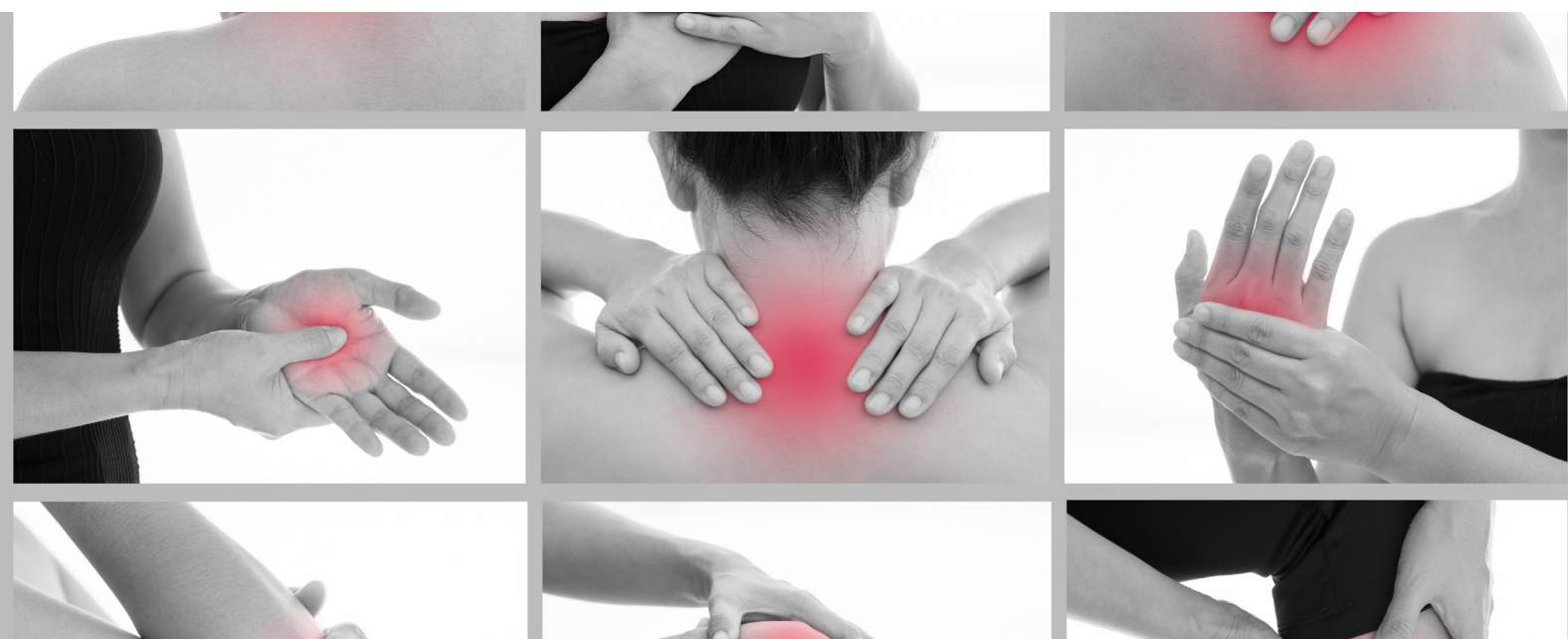




L'etoricoxib nella terapia del dolore acuto muscoloscheletrico

Giovanni Iolascon, Federica Tomaino, Antimo Moretti

Dipartimento Multidisciplinare di Specialità Medico-Chirurgiche e Odontoiatriche, Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli"



Riassunto

Il dolore muscoloscheletrico è la tipologia di dolore con maggiore prevalenza e spesso con delle conseguenze disabilitanti, la cui gestione è molto comune nella pratica clinica del medico di medicina generale (MMG), soprattutto se si tratta di dolore acuto. La terapia del dolore muscoloscheletrico acuto dovrebbe tener conto sia dei meccanismi fisiopatologici alla base del sintomo, in genere nocicettivi e infiammatori, sia dell'impatto del dolore sulle limitazioni funzionali, sulla condizione lavorativa e sulla qualità della vita del paziente, attraverso un approccio biopsicosociale e multimodale che includa interventi farmacologici e non farmacologici. La farmacoterapia è una pietra angolare della gestione del dolore muscoloscheletrico acuto e include soprattutto l'utilizzo degli antinfiammatori non steroidei (FANS), che agiscono in particolare sulle vie biologiche alla base della nocicezione e dell'infiammazione. Sia i FANS tradizionali, sia gli inibitori selettivi per la ciclossigenasi 2 (COX-2)

(COXIB) sono comunemente raccomandati come prima linea di trattamento per le condizioni dolorose dell'apparato muscoloscheletrico – sia acute che croniche – più comuni. Tra i FANS, l'etoricoxib ha la più elevata selettività per la COX-2, agisce entro pochi minuti e viene prescritto in monodose giornaliera grazie alla lunga emivita. Oltre al convincente profilo di sicurezza, i benefici clinici dell'etoricoxib sono testimoniati da evidenze di elevata qualità metodologica per il trattamento non solo delle comuni forme di dolore muscoloscheletrico acuto e cronico, ma anche del dolore in corso di malattie reumatiche infiammatorie, quali l'artrite reumatoide, la spondilite anchilopoietica e l'artrite gottosa, oltre che per il dolore acuto post-chirurgico.

Parole chiave: dolore acuto, dolore infiammatorio, dolore muscoloscheletrico, FANS, COXIB.

Il dolore muscoloscheletrico è un dolore acuto o cronico che colpisce le ossa, i muscoli, le articolazioni, i legamenti, i tendini e/o i relativi tessuti molli ed è una condizione comune nella pratica clinica del medico di medicina generale (MMG) ¹. Secondo l'Associazione Internazionale per lo Studio del Dolore (IASP) più persone sperimentano il dolore muscoloscheletrico rispetto a qualsiasi altro tipo di dolore ². Complessivamente, le condizioni patologiche caratterizzate dal dolore muscoloscheletrico sono quelle che in maggiore percentuale causano la disabilità della persona in tutto il mondo. Esse includono, in ordine di prevalenza e a prescindere dall'età, la lombalgia, che colpisce circa il 7,5% della popolazione globale, seguita da cervicalgia e spalla dolorosa (6,1%) e dalla gonalgia. Il pattern di distribuzione del dolore muscoloscheletrico varia notevolmente in base all'età e al sesso, con una maggiore prevalenza della gonalgia nell'età senile, probabilmente a causa della degenerazione articolare età-correlata, della sarcopenia e di uno stile di vita sedentario. Tuttavia, il dolore muscoloscheletrico può colpire tutte le età e si stima che nella popolazione pediatrica, adolescenziale e giovane adulta esso sia responsabile di oltre tre milioni di visite all'anno.

Dal punto di vista classificativo, il dolore muscoloscheletrico può essere distinto, secondo dei criteri temporali, in acuto, persistente e cronico.

Il dolore acuto è da considerare un sintomo che inizia improvvisamente, spesso in modo intenso, e che funge da segnale di avvertimento di pericolo per il corpo. Esso è causato da malattie, traumi o procedure mediche dolorose, inclusi gli interventi chirurgici, e generalmente dura da pochi minuti a meno di quattro settimane. Si tratta, pertanto, di un sintomo di per sé positivo, perché finalizzato alla sopravvivenza dell'individuo, e che di solito si risolve ogni volta che il processo patologico causale viene trattato fino alla guarigione ³. D'altro canto, il dolore acuto ha un significativo impatto in termini di sequele fisiopatologiche verso la cronicizzazione, inclusi i comportamenti maladattativi, con oltre il 25% dei pazienti con dolore acuto muscoloscheletrico che progredisce verso il dolore cronico e verso la conseguente disabilità a lungo termine ⁴.

Nella classificazione temporale il dolore acuto, del quale si riesce a identificare una causa generante, può talvolta durare oltre le quattro settimane e, in tal caso, viene definito dolore acuto persistente, mentre il dolore che permane o che ricorre per oltre tre mesi viene identificato come dolore cronico. L'80% degli accessi all'ambulatorio del MMG per il dolore acuto riguarda un disturbo dell'apparato muscoloscheletrico – tra cui distorsioni, contusioni e lesioni miotendinee ^{5,6} – o riacutizzazioni flogistiche di artropatie croniche (es. artrosi).

Nella gestione del dolore muscoloscheletrico la diagnosi può essere insidiosa, perché spesso è difficile correlare i meccanismi fisiopatologici all'esperienza individuale del dolore. In questo contesto, oltre a un approccio meccanicistico, un approccio biopsicosociale, multidisciplinare e multimodale (cioè farmacologico e non farmacologico) è solitamente appropriato nella maggior parte delle malattie dolorose dell'apparato muscoloscheletrico ⁷.

L'approccio meccanicistico si basa sull'identificazione del meccanismo alla base della causa del dolore (es. nocicettivo, misto, ecc.), per intraprendere una terapia mirata (Tab. 1). Questo approccio

deve essere integrato con quello biopsicosociale, che dovrebbe considerare l'impatto della malattia sul paziente in termini di disabilità, di cambiamenti nella condizione lavorativa e di qualità della vita, al fine di personalizzare il trattamento e di soddisfare le esigenze del paziente.

Tabella 1. Approccio meccanicistico al dolore acuto muscoloscheletrico: efficacia della terapia farmacologica sulle componenti del dolore.

	Paracetamolo	FANS tradizionali	Etoricoxib	Oppioidi deboli	Oppioidi forti
Componente nocicettiva meccanica	++	+++	+++	+++	+++
Componente nocicettiva infiammatoria	+	+++	+++	++	++
Componente neuropatica	+	+	++	-	-

La terapia farmacologica è una pietra angolare della gestione del dolore muscoloscheletrico ⁸. Nella scelta della terapia analgesica per le diverse condizioni dolorose, tra cui i disturbi muscoloscheletrici, l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha inizialmente proposto una scala a tre gradini, recentemente modificata in quattro gradini, basata sull'intensità del sintomo percepito dal paziente ⁹. Gli analgesici dovrebbero essere assunti mediante la via di somministrazione più semplice, alla minima dose efficace e per il minor tempo possibile, al fine di ridurre al minimo gli effetti collaterali, e considerando lo stato di salute del paziente e le sue comorbidità. Il primo passo prevede l'utilizzo di analgesici non oppioidi, inclusi gli antinfiammatori non steroidei (FANS); il secondo step prevede la combinazione di oppioidi deboli con i farmaci del primo step; dalla terza fase si raccomanda l'introduzione di interventi minimamente invasivi (es. infiltrazioni intrarticolari); l'ultimo passaggio prevede l'uso di oppioidi forti. È possibile passare da un gradino all'altro, a seconda dell'intensità del dolore, durante il decorso della malattia. D'altro canto, l'approccio a gradini ha il limite di considerare la sola intensità del dolore per la scelta terapeutica, non tenendo conto degli aspetti patogenetici né di quelli biopsicosociali che caratterizzano il dolore muscoloscheletrico e che dovrebbero, invece, guidare le strategie di trattamento.

L'intensità del dolore acuto si modifica secondo i processi infiammatori, le fasi di riparazione tissutale e il movimento. Il dolore acuto è innescato da uno stimolo lesivo di varia natura per l'attivazione di specifici recettori (es. meccanici, chimici o termici). Secondo la IASP, il dolore acuto può essere classificato in nocicettivo, per la stimolazione di recettori ad alta soglia e a rapida conduzione (nocicettori), che è di breve durata, e in infiammatorio, prolungato e caratterizzato dalla sensitizzazione (innesco dell'impulso nocicettivo a soglie di stimolazione più basse) dei nocicettori localizzati sia nel sito di lesione sia nei tessuti adiacenti, a causa del rilascio di mediatori della flogosi sia dai tessuti danneggiati sia dai nocicettori stessi ¹⁰. È possibile – e spesso avviene – che il dolore muscoloscheletrico acuto abbia anche una componente neuropatica, patogeneticamente correlata ad un danno neurologico periferico che si verifica entro 30 giorni dopo un evento scatenante. In alcuni casi si può parlare di dolore neuropatico persistente post-traumatico. È necessario quindi tenere conto in un appropriato approccio terapeutico anche di questa componente ¹¹.

I FANS sono un'ampia classe di farmaci che inibiscono l'enzima ciclossigenasi (COX), che catalizza il metabolismo dell'acido arachidonico producendo i prostanoidei, sostanze coinvolte nel processo infiammatorio. Questi farmaci hanno una diversa selettività per le isoforme COX 1 e 2 e sono gravati da effetti collaterali gastrointestinali (GI), cardiovascolari (CV) e renali e da potenziali interazioni farmacologiche. L'inibizione selettiva per la COX-2 (COXIB) si traduce in un minor numero di effetti collaterali GI, ma con lo stesso rischio CV degli altri FANS se utilizzati a lungo termine.

Sia i FANS tradizionali che i COXIB sono indicati per il dolore nocicettivo¹². Questi farmaci sono comunemente raccomandati come prima linea di trattamento per le condizioni dolorose dell'apparato muscoloscheletrico sia acute che croniche, incluse l'osteoartrosi (OA), sia del ginocchio sia di altre articolazioni, e la lombalgia. Gli eventi avversi GI dei FANS, come la dispepsia, il rischio di sanguinamento o lo sviluppo di ulcere GI, sono principalmente attribuibili all'inibizione della COX-1. L'uso concomitante di inibitori di pompa protonica o bloccanti del recettore H2 è comunemente raccomandato nei pazienti a rischio di eventi avversi GI. Tuttavia, alcuni FANS sembrano avere un profilo di rischio GI migliore rispetto ad altri, insieme a un'efficacia comparabile. Infine, i FANS aumentano il rischio di eventi CV, come l'infarto miocardico o cerebrovascolare, specialmente nei pazienti con una storia positiva di tali eventi o che ricevono acido acetilsalicilico per la prevenzione delle malattie CV¹³.

Tra i COXIB, l'etoricoxib è ad oggi la molecola con la più elevata selettività per COX-2 disponibile sul mercato (Fig. 1)¹⁴.

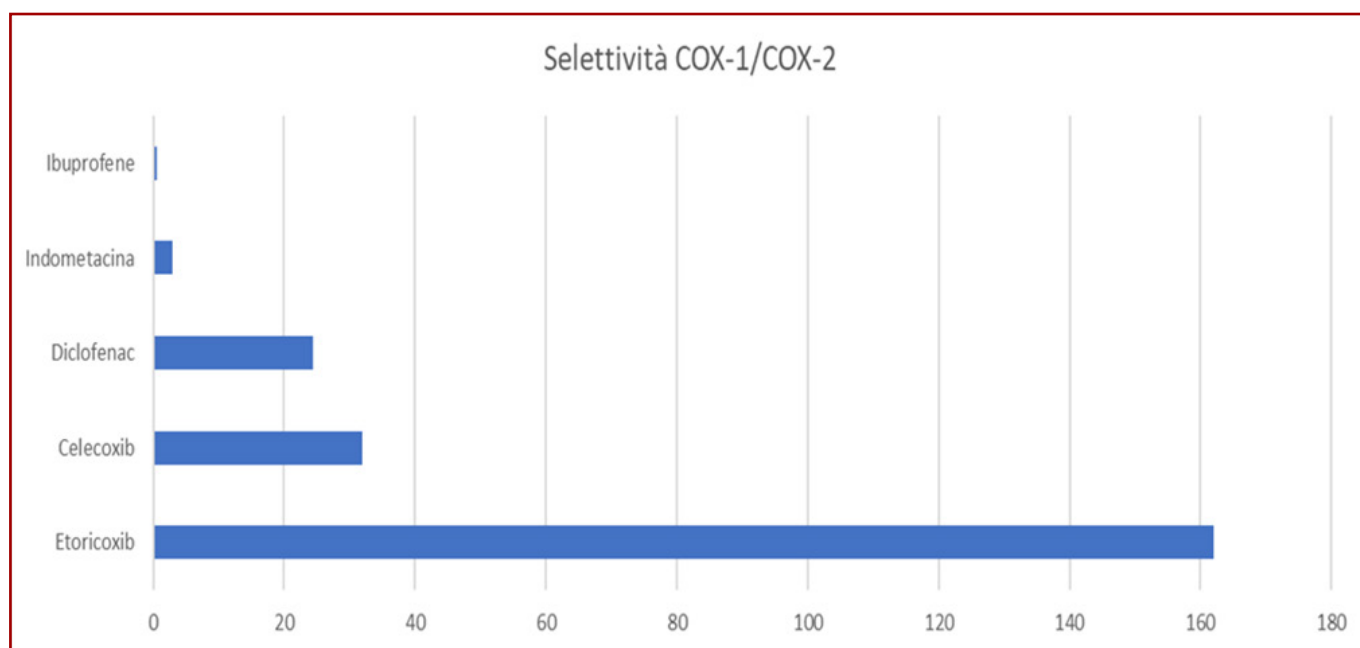


Figura 1. Profilo di selettività, intesa come il rapporto tra le concentrazioni di farmaco necessarie a inibire l'attività degli isoenzimi del 50% (COX-1/COX-2 IC_{50}), dei FANS più comunemente utilizzati nella pratica clinica. Un livello più alto corrisponde ad una maggiore selettività per l'inibizione dell'attività della COX-2.

Dopo la somministrazione per via orale, l'etoricoxib è rapidamente e completamente assorbito, con un'azione piuttosto rapida (in minuti) e un'emivita di circa 22 ore, consentendo così la somministrazione in monodose giornaliera. Oltre alle classiche indicazioni dei FANS, l'etoricoxib è indicato in molte forme di dolore muscoloscheletrico, incluse le forme reumatiche infiammatorie come l'artrite reumatoide, la spondilite anchilosante e l'artrite gottosa, e nel dolore post-chirurgico. In una panoramica di metanalisi di elevata qualità metodologica (*Cochrane*), che ha valutato l'efficacia di una singola

dose di analgesici orali sul dolore acuto post-chirurgico, il *number needed to treat* (NNT) per la riduzione dell'intensità del dolore di almeno il 50% per l'etoricoxib alla dose 120 mg/die era 1,8 (1,7 to 2,0), con un effetto mantenuto fino a 20 ore, testimoniando un'analgesia estremamente efficace e duratura, senza incrementare in modo significativo il rischio di sanguinamento o di anemizzazione perioperatorio ¹⁵.

In una recente metanalisi che ha comparato i FANS tradizionali e i COXIB nel trattamento dei pazienti con artrite gottosa, l'etoricoxib ha dimostrato di apportare dei maggiori benefici in termini di tasso di risposta analgesica anche rispetto agli altri COXIB ¹⁶. Nei pazienti con spondilite anchilopoietica, uno studio randomizzato controllato (RCT) versus naprossene ha valutato l'efficacia di due dosaggi di etoricoxib (60 e 90 mg) sul dolore vertebrale correlato alla patologia, dimostrando la non inferiorità di queste posologie rispetto al FANS tradizionale ¹⁷. Inoltre, nei pazienti con spondilite anchilosante refrattari al trattamento con i FANS tradizionali, l'etoricoxib ha apportato dei significativi miglioramenti del quadro clinico in almeno un terzo dei pazienti ¹⁸. Infine, una metanalisi sembra suggerire che l'etoricoxib sia superiore agli altri FANS, sia tradizionali sia COXIB, nel controllo del dolore in questa popolazione ¹⁹. In un RCT che ha incluso pazienti con artrite reumatoide, gli stessi dosaggi di etoricoxib sono stati confrontati con placebo, dimostrando una superiorità per entrambe le posologie in termini di riduzione dell'attività di malattia e un profilo di sicurezza simile sia per la dose di 60 mg sia per quella di 90 mg ²⁰. Inoltre, nella stessa popolazione, sembra che l'uso dell'etoricoxib apporti un beneficio aggiuntivo dose-dipendente in termini di analgesia anche nei pazienti in trattamento con farmaci biologici modificanti la malattia (bDMARD) o con i corticosteroidi ²¹.

Nei pazienti con gonartrosi, un RCT ha dimostrato che l'etoricoxib, alla dose di 60 mg/die per due settimane, ha significativamente ridotto il dolore (-30,7%) e l'iperalgia (-32,6%) e ha migliorato la funzione articolare (+28,4%) rispetto al placebo ²².

In conclusione, nella gestione del dolore acuto di natura muscoloscheletrica si impongono alcuni principi fondamentali: coniugare l'efficacia del farmaco sull'intensità del sintomo all'efficacia sulle componenti biopsicosociali che caratterizzano la condizione clinica; optare per un farmaco potente ma per un periodo di trattamento limitato, in modo da evitare i potenziali eventi avversi; preferire un medicamento che agisca contemporaneamente sulle differenti componenti del dolore acuto muscoloscheletrico (nocicettiva meccanica, nocicettiva infiammatoria, neuropatica). L'etoricoxib, l'inibitore delle COX-2 a maggiore selettività, risponde pienamente a questi requisiti e, pertanto, ha le potenzialità per rappresentare un farmaco *frontline* per il dolore acuto muscoloscheletrico, incluse le riacutizzazioni in corso di malattie muscoloscheletriche croniche.

Bibliografia

1. Gerstman B, Chou K, Burke L. Musculoskeletal Pain. In: Pangarkar S, Pham QG, Eapen BC, editors. Pain Care Essentials and Innovations. Elsevier; 2021. pp. 73-89.
2. <https://www.iasp-pain.org/advocacy/global-year/musculoskeletal-pain/>
3. <https://www.iasp-pain.org/advocacy/global-year/acute-pain/>
4. Kent ML, Tighe PJ, Belfer I, et al. The ACTION-APS-AAPM Pain Taxonomy (AAAPT) Multidimensional Approach to Classifying Acute Pain Conditions. J Pain 2017;18:479-489. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2017.02.421>
5. United States Bone and Joint Initiative. The burden of musculoskeletal diseases in the United States. 3rd ed. 2014. www.boneandjointburden.org
6. Busse JW, Sadeghirad B, Oparin Y, et al. Management of acute pain from non-low back, musculoskeletal injuries. A systematic review and network meta-analysis of randomized trials. Ann Intern Med 2020;173:730-738. <https://doi.org/10.7326/M19-3601>
7. El-Tallawy SN, Nalamasu R, Salem GI, et al. Management of Musculoskeletal Pain: An Update with Emphasis on Chronic Musculoskeletal Pain. Pain Ther 2021;10:181-209. <https://doi.org/10.1007/s40122-021-00235-2>
8. Qaseem A, McLean RM, O'Gurek D, et al. Nonpharmacologic and Pharmacologic Management of Acute Pain From Non-Low Back, Musculoskeletal Injuries in Adults: A Clinical Guideline From the American College of Physicians and American Academy of Family Physicians. Ann Intern Med 2020;173:739-748. <https://doi.org/10.7326/M19-3602>
9. Yang J, Bauer BA, Wahner-Roedler DL, et al. The Modified WHO Analgesic Ladder: Is It Appropriate for Chronic Non-Cancer Pain? J Pain Res 2020;13:411-417. <https://doi.org/10.2147/JPR.S244173>
10. Raja SN, Carr DB, Cohen M, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts,

- challenges, and compromises. *Pain* 2020;161:1976-1982. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001939>
11. Doshi TL, Dworkin RH, Polomano RC, et al. AAAPT Diagnostic Criteria for Acute Neuropathic Pain. *Pain Med* 2021;22:616-636. <https://doi.org/10.1093/pm/pnaa407>
 12. Mendlik MT, Uritsky TJ. Treatment of Neuropathic Pain. *Curr Treat Options Neurol* 2015;17:50. <https://doi.org/10.1007/s11940-015-0381-2>
 13. Scarpignato C, Lanas A, Blandizzi C, et al. Safe prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with osteoarthritis--an expert consensus addressing benefits as well as gastrointestinal and cardiovascular risks. *BMC Med* 2015;13:55. <https://doi.org/10.1186/s12916-015-0285-8>
 14. Patrignani P, Tacconelli S, Capone ML. Risk management profile of etoricoxib: an example of personalized medicine. *Ther Clin Risk Manag* 2008;4:983-997. <https://doi.org/10.2147/tcrm.s3209>
 15. Moore RA, Derry S, Aldington D, et al. Single dose oral analgesics for acute postoperative pain in adults - an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2015:CD008659. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008659.pub3>
 16. Li M, Yu C, Zeng X. Comparative efficacy of traditional non-selective NSAIDs and selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors in patients with acute gout: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2020;10:e036748. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-036748>. Erratum in: *BMJ Open* 2020;10:e036748corr1.
 17. Balazcs E, Sieper J, Bickham K, et al. A randomized, clinical trial to assess the relative efficacy and tolerability of two doses of etoricoxib versus naproxen in patients with ankylosing spondylitis. *BMC Musculoskelet Disord* 2016;17:426. <https://doi.org/10.1186/s12891-016-1275-5>
 18. Gratacós J, Moreno Martínez-Losa M, Font P, et al. Etoricoxib in ankylosing spondylitis: is there a role for active patients refractory to traditional NSAIDs? *Clin Exp Rheumatol* 2016;34:94-99.
 19. Wang R, Dasgupta A, Ward MM. Comparative efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs in ankylosing spondylitis: a Bayesian network meta-analysis of clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1152-1160. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207677>
 20. Bickham K, Kivitz AJ, Mehta A, et al. Evaluation of two doses of etoricoxib, a COX-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID), in the treatment of Rheumatoid Arthritis in a double-blind, randomized controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord* 2016;17:331. <https://doi.org/10.1186/s12891-016-1170-0>
 21. Kvien TK, Greenwald M, Peloso PM, et al. Do COX-2 inhibitors provide additional pain relief and anti-inflammatory effects in patients with rheumatoid arthritis who are on biological disease-modifying anti-rheumatic drugs and/or corticosteroids? Post-hoc analyses from a randomized clinical trial with etoricoxib. *BMC Musculoskelet Disord* 2015;16:26. <https://doi.org/10.1186/s12891-015-0468-7>
 22. Moss P, Benson HAE, Will R, et al. Fourteen days of etoricoxib 60 mg improves pain, hyperalgesia and physical function in individuals with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage* 2017;25:1781-1791. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2017.07.009>

© Copyright by Pacini Editore Srl

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>