



Andrea Reggiori

Ospedale SS Trinità,  
Borgomanero - ASL NO

## Studio clinico randomizzato, controllato nel trattamento del dolore muscolare su base osteoartrosica o post traumatica con cerotto medicato contenente piroxicam vs diclofenac

*Clinical randomized controlled study to treat arthritis and post trauma muscular pain with a piroxicam vs diclofenac patch*

### Riassunto

**Introduzione.** Dolori cervicali e lombari possono essere determinati da eventi post traumatici o da problematiche artrosico-degenerative. Sono stati proposti trattamenti locali con FANS per limitare gli effetti sistemici.

**Materiali e metodi.** A 215 pazienti, divisi in 2 gruppi omogenei è stato somministrato un cerotto a base di piroxicam in monosomministrazione giornaliera vs un cerotto a base di diclofenac 2/die entrambi per 8 giorni. Obiettivo primario dello studio era valutare l'efficacia nel ridurre il dolore e gli obiettivi secondari erano: il grado di soddisfazione del paziente, la percentuale di guarigione, i tempi di risposta e la tollerabilità locale.

**Risultati.** La riduzione del dolore rispetto al basale è risultata significativa in entrambi i gruppi ( $p < 0,001$ ), ma non la differenza tra i trattamenti che ha confermato la loro equivalenza. Differenze significative si sono verificate nel grado di soddisfazione dei pazienti a favore di piroxicam, che presenta migliori caratteristiche di adesività. Entrambi sono risultati tollerati e sicuri.

**Conclusioni.** I due cerotti sono clinicamente equivalenti, con il beneficio della riduzione del numero di applicazioni del cerotto medicato a base di piroxicam.

**Parole chiave:** cervicotalgia, lombalgia, cerotto medicato, piroxicam, diclofenac

### Summary

**Introduction.** Cervical and lumbar pain can be the consequences of post trauma accident or degenerative-arthritis. In order to limit the side effects of NSAIDs some topical treatments have been proposed.

**Materials and methods.** 215 patients, divided in 2 homogenous groups, were administered once daily piroxicam patch vs 2 times a day diclofenac patch, both for 8 consecutive days. The primary objective of the study was to evaluate the efficacy to reduce pain and the second objectives were the evaluation of patients satisfaction, the rate of healing, the time of response and the local tolerability.

**Results.** The pain reduction from baseline was significant in both groups ( $p < 0.001$ ), but not the differences between the two treatments that confirm their equivalence. Statistically differences were about the patients satisfaction in favour of piroxicam, that also has got better adhesivity features. Both patches are secure and well tolerated.

**Conclusions.** The two patches present clinical equivalence, with the advantage to reduce the number of daily applications for the piroxicam topical patch.

**Key words:** cervical pain, lumbar pain, medicated patch, piroxicam, diclofenac

### Indirizzo per la corrispondenza:

Andrea Reggiori

Ospedale SS Trinità

viale Zoppis, 10

28021 Borgomanero (NO)

E-mail: [andreareggiori@yahoo.it](mailto:andreareggiori@yahoo.it)

## Introduzione

Una percentuale elevata della popolazione soffre almeno una volta nella vita di disturbi osteoarticolari e in particolare di dolori post traumatici o artrosici. Questa patologia, tra le più comuni e frequenti, interessa in ugual misura uomini e donne, insorge più spesso tra i 30 e i 50 anni di età e comporta alti costi individuali e sociali in termini di indagini diagnostiche, di trattamenti farmacologici e fisioterapici, di riduzione della produttività e di diminuita capacità a svolgere attività quotidiane<sup>1,2</sup>.

I dolori alla colonna vertebrale, in particolare la cervicalgia e la lombalgia, sono tra i più comuni disturbi muscolo scheletrici, senza dubbio diffusi e fastidiosi perché possono coinvolgere il funzionamento di altri distretti.

I dolori cervicali sono solitamente localizzati a livello del collo e si possono irradiare alle spalle e nei casi più gravi portare a irritazioni radicolari agli arti superiori rendendo difficoltosi i movimenti, possono conseguire sia ad alterazioni statiche o funzionali del rachide sia a disturbi psicosomatici. Le cause possono essere diverse ma nella maggior parte dei casi troviamo alterazioni infiammatorie non gravi che interessano le strutture articolari localizzate nelle prime vertebre cervicali. Queste con il tempo, l'avanzare dell'età, movimenti non corretti e prolungati nel tempo, possono portare a una patologia artrosica con usura della cartilagine, deformazione delle articolazioni e riduzione dei dischi vertebrali e possibili discopatie. La diagnosi della cervicalgia è sempre clinica e si basa sulla storia del paziente e sull'esame obiettivo articolare e neurologico, che permette di escludere o ottenere elementi di sospetto, per i quali sarà necessario effettuare ulteriori indagini diagnostiche.

La lombalgia, molto più comunemente definita mal di schiena, compare occasionalmente come conseguenza di un'attività fisica non abituale. Il sintomo caratteristico è rappresentato dal dolore, a volte anche a riposo, che si accentua dopo movimenti di flessione, torsione o sollevamento di oggetti pesanti. In alcuni casi risulta difficoltoso assumere particolari posizioni, sedersi o stare in piedi, e, qualora sia associato ad una irritazione radicolare, può essere presente un dolore cruralgico per l'interessamento del nervo femorale o sciatico per l'interessamento del nervo ischiatico.

Il trattamento farmacologico per entrambi questi quadri patologici è sintomatico e si basa sull'utilizzo di farmaci analgesici-antinfiammatori non steroidei (FANS), disponibili in diverse forme farmaceutiche.

Per ridurre i possibili effetti collaterali sistemici e ottenere il massimo dell'azione nell'area localizzata sono state studiate forme per uso topico quali il cerotto medicato indicato negli stati dolorosi flogistici di natura reumatica o traumatica di articolazioni, muscoli, tendini e legamenti<sup>3</sup>.

Lo scopo dello studio clinico randomizzato, controllato è stato quello di valutare, in pazienti affetti da dolore musco-

lare su base osteoartrosica o post traumatica, l'equivalenza terapeutica, la tollerabilità locale e la soddisfazione del trattamento con cerotto medicato contenente piroxicam confrontato al trattamento con cerotto medicato contenente diclofenac.

## Materiali e metodi

*Colui che scrive è stato incaricato di valutare il report dello studio clinico, di analizzare i dati statistici e redigere l'articolo ai fini di una pubblicazione.*

Da marzo 2012 a novembre 2015 è stato condotto uno studio clinico (in fase 4) multicentrico, randomizzato, controllato a gruppi paralleli verso il trattamento attivo designato per valutare l'equivalenza clinica del trattamento con cerotto medicato contenente piroxicam confrontato con trattamento con cerotto medicato contenente diclofenac.

Sono state coinvolte quattro Asl: della provincia di Milano, della provincia di Brescia, della provincia di Monza-Brianza e Chieti. 27 centri hanno partecipato attivamente all'arruolamento.

I soggetti sono stati assegnati in modo randomizzato a uno dei due trattamenti (piroxicam o diclofenac) seguendo un piano bilanciato per ciascun trattamento (rapporto 1:1) in ciascun centro. La randomizzazione non è stata stratificata in base a fattori demografici o prognostici; è stata competitiva tra i centri e ciascun ricercatore sollecitato ad arruolare il maggior numero di pazienti possibile. I soggetti sono stati assegnati ad uno dei due trattamenti in ciascun centro mediante una distribuzione randomizzata a blocchi (blocchi da 4 pazienti) e le dimensioni del blocco e l'algoritmo di randomizzazione sono state stabilite in modo indipendente dallo statistico.

Nello studio sono stati arruolati 216 pazienti, ma un paziente randomizzato al gruppo diclofenac ha ritirato il consenso prima dell'inizio dello studio. I soggetti di sesso maschile erano 103 e quelle di sesso femminile 112 con un'età media di 54,8 (min 23,5 - max 93,4), un peso medio di 72,2 kg (min 44,5 - max 112,0) e un'altezza media di 166,2 cm (min 143,0 - max 188,0). Due soggetti sono stati esclusi dalla popolazione trattata per un errore di codice random. Nessuna differenza significativa è stata osservata per le caratteristiche demografiche dei pazienti nei due gruppi (Tab. I).

Complessivamente le patologie concomitanti rilevate al basale sono state quelle cardiovascolari riportate in 61 soggetti, i disturbi del metabolismo in 25 soggetti, i disturbi gastrointestinali in 22 soggetti e i segni vitali rilevati (pressione arteriosa e frequenza cardiaca) non hanno evidenziato differenze rilevanti nei due gruppi in studio.

**Tabella I.** Caratteristiche demografiche dei pazienti nei due gruppi di trattamento (*Safety Population*, N = 215).

Media (DS) (min-MAX)	Diclofenac 107	Piroxicam 108	Totale 215
Età	54,2 (12,38) (25,0-76,5)	55,4 (13,92) (23,5-93,4)	54,8 (12,16) (23,5-93,4)
Altezza (cm)	165,7 (9,39) (143,0-188,0)	166,6 (8,74) (148,0-188,0)	166,2 (9,06) (143,0-188,0)
Peso (kg)	71,6 (12,62) (44,5-112)	72,7 (14,33) (47,0-110,0)	72,2 (13,49) (44,5-112,0)
Maschio	54 (50,5%)	49 (45,4%)	103 (47,9%)
Femmina	53 (49,5%)	59 (54,6%)	112 (52,1%)

Lo studio era articolato in 3 visite, con la prima si effettuava lo screening, l'arruolamento e la randomizzazione del paziente, la seconda da effettuarsi al 5° giorno di trattamento e la visita finale al nono giorno dopo otto giorni di trattamento.

**Obiettivo primario**

Obiettivo primario dello studio era comparare in pazienti affetti da cervicalgia e lombalgia su base osteoartrosica o traumatica l'efficacia del piroxicam applicato giornalmente mediante cerotto medicato contenente 14 mg di principio attivo con quella del diclofenac applicato due volte al giorno mediante cerotto medicato contenente 180 mg di principio attivo.

Questa valutazione veniva effettuata mediante somministrazione mattutina di scala VAS prima dell'applicazione del primo cerotto medicato quindi giornalmente sempre mediante scala VAS.

L'efficacia clinica dei due gruppi di trattamento è stata valutata confrontando la differenza dell'intensità del dolore misurata mediante scala VAS (0-10 cm) al basale e dopo otto giorni di trattamento consecutivi. I trattamenti risultano equivalenti se la differenza tra i due gruppi della media del decremento della scala VAS (basale - finale) è inferiore o uguale a 1 cm.

**Obiettivi secondari**

Gli obiettivi secondari dovevano valutare a) il grado di soddisfazione espresso dal paziente; b) la compliance del paziente al trattamento; c) la valutazione della percentuale di responders (pazienti con riduzione dell'intensità di dolore di almeno il 30% secondo la scala VAS); d) la valutazione della riduzione media della sintomatologia rilevata quotidianamente secondo scala VAS; e) il tempo di risposta ai trattamenti per ottenere una riduzione del dolore di almeno il 30% su scala VAS rispetto al livello del dolore misurato al basale; f) la proporzione di pazienti che raggiungono la guarigione (assenza di dolore VAS uguale 0); g) la valutazione della tollerabilità cutanea nella zona di applicazione al giorno cinque (prima del quinto cerotto) e al termine dello studio sulla base di una scala di valutazione a otto livelli (0. nessuna evidenza

di irritazione, 1. minima evidenza di eritema, appena percepibile, 2. eritema evidente, ben visibile, minima visibilità di edema e papule, 3. eritema e papule, 4. edema evidente e ben definito, 5. eritema, edema e papule definite, 6. eruzione vescicolare, 7. forte reazione con coinvolgimento di zone cutanee oltre il sito di applicazione del cerotto medicato); h) l'utilizzo di farmaco Rescue per trattare il dolore; i) il grado di disabilità espresso dal paziente su una scala verbale di quattro punti (assente, lieve, moderata, severa); l) il numero di episodi in cui il cerotto si sia parzialmente o completamente distaccato; m) la percentuale di pazienti che hanno interrotto precocemente lo studio per insoddisfazione nei confronti del trattamento loro assegnato; n) il giudizio complessivo espresso dal medico.

Lo studio è stato condotto in Italia nel rispetto dei principi della Dichiarazione di Helsinki, dell'attuale legislazione italiana, in accordo con l'*International Conference on Harmonisation* (ICH) e principi consolidati della Buona Pratica Clinica (GCP). Il protocollo dello studio e le modalità di raccolta del consenso informato sono stati approvati dai Comitati Etici Indipendenti di ogni centro partecipante prima che qualsiasi procedura prevista dal protocollo fosse avviata.

**Criteri di inclusione e di esclusione**

Sono stati arruolati nello studio i pazienti che rispondevano ai seguenti criteri di inclusione:

- diagnosi di cervicalgia o di lombalgia su base osteoartrosica o traumatica effettuata dallo sperimentatore anche su considerazioni anamnestiche;
- pazienti di entrambi i sessi di età compresa tra 18 e 75 anni con diagnosi di cervicalgia o lombalgia e con dolore superiore a 3 cm su scala VAS (da 0 a 10 cm);
- pazienti in grado di leggere, comprendere e firmare il consenso informato approvato dal comitato etico;
- pazienti in grado di compilare il diario clinico dello studio e la scala VAS.

I criteri di esclusione comprendevano: la presenza di lesioni cutanee nella zona di applicazione del cerotto medicato, la presenza di affezioni dermatologiche in atto nella zona di applicazione, i pazienti con ulcera peptica in fase attiva,

i pazienti con asma bronchiale e/o anamnesi di emorragia gastrointestinale da FANS, i pazienti con storia di abuso di alcol o sostanze stupefacenti, i pazienti con nota ipersensibilità al piroxicam o al diclofenac o a uno qualsiasi degli eccipienti o ad altri FANS, pazienti con ipersensibilità conosciuta al paracetamolo (farmaco rescue), i pazienti che hanno assunto FANS fino a 24 ore prima dell'inclusione nello studio o altri farmaci ad elevato legame con proteine plasmatiche, i pazienti in terapia anticoagulante, i pazienti che hanno applicato farmaci topici o farmaci steroidei sulla parte dolorante nelle 24 ore precedenti, i pazienti con gravi e instabili condizioni di salute incluse note e clinicamente rilevanti anomalie dei parametri di laboratorio, pazienti con patologia medica concomitante che poteva influenzare l'interpretazione dei risultati del trial clinico, donne in stato di gravidanza e allattamento, donne in età fertile senza adeguata copertura contraccettiva, pazienti che hanno partecipato ad un altro studio clinico nei 30 giorni precedenti la selezione di questo protocollo, pazienti che stavano effettuando terapie fisiche, pazienti precedentemente inclusi nel presente studio.

## Analisi statistica

L'analisi statistica è stata eseguita sulle seguenti tre popolazioni: *Intention-To-Treat* (ITT) *population* con 213 pazienti (108 assegnati al gruppo piroxicam e 105 al gruppo diclofenac): definita come l'insieme dei pazienti randomizzati che hanno ricevuto almeno una dose di farmaco in studio e hanno avuto almeno una valutazione del parametro di efficacia principale dopo la randomizzazione. *Per-Protocol* (PP) costituita da 193 soggetti (94 trattati con diclofenac e 99 trattati con piroxicam): definita come l'insieme dei pazienti ITT che hanno completato il protocollo e che non hanno presentato alcuna violazione "maggiore" del protocollo stesso. *Safety Population* costituita da 215 pazienti (108 trattati con piroxicam e 107 con diclofenac): definita come l'insieme dei pazienti randomizzati che hanno ricevuto almeno una dose di farmaco in studio.

Lo stesso codice random è stato attribuito per errore a due soggetti differenti, per questo motivo entrambi sono stati esclusi dalla popolazione in trattamento (Fig. 1).

Per quanto riguarda l'obiettivo primario, l'equivalenza stabilita era dimostrata se l'intervallo di confidenza al 95% della differenza tra le medie del punteggio della VAS alla fine del trattamento era compresa tra -1 e +1 cm. Assumendo una percentuale di pazienti (*drop-outs*) pari a circa il 5%, il campione previsto risultava pari ad almeno 202 pazienti.

Per la valutazione di efficacia dell'obiettivo primario sono state utilizzate la popolazione *Intention-To-Treat* (ITT) e la popolazione *Per-Protocol* (PP).

## Risultati

Nella popolazione trattata ITT il dolore medio rilevato al basale con scala VAS nel gruppo diclofenac è risultato pari a  $6,42 \pm 1,6$  cm, valore che si è ridotto a  $2,39 \pm 2,4$  cm al termine del trattamento. Nel gruppo piroxicam il dolore si è ridotto da  $6,47 \pm 1,6$  cm (visita basale) a  $2,19 \pm 1,9$  cm (visita finale). La riduzione del dolore rispetto al basale è risultata statisticamente significativa in entrambi i gruppi ( $p < 0,001$ ), mentre la differenza tra trattamenti non è risultata significativa ( $p = 0,464$ ) (Fig. 2). L'analisi dell'equivalenza ha evidenziato una differenza media tra i due trattamenti della scala VAS per l'intensità del dolore pari a  $-0,207$  (95% CI:  $-0,780 - 0,366$ ), confermando l'equivalenza tra i due trattamenti. Il 95% dell'intervallo di confidenza della differenza media della scala VAS per l'intensità del dolore (piroxicam vs diclofenac) è infatti interamente compreso tra i predefiniti limiti di equivalenza:  $-1$  cm e  $+1$  cm.

L'analisi condotta sulla popolazione PP ha ulteriormente confermato l'equivalenza tra i due trattamenti in studio. La riduzione dell'intensità del dolore è stata di  $-4,23 \pm 2,4$  cm nel gruppo diclofenac e di  $-4,48 \pm 2,1$  cm nel gruppo piroxicam. La differenza media tra i due trattamenti della scala VAS per l'intensità del dolore non è risultata significativa e pari a  $-0,286 \pm 0,32$  ( $p = 0,447$ ). Il 95% dell'intervallo di confidenza della differenza media della scala VAS per l'intensità del dolore (95% CI:  $-0,944 - 0,370$ ) risulta all'interno dei margini prestabiliti per la definizione di equivalenza tra i due trattamenti in studio (Fig. 3).

I risultati ottenuti dall'analisi degli obiettivi secondari sono stati i seguenti:

### Grado di soddisfazione espresso dai pazienti

Il grado di soddisfazione dei pazienti verso il trattamento effettuato è stato rilevato a fine studio attraverso la compilazione di una scala analogica visiva VAS di 10 cm dove 0 = assenza di soddisfazione e 10 = massima soddisfazione al trattamento. Il confronto tra le medie dei valori della scala VAS nei due gruppi è stato stimato mediante l'analisi della varianza (ANOVA) aggiustando i dati per intensità del dolore al basale, genere ed età.

Nel gruppo diclofenac il grado di soddisfazione espresso dai pazienti è risultato pari a  $5,45 \pm 0,27$  cm, mentre nel gruppo piroxicam è risultato di  $6,63 \pm 0,28$  cm, con una differenza significativa tra trattamenti a favore di piroxicam ( $p = 0,003$ ).

### Compliance

La compliance al trattamento è risultata elevata in entrambi i gruppi in studio e superiore a 80% nel 99% dei pazienti di ciascun gruppo ( $p = 0,98$  tra trattamenti).

### Responders

Per responders sono stati considerati i pazienti che han-

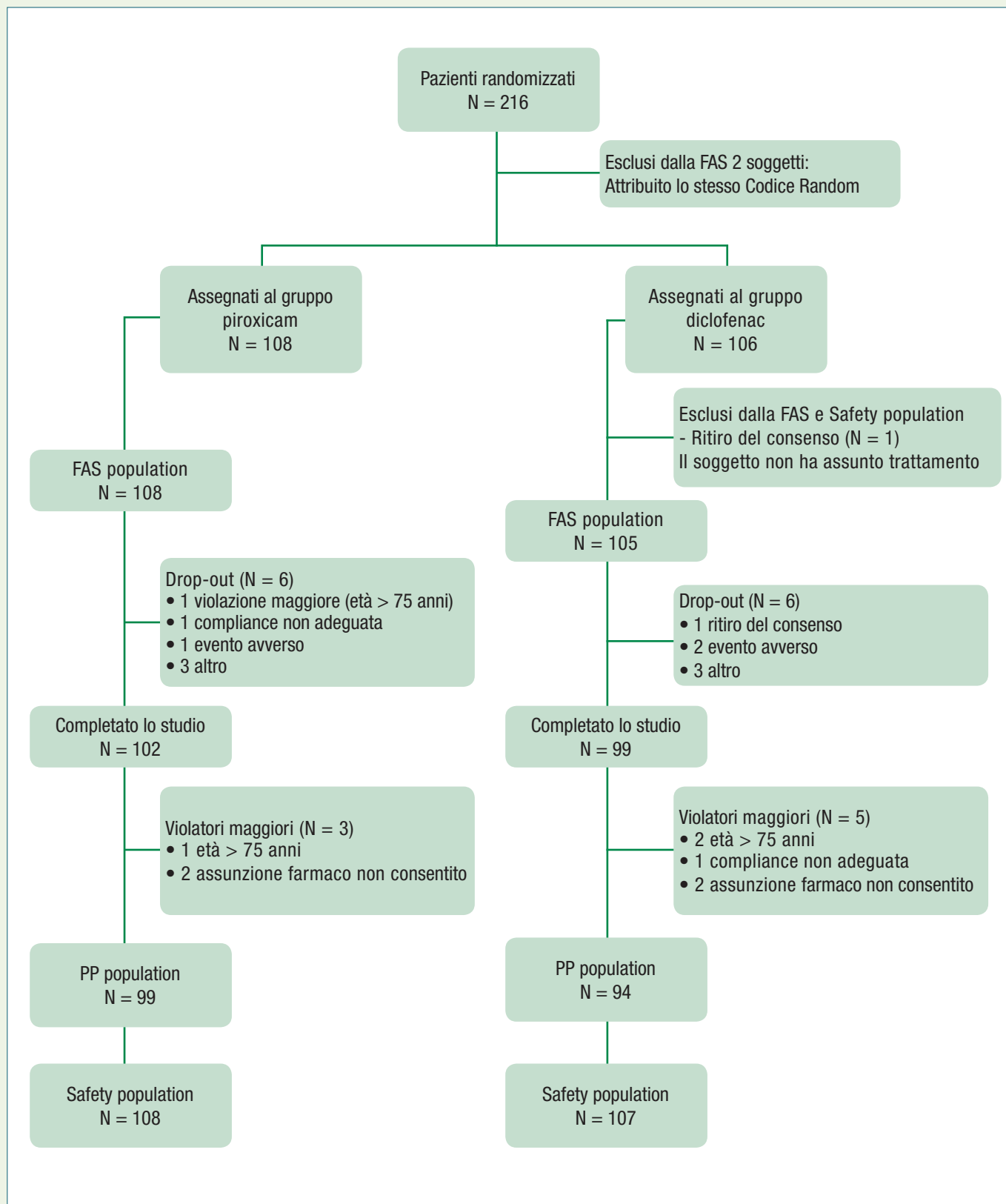
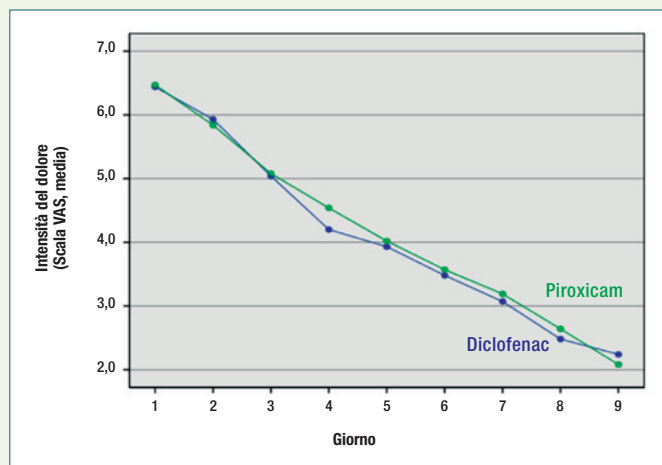
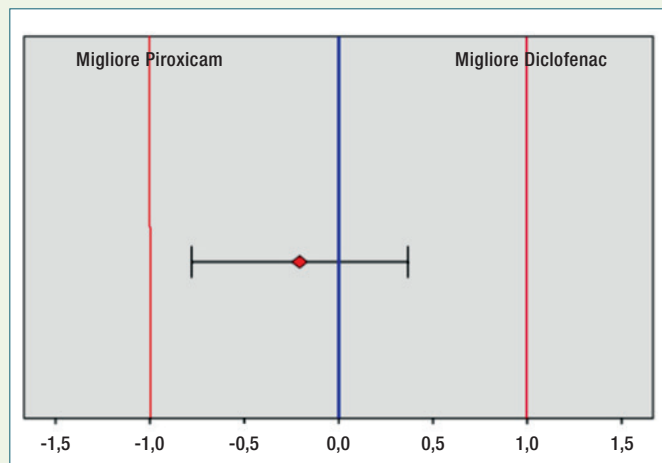


Figura 1. Diagramma di distribuzione della popolazione reclutata nei due gruppi di trattamento.



**Figura 2.** Variazione dell'intensità del dolore (scala VAS) per gruppo di trattamento riferito ai singoli giorni.



**Figura 3.** Differenza media dell'intensità del dolore (VAS finale-VAS basale) - analisi dell'equivalenza tra piroxicam e diclofenac.

no riportato una riduzione dell'intensità del dolore pari ad almeno il 30% del valore di intensità del dolore misurato prima del trattamento. Nel gruppo diclofenac i pazienti responsivi al trattamento sono stati 87 (82,9%), mentre nel gruppo piroxicam sono stati 92 (85,2%). La differenza tra trattamenti non è risultata significativa ( $p = 0,64$ ).

**Riduzione delta sintomatologia dolorosa**

La riduzione media della sintomatologia dolorosa rilevata quotidianamente dai pazienti mediante compilazione della scala VAS è stata confrontata, tra i due gruppi di trattamento, utilizzando un T-test per campioni indipendenti. L'efficacia antalgica dei due trattamenti è evidenziabile già nei primi giorni dall'applicazione dei cerotti medicati, con riduzioni del quadro algico che non hanno portato a differenze significative tra trattamenti.

**Tempo di risposta ai trattamenti**

Per tempo di risposta ai trattamenti è stato considerato il tempo mediano utile al raggiungimento di una riduzione del dolore di almeno il 30% su scala VAS, rispetto al livello del dolore misurato al basale. Il tempo mediano di risposta è stato di 5 giorni in entrambi i gruppi studiati.

**Guarigione**

Per guarigione si è considerata l'assenza di dolore (VAS = 0). Si sono inoltre considerati sia i pazienti che hanno presentato un livello di dolorabilità su scala VAS < 0,5 cm, sia quelli che hanno riportato VAS < 1 cm. Non si è osservata alcuna differenza significativa tra i due trattamenti nella percentuale di pazienti che hanno raggiunto la guarigione alla visita finale (Tab. II).

**Farmaco rescue**

Il farmaco permesso come salvataggio era il paracetamolo (1 compressa da 500 mg alla volta, da ripetere se necessario dopo 6 ore, senza superare le 3 somministrazioni die). Il farmaco salvataggio per trattare il dolore durante lo studio è stato utilizzato maggiormente nel gruppo trattato con diclofenac.

**Grado di disabilità**

Il grado di disabilità è stato espresso giornalmente dai pazienti su una scala di 4 punti. Al basale 83 pazienti (79,8%) nel gruppo diclofenac e 89 (82,4%) in quello piroxicam presentavano un grado di disabilità da moderato a severo. Al termine dello studio 12 pazienti nel gruppo diclofenac (13,2%) e 11 pazienti (12,2%) nel gruppo piroxicam hanno riportato un grado di disabilità moderato. Un solo paziente (1,1%), nel gruppo diclofenac, ha riportato alla visita finale un livello di disabilità definito come severo. Non si sono rilevate differenze significative tra i trattamenti in studio.

**Adesività del cerotto**

Durante lo studio è stata monitorata l'adesività del cerotto attraverso il rilievo del numero di episodi in cui il cerotto si è parzialmente o completamente distaccato. Nel gruppo diclofenac problemi di adesività sono stati riportati da 70 pazienti mentre nel gruppo piroxicam 25 pazienti hanno lamentato problemi di adesività. La differenza a favore di piroxicam è risultata significativa ( $p < 0,001$ ) (Tab. III).

**Sicurezza del cerotto**

I risultati di sicurezza del presente studio hanno dimostrato che il numero di eventi avversi riportati durante la fase di trattamento, nonché il numero di pazienti con eventi avversi, era simile nei due gruppi di trattamento. Non si sono registrati durante lo studio eventi avversi seri e solo 3 pazienti (2 nel gruppo diclofenac e 1 nel gruppo piroxicam) hanno interrotto lo studio a causa di eventi avversi. L'analisi degli eventi fatali e degli eventi avversi seri o significativi non ha sollevato alcun segnale di sicurezza per quanto ri-

**Tabella II.** Distribuzione dei pazienti con guarigione (VAS = 0, VAS < 0,5 e VAS < 1).

VAS	Totali	Diclofenac	Piroxicam	Significatività statistica
= 0	14 (6,6%)	9 (8,6%)	5 (4,6%)	p = 0,24
< 0,5	61 (28,6%)	30 (28,6%)	31 (28,7%)	p = 0,98
< 1	68 (31,9%)	33 (31,4%)	35 (32,4%)	p = 0,87

**Tabella III.** Problematiche relative all'adesività del cerotto.

Test chi-quadrato (P-value < 0,001)	Diclofenac	Piroxicam	Totale
Nessun problema di adesività	35 (33,3%)	83 (76,9%)	118 (55,4%)
Parzialmente distaccato	40 (38,1%)	16 (14,8%)	56 (26,3%)
Completamente distaccato	30 (28,6%)	9 (8,3%)	39 (18,3%)

guarda i farmaci in studio. Nessuna differenza significativa è stata rilevata per quanto riguarda la tollerabilità locale.

## Discussione

L'utilizzo di farmaci antinfiammatori antidolorifici topici nel trattamento dei traumi o nelle condizioni dolorose muscolo scheletriche è diventata pratica comune negli ultimi anni e in letteratura sono stati presentati alcuni articoli in cui differenti FANS sono somministrati localmente mediante creme, gel, spray, microemulsioni o cerotti. I segmenti scheletrici più comunemente trattati sono l'anca, il ginocchio e le mani mentre in questo studio viene valutato il dolore localizzato a livello cervicale e lombare<sup>1,2</sup>.

La somministrazione topica dei FANS con una applicazione diretta nella sede dolorosa servirebbe a ridurre il dolore localizzato evitando la distribuzione del farmaco a livello sistemico. Questo limita l'applicazione alle condizioni più superficiali come distorsioni, contusioni, dolorabilità muscolare e tendinea da traumi sportivi, da sovraccarico e da patologia artrosica e pertanto non sarebbero indicati per dolori profondi o di tipo viscerale<sup>4</sup>. Non sono indicati su cute lesionata e non integra o su ferite aperte (accidentali o chirurgiche). La profondità che viene raggiunta dipende dall'equilibrio tra il bilanciamento della solubilità lipidica e acquosa del farmaco e con concentrazione tale da inibire le ciclo-ossigenasi-2 per ottenere un effetto antidolorifico<sup>5,6</sup>.

Rispetto ai FANS orali il trattamento con FANS a livello locale topico presenta minori effetti collaterali sistemici in particolare a livello gastrointestinale e non è associato a insufficienze renali, ma solo ad alcuni eventi locali lievi e transitori, per alcuni non molto dissimili dall'utilizzo del placebo, per altri delle vere reazioni da fotosensibilizzazione<sup>6,7</sup>. Infatti la concentrazione plasmatica riscontrata

dopo somministrazione topica rappresenta solo una frazione minima dei livelli plasmatici riscontrati con la somministrazione orale e solitamente è inferiore al 5%<sup>6,8-10</sup>.

In merito all'efficacia, la letteratura appare di difficile interpretazione poiché i numerosi studi presentano spesso molte limitazioni e bias per permettere un confronto diretto reale. Due metanalisi hanno valutato il dolore muscolo-scheletrico acuto, in 26 e 31 studi randomizzati controllati, confrontando il trattamento con un qualsiasi FANS topico verso il placebo. La conclusione dimostra la superiorità nel ridurre il dolore dei FANS nel 65% dei casi (per entrambi gli studi) verso il placebo nel 39%-43% rispettivamente (valore inaspettato peraltro dovuto alla varietà delle condizioni e ad errori nella valutazione degli obiettivi primari)<sup>6,7</sup>.

Di questi studi, tre hanno contribuito all'analisi dell'efficacia di diclofenac topico verso placebo e la metanalisi ha concluso che il successo del trattamento è stato riportato nel 52% dei partecipanti trattati con il diclofenac mentre per il 25% dei partecipanti nel gruppo placebo<sup>11-13</sup>.

Altri tre studi hanno permesso di confrontare il piroxicam topico verso il placebo e la conclusione dimostra la superiorità del piroxicam con 68% di soddisfazione confrontata con il placebo nel 47%<sup>14-16</sup>.

Le metanalisi confermano che, anche se le conclusioni derivano da confronti indiretti, differenti FANS producono differente efficacia e in particolare somministrazioni topiche di diclofenac, ibuprofene, ketoprofene e piroxicam risulterebbero realmente efficaci in maniera similare, mentre l'indometacina e la benzidamina non sarebbero significativamente migliori rispetto al placebo. Dalle stesse metanalisi, però non sarebbe possibile comparare con affidabilità i singoli farmaci tra loro e l'unico confronto diretto possibile per l'adeguata quantità di informazioni (3 trial con 716 pazienti) sarebbe tra il piroxicam topico vs l'indometacina topico che dimostrerebbe una significativa maggior efficacia del piroxicam<sup>6</sup>.

Nello studio presentato si è confrontata l'efficacia del piroxicam cerotto vs diclofenac cerotto nel dolore lombare o cervicale. Considerando che la minima differenza clinicamente significativa per il dolore acuto raccolto con scala VAS 0-10 cm è riportata in letteratura essere uguale 0,9 cm (95% CI: 0,6 - 1,3 cm), indipendente dal sesso, dall'età o dalla causa del dolore, i due trattamenti sono risultati equivalenti poiché la differenza della media del decremento (basale - finale) della scala VAS tra i due gruppi di trattamento è risultata inferiore al centimetro<sup>17</sup>.

L'efficacia dei FANS topici non è riservata solo al trattamento del dolore osteoarticolare in fase acuta ma anche al dolore muscolo-scheletrico cronico. La metanalisi della Cochrane per il trattamento del dolore nella patologia osteoartrosica conclude affermando che i FANS topici possono provvedere a buoni livelli di riduzione del dolore anche nella patologia cronica<sup>3-18</sup>.

## Conclusioni

I risultati del presente studio evidenziano l'equivalente efficacia tra il cerotto medicato a base di piroxicam (14 mg) in monosomministrazione giornaliera e il cerotto medicato a base di diclofenac (180 mg), due somministrazioni giornaliere per 8 giorni. L'equivalenza è stata dimostrata in entrambe le popolazioni analizzate (ITT e PP). Per quanto riguarda gli obiettivi secondari di efficacia il grado di soddisfazione espresso dai pazienti risulta significativamente superiore nel gruppo del piroxicam, anche la valutazione della qualità dell'adesività dei cerotti ha mostrato una differenza significativa a favore di piroxicam.

L'analisi della tollerabilità dei due cerotti in studio non ha evidenziato differenze significative.

Dall'analisi della letteratura e dai risultati ottenuti nel presente studio si supporta l'utilizzo di piroxicam anche nel dolore muscoloscheletrico cronico.

In conclusione il beneficio per il paziente è la riduzione del numero di applicazioni giornaliere e la migliore adesività con l'utilizzo di piroxicam cerotto medicato.

## Bibliografia

- 1 Allegrini A, Nuzzo L, Pavone D, et al. *Efficacy and safety of piroxicam patch versus piroxicam cream in patients with lumbar osteoarthritis. A randomized, placebo-controlled study.* *Arzneimittelforschung* 2009;59:403-9.
- 2 Allegrini A, Nuzzo L, Pavone D, et al. *Biodisponibilità e tollerabilità di un nuovo antinfiammatorio topico contenente piroxicam 14 mg formulato come cerotto medicato vs una crema contenente piroxicam 1%.* *Il Medico Sportivo* 2009;9:4.

- 3 Lin J, Zhang W, Jones A, et al. *Efficacy of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of osteoarthritis: meta-analysis of randomised controlled trials.* *BMJ* 2004;329:324.
- 4 Bandolier A. *Topical analgesics: a review of reviews and a bit of perspective.* 2005. [www.jr2.ox.ac.uk/Bandolier/Extraforbando/Topextra3.pdf](http://www.jr2.ox.ac.uk/Bandolier/Extraforbando/Topextra3.pdf)
- 5 Reggiori A. I Congresso Nazionale SIMSE - Società Italiana di Medicina dello Sport e dell'Esercizio. *Trattamento topico transdermico con "capitol cerotti" nelle distorsioni di caviglia negli sportivi: primi risultati.* Poster 5 Novembre 2011 Firenze.
- 6 Massey T, Derry S, Moore RA, et al. *Topical NSAIDs for acute pain in adults.* *Cochrane Database Syst Rev* 2015;6:CD007402.
- 7 Mason L, Moore RA, Edwards JE, et al. *Topical NSAIDs for acute pain: a meta-analysis.* *BMC Fam Pract* 2004;5:10.
- 8 Makris UE, Kohler MJ, Fraenkel L. *Adverse effects (AEs) of topical NSAIDs in older adults with osteoarthritis (OA): a systematic review of the literature.* *J Rheumatol* 2010;37:1236-43.
- 9 Evans JM, McMahon AD, McGilchrist MM, et al. *Topical non-steroidal anti-inflammatory drugs and admission to hospital for upper gastrointestinal bleeding and perforation: a record linkage case-control study.* *BMJ* 1995;311:22-6.
- 10 Evans JM, McGregor E, McMahon AD, et al. *Non-steroidal antiinflammatory drugs and hospitalization for acute renal failure.* *QJM* 1995;88:551-7.
- 11 Joussellin E. *Flector tissugel for the treatment of painful ankle sprains [Flector Tissugel dans le traitement des entorses douloureuses de la cheville].* *J Traumatol Sport* 2003;20:1S5-1S9.
- 12 Predel HG, Koll R, Pabst H, et al. *Diclofenac patch for topical treatment of acute impact injuries: a randomised, double blind, placebo controlled, multicentre study.* *Br J Sports Med* 2004;38:318-23.
- 13 Rowbotham M, Galer B, Block J, et al. *Flector tissugel: efficacy and safety in minor sport injuries. A vs controlled clinical trial.* *J Sports Traumatol* 2003;20:IS15-IS20.
- 14 Aoki T, Numajiri M, Yamamoto M. *A well controlled comparative study of piroxicam gel, indomethacin gel and placebo gel in the treatment of trauma.* *Jpn Pharmacol Therap* 1984;12:101-17.
- 15 Fujimaki E, et al. *Clinical evaluation of piroxicam gel versus indomethacin gel and placebo in the treatment of muscle pain: a double-blind, multicenter study.* *Jpn Pharmacol Therap* 1985;12:119-37.
- 16 Russell AL. *Piroxicam 0.5% topical gel compared to placebo in the treatment of acute soft tissue injuries: a double-blind study comparing efficacy and safety.* *Clin Invest Med* 1991;14:35-43.
- 17 Kelly AM. *Does the clinically significant difference in visual analog scale pain scores vary with gender, age, or cause of pain?* *Acad Emerg Med* 1998;5:1086-90.
- 18 Derry S, Moore RA, Rabbie R. *Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults.* *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(9):CD007400.

L'Autore dichiara di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.