



# **IL DOLORE CRONICO OSTEOARTICOLARE NELL'ANZIANO: TRATTAMENTO FARMACOLOGICO**

Stefano Bombardieri

UO Reumatologia - Università di Pisa

# IL DOLORE NELL'ANZIANO: Concetti tradizionali

- **Dolore meccanico**

- Osteoartrosi



- **Dolore infiammatorio**

- Artrite reumatoide
- Artrite psoriasica
- Spondiloartriti sieronegative
- Polimialgia reumatica
- Arterite temporale



# MALATTIE REUMATICHE IN ITALIA: Studio MAPPING

Malattia	Prevalenza
<b>Osteoartrosi</b>	<b>8.95%</b>
<b>Fibromialgia</b>	<b>2.22%</b>
<b>Artrite reumatoide</b>	<b>0.46%</b>
<b>Artrite psoriasica</b>	<b>0.42%</b>
<b>Polimialgia reumatica</b>	<b>0.37%</b>
<b>Connettiviti indifferenziate</b>	<b>0.14%</b>

*Studio finalizzato a stimare la prevalenza delle affezioni muscolo-scheletriche in Italia utilizzando un campione di 3664 individui selezionati dalle liste di 16 medici di base*

## Terapia del dolore nell'osteoartrosi di anca e ginocchio: raccomandazioni EULAR (European League Against Rheumatism)

- **Paracetamolo:** farmaco di prima scelta nel dolore dell'OA ( $\leq$  3 g/die).
- **FANS:** da considerare nei pazienti che non rispondono al paracetamolo.
- **Nei pazienti con rischio GI:** Coxibs o FANS non selettivi associati a gastroprotezione.

# FANS: ESISTE IL FARMACO IDEALE?



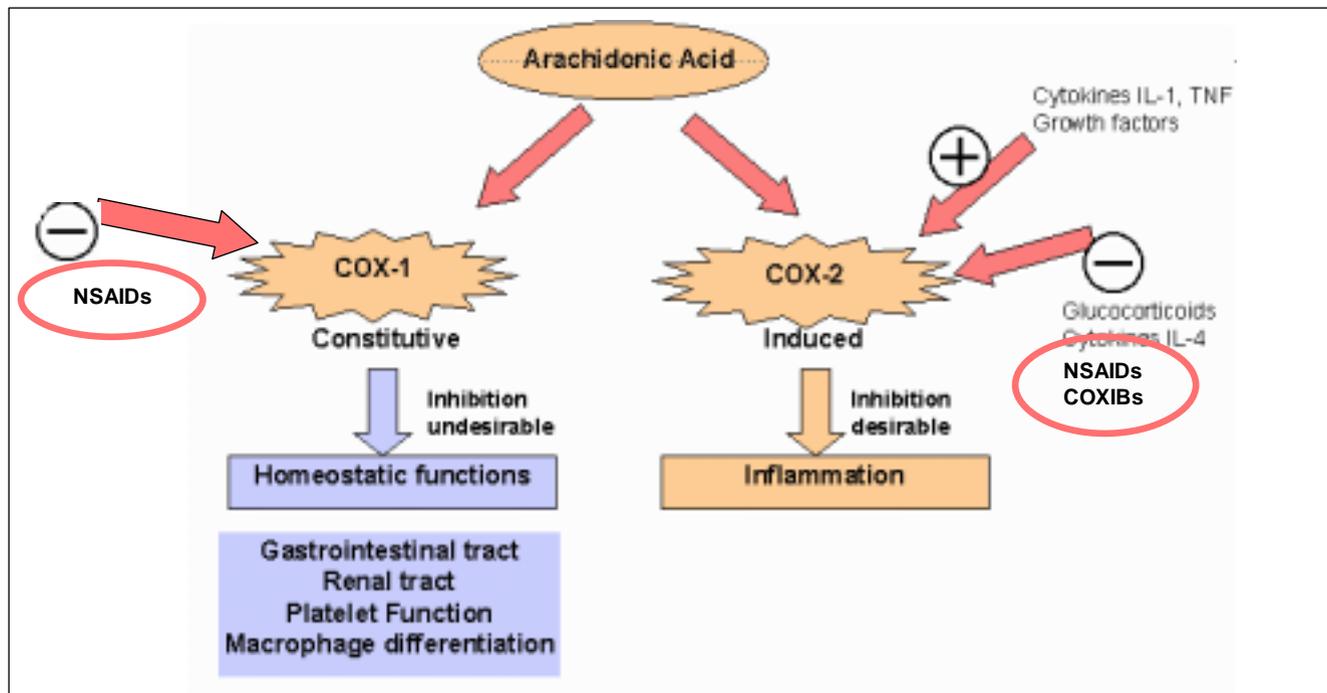
In tutti gli studi comparativi nessun farmaco ha mostrato una netta superiorità rispetto agli altri. In realtà esiste un'estrema variabilità individuale dettata da:

# FANS: ESISTE IL FARMACO IDEALE?

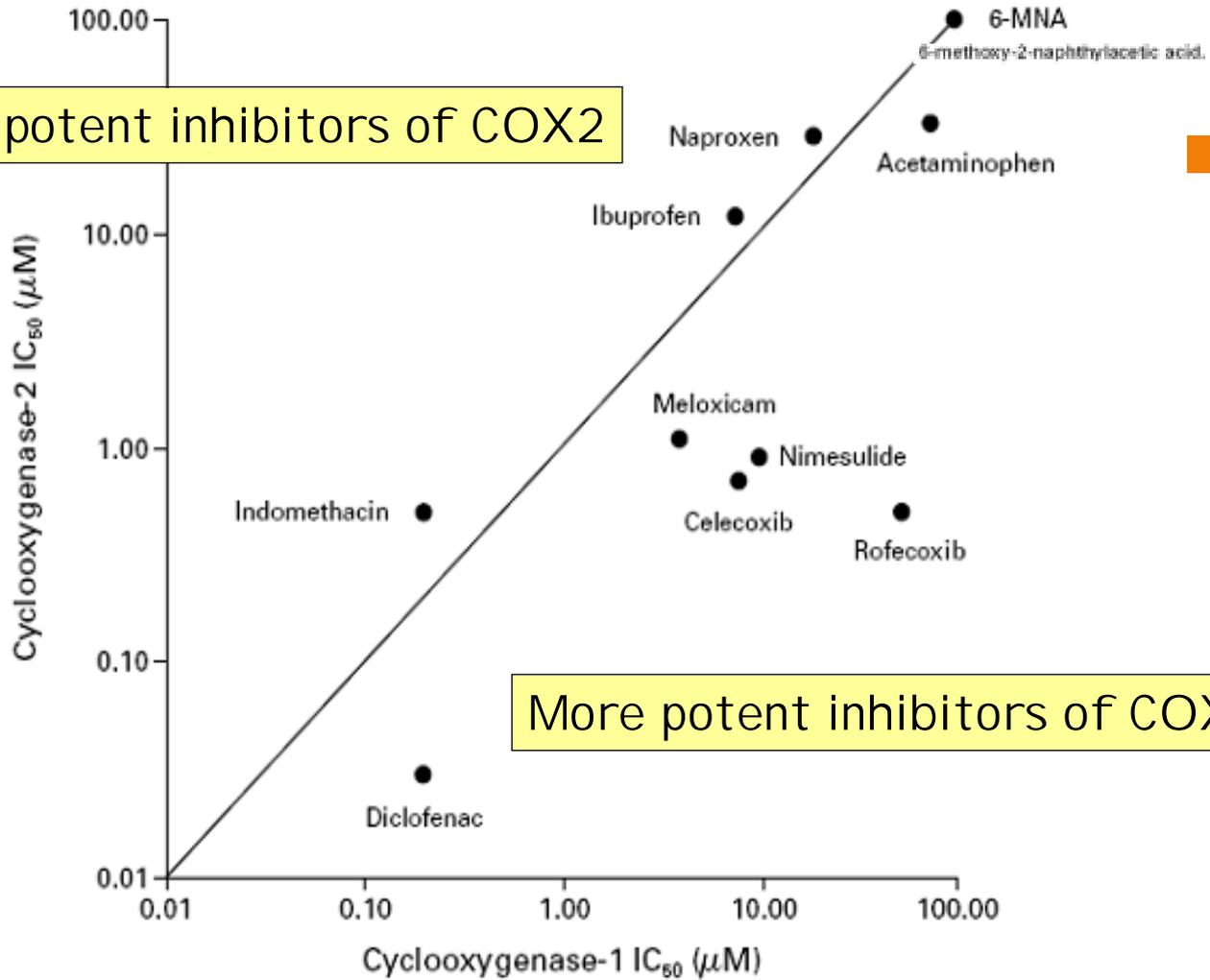
In tutti gli studi comparativi nessun farmaco ha mostrato una netta superiorità rispetto agli altri. In realtà esiste un'estrema variabilità individuale dettata da:

- ▣ Dose
- ▣ Emivita
- ▣ Binding alle proteine
- ▣ Escrezione Urinaria
- ▣ Farmacodinamica
- ▣ Comorbidità
- ▣ Terapie concomitanti

# FANS: MECCANISMO D'AZIONE E TOSSICITA'



Less potent inhibitors of COX2



More potent inhibitors of COX2

## Interazioni tra FANS ed altri farmaci



Aumento dell'effetto

**Glicosidi cardiaci**

**Sulfaniluree**

**Cumarinici**

**Eparine**

**Clopidogrel**

**Litio**

**Ciclosporina**

**Methotrexato**

**ACE inibitori ed anti ATII**

**Alfabloccanti**

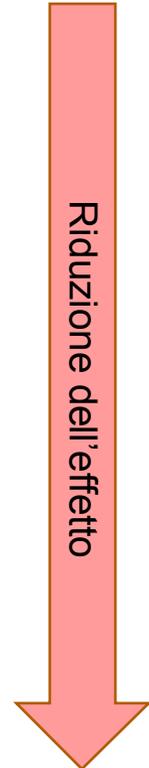
**Betabloccanti**

**Calcioantagonisti**

**Diuretici**

**Nitrati**

Riduzione dell'effetto



# TOSSICITA' RENALE

- Nella popolazione generale solo il 5% dei soggetti trattati con FANS presenta una modesta ritenzione idrica.
- In presenza di una nefropatia di base il rischio di tossicità renale aumenta in modo esponenziale

Patrono C, Ciabattoni G, Reumuzzi G, Bombardieri S. J. Clin. Invest.. 1985 Sep

- I Coxib non sembrano offrire vantaggi in termini di ridotta tossicità renale.

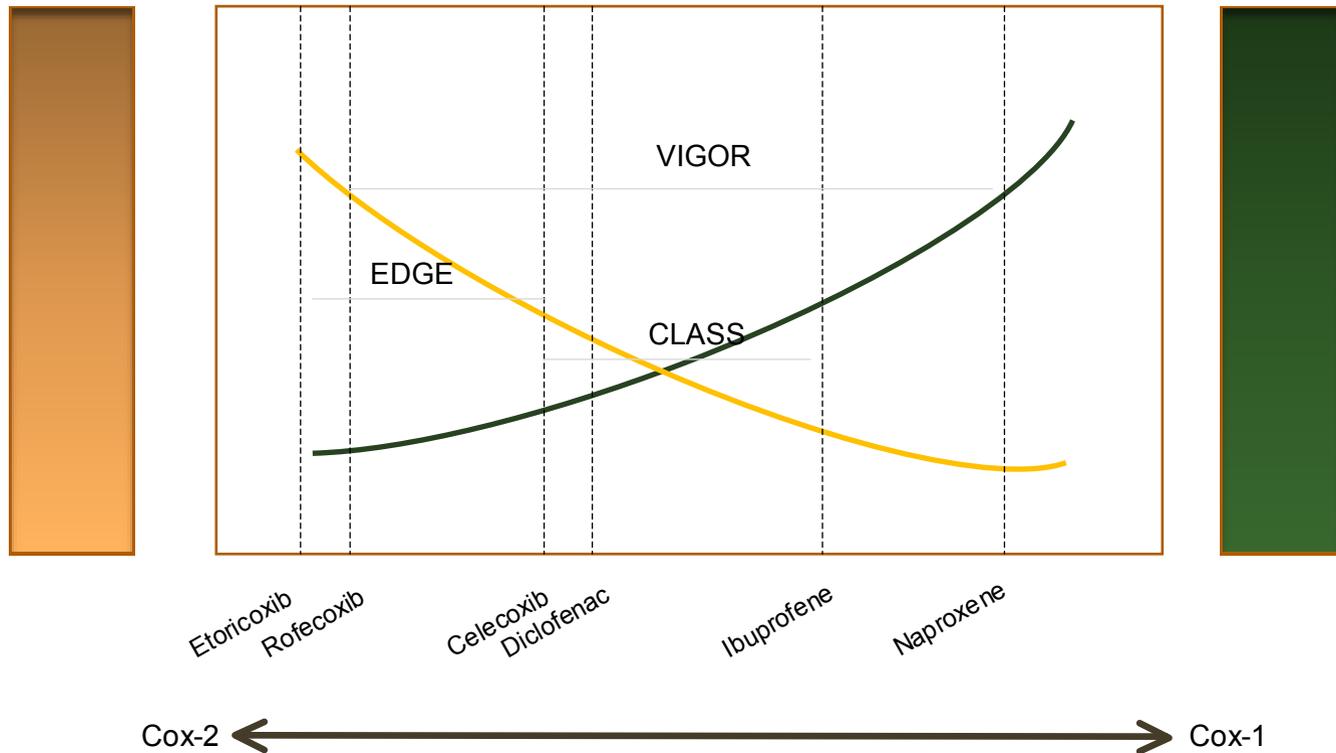
Prima di FANS/coxib determinare clearance della creatinina in pts > 65 aa

Tannenbaum *et al.* J Rheumatol 2006

# FANS: RISCHIO CARDIOVASCOLARE E GASTROINTESTINALE

Rischio cardiovascolare

Rischio gastrointestinale



# FANS e FATTORI DI RISCHIO PER ULCERA GASTRODUODENALE

---

## Established risk factors

Advanced age (linear increase in risk)

History of ulcer

Concomitant use of corticosteroids

Higher doses of NSAIDs, including the use of more than one NSAID

Concomitant administration of anticoagulants

Serious systemic disorder

## Possible risk factors

Concomitant infection with *Helicobacter pylori*

Cigarette smoking

Consumption of alcohol

---

(Wolfe MM. *et al.* NEJM 1999)

# FANS e FATTORI DI RISCHIO PER ULCERA GASTRODUODENALE

---

## Established risk factors

Advanced age (linear increase in risk)

History of ulcer

Concomitant use of corticosteroids

Higher doses of NSAIDs, including the use of more

Nel paziente anziano a rischio gastrointestinale valutare utilizzo di coxib in relazione al rischio cardiovascolare *altrimenti* FANS tradizionale + PPI

## POSSIBLE RISK FACTORS

Concomitant infection with *Helicobacter pylori*

Cigarette smoking

Consumption of alcohol

---

(Wolfe MM. *et al.* NEJM 1999)

# METANALISI: QUALI INFORMAZIONI HANNO FORNITO?

- Nessun coxib sembra essere esente da un aumento del rischio cardiovascolare
- L'effetto è verosimilmente dose dipendente ma non è chiaro se sia legato al tempo di esposizione al farmaco
- Il rischio assoluto di eventi CV in corso di coxib è tendenzialmente più elevato nei pazienti ad alto rischio
- Il rischio cardiovascolare legato a FANS tradizionali rimane un problema aperto
- Non esistono studi a lungo termine controllati in doppio cieco contro placebo con FANS tradizionali

# RISCHIO CARDIOVASCOLARE

## Terapia antinfiammatoria e rischio cardiovascolare: cosa fare?

*Antinflammatory therapy and cardiovascular risk:  
a consensus view*

**D. Gatti<sup>1</sup>, S. Adami<sup>2</sup>, B. Canesi<sup>2</sup>, MA. Cimmino<sup>2</sup>, O. Della Casa<sup>2</sup>, M. Del Tacca<sup>2</sup>,  
C. Klersy<sup>3</sup>, G. Leardini<sup>2</sup>, P. Patrignani<sup>4</sup>, L. Punzi<sup>2</sup>, S. Bombardieri<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Cattedra di Reumatologia, Università di Verona; <sup>2</sup>Centro Studi SIR;

<sup>3</sup>Dipartimento di Biometria ed Epidemiologia Clinica, IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia;

<sup>4</sup>Cattedra di Farmacologia, Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento, Università "G. d'Annunzio" di Chieti

*Reumatismo, 2006; 58(2):85-93*

# RISCHIO CARDIOVASCOLARE

I dati oggi disponibili indicano che la terapia con Coxib ed altri FANS incrementa il rischio di eventi cardiovascolari.

Resta da chiarire se:

- FANS e Coxib abbiano rischio differente a parità di attività antiinfiammatoria
- Esiste una predisposizione genetica o metabolica che condiziona il rischio relativo

Necessario accumulare una notevole quantità di dati che consentano di stimare l'entità del rischio/tempo individuale.

# Concetti chiave di terapia nella PMR



- FANS modestamente efficaci
- Corticosteroidi a basso dosaggio sono la terapia elettiva
- Immunosoppressori e immunomodulatori ?

## Problemi aperti

- Quando sospendere la terapia steroidea?
- È possibile ridurre gli effetti collaterali dei glucocorticoidi?
- Esistono farmaci steroidoriparanti?

# POLIMIALGIA REUMATICA

Studio retrospettivo. Pazienti con PMR (2000-2009) seguiti presso l'U.O. di Reumatologia dell'Università di Pisa.

	222 Pazienti
Età media	77 ± 7
Range	58-91
Dose giornaliera di GC,mg	4
Range	2-8
Durata di terapia con GC, mesi	32 ± 20
Range	5-111
Dose totale di GC assunta,g	3.5 ± 2.3
Range	1-19
Durata di malattia, mesi	34 ± 20
Range	7-112

La percentuale di soggetti in cui si è verificato uno o più eventi avversi è pari al 43% (95 pazienti su 222).

Questi pazienti hanno sviluppato:

- il 47% osteoporosi
- il 17.1% fratture da fragilità
- il 12.0% ipertensione arteriosa
- il 5.6% infarto acuto del miocardio (IMA)
- il 4.4% diabete mellito

# Concetti chiave di terapia nella arterite temporale

---

- FANS inefficaci
- Corticosteroidi efficaci: alto dosaggio o boli
- Immunosoppressori come steroido risparmiatori

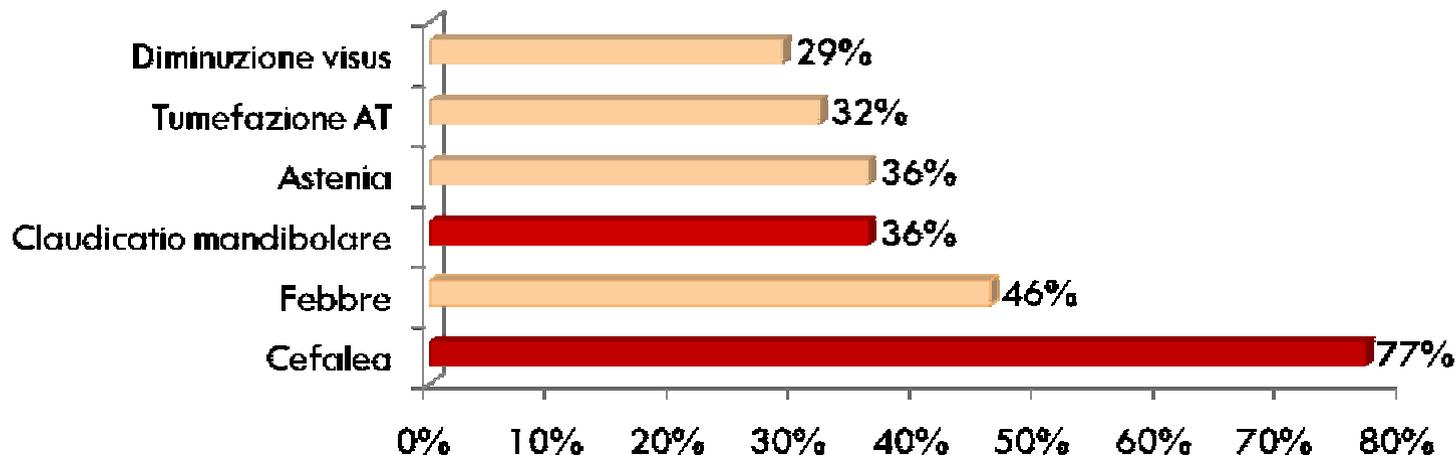
## Problemi aperti

- Corticosteroidi in boli od alte dosi?
- Necessaria terapia anticoagulante e/o antiaggregante?
- È possibile sospendere gli steroidi? E come?
- Come prevenire gli effetti collaterali?
- In caso di fallimento dello steroide, cosa utilizzare?

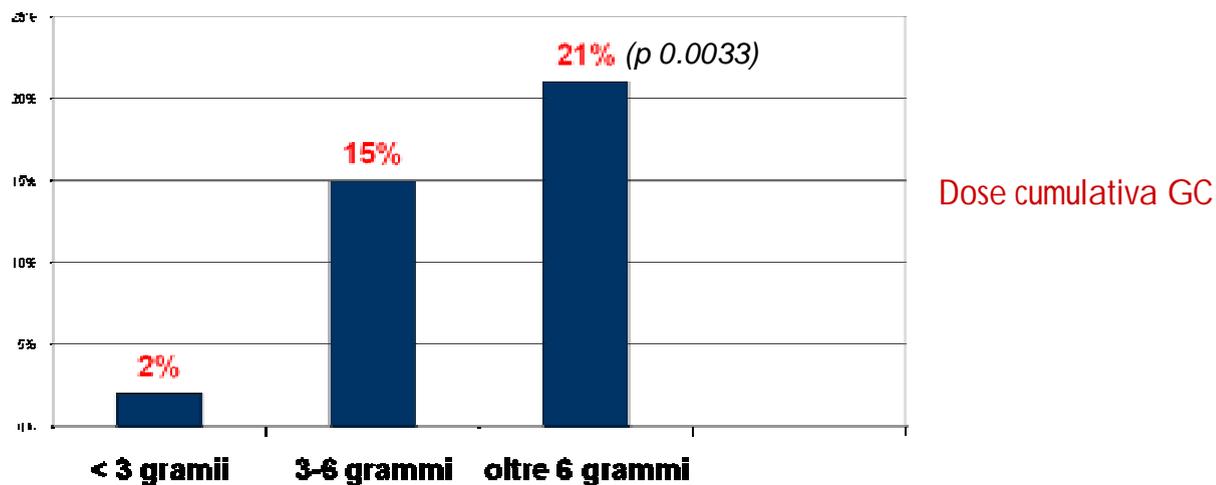
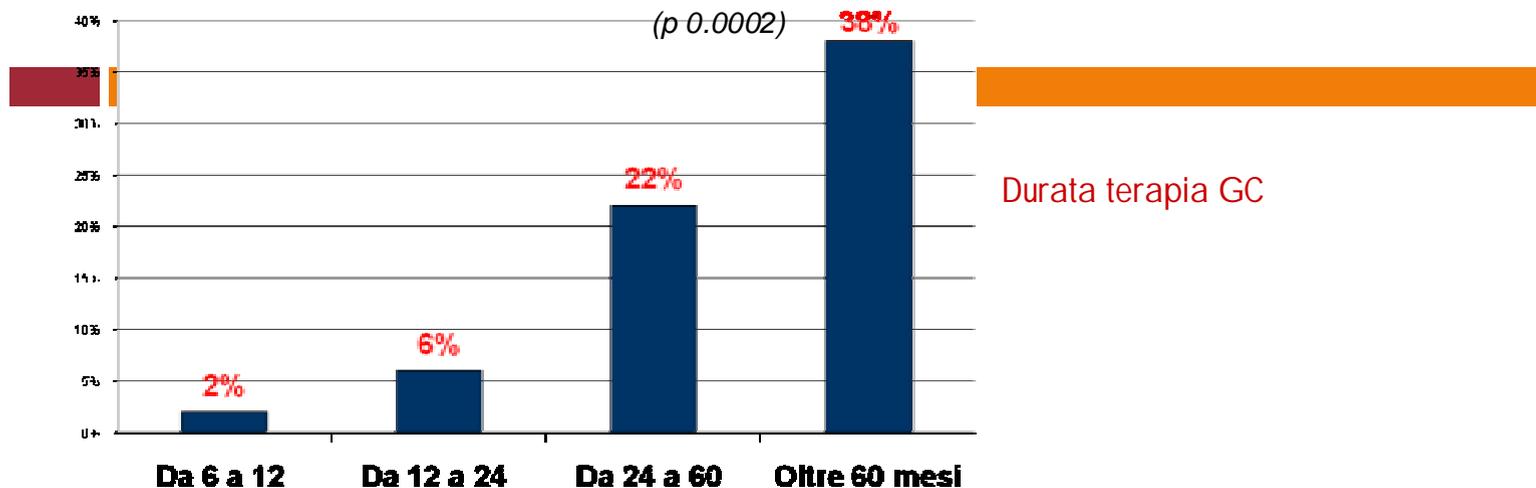
# ARTERITE TEMPORALE

- 210 pazienti seguiti presso la nostra UO
- M:F=1:7
- Età media all'esordio 72 anni (minimo 48, massimo 88)
- 32% pazienti trattati con boli di steroidi
- Mantenimento con 3,76 mg di corticosteroidi (minimo 2, massimo 6)

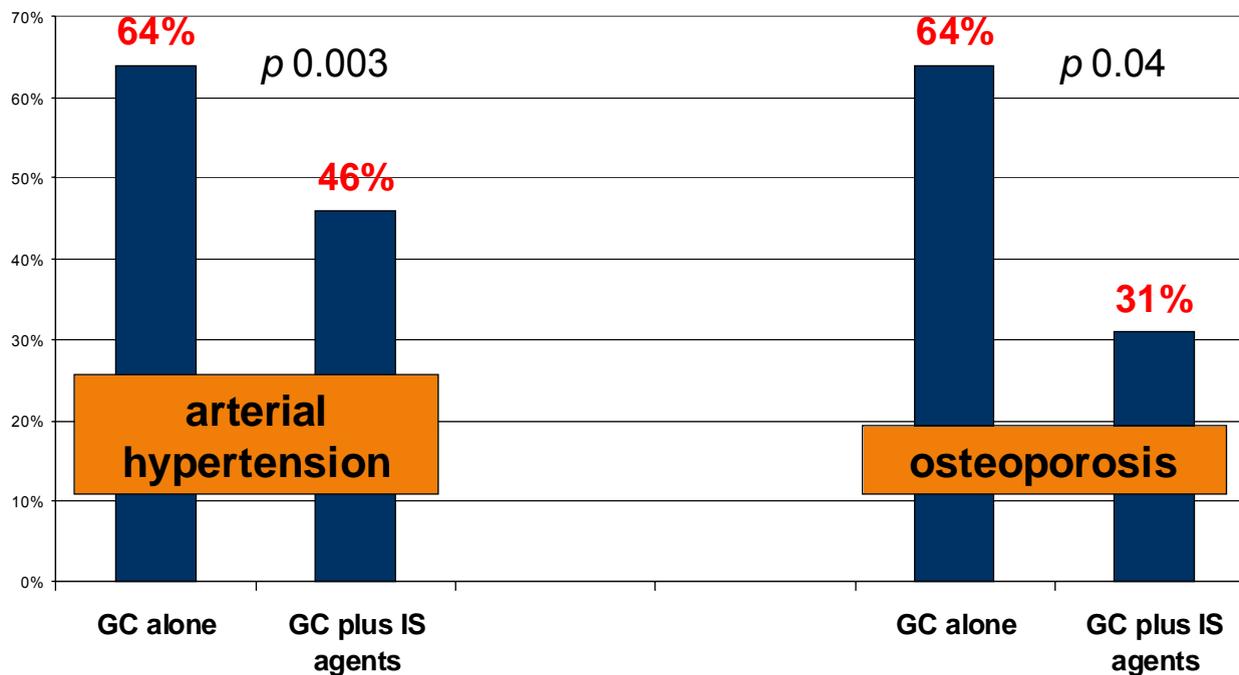
## Manifestazioni principali



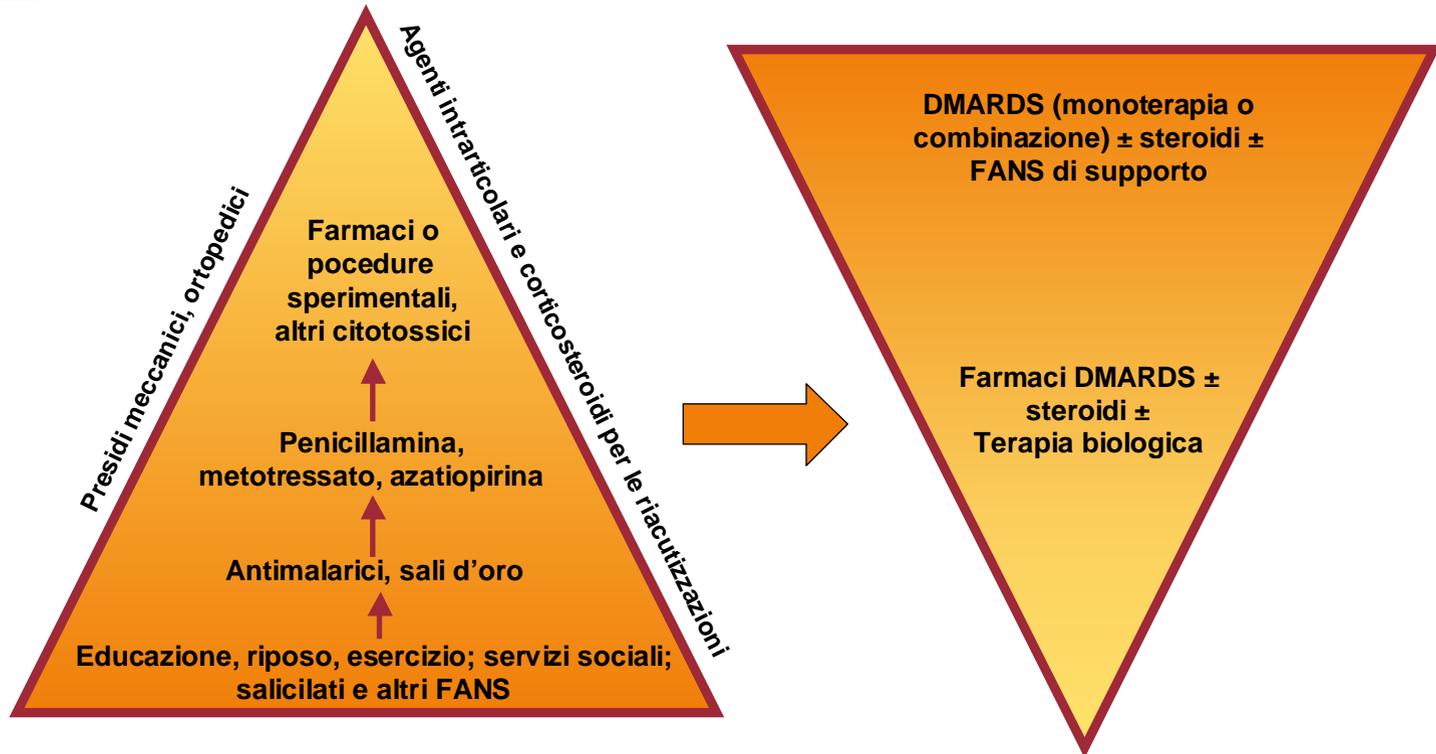
# GLUCOCORTICOIDI e FRATTURE VERTEBRALI



# ARTERITE TEMPORALE: VALORE AGGIUNTO DEI FARMACI STEROIDO-RISPARMIATORI?



# TRATTAMENTO DELL'AR OGGI: IL CAPOVOLGIMENTO DELLA PIRAMIDE



FANS: Non efficaci nel controllo dell'attività di malattia, potenziano effetti collaterali degli steroidi

	<b>Year 2007</b>	<b>Follow up &gt; 10 years</b>	<b>AND without prevalent comorbidity*</b>
Total	2724	486	365
GC users	1697	384	<b>297</b>
GC non-users	1027	102	<b>68</b>

## Incident Comorbidity Among Patients with Rheumatoid Arthritis Treated or Not with Low-dose Glucocorticoids: A Retrospective Study

MAURIZIO MAZZANTINI, ROSARIA TALARICO, MARICA DOVERI, ARIANNA CONSENSI, MASSIMILIANO CAZZATO, LAURA BAZZICHI, and STEFANO BOMBARDIERI

Table 3. Prevalence of adverse events in groups with different durations of glucocorticoid treatment.

Events	Nonusers, n = 68, (%)	Users < 2 yrs, n = 52, (%)	Users 2–5 yrs, n = 60, (%)	Users > 5 yrs, n = 185, (%)
Any adverse event	32.4	28.8	47.5	62.7
Fractures	6.0	3.8	5.0	26.6*
Arterial hypertension	10.4	19.2	30.0**	36.7***
Myocardial infarction	1.5	9.6	6.6	16.1†
Diabetes mellitus	13.4	9.6	14.8	11.9
Cataract	10.4	5.8	13.3	16.2
Infections	3	0	0	9.7††

\*  $p < 0.001$  vs any other group; \*\*  $p < 0.01$  vs nonusers; \*\*\*  $p < 0.0002$  vs nonusers and users < 2 yrs;

†  $p < 0.03$  vs nonusers; ††  $p < 0.005$  vs any other group.

	<b>GC non-users</b>	<b>GC users</b>	<b>P</b>
Any adverse event	32.4%	53.9%	<0.002
Fractures	6%	18.2%	<0.02
Arterial hypertension	10.4%	32.3%	<0.0005
Myocardial Infarction	1.5%	13.1%	<0.01
Diabetes mellitus	13.4%	12.1%	NS
Cataract	10.4%	13.9%	NS
Infections	3%	6.1%	NS

# CONCLUSIONI



- Nelle malattie degenerative l'uso dei FANS ricopre un ruolo centrale. Non esiste un farmaco ideale e, soprattutto nell'anziano, la scelta del farmaco deve essere personalizzata.
- Nelle artriti infiammatorie dell'anziano il ruolo chiave dei FANS si è ridimensionato, con l'introduzione di terapie di combinazione limitandosi, al momento ad una terapia di supporto sintomatico.
- Al contrario negli ultimi anni si è rivalutato il ruolo dei cortisonici a basso dosaggio ed in dose unica al mattino; tuttavia il loro uso prolungato (oltre i cinque anni) probabilmente espone i pazienti ad effetti collaterali di rilievo, quali fratture ossee ed eventi cardiovascolari.

**Grazie a...**



*Chiara Baldini*  
*Simone Barsotti*  
*Cristina M. Lodato*  
*Maurizio Mazzantini*  
*Chiara Stagnaro*  
*Sara Talarico*