



Il rofecoxib nella chirurgia ortopedica: dal dolore post-operatorio alle ossificazioni periprotetiche dell'anca

U. TARANTINO, G. CANNATA

Dipartimento di Chirurgia, Clinica Ortopedica e Traumatologica, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"

Il controllo del dolore post-operatorio nella chirurgia ortopedica è un fattore determinante per la piena riuscita dell'intervento, essendo correlato alla rapidità della convalescenza e della ripresa funzionale nonché al grado di soddisfazione del paziente. L'entità del dolore post-operatorio dipende dal tipo di intervento, dalle dimensioni della ferita chirurgica e della dissezione muscolare e dal grado di interessamento osseo.

I dati attuali sostengono l'ipotesi che il dolore della chirurgia ortopedica sia mediato, almeno in parte, dall'aumento delle prostaglandine. La sintesi delle prostaglandine negli esseri umani è catalizzata da due forme distinte di cicloossigenasi (COX), la COX-1 e la COX-2, che verosimilmente mediano processi biologici differenti. La COX-1 è sostanzialmente attiva nell'intero organismo; al contrario, in condizioni basali l'espressione della COX-2 è limitata all'encefalo ed al rene, ma viene marcatamente indotta nei leucociti polimorfonucleati e nei macrofagi da una varietà di mediatori dell'infiammazione. Queste due modalità distinte di espressione dimostrano che le prostaglandine prodotte dalla COX-1 sono in gran parte responsabili di funzioni fisiologiche, inclusa la funzione della mucosa gastrica e l'emostasi, mentre le prostaglandine derivate dalla COX-2 mediano processi fisiopatologici ed infiammatori, come il dolore.

I farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) inibiscono la sintesi di prostaglandine sia nel midollo spinale che in periferia, riducendo lo stato di iperalgesia dopo un trauma chirurgico. I FANS sono utili come unici analgesici dopo procedimenti chirurgici minori e possono avere un significativo effetto di riduzione nell'uso di analgesici oppioidi dopo chirurgia maggiore. Attualmente viene raccomandato l'uso dei FANS nel contesto di un approccio analgesico multimodale al dolore post-operatorio. Gli studi *in vitro* ed *in vivo* hanno dimostrato che i FANS inibiscono aspecificamente sia la COX-1 che la COX-2. Si ritiene che l'attività terapeutica dei FANS consista principalmente nell'inibizione della COX-2, mentre la loro tossicità risulterebbe legata all'inibizione della COX-1. La gastropatia indotta da FANS provoca conseguenze anche gravi, che includono ulcere, perforazioni ed enterorragie. Un altro problema importante relativo all'uso dei FANS nel periodo perioperatorio è rappresentato dal loro effetto antiaggregante. Le piastrine esprimono la COX-1, mentre sono

incapaci di esprimere la COX-2 per mancanza del nucleo. Inibendo la COX-1, i FANS possono aumentare la perdita ematica perioperatoria. Inoltre, dopo interventi di chirurgia ortopedica, vengono usati di routine agenti anticoagulanti per la profilassi degli eventi tromboembolici: la combinazione degli anticoagulanti e dei FANS è stata correlata ad un aumento del rischio di complicazioni emorragiche.

A differenza dei FANS tradizionali, il rofecoxib, un FANS di nuova generazione, inibisce specificamente la COX-2, minimizzando gli effetti collaterali. Nel trattamento del dolore di varia eziologia, il rofecoxib alla dose di 50 mg risulta possedere un'efficacia analgesica simile a quella di dosi analgesiche massimali singole di altri FANS, ma con una durata d'azione più lunga: 50 mg di rofecoxib somministrati una volta al giorno mantengono l'efficacia analgesica per 24 ore. Inoltre i dati raccolti da studi clinici che hanno confrontato l'uso del rofecoxib e dei FANS tradizionali nel trattamento dell'artrosi documentano una sicurezza gastroenterica superiore con il rofecoxib, giudicata in base alla riduzione del rischio di ulcere diagnosticate endoscopicamente dopo 6 mesi di terapia ed alla minore incidenza di perforazioni e di emorragie del tratto gastroenterico superiore. Inoltre, negli studi *in vivo* basati sulla produzione di trombossano sierico e sull'aggregazione piastrinica, il rofecoxib non ha influito sulla funzionalità delle piastrine neppure a dosaggi di 1000 mg al giorno. Una serie di studi specifici ha quindi valutato la possibilità di impiegare questo FANS nel trattamento del dolore acuto conseguente a vari interventi di chirurgia ortopedica. Tra l'altro, il dolore dopo chirurgia ortopedica è una delle condizioni di dolore acuto più intenso e prolungato, e pertanto viene accettato come modello per dimostrare la reale efficacia clinica di dosi singole e multiple di farmaci analgesici per il dolore acuto.

Chirurgia ortopedica maggiore

Uno studio multicentrico in doppio cieco, randomizzato, controllato con farmaco attivo (naprossene 550 mg) e con placebo, a gruppi paralleli, si è proposto di determinare l'efficacia del rofecoxib sul dolore post-operatorio dopo chirurgia ortopedica maggiore [1]. Sono stati arruolati 218 pazienti in 9 centri di cura, con dolore da moderato a severo in seguito all'interruzione dell'analgesia post-operatoria immediata (*washout* minimo di 4 ore per gli analgesici orali o intramuscolari e di 30 min per l'analgesia con pompa controllata dal paziente o epidurale) dopo interventi di artroprotesi d'anca (45%), artroprotesi di ginocchio (53.2%) ed osteosintesi di frattura del femore (1.8%). Il giorno 1 (periodo della dose singola) i pazienti hanno ricevuto placebo, rofecoxib 50 mg o naprossene 550 mg. Dal giorno 2 fino al giorno 5 (periodo multidose) i gruppi placebo e naprossene hanno ricevuto placebo, mentre il gruppo rofecoxib ha ricevuto ulteriori 25 o 50 mg di rofecoxib al giorno. Ciascun paziente ha valutato l'intensità del dolore su una scala da 0 (nessuno) a 3 (severo) e il sollievo dal dolore su una scala da 0 (nessuno) a 4 (completo) ad intervalli di tempo predefiniti dopo la somministrazione. L'*endpoint* primario era la somma ponderata nel tempo dei punteggi del sollievo totale dal dolore nell'arco di 8 ore dopo la somministrazione: il naprossene era stato incluso nel giorno 1 come controllo positivo per validarne i risultati. Il rofecoxib da 50 mg è risultato simile al

naprossene e superiore al placebo per tutte le misurazioni del sollievo dal dolore ottenuto con la dose singola; nel periodo multidose, i pazienti trattati con 50 mg di rofecoxib al giorno hanno assunto una minore quantità di analgesici oppioidi ed hanno riferito un dolore di minore entità rispetto al placebo, mentre l'efficacia del rofecoxib da 25 mg si è collocata tra quella del rofecoxib da 50 mg e quella del placebo. Nel corso dello studio il farmaco è stato ben tollerato e non ha comportato differenze nell'incidenza di complicazioni post-operatorie rispetto al placebo: inoltre la sua somministrazione associata alla profilassi anticoagulante non ha indotto emorragie o alterazioni del tempo di protrombina.

Un altro studio in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo, a gruppi paralleli, è stato intrapreso per determinare l'efficacia analgesica della somministrazione pre-operatoria di una singola dose di rofecoxib o di un altro inibitore della COX-2 a pazienti che dovevano essere sottoposti ad intervento di laminectomia decompressiva lombare con artrodesi vertebrale in elezione [2]. Sono stati valutati 60 pazienti, divisi in tre gruppi: 1 ora prima dell'induzione dell'anestesia sono stati somministrati per via orale, rispettivamente, rofecoxib 50 mg, l'altro inibitore della COX-2 o un placebo. I parametri, valutati nelle 24 ore post-operatorie ad intervalli di 4 ore, includevano i punteggi del dolore secondo una scala verbale analogica da 0 (assenza di dolore) a 10 (il peggior dolore immaginabile) e l'uso di morfina, con dispositivo di somministrazione controllato dal paziente; è stata inoltre determinata la perdita ematica intra-operatoria in base alla quantità di sangue raccolta dall'aspiratore e dai tamponi chirurgici. I punteggi del dolore sono stati significativamente più bassi per il rofecoxib rispetto al placebo e, dopo 12 e 16 ore, anche rispetto all'altro inibitore della COX-2. La quantità di morfina assunta nel post-operatorio è stata più bassa nei due gruppi trattati con gli inibitori selettivi della COX-2; tuttavia il rofecoxib ha mostrato un effetto analgesico significativamente più prolungato, che si è mantenuto nel periodo di 24 ore oggetto dello studio e si è associato alla più limitata somministrazione di morfina. Entrambi gli inibitori della COX-2 non hanno comportato un aumento significativo nell'incidenza di sanguinamento intra-operatorio.

Vi è una certa riluttanza all'uso dei FANS nei pazienti sottoposti ad artrodesi vertebrale, in quanto è noto che questi farmaci inibiscono l'attività osteogenica ed interferiscono con la consolidazione degli innesti sia nei modelli sperimentali che nell'uomo. La valutazione preliminare dei risultati della somministrazione di rofecoxib a più di 300 pazienti sottoposti ad artrodesi vertebrale non ha tuttavia rilevato un aumento significativo nell'incidenza di pseudoartrosi [3].

I FANS vengono largamente prescritti ai pazienti affetti da artrosi in fase algico-infiammatoria, molti dei quali successivamente necessitano di un'artroprotesi. A causa del rischio di sanguinamento perioperatorio, determinato dalla loro azione antiaggregante, spesso i FANS vengono discontinuati da 7 a 10 giorni prima della chirurgia di elezione. L'assunzione continuativa di FANS prima di un'artroprotesi d'anca è stata correlata ad un aumento marcato dell'incidenza di sanguinamento perioperatorio. Una riduzione della perdita ematica peri-operatoria è auspicabile sia per facilitare il procedimento chirurgico, sia per ridurre la richiesta di trasfusioni ed il rischio di ematomi, che possono necessitare di chirurgia ulteriore. La discontinuazione dei FANS prima della chirurgia può tuttavia comportare una riacutizzazione infiammatoria, non solo nell'articolazione da operare, ma anche nelle altre

articolazioni artrosiche, con aumento del dolore pre-operatorio. Può inoltre verificarsi un dolore post-operatorio accentuato, in quanto è stato riscontrato che l'intensità del dolore pre-operatorio si correla direttamente all'intensità del dolore e alla richiesta di analgesici oppioidi nel periodo post-operatorio dopo intervento di artroprotesi. La riacutizzazione dell'artrosi nelle varie articolazioni può interferire con la riabilitazione post-operatoria e con il ripristino di un adeguato livello funzionale: viene ostacolata la ripresa della deambulazione in tempi rapidi, con conseguente ritardo nella dimissione, aumento della spesa sanitaria e convalescenza protratta. L'aumento dell'incidenza di complicazioni emorragiche viene esaltato dalla concomitante somministrazione dei FANS e della profilassi anticoagulante per la flebotrombosi profonda, attuata di routine nei pazienti sottoposti ad intervento di artroprotesi.

In uno studio randomizzato in doppio cieco, 100 pazienti che dovevano essere sottoposti ad intervento di artroprotesi di ginocchio in elezione hanno interrotto i FANS 10 giorni prima dell'intervento e sono stati assegnati in modo randomizzato a placebo (n = 50) o rofecoxib (n = 50) alla dose di 25 mg al giorno per 5 giorni consecutivi, iniziando 3 giorni prima dell'intervento [4]. I parametri comprendevano i punteggi del dolore pre-operatorio a riposo e con il movimento, l'entità del sanguinamento perioperatorio e l'*international normalized ratio* (INR). Rispetto al gruppo di controllo, la somministrazione pre-operatoria di rofecoxib ha ridotto il dolore pre-operatorio senza determinare un aumento significativo del sanguinamento perioperatorio. Il rofecoxib associato alla profilassi anticoagulante non ha neppure comportato un aumento significativo dei valori dell'INR rispetto al placebo. I risultati di questo studio dunque mostrano che, a differenza dei FANS convenzionali, il rofecoxib non necessita di essere discontinuato prima di un intervento di artroprotesi di ginocchio in elezione.

Artroscopia

L'artroscopia del ginocchio è un procedimento chirurgico comune, che viene ormai eseguito correntemente in regime di *day surgery*. Sebbene con questo tipo di intervento il trauma superficiale sia ridotto, le strutture articolari possiedono terminazioni nervose libere, in grado di recepire gli stimoli nocicettivi e di produrre dolore intenso. La sintomatologia post-operatoria può essere tale da ostacolare la riabilitazione, aumentando il rischio di complicazioni (ritardo del recupero muscolare, rigidità articolare protratta, gonalgia anteriore persistente): pertanto è essenziale un trattamento aggressivo del dolore fin dal primo periodo post-operatorio. Attualmente viene consigliato l'uso dei FANS nel trattamento del dolore dopo chirurgia artroscopica del ginocchio: la somministrazione post-operatoria di FANS riduce la risposta infiammatoria e il dolore associati all'intervento, favorendo la ripresa precoce della deambulazione ed una riabilitazione più rapida.

La somministrazione dei FANS prima dell'intervento può essere in linea teorica ancora più efficace, grazie all'inibizione precoce della produzione di prostanoide prima del trauma tissutale, prevenendo in tal modo lo sviluppo dell'iperalgisia. L'evidenza clinica suggerisce che il trauma chirurgico possa indurre alterazioni pro-

tratte del sistema nervoso centrale e periferico, che nell'insieme amplificano e prolungano il dolore post-operatorio. Il trauma chirurgico provoca l'induzione della COX-2 ed il rilascio di prostaglandine, che sensibilizzano i nocicettori periferici e producono un'iperalgia localizzata (iperalgia primaria). Inoltre l'aumento dell'eccitabilità dei neuroni spinali (sensibilizzazione centrale), dovuto all'esposizione persistente alle afferenze nocicettive, può produrre un'ipersensibilità al dolore nei tessuti sani circostanti (iperalgia secondaria). Pertanto la somministrazione di analgesici prima del trauma chirurgico potrebbe essere più efficace nel prevenire lo sviluppo di una sensibilizzazione sia centrale che periferica dopo chirurgia artroscopica del ginocchio.

Uno studio randomizzato in doppio cieco ha valutato l'effetto analgesico del rofecoxib somministrato prima o dopo l'incisione chirurgica in 60 pazienti sottoposti a meniscectomia artroscopica in anestesia locale [5]. I pazienti sono stati randomizzati in 3 gruppi: il gruppo pre-incisione ha ricevuto 50 mg di rofecoxib in dose singola 1 ora prima e placebo 15 min dopo l'intervento; il gruppo post-incisione ha ricevuto placebo 1 ora prima e 50 mg di rofecoxib 15 minuti dopo l'intervento; il gruppo di controllo ha ricevuto placebo sia 1 ora prima che 15 min dopo l'intervento. Tutti gli interventi chirurgici sono stati eseguiti in anestesia locale con 30 ml di bupivacaina intra-articolare allo 0.25%, insieme a sedazione endovenosa con propofol e midazolam; al termine dell'intervento sono stati somministrati ulteriori 30 ml di bupivacaina intra-articolare allo 0.25% attraverso l'artroscopio. Sono stati registrati i punteggi del dolore a riposo e con il movimento a vari intervalli di tempo post-operatori, il tempo intercorso fino all'uso di analgesici oppioidi (durata dell'analgesia) e l'uso degli analgesici nelle 24 ore. I pazienti del gruppo pre-incisione hanno atteso un tempo maggiore prima di assumere analgesici post-operatori e ne hanno richiesto dosi minori, rispetto ai gruppi post-incisione e di controllo; inoltre un maggior numero di pazienti nel gruppo pre-incisione non è ricorso affatto agli analgesici oppioidi nelle 24 ore post-operatorie. I punteggi del dolore sono risultati significativamente migliori nei due gruppi trattati con rofecoxib rispetto al gruppo di controllo; il gruppo pre-incisione ha inoltre registrato punteggi del dolore con il movimento più favorevoli rispetto al gruppo post-incisione.

I risultati degli studi clinici sugli effetti analgesici della somministrazione pre-operatoria di altri FANS sono piuttosto controversi. Gli insuccessi potrebbero essere attribuiti ad un blocco farmacologico insufficiente delle afferenze nocicettive peri-operatorie o allo sviluppo di una sensibilizzazione centrale, una volta cessata l'azione farmacologica dell'analgesico preventivo. Per tali motivi può essere più importante somministrare analgesici la cui durata di azione sia sufficientemente estesa nel periodo post-operatorio. Probabilmente la combinazione del rofecoxib, FANS ad azione protratta, e della bupivacaina, anestetico locale anch'esso ad azione protratta, risulta più efficace nel prevenire lo sviluppo di una sensibilizzazione centrale, riducendo i segnali nocicettivi afferenti per un periodo prolungato.

La somministrazione di rofecoxib possiede un profilo farmacocinetico più favorevole rispetto ad altri FANS somministrati per via orale durante il periodo pre-operatorio. A differenza dei FANS convenzionali, il rofecoxib può essere somministrato a stomaco vuoto nel paziente sottoposto al digiuno pre-operatorio. Questo FANS assicura l'inizio dell'analgesia clinica entro 27 min e, grazie all'emivita di 17.5 ore,

necessita di una sola somministrazione al giorno. Sebbene anche altri FANS possano fornire un'analgesia efficace con la somministrazione pre-operatoria, la loro capacità di ridurre l'aggregazione piastrinica e di aumentare il tempo di emorragia può comportare il rischio di sanguinamento peri-operatorio.

Per un intervento artroscopico più invasivo quale la ricostruzione del legamento crociato anteriore, la somministrazione pre-operatoria di rofecoxib può essere utile associata ad una terapia analgesica multimodale, che include bupivacaina, clonidina e morfina intra-articolari e blocco del nervo femorale prima dell'incisione chirurgica: con questo trattamento viene riferito un effetto analgesico tale da consentire la dimissione già due ore dopo la fine dell'intervento [6].

Ernia del disco lombare

I pazienti che subiscono un intervento sul disco intervertebrale lombare possono provare un dolore da moderato a severo nel periodo post-operatorio. Sebbene l'introduzione di tecniche microchirurgiche abbia ridotto la richiesta di analgesici, molti pazienti continuano a lamentare una lombalgia post-operatoria di entità tale da ritardare la dimissione ed il ritorno alle normali attività. L'infiltrazione della ferita chirurgica con anestetici locali, l'uso di FANS o corticosteroidi e la somministrazione epidurale di morfina sono procedimenti consigliati per ridurre il dolore post-operatorio dopo chirurgia del disco lombare; ciascuna di queste terapie, tuttavia, presenta potenziali conseguenze negative o fornisce risultati incerti.

La valutazione dell'impatto clinico della somministrazione pre-operatoria di rofecoxib in pazienti sottoposti a microdiscectomia lombare è stata oggetto di uno studio in doppio cieco, randomizzato e controllato con placebo [7]. Sono stati arruolati 61 pazienti, suddivisi in 2 gruppi che hanno ricevuto pre-operatoriamente due dosi di rofecoxib da 50 mg o un placebo: sono state valutate l'entità del dolore post-operatorio (quantificata con una scala da 1 a 10), l'assunzione di morfina e di altri analgesici e l'incidenza di effetti collaterali. Il gruppo rofecoxib ha denotato una minore richiesta di morfina, mentre un maggior numero di pazienti nel gruppo placebo ha riferito dolore post-operatorio intenso, con un punteggio superiore a 7. Con l'uso di questo FANS non si sono verificate complicazioni gastroenteriche o emorragiche: la perdita ematica intra-operatoria è stata inferiore a 100 ml e non ha mai comportato difficoltà tecniche nell'intervento.

Ossificazioni periprotetiche

Le ossificazioni eterotopiche periarticolari sono molto comuni dopo artroprotesi d'anca, con un'incidenza di oltre il 60% degli interventi. L'osso eterotopico origina da cellule mesenchimali pluripotenti: si ritiene che esistano due tipi di cellule progenitrici osteogeniche, le cellule determinate e le cellule inducibili. Le cellule determinate si riscontrano solo nel midollo osseo e possono differenziarsi in osso senza uno stimolo osteogenico. Le cellule inducibili sono presenti nel tessuto connettivo di

muscoli e tendini e nel sangue circostante: l'inizio della loro attività osteoblastica richiede uno stimolo inducente, come il trauma chirurgico. Sebbene l'eziopatogenesi delle ossificazioni periprotetichesche non sia ben chiara, in generale si ritiene che la COX-2 giochi un ruolo importante. Le ossificazioni voluminose implicano limitazione funzionale e dolore, compromettendo in modo significativo il risultato dell'intervento. La gravità delle ossificazioni periprotetichesche dell'anca è stata suddivisa da Brooker e coll. [8] in quattro Classi, sulla base dell'aspetto radiografico nella proiezione antero-posteriore: I) isole di osso nel contesto dei tessuti molli dell'anca; II) speroni ossei dal bacino o dall'estremo prossimale del femore, che lasciano uno spazio di almeno 1 cm tra le superfici ossee contrapposte; III) speroni ossei dal bacino o dall'estremo prossimale del femore, che lasciano uno spazio inferiore a 1 cm tra le superfici ossee contrapposte; IV) apparente anchilosi dell'anca. In assenza di misure preventive, si verificano ossificazioni di grado severo (Classi III e IV) in circa il 20% dei casi. La limitazione del trauma tissutale ed il lavaggio accurato del campo operatorio per rimuovere i detriti ossei e midollari possono contribuire a ridurre l'incidenza di questa complicazione. Sono state proposte varie misure terapeutiche per prevenire la formazione delle ossificazioni: le più efficaci sono la somministrazione di FANS per via orale e la terapia radiante. L'effetto dei FANS è basato sulla soppressione del sistema prostaglandinico e quindi della reazione infiammatoria conseguente all'intervento chirurgico; inoltre è stata ipotizzata un'azione inibente la migrazione e la proliferazione delle cellule mesenchimali inducibili. La scelta del tipo di FANS sembra di secondaria importanza. I FANS convenzionali hanno tuttavia il rischio potenziale di provocare eventi gastroenterici gravi, soprattutto per somministrazioni protratte: in particolare, i pazienti sottoposti ad intervento di artroprotesi d'anca sono in genere anziani e spesso soffrono di patologie concomitanti, con conseguente aumento del rischio di complicazioni gastroenteriche. L'effetto delle radiazioni consiste soprattutto nel sopprimere la proliferazione delle cellule mesenchimali: il loro impiego è tuttavia limitato dal possibile disturbo dei processi di cicatrizzazione della ferita chirurgica e di osteointegrazione della protesi, nonché dal potenziale mutageno che va attentamente considerato nel trattamento di un'affezione benigna.

Per la sua proprietà di inibire selettivamente la COX-2 ed il rischio ridotto di complicazioni gastroenteriche, il rofecoxib è un FANS che si presta alla somministrazione relativamente protratta prevista dai protocolli di prevenzione delle ossificazioni periprotetichesche. Pertanto è stato condotto uno studio prospettico su 137 pazienti sottoposti ad intervento di artroprotesi d'anca, per valutare la capacità effettiva del rofecoxib di prevenire le ossificazioni [9]. Sono stati somministrati 25 mg di rofecoxib una volta al giorno per due settimane dal primo o dal secondo giorno post-operatorio: 72 anche sono state valutate radiograficamente dopo 3 mesi, le altre 65 dopo 6 mesi. Il 70% delle anche non ha mostrato segni di ossificazioni periprotetichesche, il 40% ha presentato ossificazioni di Classe I, solo 1 anca ossificazioni di Classe II e nessuna di Classe III e IV. Questi risultati sono paragonabili a quelli della profilassi con FANS tradizionali o terapia radiante riportati dalla letteratura, che tuttavia ne segnala gli effetti collaterali [10].

Conclusioni

Dalla valutazione complessiva degli studi riportati, si può concludere che il rofecoxib da 50 mg somministrato una volta al giorno si dimostra efficace per il trattamento del dolore post-operatorio nella chirurgia ortopedica maggiore, come l'artroprotesi d'anca e di ginocchio, l'osteosintesi di fratture femorali e l'artrodesi vertebrale, con un effetto analgesico rapido e prolungato che limita il ricorso ad analgesici oppioidi. Lo stesso dosaggio fornisce un'efficace analgesia post-operatoria anche per interventi chirurgici meno invasivi, come l'artroscopia di ginocchio e la microdiscectomia lombare, che possono comunque comportare un dolore post-operatorio intenso e tale da richiedere una terapia multimodale. Inoltre la somministrazione di 50 mg di rofecoxib prima dell'intervento chirurgico assicura una maggiore durata dell'analgesia post-operatoria, un minor ricorso ad analgesici oppioidi e migliori punteggi del dolore rispetto alla somministrazione dello stesso farmaco dopo l'intervento: questa misura preventiva può essere intrapresa in relativa sicurezza grazie all'assenza di effetti del rofecoxib sulla funzionalità piastrinica, che non aumenta il rischio di perdite ematiche perioperatorie. Per lo stesso motivo, nei pazienti affetti da artrosi il trattamento cronico con rofecoxib non necessita di essere discontinuato prima dell'intervento, con effetti benefici sulla riabilitazione post-operatoria. Un'altra possibile indicazione alla somministrazione post-operatoria del rofecoxib è rappresentata dalla prevenzione delle ossificazioni eterotopiche: questo farmaco, alla dose di 25 mg al giorno per due settimane, mostra un'efficacia analoga a quella dei FANS tradizionali, rispetto ai quali può far valere la migliore tollerabilità per trattamenti relativamente protratti.

Bibliografia

1. Reicin A, Brown J, Jove M et al (2001) Efficacy of single-dose and multidose rofecoxib in the treatment of post-orthopedic surgery pain. *Am J Orthop* 30:40-48
2. Reuben SS, Connelly NR (2000) Postoperative analgesic effects of celecoxib or rofecoxib after spinal fusion surgery. *Anesth Analg* 91:1221-1225
3. Reuben SS (2001) A new class of COX-2 inhibitors offer an alternative to NSAIDS in pain after spinal surgery. *Spine* 26:1505-1506
4. Reuben SS, Fingerroth R, Krushell R et al (2002) Evaluation of the safety and efficacy of the perioperative administration of rofecoxib for total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 17:26-31
5. Reuben SS, Bhopatkar S, Maciolek H et al (2002) The preemptive analgesic effect of rofecoxib after ambulatory arthroscopic knee surgery. *Anesth Analg* 94:55-59
6. Reuben SS, Sklar J (2002) Preemptive multimodal analgesia for anterior cruciate ligament surgery. *Reg Anesth Pain Med* 27:225-226
7. Bekker A, Cooper PR, Frempong-Boadu A et al (2002) Evaluation of preoperative administration of the cyclooxygenase-2 inhibitor rofecoxib for the treatment of postoperative pain after lumbar disk surgery. *Neurosurgery* 50:1053-1058
8. Brooker AF, Bowerman JW, Robinson RA et al (1973) Ectopic ossification following total hip replacement. Incidence and a method of classification. *J Bone Joint Surg Am* 55:1629-1632
9. Zacher J, Walther E, Gursche A (2001) Prevention of periarticular ossification (PAO) after total hip replacement (THR) with rofecoxib 25 mg. EULAR 2001, Annual European Congress of Rheumatology, Prague, June 13-16 (Abstract)
10. Sell S, Willms R, Jany R et al (1998) The suppression of heterotopic ossifications: radiation versus NSAID therapy - a prospective study. *J Arthroplasty* 13:854-859