

## Opinione Gli inibitori delle ciclossigenasi: una storia infinita?

Rocco Macrì<sup>1</sup>, Carlo Manfredi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Specialista Cardiologo ASL I, Massa e Carrara, Membro della Commissione Terapeutica Ospedaliera, già Primario Cardiologo U.O. di Cardiologia del Presidio Ospedaliero di Carrara, <sup>2</sup>Medico di Medicina Generale, Specialista in Farmacologia, Membro della Commissione Terapeutica della Regione Toscana

(G Ital Cardiol 2006; 7 (7): 505-507)

© 2006 CEPI Srl

Le opinioni espresse in questo articolo non riflettono necessariamente quelle dell'Editor del Giornale Italiano di Cardiologia.

Ricevuto il 28 novembre 2005; accettato il 19 dicembre 2005.

Per la corrispondenza:

Dr. Rocco Macrì

Via Sopramonte, 1  
54100 Massa

E-mail:  
macrirocco@virgilio.it

Nel novembre di quest'anno una giuria del New Jersey ha stabilito che la Merck non è responsabile per l'attacco cardiaco ad un paziente avvenuto dopo aver preso il rofecoxib (Vioxx), ed anche che il farmaco era stato pubblicizzato e venduto in maniera corretta. Le azioni della Merck risalarono immediatamente del 5.6%, dopo la caduta del 40% che era seguita al suo ritiro nel settembre del 2004. Ma, pochi mesi prima, nell'agosto 2005 un tribunale del Texas aveva condannato la Merck a risarcire con 253.5 milioni di dollari la vedova di un paziente in trattamento con rofecoxib e morto per aritmia (24.5 per danni morali e perdite economiche, e 229 come punizione per aver agito senza scrupoli nella vendita, pur sapendo dei rischi cardiovascolari del farmaco). All'epoca, le azioni della Merck scesero immediatamente del 7.7%, ma la ditta preannunciò ricorso, sostenendo di essersi sempre comportata correttamente e di essersi sempre attenuta strettamente ai risultati degli studi sulla sicurezza dei coxib, dichiarando che avrebbe combattuto in ognuna delle oltre 4200 cause sino allora intentate, anziché addivenire ad accordi. Pur essendo le due cause simili, nella seconda la posizione del querelante appariva più debole poiché il paziente aveva sofferto di un leggero attacco cardiaco dopo aver preso il rofecoxib per 2 mesi, mentre nel primo caso vi era stata la morte di un uomo che aveva assunto il farmaco per 8 mesi.

Questa ondata di cause (al momento, circa 12 000) ha fatto seguito al ritiro spontaneo del rofecoxib nel settembre 2004, in seguito allo studio APPROVe, disegnato per testare l'ipotesi che il farmaco potesse prevenire la ricorrenza di polipi al colon,

nel quale era stata osservata un'aumentata tossicità cardiovascolare. A ciò era seguita la decisione delle autorità regolatorie americane di sospendere anche altri studi analoghi di prevenzione oncologica con un altro inibitore della ciclossigenasi (COX)-2, il celecoxib della Pfizer (studi APC e Pre-SAP). Contemporaneamente era lanciato l'allarme sul valdecoxib, sempre prodotto dalla Pfizer, per un maggior rischio cardiovascolare nei pazienti dopo bypass aortocoronario.

Tutto questo indusse la Food and Drug Administration (FDA) ad emettere nel dicembre 2004 un avviso per la salute pubblica riguardante tutti i coxib. Nel febbraio 2005 essa riesaminò tutta l'informazione disponibile sui coxib e sui farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) non selettivi, emettendo un verdetto ambivalente sui coxib. Pur riconoscendo che essi aumentavano significativamente i rischi cardiovascolari, si decise di permetterne la continuazione della vendita, con valutazioni diverse per le singole molecole, sia pur con severe limitazioni all'uso. Ma, in aprile, la FDA tornò sull'argomento, ammonendo che tutti i FANS potevano causare problemi analoghi a quelli causati dai coxib, invitando anche la Pfizer a ritirare dal commercio il valdecoxib. Analoghi avvertimenti furono diffusi in Europa dall'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) e in Italia dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), e in giugno l'EMA concluse che tutti i coxib erano controindicati nei pazienti con cardiopatia ischemica, e che occorreva massima cautela nella loro prescrizione in pazienti con fattori di rischio per malattie cardiovascolari; tali cautele si dovevano eser-

citare anche con FANS convenzionali, non essendo ancora chiaro se anche questi possono causare gli stessi rischi. Tali direttive furono riconfermate in agosto.

Non è inopportuna questa ricapitolazione, perché essa evidenzia il processo, complicato ed ambiguo, della nascita e della diffusione degli inibitori della COX-2 (come abbiamo visto, non ancora concluso), caratterizzato sin dall'inizio da importanti interrogativi sulla loro sicurezza cardiovascolare. La loro storia può essere fatta iniziare nel 1987, quando emerse che vi erano due isoforme distinte della COX (COX-1 e COX-2), l'enzima chiave che catalizza la trasformazione dell'acido arachidonico nei suoi derivati biologicamente attivi denominati eicosanoidi. Gli eicosanoidi includono il trombossano  $A_2$  (con attività proaggregante piastrinica e vasocostrittrice), la prostaciclina (con proprietà antitrombotica in quanto antiaggregante delle piastrine e dotata di attività vasodilatatrice) e varie altre prostaglandine. Delle due isoforme della COX, la COX-1 è espressa costitutivamente nella maggior parte delle cellule e provvede, fra l'altro, alla produzione di trombossano  $A_2$  a livello piastrinico e di prostaglandina  $E_2$ , citoprotettiva, nelle cellule epiteliali della mucosa gastrica, mentre la COX-2 è implicata nei processi infiammatori. Poiché gli effetti gastrointestinali dei comuni FANS sono da attribuire alla sua inibizione, sorse quindi l'idea che l'inibizione selettiva della COX-2 potesse combattere il dolore infiammatorio senza i sanguinamenti e le ulcere gastrointestinali dovuti all'inibizione della COX-1; se vero, questo sarebbe stato un grande passo in avanti. I primi farmaci di questa categoria furono approvati nel 1999, in assenza però di una chiara evidenza sulla sicurezza gastrointestinale, e comparvero subito serie questioni sulla loro sicurezza cardiovascolare. Lo studio VIGOR, pubblicato nel 2000 e progettato per confrontare la tossicità nel tratto superiore gastrointestinale tra rofecoxib e naprossene nei pazienti con artrite reumatoide, evidenziò un'incidenza di infarto miocardico superiore di 4 volte nel gruppo trattato con il rofecoxib. Tale risultato fu interpretato ufficialmente dalla Merck come dovuto ad un effetto protettivo del naprossene, e non come un rischio inerente al rofecoxib. In realtà sarebbe stato necessario condurre degli studi specifici per stabilire la reale causa del fenomeno, studi che non furono intrapresi; indagini giornalistiche appurarono in seguito che i dirigenti della ditta erano perfettamente a conoscenza dei rischi cardiovascolari del rofecoxib, ma che i responsabili del marketing si opposero a studi mirati in proposito<sup>1</sup>. Un dirigente della FDA sostenne in seguito che tale evidenza era già apparsa chiara nel 2002, ma che la sua proposta di bandire il rofecoxib ad alto dosaggio incontrò una forte ostilità, con pressioni ad ammorbidire la sua posizione da parte dei suoi superiori<sup>2</sup>. Ma un simile atteggiamento di occultamento delle evidenze fu adottato anche dalla Pfizer, che nel 2000 aveva completato uno studio randomizzato nei pazienti con malattia di Alzheimer trattati con celecoxib, non comuni-

cando gli sfavorevoli risultati cardiovascolari se non nel gennaio 2005.

In realtà tali rischi non avrebbero dovuto costituire una sorpresa, poiché i coxib non mancano solamente degli effetti antiplastrinici dell'aspirina, ma, inibendo l'attività della COX endoteliale, essi sopprimono anche la formazione della prostaglandina  $E_1$ , antiaggregante piastrinico con attività vasodilatatrice. Queste azioni biologiche, note sin dal 1998-1999, già suggerivano che i coxib potevano aumentare il rischio di eventi cardiovascolari, come infarto miocardico, ictus, ipertensione e scompenso cardiaco<sup>3</sup>, secondo quanto fu sostenuto da un dirigente della FDA ad una commissione del Senato americano nel settembre 2004. Analoghe critiche furono avanzate da Topol, che sostenne che già nel 2002 sarebbe stato obbligatorio condurre studi che valutassero specificamente il rischio vascolare ed i benefici dei coxib, auspicando che il Congresso degli Stati Uniti rivedesse il caso. Questo avvenne nel maggio 2005<sup>4</sup>, con lo scopo di indagare come mai farmaci con gravi rischi per la salute avessero avuto una così larga diffusione, per tanto tempo. Alla Merck fu riconosciuta un'eccellente reputazione industriale, con attività importanti in campi non molto vantaggiosi per il profitto, come i vaccini, e di aver collaborato all'inchiesta fornendo migliaia di pagine di documenti interni. L'audizione fece però sorgere seri interrogativi sulle pratiche di marketing utilizzate dalla Merck, ed emerse anche che nel materiale informativo fornito ai medici si affermava che il farmaco era associato ad una mortalità da cause cardiovascolari notevolmente più bassa di quella riscontrata con altri antinfiammatori. Si concluse però che sarebbe stato un errore restringere la lezione appresa ad una singola compagnia, poiché le testimonianze ascoltate indicavano che le pratiche della Merck erano meno aggressive e più etiche di quelle di molte ditte concorrenti.

Qual è allora la lezione che si deve trarre da una storia che non sembra ancora finita? L'esame retrospettivo degli avvenimenti ha evidenziato una grave sottovalutazione degli indizi di possibili effetti avversi cardiovascolari (accompagnata in alcuni casi al deliberato occultamento di dati importanti) e da una campagna promozionale aggressiva ed accompagnata da manipolazione dei dati delle sperimentazioni cliniche<sup>5</sup>. Purtroppo, questo va fatto risalire ad una logica di mero interesse economico (è stato osservato che l'allora Presidente della Merck, per la prima volta non proveniva dall'ambiente medico-scientifico, ma da quello imprenditoriale), per la quale la ricerca di un profitto economico (di per sé legittima) o, almeno, della copertura delle colossali spese di investimento nello sviluppo di farmaci, ha avuto il sopravvento sulla necessità di monitorare accuratamente il profilo rischio-beneficio in ogni fase dello sviluppo di un nuovo farmaco, e che questa deficienza di controlli è stata resa possibile anche da mancanze delle autorità regolatorie. Ma è stato anche riproposto ancora una volta il problema di una corretta informazione scientifica da parte delle industrie farmaceutiche,

particolarmente quando è consentita la pubblicità diretta al consumatore come negli Stati Uniti, e come potrebbe avvenire in futuro anche in Italia. Per la sua insita finalità propagandistica, essa non sempre può essere considerata oggettiva ed adeguata, soffrendo di uno squilibrio tra l'informazione sui rischi e l'informazione sui benefici. Le industrie farmaceutiche hanno quindi il dovere di fornire ad ogni passo informazioni attendibili sui farmaci, in fase di sviluppo e di promozione commerciale, e le autorità regolatorie hanno il gravoso compito di far sì che questo avvenga, al fine di permettere a noi medici di onorare il nostro primo compito, che è quello di non arrecare danni.

## Bibliografia

1. Matthews AW, Martinez B. E-mails suggest Merck knew Vioxx's dangers at early stage. Wall Street Journal, November 1, 2004.
2. CBS BEWS. FDA: Harsh criticism from within. <http://www.cbsnews.com/storie/2005/02/15/60II/printable674293.shtml>
3. Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. JAMA 2001; 286: 954-9.
4. Waxman H. The lessons of Vioxx: drug safety and sales. N Engl J Med 2005; 352: 2576-8.
5. Il caso rofecoxib: ancora molto da imparare. Bollettino di Informazione sui Farmaci 2004; 11: 181-2.