

GIMBE® Gruppo Italiano per la Medicina Basata sulle Evidenze
 Evidence-based Medicine Le opportunità di un linguaggio comune 3ª ed.
 Evidence-Based Medicine Italian Group

Workshop
 Como, 1-2 aprile 2006

Sezione di Como

Workshop Clinici Interattivi (3)
FANS, coxib e oppiacei: il trattamento del dolore tra prove di efficacia ed effetti collaterali

Daniele Luraschi
 Maurizio Ferretto

GIMBE® © 1996-2006

Scenario Clinico

- La signora Beatrice è un'insegnante in pensione di 84 anni in discrete condizioni generali. Abita da sola con un gatto, in un condominio al 2° piano con ascensore. Il figlio, sposato, vive a due ore d'auto
- Ha storia ventennale di coxartrosi trattata con cicli terapie fisiche alternate a cicli di FANS tradizionali (ibuprofene, piroxicam e diclofenac). I benefici (sia funzionali, sia sul dolore) sono stati discreti, ma per periodi di tempo limitati
- Ha tollerato abbastanza bene i FANS: occasionali dispepsie, senza episodi di ulcera peptica sintomatica.

GIMBE® © 1996-2006

Scenario Clinico

- Alla fine degli anni '80 la situazione della sua coxartrosi bilaterale peggiora: la risposta ai FANS è minore e per periodi più limitati; la funzionalità delle sue articolazioni condiziona molto la sua qualità di vita.
- Consulta un ortopedico che propone un intervento di protesi bilaterale dell'anca, poi eseguiti nel 1987 a dx e nel 1991 a sin.
- La signora, piuttosto tonica e coraggiosa, con una soglia del dolore discretamente elevata, affronta i due periodi di fisioterapia e riprende a camminare discretamente già dal 1992.

GIMBE® © 1996-2006

Scenario Clinico

- I dolori alle anche, lievi ed occasionali, vengono ben controllati dal paracetamolo (500 mg due volte al dì per 5-10 gg) alternato alla nimesulide (100 mg due volte al dì per 5-10 gg). Si rende necessaria l'assunzione dei farmaci circa una volta ogni tre-quattro settimane.
- Il miglioramento del tono generale e una vita abbastanza attiva - la signora Beatrice va regolarmente al mare - le permettono di gestire bene anche l'artrosi alla colonna e alle spalle.
- Dal punto di vista internistico, nessun problema particolare.

GIMBE® © 1996-2006

3. Dolore

1. In una paziente con osteoartrosi ritieni appropriata la prescrizione di FANS

1. Al bisogno, per sedare il dolore
2. A cicli periodici, per modificare la storia naturale della malattia

GIMBE® © 1996-2006

clinical evidence

Osteoarthritis
 Search date November 2002
 David Scott, Claire Smith, Stefan Lohmancier, and Jiri Chard

GIMBE® © 1996-2006

clinical evidence

Osteoarthritis
 Search date November 2002
 David Scott, Claire Smith, Stefan Lohmander, and Jiri Chard

Beneficial

Hip replacement	1579
Knee replacement.	1580
Oral non-steroidal anti-inflammatory drugs (short term pain relief)	1570
Simple oral analgesics (short term pain relief)	1569
Topical agents (short term pain relief)	1573

GIMBE® © 1996-2006

clinical evidence

Osteoarthritis
 Search date November 2002
 David Scott, Claire Smith, Stefan Lohmander, and Jiri Chard

- **Oral non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) (short term pain relief)** Systematic reviews have found that NSAIDs reduce short term pain in osteoarthritis compared with placebo. NSAIDs are associated with an increased risk of gastrointestinal haemorrhage. RCTs provided insufficient evidence to compare the effects of oral versus topical NSAIDs. RCTs found no good evidence that simple analgesics, such as paracetamol (acetaminophen), are significantly different from NSAIDs in pain relief. Concerns exist relating to trial quality and commercial bias.

GIMBE® © 1996-2006

4. Dolore

2. Relativamente ai FANS, quali delle seguenti affermazioni ritieni corretta

1. Hanno efficacia sovrapponibile a dosaggi equivalenti.
2. Hanno differente rischio di gastrolesività
3. Entrambe
4. Nessuna delle due

GIMBE® © 1996-2006

clinical evidence

Non-steroidal anti-inflammatory drugs
 Search date December 2004
 Peter C Gøtzsche

GIMBE® © 1996-2006

clinical evidence

QUESTION Are there any important differences between available non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)?

OPTION DIFFERENCES BETWEEN AVAILABLE NSAIDS

Systematic reviews found no important differences in efficacy between different NSAIDs for the symptoms of musculoskeletal disorders.

GIMBE® © 1996-2006

Hernandez-Diaz S, Rodriguez LA.

Association between NSAIDs and upper gastrointestinal tract bleeding-perforation. An overview of epidemiologic studies published in the 1990s

Arch Intern Med 2000;160:2093-9

GIMBE® © 1996-2006

Table 3. Pooled Relative Risks (RRs) for UGIB for Reported Risk Factors for Studies From 1990 to 1999*

Factors	No. of Studies	P†	RR (95% CI)
Prior ulcer			
No history of ulcer	6	Reference	Reference
History of ulcer	6	.92	5.9 (5.2-6.7)
Complicated history of ulcer‡	3	.25	15.4 (12.6-18.9)
Age, y			
25-49	5	Reference	Reference
50-59	3	.09	1.8 (1.5-2.1)
60-69	4	.001	2.4 (2.2-2.7)
70-80	3	.047	4.5 (4.0-4.9)
> 80	2	< .001	9.2 (7.6-11.1)
Sex			
Women	5	Reference	Reference
Men	5	< .001	2.1 (1.9-2.3)

Hernandez-Diaz S, et al. Arch Intern Med 2000

GIMBE® © 1996-2006

- Ibuprofen was associated with the lowest risk, followed by diclofenac, sulindac, naproxen sodium, indomethacin, and ketoprofen.

- Piroxicam had a higher RR, although apazone was the only NSAID with an RR greater than 10.5

- In the analysis stratified by daily dose, all individual NSAIDs were associated with an RR between 2 and 4 when administrated at low-medium doses, except piroxicam, with an RR of 5.6.

- All individual NSAIDs presented a greater risk with increasing dose.

Hernandez-Diaz S, et al. Arch Intern Med 2000

GIMBE® © 1996-2006

Table 5. Pooled Relative Risks (RRs) for UGIB for Users of Individual NSAIDs Compared With Nonusers for Studies From 1990 to 1999*

Individual NSAID†	No. of Studies	P‡	RR (95% CI)
Apazone			
Overall	2	.72	27.8 (12.6-62.9)
Diclofenac			
Overall	11	< .001	3.2 (2.9-3.5)
Low-medium dose§	3	.29	3.1 (2.9-4.7)
High dose	3	.92	3.6 (2.3-5.9)
Ibuprofen			
Overall	9	.004	1.9 (1.6-2.2)
Low-medium dose§	3	.42	2.1 (1.6-2.7)
High dose	3	.71	5.5 (3.9-10.0)
Indomethacin			
Overall	10	.007	4.6 (3.9-5.5)
Low-medium dose§	3	.53	3.0 (2.2-4.2)
High dose	3	.19	6.5 (4.8-8.6)
Ketoprofen			
Overall	6	.06	4.6 (3.3-6.4)
Naproxen sodium			
Overall	12	.07	4.0 (3.5-4.6)
Low-medium dose§	4	.78	3.5 (2.9-4.3)
High dose	4	.42	3.1 (2.9-4.9)
Piroxicam			
Overall	12	< .001	6.3 (5.5-7.2)
Low-medium dose§	3	< .001	5.6 (4.7-6.7)
High dose	2	.01	6.2 (4.4-8.7)
Sulindac			
Overall	6	.68	3.6 (2.8-4.7)

Hernandez-Diaz S, et Arch Intern Med 2000

GIMBE® © 1996

Scenario Clinico

- Improvvisamente, nell'Agosto del 1999, in assenza di alcun trauma efficiente, la signora Beatrice inizia a lamentare un dolore ingravescente in sede inguinale sinistra con assoluta impotenza funzionale dell'articolazione dell'anca seguito dalla comparsa di febbre elevata fino a 40,5°C.

- Una Rx eseguita d'urgenza dimostra ampia rarefazione della cavità acetabolare sinistra compatibile con processo settico in atto.

- Esami di laboratorio: VES 77, PCR 17,2 GB 18,7 mmc

GIMBE® © 1996-2006

Scenario Clinico

- La signora Beatrice viene ricoverata in UO di ortopedia e trattata con diversi antibiotici (cefalosporine, aminoglicosidi, teicoplanina).

- Considerata la mancata risposta terapeutica e la ripetuta negatività degli esami culturali, gli ortopedici decidono di rimuovere la protesi sinistra.

- Dopo 20 giorni dall'intervento, viene trasferita nel reparto di lungodegenza, allettata, con il femore disarticolato dal bacino ed in terapia continuativa con levofloxacina 500 mg/die

GIMBE® © 1996-2006

Scenario Clinico

- Nonostante alcune piaghe da decubito, dopo alcune settimane la febricola scompare, gli indici di flogosi rientrano (VES 32, PCR 0.7) e la radiografia mostra una risoluzione del quadro infiammatorio.

- Tuttavia, in seguito alla lunga immobilizzazione, il dolore è divenuto più intenso e meno responsivo agli analgesici.

- La paziente inizia codeina associata a paracetamolo (1cp 30/500 ogni 12 ore per os): il farmaco, inizialmente mal tollerato per nausea e sonnolenza, verrà poi usato per brevi cicli al bisogno.

GIMBE® © 1996-2006

Scenario Clinico

- Nel Marzo del 2000 l'ortopedico giudica possibile un intervento di ri-artroprotesizzazione dell'anca sinistra e la paziente accetta questa possibilità.
- Un nuovo percorso riabilitativo in struttura specialistica permette alla signora Beatrice di iniziare a muoversi con deambulatore; guariscono i decubiti e viene dimessa a metà maggio in discrete condizioni generali, con parziale autosufficienza.

GIMBE® © 1996-2006

Scenario Clinico

- All'interno dello spazio domestico riesce a muoversi discretamente con stampelle, ma la catena degli eventi e l'avanzare degli anni hanno indebolito la sua fibra e la sintomatologia dolorosa, agli arti inferiori e al bacino, risulta sempre più difficile da controllare.
- Vengono saggiati diversi analgesici con "alterne fortune", sia rispetto alla loro efficacia, sia agli effetti collaterali

GIMBE® © 1996-2006

Scenario Clinico

- I FANS tradizionali (nimesulide, diclofenac, piroxicam, ibuprofene, naprossene, meloxicam) risultano poco efficaci e mal tollerati (bruciore epigastrico non controllato dalla somministrazione di inibitori della pompa protonica).
- Il rofecoxib (25 mg/die a cicli di 10 gg) ed il celecoxib (200 mg/die a cicli di 15-20 gg) - sono ben tollerati, ma scarsamente efficaci sul dolore.

GIMBE® © 1996-2006

4. Dolore

3. Ritieni appropriata la prescrizione dei coxib in questa fase della malattia?

1. Sì
2. Sì, ma il dosaggio è insufficiente
3. No

GIMBE® © 1996-2006

Scenario Clinico

- L'associazione codeina-paracetamolo (1c 500/30 bis in die) controlla discretamente il dolore, ma provoca nausea alla paziente.
- Il tramadolo (1c SR100 ogni 12 ore) risulta discretamente efficace, ma viene sospeso dopo pochi giorni per la comparsa di confusione mentale ed agitazione psicomotoria.

GIMBE® © 1996-2006

4. Dolore

4. Gli effetti collaterali del tramadolo potevano essere evitati con una opportuna titolazione?

1. Sì
2. No

GIMBE® © 1996-2006

Scenario Clinico

- Negli anni successivi, oltre l'avanzare dell'età, complicano il quadro:
 - giugno 2003: uno zoster al nervo sciatico della gamba dx con residua nevralgia postherpetica, che motiva la prescrizione di gabapentin 300 mg/die
 - aprile 2004: durante periodo di vacanza al mare la signora Beatrice viene investita da un'auto mentre attraversava con il deambulatore sulle strisce pedonali (fortunatamente senza gravi conseguenze, tranne lo spavento ed alcune contusioni ed escoriazioni)

Scenario Clinico

- Non ho avuto la percezione che il gabapentin per il dolore neuropatico fosse molto efficace e, in ogni caso, il dosaggio di 300 mg/die non poteva essere aumentato per la comparsa di importante sonnolenza.

4. Dolore

5. In quale, tra le seguenti categorie, collocheresti il gabapentin per il trattamento del dolore neuropatico?

1. Utile
2. Probabilmente utile
3. Da valutare caso per caso
4. Di utilità non determinata
5. Di utilità discutibile
6. Inutile o dannoso

clinical evidence

BMJ
Publishing Group

Postherpetic neuralgia

Search date **December 2004**

David Worcham

GIMBE® © 1996-2006

clinical evidence

TREATING POSTHERPETIC NEURALGIA

Beneficial	
Gabapentin8
Tricyclic antidepressants6
Unknown effectiveness	
Oral opioids (oxycodone, morphine, methadone, tramadol)8
Topical anaesthesia7
Topical counterirritants (capsaicin)7
Likely to be ineffective or harmful	
Dextromethorphan8

Treating postherpetic neuralgia

- **Gabapentin** One systematic review of two RCTs found that gabapentin reduced pain at 8 weeks compared with placebo.

GIMBE® © 1996-2006

Scenario Clinico

- La situazione dolorosa è andata comunque peggiorando: la saltuaria assunzione di nimesulide 100 mg 1x2 alternata a cicli di proglumetacina 300 (1c/die) non danno alcun sollievo alla paziente, che ormai (estate 2004), fatica ad alzarsi dal letto.
- Alla fine del 2004, consultato uno specialista di cure palliative, propongo alla paziente un cerotto transdermico a base di fentanyl.

Scenario Clinico

- La signora Beatrice, fiduciosa nella mia esperienza positiva con il farmaco nel trattamento del dolore oncologico e rassicurata del rimborso da parte del SSN, accetta la proposta terapeutica.
- Inizio con un cerotto da 25 mg ogni tre giorni, per arrivare, in due settimane, ad un cerotto da 50 mg ogni tre gg.

GIMBE® © 1996-2006

Scenario Clinico

- In questa fase iniziale di trattamento l'efficacia analgesica permette alla signora Beatrice di spostarsi con disinvoltura all'interno del suo appartamento e di non dover utilizzare nessun altro prodotto per il controllo del suo dolore.
- Gli effetti collaterali si limitano ad una certa sonnolenza che, peraltro, aiuta a controllare l'ansia della paziente

GIMBE® © 1996-2006

4. Dolore

6. Avresti prescritto il fentanyl in una fase precedente, evitando di "saggiare l'intero prontuario degli analgesici"?

1. No
2. Sì

GIMBE® © 1996-2006

4. Dolore

7. L'uso prolungato del fentanyl può comportare:

1. Attenuazione dell'efficacia terapeutica
2. Progressivo aumento degli effetti collaterali
3. Entrambi gli effetti
4. Nessuno dei due effetti

GIMBE® © 1996-2006