



Giovanni Iolascon (foto)
Giuseppe Toro
Antimo Moretti

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

Etoricoxib nelle malattie muscolo-scheletriche

Etoricoxib for musculoskeletal conditions

Riassunto

Il dolore muscolo-scheletrico è una delle principali cause di visita ortopedica. Numerosi fattori concorrono a determinarlo, sia stimoli fisici (che rappresentano la componente nocicettiva del dolore) che fattori psichici (che rappresentano la componente emozionale). I FANS sono i farmaci più frequentemente utilizzati per il trattamento sintomatico del dolore di origine muscolo-scheletrica ed i loro effetti sono legati alla inibizione delle ciclo-ossigenasi (COX-1, o ciclo-ossigenasi costitutiva, e COX-2, o ciclo-ossigenasi inducibile). L'efficacia anti-dolorifica è dovuta soprattutto all'inibizione della COX-2, mentre gli effetti avversi più comuni alla inibizione della COX-1. Etoricoxib è un antinfiammatorio con attività inibitoria COX-2 specifica (COXIB) che dimostra un'ottima efficacia nel controllo del dolore muscolo-scheletrico, sia acuto che cronico, con maggiore tollerabilità a livello gastro-enterico, epatico e renale. Tuttavia l'utilizzo di COXIB, così come di altri FANS compresi i tradizionali, è stato associato ad un incremento del rischio cardiovascolare. La scelta del farmaco antidolorifico più appropriato non può prescindere, dunque, dalla valutazione delle comorbidità del paziente.

Parole chiave: dolore muscoloscheletrico, FANS, COXIB, etoricoxib

Summary

Musculoskeletal pain is the most relevant symptom that patients refers to the orthopaedic surgeon. Several factors act in determining it such as mechanical, biochemical, psychological, and social factors. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the most commonly prescribed drugs for the management of musculoskeletal pain. COX-2 inhibition is the most important factor to achieve pain relief, whereas COX-1 inhibition is responsible of the most common NSAIDs adverse effects (i.e. gastrointestinal). Etoricoxib is a COX-2 selective inhibitor (COXIBs) with provided efficacy for the treatment of both acute and chronic muscle-skeletal pain. However, COXIBs use, as well as for traditional NSAIDs, is associated with an increased cardiovascular risk. Therefore, to choice the most appropriate NSAID is mandatory to perform also an evaluation of the patient's risk factors.

Key words: musculoskeletal pain, NSAIDs, COXIBs, etoricoxib

Indirizzo per la corrispondenza:

Giovanni Iolascon

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

via De Crecchio, 4
80139 Napoli

E-mail: giovanni.iolascon@gmail.com

Introduzione

Le malattie muscolo-scheletriche costituiscono nel loro insieme la condizione patologica più diffusa nella popolazione mondiale interessando oltre 2,9 miliardi di individui. Esse contribuiscono in maniera rilevante ai YLD (*years lived with disability*) in quasi tutte le regioni del mondo. La lombalgia è senza dubbio la condizione più comune di dolore muscolo-scheletrico seguita a ruota da gonartrosi e coxartrosi. Queste tre patologie rappresentano il più frequente motivo di consulto medico. Il dolore cervicale, a sua volta estremamente comune, contribuisce agli YLD con un

impatto di circa tre volte inferiore rispetto alla lombalgia ¹. L'osteoartrosi, in particolare alle ginocchia e alle anche, e il dolore rachideo (lombare e cervicale con o senza radiocolopatia) rappresentano la causa più comune di consulto specialistico ortopedico. Queste condizioni patologiche sono caratterizzate da un dolore spesso disabilitante che impone una specifica terapia.

Diversi sono i meccanismi, periferici e centrali, alla base del dolore artrosico e/o rachideo. Esso può essere innescato dalla stimolazione nocicettiva in corso di processi infiammatori nella membrana sinoviale o nelle altre strutture articolari, come anche da modifiche dell'innervazione sensoriale ^{2,3}, o anche originare da un'anomala innervazione cartilaginea ^{4,5}, perivascolare o osteofitaria ⁶, o a partenza dalle terminazioni nocicettive dell'osso subcondrale ⁷ (Fig. 1).

In realtà la stimolazione dei nocicettori dà luogo ad un evento fisiologico noto come nocicezione, che è com-

parso precocemente nella storia evolutiva degli esseri viventi e perdurato nel tempo per la sua essenza protettiva da danni potenziali. Con la comparsa di forme di vita più complesse anche la nocicezione ha acquisito delle sovrastrutture, anatomiche e funzionali, e livelli di elaborazione dello stimolo più accurati, che caratterizzano il dolore. Quest'ultimo oggi è inteso come "the product of elaborate processing by the brain of a variety of neural signals" (E. Kandel), che ha una componente motivazionale-affettiva ed una componente cognitivo-valutativa, per le quali è richiesta una elaborazione nel SNC.

In particolare si ritiene oggi che il passaggio da dolore acuto a dolore cronico sia caratterizzato da modificazioni strutturali e/o funzionali delle aree midollari e cerebrali coinvolte nella percezione del dolore.

Il fenomeno della "sensibilizzazione" sia periferica (nocicettoriale) che centrale (midollare o cerebrale) ⁸⁻¹¹ è presente fino al 70% dei pazienti con gonartrosi ¹², come mostrato da recenti studi ^{11,13}. L'intensità e la durata del dolore rappresenterebbero elementi fondamentali del processo sensibilizzante ^{14,15}.

È evidente quindi che, non solo per il benessere immediato del paziente con dolore muscolo-scheletrico, ma anche allo scopo di evitare per quanto possibile il viraggio verso la cronicizzazione, il trattamento delle patologie causanti deve essere efficace e rapido.

Fisiopatogenesi del dolore muscoloscheletrico

Il dolore si compone di due fenomeni fisiologici strettamente connessi: la nocicezione, intesa come la stimolazione chimica, termica o meccanica di specifici recettori e la conseguente attivazione della conduzione nervosa verso i centri superiori, ed il dolore vero e proprio, inteso come risposta cognitiva ed emozionale allo stimolo doloroso. Tale differenziazione rende conto della possibilità di osservare nocicezione in assenza di dolore (per lesione delle vie del dolore o dell'area corticale relativa), oppure dolore senza nocicezione (ad esempio in caso di dolore neuropatico o centrale). Le strutture nervose che sottendono a questi meccanismi sono organizzate in 3 livelli: 1) periferia (nocicettori a conduzione rapida e lenta), 2) spinale (connessioni tra nocicettori ed interneuroni alle corna dorsali del midollo spinale), 3) sovraspinale (talamo, strutture somatosensoriali, corteccia del cingolo ed insulare) ¹⁶. Sebbene tali sistemi siano strettamente connessi tra di loro, per ciascun livello si possono riconoscere dei modulatori principali (es. citochine pro-infiammatorie alla periferia, serotonina, oppioidi endogeni a livello spinale e sovraspinale, ecc.). Questo rende conto del fatto che

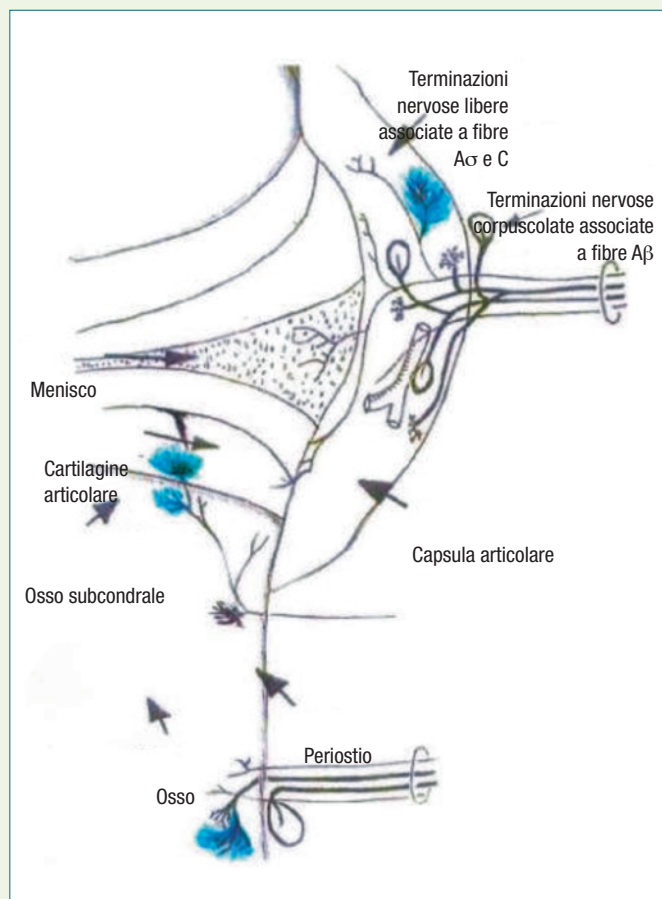


Figura 1. Modificazioni plastiche della innervazione sensoriale in corso di gonartrosi. Si ringrazia la dott.ssa Anita Sommella per la produzione del materiale iconografico.

i farmaci analgesici agiscono preferenzialmente, ma non esclusivamente, su di un livello piuttosto che un altro (es. antiinfiammatori a livello periferico, antidepressivi a livello centrale, ecc.)¹⁶.

Il dolore nella lombalgia/lombosciatalgia ha una componente nocicettiva oltretutto neuropatica. La componente nocicettiva può essere di tipo infiammatorio (presente anche a riposo, migliorata dall'attività fisica), oppure meccanico (accentuata al carico, attenuata a riposo)¹⁷.

Nelle tendinopatie si osserva un'importante componente infiammatoria, in particolare in termini di aumento della produzione di prostanoidei COX-2 mediata, nel determinare tanto la sintomatologia quanto la progressione della patologia¹⁸.

Il dolore artrosico è inizialmente nocicettivo, per stimolazione dei nocicettori articolari presenti in strutture anatomiche ricche di terminazioni nervose libere o di recettori corpuscolati che rispondono agli stimoli dolorosi, come la sinovia, le borse, i muscoli e i tendini¹⁹.

Quale che sia la causa della nocicezione, il persistere della sintomatologia determina l'innescio di quei meccanismi che portano alla cronicizzazione del dolore.

Nel management del dolore osteomuscolare l'ortopedico non deve mai dimenticare la dimensione emozionale della sintomatologia: paura, ansia, depressione, sono fattori concorrenti ed aggravanti la percezione del dolore.

Il ruolo delle ciclo-ossigenasi nella modulazione del dolore muscolo-scheletrico

Le ciclo-ossigenasi sono enzimi coinvolti nel metabolismo dell'acido arachidonico. Questa sostanza è rilasciata, a partire dai fosfolipidi di membrana, per azione delle fosfolipasi A₂ a seguito di stimoli chimici, batterici o immunologici. I metaboliti dell'acido arachidonico sono degli importanti trasduttori del segnale cellulare con effetti differenti a seconda della via metabolica attivata. Le ciclo-ossigenasi, di cui si conoscono almeno due varianti, COX-1 e COX-2, sono enzimi dalla duplice attività catalitica: di ciclizzazione (che porta alla formazione di PGG₂) e di perossidazione (che porta alla formazione di PGH₂). Per azione di altre sintesi, dalla PGH₂ si formeranno i veri effettori della risposta cellulare quali i prostanoidei PGD₂, PGE₂, PGF_{2a}, PGI₂ (o prostaciclina) e TXA₂ (trombossano A₂). Nell'ambito della risposta infiammatoria tali mediatori, ed in particolare PGE₂ e PGI₂, sono corresponsabili dell'arrossamento e del gonfiore locali, determinando un aumento della vasodilatazione e della permeabilità vascolare. Il risultato sarà dunque l'aumento dell'edema e della temperatura locale. A concentrazioni fisiologiche, le PG non determinano dolore, ma la

loro liberazione nella sede d'infiammazione determina un aumento della sensibilità agli stimoli algici. In particolare la PGE₂ determina un aumento della sensibilità dei nocicettori a sostanze algiche rilasciate durante la risposta infiammatoria, quali le chinine e l'istamina. L'espressione delle due ciclo-ossigenasi è regolata in forma diversa. Il gene COX-1 è espresso in modo costitutivo da quasi tutte le cellule dell'organismo. Tuttavia la sua espressione in alcune condizioni è modulata. L'enzima COX-1 è coinvolto soprattutto nella risposta immediata dei prostanoidei e svolge un ruolo importante nella loro formazione fisiologica, deputata alla comunicazione intercellulare ed alla modulazione di funzioni omeostatiche, quali quelle gastrointestinali e piastriniche. Il gene della COX-2 è inducibile in seguito a stimoli proinfiammatori, anche se in alcuni tessuti, come il rene ed i vasi sanguigni, è dimostrata la sua espressione costitutiva. L'enzima COX-2 entra rapidamente in azione a seguito di stimoli infiammatori, portando ad una intensa produzione di mediatori responsabili della vasodilatazione, dell'edema e dell'iperalgia che contraddistinguono l'infiammazione. Si ritiene che per ottenere una significativa attività antiflogistica ed antidolorifica occorre un'inibizione prolungata dell'80% della COX-2.

Studi su animali dimostrano un aumento dei livelli spinali di PGE₂ dopo l'infiammazione periferica²⁰. Nel midollo spinale, la COX-2 è sicuramente coinvolta in questo processo dal momento che la somministrazione intratecale di un inibitore della COX-2 modula la produzione di PGE₂ spinale²¹ e la conseguente sensibilizzazione centrale²²⁻²⁵. Anche i dati sull'uomo suggeriscono che la concentrazione plasmatica di un inibitore della COX-2, come l'etoricoxib, che attraversa la barriera e penetra nel liquido cerebrospinale²⁶, potrebbe modulare la sensibilizzazione centrale in pazienti con osteoartrosi dolorosa.

I Coxib

I Coxib sono una classe di FANS che agisce come inibitore reversibile tempo-dipendente delle COX-2. Grazie a questo meccanismo di azione i Coxib si legano rapidamente e reversibilmente all'enzima, ma se trattenuti a lungo nel sito di legame enzimatico, inducono sulla COX-2 una modifica conformazionale generando un complesso farmaco-enzima che si dissocerà molto lentamente. Sebbene a concentrazioni più elevate, bisogna ricordare che i Coxib sono in grado di determinare anche un'inibizione con meccanismo competitivo delle COX-1, talora d'entità equiparabile ad altri FANS (ad esempio Celecoxib e Nimesulide presentano un profilo d'inibizione delle ciclo-ossigenasi molto simile)²⁷.

L'etoricoxib è il Coxib con la più elevata selettività per COX-2 disponibile sul mercato. Dopo somministrazione

orale è rapidamente e completamente assorbito, consentendo un'azione piuttosto rapida (in circa 30 minuti). Presenta un'emivita di circa 22 ore, consentendo così la somministrazione in monodose giornaliera ²⁸⁻³⁰.

L'efficacia dell'etoricoxib nel dolore osteomuscolare

L'etoricoxib è indicato in molte forme di dolore muscolo-scheletrico sia cronico, come ad esempio per il trattamento dell'artrite reumatoide (AR) e della spondilite anchilosante, sia acuto, come ad esempio negli attacchi di artrite gottosa o nel dolore associato a procedure chirurgiche. Di sicuro la maggiore indicazione per il mondo ortopedico è quella del trattamento dell'osteoartrosi. In questa patologia l'etoricoxib controlla efficacemente il dolore e la flogosi. Una recente meta-analisi ha dimostrato che etoricoxib nella formulazione da 60 mg o il diclofenac 150 mg, sono i FANS che garantiscono i migliori risultati in termini di riduzione del dolore nel paziente con osteoartrosi. Gli autori, inoltre, suggeriscono la maggiore efficacia di trattamenti continuati per brevi periodi, piuttosto che mediante somministrazioni al bisogno ³¹.

Yoo et al., in uno studio randomizzato controllato, hanno osservato che nella gonartrosi l'efficacia di etoricoxib al dosaggio di 30 mg è paragonabile alla somministrazione di 200 mg di celecoxib, in termini di sollievo dal dolore e di miglioramento di score funzionali ³².

Gli effetti di etoricoxib sull'artrosi di ginocchio sarebbero anche in parte legati ad un ruolo di modulazione centrale del dolore ³³.

In uno studio, recentemente pubblicato, su pazienti affetti da gonartrosi dolorosa, l'etoricoxib ha ridotto significativamente il dolore non solo attraverso il consueto meccanismo di controllo della flogosi periferica, ma anche attraverso una modulazione centrale del processo di sensitizzazione. Secondo moderne visioni della modulazione del dolore, si avrebbe una facilitazione della sommatoria temporale da ripetuti stimoli algogeni che indurrebbero più facilmente il processo di sensitizzazione centrale. Ad esempio, i pazienti con dolore continuo (da flogosi articolare o dopo un intervento chirurgico protesico) tendono a manifestare un'agevolazione della sommatoria temporale che condiziona quelle modifiche plastiche alla base della cronicizzazione. L'etoricoxib è in grado di ridurre significativamente il processo di facilitazione della sommatoria temporale e quindi il rischio di cronicizzazione. Gli autori ipotizzano che l'etoricoxib potrebbe essere utilizzato proficuamente nel pre-operatorio, non solo per alleviare il dolore post-operatorio, ma anche per ridurre il rischio di cronicizzazione dello stesso ³³.

Sulla base delle evidenze scientifiche disponibili, l'Osteoarthritis Research Society International (OARSI), sul trattamento conservativo dell'artrosi di ginocchio, considera appropriato l'uso dei coxib in tutti i casi di artrosi in assenza di comorbidità e nei casi di artrosi multidistrettuale in pazienti a rischio moderato di complicanze cardiovascolari e gastrointestinali ³⁴.

Cho et al. in uno studio su modello animale, hanno ipotizzato un ruolo superiore svolto dai coxib, rispetto a piroxicam e prednisone, anche per quello che riguarda la condroprotezione. È stato osservato che tra i fattori determinanti il danno cartilagineo vi sono gli effetti di PGE2 sulla cartilagine. Questa prostaglandina determinerebbe una riduzione della produzione di proteoglicani, costituenti della cartilagine, e favorirebbe il rilascio di metalloproteasi. I coxib mostrerebbero un maggior grado di condroprotezione grazie proprio alla maggiore capacità di modulazione della produzione di PGE2 ³⁵.

L'efficacia di etoricoxib è ampiamente dimostrata anche nell'AR. Una recente meta-analisi, infatti, ha dimostrato come etoricoxib e diclofenac risultino i farmaci con la migliore efficacia in termini di riduzione del dolore, con un miglior profilo di tollerabilità gastrointestinale del primo ³⁶.

Bickam et al. in uno studio randomizzato controllato del 2016, hanno dimostrato come anche il trattamento con etoricoxib a 60 mg risulti efficace nel trattamento del dolore in pazienti con AR e che il passaggio alla dose di 90 mg non migliora significativamente il dolore nei pazienti non-responders ³⁷.

Tuttavia, in questi pazienti bisogna porre attenzione all'uso contemporaneo di etoricoxib con metotrexate, considerando la rara, ma possibile, comparsa di sindromi cutanee autoimmunitarie da farmaci, quali la Sindrome di Steven-Johnson ³⁸.

Per quanto riguarda l'uso di etoricoxib nell'attacco gottoso acuto, la meta-analisi condotta da Zhang et al. ha mostrato un'efficacia analgesica ed antinfiammatoria comparabile agli altri FANS, ma con una minore incidenza di eventi avversi ³⁹.

Numerosi studi hanno dimostrato l'efficacia di etoricoxib in varie formulazioni nella spondilite anchilosante ⁴⁰⁻⁴², con la possibilità che questo farmaco possa incidere anche sulla storia naturale della malattia ⁴¹⁻⁴².

Le recenti linee guida NICE suggeriscono l'uso di FANS come prima linea di trattamento del dolore lombare aspecifico, facendo comunque attenzione a contenere la terapia in termini di tempo e dose del farmaco ⁴³.

Le linee guida SICV&GIS sul trattamento dell'ernia del disco lombare raccomandano di usare i FANS non al bisogno, ma in somministrazione giornaliera. Gli autori raccomandano, comunque, di iniziare il trattamento con paracetamolo ed eventualmente prevedere l'impiego

progressivo di FANS (selettivi o non selettivi per le ciclo-ossigenasi), oppioidi deboli ed infine oppioidi di potenza maggiore. L'uso dei FANS è raccomandato soprattutto in presenza di radicolopatia¹⁷.

Recenti studi hanno valutato l'efficacia dei coxib nella patologia muscolo-tendinea. In particolare è stato osservato che l'uso di FANS-tradizionali e coxib ha la stessa efficacia nel controllo del dolore da tendinopatia della cuffia dei rotatori, se paragonata all'infiltrazione locale di corticosteroidi^{44 45}.

Etoricoxib, inoltre, si è dimostrato efficace nel trattamento della tendinopatia acuta dell'achilleo, sia in termini di effetto analgesico che in termini di miglioramento della rigidità articolare^{46 47}.

Numerose sono poi le osservazioni a sostegno del ruolo di etoricoxib, sia alla dose di 90 che a quella di 120 mg, nel controllo del dolore post-operatorio, con gli effetti migliori ottenuti nella somministrazione in pre-analgesia^{29 48 49}.

Moore et al. nella loro recente Cochrane hanno confermato come etoricoxib a 120 mg sia tra gli analgesici a più prolungata efficacia, ottenuta dopo una singola somministrazione, nel controllo del dolore post-operatorio⁵⁰.

Sicurezza di etoricoxib

L'inibizione selettiva delle COX-2 è responsabile tanto degli effetti terapeutici quanto degli eventi avversi associati ai coxib. Se da un lato tale selettività porta ad una riduzione considerevole del rischio di eventi maggiori gastrointestinali (es. perforazioni, sanguinamenti, ecc.)⁵¹, dall'altra è responsabile del sospettato aumento del rischio cardiovascolare.

L'inibizione delle COX-2 ha effetti sull'apparato cardiocircolatorio legati alla ridotta produzione di PGI₂ e PGE₂, che agiscono da fattori cardioprotettivi a diversi livelli: sui vasi (determinando un ridotto controllo dell'attività delle piastrine ed una ridotta formazione di ossido nitrico), sui cardiomiociti (riducendo le capacità responsive agli stress ossidativi dei cardiomiociti), a livello renale (favorendo l'incremento della pressione arteriosa).

Va sottolineato che tale aumento del rischio cardiovascolare è comune a tutti i FANS, compresi quelli tradizionali. È stato difatti osservato che sia per i FANS tradizionali che per i coxib si osserva un incremento della pressione arteriosa, così come per il paracetamolo, nonostante questo presenti una debole attività COX-2 inibitoria. L'osservazione che ciò non avvenga con l'aspirina a basse dosi conferma che sia l'azione COX-1 inibitoria a fungere da effetto cardioprotettore²⁷. Nello studio MEDAL, condotto su oltre 35.000 pazienti, gli autori hanno dimostrato che il rischio cardiovascolare nei pazienti trattati a lungo termine con etoricoxib, è sovrapponibile a quello osservato

nei pazienti trattati con diclofenac⁵². A sostegno dell'osservazione che l'aumento del rischio CV sia comune a più FANS vi sono proprio le recenti raccomandazioni dell'*European Medicines Agency's Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) sul rischio CV di diclofenac ed ibuprofene ad alte dosi^{53 54}. Unica eccezione sembra essere rappresentata dal naprossene. Tale eccezione sarebbe da ricondurre alla spiccata azione COX-1 inibitoria del naprossene ad alte dosi, in una modalità simile all'aspirina²⁷. Garcia et al. hanno osservato che in dipendenza della selettività per COX-2 e della dose somministrata, l'attività anti-COX-1 dei FANS (sia tradizionali che coxib) varia dal 10% per i coxib più selettivi al 95% per il naprossene ad alte dosi⁵⁵. Nello studio MEDAL ai pazienti in trattamento con aspirina o con anti-ipertensivi veniva suggerito di continuare la terapia e di monitorare le loro condizioni di salute nel tempo⁵². Questo potrebbe rendere conto dei risultati ottenuti nello studio, considerando che il numero di eventi avversi CV osservati variava in rapporto al rischio cardiovascolare del paziente.

Una stratificazione del rischio CV del paziente è dunque raccomandabile prima di iniziare il trattamento con qualsiasi FANS.

Altro fattore da considerare è l'effetto che l'inibizione delle ciclo-ossigenasi ha a livello renale. Se da un lato l'osservazione che l'up-regulation delle COX-2 si associa ad un aumento della suscettibilità dei podociti agli stimoli lesionali e dei livelli di angiotensina II, portando ad un incremento della proteinuria, apre la strada al possibile utilizzo dei coxib come farmaci nefroprotettori⁵⁶, dall'altra la riduzione dei prostanoidei può essere responsabile di tossicità renale per ridotta perfusione renale. La riduzione delle prostaglandine, infatti, riduce la perfusione renale e la filtrazione glomerulare. Questo può determinare danni renali in caso di comorbilità come scompenso cardiaco, cirrosi ecc., che riducendo il volume circolante rendono la perfusione renale strettamente dipendente dalle prostaglandine⁵⁶. Anche questo è un effetto comune a tutti i FANS, con rischi particolarmente elevati nei casi di uso cronico⁵⁷. Una recente meta-analisi, comunque, ha osservato un incremento del rischio significativo per insufficienza renale acuta per i FANS tradizionali, non riscontrabile con i coxib⁵⁸. Il meccanismo alla base di questo diverso profilo di rischio sarebbe da ricercare nel ruolo centrale svolto dalle COX-1 nell'omeostasi della perfusione renale⁵⁹⁻⁶¹.

Circa il 10% delle epatotossicità da farmaci sono FANS correlate⁵⁷. Il meccanismo attraverso il quale i coxib determinerebbero epatotossicità non è chiaro: in parte potrebbe essere legata alla ridotta produzione di prostaglandine COX-2 mediata, in parte alla metabolizzazione epatica stessa⁶². Una recente review della letteratura ha osservato come i coxib in commercio abbiano un profilo di

	Cardiovascolare	Epatico	Renale	Gastroenterico
Ac. Acetil-Salicilico				
Paracetamolo				
Diclofenac				
Ibuprofene				
Etoricoxib				
Naprossene				
Nemesulide				

Figura 2. Profilo di sicurezza dei FANS tradizionali e Coxib più comunemente prescritti.

maggiore sicurezza epatica rispetto ai FANS tradizionali ⁶². Questo potrebbe essere legato all'osservazione di un'azione epatoprotettiva svolta maggiormente dalla produzione basale COX-1 mediata ⁶³. In particolare, nei pazienti trattati con etoricoxib non sono stati riportati casi di gravi manifestazioni epatotossiche, sebbene un'elevazione dei livelli di transaminasi si può osservare in circa l'1% dei pazienti in trattamento per almeno 1 anno ^{28 62 64} (Fig. 2).

Conclusioni

L'utilizzo di etoricoxib nel trattamento delle patologie dolorose dell'apparato muscolo-scheletrico è efficace. Come per tutti i FANS è raccomandabile usare il dosaggio più basso e per il tempo più breve possibile. Al fine di limitare gli effetti avversi associati all'uso dei FANS, sia tradizionali che coxib, è importate stratificare il rischio CV, epatico, renale e gastrointestinale del paziente, così da scegliere l'approccio farmacologico più indicato al profilo di rischio.

Bibliografia

- Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al. *Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010*. *Lancet* 2012;380:2163-96.
- Eitner A, Pester J, Nietzsche S, et al. *The innervation of synovium of human osteoarthritic joints in comparison with normal rat and sheep synovium*. *Osteoarthritis Cartilage* 2013;21:1383-91.
- Felson DT. *The sources of pain in knee osteoarthritis*. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17:624-8.
- Suri S, Gill SE, Massena de Camin S, et al. *Neurovascular invasion at the osteochondral junction and in osteophytes in osteoarthritis*. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1423-8.
- Wojtys EM, Beaman DN, Glover RA, et al. *Innervation of the human knee joint by substance-P fibers*. *Arthroscopy* 1990;6:254-63.
- Neame RL, Carr AJ, Muir K, et al. *UK community prevalence of knee chondrocalcinosis: evidence that correlation with osteoarthritis is through a shared association with osteophyte*. *Ann Rheum Dis* 2003;62:513-8.
- Salaffi F, Ciapetti A, Carotti M. *The sources of pain in osteoarthritis: a pathophysiological review*. *Reumatismo* 2014;66:57-71.
- Arendt-Nielsen L, Egsgaard LL, Petersen KK, et al. *A mechanism-based pain sensitivity index to characterize knee osteoarthritis patients with different disease stages and pain levels*. *Eur J Pain Lond Engl* 2015;19:1406-17.
- Arendt-Nielsen L, Eskehave TN, Egsgaard LL, et al. *Association between experimental pain biomarkers and serologic markers in patients with different degrees of painful knee osteoarthritis: pain assessment and biochemical markers in OA*. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:3317-26.
- Kavchak AJE, Fernández-de-las-Peñas C, Rubin LH, et al. *Association between altered somatosensation, pain, and knee stability in patients with severe knee osteoarthrosis*. *Clin J Pain* 2012;28:589-94.
- Suokas AK, Walsh DA, McWilliams DF, et al. *Quantitative sensory testing in painful osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis*. *Osteoarthritis Cartilage* 2012;20:1075-85.
- Wylde V, Palmer S, Learmonth ID, et al. *Test-retest reliability of Quantitative Sensory Testing in knee osteoarthritis and healthy participants*. *Osteoarthritis Cartilage* 2011;19:655-8.
- Lluch E, Torres R, Nijs J, et al. *Evidence for central sensitization in patients with osteoarthritis pain: a systematic literature review*. *Eur J Pain Lond Engl* 2014;18:1367-75.
- Arendt-Nielsen L, Nie H, Laursen MB, et al. *Sensitization in patients with painful knee osteoarthritis*. *Pain* 2010;149:573-81.
- Rakel B, Vance C, Zimmerman MB, et al. *Mechanical hyperalgesia and reduced quality of life occur in people with mild knee osteoarthritis pain*. *Clin J Pain* 2015;31:315-22.

- ¹⁶ Uhl RL, Roberts TT, Papaliodis DN, et al. *Management of chronic musculoskeletal pain*. J Am Acad Orthop Surg 2014;22:101-10.
- ¹⁷ Denaro V, Barneschi G, Crostelli M, et al. *Linea guida per la diagnosi ed il trattamento dell'ernia del disco lombare con radicolopatia*. G Ital Ortop Traumatol 2016;42:118-36.
- ¹⁸ Fredberg U, Stengaard-Pedersen K. *Chronic tendinopathy tissue pathology, pain mechanisms, and etiology with a special focus on inflammation: chronic tendinopathy tissue pathology*. Scand J Med Sci Sports 2008;18:3-15.
- ¹⁹ Iolascon G. *La gestione farmacologica del dolore artrosico*. G Ital Ortop Traumatol 2011; 37:295-300.
- ²⁰ Dirig DM, Yaksh TL. *Spinal synthesis and release of prostanooids after peripheral injury and inflammation*. Adv Exp Med Biol 1999;469:401-8.
- ²¹ Shi L, Smolders I, Umbrain V, et al. *Peripheral inflammation modifies the effect of intrathecal IL-1beta on spinal PGE2 production mainly through cyclooxygenase-2 activity. A spinal microdialysis study in freely moving rats*. Pain 2006;120:307-14.
- ²² Samad TA, Moore KA, Sapirstein A, et al. *Interleukin-1beta-mediated induction of Cox-2 in the CNS contributes to inflammatory pain hypersensitivity*. Nature 2001;410:471-5.
- ²³ Reinold H, Ahmadi S, Depner UB, et al. *Spinal inflammatory hyperalgesia is mediated by prostaglandin E receptors of the EP2 subtype*. J Clin Invest 2005;115:673-9.
- ²⁴ Woolf CJ, Chong MS. *Preemptive analgesia - treating post-operative pain by preventing the establishment of central sensitization*. Anesth Analg 1993;77:362-79.
- ²⁵ You HJ, Mørch CD, Chen J, et al. *Differential antinociceptive effects induced by a selective cyclooxygenase-2 inhibitor (SC-236) on dorsal horn neurons and spinal withdrawal reflexes in anesthetized spinal rats*. Neuroscience 2003;121:459-72.
- ²⁶ Renner B, Zacher J, Buvanendran A, et al. *Absorption and distribution of etoricoxib in plasma, CSF, and wound tissue in patients following hip surgery - a pilot study*. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 2010;381:127-36.
- ²⁷ Patrono C. *Cardiovascular effects of cyclooxygenase-2 inhibitors: a mechanistic and clinical perspective: cardiovascular effects of COX-2 inhibitors*. Br J Clin Pharmacol 2016;82:957-64.
- ²⁸ Scheda Tecnica ETORICOXIB [Internet]. AIFA. 2016. Available from: www.agenziafarmaco.gov.it/wscs_render_attachment_by_id/tipo_filed9ab.pdf?id=111.99622.1138876179260&language=IT&lenient=false
- ²⁹ Munteanu AM, Cionac Florescu S, Anastase DM, et al. *Is there any analgesic benefit from preoperative vs. postoperative administration of etoricoxib in total knee arthroplasty under spinal anaesthesia? A randomised double-blind placebo-controlled trial*. Eur J Anaesthesiol 2016;33:840-5.
- ³⁰ Matsumoto AK, Cavanaugh PF. *Etoricoxib*. Drugs Today Barc Spain 2004;40:395-414.
- ³¹ da Costa BR, Reichenbach S, Keller N, et al. *Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis*. Lancet 2016;387:2093-105.
- ³² Yoo MC, Yoo WH, Kang SB, et al. *Etoricoxib in the treatment of Korean patients with osteoarthritis in a double-blind, randomized controlled trial*. Curr Med Res Opin 2014;30:2399-408.
- ³³ Arendt-Nielsen L, Egsgaard LL, Petersen KK. *Evidence for a central mode of action for etoricoxib (COX-2 inhibitor) in patients with painful knee osteoarthritis*. Pain 2016;157:1634-44.
- ³⁴ McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. *OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis*. Osteoarthritis Cartilage 2014;22:363-88.
- ³⁵ Cho H, Walker A, Williams J, et al. *Study of osteoarthritis treatment with anti-inflammatory drugs: cyclooxygenase-2 inhibitor and steroids*. BioMed Res Int 2015;2015:1-10.
- ³⁶ van Walsem A, Pandhi S, Nixon RM, et al. *Relative benefit-risk comparing diclofenac to other traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 inhibitors in patients with osteoarthritis or rheumatoid arthritis: a network meta-analysis*. Arthritis Res Ther [Internet]. 2015 Dec [cited 2016 Nov 4];17(1). Available from: <http://arthritis-research.com/content/17/1/66>
- ³⁷ 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 [Internet]. 2016 Dec [cited 2016 Nov 4];17(1). Available from: <http://bmcmusculoskeletdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12891-016-1170-0>
- ³⁸ Rachana P. *Stevens Johnson syndrome-toxic epidermal necrolysis overlap secondary to interaction between methotrexate and etoricoxib: a case report*. J Clin Diagn Res [Internet]. 2015 [cited 2016 Nov 4]; Available from: http://jcd.rnet/article_fulltext.asp?issn=0973-709x&year=2015&volume=9&issue=7&page=FD01&issn=0973-709x&id=6244
- ³⁹ Zhang S, Zhang Y, Liu P, et al. *Efficacy and safety of etoricoxib compared with NSAIDs in acute gout: a systematic review and a meta-analysis*. Clin Rheumatol 2016;35:151-8.
- ⁴⁰ 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.
- ⁴¹ Wanders A, Heijde D van der, Landewé R, et al. *Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial*. Arthritis Rheum 2005;52:1756-65.
- ⁴² Lories RJ. *Etoricoxib and the treatment of ankylosing spondylitis*. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2012;8:1599-608.
- ⁴³ NICE. *Low back pain and sciatica [Internet]*. Available from: www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-cg-wave0681?unlid=957653473201610269250
- ⁴⁴ Zheng X-Q, Li K, Wei Y-D, et al. *Nonsteroidal anti-inflamma-*

- tory drugs versus corticosteroid for treatment of shoulder pain: a systematic review and meta-analysis.* Arch Phys Med Rehabil 2014;95:1824-31.
- ⁴⁵ Boudreault J, Desmeules F, Roy J, et al. *The efficacy of oral non-steroidal anti-inflammatory drugs for rotator cuff tendinopathy: a systematic review and meta-analysis.* J Rehabil Med 2014;46:294-306.
- ⁴⁶ Maquirriain J, Kokalj A. *Management of acute Achilles tendinopathy: effect of etoricoxib on pain control and leg stiffness.* Georgian Med News 2013;(222):36-43.
- ⁴⁷ Maquirriain J, Kokalj A. *Acute Achilles tendinopathy: effect of pain control on leg stiffness.* J Musculoskelet Neuronal Interact 2014;14:131-6.
- ⁴⁸ Rawal N, Viscusi E, Peloso PM, et al. *Evaluation of etoricoxib in patients undergoing total knee replacement surgery in a double-blind, randomized controlled trial.* BMC Musculoskelet Disord [Internet]. 2013 Dec [cited 2016 Nov 4];14(1). Available from: <http://bmcmusculoskeletdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2474-14-300>
- ⁴⁹ Rasmussen GL, Malmstrom K, Bourne MH, et al. *Etoricoxib provides analgesic efficacy to patients after knee or hip replacement surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled study.* Anesth Analg 2005;101:1104-11.
- ⁵⁰ Moore RA, Derry S, Aldington D, et al. *Single dose oral analgesics for acute postoperative pain in adults - an overview of Cochrane reviews.* In: The Cochrane Collaboration, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2015 [cited 2016 Nov 4]. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD008659.pub3>
- ⁵¹ Risser A, Donovan D, Heintzman J, et al. *NSAID prescribing precautions.* Am Fam Physician 2009;80:1371-8.
- ⁵² Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA, et al. *Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison.* Lancet 2006;368:1771-81.
- ⁵³ Pharmacovigilance Risk Assessment Committee. *PRAC recommends the same cardiovascular precautions for diclofenac as for selective COX-2 inhibitors [Internet]*. European Medicines Agency. 2016. Available from: www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/06/news_detail_001816.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
- ⁵⁴ Pharmacovigilance Risk Assessment Committee. *PRAC recommends updating advice on use of high-dose ibuprofen [Internet]*. European Medicines Agency. 2016. Available from: www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2015/04/news_detail_002306.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
- ⁵⁵ García Rodríguez LA, Tacconelli S, Patrignani P. *Role of dose potency in the prediction of risk of myocardial infarction associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the general population.* J Am Coll Cardiol 2008;52:1628-36.
- ⁵⁶ Vogt L, Laverman GD, Navis G. *Time for a comeback of NSAIDs in proteinuric chronic kidney disease?* Neth J Med 2010;68:400-7.
- ⁵⁷ Gorczyca P, Manniello M, Pisano M, et al. *NSAIDs: Balancing the risks and benefits.* US Pharm 2016;41:24-7.
- ⁵⁸ Ungprasert P, Cheungpasitporn W, Crowson CS, et al. *Individual non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis of observational studies.* Eur J Intern Med 2015;26:285-91.
- ⁵⁹ Oates JA, FitzGerald GA, Branch RA, et al. *Clinical implications of prostaglandin and thromboxane A2 formation (2).* N Engl J Med 1988;319:761-7.
- ⁶⁰ Clive DM, Stoff JS. *Renal syndromes associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs.* N Engl J Med 1984;310:563-72.
- ⁶¹ Whelton A. *Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: physiologic foundations and clinical implications.* Am J Med 1999;106:13S-24S.
- ⁶² Bessone F, Hernandez N, Roma MG, et al. *Hepatotoxicity induced by coxibs: how concerned should we be?* Expert Opin Drug Saf 2016;15:1463-75.
- ⁶³ Xiao J, Liang EC, Huang H, et al. *Cyclooxygenase-1 serves a vital hepato-protective function in chemically induced acute liver injury.* Toxicol Sci 2015;143:430-40.
- ⁶⁴ Bessone F. *Non-steroidal anti-inflammatory drugs: what is the actual risk of liver damage?* World J Gastroenterol 2010;16:5651-61.

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.