

Piroxicam cerotto: nuova opportunità contro il dolore muscolo-scheletrico acuto e cronico

Luigi Di Matteo

Direttore U.O.C. Reumatologia
ASL Pescara

Il recente sviluppo di una formulazione di piroxicam cerotto può offrire al medico una valida opzione per il trattamento del dolore muscolo-scheletrico localizzato, soprattutto nei pazienti per i quali la terapia antinfiammatoria sistemica risulti rischiosa o controindicata

Il dolore infiammatorio a carico del sistema muscolo-scheletrico è una causa di morbidità rilevante in tutto il mondo, con una prevalenza destinata a crescere. Ne consegue una domanda parimenti crescente di una gestione del dolore efficace e sicura.

Gli antinfiammatori non steroidei (FANS) sono tra i farmaci più prescritti per la gestione del dolore muscolo-scheletrico acuto o cronico. La loro azione antinfiammatoria è da attribuire all'inibizione della sintesi delle prostaglandine.

Le evidenze dimostrano però che il sollievo dal dolore è dovuto solo in parte all'effetto antinfiammatorio, dal momento che i FANS esercitano anche un'azione analgesica diretta attraverso meccanismi sia periferici sia centrali coinvolgenti l'asse degli oppioidi, il sistema serotoninergico, il NMDA (N-metil-D-aspartato) e altri aminoacidi eccitatori. Perciò il meccanismo d'azione dei FANS nell'induzione dell'analgesia è probabilmente multifattoriale e l'inibizione delle prostaglandine, benché la principale, rappresenta solo una delle componenti.¹

Tuttavia, recentemente, le autorità regolatorie hanno posto vincoli restrittivi sull'impiego sia dei FANS sistemici tradizionali sia dei COX-2 inibitori selettivi: tanto la FDA quanto l'EMA ne raccomandano l'uso alla minima dose efficace e per tempi più brevi possibili. Ciò in considerazione del rischio gastrointestinale e cardiovascolare che, seppur in maniera diversificata per ciascuna molecola, investe l'intera

categoria dei farmaci antinfiammatori non steroidei, selettivi e non selettivi.

La scelta della terapia antinfiammatoria si dovrebbe basare perciò su un attento esame dei fattori di rischio del paziente, tenendo nella giusta considerazione le eventuali strategie terapeutiche alternative o complementari.

Le evidenze della letteratura dimostrano che la via topica rappresenta teoricamente un approccio ideale al dolore muscolo-scheletrico localizzato: l'applicazione cutanea di un antinfiammatorio può costituire in molti casi una valida alternativa alla via di somministrazione orale, in virtù della buona efficacia e dell'eccellente profilo di sicurezza, soprattutto nei casi in cui la somministrazione sistemica presenti serie controindicazioni.

Nonostante i FANS topici siano inclusi nelle linee guida delle principali società scientifiche internazionali, nella classe medica permangono scetticismi e pregiudizi verso il loro utilizzo, il più delle volte derivanti da una sostanziale mancanza di informazione.

■ Terapia antinfiammatoria topica

A differenza dell'impiego di altri farmaci a diffusione transdermica, quali per esempio gli oppiacei, gli estroprogestinici, i nitrati, eccetera, in cui il principio è quello di ottenere elevati livelli plasmatici del farmaco, nel caso della terapia topica con FANS l'obiettivo è quello di raggiungere la massima concentra-

zione nel sito della lesione e al tempo stesso la più bassa concentrazione plasmatica possibile, allo scopo di minimizzare gli eventi avversi legati alla diffusione sistemica, il rischio di interazioni farmacologiche, gli effetti legati al metabolismo di primo passaggio.²

Il successo di una terapia topica presuppone la capacità del preparato di penetrare lo strato cutaneo e diffondere nei tessuti profondi in concentrazioni farmacologicamente attive. I FANS topici penetrano la cute e si distribuiscono nei tessuti sottostanti, compresi i tessuti intra-articolari e il liquido sinoviale. Essi diffondono lentamente e in piccole quantità nel circolo sistemico: la biodisponibilità e la massima concentrazione plasmatica dopo applicazione topica risultano essere meno del 5% e del 15% rispettivamente rispetto alla somministrazione orale equivalente.

La concentrazione raggiunta localmente nei tessuti profondi è variabile a seconda del tipo di formulazione e delle caratteristiche individuali, ma comunque tale da risultare almeno equivalente a quella ottenuta attraverso la somministrazione orale. Il tempo necessario per raggiungere la C_{max} è approssimativamente 10 volte superiore rispetto a quello della somministrazione orale. Evidenze su modelli animali e umani dimostrano che, a fronte di basse concentrazioni plasmatiche, la concentrazione di farmaco nei tessuti periarticolari è tale da esercitare significativa efficacia antinfiammatoria.^{3,4}

Efficacia clinica dei FANS topici

Nelle condizioni dolorose acute, i FANS topici si sono dimostrati superiori al placebo con un NNT di 3.9. Tra i farmaci di cui erano disponibili almeno tre trial, i più efficaci sono risultati piroxicam, ketoprofene, felbinac e ibuprofene. Anche nelle condizioni croniche come l'artrite o l'osteoartrosi, i FANS topici si sono rivelati superiori rispetto al placebo, con un NNT di 3.1.⁵

L'evidenza dei trial più recenti supporta le informazioni ricavate dalle metanalisi precedenti: i FANS topici sono superiori al placebo nel sollievo dal dolore muscolo-scheletrico acuto o cronico, senza evidenza di inferiorità rispetto ai FANS orali (pur essendo, sotto quest'ultimo aspetto, il numero dei trial clinici a disposizione ancora limitato).⁶

Nelle linee guida EULAR per l'osteoartrosi del ginocchio emanate nel 2003, i FANS per uso topico vengono definiti come "efficaci e sicuri" e il loro impiego raccomandato con una forza di evidenza 1B.⁷

L'impiego dei FANS topici è raccomandato anche per l'osteoartrosi della mano dalle linee guida EULAR 2007.⁸ Inoltre i pazienti, nella maggioranza dei casi (3 contro 1), dichiarano di preferire i trattamenti locali quando viene data loro possibilità di scegliere. Ciò si traduce in una migliore aderenza alla terapia; la modalità di assunzione orale è invece spesso caratterizzata da una scarsa compliance.⁹

Profilo di sicurezza dei FANS topici

La maggior parte degli eventi avversi associati all'impiego dei FANS topici è rappresentata dalle reazioni dermatologiche, in genere confinate nella sede di applicazione, con una incidenza compresa tra l'1% e il 2%. Questi effetti tendono generalmente ad autolimitarsi e a risolversi spontaneamente con l'interruzione del trattamento. Ciò che appare interessante è che l'incidenza di tali manifestazioni non presenta differenze significative tra il braccio attivo e il placebo nei principali trial.^{4,10,11} Alcune reazioni dermatologiche pos-

sono essere legate sia al tipo di principio attivo sia alla specifica formulazione topica utilizzata. Infatti, in letteratura viene riportato che sembrano poter causare più facilmente dermatite da contatto alcune molecole e come formulazione topica i gel più delle schiume (a causa del maggior contenuto di alcol nei gel).⁴

In revisioni molto estese della letteratura le reazioni avverse cutanee sono risultate rare (3.6%) e quelle sistemiche estremamente rare (inferiori allo 0.5%), senza differenze significative rispetto al placebo.⁵

Uno studio caso-controllo condotto su oltre 1.100 pazienti ospedalizzati per sanguinamento o perforazione a carico del tratto gastrointestinale superiore, ha provato la mancanza di associazione tra l'evento clinico e una pregressa esposizione a FANS topici.¹²

Allo stesso modo, non è stata riscontrata un'associazione tra l'impiego di FANS topici e l'ospedalizzazione per insufficienza renale acuta, associazione che invece esiste con i FANS per uso orale.¹³

Studi di sorveglianza post-marketing suggeriscono un ottimo profilo di tollerabilità (eventi avversi <1.5%, di cui il più frequente sempre rappresentato dalle reazioni cutanee locali).⁷

Piroxicam cerotto

Il piroxicam è un farmaco antinfiammatorio non steroideo largamente impiegato nel trattamento delle affezioni flogistiche del sistema muscolo-scheletrico, in virtù della sua potente azione antinfiammatoria e analgesica e della lunga emivita (circa 50 ore nella somministrazione orale).

Studi sull'assorbimento cutaneo di piroxicam topico in volontari sani hanno dimostrato il rapido raggiungimento di concentrazioni farmacologicamente attive nei tessuti para e intra-articolari.¹⁴

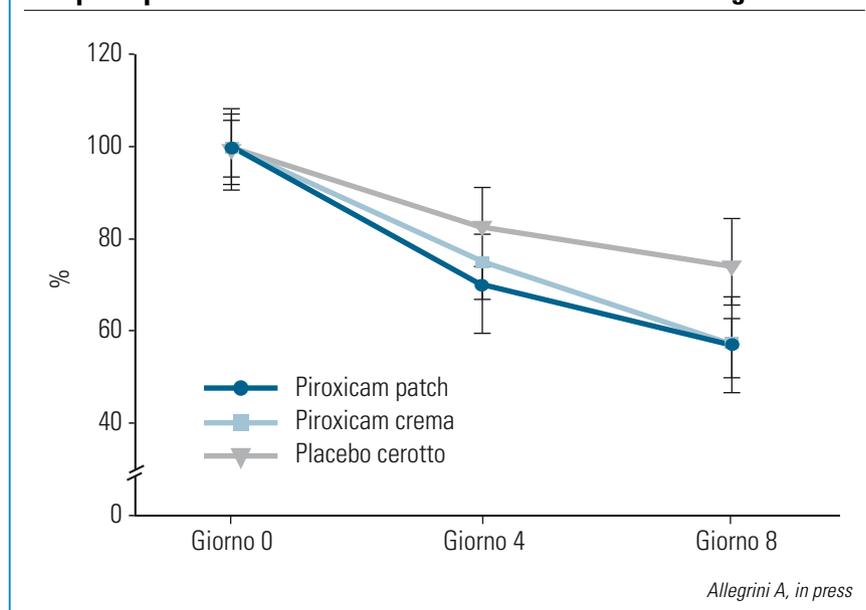
Studi di confronto su piroxicam topico verso placebo, verso altri FANS topici o verso FANS orali ne hanno dimostrato l'efficacia nel sollievo dal dolore muscolo-scheletrico in diverse condizioni reumatiche o nel dolore post-traumatico, con un eccellente profilo di sicurezza.^{10,15-19}

In particolare, l'esperienza con piroxicam nella formulazione crema o gel ha fornito risultati incoraggianti nel trattamento sintomatico locale degli stati dolorosi a carico dell'apparato muscolo-scheletrico. Recentemente è stata sviluppata una nuova formulazione topica del piroxicam in forma di cerotto medicato (piroxicam patch).

Il cerotto rilascia il farmaco per 24 ore

Figura 1

End point primario: riduzione del dolore durante le attività giornaliere



nella sede di applicazione, garantendo una concentrazione efficace e continuativa del principio attivo nella sede specifica in cui la sua azione antinfiammatoria e antiflogistica è richiesta.

Le concentrazioni della molecola nei tessuti profondi periarticolari dopo applicazione di piroxicam topico sono sovrapponibili a quelle riscontrate dopo la somministrazione orale; al contrario, le concentrazioni sistemiche sono molto più basse.

La formulazione cerotto ha inoltre mostrato un ottimo profilo di tollerabilità, anche a livello cutaneo.

La necessità di una singola applicazione giornaliera ne migliora la compliance rispetto ad altri preparati topici

quali creme, gel, spray, ecc, che necessitano circa 3-4 applicazioni/die.

In uno studio randomizzato e controllato, attualmente in fase di pubblicazione, 180 pazienti con osteoartrosi lombare sono stati assegnati a tre gruppi di trattamento: gruppo A (n=60) piroxicam patch 14 mg una applicazione/die; gruppo B (n=60) piroxicam crema 1% tre applicazioni/die; gruppo C (n=60) placebo patch una applicazione/die.²⁰

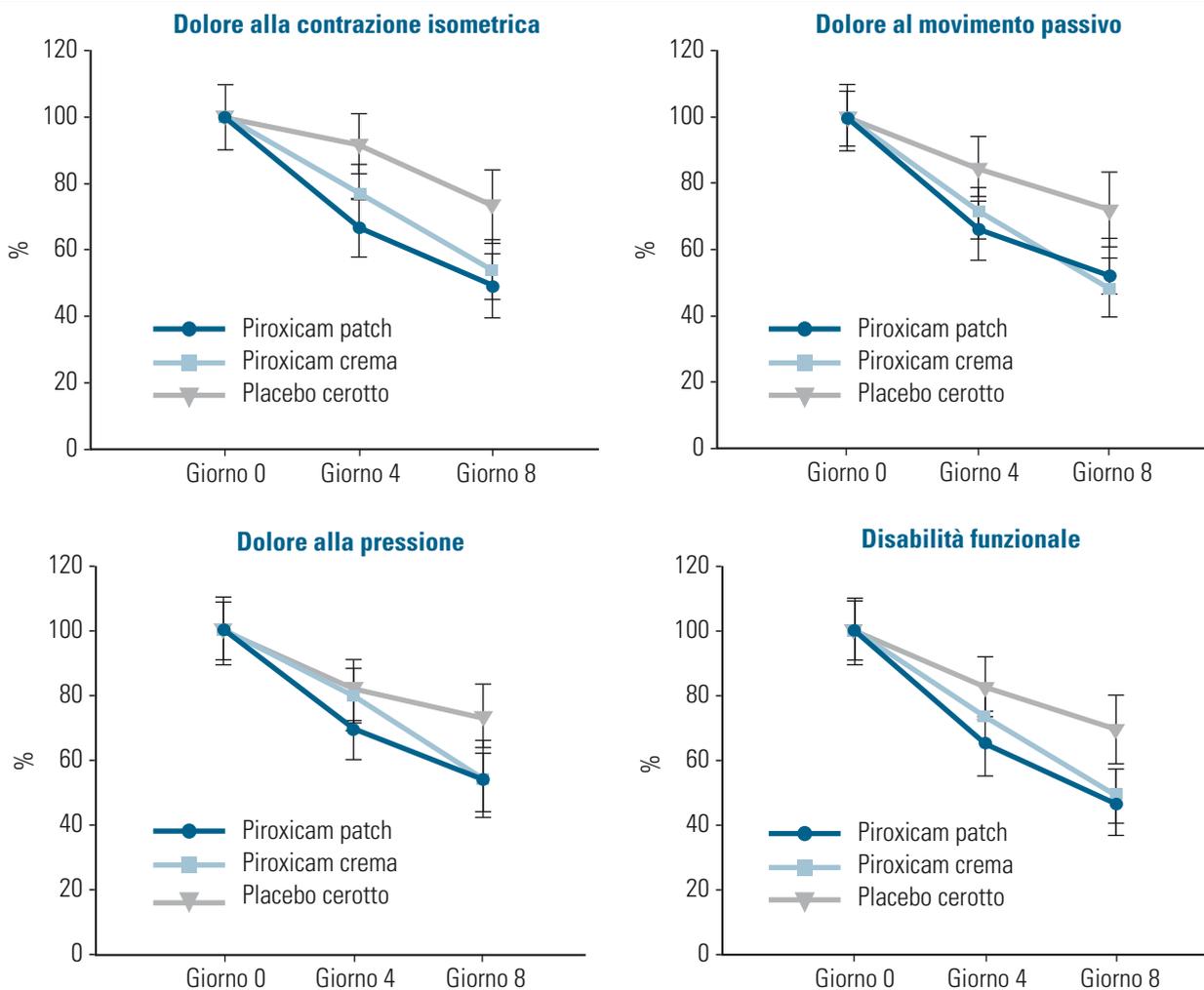
L'endpoint primario era la riduzione del dolore, valutata dal paziente attraverso una scala visivo-analogica (VAS) con score 0-100; endpoint secondari erano il dolore alla contrazione isometrica, al movimento passivo

e alla pressione e la funzionalità.

La riduzione del punteggio del dolore dopo 8 giorni di trattamento è risultata del 42.2%, 41.7% e 25.8% rispettivamente nei tre gruppi, dunque con una differenza statisticamente significativa per i 2 bracci attivi rispetto al placebo, ma senza differenze statisticamente significative tra i 2 bracci attivi. I dati ottenuti alla visita intermedia (4° giorno di trattamento) hanno evidenziato una più rapida efficacia d'azione del cerotto rispetto alla crema (cambiamento dello score del dolore -31.1% e -25.1% rispettivamente) (figura 1). Rispetto agli endpoint secondari, piroxicam patch si è rivelato superiore a piroxicam crema (figura 2).

Figura 2

Endpoint secondari: dolore alla contrazione isometrica, al movimento passivo, alla pressione, funzionalità



Allegri A, in press

La safety si è dimostrata soddisfacente in tutti i tre gruppi, senza differenze significative tra i due bracci attivi e il braccio di controllo.

Inoltre, il gradimento dei pazienti del gruppo A, trattati con piroxicam cerotto, risultava superiore a quello dei pazienti del gruppo B, trattati con la stessa molecola in formulazione crema, in considerazione della maggiore praticità del cerotto e della minor frequenza di applicazione.²⁰

Conclusioni

Gli studi clinici confermano l'efficacia e il profilo di sicurezza del piroxicam applicato topicamente. La nuova formulazione cerotto si propone come una valida alternativa analgesica e antinfiammatoria negli stati dolorosi muscolo-scheletrici sia acuti sia cronici su base traumatica o flogistico-degenerativa, offrendo il vantaggio di una miglior compliance, grazie a una minore frequenza di applicazione e alla praticità tipica di questa modalità di somministrazione.

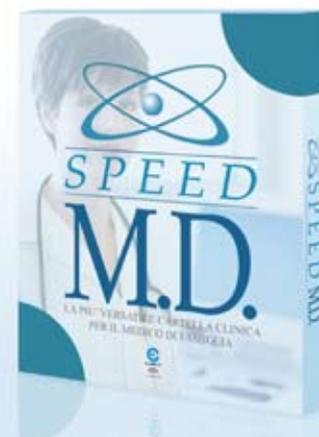
BIBLIOGRAFIA

1. Bingham B, Aijt SK, Blake DR, Samad TA. The molecular basis of pain and its clinical implications in rheumatology. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2009; 5: 28-37.
2. Weaver AR. Current and emerging treatments for mild/moderate acute ambulatory pain. *Am J Ther* 2008; 15: 12-6.
3. Heyneman CA, Lawless-Liday C, Wall GC. Oral versus topical NSAIDs in rheumatic diseases. *Drugs* 2000; 60: 555-74.
4. Vaile JH, Davis P. Topical NSAIDs for musculoskeletal conditions. *Drugs* 1998; 56: 783-99.
5. Moore RA, Tramèr MR, Carroll D et al. Quantitative systematic review of topically applied nonsteroidal antiinflammatory drugs. *BMJ* 1998; 316: 333-8.
6. Moore RA, Derry S, McQuay HJ. Topical agents in the treatment of rheumatic pain. *Rheum Dis Clin N Am* 2008; 34: 415-32.
7. Jordan KM, Arden NK, Doherty M et al. EULAR recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: report of a task force of the standing committee for international clinical studies including therapeutic trials (ESCSIT). *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1145-55.
8. Zhang W, Doherty M, Leeb BF et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hand osteoarthritis: report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 377-88.
9. Dieppe P. Osteoarthritis of the knee in primary care. *BMJ* 2008; 366:105-6.
10. Mason L, Moore RA, Edwards JE et al. Topical NSAIDs for acute pain: a meta-analysis. *BMC Family Practice* 2004, 5: 10.
11. Mason L, Moore RA, Edwards JE et al. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain: systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2004; 5: 28.
12. Evans JMM, McMahon AD, McGilchrist et al. Topical non-steroidal anti-inflammatory drugs and admission to hospital for upper gastrointestinal bleeding and perforation: a record linkage casecontrol study. *BMJ* 1995; 311: 22-6.
13. Evans JM, McGregor E, McMahon AD et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and hospitalization for acute renal failure. *QJM* 1995; 88: 551-7.
14. Sugarawa S, Ohno H, Ueda R et al. Studies of the percutaneous absorption and tissue distribution of piroxicam gel. *J Med Pharm Sci* 1984; 12: 1233-8.
15. Arioli G, Scaramelli M, Pilloso W. Topical therapy of acute skeletal muscle diseases. Results of a comparative study on piroxicam cream 1% versus diclofenac emulgel 1%. *Clin Ter* 1990; 134: 363-9.
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. Kogeyama T. A double blind placebo controlled multicenter study of piroxicam 0.5% gel in osteoarthritis of the knee. *Eur J Rheumatol Infl* 1987; 8: 114-5.
18. Tamburro P, Colozzi A. Studio controllato e aperto sull'attività antiflogistica e analgesica del piroxicam crema negli esiti di traumatismi sportivi. *Med Sport* 1986; 39: 491-501.
19. Dickson DJ. A double bind evaluation of topical piroxicam gel with oral ibuprofen in osteoarthritis of the knee. *Curr Ther Res* 1991; 49: 199-207.
20. Allegriani A, Nuzzo L et al. A randomized, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of a piroxicam patch vs piroxicam cream in patients with lumbar osteoarthritis. *Arzneimittelforschung* 2009 (in press).

Non una semplice cartella clinica, ma un vero e proprio compagno di lavoro

SPEED M.D. è una potente cartella clinica per il medico di famiglia

- ✓ È veloce, leggera e potente
- ✓ Si aggiorna in automatico, ogni giorno, e la fonte di aggiornamento è la più ricca banca dati italiana (farmaci e presidi)
- ✓ Permette la visione complessiva del paziente in una unica videata
- ✓ Consente di seguire il paziente in tutto il percorso diagnostico-terapeutico
- ✓ Utilizza classificazioni e standard internazionali (nomenclatori ufficiali, ICD9, DRG, ecc)
- ✓ Elabora statistiche dinamiche integrabili con linee guida e protocolli
- ✓ Si adatta ad ogni studio e consente la migrazione completa dalla vostra vecchia cartella clinica elettronica, migliorandone la gestione dei dati



Requisiti di sistema
Speed M.D. può funzionare sia con Windows XP che con Windows Vista ed anche con il prossimo Windows 7



Vuoi saperne di più? Vuoi provare la versione demo del software, perfettamente funzionante? Contattaci:

www.speedmd.it

Numero Verde: 800-144314