

Razionale d'uso dei cox-2 inibitori nelle affezioni ORL

D. Passali¹, M. De Benedetto², C. Giordano³, L. Ottini⁴, P. Patrignani⁵, M. Piemonte⁶, V. Damiani¹, G.C. Passali¹, F. M. Passali¹ e L. Bellussi¹

¹Istituto di Discipline Otorinolaringologiche Università degli Studi di Siena; ²Unità Operativa ORL, Azienda Ospedaliera V. Fazi, Lecce; ³Dipartimento di Fisiopatologia Clinica, Università degli Studi di Torino; ⁴Dipartimento di Medicina Sperimentale e Patologia I Facoltà di Medicina, Università La Sapienza, Roma; ⁵Dipartimento di Medicina e Centro di Eccellenza sull'invecchiamento Università G. D'Annunzio, Chieti; ⁶U.O. ORL, Azienda Ospedaliera S. Maria della Misericordia, Udine, Italia

Riassunto

Le flogosi delle vie aeree superiori (riniti, rinosinusiti, poliposi rinosinusale, otiti, faringiti, ecc) rappresentano le patologie di più comune riscontro nella pratica clinica e costituiscono un importante problema sociale per i rilevanti costi sanitari che comportano.

Evidenze della letteratura indicano che il corredo sintomatologico che accompagna una flogosi delle alte vie aeree trova giustificazione essenzialmente nella produzione delle prostaglandine ad opera delle ciclo-ossigenasi (COX); risulta quindi ovvia la necessità di intervenire terapeuticamente a tale livello. I farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) bloccano l'attività della COX-1 e della COX-2, mentre gli inibitori selettivi della COX-2 (coxib) hanno un effetto selettivo solo su quest'ultima isoforma.

Nella realtà, gli effetti terapeutici sia dei FANS che degli inibitori selettivi della COX-2 sono imputabili alla loro azione sulla sola COX-2, mentre la tossicità sistemica (erosioni ed ulcere a livello della mucosa gastrointestinale, riduzione della frazione di filtrazione glomerulare ed aumento del tempo di sanguinamento) dei FANS è da imputarsi all'azione di questi farmaci sulla COX-1.

In conclusione, il corretto approccio terapeutico alla patologia flogistica di pertinenza ORL deve prevedere l'utilizzo di farmaci per la gestione della sintomatologia tipica del processo infiammatorio (e, specificamente, del sintomo dolore) da affiancare, quando necessario, ad una adeguata terapia antibiotica; in tale contesto, un inibitore selettivo della COX-2 soltanto se utilizzato per brevi periodi offre sicuramente il duplice vantaggio del controllo dell'infiammazione e del rispetto della mucosa gastrica.

Parole chiave: Coxib, ciclo-ossigenasi, faringite, infiammazione, otite, rinosinusite

Gli scienziati del mondo antico consideravano l'infiammazione come una malattia; secondo Ippocrate ci si "ammalava di infiammazione". La cura era costituita dall'eliminazione, tramite salasso, dell'eccesso di sangue che aveva portato all'evento flogistico.

Cohnheim per primo, nel 1867, propose una teoria scientificamente fondata dell'infiammazione. Egli osservò sperimentalmente che, nel mesentero di rana, la prima reazione al danno tissutale era una reazione vascolare, caratterizzata da vasodilatazione con passaggio di "cor-

Abstract

Razionale di cox-2 inibitori in ent pathologies

Upper airways inflammations (rhinitis, rhinosinusitis, polyposis, otitis, pharyngitis, etc) the pathologies most commonly encountered in the daily clinical practice and they represent, because of the high sanitary costs, an important social problem.

The Literature suggests that almost all the symptoms, which characterize upper airways inflammations, are induced by the production of prostaglandins by cyclooxygenase (COX); it is obvious the need of a therapeutic action at this level. The non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) block the activity of both COX-1 and COX-2, whereas the selective inhibitors of COX-2 (the coxibs) act only on this isoform.

Actually, the therapeutic effects of both NSAIDs and coxibs are due to their actions on COX-2, while the system toxicity of NSAIDs (gastrointestinal perforation or ulcer, reduction of glomerular filtration rate, prolongation of bleeding time) is ascribable to the inference of these drugs with the COX-1.

In conclusion, a correct approach to ENT inflammations must implies the use of drugs efficacious against the typical symptoms of the inflammatory process (and specifically the symptom: pain), eventually joined with an appropriate antibiotic treatment; in this context, a selective inhibitor of COX-2 short course treatment offers the double advantage of managing the inflammation and avoiding damages to the gastric mucosa.

Key words: Coxib, cyclooxygenase, inflammation, otitis, pharyngitis, rhinosinusitis,

puscoli non colorati" (quelli che oggi definiamo leucociti) dai vasi verso il tessuto interstiziale. È questa la prima descrizione del fenomeno della diapedesi (1).

Le conoscenze scientifiche sono ovviamente progredite nel corso dei secoli e, attualmente, sappiamo che l'infiammazione è l'espressione dei meccanismi di difesa messi in atto dall'organismo per difendersi da insulti esogeni di ogni natura.

Specificamente il processo infiammatorio è la risposta di un tessuto vascolarizzato ad un danno al fine di

convogliare nel sito danneggiato "materiale di difesa" formato da elementi corpuscolati e fluidi, ricchi di mediatori della flogosi.

Come già evidenziato da Celso quasi 2000 anni fa nel suo "de medicina", i quattro segni cardinali del processo infiammatorio sono identificabili ne *il Rubor, il Tumor, il Calor ed il Dolor*, cioè il rossore, il rigonfiamento, od edema, il calore, (o nel sito del danno in caso di infiammazione cutanea, o in senso esteso, in caso di febbre) ed il dolore (2).

Tale descrizione, sicuramente riduttiva alla luce dei complessi meccanismi tissutali, cellulari e molecolari che presiedono alla genesi di un evento flogistico, ne è tuttavia il portato macroscopico che, se non contenuto e modulato, determina alterazioni permanenti e irreversibili, che già la medicina classica aveva identificato nel segno addizionale della "*functio lesa*".

La moderna fisiopatologia ha ormai svelato che uno dei momenti patogenetici che più caratterizza un evento infiammatorio è rappresentato dall'incremento generalizzato della permeabilità vascolare distrettuale, a sua volta determinato dalla vasodilatazione delle venule post-capillari e dalla contrazione delle cellule endoteliali.

Il ruolo delle cellule endoteliali non si limita, poi, alla sola contrazione: l'espressione, sulla superficie di queste cellule, di specifiche molecole di adesione ha un impatto fondamentale sulla successiva marginazione ed adesione leucocitaria.

Focalizzandoci sugli altri elementi cellulari coinvolti nel processo infiammatorio, numerose sono le tipologie di cellule che svolgono un ruolo importante in tale ambito.

I leucociti neutrofili sono sicuramente le cellule fondamentali per quanto concerne i processi infiammatori acuti e si caratterizzano per una spiccata attività di fagocitosi dei batteri.

Altra classe di leucociti importanti nei processi acuti sono gli eosinofili. Generalmente, una eosinofilia marcata è identificabile in corso di reazioni immuni; tali cellule hanno anche una spiccata attività contro le infezioni da parassiti.

La degranolazione dei granulociti basofili, con il conseguente rilascio di istamina rappresenta, in base a conoscenze di fisiopatologia ormai "datate", un elemento chiave dell'infiammazione. L'importanza di tali cellule è quindi così ovvia da non necessitare di ulteriori chiarimenti.

Non si possono, poi, non citare, per la molteplicità di funzioni svolte, i linfociti sia di tipo B, coinvolti nella risposta immune cosiddetta umorale (produzione di immunoglobuline, ecc) sia di tipo T, artefici della risposta immune cellulo-mediata. I monociti ed i macrofagi, di cui è nota la potente attività fagocitaria, hanno invece un ruolo di primo piano nelle infiammazioni croniche.

Infine, le piastrine, oltre ad essere un elemento cardine del sistema emostatico, sono anch'esse in grado di scernere mediatori della flogosi a livello del sito di danno.

Dalla molteplicità degli elementi cellulari coinvolti nel processo flogistico non può che scaturire una ampia varietà di mediatori solubili (le amine vasoattive, la bradichinina, il sistema del complemento, il sistema della coagulazione, i metabolici dell'acido arachidonico, le

citochine, i fattori di crescita, gli enzimi lisosomiali, i radicali liberi e l'ossido nitrico) (3).

Focalizzandoci sui metaboliti dell'acido arachidonico, i prostanoidi fanno parte di una famiglia di composti biologicamente attivi nei processi flogistici, dei quali meritano sicuramente menzione la prostaciclina, il trombossano e le prostaglandine D_2 , E_2 ed F_2a .

I prostanoidi si formano attraverso tre step enzimatici, il primo dei quali è rappresentato dalla liberazione dell'acido arachidonico ad opera della fosfolipasi A_2 (4).

Successivamente avviene la trasformazione dell'acido arachidonico in prostaglandina H_2 da parte della ciclo-ossigenasi, un enzima ad attività ciclo-ossigenasica e perossidasi (5).

Si conoscono due tipi di ciclo-ossigenasi, la ciclo-ossigenasi 1 (COX-1), costitutiva, ossia naturalmente presente ed attiva, e la ciclo-ossigenasi 2 (COX-2), inducibile dai processi infiammatori. Nel sistema enzimatico costitutivo, gli enzimi (fondamentalmente la COX-1) sono già presenti nelle cellule, e svolgono un importante ruolo, ad esempio nel tratto gastrointestinale, per la sintesi dei prostanoidi citoprotettivi.

La via inducibile è invece indotta da stimoli infiammatori quali citochine, endotossine batteriche ed in tale sistema un ruolo di primo attore è sicuramente giocato dalla COX-2. Specificamente, la sintesi dell'mRNA per la COX-2 con la conseguente produzione di prostaglandine, prostaciline e trombossani a partire dall'acido arachidonico delle membrane cellulari, è sottoposta ad un meccanismo di regolazione da parte di citochine proinfiammatorie (TNF α , IFN γ e IL-1 β), in grado di indurre un aumento, e citochine antiinfiammatorie (IL-4, IL-13, IL-10) in grado di inibirne l'espressione e la conseguente produzione di prostaglandine (6).

Infine, una serie di enzimi, le isomerasi tessuto specifiche, determinano la produzione cellulare di un prostanoidi piuttosto che un altro: produzione selettiva di prostaglandina E_2 da parte dei monociti e di trombossano A_2 da parte delle piastrine, ecc (7,8).

Nell'insieme, la produzione di questi mediatori e le reciproche attività a livello cellulare si rendono responsabili dei segni e sintomi da secoli codificati come i cinque segni cardinali dell'infiammazione: *Rubor, Tumor, Calor, Dolor, e Functio Lesa*.

Specificamente il *Tumor* trova giustificazione nell'aumentata permeabilità capillare indotta dal rilascio locale di mediatori solubili, con conseguente trasudazione di liquido e cellule; allo stesso modo, il *Rubor* ed il *Calor* sono anche essi dovuti ad una vasodilatazione arteriolare e quindi ad un aumento del flusso ematico nella regione interessata dal fenomeno flogistico.

Infine, il *Dolor* deriva principalmente dalla stimolazione delle terminazioni nervose da parte di prostaglandine, bradichinina ed altre sostanze algogene e la *Functio Lesa* da una evoluzione anomala dei processi riparativi.

In linea generale, se è vero che praticamente tutto il corredo sintomatologico che accompagna una flogosi delle alte vie aeree trova giustificazione nella produzione delle prostaglandine, risulta ovvia la necessità di intervenire terapeuticamente al fine di bloccarne la produzione.

In tale contesto, in base ai sovra elencati meccanismi di produzione dei mediatori lipidici dell'infiammazione a livello di tutti i distretti di pertinenza ORL, l'interesse dei ricercatori non può non focalizzarsi sulle ciclo-ossigenasi.

La COX-1 è costitutivamente espressa in vari distretti (stomaco, endotelio, rene, ecc); specificamente essa svolge un accertato importantissimo ruolo protettivo a livello della mucosa gastrica (9).

La COX-2 viene, invece, espressa dalle cellule sono in risposta a fenomeni infettivi o infiammatori; è quindi chiaro che l'inibizione selettiva di quest'ultima isoforma dell'enzima ciclo-ossigenasi può consentire di raggiungere marcati effetti anti-infiammatori senza interferire con i meccanismi di protezione della mucosa gastrica (10).

I farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) bloccano l'attività della COX-1 e della COX-2, mentre gli inibitori selettivi della COX-2 (coxib) hanno un effetto selettivo solo su quest'ultima isoforma (11).

Nella realtà, gli effetti terapeutici sia dei FANS che degli inibitori selettivi della COX-2 sono imputabili alla loro azione sulla sola COX-2, mentre la tossicità sistemica dei FANS, e specificamente la tossicità gastrica è da imputarsi all'azione di questi farmaci sulla COX-1; si possono, infatti, avere erosioni ed ulcere a livello della mucosa gastrointestinale, riduzione della frazione di filtrazione glomerulare ed aumento del tempo di sanguinamento per riduzione della funzione piastrinica (12-13).

Gli inibitori selettivi della COX-2 sono stati sviluppati esattamente al fine di ottenere delle molecole con una efficacia clinica comparabile a quella dei FANS non selettivi associata, però, ad una migliore tollerabilità gastrointestinale.

In tale contesto, lo studio VIGOR (Vioxx Gastrointestinal Outcome Research) che paragonava la tollerabilità di rofecoxib (50 mg/die) con quella di naproxen (500 mg/BID) in 8076 pazienti affetti da artrite reumatoide, ed il cui endpoint primario era l'individuazione d'eventi avversi gastrointestinali clinicamente significativi (perforazione, ostruzione, sanguinamento, ulcera sintomatica), ha dimostrato che nei pazienti trattati con rofecoxib l'incidenza delle suddette complicanze era ridotta in maniera statisticamente significativa rispetto al naproxen (14).

L'inibizione della COX-2 può però comportare alcuni effetti tossici a livello renale e cardiovascolare. In particolare, i coxib, inibendo la COX-2 a livello renale con efficacia sovrapponibile a quella dei FANS classici, sono gravati dagli stessi effetti avversi di questi ultimi, riassumibili in un rischio relativamente basso di sviluppare edema degli arti inferiori ed eventi ipertensivi. Lo studio VIGOR ha però evidenziato un incremento del rischio di infarto miocardico (rischio relativo 5.00,95% intervallo di confidenza 1.72-14.29) nei pazienti in trattamento prolungato (3-6 mesi) con rofecoxib rispetto a quelli trattati con naprossene ma non rispetto a quelli in trattamento con placebo, fenomeno giustificabile con uno specifico effetto cardioprotettivo della seconda molecola (14).

Rofecoxib e celecoxib sono gli unici 2 coxib in commercio attualmente in Italia. Dei due, rofecoxib ha una lunga emivita (circa 17 ore) che ne consente una monosomministrazione giornaliera.

Il principale ambito di interesse per l'utilizzo dei coxib è sicuramente il management del dolore acuto; alcune evidenze della letteratura suggeriscono un loro utilizzo anche prima di un intervento chirurgico al fine di un maggior controllo della risposta infiammatoria e della sensibilizzazione centrale, con l'ovvio risultato di una riduzione del dolore post-operatorio e dell'uso degli oppioidi (15).

In tale contesto, un recente trial clinico denominato VACT (Vioxx Acetaminophen Celecoxib Trial) ha dimostrato, nei pazienti con osteoartrite del ginocchio, la maggiore efficacia del rofecoxib, sia alla dose di 12,5 che 25 mg/die, rispetto al paracetamolo (400 mg/die) e della dose di rofecoxib di 25 mg/die rispetto al celecoxib (200 mg/die) (16).

Al momento attuale, non esiste una indicazione specifica per l'impiego dei coxib nella patologie flogistiche di pertinenza otorinolaringoiatrica quali poliposi nasale, rinite allergica, rinosinusiti, otiti medie e laringiti, ecc (17); tuttavia, recentemente, numerosi studi sono stati effettuati con l'intento di identificare un razionale per l'uso dei coxib nei distretti di pertinenza otorinolaringoiatrica.

Specificamente, da un punto di vista sperimentale, Fernandez-Morata et coll. hanno indagato le modificazioni dei livelli di attivazione degli isoenzimi COX-1 e COX-2 in pazienti sottoposti ad intervento chirurgico di polipectomia e settoplastica (18).

In pratica, i prelievi biotipici di entrambi i gruppi di pazienti, ottenuti in sede operatoria, sono stati sottoposti a stimolazione con citochine proinfiammatorie (TNF α , IFN γ e IL-1 β); l'analisi dei risultati ha evidenziato una up-regulation nell'espressione dell'mRNA per la COX-2 nei soggetti con poliposi nasale rispetto a quelli con mucosa nasale normale rafforzando il concetto che l'alterazione del metabolismo delle prostaglandine ha sicuramente un ruolo importante nella genesi della poliposi nasale.

Ancora più interessanti sono gli studi condotti da Kowalski et al. (19) e Yun et al. (20): questi Autori hanno dimostrato un'aumentata espressione dell'mRNA per la COX-2 nei poliposi nasali di soggetti atopici e non, a conferma dell'importanza della patogenesi infiammatoria dei polipi indipendentemente dal fatto che sia indotta o meno da stimoli allergenici, virali, batterici o del tutto aspecifici.

Per quanto concerne la reale efficacia clinica dei COXIB nei distretti anatomici di interesse otorinolaringoiatrico, Turan e Coll. (21) e Watcha e Coll (22) hanno analizzato la capacità di questo farmaco di ridurre il dolore post operatorio dopo intervento chirurgico del distretto cervico-cefalico. Gli autori, hanno evidenziato, in due differenti casistiche, che in tutti i soggetti trattati preoperatoriamente con rofecoxib (50 mg 1h prima dell'intervento chirurgico) il dolore postoperatorio meno significativo, come dimostrato dalla più tardiva e meno frequente richiesta di terapia antidolorifica post-intervento da parte degli stessi.

In conclusione, il corretto approccio terapeutico alla patologia flogistica di pertinenza ORL dovrà, quindi, necessariamente prevedere l'utilizzo di farmaci per la

gestione della sintomatologia tipica del processo infiammatorio (e, specificamente, del sintomo dolore) da affiancare, quando necessario, ad una adeguata terapia antibiotica; in tale contesto, l'utilizzo per brevi periodi di un inibitore selettivo della COX-2, limitatamente ai pazienti a basso rischio cardiovascolare ma ad alto rischio per eventi avversi gastrointestinali, può trovare un suo specifico razionale di utilizzo. Del tutto recentemente (settembre 2004) la Merck & Co., Inc. ha tuttavia deciso di ritirare volontariamente il VIOXX (rofecoxib) dal mercato mondiale.

Tale decisione è stata presa a seguito dell'analisi dei risultati emersi dallo studio APPROVe (Adamomatous Polyp Prevention on VIOXX).

In questo studio, che è stato bloccato, si è evidenziato un incremento significativo del rischio relativo di eventi avversi cardiovascolari (specificatamente infarto del miocardio); a partire dai 18 mesi continuativi di trattamento, nei pazienti in trattamento con rofecoxib rispetto a quelli trattati con placebo (23).

A tuttora, (Novembre 2004), non sono invece presenti in letteratura segnalazioni di un incremento del rischio cardiovascolare in pazienti in trattamento con celecoxib.

In ultima analisi, riteniamo quindi opportuna, alla luce di queste recentissime evidenze, una rivalutazione personale manoscritto, che ha tratto i suoi fondamenti nelle analisi di esperienze di trattamento "short term" e nella revisione della letteratura corrente sull'argomento fino all'anno 2003

Bibliografia

- Cohnheim J: Ueber Entzündung und Eiterung. Virchows Arch Pathol Anat Physiol Klin Med 1867: 40:1-79
- Majno G: The healing hand. Man and wound in the ancient world. Cambridge: Harvard University Press, 1975
- Majno G and Joris I, Cells, Tissues and Disease: principles of general pathology. Cambridge: Blackwell Science, 1996
- Dennis EA: Phospholipase A₂ in eicosanoid generation. Am J Respir Crit Care Med, 161: S32-S35, 2000
- Marnett LJ, Rowlinson SW, Goodwin DC, et al.: Arachidonic acid oxygenation by COX-1 and COX-2. Mechanisms of catalysis and inhibition. J Biol Chem, 13: 22903-22906, 1999
- Fitzpatrick FA, Soberman R: Regulated formation of eicosanoids. J Clin Invest, 107: 1347-1351, 2001
- Jakobsson PJ, Thoren S, Morgenstern R, et al.: Identification of the human prostaglandin E synthase: A microsomal, glutathione-dependent, inducible enzyme, constituting a potential novel drug target. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 96:7220-7225, 1999
- Narumiya S, FitzGerald GA: Genetic and pharmacological analysis of prostanoid receptor function. J Clin Invest, 108, 25-30, 2001
- Kam PC, See AU: Cyclo-oxygenase isoenzymes: physiological and pharmacological role. Anaesthesia, 55(5): 442-9, 2000
- Maetzel A: Motion - Cyclo-oxygenase-2 selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs are as safe as placebo for the stomach: Arguments against the motion. Can J Gastroenterol 17(5): 335-8, 2003
- Fitzgerald GA, Patrono C: The Coxibs, selective inhibitors of Cyclooxygenase-2. N Engl J Med 345: 433-442, 2001
- Brater DC, Harris C, Redfern JS, et al.: Renal effects of COX-2-selective inhibitors. Am J Nephrol 21: 1-15, 2001
- McAdam BF, Catella-Lawson F, Mardini IA, et al.: Fitzgerald GA. Systemic biosynthesis of prostacyclin by cyclooxygenase (COX)-2: the human pharmacology of a selective inhibitor of COX-2. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 96: 272-277, 1999
- 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. New Engl J Med, 343: 1520-1528, 2000
- Yamagata K, Andreasson KI, Kaufmann WE, et al.: Expression of a mitogen-inducible cyclooxygenase in brain neurons: regulation by synaptic activity and glucocorticoids. Neuron, 11: 371-386, 1993
- Geba GP, Weaver AL, Polis AB, et al.: Efficacy of rofecoxib, celecoxib, and acetaminophen in osteoarthritis of the knee: a randomized trial. Vioxx, Acetaminophen, Celecoxib Trial (VACT) Group. JAMA, 287: 64-71, 2002
- Devlillier P: Pharmacology of non-steroidal anti-inflammatory drugs and ENT pathology Presse Med, 30(39-40 Pt 2): 70-9, 2001
- Fernandez-Morata JC, Mullol J, Roca-Ferrer J, et al.: Cyclooxygenase 1 and Cyclo-oxygenase 2 expression is abnormally regulated in human nasal polyps. J Allergy Clin Immunol, 109(5): 824-30, 2002
- Kowalski ML, Grzegorzczak J, Komatowski T, et al.: Expression of cyclo-oxygenase in nasal polyps from atopic and nonatopic subjects. J Investig Allergol Clin Immunol, 9(6): 380-5, 1999
- Yun CB, Lee BH, Jang TJ: Expression of glucocorticoid receptors and Cyclo-oxygenase 1 and 2 in nasal polyps from nonallergic patients. Ann Otol Rhinol Laryngol, 111(1): 61-7, 2002
- Turan A, Emet S, Karamanlioglu B, et al.: Analgesic effects of rofecoxib in ear-nose-throat surgery. Anesth Analg, 95: 1308-11, 2002
- Watcha MF, Issioui T, Klein KW, et al.: Costs and effectiveness of rofecoxib, celecoxib, and acetaminophen for preventing pain after ambulatory otolaryngologic surgery. Anesth Analg, 96(4): 987-94, 2003
- Merk announces voluntary worldwide withdrawal of VIOXX. News release. Whitehouse Station N J: Merk, 2004