

# Parecoxib nel trattamento del dolore postoperatorio: considerazioni farmacoeconomiche

Lorenzo Pradelli\*, Mario Eandi\*



## ABSTRACT

Parecoxib sodium is the first selective COX-2 inhibitor to be available for parenteral administration. This pharmaceutical feature, alongside its favorable efficacy and safety profile, makes the new drug particularly suitable for simple and effective management of post-surgical pain.

The first part of the present article describes the most important pharmacological characteristics of parecoxib and reviews the main efficacy and safety studies that were performed on patients presenting with post-surgical pain. Starting from these clinical data, the second part outlines the pharmacoeconomical profile of the drug in the Italian setting, focusing on the comparison with parenteral ketorolac, the most widely prescribed treatment for post-surgical pain in Italy.

The available scientific evidence suggests that the introduction of parecoxib in the arsenal of available options for the management of this kind of patients in Italy may have a positive clinical and economical impact, despite of the higher drug acquisition price. In particular, the better tolerability shown by parecoxib in the comparison with non-selective NSAIDs would permit a reduction in the costs for the prevention and the cure of drug-related adverse events and reduce the need for patient monitoring. Furthermore, the improved safety and the longer duration of the analgesic action could allow the management of more minor surgery patients in day-surgery units, with great economical advantages for the hospital and the health system and improved quality of life for the patients.

*Farmeconomia e percorsi terapeutici 2003; 4 (1): 39-50*

## INTRODUZIONE

Parecoxib sodico è il primo inibitore selettivo della COX-2 disponibile in formulazione iniettabile, sia per via endovenosa sia intramuscolare. Il suo utilizzo è stato registrato per la gestione a breve termine del dolore post-operatorio, indicazione per la quale risultano particolarmente utili le specialità somministrate per via parenterale, in quanto sono in grado di provocare una rapida insorgenza dell'analgesia. Il favorevole profilo di tollerabilità della molecola, dovuta principalmente all'inibizione selettiva delle ciclo-ossigenasi inducibili (COX-2), e la lunga durata della sua azione farmacologica sono caratteristiche ideali per una gestione efficace, sicura ed efficiente del dolore postoperatorio in regime di day surgery, consentendo di ridurre ulteriormente il numero di ricoveri ordinari.

In questo lavoro presentiamo un profilo farmacologico clinico e farmacoeconomico del nuovo prodotto parecoxib iniettabile, con particolare riferimento all'utilizzo nel tratta-

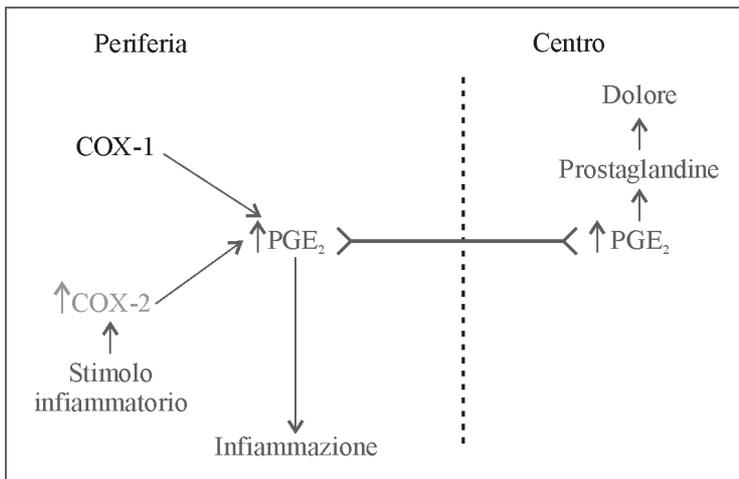
mento ospedaliero e domiciliare del dolore post-chirurgico.

## CARATTERISTICHE FARMACOLOGICHE DEL PARECOXIB

Parecoxib sodico è un profarmaco inattivo, che dopo la somministrazione parenterale viene rapidamente idrolizzato con formazione della molecola farmacologicamente attiva, il valdecoxib, a cui è interamente ascrivibile l'azione del farmaco. La sede preferenziale della reazione di attivazione metabolica è il tessuto epatico.

La molecola attiva, valdecoxib, agisce tramite l'inibizione selettiva della ciclo-ossigenasi di tipo 2, causando in tal modo una riduzione della liberazione di prostaglandine prodotte in seguito a uno stimolo infiammatorio, senza influire significativamente sul rilascio delle prostaglandine prodotte in maniera costitutiva dalla COX-1, che svolgono funzioni di protezione della mucosa gastrointestinale e di regolazione dell'emostasi.

\* Dipartimento di Farmacologia, Università di Torino



**Figura 1**  
Prostaglandine derivate da COX-1 e COX-2 nell'infiammazione e nel dolore [1]

È noto che in seguito ad una lesione periferica la COX-2 si esprime dapprima nella zona interessata dalla lesione, e successivamente nel midollo spinale. Le prostaglandine prodotte dalla COX-2 nel sito della lesione determinano una sensibilizzazione dei nocicettori, incrementandone la sensibilità al dolore. Le prostaglandine mediate dalla COX-2 a livello del midollo spinale (principalmente PGE<sub>2</sub>) incrementano ulteriormente la sensibilità al dolore, con fenomeni di iperalgesia e di allodinia [1].

L'inibizione selettiva della COX-2 riduce i livelli della prostaglandina E<sub>2</sub> nel CSF e la conseguente iperalgesia. Samad e coll. [2] hanno inoltre dimostrato che la COX-2 è espressa in quantitativi rilevanti nel midollo spinale anche in presenza di un blocco sensoriale al sito dell'infiammazione periferica. I ricercatori hanno ipotizzato che l'induzione centrale della COX-2 potrebbe essere causata da un segnale bioumorale inviato dal sito dell'infiammazione attraverso la barriera ematoencefalica. Da ciò si può dedurre che gli inibitori selettivi della COX-2, per esplicare appieno l'azione analgesica, devono essere in grado di agire sia a livello centrale sia a livello periferico.

Il valdecoxib, il principio attivo responsabile degli effetti farmacologici di parecoxib, è in grado di attraversare rapidamente la barriera

ematoencefalica grazie a spiccate caratteristiche di lipofilia, con conseguente inibizione delle COX-2 anche a livello midollare.

L'inibizione selettiva della COX-2, ad opera di valdecoxib e di altri farmaci della stessa classe, si è dimostrata una valida strategia per ottenere un'azione antinfiammatoria e analgesica di intensità almeno equivalente a quella prodotta dai FANS classici, non selettivi, evitando al contempo di indurre i tipici effetti collaterali di questi farmaci, in particolare di quelli a carico del sistema gastrointestinale e della coagulazione. La selettività di valdecoxib è molto pronunciata, in quanto una concentrazione di 0,005 µmol/L è sufficiente per ridurre del 50% l'attività della COX-2, mentre per ottenere la stessa riduzione percentuale dell'attività della COX-1 la concentrazione richiesta è di 140 µmol/L, molto superiore ai livelli ottenuti con dosi terapeutiche di parecoxib. Le caratteristiche farmacocinetiche salienti del parecoxib sono riassunte in tabella 1.

## STUDI CLINICI E EFFICACIA

### Trattamento del dolore post-operatorio dentale

Per lo sviluppo clinico di parecoxib sono stati condotti numerosi studi sul trattamento del dolore post-operatorio, in cui il farmaco è stato confrontato versus placebo e versus numerosi altri analgesici.

Lo studio di Daniels et al [3] ha valutato l'efficacia di parecoxib, somministrato in dosi da 20 e 40 mg, entrambe per via intramuscolare ed endovenosa, nel trattamento del dolore post-chirurgico dopo avulsione del terzo molare incluso. Il disegno dello studio prevedeva la randomizzazione del campione, composto da 304 pazienti, in gruppi paralleli e il confronto del farmaco versus ketorolac 60 mg e versus placebo. I parametri adottati per la valutazione d'efficacia erano l'intensità del dolore, misurata tramite scala VAS (*Visual Analogic Scale*) e Categorical Scale, la differenza d'intensità del dolore su scala VAS (PID), il sollievo dal dolore su Categorical Scale (PR), la somma degli ultimi due parametri (PRID), il tempo d'insor-

**Tabella 1**  
Parametri farmacocinetici del parecoxib/valdecoxib

	Cmax (valdecoxib)	Tmax (valdecoxib)	Meta Bolisimo	Metaboliti attivi	Escrezione (valdecoxib)	Emivita (valdecoxib)
IM	0,5 µg/ml (40 mg)	1,5 - 2,5 ore	Idrolizzato a valdecoxib, poi	Valdecoxib e SC-66905	Urinaria: meno del 5%	7-10 ore
EV	0,5 µg/ml (20 mg)	0,5 - 1 ora	CYP3A4 e CYP2C9		immodificato	8 ore

Gruppo di trattamento	N (%) di pazienti che hanno percepito l'effetto antalgico	Tempo medio di insorgenza dell'effetto antalgico (ore:min)	% Pazienti che esprimono giudizio buono o eccellente
Parecoxib			
20 mg IM (n = 51)	38 (75)	00 : 13	66%
20 mg EV (n = 50)	39 (78)	00 : 13	70%
40 mg IM (n = 50)	47 (94)	00 : 13	80%
40 mg EV (n = 51)	45 (88)	00 : 13	82%
Ketorolac			
60 mg IM (n = 51)	41 (80)	00 : 12	80%
Placebo (n = 51)	9 (18)	> 24 : 00	

**Tabella 2**

*Effetto antalgico: numero e percentuale di pazienti che lo hanno percepito, tempo medio di insorgenza e soddisfazione nei vari gruppi di trattamento*

genza dell'effetto antalgico e il tempo di rimedicazione, richiesta dal paziente stesso. Inoltre, lo studio contemplava una valutazione della soddisfazione del paziente, espressa come giudizio sulla bontà del trattamento antidolorifico ricevuto.

Il tempo medio d'insorgenza dell'effetto antalgico è risultato inferiore a 13 minuti in tutti i gruppi che hanno ricevuto un trattamento farmacologico attivo, mentre nel gruppo placebo tale effetto non è stato osservato nell'arco delle 24 ore successive all'intervento, quando terminava il periodo di follow-up previsto dal protocollo sperimentale (Tabella 2). Tra le differenze significative emerse dall'analisi dei risultati, la più rilevante riguarda la superiore durata dell'effetto analgesico nei pazienti trattati con 40 mg di parecoxib rispetto a quelli trattati con 60 mg di ketorolac: tale superiorità è rivelata dalle differenze significative dei valori di PRID e PR nei due gruppi, osservate a partire dalla nona ora dalla somministrazione per il primo parametro e dopo la dodicesima per quanto riguarda il secondo. La maggior durata dell'effetto antalgico indotto da parecoxib 40 mg rispetto a ketorolac 60 mg e parecoxib 20 mg è anche risultata in una differenza statisticamente significativa nei tempi medi di rimedicazione.

Per quanto riguarda il giudizio espresso dai pazienti sulla bontà del trattamento antalgico ricevuto, le percentuali di pazienti soddisfatti sono simili nei gruppi trattati con parecoxib 40 mg e ketorolac 60 mg, mentre risultano leggermente inferiori nei gruppi che hanno ricevuto parecoxib 20 mg.

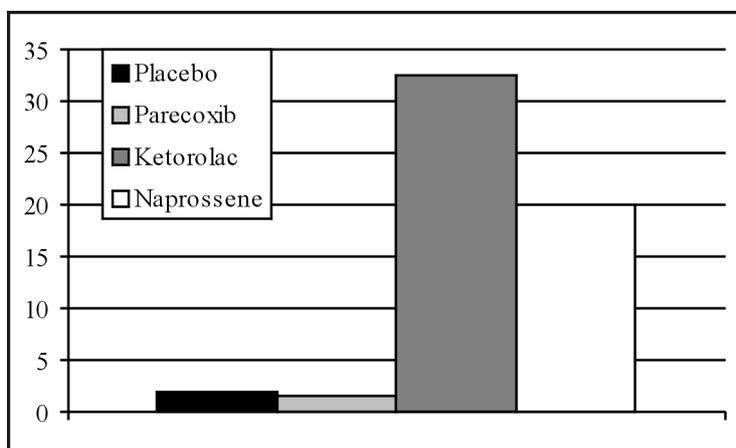
L'efficacia del parecoxib in singola dose di 20 mg, somministrata per via intramuscolare ed endovenosa nel trattamento del dolore post-operatorio dentale è stata valutata anche in un altro studio clinico [4], non pubblicato, che ha confrontato il farmaco con una serie di competitors: valdecoxib 20 mg per os, tramadolo 100 mg per os, ibuprofene 400 mg

per os e placebo. In tale studio, la durata dell'effetto analgesico di parecoxib e valdecoxib è risultata superiore a quella ottenuta con ketorolac e ibuprofene e inoltre l'insorgenza di tale effetto è risultata significativamente più rapida con parecoxib che con ibuprofene.

#### **Trattamento del dolore post-operatorio ortopedico**

L'efficacia del parecoxib nel trattamento del dolore conseguente ad interventi di chirurgia ortopedica è stata valutata nel corso di due studi clinici [5,6], facenti parte del protocollo di sviluppo clinico del farmaco ma non pubblicati, controllati vs.placebo, ketorolac e morfina.

Il primo di questi studi ha valutato il parecoxib nel trattamento di pazienti sottoposti ad artroplastica del ginocchio che presentavano dolore di grado moderato-severo. Lo studio prevedeva la somministrazione di una singola dose di parecoxib 20 mg EV, parecoxib 40 mg EV, ketorolac 60 mg EV, morfina 4 mg EV o placebo sei ore dopo l'interruzione della terapia antalgica precoce, effettuata con morfina somministrata tramite PCA.

**Figura 2**

*Incidenza (%) ulcere gastroduodenali*

I parametri adottati per la valutazione del trattamento comprendevano gli stessi utilizzati negli studi precedentemente descritti, con l'aggiunta del tempo necessario a raggiungere il picco di efficacia antidolorifica. Il tempo medio d'insorgenza dell'effetto antalgico è stato di 11, 12 e 15 minuti per i pazienti trattati con parecoxib 40 mg, ketorolac e morfina, rispettivamente. L'iniezione di 40 mg di parecoxib è risultata significativamente superiore a quella di 20 mg, provocando sollievo all'85% dei trattati, a fronte del 65% ottenuto con il dosaggio inferiore. I valori medi di PR ottenuti con parecoxib 40 mg sono risultati superiori a quelli ottenuti con parecoxib 20 mg, morfina e placebo per tutte le 24 ore di osservazione.

Ketorolac e parecoxib 40 mg sono sempre stati paragonabili in termini di PR, tempo di rimedicazione, percentuali di pazienti che hanno richiesto la rimedicazione e che hanno espresso un giudizio positivo riguardo al trattamento ricevuto, mentre il picco di PR è risultato più precoce con parecoxib (1 ora) che con ketorolac (2 ore).

Anche nel secondo studio clinico, condotto su pazienti sottoposti a interventi di sostituzione dell'anca, parecoxib ha mostrato di essere paragonabile a ketorolac e superiore a morfina per quanto riguarda la rapidità d'insorgenza e la durata dell'effetto antalgico.

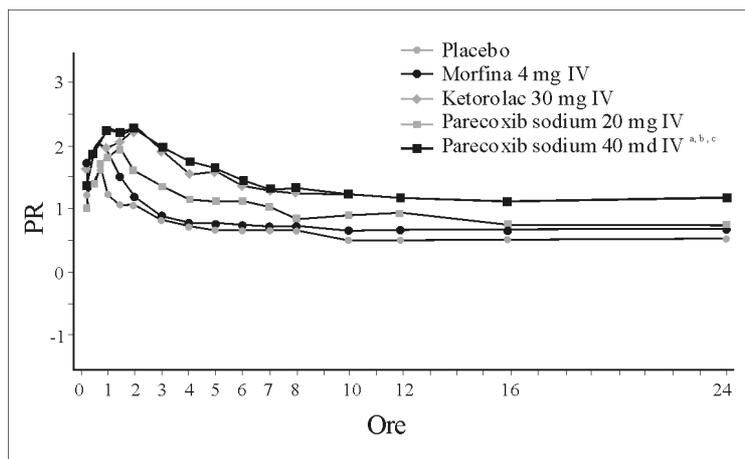
### Trattamento del dolore post-operatorio ginecologico

Per la valutazione del parecoxib in ambito ginecologico, sono state reclutate 208 donne di età compresa tra i 18 e i 64 anni, sottoposte a isterectomia totale o a miomectomia con dolore moderato-severo secondo la misurazione con Categorical Scale o VAS [7]. Dopo la randomizzazione in gruppi, le pazienti sono state assegnate a ricevere la prima dose del trattamento (parecoxib 20 mg, parecoxib 40 mg, ketorolac 30 mg, morfina 4 mg o placebo, tutti EV), dopo di che (fase a dosi multiple) le pazienti dei primi 3 gruppi hanno ricevuto lo stesso farmaco della prima fase, mentre le pazienti trattate con morfina o placebo sono state ulteriormente randomizzate a ricevere uno degli altri tre trattamenti disponibili, per una durata massima di 5 giorni.

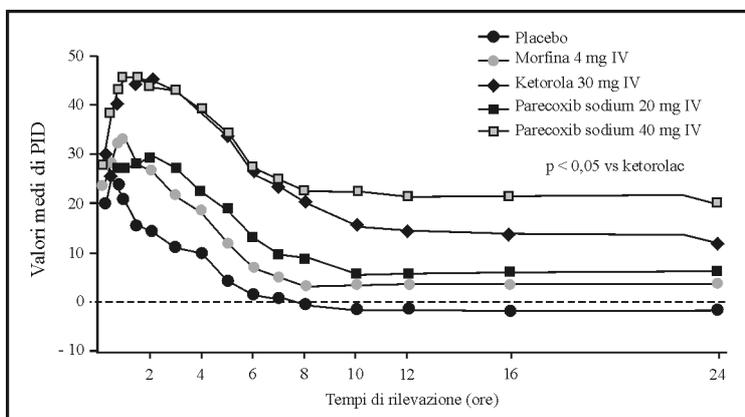
Il tempo medio di insorgenza dell'effetto antalgico è risultato uguale a 7 minuti per le pazienti trattate con parecoxib 40 mg, di 9 minuti per ketorolac, ma le differenze tra i vari gruppi di trattamento attivo (insorgenza sempre compresa tra i 6 e i 13 minuti) non hanno raggiunto la significatività statistica. La PID (*Pain Intensity Difference*) ottenuta con ketorolac e parecoxib 40 mg è risultata superiore in maniera statisticamente significativa a quella degli altri gruppi per tutto il periodo compreso tra i 30 minuti e le 24 ore successive alla somministrazione. Dalla sesta ora dalla somministrazione in poi, inoltre, parecoxib 40 mg è risultato superiore a ketorolac.

Tra i risultati ottenuti nella seconda fase, a dosi ripetute, è interessante notare che il tempo intercorso tra due somministrazioni successive di farmaco è risultato mediamente più lungo nelle pazienti trattate con parecoxib, a entrambi i dosaggi considerati, che con ketorolac, a dimostrazione di una maggiore durata dell'effetto antalgico.

Gli stessi trattamenti, ma somministrati in dose singola, sono stati confrontati in uno studio di Bikhazi [8] condotto su 202 pazienti sottoposte a laparotomia. Anche in questo caso, 20 mg e 40 mg di parecoxib somministrati per via endovenosa si sono dimostrati comparabili a ketorolac 30 mg e superiori a morfina 4 mg per quanto riguarda il tempo medio di insorgenza, l'intensità dell'effetto antalgico e la sua durata.



**Figura 3**  
Valori medi di PR ai diversi intervalli di rilevazione  
<sup>a</sup>  $p < 0,05$  vs morfina nell'intervallo 1,5-24 ore  
<sup>b</sup>  $p < 0,05$  vs parecoxib sodico 20 mg a 0,5, 2-5, 8, 16, 24 ore  
<sup>c</sup>  $p < 0,05$  vs placebo a 0,5 ore e nell'intervallo 1-24 ore



**Figura 4**  
Valori di PID registrati ai diversi tempi di rilevazione

Wender et al. [9], in uno studio condotto su oltre 200 pazienti sottoposte a laparotomia esplorativa e presentato nel 2001, hanno riscontrato che la somministrazione di parecoxib (dosi singole da 20 o 40 mg) è stata in grado di ridurre il consumo di oppioidi nella popolazione studiata.

Due ricerche hanno valutato se parecoxib fosse in grado di provocare un effetto antidolorifico anche se somministrato prima dell'intervento chirurgico. Nel primo studio [10], condotto su 50 pazienti sottoposti a interventi di bunionectomia (17 trattati con placebo, 17 con parecoxib 20 mg EV e 16 con parecoxib 40 mg EV), i partecipanti hanno ricevuto la dose del trattamento 30-45 minuti prima dell'inizio dell'operazione e sono stati seguiti per le 24 ore successive. I pazienti trattati con parecoxib 20 mg e 40 mg hanno richiesto la rimedicazione dopo un tempo più lungo che quelli trattati con il placebo, a riprova dell'efficacia antalgica della somministrazione pre-operatoria. La percentuale di pazienti che ha richiesto la rimedicazione è risultata significativamente più bassa nel gruppo parecoxib 20 mg che in quello placebo.

La percentuale di pazienti che hanno terminato lo studio è stata significativamente maggiore nei gruppi sottoposti al trattamento attivo che in quello placebo. Inoltre, nell'intervallo di tempo compreso tra le quattro e le ventiquattro ore successive all'intervento, i valori di PI registrati nei gruppi in trattamento con parecoxib sodico 20 e 40 mg sono risultati significativamente inferiori ( $p < 0,01$ ) rispetto a quelli del gruppo placebo (figura 6)

Anche nello studio di Desjardins et al [11] il tempo di rimedicazione è risultato superiore nei soggetti trattati pre-operativamente con parecoxib che in quelli che avevano ricevuto placebo, ma le differenze non hanno raggiunto valori statisticamente significativi.

La tabella 3 riassume i principali studi clinici di efficacia condotti nel corso dello sviluppo clinico di parecoxib.

In conclusione, sulla base dei trial clinici effettuati, parecoxib 20 o 40 mg/die ha mostrato i seguenti risultati:

- **rapidità d'insorgenza dell'azione analgesica:**
  - sovrapponibile a ketorolac 30-60 mg/die
  - superiore a ibuprofene 400 mg/die e morfina 4 mg/die
- **durata dell'effetto antalgico:**
  - sovrapponibile e/o superiore a ketorolac 30-60 mg/die e superiore a morfina 4 mg/die.

## STUDIO DI SICUREZZA

Per quanto riguarda il profilo di tollerabilità e sicurezza del parecoxib nel trattamento del dolore successivo a chirurgia, esistono tre tipi di fonti da cui attingere: la tollerabilità osservata negli studi di efficacia appena descritti, specifici studi di sicurezza gastrointestinale e di impatto sulla funzionalità renale e piastrinica e studi di interazione con alcuni dei farmaci più utilizzati in ambito chirurgico.

Per quanto riguarda la tollerabilità negli studi di efficacia, parecoxib ha evidenziato in ciascuno di essi una percentuale di reazioni avverse paragonabile al placebo, senza evidenza di episodi di sanguinamento gastrointestinale o della ferita operatoria.

### Sicurezza gastrointestinale

Per valutare la sicurezza e la tollerabilità gastrointestinale di parecoxib sono stati condotti quattro studi clinici [12 - 15] con accertamento endoscopico dello stato della mucosa. I trattamenti sono stati di breve durata (5-7 gg)

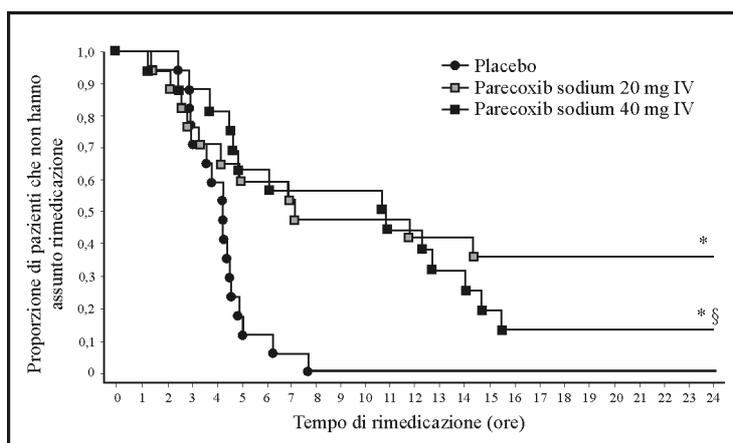


Figura 5

Curve di sopravvivenza dei pazienti senza rimedicazione

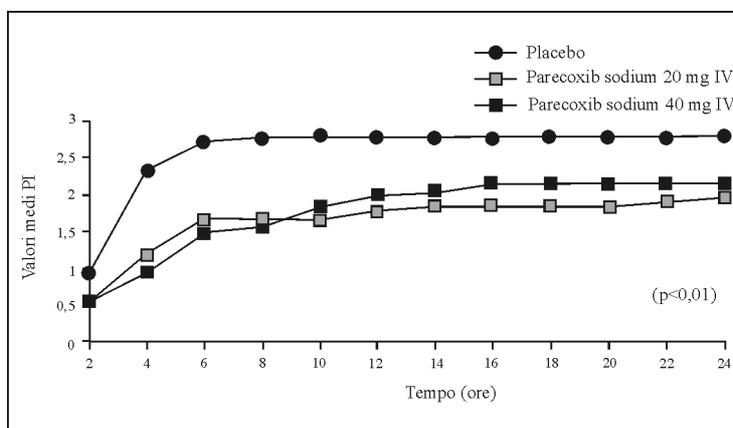


Figura 6

Valori medi di PI ai vari tempi di rilevazione

e i soggetti reclutati comprendevano sia giovani che anziani (> 65 anni). I parametri valutati comprendevano l'incidenza di ulcere in tutti e quattro gli studi; inoltre, in due di essi, venivano anche considerate le erosioni della mucosa di entità troppo modesta per rientrare nella definizione di ulcera.

Le principali caratteristiche e una sintesi dei risultati ottenuti nel corso degli studi di sicurezza gastrointestinale sono riportati in tabella 4.

In sintesi, l'incidenza di ulcere gastrointestinali osservate endoscopicamente

Studio (bibliografia)	Area clinica	Numero pazienti	Trattamenti valutati	Sintesi dei risultati
4	Dolore post operatorio dentale	351	Parecoxib 20 mg IM e EV; valdecoxib 20 mg PO, ketorolac 30 mg EV, tramadolo 100 mg PO, ibuprofen 400 mg PO, placebo (dosi singole)	Durata dell'effetto antalgico superiore per parecoxib e valdecoxib rispetto a ketorolac e ibuprofen Tempo di insorgenza dell'effetto: parecoxib precoce vs. ibuprofen
3		304	Parecoxib 20 e 40 mg IM e EV, ketorolac 60 mg, placebo (dosi singole)	Durata dell'effetto antalgico di parecoxib 40 mg superiore a ketorolac
5	Dolore post operatorio ortopedico	208	Parecoxib 20 e 40 mg IM e EV, ketorolac 30 mg EV, morfina 4 mg EV, placebo (dosi singole)	Durata dell'effetto antalgico per parecoxib 40 mg confrontabile con ketorolac e protratta per un periodo maggiore vs. morfina Tempo di insorgenza dell'effetto: per parecoxib 40 mg confrontabile a ketorolac e precoce vs. morfina
6		204	Parecoxib 20 e 40 mg IM e EV, ketorolac 15 mg EV, morfina 4 mg EV, placebo (dosi multiple)	Durata dell'effetto antalgico per parecoxib 20 e 40 mg confrontabile con ketorolac 15 mg e protratta per un periodo maggiore vs. morfina 4 mg Tempo di insorgenza dell'effetto: per parecoxib 20 e 40 mg confrontabile a ketorolac 15 mg e precoce vs. morfina 4 mg
8	Dolore postoperatorio ginecologico	202	Parecoxib 20 e 40 mg EV, ketorolac 30 mg EV, morfina 4 mg EV, placebo (dosi singole)	Parecoxib 20 e 40 mg comparabili con ketorolac 30 mg e superiori a morfina per i seguenti parametri: PID, PR, PRID, velocità d'insorgenza dell'analgesia e tempo di rimedicazione
7		208	Parecoxib 20 e 40 mg EV, ketorolac 30 mg EV, morfina 4 mg EV, placebo (dosi multiple)	Durata dell'effetto antalgico per parecoxib 20 e 40 mg confrontabile con ketorolac 30 mg e protratta per un periodo maggiore vs. morfina 4 mg Tempo di insorgenza dell'effetto: per parecoxib 20 e 40 mg confrontabile a ketorolac 30 mg e precoce vs. morfina 4 mg
9	Risparmio di oppioidi in ch. ginecologica	216	Parecoxib 20 e 40 mg EV, placebo (dosi multiple)	Minor consumo di morfina nelle pazienti trattate con parecoxib, 20 0 40 mg
11	Chirurgia orale, somministrazione preoperatoria	224	Parecoxib 20, 40 e 80 mg EV, placebo (dosi singole)	Tempo di rimedicazione con parecoxib 20, 40 e 80 mg superiore rispetto a placebo
10	Chirurgia ortopedica, somministrazione preoperatoria	203	Parecoxib 20 e 40 mg EV, placebo (dosi singole)	Tempo di rimedicazione con parecoxib 20 e 40 mg superiore rispetto a placebo in maniera statisticamente significativa

**Tabella 3**

*Parecoxib: principali studi d'efficacia*

Studio (bibliografia)	Numero pazienti	Trattamenti valutati	Risultati
12	166	Parecoxib 20 mg EV BID, naprossene 500 mg PO BID, ketorolac 30 mg EV QID, placebo	Percentuale di ulcere: 0% placebo, 2% parecoxib, 39% ketorolac, 17% naprossene
13	17 (anziani)	Parecoxib 10 mg EV BID, naprossene 500 mg PO BID, ketorolac 15 mg EV QID, placebo	Percentuale di ulcere: 40% placebo, 0% parecoxib, 100% ketorolac, 50% naprossene
14	123	Parecoxib 40 mg EV BID, ketorolac 30 mg EV QID, placebo	Percentuale di ulcere: 0% placebo, 0% parecoxib, 28% ketorolac. Percentuale di ulcere + erosioni: 12% placebo, 7% parecoxib, 85% ketorolac
15	94 (anziani)	Parecoxib 40 mg EV BID, ketorolac 15 mg EV QID, placebo	Percentuale di ulcere: 0% placebo, 0% parecoxib, 23% ketorolac. Percentuale di ulcere + erosioni: 6% placebo, 21% parecoxib, 90% ketorolac

**Tabella 4**  
Studi endoscopici di tollerabilità gastrointestinale

dopo somministrazione endovenosa di parecoxib sodico, alle dosi di 10, 20 e 40 mg, BID, è risultata:

- simile a quella riscontrata con placebo
- inferiore, in maniera statisticamente significativa, a quella osservata con ketorolac 15 e 30 mg e.v. QID
- inferiore, in maniera statisticamente significativa, a quella osservata con naprossene 500 mg PO BID.

La figura 7 riassume le incidenze osservate sotto forma di grafico.

#### Funzionalità piastrinica e renale

Gli effetti della somministrazione di parecoxib sulla funzionalità piastrinica e renale sono stati analizzati nel corso di 2 studi clinici controllati [16, 17], condotti su volontari, in parte anziani. I principali risultati sono riportati in tabella 5.

Nel corso di uno degli studi clinici [18] condotti nel corso dello sviluppo clinico del parecoxib sodico, inoltre, è stato indagato se la somministrazione del farmaco alla dose di 40 mg EV BID interferisse con l'aggregazione piastrinica di pazienti in terapia con acido acetilsalicilico (ASA): non sono state riscontrate interazioni clinicamente significative.

#### Interazioni farmacologiche con altri farmaci

Per quanto riguarda la sicurezza del parecoxib impiegato in concomitanza con altri farmaci di frequente utilizzo nel suo campo di applicazione, sono stati condotti specifici studi di interazione farmacocinetica e/o

farmacodinamica nell'ambito del piano di sviluppo clinico del farmaco.

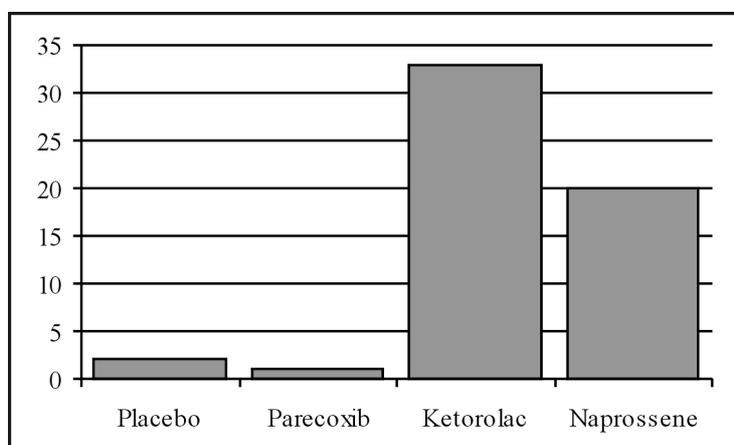
I principali risultati di questi studi, con eccezione di quello già ricordato che valutava l'influenza sull'aggregazione piastrinica in pazienti in terapia con ASA, sono riportati in tabella 6.

La mancanza di interazioni significative con fentanil, alfentanil, midazolam e propofol risulta piuttosto importante, vista la frequenza con cui tali farmaci vengono impiegati nei pazienti chirurgici.

### CONSIDERAZIONI FARMACOECONOMICHE

#### Definizione del problema

L'introduzione del parecoxib nell'armamentario degli analgesici parenterali utilizzabili in ospedale e a domicilio può risultare altamente



**Figura 7**  
Incidenza (%) di ulcere gastrointestinali

Studio (bibliografia)	Numero pazienti	Trattamenti valutati	Risultati
16	65	Parecoxib 10 o 20 mg EV BID, ketorolac 30 mg EV QID, placebo	Parecoxib non ha effetto sulla aggregazione piastrinica e minor effetto di ketorolac sull'escrezione urinaria di sodio
17	62 (anziani)	Parecoxib 10 o 40 mg EV BID, ketorolac 15 mg EV QID, placebo	Parecoxib non ha effetto sull'aggregazione piastrinica; effetti urinari sulle PG e sull'escrezione di sodio confrontabili a ketorolac
17	48	Parecoxib 10 o 40 mg EV BID, ketorolac 15 mg EV QID, placebo	Parecoxib non ha effetto sull'aggregazione piastrinica; effetti urinari sulle PG e sull'escrezione di sodio confrontabili a ketorolac

**Tabella 5**  
Studi sulla funzionalità piastrinica e renale

Studio di interazione (bibliografia)	Sintesi del risultato
Parecoxib e eparina (19)	Non sono state rilevate interazioni clinicamente significative
Parecoxib 40 mg BID e propofol (20)	Non sono state rilevate interazioni clinicamente significative
Parecoxib 40 mg BID e midazolam EV (21)	Non sono state rilevate interazioni clinicamente significative
Parecoxib 40 mg BID e fentanyl/alfentanil (22)	Non sono state rilevate interazioni clinicamente significative
Parecoxib 10 mg BID e warfarin (23)	Interazione significativa con R-warfarin, non con S-warfarin

**Tabella 6**  
Studi di interazione con altri farmaci

conveniente per il SSN e per lo stesso ospedale. L'intensa e prolungata azione analgesica del parecoxib, il suo eccellente profilo di sicurezza e la disponibilità in formulazione per uso endovenoso ed intramuscolare sono caratteristiche che possono portare a significativi risparmi sui costi associati alle reazioni avverse ai FANS e sul costo dell'assistenza ospedaliera ed extra-ospedaliera dei pazienti che devono essere sottoposti ad interventi chirurgici eseguibili in day-surgery o che devono affrontare procedure diagnostiche dolorose.

In Italia, il numero di interventi chirurgici condotti in regime di day-surgery, sebbene sia

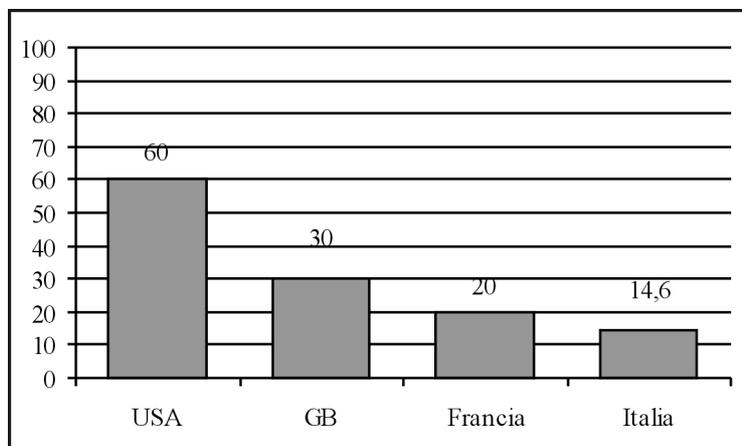
umentato progressivamente negli ultimi anni, è ancora piuttosto basso in confronto con gli altri Paesi industrializzati.

Secondo i dati forniti dal Ministero della Salute, nel 1999 su circa 4 milioni di interventi chirurgici eseguiti in Italia solo il 14,5% è stato effettuato in regime di day-surgery: si tratta di una percentuale molto lontana non solo da quella fatta registrare negli USA (60%) ma anche da quella registrata nel Regno Unito (30%) o in Francia (20%), come rappresentato in figura 8 [24].

Uno dei fattori che può rendere problematica la gestione in day-surgery di molti pazienti sottoposti ad interventi chirurgici, prolungandone la permanenza in ospedale, è il dolore post-chirurgico. Diversi studi anche recenti [25,26] hanno evidenziato come oltre il 40% dei pazienti sottoposti a interventi di chirurgia minore eseguibili in day surgery o in ambulatorio (artroscopia, vasectomia, decompressione del tunnel carpale, chirurgia dentale, laparoscopia, cataratta) accusino dolore di grado moderato-severo nelle 24-48 ore successive all'intervento.

Esistono diversi protocolli di trattamento farmacologico del dolore post-chirurgico, generalmente basati sull'uso di analgesici periferici appartenenti alla classe dei FANS e/o di analgesici oppioidi.

In particolare la somministrazione di un FANS per via parenterale nel post-operatorio è sufficiente, nella maggior parte dei casi, a



**Figura 8**  
Percentuale di interventi in regime di day surgery sul totale degli interventi chirurgici in vari paesi

garantire un adeguato livello di analgesia post-operatoria ai pazienti sottoposti ad interventi chirurgici o a procedure diagnostiche dolorose eseguibili in day surgery o in ambulatorio. Un esempio non esaustivo degli interventi di chirurgia minore e delle procedure diagnostiche dolorose che richiedono un trattamento analgesico con un FANS per via parenterale è riportato nella tabella 7. Il nuovo analgesico antinfiammatorio parenterale parecoxib è un ottimo candidato a sostituire i FANS attualmente usati per trattare il dolore post-chirurgico in questi pazienti.

Negli ospedali italiani, uno degli analgesici parenterali più utilizzati nel trattamento del dolore post-chirurgico è il ketorolac, un FANS dotato di elevata efficacia analgesica ma particolarmente problematico per l'elevato rischio di reazioni avverse a carico della mucosa gastrointestinale e della funzione piastrinica, come evidenziato da diversi studi e richiamato da avvertenze e limitazioni fatte inserire dal Ministero della Salute nel foglio illustrativo del prodotto.

Lo studio epidemiologico di Traversa et al [27] sulla gastrolesività da FANS, dopo aver analizzato i dati relativi a 600 pazienti con ulcera/erosione e averli confrontati con quelli di 6000 controlli, ha evidenziato che il ketorolac presenta un rischio relativo di lesioni peptiche significativamente superiore agli altri FANS (RR = 4,2).

Menitti et al [28] hanno dimostrato che nei pazienti trattati con ketorolac il rischio di essere ricoverati per ulcera gastroduodenale è 3,4 volte superiore rispetto ai pazienti trattati con gli altri FANS.

In uno studio [29] condotto su un campione di 1,5 milioni di dimissioni ospedaliere, è stato calcolato che l'impatto economico delle reazioni avverse al ketorolac comportava costi di ospedalizzazione superiori del 20% rispetto al costo medio dei pazienti trattati con gli altri FANS.

### Metodologia impiegata

Nel corso della procedura di registrazione del parecoxib, la ditta produttrice, a supporto della contrattazione del prezzo, ha fornito alcune valutazioni circa il possibile impatto economico sul SSN derivante dall'introduzione del parecoxib, in alternativa al ketorolac, nel trattamento parenterale del dolore post-chirurgico nei pazienti sottoposti ad interventi di chirurgia minore gestibili in day surgery.

La valutazione farmacoeconomica è stata attuata secondo la tecnica "minimizzazione dei costi", assumendo l'ipotesi conservativa che non vi siano differenze significative tra l'efficacia analgesica dei due farmaci confrontati. In effetti, alcuni trials clinici hanno dimostrato che la dose parenterale di parecoxib di 40 mg/die ha un'efficacia analgesica almeno uguale a quella parenterale di ketorolac di 30 mg/die.

Nella valutazione farmacoeconomica, prospettata al Ministero della Salute italiano, sono stati stimati e confrontati i costi totali diretti del trattamento analgesico, ossia il costo di acquisto del farmaco ed il costo delle reazioni avverse, associati all'uso parenterale di parecoxib o di ketorolac nel trattamento del dolore post-chirurgico.

La migliore maneggevolezza d'uso e la minore tossicità del parecoxib, rispetto al ketorolac, può consentire significativi risparmi nell'utilizzo delle risorse sanitarie a livello ospedaliero (es. riduzione di giorni di degenza e di costi di trattamento) e, più in generale, a livello del SSN.

Attualmente, la gestione del dolore post-chirurgico nei pazienti sottoposti ad interventi di chirurgia sia maggiore sia minore è ancora troppo spesso inadeguata [17], con conseguenze tutt'altro che trascurabili per il benessere del paziente e per i costi evitabili caricati sull'ospedale e soprattutto sul SSN (ospedalizzazioni prolungate, risorse aggiunte

Interventi chirurgici eseguibili in ambulatorio/ day hospital	Procedure diagnostiche dolorose
Ernia inguinale	Biopsie (escissionali, incisionali, ad ago aspirato)
Artroscopia	Prelievo e analisi liquidi biologici (liquido pleurico, sinoviale, cerebrospinale, pericardico, peritoneale)
Varicectomia	Laringoscopia
Decompressione tunnel carpale	Cistoureteroscopia
Cataratta/glaucoma	Caterizzazioni (uretrali, cardiache)
Estrazioni dentarie	Puntura lombare
Emorroidectomia	Aspirazione del midollo osseo
Laparoscopia ginecologica	
Varicocele	
Tonsillectomia	
Colecistectomia laparoscopica	
Miringotomia	

**Tabella 7**  
Interventi e procedure che richiedono un trattamento antidolorifico

per la gestione degli effetti indesiderati, ricoveri ordinari piuttosto che in day hospital).

Pertanto, la valutazione farmaco-economica, attuata nella prospettiva del SSN, oltre ai costi di trattamento analgesico ha stimato anche il potenziale risparmio derivante dalla trasformazione di una certa percentuale di ricoveri ordinari in ricoveri brevi tipo day-surgery, conseguente ad una più sicura ed efficiente gestione del dolore acuto post-operatorio resa possibile dall'introduzione in terapia del parecoxib.

#### **I costi d'acquisto**

Il prezzo al pubblico del ketorolac iniettabile corrisponde a 1,50 euro per una fiala da 30 mg, a cui va applicato lo sconto obbligatorio del 50% per le forniture ospedaliere. Pertanto, il prezzo di un giorno di terapia parenterale con 30 mg di ketorolac costa 0,75 euro, escludendo i costi per il materiale necessario all'iniezione, che non consideriamo in quanto necessario anche per la somministrazione del parecoxib.

Il prezzo al pubblico proposto dall'azienda per il parecoxib è di 0,325 euro/mg, per cui il costo di un giorno di trattamento (40 mg/die, considerato equivalente a 30 mg/die di ketorolac) sarebbe di 13 euro prezzo al pubblico, che scontato per l'ospedale corrisponderebbe a una spesa giornaliera di 5,5 euro.

Un giorno di terapia con parecoxib, dunque, costa all'ospedale 4,75 euro in più di un giorno di terapia con ketorolac.

In caso di prosecuzione della terapia antalgica al domicilio del paziente, opportunità resa possibile dalla maneggevolezza (possibilità di somministrazione intramuscolare) e

tollerabilità del parecoxib, i costi di acquisto (13 euro/die) graverebbero sul paziente, in quanto il farmaco è attualmente collocato in fascia C, a totale carico dell'assistito.

#### **I costi per la gestione degli effetti indesiderati**

Per stimare i costi associati agli effetti avversi del ketorolac sono stati utilizzati i dati di costo ottenuti in una survey [30] effettuata su un database della Regione Friuli-Venezia-Giulia, in cui sono stati raccolti i dati relativi alle prescrizioni, alle ospedalizzazioni, agli esami diagnostici e ai morti di una popolazione formata da 1,2 milioni di residenti.

Dal database è stata estratta una coorte di pazienti che avessero ricevuto almeno una prescrizione di FANS. Gli outcomes considerati per questo studio consistevano nel numero di interventi medici per disturbi del tratto gastrointestinale superiore conseguenti a terapia con FANS e i relativi costi, attribuiti sulla base della loro sovrapposizione temporale con l'esposizione al FANS.

Il costo medio giornaliero, limitatamente agli eventi gastrointestinali, per paziente trattato con ketorolac è stato di 1,73 euro, mentre per i pazienti che hanno ricevuto altri FANS iniettivi è stato di 0,91 euro.

Il risparmio giornaliero sugli eventi avversi, conseguente alla miglior tollerabilità del parecoxib, potrebbe quindi oscillare da un minimo di 0,82 (1,73 - 0,91) euro, se assumiamo che il costo delle reazioni avverse al parecoxib sia sovrapponibile a quello della media dei FANS tradizionali, a un massimo di 1,73 euro,

DRG	N. ricoveri ordinari (% sul totale)	N. ricoveri in DH (% sul totale)	Costo totale (euro) ricoveri ordinari (% sul totale)	Costo totale (euro) ricoveri in DH (% sul totale)
160 (Intervento per ernie, eccetto inguinale e femorale, non complicate)	21.141 (90,7)	2.163 (9,3)	50.541.365 (96,3)	1.941.508 (3,7)
187 (Estrazioni e riparazioni dentali)	16.059 (57,3)	11.981 (42,7)	26.598.200 (85,7)	4.448.904 (14,3)
222 (Intervento sul ginocchio in artroscopia, non complicato)	108.510 (87,5)	15.566 (12,5)	298.641.222 (92,8)	23.000.010 (7,2)
232 (Artroscopia)	29.420 (86,4)	4.646 (13,6)	58.132.743 (92,1)	5.017.261 (7,9)
364 (Dilatazione e raschiamento, no neoplasie maligne)	70.167 (62,4)	42.330 (37,6)	103.134.263 (76,5)	31.633.632 (23,5)

**Tabella 8**

*Numerosità, tipologia di ricovero e costi totali di DRG "a rischio di inappropriatelyzza*

se assumiamo invece che il nuovo farmaco sia privo di reazioni avverse gravi, capaci di indurre significativi aumenti dei costi sanitari.

Il tipo di dati analizzati nello studio in questione non permette di stimare il costo degli effetti avversi per paziente, o per operazione chirurgica, ma è ragionevole presupporre che la durata dell'ospedalizzazione, e quindi del numero di giorni in cui questi costi gravano sul SSN, sia mediamente superiore ad uno, per cui tale risparmio va moltiplicato per la durata, presumibilmente variabile a seconda del tipo di intervento per cui è richiesta l'analgesia.

### ***Stima dei risparmi potenziali conseguenti alla miglior gestione del dolore post-operatorio***

Per quanto riguarda i potenziali risparmi dovuti ad una possibile gestione di alcuni pazienti in day hospital, invece che in regime di ricovero ordinario, attraverso l'adeguato trattamento del dolore post-operatorio con parecoxib, da iniziare in ospedale e da continuare a domicilio, sono stati presi in considerazione i dati del Ministero della Sanità riguardanti le ospedalizzazioni del 1999.

In tabella 8 sono riportati i dati di numerosità, tipologia di ricovero e costi totali associati a cinque DRG, facenti parte dell'elenco del ministero di DRG "a rischio di inappropriatazza", per i quali è stato stimato essere possibile lo spostamento di alcuni pazienti dal regime di degenza ordinaria al day hospital, grazie all'efficacia e alla tollerabilità di parecoxib.

L'eventuale risparmio per il SSN derivante dallo switch dalla degenza ordinaria al day hospital è stata valutata, per ogni DRG considerato, come nel seguente esempio:

Esempio: DRG 187 – Estrazioni e riparazioni dentali

Il rimborso per la degenza ordinaria è di 1656,28 euro, contro 371,33 euro per il DH, la differenza risulta quindi di 1284,95 euro.

Considerando che nel 1999 16.058 pazienti sono stati sottoposti ad intervento in regime di ricovero ordinario, se anche solo l'1% (161) di essi venisse trattato in regime di DH e proseguisse la terapia a domicilio grazie alla terapia con parecoxib, il potenziale risparmio per il SSN sarebbe di  $161 * 1.284,95 = 206.343$  euro/anno.

Adottando la metodologia di calcolo sopra esemplificata per la stima del risparmio legato alla razionalizzazione dei ricoveri relativi al DRG 187 per 7 DRG dalle caratteristiche compatibili con l'approccio in day hospital (estr. e

rip. dentale, interventi sul ginocchio, artroscopia, affezioni mediche del dorso, dilatazione e raschiamenti, conizzazione) è stato stimato che lo switch dal regime di ricovero ordinario alla gestione in DH di solo l'1% (n. = 715) dei pazienti trattati con parecoxib porterebbe ad un risparmio totale per il SSN di 723.320 euro nel primo anno, che suddiviso sul totale della popolazione da trattare, corrispondente a 71.500 pazienti, comporterebbe un risparmio di 10,12 euro per paziente trattato.

### **CONCLUSIONI**

Parecoxib sodico è un farmaco dotato di azione analgesica, indicato nel trattamento del dolore acuto post-operatorio. Studi clinici hanno dimostrato che una dose di 40 mg, somministrata per via intramuscolare o endovenosa, è efficace e ben tollerata. Parecoxib è il primo inibitore selettivo della COX-2 che sia disponibile per la somministrazione parenterale.

Al momento attuale, i farmaci più utilizzati per la gestione di questo tipo di dolore sono i FANS tradizionali, in particolar modo il ketorolac, il cui beneficio terapeutico è ridotto dalla frequente induzione di effetti collaterali sfavorevoli a carico del tratto gastroenterico. Negli studi clinici registrativi parecoxib (20-40 mg/die) ha dimostrato un'efficacia almeno paragonabile a ketorolac (30-60 mg/die), senza evidenza di eventi avversi a carico della mucosa del tratto gastroenterico superiore o delle piastrine. Si tratta pertanto di un farmaco maneggevole, efficace e sicuro, il che consente di immaginare un suo utilizzo anche per interventi ambulatoriali.

Sulla base di questi dati clinici, abbiamo sviluppato alcune considerazioni di ordine farmacoeconomico. L'utilizzo del parecoxib potrebbe risultare conveniente per l'ospedale, nonostante il maggior prezzo di acquisizione (ancora da stabilire in maniera definitiva), soprattutto perché permetterebbe di ridurre la durata media delle degenze nei reparti di chirurgia grazie alla mancanza di effetti collaterali gastrointestinali, che impongono un prolungamento dell'ospedalizzazione per molti pazienti trattati con i FANS.

Inoltre, l'introduzione del parecoxib porterebbe un vantaggio economico anche per il SSN, in quanto le sue caratteristiche di sicurezza permetterebbero di spostare una parte dei pazienti chirurgici, oggi prevalentemente trattati in regime di ricovero ordinario anche per interventi di modesta gravità, ad un regime di day hospital, con il doppio vantaggio della riduzione del rimborso e dell'aumento dell'efficienza ospedaliera.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 Smith CJ, Zhang Y, Koboldt CM, Muhammad J, Zweifel BS, Shaffer A, Talley JJ, Masferrer JL, Seibert K, Isakson PC. *Pharmacological analysis of cyclooxygenase-1 in inflammation*. Proc Natl Acad Sci U S A. 1998 Oct 27;95(22):13313-8
- 2 Samad TA, Moore KA, Saperstein A, Billet S, Allchorne A, Poole S, Bonventre JV, Woolf CJ *Interleukin-1beta-mediated induction of Cox-2 in the CNS contributes to inflammatory pain hypersensitivity*. Nature. 2001 Mar 22;410(6827):471-5.
- 3 Daniels SE, Grossman EH, Kuss ME, Talwalker S, Hubbard RC. *A double-blind, randomized comparison of intramuscularly and intravenously administered parecoxib sodium versus ketorolac and placebo in a post-oral surgery pain model*. Clin Ther. 2001 Jul;23(7):1018-31.
- 4 *Integrated clinical and statistical report for a double-blind, placebo controlled, comparison of the analgesic activity of SC-69124A 20 mg IM, SC-69124A 20 mg IV, SC-65872 20 mg PO, ketorolac 30 mg IV, tramadol 100 mg PO, ibuprofen 400 mg PO and placebo in a postsurgical dental pain model*. G.D. Searle & Co., Data on file.
- 5 *Final report for a single dose, double-blind, placebo controlled comparison of the analgesic activity of intravenously administered SC-69124A 20 mg, SC-69124A 40 mg, ketorolac 30 mg, morphine 4 mg, and placebo in post orthopedic surgery patients*. G.D. Searle & Co., Data on file.
- 6 *Final report for a double-blind, placebo controlled comparison of the analgesic activity of SC-69124A 20 mg IV, SC-69124A 40 mg IV, ketorolac 15 mg IV, morphine 4 mg IV, and placebo in post total hip replacement surgical patients*. G.D. Searle & Co., Data on file.
- 7 *Revised final report for a double-blind, randomized, placebo- and active controlled single dose study of the analgesic activity of intravenously administered SC-69124A 20 mg, SC-69124A 40 mg, ketorolac 30 mg and morphine 4 mg in post general surgery patients*. G.D. Searle & Co., Data on file.
- 8 Bikhazi GB et al. *Parecoxib sodium effectively treats post-laparotomy pain* Fertil Steril 2001; 76(3, Suppl 3): S272-3.
- 9 Wender RH et al. *Parecoxib sodium demonstrates opioid sparing effects in post-laparotomy surgical patients*. Fertil Steril 2001; 76(3, Suppl 3): S218-9.
- 10 *Final report for a double-blind, placebo controlled evaluation of the analgesic activity of parecoxib sodium 20 mg IV and parecoxib sodium 40 mg IV administered pre-operatively in a postsurgical orthopedic pain model*. G.D. Searle & Co., Data on file
- 11 Desjardins PJ et al. *The injectable cyclooxygenase-2-specific inhibitor parecoxib sodium has analgesic efficacy when administered preoperatively*. Anesth Analg. 2001 Sep;93(3):721-7.
- 12 *Revised report for a placebo controlled study, to compare the effects of intravenous administration of SC-69124A 20 mg BID and ketorolac 30 mg QID with orally administered naproxen 500 mg BID on the upper gastrointestinal mucosa in healthy subjects*. G.D. Searle & Co., Data on file.
- 13 Harris SI et al. *Upper gastrointestinal safety evaluation of parecoxib sodium, a new parenteral cyclooxygenase-2-specific inhibitor, compared with ketorolac, naproxen, and placebo*. Clin Ther. 2001 Sep;23(9):1422-8.
- 14 Harris SI et al. *Parecoxib sodium, an injectable COX-2-specific inhibitor, shows improved upper gastrointestinal safety compared with ketorolac*. Ann Emerg Med 2001; 38(4,Suppl):S37.
- 15 Stolz RR et al. *Upper GI mucosal effects of parecoxib sodium in healthy elderly subjects*. Am J Gastroenterol 2002 Jan;97(1):65-71.
- 16 RCP autorizzato: *SC-69124A 20 mg BID and ketorolac 30 mg QID with orally administered naproxen 500 mg BID on the upper gastrointestinal mucosa in healthy subjects*. G.D. Searle & Co., Data on file.
- 17 Visentin M, Trentin L, de Marco R, Zanolin E. *Knowledge and attitudes of Italian medical staff towards the approach and treatment of patients in pain*. J Pain Symptom Manage. 2001 Nov;22(5):925-30.
- 18 *Integrated clinical and statistical report for a double-blind, placebo controlled comparison of the analgesic activity of SC-69124A 20 mg IM, SC-69124A 20 mg IV, SC-65872 20 mg PO, ketorolac 30 mg IV, tramadol 100 mg PO, ibuprofen 400 mg PO and placebo in postsurgical dental pain model*. G.D. Searle & Co., Data on file
- 19 *Investigator brochure for parecoxib sodium, a new parenteral inhibitor of cyclooxygenase-2* Forth Edition, March 2001.
- 20 Ibrahim A, Park S, Feldman J, Karim A, Kharasch ED. *Effects of parecoxib, a parenteral COX-2-specific inhibitor, on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol*. Anesthesiology. 2002 Jan;96(1):88-95.
- 21 Ibrahim A, Karim A, Feldman J, Kharasch E. *The influence of parecoxib, a parenteral cyclooxygenase-2 specific inhibitor, on the pharmacokinetics and clinical effects of midazolam*. Anesth Analg. 2002 Sep;95(3):667-73
- 22 *Revised report for a double-blind, randomized, balanced cross-over, placebo controlled study to assess the effect of parecoxib sodium on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of alfentanil and fentanyl*. G.D. Searle & Co., Data on file
- 23 Karim A and Bradford DQJ *The COX-2 specific inhibitor parecoxib sodium does not affect warfarin pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters*. Ann Emerg Med 2001; 38(4,Suppl):S37.
- 24 Wetchler BV. *Outpatient anesthesia*. In: Barash PJ ed. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia JB Lippincott 1992: 1389-1416.
- 25 De Lathouwer C, Poullier JP. *How much ambulatory surgery in the World in 1996-1997 and trends?* Ambul. Surg.. 2000 Oct 1;8(4):191-210.
- 26 Svensson I, Sjostrom B, Haljamae H. *Assessment of pain experiences after elective surgery*. J Pain Symptom Manage. 2000 Sep;20(3):193-201.
- 27 Traversa G et al. *Gastrointestinal toxicity of different nonsteroidal antiinflammatory drugs*. Epidemiology. 1995 Jan;6(1):49-54.
- 28 Menniti-Ippolito F et al. *Ketorolac use in outpatients and gastrointestinal hospitalization: a comparison with other non-steroidal anti-inflammatory drugs in Italy*. Eur J Clin Pharmacol. 1998 Jul;54(5):393-7.
- 29 Chen C et al *Characteristics of parenteral ketorolac in the surgical population*. Abstract presented at the meeting of the American Pain Society, 2000.
- 30 Sturkenboom MC et al. *The iatrogenic costs of NSAID therapy: a population study*. Arthritis Rheum. 2002 Apr 15;47(2):132