

# La gestione del dolore cronico nel paziente ortopedico

## *The management of chronic pain in the orthopedic patient*

Giuseppe Rinonapoli, Paolo Ceccarini, Auro Caraffa

*Ortopedia e Traumatologia, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Perugia*

### Riassunto

Il dolore cronico è una condizione frequente nella popolazione mondiale rappresentando un significativo problema di salute pubblica, con un importante impatto non solo sulla salute del paziente, compromettendone la qualità di vita, il benessere psicofisico e la produttività, ma anche sul suo nucleo familiare e sulla sua sfera di relazioni. Considerando le cause muscolo-scheletriche, l'artrosi e dalla lombalgia cronica rappresentano le condizioni più frequenti. Nella maggior parte dei casi si tratta di dolore di tipo nocicettivo somatico, anche se può coesistere un dolore di natura neuropatica o mista. La cronicizzazione del dolore è un processo molto complesso, legato a uno squilibrio fra amplificazione e inibizione del dolore, con fenomeni di sensibilizzazione centrale e periferica. Nelle sindromi dolorose croniche, il dolore può essere l'unico o il principale disturbo lamentato dal paziente, ma anche nei casi in cui il dolore è associato ad altre manifestazioni cliniche è comunque il sintomo più impattante, al punto tale da poter essere concepito come una malattia. Anche in ortopedia il trattamento del dolore cronico dovrebbe essere il più possibile mirato ai suoi meccanismi patogenetici e dovrebbe considerare la sua natura biopsicosociale; pertanto, attraverso una strategia di trattamento multimodale, dovrebbe tendere al recupero della funzionalità e della qualità di vita da parte del paziente. Tuttavia, attualmente il dolore cronico è spesso trattato in maniera inadeguata. Nell'ambito delle patologie ortopediche la categorizzazione del dolore è determinante nel processo diagnostico, poiché influenza la prognosi, il *work-up* e il trattamento in tutte le fasi di gestione. Per i pazienti con analgesia inadeguata nonostante le terapie non farmacologiche, è consigliabile intraprendere terapie farmacologiche multitarget accuratamente selezionate, in base al tipo di dolore. L'utilizzo degli oppiacei è indicato nel caso di dolore cronico moderato/severo non responsivo al trattamento con paracetamolo e/o FANS, o nel caso in cui i pazienti presentino controindicazioni all'utilizzo degli antinfiammatori non steroidei. Tra gli oppiacei, una molecola di indubbio interesse è il tapentadolo, in virtù di un profilo d'azione diretto alla componente sia nocicettiva sia neuropatica. Disponibile in Italia in una formulazione a rilascio prolungato (PR), tapentadolo è un oppiaceo atipico, primo di una nuova classe di farmaci, denominati MOR-NRI (agonisti del recettore  $\mu$ -oppioidi e inibitori del *reuptake* della noradrenalina). I due meccanismi sono sinergici ai fini dell'azione analgesica; in particolare, il potenziamento della trasmissione noradrenergica appare rilevante nel controllo della componente neuropatica del dolore. Inoltre, tale sinergia garantisce anche importanti vantaggi in termini di sicurezza terapeutica e tollerabilità, con minori effetti indesiderati a livello gastrointestinale rispetto agli oppiacei tradizionali. Infine, il tapentadolo non ha metaboliti attivi e ha un basso rischio d'interazioni farmacologiche. L'efficacia e la sicurezza di tapentadolo PR sono state ampiamente verificate in studi sul dolore cronico da artrosi e lombalgia cronica.

**Parole chiave:** dolore cronico, artrosi, lombalgia cronica, oppiacei, tapentadolo

### Summary

*Chronic pain is a widespread condition all over the world and represents a significant public health*

Ricevuto: 4 luglio 2022  
Accettato: 1 agosto 2022

### Corrispondenza

Giuseppe Rinonapoli

Ortopedia e Traumatologia, Clinica Ortopedica  
Università di Perugia  
E-mail: grinsonapoli@yahoo.it

### Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.

**Come citare questo articolo:** Rinonapoli G, Ceccarini P, Caraffa A. La gestione del dolore cronico nel paziente ortopedico. *Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia* 2022;48:155-168; <https://doi.org/10.32050/0390-0134-N399>

© Copyright by Pacini Editore Srl



OPEN ACCESS

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

*problem, with an important impact not only on the patients' health, compromising their quality of life, psychophysical well-being and productivity, but also on their family unit and on their sphere of relations. Considering the musculoskeletal causes, osteoarthritis and chronic low back pain are the most frequent conditions. In most cases it is somatic nociceptive pain, although pain of neuropathic or mixed nature can coexist. Pain chronicization is a very complex process, linked to an imbalance between pain amplification and inhibition, with central and peripheral sensitization phenomena. In chronic pain syndromes, pain may be the only or the main symptom referred by the patient, but even in cases where pain is associated with other clinical manifestations, it is still the most impacting symptom, so that it can be conceived as a disease. Even in orthopedics, the treatment of chronic pain should be as targeted as possible to its pathogenetic mechanisms and should consider its biopsychosocial nature; therefore, through a multimodal treatment strategy, it should aim at the recovery of patient's functionality and quality of life. However, chronic pain is currently often inadequately treated. In the context of orthopedic pathologies, the categorization of pain is crucial in the diagnostic process, as it influences prognosis, work-up and treatment in all management phases. For patients with inadequate analgesia despite non-pharmacologic therapies, it is advisable to undertake carefully selected multi-targeted drug therapies, based on the type of pain. The use of opiates is indicated in cases of moderate/severe chronic pain unresponsive to treatment with acetaminophen and/or NSAIDs, or in patients with contraindications to the use of NSAIDs. Among opiates, tapentadol is a molecule of undoubted interest, by virtue of an action profile directed at both the nociceptive and neuropathic component. Available in Italy in a prolonged-release (PR) formulation, tapentadol is an atypical opioid, the first of a new class of drugs, called MOR-NRI ( $\mu$ -opioid receptor agonists and norepinephrine reuptake inhibitors). The two mechanisms are synergistic for the analgesic action; in particular, the enhancement of noradrenergic transmission appears relevant in the control of the neuropathic component of pain. Furthermore, this synergy also guarantees important advantages in terms of therapeutic safety and tolerability, with fewer gastrointestinal side effects compared to traditional opiates. Finally, tapentadol has no active metabolites and has a low risk of drug interactions. The efficacy and safety of tapentadol PR have been extensively verified in studies on patients with chronic pain from osteoarthritis and chronic low back pain.*

**Key words:** chronic pain, osteoarthritis, chronic low back pain, opiates, tapentadol

## Introduzione

Il dolore cronico è una condizione diffusa in tutto il mondo ed è tra i sintomi più comuni che portano i pazienti a consultare un medico nelle nazioni occidentali<sup>1</sup>. In particolare, il dolore cronico non oncologico (CNCP), generalmente valutato come il dolore che persiste per più di 3 mesi, rimane un significativo problema di salute pubblica<sup>2,3</sup>. Si stima che, nei paesi occidentali, la sua prevalenza sia superiore al 20% nella popolazione adulta; in Italia il dolore cronico colpisce circa il 28% della popolazione<sup>4</sup>.

Questo si ripercuote non soltanto sul paziente affetto, compromettendone la qualità di vita, il benessere psicofisico e la produttività, ma anche sul suo nucleo familiare e sulla sua sfera di relazioni, con un notevole incremento dei costi assistenziali, diretti e indiretti<sup>5,6</sup>.

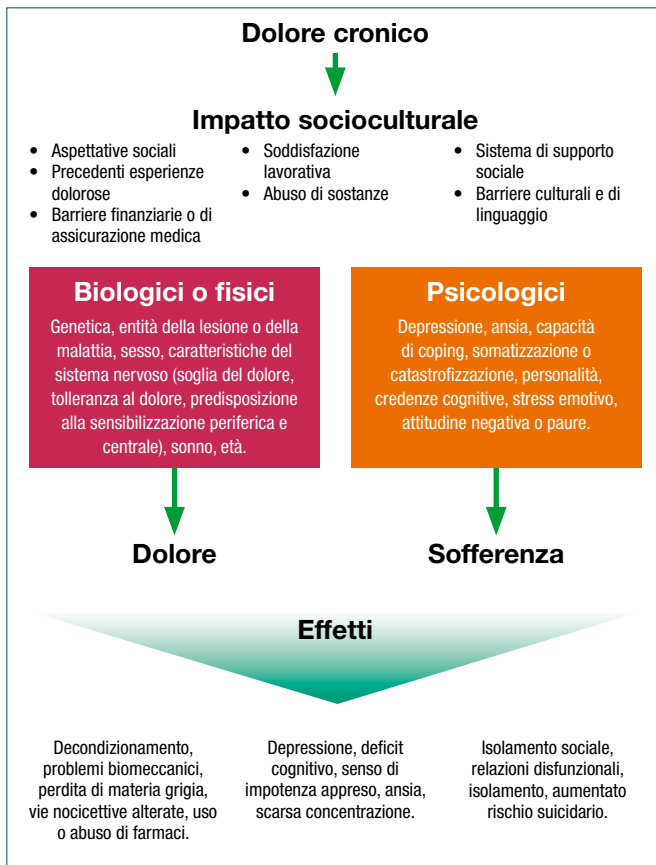
Per questo motivo, il modello biopsicosociale, che tiene in considerazione i fattori biologici, psicologici e sociali, la cui interazione può concorrere alla cronicizzazione del dolore, è oggi ritenuto il più adatto ad affrontare questa importante tematica sanitaria<sup>7</sup> (Fig. 1).

In ortopedia, le principali cause di dolore cronico sono rappresentate dalla patologia degenerativa articolare da osteoartrosi (OA), chiamata più comunemente artrosi, e dalla lombalgia cronica (*low back pain*, LBP). In effetti, il dolore cronico è uno dei sintomi predominanti in ambito ortopedico e tale frequenza è legata principalmente all'elevata innervazione e alla distribuzione dei recettori del dolore nelle strutture articolari interessate<sup>8</sup>. Nella maggior

parte dei casi si tratta di dolore nocicettivo somatico, anche se studi recenti hanno dimostrato che spesso può coesistere un dolore di natura neuropatica o mista<sup>9</sup>. La cronicizzazione del dolore, che da acuto diventa persistente, è un processo molto complesso, legato a uno squilibrio fra amplificazione e inibizione del dolore, con fenomeni di sensibilizzazione centrale e periferica<sup>9</sup>.

Nelle sindromi dolorose croniche, il dolore può essere l'unico o il principale disturbo lamentato dal paziente. Un caso tipico è rappresentato dalla lombalgia cronica; circa il 90% di tutti i pazienti con LBP soffrono di dolore lombare non specifico, la cui diagnosi è basata sull'esclusione di una patologia specifica<sup>10</sup> e in cui spesso il dolore è l'unica manifestazione, suggerendo in questo caso l'inquadramento come dolore cronico primario<sup>11</sup>, secondo la classificazione proposta dall'ICD11. Inoltre anche nei casi in cui, come nell'artrosi, il dolore è associato ad altre manifestazioni cliniche è comunque il sintomo di gran lunga prevalente, al punto tale da poter essere concepito come una malattia a sé stante<sup>9,11</sup>.

Anche in ortopedia il trattamento del dolore cronico dovrebbe essere il più possibile mirato ai suoi meccanismi patogenetici e dovrebbe riflettere la sua natura biopsicosociale; pertanto, attraverso una strategia di trattamento multimodale, dovrebbe tendere al recupero della funzionalità e della qualità di vita da parte del paziente<sup>9</sup>. Tuttavia, attualmente il dolore cronico è spesso trattato in maniera inadeguata, non considerandone i meccanismi patogenetici.



**Figura 1.** Modello biopsicosociale del dolore, che mostra la complessa interazione tra dolore cronico e fattori biologici, psicologici e sociali (da Cohen et al., 2021, mod.)<sup>9</sup>.

tici e l'evidenza che rappresenti di fatto una malattia a sé stante.

L'obiettivo di questo articolo è di fornire un quadro di OA e LBP come emblema dei più frequenti quadri di dolore cronico ortopedico, identificando importanti aspetti diagnostici e fornendo spunti per migliorarne il trattamento.

## Caratterizzazione del dolore cronico in ortopedia

Nell'ambito delle patologie ortopediche la categorizzazione del dolore è determinante nel processo diagnostico, poiché influenza la prognosi, il *work-up* e il trattamento in tutte le fasi di gestione (Fig. 2)<sup>9,12,13</sup>. Da un punto di vista fisiopatologico, il dolore può essere classificato come nocicettivo, neuropatico o nociplastico.

Secondo la definizione dell'*International Association for the Study of Pain* (IASP), il dolore nocicettivo è il dolore che deriva da un danno reale o potenziale al tessuto non

neurale, con attivazione dei nocicettori<sup>14</sup>. Il dolore nocicettivo è la tipologia che più comunemente si può riscontrare in molte forme di dolore cronico, incluso quello dell'artrosi e della maggior parte delle forme di dolore vertebrale.

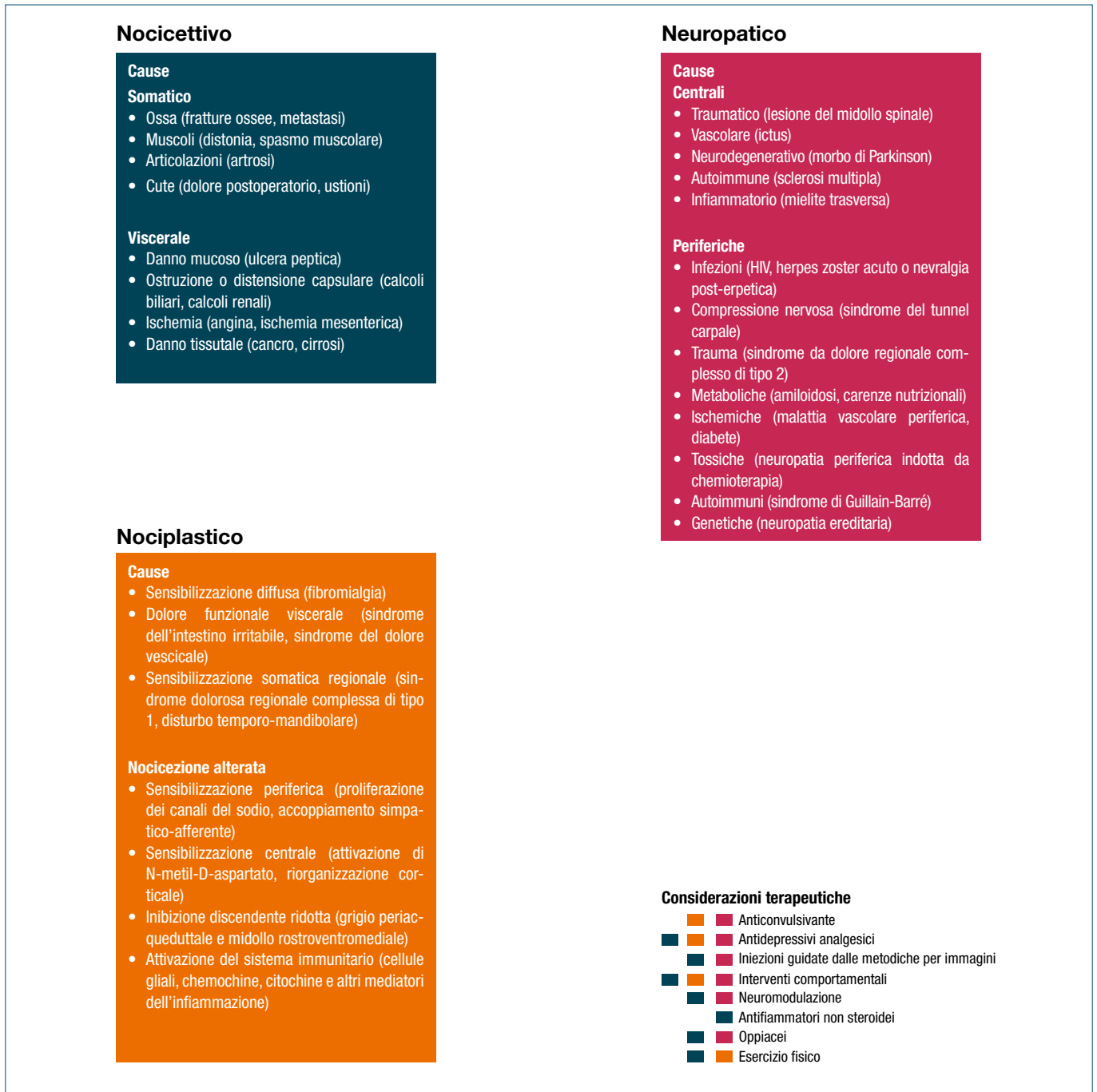
Il dolore neuropatico è il dolore causato da una lesione o una malattia del sistema nervoso somatosensoriale<sup>14</sup>; può manifestarsi in assenza di un apparente stimolo nocivo attivo, o come risposta esacerbata a uno stimolo nocicettivo lieve o moderato. Il dolore nocicettivo viene descritto con termini come persistente e palpitante, mentre il dolore neuropatico è generalmente riferito come lancinante e da scarica elettrica. Rispetto al dolore nocicettivo, il dolore neuropatico è tipicamente associato ad anomalie sensoriali, come parestesie e allodinia, parossismi dolorosi più evidenti e, a seconda dei nervi interessati, anche deficit motori<sup>9,12,13</sup>. Circa il 15-25% del dolore cronico è francamente neuropatico; le condizioni più comuni sono la neuropatia diabetica, la nevralgia post-herpetica e la radicolopatia. Sebbene l'associazione tra intensità del dolore e disabilità sia debole, rispetto a gradi simili di dolore nocicettivo il dolore neuropatico sembra essere associato a una maggiore riduzione della qualità della vita.

Il dolore nociplastico infine è quello che deriva da una alterata nocicezione, nonostante che non vi sia alcuna chiara evidenza di danno tissutale effettivo o potenziale che causi l'attivazione dei nocicettori periferici o evidenza di malattia o lesione del sistema somatosensoriale che causi il dolore<sup>14</sup>. Precedentemente note come sindromi dolorose funzionali, queste condizioni includono stati dolorosi come la fibromialgia, la sindrome dell'intestino irritabile, la lombalgia aspecifica e l'osteoartrosi.

In pratica clinica spesso esiste una sovrapposizione nelle diverse tipologie di dolore all'interno e tra i pazienti, per cui diversi esperti considerano la classificazione del dolore come un *continuum*, che include anche il concetto di dolore misto, citato precedentemente per la lombalgia cronica e spesso presente anche in *setting* di OA.

Il dolore misto è quindi una complessa sovrapposizione dei diversi tipi di dolore conosciuti (nocicettivo, neuropatico, nociplastico) in qualsiasi combinazione e che possono agire simultaneamente e/o in concomitanza, provocando dolore nella stessa parte del corpo. Ognuno di questi meccanismi può essere, di volta in volta, in qualsiasi momento, predominante dal punto di vista clinico<sup>15</sup>.

Sebbene il trattamento del dolore basato sui meccanismi patogenetici sia considerato un approccio ottimale<sup>16</sup>, identificare tali meccanismi può essere difficile nella pratica clinica; tuttavia, anche recentemente si stanno intensificando gli sforzi per arrivare a un consenso sulle caratteristiche del dolore da identificare e sui tipi di valutazione che potrebbero aiutare nella discriminazione dei diversi meccanismi patogenetici, per favorire il trattamento personalizzato<sup>17</sup>.



**Figura 2.** Manifestazioni del dolore nocicettivo, neuropatico e nociplastico e considerazioni terapeutiche (da Cohen et al., 2021, mod.)<sup>9</sup>.

Negli ultimi anni è stata prestata una crescente attenzione ai processi che portano dal dolore acuto al dolore cronico, che comprendono una serie di modificazioni funzionali e strutturali delle strutture coinvolte<sup>18,19</sup>, anche per verificare la possibilità di prevenire la cronicizzazione del dolore<sup>20</sup>. Infatti, fin dalla primissima fase del

dolore acuto (poche ore), le strutture neurali implicate nel dolore iniziano a subire modificazioni plastiche che determinano una sensibilizzazione periferica e centrale, che condizionano la gestione del dolore stesso e di cui tenere conto nella scelta terapeutica.

## Inquadramento clinico

### Artrosi

Si stima che circa 300 milioni di individui in tutto il mondo siano affetti da OA<sup>21,22</sup>. È la principale causa di disabilità negli anziani e determina dolore, perdita di funzionalità e riduzione della qualità della vita (QoL)<sup>23</sup>.

Su scala sociale, si stima che l'OA costi 303 miliardi di dollari di dollari all'anno in spese mediche e mancati guadagni<sup>24</sup>. Sono stati descritti diversi fattori di rischio che favoriscono lo sviluppo di OA, tra cui l'età, il sesso, fattori genetici, l'obesità, il tipo di occupazione<sup>21</sup>. Il dolore è il sintomo più evidente nei pazienti con OA<sup>21,25</sup>. All'inizio del decorso della malattia, il dolore è prevedibile e causato da attività specifiche (spesso ad alto impatto). Nel tempo, il dolore e altri sintomi articolari diventano meno prevedibili e più costanti, con le attività quotidiane che iniziano a risentirne. Nelle fasi avanzate, il dolore costante e sordo è accompagnato da un dolore imprevedibile, intenso, che porta il paziente ad evitare determinate attività. Vale la pena notare che il grado di alterazioni strutturali rilevate all'*imaging* e l'intensità del dolore non sempre concordano con i sintomi di OA. Alcuni individui con dolore intenso presentano poche alterazioni nelle tecniche di diagnostica per immagini e viceversa. Elementi come le precedenti esperienze di dolore, le aspettative di trattamento, i fattori psicologici e l'ambiente socio-culturale possono giocare un ruolo nell'esperienza individuale del dolore. Oltre al dolore, i sintomi più comuni sono gonfiore articolare, rigidità, crepitii, crampi, instabilità, ridotta mobilità, nei casi più gravi deformità<sup>21,26</sup>.

Molte delle manifestazioni cliniche caratteristiche dell'OA sono legate al coinvolgimento di specifiche articolazioni<sup>27</sup>. L'OA ha infatti una predilezione per il ginocchio, l'anca, le articolazioni interfalangee, le articolazioni carpo-metacarpali, le articolazioni metacarpo-falangee e le articolazioni interapofisarie della colonna cervicale inferiore e lombare inferiore.

Si può distinguere una forma localizzata e una generalizzata della malattia.

L'OA generalizzata implica un quadro osteoartrosico polidistrettuale che coinvolge tipicamente le articolazioni interfalangee distali della mano, l'articolazione trapezio-metacarpale (detta "rizoartrosi"), le articolazioni metacarpo-falangee, le faccette articolari cervicali e lombari inferiori, il ginocchio e l'anca. È caratterizzata da un lento e progressivo coinvolgimento articolare multiplo nel corso di diversi anni. I sintomi di solito iniziano a livello delle mani intorno ai 40 anni e successivamente interessano il ginocchio e altre articolazioni nei decenni successivi. Non esiste una definizione universale per il numero di articolazioni colpite necessario per classificare un paziente come affetto da OA generalizzata, ma le linee guida dell'*American College*

*of Rheumatology* (ACR) e dell'*European Alliance of Associations for Rheumatology* (EULAR) suggeriscono che sia possibile definire generalizzata l'OA che interessa le articolazioni della colonna vertebrale o della mano e almeno altre due regioni articolari<sup>10,28</sup>.

### Lombalgia cronica

La lombalgia è normalmente considerata come la presenza di dolore, tensione o rigidità muscolare localizzata al di sotto del margine costale e al di sopra del solco gluteo, con o senza sciatica<sup>29</sup>.

Il dolore lombare non è considerato un'entità patologica singola, ma un gruppo di sintomi eterogenei (dolore misto). Sono numerosi i meccanismi fisiologici che possono contribuire a provocare il dolore lombare. Pertanto, la tradizionale classificazione binaria di dolore nocicettivo puro o dolore neuropatico risulta limitante, nel senso che non è precisa e non copre tutti i pazienti. Per questo motivo, è stata adottata l'espressione "dolore misto" per designare il dolore lombare con sintomi nocicettivi e neuropatici sovrapposti.

La condizione può essere classificata, in base alla durata del dolore, come acuta (meno di 6 settimane), subacuta (fra le 6 e le 12 settimane) e cronica (oltre 12 settimane)<sup>30</sup>. La lombalgia è quindi una condizione complessa e multifattoriale che probabilmente si sviluppa come risultato dell'interazione tra diversi fattori di rischio<sup>31</sup>: tra di essi fumo, obesità, età, sesso femminile, lavoro fisicamente faticoso, lavoro sedentario, basso livello di istruzione, fattori psicologici come disturbo di somatizzazione, ansia e depressione.

Tuttavia, le cause esatte del dolore lombare devono ancora essere completamente chiarite e la diagnosi non è sempre facile<sup>16,32</sup>.

Diversi termini sono usati per descrivere le condizioni associate a lombalgia, sulla base di reperti radiologici (es., spondilosi), reperti fisici (radicolopatia) e sintomi (sciatica)<sup>33</sup>.

La lombalgia cronica può essere associata a disabilità funzionale e incapacità lavorativa e può influire sulla qualità della vita<sup>34,35</sup>.

Nel *Global Burden of Disease Study* del 2019 la lombalgia era tra le prime 10 cause di anni di vita persi per disabilità (YLD) in tutti i paesi valutati. In una revisione sistematica di 165 studi provenienti da 54 paesi, la prevalenza media puntuale della lombalgia nella popolazione generale era di circa il 18% e la prevalenza in 1 mese era di circa il 30%<sup>36</sup>. La prevalenza *una tantum* era di circa il 40% ed era particolarmente elevata negli individui di età compresa tra 40 e 80 anni e nelle donne, che hanno un rischio di sviluppare lombalgia superiore del 20% rispetto agli uomini.

## Obiettivi di trattamento e scelta terapeutica

Il dolore cronico è spesso trattato inadeguatamente<sup>37,38</sup> in ragione dei complessi meccanismi patogenetici, che lo configurano come una patologia a sé stante<sup>14,15,39,40</sup>, e che ne rendono il trattamento a tutt'oggi subottimale o addirittura insoddisfacente<sup>41,42</sup>. In effetti, le modificazioni strutturali che si verificano nel dolore cronico sono tra le principali ragioni della scarsa efficacia a volte dimostrata dalla terapia analgesica<sup>43</sup>. Inoltre, le opzioni analgesiche attualmente disponibili non sono sempre utilizzate coerentemente alla crescente comprensione dei meccanismi alla base del processo di cronicizzazione del dolore<sup>44</sup>.

L'approccio generale alla gestione del dolore dovrebbe riflettere la natura biopsicosociale del dolore cronico<sup>15</sup>, che in genere richiede una strategia di trattamento multimodale. Obiettivo di trattamento del dolore cronico è il recupero della funzionalità e della qualità di vita, al di là della sola riduzione dell'intensità del dolore. Una recentissima pubblicazione definisce la funzionalità come la capacità di deambulare, mantenere una buona funzione cognitiva, tornare all'attività lavorativa e svolgere le attività quotidiane senza disturbi dell'umore e del sonno<sup>45</sup>.

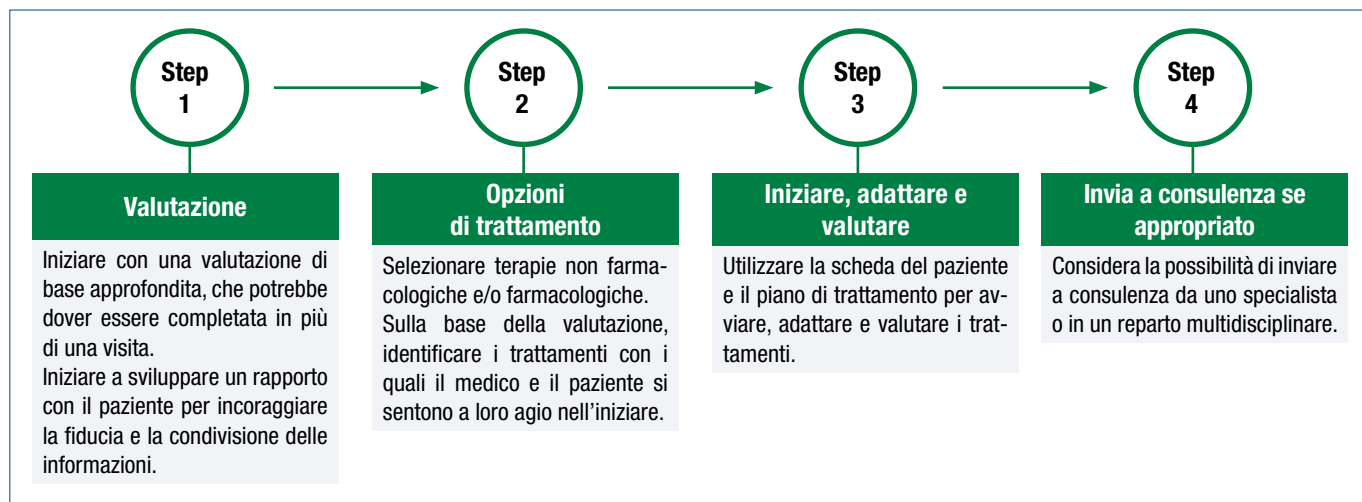
Un approccio multimodale dovrebbe includere la cura di sé, che potrebbe consistere nella perdita di peso, se appropriato; uno stile di vita sano, che comprenda l'esercizio fisico, una buona alimentazione e una corretta igiene del sonno, la cessazione del fumo, eventuali modifiche ergonomiche quando indicato. Altri trattamenti in tale quadro possono includere terapie farmacologiche, terapie psicologiche e trattamenti integrativi. La maggior parte delle

**Tabella I.** Migliori pratiche per la gestione del dolore (da Cohen et al., 2021, mod.)<sup>9</sup>.

Migliori pratiche per la gestione del dolore
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sviluppo di un piano di trattamento che includa la definizione di una diagnosi e risultati misurabili incentrati sul miglioramento di aspetti come la qualità della vita.</li> <li>• Enfasi su un approccio individualizzato e centrato sul paziente.</li> <li>• Uso di un approccio multidisciplinare, che potrebbe includere terapie riparative (es., terapia fisica, esercizio), farmacoterapia, interventi procedurali, trattamenti e terapie complementari e integrative.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>◊ Trattamenti più sicuri e meno invasivi, a partire dalla cura di sé (perdita di peso, esercizio) dovrebbero essere utilizzati prima di trattamenti più invasivi.</li> <li>◊ Il trattamento deve essere adattato alla diagnosi e al paziente.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• L'assistenza dovrebbe basarsi sul modello biopsicosociale.</li> <li>• Considerazione dei bisogni di alcune popolazioni che si trovano ad affrontare sfide particolari associate al dolore, inclusi bambini, anziani (≥ 65 anni), minoranze razziali ed etniche e personale militare.</li> <li>• Affrontare le barriere all'accesso alle cure (ad es. problemi finanziari, stigma).</li> </ul>

linee guida sostiene un approccio multimodale flessibile (personalizzato), a step sequenziali<sup>9,46-48</sup> (Fig. 3, Tab. I).

Al fine di migliorare la funzionalità, le attività di vita quotidiana e la qualità della vita dei pazienti con dolore, molte linee guida incoraggiano i medici a considerare e dare priorità, quando clinicamente indicato, agli approcci non farmacologici alla gestione del dolore<sup>46-50</sup>.



**Figura 3.** Approccio multimodale personalizzato al trattamento del dolore cronico non oncologico (da *Centre for Effective Practice*, 2019, mod.)<sup>46</sup>.

Per i pazienti con analgesia inadeguata nonostante le terapie non farmacologiche, è consigliabile aggiungere terapie farmacologiche multi-mirate accuratamente selezionate, in base al tipo di dolore (cioè nocicettivo, neuropatico, sensibilizzazione centrale o una combinazione di essi) <sup>46-49</sup>. Le vie del dolore e gli effetti della terapia farmacologica su tali vie sono stati oggetto di numerose *review* <sup>49,51</sup>. Relativamente ai diversi trattamenti farmacologici, un possibile algoritmo del trattamento farmacologico del CNCP basato sulla diagnosi è contenuto in Figura 4 <sup>51</sup>.

Infine, è importante tener conto del fatto che il trattamento del dolore cronico può essere particolarmente delicato in alcune categorie di pazienti, come gli anziani, in cui non solo la diagnosi di dolore è resa più complicata (la comunicazione con il paziente può essere difficile a causa della presenza di un disturbo neurologico o cognitivo, oppure i pazienti possono sottostimare i loro sintomi), ma anche la terapia può essere complicata dalle patologie sottostanti, dai fattori di rischio per eventi avversi legati ai farmaci antidolorifici e dalla presenza di politerapie con possibili interazioni tra farmaci <sup>48,52</sup>.

### **Trattamento del dolore cronico in ambito ortopedico**

Per quanto riguarda il dolore cronico in ambito ortopedico, è ormai ampiamente riconosciuto che l'OA è una malattia dell'intera articolazione. I dati provenienti da ampi studi osservazionali che hanno utilizzato la risonanza magnetica suggeriscono che il dolore nell'OA è associato a una serie di fattori strutturali, tra cui la presenza di edema osseo e la sinovite <sup>53</sup>. Ci sono evidenze anche di alterazioni nell'elaborazione dell'impulso nervoso e del fatto che la sensibilizzazione nervosa periferica e centrale può contribuire al dolore nell'OA <sup>53</sup>. Per questi motivi, l'identificazione della/e causa/e del dolore nel singolo paziente può essere di beneficio nella scelta di una terapia più appropriata per ridurre i sintomi e migliorare la funzione.

Anche nella lombalgia cronica possono giocare un ruolo importante meccanismi patogenetici di sensibilizzazione sia periferici che centrali; ciò può consentire di riconoscere fenotipi diversi, per i quali si può ipotizzare un differente tipo di trattamento <sup>29,54</sup>.

In generale, il dolore nocicettivo e neuropatico vengono trattati con varie classi di farmaci <sup>9,51</sup>.

Per il dolore nocicettivo (incluso quello a prevalente componente infiammatoria), i FANS topici e orali sono considerati trattamenti di prima linea per l'OA e altre condizioni infiammatorie acute (es., tendinite) e cicli più brevi di FANS orali sono ampiamente utilizzati per trattare la lombalgia, ma spesso non sono adatti per le forme croniche <sup>29,55</sup>.

A differenza dei FANS, il paracetamolo è privo di effetti antinfiammatori e una revisione sistematica non ha rilevato prove di efficacia nei pazienti con lombalgia persistente,

con beneficio clinicamente solo scarsamente rilevante e peraltro a breve termine per l'OA <sup>56</sup>.

Per il dolore neuropatico, gli antidepressivi e i farmaci antiepilettici sono considerati farmaci di prima linea sulla base di diversi studi controllati con placebo di qualità moderata ed elevata <sup>9,51,55</sup>.

L'utilizzo degli oppiacei, con le specifiche relative alla selezione del paziente in adeguatezza terapeutica, è indicato nel caso di dolore cronico moderato/severo non responsivo al trattamento con paracetamolo e/o FANS (secondo scalino NRS da 5-6), non tollerato, o nel caso in cui i pazienti presentino controindicazioni all'utilizzo degli antinfiammatori non steroidei <sup>57</sup>.

## **Il ruolo di tapentadolo in OA e LBP cronico**

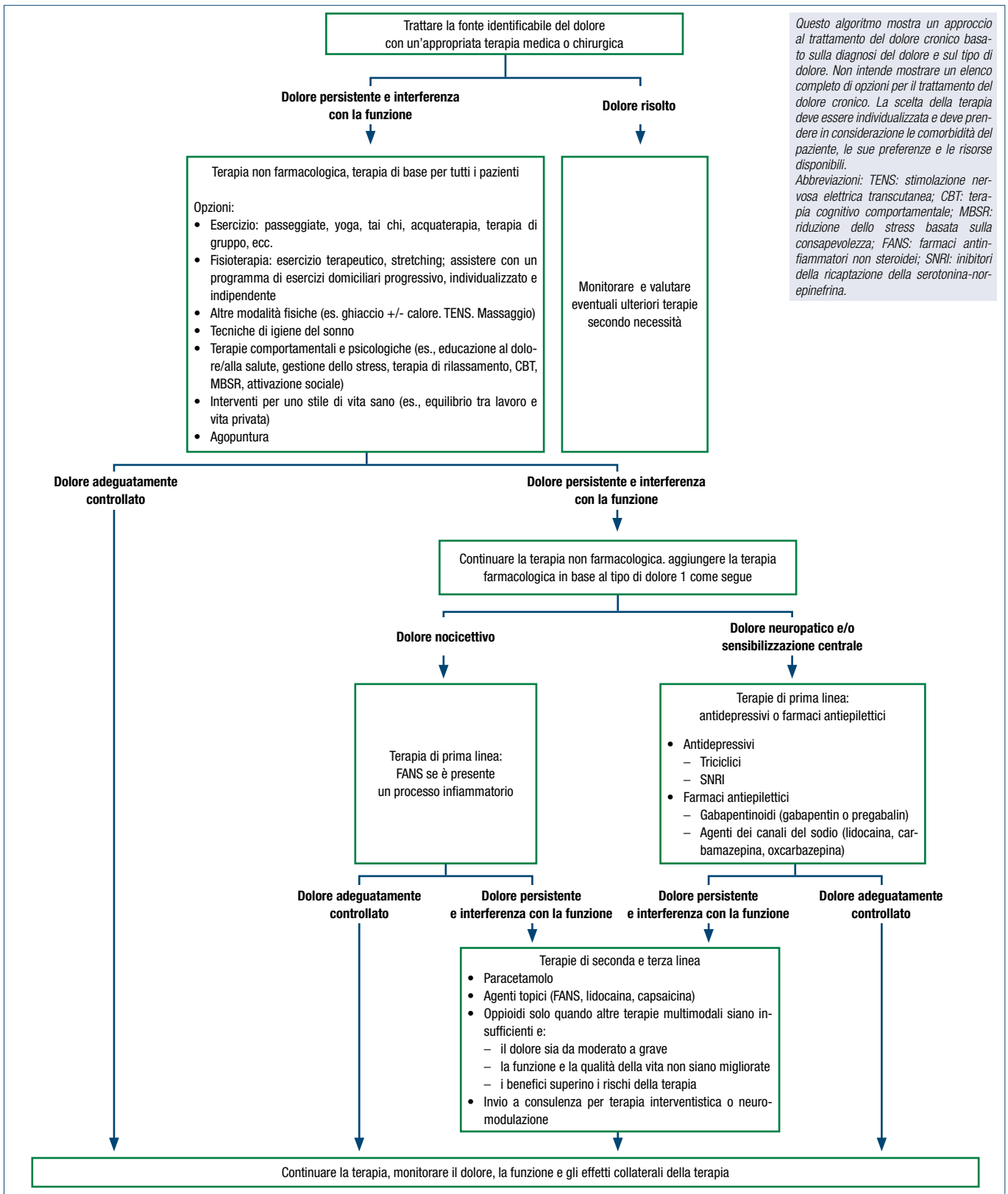
Tra gli oppiacei, una molecola di indubbio interesse è il tapentadolo, in virtù di un profilo d'azione diretto alla componente sia nocicettiva sia neuropatica; tapentadolo è indicato nel trattamento del dolore cronico severo che può essere trattato in modo adeguato solo con analgesici oppioidi. Disponibile in Italia in una formulazione a rilascio prolungato (PR), tapentadolo è un oppiaceo atipico, primo di una nuova classe di farmaci, denominati MOR-NRI (agonisti del recettore  $\mu$ -oppioidi e inibitori del *reuptake* della noradrenalina) <sup>58</sup>.

Le attività MOR e NRI sono espletate direttamente dalla molecola senza necessità di attivazione, risultando quindi contemporanee <sup>59,60</sup>. I due meccanismi sono sinergici ai fini dell'azione analgesica; in particolare, il potenziamento della trasmissione noradrenergica appare rilevante nel controllo della componente neuropatica del dolore, in cui è riconosciuto un importante ruolo inibitorio discendente esercitato dalla noradrenalina.

La sinergia fra le componenti MOR ( $\mu$ ) e NRI (NA) determina sia una marcata efficacia analgesica sia importanti vantaggi di sicurezza terapeutica e tollerabilità <sup>61,62</sup>.

Infatti, se l'analgesia sfrutta la sinergia, così non avviene per gli effetti indesiderati a livello gastrointestinale, che risultano ridotti rispetto agli oppiacei tradizionali, grazie al moderato effetto agonista MOR (*U-sparing effect*) <sup>63</sup>.

Tapentadolo inoltre non ha metaboliti attivi, evitando così i problemi di accumulo e i possibili effetti collaterali indotti dai metaboliti stessi ed ha un basso rischio d'interazioni farmacologiche poiché è metabolizzato principalmente attraverso coniugazione di Fase II. Gli studi *in vitro* hanno dimostrato il basso potenziale d'interazioni clinicamente rilevanti tra tapentadolo e farmaci in grado sia di inibire che d'indurre gli enzimi del citocromo P450 <sup>18</sup> (Tab. II) <sup>64</sup>.



Questo algoritmo mostra un approccio al trattamento del dolore cronico basato sulla diagnosi del dolore e sul tipo di dolore. Non intende mostrare un elenco completo di opzioni per il trattamento del dolore cronico. La scelta della terapia deve essere individualizzata e deve prendere in considerazione le comorbidità del paziente, le sue preferenze e le risorse disponibili.

Abbreviazioni: TENS: stimolazione nervosa elettrica transcutanea; CBT: terapia cognitivo comportamentale; MBSR: riduzione dello stress basata sulla consapevolezza; FANS: farmaci antinfiammatori non steroidei; SNRI: inibitori della ricaptazione della serotonina-noradrenalina.

Figura 4. Algoritmo della terapia del dolore cronico non oncologico basata sulla diagnosi (da Tauben and Stacey, 2022, mod.)<sup>51</sup>.



**Tabella II.** Principali vie enzimatiche degli oppiacei (da Mercadante, 2015, mod.)<sup>64</sup>.

	CYP2D6	CYP3A3/4	CYP2B6	UGT
Morfina				++
Codeina	++			+
Tramadololo	++	++		
Tapentadololo				++
Ossicodone	+	++		
Idromorfone				++
Metadone		++	+	
Fentanil		++		
Buprenorfina		++		+
Sufentanil		++		

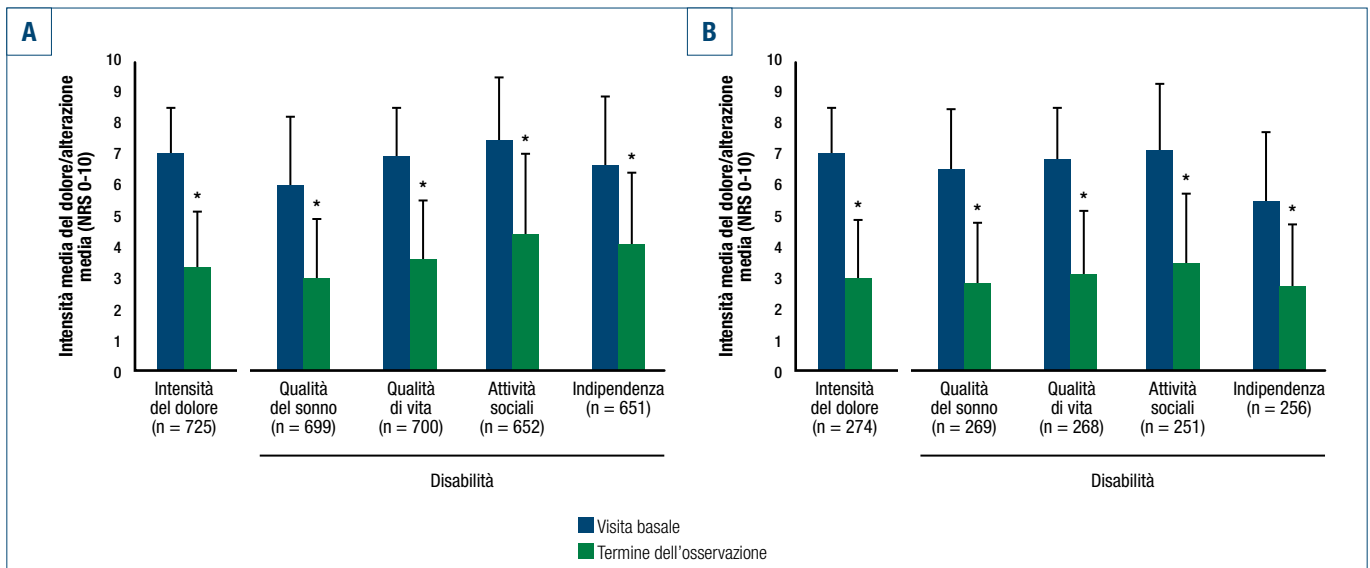
### **Tapentadololo nel trattamento dell'OA**

Premettendo che la maggior parte delle linee-guida e delle raccomandazioni pubblicate dalle società più prestigiose<sup>65-67</sup> sottolineano come l'evidenza scientifica sostenga, come prima scelta, un approccio psicologico e un trattamento fisioterapico, anche gli oppiacei rivestono un ruolo importante nel trattamento della lombalgia aspecifica<sup>68,69</sup>. Tra i numerosi *trials* pubblicati in *setting* di OA, ricordiamo tra gli altri lo studio in aperto di Fase IIIb, in cui Steigerwald et al. Hanno valutato l'efficacia e la tollerabilità di tapentadololo PR in pazienti con OA severa di ginocchio non adeguatamente trattati con le terapie precedenti. In totale, 195 pazienti hanno ricevuto tapentadololo PR per un periodo di titolazione di 5 settimane, seguito da un periodo di mantenimento di 7 settimane<sup>70</sup>. Si sono osservate significative diminuzioni dell'intensità del dolore alle settimane 6 e 8, come anche significativi miglioramenti alle settimane 6 e 12 nei punteggi delle scale di funzionalità /qualità di vita, *Western Ontario and McMaster Universities OA index*, EQ-5D, SF-36, e nella *Hospital Anxiety and Depression Scale*. Relativamente alle evidenze in pratica clinica, in una recente pubblicazione, Schwittay et al. Analizzano i dati dei pazienti con dolore cronico da OA estratti dal database di uno studio prospettico di 3 mesi con tapentadololo PR<sup>71</sup>. I dati dei pazienti anziani con OA (> 65 anni di età; n = 752) sono stati confrontati con i dati dei pazienti più giovani (≤ 65 anni; n = 282). Quasi tutti i pazienti avevano ricevuto farmaci analgesici a lungo termine prima dell'inizio del trattamento con tapentadololo PR, ma presentavano dolore severo accompagnato da considerevoli alterazioni della qualità del sonno e delle misure di qualità della vita. Tapentadololo PR ha determinato un efficace sollievo dal dolore in entrambi i gruppi di pazienti. In particolare, negli anziani anche le misure relative al sonno e alla qualità della vita

erano nettamente migliorate (Fig. 5). Relativamente alla tollerabilità, solo l'8,4% degli anziani hanno manifestato reazioni avverse al farmaco, più frequentemente nausea (2,7% dei pazienti) e capogiri (1,5%).

### **Tapentadololo nel trattamento del LBP**

L'efficacia e la sicurezza di tapentadololo PR sono state ampiamente testate in pazienti con LBP, sia in studi controllati che di pratica clinica<sup>72</sup>. Tra le numerose evidenze, sono da ricordare i risultati di uno studio condotto su pazienti affetti da lombalgia cronica severa con una componente neuropatica randomizzati al trattamento con tapentadololo (50 mg di tapentadololo PR due volte al giorno) o con ossicodone/naloxone (10/5 mg due volte al giorno). La titolazione del dosaggio è avvenuta in un intervallo di 21 giorni e, con un periodo di mantenimento di 9 settimane a dosaggio pieno (dosaggi medi: 378,8 mg/die per tapentadololo vs 75,3 mg/die ossicodone) (durata dello studio totale: 12 settimane)<sup>73</sup>. Per l'*endpoint* primario di efficacia (variazione dell'intensità del dolore dal basale alla valutazione finale), tapentadololo PR si è dimostrato superiore a ossicodone/naloxone (P < 0,003). Il punteggio del dolore neuropatico, valutato mediante i sistemi di *scoring pain* DETECT, ha mostrato una riduzione significativamente maggiore con tapentadololo PR rispetto a ossicodone/naloxone PR (p ≤ 0,005). Sulla base di questi risultati, gli autori hanno concluso che tapentadololo PR può essere considerato un'opzione di prima linea per il trattamento della lombalgia cronica grave con una componente di dolore neuropatico<sup>73</sup>. Per quanto riguarda il tema del recupero funzionale, tapentadololo ha dimostrato in numerosi studi, anche di confronto con altri analgesici oppiacei, un miglioramento in tutte le dimensioni considerate per la valutazione della QoL, che



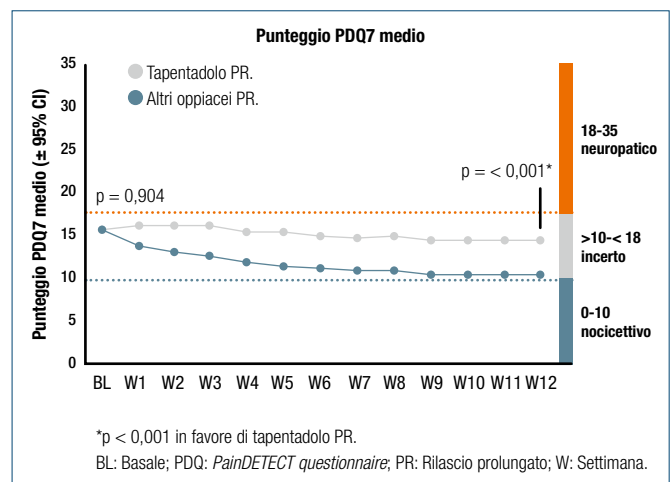
**Figura 5.** Modificazioni nell'intensità del dolore e nelle alterazioni della qualità del sonno e della qualità di vita correlate al dolore durante il periodo di osservazione (da Schwittay et al., 2020, mod.)<sup>71</sup>.

si traducono in un risvolto positivo sul recupero funzionale, sul sonno<sup>74</sup> e, più in generale, sui vari item determinanti la qualità di vita<sup>73</sup>.

A questo proposito, un recentissimo studio di pratica clinica quotidiana (RWE) su pazienti con LBP cronico conferma l'efficacia di tapentadolo rispetto ad oppiacei classici (morfina, idromorfone, ossicodone, ossicodone/naloxone), in termini non solo di efficacia analgica e di riduzione della componente neuropatica (Fig. 6), ma anche di diminuzione della disabilità causata dal dolore, con miglioramento della qualità del sonno e della vita<sup>75</sup>. Per quanto riguarda il profilo di tollerabilità, dopo 12 settimane di trattamento, il 76,4% dei pazienti trattati tapentadolo ha mostrato una funzione intestinale (BFI) nella norma rispetto al gruppo trattato con oppiacei classici, in cui la funzione intestinale era alterata nel 73,7% dei pazienti (Fig. 7)<sup>75</sup>. Quindi, il tapentadolo diventa un'arma molto importante per il trattamento farmacologico della lombalgia, posto che non si riscontri una causa specifica del quadro clinico che necessiti di intervento chirurgico. Tale trattamento deve essere sempre preceduto o associato al trattamento riabilitativo e alla "rassicurazione psicologica", come sottolineato dalle linee-guida internazionali.

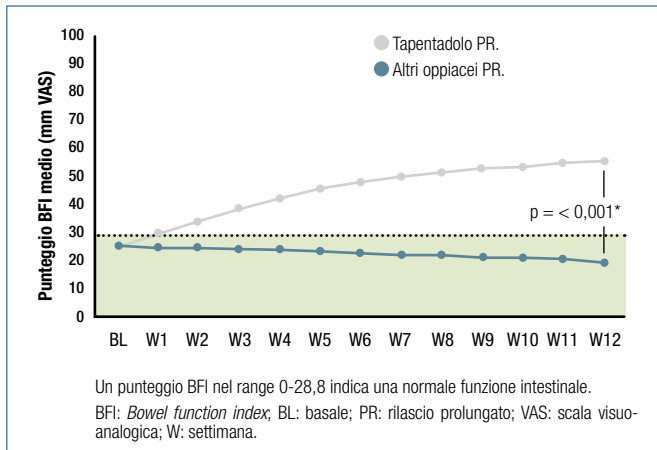
## Conclusioni

- Il dolore cronico non oncologico, di cui in ambito ortopedico LBP e il dolore associato a OA sono i più rappresentativi, a dispetto della sua elevata incidenza e del suo



**Figura 6.** Modificazioni nella fenomenologia del dolore (punteggio PDQ7 medio) durante il periodo di osservazione (da Überall et al., 2022, mod.)<sup>75</sup>.

- gravoso impatto sociosanitario, è tuttora una condizione trattata in maniera non sempre ottimale dai medici.
- Nella maggior parte dei casi si tratta di dolore cronico muscoloscheletrico può coesistere un dolore di natura neuropatica o mista. La cronicizzazione del dolore, che da acuto diventa persistente, è un processo molto complesso, legato a uno squilibrio fra amplificazione e inibizione del dolore, con fenomeni di sensibilizzazione centrale e periferica.



**Figura 7.** Modificazioni della funzione intestinale durante il periodo di osservazione (da Überall et al., 2022, mod.)<sup>75</sup>.

- Il primo *step* dell'approccio a LBP e al dolore associato a OA, propedeutico alla pianificazione del percorso diagnostico e del successivo trattamento, è la caratterizzazione del dolore, con l'obiettivo di una gestione adeguata, secondo una prospettiva di trattamento multimodale.
- All'interno di un approccio multimodale per il trattamento del dolore cronico severo, gli oppiacei sono un'opzione da utilizzare, con le specifiche relative alla selezione del paziente in adeguatezza terapeutica, nei casi di dolore cronico moderato-severo non responsivo al trattamento con paracetamolo e/o FANS (secondo scalino NRS da 5-6), non tollerato, o nel caso in cui i pazienti presentino controindicazioni all'utilizzo degli antinfiammatori non steroidei.
- Tapentadolo, oppiaceo atipico caratterizzato da un duplice meccanismo d'azione MOR/NRI, interviene sulla componente sia nocicettiva sia neuropatica, determinando analgesia e recupero funzionale, con un buon profilo di tollerabilità.
- Il tapentadolo è caratterizzato da una maggiore tollerabilità gastrointestinale rispetto ad altri oppiacei classici (ossicodone/naloxone) e da un basso rischio di interazioni farmacologiche. Questo comporta una maggiore aderenza alla terapia e permette di raggiungere nel tempo il dosaggio opportuno del farmaco al fine di ridurre significativamente il dolore nel singolo paziente.

## Bibliografia

<sup>1</sup> Turk DC, Patel KV. Epidemiology and economics of chronic and recurrent pain. In: Lynch ME, Craig KD, Peng PW (eds). Clinical pain management: a practical guide. 2nd ed. Wiley Blackwell 2022, pp. 6-24.

<sup>2</sup> Goldberg DS, McGee SJ. Pain as a global public health priority. BMC Public Health 2011;11:770. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-11-770>

<sup>3</sup> Langley PC. The prevalence, correlates and treatment of pain in the European Union. Curr Med Res Opin 2011;272:463-480. <https://doi.org/10.1185/03007995.2010.542136>

<sup>4</sup> Del Giorno R, Frumento P, Varrassi G, et al. Assessment of chronic pain and access to pain therapy: a cross-sectional population-based study. J Pain Res 2017;10:2577-2584. <https://doi.org/10.2147/JPR.S136292>

<sup>5</sup> Raftery MN, Ryan P, Normand C, et al. The economic cost of chronic noncancer pain in Ireland: results from the PRIME study, part 2. J Pain 2012;13:139-145. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2011.10.004>

<sup>6</sup> Marsico A, Atzeni F, Piroddi A, et al. Costs of pain in rheumatology. Reumatismo 2014;66:103-107. <https://doi.org/10.4081/reumatismo.2014.771>

<sup>7</sup> Cheatle MD. Biopsychosocial approach to assessing and managing patients with chronic pain. Med Clin North Am 2016;100:43-53. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2015.08.007>

<sup>8</sup> Perazzo P, Albano G, Crespi T, et al. Management of pre-surgical pain in orthopaedics. Drugs in Context 2020;9:2020-6-4. <https://doi.org/10.7573/dic.2020-6-4>

<sup>9</sup> Cohen SP, Vase L, Hooten WM. Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances. Lancet 2021;397:2082-2097. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00393-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00393-7)

<sup>10</sup> Zhang W, Doherty M, Leeb BF, et al. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of hand osteoarthritis: report of a task force of ESCISIT. Ann Rheum Dis 2009;68:8-17. <https://doi.org/10.1136/ard.2007.084772>

<sup>11</sup> Treede RD, Rief W, Barke A, et al. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). Pain 2019;160:19-27. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001384>

<sup>12</sup> Shraim MA, Massé-Alarie H, Hall LM, Hodges PW. Systematic review and synthesis of mechanism-based classification systems for pain experienced in the musculoskeletal system. Clin J Pain 2020;36:793-812. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000860>

<sup>13</sup> Tauben D, Stacey BR. Evaluation of chronic non-cancer pain in adults. In: Post TW, ed. UpToDate. UpToDate; 2022. <https://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-chronic-non-cancer-pain-in-adults>

<sup>14</sup> IASP. Pain terms and definition. <https://www.iasp-pain.org/Taxonomy>

<sup>15</sup> Freynhagen R, Rey R, Argoff C. When to consider "mixed pain"? The right questions can make a difference! Curr Med Res Opin 2020;36:2037-2046. <https://doi.org/10.1080/03007995.2020.1832058>

<sup>16</sup> Bonezzi C, Fornasari D, Cricelli C, et al. Not all pain is created equal: basic definitions and diagnostic work-up. Pain Ther

- 2020;9(Suppl 1):1-15. <https://doi.org/10.1007/s40122-020-00217-w>
- 17 Shraim MA, Sluka KA, Sterling M, et al. Features and methods to discriminate between mechanism-based categories of pain experienced in the musculoskeletal system: a Delphi expert consensus study. *Pain* 2022 Jan 19. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002577>
  - 18 Romualdi P, Grilli M, Canonico PL, et al. Pharmacological rationale for tapentadol therapy: a review of new evidence. *J Pain Res* 2019;12:1513-1520. <https://doi.org/10.2147/JPR.S190160>
  - 19 Arendt-Nielsen L, Morlion B, Perrot S, et al. Assessment and manifestation of central sensitisation across different chronic pain conditions. *Eur J Pain* 2018;22:216-241. <https://doi.org/10.1002/ejp.1140>
  - 20 Pozek JP, Beausang D, Baratta JL, et al. The acute to chronic pain transition: can chronic pain be prevented? *Med Clin North Am* 2016;100:17-30. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2015.08.005>
  - 21 Abramoff B, Caldera FE. Osteoarthritis: pathology, diagnosis, and treatment options. *Med Clin North Am* 2020;104:293-311. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2019.10.007>
  - 22 James Spencer L, Abate D, Abate Kalkidan H, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 Diseases and Injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018;392:1789-1858. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32279-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32279-7)
  - 23 Hunter David J, Schofield D, Emily C. The individual and socioeconomic impact of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2014;10:437-441. <https://doi.org/10.1038/nr-rheum.2014.44>
  - 24 Murphy Louise B, Cisternas Miriam G, Pasta David J, et al. Medical expenditures and earnings losses among US adults with arthritis in 2013. *Arthritis Care Res* 2018;70:869-876. <https://doi.org/10.1002/acr.23425>
  - 25 Hawker GA, Stewart L, French MR, et al. Understanding the pain experience in hip and knee osteoarthritis - an OARSI/OMERACT initiative. *Osteoarthr Cartil* 2008;16:415-422. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2007.12.017>
  - 26 Neogi T. The epidemiology and impact of pain in osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil* 2013;21:1145-1153. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2013.03.018>
  - 27 Doherty M, Abhishek A. Clinical manifestations and diagnosis of osteoarthritis. In: Post TW, ed. *UpToDate*. UpToDate 2022. <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-osteoarthritis>
  - 28 Altman R, Asch E, Bloch D, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum* 1986;29:1039-1049. <https://doi.org/10.1002/art.1780290816>
  - 29 Vlaeyen JWS, Maher CG, Wiech K, et al. Low back pain. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4:52. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0052-1>
  - 30 Koes BW, van Tulder M, Lin CW, et al. An updated overview of clinical guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care. *Eur Spine J* 2010;19:2075-2094 <https://doi.org/10.1007/s00586-010-1502-y>
  - 31 Shemory ST, Pfefferle KJ, Gradisar IM. Modifiable risk factors in patients with low back pain. *Orthopedics* 2016;39:e413-416. <https://doi.org/10.3928/01477447-20160404-02>
  - 32 Urits I, Burshtein A, Sharma M, et al. Low back pain, a comprehensive review: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Curr Pain Headache Rep* 2019;23:23. <https://doi.org/10.1007/s11916-019-0757-1>
  - 33 Fardon DF, Williams AL, Dohring EJ, et al. Lumbar disc nomenclature: version 2.0: Recommendations of the combined task forces of the North American Spine Society, the American Society of Spine Radiology and the American Society of Neuroradiology. *Spine J* 2014;14:2525-2545. <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2014.04.022>
  - 34 Járomi M, Szilágyi B, Velényi A, et al. Assessment of health-related quality of life and patient's knowledge in chronic non-specific low back pain. *BMC Public Health* 2021;21(Suppl 1):1479. <https://doi.org/10.1186/s12889-020-09506-7>
  - 35 Agnus Tom A, Rajkumar E, John R, et al. Determinants of quality of life in individuals with chronic low back pain: a systematic review. *Health Psychol Behav Med* 2022;10:124-144. <https://doi.org/10.1080/21642850.2021.2022487>
  - 36 Hoy D, Bain C, Williams G, et al. A systematic review of the global prevalence of low back pain. *Arthritis Rheum* 2012;64:2028-2037. <https://doi.org/10.1002/art.34347>
  - 37 Cuomo A, Bimonte S, Forte CA, et al. Multimodal approaches and tailored therapies for pain management: the trolley analgesic model. *J Pain Res* 2019;12:711-714. <https://doi.org/10.2147/JPR.S178910>
  - 38 Bonezzi C, Fornasari D, Cricelli C, et al. Pharmacological management of adults with chronic non-cancer pain in general practice. *Pain Ther* 2020;9(Suppl 1):17-28. <https://doi.org/10.1007/s40122-020-00218-9>
  - 39 Niv D, Devor M. Chronic pain as a disease in its own right. *Pain Pract* 2004;4:179-181. <https://doi.org/10.1111/j.1533-2500.2004.04301.x>
  - 40 Raffaeli W, Arnaudo E. Pain as a disease: an overview. *J Pain Res* 2017;10:2003-2008. <https://doi.org/10.2147/JPR.S138864>
  - 41 Finco G, Evangelista M, Sardo S. Basic guide to chronic pain assessment: from neurophysiology to bedside. *Minerva Anestesiol* 2020;86:1321-1330. <https://doi.org/10.23736/S0375-9393.20.14573-5>
  - 42 Miceli L, Bednarova R, Cuomo A, et al. Prescribing opioids to patients with chronic pain: translation of the Opioid Risk Tool into Italian. *Minerva Anestesiol* 2020;86:693-695. <https://doi.org/10.23736/S0375-9393.20.14312-8>
  - 43 Bushnell MC, Ceko M, Low LA. Cognitive and emotional con-

- trol of pain and its disruption in chronic pain. *Nat Rev Neurosci* 2013;14:502-511. <https://doi.org/10.1038/nrn3516>
- 44 Coluzzi F, Fornasari D, Pergolizzi J, et al. From acute to chronic pain: tapentadol in the progressive stages of this disease entity. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017;21:1672-1683.
- 45 Cuomo A, Cascella M, Vittori A, et al. Chronic low back pain as a biopsychosocial disease: time to change our point of view. *J Anesth Analg Crit Care* 2021;1:7. <https://doi.org/10.1186/s44158-021-00010-x>
- 46 Centre for Effective Practice. Management of chronic non-cancer pain. [https://tools.cep.health/wp-content/uploads/2019/10/CEP\\_CNCP\\_Updated2018.pdf](https://tools.cep.health/wp-content/uploads/2019/10/CEP_CNCP_Updated2018.pdf)
- 47 US Department of Health and Human Services. Pain Management Best Practices Inter-Agency Task Force report: updates, gaps, inconsistencies, and recommendations. May, 2019. <https://www.hhs.gov/sites/default/files/pmtf-final-report-2019-05-23.pdf>
- 48 ACPA-Stanford Resource Guide To Chronic Pain Management. An integrated guide to medical, interventional, behavioral, pharmacologic and rehabilitation therapies. 2021 edition. <https://med.stanford.edu/content/dam/sm/pain/documents/ACPA-Stanford-Resource-Guide-to-Chronic-Pain-Management-2021-Edition-4-18-21-.pdf>
- 49 Tauben D, Stacey BR. Approach to the management of chronic non-cancer pain in adults. In: Post TW, ed. *UpToDate*. UpToDate 2022. <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-management-of-chronic-non-cancer-pain-in-adults>
- 50 Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, et al.; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Noninvasive Treatments for acute, subacute, and chronic low back pain: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2017;166:514-530. <https://doi.org/10.7326/M16-2367>
- 51 Tauben D, Stacey BR. Pharmacologic management of chronic non-cancer pain in adults. In: Post TW, ed. *UpToDate*. UpToDate 2022. <https://www.uptodate.com/contents/pharmacologic-management-of-chronic-non-cancer-pain-in-adults>
- 52 Schwan J, Sclafani J, Tawfik VL. Chronic pain management in the elderly. *Anesthesiol Clin* 2019;37:547-560. <https://doi.org/10.1016/j.anclin.2019.04.012>
- 53 O'Neill TW, Felson DT. Mechanisms of Osteoarthritis (OA) Pain. *Curr Osteoporos Rep* 2018;16:611-616. <https://doi.org/10.1007/s11914-018-0477-1>
- 54 Li W, Gong Y, Liu J, Guo Y, Tang H, Qin S, Zhao Y, Wang S, Xu Z, Chen B. Peripheral and Central Pathological Mechanisms of Chronic Low Back Pain: A Narrative Review. *J Pain Res* 2021;14:1483-1494. <https://doi.org/10.2147/JPR.S306280>
- 55 Yabuki S, Ip AKK, Tam CK, et al. Evidence-based recommendations on the pharmacological management of osteoarthritis and chronic low back pain: an Asian consensus. *Asian J Anesthesiol* 2019;57:37-54. [https://doi.org/10.6859/aja.201906\\_57\(2\).0003](https://doi.org/10.6859/aja.201906_57(2).0003)
- 56 Machado GC, Maher CG, Ferreira PH, et al. Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *BMJ* 2015;350:h1225. <https://doi.org/10.1136/bmj.h1225>
- 57 Ciprini P, Redi B, Piacentini F, et al. Opiate: mainstay in the treatment of osteoarticular pain. *GIOT* 2021;47:252-259. <https://doi.org/10.32050/0390-0134-343>
- 58 Kress HG. Tapentadol and its two mechanisms of action: is there a new pharmacological class of centrally-acting analgesics on the horizon? *Eur J Pain* 2010;14:781-783. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2010.06.017>
- 59 Deeks ED. Tapentadol prolonged release: a review in pain management. *Drugs* 2018;78:1805-1816. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-1007-2>
- 60 Zajączkowska R, Przewłocka B, Kocot-Kępska M, et al. Tapentadol - A representative of a new class of MOR-NRI analgesics. *Pharmacol Rep* 2018;70:812-820. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2018.01.005>
- 61 Tzschentke TM, Christoph T, Kögel B, et al. (-)-(1R,2R)-3-(3-dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol hydrochloride (tapentadol HCl): a novel mu-opioid receptor agonist/norepinephrine reuptake inhibitor with broad-spectrum analgesic properties. *J Pharmacol Exp Ther* 2007;323:265-276. <https://doi.org/10.1124/jpet.107.126052>
- 62 Polati E, Canonico PL, Schweiger V, et al. Tapentadol: an overview of the safety profile. *J Pain Res* 2019;12:1569-1576. <https://doi.org/10.2147/JPR.S190154>
- 63 Meneghini V, Cuccurazzu B, Bortolotto V, et al. The noradrenergic component in tapentadol action counteracts  $\mu$ -opioid receptor-mediated adverse effects on adult neurogenesis. *Mol Pharmacol* 2014;85:658-670. <https://doi.org/10.1124/mol.113.091520>
- 64 Mercadante S. Opioid metabolism and clinical aspects. *Eur J Pharmacol* 2015;769:71-78. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.10.049>
- 65 National Institute for Health and Care Excellence. Managing low back pain and sciatica. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2021.
- 66 North American Spine Society. Evidence-based clinical guidelines for multidisciplinary spine care: diagnosis & treatment of low back pain. Burr Ridge (IL): NASS 2020.
- 67 Linea guida Consiglio Sanitario Regionale. Mal di schiena - Linee guida diagnostico terapeutiche e raccomandazioni per la costruzione di percorsi assistenziali. Regione Toscana, 2015.
- 68 Häuser W, Morlion B, Vowles KE, et al. European\* clinical practice recommendations on opioids for chronic noncancer pain - Part 1: role of opioids in the management of chronic noncancer pain. *Eur J Pain* 2021;25:949-968. <https://doi.org/10.1002/ejp.1736>
- 69 Chenot JF, Greitemann B, Kladny B, et al. Non-specific Low-back pain. Clinical Practical Guideline. *Deutsches Ärzteblatt International*. *Dtsch Arztebl Int* 2017;114:883-890. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2017.0883>

- <sup>70</sup> Steigerwald I, Müller M, Kujawa J, et al. Effectiveness and safety of tapentadol prolonged release with tapentadol immediate release on-demand for the management of severe, chronic osteoarthritis-related knee pain: results of an open-label, phase 3b study. *J Pain Res* 2012;5:121-138. <https://doi.org/10.2147/JPR.S30540>
- <sup>71</sup> Schwittay A, Sohns M, Heckes B, et al. Tapentadol prolonged release for severe chronic osteoarthritis pain in the elderly-a subgroup analysis of routine clinical practice data. *Pain Res Manag* 2020;2020:5759265. <https://doi.org/10.1155/2020/5759265>
- <sup>72</sup> Coluzzi F, Polati E, Freo U, et al. Tapentadol: an effective option for the treatment of back pain. *J Pain Res* 2019;12:1521-1528. <https://doi.org/10.2147/JPR.S190176>
- <sup>73</sup> Baron R, Likar R, Martin-Mola E, et al. Effectiveness of tapentadol prolonged release (PR) compared with oxycodone/naloxone PR for the management of severe chronic low back pain with a neuropathic component: a randomized, controlled, open-label, phase 3b/4 study. *Pain Pract* 2016;16:580-599. <https://doi.org/10.1111/papr.12308>
- <sup>74</sup> Panella L, Rinonapoli G, Coaccioli S. Where should analgesia lead to? Quality of life and functional recovery with tapentadol. *J Pain Res* 2019;12:1561-1567. <https://doi.org/10.2147/JPR.S190158>
- <sup>75</sup> Überall MA, Elling C, Eibl C, et al. Tapentadol prolonged release in patients with chronic low back pain: real-world data from the German Pain eRegistry. *Pain Manag* 2022;12:211-227. <https://doi.org/10.2217/pmt-2021-0058>