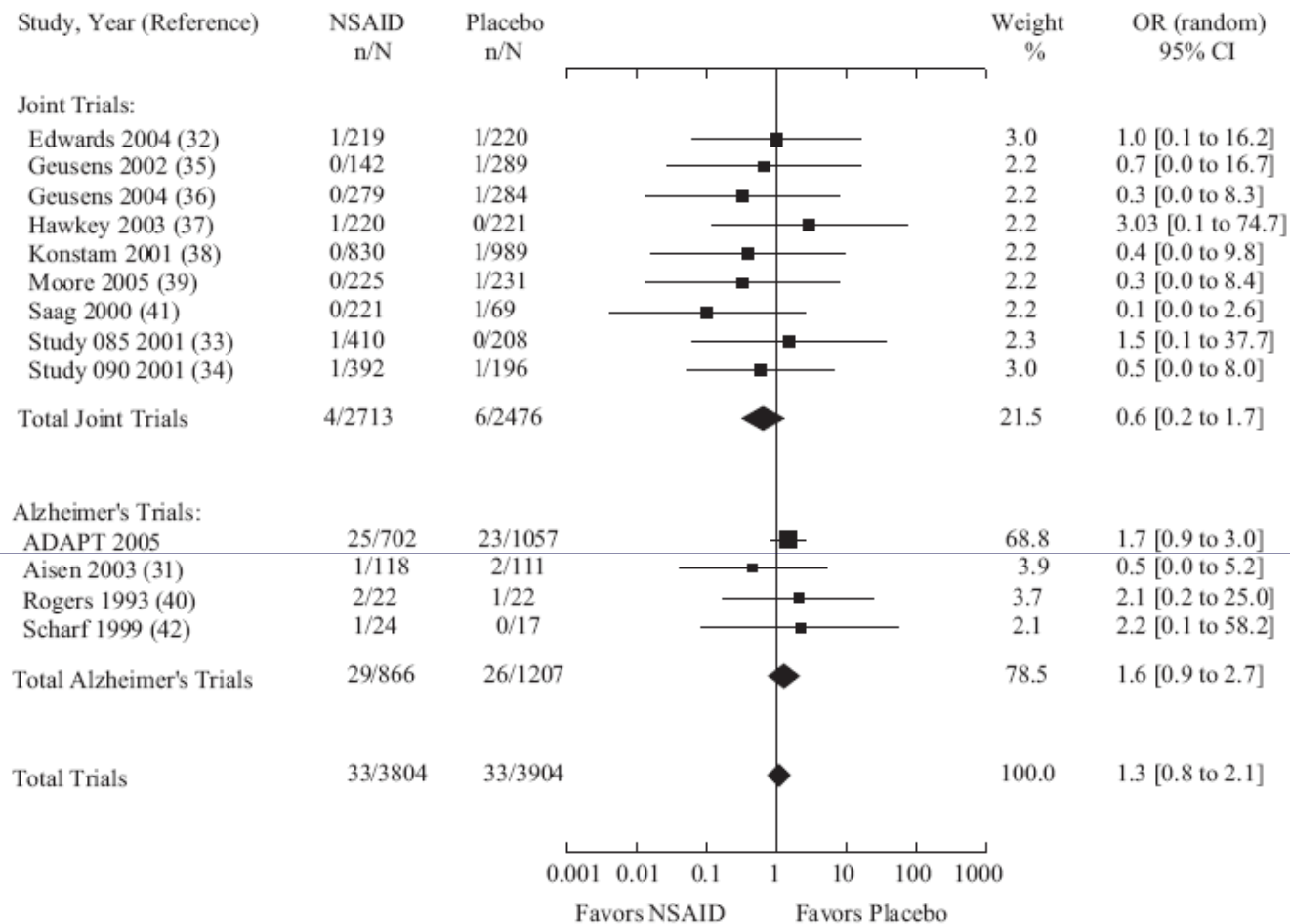
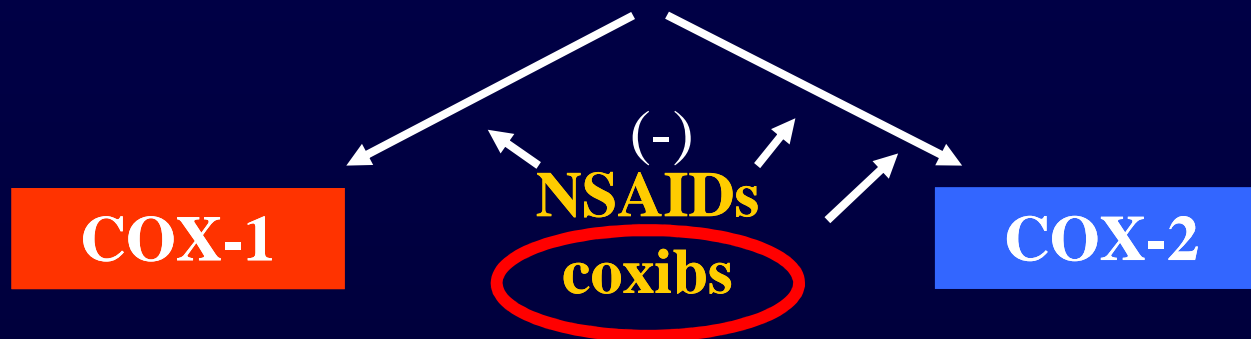


Figure 2 Cardiovascular events (MI, CVA or death) associated with NSAID use. Joint disease trials and Alzheimer's trials.

CLINICAL SIGNIFICANCE

- Two selective COX-2 inhibitors have been taken off the market due to adverse cardiovascular effects, and the cardiovascular safety of nonselective NSAIDs has recently been questioned.
- This meta-analysis of randomized controlled trials found no significant effect of nonselective NSAIDs on the risk for cardiovascular events compared with placebo.
- A small adverse effect of these agents cannot be excluded, especially in the treatment of older patients at risk for Alzheimer's disease.
- No difference was seen for naproxen compared with non-naproxen NSAIDs.

Arachidonic Acid



GI Mucosa	↑ Erosions /Ulcers
Platelets	↑ Bleeding
Kidney (?)	↓ GFR/RBF
TxA₂	↓ production

Inflammatory cells	↓ Inflammation
Nerve endings	Analgesia
CNS	↓ Risk of neurodegeneration?
Intestinal polyps	↓ Risk of colon cancer ?
Renal tubular cells	↑ Sodium retention; BP
Vascular endothelial cells	↓ PGI₂ production



Cardiovascular pharmacology of nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and coxibs: clinical considerations.

Am J Cardiol. 2002; 89(6A):26D-32D (ISSN: 0002-9149)

FitzGerald GA

Department of Pharmacology, University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania 19104, USA. garret@spirit.gcrc.upenn.edu

Cyclooxygenase (COX)-2 inhibitors have been developed with the goal of providing similar efficacy and greater safety compared with traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Development was based on the hypothesis that COX-1 is the housekeeping enzyme necessary for production of prostaglandins (PGs) with homeostatic functions, whereas COX-2 is a mediator of pathophysiologic processes. However, later research has demonstrated a role of COX-2 in production of PGs that have functions under normal physiologic conditions. In the vasculature, COX-2 seems to be the main enzyme responsible for the production of prostacyclin. Increased synthesis of this vasodilatory and antithrombotic PG represents a homeostatic response during periods of accelerated platelet-vessel wall interactions and counteracts increased synthesis of COX-1-derived prothrombotic prostanoid thromboxane A(2) (TXA(2)). The clinical sequelae of inhibiting prostacyclin activity in the absence of concomitant inhibition of TXA(2) are not currently clear. Animal studies show that inhibition of prostacyclin activity does not lead to spontaneous thrombosis but may increase response to thrombotic stimuli. Therefore, prostacyclin synthesis may be important for limiting thrombotic events in patients who are at an increased cardiovascular risk. Overviews of clinical studies in arthritis and Alzheimer's disease have not demonstrated increased cardiovascular risk associated with specific COX-2 inhibition in most patients. However, data from 1 clinical trial revealed a 5-fold divergence in rates of myocardial infarction between a coxib and a nonsteroidal anti-inflammatory drug comparator. Credible explanations for the results of this trial have been proposed and further studies are necessary to clarify the relative risk-to-benefit ratio of COX-2 inhibition in patients at increased risk for cardiovascular events, and the effects of concomitant aspirin therapy.

Diabete

**Iperensione
arteriosa**

Il rischio vascolare

Ipercolesterolemia

Fumo

C

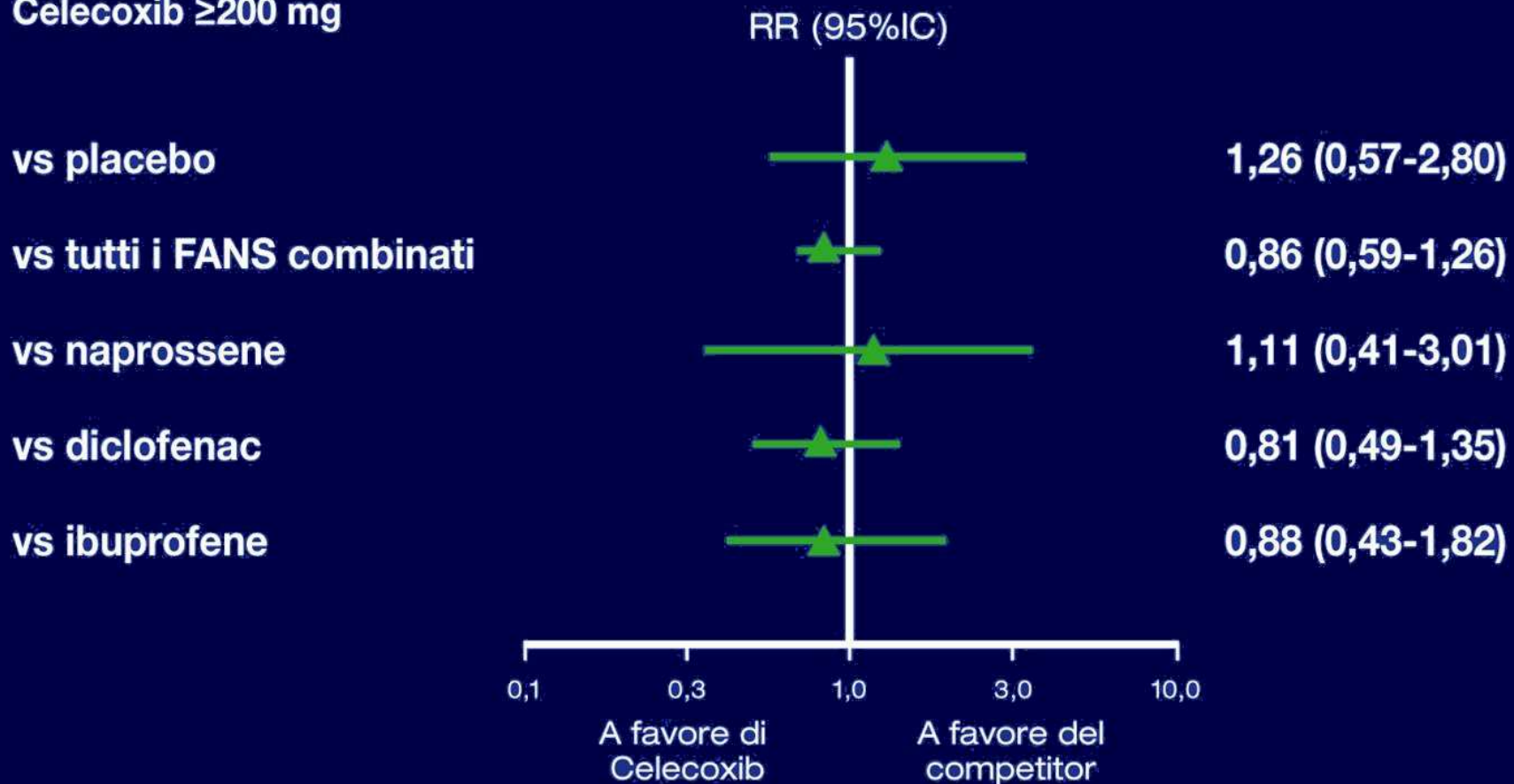
Il punto di vista del Reumatologo

- 1) FANS tradizionali e Coxib: sono così diversi? *(ovvero ha ancora senso una loro distinzione in funzione della cox-2 selettività?)*
- 2) FANS tradizionale e Coxib: trattamenti short term o long term e rischio CV *(ovvero come conciliare le raccomandazioni delle autorità regolatorie con la pratica clinica e le linee guida delle società scientifiche?)*
- 3) Pazienti con rischio vascolare e FANS sono sempre incompatibili? *(ovvero i FANS possono essere utilizzati in regime di sicurezza in un'ampia fascia di pazienti reumatici?)*
- 4) Circa il rischio cardiovascolare FANS e Coxibs sono tutti uguali? *(ovvero il rischio è individuale?)*

Metanalisi di studi randomizzati controllati

Celecoxib vs placebo e vs FANS tradizionali: morte CV, IM e ictus

Dose giornaliera di
Celecoxib ≥ 200 mg



Il programma MEDAL

MULTINATIONAL
ETORICOXIB VS
DICLOFENAC
ARTHRITIS
LONG TERM STUDY

Composto da tre studi

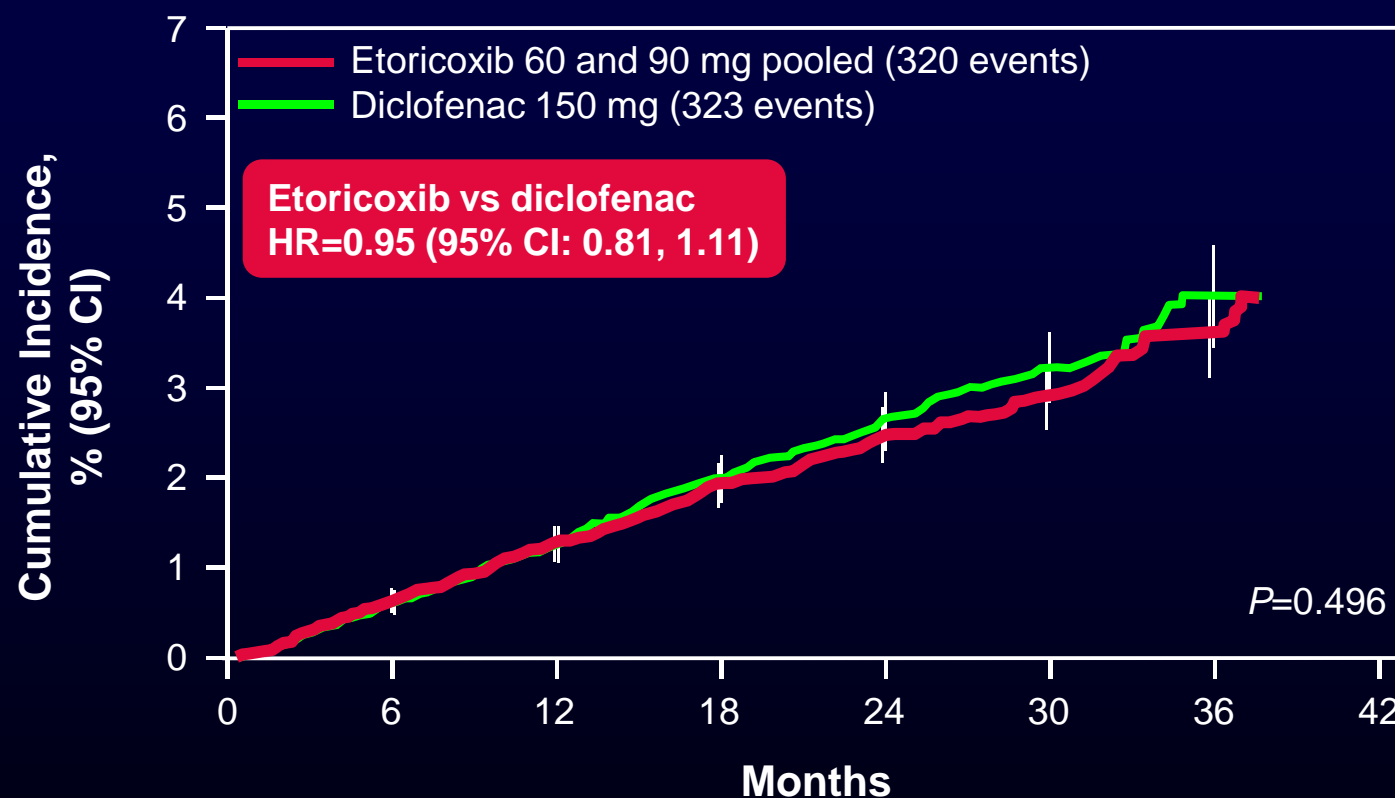
EDGE, EDGE 2, MEDAL

- ➡ Compless. >**34.700** pazienti arruolati con OA/AR, etoricoxib 60 o 90 mg vs diclofenac 150 mg
- ➡ Endpoint primari: Eventi Avversi seri CV e GI
- ➡ Studi sorvegliati da Data Safety Monitoring Board

2007

Primary Endpoint

MEDAL Program: Cumulative Incidence of Confirmed Thrombotic CV Events (PP)



Patients at risk

Etoricoxib	16,819	13,359	10,733	8277	6427	4024	805
Diclofenac	16,483	12,800	10,142	7901	6213	3832	815

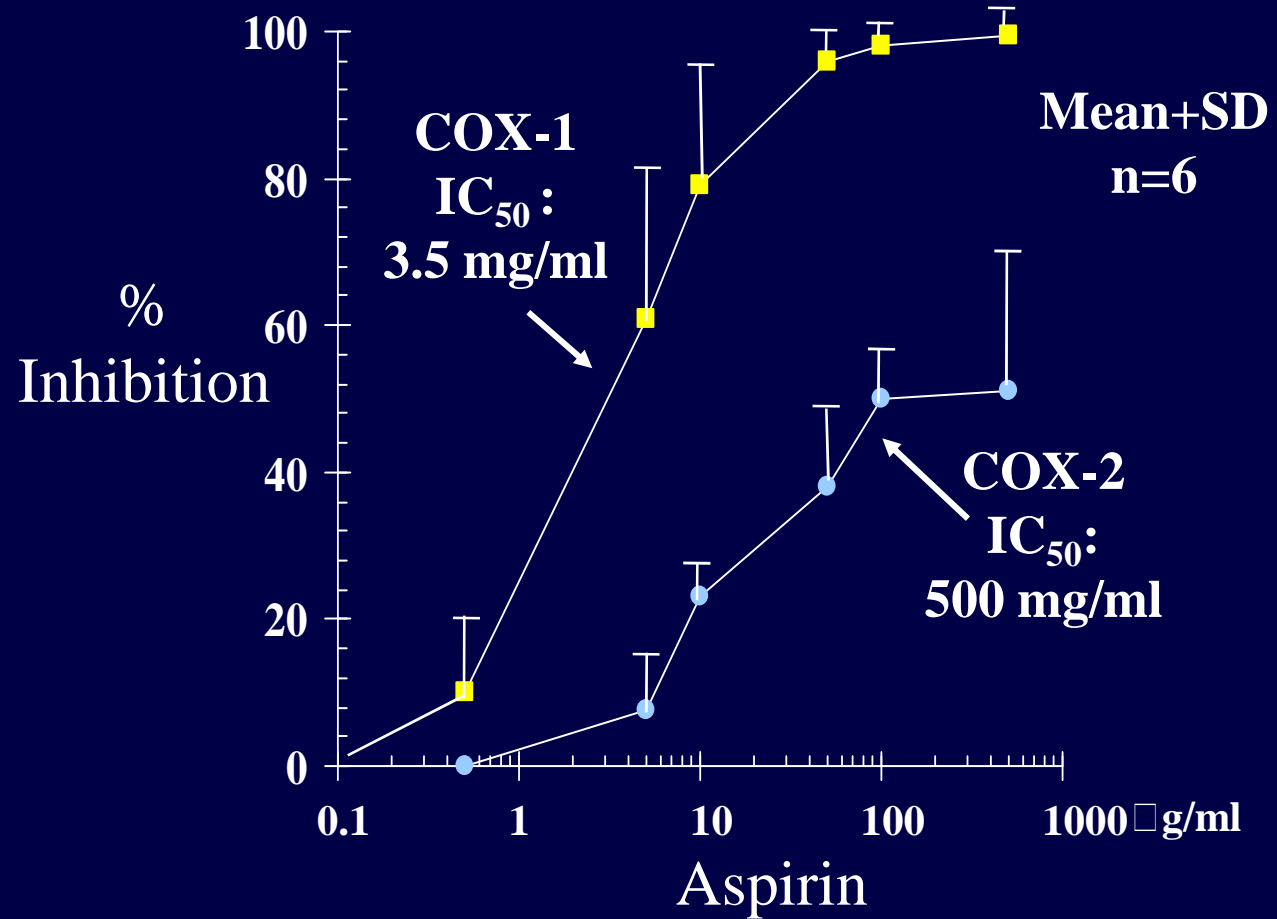
CV = cardiovascular; PP = per protocol; CI = confidence interval; HR = hazard ratio

Adapted from Cannon CP et al. *Lancet*. 2006; in press.

“Luci ed ombre”

**E il rischio atero-trombotico dei
FANS tradizionali?**

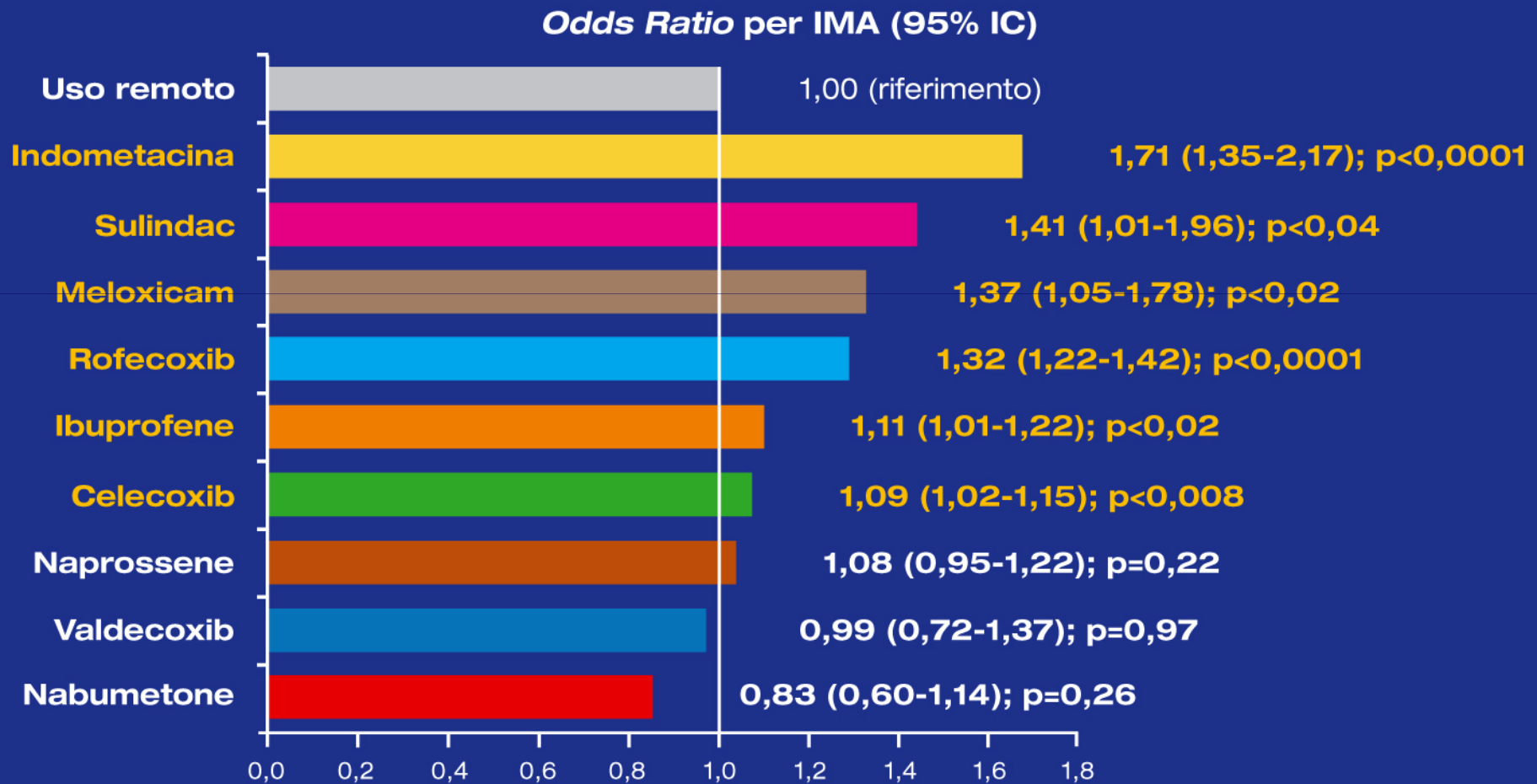




- A 220 mg. X 2 /die il Naprossene genera una inibizione incompleta di Cox-1 e completa di Cox-2;
- Al contrario dell'ASA il Naprossene inibisce anche la sintesi Cox-2 dipendente di PGI2 e ciò indebolisce un possibile effetto ateroprotettivo.
- Mentre a 500 mg. X 2/die inibisce competitivamente e reversibilmente l'attività della Cox-1 piastrinica e la biosintesi del TXA2 oltre le 12 ore di intervallo dose in modo simile alle basse dosi di ASA sulla Cox-1;
- Al contrario dell'ASA l'effetto inibitorio decresce rapidamente dopo l'ultima dose;

Medi-Cal: FANS tradizionali e rischio di IMA

Popolazione Medi-Cal (>18 anni) con diagnosi di artropatia (1999-2004)*



*2.356.885 persone/anno di follow-up; 15.343 casi di IMA.
Singh G et al. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(suppl III):85.

“Ombre”

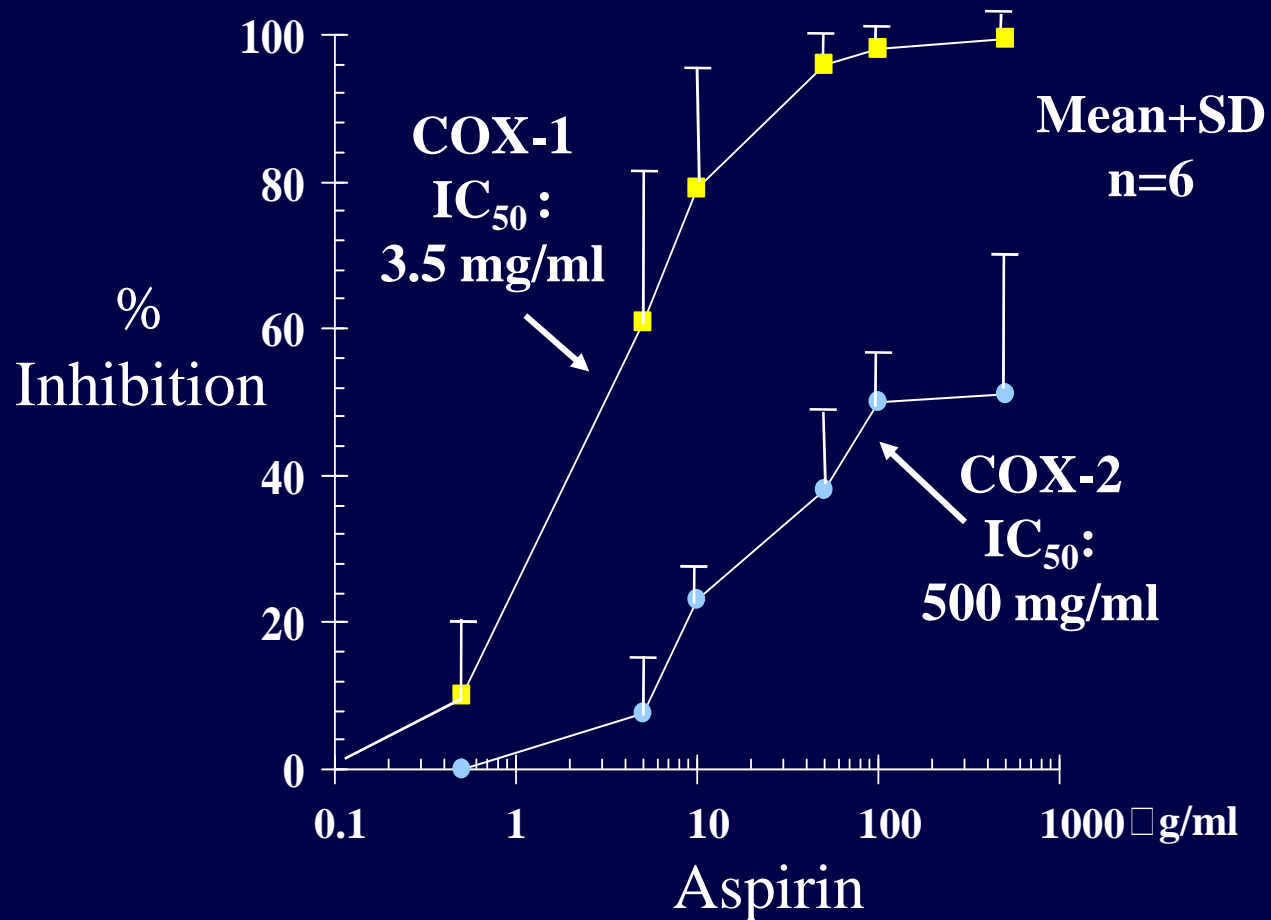
La sospensione del FANS elimina il rischio?

➤ **il rischio di IMA aumenta per parecchie settimane dopo l'interruzione del trattamento ancor più se il trattamento è stato lungo e se è presente un processo flogistico in atto (effetto vascolare di rimbalzo); possibile ragione dell'aumento dell'incidenza di IMA è la ripresa dell'attivazione piastrinica e della sintesi di TXA2 che segue alla mancata inibizione della Cox-1; in tal modo il processo infiammatorio nella parete del vaso coronarico rende la placca instabile (ciò potrebbe valere più per i FANS Cox-1 inibitori).**

Il punto di vista del Reumatologo

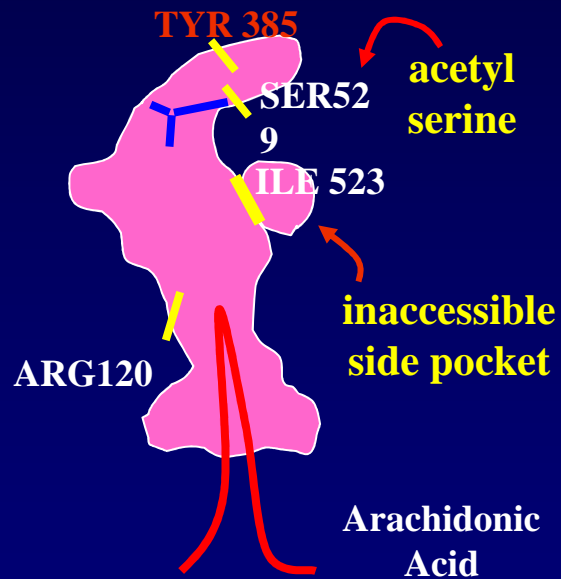
- 1) FANS tradizionali e Coxib: sono così diversi? *(ovvero ha ancora senso una loro distinzione in funzione della cox-2 selettività?)*
- 2) FANS tradizionale e Coxib: trattamenti short term o long term e rischio CV *(ovvero come conciliare le raccomandazioni delle autorità regolatorie con la pratica clinica e le linee guida delle società scientifiche?)*
- 3) Pazienti con rischio vascolare e FANS sono sempre incompatibili? *(ovvero i FANS possono essere utilizzati in regime di sicurezza in un'ampia fascia di pazienti reumatici?)*
- 4) Circa il rischio cardiovascolare FANS e Coxibs sono tutti uguali? *(ovvero il rischio è individuale?)*
- 5) Nei pazienti in trattamento con ASA? *(ovvero FANS e Coxib vanno proscritti o prescritti?)*

I FANS tradizionali interferiscono con l'effetto antiaggregante dell'aspirina a basse dosi?

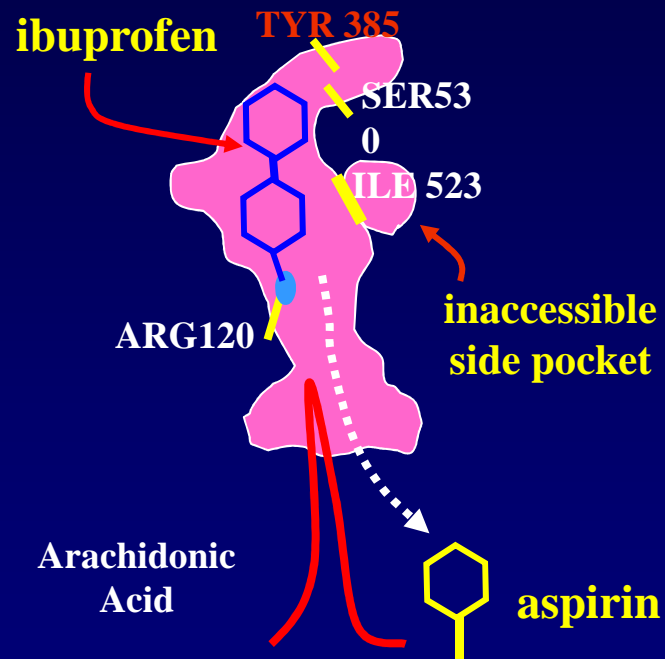


Platelet COX-1 channel

with aspirin



with a conventional NSAID and aspirin



Interazione ASA - FANS

diclofenac vs ibuprofene

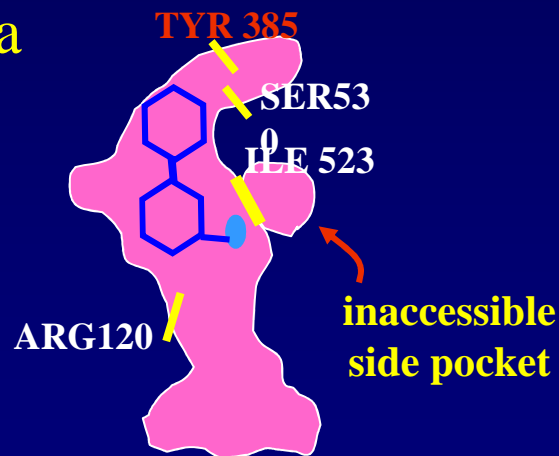
- Aspirina 30 e 80 mg ha prodotto un'inibizione mediana dei livelli sierici di TXB_2 pari al 90,3% (range 83,1-96,0%) e 98,0% (range 96,8-99,2%), rispettivamente.
- La somministrazione concomitante di aspirina (80 mg) e diclofenac è risultata in un'inibizione pari al 98,1% (range 97,2-98,9%).
- La somministrazione concomitante di aspirina e ibuprofene ha ridotto significativamente l'inibizione (86,6%, range 77,6 -95,1%) a un livello inferiore a quello ottenuto con aspirina 30 mg.

Selective COX-2 inhibitors (coxibs) bind in COX-2 side pocket (often *via* sulphonyl or sulphonamide groups)

COX-1

cyclooxygenase
channel

Aspirina

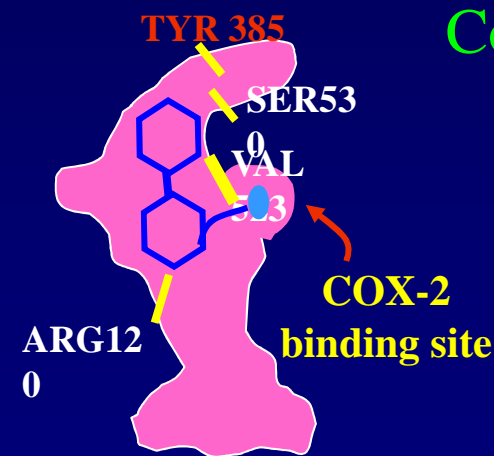


Competitive inhibition
Rapidly reversible

COX-2

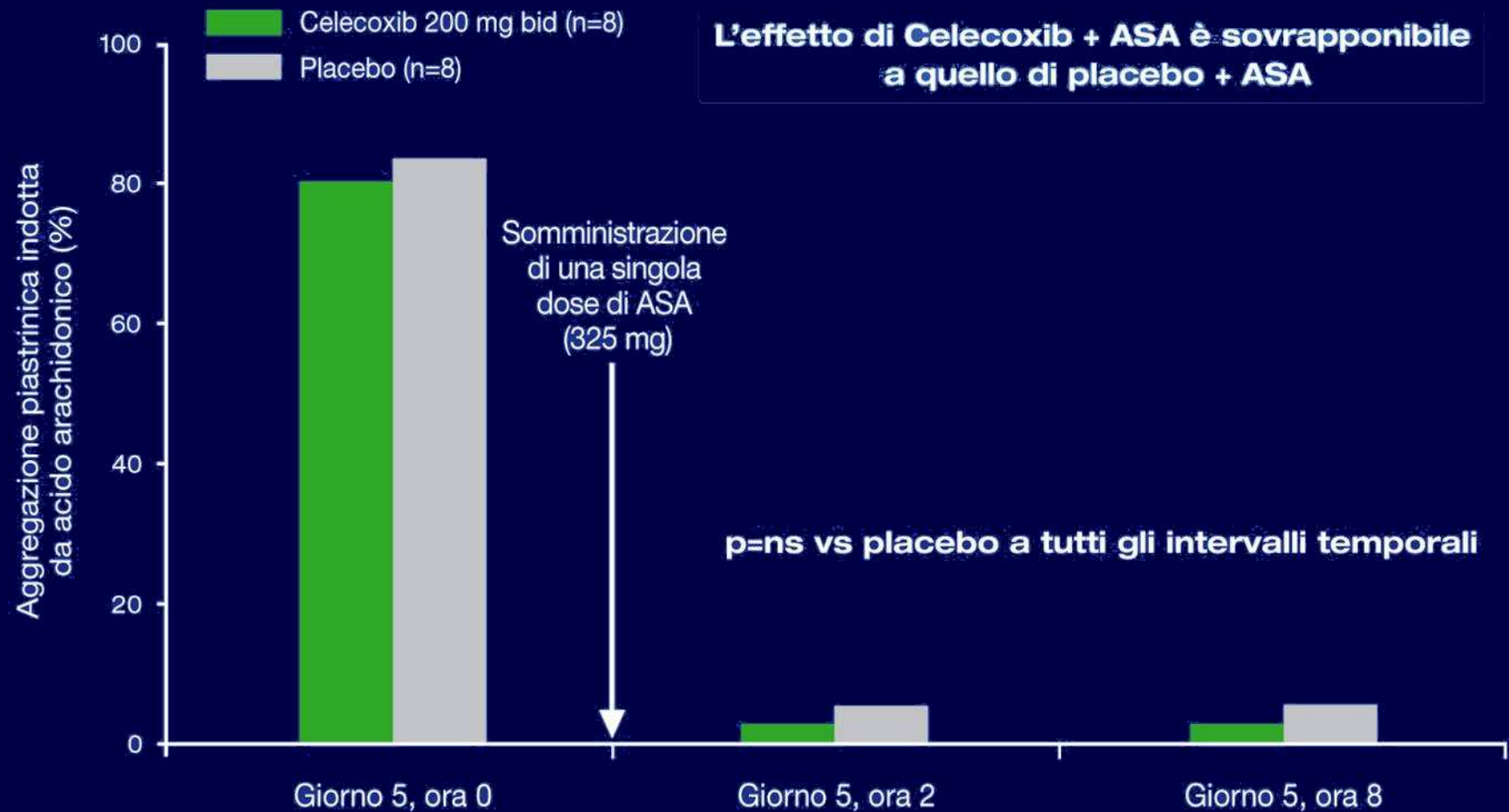
cyclooxygenase
channel

Coxibs

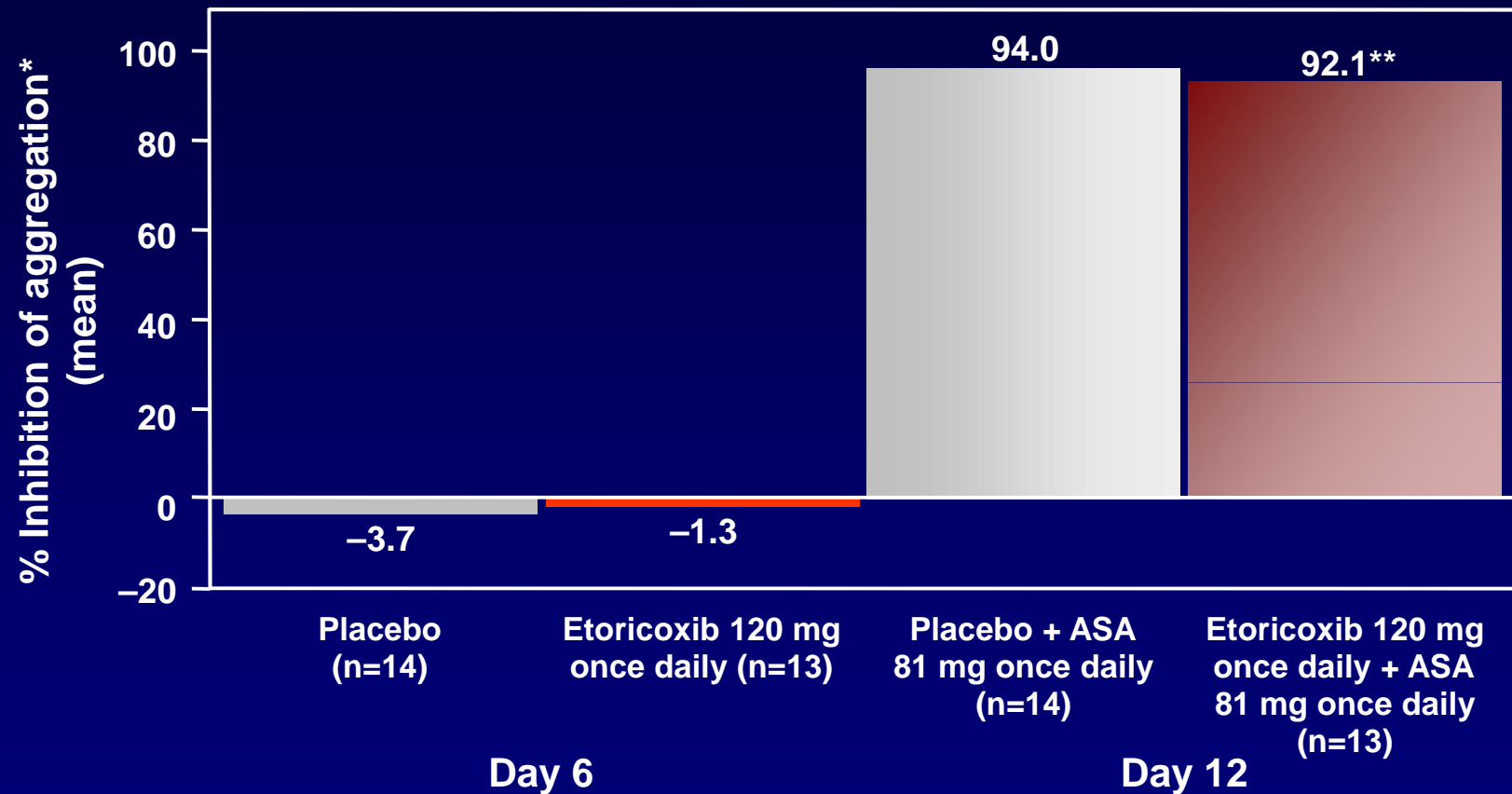


Time-dependent inhibition
Slowly reversible

Assenza di effetto di Celecoxib sull'effetto antiplastrinico di ASA



Etoricoxib Pharmacology: Use with Low-Dose ASA



ASA = acetylsalicylic acid

*Arachidonic acid 1.6 mM used as agonist; **mean difference was -2.0% (90% confidence interval [CI] = -4.6%, 0.6%) for etoricoxib plus ASA and placebo plus ASA

Double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study assessed the effects of etoricoxib and low-dose ASA on platelet aggregation and TXB₂ generation. Healthy volunteers received etoricoxib 120 mg once daily (n=13) or placebo (n=14) for 12 days; on days 6 to 12, all participants received open-label ASA 81 mg once daily.

Adapted from Dallob A et al *J Clin Pharmacol* 2003;43:573-585.

Nei pazienti con anamnesi positiva per cardiopatia ischemica o eventi cerebrovascolari e che assumono ASA a basso dosaggio, i Coxib rappresentano i farmaci antinfiammatori **di scelta in quanto non interagiscono con l'attività antiaggregante dell'ASA.**

Concise report

The appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatic disease: opinions of a multidisciplinary European expert panel

Gerd Burmester,¹ Angel Lanas,² Luigi Biasucci,³ Matthias Hermann,⁴
Stefan Lohmander,⁵ Ignazio Olivieri,⁶ Carmelo Scarpignato,⁷ Josef Smolen,⁸
Chris Hawkey,⁹ Adam Bajkowski,¹⁰ Francis Berenbaum,¹¹ Ferdinand Breedveld,¹²
Peter Dieleman,¹³ Maxime Dougados,¹⁴ Thomas MacDonald,¹⁵ Emilio Martin Mola,¹⁶
Tony Mets,¹⁷ Nele Van Den Noortgate,¹⁸ Herman Stoevelaar¹⁹

Concise report

CV risk ²		Low	High
GI risk ¹	Low	<ul style="list-style-type: none">• Non-selective NSAID³	<ul style="list-style-type: none">• Naproxen + PPI
		<ul style="list-style-type: none">• C2SI⁴• Non-selective NSAID¹ + PPI	<ul style="list-style-type: none">• Naproxen + PPI
	High	<ul style="list-style-type: none">• Ibuprofen/diclofenac + PPI• Celecoxib + PPI	<ul style="list-style-type: none">• Avoid any NSAID if possible• If needed:<ul style="list-style-type: none">- Diclofenac/naproxen + PPI- C2SI⁴ + PPI

¹ Increasing GI risk is related to the number of GI risk factors that are present (previous upper GI event, age ≥ 65 years, continuous NSAID use, and concomitant use of aspirin/anti-coagulants/corticosteroids).

² CV risk: 10-year risk of fatal CV event (low < 10%; high ≥ 10%).

³ Ibuprofen/diclofenac/naproxen

⁴ Celecoxib, etoricoxib

