

## Meglio i FANS del paracetamolo nell'osteoartrosi in fase acuta

Data 02 maggio 2007 Categoria reumatologia

Una revisione Cochrane indica che i FANS sono superiori al paracetamolo nella terapia dei sintomi dell'artrosi in fase acuta con un profilo di tollerabilità globale non dissimile.

Al fine di saggiare l'efficacia e la sicurezza del paracetamolo in confronto sia al placebo che ai FANS nell'osteoartrosi è stata condotta una ricerca sistematica fino al 2005 al fine di trovare studi clinici randomizzati (RCT) inerenti alla ricerca. Sono stati selezionati 15 RCT coinvolgenti 5986 partecipanti. Sette RCT confrontavano paracetamolo con placebo e dieci RCT con gli antinfiammatori non seroidei (FANS). Il paracetamolo è risultato superiore al placebo in 5 RCT su 7 ed na mostrato un profilo di sicurezza simile. L'azione sul dolore pur se significativamente superiore rispetto al placebo suscita dubbi in merito al relativo significato clinico. Il miglioramento percentuale relativo rispetto al basale è stato del 5% con una variazione assoluta di 4 punti su una scala da 0 a 100. Il "number needed to treat" (NNT) per ottenere un miglioramento sul dolore oscilla da 4 a 16. In confronto ai FANS, il paracetamolo, nel complesso, è risultato meno efficace in termini di riduzione del dolore, valutazione globale e per quanto attiene allo stato funzionale. Nessuna differenza significativa è stata osservata tra paracetamolo e FANS, sia non COX selettivi che selettivi, in merito alla sicurezza complessiva, tuttavia un maggior numero di pazienti trattati con FANS (19%) rispetto a quelli trattati con paracetamolo (13%) erano soggetti ad incorrere in effetti avversi gastrointestinali (RR 1.47, (95% CI da 1.08 a 2.00). La durata mediana dei vari trials considerati è stata di soli 6 settimane e pertanto è difficile fare una valutazione degli eventi avversi su un tempo così breve. Gli Autori concludono che, in base alle attuali evidenze disponibili, i FANS sono superiori al paracetamolo nel migliorare i sintomi di entità moderata o severa dell'osteoartrosi di anca e di ginocchio in fase acuta. L'entità dell'effetto è tuttavia modesto e la durata mediana dei vari trials limitata pertanto la scelta se usare paracetamolo o FANS deve tener conto dei fattori individuali.

## **Fonte**

Towheed TE, Maxwell L, Judd MG, Catton M, Hochberg MC, Wells G. Acetaminophen for osteoarthritis (Cochrane Review). The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 1. Art. No.: CD004257. DOI:10.1002/14651858.CD004257.

## Commento di Luca Puccetti

Nell'artrosi in fase acuta le linee guida consigliano il paracetamolo (a dosaggi adeguati di 3-4 grammi/die) come farmaco di prima scelta ed in seconda istanza un antinfiammatorio non steroideo. Tuttavia recenti studi hanno avanzato dubbi sulla reale utilità del paracetamolo. La revisione Cochrane potrebbe apparire sorprendente dato che è opinione comune che i FANS siano certamente più efficaci, ma anche più tossici, specialmente a livello gastroenterico. Anzi le recenti segnalazioni di eventi avversi a livello cardiovascolare descritti con l'uso dei Coxib ha probabilmente sospinto molti medici ad usare più frequentemente il paracetamolo. In realtà la revisone Cochrane conferma la superiore tollerabilità gastroenterica del paracetamolo, che tuttavia, a livello di sicurezza complessiva, non è risultato superiore ai FANS. Questo può essere dovuto alla scarsa durata dei trials esaminati, tuttavia questa considerazione assume una pregnanza più significativa negli USA, ove l'abitudine a trattare per lunghi periodi è molto più diffusa che in Italia, ove la durata media delle terapie con antifiammatori è limitata spesso a pochi giorni. Se i FANS sono nel complesso peggio tollerati a livello gastroenterico, il paracetamolo, al pari del diclofenac, presenta problemi di epatotossicità. L'abuso mediante automedicazioni con formulazioni che contengono fino ad un grammo di principio attivo per singola dose non è infrequente. Ogni anno anno si verificano casi di epatotossicità dovuti non solo ad overdose intenzionale od accidentale, ma anche ad assunzione di dosi terapeutiche (fino ad un massimo di 4 g /die). I possibili meccanismi patogenetici sono di tipo idiosincrasico o per deplezione dei fattori di detossificazione indotti principalmente da alcol, farmaci o digiuno. Altre concause di epatotossicità sono l'associazione con inibitori di pompa, statine ed antidepressivi, tutte categorie di farmaci che aumentano il rischio di epatotossicità iatrogena. Un recente lavoro prospettico, randomizzato, in cieco singolo, ha valutato la tollerabilità epatica del paracetamolo, da solo od in associazione con codeina, somministrato a dosi fino a 4 gr/die a 145 adulti sani cui è stato somministrato placebo (n = 39), od una di tre combinazioni di paracetamolo/oppioide (n = 80), o paracetamolo da solo (n = 26). Ogni trattamento includeva 4 gr/die di paracetamolo, la dose massima giornaliera consentita, e veniva protratto per 14 giorni. I risultati hanno dimostrato che nessuno dei 39 partecipanti trattati con placebo ha presentato un picco massimo di ALT oltre 3 volte il limite normale, che è stato invece rilevato in una percentuale variabile dal 31% al 44% nei 4 gruppi di trattamento che avevano ricevuto paracetamolo. Rispetto al gruppo placebo, coloro che avevano ricevuto paracetamolo presentavano un marcato aumento dei livelli di ALT (rapporto tra le medie: 2.78; 95% CI: 1.47-4.09; P<.001). Alla sospensione del trattamento i livelli di ALT ritornarono alla normalità. Gli Autori concludono dunque che un trattamento di 14 giorni con paracetamolo a dosi di 4 gr/die in volontari sani induce, in un numero elevato di casi, un aumento marcato, ma reversibile delle transaminasi che sembra indipendente dall'associazione con gli oppioidi. Inoltre il paracetamolo, al pari di alcuni FANS, può essere associato a sviluppo di ipertensione. Due studi prospettici di coorte, il Nurses' Health Study I su 1903 donne di età compresa tra i 51 e i 77 anni e il Nurses' Health Study II su 3220 donne di 34-53 anni, suggeriscono che l'uso di analgesici ed antinfiammatori non steroidei, tra cui anche il paracetamolo, è associato ad un aumento del rischio di sviluppare un'ipertensione arteriosa. Alcune evidenze prospettano inoltre che l'uso di paracetamolo sarebbe associato con



un'aumentata incidenza di asma e BPCO. Il razionale biologico di tale effetto è stato evidenziato nello stress ossidativo polmonare indotto dal paracetamolo che, riducendo i livelli di glutatione nel polmone, incrementerebbe il rischio di asma. Anche il paracetamolo, al pari dei FANS può inoltre indurre effetti negativi sulla funzione renale e può essere associato ad insorgenza di ipertensione, specie se viene usato a dosi elevate e per periodi prolungati. Tali considerazioni possono rendere ragione dell'apparentemente sorprendente equivalenza del profilo di tollerabilità globale del paracetamolo rispetto a quello dei FANS evidenziato nella revisione Cochrane. Anche i FANS (compresi i cosidetti coxib) sono stati paragonati al placebo nel trattamento dei sintomi dell'osteoartrosi in fase attiva. In una metanalisi sono stati considerati . 23 studi per un totale di quasi 11.000 pazienti (età media 62 anni). Negli studi in cui l'efficacia analgesica dei FANS è stata valutata nell'arco di 2-13 settimane, i FANS hanno dimostrato di ridurre l'intensità del dolore rispetto al placebo, tuttavia l'effetto antalgico non è risultato molto pronunciato essendo la riduzione del dolore mediamente del 15%, quindi clinicamentemodesta.

## Referenze

- 1) N Engl J Med 2006; 354: 731-739
- 2) Semin Liver Dis 2002; 22: 145-155.
- 3) Hepatology 2002; 36: 451-455. 4) Hepatology 2005; 41: 1179-1197. 5) Neurology 2001; 41: 1405-1409.
- 6) Lee WM. Drug-induced acute liver failure in the United State 2005: results from the U.S. Acute Liver Failure Study
- Group. FDA-PhRMA-AASLD Hepatotoxicity Steering Committee meeting 28 January 2005.
  7) L. Galatti ed A. P. Caputi, Dipartimento Clinico e Sperimentale di Medicina e Farmacologia, Università degli Studi di Messina; www.farmacovigilanza.org
- 8) Chem Biol Interact 1988; 643: 267-280.
- 9) Hepatology 1995; 22: 767-773.
- Osservatorio sui Farmaci **OSMED** rapporto 2004 http://www.ministerosalute.it/medicinali/osmed/documenti/volume\_definitivo\_osmed.pdf
- 11) JAMA. 2006;296:87-93.
- 12) Hypertension 2005; 46:500-507
- 13) Am J Respir Crit Care Med 2005; 171: 966-971
- 14) Arch Intern Med. 2004;164:1519-1524
- 15) Arch Intern Med. 2002;162:2204-2208
- 16) BMJ 2004 Dec 4; 329:1317