

# I FARMACI NEL DOLORE PERSISTENTE

## fibromialgia, osteoartrosi, mal di schiena

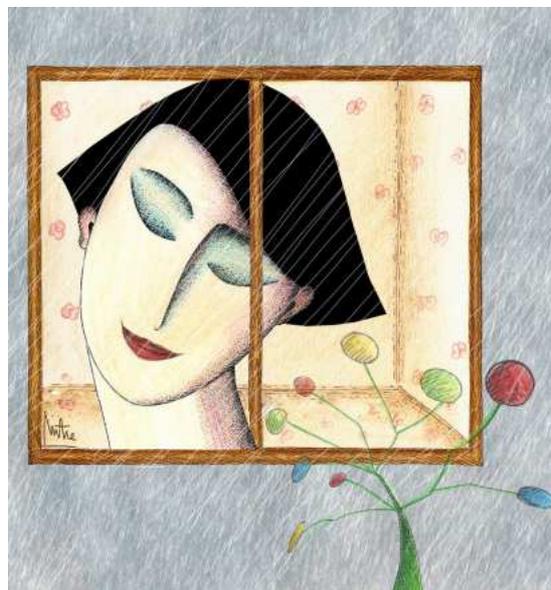
Il dolore è un fenomeno complesso che può essere causato da stimoli nocicettivi o originato direttamente nelle strutture nervose preposte alla sua trasmissione (dolore neuropatico); la sua percezione è fortemente condizionata da elementi soggettivi.

Il dolore viene definito **cronico o persistente** quando è di lunga durata (almeno 3-6 mesi) e permane alla scomparsa dei fattori causali che lo hanno generato; compromette lo stato di benessere dell'individuo e può anche non essere associato a condizioni patologiche ben definibili.

I protocolli farmacologici di gestione del dolore persistente in alcuni casi comprendono anche farmaci non propriamente analgesici il cui impiego può risultare efficace in particolari condizioni cliniche (es. la fibromialgia).

Verranno di seguito affrontate le problematiche relative al **trattamento farmacologico** del dolore di tipo nocicettivo non oncologico in alcune condizioni cliniche di frequente riscontro in medicina generale: la **fibromialgia**, l'**osteoartrosi** e il "mal di schiena".

Verranno analizzate le raccomandazioni delle Linee Guida per questi quadri clinici, con specifici approfondimenti ove esistono controversie o farmaci di recente introduzione.



Non verranno analizzati altri quadri di dolore persistente come la pancreatite cronica o la cefalea. Anche se potenzialmente importanti nella gestione del dolore, non fanno parte di questo pacchetto i provvedimenti non farmacologici (terapie fisiche di diverso tipo, agopuntura, elettrostimolazioni, ecc.) o somministrazioni di farmaci attraverso particolari vie (es. intratecale).

### Nelle pagine successive...

Trattare il dolore persistente in Medicina Generale: analisi delle linee guida	2
Fibromialgia: analisi delle linee guida	3
Dolore osteoarticolare persistente: analisi delle linee guida	4
Mal di schiena persistente: analisi delle linee guida	5
Studiare i farmaci per il dolore persistente	6
Paracetamolo, FANS e COXIB: tra efficacia e sicurezza	7-9
Antidepressivi e sindrome fibromialgica	10
Oppioidi maggiori	11-12
Oppioidi minori:	
• tramadolo	13-14
• le associazioni precostituite	
Oppioidi: quali strategie nel dolore persistente non oncologico?	15
Conclusioni e dati prescrittivi	16
Bibliografia	Risguardo

## Trattare il dolore persistente Le Linee Guida selezionate

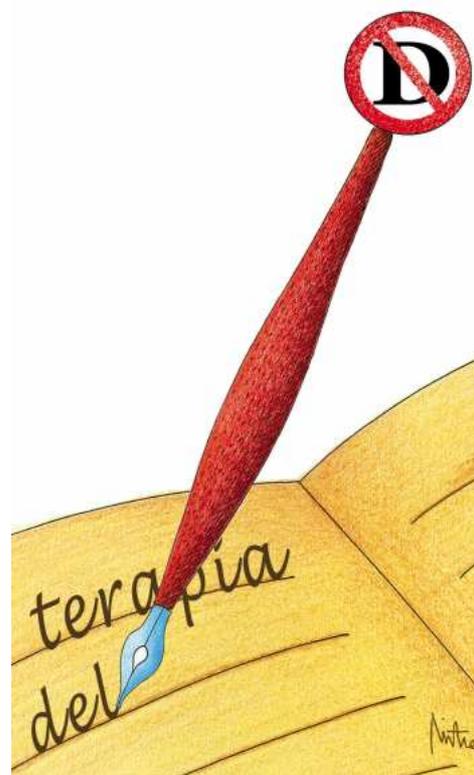
Una ricerca in diverse banche dati di linee guida (LG) e nei siti delle principali Società Scientifiche nazionali e internazionali ha consentito di individuare 13 LG sul trattamento del dolore cronico/persistente non oncologico che focalizzassero l'attenzione su problematiche legate alla gestione territoriale di queste patologie.

Sulla base della pertinenza dell'argomento, di un criterio temporale e dei requisiti metodologici minimi (composizione multidisciplinare del panel, revisione sistematica della letteratura, formulazione di raccomandazioni esplicite) sono state selezionate 9 LG pubblicate dal 2007 ad oggi (vedi tabella).<sup>1-9</sup>

Alcune LG affrontano trasversalmente le diverse tipologie di dolore, altre si rivolgono ad una specifica condizione clinica (es. osteoartrosi, sindrome fibromialgica, ecc.), altre ancora riguardano in particolare una singola risorsa terapeutica (es. gli oppioidi), o una specifica fascia di popolazione (es. gli anziani).

È evidente la mancanza di una LG italiana: questo deriva dalla scelta delle Società Scientifiche nazionali che hanno preferito adottare le LG prodotte da organismi di altri paesi.

A seguito della promulgazione della Legge 38/2010 il Ministero della Salute italiano ha diffuso un documento definito come "manuale"; esso non è stato incluso in questa analisi non essendo stato elaborato con la metodologia propria delle LG.<sup>10</sup>



Sigla	Linea guida
<b>EULAR</b> <sup>1</sup> Europa	<i>European League Against Rheumatism</i> EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. (2007)
<b>NICE OA</b> <sup>2</sup> GB	<i>National Institute of Health and Clinical Excellence</i> Osteoarthritis. (2008)
<b>ICSI LBP</b> <sup>3</sup> USA	<i>Institute of Clinical Systems Improvement</i> Low Back Pain - Adults. (2008)
<b>NICE LBP</b> <sup>4</sup> GB	<i>National Institute of Health and Clinical Excellence</i> Low back pain. (2009)
<b>APS-AAPM</b> <sup>5</sup> USA	<i>American Pain Society</i> Opioid Treatment Guidelines. Clinical guidelines for the use of chronic opioid therapy in chronic noncancer pain. (2009)
<b>ICSI CP</b> <sup>6</sup> USA	<i>Institute of Clinical Systems Improvement</i> Assessment and Management of Chronic Pain. (2009)
<b>ASG</b> <sup>7</sup> USA	<i>American Geriatrics Society</i> Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons. (2009)
<b>AWMF</b> <sup>8</sup> Germania	<i>Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften</i> Management of fibromyalgia syndrome: an interdisciplinary evidence-based guideline. (2009)
<b>ASA</b> <sup>9</sup> USA	<i>American Society of Anesthesiologists</i> Practice Guidelines for Chronic Pain Management. (2010)

# Fibromialgia

## Linee Guida a confronto

La fibromialgia o sindrome fibromialgica (FM) rappresenta un'entità nosologica tuttora discussa e contestata. Molti clinici la ritengono espressione di un disturbo depressivo dove il sintomo dominante è il dolore somatico. La sua diffusione è stimata tra 0,5 e 5,8% della popolazione generale.<sup>11,12</sup>

L'American College of Rheumatology la definisce: sindrome caratterizzata da dolore cronico diffuso e dolorabilità elettiva in almeno 11 su 18 punti caratteristici (trigger points).<sup>13</sup> La FM si associa frequentemente a ridotta soglia per

il dolore, astenia, disturbi del sonno, disturbi addominali con sensazione di gonfiore, problemi psichici che si manifestano con limitazioni motorie funzionali e peggioramento della qualità di vita.<sup>14,15</sup>

Per questi motivi i pazienti inducono una elevata spesa sanitaria diretta (per diagnosi e terapie)<sup>16</sup> e indiretta (giorni di malattia, pensione di invalidità, ecc.).<sup>17</sup>

Esistono prove che una diagnosi corretta e l'adozione di trattamenti efficaci sono in grado di ridurre il ricorso all'assistenza sanitaria.<sup>18</sup>

**Tabella 1.** Classi di farmaci indicate nelle LG selezionate sulla fibromialgia. I numeri indicano l'ordine di scelta in terapia se specificato dalla LG.

	paracetamolo	FANS COXIB	SSRI * SNRI #	Corticosteroidi sistemici	antidepressivi triciclici	oppioidi minori	oppioidi maggiori	miorilassanti
<b>LG EULAR</b>				no			no	
<b>LG ICSI CP</b>	1	2	2		1	3		2
<b>LG AWMF</b>	no	no	2	no	1	3	no	2
<b>LG APS-AAPM</b>								

Note.

\* paroxetina di seconda scelta rispetto a fluoxetina e sertralina; citalopram risultato inefficace

# duloxetina, venlafaxina

### Legenda:

- Farmaci raccomandati
- Farmaci con indicazioni dubbie o con evidenze discordanti o non conclusive
- Farmaci non indicati in questa patologia
- Argomento non considerato nella LG

## Che cosa dicono le Linee Guida?

- Tutte le LG attribuiscono un ruolo di primo piano alla terapia con **antidepressivi triciclici**, principalmente amitriptilina, a basse dosi iniziali sino a raggiungere le dosi antidepressive standard. C'è discreta concordanza sull'impiego degli antidepressivi **SSRI** e **SNRI** (escludendo il citalopram) come seconda scelta;
- nonostante l'assenza di evidenze 2 LG su 3 prevedono la possibilità di utilizzare il **paracetamolo** (a dosi adeguate), da solo o in associazione, vista la buona tollerabilità;
- l'impiego di **FANS** o **COXIB** vede i diversi documenti in disaccordo. E' giudicato: genericamente efficace dalla LG EULAR, una se-

conda scelta dalla LG ICSI; giudicato non efficace dalla LG AWMF;

- il **tramadolo** è indicato come terza scelta da 3 LG su 4: la LG APS-AAPM (specifica sugli oppioidi) non ritiene sufficienti i dati a disposizione per potersi pronunciare;
- l'impiego di **miorilassanti** è consigliato limitatamente alla ciclobenzaprina (farmaco molto simile all'amitriptilina con indicazione specifica per FM), citata in 2 LG su 3, e alla tizanidina, anch'essa citata in 1 LG su 3.
- esiste una relativa concordanza fra le LG nel non raccomandare l'impiego di corticosteroidi o di oppioidi maggiori.

# Dolore osteoarticolare persistente

## Linee Guida a confronto

L'osteoartrosi (OA) costituisce la malattia articolare più frequente: in Italia colpisce circa 4 milioni di persone, rappresentando da sola i 2/3 delle malattie osteoarticolari. I segni radiologici della malattia - anche in assenza di sintomi - sono riscontrabili in oltre la metà della popolazione ultrasessantenne.<sup>19</sup>

I sintomi variano da una minima dolorabilità fino ad un dolore invalidante e rappresentano

una causa frequente di ricorso al medico.

Alla genesi dell'OA convergono diversi fattori di rischio (genetici, costituzionali, locali e biomeccanici) che dovrebbero essere affrontati, quando possibile, per ottenere un risultato terapeutico ottimale.

La terapia farmacologica rappresenta solo una parte dell'approccio a questa patologia e ha lo scopo di controllare esclusivamente la sintomatologia dolorosa.

**Tabella 2.** Classi di farmaci indicate nelle LG selezionate sull'osteoartrosi. I numeri indicano l'ordine di scelta in terapia, se specificato dalla LG.

	paracetamolo	terapia topica*	FANS/COXIB sistemici	oppioidi	antidepressivi triciclici	corticosteroidi sistemici	miorilassanti
<b>LG NICE OA</b>	1	1-2	2	2-3	no	no	
<b>LG ASG</b>	1	1-2	2	3	no		
<b>LG APS-AAPM</b>	1		1	2			
<b>LG ICSI CP</b>	1	2	2	3	no	no	
<b>LG ASA</b>						no	

Note.

\* la LG NICE ammette un tentativo con farmaci topici (FANS o capsaicina) quando l'OA interessa piccole articolazioni e ginocchio; in tali scenari clinici la LG ICSI raccomanda solo capsaicina.

### Legenda:

-  Farmaci raccomandati
-  Farmaci con indicazioni dubbie o con evidenze discordanti o non conclusive
-  Farmaci non indicati in questa patologia
-  Argomento non considerato nella LG

## Che cosa dicono le Linee Guida?

- 4 LG su 5 raccomandano il **paracetamolo** (PAR) come prima scelta nel trattamento del dolore persistente da OA. Le LG raccomandano l'impiego di dosi elevate con somministrazione a intervalli regolari (3-4 g/die);
- 3 LG su 5 raccomandano l'impiego dei farmaci **topici** (FANS o capsaicina) in prima scelta da soli o in seconda scelta in associazione a PAR orale: i topici sono raccomandati in caso di OA delle piccole articolazioni e del ginocchio. Le formulazioni topiche contenenti revulsivanti (es. trementina o canfora+salicilato+levomentolo) da soli o associati a capsaicina, non vengono raccomandate;
- 3 LG su 5 raccomandano un FANS

(preferibilmente ibuprofene o naproxene) o un COXIB come seconda scelta in sostituzione o in aggiunta a PAR. Fa eccezione la LG APS-AAPM che considera FANS e COXIB alla pari del PAR; pur riconoscendo un minore rischio gastrointestinale per i COXIB la LG NICE raccomanda, nei trattamenti di lunga durata, l'associazione con un inibitore di pompa protonica in pazienti di età > 45 aa;

- 3 LG su 5 concordano nel riservare agli oppioidi il ruolo di trattamento di ultima scelta nel dolore OA: solo la LG NICE ipotizza un impiego come 2<sup>a</sup> scelta, dell'associazione oppioide + PAR;
- 3 LG su 5 raccomandano di riservare i corticosteroidi intra-articolari a casi selezionati.

# Mal di schiena persistente

## Linee Guida a confronto

Convenzionalmente per mal di schiena (MDS) si intende un dolore con tensione e rigidità nell'area lombare e glutea, con possibili irradiazioni verso gli arti, alla cui genesi possono partecipare diverse strutture anatomiche: articolari, discali, muscolari e nervose.<sup>3,4</sup>

Il MDS rappresenta il 3,5% delle richieste di visita in medicina generale,<sup>20</sup> anche se nella

maggior parte dei casi si tratta di forme acute; l'evoluzione verso il MDS cronico è relativamente rara (< 5%) e pare condizionata da diversi fattori meccanici o neuropsicologici.<sup>3,4</sup> L'approccio al dolore cronico del MDS si pone comunque come problema importante che richiede frequentemente il ricorso a trattamenti farmacologici di lunga durata oltre a procedure fisioterapiche riabilitative.

**Tabella 3.** Classi di farmaci indicate nelle LG selezionate sul mal di schiena. I numeri indicano l'ordine di scelta in terapia se specificato dalla LG.

	paracetamolo	FANS	COXIB	antidepressivi triciclici	oppioidi	miorilassanti
<b>LG ICSI LBP</b>	1	1	1		2	
<b>LG NICE LBP</b>	1	2	2	3	2 - 4 *	
<b>LG ASG</b>	1	2	2	no	3	
<b>LG APS-AAPM</b>	1	1	1		2	
<b>LG ASA</b>	1 #	1 #	1 #		2	

Note.

\* seconda scelta per oppioidi minori, quarta scelta per gli oppioidi maggiori

# paracetamolo, FANS e COXIB sono indicati genericamente come "FANS"

### Legenda:

	Farmaci raccomandati
	Farmaci con indicazioni dubbie o con evidenze discordanti o non conclusive
	Farmaci non indicati in questa patologia
	Argomento non considerato nella LG

## Che cosa dicono le Linee Guida?

- 5 LG su 5 raccomandano il **paracetamolo** (PAR) in dosi standard a somministrazione regolare come trattamento di prima scelta al quale aggiungere eventualmente gli altri farmaci; la LG ASA nel gruppo FANS comprende genericamente PAR, FANS e COXIB;
- 3 LG su 5 considerano in prima scelta anche **FANS e COXIB** non indicando un ordine di preferenza tra le 3 opzioni;
- in caso di insuccesso del PAR a dosi massimali, in sostituzione o aggiunta, le LG NICE e ASG raccomandano l'impiego di **FANS** o **COXIB** (in sostituzione o in aggiunta); la sola LG NICE raccomanda la contemporanea somministrazione di un PPI in pazienti > 45 anni. La scelta del farmaco dipende dal profilo di rischio cardiovascolare, renale, epatico o intestinale. Nell'anziano è richiesta attenzione particolare per i FANS, soprattutto se associati ad altri farmaci; la LG NICE e la

LG ASG raccomandano l'eradicazione dell'HP, se presente, prima di somministrare a lungo un FANS;

- 5 LG su 5 raccomandano l'impiego di **oppioidi** nel dolore non responsivo alle altre terapie farmacologiche, consigliandone l'uso per il periodo più breve possibile. La sola LG NICE raccomanda l'impiego di **oppioidi minori**, eventualmente associati al PAR, come seconda scelta, in alternativa a FANS o COXIB;
- la sola LG NICE, nonostante evidenze contraddittorie, raccomanda, prima dell'impiego degli oppioidi maggiori, di valutare l'efficacia di un **antidepressivo triciclico** (non SSRI) dato il basso rischio ed il costo contenuto. Al contrario la LG ASG ne sconsiglia l'impiego nei pazienti in età geriatrica per i frequenti eventi avversi.

# Studiare i farmaci per il dolore persistente

## Oltre i normali criteri di qualità

Gli studi che valutano i farmaci in generale e quindi anche quelli da impiegare nel trattamento del dolore persistente non oncologico (DPNO) oltre ai principi della buona ricerca (studi randomizzati, controllati, in doppio cieco, ecc.) dovrebbero avere anche altre caratteristiche:<sup>21</sup>

- descrizione dettagliata della **popolazione** e della metodologia dello studio per valutarne la trasferibilità dei risultati;
- **bassa selezione** delle popolazioni studiate: gli studi che prevedono inizialmente un trattamento col farmaco in esame per tutti i soggetti arruolati (run-in) e solo successivamente la randomizzazione, tendono a sottostimare gli eventi avversi perché inevitabilmente tutti i pazienti intolleranti al farmaco utilizzato dopo la fase di run-in saranno esclusi dalla randomizzazione e quindi dall'analisi finale. Ciò ovviamente potrà evidenziare maggiormente gli eventi avversi del farmaco di controllo, mai assunto prima, ed esaltare gli effetti favorevoli del trattamento in studio. Tale disegno sperimentale non è infrequente negli studi che valutano gli oppioidi;
- **confronto col trattamento standard** del farmaco in studio, ogni qualvolta sia possibile, per poterne stabilire il posto in terapia;
- scelta di **esiti clinicamente rilevanti** come ad esempio per i farmaci analgesici, la variazione dell'entità del dolore, della qualità della vita o della funzionalità osteoarticolare misurata con scale validate;
- **durata adeguata** degli studi. L'efficacia e la sicurezza del trattamento, in particolare quando il problema clinico è di lunga durata, non possono essere adeguatamente valutate con studi di poche settimane;
- **adeguata numerosità** del campione. In particolare per gli studi sul dolore cronico il rischio di bias, derivante dall'alta percentuale di pazienti che non terminano le sperimentazioni e dalla scelta di esiti fortemente soggettivi (come la percezione dell'entità del dolore) deve essere compensato da un numero adeguato di pazienti, calcolato a priori in base all'entità dell'impatto clinico che si vuol dimostrare;
- **valutazione dei risultati** tenendo conto del significato clinico del risultato ottenuto; ad esempio: per gli analgesici si dovrebbe valutare la percentuale di pazienti che presenta una riduzione del dolore di una entità percepibile (si veda il box sulle scale di valutazione).

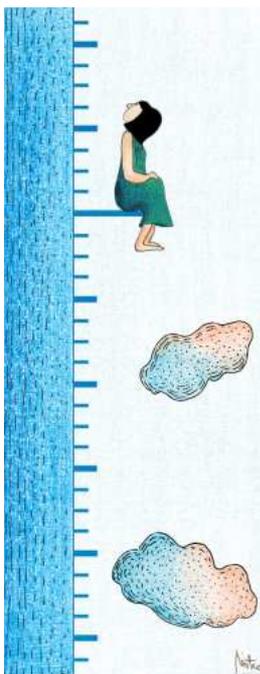
### Scale di valutazione

Negli studi sugli antidolorifici, gli effetti del trattamento dovrebbero essere espressi come variazione del punteggio attribuitogli dal paziente su scale validate. Le più frequentemente usate sono la scala analogico visiva (VAS) o la scala numerica (NRS). La VAS va da 0 a 100 mm, la NRS da 0 a 10, dove 0 rappresenta l'assenza di dolore e 100 mm (o 10) un dolore percepito come di massima intensità.

#### Quando la variazione del punteggio del dolore può tradursi in un miglioramento realmente percepibile dal paziente?

Dai risultati di alcuni studi<sup>22,23</sup> emerge che quanto maggiore è il punteggio attribuito inizialmente al dolore, tanto maggiore dovrà essere la sua riduzione in termini assoluti perché venga percepita come un miglioramento. La variazione del dolore può essere utilmente espressa anche come riduzione % rispetto al punteggio iniziale: in questo caso, la stessa variazione % potrà corrispondere a variazioni assolute diverse a seconda del valore iniziale; ad esempio, una variazione del 30% corrisponde a: - 2,7 punti se è 9 l'intensità iniziale del dolore o anche a - 1,5 punti se si parte da una intensità del dolore di 5.

Valutando contestualmente la variazione delle scale utilizzate e il benessere percepito dal paziente emerge che occorre una variazione di punteggio di almeno il 30%, perché questa possa essere apprezzabile (il paziente afferma: sto un po' meglio) e di almeno il 50% perché possa essere percepita come un beneficio sostanziale (il paziente afferma: sto molto meglio). E' stato pertanto proposto che l'esito predittivo dell'efficacia di un trattamento del dolore non sia la semplice riduzione numerica di un indicatore, ma la proporzione di pazienti che ottiene una riduzione di almeno il 30% o del 50% del proprio dolore misurato.



# Paracetamolo

## Una prima scelta giustificata?

Le diverse molecole utilizzate per la terapia del dolore persistente non oncologico (DPNO) presentano meccanismo d'azione e profili di sicurezza diversi. Queste nozioni sono in gran parte sistematizzate nei trattati ai quali questo pacchetto non intende sostituirsi.

Di seguito sono riportate, in modo riassuntivo, alcune caratteristiche specifiche per le singole classi di farmaci che possono condizionarne la scelta.

Il capitolo della sicurezza occupa un ruolo molto importante per questi medicinali: è giusto ricordare come nel corso del tempo molti analgesici e anti-infiammatori siano stati ritirati dal commercio per tossicità (es. feprazone sistemico, suprofen, zomepirac, fenacetina, fenilbutazone sistemico, glafenina, isoxicam, indoprofen, rofecoxib, valdecoxib, ecc.).

**Tabella 4.** Principali effetti farmacologici delle classi di farmaci oggetto di questo pacchetto.

	Effetto antalgico	Effetto antipiretico	Effetto antiflogistico	Effetto antispastico
<b>Paracetamolo</b>	+++	+++	±	
<b>FANS</b>	++++	+++	+++	+++
<b>COXIB</b>	++++	+++	+++	
<b>Opioidi</b>	+++++			±*

\* la meperidina è dotata di un debole effetto antispastico



### Paracetamolo: le evidenze

Il paracetamolo (PAR) o acetaminofene è una molecola i cui effetti antalgici e antipiretici sono mediati dalla **parziale inibizione** delle cicloossigenasi (COX); in particolare dall'inibizione selettiva della COX III e dalla debole inibizione delle COX I e II.

La sua tollerabilità ne ha favorito la diffusione anche in automedicazione soprattutto come antipiretico. Nonostante sia raccomandato come prima scelta dalla maggior parte delle LG, è diffuso tra i medici il convincimento di una sua limitata efficacia antalgica; tale convinzione è favorita dall'impiego abituale a dosi insufficienti.

Una **revisione Cochrane** ne ha valutato l'efficacia nell'osteoartrosi (OA) analizzando 15 studi (5.986 pazienti).<sup>24</sup> I risultati dei 7 studi vs placebo mostrano esiti favorevoli sul dolore e sulla rigidità quando il PAR è utilizzato a 4 g/die. Confrontato con i FANS di comune impiego (10 RCT) il PAR è risultato inferiore a ibuprofene (2.400 mg/die), diclofenac (150 mg/die) e celecoxib (200 mg/die), ma con una frequenza di eventi avversi nettamente inferiore ai FANS testati. Va sottolineato come i FANS siano risultati più efficaci sul dolore nei pazienti con dolore moderato-grave e come la durata degli studi fosse relativamente breve (in media 6 settimane).

Va sottolineato che l'efficacia del PAR è legata all'impiego di una dose efficace, solitamente di **3-4 g al dì**, anche se somministrato in associazione con gli oppioidi minori.

Non esistono RCT sull'impiego del PAR non associato a oppioidi nella fibromialgia (FM); non è quindi possibile trarre conclusioni sul suo ruolo in monoterapia in questi pazienti.

### Paracetamolo

<b>pro</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Documentata efficacia vs placebo a dosi elevate di 3-4 g /die</li> <li>• Bassa tossicità</li> <li>• Basso potenziale di interazione con altre terapie</li> </ul>
<b>contro</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Efficacia inferiore a FANS e COXIB</li> <li>• Necessità di 3-4 somministrazioni al giorno</li> <li>• Assenza di effetto antiflogistico</li> </ul>

### Domanda & Risposta

#### **E' una prima scelta giustificata?**

L'impiego di paracetamolo, purché a dosi idonee (3-4 g al dì), è giustificato come prima scelta in numerosi tipi di dolore persistente.

# FANS

## Quale bilancio tra efficacia e sicurezza?

I farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) appartengono a diverse classi chimiche, tutti **inibiscono in modo non selettivo** le ciclo-ossigenasi (COX) I e II interferendo con la sintesi dei mediatori della flogosi (i dati sulla inibizione della COX III sono incompleti). Da questo meccanismo d'azione (ed altri tuttora sconosciuti) derivano l'azione analgesica ed antiflogistica, ma anche gli eventi avversi e le potenziali conseguenze a livello gastrico, renale e cardiaco soprattutto in pazienti politrattati.

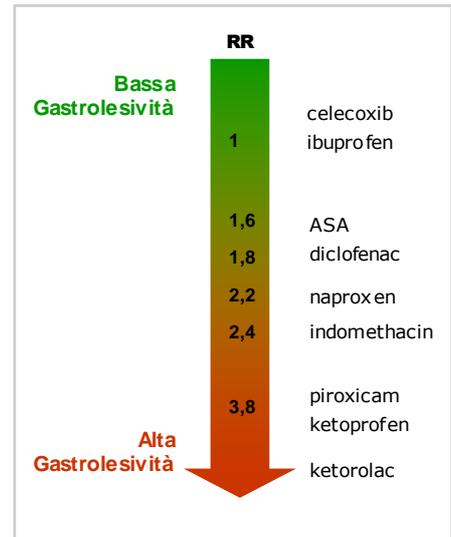
Dalle LG e dalle revisioni Cochrane<sup>23,24</sup> che hanno valutato i FANS in condizioni di dolore persistente non oncologico (DPNO), si evince che:

- non esistono differenze di efficacia tra le molecole studiate;
- tutti i FANS sono potenzialmente gastrolesivi (gastrite, ulcera peptica, emorragia digestiva) anche se in misura diversa (vedi figura 1); questo è più frequente nell'età più avanzata (la LG NICE raccomanda di associare un PPI nei pazienti con più di 45 anni sottoposti a terapia prolungata con FANS);
- la tossicità dei FANS è dose-dipendente (le LG raccomandano di non associare più FANS);
- l'impiego protratto di FANS aumenta il rischio di insufficienza renale ed ipertensione; tale evento è stato osservato soprattutto nei pazienti con diabete mellito. Viene quindi raccomandato il monitoraggio a lungo termine della funzione renale e della pressione arteriosa;
- l'**ibuprofene** sembra essere la molecola più tollerata a livello gastrico anche se pare inibire l'effetto cardioprotettivo dell'ASA; il **ketorolac** è il più gastrolesivo (diverse LG e dear doctor letter ne raccomandano un uso molto breve);
- il **naproxene** che presenta un effetto antiaggregante, pare causare minori interazioni/effetti al livello cardiaco rispetto agli altri FANS, soprattutto il **diclofenac**;<sup>26</sup>
- la **nimesulide**, nonostante una tendenza alla riduzione, mantiene tuttora il primato nella prescrizione tra i FANS: le evidenze a suo favore nel DPNO sono limitate e non viene citata nelle LG; la scheda tecnica, inoltre, ne limita l'impiego a solo 15 giorni per la potenziale epatotossicità.

**Farmaci Topici.** Le recenti raccomandazioni delle LG NICE, ICSI e ASG sull'uso topico di FANS o capsaicina come 1<sup>a</sup> o 2<sup>a</sup> scelta nell'osteoartrosi delle piccole articolazioni e del ginocchio hanno riaperto l'interesse per questi farmaci, ritenuti di dubbia efficacia. A favore dell'impiego dei FANS topici le LG adducono la buona tollerabilità: a tale proposito va tuttavia ricordata la segnalazione di reazioni gravi di fotosensibilizzazione a seguito dell'applicazione di creme o gel a base di ketoprofene.

Una revisione sistematica del 1998 aveva mostrato risultati favorevoli per FANS in crema e gel in diverse indicazioni.<sup>27</sup> Revisioni successive hanno incluso nell'analisi le formulazioni più recenti (cerotti e spray) centrando l'attenzione sul DPNO con conclusioni sostanzialmente favorevoli per l'osteoartrosi di ginocchio e piccole articolazioni, ma sfavorevoli per mal di schiena e fibromialgia.<sup>28,29</sup>

La capsaicina, legandosi alle terminazioni nocicettive, causa la liberazione della Sostanza P, con iniziale ipersensibilità, percepita come prurito o bruciore; segue una desensibilizzazione che, dopo applicazioni ripetute, può essere persistente. L'impiego in condizioni di DPNO può rivelarsi utile, ma dagli studi risulta che è necessario trattare 6-8 pazienti per ottenere un risultato favorevole.<sup>30</sup> I revisori sottolineano la necessità di ulteriori dati per giungere a conclusioni più attendibili.



**Figura 1.** Rappresentazione grafica del rischio relativo di gastrolesività dei principali FANS disponibili rispetto all'ibuprofene. (modificato da Therapeutics Letter, issue 4, February 1995)

### FANS

pro	contro
<ul style="list-style-type: none"><li>• Documentazione di efficacia in studi vs placebo e vs paracetamolo</li><li>• Esperienza clinica superiore a quella di altri farmaci più recenti (COXIB)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Elevato potenziale di gastrolesività e nefrotossicità per l'uso protratto</li><li>• Elevato potenziale di interazione con altre terapie</li></ul>

### Domanda & Risposta

#### Quale bilancio fra efficacia e sicurezza?

I FANS sono farmaci di provata efficacia; nell'uso protratto vanno però considerati il diverso profilo di tossicità dei principi attivi disponibili e le caratteristiche cliniche del paziente.

# COXIB

## Il profilo rischio/beneficio è favorevole?

I COXIB inibiscono in modo selettivo la ciclo-ossigenasi (COX) II (in realtà il grado di selettività varia tra i vari COXIB): tale selettività consente di mantenere una azione antalgica ed antiflogistica riducendo gli effetti sfavorevoli dell'inibizione della COX I, principalmente a livello gastro-intestinale.<sup>31</sup>

In realtà dagli studi e dall'uso clinico è emerso un rischio di danno gastrointestinale non trascurabile ed un profilo di rischio sul circolo renale e sul versante pressorio sovrapponibili ai FANS.

Nell'uso prolungato l'efficacia dei COXIB non è risultata diversa da quella dei FANS, ma superiore al paracetamolo.<sup>24</sup>

Il ruolo in terapia dei COXIB è stato però pesantemente ridimensionato dalla dimostrazione di un aumento del **rischio coronarico**<sup>32</sup> che ha

portato al ritiro dal commercio di rofecoxib e valdecoxib.

Questi riscontri hanno indotto l'EMA a modificare le schede tecniche dei COXIB in commercio con le seguenti limitazioni d'uso:

- i COXIB sono **controindicati in caso di malattia coronarica** o insufficienza cardiaca (classe II - IV NYHA);
- i COXIB devono essere associati a un antiaggregante quando indicato, non possedendo effetti sulla aggregazione piastrinica;
- l'impiego di COXIB aumenta il rischio di insufficienza renale ed ipertensione, per cui va monitorata la funzione renale e la pressione arteriosa in corso di trattamento prolungato.

### Lo scandalo del rofecoxib

#### Dati nascosti e autori fantasma

Il ritiro dal mercato del rofecoxib ha permesso di accedere a documenti segreti che sono un esempio drammatico di condizionamento delle "evidenze" per motivi commerciali e un buon motivo per riflettere. (vedi pacchetti informativi sui farmaci n.4/2002 e n.12/2005)

Quando risultò chiaro che l'industria aveva esposto in modo fuorviante i dati sulla tossicità gastrointestinale e addirittura occultato i dati che documentavano la tossicità cardiaca del farmaco, le organizzazioni dei consumatori americani si rivolsero ai tribunali. Dalle indagini che seguirono fu evidenziata la responsabilità dell'industria nel fornire dati contraffatti ed emerse l'inquietante realtà di sperimentazioni non condotte dagli "autori" firmatari degli articoli.

L'industria produttrice commissionava lo studio clinico a società esterne che lo realizzavano fino alla stesura degli articoli scientifici da pubblicare firmati poi da esponenti di blasonati centri di ricerca universitari o ospedalieri che in realtà non avevano contribuito alla ricerca. Gli "autori" firmavano così - dietro compenso - importanti articoli scritti da altri. I veri autori degli articoli o autori fantasma ("ghost" writers) erano destinati a scomparire mentre i firmatari erano per lo più semplicemente ospiti ("guest" writers) anche se sedevano ai primi posti sotto la luce dei riflettori.

Ancora più contaminate le revisioni, preparate da agenzie specializzate per essere firmate da "autorità scientifiche", senza nemmeno un'esplicitazione di conflitto di interesse.

Questi riscontri possono indurre a sospettare che questo fenomeno di produzione di "evidenze" pilotate sia in realtà diffuso: per il rofecoxib ne abbiamo la certezza.

#### Guest Authorship and Ghostwriting in Publications Related to Rofecoxib

A Case Study of Industry Documents From Rofecoxib Litigation

Joseph S. Ross, MD, MHS  
Kevin P. Hill, MD, MHS  
David S. Eglman, MD, MPH  
Harlan M. Krumholz, MD, SM

JAMA. 2008;299(15):1800-1812

### COXIB

pro	<ul style="list-style-type: none"><li>• Documentazione di efficacia in studi vs placebo e vs paracetamolo</li><li>• Minore tossicità gastro-intestinale rispetto ai FANS</li></ul>
contro	<ul style="list-style-type: none"><li>• Tossicità gastrointestinale comunque presente che può richiedere una gastro-protezione con PPI</li><li>• Documentato incremento di rischio coronarico</li><li>• Rischio di indurre ipertensione o nefropatia non diverso dai FANS</li></ul>

### Domanda & Risposta

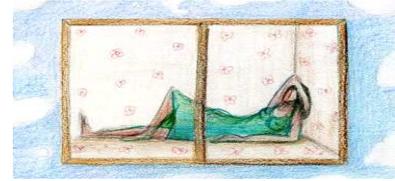
#### Il profilo rischio/beneficio è favorevole?

I COXIB non sono più efficaci dei FANS; la conoscenza degli eventi avversi ad essi legati è gravata da troppi dubbi per poterne stabilire in modo affidabile il reale rapporto rischio/beneficio.

# Antidepressivi

## Quale ruolo nel dolore persistente non oncologico?

Diverse classi di antidepressivi sono state studiate nel trattamento del dolore persistente non oncologico, soprattutto - ma non solo - in pazienti con diagnosi di fibromialgia (FM).



### ANTIDEPRESSIVI TRICICLICI

Gli antidepressivi triciclici (TC) sono i farmaci maggiormente studiati; tra essi l'amitriptilina è la molecola su cui esistono più dati.

#### Fibromialgia

Dalla revisione di 13 RCT (481 pazienti trattati con TC),<sup>33</sup> tali farmaci si sono dimostrati efficaci nel ridurre il dolore e nel migliorare il riposo notturno, ma non l'astenia; l'eterogeneità degli studi non ne consente una valutazione più approfondita.

#### Mal di schiena

L'impiego dei TC nel mal di schiena cronico poggia su prove di efficacia di scarsa qualità metodologica: dall'analisi di 7 RCT (213 pazienti)<sup>34</sup> di durata compresa fra 4 e 8 settimane sembrano emergere un'efficacia sul dolore, ma incerti benefici sugli esiti funzionali. La LG NICE a tale proposito raccomanda l'uso dei TC come seconda scelta se paracetamolo, FANS o COXIB si dimostrano inefficaci.<sup>4</sup>

L'effetto analgesico dei TC si può ottenere anche con dosi non antidepressive; in genere le LG raccomandano di iniziare con basse dosi serali per poi aumentare nel corso di diverse settimane. L'amitriptilina per esempio viene somministrata inizialmente a basse dosi (10–16 mg/die) per poi raggiungere la dose efficace (compresa tra 25 e 50 mg/die) in 4-6 settimane; ciò allo scopo di minimizzare gli effetti collaterali.

Un grosso limite all'uso dei TC nel mal di schiena e nella fibromialgia è però rappresentato dalla mancanza, nel nostro paese, di indicazioni registrate specifiche in tali patologie con l'eccezione della clomipramina che possiede l'indicazione generica "stati dolorosi cronici" pur in carenza di dati di efficacia da studi di adeguato livello metodologico.

La ciclobenzaprina, strutturalmente molto simile all'amitriptilina e con l'indicazione registrata "nel trattamento delle malattie muscolo-scheletriche caratterizzate da spasmo muscolare" potrebbe rappresentare una efficace alternativa. Anche in questo caso la terapia va iniziata con basse dosi (10 mg/die) fino a raggiungere i 30 mg/die che sono risultati efficaci nella riduzione del dolore e nel miglioramento della capacità funzionale.

### SSRI & SNRI

Fluoxetina, paroxetina e duloxetina sono i principi attivi maggiormente studiati nel dolore cronico.

#### Fibromialgia

Gli antidepressivi SSRI (in particolare fluoxetina studiata in 97 pazienti e paroxetina valutata in 154)<sup>33</sup> e SNRI (in particolare duloxetina) sono raccomandati dalle LG come seconda scelta, nei pazienti affetti da FM che non tollerano i TC o quando questi si sono rivelati inefficaci; diversamente gli autori di una recente revisione narrativa che ha riassunto le revisioni sistematiche pubblicate dal 2005,<sup>33</sup> non hanno trovato evidenze sufficienti per definire il ruolo in terapia di queste due classi di farmaci per le quali comunque l'indicazione fibromialgia non è registrata.

Una revisione Cochrane sulla duloxetina che ha valutato 3 studi (1.081 pazienti) ne riconosce l'efficacia alla dose di 60 mg/die nel trattamento della FM vs. placebo senza poter attribuire a questo antidepressivo un posto in terapia mancando studi di confronto con altri farmaci della stessa o di altre classi.<sup>35</sup>

Il citalopram nei 2 RCT individuati è risultato inefficace nella FM, mentre mancano RCT sugli altri principi attivi.

#### Mal di schiena

Nel trattamento del mal di schiena cronico SSRI e SNRI non hanno fornito risultati clinicamente rilevanti e sono pertanto sconsigliati dalle linee guida.

### Domanda & Risposta

#### **Antidepressivi: quale ruolo nel dolore persistente non oncologico?**

Gli antidepressivi triciclici sono i farmaci più studiati e di dimostrata efficacia nel trattamento del dolore da fibromialgia; il loro impiego è potenzialmente utile nel mal di schiena cronico.

# Oppioidi nel dolore non oncologico

## Quali prove di efficacia?

L'impiego degli oppioidi (OP) è tradizionalmente associato alla presenza di una condizione a evoluzione sfavorevole come la fase terminale di una patologia neoplastica.

Il loro impiego in altri scenari clinici come il dolore cronico-persistente non oncologico (DPNO) è in via di espansione: nonostante i recettori sui quali gli OP agiscono siano gli stessi, in realtà gli scenari clinici sono molto diversi.

Nel dolore oncologico la terapia con OP solitamente accompagna il paziente fino alle fasi terminali della vita, quindi le criticità dell'abuso e della dipendenza sono marginali.

Al contrario nel DPNO esiste la prospettiva di un **trattamento prolungato** con l'ipotesi di

una possibile **interruzione della cura**. Nella scelta di iniziare il trattamento con OP si dovrà inoltre considerare la personalità del paziente per quanto riguarda il rischio di dipendenza.

In oncologia la dose richiesta aumenta col progredire della malattia e la priorità del controllo sul dolore rende accettabili alcuni eventi avversi (es. la sonnolenza può non essere sgradita).

Nel DPNO invece il paziente può avere una **vita attiva**, sia relazionale che lavorativa: gli eventi avversi possono avere un peso diverso e condizionare l'interruzione della terapia (es. la sonnolenza può essere inaccettabile).

Per questi motivi non è possibile trasferire automaticamente i risultati degli studi in oncologia al DPNO.

### I risultati delle revisioni Cochrane

Gli OP sono ritenuti gli analgesici più efficaci ("painkiller"), nonostante questo le prove di efficacia disponibili sono incredibilmente modeste e i risultati nel DPNO non proprio incoraggianti. Pochi studi sono di buona qualità: questo spinge verso i risultati delle revisioni della letteratura che generalmente raccolgono i dati degli studi metodologicamente più corretti.

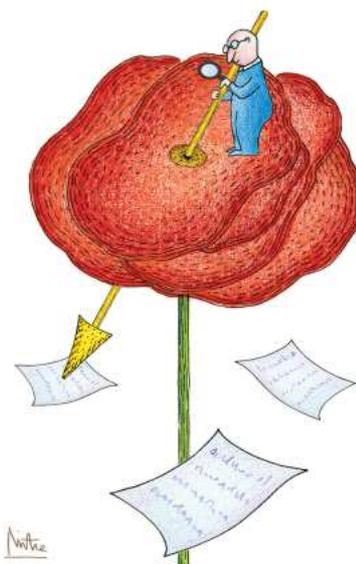
In particolare si è scelto di dare spazio ai risultati delle revisioni Cochrane che generalmente si caratterizzano per il metodo esplicito e l'attenzione agli aspetti metodologici degli studi. Attualmente sono reperibili 4 revisioni sull'impiego degli OP in diversi scenari di DPNO.

La revisione di **Noble** (2010) ha valutato 26 studi della durata di almeno 6 mesi, principalmente osservazionali su un totale di 4.893 pazienti, per la maggior parte affetti da **lombalgia, osteoartrosi e dolore neuropatico**.<sup>36</sup> L'analisi dei risultati ha mostrato una modesta efficacia degli OP sia minori che maggiori sul controllo del dolore a lungo termine a fronte di una scarsa tollerabilità. L'interruzione del trattamento per eventi avversi si è osservata nel 22.9% dei trattati per via orale e nel 12.1% dei trattati per via transdermica. I dati sulla qualità di vita non hanno portato a risultati conclusivi.

La revisione di **Deshpande** (2010) che riguarda esclusivamente l'efficacia degli OP nel **mal di schiena** ha individuato solo 4 RCT dei quali 3 confrontavano il tramadolo (TRM) col placebo. Il controllo del dolore e della funzione motoria erano migliori con TRM rispetto al placebo. Un piccolo RCT ha confrontato diversi OP maggiori orali col naproxene con risultati favorevoli sulla riduzione del dolore, ma non sul miglioramento funzionale.<sup>37</sup>

La revisione di **Nüesch** (2009), limitata agli RCT in pazienti con **coxartrosi o gonartrosi**, ha identificato 10 studi. Il beneficio osservato (una riduzione del dolore di modesto significato clinico) è annullato dalla presenza di frequenti eventi avversi per cui gli autori concludono che in questa patologia gli OP non dovrebbero essere il trattamento routinario.<sup>38</sup>

La revisione di **Cepeda** (2006) ha valutato l'effetto di TRM o TRM+PAR in 11 RCT comprendenti 1.939 pazienti affetti da **osteoartrosi**. Il TRM da solo o in associazione ha ridotto l'intensità del dolore del 12%, ma con frequenti eventi avversi e ciò ne limita l'utilizzo.<sup>39</sup>



### Domanda & Risposta

#### Quali prove di efficacia?

Le prove di efficacia degli oppioidi nel dolore persistente non oncologico sono spesso di scarsa qualità dal punto di vista metodologico. Le revisioni, pur selezionando gli studi di migliore qualità, forniscono risultati spesso interlocutori e non conclusivi. Spesso l'impiego degli oppioidi non è risolutivo ed è limitato dagli effetti collaterali.

# Oppioidi transdermici

## Quali evidenze?

Il posto in terapia degli oppioidi transdermici (OP TD) è controverso per il limitato numero di studi a disposizione, la bassa qualità della maggior parte di essi, le note problematiche legate alla dismissione del principio attivo e il loro incerto rapporto rischio beneficio.

Importanti sempre le precauzioni di somministrazione:

- titolazione con un farmaco orale a rilascio immediato della dose di OP da somministrare evitando di applicare un cerotto ad un paziente mai trattato con OP;
- attenzione alle fonti di calore che sono in grado di modificare in modo importante l'assorbimento dell'oppioide creando situazioni di sovradosaggio seguito da astinenza.

### I prodotti disponibili

Per la modalità di somministrazione transdermica sono necessarie molecole liposolubili che possono essere assorbite attraverso la cute utilizzando una formulazione a serbatoio o a matrice; in commercio sono disponibili cerotti eroganti fentanil (F) o buprenorfina (B). Il F è un agonista puro in commercio da oltre dieci anni per l'analgesia oncologica; la B è un agonista parziale (quindi con un effetto "tetto" per l'analgesia) disponibile inizialmente per somministrazione sublinguale e iniettiva.

### Gli studi

Per entrambi i farmaci gli studi a disposizione sono pochi (vedi tab 5) e coinvolgono pazienti con osteoartrite e mal di schiena. Per la maggior parte sono gravati da importanti limiti metodologici, solo il F è stato confrontato con gruppi di controllo attivi (paracetamolo e morfina a lento rilascio). Del tutto controverso l'impiego degli OP TD nella fibromialgia per la scarsità dei dati.

### Fentanil TTS: risultati contraddittori

Nei 2 RCT disponibili la dose efficace di farmaco individuata nel periodo di ammissione ("run-in") è stata confrontata in un caso con la morfina orale a lento rilascio<sup>40</sup> e in un caso col paracetamolo.<sup>41</sup> Gli studi hanno valutato rispettivamente 416 e 256 pazienti non responsivi agli OP minori; in entrambi si è osservato un miglior controllo del dolore durante trattamento con F. Nello studio di confronto con la morfina orale<sup>40</sup> nonostante il 65% dei pazienti dichiarasse di preferire il F, nel braccio trattato con F c'è stata una più elevata percentuale di interruzioni per eventi avversi (11% con F vs. 4% con morfina orale).

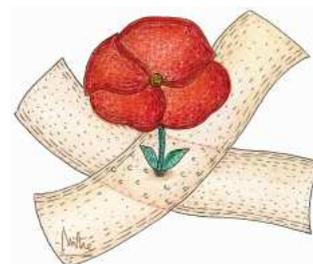
### Buprenorfina: essenzialmente studi vs. placebo

Nei 7 RCT disponibili la B è stata confrontata col placebo utilizzando vari dosaggi (in 5 su 7 le dosi erano differenti da quelle disponibili in Italia). Le dimensioni degli studi vanno da 22 a 445 pazienti. Due fra i più numerosi hanno valutato una casistica mista di pazienti oncologici e non; sono gli unici studi che hanno utilizzato i dosaggi disponibili nel nostro paese. Nel solo RCT di confronto fra B a basse dosi in cerotti settimanali e tramadolo orale la B si è dimostrata non inferiore al T.<sup>42</sup> Esiste poi un ampio studio osservazionale (4.263 pazienti con osteoartrite) che ha valutato l'efficacia di una bassa dose di B (37,5 mcg/h per 7 giorni) mostrando un calo nella scala a 11 punti da 6.9 a 2.9 unità.<sup>43</sup> **Da tali studi non è possibile definire il posto in terapia della buprenorfina in cerotto.**

**Tabella 5.** Studi pubblicati sull'impiego di buprenorfina e fentanil per via transdermica nel trattamento di pazienti con dolore persistente non oncologico.

Principio attivo	N. studi (paz)	RCT (vs. standard)	Durata media
buprenorfina	9 (5.407) <sup>°</sup>	7 (1)	5 sett
fentanil	11 (2.504)	2 (2)	12 sett

<sup>°</sup> dei quali 4.263 in un unico studio osservazionale retrospettivo



### ALERT FDA

(luglio 2005; dicembre 2007)

Nel luglio 2005, l'FDA ha emesso un'informativa che enfatizzava le indicazioni e le modalità di impiego appropriato e sicuro del fentanil transdermico. Nonostante questo impegno l'FDA ha continuato a ricevere segnalazioni di decessi ed eventi avversi gravi conseguenti ad episodi di overdose avvenuta quando il cerotto con fentanil era impiegato in pazienti opioid-naïve ... o i cerotti erano stati esposti a sorgenti di calore...

### Domanda & Risposta

#### Quali evidenze?

Le prove di efficacia a favore degli oppioidi transdermici nel dolore persistente non oncologico sono limitate. Il rischio di effetti collaterali gravi da tali specialità non è trascurabile per cui il loro impiego dovrebbe essere limitato alle situazioni in cui non è possibile il trattamento orale e dovrebbe avvenire solo dopo titolazione con oppioidi orali.

# Tramadolo

## Quali studi per quali risultati?

Il tramadolo (TRM) è un farmaco sintetico che agisce sui recettori  $\mu$  del sistema oppioide (OP) come agonista parziale per cui è classificato come OP minore. È inoltre in grado di inibire la ricaptazione di noradrenalina e serotonina: a questo vengono attribuiti alcuni effetti sul tono dell'umore non riscontrabili con gli altri OP.

L'utilizzo del TRM è registrato per il trattamento sintomatico di stati dolorosi acuti e cronici di diverso tipo e causa, di media e grave intensità.

### Studi di qualità discutibile...

Gli RCT disponibili su efficacia e sicurezza del TRM nel dolore cronico (osteoartrosi, mal di schiena, fibromialgia) presentano diverse criticità:

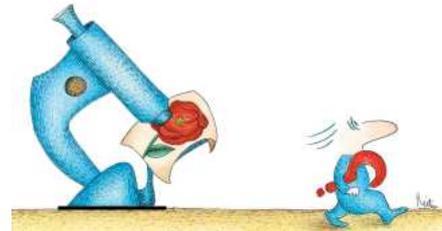
- spesso le casistiche studiate **non sono costituite da pazienti con dolore cronico** secondo le definizioni; solo in pochi casi infatti il dolore era presente da almeno 3 mesi;
- la **durata degli studi è limitata** (non superano le 12 settimane) e questo impedisce una valutazione della sicurezza sul lungo termine;
- alcuni studi hanno previsto, prima della randomizzazione, un **pre-trattamento** con TRM a dosi piene per tutti i candidati allo studio, escludendo dalla sperimentazione coloro che avevano avuto eventi avversi; ciò inevitabilmente ha favorito i pazienti trattati con TRM rispetto a quelli trattati col placebo ed ha fornito un esito distorto ai fini della definizione della tollerabilità.

### ... con incerto rapporto benefici/rischi

- in base ad una metanalisi che include studi con tramadolo o tramadolo + paracetamolo vs. placebo nel trattamento dell'OA, è necessario trattare 6 pazienti affinché uno abbia un miglioramento;<sup>39</sup>
- il miglioramento dei dati di **funzionalità** è molto **limitato o assente** (0,32 punti in una scala di 10 nella metanalisi sull'osteoartrosi);<sup>39</sup>
- si osserva un **aumento di effetti collaterali** quali mal di testa, nausea, sonnolenza, secchezza delle fauci, stipsi: nella metanalisi sull'OA si è calcolato un aumento rispettivamente del 13% e del 21% degli effetti collaterali che hanno/non hanno portato alla sospensione del trattamento;<sup>39</sup>
- nel maggio 2010 l'FDA ha segnalato un aumento del rischio di suicidio nei pazienti che utilizzavano TRM (vedi box a lato).

### Dosi massime consigliate per il tramadolo orale

- adulti: 50-100 mg (20 gtt = 50 mg) ogni 4-6 ore. Non superare 400 mg/die;
- pazienti >75 anni: 300 mg/die (in dosi suddivise ogni 4-6 ore);
- insufficienza renale: 100 mg ogni 12 ore.



### ALERT FDA (maggio 2010)

... nella scheda tecnica del tramadolo si enfatizza l'aumentata **probabilità di suicidio** nei pazienti, a rischio di dipendenza, che oltre al TRM assumono tranquillanti o antidepressivi; si avverte inoltre sul rischio di **sovradosaggio**.

Morti legate al tramadolo si sono verificate in pazienti con anamnesi di disturbi emotivi, tentativi o ideazioni autosoppressive, storie di abuso di psicofarmaci, alcol ...

**Tabella 6.** Alcune caratteristiche degli RCT disponibili sul TRM in monoterapia, di durata superiore alle 4 settimane.

	n. RCT (>30 gg.)	RCT vs placebo	Durata RCT (settimane)	N. pazienti (range)
<b>Osteoartrosi</b> 43-52	10	7	8-12	(97-1.020)
<b>Mal di schiena</b> 53,54	2	1	6-12	(386-1.598)
<b>Fibromialgia</b> 55	1	1	6	69

### Domanda & Risposta

#### Quali evidenze?

Gli studi sul tramadolo nel trattamento del dolore cronico non oncologico (DNPO) sono pochi e di qualità discutibile. I benefici riscontrati sono modesti a fronte di effetti collaterali non trascurabili.

# Associazioni oppioide minore + antalgico

## Buoni intenti... e i risultati?

Negli ultimi anni il ricorso agli oppioidi (OP) minori nel trattamento del dolore è aumentato anche in Italia. Il riconoscimento al paracetamolo (PAR) di una potenziale utilità nella riduzione delle dosi richieste di OP ha sicuramente favorito la diffusione di associazioni tra OP minori e PAR.

L'unico OP minore in associazione autorizzato nel dolore persistente è la **Codeina** (COD) + PAR.

Per l'associazione **Tramadol** (TRM) + PAR, autorizzata per il dolore acuto, è ammesso l'uso protratto in casi selezionati.

### Gli studi disponibili

Gli studi che hanno valutato l'efficacia delle associazioni sono relativamente numerosi, ma ancora una volta di discutibile qualità metodologica.

#### Codeina + Paracetamolo

Gli unici due RCT individuati che hanno confrontato l'associazione (in dosi analoghe a quelle del commercio) vs PAR o FANS in 312 pazienti, non ne dimostrano un beneficio in termini di sollievo dal dolore e di capacità a svolgere le normali attività quotidiane, mentre si evidenzia una maggior frequenza di eventi avversi a carico del tratto gastro-intestinale rispetto al solo PAR.<sup>55,56</sup>

L'associazione di COD+PAR è stata inoltre valutata in 3 studi (671 pazienti) rispetto ad altri OP da soli o associati (TRM, TRM+PAR, ossicodone+PAR) con esiti clinicamente sovrapponibili.<sup>56-58</sup>

Nessuno degli studi ne ha valutato l'efficacia nella fibromialgia ma solo in osteoartrosi e mal di schiena.

#### Tramadol + Paracetamolo

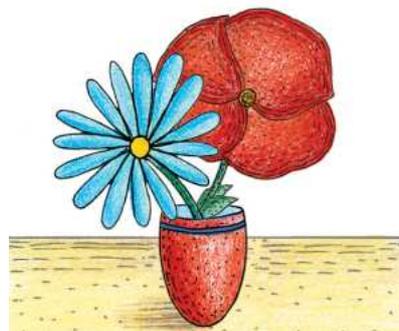
Gli studi (5 per un totale di 1.732 pazienti affetti da osteoartrosi o mal di schiena persistenti)<sup>58-62</sup> ne hanno valutato l'efficacia:

- rispetto al placebo (2 studi),
- rispetto al placebo in aggiunta ad un FANS o un COXIB che non permettevano un controllo soddisfacente del dolore (2 studi),
- rispetto a COD+PAR (1 studio).

Il beneficio sul dolore in termini di frequenza di pazienti in cui il punteggio VAS si riduce di almeno il 30% (beneficio apprezzabile) o di almeno il 50% (beneficio sostanziale) pur significativo in termini statistici è risultato di scarsa rilevanza clinica. In particolare nei due RCT vs placebo la differenza nella percentuale di pazienti in cui il dolore si è ridotto in modo apprezzabile è stata del 15,2% nell'uno e del 27,8% nell'altro e la differenza in termini di beneficio sostanziale è stata dell'11,6% e del 10,5%. Nello studio di Emkey<sup>61</sup>, dove l'associazione è stata confrontata col placebo in aggiunta alla terapia antalgica di fondo, la differenza rispetto al placebo è stata dell'11,8% come beneficio apprezzabile.

Un solo studio, di confronto con placebo<sup>63</sup>, ha valutato l'associazione nella fibromialgia (315 paz.). L'esito primario era la percentuale di pazienti che avevano interrotto il trattamento per qualunque causa. Nel gruppo TRM+PAR il 48% dei pazienti ha interrotto il trattamento (nel 29% per inefficacia) rispetto al 62% del gruppo placebo (nel 51% per inefficacia). La differenza vs. placebo in termini di beneficio apprezzabile è stata del 18%; in termini di beneficio sostanziale del 17%.

Con entrambe le associazioni gli eventi avversi sono risultati frequenti (mediamente oltre il 20%), e sono stati causa di interruzione del trattamento in oltre il 10% dei casi.



### Paracetamolo + Ossicodone

#### Un oppioide "forte" a dosi "deboli"

L'associazione tra PAR e ossicodone (OX) a pronto rilascio contiene 5, 10 o 20 mg di OX associati ad una quantità fissa di PAR (325 mg) ed è autorizzata nel dolore da OA moderato/grave, non controllato da un FANS/PAR da soli.

Gli studi nel dolore da osteoartrosi sono 3, anche in questo caso con limitazioni metodologiche.<sup>56,64,65</sup> In tutti l'associazione si è dimostrata inferiore o al massimo sovrapponibile al controllo. Fra questi il più numeroso (526 pazienti)<sup>65</sup> ne ha valutato l'efficacia rispetto ad OX a rilascio prolungato in termini di riduzione del punteggio VAS  $\geq 20\%$ . L'associazione è risultata inferiore all'ossicodone da solo in modo statisticamente significativo (il 45,9% dei trattati con PAR+OX ha avuto una riduzione  $\geq 20\%$  del punteggio del dolore rispetto al 62,2% dei trattati con il solo ossicodone).

### Domanda & Risposta

#### Buoni intenti... e i risultati?

Le associazioni di oppioidi minori e paracetamolo risultano più efficaci del placebo. I pochi studi di confronto col farmaco attivo presentano importanti limitazioni metodologiche che non consentono di definire il ruolo in terapia di questi farmaci.

# Oppioidi

## Quali strategie nel dolore persistente non oncologico?

### QUANDO UTILIZZARE GLI OPIOIDI?

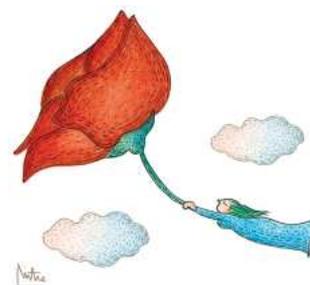
Nel trattamento del dolore persistente non oncologico gli oppioidi (OP) **non sono farmaci di prima scelta**: le LG su osteoartrosi e mal di schiena concordano nel raccomandarli **dopo il fallimento degli altri trattamenti** (paracetamolo, FANS topici e sistemici, COXIB).

Nella fibromialgia invece le raccomandazioni delle LG sono discordanti: favorevoli-incerte per gli OP minori, contrarie agli OP maggiori, in parte per la minore qualità delle evidenze e per il maggior rischio di indurre dipendenza.

Nel caso si decida di iniziare un OP tutte le LG comunque concordano sulla opportunità di **definire col paziente** gli obiettivi del trattamento, illustrare la strategia terapeutica, i rischi legati all'uso prolungato e le limitazioni che può comportare (ad es. nella guida di veicoli).

È di fondamentale importanza la **misura** dell'intensità del dolore (attraverso una scala validata) da effettuare all'inizio del trattamento e periodicamente durante il trattamento stesso per valutare l'efficacia (come prescritto dall'art.7 della Legge 38/2010 su cure palliative e DPNO).

Nonostante le LG non diano un limite di soglia del dolore per l'inizio della terapia con OP, la maggior parte degli studi nel dolore persistente è realizzata con valori di VAS pre-trattamento >4,5 (dolore da moderato a grave).



### QUALI OPIOIDI UTILIZZARE?

Le LG non formulano in genere indicazioni specifiche sui farmaci da utilizzare con alcune eccezioni:

- la LG ICSI raccomanda di non utilizzare la codeina e scegliere un OP maggiore non seguendo la scala OMS;
- la LG NICE LBP ammette l'impiego di un OP minore se il paracetamolo ha fallito ed un OP maggiore dopo il fallimento di FANS o COXIB.

Le rimanenti LG raccomandano genericamente un OP; tutte concordano di iniziare con bassissime dosi di una **formulazione orale a rapido rilascio** che consenta la titolazione del farmaco fino a raggiungere la dose minima efficace. La titolazione è particolarmente importante per gli OP transdermici. Una volta individuata la dose minima efficace questa dovrà essere assunta ad intervalli regolari usando prodotti a lento rilascio.

Tutte le LG concordano sulla possibilità di somministrare una dose supplementare di un OP a rilascio immediato nel caso si manifesti un dolore acuto improvviso.

### PER QUANTO TEMPO?

La maggior parte delle evidenze su efficacia e sicurezza degli OP nel DPNO deriva da studi di durata relativamente breve e quindi poco trasferibili a scenari clinici che ne prevedono un uso prolungato.

Gli studi di lunga durata sono quasi esclusivamente in aperto o non controllati.

### Oppioidi

pro

- Sono potenzialmente efficaci nel dolore resistente ad altri farmaci
- Non aumentano il rischio di sanguinamento intestinale
- Non aumentano il rischio cardiaco o la nefrotossicità
- Sono disponibili in numerose formulazioni e vie di somministrazione

contro

- Presentano, alle dosi efficaci, frequenti effetti collaterali (stipsi, nausea, ridotta vigilanza)
- Sono privi di effetto antiflogistico
- Presentano, seppure modesto, un rischio di dipendenza
- Non sono stati sufficientemente studiati nella fibromialgia

### Domanda & Risposta

#### Quali strategie nel dolore persistente non oncologico?

L'impiego degli oppioidi nel dolore persistente non oncologico è giustificato solo in caso di mancata/insufficiente risposta agli altri farmaci. Essi dovrebbero essere somministrati dopo titolazione e ad intervalli regolari, prevedendone, se possibile, un uso limitato nel tempo.

## I farmaci nel dolore persistente CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

Il trattamento farmacologico dei diversi tipi di dolore persistente non oncologico - pur con alcune differenze - viene affrontato in modo abbastanza uniforme dalle diverse linee guida (LG).

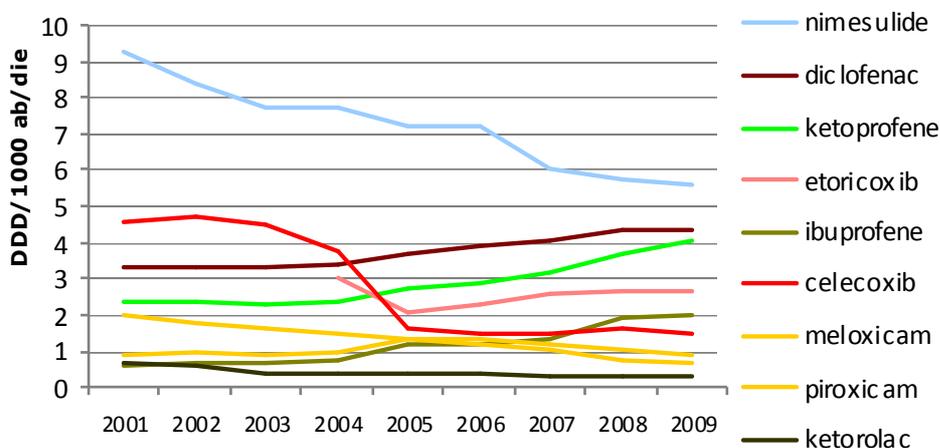
- Il paracetamolo in dosi di 3-4 g/die viene raccomandato come prima scelta nel dolore cronico da osteoartrosi e nel mal di schiena. Nella fibromialgia il suo impiego è più controverso e la prima scelta è rappresentata dagli antidepressivi triciclici, dal miorilassante ciclobenzaprina e - in alternativa - da alcuni SSRI ed SNRI.
- FANS e COXIB sono raccomandati come seconda scelta, in sostituzione o in associazione al paracetamolo. Per i COXIB in particola-

re va tenuta presente la controindicazione in caso di cardiopatia ischemica.

- L'applicazione topica di FANS o di capsaicina è raccomandata dalle linee guida sulle piccole articolazioni e nella gonartrosi ma non nella lombalgia o nella coxartrosi.
- Gli oppioidi, in genere, sono raccomandati dopo il fallimento delle altre terapie. Quando si decide per un oppioide esiste concordanza tra varie LG sulla preferenza per gli oppioidi maggiori in formulazioni orali a lento rilascio riservando i cerotti in caso di intolleranza o quando la via orale non è praticabile. Una scelta oculata dei pazienti da trattare limita al 2-4% il rischio di dipendenza.

## Dati di prescrizione

Pur con una progressiva diminuzione della prescrizione nel tempo, la nimesulide resta il FANS più prescritto in Italia. Per quanto riguarda le altre molecole, si osserva un progressivo aumento nel tempo di ibuprofene e ketoprofene e una netta diminuzione del celecoxib a partire dal 2004 (anno del ritiro dal mercato del rofecoxib).



**Figura 2.** Andamento temporale (2001-2009) nella prescrizione di FANS e COXIB in Italia. (fonte: rapporto OSMED 2009)

### Pacchetti Informativi sui Farmaci n. 1 / 2010

Periodico di Informazione medica dell'Azienda USL di Modena  
**CeVEAS** - Centro per la Valutazione dell'Efficacia dell'Assistenza Sanitaria - viale Muratori, 201 - 41100 Modena - Tel 059 435200 - Fax 059 435222

Direttore responsabile: Nicola Magrini  
 Vicedirettori: Anna Maria Marata, Giulio Formoso  
 Editing e grafica: Barbara Paltrinieri  
 Disegni: Mitra Divshali  
 Stampa: Premiata Stabilimento Tipografico dei Comuni - Santa Sofia (Fo)



Questa copia è stata chiusa in redazione il 27/09/2010. Tiratura 9700 copie.  
 Inviato ai medici di medicina generale. Disponibile on line all'indirizzo [www.ceveas.it](http://www.ceveas.it)  
 Registrazione al Tribunale di Modena n.1787 del 27/02/2006. ISSN 1972-3245

Questa pubblicazione va citata come:

**Maestri E, Formoso G, Groladini R, Ricconi S, Magrini N, Marata AM.** I farmaci nel dolore persistente. Fibromialgia, osteoartrosi, mal di schiena. *Pacchetti Informativi sui Farmaci* 2010;1:1-16

## BIBLIOGRAFIA

1. Carville SF et al. EULAR: Evidence based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Ann Rheum Dis* 2008;67:536-541
2. NICE clinical guideline 59 Osteoarthritis: the care and management of osteoarthritis in adults. Febbraio 2008. Disponibile al sito: <http://www.nice.org.uk/CG059> (ultimo accesso 30/09/2010)
3. ICSI Health Care Guideline: Adult Low Back Pain. Novembre 2008. Disponibile al sito [www.icsi.org](http://www.icsi.org)
4. NICE clinical guideline 88 Low back pain Early management of persistent non-specific low back pain. Maggio 2009. Disponibile al sito: <http://www.nice.org.uk/CG88> (ultimo accesso 30/09/2010)
5. Chou R et al. Opioid Treatment Guidelines. Clinical Guidelines for the Use of Chronic Opioid Therapy in Chronic Noncancer Pain. *J Pain* 2009;10:113-130
6. ICSI Health Care Guideline: Assessment and Management of Chronic Pain Novembre 2009. Disponibile al sito: <http://www.icsi.org> (ultimo accesso 30/09/2010)
7. American Geriatric Society Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons. *JAGS* 2009;57:1331-1346
8. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), [Association of Scientific Medical Societies in Germany (AWMF)] Management of fibromyalgia syndrome – an interdisciplinary evidence-based guideline. Novembre 2008. Disponibile al sito: <http://www.egms.de/er/gms/2008-6/000059.shtml> (ultimo accesso 30/09/2010)
9. American Society of Anesthesiologists Task Force on Chronic Pain Management. Practice Guidelines for Chronic Pain Management. *Anesthesiology* 2010;112:1-11
10. Ministero della Salute. Il dolore cronico in medicina generale. 2010 pp. 1-168. Disponibile al sito: [http://www.salute.gov/it/mgs/c\\_17\\_publicazioni\\_1257\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov/it/mgs/c_17_publicazioni_1257_allegato.pdf) (ultimo accesso 30/09/2010)
11. Croft PR et al. The epidemiology of chronic widespread pain. *J Musculoskel Pain* 2002;10:191-9
12. Gran JT et al. The epidemiology of chronic generalized musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2003;17:547-61
13. Wolfe F et al. The American college of rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1990;33:160-72
14. Henningsen P et al. Medically unexplained physical symptoms, anxiety, and depression: a meta-analytic review. *Psychosom Med* 2003;65:528-33
15. Van Houdenhove B et al. Stress, depression and fibromyalgia. *Acta Neurol Belg* 2006;106:149-56.
16. Boonen A et al. Large differences in cost of illness and wellbeing between patients with fibromyalgia, chronic low back pain, or ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:396-402
17. Wolfe F et al. A prospective, longitudinal, multicenter study of service utilization and costs in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1997;40:1560-70
18. Moore RA et al. Fibromyalgia: moderate and substantial pain intensity reduction predicts improvement in other outcomes and substantial quality of life gain. *Pain* 2010;149:360-4
19. De Filippis L et al. Epidemiologia e fattori di rischio dell'osteoartrosi. *Reumatismo* 2004;56:169-184
20. F. Taroni La valutazione della qualità dell'assistenza medica in medicina generale. L'indagine AME-BEV Rapporto Finale, Regione Emilia Romagna, 1988
21. Moore RA et al. Topical review: chronic low back pain analgesic studies - a methodological meta-analysis. *Pain* 2010. doi: 10.1016/j.pain.2010.02.032
22. Farrar JT et al. The clinical importance of changes in the 0 to 10 numeric rating scale for worst, least, and average pain intensity: analyses of data from clinical trials of duloxetine in pain disorders. *J Pain* 2010;11:109-18
23. Farrar JT et al. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain* 2001;94:149-58.
24. Towheed T et al. Acetaminophen for osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1
25. Roelofs PDDM et al. NSAIDs for low back pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1
26. Fosbøl EL et al. Cause-specific cardiovascular risk associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs among healthy individuals. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3:395-405
27. Moore RA et al. Quantitative systematic review of topically applied non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 1998;316:333-8
28. Mason L et al. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain: systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2004;5:28
29. Haroutiunian S et al. Topical NSAID Therapy for Musculoskeletal Pain. *Pain Medicine* 2010;11:535-549
30. Mason L et al. Systematic review of topical capsaicin for the treatment of chronic pain *BMJ* 2004;328:991
31. Singh G et al. Celecoxib versus naproxen and diclofenac in osteoarthritis patients: SUCCESS-I Study. *Am J Med* 2006;119:255-266
32. Setakis E et al. Changes in the characteristics of patients prescribed selective cyclooxygenase 2 inhibitors after the 2004 withdrawal of rofecoxib. *Arthritis Rheum* 2008;59:1105-1111
33. Uceyler et al. A systematic review on the effectiveness of treatment with antidepressant in fibromyalgia syndrome. *Arthritis & Rheum* 2008;15:1279-1298
34. Kroenke K. Pharmacotherapy of chronic pain: a synthesis of recommendations from systematic reviews. *Gen Hosp Psych* 2009;31:206-219
35. Lunn MPT et al. Duloxetine for treating painful neuropathy or chronic pain (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 1
36. Noble M et al. Long-term opioid management for chronic noncancer pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 1

## BIBLIOGRAFIA

37. Deshpande A et al. Opioids for chronic low-back pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3
38. Nüesch E et al. Oral or transdermal opioids for osteoarthritis of the knee or hip. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4
39. Cepeda MS et al. Tramadol for osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3
40. Allan L et al. Randomised crossover trial of transdermal fentanyl and sustained release oral morphine for treating chronic non-cancer pain. *BMJ* 2001;322:1154-8
41. Langford R et al. Transdermal fentanyl for improvement of pain and functioning in osteoarthritis: a randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:1829-37
42. Karlsson M et al. Efficacy and safety of low-dose transdermal buprenorphine patches (5, 10, and 20 µg/h) versus prolonged-release tramadol tablets (75, 100, 150, and 200 mg) in patients with chronic osteoarthritis pain: a 12-week, randomized, open-label, controlled, parallel-group noninferiority study. *Clin Ther* 2009;31:503-13
43. Scutter U et al. Treatment of chronic osteoarthritis pain: effectivity and safety of a 7 day matrix patch with a low dose buprenorphine. *MMW Fortschr Med* 2008; 150 Suppl 2:96-103
44. Fleischmann RM et al. Tramadol for the treatment of joint pain associated with osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Curr ther res clin experiment* 2001;62:113-28
45. Babul N et al. Efficacy and safety of extended-release, once-daily tramadol in chronic pain: a randomized 12-week clinical trial in osteoarthritis of the knee. *J Pain Symptom Manag* 2004;28:59-71
46. Mongin G et al. Efficacy and safety assessment of a novel once-daily tablet formulation of tramadol: a randomized, controlled study versus twice-daily tramadol in patients with osteoarthritis of the knee. *Clin Drug Invest* 2004;24:545-58
47. Gana TJ et al. Extended release tramadol in the treatment of osteoarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Curr Med Res Opin* 2006;22:1391-401
48. Burch F et al. A comparison of the analgesic efficacy of Tramadol Contramid OAD versus placebo in patients with pain due to osteoarthritis. *J Pain Symptom Manag* 2007;34:328-38
49. Kean WF et al. Women with pain due to osteoarthritis: the efficacy and safety of a once-daily formulation of tramadol. *Pain med* 2009;10:1001-11
50. Beaulieu AD et al. Once-daily, controlled-release tramadol and sustained-release diclofenac relieve chronic pain due to osteoarthritis: A randomized controlled trial. *Pain Res Manag* 2008;13:103-10
51. Kosinski M et al. Pain relief and pain-related sleep disturbance with extended-release tramadol in patients with osteoarthritis. *Curr Med Res Opin* 2007;23:1615-26
52. Fishman RL, et al. Efficacy and safety of 12 weeks of osteoarthritic pain therapy with once-daily tramadol. *J Opioid Manag* 2007;3:273-80
53. O'Donnell JB, et al. The effectiveness of a weak opioid medication versus a cyclooxygenase-2 (COX-2) selective non-steroidal anti-inflammatory drug in treating flare-up of chronic low-back pain: results from two randomized, double-blind, 6-week studies. *J Int Med Res* 2009;37:1789-802
54. Vorsanger GJ et al. Extended-release tramadol (tramadol ER) in the treatment of chronic low back pain. *J Opioid Man* 2008;4:87-97
55. Russell J et al. Efficacy of tramadol in treatment of pain in fibromyalgia. *J Clin Rheumatol* 2000;6:250-7
55. Kjaersgaard-Andersen P et al. Codeine plus paracetamol versus paracetamol in longer-term treatment of chronic pain due to osteoarthritis of the hip. A randomized, double-blind, multicentre study. *Pain* 1990;43:309-18
56. Corsinovi L et al. Efficacy of oxycodone/acetaminophen and codeine/acetaminophen vs. conventional therapy in elderly women with persistent, moderate to severe osteoarthritis-related pain. *Arch Gerontol Geriatr* 2009;49:378-82
57. Müller FO et al. Comparison of the efficacy and tolerability of a paracetamol/codeine fixed-dose combination with tramadol in patients with refractory chronic back pain. *Arzneimittelforschung* 1998;48:675-9
58. Mullican WS et al. Tramadol/acetaminophen combination tablets and codeine/acetaminophen combination capsules for the management of chronic pain: a comparative trial. *Clin Ther* 2001;23:1429-45
59. Ruoff GE et al. Tramadol/acetaminophen combination tablets for the treatment of chronic lower back pain: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled outpatient study. *Clin Ther* 2003;25:1123-41
60. Peloso PM et al. Analgesic efficacy and safety of tramadol/acetaminophen combination tablets (Ultracet) in treatment of chronic low back pain: a multicenter, outpatient, randomized, double blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol* 2004;31:2454-63
61. Emkey R et al. Efficacy and safety of tramadol/acetaminophen tablets (Ultracet®) as add-on therapy for osteoarthritis pain in subjects receiving a COX-2 nonsteroidal anti-inflammatory drug: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Rheumatol* 2004;31:150-6
62. Silverfield JC et al. Tramadol/acetaminophen combination tablets for the treatment of osteoarthritis flare pain: a multicenter, outpatient, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, add-on study. *Clin Ther* 2002;24:282-97
63. Bennett RM et al. Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Med* 2003;114:537-45
64. Caldwell JR et al. Treatment of osteoarthritis pain with controlled release oxycodone or fixed combination oxycodone plus acetaminophen added to nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a double blind, randomized, multicenter, placebo controlled trial. *J Rheumatol* 1999;26:862-9
65. Marshall DA et al. Economic evaluation of controlled-release oxycodone vs oxycodone-acetaminophen for osteoarthritis pain of the hip or knee. *Am J Manag Care* 2006;12:205-14