

L'USO APPROPRIATO DELLA TERAPIA ANTI-INFIAMMATORIA NELL'OSTEOARTROSI: IDENTIFICARE IL PAZIENTE

Appropriate use of anti-inflammatory treatment in osteoarthritis: identify the patient

RIASSUNTO

I farmaci anti-infiammatori, che includono gli inibitori selettivi della ciclossigenasi 2 (COXIB) e i FANS tradizionali, sono ampiamente usati per il trattamento del dolore e delle malattie reumatologiche, in particolare l'artrosi. Dal punto di vista farmacologico, i COXIB sono caratterizzati dall'inibizione dell'isoenzima 2 della ciclo-ossigenasi, mentre i FANS tradizionali agiscono mediante l'inibizione di entrambi gli isoenzimi (COX-1 e COX-2). L'uso della terapia anti-infiammatoria (FANS tradizionali e COXIB) è risultato associato ad un incremento della tossicità cardiovascolare soprattutto nei soggetti con malattia cardiovascolare preesistente. La tossicità cardiaca associata all'uso degli anti-infiammatori potrebbe essere dovuta alla inibizione della sintesi della prostaciclina, allo stress ossidativo, all'incremento della pressione arteriosa e al peggioramento della funzione endoteliale. I FANS tradizionali determinano anche un aumento del rischio di eventi collaterali a livello gastrointestinale. I COXIB sono stati specificatamente progettati per il loro minore potenziale gastrolesivo rispetto ai FANS non selettivi. In questo lavoro affrontiamo le problematiche terapeutiche dei pazienti affetti da artrosi con concomitanti patologie gastrointestinali e cardiovascolari con particolare attenzione alla sicurezza nel periodo perioperatorio e nei pazienti con terapia concomitante con aspirina.

Parole chiave: osteoartrite, FANS, COXIB, sicurezza gastrointestinale, sicurezza cardiovascolare

SUMMARY

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), including selective cyclooxygenase-2 inhibitors (COXIBs) and traditional NSAIDs (tNSAIDs), have been widely used for the treatment of pain and rheumatic diseases, particularly osteoarthritis. Pharmacologically, the coxibs are characterized by selectively inhibiting the COX-2 isoenzyme, whereas the tNSAIDs had their effect through inhibiting both COX isoenzyme (COX-1 and COX-2). The use of NSAIDs (tNSAIDs and COXIBs) has been linked to increased cardiovascular toxicity mostly in patients with established cardiovascular disease. The cardiotoxicity associated with use of NSAIDs might be due to inhibition of prostacyclin synthesis, oxidative stress, increase in blood pressure and impaired endothelial function. tNSAIDs have been also associated with an increased risk of serious gastrointestinal side effects. The COXIBs were specifically designed to lower associated risk of gastrointestinal toxicity compared with the older nonselective NSAIDs. In this article we presented the therapeutic issues of osteoarthritis patients with gastrointestinal and cardiovascular disease with regard to safety in peri-operative period and to concomitant aspirin therapy.

Key words: osteoarthritis, NSAIDs, COXIB, gastrointestinal safety, cardiovascular safety

O. VIAPIANA*, C.L. ROMANÒ**

**Unità di Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Università di Verona, Verona;*

*** Istituto Ortopedico I.R.C.C.S. Galeazzi, Reparto C.R.I.O., Milano*

Indirizzo per la corrispondenza:

Carlo L. Romanò
Istituto Ortopedico I.R.C.C.S. Galeazzi, Reparto C.R.I.O.
via R. Galeazzi 4, 20161 Milano
Tel. +39 02 66214907 - Fax +39 02 66214800

Ricevuto il 29 ottobre 2013
Accettato il 14 novembre 2013

INTRODUZIONE

L'artrosi è la più comune patologia degenerativa dello scheletro. Dai dati epidemiologici recentemente pubblicati emerge come in Italia, in maniera del tutto analoga al restante mondo occidentale, ne sia affetto il 9% della popolazione generale ed il 35% dei soggetti sopra i 65 anni di età¹.

L'approccio alla malattia è multidisciplinare e si avvale sia di provvedimenti farmacologici che non farmacologici². Per molti anni l'artrosi è stata considerata la "malattia della cartilagine" ed attribuita ad un mero processo meccanico di degradazione della cartilagine stessa dovuta perlopiù ad un sovraccarico localizzato o diffuso. I dati sperimentali più recenti hanno al contrario permesso di capire come non solo la cartilagine ma anche l'osso subcondrale e la membrana sinoviale svolgano un ruolo decisivo nella patogenesi e nella progressione di questa patologia^{3,4}. Queste conoscenze sono fondamentali per fornire al paziente la cura più adeguata nelle diverse fasi della malattia.

RUOLO DELL'INFIAMMAZIONE NELL'ARTROSI

Il termine anglosassone "osteoarthritis" rispecchia quanto emerso dai più recenti studi sulla patogenesi dell'artrosi. Le moderne tecniche di biologia molecolare hanno infatti permesso di documentare come all'interno delle articolazioni artrosiche siano presenti gli stessi mediatori (come ad esempio l'interleuchina [IL] 1, il tumor necrosis factor alfa, l'IL 6 e l'IL 17) che si ritrovano nel liquido sinoviale dei pazienti affetti da artrite reumatoide, seppur in quantità inferiore. Queste sostanze, prodotte dall'osso subcondrale e dalla membrana sinoviale in risposta alla presenza di frammenti cartilaginei e detriti intra-articolari, stimolano i condrociti a liberare metalloproteasi che a loro volta degradano la cartilagine e perpetuano il danno^{3,4}. Anche dal punto di vista istologico, l'infiltrato cellulare riscontrato nell'artrosi è indistinguibile da quello dell'artrite reumatoide ma di entità minore^{3,4}.

È stato osservato come la concentrazione di queste sostanze sia correlata sia con la sintomatologia dolorosa del paziente che con la funzionalità articolare e la progressione della malattia^{3,4}.

Nella pratica ambulatoriale quotidiana la dimostrazione di uno stato infiammatorio non si basa sul dosaggio degli specifici mediatori chimici prima citati ma sulla presenza di sintomi infiammatori e/o di versamento articolare. Clinicamente è noto come l'artrosi possa andare incontro a fasi di riacutizzazione (flare) con tumefazione articolare, dolore notturno e rigidità mattutina prolungata che sono caratteristici delle patologie infiammatorie più che degenerative. La presenza di uno stato infiammatorio così documentato ha importanti ripercussioni sulla progressione della malattia.

È stato infatti dimostrato come soggetti seguiti longitudinalmente per un anno in artroscopia presentassero una differente progressione del danno cartilagineo a livello del ginocchio a seconda che all'esame basale fosse presente o meno infiammazione della sinovia. I pazienti nei quali veniva osservata infiammazione presentavano infatti un quadro clinico iniziale peggiore e che progrediva rapidamente in una percentuale più alta di casi (31,5% nei pazienti con sinovite rispetto al 12,9% dei pazienti senza sinovite)^{3,4}.

In maniera analoga, l'infiammazione documentata con metodiche strumentali sensibili quali la risonanza magnetica nucleare (in cui l'infiammazione viene espressa dalla quantificazione dell'edema osseo) o l'ultrasonografia (che permette da un lato di visualizzare anche piccole falde di versamento e dall'altra, mediante la tecnica del power doppler, di identificare le aree a maggior vascolarizzazione e quindi più infiammate) può predire un peggior andamento della patologia artrosica negli anni successivi^{3,4}. In uno studio su oltre 500 pazienti con gonalgia ma che non avevano alcuna evidenza radiografica di artrosi, è stato infatti dimostrato come la presenza di versamento alla RMN fosse predittiva dello sviluppo di danno cartilagineo dopo 30 mesi (odds ratio 2,7; p = 0,002). In un altro studio che ha invece utilizzato l'ecografia articolare, il riscontro di versamento era uno dei fattori prognostici negativi che predicavano la necessità di una sostituzione protesica dopo 3 anni^{3,4}.

Se, come emerge dagli ultimi studi sulla patogenesi della malattia, il processo infiammatorio è alla base dell'artrosi e rappresenta uno dei fattori principali di progressione del danno cartilagineo, il ruolo degli anti-infiammatori nella gestione della patologia stessa deve essere ridiscusso.

L'USO DEGLI ANTI-INFIAMMATORI NELLA PATOLOGIA ARTROSICA

Il trattamento dell'artrosi ha avuto finora prevalentemente un obiettivo sintomatico. In termini di Evidence Based Medicine le molecole che hanno dimostrato in studi randomizzati e controllati di adeguate dimensioni di avere un'efficacia nella patologia artrosica sono schematizzate in Tabella I². Gli anti-infiammatori così come gli analgesici sono diffusamente utilizzati per il controllo sia del dolore acuto che del dolore cronico ed in particolare di quello di origine muscolo-scheletrica.

In tale ottica, molte metanalisi condotte negli ultimi anni, hanno dimostrato come il trattamento con anti-infiammatori sia più efficace di quello con paracetamolo nel controllo della sintomatologia dolorosa⁵. Questo è tanto più evidente nell'artrosi quanto più il paziente presenta fasi di riacutizzazione caratterizzate da sintomi di tipo infiammatorio (versamento, dolore notturno, rigidità mattutina prolungata).

Le nuove ipotesi patogenetiche sul ruolo dell'infiammazione non solo sulla clinica ma anche sulla progressione

TABELLA I.**Raccomandazioni ACR per il trattamento farmacologico delle più comuni forme di artrosi ².**

	Mano	Ginocchio	Anca
Trattamento raccomandato	Capsaicina topica FANS topici Anti-infiammatori orali Tramadolo	Paracetamolo FANS topici Anti-infiammatori orali Tramadolo Steroidi intra-articolari	Paracetamolo Anti-infiammatori orali Tramadolo Steroidi intra-articolari
Trattamento non raccomandato	Terapie intra-articolari Oppioidi	Condroitin solfato Glucosamina Capsaicina topica	Condroitin solfato Glucosamina
Nessuna raccomandazione		Acido ialuronico Duloxetina Oppioidi	FANS topici Acido ialuronico Duloxetina Oppioidi

radiologica della malattia aveva fatto ipotizzare la possibilità dell'utilizzo degli anti-infiammatori come "farmaci di fondo" dell'artrosi.

Un uso prolungato degli anti-infiammatori è invece risultato sconsigliato alla luce dei dati pubblicati nell'ultimo decennio sul profilo di safety gastrointestinale ed in particolare sul rischio cardiovascolare legato a questi farmaci ^{2,6}. Questo ha favorito un incremento dell'utilizzo di analgesici come il paracetamolo ritenuti più sicuri nel lungo termine. Il paracetamolo è tuttora indicato come prima scelta dalle linee guida per il trattamento dell'artrosi sviluppate dalle principali società scientifiche nazionali ed internazionali ² non tanto per la sua efficacia (risultata significativamente inferiore rispetto a quella ottenibile con gli antinfiammatori) ⁵ ma per la presunta miglior tollerabilità, convinzione che recentemente è stata però messa fortemente in dubbio da nuove evidenze scientifiche.

Uno studio controllato in doppio cieco in pazienti con coronaropatia ad esempio (il primo mai eseguito con questa molecola malgrado essa sia in commercio da più di 60 anni!) ha dimostrato come il suo utilizzo cronico a elevato dosaggio (3 g/die) si accompagni a un significativo aumento della pressione arteriosa del tutto simile a quello indotto dagli antinfiammatori ⁷. Anche il problema della tossicità epatica, non solo negli adulti ma anche per il suo vasto impiego nella popolazione pediatrica nei bambini, è stata oggetto di numerose pubblicazioni negli ultimi anni. Per quanto riguarda l'artrosi in particolare, interessante è il lavoro di Gore et al. che ha valutato la percentuale di sospensione per effetti collaterali da parte del paziente di vari trattamenti farmacologici: paracetamolo, FANS, inibitori selettivi della ciclo-ossigenasi (COX) 2 [COXIB], tramadolo, oppioidi minori e maggiori. FANS e COXIB sono risultati meglio tollerati delle altre categorie di farmaci e l'interruzione del trattamento da parte del pa-

ziente avveniva dopo un intervallo di tempo maggiore ⁸. Se la tollerabilità del paracetamolo e degli altri analgesici è stata solo recentemente messa in discussione, la sicurezza degli antinfiammatori è da sempre il problema principale del loro uso cronico.

Il più noto e storico degli effetti collaterali è la tossicità gastrointestinale, dovuta principalmente all'inibizione della COX1 e quindi peculiarità dei FANS tradizionali non selettivi. I COXIB (per definizione COX-2 selettivi) si associano invece ad una minore tossicità gastroduodenale. L'utilizzo dei COXIB si accompagna infatti ad un rischio di lesioni gastroduodenali che è sovrapponibile a quella ottenibile associando ad un FANS tradizionale un inibitore di pompa protonica (PPI) e questo si conferma anche nei pazienti che stanno assumendo basse dosi di aspirina (ASA) come antiaggregante ^{2,6,9}.

Il dato che però ha maggiormente condizionato l'uso cronico della terapia anti-infiammatoria negli ultimi anni è stato il problema cardiovascolare. L'incremento del rischio cardiovascolare, inizialmente attribuito ai soli COXIB, è stato progressivamente esteso anche ai FANS tradizionali come si evince anche dalle pronuncezioni dell'EMA del 2005 e 2012 ^{2,6}. Il programma MEDAL (circa 36000 pazienti affetti da artrosi ed artrite reumatoide), ha infatti dimostrato come i FANS tradizionali condividano lo stesso rischio cardiovascolare dei COXIB. Questo dato ha confermato evidenze analoghe emerse in precedenti studi osservazionali e retrospettivi ¹⁰.

Anche la recente metanalisi pubblicata su Lancet ha confermato come l'uso prolungato sia dei FANS tradizionali che dei COXIB possa aumentare il rischio cardiovascolare e possa quindi diventare un fattore critico soprattutto nei pazienti anziani e politrattati ⁶.

Se da un lato quindi appare giustificato un utilizzo più esteso degli anti-infiammatori per controllare la sintomato-

logia dolorosa e per limitare la progressione dell'artrosi, dall'altro è necessario una valutazione attenta del rapporto rischio (safety)/beneficio nel singolo paziente. L'uso degli anti-infiammatori è pertanto consigliato per il periodo più breve possibile necessario per risolvere la fase flogistica.

L'USO DELLA TERAPIA ANTI-INFIAMMATORIA NEL PAZIENTE CHIRURGICO

P.A. uomo di anni 66 in attesa di essere sottoposto ad intervento di protesi non cementata di anca destra per grave coxartrosi su base displasica (Fig. 1).

In anamnesi: sovrappeso (BMI = 28), gastrite cronica e reflusso gastro-esofageo in terapia con inibitori di pompa protonica in primavera ed autunno.

Il paziente assume a scopo antalgico paracetamolo 2g/die, ibuprofene 400 mg tre volte al dì, tramadolo 20 gocce al bisogno (poco tollerato per nausea e vertigini).

Criticità:

1. Ha senso continuare una terapia anti-infiammatoria fino a poco prima di un intervento di chirurgia maggiore?

Gli interventi chirurgici in ambito ortopedico sono tra quelli associati ad una maggiore sintomatologia dolorosa post-intervento. È stato calcolato infatti che dal 20 al 40% dei soggetti sottoposti a procedura ortopedica presentino un dolore severo post-intervento. L'approccio analgesico-anestesiologico delle ultime linee guida prevede un intervento multi farmacologico che utilizzi già nel preoperatorio anti-infiammatori e/o paracetamolo allo scopo di ridurre l'impiego di analgesici maggiori nel

post-intervento. Questa strategia terapeutica ha ridotto significativamente gli effetti collaterali come la nausea correlati all'uso degli oppiacei maggiori nel post-intervento (-40%) e migliorato il controllo del dolore anche nei giorni successivi. Se utilizzati al dosaggio appropriato, non esistono al momento evidenze che un anti-infiammatorio sia superiore ad un altro in termini di analgesia ¹¹.

2. La terapia anti-infiammatoria può determinare un aumento del sanguinamento durante l'intervento?

È consuetudine sospendere alcuni giorni prima di un intervento chirurgico la terapia eventualmente in atto per l'artrosi con anti-infiammatori per il timore che questi possano interferire con il tempo di sanguinamento. Tale approccio andrebbe distinto per le diverse molecole nonché per il tipo di intervento stesso. In particolare sono stati pubblicati alcuni dati da cui emerge come il celecoxib (che è un inibitore selettivo della COX 2) non determinerebbe alcun aumento del rischio di sanguinamento. Questo effetto non può essere condiviso dai FANS tradizionali che, seppur in maniera non sufficiente per garantire un'azione antiaggregante cardioprotettiva, interferiscono con l'isoenzima 1 presente sulle piastrine e possono quindi favorire il sanguinamento intra-operatorio ¹².

3. È utile proseguire un trattamento anti-infiammatorio nel peri-operatorio?

Il trattamento con anti-infiammatori è altamente raccomandato nel post-operatorio dopo protesizzazione. Da un lato è importante come visto precedentemente per il controllo del dolore, dall'altro è fondamentale per ridurre il rischio di formazione di calcificazioni eterotopiche. Le calcificazioni dei tessuti molli peri-protesici sono una complicanza frequente della chirurgia dell'anca. La terapia anti-infiammatoria somministrata nell'immediato periodo post-operatorio è in grado infatti di ridurre la formazione. Una recente metanalisi della Cochrane ha analizzato i dati di 17 studi randomizzati e controllati e ha riscontrato una riduzione dal 54 al 64% nel rischio di formazione di calcificazioni eterotopiche nei pazienti trattati con terapia anti-infiammatoria ¹³. Inoltre in tutti i pazienti trattati e nei quali si formavano comunque calcificazioni, queste erano di grado lieve.

Per contro la metanalisi sopracitata ha evidenziato un'enorme variabilità nell'insorgenza di effetti collaterali gastrointestinali (dallo 0 al 76% dei partecipanti) a seconda della molecola utilizzata.

Diventa quindi indispensabile, anche se il trattamento viene protratto per pochi giorni, una valutazione del rischio gastro-intestinale del paziente ^{9 14}. Nei pazienti a rischio gastro-intestinale aumentato (Tab. II), è mandatorio associare al FANS tradizionale un PPI o utilizzare un COXIB. Da sottolineare come la sola concomitante terapia antiaggregante con aspirina a basso dosaggio, soprattutto in un soggetto anziano, possa configurare un quadro di rischio gastro-intestinale alto ^{9 14}.

FIGURA 1.

A. Grave coxartrosi destra su base displasica. Quadro radiografico antero-posteriore.

B. Controllo radiografico dopo 3 anni dall'impianto di protesi totale di anca, ben osteointegrata e non dolente.

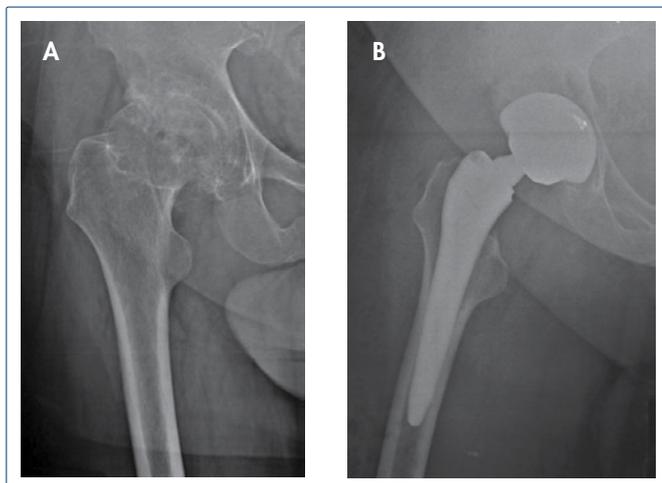


TABELLA II.

Esempio di valutazione del rischio gastrointestinale sulla base di soli dati clinico-anamnestici. Fattori clinici considerati: pregressa ulcera, età ≥ 65 anni, malattie cardiovascolari concomitanti, uso di aspirina, uso di altri anti-aggreganti, uso di steroidi, uso di warfarin^{9,14}.

Rischio GI	Basso	Moderato	Alto	Molto Alto
N fattori di rischio presenti ¹⁴	Nessuno	1-2	3 oppure uso di ASA	4 oppure pregressa ulcera
N fattori di rischio presenti ⁹	Nessuno	1-2	>2 oppure pregressa ulcera	
Incidenza complicanze	0,8%	2%	7,6-8,6%	18%

4. Il trattamento con anti-infiammatori può modificare l'osteointegrazione della protesi?

Negli ultimi anni sono stati pubblicati vari lavori in vitro e su modelli animali da cui emergeva una possibile interferenza degli anti-infiammatori nel processo di guarigione dopo frattura. In particolare queste molecole, inibendo la produzione di prostaglandine, avrebbero un effetto negativo sulla formazione del callo osseo. Tutti gli studi condotti in vivo non hanno in realtà supportato concretamente questa ipotesi evidenziando al contrario come altri fattori quali la linea di frattura, il gap tra i monconi, le alterazioni di flusso sanguigno, il danno dei tessuti molli, l'età avanzata, lo stato nutrizionale e il tabagismo siano determinanti per un buon decorso. L'unica molecola per la quale in realtà è stato documentato un ritardo di consolidamento è il ketorolac ad alti dosaggi. Analogamente non sono al momento stati pubblicati dati che avvallino l'ipotesi che un trattamento anti-infiammatorio possa interferire con l'osteointegrazione della protesi¹⁵.

5. Il trattamento assunto da P.A. è appropriato?

Oltre a quanto già discusso sopra, P.A. non ha un buon controllo della propria sintomatologia dolorosa ed assume più molecole ad un dosaggio sub-ottimale. Questo approccio non ha in realtà dimostrato di essere efficace né per il controllo del dolore né nel ridurre gli effetti collaterali del paziente. Al contrario alcuni studi hanno dimostrato come l'associazione proprio di paracetamolo ed ibuprofene abbia determinato un aumento del numero di eventi collaterali (soprattutto gastro-intestinali ed epatici) senza un miglioramento dell'effetto clinico.

L'USO DELLA TERAPIA ANTI-Infiammatoria NEL PAZIENTE NON CHIRURGICO

P.B. donna di 68 anni, pensionata, affetta da gonartrosi di grado moderato (Fig. 2).

Lamenta rigidità mattutina di circa 15 minuti, dolore al ginocchio dopo riposo per circa mezzora.

La sintomatologia diventa più intensa e più prolungata quando cammina in montagna (per hobby) o esegue lavori non abituali. Assume paracetamolo al bisogno ma

ultimamente il fabbisogno è quotidiano e il farmaco non risulta più efficace come un tempo.

In anamnesi:

- ipertensione arteriosa dall'età di 50 anni ed in terapia con ACE-inibitore con buon controllo dei valori pressori;
- ipercolesterolemia trattata solo con provvedimenti dietetici (colesterolo totale 235 mg/dL, HDL 35 mg/dL; LDL 137 mg/dL).

La paziente è stata posta in terapia anti-aggregante con aspirina (ASA) a basso dosaggio dal medico di medicina generale in prevenzione primaria.

1. È corretto trattare questo paziente con anti-infiammatori o, visti l'ipertensione e la dislipidemia, sono preferibili gli analgesici?

La paziente ha una sintomatologia dolorosa che non è più controllata dal paracetamolo.

P.B. in ragione dell'età e della presenza dell'ipertensione e della dislipidemia presenta un rischio cardiovascolare aumentato. La terapia con anti-infiammatori migliorerà la qualità di vita della paziente controllando sia la sintomatologia dolorosa che la rigidità e la funzionalità articolare. La comorbilità della paziente impone peraltro un più attento monitoraggio clinico (ad esempio misurando più frequentemente i valori pressori).

Non potrà quindi essere consigliata una terapia anti-infiammatoria prolungata bensì un trattamento della durata di qualche settimana, ripetibile nel tempo⁶. L'utilizzo di un anti-infiammatorio in questa paziente può avere dei benefici aggiuntivi. Infatti, oltre all'azione anti-dolorifica, alcune molecole, ed in particolare celecoxib, hanno dimostrato di avere anche un effetto positivo sulla cartilagine (favorendo la sintesi di proteoglicani e riducendo la produzione di metalloproteasi), sulla sinovia (riducendo le citochine flogistiche e il numero di macrofagi sinoviali) e sull'osso sub-condrale (con decremento del numero degli osteoclasti e del riassorbimento osseo)¹⁶.

2. Tutti gli anti-infiammatori aumentano i livelli pressori?

Tutti gli anti-infiammatori, sia FANS non selettivi che COXIB, possono determinare un aumento dei livelli pressori⁶. Tra i COXIB, etoricoxib può portare ad incrementi mag-

FIGURA 2.

1. Aspetto clinico in gonartrosi sinistra di grado moderato.

2 e 3. Quadro radiografico. Artrosi prevalente a livello del compartimento mediale.

4 e 5. Quadro RMN del ginocchio sinistro. Si nota il versamento articolare e l'interessamento del condilo femorale mediale con meniscopatia degenerativa, condropatia ed edema della spongiosa sub-condrale.



giori (controindicato in caso di ipertensione non controllata) rispetto al celecoxib a causa della maggiore emivita della molecola. Dal punto di vista clinico è importante monitorare i valori pressori ed eventualmente adeguare la terapia anti-ipertensiva.

TABELLA III.

Vantaggi di una terapia anti-infiammatoria nei pazienti ortopedici.

Paziente chirurgico	Paziente non chirurgico
Controllo dolore post-operatorio Riduzione calcificazioni eterotopiche Non alterazioni dell'osteointegrazione	Controllo dolore Miglioramento rigidità e funzionalità articolare Effetto "condroprotettore"

3. Considerata l'assunzione dell'ASA quali molecole sono più indicate?

La concomitante terapia con ASA impone importanti considerazioni. Sono stati infatti pubblicati vari studi che hanno dimostrato come i FANS non selettivi (ed in particolare l'ibuprofene) interferiscano (in vitro ma anche in vivo) con l'azione anti-aggregante dell'ASA annullando l'azione protettiva di quest'ultima^{17,18}.

I farmaci COX-2 selettivi, come celecoxib ed etoricoxib, non interferiscono con l'azione anti-aggregante dell'ASA che è legata all'isoenzima COX 1 e sono quindi da preferire nei soggetti in terapia cronica con ASA^{2,6,17,18}.

4. È possibile sospendere l'ASA mentre il paziente sta assumendo una terapia anti-infiammatoria?

Per molto tempo è stato costume sospendere la terapia con ASA in corso di terapia con anti-infiammatori in ragione della supposta azione anti-aggregante dei FANS e per il timore della maggiore tossicità gastroduodenale. Per quanto riguarda l'effetto anti-aggregante ottenuto con i FANS, esso non è tuttavia in grado (tranne che per naprossene al dosaggio di 550 mg due volte al giorno e non a dosaggi inferiori) di raggiungere l'inibizione richiesta per ottenere una protezione cardiovascolare^{6,12,17,18}. Inoltre la sospensione dell'ASA anche per brevi periodi ha dimostrato di aumentare significativamente il rischio di mortalità per eventi cardiovascolari maggiori¹⁹. Per quanto riguarda la tollerabilità gastroduodenale, l'associazione di un FANS ad una terapia anti-aggregante con ASA incrementa significativamente (+61%) il rischio di avere una complicanza come ulcera o sanguinamento. Il rischio è aumentato ma in entità inferiore (paragonabile al solo FANS) nel caso il paziente associ all'ASA un COXIB. Non è pertanto giustificata una sospensione dell'ASA in corso di trattamento con anti-infiammatori ma rimane in questi casi di prima scelta un COXIB da un lato per garantire l'effetto cardioprotettivo e dall'altro per ridurre le complicanze gastroduodenali^{2,9,14,20}.

CONCLUSIONI

L'artrosi è la più comune patologia degenerativa muscoloscheletrica. Il trattamento si avvale di provvedimenti farmacologici e non-farmacologici. La terapia anti-infiammatoria rappresenta uno dei caposaldi del trattamento. Gli

ultimi dati relativi alla patogenesi della malattia che vede un substrato infiammatorio alla base sia della sintomatologia che della progressione dell'artrosi pone un razionale inequivocabile all'uso di FANS e COXIB (Tab. III).

Se per quanto riguarda la sintomatologia clinica è indubbia la superiorità del trattamento con anti-infiammatori rispetto a quella con analgesici di primo livello, molte perplessità sono sorte negli ultimi anni relativamente alla loro sicurezza in un uso cronico. In quest'ottica è infatti fondamentale fare un bilancio dei rischi gastrointestinale e cardiovascolare nel singolo paziente. I COXIB presentano un profilo di sicurezza gastro-intestinale superiore a quello dei

FANS. Per contro FANS non selettivi e COXIB aumentano, in maniera del tutto analoga, il rischio di eventi cardiovascolari e devono quindi essere utilizzati con cautela nei pazienti già a rischio cardiovascolare aumentato. Di fronte ad un paziente con rischio gastrointestinale elevato è pertanto preferibile utilizzare un COXIB o un FANS + inibitore di pompa (sebbene quest'ultimo non protegga il tratto gastrointestinale inferiore)²⁰. Al contrario in un paziente con rischio cardiovascolare aumentato, tenuto anche conto che in quanto tale dovrebbe assumere una terapia antiaggregante con ASA concomitante, il farmaco COX-2 selettivo rappresenta la scelta più appropriata.

BIBLIOGRAFIA

- Salaffi F, De Angelis R, Stancati A, et al. *MArche Pain; Prevalence INvestigation Group (MAPPING) study Health-related quality of life in multiple musculoskeletal conditions: a cross-sectional population based epidemiological study. II. The MAPPING study.* Clin Exp Rheumatol 2005;23:829-39.
- Hochberg MC, Altman RD, April KT, et al. *American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee.* Arthritis Care Res 2012;64:465-74.
- Scanzello CR, Goldring SR. *The role of synovitis in osteoarthritis pathogenesis.* Bone 2012;51:249-57.
- Berenbaum F. *Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!).* Osteoarthritis Cartilage 2013;21:16-21.
- Verkleij SP, Luijsterburg PA, Bohnen AM, et al. *NSAIDs vs acetaminophen in knee and hip osteoarthritis: a systematic review regarding heterogeneity influencing the outcomes.* Osteoarthritis Cartilage 2011;19:921-9.
- COXIB and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. *Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials.* Lancet 2013 doi:10.1016/S0140-6736(13)60900-9.
- Sudano I, Flammer AJ, Périat D, et al. *Acetaminophen increases blood pressure in patients with coronary artery disease.* Circulation 2010;122:1789-96.
- Gore M, Sadosky AB, Leslie DL, et al. *Therapy switching, augmentation, and discontinuation in patients with osteoarthritis and chronic low back pain.* Pain Pract 2012;12:457-68.
- Lanza FL, Chan FK, Quigley EM; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications.* Am J Gastroenterol 2009;104:728-38.
- Combe B, Swergold G, McLay J, et al. *Cardiovascular safety and gastrointestinal tolerability of etoricoxib vs diclofenac in a randomized controlled clinical trial (The MEDAL study).* Rheumatology 2009;48:425-32.
- Moore RA, Derry S, McQuay HJ, et al. *Single dose oral analgesics for acute post-operative pain in adults.* Cochrane Database Syst Rev 2011;9:CD008659. doi: 10.1002/14651858.CD008659.pub2.
- Patrino C, Baigent C. *Low-dose aspirin, COXIBs, and other NSAIDs: a clinical mosaic emerges.* Mol Interv 2009;9:31-9.
- Fransen M, Neal B. *WITHDRAWN: Non-steroidal anti-inflammatory drugs for preventing heterotopic bone formation after hip arthroplasty.* Cochrane Database Syst Rev 2013;3:CD001160.
- Chan FK, Graham DY. *Review article: prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug gastrointestinal complications—review and recommendations based on risk assessment.* Aliment Pharmacol Ther 2004;19:1051-61.
- Pountos I, Georgouli T, Calori GM, et al. *Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect bone healing? A critical analysis.* Scientific World Journal 2012;2012:606404.
- Zweers MC, de Boer TN, van Roon J, et al. *Celecoxib: considerations regarding its potential disease-modifying properties in osteoarthritis.* Arthritis Res Ther 2011;13:239.
- Gladding PA, Webster MW, Farrell HB, et al. *The antiplatelet effect of six non-steroidal anti-inflammatory drugs and their pharmacodynamic interaction with aspirin in healthy volunteers.* Am J Cardiol 2008;101:1060-3.
- Meek IL, Vonkeman HE, Kasemier J, et al. *Interference of NSAIDs with the thrombocyte inhibitory effect of aspirin: a placebo-controlled, ex vivo, serial placebo-controlled serial crossover study.* Eur J Clin Pharmacol 2013;69:365-71.
- Sung JJ, Lau JY, Ching JY, et al. *Continuation of low-dose aspirin therapy in peptic ulcer bleeding: a randomized trial.* Ann Intern Med 2010;152:1-9.